

HBK の臨床的検討

和田光一・森本隆夫・武田 元・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科

新しい aminoglycoside 系の抗生剤である HBK を 8 例の呼吸器感染症と 1 例の細菌感染症が疑われた発熱症例で使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の 4 点について検討した。HBK は 2 例は筋注、7 例は点滴静注で使用し、1 日使用量は 50~400 mg、使用期間は 5~21 日間、総使用量は 650~5,600 mg であった。臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 3 例で、有効率は 50% であった。細菌学的効果は消失 1 例、減少 1 例、不変 1 例、菌交代 1 例、不明 5 例であった。本剤によると思われる副作用および臨床検査値の異常は全例で認められなかった。臨床効果や細菌学的効果であまり良好な成績が得られなかったのは、対象症例に基礎疾患を有する慢性呼吸器感染症症例が多く、また起炎菌が緑膿菌である難治症例が多かったためと思われる。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって合成され、明治製菓(株)で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で、Dibekacin (DKB) の新規誘導体¹⁾であり、化学構造は Fig. 1 のごとくである。本剤の抗菌スペクトラムはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広いが、特に *S. aureus*, *P. aeruginosa* には強い抗菌力を有し、また Gentamicin (GM) などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す²⁾ことが知られている。さらに、本剤はアミノ配糖体系抗生物質特有の副作用である聴器毒性が極めて弱いほか、腎毒性も DKB, GM と同等かやや弱い³⁾とされている。

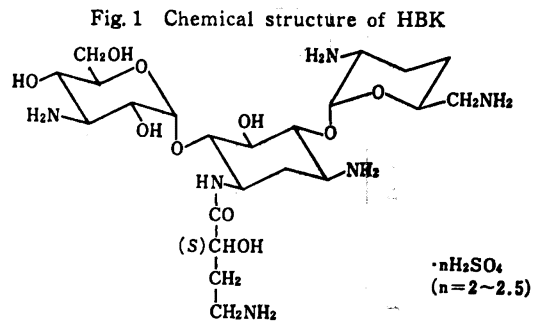
私達は HBK を臨床に使用する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和 57 年 4 月から 59 年 9 月までの 2 年 5 か月間における新潟大学医学部附属病院第二内科の入院患者のうち呼吸器感染症 8 例と不明熱 1 例を対象に HBK を筋注あるいは点滴静注し、その効果や副作用について検討した。

患者の年齢は 21~68 歳で、性別は男 4 人、女 5 人であった。対象例は全例基礎疾患を有して、その内訳は気管支拡張症 4 例、び慢性汎細気管支炎 2 例、間質性肺炎 1 例、急性骨髄性白血病 1 例、慢性腎不全 1 例であった。

HBK の使用量は 1 日 50~400 mg で、使用期間は 5~21 日間、総使用量は 650~5,600 mg であった。HBK の使用法は、症例 1, 2 は筋注で使用し、症例 3~9 は点滴静注(溶解液は症例 3~5 は 5% ブドウ糖



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-hydroxybutyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

溶液 100 ml, 症例 6~9 は生理食塩液 100 ml) で 60~100 分をかけて使用した (Table 1)。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無からみた細菌学的効果と自他覚的所見の改善度からみた臨床効果の 2 面から実施し、起炎菌不明の症例では自他覚所見の改善のみで行なった。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。

副作用については、発疹などのアレルギー反応、下痢などの消化器症状、浮腫などの循環器症状および聴力について注意深く観察し、副作用の有無を確かめた。また、HBK によると思われる臨床検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清 Na, K, Cl, 尿蛋白)の変動の有無を、本剤の使用前後

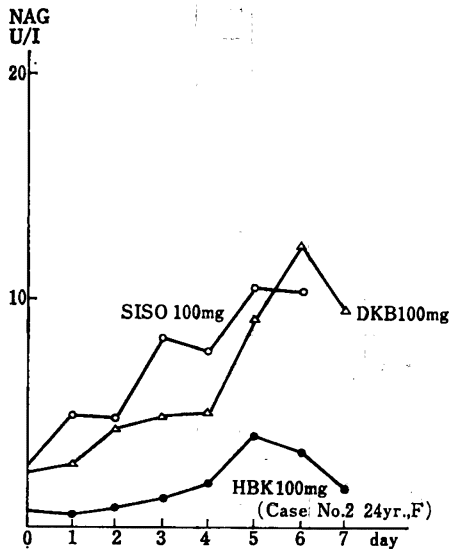
Table 1 Clinical result with HBK

Case No.	Age	Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis	Administration			Isolated organism			Effect		Side effect	
					Route	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Other drug	Species	Count	Clinical		Bacteriological
1	34	M	50	Pneumonia	IM	100×2	14	2.8	SBPC ↓ PIPC	<i>P. aeruginosa</i>	#	Poor	Decreased	None
				DPB						<i>P. aeruginosa</i>	#			
2	24	F	39	Bronchiectasis	IM	50×2	7	0.65	(-)	<i>K. pneumoniae</i>	#	Poor	Replaced	None
										<i>H. influenzae</i>	#			
3	68	F	39	Pneumonia	DIV	100×2 100×1 50×1	21	1.7	PIPC	NF		Good	Unknown	None
				CRF, Amyloidosis						NF				
4	21	F	47	Pneumonia	DIV	150×2	17	4.8	(-)			Excellent	Unknown	None
				AML										
5	41	M	50	DPB	DIV	100×2	8	1.5	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	#	Fair	Persisted	None
										<i>P. aeruginosa</i>	#			
6	67	F	44	Bronchiectasis	DIV	100×2	21	4.2	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	#	Good	Eradicated	None
										NF				
7	61	M	55	Bronchiectasis	DIV	200×2	14	5.6	CFS	<i>P. aeruginosa</i>	#	Unknown	Unknown	None
										<i>P. aeruginosa</i>	+			
8	51	F	45	Pneumonia	DIV	100×2	5	1.0	(-)	<i>S. faecalis</i>	#	Unknown	Unknown	None
				Bronchiectasis, PN										
9	66	M	54	FUO	DIV	100×2	9	1.8	(-)			Unknown	Unknown	None
				RA, IIP										

Table 2 In vitro susceptibility : MIC

Case No.	Organism (before)	Inoculum size (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
			HBK	DKB	GM	AMK
5	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	0.78	0.78	0.78	1.56
		10^8	0.78	0.78	0.78	1.56
6	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	1.56	1.56	1.56	3.13
		10^8	1.56	1.56	1.56	3.13

Fig. 2 The levels of urinary NAG



の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

各症例の概要については Table 1 に示した。個々の症例についての詳細な検討は省略するが、まず細菌学的効果について述べると、喀痰より原因と思われる細菌を分離した呼吸器感染症は 6 例であった。分離菌は *P. aeruginosa* 4 例、*K. pneumoniae* 1 例、*S. faecalis* 1 例であり、HBK 使用により *P. aeruginosa* は消失 1 例、減少 1 例、不変 1 例、不明 1 例 [Cefsulodin (CFS) との併用のため] であり、*K. pneumoniae* は *H. influenzae* へ菌交代をおこした。なお、MIC を測定しえた 2 例については Table 2 に示した。次に、主治医判定による臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例、不明 3 例であった。

副作用は全例で認められなかった。

HBK 使用前後の臨床検査値については Table 3 に示したが、本剤使用によると思われる検査値の異常は認めなかった。また、症例 2 において HBK 使用例における尿中 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase の経過を経時的に

観察したが、使用 5 日目で 4.1 U/l まで上昇したが、正常域内の上昇であった。なお、症例 2 とは別に、既に実施した SISO および DKB 投与各 1 例の測定値を参考までに示した (Fig. 2)。

III. 考案

8 例の呼吸器感染症と 1 例の不明熱症例に HBK を筋注あるいは点滴静注し、その効果と副作用および HBK によると思われる検査値の異常について検討した。

今回の私達の検討による HBK の有効率は 50% で、全国集計の内科領域の有効率 66%¹⁾ と比較して低い傾向であった。これは、基礎疾患に気管支拡張症、び慢性汎細気管支炎、間質性肺炎を有していた症例が 7 例で、起炎菌も *P. aeruginosa* が 4 例あり、対象が難治性呼吸器疾患であったためと思われる。内科領域の全国集計をみると、呼吸器感染症の有効率は 64% であったが、その内訳は慢性気管支炎では有効率 63%、び慢性汎細気管支炎では 50%、気管支拡張症では 33%、肺線維症では 50% で、私達の成績と大差がなかった。

Aminoglycoside 系抗生剤は、*P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性呼吸器感染症に有効であり、なくてはならない薬剤であるが難治症例に単独で使用しても菌の陰性化が困難なことが多い。したがって症例 1, 3, 7 では他剤との併用をせざるを得なかった。症例 7 は、CFS を併用したために臨床効果や細菌学的効果を不明としたが、HBK と CFS の併用により 38.2°C の発熱は 3 日後に下熱し、200 ml/日の喀痰量も 10 日目には 20 ml/日に減少した。その後 HBK を中止したところ、再び喀痰量は 200 ml/日以上となり、Amikacin (AMK), Tobramycin (TOB), Ticarcillin (TIPC), CFS などが無効で、昭和 60 年 2 月現在喀痰量も減少していない。このような経過から考えて、臨床的には HBK は著効を示したと考えられる。症例 1 は、CFS を 7 日間使用したが無効のため、HBK 200 mg と Sulbenicillin (SBPC) 20 g/日、続いて Piperacillin (PIPC) 8 g/日との併用療法を行なったが下熱せず、喀痰量も減少せず無効と判定した症例で、極めて難治性の緑膿菌感染症例であった。症例 3 は、HBK 使用 4 日前より PIPC を使用していたが下熱

Table 3 Laboratory data before and after HBK treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$ / mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Throm- bocyte ($\times 10^4$ / mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	S-Bili- rubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cre- atinine (mg/24)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Urinary Protein
1	B	480	12.3	38.7	10.7	0	85	11	4	56.8	14	16	162	0.4	6	0.7	136	3.0	92	—
	A	438	11.2	35.2	8.8	1	69	20	10	65.9	12	11	131	0.4	7	0.7	135	3.5	97	—
2	B	390	10.7	32.1	5.2	1	64	30	2	18.2	14	3	129	0.8	11	0.7	138	3.5	106	±
	A	450	11.8	36.9	4.9	2	54	42	1	14.2	17	12	129	0.8	8	0.7	139	4.0	104	—
3	B	217	6.5	19.5	8.4	2	88	4	5	7.2	29	19	137	0.9	70	6.9	141	4.7	100	#
	A	218	7.1	21.3	7.9	1	88	4	5	16.1	16	14	268	0.6	21	5.1	137	5.1	103	#
4	B	230	6.6	20.0	0.9	0	3	47	0	3.6	13	17	299	1.9	4	0.6	139	3.7	104	—
	A	162	4.8	13.9	0.3	0	16	84	0	2.0	13	11	210	2.5	7	0.7	136	2.9	95	—
5	B	470	13.7	41.6	13.1					59.3	16	18	166	0.7	17	1.0	144	4.0	107	—
	A	439	12.8	38.9	6.9					39.6	15	6	157	0.8	13	1.2	141	3.7	103	—
6	B	423	12.8	38.0	5.4					37.5	24	9	133	0.9	23	1.0	143	4.4	106	—
	A	406	12.2	36.2	5.2					46.8	20	5	132	0.8	19	1.2	140	4.6	105	—
7	B	411	12.2	37.6	7.9	3	76	11	9	45.6	20	20	282	0.6	5	0.8	140	3.4	98	—
	A	439	13.1	40.3	7.0					26.3	24	16	205	0.9	10	0.9	140	4.2	101	—
8	B	331	7.5	23.2	1.9					55.0	20	12	415	0.4	8	0.8	130	2.8	93	#
	A	281	6.6	20.1	1.6	1	86	9	4	48.6	26	23	385	0.5	8	0.9	136	3.8	101	—
9	B	192	5.8	17.3	1.9	2	17	74	2	3.4	20	12	195	0.6	13	1.1	137	4.2	108	—
	A	174	5.0	15.6	1.9	0	15	70	4	1.3	34	31	221	0.8	16	1.3	133	3.5	102	—

B : Before
A : After

をみず、HBK を併用したところ2日目に下熱をみたので、HBK が有効であったと判定した。これらの成績からしても *P. aeruginosa* が起炎菌である難治性の呼吸器感染症には、他の系統の抗生剤との併用療法も考えるべきであろう。

次に、HBK の使用方法の問題であるが、最近は aminoglycoside 剤の点滴静注も一般的になりつつある。今回の検討でも点滴静注を行なった症例の方が多かったが、症例3は慢性腎不全のため、症例4は急性骨髄性白血病のため、それぞれ出血傾向が認められ、筋注は不可能であった。また、症例5~8も慢性呼吸器感染症の症例であり、化学療法が長期におよぶことが予想されたので、筋注より点滴静注が有利であった。なお、点滴静注による副作用についても特に問題はみられなかった。以上の点を考えると、筋注より点滴静注の方が使いやすと思われるが、腎組織内の急激な濃度上昇を防ぐため、1時間以上をかけて注入すべきであろう。

副作用および臨床検査値の変動を検討した結果特に本剤によると思われるものは認められなかった。また、尿中 NAG については、本剤による上昇は他の aminoglycoside 系抗生剤に比して低く²⁾、腎に与える影響は DKB より低いと思われる。全国集計の副作用出現率も 1.0% と低く、症例を十分検討して使用すれば、セフェム系抗生剤より安全であるかもしれない。

HBK は、他の aminoglycoside 系抗生剤耐性株に対する臨床有効率が 62%¹⁾と高く、aminoglycoside 系抗生剤としては安全性も高く、今後期待される薬剤である。

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，1983。
- 2) 和田光一：尿中酵素に関する研究(第二報) — Aminoglycoside 系抗生剤投与例における尿中 Alanine aminopeptidase および *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase の検討 —。新潟医学会誌，第98巻10号：506~515，1984。

A CLINICAL STUDY OF HBK

KOUCHI WADA, TAKAO MORIMOTO, HAJIMU TAKEDA and MASAOKI ARAKAWA
Department of Internal Medicine (II), Niigata University, School of Medicine

HBK, a new aminoglycoside antibiotic, was either intramuscularly or intravenously administered to 8 patients with respiratory tract infection and one with fever of unknown origin. The patients received the drug for 5 to 21 days in a dose of 50~400 mg/day.

Clinical effects were excellent in one case, good in 2, fair in one, poor in 2 and undetermined in 3, showing 50% of efficacy rate.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings possible related to the drug were observed in any of these cases.