

呼吸器感染症に対する HBK の使用経験並びに血中濃度の測定

高本正祇・原田泰子・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚
 国立療養所大牟田病院内科

入院中の呼吸器感染症の患者 19 例および尿路感染症 1 例に対して HBK を筋注および点滴静注法にて使用し、以下の結果を得た。

1. 臨床成績

気管支炎 6 例、肺炎 3 例、感染性ブラ 2 例および肺化膿症 1 例の計 12 例（内 1 例は CMX 併用のため除外）に筋注投与したところ有効 5 例、やや有効 2 例、無効 4 例（有効率 45.5%）であった。また、気管支炎 7 例および急性腎盂腎炎 1 例の計 8 例に点滴静注投与したところ著効 1 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例（有効率 62.5%）であった。

2. 血中濃度

筋注投与時の最高血中濃度は投与後 1 時間にあり、50 mg で 3.21~5.43 $\mu\text{g/ml}$ 、75 mg で 3.16~5.17 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg で 4.57 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴静注時では最高血中濃度は点滴終了直後で 50 mg で 5.34 $\mu\text{g/ml}$ 、75 mg で 5.12~8.68 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg で 5.59~11.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお両投与法とも蓄積性は認められなかった。

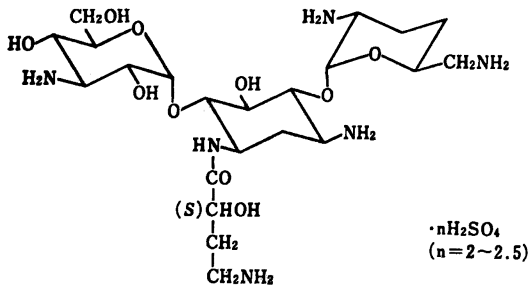
3. 副作用

点滴静注の 1 例（200 mg/day）において、アミノ配糖体系抗生剤に特有の聴力障害ではなかったが投与終了後に一過性の聴力低下が認められた。本剤の血中濃度等の結果からその因果関係は不明であった。なお臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

HBK は微生物化学研究所・梅沢浜夫博士らによって新たに合成されたアミノ配糖体系抗生物質¹⁾で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、ゲンタシン耐性菌の一部に有効であるという特徴を有する²⁾⁻⁶⁾。

またアミノ配糖体系抗生物質の点滴静注による使用は、筋注時における局所疼痛、筋肉の損傷の問題を解決し確実な血中濃度が得られる利点のため最近の一般的な傾向である⁷⁾。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetrahydroxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-((S)-4-amino-2-hydroxybutyryl)-2-deoxy-D-streptomine sulfate

今回我々は本剤を筋注および点滴静注法にて呼吸器感染症に使用し、同時に血中濃度の測定も行ったので報告する。

I. 対象および方法

昭和 58 年 7 月より昭和 59 年 8 月の間、国立療養所大牟田病院で入院治療した呼吸器感染症 19 例および尿路感染症 1 例の計 20 例（男性 10 例、女性 10 例）に、HBK を使用した。

1) 筋注投与（12 例）

12 例の内訳は男性 6 例、女性 6 例、年齢は 17 歳より 79 歳（平均年齢 58.0 歳）で肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、感染性ブラ 2 例、気管支炎 6 例であり基礎疾患として慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫等を有するものが 8 例であった。治療前に菌が検出されたものは 7 例で *Haemophilus* 3 例、*P. aeruginosa* 3 例、*S. pneumoniae* 1 例であった。HBK 1 日使用量は 100 mg 7 例、150 mg 4 例、200 mg 1 例で、投与期間は 3 日より 25 日であった。

2) 点滴静注投与（8 例）

8 例の内訳は男性 4 例、女性 4 例、年齢は 40 歳より 77 歳（平均年齢 63.9 歳）で呼吸器感染症 7 例（すべて気管支炎）、尿路感染症 1 例（急性腎盂腎炎）であった。

Table 1 Clinical results of HBK (i.m.)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Complication	Symptoms		Organism	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Combined drug
							Fever (°C)	Cough						
1	T.H	72	M	Bronchitis	Pulm.emphysema	(-)	36.2-36.3	(+)→(+)	Sputum 8→40 PM→M	100 (50 X 2)	15	Poor	(-)	(-)
2	T.K	59	F	Bronchitis	Bronchiectasis	Old tbc	37.1-37.4	(+)→(+)	40→40 P→P	100 (50 X 2)	14	Poor	(-)	(-)
3	F.I	52	F	Bronchitis	DPB	Chr. sinusitis	36.6-36.5	(#)→(+)	40→50 P→PM	100 (50 X 2)	14	Fair	(-)	(-)
4	K.N	77	F	Bronchitis	Pulm.emphysema Bronchiectasis	DM	36.8-37.1	(+)→(+)	50→40 P→PM	100 (50 X 2)	14	Fair	(-)	(-)
5	M.M	41	F	Pneumonia	(-)	(-)	36.4-37.2	(+)→(+)	2→3 P→M	150 (75 X 2)	15	Good	(-)	(-)
6	N.K	72	F	Bronchitis	Chr.bronchitis	(-)	36.8-36.8	(+)→(-)	15→15 PM→PM	100 (50 X 2)	11	Poor	(-)	(-)
7	T.K	53	M	Lung abscess	(-)	(-)	36.8-36.4	(+)→(+)	0→0	150 (75 X 2)	14	Good	(-)	(-)
8	U.M	79	M	Pneumonia	Pulm.emphysema	(-)	38.7-38.6	(+)→(+)	50→45 P→P	100 (50 X 2)	3	Poor	(-)	(-)
9	M.A	69	M	Infected bulla	(-)	Hepatic disorder	36.5-36.4	(-)→(-)	0→0	100 (50 X 2)	14	Good	(-)	(-)
10	Y.M	48	F	Infected bulla	Chr.bronchitis	(-)	36.4-36.6	(+)→(-)	5→0 PM→	150 (75 X 2)	25	Good	(-)	(-)
11	T.Y	17	M	Pneumonia	(-)	(-)	36.9-36.6	(-)→(-)	0→0	150 (75 X 2)	21	Unknown	(-)	CMX
12	Y.K	57	M	Bronchitis	Pulm.emphysema	Anemia Gastrointestinal hemorrhage	37.2-36.9	(+)→(-)	30→15 M→M	200 (100 X 2)	16	Good	(-)	(-)

Table 2 Clinical results of HBK (d.i.v.)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Complication	Symptoms			Organism	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Combined drug
							Fever (°C)	Cough	Sputum						
13	N.K	71	F	Bronchitis	Chr. bronchitis	(-)	38.1-37.4	(+) → (+)	20 → 25 P → P	<i>Haemophilus</i>	100 (50 X 2)	5	Poor	(-)	(-)
14	Y.O	77	F	Bronchitis	Chr. bronchitis	(-)	37.3-37.0	(+) → (+)	10 → 5 P → PM	<i>H. influenzae</i>	150 (75 X 2)	15	Fair	(-)	(-)
15	S.M	40	M	Bronchitis	(-)	(-)	36.9-37.0	(+) → (-)	10 → 0 M →	Normal flora	200 (100 X 2)	13	Good	(-)	(-)
16	M.E	76	M	Bronchitis	Chr. bronchitis	Old tbc	36.4-36.6	(+) → (+)	50-50 P → PM	<i>P.aeruginosa</i>	150 (75 X 2)	14	Good	(-)	(-)
17	K.O	57	M	Bronchitis	Pulm. emphysema	(-)	37.2-36.4	(+) → (-)	30 → 2 P → M	(-)	150 (75 X 2)	14	Good	(-)	(-)
18	K.T	74	M	Bronchitis	Chr. bronchitis	(-)	37.4-36.4	(+) → (+)	30 → 10 P → PM	(-)	150 (75 X 2)	14	Good	(-)	(-)
19	N.M	56	F	Acute pyelonephritis	(-)	(-)	37.6-36.6			<i>E. coli</i>	150 (75 X 2)	12	Excellent	(-)	(-)
20	T.K	60	F	Bronchitis	Bronchiectasis	Old tbc	37.8-37.2	(+) → (+)	80-50 P → P	<i>P.aeruginosa</i>	200 (100 X 2)	14	Fair	Transient hearing loss ^(?)	(-)

Table 3 Laboratory findings before and after administration of HBK (i.m.)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eos (%)	Neutro (%)	Ly (%)	Mono (%)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR
1	B	426	13.9	9,000	0	1	58	35	6	27.2	22	6	5.6	21	1.1	(-)	17
	A	406	13.5	10,700	0	3	62	31	4	36.0	18	8	4.0	12	1.2	3(+)	57
2	B	503	11.1	10,000	0	0	57	36	7	33.9	14	6	6.3	15	1.1	(-)	44
	A	448	10.8	8,800	0	3	41	49	7	42.1	16	7	6.1	15	1.2	(-)	37
3	B	433	13.9	12,100	0	1	67	26	6	41.3	12	11	4.8	15	1.3	(-)	40
	A	422	13.4	8,000	0	0	66	24	7	28.4	12	9	4.5	20	1.4	(-)	30
4	B	353	10.8	7,800	0	3	76	16	5	22.7	18	9	5.1	18	0.8	(-)	27
	A	381	11.1	8,000	0	1	95	3	1	23.6	20	10	5.4	18	1.0	(-)	22
5	B	387	12.3	9,200	0	1	77	15	7	20.8	15	8	3.2	13	1.1	(+)	70
	A	367	11.6	5,800	0	3	54	38	5	17.3	13	3	2.8	12	1.3	(-)	48
6	B	436	12.9	8,600	0	0	73	22	5	39.1	13	6	6.9	13	0.9	(-)	36
	A	443	13.2	6,900	0	3	55	38	4	30.7	15	9	7.1	15	1.0	(-)	30
7	B	400	12.5	8,400	0	1	80	17	2	35.9	11	8		18	1.3	(+)	62
	A	456	14.1	8,300	1	6	48	42	3		14	8		16	1.4	(-)	24
8	B	422	14.6	7,700	0	0	66	24	10	16.5	16	6	4.3	24	1.4	2(+)	98
	A	392	12.6	5,700	0	0	55	39	6	32.7	12	5	3.5	15	1.4		80
9	B	449	12.9	3,600	0	4	65	28	3	19.9	193	93	10.8	34		2(+)	77
	A	429	12.1	6,500	1	0	45	47	7	27.4	19	7	4.9	20	1.3	(-)	120
10	B	381	10.2	8,000	0	0	80	17	3	46.7	17	19	3.8	15	1.0	(-)	
	A	367	9.9	7,600	2	3	70	20		39.7	12	8	2.3	18	1.3	(-)	
11	B	486	15.0	5,300	0	0	72	23	5	23.6	15	3	5.8	9	0.9	(-)	2
	A	439	13.6	4,800	0	1	42	47	10	21.4	9	8	6.7	13	1.3	(-)	
12	B	285	10.7	4,100	0	2	42	55	1	23.6	18	5	8.7	15	1.0	(-)	31
	A	291	10.4	4,500	1	2	51	38	8		20	9	7.8	14	1.2	(-)	22

B: Before A: After

Table 4 Laboratory findings before and after administration of HBK (d.i.v.)

Case No.	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eos (%)	Neutro (%)	Ly (%)	Mono (%)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP	ESR
13 B	397	11.7	37.0	13,700	0	1	88	6	5	33.4	6	2	6.0	10	0.6	5(+)	72
13 A	407	11.7	38.0	7,500	0	0	63	35	2	41.2	15	5	7.6	16	0.8	(-)	55
14 B	418	12.6	38.8	10,700	1	0	71	21	7	25.3	11	7		12	0.8	(+)	43
14 A	417	12.9	38.6	6,300	1	3	68	23	5	28.9	14	7		17	1.0	(-)	15
15 B	454	15.0	44.3	12,100	0	8	67	20	4	37.6	32	23	8.9	17	0.9	(-)	8
15 A	426	13.8	41.9	7,300	4	3	57	27	9	27.2	14	19	8.0	16	1.1	(-)	3
16 B	403	13.7	43.4	11,700	0	1	61	38	0	21.8	19	7	5.9	21	0.9	(+)	25
16 A	395	13.4	42.2	10,200	0	1	65	20	14	25.1	14	9	4.9	23	1.2	(-)	42
17 B	485	15.4	47.9	10,100	0	4	77	16	3	28.2	17	12	6.1	21	1.0	2(+)	24
17 A	488	15.4	48.1	4,600	1	1	57	41	0	30.7	13	6	4.6	16	1.2	(-)	0
18 B	469	14.4	45.2	11,300	0	2	74	20	4	23.8	13	4	6.2	19	1.1	5(+)	31
18 A	447	13.8	42.9	7,900	2	1	67	25	5	24.2	12	8	5.2	18	1.3	(-)	18
19 B	462	14.4	44.0	7,900	0	0	73	22	5	26.1	13	3	7.4	17	0.9	2(+)	27
19 A	434	13.6	41.7	6,300	0	1	39	59	1	32.5	14	5	6.3	15		(-)	
20 B	488	10.9	35.4	9,700	2	2	52	43	1	51.6	9	4	6.3	11	1.0	(+)	37
20 A	485	10.8	35.4	9,400	1	0	45	46	10	51.9	17	7	7.2	13	1.2	(-)	27

B: Before A: After

呼吸器感染症7例のうち6例は慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫の基礎疾患を有していた。治療前、菌が検出されたのは5例で、*P. aeruginosa* 2例、*Haemophilus* 2例、*E. coli* 1例であった。HBKは電解質溶液200mlに溶解して、1回量50mgおよび75mgは30分、100mg投与では60分の点滴時間をかけた。1日使用量は100mg 1例、150mg 5例、200mg 2例で、投与期間は5日より15日であった。

3) 諸検査

筋注投与、点滴静注法いずれの場合も投与前後にオージオグラム、血液学的検査として赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数とその分類、血小板数、CRP、血沈(1時間値)を肝機能検査としてGOT、GPT、ALP、ビリルビン、LDH、LAP、 γ -GTPを腎機能検査としてBUN、血清クレアチニンをまたその他の検査として血清電解質(Na, K, Cl)を測定した。

4) 血中濃度測定

測定は明治製薬株式会社に依頼し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とし、標準希釈にはMonitrol-Iを用いたカップ法で行った。筋注投与の場合、投与前および投与後それぞれ1, 2, 4, 6時間に採血した。また、7例(症例2, 4, 5, 7, 9, 10, 12)は初回投与時と最終投与時に測定し、本剤の蓄積性の問題も検討した。点滴静注法の場合投与前および点滴終了直後、1, 2, 4時間後に採血し、筋注法と同様、蓄積性の検討は2例(症例15, 20)について行なった。

II. 成績

1. 臨床治験

1) 筋注投与

12例のうち1例は併用薬としてCMXを使用しているので効果判定より除いて11例の成績は有効5例、やや有効2例、無効4例であった。菌が検出された7例のうち消失は*Haemophilus*の1例、減少は*P. aeruginosa*の2例、菌交代は*Haemophilus*から*Enterobacter*の1例、不変は*P. aeruginosa*および*Haemophilus*の各1例、不明は無効のため他剤に薬剤変更した*S. pneumoniae*の1例であった。副作用および聴力障害その他の検査異常は全例に認められなかった。

2) 点滴静注投与

8例のうち著効1例、有効4例、やや有効2例、無効1例であった。検出菌5例のうち2例(*E. coli*および*P. aeruginosa*)は消失、2例(*H. influenzae*および*P. aeruginosa*)は不変、*Haemophilus*の1例は不明であった。副作用および検査値異常は7例にはまったく認められなかった。なお一過性の聴力低下を来した症例20については後述する。

また筋注投与法、点滴静注法を総合して投与量別に有効率をみると100mg 12.5%, 150mg 87.5%, 200mg 67%で両投与法とも1日150mg以上が必要であり、今回の成績で有効率が低いのは1日投与量の不足によるものと思われた。

3) 症例20

60歳の女性で陳旧性肺結核症による気管支拡張症で昭和56年10月より当院入院、年に数回咯血、発熱、

Fig. 2 Audiograms of Case No. 20 treated with HBK (T. K., 60 y. o., F.)

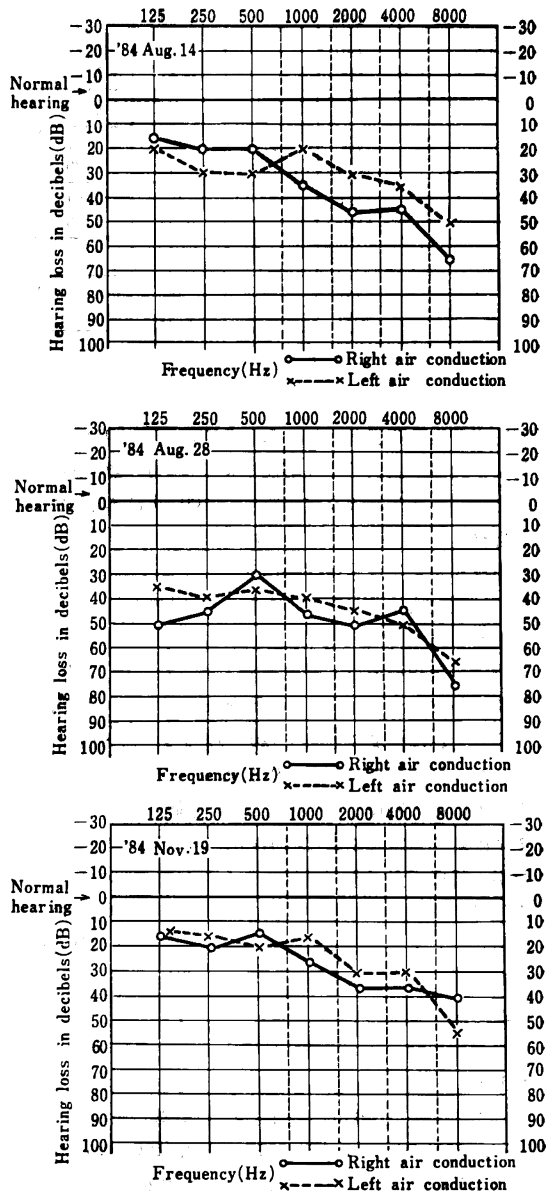


Table 5 Serum concentrations of HBK after intramuscular injection in 12 cases

Case No.	Dose (mg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
		Before	1	2	4	6 hr		
1 1st	50	0	4.30	3.58	2.26	1.22	21	1.1
2 1st 28th	50	0	5.43	3.80	1.91	1.10	15	1.1
		0.79	4.59	4.32	2.71	1.64	15	1.2
3 1st	50	0.37	5.32	3.28	1.94	1.02	20	1.4
4 1st 28th	50	0	3.72	3.42	1.10	0.68	18	0.8
		0.23	3.88	2.48	1.03	0.53	18	1.0
5 1st 28th	75	0	4.84	4.44	1.85	0.96	13	1.1
		0.07	4.05	3.11	1.37	0.64	12	1.3
6 1st	50	1.38	4.80	4.32	2.10	1.26	13	0.9
7 1st 28th	75	0	5.17	2.43	1.08	0.54	18	1.3
		0.81	5.95	3.45	2.04	1.32	16	1.4
8 1st	50	0	4.38	3.45	2.13	1.00	24	1.4
9 1st 28th	50	0	3.21	2.40	1.54	0.79	34	
		0.49	3.20	2.65	1.39	1.12	20	1.3
10 1st 50th	75	0	4.64	2.87	1.70	0.70	15	1.0
		0.25	4.19	2.83	2.32	1.43	18	1.3
11 1st	75	0	3.16	2.75	1.22	0.68	9	0.9
12 1st 28th	100	0	4.57	3.18	1.43	1.02	15	1.0
		0.71	4.07	3.83	2.35	1.29	14	1.2

膿性痰の急性増悪がみられた。今回は昭和 59 年 8 月初旬より同様の症状があり喀痰中より *P. aeruginosa* を検出した。8 月 7 日より電解質溶液 200 ml に本剤 100 mg を溶解し、1 日朝夕 2 回点滴静注を開始 (200 mg/日)。初回投与および最終投与時に採血して血中濃度を測定した。治療前後の BUN は 14 および 13 mg/dl、血清クレアチニンは 1.0 および 1.2 mg/dl であった。14 日間の治療で痰量やや減少しやや有効であった。投与中 (S. 59.8.14) のオージオグラムはほぼ正常であったが、終了時のそれは全域に亘って 10~30 デシベルの低下がみられた。無処置で 11 月 19 日のオージオグラムでは治療前の成績に回復していた。この一過性の聴力低下はアミノ配糖体系抗生物質に特有の高音域障害ではなかったが、腎機能が正常であるにもかかわらず血中濃度は最高値 11.39 $\mu\text{g/ml}$ (初回投与時) および 10.96 $\mu\text{g/ml}$ (最終投与時) と高値を示した。この聴力低下と本剤との因果関係は不明であった。

2. 血中濃度

筋注投与および点滴静注法による血中濃度はそれぞれ Table 5, 6 の通りである。筋注投与時の最高血中濃度は投与 1 時間後で 50 mg 投与の場合 3.21~5.43 $\mu\text{g/ml}$ 、75 mg 投与の場合 3.16~5.17 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg 投与の場合 4.57 $\mu\text{g/ml}$ を示した。7 例について検討した蓄積性

は全く認められなかった。点滴静注法の場合、最高血中濃度は点滴終了直後で 50 mg 投与の場合 5.34 $\mu\text{g/ml}$ 、75 mg 投与の場合 5.12~8.68 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg 投与の場合 5.59~11.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

薬動学的解析結果を Table 7, 8 に示した。筋注時の $T_{1/2}$ は 50 mg で 1.16~2.70 hr、75 mg で 1.48~2.26 hr および 100 mg で 2.14 hr であり、点滴静注時のそれは 50 mg で 1.12 hr、75 mg で 1.17~2.24 hr および 100 mg で 1.35~1.65 hr であった。

この成績は投与量に若干の違いはあるが、Dibekacin^{8,9,10)}、Amikacin^{11,12)} 等の成績とはほぼ近似の値であった。また K_{el} , V_d , AUC 等の結果から本剤は筋注法、点滴静注法ともほぼ同じ動態を示すことが認められた。

アミノ配糖体系抗生物質の点滴静注法の適用は筋注法に比較して治療面で利点が多い。また本剤の薬物動態の面から、血中濃度および尿中回収率など優れた成績もみられる⁹⁾。しかし前述した症例 20 のように腎肝機能とも正常であるにもかかわらず高値の血中濃度を示し、関連は不明であるが一過性の聴力低下を来した例もあることまた中毒域が 15~20 $\mu\text{g/ml}$ であることを考慮すると特に点滴静注にあたっては、血中濃度を十分にチェックする必要があると思われた。

Table 6 Serum concentrations of HBK after intravenous drip infusion in 8 cases

Case No.	Dose (mg)	Dripping time (hr)	Before	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
				1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4 1/2	5	7 hr			
13 1st	50	1/2	0.04	5.34		2.61		1.40		0.98					10	0.6
14 1st	75	1/2	0	8.68		3.74		2.35				1.11			12	0.8
15 1st 25th	100	1	0.04 0.10		5.59 6.80		3.11 3.44		1.89 2.42					0.77 1.20	17 16	0.9 1.1
16 1st	75	1/2	0	7.69		4.57		3.23				2.54			21	0.9
17 1st	75	1/2	0.03	5.12		3.25		1.97				0.96			21	1.0
18 1st	75	1/2	0	7.59		4.00		2.63				1.72			19	1.1
19 1st	75	1/2	0	6.21		3.42		1.99				1.06			17	0.9
20 1st 29th	100	1	0 0.65		11.39 10.96		6.16 6.71		4.54 5.70					2.69 3.49	14 13	1.0 1.2

Table 7 Pharmacokinetic parameters of HBK obtained from intramuscular injection in 12 cases

Case No.	Dose (mg)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	CL (l/hr/man)	T1/2 (hr)	AUC (hr·μg/ml)
1 1st	50	0.26	9.05	2.35	2.67	21.3
2 1st	50	0.32	6.93	2.24	2.15	22.3
28th		0.25	7.74	1.97	2.73	25.4
3 1st	50	0.27	8.03	2.15	1.16	23.3
4 1st	50	0.60	6.41	3.82	1.16	13.1
28th		0.41	9.01	3.70	1.69	13.5
5 1st	75	0.47	8.55	4.01	1.48	18.7
28th		0.41	12.66	5.20	1.69	14.4
6 1st	50	0.35	6.90	2.39	2.00	20.9
7 1st	75	0.31	12.03	3.70	2.26	20.3
28th		0.24	10.93	2.64	2.87	28.4
8 1st	50	0.29	8.88	2.53	2.43	19.8
9 1st	50	0.26	12.43	3.19	2.70	15.7
28th		0.25	12.65	3.12	2.81	16.0
10 1st	75	0.33	12.42	4.15	2.07	18.1
50th		0.16	16.96	2.74	4.29	27.3
11 1st	75	0.40	15.11	6.01	1.74	12.5
12 1st	100	0.32	16.63	5.39	2.14	18.5
28th		0.29	16.16	4.71	2.38	21.2

Table 8 Pharmacokinetic parameters of HBK obtained from intravenous drip infusion in 8 cases

Case No.	Dose (mg)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l/man)	CL (l/hr/man)	T1/2 (hr)	AUC (hr·μg/ml)
13 1st	50	0.62	8.32	5.13	1.12	9.74
14 1st	75	0.59	8.13	4.82	1.17	15.56
15 1st	100	0.51	14.36	7.38	1.35	13.54
25th		0.52	11.75	6.20	1.31	16.14
16 1st	75	0.31	10.06	3.11	2.24	24.10
17 1st	75	0.44	13.37	5.84	1.59	12.85
18 1st	75	0.42	9.80	4.15	1.64	18.09
19 1st	75	0.49	11.25	5.52	1.41	13.60
20 1st	100	0.42	7.52	3.16	1.65	31.64
29th		0.30	8.36	2.47	2.35	40.52

III. 考 按

呼吸器感染症の分類は現在統一したものはないと思われる。無論、肺の実質性炎症と気管支系の炎症とに分類する事は各人論をまたない処であろう。問題は慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫等が基礎疾患にあって急性増悪、感染を起こして来た場合である。この時、肺炎の型で発症する場合と気管支炎の型で発症する場合がある。今回我々は慢性気管支炎、気管支拡張症の急性増悪および肺気腫感染という用語を使用せず、それぞれの症状に合わせて肺炎、気管支炎とし基礎疾患の項に慢性

気管支炎、気管支拡張症、肺気腫を分類した。

日常よく遭遇する呼吸器感染症の起炎菌は *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* 等である。これらの菌に対する HBK の MIC は *S. pneumoniae* を除くとそれぞれ、0.39, 3.12, 0.78, 0.78 μg/ml である⁹⁾。本剤は他のアミノ配糖体系薬剤と同様 *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* 等には強い抗菌力を示すが、最も頻度の高い *S. pneumoniae* に無効であり *H. influenzae* にやや MIC が高い傾向にある⁹⁾。これらの成績により本剤を呼吸器感染症に単独で使用するの

は少し無理があると思われる。今回我々の成績でも有効率は筋注投与群 45.5%, 点滴静注投与群 62.5% であり, 使用量が少し不足していたごととあいまって満足すべき有効率は得られなかった。しかし本剤の点滴静注法は臨床上充分注意して行なえば有用な方法であり出来れば血中濃度をチェックした方がより安全と思われた。本剤はペニシリン系またはセフェム系薬剤と併用¹³⁾すれば呼吸器科領域で充分有用な薬剤と思われた。

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) 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. MATSUSHIMA & T. NISHIMURA: Mechanism of action of habekacin, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic: *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 797~802, 1983
- 4) UBUKATA, K.; N. YAMASHITA, A. GOTOH & M. KONNO: Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzymes from *Staphylococcus epidermidis*: *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 754~759, 1984
- 5) 出口浩一: 臨床分離菌株のアミノ配糖体剤を主とする抗生物質に対する感受性: *Jap. J. Antibiotics* 35: 1977~1986, 1982
- 6) 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, 佐賀, 1983.
- 7) 斎藤 篤, 砂川慶介, 清水喜八郎, 桑原章吾: アミノ配糖体剤の臨床適用: *日本医事新報* No. 3031: 14~20, 1982
- 8) GOTO, M.; M. SUGIYAMA & T. ISHIZAKI: Pharmacokinetic studies with dibekacin, a new aminoglycoside, after intravenous and intramuscular administration to human volunteers: *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 372~376, 1980
- 9) 山作房之輔, 鈴木康稔, 小宮 泉, 梅村甲子郎: 健康成人志願者ならびに腎機能障害者における Dibekacin 静脈内持続注入時の薬動学的研究: *Chemotherapy* 29: 1398~1400, 1981
- 10) 沢江義郎, 岡田 薫, 梅村甲子郎: 高齢者を対象とした Dibekacin 点滴静注時の薬動学的検討: *Jap. J. Antibiotics* 35: 770~778, 1982
- 11) WALKER, J. M.; R. WISE & M. MITCHARD: The pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in volunteers: a comparison of individual differences: *J. Antimicrob. Chemother.* 5: 95~99, 1979
- 12) 沢江義郎, 滝井昌英: Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討: *Jap. J. Antibiotics* 33: 539~548, 1980
- 13) 高本正祇, 原田泰子, 原田進, 山田穂積, 宮崎信義, 石橋凡雄, 杉山浩太郎: 呼吸器感染症の治療, Gentamicin の治療経験: *臨床と研究* 53: 1790~1792, 1976

CLINICAL STUDIES AND SERUM LEVELS OF HBK ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASAHIRO TAKAMOTO, YASUKO HARADA, YOSHINARI KITAHARA
TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA
Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital

HBK was applied to the treatment of 19 cases with respiratory tract infections and 1 case with urinary tract infection. The drug was administered by intramuscular injection or intravenous drip infusion (0.5-1 hr) at a daily dose of 100-200 mg twice a day.

The results obtained were as follows.

1) Clinical results

HBK was intramuscularly injected to 12 cases. Subjects were 6 cases of bronchitis, 3 cases of pneumonia, 2 cases of infected bulla and 1 case of lung abscess. Clinical response to therapy was good in 5 cases, fair in 2 cases and poor in 4 cases (excluding 1 case for combination with CMX). Effective rate was 45.5%.

HBK was administered to 8 cases including 7 cases of bronchitis and 1 case of acute pyelonephritis by intravenous drip infusion. Clinical response to therapy was excellent in 1 case, good in 4 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case. Effective rate was 62.5%.

2) Serum levels

In intramuscular injection, the peak serum levels of HBK observed in one hour after administration were 3.21-5.43 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 50 mg, 8.16-5.17 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 75 mg and 4.57 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 100 mg respectively. In intravenous drip infusion, those of HBK observed just after administration were 5.34 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 50 mg, 5.12-8.68 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 75 mg and 5.59-11.39 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 100 mg respectively.

There was no tendency of accumulation of the drug in both methods.

3) Side effect

In 1 case with intravenous drip infusion (200 mg/day), transient hearing loss was observed after the end of administration. However, this hearing loss was different from ototoxic pattern peculiar to aminoglycoside antibiotics and it seemed unlikely to be causally related to HBK. Laboratory examinations showed no abnormality.