

## HBK に関する臨床的検討

小林 芳夫・原田 契一・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

新しく開発された Aminoglycoside 系抗生剤である HBK を 11 例の患者に 1 回 50~75 mg 1 日 2 回筋注または、1 回 75 mg~100 mg, 1 日 2 回点滴静注投与した。このうち、臨床効果の判定が出来たのは 7 例であった。その内訳は 3 例が呼吸器感染症、2 例が尿路感染症、2 例が白血病にとまなり不明熱例であった。

臨床効果では呼吸器感染症の 3 例中 2 例、尿路感染症 2 例中 1 例および不明熱の 2 例が有効で、計 7 例中 5 例有効、有効率 71.4% であった。

投与方法としては 5 例に 50 mg あるいは 75 mg を 1 日 2 回筋注で、2 例に 75 mg あるいは 100 mg を 1 時間の点滴静注で投与した。

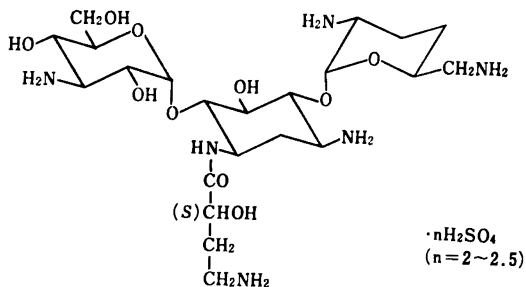
筋注投与で 1 例に注射部位の疼痛を認めたが他に重篤な副作用は認められず、また臨床検査値の一部に異常がみられたが、一過性であった。

即ち、HBK は今後臨床的に期待し得る抗生剤と考えられる成績であった。

HBK は Aminoglycoside 系抗生剤である Dibekacin (DKB) の誘導体である新しい抗生剤で、Fig. 1 のような化学構造式を有する。その特徴としては、1) グラム陽性菌、グラム陰性菌等に広く抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。2) Gentamicin (GM) 耐性菌に有効であり、Tobramycin (TOB), DKB 耐性菌の一部にも有効であり、Amikacin (AMK) 不活化酵素を有する菌にも強い活性を有する。3) ブドウ球菌に対し AMK より強い抗菌力を有する。4) AMK に比べ殺菌作用が強い。5) 急性毒性 (マウス・イヌ)、亜急性毒性 (ラット・イヌ)、慢性毒性 (ラット) の各種毒性試験より、その毒性は DKB とほぼ同等かやや弱い。6) AMK に比べモルモット、ウサギにおける聴覚毒性が弱い、などがあげられる。

今回、このような特徴をふまえて HBK を臨床的に

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

検討する機会を得、その血中濃度、臨床効果、副作用について若干の知見を得たのでその成績を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 血中濃度の測定

臨床効果を検討するために HBK を 50 mg あるいは 75 mg 初回筋注投与した症例 5 例より可能な限り経時的に採血し、血中濃度を bioassay 法により測定した。

## 2. 臨床的検討

昭和 55 年 10 月から昭和 59 年 8 月にかけて、川崎市立川崎病院における入院患者 11 例に HBK を投与した。投与症例全例を Table 1 に示した。投与症例の性別は男性 4 例、女性 7 例であった。年齢は 19 歳から 84 歳で平均年齢は 53 歳であった。

疾患の内訳は、肺炎、急性気管支炎、慢性気管支炎の急性増悪、扁桃炎、マイコプラズマ肺炎、肺結核の各 1 例の呼吸器感染症の計 6 例と、急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 3 例の尿路感染症および白血病にとまなり不明熱 2 例であった。

HBK の投与方法であるが、1 回投与量は 50 mg あるいは 75 mg で、1 日 2 回筋注あるいは 1 回 75 mg あるいは 100 mg を 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し、1 時間で 1 日 2 回点滴静注投与した。

筋注投与例は 8 例、点滴静注投与例は 3 例であった。

投与期間は、筋注投与群は最長 11.5 日最短 3 日、点滴静注投与群では最長 7 日最短 5 日であった。

筋注投与例の症例 1~5 までは血中濃度の測定を行なった。臨床効果の判定は臨床症状、他覚所見、検査所見の改善および、起因菌の判明しているものには菌の消長

Table 1 Clinical Cases Treated with HBK

Case No.	Name	Age	Sex	Infection	Isolated organism	Treatment				Clinical evaluation	Side effects
				Primary diseases		route	mg	times/day	days		
1	N.M.	70	♀	Pneumonia	Normal flora	I.M.	75	2	11.5	good	
2	K.R.	19	♂	Acute bronchitis	Normal flora	I.M.	50	2	5	good	
3	I.K.	63	♂	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Normal flora	I.M.	50	2	5	poor	
4	S.M.	31	♀	Mycoplasmal pneumonia	Normal flora	I.M.	50	2	6.5	not evaluated	
5	I.S.	20	♀	Tonsillitis	Normal flora	I.M.	50	2	5	not evaluated	
6	T.T.	52	♂	Lung tuberculosis	Normal flora	I.M.	75	2	4.5	not evaluated	
7	M.H.	39	♀	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	I.M.	75	2	3	poor	injectional pain elevation of GOT, GPT and LDH
8	M.K.	81	♀	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	I.M.	75	2	7	good	elevation of LDH
9	M.C.	60	♀	Unexplained fever Acute myeloblastic leukemia	—	D. I. V.	75	2	7	good	
10	W.T.	64	♂	Unexplained fever Smouldering leukemia	—	D. I. V.	100	2	7	good	
11	Y.S.	84	♀	Chronic pyelonephritis Cerebral infarction	<i>S. marcescens</i>	D. I. V.	75	2	5	not evaluated	

を考慮して、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

本剤投与によると考えられる副作用の有無を検討するために、臨床的観察を十分に行なった。また末梢血液、肝機能、腎機能検査を投与前後の血液化学的検査で行なった。

## II. 成 績

### 1. 血中濃度

Table 2 に HBK 50 mg あるいは 75 mg 筋注投与時の血中濃度を示した。投与 30 分後の血中濃度は 5 例測定し得たが、50 mg 筋注投与では 3.15  $\mu\text{g/ml}$ ~4.55  $\mu\text{g/ml}$  であった。75 mg 投与では 3.35  $\mu\text{g/ml}$  であった。投与 1 時間後の血中濃度 4 例は、50 mg 投与群では 3.28  $\mu\text{g/ml}$ ~3.62  $\mu\text{g/ml}$  で、75 mg 投与では 4.33  $\mu\text{g/ml}$  であった。筋注 4 時間および 6 時間後の血中濃度はいずれも投与 30 分あるいは 1 時間後より低下していた。

Fig. 2 にこれら 5 例の血中濃度の推移を示したが、血中濃度の peak 値は投与後 30 分ないし 1 時間後にあり

以後は漸減し、その推移は 5 例全例同様のパターンであった。

### 2. 臨床成績

Table 1 に臨床成績を示してあるが、症例ごとに判定の根拠を述べる。

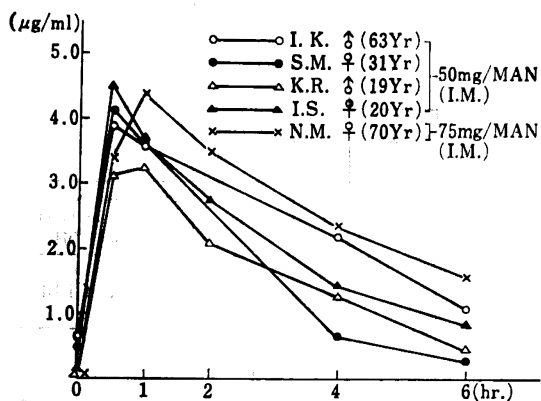
第 1 例の肺炎例は昭和 56 年 11 月 25 日より感冒様症状出現、29 日より咳嗽、喀痰、胸痛および 38°C 台の発熱を認め、11 月 30 日本院における胸部レ線写真にて肺炎と診断、入院加療した。HBK 1 回 75 mg 1 日 2 回筋注投与を同日夜より開始した。11 月 30 日から 12 月 1 日にかけて 37°C 台の微熱が出没し、胸痛を認め、胸部聴診上湿性ラ音聴取した。12 月 2 日より完全解熱、12 月 3 日より胸痛の消失および湿性ラ音も聴取せず 12 月 11 日にて HBK の投与を打ち切った。投与後のレ線写真では陰影は消失し、有効と判定した。しかし、喀痰培養は常在菌叢のため、細菌学的効果は不明であった。

第 2 例は昭和 56 年 1 月 27 日より悪寒、戦慄、発熱、咳嗽、喀痰を認め、1 月 28 日肺炎を疑われて入院

Table 2 Serum Levels of HBK in Man (I.M.)

Case No.	Name	Age	Body Weight (kg)	Dose (mg/man)	Serum Levels ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					1/2	1	2	4	6 hr
1	N.M.	70	48	75	3.35	4.33	3.49	2.26	1.53
2	K.R.	19	78	50	3.15	3.28	2.08	1.27	0.47
3	I.K.	63	60.5	50	3.92	3.60	—	2.18	1.10
4	S.M.	31	42	50	4.24	—	—	0.65	0.30
5	I.S.	20	52.5	50	4.55	3.62	2.76	1.43	0.83

Fig. 2 Serum Levels of HBK in Man



した19歳の男性例である。胸部レ線に異常陰影はなく急性気管支炎と診断、HBK 1回 50 mg を1日2回朝夕筋注投与を同日より開始した。入院時は38.4°Cの発熱を認めたが、翌1月29日より解熱、30日からは咳嗽も消失し、2月2日よりHBKの投与は中止し、有効と判定した。本剤も細菌学的評価は行ない得なかった。

第3例は63歳の男性で、慢性気管支炎の急性増悪例であるが、HBK 1回 50 mg 1日2回の投与では喀痰量は全く減少せず、無効と判定した。本剤ではその後、Tetracycline 1.0 g 経口投与にて軽快退院した。本剤も喀痰培養は常在菌叢のみで、原因菌の決定は行ない得なかった。

第4例から第6例までの3例は効果判定除外症例で第4例はマイコプラズマ肺炎、第5例は当初扁桃炎と考えたがCRP陰性、血沈値も正常のため、感染症状不明確、第6例は肺結核症と判明した。

第7例と第8例はいずれも急性腎盂腎炎の症例である。第7例は尿培養にて、*K. pneumoniae* が $10^5/\text{ml}$ 以上検出され、本菌が原因菌と考えられた。11月16日から11月18日まで、HBK 1回 75 mg を1日2回投与したが、38~39°Cの高熱が持続したため、無効と判定した。11月19日からはGM 40 mg に変更し有効であった。なお、11月19日GM変更前には尿培養施行し

得ず、細菌学的効果は不明であった。

第8例は *E. coli* による急性腎盂腎炎であったが、HBK 1回 75 mg 1日2回投与を7日間施行した。3日目より完全解熱、投与後膿尿は消失し、菌も陰性化したため有効と判定した。

第9例から第11例の3例は、HBKの点滴静注症例である。第9例は60歳の女性で急性骨髄性白血病にて治療中、白血球数は $1,000/\text{mm}^3$ で成熟好中球数は5%となり、好中球減少時にみられる不明熱と考えられた。昭和59年10月14日に40.2°Cの高熱を認め、HBK 1回 75 mg を1日2回投与した。翌日より解熱し、有効と判定した。投与前の血液培養は陰性であった。

第10例はSmouldering typeの白血病患者に発症した不明熱である。CMZ 2 g の1日4回静注投与では38°C台の熱は持続したが、HBK 1回 100 mg 1日2回の点滴静注により完全解熱し、有効と判定した。

第11例は脳梗塞にて入院中の患者である。昭和59年9月19日の尿培養にて *S. marcescens* が $10^5/\text{ml}$ 以上検出されたため、9月27日よりHBK 1回 75 mg 1日2回点滴静注したが、臨床所見に特記すべきものもなく、また投与直前には尿培養は未施行であり、臨床効果の判定より除外した。

以上11例中判定し得たのは7例であるが、7例中5例が有効、2例が無効で有効率は71.4%であった。

### III. 副作用

本剤投与中に本剤による耳鳴、平衡機能異常などの副作用は認めなかった。しかし、1例で、筋注時疼痛を訴え、GMに変更後疼痛の訴えはなく本剤による副作用と考えられた。

点滴静注の2例では、オーディオグラムによる聴力検査を施行したが、本剤による異常は認めなかった。

臨床検査値での異常はTable 3に示した。第3例でGOT、第7例でGOT、GPT、LDHに軽度の上昇が認められ、第8例ではLDHの上昇が認められた。しかし、いずれも投与終了後正常値に復した。なお、第3例は投与前より肝障害を認めており、本剤の影響とは考え

Table 3 Laboratory findings before and after administration of HBK

Case No.	Before	WBC	Hb	Platelet	S-GOT	S-GPT	Al-p	LDH	BUN	S-Cr
	After	(/mm <sup>3</sup> )	(g/dl)	(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	(IU)	(IU)	(IU)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	Before	12,200	11.9	20.1	16	6	109	292	17.2	0.9
	After	5,300	11.1	30.0	17	9	127	240	17.4	0.9
2	Before	7,100	15.1	18.9	26	26	92	281	14.2	1.2
	After	3,500	15.8	20.3	24	17	77	241	18.0	1.4
3	Before	13,200	15.7	21.1	18	20	232	296	12.1	1.0
	After	9,500	13.4	23.9	43	17	214	233	10.4	1.1
4	Before	8,200	12.2	36.7	38	60	205	321	7.9	0.7
	After	6,300	13.3	54.7	20	17	131	179	18.4	0.7
5	Before	3,300	14.5	22.7	17	7	70	268	15.9	1.2
	After	6,600	13.2	25.4	19	6	61	216	14.1	0.8
6	Before	19,800	12.8	39.5	25	46	170	256	14.2	0.9
	After	21,500	14.2	45.4	26	19	195	244	16.0	1.1
7	Before	21,500	13.1	14.9	18	10	64	340	14.7	1.1
	After	8,400	12.2	12.9	52	45	65	425	13.7	0.8
8	Before	8,400	11.9	12.4	14	12	75	239	24.2	0.9
	After	3,600	12.1	23.3	27	12	54	679	13.6	0.7
9	Before	1,000	6.5	3.2	17	12	129	274	9.0	0.7
	After	3,000	9.3	8.6	14	5	163	354	6.0	0.9
10	Before	2,600	7.7	17.3	28	22		434	14.3	1.2
	After	4,900	8.8	27.6	22	10		333	10.3	1.0
11	Before	6,000	12.5	22.2	11	6	100	255	10.9	0.8
	After	6,000	13.5	25.2	16	8	125	233	13.1	0.9

難かった。

#### IV. 考 察

HBK は DKB の誘導体である新しい Aminoglycoside 系抗生剤である<sup>1)</sup>。本剤を 11 例の症例に投与し、その臨床効果を検討したが、HBK 投与対象例と考えられたのは 7 例であった。そのうち 5 例が有効で有効率は 71.4% で、まずまず満足すべき成績と考えてよいと思われる。

また、白血病治療時にしばしば遭遇する<sup>2)</sup> 不明熱 2 例に点滴静注を施行し、2 例とも満足すべき効果を得たことは、本剤が今後こうした基礎疾患を有する症例への期待をつながせたものと評価したい。

Aminoglycoside 剤の点滴静注では、とくにその副作用に対する注意が十分に払われるべきである。今回本剤について、僅か 3 例であるが聴力検査を施行し、特記すべき副作用もなかった点、あるいは BUN 値、Creatin-

ine 値に異常を認めなかったことより今後さらに症例を重ねて検討し得る可能性を残したものと考えられる。

副作用として筋注投与で 1 例に疼痛を認めた。臨床検査値では 3 例に軽度の血清酵素の異常を認めたが、投与終了後正常に復しており、通常の投与方法でも本剤は今後臨床的に期待出来るものと考えられる。

以上、総括すれば本剤は各種感染症において一応期待し得る薬剤と考えられるが、DKB 耐性菌や AMK 耐性菌による感染症に本剤を使用し、本剤の特徴を臨床的に証明し得るような症例をつみ重ね、さらにその評価を行なうことも必要であろうと考えられた。

#### 文 献

- 1) 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、佐賀。Chemotherapy 32; 256~260. 1984.
- 2) 正岡 徹：白血病に合併する感染症、臨床薬理 10; 405. 1984.

## CLINICAL STUDY ON HBK

YOSHIO KOBAYASHI, KEIICHI HARADA and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

HBK, a newly developed aminoglycoside antibiotic, was given to 11 patients with suspected bacterial infection.

Out of these 11 patients, however, 4 patients were excluded because of lack of sufficient symptoms or laboratory findings of bacterial infection.

Out of 7 patients, 1 with pneumonia, 1 with acute bronchitis and 1 with acute pyelonephritis due to *Escherichia coli* were successfully treated with administration of twice a day of 50 to 75 mg of HBK intramuscularly, respectively.

The clinical effects of administration of twice a day of 50 to 75 mg HBK on two patients with acute exacerbation of chronic bronchitis and acute pyelonephritis due to *Klebsiella pneumoniae* were poor.

Two patients with unexplained fever complicated with leukemia were successfully treated with twice a day of 75 or 100 mg of HBK, one hour by drip infusion.

The injectional pain was observed in one patient with acute pyelonephritis.

Transient elevations of serum enzymes were observed in 3 patients.

The serum concentration of HBK of 5 of 8 patients given HBK intramuscularly were evaluated. Out of these patients were given 50 to 75 mg intramuscularly.

The peak of serum concentration of HBK of these 4 patients from 3.28 to 4.55  $\mu\text{g/ml}$  was observed 30 or 60 minutes after the administration.