

## HBK の効果に関する臨床的検討

横田 欣児・横田 剛男・長野 準  
 国立療養所南福岡病院呼吸器科

新しく開発された Aminoglycoside 系抗生物質である HBK の臨床的検討を行なった。

1) 対象は、主として慢性呼吸器疾患を基礎疾患として有する症例であり、これに、急性肺炎、急性気管支炎、膿胸等を合併して発症し入院した 14 例である。HBK は、1日 150 mg ないし 200 mg を朝夕分 2 筋注ないし 1 時間点滴静注にて、4~18 日間 (平均 7.7 日間) 使用した。喀痰より推定した起炎菌は、*K. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 2 例、*P. aeruginosa* 3 例、*E. coli* 1 例、*S. aureus* 1 例、不明 6 例であった。

2) 臨床成績は、「著効」0 例、「有効」9 例、「やや有効」3 例、「無効」2 例であり、有効率は 64% であった。

3) 副作用は本剤との関連が疑わしい症例も含めると、軽度の発疹 1 例、好酸球増多 2 例、腎機能障害 2 例、聴力障害 1 例が認められた。いずれも軽度であり、投与中止にまでは到らなかった。

HBK は、梅沢<sup>1)</sup>によって新たに合成された Aminoglycoside 系抗生物質で、構造的には Dibekacin (DKB) に 4-amino-2-hydroxybutyryl 基を導入したものである (Fig. 1)。

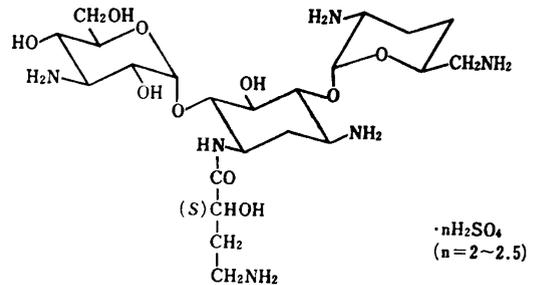
DKB と比較して AAC (6')-IV, AAD (2'') などの Aminoglycoside 系抗生物質不活化酵素に対してより安定であり、Gentamicin, Tobramycin, Amikacin などの耐性菌の一部にも強い抗菌活性を有する<sup>2)</sup>。各種感染症に対する本剤の筋注投与による有用性については第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム II<sup>3)</sup> において評価が行なわれた。また、その後、点滴静注投与方法による臨床試験が全国規模で行なわれた。本施設においても HBK の有効性および安全性につき呼吸器感染症を対象として、筋注投与、点滴静注投与による臨床検討を行なったので、その成績について報告する。

## I. 対象症例

昭和 58 年 1 月から 59 年 11 月までに当院に入院した 14 例を対象とした。ただし、その内 2 例は時期を経た同一症例である。

内訳は、肺炎 7 例、気管支炎 5 例、膿胸 1 例、呼吸器感染症の疑い 1 例であり、いずれも基礎疾患や合併症のある複雑な症例ばかりであった。感染疾患の重症度は、軽症 2 例、中等症 11 例、重症 1 例であり、基礎疾患の重症度は、軽症 4 例、中等症 5 例、重症 5 例であった。本剤使用直前に他の抗生物質を使用していた例は 8 例であった (Table 1)。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

## II. 投与方法および効果判定

1日投与量は 150 mg が 8 例、200 mg が 6 例であり、投与方法は、朝夕分 2 筋注が 8 例、朝夕分 2 筋注に 75 mg 分 4 吸入を併用したもの 1 例、朝夕分 2・ソリタ T<sub>1</sub> 200 ml に溶解、1 時間点滴静注が 5 例、また、投与期間は 4~18 日、平均 7.7 日、総投与量は 800 mg~3,600 mg、平均 1,475 mg であった。なお、全て本剤を単独使用した (Table 2)。

臨床効果の判定は、発熱、喀痰の量と性状、WBC、CRP、胸写、全身状態を総合して判断した。すなわち、本剤の 3 日間の使用にて上記のほとんど全てが明らかに改善し、7 日後には感染症発症前の状態に復帰した場合を「著効」と判定し、7 日後にかなりの改善があれば「有効」、いずれかに改善があるか、あるいは悪化を防いだと思われる場合を「やや有効」、放置した場合と

Table 1 Subjects and diseases

Case No.	Sex	Age	Causative infection (severity)	Underlying disease (severity)	Complications	Preceding therapy
1	M	52	Acute bronchitis (moderate)	Chronic pulmonary insufficiency due to old tbc (far ad.)	Gastric ulcer	(-)
2	M	59	Acute pneumonia (moderate)	Diffuse panbronchiolitis (far ad.)	Nothing	TIPC
3	M	29	Pulmonary infection suspected (moderate)	Pulmonary infarction (moderate)	Nothing	INH, RFP CEZ, CZX
4	M	69	Acute bronchitis (slight)	Chronic bronchitis (moderate)	D.M. & dysnutrition	(-)
5	M	59	Acute bronchitis (moderate)	Chronic pulmonary insufficiency due to old tbc (far ad.)	Cor pulmonale, D.M. & chronic hepatitis	AMPC
6	M	77	Acute bronchitis (moderate)	Bronchiectasis suspected (slight)	Chronic cardiac insufficiency	CEZ, TIPC GM, ABPC
7	F	61	Pulmonary empyema (severe)	Old tbc empyema (slight)	Bronchial fistel	SM
8	F	51	Acute pneumonia (moderate)	Breast cancer relapsing (moderate)	Drug induced leucocytopenia	Cephem
9	F	52	Bronchopneumonia (moderate)	Bronchial asthma (slight)	Nothing	EM
10	M	61	Acute bronchitis (slight)	Chronic pulmonary emphysema (moderate)	Paroxysmal atrial tachycardia	(-)
11	M	75	Bronchopneumonia (moderate)	Lung cancer (far ad.)	Nothing	(-)
12	M	61	Bronchopneumonia (moderate)	Diffuse panbronchiolitis (far ad.)	Gastric ulcer	MINO
13	F	58	Acute pneumonia (moderate)	Bronchiectasis (slight)	Nothing	(-)
14	M	30	Acute pneumonia (moderate)	Bronchiectasis (moderate)	Nothing	(-)

んど同じと考えられた場合を「無効」と判定した。

本剤の副作用検討のために、自覚症状の観察、検血、検尿、肝腎機能検査、聴力検査を行った (Table 3)。

### III. 起炎菌ならびに細菌学的効果

喀痰の培養により推定した起炎菌は *K. pneumoniae* 2例、*H. influenzae* 2例、*P. aeruginosa* 3例、*E. coli* 1例、*S. aureus* 1例、不明6例であった。細菌学的効果は、菌消失2例、菌不変1例、不明が11例であった。

### IV. 臨床成績ならびに副作用

症例(1)は、呼吸困難が軽減し、CRPも陰性化して「有効」であった。投与3日目から全身に発疹がでたが、軽度だったため抗ヒスタミン剤の内服と塗布を行なったのみで、本剤は継続投与した。発疹は投与終了12日目に消失した。

症例(2)(12)は同一症例であるが、両時期に約1年

の隔がある。びまん性汎細気管支炎の患者であり、繰り返し肺炎を合併している。(2)の時点での起炎菌は不明だが、(12)の時点では *P. aeruginosa* が検出された。*in vitro* では本剤はこの菌に有効であったが、患者の喀痰中の菌は不変であった。(2)(12)の両時点で喀痰、呼吸困難、胸写、CRPの改善を認め「有効」と判定した。副作用としては、(12)の時点でオージオグラム上、4,000 Hz に 25 dB の聴力低下を認めた。(2)の時点ではオージオ検査を行っていないので変化は分からない。いずれも自覚的には聴力低下の訴えはなかった (Fig. 2)。

症例(3)は後ほど肺硬塞と判断された例であるが、発熱・WBC増加・CRP陽性などの炎症所見が数か月持続し、呼吸器混合感染が疑われたため本剤を使用した。胸写、CRP、白血球数に若干の効善が得られたが、

Table 2 Dose and effects of HBK and causative organisms

Case No.	Dose (mg/day) and duration (days)	Route	Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	150mg/d × 7 d	I.M.	Unknown	Good		Eruption
2	150mg/d × 8 d	I.M.	Unknown	Good		Nothing
3	150mg/d × 10d	I.M.	Unknown	Fair		Occult blood and casts in the urine
4	150mg/d × 6 d	I.M.	Unknown	Poor		Nothing
5	150mg/d × 5 d ( 75mg/d × 24d)	I.M. (Inhal)	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	Increase of BUN, Cr. Decrease of PSP 15 value
6	150mg/d × 6 d	I.M.	Unknown	Good		Nothing
7	150mg/d × 7 d	I.M.	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unknown	Nothing
8	200mg/d × 7 d	I.M.	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Unknown	Nothing
9	200mg/d × 10d	I.M.	<i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	Increase of eosinophils
10	200mg/d × 7 d	D. I.	Unknown	Fair		Increase of eosinophils
11	150mg/d × 6 d	D. I.	<i>H. influenzae</i>	Good	Unknown	Nothing
12	200mg/d × 7 d	D. I.	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Persisted	Loss of hearing on audiogram
13	200mg/d × 7 d ↓ (CEZ 2g/d × 9d) ↓ 200mg/d × 11d	D. I.	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Unknown	Nothing
14	200mg/d × 4 d	D. I.	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Fair	Unknown	Nothing

Abbreviations I.M.: Intramuscular injection  
D. I.: Drip infusion

Fig. 2 The audiogram of case number 12

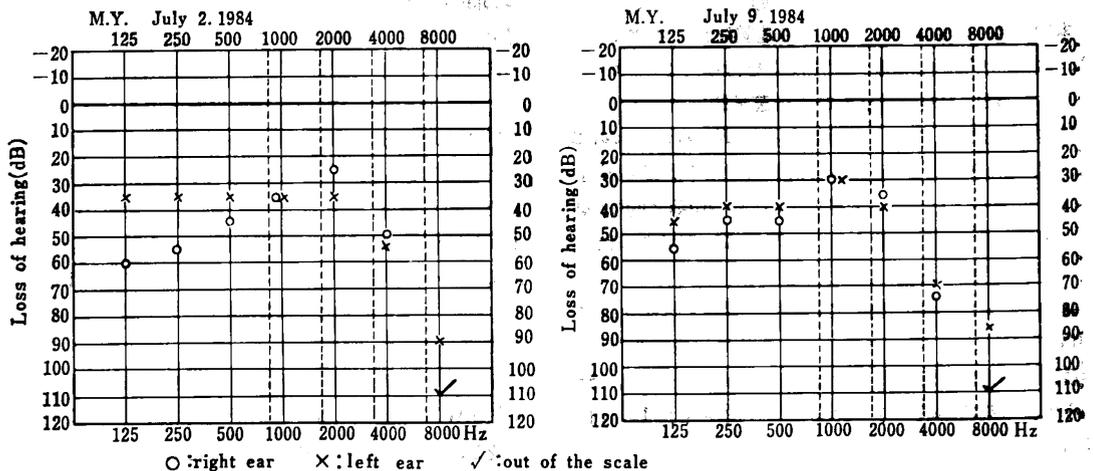


Table 3 Clinical and laboratory findings before and after the administration of HBK

Case No.	Symptoms & signs	Chest X-P	CRP	RBC (×10 <sup>9</sup> )	WBC	Eo. (%)	GPT (IU)	AI-P (KA)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urine	Audiogram
1	Dyspnea improved	Unchanged	3+ ↓	460 ↓ 451	7,200 ↓ 6,500	3 ↓ 5	12 ↓ 5	8.7 ↓ 7.7	11 ↓ 12	0.74 ↓ 0.80	n.	n.e.
2	Dyspnea improved	Slightly improved	2+ ↓ ±	469 ↓ 416	7,400 ↓ 4,500	4 ↓ 7	5 ↓ 5	6.1 ↓ 6.4	18 ↓ 11	0.94 ↓ 0.98	n.	Unchanged
3	Unchanged	Slightly improved	3+ ↓ 2+	444 ↓ 482	10,600 ↓ 8,400	1 ↓ 1	13 ↓ 12	6.4 ↓ 6.2	13 ↓ 12	n.e. ↓ 0.89	Occult blood & cast	n.e.
4	Cough improved	n.	± ↓ 2+	330 ↓ 302	4,700 ↓ 5,400	1 ↓ 0	18 ↓ 10	4.3 ↓ 5.4	11 ↓ 13	n.e. ↓ 0.85	n.e.	n.e.
5	Dyspnea & rale improved	Unchanged	3+ ↓ ±	459 ↓ 487	11,600 ↓ 10,100	1 ↓ 3	27 ↓ 32	8.2 ↓ 10.4	20 ↓ 42	1.05 ↓ 1.25	n.	n.e.
6	Unchanged	Unchanged	1+ ↓ ±	457 ↓ 454	8,000 ↓ 8,000	1 ↓ 4	27 ↓ 17	4.0 ↓ 4.5	15 ↓ 13	0.94 ↓ 1.05	n.	n.e.
7	Unchanged	Unchanged	5+ ↓ 5+	340 ↓ 371	5,900 ↓ 11,300	3 ↓ 4	3 ↓ 2	5.9 ↓ 6.2	11 ↓ 15	0.63 ↓ 0.59	n.	n.e.
8	Unchanged	Improved	2+ ↓ -	335 ↓ 345	1,800 ↓ 6,300	3 ↓ 4	4 ↓ 10	8.1 ↓ 10.6	12 ↓ 16	0.81 ↓ 0.95	n.	n.
9	Cough, sputa and rale improved	Improved	6+ ↓ -	456 ↓ 463	21,200 ↓ 7,400	5 ↓ 26	18 ↓ 27	15.1 ↓ 11.4	8 ↓ 17	n.e. ↓ 0.93	Prot. + ↓ Cast. +	n.
10	Cough, dyspnea slightly improved	Unchanged	1+ ↓ -	403 ↓ 458	5,300 ↓ 6,300	4 ↓ 9	10 ↓ 8	8.7 ↓ 7.3	10 ↓ 12	0.80 ↓ 0.95	n.	Unchanged
11	Sputa slightly improved	Improved	1+ ↓ ±	374 ↓ 363	11,200 ↓ 9,400	1 ↓ 3	5 ↓ 7	5.7 ↓ 6.2	19 ↓ 22	0.90 ↓ 1.04	n.	Ignorable
12	Sputa, rale, dyspnea improved	Slightly improved	4+ ↓ 1+	447 ↓ 479	8,500 ↓ 8,800	2 ↓ 5	4 ↓ 3	5.2 ↓ 5.7	11 ↓ 16	0.85 ↓ 0.92	n.	25dB loss in 4000 Hz
13	Rale improved	Improved	1+ ↓ -	373 ↓ 406	2,900 ↓ 3,500	1 ↓ 4	6 ↓ 6	6.8 ↓ 7.0	18 ↓ 15	0.88 ↓ 0.91	n.	n.
14	Sputa slightly improved	Unchanged	6+ ↓ 6+	384 ↓ 373	8,000 ↓ 11,500	2 ↓ 0	4 ↓ n.e.	4.3 ↓ n.e.	14 ↓ n.e.	0.84 ↓ n.e.	n.e.	n.e.

Abbreviations n.: Normal n.e.: Not examined

膿性痰量、咳嗽は改善せず、「やや有効」と判定した。本剤総量 1,500 mg 使用にて、尿中潜血と円柱が認められるようになった。何も処置することなく、13 日後には消失した。

症例(4)は慢性気管支炎であった所に急性気管支炎を発症したものであるが、糖尿病と栄養障害の合併があり、生体側防御能の低下が考えられた。本剤使用にもかかわらず、CRP は悪化したので「無効」と判定した。

症例(5)は HBK 150 mg/日を筋注するとともに本剤 75 mg/日分4の吸入を併用し、自覚症状、炎症所見の改善を得、「有効」と判定した。この患者は多臓器障害があり、これまでも他の抗生剤使用により、肝腎障害を繰り返し呈した患者であるが、今回も BUN, クレアチニン, PSP 15 分値に軽度の低下(14→10.5%)を示し、本剤による腎障害が疑われた。ただし、尿所見は正常であるので確かな所は分からない。

症例(6)は他の抗生物質を使用し一旦改善したものの、再び CRP が陽性になってきたので、本剤を使用した。CRP(±)となり「有効」と判定した。副作用はなかった。

症例(7)は元来結核性の膿胸であった所に気管支瘻を作り、*P. aeruginosa* 感染をおこしたものである。本剤 150 mg 分2, 7日間筋注にて使用したが、まったく「無効」であった。この後、Polymyxin B を局所注入することにより効果を認めた。本剤による副作用はなかった。

症例(8)は乳癌再発転移例であり、抗癌剤使用のため白血球減少がある。胸写、CRP の改善が得られ、「有効」と判定した。副作用はなかった。

症例(9)はほぼ期待通りの効果が得られたが、効果出現が遅く、切れが悪い印象を持った。このため「著効」には入れられず、「有効」と判定した。この患者はこれまでも他の抗生物質に対し好酸球の増多をきたしていたが、本剤によってもやはり好酸球の増多をきたした。これによる症状は何も認めなかった。また、尿に少量の円柱の出現をみたが他の尿所見はむしろ正常化していた。

症例(10)は「やや有効」であった。軽度の好酸球増多があったが、何ら問題はない。

症例(11)は肺癌の放射線療法中の患者であり、自覚症状、胸写、炎症所見の改善を得たので、「有効」とした。オージオグラム上、わずかな変化があるが、測定誤差範囲内のものと思われた。

症例(13)(14)は気管支拡張症に急性肺炎を発症したものである。症例(13)では本剤を1週間使用した後、「有効」であったが Cefazolin に変更した所、再び増悪した。再度本剤を 11 日間使用し効果を得た。起炎菌は多

数の Cephem 系薬剤と Penicillin 系薬剤に耐性のある *K. pneumoniae* であった。本剤の長期使用にもかかわらず、副作用は認められなかった。

症例(14)は本剤を4日間使用したが、症状も胸写もほとんど不変であり、他方寒冷凝集反応が陽性であったため、当時流行のマイコプラズマ肺炎と考え、Minocycline に薬剤変更した症例である。変更後、症状、胸写の急激な悪化があり、再度 Penicillin 系薬剤に変更し、著効を得た。本剤は症状の悪化を防いだ、という点では効果があったと考えられるので、「やや有効」と判定した。

以上を総合すると、「著効」0例、「有効」9例、「やや有効」3例、「無効」2例であり、有効率は64%であった。

## V. 考 察

今回の症例の大部分は、慢性呼吸器疾患患者が気道感染を合併発症したものであり、元来呼吸器の正常な者が気道感染を発症したものと異なる。基礎疾患に重複するため、呼吸器症状は重篤になりやすい。去痰困難や気道の変形のため自然治癒が起りにくく、化学療法を行っても感染が遷延再発しやすい。気道感染を100%消滅させることは難しいので、気道感染が軽度の場合でも、それが引き金になって強い症状がでている症例では、抗生物質の効果が現れにくいと思われる。膿胸の症例のように、よほど強力な薬剤でなければ、全身投与では効果が望めない。Aminoglycoside 系抗生物質単独使用では無理だ、と思われる症例もある。本剤の有効率64%は低いようであるが、以上のような化学療法の効果の現れにくい症例をかかえていたためと思われる。しかし他方、比較的基礎疾患の軽い単純な気道感染症例に対しては、他系統の抗生物質を日常汎用している経験からいうと、薬剤が有効な場合、数日の内に胸写、熱型その他の自覚症状に明らかな改善の認められることが多いのであるが、本剤の場合、そういう効果にやや乏しいように思われた。

したがって「著効」例は1例もなかった。また、「有効」例であっても、他系統の抗生物質を念頭に置いた場合、効果にやや不満を抱く症例もあった。

副作用の点では、アレルギーが3例(発疹1例、好酸球増多2例)あったが、いずれも軽く、本剤は継続使用した。好酸球の著増した症例(9)は、これまで数回、他の抗生物質でも好酸球の著増をきたしている症例である。尿潜血と円柱を認めた症例が1例、また尿所見は正常だが、BUN の増加があり、Cr も軽度増加、PSP 15 分値も低下した症例が1例あり、本剤による腎障害が疑われた。どちらも数週間後には正常化した。

聴力に関しては、自覚的な変化は1例もなかったが、

オーディオ検査施行の7例の内1例に、4,000 Hzで25 dBの聴力低下が認められた。本例は、本剤使用前より中等度の聴力低下があった例であるが、本剤使用にて軽度の増悪をきたしたと考えられるが、その後の検査では、10 dBの回復が見られた。

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

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

## CLINICAL STUDY ON EFFICACY OF HBK

KINJI YOKOTA, TAKEO YOKOTA and HITOSHI NAGANO

Department of Respiratory Disease, The National Minami Fukuoka Chest Hospital

We conducted a clinical study on HBK, a newly developed aminoglycoside antibiotic.

1) Subjects adapted in this study were 14 in-patients with acute pneumonia, bronchitis, pulmonary empyema, etc. All the patients had suffered from chronic respiratory diseases as underlying diseases. HBK 150-200 mg in twice a day was given by either intramuscular injections or intravenous drip-infusion over 1 hour for 4 to 18 days (mean 7.7 days). Pathogenic bacteria suspected from sputum were *K. pneumoniae* in 2 cases, *H. influenzae* in 2 cases, *P. aeruginosa* in 3 cases, *E. coli* in 1 case, *S. aureus* in 1 case and unknown in 6 cases.

2) Clinical results revealed "excellent" in 0 case, "good" in 9 cases, "fair" in 3 cases and "poor" in 2 cases. Thus, an efficacy rate was 64%.

3) Side-effects were noted in 1 case of mild eruption, 2 cases of eosinophilia, 2 cases of renal disturbance and 1 case of hearing impairment including suspected cases. All the symptoms were mild and did not necessitate withdrawal of the therapy.