

HBK による点滴静注療法の経験

滝上 正

横浜船員保険病院内科 (現 丸田病院)

HBK を点滴静注にて単独または β -lactam 剤と同時混合併用して臨床効果を検討した結果、急性腎盂腎炎の2例は単独使用で、それぞれ有効、著効、重症肺炎の2例は併用で、ともに無効、気管支拡張症1例の感染増悪5回のエピソードのうち4回に併用で著効、の成績を得た。

HBK の点滴静注による副作用はみられなかった。軽度の臨床検査値異常をみた例もあるが、HBK 点滴静注投与の妨げにはならなかった。

HBK は点滴静注にても安全に使用し得るもので、重症感染症には CMX との同時点滴静注に有用性が期待される。

HBK は梅沢ら¹⁾によって、新たに合成されたアミノ配糖体抗生物質 (AGs) で、構造的には Dibekacin (DKB) の誘導体である。

DKB と同様グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、その抗菌作用は殺菌的である。Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), DKB 耐性菌の一部に有効であり、また、Amikacin (AMK) 不活化酵素を有する菌にも強い活性を有する。

各種感染症に対する HBK の筋注による治療効果については、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 II²⁾ において、その成績が発表され、その優れた治療効果とともに、その特異な存在価値が評価された。

他方、AGs の静脈内投与は、わが国では現時点で、AMK, DKB, TOB について認められている。

また、HBK の急性、亜急性毒性、慢性毒性は DKB とほぼ同等かやや弱いとされ、聴器毒性も AMK より弱いとされている。したがって、HBK も当然、静脈内投与の可能性が考えられるわけで、点滴静注に関する第 1 相試験において、その安全性の確認と、体内動態についての検討が終了した。

その後、HBK の点滴静注による臨床試験が、全国規模で行なわれ、私もその一端を担当したので、その成績をここに発表する。

I. 臨床成績

1. 患者、投与方法、追求方法

昭和 58 年 7 月より 59 年 9 月までに入院した各種感染症患者を対象とした。

HBK の 1 回投与量は 100 mg (症例 2 のみ 50 mg) で、これを 1 日に 2 回、250~300 ml の糖液に溶解して、30 分以上をかけて点滴静注した。

患者のうち、肺炎の 2 例、気管支拡張症の 1 例は、重症かつ先行抗生物質無効のため、 β -lactam 剤との併用を行なった。併用剤の内訳は Mezlocillin (MZPC) 1 例、Cefmenoxime (CMX) 2 例 (6 回) で、いずれも 1 回量は 2 g とし、1 日 2 回、HBK と同時混合して、点滴静注投与した。

HBK 投与後の自・他覚的症状の推移は、嚴重に追求した。聴力については、患者に予め、特に注意するよう警告を与えておいた。

臨床検査については、原則的には次の諸項目を、一定の間隔において実施した。

血液一般：RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分類, 血小板数, プロトロンビン時間, 血沈 (1 時間値)

血液化学：S-GOT, S-GPT, ALP, ビリルビン (直接, 間接, 総), LDH, LAP, γ -GTP, 総蛋白, BUN, S-Cr., 血清電解質 (Na, K, Cl)

尿所見：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

その他：CRP

喀出痰、中間尿の細菌学的検査も一定の間隔をもって行ない、原因菌の検出、その消長を追求するべく努力した。

2. 臨床成績

治験結果の概要を Table 1 に示す。

疾患別にその大要を略述する。

1) 尿路感染症 — 判定規準と症例 —

対象疾患の関係上、ここに述べる 2 例は、「UTI 薬効評価基準」を効果判定にそのまま適用することはできないが、それを参考として、薬効を判定することとした。

症例 1：I. N. 21 歳、女、体重 50 kg.

腰背痛、排尿痛、尿意頻度、続いて発熱をもって、発病第 7 日目に入院。急性腎盂腎炎の診断のもとに、直ち

Table 1 Summary of patients treated with HBK

No.	Case		Diagnosis (Severity)	Underlying disease (Severity)	Causative organisms	Preceding therapy	HBK				Clinical ¹⁾ effect	
	Name	Age					Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)		Combination chemotherapy, (g) X days
1	I. N.	21	F	Acute pyelo-nephritis (m)	(-)	not detected	PIPC	100X2	5	900	(-)	##
2	O. S.	67	F	Acute pyelo-nephritis (sl)	D.M. (m) rVUR (sl)	<i>P. cepacia</i>	FOM-Ca	50X2	13	1300	(-)	##
3	M.H.	55	M	Pneumonia (severe)	Esophageal Ca. (far ad.)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	CPZ	100X2	3	600	CMX: (2 X 2) X 3	-
4	M.A.	47	M	Pneumonia (severe)	Pulm. tbc. (far ad.) D.N. (m)	not detected	CPZ, LMOX CTX, CMZ, C.Z.X	100X2	7	1300	MZPC: (2 X 2) X 7	-
5 1)	N.T.	44	M	Bronchi-ectasis (severe)	(-)	not detected	(-)	100X2	13	2500	CMX: (2 X 2) X 13	##
2)						not detected	(-)	100X2	14	2800	CMX: (2 X 2) X 14	##
3)						<i>S. pneumoniae</i>	LMOX+TOB FOM+DKB	100X2	6	1200	CMX: (2 X 2) X 6	-
4)						not tested	CFX, CTT	100X2	10	1900	CMX: (2 X 2) X 10	##
5)						not tested	CTT	100X2	14	2800	CMX: (2 X 2) X 14	##

1) Excellent: # Good: + Fair: + Poor: -

Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC (X10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plt (X10 ⁴)	ESR (1 Hr)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Urine albumin	Urine sugar
1	B	416	13.5	9800	/	43	4 +	34	23	143	10.7	/	+	-
	A	393	12.9	5000	/	/	1 +	14	11	128	14.5	0.8	-	-
2	B	402	10.9	6400	33.1	77	2 +	27	17	480	11.2	0.7	-	#
	A	384	10.6	5300	32.0	42	1 +	28	9	443	27.2	0.9	-	-
3	B	326	11.7	16600	61.9	120	5 +	63	28	271	23.8	0.8	-	-
	A	407	12.7	16600	58.6	/	/	54	41	400	28.2	0.7	/	/
4	B	345	10.6	8600	/	105	/	25	9	258	6.4	0.8	/	/
	A	327	10.3	6800	50.4	90	5 +	19	3	241	8.1	0.6	±	-
5 1)	B	400	12.0	8700	/	115	6 +	14	7	199	12.6	0.8	-	-
	A	431	12.7	7000	/	86	3 +	28	16	223	17.4	1.0	-	-
2)	B	413	12.5	10400	29.2	77	3 +	19	17	222	14.0	0.9	-	-
	A	438	12.6	4000	26.1	83	3 +	22	12	225	14.2	1.1	-	-
3)	B	427	13.2	10600	32.3	87	5 +	13	5	187	11.2	1.0	-	-
	A	444	13.2	4500	40.0	92	5 +	18	15	178	10.9	1.0	±	-
4)	B	426	12.7	5000	34.8	54	3 +	14	6	239	12.5	0.9	/	/
	A	443	13.2	5500	29.7	43	2 +	29	9	213	16.7	1.0	-	-
5)	B	386	11.4	12100	33.2	89	6 +	7	0	209	11.1	1.1	/	/
	A	413	12.0	6200	24.7	70	2 +	16	3	226	13.4	1.0	/	/

B: Before treatment A: After treatment /: not tested

に Piperacillin (PIPC) 1日量 4g を2回にわけ点滴静注投与した。疼痛、頻尿などの臨床症状は改善をみたが、まったく下熱が認められず、HBK 1回量 100mg の1日2回点滴静注に変更したところ、翌日には、直ちに完全下熱をみるに至った。

入院当日、尿の細菌検査は施行できなかつたが、入院第4日、第6日に行なった検査ではすでに菌は消失し、尿所見にも異常はみられなかつた。

先行の PIPC の影響をまったく無視できないので、HBK の臨床効果は有効(++)と判定した。

症例 2 O.S. 67 歳、女、体重 49 kg.

昭和 34 年より糖尿病で加療中、発熱、食思不振、残尿感を主訴として第8病日に入院、急性腎盂腎炎の診断のもとに Fosfomycin (FOM)-Ca 1日 2g の経口投与を開始した。これにより、臨床的には一旦、軽快したが、FOM-Ca 内服中にもかかわらず再発熱をみたため、HBK 50mg あて、1日2回点滴静注に変更したところ、翌日より直ちに完全下熱し、臨床症状も消失した。

尿からは *P. cepacia* を有意に証明したが、HBK 投与により消失した。

本剤では先行 FOM-Ca の影響は考える必要はないと考え、HBK の臨床効果は著効(++)と判定した。

臨床検査値にて ALP は終始、軽度の高値を認めた。また、BUN 値は軽度上昇をみたが、Cr 値に異常はみでない。

2) 肺炎、気管支拡張症感染増悪

— 判定基準と症例 —

下熱効果をまず重点的に判定基準に取り上げ、HBK 投与後3日以内に下熱をみたものを著効(++), 7日以内に下熱をみたものを有効(+), それ以上をやや有効(+), 無効(-)とした。X線所見や呼吸器症状の改善、白血球数、CRP、血沈値の改善も重要な判定因子であり、特に発熱のみられない例や、(+)(-)の最終判定には、これらの因子の改善傾向を重視し、発熱に準ずる基準で判定に加えることとした。

あらかじめ、他の抗生物質が使用されていて、それらを無効と判定して HBK に切り換え、効果がみられたとき、先行抗生物質の影響を無視できないと考えた場合には、上に述べた判定基準より一段階下げた判定を採用した。

症例 3: M.H. 55 歳、男、体重 50 kg.

重症の両側葉状肺炎として入院。Cefoperazone (CPZ) 1日 2g を2回にわけて6日間点滴静注したが全く無効。CMX 2g, HBK 100mg を1回量として、同時混合して1日2回点滴静注投与。しかし、これもまったく

無効に終り、併用4日目に死亡した。

剖検により食道癌、食道気管瘻形成による嚥下性肺炎と診断された。このため、CMX, HBK 併用が無効に終わったことも致しかたがないところであろう。

経過中の ALP 値の上昇は、併用との関係を見ることができないが、剖検では肝、腎に鬱血を認めたのみであった。

症例 4: M.A. 47 歳、男、体重 41 kg.

約 20 日続く発熱のため入院。重症肺結核に合併した肺炎が主病であると診断されて、CPZ Latamoxef (LMOX), Cefprozime, Cefotaxime, Cefmetazole, ST 合剤を、それぞれ連続使用したが無効に終り、MZPC 2g, HBK 100mg を同時混合して、1日2回点滴静注6日間使用したがこれにても奏効せず、その後、FOM-Na 点滴静注に変更したが、同じく無効に終り、死亡した。剖検は行なわなかつた。

症例 5: N.T. 44 歳、男、体重 55 kg.

当例は Sulbenicillin, Carbenicillin, PIPC に対し、発熱、顆粒球減少症、肝障害を来すことがわかつている。

昭和 54 年以降、気管支拡張症にて当院で加療を継続している。当初は緑膿菌が原因菌と推定されたため、本菌に有効とされる抗生物質を中心に治療を繰返してきた。

第1回の HBK 投与は昭和 59 年1月6日に開始された。当時、喀出痰からは常在菌のみを検出し、緑膿菌は原因菌とは推定されなかつた。

毎日 400ml 以上の膿性痰を喀出、%VC 62%, FEV_{1.0} 52%, PO₂ 72.3 mmHg, PCO₂ 43.2 mmHg, 両肺野ともに 1/2 以上が蜂窩状~斑状陰影で占められ、重症と判定された。上記のごとく Penicillin 系は不適當のため、当初から HBK に前述の使用量で CMX を3日間併用した。併用効果は著効を示した。

第2回目の HBK 使用は同年2月2日からの増悪に対し、2月3日から14日間 CMX と併用した。併用効果は著効と判定された。

第3回目の HBK 使用は3月中旬の増悪に対し行われた。この度の増悪にはとりあえず (LMOX+TOB) 同時点滴静注、(FOM-Na+DKB) 同時点滴静注がそれぞれ副作用のため使用不能に終り、HBK, CMX 併用に切り換えた。しかし、一時的に下熱したのみで6日後には再発熱、喀痰量増悪を来し、無効と判定、CPZ に変更して有効であった。

原因菌は *S. pneumoniae* と推定されたが、併用が無効に終わった理由は不明である。

第4回目の併用は5月上旬の増悪に対し行なわれた。第3回目の HBK, CMX の併用は上記のごとく無効に

終ったので、Cefoxitin, つづいて Cefotetan (CTT) の点滴静注にて治療を行なった。しかし、これらもまったく無効に終ったので、再度、HBK, CMX の併用を 10 日間行なったところ、今回の併用は著効を呈した。

第 5 回目の併用は 8 月下旬の増悪に対し行なわれた。第 4 回目と同じく、はじめに CTT を点滴静注にて用いたが、無効に終ったので HBK, CMX を 14 日間併用としたところ著効が得られた。

3) 副作用

HBK 使用中に、副作用と思われる自覚症状、とくに聴力障害を呈したものは 1 例もなかった。

症例 2 において 14 日間の HBK 使用終了後に BUN 値の軽度上昇を認めたが、Cr 値に変動はなく、尿所見にも異常はみられなかった。

症例 3 において、併用 3 日目に ALP の軽度上昇を見たが、HBK, CMX 併用との関係は不明である(翌日の併用 4 日目に死亡した)。剖検にて、肝、腎は鬱血を示すのみであった。症例 5 において、第 5 回目併用時に Furosemide を 1 日量 40 mg, 同一期間、併用内服せしめたが、BUN 値、Cr 値に異常はみられなかった。

II. 考 察

今回の治験では各種感染症に対し、HBK を点滴静注にて投与したときの臨床効果と副作用発現の有無を中心に検討した。

治験対象のうち、急性腎盂腎炎の 2 例には単独使用で著効がみられたが、このうちの第 1 例では、先行抗生物質 PIPC の影響を考慮して、HBK の効果を有効とした。

呼吸器感染症の 3 例は、全例重症のため、CMX または MZPC との併用を行なった。第 3 例、第 4 例では併用にもまったく無効に終ったのは、対象疾患たる肺炎の重症度から考えてむしろ当然の帰結と思われ、2 例とも死の転帰をとった。

第 5 例は長年、気管支拡張症のため感染増悪を繰り返してきた症例で、5 回の併用中、4 回は併用にて著効を示した。同一症例にて同一併用を 5 回行ない、中間の第 3 回目併用時で何故無効に終ったのか、その理由は不明である。

HBK 筋注時の自覚的な全副作用は、前記シンポジウムでは 1.0%、臨床検査異常出現率は 683 例中 49

例 (7.2%) とされており²⁾、これは他の AG₈ よりは少ないものである。一方、HBK 点滴静注時の副作用発現は 1.7%、臨床検査異常出現は、286 例中 (9.8%) と筋注時より、高いようであるが³⁾ いずれも重篤なものは見られなかった。この数値が、HBK の点滴静注投与を認める上で、有効性を勘案して、どの程度の支障となるであろうか。少なくとも、私の経験した範囲内では HBK 点滴静注投与による重大な支障はみられなかった。

現在、抗生物質療法的主流は β -lactam 剤、なかんづく Cephem 系中心であり、AG₈ はその優れた抗菌力、殺菌性にもかかわらず筋注的存在であることは否めない。その理由は、前記の副作用の外に AG₈ には筋注しか認められてこなかったため、静注ないしは点滴静注が許されなかったことが使用上の大きな制約となっていたからである。

HBK 単独筋注時の全科有効率 68%²⁾、点滴静注時の全科有効率も 69%³⁾、この数値は決して優れたものではない。AG₈ の利用価値の一つは、 β -lactam 剤との併用による難治感染症の治療効果の増強にある。私は、かつて AMK 筋注、 β -lactam 剤点滴静注の各常用量併用の有用性を報告した⁴⁾。ことに両系の同時混合点滴静注は、使用上の簡便性のため、今後大いに利用の拡大が期待される治療法である。今回、私の試みた HBK と CMX との同時併用点滴静注は、この期待に十分答えてくれるものであり、広く追試を望むものである。

文 献

- 1) KONDO, S.: K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-[(s)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and-3', 4'-dideoxykanamycin 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, 佐賀, *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984
- 3) HBK·DI 第 3 回研究会記録, 昭和 59 年 12 月 7 日 (未発表)
- 4) 滝上 正: 難治感染症におけるアミカシンと β -ラクタム剤の併用療法の効果について. *The Japanese Journal of Antibiotics* 35: 369~374, 1982.

CLINICAL STUDIES ON HBK BY INTRAVENOUS DRIP INFUSION

TADASHI TAKIGAMI

Department of Internal Medicine, Yokohama Seamen's
Insurance Hospital
(Recent Address : Kameda Hospital, Yokohama)

HBK is a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic, with a broad antibacterial spectrum, including *Pseudomonas aeruginosa*, some kanamycin-, gentamicin-, and tobramycin-resistant organisms.

Clinical investigations on HBK by intramuscular injection was already discussed and its clinical effectiveness was estimated 68%. Its side effects were very rare.

I tried HBK therapy by intravenous drip infusion in 9 episodes of 5 patients who were suffering from UTI or RTI and the results obtained were as follows.

1. HBK was used in 2 cases from UTI. Its clinical effects were good and excellent.
2. HBK failed in 2 cases from severe pneumonia in the combination with MZPC and CMX, respectively.
3. HBK was used in the exacerbation of infection from bronchiectasis in the combination with CMX. It showed excellent effect in 4 of 5 episodes.
4. No serious side effects and abnormalities in laboratory findings were seen.
5. Drip infusion use of HBK is hopeful in the treatment of severe infections, especially in the combination with simultaneous CMX.