

HBK に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・寺柿政和・秋岡 要

多根病院内科

高松健次

和泉市立病院内科

HBK について検討を行ない、以下の成績を得た。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の HBK に対する感受性分布のピークは、それぞれ 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. mirabilis* に対する HBK の抗菌力は GM の抗菌力より劣り、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する HBK の抗菌力も GM の抗菌力よりやや劣るが、*S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対する HBK の抗菌力は GM の抗菌力と大差を認めなかった。

肺炎 1 例、感染を伴った肺うっ血慢性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 3 例、腎盂腎炎 1 例の計 6 例に HBK 1 回 50 または 75 mg 宛 1 日 2 回の筋注を行ない、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 3 例の成績を得た。また感染を伴った気管支拡張症 1 例、急性膀胱炎 1 例、計 2 例に HBK 1 回 100 mg 宛 1 日 2 回の点滴静注を行ない、ともに著効の成績を得た。

筋注例、静脈内投与例、いずれの症例においても副作用は全く認められなかった。

HBK はアミノ配糖体の 1 位に、aminohydroxybutyryl 基を有する Dibekacin (DKB) の新しい誘導体¹⁾であり、不活化酵素に対する安定性によって、Gentamicin (GM) 耐性菌の一部にも抗菌力を示すことが特徴とされている。

この HBK について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、内科系感染症に対する有効性と安全性について臨床的検討を加えたのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の臨床材料より分離した *S. aureus* 39 株、*E. coli* 36 株、*K. pneumoniae* 23 株、*P. mirabilis* 28 株、*P. vulgaris* 12 株、*P. aeruginosa* 40 株の HBK に対する感受性を測定し、同時に測定した GM に対する感受性と比較した。

感受性測定は日本化学療法学会標準法により、Mueller-Hinton agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行ない、Mueller-Hinton broth (Difco) 一夜培養菌液を 100 倍に希釈して接種した。病原分離菌の感受性測定と同時に、標準菌株として *S. aureus* 209 P JC-1 と *E. coli* NIHJ JC-2 に対する HBK と GM の MIC を測定した。

2. 成績

S. aureus 209 P JC-1 に対する HBK と GM の MIC

はともに 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*E. coli* NIHJ JC-2 に対する HBK の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、GM の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床分離菌の HBK および GM に対する感受性分布は Table 1 に示したとおりである。測定した 178 株中 161 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の HBK により発育が阻止され、HBK に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、*E. coli* では 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、*K. pneumoniae* では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. mirabilis* では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* では 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* では 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。

P. mirabilis では HBK の MIC が GM の MIC より高い菌株が大多数を占め、*E. coli*, *K. pneumoniae* においても HBK の MIC が GM の MIC より高い菌株がやや多数存在したが、*S. aureus* と *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* においては、HBK に対する感受性と GM に対する感受性に大差を認めなかった。

個々の菌株の HBK と GM に対する感受性の相関は Fig. 1 に示したとおりである。

II. 臨 床 成 績

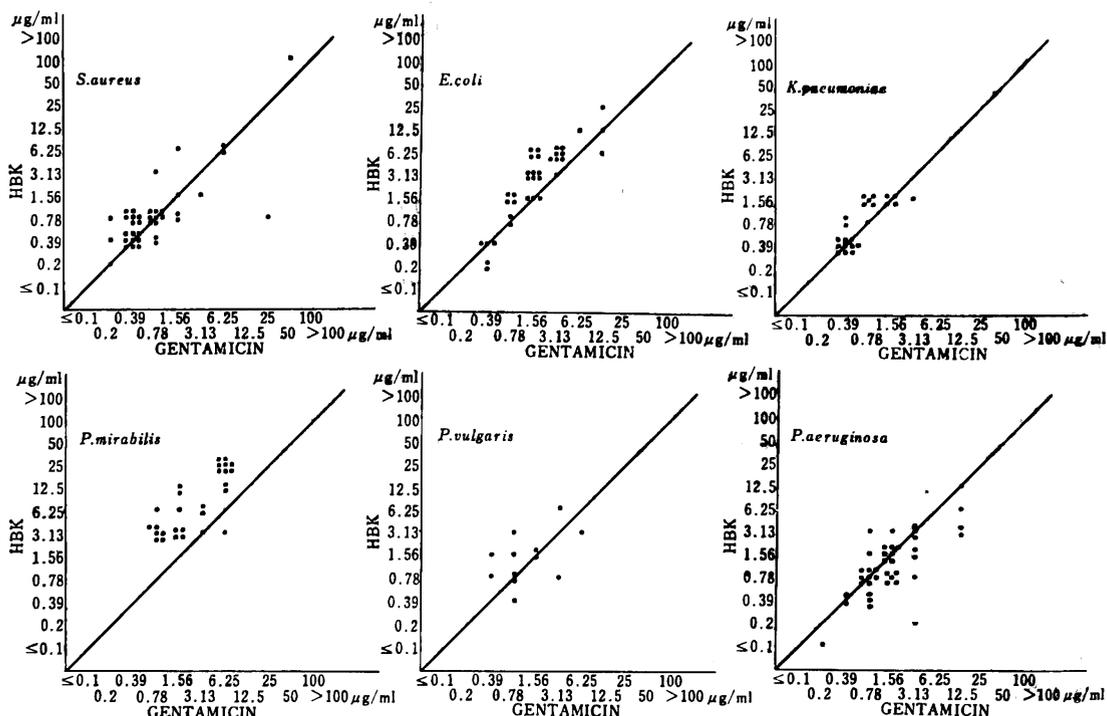
1. 研究対象ならびに研究方法

1982 年 6 月から 1984 年 12 月の間に、多根病院内科ならびに和泉市立病院内科に入院した肺炎 1 例、感染を

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to HBK and Gentamicin

Organisms	Anti-biotics	MIC											
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	HBK		1	12	19	2	1	3					1
	GM		3	16	11	4	1	2		1	1		
<i>E. coli</i>	HBK		2	3	2	7	7	12	2	1			
	GM			5	6	13	8	1	3				
<i>K. pneumoniae</i>	HBK			10	3	10							
	GM			12	6	4	1						
<i>P. mirabilis</i>	HBK							12	4	4	8		
	GM				7	7	3	11					
<i>P. vulgaris</i>	HBK			1	4	4	2	1					
	GM			2	5	2	2	1					
<i>P. aeruginosa</i>	HBK	1	1	5	14	10	7	1	1				
	GM		1	2	13	13	7		4				

Fig. 1 Correlation of susceptibility of clinical isolates



伴った気管支拡張症 1 例，感染を伴った肺うっ血兼慢性膀胱炎 1 例，急性膀胱炎 1 例，慢性膀胱炎 3 例，腎盂腎炎 1 例計 8 例に HBK を投与し，有効性と安全性の検討を行なった。Table 2 に HBK の投与対象，基礎疾患・合併症，原因菌，HBK 投与量を一括表示した。

HBK の投与量と投与法は症例 1~6 に対しては 1 回 50 mg または 75 mg 宛，1 日 2 回の筋注，症例 7 および 8 に対しては，1 回 100 mg 宛 1 日 2 回の点滴静注であ

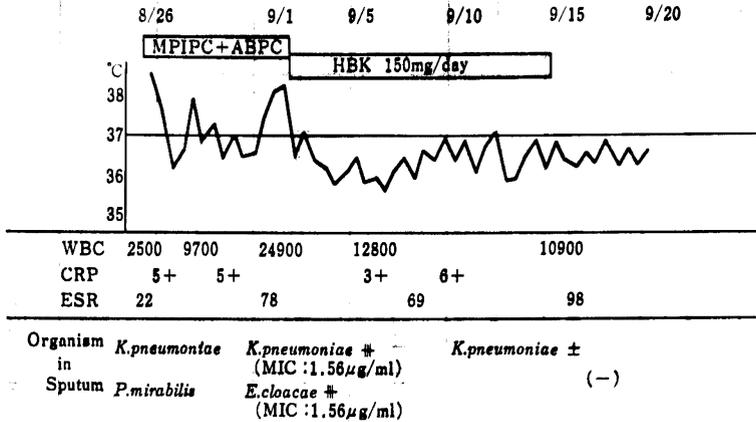
る。なお，症例 7 では 500 ml の 5% xylitol 液に溶解して，1 時間で注入し，症例 8 では 200 ml の電解質液に溶解して 90 分で注入した。

HBK 投与後の自他覚症状ならびに臨床検査値の改善の程度と速さを基とし，HBK 投与中止後の再燃の有無も考慮に入れて，臨床効果を著効，有効，やや有効，無効の 4 段階に判定した。また HBK 投与前後の原因菌の消長を基として，細菌学的効果の判定を実施した。

Table 2 Clinical results with HBK therapy

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases and/or complications	Causative organism	Administration of HBK Daily dose Days Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	70	M	Pneumonia	Diabetes mellitus Hepatic dysfunction	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	75mg × 2 12.5 IM	Good	Eradicated	—
2	69	F	Infected pulmonary congestion Chr. cystitis	Mitral stenosis Aortic regurgitation Tricuspid regurgitation	<i>K. pneumoniae</i> (sputum) <i>C. ornithobacterium</i> (urine)	50mg × 2 13.5 IM	Fair Poor	Persisted (sputum) Superinfected (urine)	—
3	75	M	Chr. cystitis	Old cerebral infarction Hypertension	<i>E. faecalis</i>	50mg × 2 15.5 IM	Poor	Superinfected	—
4	79	M	Chr. cystitis (indwelling catheter)	Cerebral infarction Hypertension	<i>P. aeruginosa</i>	75mg × 2 8 IM	Poor	Persisted	—
5	77	F	Chr. cystitis (indwelling catheter)	Diabetes mellitus Congestive cardiac failure Parkinsonism	<i>P. aeruginosa</i>	75mg × 2 8 IM	Good	Eradicated	—
6	81	M	Pyelonephritis (indwelling catheter)	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	50mg × 2 4.5 IM	Poor	Persisted	—
7	36	M	Infected bronchiectasis	Respiratory failure Cor pulmonale	<i>P. aeruginosa</i>	100mg × 2 9.5 DI	Excellent	Persisted	—
8	73	M	Acute cystitis	Pulmonary cancer Metastatic bone cancer	<i>E. aerogenes</i>	100mg × 2 6 DI	Excellent	Eradicated	—

Fig. 2 Case 1 T. Y. 70 yo. male Pneumonia (Diabetes mellitus)



一方、HBK の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行なうとともに、HBK 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を可能な限り実施した。

2. 成績

HBK 投与8例の治療成績は Table 2 に示したとおり、臨床的には著効2例、有効2例、やや有効1例、無効3例、細菌学的には菌消失3例、不変3例、菌交代2例であった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1 70 歳、男、肺炎。

意識障害を来して入院、体温 38.4°C、誤飲による嚥下性肺炎が考えられた。インシュリンによる糖尿病のコントロールとともに、MPIPIC と ABPC それぞれ1回 1.5g 宛1日2回の点滴静注を行なったが胸部肺炎陰影は悪化、一時解熱傾向を示したが再発熱のため HBK 投与に変更した。HBK 投与により速やかに解熱を認め、咳嗽、喀痰も消失、胸部異常陰影も軽快した。HBK 投与前に喀痰より原因菌として分離した *K. pneumoniae* と *E. cloacae* の HBK に対する感受性はともに 1.56 µg/ml であった (Fig. 2)。

症例 2 69 歳、女、感染を伴った肺うっ血兼膀胱炎。

心不全により入院加療中、膿性痰、発熱、血沈促進により感染の合併が考えられた。また入院時より膿尿、細菌尿も持続するため、この両者に対して、HBK 投与を実施した。HBK 投与により喀痰は非膿性化し、感染を伴った肺うっ血にはやや有効と判断したが、喀痰中 *K. pneumoniae* は持続して分離され、一方膿尿は軽快せず、尿よりの分離菌は *Corynebacterium* から *Bacteroides* spp. に菌交代が認められた。

症例 3 75 歳、男、慢性膀胱炎。

脳梗塞後遺症、高血圧症で入院中 37.3°C 内外の微熱出現し、膿尿を認めるようになり、尿より *E. faecalis* を分離するようになった。HBK 投与によっても膿尿は軽快せず、尿中細菌は *E. faecalis* から *E. coli* に菌交代を示した。

症例 4 79 歳、男、慢性膀胱炎。

脳梗塞で入院。排尿障害に対してカテーテル留置中、尿路感染を合併、HBK 投与によっても膿尿、細菌尿 (*P. aeruginosa*) の改善は認められなかった。なお、本例は HBK 投与前に GM を1日 80 mg 投与したが無効、HBK 投与中止後 Cefsulodin 1日 2g の投与により有効の成績を認めた。

症例 5 77 歳、女、慢性膀胱炎。

パーキンソン症候群、心不全、糖尿病で入院。排尿障害に対してカテーテル留置中膀胱炎を合併、膿尿、細菌尿 (*P. aeruginosa*)、微熱を認めた。HBK 投与により膿尿、細菌尿は消失した。

症例 6 81 歳、男、腎盂腎炎。

脳梗塞で入院。カテーテル留置中に発熱、膿尿、細菌尿を認めた。HBK 投与にも拘わらず膿尿は持続し、HBK 投与前尿より分離の *P. aeruginosa* と *S. aureus* は不変のまま *E. faecalis* と *S. marcescens* を分離するようになった。

症例 7 36 歳、男、感染を伴った気管支拡張症。

小児期より気管支拡張症が存在し、感染増悪を反覆していた。約1週間前から 38°C 台の発熱、呼吸困難、1日 200 ml 内外の膿性痰の咯出があり、喀痰より *P. aeruginosa* を分離した。Fosfomycin 1日 4g と Cefsulodin 1日 2g の投与を行なったが無効、HBK 1回 100 mg 宛1日2回の点滴静注に変更したところ、翌日より解熱し、喀痰も膿性から粘膿性に改善し、喀痰量も

Table 3 Laboratory findings before and after administration of HBK

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA-U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	452	15.5	24900	0	30	31	9.2	16	1.3
	After	414	13.6	10900	1	16	14	7.0	21	1.1
2	Before	378	12.4	4700	0	28	18	6.5	16	0.8
	After	332	11.2	5600	0	17	11	7.2	23	0.9
3	Before	419	13.1	5900	—	21	12	8.2	26	0.7
	After	453	14.0	9300	—	25	12	7.3	30	0.9
4	Before	345	11.0	11100	—	22	19	8.1	11	0.7
	After	349	10.9	10700	—	20	12	10.6	11	0.8
5	Before	381	11.9	9500	3	8	7	7.0	26	0.5
	After	412	12.5	9800	2	8	7	6.5	27	0.7
6	Before	215	7.9	6700	3	8	2	5.2	6	0.6
	After	211	7.5	3700	0	9	3	10.1	11	0.6
7	Before	554	15.3	7200	3	9	5	5.7	10	0.8
	After	566	15.5	7800	8	22	11	4.6	13	0.7
8	Before	417	12.7	5300	7	32	22	9.6	15	0.8
	After	396	12.2	5400	2	31	21	16.1	17	0.8

1日 50 ml 内外に減少, 呼吸困難も軽減した。しかし, 喀痰中の *P. aeruginosa* の除菌はされなかった。

症例 8 73 歳, 男 急性膀胱炎。

歩行障害で入院し, 肺癌の骨転移と判明した。入院中排尿障害はとくに認められなかったが, 膿尿, 細菌尿 (*E. aerogenes*) 出現したため HBK 投与を実施した。膿尿, 細菌尿は速やかに消失した。

以上 8 例について, HBK 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例 8 において Al-P の上昇が認められているが, 肺癌の骨転移によるもので HBK 投与とは無関係と考えられた。本例以外に臨床検査値の異常化は認められなかった。また自他覚的な副作用はすべての症例において認められなかった。

聴力検査はとくに実施しなかったが, HBK 投与により難聴, 耳鳴, 眩暈などの症状を訴えた例はなかった。

症例 7 および 8 は点滴静注により HBK を投与したが, 異常反応は全く認められなかった。

III. 総括ならびに考察

HBK はアミノ配糖体不活化酵素に対する安定性から GM 耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すことが特徴とされているが, 今回検討した臨床分離菌では, GM 耐性菌がほとんど存在しなかったこともあってか, *S. aureus* で GM の MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ に対して HBK の MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した 1 株が存在し, *P. aeruginosa* のうち GM に比較的低感受性を示した菌株で HBK の MIC が GM の MIC より小さい菌株が数株存在した以外に, 抗

菌力の上では HBK の特徴を見出すことは出来なかった。

気道感染症 2 例, 尿路感染症 5 例, 気道感染症と尿路感染症の合併 1 例計 8 例に HBK を投与した。対象とした症例は, いずれも難治要因となり得る基礎疾患・合併症を保有していたり高齢者であったにも拘らず, 著効 2 例, 有効 2 例の臨床効果が認められた。なお 1 回 50 mg 宛 1 日 2 回の筋注例 3 例は, いずれも無効あるいはやや有効であり, 1 回 75 mg 宛 1 日 2 回投与 3 例中 2 例有効, 1 回 100 mg 宛 1 日 2 回静脈内投与の 2 例は 2 例とも著効を示した。少数例での検討成績であり, 個々の患者の背景因子にもかなりの差が存在することから断定することは困難であるが, HBK の有効性を期待するためには, 1 回 50 mg 宛 1 日 2 回投与では投与量が不足であり, 少なくとも 1 回 75 mg 宛 1 日 2 回, 副作用の面で問題がなければ, 1 回 100 mg 宛, 1 日 2 回の投与が望ましいのではないかと考えられた。

なお, 静脈内投与例を含めて全例において副作用, HBK 投与に伴う臨床検査値の異常化は認められなかった。

(本論文の要旨は第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会に於て発表した)

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF HBK

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, MASAKAZU TERAGAKI and KANAME AKIOKA

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

HBK, a new aminoglycoside, was investigated and the following results were obtained.

The peak of susceptibility distribution of clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* against HBK was 0.39 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 0.78 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Antibacterial activity of HBK against *P. mirabilis* was inferior to that of GM. The antibacterial activity of HBK against *E. coli* and *K. pneumoniae* was slightly inferior to that of GM, but no significant difference was recognized in antibacterial activity between HBK and GM against *S. aureus*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*.

HBK at a dose of 50 or 75 mg, twice a day was intramuscularly given to 1 case of pneumonia, 1 case of infected pulmonaly congestion+chronic cystitis, 3 cases of chronic cystitis and 1 case of pyelonephritis. The therapeutic results obtained were good in 2 cases, fair in 1 case, and poor in 3 cases.

HBK at a dose of 100 mg twice a day was intravenously drip-infused to 1 case of infected bronchiectasis and 1 case of acute cystitis. The excellent clinical responses were obtained in both cases.

No side effect was observed in both intramuscularly and intravenously administered cases.