

HBK の臨床使用経験

根岸昌功・楊 振典・増田剛太
東京都立駒込病院感染症科

新しいアミノ配糖体系抗生物質である HBK を 3 例の尿路感染症、2 例の呼吸器感染症に投与して、その有効性と安全性とを検討した。

尿路感染 2 例の原因菌は *E. coli* で、HBK 投与による臨床症状の改善はいずれも速やかで、尿中菌の陰性化も得られた。腎結石のある腎盂腎炎例では原因菌が検出されなかったが、HBK 投与による臨床症状の改善は速やかであった。

一方、呼吸器感染例では、*Streptococcus pneumoniae* による気管支炎では、HBK の投与による原因菌の一時的除菌は得られたものの、臨床症状の改善に乏しく、HBK 単独投与による治療に不安が感じられ、他の抗生剤と HBK との併用療法を検討する必要があると考えられた。

一例に一過性の GPT 値の増加があったほかには、HBK 投与による臨床症状および検査成績における副作用は認められなかった。

Dibekacin (DKB) の誘導体である新しいアミノ配糖体系抗生物質 HBK¹⁾ (Fig. 1) を 5 症例に投与し、その有効性と安全性を検討した。

I. 対象および投与方法

対象は都立駒込病院に入院した患者で、その疾患は尿路感染 3 例（腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 1 例）と呼吸器感染 2 例（気管支炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例）である。マイコプラズマ肺炎例 1 例が男性で他は全て女性で、年齢は 20~69 歳である。起炎菌は腎盂腎炎 1 例と膀胱炎が *E. coli*、気管支炎が *S. pneumoniae*、腎盂腎炎の 1 例が不明であった。HBK の投与方法は筋注投与が 3 例、点滴静注投与が 2 例である。投与量はいずれも 1 日 200 mg を 2 回に分けて投与し、期間は 5 日から 10 日であった (Table 1, 2)。

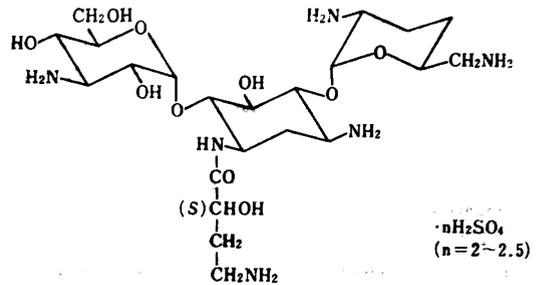
II. 試験成績

各症例についての臨床成績を Table 2 に、HBK 投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示した。次に各症例について述べる。

症例 1 20 歳女性。診断は腎盂腎炎。

昭和 58 年 6 月 6 日より排尿痛、強い腰痛があり、6 月 18 日より戦慄を伴う 39.6°C の発熱が出現し、6 月 20 日 (15 病日) に入院した。基礎疾患、合併症は発見されなかった。尿培養で *E. coli* を 10⁵/ml 以上検出、この菌の薬剤感受性は ABPC(卍), CET(卍), TC(卍) GM(卍) であった。6 月 22 日 (17 病日) より HBK の筋注投与を開始したが、投与 2 日目には頻尿、排尿痛が消失し、3 日目には解熱した。HBK 投与 6 日目の尿培養は陰性で、尿蛋白も陰性化した。HBK は 9 日間

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomycin sulfate

投与したが、臨床上的副作用は認めず、筋注部の疼痛も少なかった。投与前の好中球増多も改善され、血清生化学検査でも HBK 投与による異常変動は認められなかった。

症例 2 51 歳女性。診断は膀胱炎。

昭和 58 年 7 月 1 日、排尿痛あったが発熱、血尿は自覚せず。痛みが続くため 7 月 4 日 (4 病日) に入院した。基礎疾患として鉄欠乏性貧血、過敏性大腸炎があった。7 月 1 日の尿培養で *E. coli* を 10⁵/ml 以上検出、この菌の薬剤感受性は ABPC(卍), CET(卍), TC(卍), GM(卍) であった。同日より HBK の筋注投与を開始した。投与 3 日目には尿培養が陰性化し、排尿痛、頻尿はそれぞれ投与 2 日目、7 日目に消失した。HBK は 7 日間投与したが、臨床像、検査成績とも HBK による副

Table 1 Patient profiles treated with HBK

Case	Age	Sex	Diagnosis	Illness days before the administration of HBK	Underlying disease
1	20	F	Pyelonephritis	17	—
2	51	F	Urinary cystitis	5	Hypersensitivity colitis
3	36	F	Pyelonephritis	9	Renal stone
4	69	F	Bronchitis	33	Rheumatic arthritis
5	46	M	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	7	—

Table 2 Administration and evaluation of HBK

Case	Etiological organism	HBK Dosage			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
		route	mg/day	days			
1	<i>E. coli</i>	I M	200	9	good	eradicated	—
2	<i>E. coli</i>	I M	200	7	good	eradicated	—
3	—	D I	200	8	good	unknown	—
4	<i>S. pneumoniae</i>	I M	200	5	poor	persisted	—
5	—	D I	200	10	unknown	unknown	GPT ↑

Table 3 Laboratory findings before and after administration of HBK

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U/I)	GPT (U/I)	Al-P (IU/I)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	419	13.7	41.5	10700	29	37	79	14	1.0
	A	413	13.1	38.7	8500	25	53	55	13	0.9
2	B	413	9.5	30.5	7900	16	10	52	9	0.6
	A	428	10.7	33.2	7300	27	29	57	9	0.7
3	B	440	12.9	39.5	9000	36	67		14	1.2
	A									
4	B	347	8.6	27.0	10700	19	9	112	12	0.6
	A	374	9.2	30.0	8100	14	8	81	21	0.6
5	B	384	14.3	42.9	8300	22	18	54	18	1.3
	A	507	14.9	44.1	4600	32	42	56	18	1.2

B: Before A: After

作用は認められなかった。

症例 3 36 歳女性。診断は腎盂腎炎。

昭和 59 年 8 月 15 日より腰痛、戦慄を伴う 39.5°C の発熱が出現し、尿の混濁を自覚した。近医で CTM を 3 日間投与されたが発熱は続き、8 月 23 日 (8 病日) に入院した。基礎疾患として 6 年前より腎結石が指摘されている。入院後連日の尿培養でも $10^4/\text{ml}$ 以上検出される菌がなく、血液培養も陰性であり、起因菌は検出されなかった。HBK の経静脈投与を 8 月 23 日 (9 病日) より開始した。HBK 100 mg を 200 ml の生食に溶き、60 分での点滴静注を 8 日間行ったが、投与 3 日目には解熱し、腰痛も消失した。投与 7 日目には尿蛋白

量が減少し、血尿も消失したが、尿中の白血球数は減少しなかった。臨床症状での副作用はなかった。HBK 投与前に、本症例では GOT, GPT, LDH の高値があったが、HBK 投与終了後に来院せず、HBK 投与による検査成績の変動を検討することができなかった。

症例 4 69 歳女性。診断は気管支炎。

昭和 58 年 5 月 18 日より咳嗽、喀痰、咽頭痛、37~39°C の発熱があったが放置していた。しかし、咳嗽、喀痰が激しくなったため 6 月 8 日 (27 病日) に入院した。基礎疾患としては昭和 56 年より慢性関節リウマチがあるが、ステロイド剤は投与されていない。入院時の胸部 X 線写真上、肺炎像はなく、右下肺野に肺紋理の増強が

認められた。膿性粘液性の喀痰であり、培養では *S. pneumoniae* が検出された。この菌の薬剤感受性は PC-G (卅), ABPC(卅), CET(卅) であった。6月14日 (33 病日) より HBK の筋注投与を開始したが、37°C 台、時に 38°C 台の発熱は改善されず、喀痰が投与6日目まで膿性でなくなったものの依然多量であり、胸部のラ音も改善されないため HBK の投与を5日間で中止した。その後 CEX の投与に切り換え、その投与3日目より咳嗽が改善し、喀痰量も減少し、投与7日目に解熱した。HBK 投与期間は短期であったが、臨床および検査成績上の副作用は認められなかった。

症例 5 46 歳男性。診断は肺炎だが、後にマイコプラズマ肺炎と診断した。

昭和 59 年 9 月 11 日より咳嗽、喀痰あり、9 月 12 日より 38°C 台の発熱が続き、9 月 17 日 (7 病日) に入院した。入院時、咳嗽と膿性粘液性の喀痰があり、右胸部に湿性ラ音を聴取した。胸部 X 線写真では右中肺野に肺炎像を認めたが、喀痰の培養では有意な細菌の検出がなかった。入院同日より症例 3 と同じ方法で、HBK の経静脈投与を開始し、10 日間投与した。HBK 投与3日目より解熱し、胸部にラ音を聴取しなくなった。胸部 X 線写真上の肺炎像は投与 10 日目には著明に改善されていた。後に判明したことであるが、本症例は HBK 投与前の寒冷薬反応が 16 倍、マイコプラズマ抗体が HI で 8 倍、その 10 日後の値がそれぞれ 512 倍、32 倍であり、マイコプラズマ肺炎が強く疑われる症例であり、臨床症状の改善はあったが、HBK の臨床効果、細菌学的効果および有用性の判定は不明とした。临床上副作用は認めなかったが、検査成績では、HBK 投与終了翌日に GPT 42 IU/l と軽度の増加があり、投与終了 11 日目には GPT 値が正常範囲内に回復した。

III. 考 按

尿路感染 3 例、呼吸器感染 2 例に HBK を投与して、その効果を検討した。

尿路感染 2 例の原因菌は *E. coli* で、GM に対する感受性はいずれも (卅) であった。いずれの症例とも臨床症状の改善は速やかで、菌の陰性化も得られ、HBK の尿路系への分布、排泄²⁾の良さから期待された良好な結

果であった。腎結石のある腎盂腎炎例では原因菌が検出されず、細菌学的効果が判定できなかったが、臨床症状は速やかに改善された。以上、尿路感染 3 例に対する HBK の効果は満足すべきものであった。

一方、*S. pneumoniae* による気管支炎例では、HBK の投与により一時的に喀痰中の菌検出が陰性化したものの、*Candida albicans* が検出されるようになり、臨床症状の改善も得られなかった。投与抗生剤を HBK から CEX に変更して 3 日目から、臨床症状の改善が得られた。本症例は高齢であり、基礎疾患として RA があるため HBK 単独で治療を続けることに不安を感じた。このような症例では HBK の単独投与ではなく、ABPC など合成ペニシリン剤との併用療法の検討も必要と思われる。HBK 投与後にマイコプラズマ肺炎と判明した例では、臨床症状、胸部 X 線写真上の改善がみられ、HBK 投与による改善であるかの印象を受けた。しかし、マイコプラズマに対する HBK の抗菌力の文献はなく、また、自然経過も否定できず、臨床効果、細菌学的効果とも判定不能とした。

副作用では、症例 5 で GPT の軽度増加があり、HBK 投与終了後に正常域に回復したため、HBK による副作用と判断した。他の症例では臨床症状、検査成績で HBK によると考えられる副作用は認めなかった。

HBK の投与を筋注と点滴静注で行なったが、臨床効果、細菌学的効果とも筋注で充分であり、筋注部の痛みも強くなかった。出血傾向があるなど筋注が不適と考えられる症例、高い血中濃度が必要とされる症例では点滴静注が必要であるが、静注投与を試みた 2 例では強い副作用は認められず、静注投与も安全と考えた。

文 献

- 1) KONDO, S *et al*: Syntheses of 1-N-[(s)-4-amino-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3', 4'-dideoxy kanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 26; 412~415, 1973
- 2) 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (2) HBK. *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984

CLINICAL STUDIES ON HBK

MASAYOSHI NEGISHI, CHENDEN YUNG and GOHTA MASUDA

Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

HBK, a new aminoglycoside antibiotic derived from dibekacin, was administered to three cases with urinary tract infection and two cases with respiratory tract infection. Efficacy and safety of HBK were studied. HBK saved clinical symptoms rapidly in two cases with urinary tract infection caused by *E. coli*. These organisms were disappeared from urine within five days. In a case of pyelonephritis with renal stone, rapid improvement of clinical symptoms was observed by dosage of HBK, but no organism was detected.

On the other hand, in a case with bronchitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, the improvement of clinical symptoms was not satisfactory though the etiological organism was temporally eradicated with HBK alone. A combination therapy with other antibiotics is recommended.

No side effects or abnormal laboratory finding related to HBK were observed except for 1 case with a transient elevation of GPT.