

HBK の臨床使用経験

中村 毅・大竹茂樹・近藤邦夫・中村 忍

金沢大学第3内科

小林三郎

金沢通信病院

森 明弘・宮崎誠示

南ヶ丘病院

HBK は新たに合成・開発されたアミノ配糖体系抗生物質であり、グラム陽性・陰性菌に広く殺菌的に作用する。

今回我々は尿路感染症 11 例、呼吸器感染症 9 例に HBK を投与してその臨床効果を検討するとともに、一部の症例において血中濃度を測定して薬動学的に検討した。

尿路感染症 3 例に HBK 1 回量 50 mg, 1 日 2 回筋注, 8 例に 1 回量 100 mg, 1 日 2 回, 1 回 60~100 分で点滴静注した。呼吸器感染症は 1 日 50 mg 2 回筋注, 75 mg 2 回筋注がそれぞれ 1 例ずつで、点滴静注は 1 日 100 mg 2 回投与 7 例であった。臨床効果は尿路感染症で著効 7 例, 有効 3 例, 無効 1 例で有効率 (有効以上) は 91%, 呼吸器感染症では有効 4 例, やや有効 3 例, 無効 1 例, 不明 1 例で有効率は 50% であった。

薬動学的には, HBK 100 mg を 60~100 分かけて点滴静注した 7 例で検討したところ半減期 ($T_{1/2\beta}$) が 3.22 ± 2.27 (mean \pm S. D.) hrs., 見かけの分布容積 (Vd) は 12.80 ± 4.64 l/man であった。

副作用として GOT と GPT の上昇が 1 例, BUN とクレアチニンの上昇が 1 例, LDH の上昇・血小板減少を 1 例認めた。聴力障害は認めなかった。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士ら¹⁾によって合成され, 明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体系抗生物質で, 構造は 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-3',4'-dideoxykanamycin B で表わされる dibekacin (DKB) の誘導体である。特徴としてグラム陽性菌・陰性菌に広く殺菌的に作用し^{2,3)}, アミノ配糖体系抗生物質の不活化酵素 AAD(4'), AAC(6')-IV や APH(3') によっても不活性化が少なく, 毒性は DKB や amikacin (AMK) に比し同等か少ないという性質を持つ^{4,5)}。

今回我々は明治製菓(株)より HBK の提供を得て尿路・呼吸器感染症の入院患者 20 例に本剤を投与し, その臨床効果を検討したので報告する。

I. 対象及び方法

1. 症例と投与方法 (Table 1)

対象患者は金沢大学第3内科および関連施設に 58 年 1 月より 59 年 9 月までの間に入院した患者の中で, 細菌感染症と診断されたり, あるいはそれを疑われた 20 症例である。

症例は 18 歳から 33 歳までの男性 4 名と, 18 歳から 84 歳までの女性 16 名で, 全症例の平均年齢は 54.2 ± 26.7 (mean \pm S. D.) 歳であった。疾患の内訳は急性膀胱炎 6 名, 腎盂腎炎 4 名, 尿路感染症 1 名, 肺炎 5 名, 慢性・急性気管支炎各々 2 名ずつであった。

HBK の投与方法は, 5 例が筋肉内注射 (50 mg \times 2 回/日 4 例, 75 mg \times 2 回/日 1 例), 15 例が点滴静注 (いずれも 100 mg \times 2 回/日) であった。点滴静注は溶解液として EL-1 200 ml を 13 例に使用し, 2 例に生理的食塩液 100 ml を用いた。いずれも 60~100 分かけて静注した。

投与期間は 3~12 日間, 総投与量は 400~2400 mg であった。

2. 臨床検査 (Table 2, 3)

症例の経過, 副作用などをみるために, HBK 投与前後で末梢血液検査, 生化学検査, 尿検査などを施行した。

3. 臨床効果の判定基準

著効 (excellent): 原因菌の明らかな場合は原因菌消

Table 1 Clinical results with therapy

Case No.	Name	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Pre-medication	HBK treatment			Isolated organism		Clinical effect	Side effect		
							Dose/day (mg x time)	Route	Duration (days)	Total dose (mg)	Pre-treatment			Post-treatment	
1	K. T.	80 F		Acute cystitis	r-hemiplegia	(-)	50 x 2	IM	4	400	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	(-)	
2	S. M.	72 F	38	UTI	DM, Neurogenic bladder	(-)	50 x 2	IM	8	800	<i>E. coli</i> <i>A. xylosoxidans</i>	(-)	Excellent	BUN 23.8-53.2 Creat. 0.9-2.0	
3	A. N.	33 M		Pleuritis Bronchopneumonia	(-)	(-)	75 x 2	IM	11	1,650	<i>H. influenzae</i>	N. T.	Good	GOT 21-41 GPT 9-78	
4	H. Y.	73 F	40	Chr. bronchitis	Bronchiectasia	CPZ	50 x 2	IM	7	700	Normal flora	Normal flora	unknown	(-)	(-)
5	S. T.	83 F	43	Acute cystitis	Cereb. infarction Stek sinus synd.	(-)	50 x 2	IM	9	850	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. mirabilis</i>	Poor	(-)	(-)
6	H. T.	36 F	50	Acute pneumonia	(-)	(-)	100 x 2	DIV	7	1,300	Normal flora	N. T.	Good	(-)	(-)
7	M. M.	78 F	54	Acute pneumonia	(-)	(-)	100 x 2	DIV	7	1,300	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Good	(-)	(-)
8	A. M.	70 F	37	Bronchopneumonia	Anemia	(-)	100 x 2	DIV	9	1,800	<i>K. pneumoniae</i>	Normal flora	Good	(-)	(-)
9	N. Y.	26 M		Bronchopneumonia	(-)	(-)	100 x 2	DIV	3	600	<i>S. pneumoniae</i>	N. T.	Poor	(-)	(-)
10	M. N.	71 F	35	Chr. bronchitis	Anemia IHD	NFLX	100 x 2	DIV	12	2,400	<i>H. influenzae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Fair	(-)	(-)
11	M. K.	22 M	57	Acute bronchitis	Hemorrhagic gastritis	(-)	100 x 2	DIV	6	1,200	Normal flora	Normal flora	Fair	(-)	(-)
12	Y. N.	22 F		Acute bronchitis	Drug-induced urticaria	CFT	100 x 2	DIV	7	1,400	Normal flora	N. T.	Fair	(-)	(-)
13	M. I.	84 F	43	Chr. pyelonephritis	Cereb. arteriosclerosis Baloon catheter	TOB CFX	100 x 2	DIV	10	2,000	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	Good	Thr. 36.9-103 LDH 441-673	(-)
14	M. K.	77 F		Acute pyelonephritis	l-hemiplegia Baloon catheter	(-)	100 x 2	DIV	6	1,200	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Good	(-)	(-)
15	T. O.	18 M	66	Acute pyelonephritis	(-)	(-)	100 x 2	DIV	5	900	<i>S. agalactiae</i>	(-)	Excellent	(-)	(-)
16	C. Y.	20 F	48	Acute cystitis	Haemorrhagic gastritis	(-)	100 x 2	DIV	6	1,000	<i>S. agalactiae</i>	(-)	Excellent	(-)	(-)
17	S. N.	43 F	56	Acute cystitis	Urticaria	(-)	100 x 2	DIV	7	1,200	<i>A. calcoaceticus</i>	(-)	Good	(-)	(-)
18	T. A.	84 F	39	Acute cystitis	r-femoral fracture	(-)	100 x 2	DIV	9	1,800	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Excellent	(-)	(-)
19	M. A.	18 F		Acute cystitis	Common cold Gastritis	(-)	100 x 2	DIV	5	900	<i>E. faecalis</i>	(-)	Excellent	(-)	(-)
20	H. S.	74 F	50	Acute pyelonephritis	Card. failure Baloon catheter l-radial fracture	(-)	100 x 2	DIV	8	1,600	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	(-)	(-)

N. T. : not tested

Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Neutro. (%)		Eosino. (%)		Mono. (%)		Thr. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		ESR (hr./mm)		GRP		U-Prot.	
	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post
1	467	445	15.1	15.1	41.0	38.5	7,400	5,000	48	46	6	5	4	5	17.2	18.1			+	-	+	-
2	302	312	9.4	9.8	26.0	26.5	8,000	9,700	65	62	1	0	4	1			103				-	-
3	467	477	14.4	14.5	42.4	43.3	9,600	4,300									53	49	4+	2+		
4	391	388	13.0	12.9	36.0	35.5	9,000	5,400	75	64	2	4	0	8	22.8	18.2	64	44	+	-	-	-
5	342	305	11.8	10.3	33.0	28.0	13,600	11,800	86	91	0	0	2	2	6.2	24.7			+	-	±	-
6	386	396	12.6	12.3	37.0	38.7	8,000	6,500	68	62	1	2	2	3			45	22	4+	-	+	-
7	473	476	15.7	12.9	48.4	44.8	8,100	5,300	68	56	1	3	7	9	24.6	28.2	72	40	6+	±	-	-
8	312	309	9.2	9.1	31.0	31.9	8,000	4,900	69	51	2	3	1	4			36	45	3+	-	-	-
9	495	450	14.4	13.8	44.0	39.3	7,300	6,300	58	82	1	0	3	1	16.2		15	49			-	-
10	345	290	9.6	9.3	32.4	30.4	10,500	9,300	79	59	2	5	4	7			135	100	3+	±	-	-
11	605	531	19.7	16.1	58.9	50.2	7,300	8,100	62	57	2	3	2	3	29.7	24.3	12	3	-	-	-	-
12	392	392	11.5	11.5	34.6	33.7	9,000	9,800	78	50	0	6	4	4	38.0	19.0	26	44	+	+	-	-
13	343	331	10.5	10.1	32.8	33.1	14,900	10,500	94	88	1	0	2	2	36.9	10.3	73	43	4+	3+	+	-
14	349	366	9.3	9.9	30.2	33.1	11,900	5,300	80	70	2	3	6	8	29.2	29.9	50	42	4+	3+	+	+
15	608	532	16.6	14.9	56.8	46.0	11,900	4,900	79	39	0	0	4	5	18.2	20.8	28	11	3+	+	+	+
16	384	400	13.8	12.6	39.0	39.6	19,000	6,300	84	66	1	2	3	2			7	23	2+	-	-	±
17	446	383	14.3	12.1	44.7	37.7	16,000	8,800	81	54	1	3	7	6			32	15	6+	2+	+	-
18	396	395	11.4	11.4	37.8	35.9	5,300	4,900	64	57	3	4	13	11			22	20	-	-	+	-
19	462	415	14.0	12.0	44.7	37.3	12,300	6,100	87	53	0	3	3	6	24.2	26.4	40	7	4+	2+	+	-
20	410	434	12.0	12.7	35.9	38.6	10,500	8,600	62	64	14	13	2	2	42.2	49.0	56	46	5+	1+	±	-

Table 3. Laboratory findings (continued)

Case No.	T. Prot. (g/dl)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		ALP (K.A.U.)		T. Bil. (mg/dl)		Dir. Bil. (mg/dl)		LDH (U.)		γ-GTP (U./l)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Na (mEq/l)		K ⁺ (mEq/l)		Cl (mEq/l)		
	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.	Post	Pre.
1	6.7	7.0	23	32	19	27	9.5	8.6					226	256	11	12	20.0	22.8	1.10	1.30	143	147	4.5	3.9	100	103	
2	6.9	6.7	20	25	14	18							220	256	23	29	23.8	53.2	0.80	2.00	138	140	3.4	3.5	90	94	
3	6.9	7.1	21	41	9	78							324	349	11	13	13.1	17.7	0.90	0.90	138		4.1		104		
4	6.6	7.0	22	30	10	14	7.0	6.7					294	320	4	10	20.9	18.1	0.90	0.70	144	147	4.5	3.8	96	99	
5	5.4	5.8	25	31	11	9	9.6	5.6					280	306	4	8	22.8	21.9	0.90	1.60	148	145	3.9	3.4	106	96	
6	6.8	6.8	27	12	29	17	12.5	8.5	0.58	0.44	0.57	0.29	372	279	156	100	9.8	10.8	0.79	0.76	139	141	4.0	4.5	102	100	
7	7.3	6.8	18	26	22	27	6.4	6.1	0.88	0.40	0.79	0.24	327	298	33	26	14.6	8.3	0.90	0.78	142	145	4.4	5.4	101	100	
8	6.4	6.6	17	22	15	16	3.5	5.4	0.26	0.13	0.17	0.09	329	302	21	32	18.6	21.2	0.88	0.89	139	143	4.8	5.4	105	107	
9		7.6		21		18				0.3				396		24		15.6		1.00							
10	8.4	7.6	14	16	10	13	8.8	8.1	0.62	0.42	0.41	0.25	268	268	45	37	17.1	15.8	1.07	1.05	135	136	5.2	5.1	93	96	
11	7.2	6.9	24	15	22	17	6.1	5.7	0.85	0.72	0.48	0.36			64	47	19.0	11.3	0.60	0.70	143	142	4.2	4.1	106	105	
12	6.0		18	24	8	25			0.30	0.50	0.10	0.20	481	466	8	14	14.3	16.2	0.60	0.90	143	142	3.8	4.1	107	106	
13	5.0	4.6	27	33	19	23	5.3	4.8	0.39	0.86	0.32	0.47	441	673	13	16	33.6	25.6	1.25	0.92	136	139	5.2	5.4	93	94	
14	6.0	5.8	21	20	22	16	5.8	4.8		0.45		0.33	464	454	26	24	19.4	14.2	1.49	1.23	138	140	3.7	3.1	94	94	
15	7.4	6.4	14	14	12	13	6.8	5.1	0.80	0.77	0.43	0.60	302	277	6	21	18.2	17.4	1.24	0.99	137	142	4.1	3.9	102	103	
16	6.4	6.2	14	11	13	13	4.2	3.5		0.64		0.39	281	234	23	12	11.1	10.7	0.81	0.74	142	143	3.8	3.7	96	95	
17	7.2	6.4	17	15	20	16	8.8	6.5	2.95	0.29	1.73	0.29	452	319	144	120	12.4	12.0	0.90	0.86	133	141	3.7	3.6	94	99	
18	6.2	6.2	13	17	13	19	8.4	8.0	0.60	0.58	0.39	0.20	337	357	33	36	16.3	18.3	0.66	0.93	136	142	3.8	4.5	100	102	
19	6.6	6.6	66	15	74	27	8.2	6.5	0.40	0.40	0.31	0.29	307	278	32	30	10.5	14.4	0.99	0.82	138	141	3.9	4.0	103	103	
20	6.5	6.5	20	25	13	13			0.50	0.50	0.20	0.20	477	501	20	22	13.2	11.7	0.80	1.00	129	133	4.5	3.8	90	94	

失と臨床症状の急速な改善をみたもの、原因菌不明でも症状の急速な改善をみたもの。

有効 (good) : 原因菌消失か臨床症状の改善のいずれかをみたもの。

やや有効 (fair) : 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 (poor) : 原因菌の消失をみず、且つ臨床症状が不変或いは悪化をみたもの。

4. 血中濃度測定

HBK 100 mg を 60~100 分かけて点滴静注した患者 7 例について、点滴静注前、点滴終了時および終了後 30 分、1, 2, 4, 6 時間と経時的に採血し、HBK の血中濃度を明治製菓研究所にて *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法により測定した。

5. 抗菌力測定

分離菌株に対する HBK, DKB, gentamicin (GM), AMK の MIC を、接種菌量 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml を用い、日本化学療法学会標準法⁹⁾で測定した (東京総合臨床検査センターに依頼)。

II. 成績

1. 臨床成績 (Table 1)

尿路および呼吸器感染症 20 例の成績を一括して Table 1 に示した。

細菌学的には、尿路感染症で *Escherichia coli* 4 株、*Enterococcus faecalis* および *Streptococcus agalactiae* 各々 2 株、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* 各々 1 株を分離した。呼吸器感染症では *Haemophilus influenzae* 2 株、*A. calcoaceticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* 各々 1 株を分離し、4 例では常在菌のみであった。HBK 投与後、尿路感染症では *E. coli* 1 株と *P. mirabilis* 1 株、*E. faecalis* 1 株以外は除菌された。呼吸器感染症では、*K. pneumoniae* と *H. influenzae* 各々 1 株が除菌された。1 例で *Pseudomonas aeruginosa* の出現をみた。

臨床効果として、尿路感染症では著効 7 例、有効 3 例、無効 1 例、呼吸器感染症では有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例、不明 1 例であった。“有効”以上を示した有効率は尿路感染症で 91%、呼吸器感染症で 50% であった。

副作用としての自覚症状は聴力障害を含めて認めなかった。検査所見は Table 2, 3 に示したが、Case 2 で BUN, クレアチニンの上昇、Case 3 で GOT, GPT の上昇、Case 13 で血小板数減少、LDH 上昇を認めた。いずれも軽度の変化であり、HBK の投与中止後 1~2 週

で正常値に回復した。

次に一部の症例の概要を述べる。

Case 1 80 歳、女性。

脳梗塞後遺症 (右片麻痺) にて入院中に残尿感、頻尿、排尿痛、38°C 前後の発熱を認めた。尿沈渣に白血球、桿菌を認め、HBK 50mg×2 回筋注を 4 日間施行、自覚症状および尿所見の著名な改善をみた。*E. coli* を治療前に 10^7 cells/ml 以上分離し、治療後は消失した。本例は副作用をみず、著効と判定した。

Case 3 33 歳、男性。

微熱、咳嗽、喀痰、左前胸痛を訴えて受診、胸部 X 線写真にて気管支肺炎と胸膜炎と診断した。HBK 75mg×2 回筋注、11 日間投与し、症状、検査所見の改善をみた。原因菌として *H. influenzae* を分離した。HBK 投与後 GOT と GPT の上昇をみたが、中止 7 日後に正常に復した。本例は有効と判定された。

Case 5 83 歳、女性。

脳梗塞にてリハビリテーション中に排尿痛、頻尿、発熱を認めた。HBK 50mg×2 回筋注、9 日間投与したが、*P. mirabilis* の 10^6 cells/ml から 10^8 cells/ml への減少および症状の軽度改善をみたものの発熱は続いており、“無効”と判定した。その後 ceftizoxime (CZX) 1g×2 回点滴静注を 10 日間施行し改善をみた。副作用はみられなかった。

Case 6 36 歳、女性。

初診 1 週間前より咳嗽、喀痰、発熱を認め、胸部 X 線写真で左中肺野に陰影を認めた。HBK 100 mg×2 回、7 日間点滴静注にて症状の改善および陰影の縮小を認めた。その後 cephapirin (CEPR) の点滴静注にて完治した。原因菌は不明であり、副作用はみられなかった。

Case 7 78 歳、女性。

初診 5 日前より咳嗽、喀痰、全身倦怠を認めた。胸部 X 線写真にて右下肺に陰影を認め、HBK 100 mg×2 回点滴静注を 7 日間施行し、症状の著明な改善、解熱を認めた。しかし胸部 X 線写真上の陰影は消失せず、喀痰中に認めた *E. coli* も持続したため piperacillin (PIP), CEPR に抗生物質を変更した。しかし陰影は持続したため現在は外来で観察中である。本例は有効と判定され、副作用はみられなかった。

Case 9 26 歳、男性。

3 日前より発熱、咳嗽を認め胸部 X 線写真にて気管支肺炎 (右下肺) の診断をうけ入院した。HBK 100 mg×2 回、3 日間点滴静注したが、症状の改善なく胸部 X 線写真上の陰影も増強したため無効と判定した。喀痰中より *S. pneumoniae* を分離した。その後 cefotiam (CTM) と erythromycin (EM) の併用投与にて改善した。副

作用はみられなかった。

Case 10 71 歳, 女性。

以前より咳嗽と喀痰を認め慢性気管支炎と診断していた。白血球増多および CRP 4 (+) を認めたため、外来にて norfloxacin (NFLX) を内服させた。しかし改善をみないため入院の上 HBK を 100mg×2 回点滴静注した。12 日間投与にて症状および胸部 X 線写真の軽度改善を認めた。CRP は 3 (+) より (±) に改善した。喀痰培養では *H. influenzae* と *A. calcoaceticus* を HBK 投与前に認めたが、投与後は *H. influenzae* に代わって *P. aeruginosa* を認めた。やや有効と判定され、副作用はみられなかった。

Case 13 84 歳, 女性。

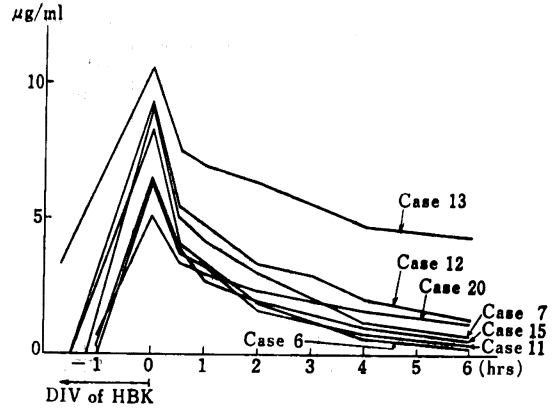
脂動脈硬化症、変形性脊椎症でリハビリテーション中であったが、発熱を認め、尿培養で *Staphylococcus saprophyticus* 陽性、沈渣に白血球が増加していたため tobramycin (TOB) と cefotaxime (CTX) を併用するも改善せず、尿中に *E. faecalis* 陽性となった。ampicillin (ABPC), AMK, DKB, sisomicin (SISO), PIPC, CEPR, CTM, TOB, cefoperazone (CPZ) などいずれも耐性であったため HBK 100mg×2 回、10 日間点滴静注を行なった。自覚症状、検査所見の改善を認め、尿中の菌数も減少したため有効と判定した。HBK 投与後、血小板数の減少および LDH の上昇を認めたが、HBK 投与中止後 1 週間ではほぼ正常に回復した。

Case 16 20 歳, 女性。

腹痛にて入院し、頻尿などの症状は認めないが検尿にて沈渣中に白血球、扁平上皮を多数認めた。また末梢血中の白血球数も $19000/\text{mm}^3$ と増多したため膀胱炎と診断し、HBK 100mg×2 回、6 日間点滴静注した。*S. agalactiae* を分離したが、HBK 投与後は陰性となり、尿、血液所見とも著明に改善した。本例は著効と判定され、副作用はみられなかった。

Case 18 84 歳, 女性。

Fig.1 Serum concentration of HBK after drip infusion (100mg, administration)



2 週間ほど前より頻尿、排尿痛を認め、検尿にて蛋白陽性、沈渣に白血球、扁平上皮を多数認めたため膀胱炎と診断した。HBK を 100mg×2 回、9 日間点滴静注し、著明な改善をみた。投与前に *K. pneumoniae* を分離したが、治療により陰性化した。本例は著効と判定され、副作用はみられなかった。

Case 20 74 歳, 女性。

左挽骨々折にてベッド上安静の上カテーテル導尿をしていた。発熱、腰部痛を認め、尿中に白血球増多、血中白血球増多を認めたため腎盂腎炎と診断し、HBK を 100mg×2 回、8 日間点滴静注した。治療前尿培養にて *E. coli* を分離したが、HBK 投与にて陰性化した。発熱、腰痛なども改善し、検査所見の速やかな改善をみたため著効と判定した。副作用はみられなかった。

2. 血中濃度測定 (Fig.1, Table 4)

明治製薬研究所に依頼し、7 例の患者における HBK 100mg 点滴静注時の HBK の血中濃度を bioassay 法で測定した。点滴時間は 60~100 分で、薬動学的解析をするため、HBK 4 回投与直前に血中濃度を測定した所、0.05~3.29 µg/ml と差があった。点滴終了時の血中濃度

Table 4 Pharmacokinetic parameters of HBK in clinical cases

Case No.	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	CL (l/hr/man)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC (hr·µg/ml)
6	263.50	0.54	9.25	5.70	0.003	1.28	17.5
7	426.74	0.36	9.24	4.06	0.002	1.94	24.6
11	1.63	0.35	14.17	7.10	0.43	1.98	14.1
12	52.82	0.20	10.00	2.65	0.01	3.44	37.7
13	39.06	0.09	10.59	1.03	0.02	7.84	97.2
15	5.11	0.36	14.20	6.24	0.14	1.91	16.0
20	12.77	0.17	22.16	4.11	0.05	4.16	24.4

Table 5. Antibacterial activity of HBK, DKB, GM and AMK against clinically isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
			HBK	DKB	GM	AMK
2	<i>E. coli</i>	10^8	—	—	—	—
		10^6	3.13	3.13	1.56	6.25
7	<i>E. coli</i>	10^8	3.13	1.56	1.56	3.13
		10^6	1.56	1.56	0.78	3.13
8	<i>K. pneumoniae</i>	10^8	1.56	1.56	0.78	3.13
		10^6	0.78	1.56	0.39	1.56
9	<i>S. pneumoniae</i>	10^8	25	100	12.5	100
		10^6	25	50	12.5	50
10	<i>A. calcoaceticus</i>	10^8	3.13	3.13	1.56	6.25
		10^6	1.56	3.13	1.56	3.13
10	<i>P. aeruginosa</i>	10^8	25	>100	>100	25
		10^6	12.5	>100	>100	12.5
13	<i>E. faecalis</i>	10^8	50	400	25	800
		10^6	50	200	25	400
14	<i>E. coli</i>	10^8	1.56	3.13	1.56	3.13
		10^6	1.56	1.56	1.56	3.13
14	<i>S. marcescens</i>	10^8	3.13	12.5	1.56	3.13
		10^6	3.13	12.5	1.56	3.13
15	<i>S. agalactiae</i>	10^8	100	>100	100	>100
		10^6	100	>100	50	>100
16	<i>S. agalactiae</i>	10^8	>100	>100	100	>100
		10^6	>100	>100	50	>100
17	<i>A. calcoaceticus</i>	10^8	1.56	1.56	0.78	3.13
		10^6	0.78	1.56	0.78	1.56
18	<i>K. pneumoniae</i>	10^8	1.56	1.56	1.56	3.13
		10^6	1.56	1.56	0.78	3.13
19	<i>E. faecalis</i>	10^8	50	50	25	100
		10^6	25	50	25	100
20	<i>E. coli</i>	10^8	3.13	3.13	1.56	3.13
		10^6	1.56	1.56	0.78	3.13

は 5.10~10.62 $\mu\text{g/ml}$ であり全例の平均は 7.88 \pm 1.97 (mean \pm S. D.) $\mu\text{g/ml}$ であった。個々の症例の血中濃度の推移を Fig. 1 に示した。

Two compartment open model¹⁾ による解析では、半減期 ($T_{1/2 \beta}$) は 1.28~7.84 hrs., 3.22 \pm 2.27 hrs. であり、見かけの分布容積 (Vd) は 12.80 \pm 4.64 l/man, clearance rate (CL) は 4.41 \pm 2.12 l/hr/man であった。各症例の薬動学的定数を Table 4 に示した。

3. 抗菌力測定 (Table 5)

原因菌と考え得る分離菌 15 株 (13 症例) について HBK の MIC ($\mu\text{g/ml}$) を DKB, GM, AMK を対照とし接種菌量 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml を用い測定した。

HBK は AMK とほぼ同程度あるいはより強力な抗菌力を持っており、菌によっては MIC が 1/2~1/4 以下のものも認められた。

III. 考 案

HBK は DKB の誘導体で下記のような特徴をもつと

されている。

1. DKB と同様、グラム陽性・陰性菌等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。
2. GM, TOB, DKB 耐性菌の一部に有効である。また 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・亜急性・慢性毒性の各種の試験より、その毒性は DKB とほぼ同等かやや弱い。
6. AMK に比べ聴覚毒性が弱い。

今回臨床検討した 20 症例では、尿路感染症で有効率は 91%、呼吸器感染症で 50% であった。尿路系では *E. coli* や *E. faecalis* などに有効であったが、1 例のみ *P. mirabilis* に無効であった。呼吸器系では原因菌不明の場合も多かったが、*H. influenzae* や *K. pneumoniae*

等に有効、*S. pneumoniae* に無効であった。MIC で見ると、呼吸器系で無効の *S. pneumoniae* の MIC は 25 µg/ml であった。尿路感染症で無効であった *P. mirabilis* の MIC の検討はしていないが、新薬シンポジウムでの発表では、同菌に対する HBK の MIC₉₀ は 6.25 µg/ml であった。Case 15 および 16 において分離した *S. agalactiae* については MIC が極めて高い値を示しているが、輸液や安静などの効果も大きいものと考えられる。

薬動学的な解析では、半減期 ($T_{1/2\beta}$) が 3.22 ± 2.27 hrs. であるが、Case 13 の balloon catheter 使用中の 84 歳女性における半減期が 7.84 hrs. とかなり大きく、これを除外すると 2.45 ± 1.10 hrs. と、他の報告とはほぼ一致した。その他の定数についても体重、年齢、全身状態等の条件により、かなり個体差が大きいものと思われた。

副作用として異常検査所見が認められたのは 3 例で、腎、肝、血液の障害であったが、いずれも軽度であり、また HBK 投与中止により正常に回復している。アミノ配糖体系抗生物質に多い、聴力障害などの第 8 脳神経障害も自覚的には認めなかった。

我々の経験より、HBK は筋注、点滴静注ともにはほぼ同等の有効性をもっている。尿路系では単独でも有効な例が多く、また点滴静注により尿量を増加させることができるので、筋注より好ましいと考えられる。しかし呼吸器感染症では、効果不十分な例が多く、第 1 選択剤としては不適と考えられ、ペニシリン系やセフェム系の抗生物質との併用が望ましいと思われる。

以上より、正常の循環機能・腎機能をもつ症例におい

て、特に尿路感染症に対しては第 1 選択剤として十分有効と考えられる。

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) MATSUNAGA, K.; T. NISHIMURA & N. TANAKA: Bacterial uptake of Habekacin, a novel aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 37: 596~601, 1984
- 3) TANAKA, N.; K. MATSUNAGA, A. HIRATA, Y. MATSUHISA & T. NISHIMURA: MECHANISM OF ACTION OF Habekacin, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother. 24: 797~802, 1983
- 4) 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
- 5) 大槻好正, 大谷 峻, 相川 通, 佐藤洋子, 安斉友博, 大内 仁, 仲由武實: 新アミノ配糖体抗生物質 Habekacin の聴器毒性に関する実験的研究。Ear Research 15: 278~283, 1984
- 6) 日本化学療法学会; 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) GREENBLATT, D. J., KOCH-WEISER, J.: Medical intelligence, drug therapy, clinical pharmacokinetics (First of two parts). New Eng. J. Med., 293: 702~705, 1975

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES ON HBK

TAKESHI NAKAMURA, SHIGEKI OHTAKE, KUNIO KONDO and SHINOBU NAKAMURA
The Third department of Internal Medicine, Kanazawa university, School of Medicine

SABURO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, kanazawa Teishin Hospital

AKIHIRO MORI, SEIJI MIYAZAKI

Minamigaoka hospital

Clinical and pharmacological studies on HBK, a newly developed aminoglycoside antibiotic, were carried out on 20 patients.

HBK was administered intramuscularly to 5 patients and intravenously to 15 patients.

Out of 11 cases of urinary tract infection, efficacies were observed in 10.

Especially in 7 cases, clinical and bacteriological effects of HBK were excellent. In 9 cases with respiratory tract infection treated with HBK, five proved to be effective.

Pharmacokinetic analysis showed that half-life of HBK was 3.22 ± 2.77 hrs. (mean \pm S.D.) and Vd was 12.80 ± 4.30 l/man.

MIC₉₀ of HBK, dibekacin (DKB), gentamicin (GM) and amikacin (AMK) against clinically isolated organisms were determined. MIC₉₀ of HBK were almostly the same as those of AMK, and agaist *E. faecalis*, MIC₉₀ of HBK were superior to those of AMK.

Side effects were observed in 3 cases, 1 case on elevation of transaminase, 1 case on elevation of BUN and creatinine, and the other in thrombocytopenia and elevation of LDH.

In all 3 cases, abnormalities disappeared when HBK administration was stopped. Abnormality of the 8th cerebral nerve was not observed.