

HBK に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床的使用成績

重野芳輝・中里博子・古賀宏延・渡辺謙一・富田弘志
 福田義昭・森賢治・田中光・藤田紀代・朝長昭光
 河野茂・鈴山洋司・広田正毅・斉藤厚・原耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

賀来満夫・草野展周・能田一夫
 菅原和行・餅田親子・山口恵三
 長崎大学医学部付属病院検査部

小田敏郎・中村功
 山口県立中央病院

伊藤直美
 伊万里市民病院

長沢正夫
 北松中央病院

林敏明
 北九州市立八幡病院

須山尚史
 国立嬉野病院

HBK についての基礎的・臨床的研究を行ない、次の結果を得た。

(1) 抗菌力：教室保存の標準株 26 株と各種臨床分離菌 9 菌種 310 株の計 336 株について、本剤の MIC 値をマイクロブイヨン希釈法にて測定し、GM, AMK, SISO, DKB と比較した。本剤の抗菌力は、SISO, GM とほぼ同等ないし一管劣るものの、AMK より優れ、とくに耐性側では最も優れていた。

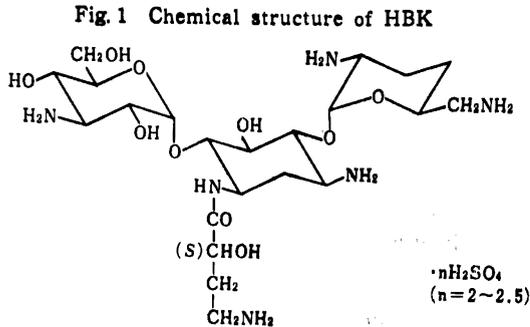
(2) 体内動態：血中濃度、喀痰内濃度、尿中回収率について検討した。最高血中濃度は、50 mg 筋注例で 1/2 または 1~2 時間目にそれぞれ 5.2, 8.8 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg 1 時間の点滴例では点滴終了時に 4.24 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、最高喀痰内濃度は、50 mg 筋注例で 2~3 または 3~4 時間目にそれぞれ 1.76, 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg 点滴例では点滴開始 3~4 時間目に 1.32 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。尿中回収率は 50 mg 筋注例で 6 時間目までに 51.2% であった。

(3) 喀痰内細菌の動態：慢性気管支炎 2 例について、50 mg 筋注後の喀痰内菌数の推移を検討した。*S. aureus* は経時的に減少し消失したが、*H. influenzae*, *P. aeruginosa* は一時的に軽度減少したのみで消失せず、1 例で *S. pneumoniae* が出現した。

(4) 臨床応用：呼吸器感染症 24 例に対し筋注投与を、10 例に対し点滴静注投与を行なった。筋注群では 23 例中 15 例 (65.2%) が有効以上、点滴群では 10 例中 5 例 (50%) が有効以上で、全体で 60.6% の有効率であった。副作用として、1 例に発疹、3 例に臨床検査値の異常 (BUN 軽度上昇, GOT, GPT 軽度上昇, C-Cr. の低下) を認めたが、いずれも中止後改善した。

HBK は微生物化学研究所の梅沢らによって合成され、明治製菓株式会社で開発された新注射用アミノ配糖体系抗生物質である。Fig. 1 に示すような構造を有する

dibekacin (DKB) の誘導体で、1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広く抗菌活性を有し、殺菌的でとくにブドウ



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyl]-2-deoxy-D-streptomycin sulfate

球菌に優れた抗菌活性を有し、APH(3'), AAD(4'), AAD(2'') 等のアミノ配糖体抗生物質不活化酵素によっても不活化されず、また AAC(6'-N)にも親和性が弱く、gentamicin (GM), tobramycin (TOB), DKB, amikacin (AMK) 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示し、血中濃度、組織移行は良好で、かつ毒性が少ないこ

とが特徴とされている¹⁾。

今回、私達は本剤の標準株および各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、GM, AMK, sisomicin (SISO), DKB と比較しながら検討し、8例の慢性気道感染症例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度、喀痰内細菌の消長、および1例の慢性尿路感染症例に投与した後の血中濃度と尿中回収率を測定した。また、呼吸器感染症 34例に対し、筋注または点滴静注を行ない、その臨床効果と副作用についても検討を行なった。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

(1) 実験方法：教室保存の標準株 26 株と長崎大学医学部付属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された、いずれもグラム陰性桿菌 9 菌種 310 株 (*Escherichia coli* 33, *Klebsiella pneumoniae* 35, *Proteus mirabilis* 35, *Proteus vulgaris* 35, *Serratia marcescens* 35, *Citrobacter freundii* 35, *Enterobacter cloacae* 34, *Pseudomonas aeruginosa* 35, *Acinetobacter anitratus* 33) について、MIC 2000 system (ダイナテック社)を

Table 1 Antimicrobial activity of HBK and other antibiotics against standard strains

Organism	MIC (μ g/ml)				
	GM	AMK	SISO	DKB	HBK
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	≤ 0.05	0.39	≤ 0.05	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.1	0.39	0.1	0.1	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.39	1.56	1.56	3.13	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.2	0.78	0.78	3.13	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	1.56	0.39	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> Kp	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.78	1.56	0.39	0.78	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.39	1.56	0.2	0.39	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	0.39	1.56	0.2	0.78	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	0.78	3.13	0.39	0.78	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW 29	0.39	1.56	0.39	0.78	0.78
<i>Shigella sonnei</i> EW 35	0.39	3.13	0.39	0.78	0.78
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.1	0.39	0.1	0.2	0.2
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.2	1.56	0.2	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.78	3.13	1.56	6.25	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.39	1.56	0.39	0.39	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.2	0.39	0.1	0.2	0.2
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.39	0.78	0.39	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	12.5	12.5	3.13	6.25	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	12.5	3.13	6.25	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	6.25	6.25	3.13	3.13	6.25
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1

(MIC 2000 10^5 cfu/ml)

Fig. 2 MIC Distribution of *E. coli* (33 strains)

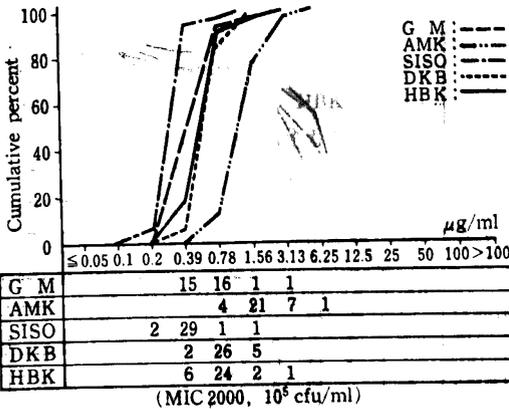


Fig. 5 MIC Distribution of *P. vulgaris* (85 strains)

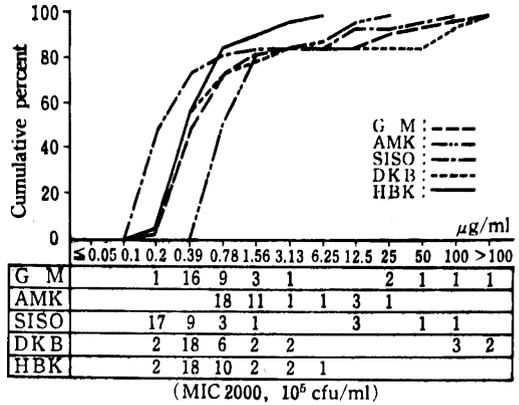


Fig. 3 MIC Distribution of *K. pneumoniae* (35 strains)

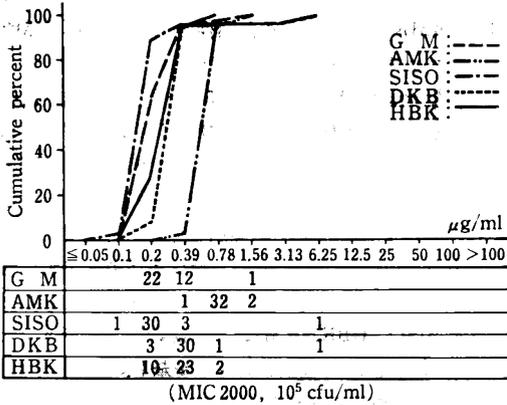


Fig. 6 MIC Distribution of *S. marcescens* (35 strains)

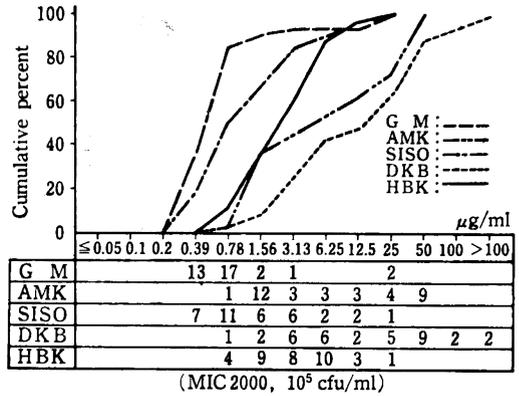


Fig. 4 MIC Distribution of *P. mirabilis* (35 strains)

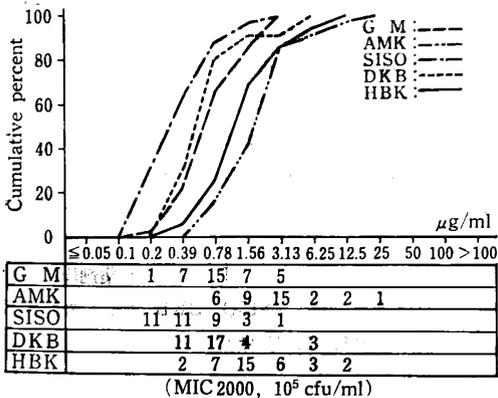
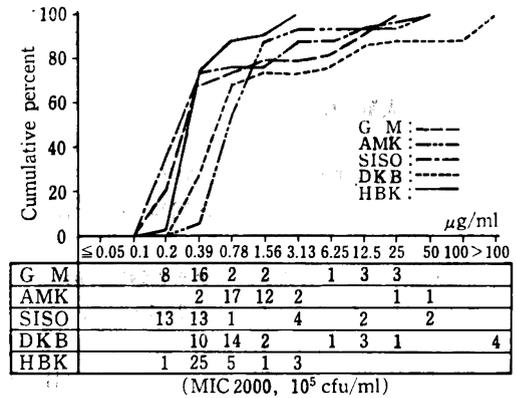


Fig. 7 MIC Distribution of *C. freundii* (35 strains)



用いたマイクロブイオン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また対照薬剤として, GM, AMK, SISO, DKB を用いて MIC 値を測定し比較検討した。基礎培地としては, Muller Hinton broth (Difco) に Mg²⁺ および Ca²⁺ がそれぞれ 25 mg/l と 50 mg/l とな

るように添加し, さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は, 100 μg/ml を最高濃度として以下倍数希釈による 12 系列を作製し, 接種菌量は 10⁵ CFU/ml となるように調整して行な

Fig. 8 MIC Distribution of *E. cloacae* (94 strains)

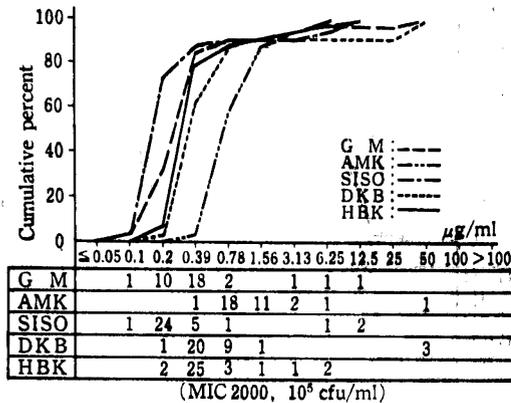
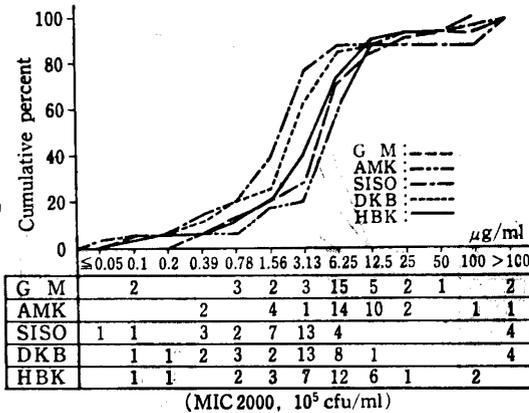


Fig. 9 MIC Distribution of *P. aeruginosa* (35 strains)



った。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法²⁾による MIC 値の相関性については、すでに報告³⁾したように、本法の成績は寒天平板希釈法の 10⁸ CFU/ml 接種時のものと極めて良好な相関性が認められている。

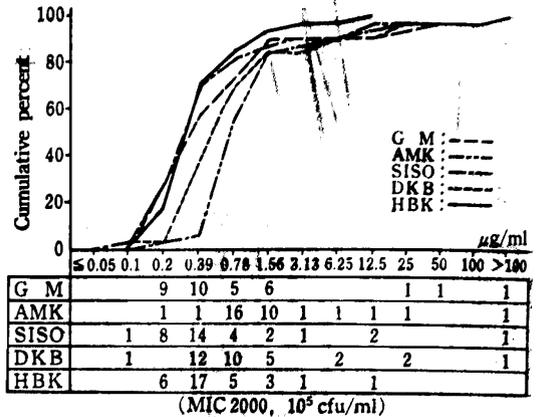
(2) 実験成績：標準株に対する 5 薬剤の MIC 測定成績を Table 1 に示した。グラム陽性球菌に対する抗菌力は GM とほぼ同等で最も優れた MIC 値を示した。グラム陰性菌に対しては DKB とほぼ同等の抗菌活性を示した。

各種の臨床材料より分離されたグラム陰性桿菌に対する 5 薬剤の MIC 測定成績を、Fig. 2~10 に示した。

E. coli に対する抗菌力は (Fig. 2), SISO が最も優れ、GM, DKB, HBK は約 1 管劣り 0.78 µg/ml に MIC のピークを有し、AMK はさらに 1 管劣る成績であった。

K. pneumoniae に対しては (Fig. 3), SISO, GM が優れ、HBK, DKB が約 1 管劣り 0.39 µg/ml にピークを有し、AMK はさらに 1 管劣る成績であり、本剤は全株 0.78 µg/ml 以下で発育が阻止された。

Fig. 10 MIC Distribution of *A. anitratus* (38 strains)



P. mirabilis に対しては (Fig. 4), SISO, DKB, GM, HBK, AMK の順に強い抗菌活性を示し、HBK の MIC のピークは 1.56 µg/ml にあった。

P. vulgaris に対しては (Fig. 5), 感受性側では SISO が最も優れた抗菌力を示し、HBK, DKB, GM が約 1 管、AMK が約 2 管劣ったが、耐性側では HBK が最も優れ、DKB, GM 等でみられた高度耐性株は全く存在せず、他の 4 剤がいずれも幅広い分布を示したのに対し、HBK ではいずれも 6.25 µg/ml 以下の値であった。

S. marcescens に対しては (Fig. 6), GM が最も優れ、ついで SISO, HBK, AMK, DKB の順で、HBK では 1.56~6.25 µg/ml と幅広いピークを示し、高度耐性株は DKB にのみ数株みられた。

C. freundii に対しては (Fig. 7), 感受性側では SISO が最も優れ、ついで GM, HBK は 0.39 µg/ml に MIC のピークを有したが、耐性側では HBK が最も優れ、いずれも 3.13 µg/ml 以下の値で、DKB にみられた高度耐性株は 1 株もみられなかった。

E. cloacae に対しては (Fig. 8), SISO が最も優れ、ついで GM, HBK, DKB で約 1 管劣り 0.39 µg/ml に MIC のピークがあり、AMK はさらに 1 管劣る成績であった。

P. aeruginosa に対しては (Fig. 9), 各薬剤はほぼ同様に MIC 値は広く分布し、SISO, DKB はピークが 3.13 µg/ml, GM, AMK, HBK はピークが 6.25 µg/ml に存在した。

A. anitratus に対しては (Fig. 10), AMK のみ MIC のピークが 0.78 µg/ml にあり、他の 4 剤はいずれも 0.39 µg/ml にピークを有し、いずれの薬剤も幅広く分布したが、耐性側において HBK が最も優れ、100 µg/ml 以上の高度耐性株は HBK のみ 1 株もみられず、1 株が

12.5 µg/ml であった以外はすべて 3.13 µg/ml 以下の値であった。

総括すると、グラム陰性桿菌に対しては、全般的に SISO が最も優れた抗菌活性を示し、ほぼ同等ないしは約1管劣る成績で GM, DKB, HBK が続き、AMK はさらに約1管劣る MIC 値を示すものがほとんどであった。しかし、耐性側においては全般的に HBK が高度耐性株が少なく最も優れた成績であった。

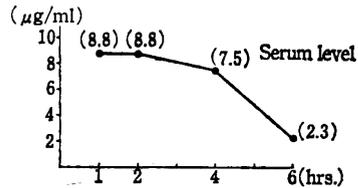
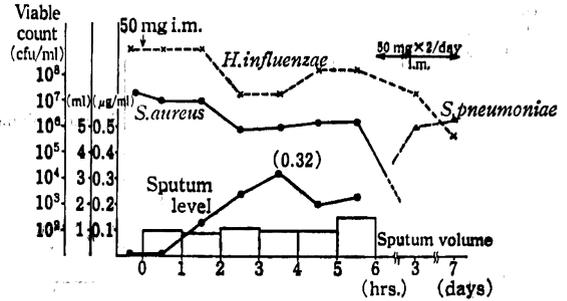
2. 慢性気道感染症における血中濃度、喀痰内移行濃度および喀痰内細菌の動態

(1) 実験方法：本剤を用いて治療を行なった、腎機能に著変をみない慢性気道感染症の3例を対象とした。2例に対しては本剤 50 mg を筋注した後、1例は血中濃度と喀痰内移行濃度を、他の1例は喀痰内移行濃度のみを測定し、さらに2例とも経時的な喀痰内細菌の消長を検討した。他の1例に対しては本剤 100 mg を 250 ml の 5% ブドウ糖液にて溶解した後、約1時間かけて点滴静注し、その後の血中および喀痰内移行濃度を測定した。投与前および投与後1, 2, 4, 6時間目に採血し、また投与前および投与後各1時間ごとの喀痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを測定に供した。移行濃度の測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、測定用培地として Mycin Assay Agar (pH 8.0) を用いて、Agar well 法にて行なった。標準曲線は、血中濃度測定にはヒト血清を、喀痰内濃度測定には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用いた。喀痰はトリプシンにて均一化後に測定を行ない、その一部は菌の消長をみるために、血液寒天、チョコレート寒天および BTB 寒天培地を併用して経時的に菌数測定を行なった。

(2) 実験成績：成績を Fig. 11, 12, 13 に示した。

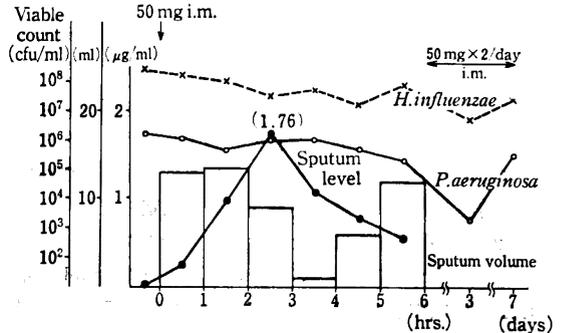
症例3 (Fig. 11) では、上段に喀痰中濃度および喀痰内の *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* の推移を示し、下段に血中濃度を示した。血中濃度は、筋注後1および2時間目に最高血中濃度 8.8 µg/ml を示し、4時間目にも 7.5 µg/ml, 6時間目にも 2.3 µg/ml の値を示し喀痰内濃度は、筋注後3~4時間目に最高値 0.32 µg/ml の値を示した。喀痰内の細菌については、当初 10⁸/ml 以上検出されていた *H. influenzae* は、投与後2~4時間目には 10⁷/ml 台となったが、5~6時間目には再び 10⁸/ml 台となった。その後本例は HBK 50 mg, 1日2回, 7日間の筋注投与を行なったが、3日後再び 10⁷/ml 台, 7日後には 10⁸/ml 台へと減少したものの、菌消失には至らなかった。しかし、同時に治療前 10⁷/ml 台検出されていた *S. aureus* は、5~6時間目には 10⁶/ml 台となり、3日後には 10⁶/ml 以下となり検出されなかった。一方、投与3日目頃から新たに *S. pneumoniae* が

Fig. 11 Sputum and Serum Levels of HBK and Trends of isolates in sputum (Sputum M₁)



Case 3 K.IWAMOTO 73 y.o. F. 62 kg
Clinical diagnosis: Chronic bronchitis

Fig. 12 Sputum levels of HBK and Trends of isolates in sputum (Sputum P₂)



Case 4 T.TANNO 71 y.o. F. 48 kg
Clinical diagnosis: Chronic bronchitis

10⁶/ml 台検出されるようになり、7日後にも 10⁶/ml 台が検出された。

症例4 (Fig. 12) では、喀痰内濃度は筋注後2~3時間目に最高値 1.76 µg/ml の値を示した。当初 *H. influenzae* が 10⁸/ml 台, *P. aeruginosa* が 10⁸/ml 台検出されていたが、投与後5~6時間目には *H. influenzae* 10⁷/ml 台, *P. aeruginosa* 10⁵/ml 台へと若干減少し、3日後にはそれぞれ 10⁶/ml 台, 10³/ml 台まで減少したが、7日後には再び 10⁷/ml 台, 10⁵/ml 台が検出され、菌消失はみられなかった。

症例29 (Fig. 13) では、血中濃度は点滴終了時に最高血中濃度 4.24 µg/ml を示し、喀痰内濃度は投与後3~4時間目に最高値 1.32 µg/ml の値を示した。

3. 慢性尿路感染症における血中濃度および尿中排泄

Fig. 13 Sputum and Serum Levels of HBK (Sputum P₂)

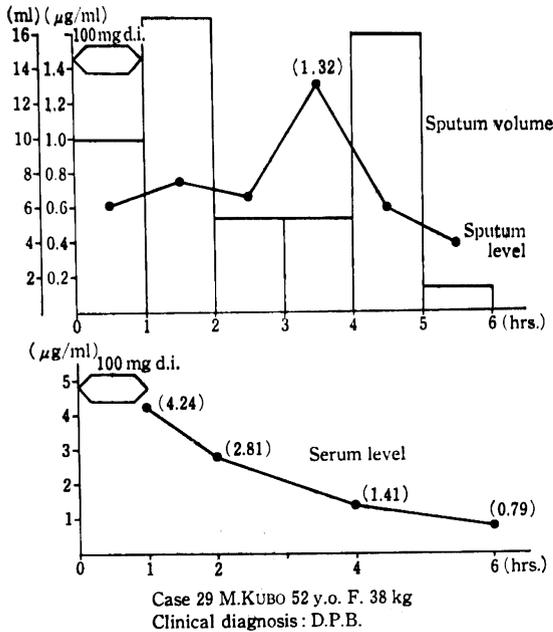
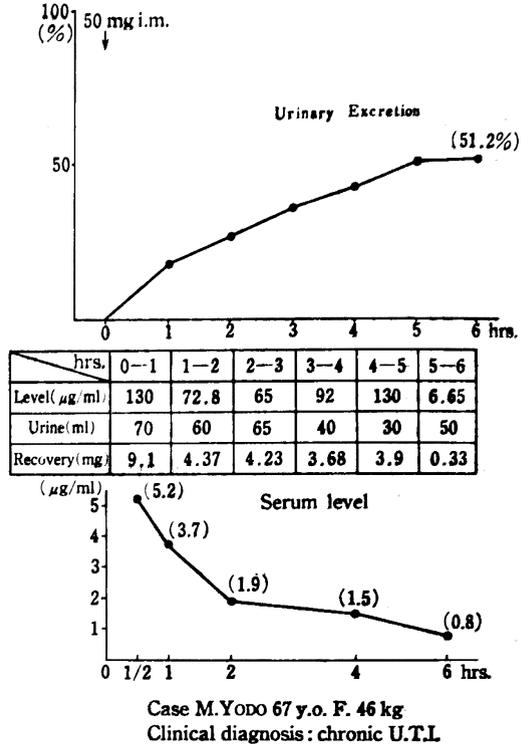


Fig. 14 Urinary excretion and serum level of HBK



(1) 実験方法：直腸癌に伴う神経因性膀胱にてバルンカテーテル留置後の慢性的尿路感染症を有する67歳の女性に、HBK 50 mg を筋注した後の血中濃度および尿中排泄について検討した。尿中濃度測定は、1時間ごとに6時間まで採尿し、それぞれを検体として、標準曲線は喀痰と同様リン酸緩衝液を用いて測定した。

(2) 実験成績：成績を Fig. 14 に示した。

血中濃度は、投与後30分目に最高値5.2 μg/mlを示した。尿中濃度は、各1時間ごとの尿量30~70 ml に対し、投与後5時間目までは65~130 μg/ml の濃度を示し、6時間目までの回収率は51.2%であった。

II. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法・投与量および投与期間

対象症例は、昭和56年1月から昭和59年11月までに長崎大学第二内科学教室および関連病院にて治療を行なった呼吸器感染症34例(肺炎15, 肺化膿症1, 慢性気管支炎8, 気管支拡張症5, びまん性汎細気管支炎2, 気管支喘息+感染2, 肺結核1)で、年齢は15~80歳(平均54.9歳)、男性16, 女性18であった。投与方法は、24例に対しては50~100 mg 1日1~2回の筋注投与(50 mg 2回・12例, 75 mg 2回・8例, 100 mg 1回・2例, 100 mg 2回・2例)、10例に対しては75~100 mg 1日2回、約1時間かけての点滴静注投与(75 mg 2回・3例, 100 mg 2回・7例)を行なった。

投与期間は4~18日、総投与量は650~2,700 mgであった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤・ガンマグロブリン製剤などの併用は行なわなかった。

2) 臨床効果判定

臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績、胸部レントゲン像、さらに自他覚症状などを参考として、総合的に著効(卅), 有効(卅), やや有効(+), 無効(-)および判定不能(?)の5段階にて判定した。

3) 臨床成績

Table 2 および3に、症例ごとの投与量、検査成績の一部、臨床成績や副作用などを一括して示し、さらにTable 4には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には著効5, 有効15, やや有効7, 無効6で、肺結核と判明した1例は判定不能とした。有効率は筋注群で65.2%, 点滴群で50%, 全体で60.6%であった。

4) 細菌学的効果

32例について、本剤投与前後における菌の推移を Fig. 15 に示した。

グラム陽性球菌については、S. aureus 1株のみが分離されたが消失した。しかし、本例ではすでにのべたように投与後 S. pneumoniae へと菌交代した。

Table 2 Clinical and bacteriological effect of HBK by intramuscular injection

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	*Effect	Side effect Remarks
1	Z. HONDA 60, M, 52	D.P.B	50mg × 2 (7) 700mg	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	38.5 ↓ 8,700 3 (+) 63 ↓	Stable	(+)	(-)
2	T. IZUMI 52, M, 66	Asthma Br. + Infection	50mg × 2 (8) 750mg	<i>E. coli</i> , a few ↓ <i>E. coli</i> , a few	36.4 ↓ 8,400 (±) 15 ↓ 36.7 ↓ 8,800 (-) 25	Stable	(+)	(-)
3	K. IWAMOTO 73, F, 62	Chronic bronchitis	50mg × 2 (7) 700mg	<i>S. aureus</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	4,500 (-) ↓ 4,300 (-) 30	Stable	(+)	(-)
4	T. TANNO 71, F, 48	Chronic bronchitis	50mg × 2 (7) 700mg	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	6,400 (+) ↓ 5,900 (-) 40	Stable	(+)	(-)
5	Y. ITO 52, M, 56	Lung abscess	50mg × 2 (9) 900mg	Normal flora	37.4 ↓ 12,500 3 (+) 86 ↓ 36.2 ↓ 7,000 (-) 19	Remarkable improved	(##)	(-)
6	F. OTA 63, F, 42.5	Chronic bronchitis	50mg × 2 (8) 800mg	Normal flora ↓ Normal flora	38.4 ↓ 11,700 4 (+) 120 ↓ 36.7 ↓ 5,000 (-) 80	Improved	(##)	(-)
7	K. TAWARAZAKA 70, F, 37	Chronic bronchitis	50mg × 2 (7) 700mg	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.8 ↓ 4,900 (84%) ↓ 36.6 ↓ 3,900 (55%) ↓	Not changed	(##)	(-)
8	S. KUMATANI 80, F, 39	Pneumonia	50mg × 2 (12) 1150mg	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	36.8 ↓ 6,900 (+) 50 ↓ 36.8 ↓ 5,100 (-) 15	Slightly improved	(+)	(-)
9	F. NOGAMI 61, M, 51	Pneumonia	75mg × 2 (7) 1050mg	Normal flora ↓ Normal flora	39.3 ↓ 7,800 (+) 31 ↓ 36.8 ↓ 4,500 (-) 10	Remarkable improved	(##)	(-)
10	T. MIYAMOTO 55, F, 47.5	Pneumonia	75mg × 2 (7) 975mg	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ Normal flora	37.8 ↓ 6,100 (+) 54 ↓ 36.7 ↓ 6,500 (-) 38	Remarkable improved	(##)	(-)
11	C. NAKAHARA 29, F, 39	Pneumonia	50mg × 2 (7) 650mg	Not examined	36.8 ↓ 5,900 3 (+) 44 ↓ 36.8 ↓ 6,000 (-) 35	Remarkable improved	(##)	(-)
12	K. TAKEYAMA 15, M, 61.5	Pneumonia	50mg × 2 (8) 800mg	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	38.8 ↓ 21,700 5 (+) 50 ↓ 36.7 ↓ 7,000 (-) 12	Remarkable improved	(##)	(-)

* (##) Excellent, (##) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2-2 Clinical and bacteriological effect of HBK by intramuscular injection

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	*Effect	Side effect Remarks
13	T.HORIKAWA 72, F. 31	Bronchiectasis	50mg × 2 (7) 700mg	<i>K.ozoanae</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (##) <i>K.ozoanae</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (##)	37.8 12,300 2 (+) ↓ ↓ ↓ 37.1 10,700 2 (+) 21	Not changed	(-)	(-)
14	F.SAKAMOTO 65, F. 40	Bronchiectasis	75mg × 2 (7) 1050mg	<i>H.influenzae</i> (##) Normal flora	38.5 9,000 5 (+) 79 ↓ ↓ ↓ 36.7 6,100 (-) 35	Improved	(#)	(-)
15	K.TAKAMI 49, F. 50	Bronchiectasis	100mg × 1 (7) 700mg	<i>K.pneumoniae</i> , a few Normal flora	37.8 9,800 2 (+) 38 ↓ ↓ ↓ 37.2 6,700 (±) 35	Not changed	(#)	(-)
16	K.MIURA 46, M. 63	Chr. bronchitis	100mg × 1 (7) 700mg	<i>H.influenzae</i> (##) <i>H.influenzae</i> (##)	38.8 5,400 3 (+) 33 ↓ ↓ ↓ 36.8 4,000 (+) 36	Not examined	(#)	(-)
17	T.YOSHINAGA 70, M. 36	Bronchiectasis	75mg × 2 (7) 1050mg	<i>P.aeruginosa</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (##)	36.7 7,900 1 (+) 96 ↓ ↓ ↓ 36.7 7,300 1 (+) 73	Not changed	(-)	(-)
18	M.FUKUHARA 72, F. 57	Pneumonia (DM, Chr. renal failure)	75mg × 2 (7) 1050mg	Normal flora Normal flora	36.6 7,100 2 (+) ↓ ↓ ↓ 36.8 7,200 (-) 55	Remarkably improved	(#)	(-)
19	H.YAMASHITA 49, F. 48	Chr. bronchitis	50mg × 2 (7) 700mg	Normal flora Normal flora	37.2 5,600 (+) 98 ↓ ↓ ↓ 36.5 4,700 (-) 50	Slightly improved	(#)	(-)
20	K.TOMIKIYO 25, F. 43	Pneumonia (Asthma Br.)	75mg × 2 (7) 1050mg	Normal flora Normal flora	37.8 13,300 1.5 (+) 20 ↓ ↓ ↓ 36.9 5,900 (-) 7	Remarkably improved	(#)	(-)
21	A.YAMAMOTO 54, F.	Asthma Br. + Infection	75mg × 2 (7) 1050mg	Normal flora Normal flora	36.6 8,600 (±) ↓ ↓ ↓ 37.2 11,700 (±)	Not changed	(-)	GOT: 36-53-22 GPT: 33-40-24
22	A.SURATSUCHI 70, M. 53	Pul. tbc. (Chr. bronchitis)	75mg × 2 (7) 1050mg	Normal flora Normal flora	36.8 5,500 1.5 (+) ↓ ↓ ↓ 36.7 6,400 (+)	Not changed	?	(-)
23	Y.NAKAMURA 26, F. 41	Pneumonia	100mg × 2 (14) 2700mg	Normal flora Normal flora	38.5 9,600 5 (+) 78 ↓ ↓ ↓ 36.0 6,400 (±) 32	Moderately improved	(#)	(-)
24	K.ISHIMARU 52, M. 53	Pneumonia	100mg × 2 (14) 2700mg	Normal flora Normal flora	39.7 13,800 4 (+) 103 ↓ ↓ ↓ 36.4 5,900 (±) 100	Remarkably improved	(#)	(-)

* (##) Excellent, (#) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3. Clinical and bacteriological effect of HBK by intravenous drip infusion

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect	Side effect Remarks
25	Y. TSUTSUI 52, M.,	Chr. bronchitis (C.V.D. Liver dysfunction)	75mg × 2 (7) 1,050mg	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.8 6,700 2 (+) ↓ ↓ 36.6 6,400 (+) 60	Slightly improved	(+)	(-)
26			75mg × 2 (18) 2,700mg	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.8 9,800 (+) ↓ ↓ 36.4 5,300 (-) 30	Moderately improved	(#)	(-)
27	S. MAEDA 65, M., 43	Pneumonia (Liver cirrhosis)	100mg × 2 (4) 700mg	No sputum ↓ Normal flora	38.7 7,100 (-) ↓ ↓ 38.8 5,100 (+)	Exacerbated	(-)	BUN 15.7-23.2-11.
28	H. HONDA 54, M., 48	Pneumonia	100mg × 2 (8) 1,500mg	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 13,400 4 (+) ↓ ↓ 38.0 15,100 2 (+)	Not changed	(-)	(-)
29	M. KUBO 52, F., 38	D.P.B.	100mg × 2 (10) 2,000mg	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.1 5,200 3 (+) 73 ↓ ↓ 36.6 4,700 (-) 59	Not changed	(#)	C-Cr 90.5-44 μ/day
30	T. OBA 35, M., 79	Pneumonia (DM, Chr. hepatitis)	100mg × 2 (8) 1,600mg	No sputum ↓ Normal flora	36.5 6,700 4 (+) ↓ ↓ 35.7 5,100 (-) 146	Moderately improved	(#)	(-)
31	K. MAEDA 37, M., 59	Pneumonia (Liver dysfunction)	100mg × 2 (4) 800mg	Normal flora ↓ No sputum	38.1 5,300 3 (+) 34 ↓ ↓ 36.6 4,400 (-) 20	Moderately improved	(#)	eruption(+)
32	T. HATAISHI 63, F., 52	Pneumonia (old tbc. bronchiectasis)	100mg × 2 (7) 1,300mg	Normal flora ↓ Normal flora	37.1 8,400 2 (+) ↓ ↓ 36.8 8,300 (-) 50	Remarkably improved	(#)	(-)
33	T. KAMATA 61, M., 50	Pneumonia	100mg × 2 (8) 1,600mg	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 12,200 6 (+) 149 ↓ ↓ 37.4 12,800 4.5 (+) 136	Not changed	(-)	(-)
34	H. ISHIMARU 66, F., 33	Bronchiectasis	75mg × 2 (10) 1,500mg	<i>E. coli</i> (#) ↓ <i>E. coli</i> , a few	37.2 5,000 (-) 20 ↓ ↓ 36.6 3,600 (-) 38	Not changed	(+)	(-)

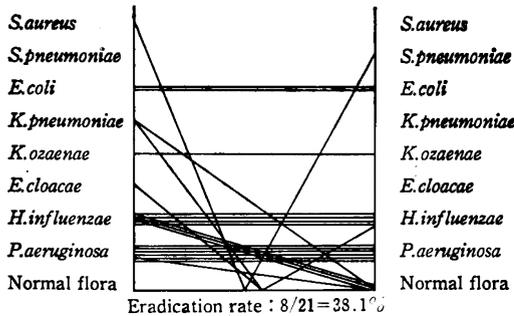
* (#) Excellent, (+) Good, (-) Fair, (-) Poor

Table 4 Clinical efficacy of HBK

	(#)	(#)	(+)	(-)	(?)	Total
Pneumonia	2	9	1	3		15
Lung abscess	1					1
Chronic bronchitis	1	4	3			8
Bronchiectasis	1	1	1	2		5
D.P.B.		1	1			2
Asthma Br. + infection			1	1		2
Pulmonary tbc.					1	1
Total	5	15	7	6	1	34

Efficacy rate 20/33: 60.6%

Fig. 15 Changes of Isolates from Sputa before and after Treatment with HBK



グラム陰性桿菌では、各々7株と最も多く分離された *H. influenzae* と *P. aeruginosa* のうち、*H. influenzae* については3株が消失、2株が2段階の減少、2株が1段階の減少で、投与後1株が新たに出現した。*P. aeruginosa* については、1株が消失、3株が2段階の減少、3株が不変の結果であった。その他、*K. pneumoniae* の2株および *E. cloacae* の1株はいずれも消失した。しかし、*E. coli* の2株のうち1株は2段階以上の減少を認めたと消失にはいたらず、他の1株および *K. ozaenae* の1株はいずれも不変の結果であった。

5) 症例

次に Table 2, 3 のうちから良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例 12: 竹○憲○, 15 歳, 男性。
臨床診断: 肺炎。

昭和 57 年 6 月中旬より 39°C 台の発熱が急に出現し、近医にて加療をうけ一時症状は改善したが、7 月 9 日より再び 40°C 以上の発熱とともに咳嗽、喀痰があり、北松中央病院を受診し 7 月 10 日入院した。胸部レントゲン像は両側下肺野に浸潤影を認め、検査所見では CRP 5(+), 血沈 1 時間値 50, 白血球数 21700, 好中球 86% と強い炎症所見がみられ、肺炎の診断にて 7 月 11 日より HBK を 50 mg 1 日 2 回筋注にて 8 日間投与した。入院時の喀痰からは *H. influenzae* (卅) が検出された。臨床経過は Fig. 16 に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は著明改善し、*H. influenzae* は消失し、咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難および炎症所見の著明改善がみられ、著効と判定した。本症例における *H. influenzae* に対する各薬剤の MIC 値を图中に示したが、HBK では 6.25 μg/ml であった。副作用および臨床検査値の異常はみられなかった。

症例 29: 久○ミ○エ, 52 歳, 女性。
臨床診断: びまん性汎細気管支炎 (D. P. B.)

以前より咳嗽、喀痰をりくかえていた。昭和 59 年 7 月頃より *P. aeruginosa* が持続的に多量検出されるようになり、精査治療目的にて 9 月 24 日長崎大学第二内科へ入院した。胸部レントゲン上両肺野にびまん性に小粒状陰影を認め、多量の喀痰とともに *P. aeruginosa* がたえず検出され、CRP 3(+), 血沈 1 時間値 73 と中等度の炎症反応がみられ、D. P. B. の診断にて 11 月 20 日より HBK を 100 mg 1 日 2 回 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解し点滴にて約 1 時間かけて 10 日間投与した。臨床経過は Fig. 17 に示したように、炎症反応は

Fig. 16 Case 12: N. T. 15 y. o. M. 61.5 kg Clinical diagnosis: Pneumonia

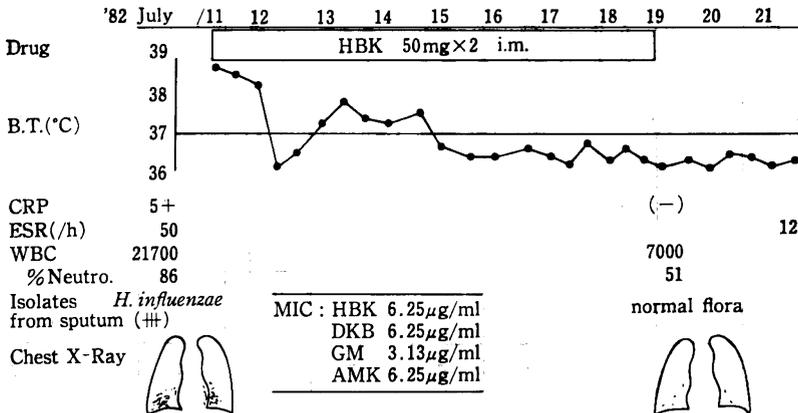


Fig. 17 Case 29 : M. K. 52 y. o. F. 38 kg Clinical diagnosis : D. P. B.

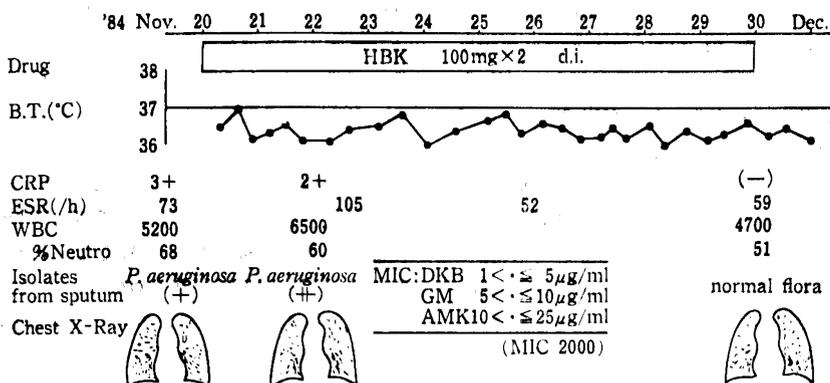


Fig. 18 Laboratory data before and after administration of HBK

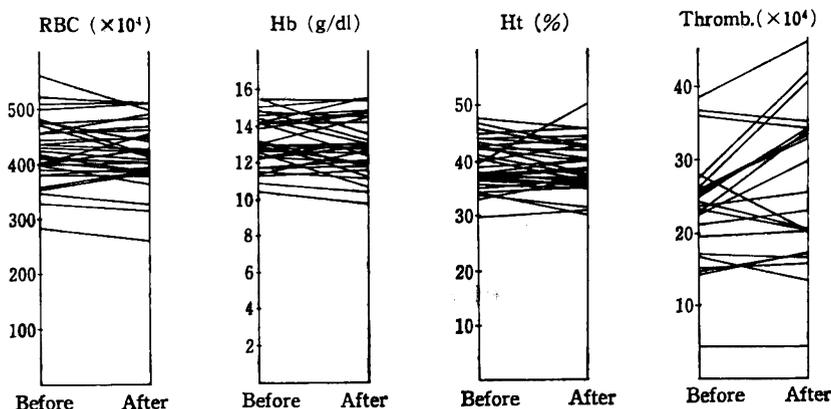


Fig. 19 Laboratory data before and after administration of HBK

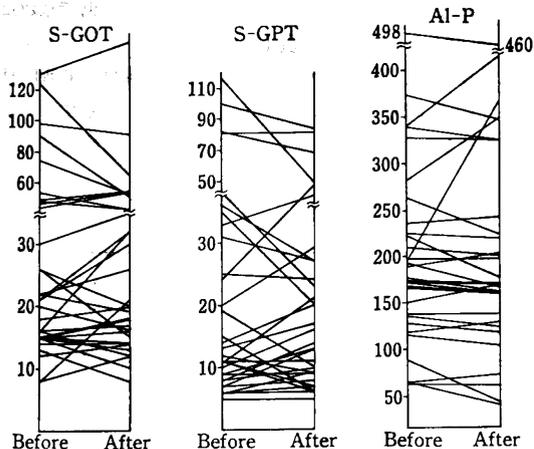
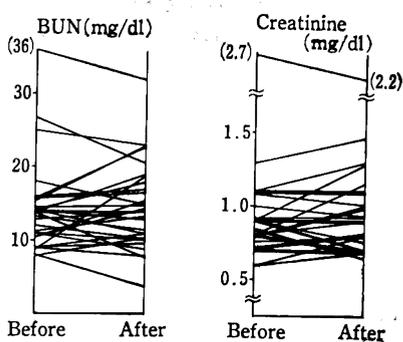


Fig. 20 Laboratory data before and after administration of HBK



改善し、*P. aeruginosa* は消失し、自覚症も軽度改善がみられ、有効と判定した。副作用はみられなかったが、臨床検査値においてクレアチニンクリアランスの低下を認めた。

6) 副作用

本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 2, 3), 血液検査、肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 18~20 に示した。副作用として、1例 (症例 31) において投与開始日より2日目に発疹がみられ、4日間の使用で中止

したが特に処置することなくすみやかに消失した。臨床検査値としては、症例 27 において BUN の軽度上昇 (15.7→23.2 mg/dl), 症例 21 において軽度の肝機能異常 (GOT 36→53, GPT 33→40) を認めたが、いずれも一過性で投与中止後には正常化した。症例 29 においてはクレアチニンクリアランス (C-Cr) が 90.5→63→44 l/day と低下を認め、投与終了後 3 週間目には 66 l/day の値となったが、本例は HBK 投与以前の数回の検査でも 52.4, 67 l/day の値を示しており、本剤との関係ははっきりしなかったものの、本剤との関係も否定できず、検査値異常としてとりあげた。

III. 考 案

近年のアミノ配糖体系抗生物質においては、抗菌力の強化はもちろん、腎毒性聴器毒性などの副作用の軽減と、増加傾向を示す耐性菌株に対し耐性菌の作る各種の不活化酵素に対して安定な薬剤の開発が中心をなしている。

今回新しく開発された注射用アミノ配糖体系抗生剤 HBK は、DKB の誘導体であり広い抗菌スペクトラムと優れた抗菌力に加え、GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示し、毒性が少ないことが特徴とされている。

本剤の抗菌力について、標準株および各種臨床材料分離グラム陰性桿菌を対象に、GM, AMK, SISO, DKB と比較しながら検討した。グラム陽性球菌に対しては標準株のみしか測定しなかったが、検討したいずれの株に対しても GM とほぼ同等で最も優れていた。グラム陰性桿菌に対しては、全般に SISO が最も優れており、HBK は GM, DKB と同等で菌種により SISO と同等ないしは 1 管劣る程度の良い抗菌力で、AMK より約 1 管優れていたが、とくに本剤の特徴の 1 つである耐性側においてほとんどの菌種に対し最も優れた成績であった。

慢性気道感染症患者に、本剤 50 mg を筋注および 100 mg を 1 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度および喀痰内移行濃度を検討した。血中濃度は、50 mg 筋注にて投与後 1 および 2 時間目に最高血中濃度 8.8 μg/ml, 100 mg 点滴静注にて点滴終了時に最高血中濃度 4.24 μg/ml とむしろ 50 mg 筋注時に高い濃度を示した。この原因については不明であったが、他の報告や私達の慢性尿路感染症例における血中濃度 (50 mg 筋注時に最高血中濃度 5.2 μg/ml) と比較して、8.8 μg/ml の値はかなり高値を示しており、cross over による検討を行なっておらず、投与方法による血中濃度の比較についてはさらに検討する必要があるものと思われた。

Table 5 は、教室でこれまでに行なった慢性気道感染症患者に対する各種アミノ配糖体系抗生剤の血中および喀痰内移行濃度同時測定症例を一覧表にまとめたものである⁴⁻⁶⁾。症例数、投与量、投与方法、最高血中濃度、最高喀痰内濃度、最高血中濃度に対する最高喀痰内濃度の割合を順に示したが、多くは症例数が少なく、また同一症例によるものではないために、症例によりかなり移行濃度に差があるものと考えられ、そのまま比較することはできないが、HBK は他の薬剤と同様 β-ラクタム系抗生剤に比べてかなり良好な喀痰内移行を示しており、また表中には示さなかったが、喀痰内移行濃度のみを測定した他の 1 例でも 50 mg 筋注時に 1.76 μg/ml の最高喀痰内濃度を示していた。さらに同時に行なった細菌の消長についても、それぞれの分離菌に対する MIC は測定していないが、抗菌力をそのまま反映し、*S. aureus* は経時的に減少して消失し、*H. influenzae*, *P. aeruginosa* はいずれも一時的な減少にとどまり不変で、一例では新たに *S. pneumoniae* が出現した。

慢性尿路感染症を対象とした尿中回収率は、6 時間目までに 51.2% であった。Table 6 には、教室でこれまでに行なった各種アミノ配糖体系抗生剤の 6 時間目まで

Table 5 Various aminoglycosides concentrations in serum and sputum of patients with chronic respiratory tract infection

Antibiotics	Number of cases	Dose (mg)	Route	Maximum level in serum (A)	Maximum level in sputum (B)	B/A ratio (%)
DKB ⁴⁾	3	50	i.m.*	11.2-12.0	0.8	6.7
TOB ⁵⁾	2	80	i.m.	12.0-14.5	1.3	9.6-10.8
AMK ⁶⁾	1	200	i.m.	12.5	2.3	18.4
NTL ⁷⁾	1	100	i.m.	16.6	5.9	35.5
	1	200	i.m.	19.0	5.7	30
ASTM ⁸⁾	3	200	i.m.	16.5-26.0	2.8-6.8	17.0-26.2
HBK	1	50	i.m.	8.8	0.32	3.6
	1	100	d.i.**	4.24	1.32	31.1

* i.m.: intramuscular injection

** d.i.: intravenous drip infusion

Table 6 Recovery rate of various aminoglycosides in urine

Antibiotics	Number of persons	Recovery rate(%) until 6 hours
KM ^a	5*	65.3~95.5
GM ¹⁰	3*	50.2~57.4
DKB	4*	61.6~84.4
TOB	4*	57.3~98.0
AMK	9*	57.2~94.9
SISO ¹¹	3*	69.4~79.6
MCR ¹⁰	3*	69.4~96.8
NTL	2**	53.8~78.2
HBK	1**	51.2

*healthy volunteers

**patients with chronic urinary tract infection

の尿中回収率を、検討症例数とともに示した^{4-7,9-11)}。いずれも筋注投与を行なったが、上段の7薬剤は健康成人を、下段の2薬剤は基礎疾患を有する慢性尿路感染症例を対象としたものであり、症例も少ないが、本剤の尿中回収率はほぼ他の薬剤と大差のない成績であった。

肺炎 15, 肺化膿症 1, 慢性気管支炎の急性増悪 8, 気管支拡張症 5, びまん性汎細気管支炎 2, 気管支喘息+感染 2, 肺結核 1 の計 34 例の呼吸器感染症に、本剤 50~100 mg 1日 1~2 回の筋注投与または 75~100 mg 1日 2 回の点滴静注投与した場合の臨床効果は、著効 5, 有効 15, やや有効 7, 無効 6, 判定不能 1 で、その有効率は全体で 60.6% であった。疾患別にみると、急性肺感染症の肺炎および肺化膿症では、16 例中 12 例 75.0% の有効率、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎の慢性気道感染症では 15 例中 8 例 53.3% の有効率であり、急性肺感染症においてやや優れた成績が得られた。両群間に重症度の差はほとんどみられておらず、原因としては、起炎菌として最も多く分離された *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の症例の多くが慢性気道感染症によるものであり、*H. influenzae* に対する MIC は測定しなかったが報告では 3.13 μg/ml 前後にそのピークを有していると考えられており、また *P. aeruginosa* に対する私達の検討では 6.25 μg/ml にピークを有しており、その MIC 値と喀痰内移行濃度の関係から今一つ効果が不十分な症例が多くみられたこと、および従来急性肺炎の原因菌として最も多くかつ本剤の効果があまり期待しにくい *S. pneumoniae* の症例が全くみられなかったことなどによるものと思われる。一方、筋注と点滴静注の投与方法別による臨床効果の比較は、症例数が少ないものの予想に反しむしろ筋注群がより高い有効率を示した。この原因としては、重症の症例の多

くが点滴静注群に片寄っていたためと考えられた。

分離菌別にみると、*in vitro* における抗菌力の成績をよく反映し、グラム陽性球菌においては前述したように *S. aureus* の 1 株は消失し、*S. pneumoniae* に菌交代し、グラム陰性桿菌においては、*K. pneumoniae* の 2 株および *E. cloacae* の 1 株は消失したものの、*P. aeruginosa* の 7 株中 1 株のみが消失したが他は存続し、また *H. influenzae* では 7 株中 3 株が消失したが 4 株は存続し 1 株新たな出現を見た。また *E. coli* の 2 株および *K. ozaenae* の 1 株はいずれも存続した。

本剤投与により無効であった症例が 6 例 (症例 13, 17, 21, 27, 28, 33) 存在した。いずれもその明らかな無効の理由は不明であったが、症例 21 は本剤にて無効のため PIPC を、症例 28 は CZX および CLDM の併用を行ないいずれも有効の結果が得られた。他はいずれも中等症以上とくに症例 17, 27, 33 はいずれも重症例であり、症例 13, 27, 33 では他剤変更後も無効ないしはやや有効と判定された難治例であった。

副作用としては、1 例に発疹がみられたが処置することなく投与中止後すみやかに消失した。臨床検査値異常としては、1 例に BUN の軽度上昇、1 例に GOT, GPT の軽度上昇、1 例にクレアチニンクリアランスの低下を認めたが、いずれも投与中止後改善した。

以上の成績より、HBK は広く呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対して、筋注および点滴静注投与にて安全かつ有用な薬剤として期待されるものと考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について, *Chemotherapy*, 29: 76~79, 1981
- 3) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験. *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 4) 原 耕平, 他: DKB (3', 4'-dideoxy Kanamycin B) に関する基礎的研究ならびに緑膿菌性呼吸器感染症への応用, *臨床と研究*, 50: 2418~2426, 1973
- 5) 那須 勝, 他: 新抗生物質に関する基礎的・臨床的研究——Tobramycin について——, *Chemotherapy* 23: 1066~1076, 1975
- 6) 那須 勝, 他: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 2117~2127, 1975
- 7) 中富昌夫, 他: 新アミノ配糖体系抗生剤 Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29 (S-3): 272~283, 1981
- 8) 田中 光, 他: KW-1070 (Fortimicin) にかん

- する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-2) : 332~344, 1981
- 9) 齊藤 厚, 他: Vistamycin に関する基礎的研究。Chemotherapy 20 : 81~93, 1972
- 10) 那須 勝, 他: アミノ配糖体系新抗生物質 KW-1062 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 25 : 2052~2061, 1977
- 11) 中富昌夫, 他: 新抗生物質 Sisomicin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-3) : 168~177, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HBK, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC

YOSHITERU SHIGENO, HIROKO NAKAZATO, HIRONOBU KOGA, KOICHI WATANABE,
HIROSHI TOMITA, YOSHIKI FUKUDA, KENJI MORI, HIKARU TANAKA,
KIYO FUJITA, AKIMITSU TOMONAGA, SHIGERU KOHNO, YOJI SUZUYAMA,
MASAKI HIROTA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

MITSUO KAKU, NOBUCHIKA KUSANO, KAZUO NODA,
KAZUYUKI SUGAWARA, CHIKAKO MOCHIDA, and KEIZO YAMAGUCHI
The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

TOSHIRO ODA, ISAO NAKAMURA
Yamaguchi Prefectural Central Hospital

NAOMI ITO
Imari City Hospital

MASAO NAGASAWA
Hokusho Central Hospital

TOSHIKI HAYASHI
Kitakyushu City Yahata Hospital

NAOFUMI SUYAMA
Ureshino National Hospital

Fundamental and clinical studies on HBK, a novel aminoglycoside antibiotic, were carried out with following results.

1) Antibacterial activity: The *in vitro* antibacterial activity of HBK was tested by the serial micro-broth dilution method using MIC 2000 system (Dynatek Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of HBK against total 336 strains consisting of 26 standard strains and 310 clinical isolates were compared with those of gentamicin (GM), tobramycin (TOB), dibekacin (DKB) and amikacin (AMK). The activity of HBK was higher than that of AMK, although it was 50 to 100% of SISO and GM. However, HBK showed the highest activity among these antibiotics against the resistant strains.

2) Absorption and Excretion: The pharmacokinetic study was made in four patients by the bioassay method. Serum levels of HBK were measured in two patients given by intramuscular injection of 50 mg and one patient intravenous drip infusion of 100 mg.

The peak concentration in serum was 5.2 $\mu\text{g/ml}$ and 8.8 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. and one hour after administration by intramuscular injection, respectively, and 4.24 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after the beginning of intravenous drip infusion. In the case of sputum, the peak concentration was 0.32 $\mu\text{g/ml}$ at 3 to

4 hours and 1.76 $\mu\text{g/ml}$ at 2 to 3 hours after intramuscular injection, and 1.32 $\mu\text{g/ml}$ at 3 to 4 hours after the beginning of intravenous drip infusion.

The urinary recovery rate of HBK until 6 hours after intramuscular administration of 50 mg was 51.2%.

3) Transition of bacteria in sputum : *S. aureus* in the sputum of a patient with chronic bronchitis began to decrease from the initial 10^7 cfu/ml to 10^6 cfu/ml for the first 6 hours after intramuscular injection, and was completely eliminated on the third day of treatment. However, *H. influenzae* in two patients and *P. aeruginosa* in one patient were not eliminated from the sputa in spite of 7 days treatment, and *S. pneumoniae* was isolated from the sputum on the third day of treatment in one case.

4) Clinical evaluation and adverse reaction : Twenty four and 10 out of 34 patients with respiratory infections (pneumonia in 15, lung abscess in 1, chronic bronchitis in 8, bronchiectasis in 5, diffuse panbronchiolitis(D.P.B.) in 2, bronchial asthma with infection in 2 and pulmonary tuberculosis in 1) were treated by intramuscular injection and intravenous drip infusion, respectively. The efficacy rate was 60.6% in total (That of the former was 65.2% and the latter was 50.0%).

Four out of total patients showed the following adverse reactions : eruption, slight elevation of BUN, slight elevation of S-GOT and S-GPT, and slight decrease of creatinine-clearance in each patient.