

新アミノ配糖体系抗生物質 HBK の基礎的・臨床的研究

吉田俊昭・山本真志・大石和徳・田口幹雄

井手政利・渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

本邦で合成開発された新アミノ配糖体系抗生物質 HBK の基礎的・臨床的研究を、他のアミノ配糖体系抗生物質を対照として行なった。呼吸器感染症由来の病原性の明確な臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、他のアミノ配糖体系抗生物質と比較し、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterbacter* sp. に対し他剤より優れ、*P. aeruginosa* に対しては中等度の成績であった。*P. aeruginosa* に対し本剤と Cefsulodin との *in vitro* 相乗作用が認められた。

本剤 75 mg 筋注時および 100 mg 1 時間点滴静注時の血中濃度はピーク値で 8.09 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は 109 分、108 分であった。点滴静注時の局所痰中濃度の最高値は 1.38 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰中濃度は 1.15 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中移行率は 10.1% であった。本剤気管内注入後の家兎血中濃度は 30 分にピークを示し、濃度依存性であった。

呼吸器感染症 10 例に対し本剤 75 mg (または 100 mg ないし 50 mg) を 1 日 2 回 (または 1 回) 筋注投与し、著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。2 症例に本剤の吸入療法を行い有効性が認められた。9 症例に本剤 100 mg (または 75 mg) を 1 日 2 回点滴静注し、有効 6 例、やや有効 3 例であった。有効以上の有効率は筋注、吸入、点滴静注でそれぞれ 83%、100%、67% であった。1 例に耳閉感の副作用が認められた。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対して臨床的有用性の高いアミノ配糖体系抗生物質であると結論される。

Gentamicin(GM) 耐性菌の出現を契機として、アミノ配糖体系抗生物質(AGs)の耐性化機序が各種不活化酵素によることが明らかにされた^{1),2)}。これらの不活化酵素による影響を受け難い化学構造を有する AGs の開発が望まれている。1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する DKB の誘導体である HBK は、3'-リン酸転移酵素 APH(3'), 4'-アデニル転移酵素 AAD(4'), 2''-ヌクレオチル転移酵素 N AAD(2'') によっても不活化を受けず、6'-アセチル転移酵素 AAC(6'-N) にも親和性が弱い半合成 AGs である³⁾。また、本剤の抗菌作用は殺菌的で、GM, DKB, Tobramycin(TOB) 等の耐性菌の一部に強い抗菌力を示し、ブドウ球菌に対しても優れた抗菌力を有する。さらに、他の AGs で問題となる腎・聴器毒性に関しても本剤は他剤と比較して弱い³⁾ ことから、その臨床応用が考慮される。

そこで、私どもは呼吸器感染症を対象として HBK の臨床応用を検討する目的で基礎的、臨床的研究を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症より採取された喀痰定量培養法で 10⁷/

ml 以上検出された病原性の明確な臨床分離株で、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus* と略記) 38 株、*Escherichia coli* (*E. coli* と略記) 9 株、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* と略記) 25 株、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) 53 株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* と略記) 30 株、*Enterobacter species* 9 株の 5 菌種を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌液は *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 BHI broth を、その他の菌では HI broth を用いて、37°C、18 時間培養後の菌液 (10⁸ cfu/ml) を同一 broth にて 100 倍に希釈した菌液 (10⁶ cfu/ml) を使用した。ダイビングアパレーター D 型を用いて点状接種を行い、薬剤含有培地は *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 BHI agar を、その他の菌では HI agar を用いて MIC を測定した。なお、MIC correlogram 上の回帰直線は、各 MIC 値を常用対数に変換した値について最小二乗法により算出した。対象薬剤は、HBK, DKB, GM, Amikacin (AMK), TOB の 5 薬剤である。

(2) *P. aeruginosa* に対する HBK と Cefsulodin (CFS) との *in vitro* 併用効果

病原性の明確な呼吸器感染症由来の臨床分離 *P. aeru-*

ginosa 50 株を用いて、HBK および CFS 単独、さらに HBK と CFS と合剤 (同量の HBK と CFS を混和した合剤) の MIC を寒天平板希釈法にて測定し、両剤の *in vitro* 併用効果を検討した。

2. 濃度測定

(1) 測定法

HBK の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、Mueller-Hinton agar (BBL: pH 8.0) を検定培地とした cup 法にて行なった。血清および血清用標準液の希釈には Monitrol I を用い、喀痰、気管支分泌物 (局所痰) およびこれらのための標準液の希釈には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用いた。血中半減期 ($T_{1/2}$) は、one compartment model として最小二乗法による exponential curve fitting を用いて算出した。

(2) 臨床例における血清中濃度

筋注例では、本剤 75 mg 投与 30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間後に血液を採取した。また点滴静注例では、本剤 100 mg 1 時間点滴投与直後、1 時間、2 時間、4 時間および 8 時間後に血液を採取し、(1) と同様の方法で血清中濃度を測定した。

(3) 臨床例における喀痰中および局所痰中濃度

気管支拡張症症例に本剤 100 mg を 1 時間で点滴静注し、その後喀出された喀痰を経時的に採取し、また点滴終了時に気管支局所採取法により局所痰を採取して検体とした。本剤の濃度測定は (1) と同様の方法で行なった。また同一症例で血清中濃度も同時に測定した。なお、喀痰は 20% *N*-acetyl cysteine 溶液を 1/5 量加えて homogenize し、局所痰は 20% *N*-acetyl cysteine 溶液を 2 倍量加えて検体とした。

(4) 家兎血清中濃度

体重約 3 kg の家兎 1 群 3 羽を用いて、無麻酔下に気管穿刺後 HBK 25 mg、50 mg および 100 mg を生理食塩液 2 ml に溶解して気管内に注入した。注入 15 分、30 分、1 時間、2 時間および 3 時間後に耳動脈より採血し、(1) と同様の方法で血清中濃度を測定して吸入療法の基本実験とした。

3. 臨床例

(1) 対象

HBK の投与対象とした症例は、昭和 57 年 4 月から昭和 59 年 12 月までの呼吸器感染症 23 例で、筋注例 12 例、吸入例 2 例、点滴静注例 9 例であった。その年齢分布は 19 歳から 85 歳に及び、性別は男性 8 例、女性 15 例であった。

(2) 臨床効果および副作用の判定

臨床効果の判定は、自・他覚症状および所見の改善、ならびに起炎菌の消失を重視し、その他炎症所見の改善

などを加味して総合的に行なった。判定段階は著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。副作用に関しては、自覚症状および肝・腎機能等について検討を行なった。

Fig. 1 MIC₅₀ of HBK and other AGs against respiratory pathogenic *S. aureus*

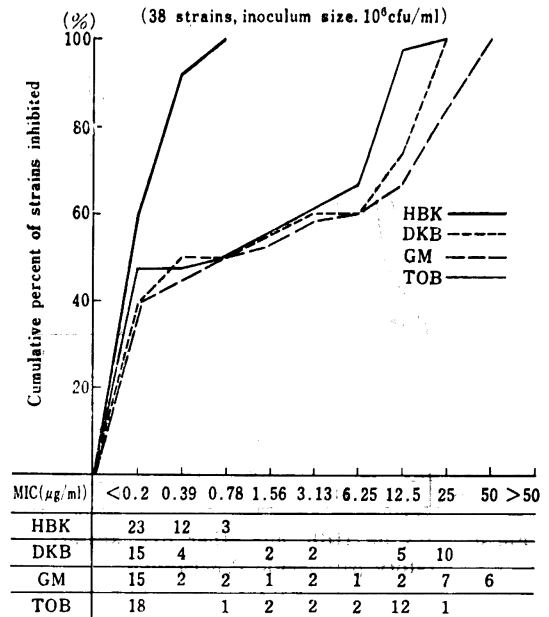


Fig. 2 MIC₅₀ of HBK and other AGs against respiratory pathogenic *E. coli*

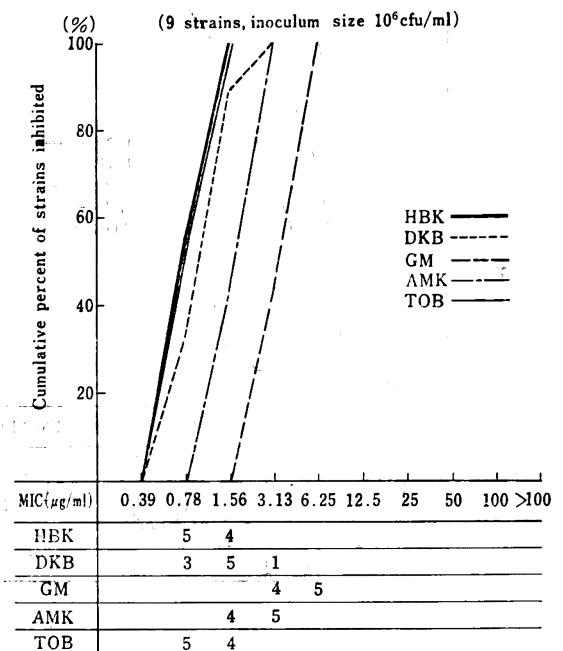


Fig. 3 MIC₅₀ of HBK and other AG₅ against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*

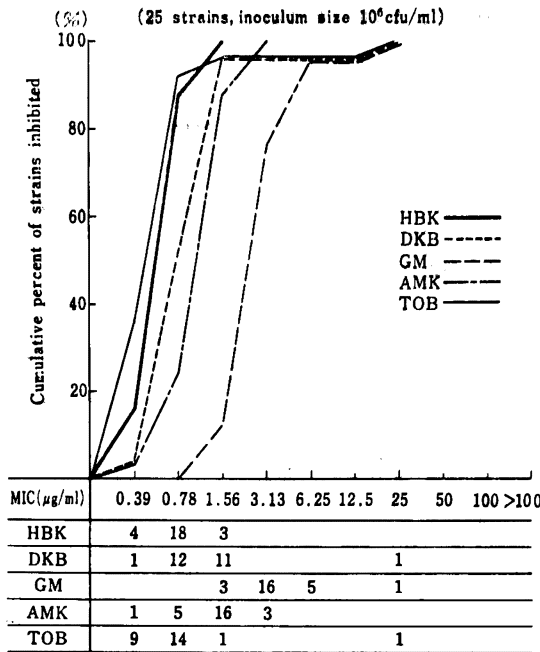


Fig. 4 MIC₅₀ of HBK and other AG₅ against respiratory pathogenic *H. influenzae*

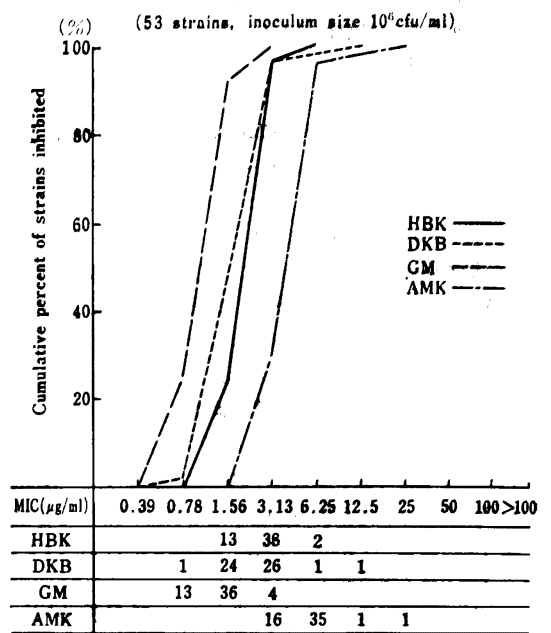


Fig. 5 MIC₅₀ of HBK and other AG₅ against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*

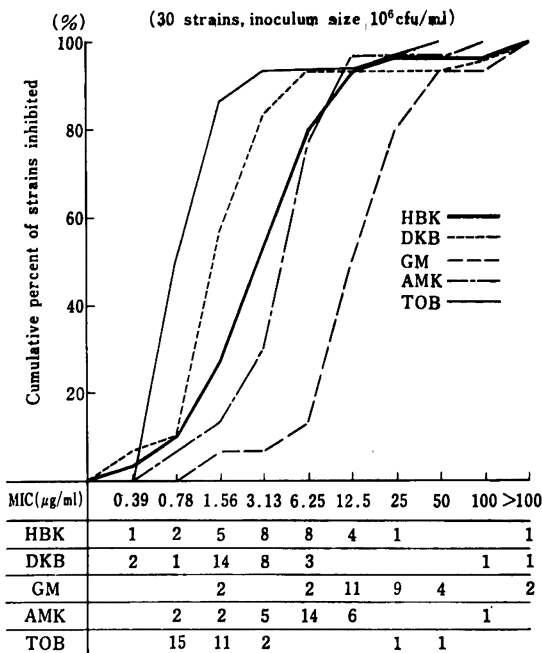


Fig. 6 MIC₅₀ of HBK and other AG₅ against respiratory pathogenic *Enterobacter species*

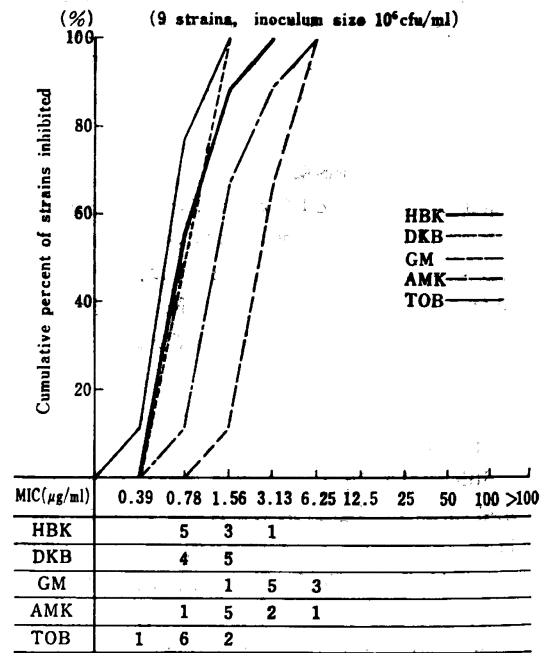
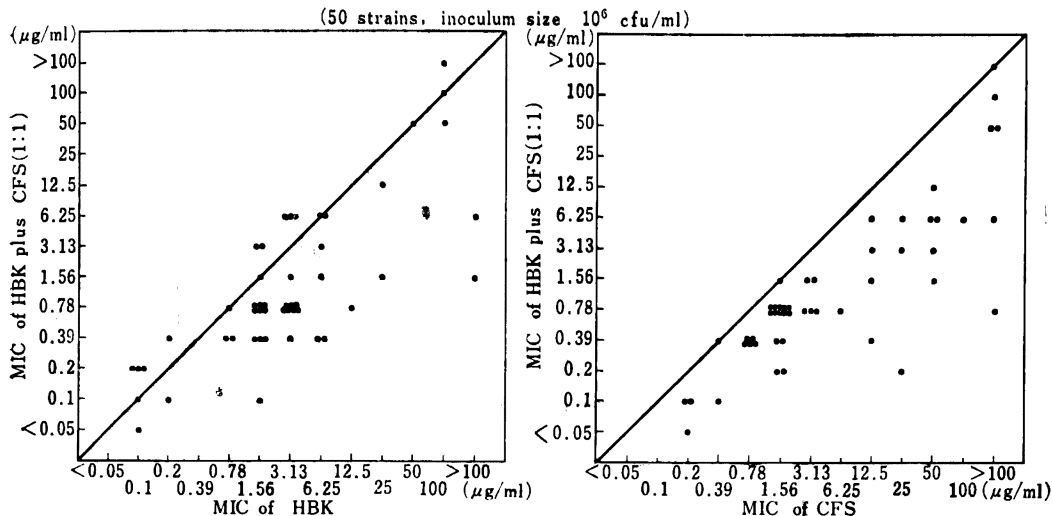


Fig. 7 Comparative activity of HBK alone and with CFS and that of CFS alone and with HBK against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*



II. 成績

1. 呼吸器由来病原菌に対する抗菌力

(1) *S. aureus* 38 株に対する抗菌力

Fig. 1 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK は他剤に比較して優れた抗菌力を示し、その MIC 分布は 0.2 以下から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にわたり、そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 1 峰性を示し他剤とは異なり耐性菌は認められなかった。

(2) *E. coli* 9 株に対する抗菌力

Fig. 2 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK の MIC 分布は 0.78 から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にわたり、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 1 峰性を示した。本剤の MIC は TOB と同程度で、他剤と比較して優れていた。

(3) *K. pneumoniae* 25 株に対する抗菌力

Fig. 3 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK の MIC 分布は 0.39 から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 1 峰性を示した。本剤の MIC ピーク値は DKB, TOB と同程度であったが、25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌は認められなかった。

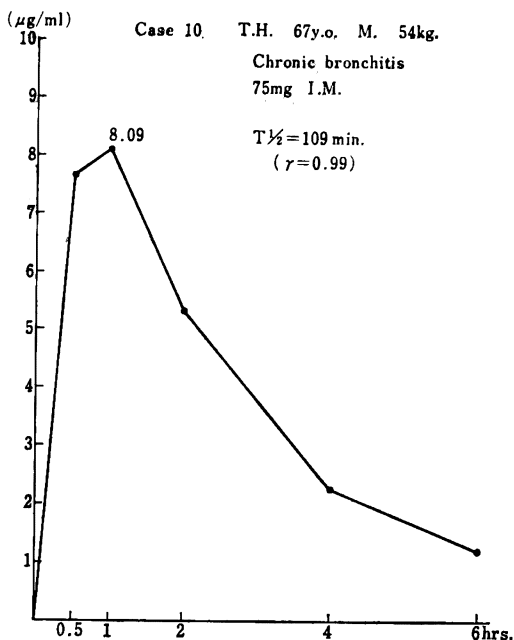
(4) *H. influenzae* 53 株に対する抗菌力

Fig. 4 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK の MIC 分布は 1.56 から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にわたり、そのピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で GM と比較して 1 管劣り、AMK より 1 管優れていた。

(5) *P. aeruginosa* 30 株に対する抗菌力

Fig. 5 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK の MIC 分布は 0.39 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と広範囲にわたり、そのピークは 3.13 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、

Fig. 8 Serum concentration of HBK

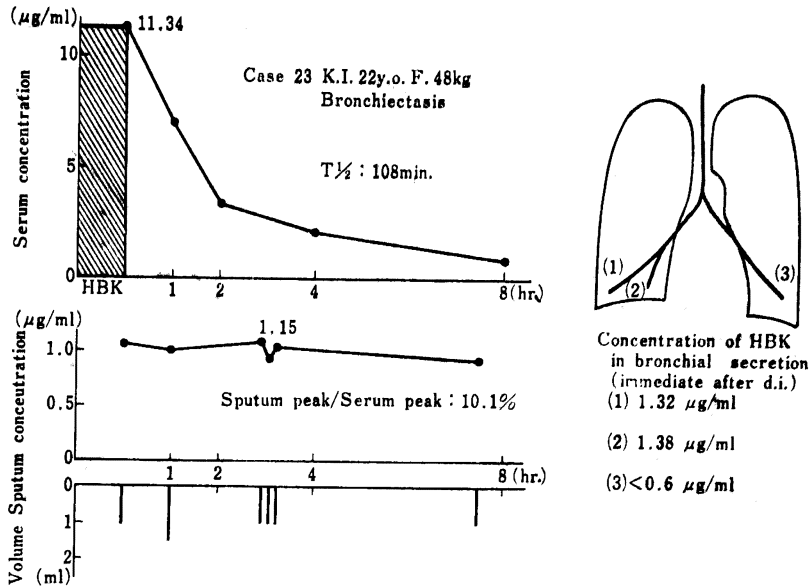


100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 1 株認められた。他剤と比較して DKB, TOB より 1 管から 2 管劣っていたが、GM より 1 管から 2 管優れていた。また、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の DKB および GM 耐性株に対する本剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(6) *Enterobacter species* 9 株に対する抗菌力

Fig. 6 に各種薬剤の MIC の成績を示した。HBK の MIC 分布は 0.78 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にわたり、そのピークは

Fig. 9 Concentration of HBK in serum, sputum and intrabronchial secretion in a patient with bronchiectasis (HBK 100 mg d.i. over 1 hr)



クは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他剤と比較して優れた抗菌力を示し、TOB と同程度であった。

(7) *P. aeruginosa* 50 株に対する HBK と CFS との *in vitro* 併用効果

臨床分離 *P. aeruginosa* 50 株に対する HBK と CFS の 2 薬剤のうち、一方の薬剤単独の MIC 値とその薬剤に同量の他方の薬剤を加えた場合の MIC 値を correlogram として Fig. 7 に示した。HBK 単独の MIC と合剤の MIC を比較して 80% の菌株に相乗効果がみられ、CFS 単独と合剤を比較すると全株に程度は異なるが、相乗効果が認められた。

2. 臨床例における濃度測定

(1) 血清中濃度

i) HBK 筋注時の血清中濃度

67 歳、男性の慢性気管支炎患者に本剤 75 mg を筋注し、その後の経時的な血清中濃度を Fig. 8 に示した。投与 1 時間後にピークがみられ、その濃度は 8.09 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、その半減期は 109 分を示した。

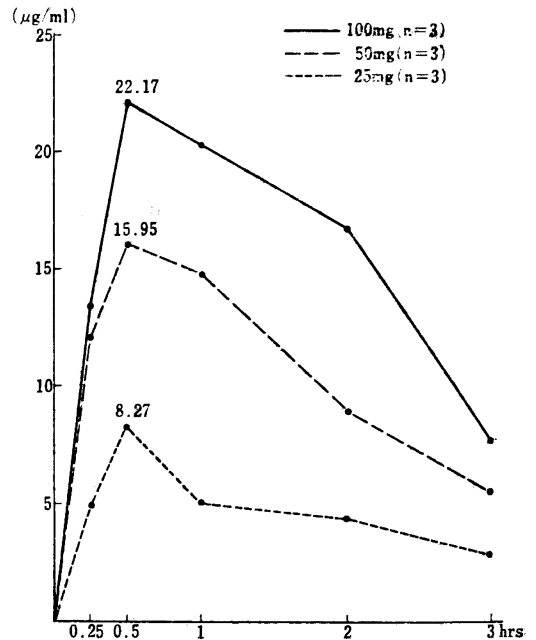
ii) HBK 点滴静注時の血清中濃度

22 歳、女性の気管支拡張症患者に本剤 100 mg を 1 時間で点滴静注し、その後の経時的な血清中濃度を Fig. 9 に示した。点滴静注終了時にピークがみられ、その濃度は 11.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、その半減期は 108 分で筋注時とほぼ同様の成績を示した。

(2) 喀痰中および局所痰中濃度

Fig. 9 に 1 時間点滴静注時の喀痰中濃度および局所痰中濃度を血清中濃度とともに示した。本剤投与後の喀痰

Fig. 10 Serum concentration of HBK in rabbits after intratracheal injection



中濃度のピーク値は 1.15 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度のピーク値に対する比（喀痰中移行率）は 10.1% を示した。また、本剤投与直後の局所痰中濃度は 1.32 および 1.38 $\mu\text{g/ml}$ であり、1 検体は測定感度以下であった。

3. 家兎血清中濃度

気管穿刺後 HBK の気管内注入を行ない、その後の経

Table 1-1 Clinical Results of HBK

No.	Name	Age (y.o.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (MIC*: $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Method of administration	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Clinical effect	Side effect
1	I. I.	74	F	47	Bronchiectasis	(-)	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml}$ → $10^4/\text{ml}$ (0.39)	i.m.	50×2	8	800	Poor	(-)
2	Y. H.	84	F	48	Chronic bronchitis	Cerebral embolism	<i>S. aureus</i> $10^6/\text{ml}$ <i>K. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml}$ → <i>P. aeruginosa</i> $10^7/\text{ml}$ <i>K. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml}$ (N.T.)	i.m.	50×2	7	700	Good	(-)
3	S. N.	65	F	45	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ → (-) (N.T.)	i.m.	75×2	8	1200	Good	(-)
4	K. M.	82	F	37	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ → (-) (6.25)	i.m.	75×2	7	1050	Excellent	(-)
5	M. H.	82	F	60	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ → (-) (N.T.)	i.m.	75×2	8	1200	Good	(-)
6	M. H.	65	M	60	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ → (-) (1.56)	i.m.	75×2	7	1050	Good	(-)
7	K. H.	60	F	44	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ → $10^7/\text{ml}$ (N.T.)	i.m.	75×2	8	1125	Fair	(-)
8	A. M.	47	F	70	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Mitral stenosis	Normal flora	i.m.	75×2	5	750	Good	(-)
9	T. H.	82	F	45	Acute bronchitis	Hypertension	<i>H. parahaemolyticus</i> $10^7/\text{ml}$ → (-) (N.T.)	i.m.	75×1	5	375	Good	(-)
10	T. H.	67	M	54	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^6/\text{ml}$ → $10^7/\text{ml}$ (N.T.)	i.m.	75×2	14	2100	Good	(-)
11	S. M.	74	F		Chronic bronchitis	D.M.	<i>H. influenzae</i> $10^6/\text{ml}$ → (-) (N.T.)	i.m.	100×2	7	1400	Good	(-)
12	K. M.	52	M		Chronic bronchitis	Liver cirrhosis	<i>K. pneumoniae</i> → (-) (N.T.)	i.m.	100×2	5	1000	Good	(-)
13	R. U.	85	M	51	C.P.E.**	Hypertension	<i>Serratia</i> $10^6/\text{ml}$ → (-) (N.T.)	i.m. inhalation	75×2 15×4	5 4	900	Good	(+)
14	S. F.	63	F	54	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$ → $10^7/\text{ml}$ (N.T.)	inhalation d.i. (PIPC)	20×3	6	360	Good	(-)

* inoculum size 10^6 cfu/ml ** chronic pulmonary; emphysema *** cerebro-vascular disease

Table 1-2 Clinical Results of HBK

No.	Name	Age (y.o.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (MIC* : µg/ml)	Method of administration	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Clinical effect	Side effect
15	I. M.	79	M	52	Chronic bronchitis	C.P.E.** Hypertension	<i>B.cattarrhalis</i> 10 ⁷ /ml → (-) (N.T.)	d.i.	100×2	7	1400	Good	(-)
16	K.Y.	19	F	46	Chronic bronchitis	(-)	<i>H.influenzae</i> 10 ⁷ /ml → 10 ⁴ /ml (N.T.)	d.i.	100×2	7	1400	Good	(-)
17	S.M.	50	F	33	Chronic bronchitis	C.V.D.*** Epilepsy	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml → 10 ⁷ /ml (N.T.)	d.i.	75×2	7	1050	Good	(-)
18	K.M.	67	M	53	Chronic bronchitis	(-)	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml → 10 ⁶ /ml (N.T.)	d.i.	160×2	6	1200	Good	(-)
19	H.K.	66	F	38	Chronic bronchitis	(-)	<i>B.cattarrhalis</i> 10 ⁸ /ml <i>S.pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml → <i>S.pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml	d.i.	75×2	7	1050	Good	(-)
20	T.S.	46	M	45	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>H.influenzae</i> 10 ⁷ /ml → 10 ⁶ /ml (N.T.)	d.i.	75×2	7	1050	Fair	(-)
21	M.T.	75	M	62	Chronic bronchitis	C.V.D.***	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml → 10 ⁷ /ml (N.T.)	d.i.	100×2	7	1400	Fair	(-)
22	K.K.	67	F	37	Bronchiectasis	(-)	<i>H.influenzae</i> 10 ⁷ /ml → 10 ⁶ /ml (N.T.)	d.i.	100×2	7	1400	Good	(-)
23	K.I.	22	F	48	Bronchiectasis	(-)	<i>H.influenzae</i> 10 ⁸ /ml <i>S.pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml → <i>H.influenzae</i> 10 ⁷ /ml <i>S.pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml	d.i.	100×2	5	1000	Fair	(-)

* inoculum size 10⁶ cfu/ml

** chronic pulmonary emphysema

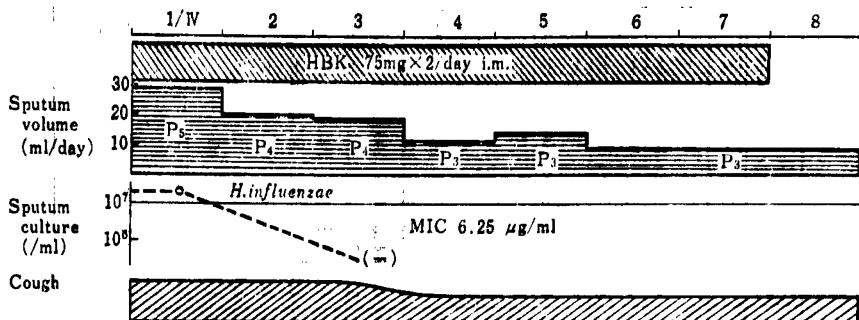
*** cerebro-vascular disease

Table 2 Laboratory findings before and after the administration of HBK

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hgb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		ESR (mm, 1hr)		CRP		S-GOT (mU/ml)	S-GPT (mU/ml)	AL-P (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	U- Protein	U- Sugar								
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A								
1	403	426	12.3	13.1	5600	5300	24	20	-	+	18	17	3	10.9	7.9	10.4	10.1	0.6	146	147	3.8	3.8	103	98	-	-		
2	275	290	9.1	9.7	9500	7800	87	43	+	2+	14	21	2	8.7	7.4	19.3	15.1	0.8	143	143	4.5	4.3	100	105	-	-		
3	417	444	13.2	13.5	7600	5600	108	75	-	-	22	24	16	9.4	8.4	20.7	19.8	0.9	143	143	4.4	4.6	102	100	-	-		
4	318	286	9.6	8.8	5300	5400	83	59	+	2+	19	15	9	158* 148*	17	19	0.8	0.9	139	141	4.9	5.1	100	101	-	-		
5	375	358	10.7	10.3	7200	6400	83	59	+	2+	7	5	2	11.5	11.7	16.3	19.3	0.6	0.7	140	134	4.8	4.9	98	95	-	-	
6	549	571	11.8	11.8	6800	8500	42	31	-	-	24	27	18	7.2	8.0	12	11	0.5	0.8	143	144	4.3	4.6	109	106	-	-	
7	420	421	12.6	12.5	5600	4700	40	40	+	+	49	23	20	141* 132*	15	13	0.8	0.8	149	145	4.6	4.0	109	105	-	-		
8	456	458	12.8	13.1	7600	7300	47	47	+	3+	18	24	18	8.5	8.1	11	10.9	0.9	1.4	141	142	5.1	4.2	106	107	-	-	
9	420	398	12.1	14.8	5200	4100	19	8	+	+	15	14	5	5.7	5.2	13.2	18.7	1.0	1.1	142	144	5.3	4.7	106	105	-	-	
10	482	494	15.0	15.4	4900	5100	30	27	+	+	18	31	15	28	10.7	26.7	31.4	1.5	1.7	144	143	4.5	4.4	103	102	-	-	
11	483	477	15.1	15.4	6500	6200	3	22	3+	3+	23	22	20	19	7.6	4.1	15.6	13.4	1.0	0.9	145	139	4.8	4.6	102	102	-	-
12	411	421	14.3	14.5	5300	5800	8	5	-	-	113	100	99	22.5	15.6	15.9	17.1	0.9	0.9	146	144	4.1	4.8	103	100	-	-	
13	369	379	11.8	12.2	5700	5200	8	5	-	-	21	20	10	8	3.8	3.2	15.7	13.6	1.0	1.2	143	144	3.8	3.6	108	108	-	-
14	411	421	14.3	14.5	5300	5800	8	5	-	-	23	22	20	19	7.6	4.1	15.9	17.1	0.9	0.9	146	144	4.1	4.8	103	100	-	-
15	375	456	13.8	14.4	3500	3900	8	5	-	-	32	25	13	15	6.1	6.1	12.1	11.9	1.0	1.3	138	135	4.0	3.8	100	99	-	-
16	415	372	12.7	11.7	5200	4600	24	16	-	-	13	12	8	87* 74*	8	12	1.0	1.1	143	142	4.1	3.8	107	107	-	-		
17	415	419	11.0	11.0	6200	6900	9	20	-	-	19	17	12	8	317* 297*	9	13	0.7	0.7	142	142	4.0	3.8	102	99	-	-	
18	433	413	14.1	13.0	11400	5300	76	58	+	+	18	18	8	8	170* 161*	14	18	0.9	1.1	142	145	4.2	4.3	103	106	-	-	
19	342	347	12.4	12.8	4300	5700	65	78	+	+	22	23	16	15	4.0	4.9	17.2	16.4	1.4	1.3	147	144	3.4	3.6	98	96	-	-
20	448	483	15.1	15.8	9400	8100	33	9	+	3+	23	31	21	26	7.0	6.0	11.1	7	1.4	1.2	142	142	4.8	4.9	99	98	-	-
21	354	358	11.6	11.3	9600	6800	96	64	6+ ⁺	2+	30	31	25	18	4.5	4.8	12.5	14.8	1.0	1.3	142	142	3.8	4.4	98	96	-	-
22	414	439	13.2	14.0	8500	3300	70	64	+	5+	17	26	15	18	4.7	5.7*	11.9	21	1.2	1.2	142	143	3.8	4.4	98	96	-	-
23	369	402	11.5	11.6	8200	7900	65	58	-	2+	9	11	7	7	110* 123*	9	11	0.9	1.0	143	141	4.6	4.4	106	104	-	-	

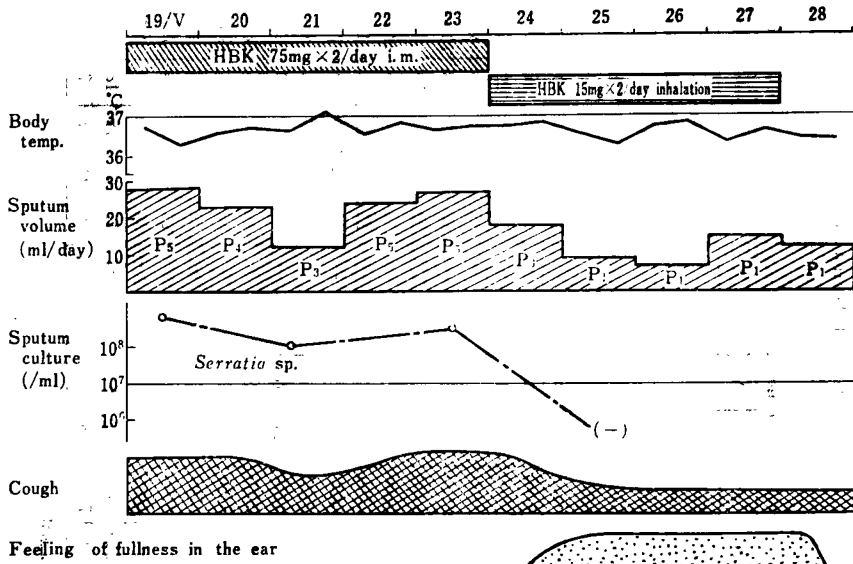
B : before A : after * I.U. (mU/ml)

Fig. 11 Case 4 K. M. 82 y.o. F. 39 kg Chronic bronchiolitis



CRP	2+	±
ESR(1h)	108	75
WBC(/mm ³)	5300	5400
BUN(mg/dl)	17	19
S-Creatinine (mg/dl)	0.8	0.9
GOT(mU/ml)	19	15
GPT(mU/ml)	9	8

Fig. 12 Case 13 R. U. 85 y.o. M. 51 kg Chronic pulmonary emphysema



時的な血清中濃度を Fig. 10 に示した。本剤 100 mg, 50 mg, 25 mg 投与後のピークはいずれも 30 分後にみられた。また、それぞれのピーク値は 22.17 µg/ml, 15.95 µg/ml, 8.27 µg/ml で、濃度依存性が認められた。

4. 臨床成績

(1) 臨床効果

HBK 投与症例の臨床効果に関する成績を Table 1 に示した。呼吸器感染症 23 例の内訳は慢性気管支炎 14 例, 気管支拡張症 4 例, 慢性細気管支炎 3 例, 慢性肺気

腫および急性気管支炎各 1 例であった。本剤投与量は、筋注例で 1 日 75 mg から 200 mg, 吸入例で 1 日 60 mg, 点滴静注例で 1 日 150 mg から 200 mg であった。

なお、吸入例では 1 回 15~20 mg を生理食塩液 10 ml に溶解して 1 日 3~4 回投与し、点滴静注例では 1 回 75~100 mg を 5% ブドウ糖 250 ml またはソリタ T3 号 200 ml に溶解し 1 時間で投与した。

臨床効果は、筋注例 12 例中著効 1 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で、投与量別にみると 50 mg 1 日

2回投与では有効1例、無効1例、75mg 1日1回投与では有効1例、75mg 1日2回投与では著効1例、有効5例、やや有効1例、100mg 1日2回投与では有効2例であった。吸入例2例はいずれも有効と判定された。また、点滴静注例9例中有効6例、やや有効3例であった。有効以上の有効率は筋注例で83%、吸入例で100%、点滴静注例で67%を示した。以下に2例(Case No. 4, 13)の臨床経過を呈示する。

Case No. 4 (Fig. 11): 患者は K. M., 82 歳、女性である。約 20 年前より咳嗽、喀痰が出現するようになったが放置していた。さらに、約 10 年前より労作性呼吸困難も出現するようになったため当科へ紹介された。その後も慢性細気管支炎の急性増悪をくり返し入退院していた。今回は昭和 58 年 4 月 *H. influenzae* 感染症の治療のため入院した。HBK 75 mg を 1 日 2 回筋注し、咳嗽、喀痰量および膿性度の改善がみられ、*H. influenzae* は速やかに消失した。また CRP をはじめとする炎症反応の改善もみられたため著効と判定した。起炎菌 *H. influenzae* に対する本剤の MIC は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Case No. 13 (Fig. 12): 患者は R. U., 85 歳、男性である。約 10 年前より高血圧症の治療を受けていた。また、5 年前より労作性呼吸困難、咳嗽、膿性痰が出現するようになり、当科にて慢性肺気腫の診断を受けた。今回は昭和 58 年 5 月 *Serratia* sp. 感染症の治療目的で入院した。HBK 75 mg 1 日 2 回筋注を開始したが、咳嗽、膿性痰の改善がみられなかった。そこで、病巣部の血流障害を考慮して HBK 15 mg (生理食塩液 10 ml に溶解) 1 日 4 回の吸入療法に変更した。吸入療法開始後咳嗽、喀痰量および膿性度の改善がみられ、*Serratia* sp. は速やかに消失した。以上より、本剤の筋注は無効であったが、吸入療法は有効と判定した。

(2) 副作用

Table 2 に本剤投与前後の検査成績を示した。Case No. 1 で尿蛋白陽性、Case No. 10 で BUN の軽度上昇が認められたが、いずれも一過性のものであった。また、対象とした 23 例中 1 例(Case No. 13)に耳閉感がみられた。聴力検査は施行していないが、本剤投与終了とともに耳閉感の消失がみられたため本剤の副作用と考えられた。

III. 考 察

近年、抗生物質の進歩は目覚しく、第 3 世代の β ラクタム剤をはじめとした優れたものが開発されすでに一般に用いられている。しかし、これらの薬剤の多用化に伴う耐性菌の出現、さらには菌交代による起炎菌の変化などが問題となっている。また、*P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌に対し有効な薬剤が少ない現時点

では、これらの細菌に対する治療としては β ラクタム剤と AGs の併用が優れたものとされている。GM が 1963 年に発表されて以来、次々に優れた抗菌力を有する AGs が開発されているが、これらの AGs に対する耐性菌も出現するようになってきている。AGs の耐性化機序の多くは、R plasmids 由来の不活化酵素に起因⁴⁾するものである。そこで、これらの不活化酵素に対して安定な化学構造を有する半合成 AGs の開発が望まれ、すでに本邦では DKB⁵⁾、AMK⁶⁾、Netilmicin⁷⁾ が臨床応用されている。

HBK は、全体的な抗菌力は合成母体である DKB と同程度であり、APH(3')、AAD(4') をはじめとする多くの AGs 不活化酵素に安定なため GM、DKB、TOB 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すと言われている⁸⁾。私どもの成績から本剤の抗菌力をみると *P. aeruginosa* では他剤と比較して中等度の成績であったが、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* sp. に対しては他剤よりも優れた抗菌力を示した。とくに、*S. aureus* に対する本剤の抗菌力は優れており、かつ本剤に対する耐性菌は認められなかった。この成績は AGs 耐性 *S. aureus* が注目されている今日特筆すべき結果といえよう。すなわち、近年耐性菌が増加傾向にある *S. aureus* 感染症に対して本剤は特に有用性のある薬剤と考えられる。また、MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の DKB、GM 耐性 *P. aeruginosa* 1 株に対し、本剤の MIC は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と弱いながらも抗菌力を示したが、この事実からも多くの AGs 不活化酵素に安定であることの利点が細菌学的にも推定される。さらに、悪性腫瘍、白血病などの基礎疾患、ステロイド剤の連用および老齢などによる宿主免疫機能低下に伴う *P. aeruginosa* 感染症の増加が今後推定されるが、その治療は困難であることが多い。そこで、抗緑膿菌活性を有する CFS と本剤の *in vitro* 併用効果について検討を行なったが、Fig. 7 に示すように本剤と CFS との相乗効果が認められた。このことは難治性 *P. aeruginosa* 感染症に対する本剤の併用療法の有用性を示唆するものである。

臨床例における本剤の血清中濃度、喀痰中濃度および喀痰中移行率は、AMK⁶⁾、Netilmicin⁷⁾、TOB⁹⁾、Fortimicin⁹⁾ での私どもの成績とほぼ一致しており、他剤と同様に呼吸器感染症、特に急性感染症で肺炎球菌並びに連鎖球菌を除く感染症に対する本剤の有効性を示唆する成績と考えられる。

呼吸器感染症 23 例中筋注例 12 例、吸入例 2 例、点滴静注例 9 例に対し本剤が投与され、有効以上の有効率はそれぞれ 83%、100%、67% であった。この成績から呼吸器感染症での本剤の有用性は高いと考えられ、これ

まで私どもが報告してきたように特に吸入療法の有効性が注目される。特に症例 No. 13 は、本剤 75 mg 1日2回筋注投与で無効であったが、本剤 15 mg 1日4回の吸入療法が有効であった症例である。本症例では肺血流シンチグラムは施行されていないが、臨床効果より推定して肺換気は保たれているものの病巣部の血流障害のため薬剤の移行が低下している¹⁰⁾と考えられる症例である。このように気管支分泌物や下気道の器質的变化に基づく気道の狭窄または閉塞は軽度で換気は保たれているが、疾患に基づく病巣部の肺実質の血流障害がみられるとき、すなわち、肺換気シンチグラムでは異常所見はみられず肺血流シンチグラムで perfusion の低下が認められる症例は本剤の吸入療法の適応となる。しかし一方、本症例には耳閉感の副作用が認められている。Fig. 10に示すように気管内注入後の本剤の血清中濃度が濃度依存性であることから、本症例では本剤 15 mg 1日4回投与を行なったが、吸入療法の際の投与量、投回数については今後多くの症例を重ねて検討する必要があるものと思われる。また、AGs の副作用として腎・聴器毒性に最も配慮されねばならないが、本剤筋注および点滴静注投与では一過性の尿蛋白陽性化ならびに BUN 上昇がみられたものの自覚的な聴覚異常は認められなかった。しかしながら、他の AGs と同様に本剤筋注および点滴静注時にも副作用の出現に注意が必要であり、とくに高齢者における腎障害には配慮すべきであろう。さらに、これらをもとに筋注、点滴静注時の投与量の検討も今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) PERLMAN, D.; Structure-activity relationships among the semisynthetic antibiotics. Academic Press New York, Effect of structural modifications on the biological properties of aminoglycoside antibiotics containing 2-deoxy-streptomine (Supplement) (PRICE, K. E.; J. C. GOODFREY & H. KAWAGUCHI) p. 357~395, 1977
- 2) 三橋 進: 薬剤耐性因子——その発見の歴史と遺伝学的意義——。Chemotherapy 27: 567~580, 1979
- 3) 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会, シンポジウム II。HBK, 1983
- 4) MITSUHASHI, S.; R. factor. Drug resistance plasmid. University of Tokyo Press, Biochemical mechanism of plasmid-mediated resistance. (MITSUHASHI, S.; S. YAMAGISHI, T. SAWAI & H. KAWABE) p. 195~251, 1977
- 5) UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI: 3', 4'-Dideoxy-Kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485~487, 1971
- 6) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きよ: Amikacin (BB-K8) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 2073~2079, 1975
- 7) 松本慶蔵, 穴戸春美, 野口行雄, 永武 毅, 井手政利, 宮崎昭行, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄: 半合成 aminoglycoside 剤, Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究——主として緑膿菌慢性呼吸器感染症を場とした呼吸器感染症に対する化学療法における aminoglycoside 剤への考察——。Chemotherapy 29: 284~300, 1981
- 8) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 西岡きよ, 山根誠久, 本田一陽: Tobramycin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 915~926, 1975
- 9) 松本慶蔵, 山本真志, 吉田俊昭, 渡辺貴和雄: 新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29: 345~353, 1981
- 10) 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 功, 松本慶蔵, 野口行雄: 吸入療法——その後。臨床成人病 13: 821~825, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF HBK

TOSHIKI YOSHIDA, MASASHI YAMAMOTO, KAZUNORI OHISHI, MIKIO TAGUCHI, MASATOSHI IDE, KIWAO WATANABE and KEIZO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine,
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on a new aminoglycoside antibiotic HBK were performed, comparing the results with other aminoglycoside antibiotics. HBK was tested *in vitro* with respiratory pathogenic organisms, using the agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentrations. HBK was more active *in vitro* against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* species than the other broad-spectrum aminoglycoside antibiotics tested, i. e., dibekacin, gentamicin, amikacin and tobramycin; it was less active against *Pseudomonas aeruginosa* than dibekacin and tobramycin. Synergy of HBK with cefsulodin could be demonstrated against respiratory isolated of *Pseudomonas aeruginosa*.

HBK at a dose of 75 mg was injected intramuscularly into one patient with chronic bronchitis. The peak serum concentration of this patient was 8.09 $\mu\text{g/ml}$, the serum half-life being 109 min. HBK at a dose of 100 mg was infused intravenously over 60 min into one patient with bronchiectasis. The peak serum concentration of this patient was 11.34 $\mu\text{g/ml}$, the serum half-life being 108 min. The intrabronchial secretion level of HBK was 1.38 $\mu\text{g/ml}$, and the maximum sputum level was 1.15 $\mu\text{g/ml}$. The ratio of maximum sputum level to peak serum concentration was 10.1%. After intratracheal injection of HBK 100 mg/saline 2 ml, HBK 50 mg/saline 2 ml and HBK 25 mg/saline 2 ml into rabbits, serum concentrations reached peak values within 30 min and were demonstrated the concentration dependence.

Twelve patients with respiratory infections were treated with HBK intramuscularly. Clinical responses were excellent in one, good in nine, fair in one and poor in one. A good clinical response was observed in all of two respiratory infections treated with HBK inhalation. Nine patients with respiratory infections were treated with HBK intravenously. Clinical responses were good in six and fair in three. HBK was effective in 83%, 100% and 67% of those cases with intramuscular, inhalant and intravenous administration respectively. The feeling of fullness in the ear was observed in one patient.

The data indicate that HBK is one of the most effective and useful broad-spectrum aminoglycoside antibiotics for the treatment of respiratory bacterial infections.