

HBK に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・間瀬 勘史・飯田 夕
吉岡 宗・岸本 裕司・北島 弘之・藤本 正博
安永 幸二郎

関西医科大学第一内科学講座

大久保 滉・上田 良弘

関西医科大学附属西ニュータウン病院

Dibekacin (DKB) の誘導体で新しく合成されたアミノ糖系抗生剤である HBK につき基礎的・臨床的検討を行なった。

臨床分離の諸種の細菌ならびに標準菌株につき HBK の MIC を測定し、Amikacin (AMK), Gentamicin (GM) のそれと比較した。本剤は *P. morganii* に AMK, GM よりも優れた抗菌力を示したが、*Serratia* にはこれらの何れよりも劣っていた。*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の GM 耐性株には本剤の方が MIC の良い菌株もあったが、全般的に、これらの3菌種ならびに *P. mirabilis*, *P. rettgeri* の感受性分布は GM, HBK, AMK の順であった。*E. cloacae*, *P. aeruginosa* および *C. freundii* には HBK, GM, AMK のすべてがほぼ同等な MIC を示した。

基礎疾患を有する臨床症例 9 例に 1 回 50~100 mg の HBK を 1 日 1~2 回、4~14 日間筋注した。筋萎縮性側索硬化症に合併した肺炎、肺癌に併発した気道感染症、留置カテーテルを使用中の尿路感染症の、それぞれ 1 例 (計 3 例) に無効であったが、他の 6 例には著効ないし有効 (有効率 66.6%) であった。

また基礎疾患をもつ 3 例 (呼吸器感染症 2 例、胆道感染症 1 例) に HBK 1 回 100 mg を 1 日 2 回、6~12 日間、1 時間かけて点滴静注したが、うち脳梗塞後遺症に併発した慢性気管支炎の急性増悪例の 1 例のみに有効であった。

副作用としては、筋注例では腎障害があるために減量使用したにもかかわらず BUN, S-Cr. の上昇をみたものが 1 例あり、静注例の 1 例に好酸球の増多 (5.5→13.5%) が認められた。

アミノ糖系抗生剤については聴器および腎に対する毒性の少ないもの、ならびにより強い抗菌力を示すものを目標として改良が加えられつつある。

今回、梅沢らにより新しく合成された、Dibekacin の誘導体である HBK は従来のアミノ糖系抗生剤に対して耐性の菌株の一部にも抗菌力を示し、聴器毒性も Dibekacin と同等か、やや低く、少量投与でも有用性のあるものとされている¹⁾。

これにつきわれわれは基礎的・臨床的研究を行なったので報告する。その構造式を Fig. 1 に示した。

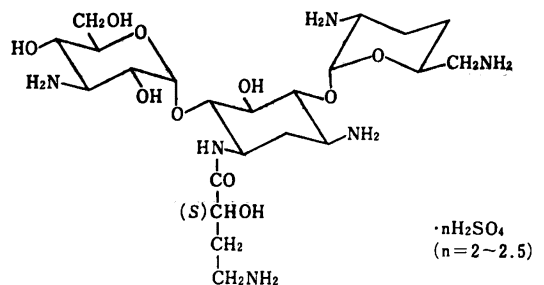
I. 抗 菌 力

HBK の MIC を測定し、同時に Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) のそれをもしらべ比較検討した。

1. 実験材料ならびにその方法

教室保存の諸種標準菌株および病巣より分離したグラム陽性ならびに陰性菌を実験材料とし、Heart Infusion Agar を用いる寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomine sulfate

法) により、接種菌量 10^8 cfu/ml と 10^6 cfu/ml との両者で測定した。

2. 結果

1) 標準菌株

Table 1 MICs of standard strains

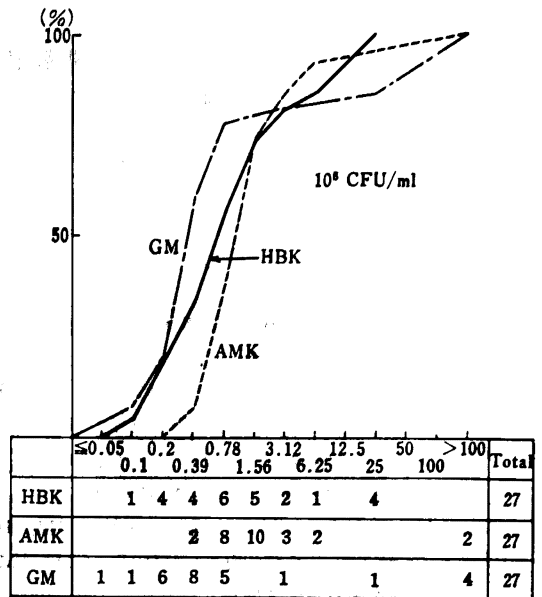
cfu/ml	HBK		AMK		GM	
	10 ⁸	10 ⁹	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁸
<i>S. aureus</i>						
209 P JC-1		1.6		0.4		0.05
MS 353		3.1		3.1		0.4
TERAJIMA		0.8		0.8		0.2
<i>E. coli</i>						
NIHJ JC-2	0.4	0.8	0.8	1.6	0.4	0.4
K-12 C-600	0.4	0.4	0.8	1.6	0.4	0.4
<i>K. pneumoniae</i>						
6425	0.8	0.8	0.8	1.6	0.4	0.4
<i>Enterobacter cloacae</i> 936	1.6	3.1	3.1	3.1	0.8	1.6
<i>aerogenes</i> ATCC 13048	1.6	6.2	3.1	1.6	0.8	1.6
<i>P. morgani</i>						
IFO 384	0.2	0.8	0.4	0.8	0.2	0.2
<i>P. vulgaris</i>						
HX-19	3.1	3.1	1.6	1.6	0.4	0.4
OX-19	3.1	3.1	1.6	6.2	0.4	0.8
<i>P. mirabilis</i>						
IFO 3849	3.1	12.5	6.2	12.5	1.6	1.6
<i>S. marcescens</i>						
IAM 1184	3.1	6.2	3.1	6.2	0.8	1.6
<i>P. aeruginosa</i>						
NCTC 10490	1.6	6.2	3.1	6.2	0.8	3.1
3445	1.6	6.2	1.6	6.2	0.4	0.8

S. aureus, *P. vulgaris* では GM が HBK, AMK より優れた MIC を示し, その他については全体的には GM と AMK のほぼ中間の抗菌力にあった (Table 1)。

2) 病巣分離株

S. aureus 27 株に対する HBK の MIC は 0.1~25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, AMK は 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上 (2 株) に, GM は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものと,

Fig. 2 Cumulative curves of MIC (*S. aureus* 27 strains)



3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものとに分かれている (Fig. 2)。これらを相関図で見ると AMK あるいは GM に耐性の株が HBK に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示している (Fig. 3)。

E. coli 36 株に対する HBK の MIC は, 菌量 10^8 cfu/ml では 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあるが, 10^9 cfu/ml では 2~3 管低くなる (Fig. 4)。Fig. 5 の相関図で見ると, HBK の MIC は GM よりは劣る株が多く, AMK より優れている株が多い (Fig. 5)。

K. pneumoniae 28 株に対する HBK の MIC は菌量 10^8 cfu/ml では, うち 26 株が 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 10^9 cfu/ml では約 1 管低くなる程度で菌量による差は少なく, AMK とほぼ同程度で, 一般に GM より劣るが (Fig. 6), Fig. 7 でわかるように GM 耐性株に対して優れた抗菌力を示している (Fig. 7)。

Fig. 3 Sensitivity correlogram (*S. aureus* 27 strains)

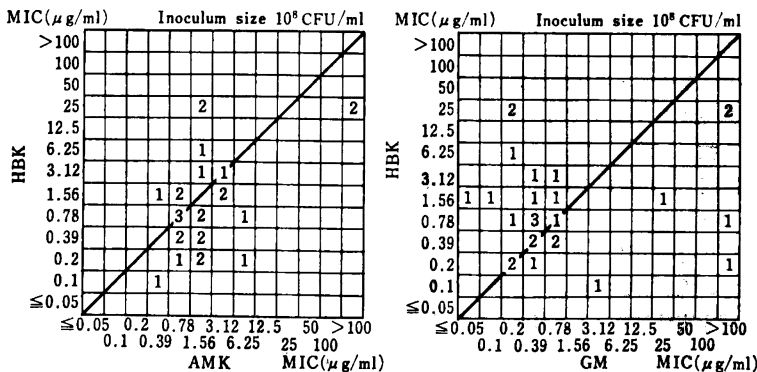


Fig. 4 Cumulative curves of MIC (*E. coli* 36 strains)

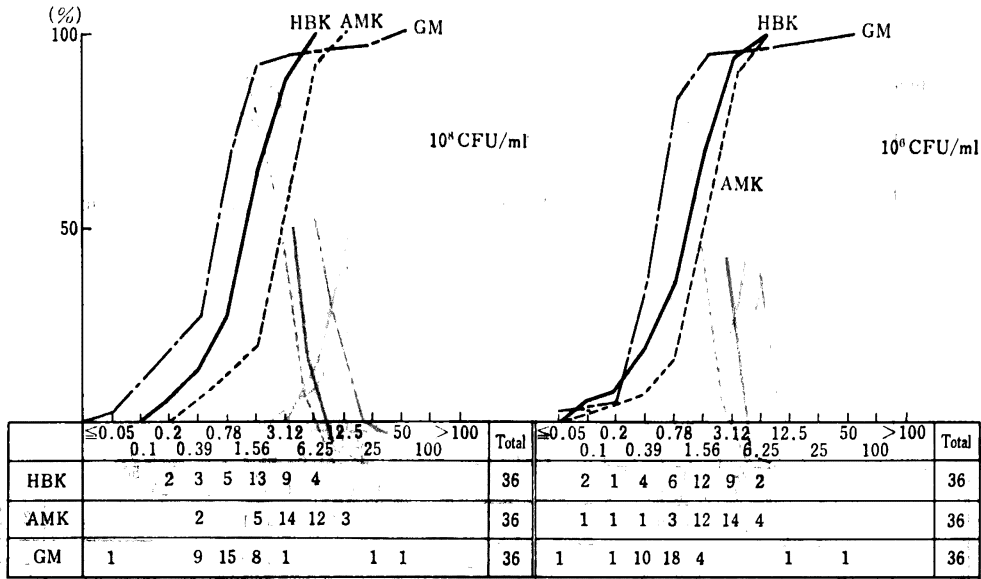
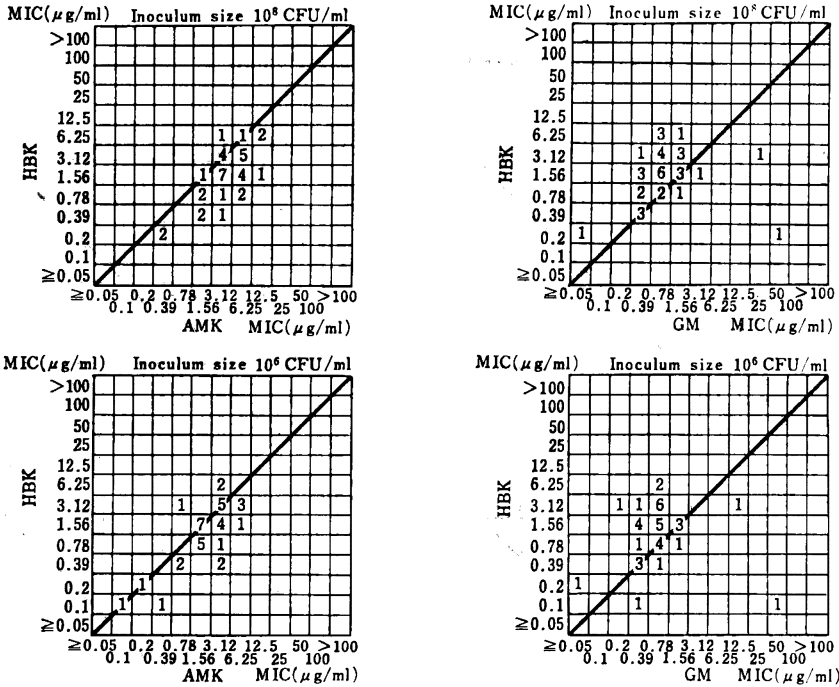


Fig. 5 Sensitivity correlogram (*E. coli* 36 strains)



P. mirabilis 34 株に対する HBK の MIC は、 10^8 cfu/ml で大部分が $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に、 10^9 cfu/ml ではほぼ 1 段階小さくなるが GM より劣り AMK と同程度の抗菌力であった (Fig. 8, 9)。

P. aeruginosa 43 株に対する HBK の MIC は 10^8

cfu/ml, 10^9 cfu/ml とともにすべての株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、GM および AMK とほぼ同様な抗菌力を示した (Fig. 10)。Fig. 11 の相関図で見ると GM 耐性株で HBK に感受性を示す株が少数ながら認められた。

Serratia spp. 31 株には GM が最も優れ、次いで

Fig. 6 Cumulative curves of MIC (*K. pneumoniae* 28 strains)

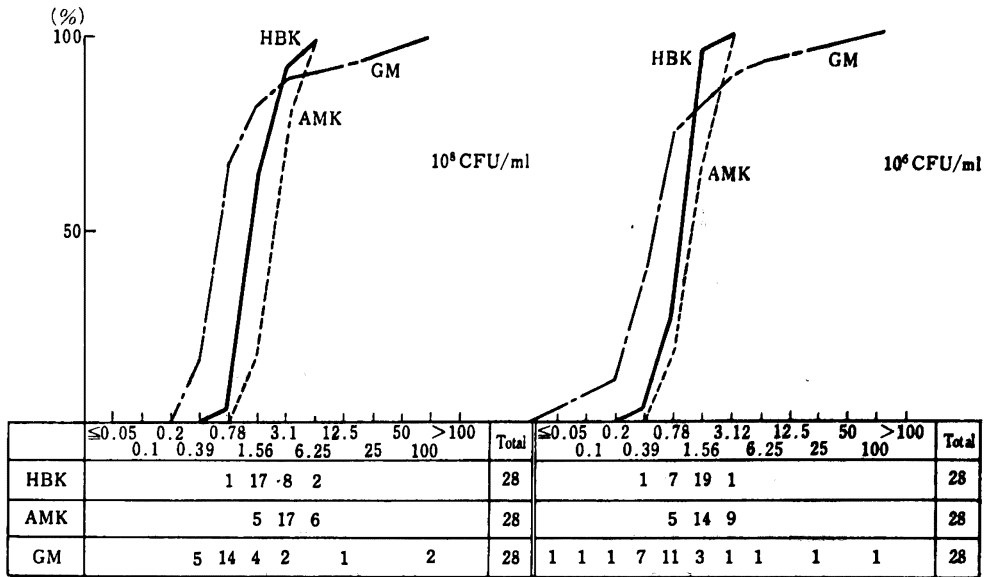


Fig. 7 Sensitivity correlogram (*K. pneumoniae*. 28 strains)

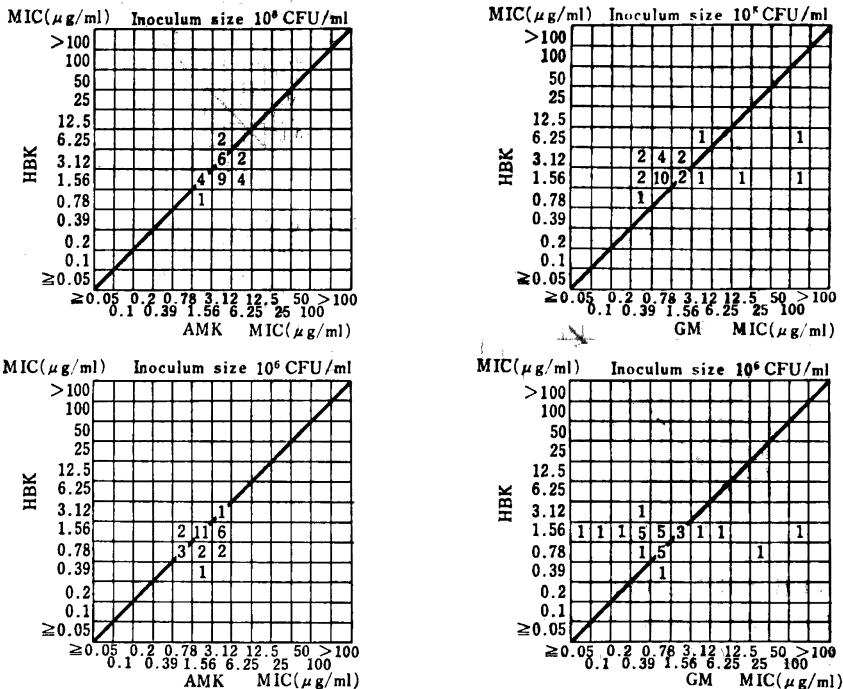


Fig. 8 Cumulative curves of MIC (*P. mirabilis* 34 strains)

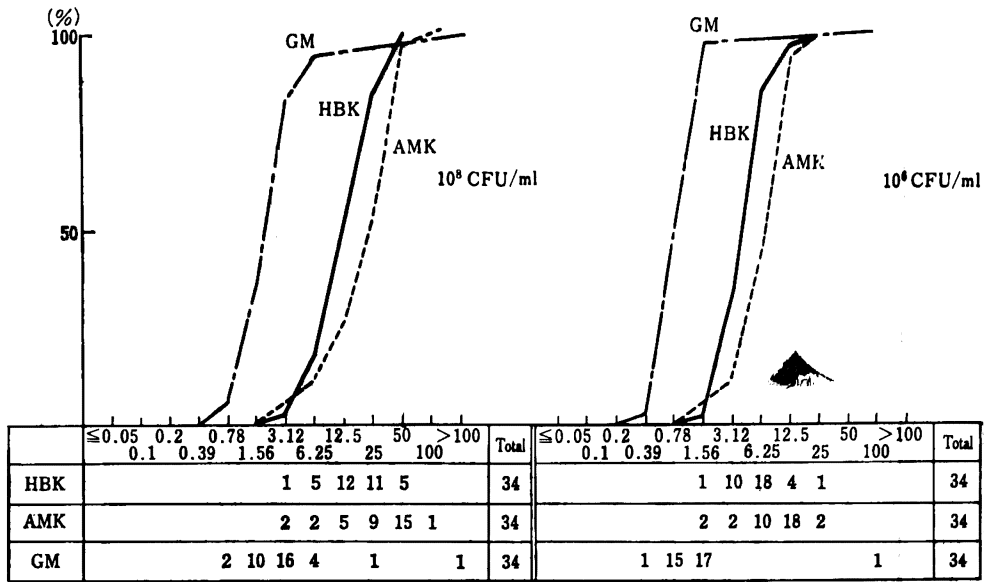
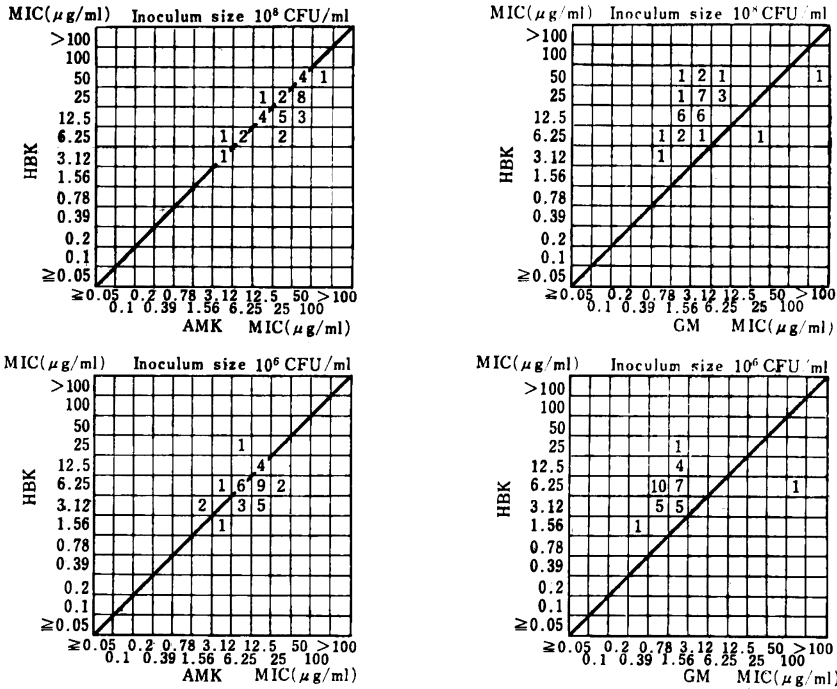


Fig. 9 Sensitivity correlogram (*P. mirabilis* 34 strains)



AMK で HBK がこれよりやや劣っていた (Fig. 12, 13)。

P. rettgeri 8 株は菌量 10^8 cfu/ml では 3 薬剤に対する感受性の差は殆どなく 10^6 cfu/ml では GM, HBK, AMK の順になっていた (Fig. 14)。

その他, *P.morganii* には本剤が最も優れ (Fig. 15), *C. freundii* (Fig. 16) および *E. cloacae* (Fig. 17) では 3 剤間に大差がないようであるが, 株数が少なく断言しがたい。

GM 耐性の 2 株をふくめて *P. vulgaris* 9 株に対して,

Fig. 10. Cumulative curves of MIC (*P. aeruginosa* 43 strains)

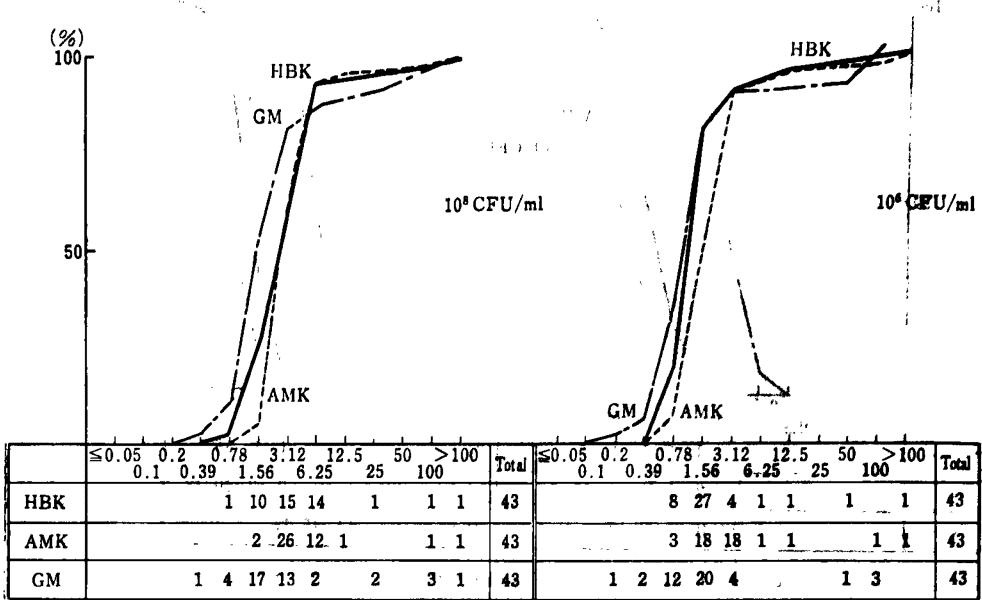


Fig. 11. Sensitivity correlogram (*P. aeruginosa* 43 strains)

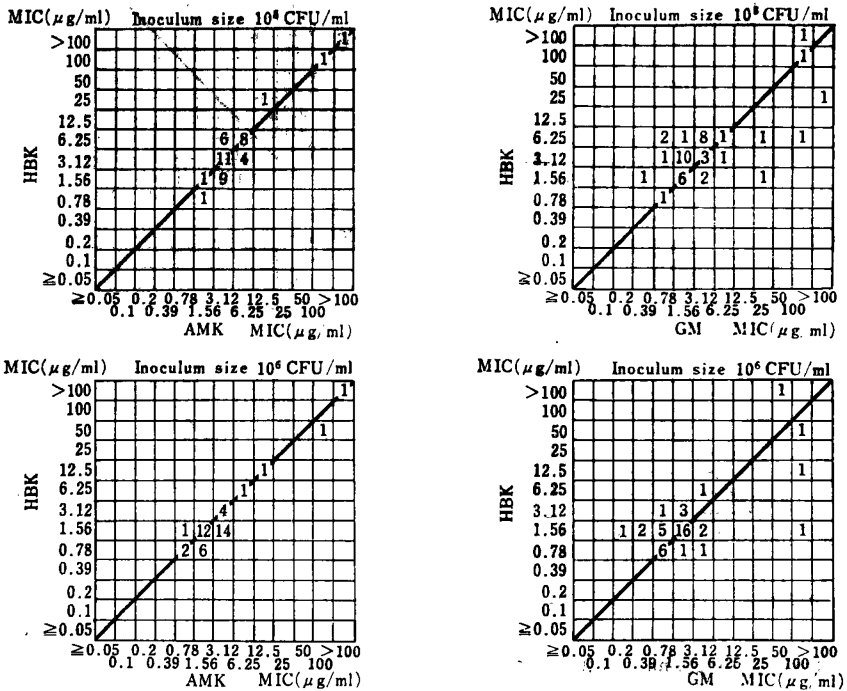


Fig. 12 Cumulative curves of MIC (*Serratia* 31 strains)

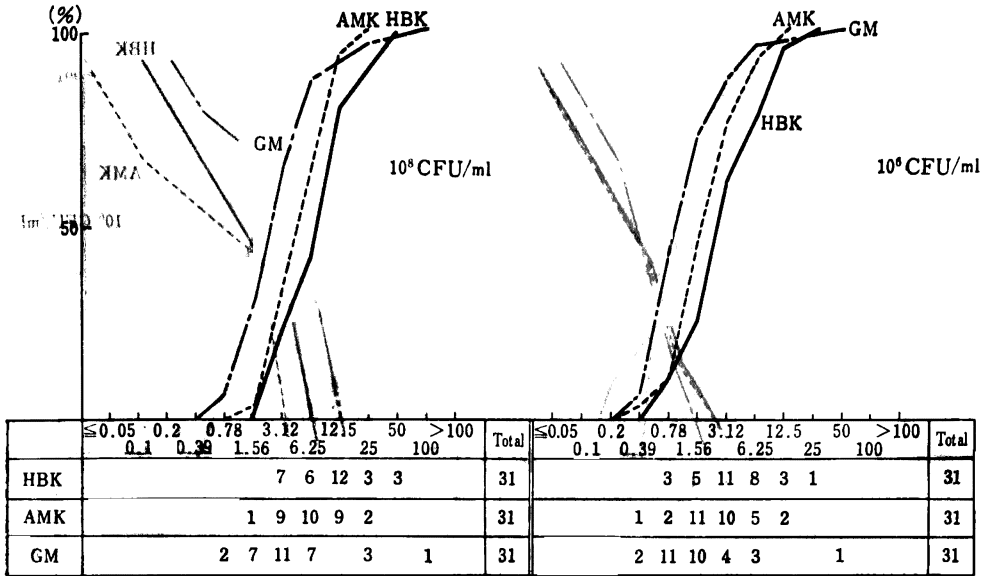


Fig. 13 Sensitivity correlogram (*Serratia* 31 strains)

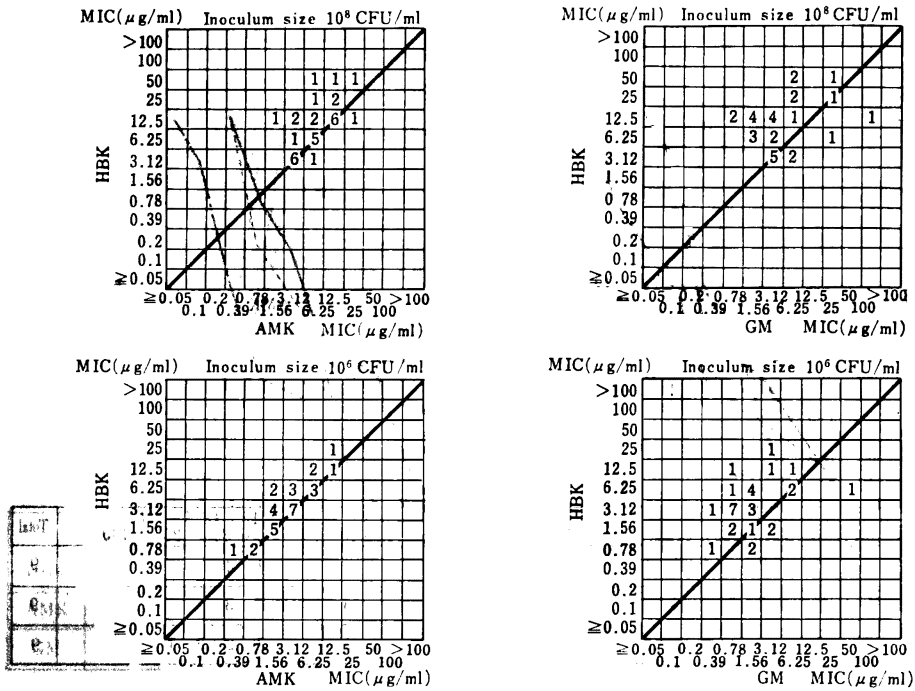


Fig. 14 Cumulative curves of MIC (*P. rettgeri* 8 strains)

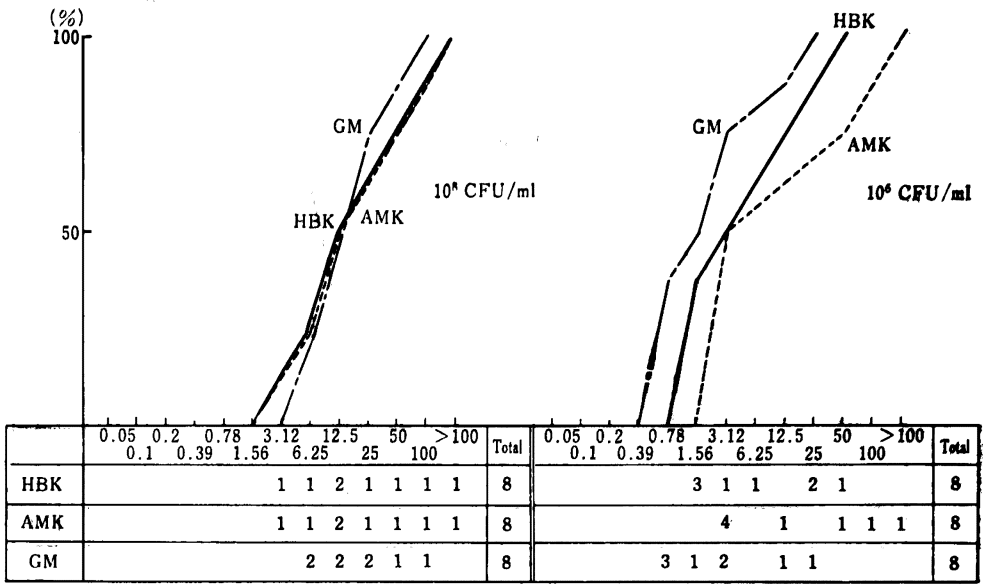


Fig. 15 Cumulative curves of MIC (*P. morganii* 9 strains)

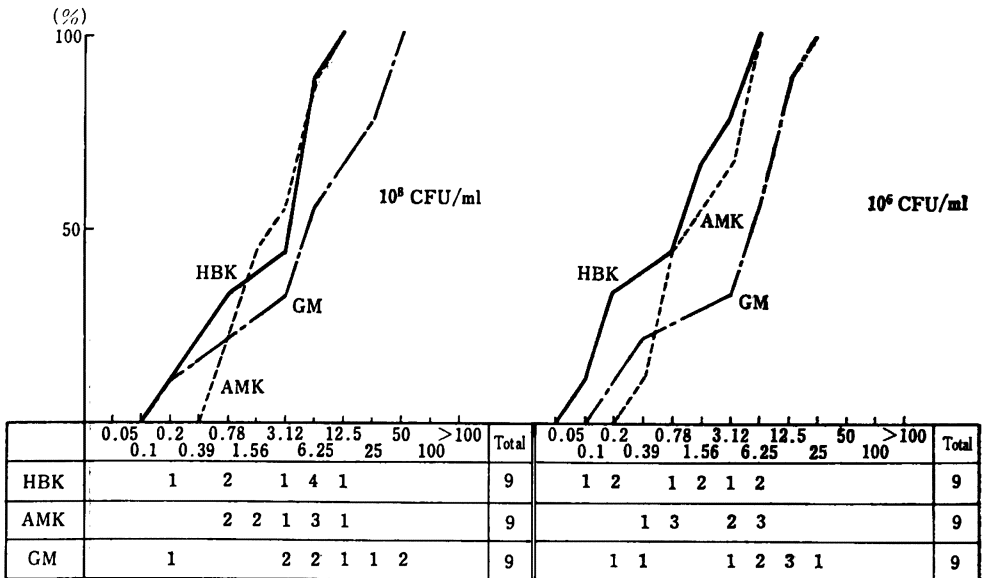


Fig.16 Cumulative curves of MIC(*C. freundii* 5 strains)

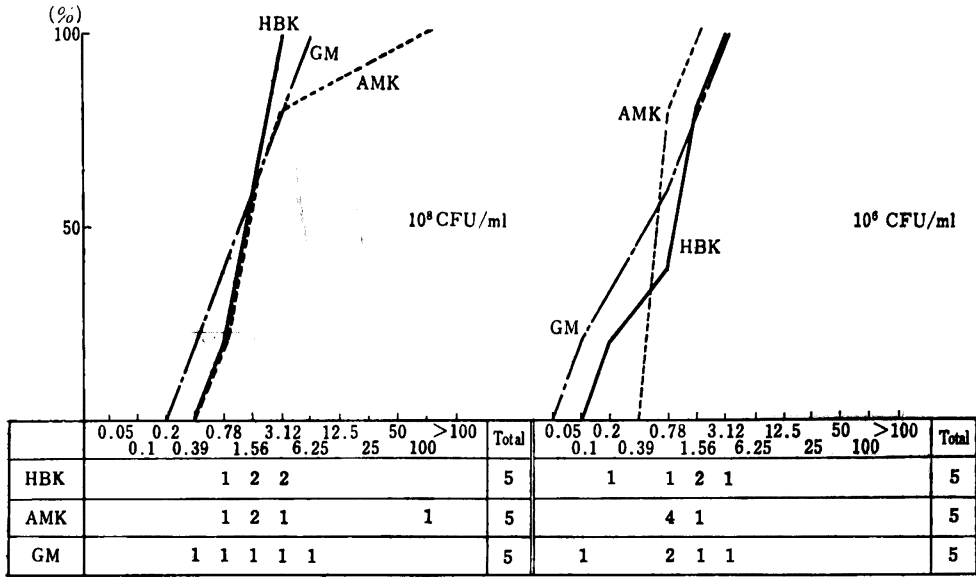


Fig.17 Cumulative curves of MIC (*E. cloacae* 10 strains)

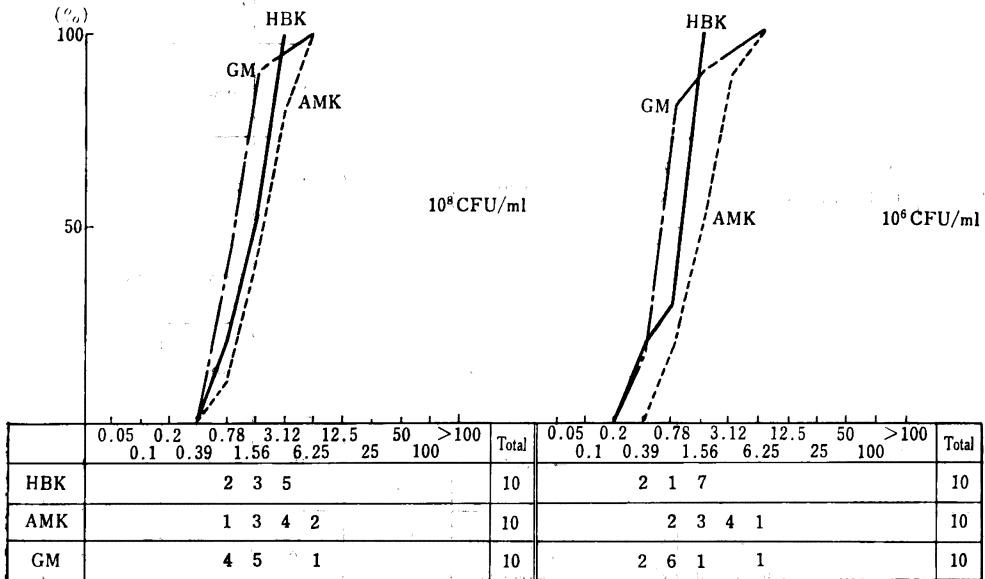


Fig. 18 Cumulative curves of MIC (*P. vulgaris* 9 strains)

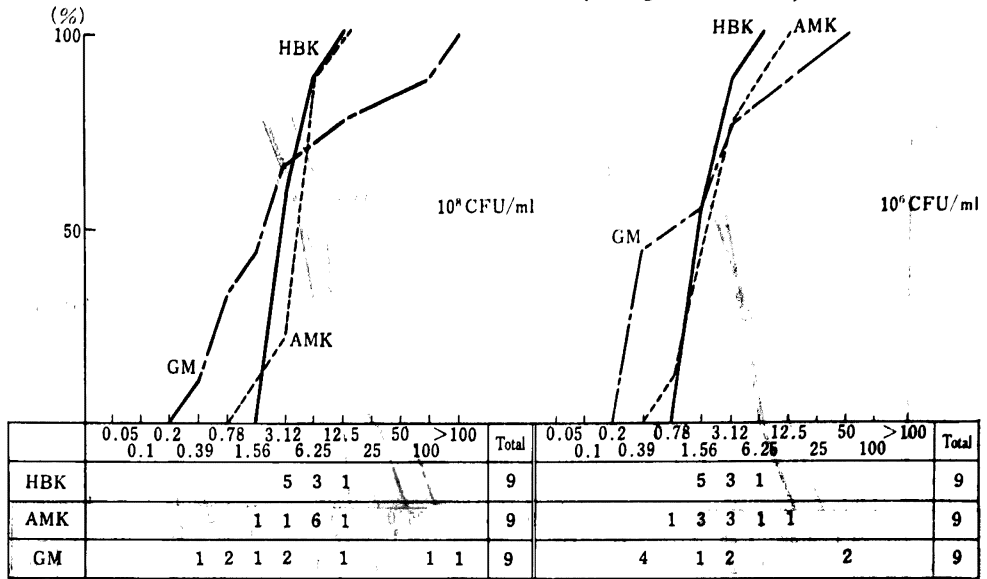


Table 2 Clinical cases treated with HBK (I. M.)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose (I. M.)	Duration (days)	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	R. H.	55 M	Pneumonia (A. L. S.)	<i>S. marc.</i> } <i>P. aerug.</i> } → <i>P. aerug.</i>	100mg × 2	8	poor	persisted	(-)
2	S. H.	80 M	Chr. bronchitis (Lung cancer)	normal flora ↓ normal flora	75mg × 2	8	poor	unassessable	(-)
3	K. O.	73 M	Chr. bronchitis (Lung cancer)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	75mg × 2	14	good	eradicated	(-)
4	H. S.	71 F	Acute pyelonephritis (Apoplexy)	<i>E. coli</i> } <i>S. faecalis</i> } → <i>E. coli</i>	75mg × 2	10	good	decreased	(-)
5	M. W.	63 F	Chr. pyelonephritis (D. M.)	<i>E. coli</i> ↓ (-)	75mg × 2	6	good	eradicated	(-)
6	K. T.	74 M	UTI (Catheter) (Cerebral infarction)	<i>P. morganii</i> → <i>P. rettgeri</i>	50mg × 2	5	poor	substituted	(-)
7	I. S.	65 M	UTI (Catheter) (Oropharyng cancer)	<i>P. mirabilis</i> → <i>E. coli</i>	75mg × 1	10	good	substituted	BUN ↑ S-Cr ↑
8	T. T.	67 F	UTI (Catheter) (Cerebral infarction)	<i>S. faecalis</i> } <i>P. aerug.</i> } → <i>S. faecalis</i> <i>S. marc.</i>	50mg × 2	9	good	substituted	(-)
9	C. H.	83 M	Phlegmon (Chr. heart failure) (Chr. nephritis)	<i>K. aerogenes</i> } <i>P. mirabilis</i> } → (-) <i>E. cloacae</i>	75mg × 2	4	excellent	eradicated	(-)

Table 3 Laboratory findings of before and after treatment with HBK

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU) #IU	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	265	9.0	27.6	6,700	4	63	26	27	9.7	15.7	0.9
	After	241	7.8	24.5	9,400	2	68	12	18	16.1	14.4	0.9
2	Before	251	8.5	25.2	3,200	1	68	38	22	5.4	9	1.4
	After	261	8.5	26.4	4,800	0	71	42	19	4.8	18	1.4
3	Before							31	22	7.2	11	1.1
	After							28	23	5.7	12	1.1
4	Before	354	11.6	34.4	5,900	0	88	17	14	9.5	20	0.9
	After	396	12.7	38.1	3,200	4	41	28	19	7.8	17	0.9
5	Before	355	10.4	32.0	7,200	1	66	36	35	*1241	13	0.9
	After	410	12.0	38.1	7,900	0	58	42	25	*913	18	1.3
6	Before	315	9.8	31.0	6,500	2	49	63	60	4.7	25.7	1.0
	After	268	8.4	26.6	9,100	2	80				73.3	1.6
7	Before	192	6.0	17.2	4,700	1	76	25	14	*255	57.0	1.4
	After	243	7.4	22.1	5,600	4	82	18	10	*236	96.0	3.0
8	Before	432	12.7	38.3	5,800	3	54	21	17	4.6	12.0	0.7
	After	448	13.0	39.2	7,700	4	58	24	18	5.1	14.0	0.7
9	Before	360	9.0	29.9	3,500	13	41.5	17	5	*160	17	1.4
	After	370	10.2	31.5	4,300	15.5	30.5	19	9	*163	19	1.4

HBK は 1 株のみ 10⁸ cfu/ml で 12.5 μg/ml の MIC を示したほかはいずれも 6.25 μg/ml 以下の MIC を示した (Fig. 18)。

II. 臨床的検討

1. 検討対象

昭和 57 年 4 月より 59 年 12 月までの間に当科入院の、基礎疾患を有する内科的一般感染症が主な対象となった。

筋注例：対象疾患の内訳は、呼吸器感染症 3 例（筋萎縮性側索硬化症に併発した肺炎 1 例と、肺癌に併発した気管支炎 2 例）、尿路感染症 5 例（基礎疾患：脳血管障害 3 例、糖尿病 1 例、喉頭癌 1 例）と、慢性心疾患と慢性腎炎をもつ患者に併発した胸部蜂窩織炎 1 例の、計 9 例である。

男性 6 例、女性 3 例で、年齢分布は 55~83 歳であった。

点滴静注例：脳硬塞後遺症に併発した慢性気管支炎の急性増悪例および肺炎例のそれぞれ 1 例と、胆道癌に合併した胆管炎 1 例の計 3 例である。

性別は男性 1 例、女性 2 例、年齢分布は 67~83 歳で

あった。

全症例とも本剤使用前の間診により同系抗生剤にアレルギー歴のないことを確認後に対象とした。

2. 使用方法

HBK の使用量は疾患の重症度および腎機能の程度により 1 回 50~100 mg とし、これを 2 回筋肉内注射、または生食水 100 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。使用期間は 4~14 日間であった。

3. 成績

臨床効果判定基準は本剤使用開始 3 日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効、4~7 日で改善したものを有効、全く改善が認められないか悪化したものを無効とした。

筋注例 (Table 2)

各症例ごとの成績は Table 2 の通りであった。慢性気管支炎の 1 例 (No. 3) および尿路感染症 4 例 (No. 4, 5, 7, 8) に有効、蜂窩織炎の 1 例 (No. 9) に著効を示した。

細菌学的には、*K. pneumoniae* (No. 3)、*E. coli* (No. 5)、*K. aerogenes*、*E. cloacae* と *P. mirabilis* の混合感染 (No. 9) が除菌され、No. 2 では normal flora しか証明

Table 4 Clinical cases treated with HBK (D.I.)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose (D. I.)	Duration (days)	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	Y. O.	73 M	Chronic bronchitis (Cerebral infarction)	N. D.	100mg × 2	12	good	unassessable	Eosino. ↑
2	K. H.	83 F	Pneumonia (Cerebral infarction)	N. D.	100mg × 2	9	poor	unassessable	(-)
3	A. K.	67 F	Cholangitis (Cholangioma)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. aerug</i> <i>S. marc.</i>	100mg × 2	5	poor	persisted	(-)

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with HBK (D.I.)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	395	13.1	37.9	18,800	5.5	69	16	9	122	9	1.1
	After	423	13.8	40.9	9,900	13.5	39.5	19	13	112	10	1.1
2	Before	382	11.7	35.5	12,600	1.5	90.5	115	140	771	17	0.4
	After	365	10.5	33.7	19,000	0.5	87.5	65	82	516	15	0.5
3	Before	252	7.4	24.2	12,200	0.5	67.5	46	24	389	14	1.0
	After	270	7.9	26	14,800	1.5	80.5	67	38	581	10	1.0

されなかったが、それ以外の例では存続 (*S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) あるいは菌交代 (*P. rettgeri*, *E. coli*, *S. marcescens*) が見られた。

副作用としては臨床的なものは認めなかった。臨床検査 (Table 3) では、No. 6 はもともと BUN が 25.7 mg/dl, S-Cr. 1.0 mg/dl とやや高く、1回投与量を 50 mg に減量し5日間投与したところ、BUN 73.3 mg/dl, S-Cr. 1.6 mg/dl と上昇が認められた。これは、原因不明の消化管出血があったためで、本剤とは無関係と考えられる。投与前から、BUN 57.0 mg/dl, S-Cr. 1.4 mg/dl と高い No. 7 の症例で、HBK 75 mg 1日1回10日間投与後、それぞれ 96.0 mg/dl, 3.0 mg/dl と上昇した。

点滴静注例 (Table 4)

各症例ごとの成績を Table 4 に示した。3例中、脳硬塞例に併発した慢性気管支炎 (No. 1) にのみ有効と判定した。3例とも臨床的な副作用は見られなかったが、No. 1 は1日 200 mg を 12日間投与した後に好酸球が増加した (5.5%→13.5%)。ただし投与中止後、漸次正常に復した。

なお、聴力検査は行わなかったが、異常を訴えた例は

認められていない。

III. 考按ならびに結語

Dibekacin の誘導体で、その毒性が軽減された HBK は、その抗菌力は GM や AMK と同程度で、また、これらに対する耐性菌にも抗菌力を発揮するとされている^{1,2)}。

今回、この抗生剤につき著者らは基礎的・臨床的に検討した。

1. 抗菌力について

本剤は *P. morganii* に AMK, GM より優れ、また *S. aureus*, *E. coli* および *K. pneumoniae* の GM 耐性菌の一部にも抗菌力を示したが、*Serratia* には AMK, GM より劣っていた。

2. 臨床的成績について

本剤を3例の呼吸器感染症、5例の尿路感染症および胸部蜂窩織炎1例の計9例に筋肉内に注射し、一方、2例の呼吸器感染症と1例の胆管炎に点滴静注した。1回投与量は 50~100 mg とし、1日 1~2回、4~14日間投与した。

筋注例9例中、著効1例、有効5例で、静脈内点滴投

与3例中1例に有効であった。

臨床効果については、対象例が基礎疾患をもつものが多かったことを併せ考えると、症例数は少ないが、評価すべき有効性を得たものと思われる。

臨床的副作用は筋注例、点滴静注例のいずれにも見られなかった。

聴器毒性³⁾については、本剤の毒性は低く、Netilmicin (NTL) と同等と言われている。

今回われわれは、9例に HBK の筋注、3例に点滴静注を行なったが、難聴その他の副作用は認められなかった。筋注例において、もともと BUN および S-Cr. が高かった1例で本剤の投与後、BUN, S-Cr. の上昇を認めた。

点滴静注では1例に好酸球増多を認めた以外、異常は認められなかった。

以上の成績から、HBK は新しいアミノ糖系抗生剤として臨床に用いる価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) TANAKA, N. et al.; Mechanism of action of HBK, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents, Chemotherapy* 24 : 797~802, 1983
- 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) 大槻好正, 他: 新アミノ配糖体抗生剤, HBK の聴器毒性に関する実験的研究。 *Ear Research* 15 : 278~283, 1984
- 4) 岡本優子: 呼吸器感染症に対する注射用 Tobramycin 点滴静注療法の臨床的検討, 基礎と臨床, 17 : 1095~1099, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HBK

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, KANSHI MASE, YUBE IIDA,
MUNETO YOSHIOKA, HIROSHI KISHIMOTO, HIROYUKI KITAJIMA,
MASAHIRO FUJIMOTO, KOJIRO YASUNAGA, HIROSHI OKUBO* and
YOSHIHIRO UEDA*

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

* Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University, Kyoto

HBK, a newly developed derivative of dibekacin, was examined on its antibacterial activity *in vitro*, as well as on its clinical usefulness. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*: MIC of HBK against bacterial strains isolated from clinical infection foci were estimated and compared with those of amikacin (AMK) and gentamicin (GM).

Among the three antibiotics examined, HBK was most active against *P. morgani* strains, while HBK was found to be least active against *Serratia* strains. Some of the GM-resistant strains of *S. aureus*, *E. coli*, and *K. pneumoniae* showed considerable sensitivity to HBK, but, in general, strains of these species and those of *P. mirabilis* and *P. rettgeri* showed sensitivity to the three aminoglycosides in the following order: GM>HBK>AMK.

The three antibiotics showed similar sensitivity distribution as to the strains of *P. aeruginosa*, *E. cloacae* or those of *C. freundii*.

2) Clinical trials: Twelve patients, in total, with infections, all having some underlying diseases, were treated with HBK.

Nine (RTI 3, UTI 5, phlegmon 1) of them were treated with HBK 50~100 mg×1~2/day intramuscularly: Six of them well responded to the therapy, while the remaining three failed, i.e. each one having pneumonia complicating amyotrophic lateral sclerosis, RTI complicating lung cancer, and UTI with indwelling catheter, respectively.

Further, three cases (RTI 2, BTI 1) were administered with HBK 100 mg×2/day by intravenous drip infusion: One of them, a patient with acute exacerbation of chronic bronchitis complicating cerebral infarction, well responded to the treatment.

None of the cases showed clinical side effects. As to the abnormal laboratory findings attributable to the drug, one patient with renal impairment showed elevation of BUN and S-Cr. after the i.m. HBK therapy in spite of sparing dosages. In another patient treated intravenously, eosinophilia up to 13.5% was observed.

These results obtained should suggest the clinical availability of HBK.