

HBK の臨床的検討

山作房之輔・鈴木 康 稔

水原郷病院内科

HBK を9例の感染症患者に使用した。1例は脾臓癌患者の中心静脈栄養穿刺部位の皮下膿瘍に続発した *S. aureus* 敗血症で、起炎菌に対する HBK の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。HBK は $75 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ 47 日間筋注して有効であった。他の8例は脳卒中後遺症で寝たきり、おむつ着用の尿路感染症で、起炎菌は *E. coli* 4例、*P. aeruginosa* 2例、*E. cloacae* 1例、*P. rettgeri* 1例、HBK の MIC は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。HBK は $50 \text{ mg} \times 2/\text{day}$ を5~15 日間筋注し、1例の菌交代はあったが全例除菌された。しかし下熱しない症例が2例あり、有効6例、無効2例の成績であった。副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

HBK は1位に aminohydroxybutyryl 基を有する dibekacin (DKB) の誘導体で、グラム陽性、陰性菌に広い抗菌作用を有し、他のアミノ糖抗生剤耐性菌の一部にも抗菌力を示し、応用範囲の広い抗生剤である。

私どもは HBK を *S. aureus* 敗血症1例、寝たきりでおむつを着用している老人の尿路感染症8例に使用したので、その成績を報告する。

I. 対 象

昭和 57 年4月から昭和 58 年 10 月までに当院に入院中、あるいは当院で健康管理している特別養護老人ホーム入居中の老人患者9名で、敗血症1例、尿路感染症8例である。

II. 成 績

概要を Table 1 に示した。

a. 臨床成績

S. aureus 敗血症は有効、尿路感染症は8例中6例有効、2例無効であった。無効症例は2例とも HBK 感受性菌感染例で、細菌尿は消失または菌交代し、尿所見は改善したが、発熱の改善がみられなかったもので、後述の細菌学的成績と乖離するものが1例あった。

症例 1 皮下膿瘍に基づくブドウ球菌敗血症

脾臓癌のため衰弱しており中心静脈栄養を開始したところ、前胸部の穿刺部の発赤、次いで小膿瘍を形成し、4日目から 38°C 台の発熱がみられた。尿中白血球が多数にみられたので急性腎盂腎炎を疑い、尿、血液、皮下膿瘍の培養を行うとともに aztreonam 1 g ずつ1日2回静注を開始した。尿からは aztreonam の MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* が検出され、4日目の尿培養は陰性となったが下熱せず、一方、血液と膿からは aztreonam の MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の *S. aureus* が検出され、持続する発熱はブドウ球菌敗血症のためと判明した。そこで

aztreonam は3日半、計 7 g で中止し、HBK 75 mg ずつ1日2回筋注に変更し、中心静脈栄養チューブを抜去した。熱は11日目から 37°C 台、19日目から平熱となったが、膿瘍は容易に完治せず、HBK は47日間使用し、その間におよそ40日後に完治した。下熱と膿瘍治癒に時間を要したが、癌末期の衰弱した患者である点を考慮して有効と判定した。

本例では HBK 使用後の肝、腎機能異常を呈しているが、本剤使用中に基礎疾患が進展し、約1か月後から黄疸が出現して急速に増強し、本剤の治療終了11日後に死亡しており、HBK 使用とは無関係である。

症例2から9までの8例は脳梗塞後遺症のため寝たきりでおむつを着用しており、中等度以上の痴呆があり、大部分言語障害を伴っており、自覚症状に関する訴えが乏しく、臨床効果は発熱または尿所見のみで評価せざるを得なかった。使用法は全て 50 mg ずつ1日2回筋注した。

症例 2 急性腎盂腎炎

1か月前から脳梗塞のため上記の状態となった。突然発熱し、カテーテル尿培養で $10^7/\text{ml}$ の *E. coli* を検出、HBK を使用した。5日後に平熱となり有効であったが、9日後から咳を伴って再発熱し、胸部レ線像で右中肺野に肺炎を発症したので HBK を終了し、CBPZ 1 g ずつ1日2回療法に変更した。本剤使用後に白血球増加があるのは肺炎によるもので、肝機能も従来正常値上限前後を変動しており、肺炎による Catabolism も加わり、HBK と関係はない。

症例 3 慢性腎盂腎炎

多発性脳梗塞のため7年前から痴呆高度であった。 38.3°C に発熱したのでカテーテル尿培養を行ない、A-D group の *E. coli* を $10^6/\text{ml}$ 検出、HBK を使用した。

Table 1 Clinical and bacteriological results of HBK (i.m.)

Case	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	MIC of ($\mu\text{g/ml}$) 10^8 CFU/ml				Dose (Total dose)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
				HBK	DKB	GM	AMK				
1. N.T.	F 70	Septicaemia, Subcutaneous abscess (Pancreatic cancer)	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	0.20	1.56	75mg X 2, 47days (6975mg)	Good	Eradicated	(-)
2. H.N.	F 73	Acute pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1.56	3.13	1.56	6.25	50mg X 2, 10days (1000mg)	Good	Eradicated	(-)
3. Y.Y.	M 80	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> 10^6 /ml	3.13	6.25	3.13	6.25	50mg X 2, 15days (1500mg)	Good	Eradicated	(-)
4. K.H.	F 70	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. cloacae</i> 10^7 /ml	0.78	1.56	0.78	1.56	50mg X 2, 10days (1000mg)	Good	Eradicated	(-)
5. H.S.	F 76	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>P. rettgeri</i> 10^6 /ml	0.78	0.78	0.78	3.13	50mg X 2, 14days (1400mg)	Good	Eradicated	(-)
6. M.S.	M 71	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> 10^4 /ml	1.56	>100	>100	1.56	50mg X 2, 5days (450mg)	Poor	Eradicated	(-)
7. S.W.	F 64	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 /ml (After) <i>P. mirabilis</i> 10^7 /ml	0.39 1.56	0.39 1.56	0.39 0.78	0.78 3.13	50mg X 2, 9days (850mg)	Poor	Changed	(-)
8. K.H.	M 76	Asympt. bacteriuria (Cerebral infarction, DM)	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1.56	3.13	1.56	1.56	50mg X 2, 11days (1100mg)	Good	Eradicated	(-)
9. S.A.	F 81	Asympt. bacteriuria (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1.56	1.56	0.78	3.13	50mg X 2, 14days (1400mg)	Good	Eradicated	(-)

Table 2 Laboratory findings of HBK

Case	RBC ($\times 10^9$)		Hb		WBC		Eosino. %		GOT		GPT		Al-P (K.A.U)		BUN		S-Cr	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. N.T.	317	394	8.2	12.2	17,800	8,100	1	1	17	91	13	64	11.4	82.2	11	33	1.2	2.1
2. H.N.	433	423	13.5	13.1	5,000	21,900	1	0	36	45	27	45	8.8	14.5	14	29	1.2	1.2
3. Y.Y.	252	205	7.7	6.1	7,400	5,300	8	3	20	11	13	7	6.4	5.7	26	24	1.4	1.5
4. K.H.	499	419	16.4	12.7	3,800	4,800	3	7	/	17	/	12	/	6.8	/	9	/	0.9
5. H.S.	377	411	11.1	11.7	29,800	7,300	0	0	15	18	19	5	9.6	/	11	13	1.1	1.1
6. M.S.	491	405	11.7	10.5	8,300	6,700	0	3	20	/	28	/	7.0	/	8	/	0.8	/
7. S.W.	421	409	13.4	13.6	8,200	7,200	1	3	13	/	4	/	6.5	/	8	/	0.8	/
8. K.H.	378	356	11.7	11.9	7,500	5,700	2	4	23	24	19	17	13.0	11.3	13	15	1.4	1.4
9. S.A.	494	439	15.1	14.0	9,400	5,100	0	0	19	17	8	4	6.3	6.0	19	8	0.9	0.7

B : Before A : After

熱は一時平熱となった後 37.5°C 以下の微熱となり、細菌尿は消失し、尿中白血球は減少し、有効であった。

症例 4 慢性腎盂腎炎

脳梗塞後遺症で1年前から高度の痴呆があり、時々尿路感染症による発熱があった。今回は 38°C 以上の発熱がありカテーテル尿培養とともに CTRX 0.5 g を3日間筋注するも下熱せず、起炎菌が *E. cloacae* と判明し、disc 法による CZX の感受性(+)のため HBK に変更した。下熱し、尿所見も正常化して有効であった。

症例 5 慢性腎盂腎炎

9年前に脳出血に罹患し痴呆は中程度だが言語障害がある。38°C 台の発熱が出没するためカテーテル尿培養を行ない *P. rettgeri* を 10⁵/ml 検出したので HBK を使用した。5日目から平熱となり細菌尿消失、尿所見も改善して有効であった。

症例 6 慢性腎盂腎炎

多発性脳梗塞のため2年前から高度の痴呆と言語障害がある。4日間毎日 38°C 以上に発熱したのでカテーテル尿培養を行ない、disc 法では GM, DKB に感受性のない *P. aeruginosa* を 10⁵/ml 検出したので HBK を使用した。4日間用いて尿所見は改善し、尿培養は陰性であったが発熱は持続するので臨床的に無効と判定して PIPC 1g, 1日2回療法に変更後6日目に平熱となった。

症例 7 慢性腎盂腎炎

脳梗塞後遺症のため5年前から高度の痴呆がある。時々 37°C 台の発熱を反復するのでカテーテル尿培養を行ない *P. aeruginosa* を 10⁷/ml 検出し、HBK を使用した。尿所見は改善したが尚発熱が反復するので臨床的に無効と判定し、尿培養を行なったところ HBK に感受性の *P. mirabilis* に菌交代していた。

症例 8 無症候性細菌尿

1か月前に3回目の脳梗塞発作があり、脳外科に入院し、尿路感染症状があり、ST 合剤を服用し無症状となったが糖尿病が悪化したので内科に転科した。転科時の検尿で白血球多数のためカテーテル尿培養を行ない、ST 合剤耐性の *E. coli* 10⁷/ml を検出したので HBK を使用した。細菌尿は消失し、尿所見正常化して有効であった。

症例 9 無症候性細菌尿

多発性脳梗塞のため1年前から痴呆が出現、高度となった。定期検査で白血球数増加、CRP 陽性、 α_2 -gl 増加を認めてカテーテル尿培養を行ない *E. coli* 10⁷/ml を検出し、HBK を使用した。細菌尿消失、尿所見改善、白血球数正常化して有効であった。

b. 細菌学的成績

血液、または尿中から検出された起炎菌は *S. aureus* 1株、*E. coli* 4株、*E. cloacae* 1株、*P. rettgeri* 1株、*P. aeruginosa* 2株で、すべて HBK に感受性があり、10⁶ 接種時の HBK の MIC は 0.39~3.13 μ g/ml であった。HBK 使用により上記の起炎菌は全例に消失したが、1例にのみ菌交代がみられた。

c. 副作用

75 mg ずつ1日2回、47日間という長期使用例も含めて臨床的な副作用は1例も認めなかった。HBK 使用前後の臨床検査値を Table 2 に示した。症例 1, 2 については臨床成績の項で説明した通りで、本剤によると思われる異常は1例も認めなかった。

III. 考 察

HBK はアミノ糖抗生剤不活化酵素の APH(3'), AAD(4'), AAD(2'') によって不活化されず、また AAC(6'-IV) にも親和性が弱く、GM, TOB, DKB, AMK などの耐性菌に対する効果が期待されている。私どもが今回 HBK を用いた9症例から分離した起炎菌5菌種、9株の HBK の MIC は 0.39~3.13 μ g/ml で、中には DKB, GM の MIC 100 μ g/ml 以上の *P. aeruginosa* が1株含まれていた。9株に対する HBK の MIC を同時に測定した他のアミノ糖抗生剤の MIC と比較すると DKB に対しては等しいもの3株、1管低い MIC のもの5株で HBK が優れていたが、前述の DKB, GM 耐性の *P. aeruginosa* に対して HBK が 1.56 μ g/ml の MIC を示したことは評価されなければならない。AMK に対しては MIC の等しいものは2株のみで、残りは1~2管低い MIC で HBK が勝っていた。これらの成績は HBK 新薬シンポジウム¹⁾と同様な傾向で、DKB, GM, TOB 耐性菌に用いられることの多い AMK より全般に抗菌力の強い点は HBK の利点と考えられ、1日量 150~200 mg の HBK は1日量 400~600 mg の AMK 治療に匹敵しうと思われた。

私どもが HBK を用いた患者は高齢者ばかりで、体重も 30~40 kg 台が大部分で、*S. aureus* 敗血症(体重 42 kg)の1例に 75 mg を1日2回用いた以外は 50 mg, 1日2回としたが、細菌学的には全例に起炎菌は除菌され、臨床的にも有効7例、無効2例の優れた有効率が得られ、副作用や臨床検査値異常を認めなかったことは有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 三橋 進: 抗菌力, 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 II, HBK, 昭 58. 12, 佐賀

CLINICAL STUDY ON HBK

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Internal Medicine, Suibarago Hospital

HBK was administered to a patient with staphylococcal septicaemia and eight patients with urinary tract infection. 75 mg twice a day for 47 days of HBK were effective to septicaemia, MIC of HBK against causative *S. aureus* was 0.39 $\mu\text{g/ml}$, occurred from subcutaneous abscess in a patient with pancreatic cancer. Four strains of *E. coli*, two of *P. aeruginosa* and each one of *E. cloacae* and *P. rettgeri* were isolated from eight episodes of urinary tract infections complicated in eight patients with neurogenic disorders based on cerebrovascular disease. MIC of HBK against these causative organisms were from 0.39 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. All eight causative organisms were eradicated except one case changed to *P. mirabilis* by the administration of 50 mg twice a day for 5 to 15 days of HBK, but clinical effects on fever were not gained in two cases. No abnormality of laboratory findings was observed.