

## HBK の抗菌力および臨床効果に関する研究

栗村 統・佐々木英夫・金藤英二・福原弘文

国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏

国立呉病院放射線科

井芹 晶・安達恭祐・森岡祐介

国立呉病院薬剤科

土井秀之・河野通子・下中秋子・横田和子

国立呉病院臨床検査科細菌部門

田村偉久夫

国立呉病院臨床研究部

HBK の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、下記の 28 菌種、526 株について測定した。グラム陽性菌：*S. aureus*, *S. epidermidis*,  $\alpha$ -*Streptococcus*,  $\beta$ -*Streptococcus*, *S. faecalis*。グラム陰性菌：*E. coli*, *Shigella* spp., *S. typhi*, *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. inconstans*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. cepacia*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *Aeromonas* spp., *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp., *H. influenzae*

HBK の抗菌力を測定するにあたり GM, AMK および TOB についても抗菌力を測定し、比較検討した。HBK の抗菌力は全般的に AMK とほぼ等しく、GM, ならびに TOB より劣った。しかしながら *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対しては GM および TOB に高度耐性株がみられたにもかかわらず、HBK ではみとめられなかった。

呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 2 例について臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。呼吸器感染症 4 例に有効、3 例に無効、3 例では効果不明または判定不能であった。尿路感染症に対しては有効であった。

副作用として軽度の耳鳴りと、軽度の transaminase 値上昇がそれぞれ 1 例ずつみられたがいずれも本剤との因果関係は不明である。

Dibekacin の誘導体として開発された HBK は、グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで、広範囲に抗菌力を有する抗生剤であり、他のアミノ配糖体抗生剤の耐性菌の一部に対しても抗菌力を示す。

今回我々は HBK を試用する機会を得たので、HBK の抗菌力ならびに臨床効果について報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 対象および方法

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で行なった<sup>1)</sup>。使用した培地は感受性ディスク用培地 (栄研) である。血液寒天平板培地およびチョコレート寒天平板培地には 3% の羊赤血球を加えた。接種菌量  $10^8$  cells/ml である。

対象

対象とした菌種は国立呉病院に保存されている臨床分離株で、次の 28 菌種、526 株である。グラム陽性菌：*S. aureus* 20 株, *S. epidermidis* 19 株,  $\alpha$ -*Streptococcus* 18 株,  $\beta$ -*Streptococcus* 20 株, *S. faecalis* 20 株。

グラム陰性菌：*E. coli* 20 株, *Shigella* spp. 15 株, *S. typhi* 20 株, *Salmonella* spp. 20 株, *K. pneumoniae* 20 株, *K. oxytoca* 20 株, *C. freundii* 19 株, *S. marcescens* 20 株, *Enterobacter* spp. 20 株, *P. vulgaris* 19 株, *P. mirabilis* 20 株, *P. rettgeri* 15 株, *P. morgani* 20 株, *P. inconstans* 18 株, *P. aeruginosa* 20 株, *P. maltophilia* 20 株, *P. cepacia* 20 株, *V. parahaemolyticus* 20 株, *V. alginolyticus* 9 株, *Aeromonas* spp. 20 株, *A. calcoaceticus* 20 株, *Flavobacterium* spp. 20 株, *H. influenzae* 14 株。

Table 1 Antimicrobial activities of HBK, GM, AMK and TOB against Gram positive cocci  
(Inoculum size:  $10^8$  cells/ml)

Strain	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. aureus</i> 20 strains	HBK			1	2	5	12								
	G M		1		7	7	3			1		1			
	AMK						3	13	2	1					
	TOB					10	7				1		2		
<i>S. epidermidis</i> 19 strains	HBK			4	4	5	3	3							
	G M		5	8							1		1		
	AMK				1	7		2	4	2	2	1			
	TOB			6	3	3					2	2	3		
<i><math>\alpha</math>-Streptococcus</i> 18 strains	HBK										2	5	7		
	G M								3	3	8	4			
	AMK									2	1	5	10		
	TOB									2	1	9	3		
<i><math>\beta</math>-Streptococcus</i> 20 strains	HBK										1	3	9		
	G M									7	7	2	4		
	AMK											3	17		
	TOB										6	7	6		
<i>S. faecalis</i> 20 strains	HBK									2	7	7	8		
	G M								1	6	11	2			
	AMK											1	16		
	TOB								1	2	6	8	1		

Table 2 Antimicrobial activities of HBK, GM, AMK and TOB against *Enterobacteriaceae* (1)  
(Inoculum size:  $10^8$  cells/ml)

Strain	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>E. coli</i> 20 strains	HBK								13	6	1				
	G M							9	10	1					
	AMK								5	11	4				
	TOB								13	7					
<i>Shigella</i> spp. 15 strains	HBK								8	6	1				
	G M							7	8						
	AMK								3	8	4				
	TOB							6	8	1					
<i>S. typhi</i> 20 strains	HBK								5	15					
	G M						2		18						
	AMK									20					
	TOB								18	2					
<i>Salmonella</i> spp. 20 strains	HBK								15	4	1				
	G M						6		12	2					
	AMK								10	8	1	1			
	TOB								12	7	1				
<i>K. pneumoniae</i> 20 strains	HBK								7	13					
	G M								2	14	4				
	AMK					2			3	15					
	TOB			1		2			5	14					
<i>K. oxytoca</i> 20 strains	HBK								1	19					
	G M								14	6					
	AMK									10					
	TOB								1	19					
<i>C. freundii</i> 19 strains	HBK								6	13					
	G M								1	13	5				
	AMK					1			5	10	4				
	TOB								3	16					

HBK の抗菌力を測定するにあたり gentamicin (GM), amikacin (AMK) と tobramycin (TOB) についても MIC を測定し、比較検討した。

## 2. 結果

グラム陽性菌に対する抗菌力を Table 1 に示した。*S. aureus* に対する HBK の MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  から 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。GM の MIC は 20 株中 18 株が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下にみられたが、2 株は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。AMK, TOB にも耐性菌がみられた。*S. epidermidis* に対しても、HBK の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布したが、GM, AMK および TOB では耐性菌がみられた。*Streptococcus* spp. に対しては 4 剤とも抗菌力は弱かったが、GM がやや優れていた。

*Enterobacteriaceae* に対する抗菌力を Table 2 および Table 3 に示した。*E. coli* に対しては 4 剤間に大きな差はなく、MIC の peak は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  または 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*Shigella* spp. に対しても 4 剤間に大差なく、1 管程度 GM, TOB が優れていた。

同様のパターンは *S. typhi* に対してもみられた。*S.*

*typhi* 以外の *Salmonella* spp. に対しては、4 剤とも MIC の peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii* に対しても 4 剤の抗菌力に大差はなく、MIC の peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  または 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 2)。

*S. marcescens* に対しては 4 剤とも MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上に幅広く分布したが、GM の MIC の peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  でもっとも優れ、AMK がそれにつぎ、HBK と TOB の MIC の peak はともに 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Enterobacter* spp. に対しては 4 剤間にほとんど差はなく、MIC の peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  または 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。*P. vulgaris* に対して、MIC の peak は GM と TOB では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、HBK と AMK では 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。しかし GM と TOB には 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 19 株中 2 株みられたのに対し、HBK と AMK では耐性株はみられなかった。*P. mirabilis* に対しては、GM と TOB に比し、HBK, AMK は 1 ないし 2 管程度劣った。*P. rettgeri* に対する MIC の peak はそれぞれ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  ないし 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であったが、GM および TOB はやや広範囲

Table 3 Antimicrobial activities of HBK, GM, AMK and TOB against *Enterobacteriaceae* (2)  
(Inoculum size:  $10^6$  cells/ml)

Strain	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>S. marcescens</i> 20 strains	HBK					1			5	8	6			
	GM					1	1	13	4		1			
	AMK					1		2	11	6				
	TOB					1		2	2	9	7	1		
<i>Enterobacter</i> spp. 20 strains	HBK						3	14	3					
	GM					1	15	4						
	AMK						1	14	5					
	TOB						1	19						
<i>P. vulgaris</i> 19 strains	HBK					1	1	3	9	5				
	GM					2	5	7	3			1		1
	AMK					1	4	4	7	3				
	TOB						4	8	3	2		2		
<i>P. mirabilis</i> 20 strains	HBK						2	3	9	6				
	GM					6	4	10						
	AMK						4	3	3	10				
	TOB					1	4	12	3					
<i>P. rettgeri</i> 15 strains	HBK							5	4	6				
	GM						3	5	4	1	2			
	AMK							6	9					
	TOB						2	5	5	2	1			
<i>P.morganii</i> 20 strains	HBK							1	7	8	4			
	GM						2	15	2	1				
	AMK							1	15	2	2			
	TOB							18	1	1				
<i>P. inconstans</i> 18 strains	HBK						1	7	9	1				
	GM						6	4	3	4	1			
	AMK					1	2	9	3	3				
	TOB						3	5	2	8				

Table 4 Antimicrobial activities of HBK, GM, AMK and TOB against Gram negative rods other than *Enterobacteriaceae* (Inoculum size:  $10^6$  cells/ml)

Strain	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>P. aeruginosa</i> 20 strains	HBK					1	2	11	2	1	3				
	G M					1	4	9	2					4	
	AMK					1	1	5	9	4					
	TOB					2	13	1					2	2	
<i>P. maltophilia</i> 20 strains	HBK												2	18	
	G M									1		1		18	
	AMK											1		19	
	TOB										1		1	18	
<i>P. cepacia</i> 20 strains	HBK													20	
	G M												1	19	
	AMK												8	12	
	TOB											1	8	11	
<i>V. parahaemolyticus</i> 20 strains	HBK								8	10	2				
	G M							6	13	1					
	AMK									6	13	1			
	TOB								7	12	1				
<i>V. alginolyticus</i> 9 strains	HBK							3	5	1					
	G M						3	6							
	AMK								3	6					
	TOB							2	7						
<i>Aeromonas</i> spp. 20 strains	HBK						1	7	10	2					
	G M					1	2	11	6						
	AMK							3	9	6	2				
	TOB						1	6	7	6					
<i>A. calcoaceticus</i> 20 strains	HBK							5	11	4					
	G M					1	6	11	2						
	AMK					1	2	12	5						
	TOB					1	4	15							
<i>Flavobacterium</i> spp. 20 strains	HBK											2	2	10	8
	G M												8	3	7
	AMK												2	8	10
	TOB														20
<i>H. influenzae</i> 14 strains	HBK							1	8	5					
	G M							3	11						
	AMK								4	10					
	TOB							2	12						

に MIC の分布をみた。*P. morgani* に対しては、*P. mirabilis* と同じ傾向がみられ、HBK, AMK はやや劣った。*P. inconstans* に対しては TOB がやや劣った (Table 3)。

検討したグラム陰性桿菌のなかから *Enterobacteriaceae* を除いた 9 菌種に対する抗菌力を table 4 にまとめて表示した。*P. aeruginosa* に対しては、4 剤の MIC はすべて 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布したが、GM および TOB では 20 株中 4 株が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した。*P. maltophilia* と *P. cepacia* に対しては、4 剤ともほとんど抗菌力はみられなかった。*V. parahaemolyticus* に対して GM の MIC の peak は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、HBK, TOB は 1 管程度劣り、AMK はさらに 1 管劣った。同様の傾向は *V. alginolyticus*, *Aeromonas* spp. にみられた。*A.*

*calcoaceticus* に対しては 4 剤とも全く同様の MIC の分布を示し、peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Flavobacterium* spp. に対しては 4 剤とも抗菌力は弱かった。*H. influenzae* に対する 4 剤間の抗菌力に大差はなかったが、GM の MIC の peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  でやや優れ、HBK, TOB の peak は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で GM に次ぎ、AMK はさらに 1 管劣った。

## II. 臨床効果

昭和 58 年 3 月より昭和 59 年 8 月までに治療を行なった呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 2 例に HBK を投与した。1 回投与量は 50 mg 3 例、75 mg 5 例、100 mg 4 例で 1 日 2 回投与した。投与方法は筋注 10 例、点滴静注 2 例である。静脈内投与は HBK 75 mg を電解質液 500 ml に溶解し、60 分間かけて点滴静注で行なっ

Table 5 Clinical effects of HBK

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolate	Effect		Adverse reaction
					Daily dose (mg/times)	Duration (Day)	Total (mg)		Clinical	Bacteriological	
1	32	M	62	acute pneumonia	75 × 1 75 × 2 (im)	1 8	1275	<i>H. influenzae</i> normal flora	good	eradicated	tinnitus
2	31	F	56	acute pneumonia	75 × 1 75 × 2 (im)	1 12	1875	normal flora —	good	unknown	—
3	29	F	49	acute pneumonia	100 × 1 (im)	2	200	ND ND	unevaluable	unevaluable	—
4	43	F	43	interstitial pneumonia	75 × 1 75 × 2 (im)	1 15	2325	ND ND	poor	unknown	—
5	48	M	53.5	acute pneumonia	100 × 2 (im)	8	1600	normal flora ND	poor	unknown	—
6	52	M	48	acute pneumonia	50 × 2 (im)	12	1200	normal flora ND	good	unknown	—
7	75	F	47	acute pneumonia	100 × 2 (im)	6	1200	ND ND	poor	unknown	—
8	89	M	40	acute pneumonia	100 × 2 (im)	21	4100	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	unknown	no change	—
9	34	F	43.5	Mycoplasma pneumoniae pneumonia	75 × 2 (di)	5	750	ND ND	unevaluable	unevaluable	GOT ↑ GPT ↑
10	62	M	43	acute pneumonia	75 × 2 (di)	8	1125	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	good	partially remained	—
11	61	M	43	chronic cystitis	50 × 2 (im)	14	1400	<i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	good	replaced	—
12	61	M	43	chronic cystitis	50 × 2 (im)	12	1200	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	partially remained	—

before treatment  
after treatment

た。以下に症例の概要を述べる。

症例 1 32 歳，男性，急性肺炎。

感冒様症状で発症し，自宅で加療したが軽快せず，咳嗽時に軽度の胸痛を覚えるようになり，2週後來院した。胸部レ線像にて右下野に滲潤影をみとめたため，同日入院し HBK の投与を開始した。投与量は1回量として 75 mg，1日2回，筋注で投与した。喀痰から少数の *H. influenzae* と normal flora が検出されたが，*H. influenzae* の菌量よりみて起炎菌とは断定しがたかった。投与開始翌日より喀痰の咯出はほとんどなくなり，咳嗽も6日目より消失した。胸部レ線像も正常化した。7日目より右側に耳鳴りが出現したため8日目で投与を中止した。耳鳴りと本剤投与との因果関係は判然

としないが，否定することは出来ない。臨床的には有効と判定した。検査値異常はみられなかった。

症例 2 31 歳，女性，急性肺炎。

感冒様症状がつづき，40.0°C に達する発熱と血痰が出現したため来院した。胸部レ線像にて右下野に滲潤像をみとめたため同日入院した。入院後 cephem 系抗生剤の投与をうけたが，発疹が出現したため HBK の投与に切りかえた。投与量は1回量として 75 mg，1日2回，筋注で投与した。投与後3日目より血痰は消失し，咳嗽もみられなくなった。18日間で投与を終了し，胸部レ線像も正常化した。起炎菌は不明であったが有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 3 29 歳，女性，急性肺炎。

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-COT	S-GPT	Al-P (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	ESR (/h)	CRP	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	
1	Before	510	17.7	51.5	6700	5	0	30	53	11		17	14	9.8	0.8			24.8	0.9	136	4.7	
	After	521	17.5	51.6	8000	2	0	53	37	8		20	16	10.9	1.1		0.5+	16.3	1.0	146	4.9	
2	Before	554	11.2	34.1	20300	0	0	91	5	4		30	17	7.5	0.3	27		15.3	0.9	143	3.8	
	After	512	12.2	38.3	5800	4	3	43	46	1		31	14	8.0	0.4	11	-	16.1	1.3	148	4.7	
3	Before																					
	After																					
4	Before	521	15.0	45.8	8900	1	1	79	16	3		28	17	7.5	0.3	30	0.5+	13.9	0.7	148	4.3	
	After	493	14.1	43.0	9400	5	0	51	31	13		47	21	6.2	0.4	26	-	12.8	0.8	142	3.7	
5	Before	417	13.8	42.0	6400	0	0	55	34	11	14	14	13	7.4	0.5	30	0.5+	15.5	1.0	147	4.6	
	After	418	13.8	41.6	6400	0	1	50	37	12		33	26	7.0	0.4	65		18.1	1.4	146	4.7	
6	Before	277	10.0	31.5	6700	3	0	68	21	8	19	228	114	16.6	0.8	118	6+	13.3	0.9	140	2.6	
	After	300	10.8	33.5	8600	1	1	77	13	8	64	34	35	11.9	0.4	142	2.5+	15.5	0.9	147	4.5	
7	Before	470	13.5	41.3	5000	3	1	57	27	12	22	17	5	8.5	0.6	22	2.5+	12.1	0.6	141	4.1	
	After	501	14.5	44.5	5100	2	0	60	25	13	18	19	14	9.9	0.6	38	0.5+	11.2	0.7	148	4.6	
8	Before	403	11.5	33.5	10000	4	0	75	11	10	11	15	9	8.8	0.6	5	4+	17.2	0.6	140	4.4	
	After	315	9.2	28.1	19600	0	0	97	3	0	11	52	24	29.5	1.5	22	5.5+	29.3	0.9	127	2.7	
9	Before	483	12.7	38.8	5800	0	0	86	11	3	47	30	30	6.8	0.5			15.1	0.8	137	4.1	
	After	509	13.8	43.7	6900	4	1	44	41	8		89	97	8.7	0.5			14.7	0.9	143	5.3	
10	Before	453	12.6	38.5	6100	5	1	57	32	5	12	17	15	7.0	0.4	65	1.5+	17.7	1.1	146	4.6	
	After	461	12.7	38.9	6200	4	0	41	47	8	18	16	19	7.3	0.4	50		20.0	1.2	143	4.8	
11	Before	465	13.5	41.5	8100	3	3	57	24	13	18	18	14	8.8	0.3	68	3+	8.0	0.9	146	4.8	
	After	435	12.5	38.6	7600	0	0	56	37	7	17	12	10	7.2	0.1	78	-	7.5	1.2	143	4.5	
12	Before	459	12.9	40.2	5200	2	3	40	42	13	28	16	13	9.5	0.4	104	4.5+	18.0	0.8	144	4.5	
	After	493	14.0	43.0	8600	4	0	68	25	3	25	21	14	6.4	0.7	90	-	22.3	0.9	143	4.1	

胸部レ線像で左上下野にわたる広範な滲潤影がみとめられ、HBKの投与を開始したが、1回量として100mgを2回投与した時点で都合により転院したため治療を中止した。効果判定は不能として評価より除外した。

症例4 43歳、女性、間質性肺炎。

胸部不快感、労作時の息切れ、咳嗽、喀痰があり、症状が悪化したため来院した。胸部レ線像で両側下野に滲潤陰影があり、肺炎として入院した。doxycyclinを7日間投与したが改善されず、HBK投与に変更した。投与量は1回量として75mg、1日2回筋注で投与した。臨床症状、レ線像の改善がみられないため、16日間で投与を中止した。その後はlatamoxefの投与を行なったが効果はなかった。後に間質性肺炎と判明した症例で、抗生剤投与の適応がなかったものとも考えられる。従って臨床効果は無効と判定したが判定不能とした方が妥当かもしれない。副作用はみとめられなかった。

症例5 48歳、男性、急性肺炎。

全身倦怠、微熱、咳嗽が出現しcephalexinの投与をうけていたが軽快せず、38.0°Cの発熱をみるようになり、1か月後に入院した。胸部レ線像で左下野に滲潤像があり、HBKを1回量として100mg、1日2回筋注で投与した。喀痰からはnormal floraのみが検出された。HBK投与後も胸部レ線像の改善なく、8日間で投与を中止し無効と判定した。投与前より軽度の難聴がみられたが、HBK投与により悪化することはなかった。HBK投与中止後はlincomycin投与に切りかえ治療した。副作用はみられなかった。

症例6 52歳、男性、急性肺炎。

悪寒をともなって発熱、咳嗽が出現した。翌日よりcefactorの投与をうけたが解熱せず、胸部レ線像で右上葉に広範な滲潤像がみられたため入院した。入院後点滴静注によるcephem系抗生剤の投与をうけたが、transaminase値上昇がみられたため中止し、HBK投与に切りかえた。HBKの投与量は1回量として50mg、1日2回筋注で投与した。喀痰からはnormal floraのみ検出された。投与開始時38.3°Cを示した体温は2日目には平熱となり、胸部レ線像の改善は遅延したが一般状態は急速に改善し、12日間で投与を終了した。投与開始時にみられたtransaminase値も正常化し、有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例7 75歳、女性、急性肺炎。

微熱、咳嗽、全身倦怠があり、胸部レ線像にて右中野に滲潤像があり、cephem系抗生剤の投与をうけたが軽快せず、HBK投与に切りかえた。投与量は1回100mg、1日2回筋注で投与した。臨床症状は好転せず、胸部レ線像も悪化したため、無効と判定し、HBKの投

与は6日間で中止した。副作用はみられなかった。喀痰の喀出がないため起炎菌は不明であった。

症例8 89歳、男性、急性肺炎。

平素より咳嗽、喀痰があったが、喀痰量が増加し、食思不振、全身状態が悪化したため救急入院となった。胸部レ線像にて右中下野に滲潤像があり、lincomycinを11日間投与したが、胸部レ線像、一般状態は改善されず、HBK投与に切りかえた。投与量は1回100mg1日2回、筋注で投与した。喀痰からは*P. aeruginosa*が分離された。21日間投与したが、本剤投与以外の諸治療並びに摂食まで拒否するようになり、一般状態は経的に悪化し、HBK投与中止後5日目に死亡した。投与終了時の喀痰からは、なお*P. aeruginosa*が検出された。補液等の補助療法も十分出来なかったことから、HBKの臨床効果は不明とした。投与終了時の赤血球数、ヘマトクリット値、血清Na、K値の減少およびGOT値、血清ビリルビン値、BUN値の軽度上昇がみられたが、治療状況の異常さからみてHBK投与と関係づけることは適当でないと考え、副作用とはしなかった。

症例9 34歳、女性、マイコプラズマ肺炎。

咳嗽、喀痰があるため近医にて治療をうけたが、1週後に39.0°Cの発熱をみたため来院した。胸部レ線像にて右下野ならびに左中野に滲潤影をみとめたため、HBK75mgを1日2回点滴静注で投与した。熱は下降する傾向を示したが、胸部レ線像が悪化したため5日間で投与を中止した。この時点で血清学的にマイコプラズマ肺炎と診定されたため、臨床効果の判定から除外した。投与終了時にtransaminase値の軽度上昇がみられた。

症例10 62歳、男性、急性肺炎。

8年来脳梗塞のため寝たきりの患者で、呼吸器ならびに尿路感染症をくりかえしている。今回も体温の上昇と喀痰量の増加がみられ、胸部レ線像で右中野に滲潤影をみとめたためHBKの投与を開始した。投与量は1回75mgを1日2回、点滴静注で投与した。喀痰からは*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*が検出された。投与開始翌日には体温は正常化し、3日目には喀痰量も減少した。8日間で投与を終了した。喀痰中の*P. aeruginosa*は消失したが、*K. pneumoniae*は残存した。臨床的には有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例11 61歳、男性、慢性膀胱炎。

症例10と同一症例である。尿からは $1.5 \times 10^8$ の*C. freundii*、 $2 \times 10^8$ の*A. calcoaceticus*、 $7 \times 10^8$ が検出された。HBK50mg1日2回、筋注で投与した。14日間投与で臨床的には軽快したが、尿中の細菌は*P. aeruginosa*、*P. maltophilia*、 $\alpha$ -*Streptococcus*に交代した。臨床的には有効と判定した。副作用はみら

れなかった。

症例 12 61 歳, 男性, 慢性膀胱炎。

この例も症例 10 と同一症例である。今回は尿から *C. freundii*  $1 \times 10^8$ , *P. aeruginosa*  $1 \times 10^7$  が検出された。HBK 50 mg 1 日 2 回, 12 日間投与して軽快した。尿中の *C. freundii* は消失したが *P. aeruginosa* には変化がなかった。副作用はみられなかった。

なお, 症例 1, 2, 5, 6 および 7 では聴力検査を施行した。症例 1 および 5 で軽度の聴力障害を HBK 投与前より観察したが, HBK 投与による増悪はみられなかった。

### III. 考 察

アミノ配糖体系生剤は幅広い抗菌力を有し, 単独あるいは他剤と併せて使用される抗生剤の一つであるが, 他の系の抗生剤同様に耐性菌の出現が問題となっている<sup>2)</sup>。HBK もグラム陽性菌, グラム陰性菌に幅広く抗菌力を有し, GM, TOB 等に耐性を示す菌にも抗菌力を示す抗生剤として開発された。我々も臨床分離株 28 菌種, 526 株について MIC を測定し, GM, AMK および TOB と比較検討した。*S. aureus* に対する 4 剤の MIC 分布を Table 1 に示したが, 累積曲線にあらわすと Fig. 1 のようになる。GM と比較すると感受性域では HBK の抗菌力はやや劣っていたが, GM および TOB にみられた耐性株は HBK にはみられず, AMK よりも優れ, 4 剤中 HBK が総合的に勝っていた。同様の傾向は *S. epidermidis* でさらに顕著にみられた。これは三橋の報告<sup>3)</sup>と全く一致する。*P. aeruginosa* に対する MIC の累積曲線を Fig. 2 に示した。三橋の報告では GM, TOB および HBK の間では抗菌力の差はほとんどなく, AMK がやや劣っていたが, 我々の成績は, HBK の抗菌力は AMK とほぼ等しく, 感受性域では TOB にやや

Fig. 1 Susceptibility of clinically isolated *S. aureus* to HBK and other aminoglycosides (20 strains)

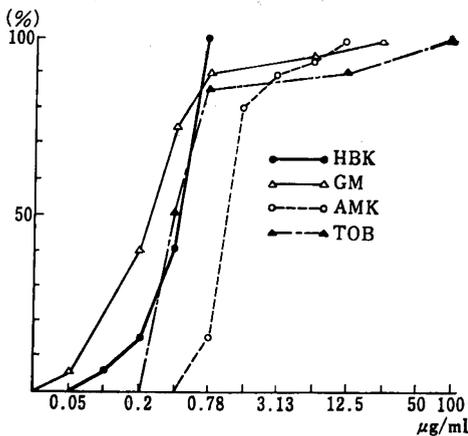
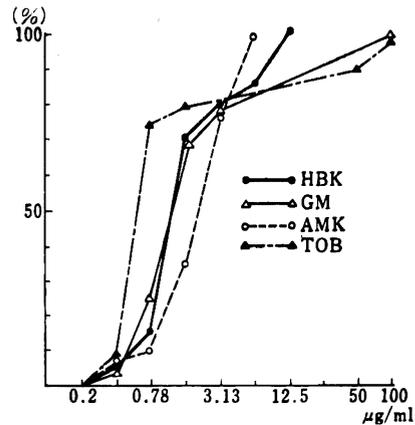


Fig. 2 Susceptibility of clinically isolated *P. aeruginosa* to HBK and other aminoglycosides (20 strains)



劣り, GM とほぼ等しかった。しかし GM と TOB の MIC は高度耐性域にまで分布し, 総合的には HBK と AMK が優れていた。*P. vulgaris* でも同様の傾向がみられた。その他の 24 菌種に関しては HBK の抗菌力は AMK のそれにほぼ等しく, GM および TOB よりもやや劣った。耐性 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* はいずれも難治性感染症の原因菌として重要な位置を占めていることは述べるまでもないが, HBK が出現した臨床的な意義はここにあるといえよう。

臨床効果は呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 2 例について検討した。呼吸器感染症 10 例中 4 例が有効, 3 例が無効, 3 例が効果不明または判定不能であった。無効例の中に間質性肺炎が 1 例含まれているが, 本剤投与の適応とは考えられず, これを除外すると無効例は 2 例となる。尿路感染症は 2 例とも麻痺性膀胱に伴う複数菌感染であったが, 共に臨床的には有効であった。起炎菌または起炎菌の可能性のある菌種が分離されたのは呼吸器感染症で 3 例 (*H. influenzae* 1 例, *P. aeruginosa* 1 例, *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* 1 例), 尿路感染症は *C. freundii* と *A. calcoaceticus*, *C. freundii* と *P. aeruginosa* の混合感染が 1 例ずつであった。HBK 投与により呼吸器感染症の *H. influenzae* と混合感染例の *P. aeruginosa* は消失したが, 単独感染例の *P. aeruginosa* および混合感染例の *K. pneumoniae* は残存した。尿路感染症の *C. freundii* と *A. calcoaceticus* は消失したが, *P. aeruginosa* に対する除菌効果はみられなかった。臨床効果判定可能な 8 例中 6 例に対し有効で, 特に尿路感染症に対してはすぐれた効果がみられた。しかし除菌効果に関しては今一つ物足りなさを感じた。

副作用としては軽い耳鳴りと、軽度の transaminase 値の上昇が 1 例ずつにみられた。Transaminase の異常を示した例は、HBK 投与中止 2 週後もなお軽度の異常値を示し、HBK 投与との因果関係については確定出来なかった。HBK の安全性に関してはまず問題はないといえよう。

### 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 28: 1~2, 1975
- 2) 三橋 進, 伊予部志津子, 岡本丁一, 山路真也：各種抗生物質の今後の発展 (3) アミノグリコシド。日本臨床 42: 540~546, 1984
- 3) 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, 1983 (佐賀)

## STUDIES ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EFFICACIES OF HBK

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, EIJI KANETO and FUMIHIRO FUKUHARA  
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI  
Department of Radiology, Kure National Hospital

AKIRA IZERI, KYOSUKE ADACHI and YUSUKE MORIOKA  
Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, MICHIKO KONO, AKIKO SHIMONAKA and KAZUKO YOKOTA  
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA  
Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

The antimicrobial activities of HBK were compared with those of GM, AMK and TOB against clinically isolated 526 strains of 28 species described below.

Gram positive cocci: *S. aureus*, *S. epidermidis*,  $\alpha$ -*Streptococcus*,  $\beta$ -*Streptococcus* and *S. faecalis*.

Gram negative bacilli: *E. coli*, *Shigella*, spp., *S. typhi*, *Salmonella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. morganii*, *P. inconstans*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. cepacia*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *Aeromonas* spp., *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp. and *H. influenzae*.

In general, antimicrobial activities of HBK were almost the same as those of AMK, and somewhat inferior to GM and TOB. But GM and TOB showed high MIC values against some strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*, which were sensitive to HBK.

HBK was administered to 10 cases with respiratory tract infection and 2 cases with urinary tract infection. The clinical responses were good in 4 cases of respiratory tract infection and 2 cases of urinary tract infection and poor in 3 cases of respiratory tract infection. Remaining 3 cases of respiratory tract infection the clinical efficacies could not be evaluated. As to the side effect, tinnitus and slight elevation of transaminase value was observed in each one case.