尿路感染症に対するHBKの基礎的・臨床的検討

田仲紀明・高木良雄・岡山　悟
大野一典・酒井　茂・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科学教室
（主任　熊本　悦明 教授）

新アミノ配糖体系抗生物質であるHBKに対し基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

（1） 抗菌力

教室保存の臨床分離株 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR), *E. faecalis*, *S. epidermidis* 各 31～50 株に対し, HBK, AMK, DKB, ABPC, FOM, CMZ, LMOX の7薬剤の MIC 測定を MIC 2000 system による 10^5 CFU/ml 接種菌量にて行ない比較検討した。HBK は AMK, DKB と同等かそれ以上の抗菌力を示した。

（2） 臨床的検討

複雑性尿路感染症20例を本剤で治療した。投与方法は12例においてHBK 100～150 mg を1～3回に分け筋肉内投与し, 他の8例においては 200 mg を2回に分け点滴静注した。5日間投与の総合臨床効果は有効率 55% であった。10日間投与についても検討したところ有効率 57% であった。

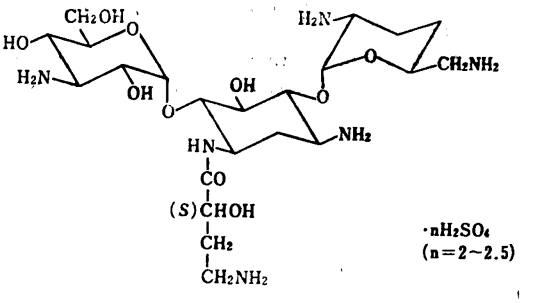
（3） 副作用

本剤を投与した 20 例に問題となる副作用は認められなかった。尿中 NAG, β_2-microglobulin の尿中クレアチニン比を5例において検討したが, 前者で2例, 後者で1例の上昇がみられたが, いずれも投与終了後には前値に復した。

HBK は, Fig. 1 に示した化学構造式を持つアミノ配糖体系抗生物質であり, dibekacin(DKB)の1位-NH_2 基に 4-amino-2 hydroxybutyl 基を導入した新規誘導体である。この結果 HBK は, DKB と比較して, AAC (6′)-N, AAD(2″), APH(3′) などのアミノ配糖体抗生物質不活化酵素に対してより安定であるほか, gentamicin (GM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK) などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。また, その副作用は, 聴器毒性が極めて弱いほか, 腎毒性, 神経筋遮断作用もそれぞれ DKB, GM と同等かやや弱いとされる[1]。

今回我々は, 本剤の抗菌力および臨床的検討を行ない, 尿路感染症における有用性を検討したのでその結果を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

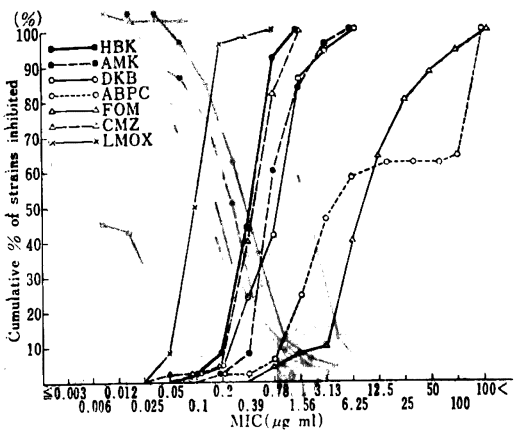
I. 対象および方法

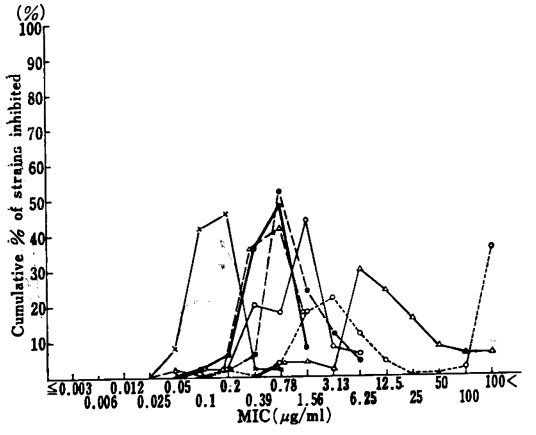
1. 抗菌力

尿路感染症を有する患者尿より分離した当教室保存株に対する HBK の抗菌力を測定した。測定に供した菌種および菌株は *Escherichia coli* (以下 *E. coli*) 50 株, *Klebsiella pneumoniae* (以下 *K. pneumoniae*) 39 株, *Proteus mirabilis* (以下, *P. mirabilis*) 50 株, Indole (+) *Proteus* species (以下 Indole (+) *Proteus* spp.) 50 株, *Enterobacter* species (以下 *Enterobacter* spp.) 41～44 株, *Citrobacter* species (以下 *Citrobacter* spp.) 31 株, *Serratia marcescens* (以下 *S. marcescens*) 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*) 50 株その他の NF-GNR 45 株, *Enterococcus faecalis* (以下 *E. faecalis*) 50 株, および *Staphylococcus epidermidis* (以下, *S. epidermidis*) 35 株である。

最小発育阻止濃度 (以下 MIC) は, MIC 2000 system

Fig. 2 *E. coli* (50 strains)





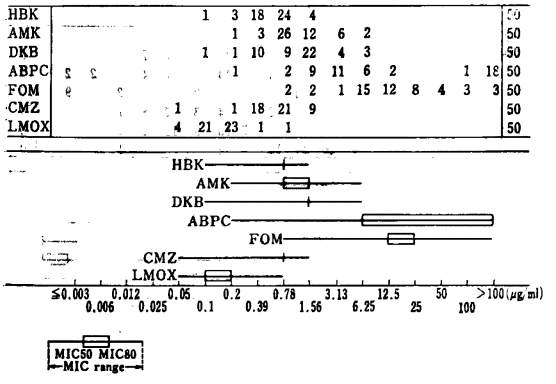
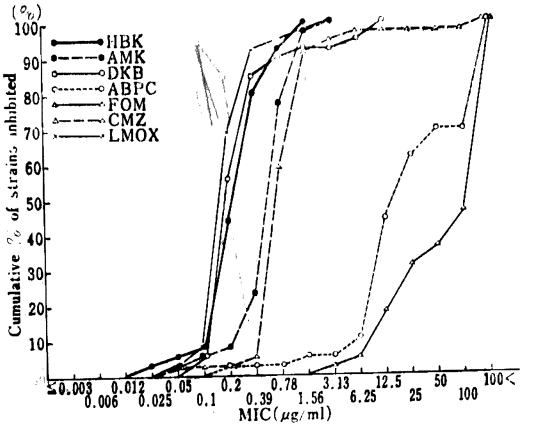
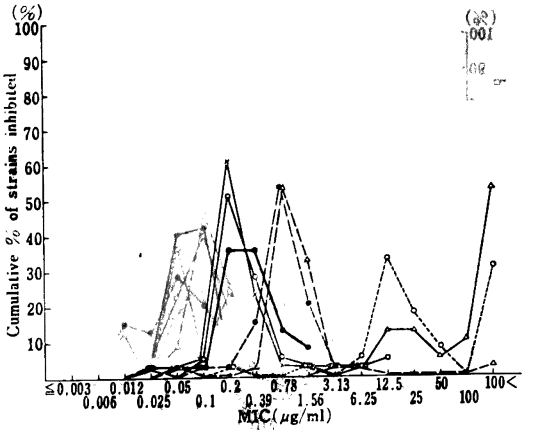
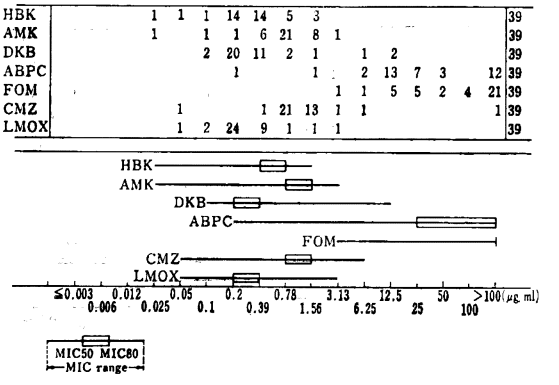


Fig. 3 *K. pneumoniae* (89 strains)







により，10^5 CFU/ml 接種菌量にて測定した。なお同時に，AMK，DKB，ampicillin (ABPC)，fosfomycin (FOM)，cefmetazole (CMZ)，latamoxe (LMOX) に対する MIC を測定し，HBK と比較検討した。

2. 臨床的検討

20 例の複雑性尿路感染症患者を対象として，HBK を 5 日間投与し検討を行なった。投与方法は，12 例に筋肉内注射を行ない，HBK 100～150 mg を 1～3 回に分け投与した。また，8 例において，生食 100～250 ml に HBK 100 mg を溶解し，朝夕 1 時間かけて点滴静注した。筋肉内投与の 5 例，点滴静注の 2 例では 10 日間投与についても検討した。

Fig. 4 *Proteus mirabilis* (50 strains)

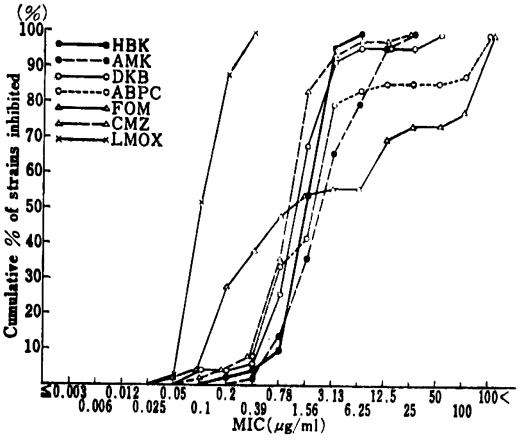
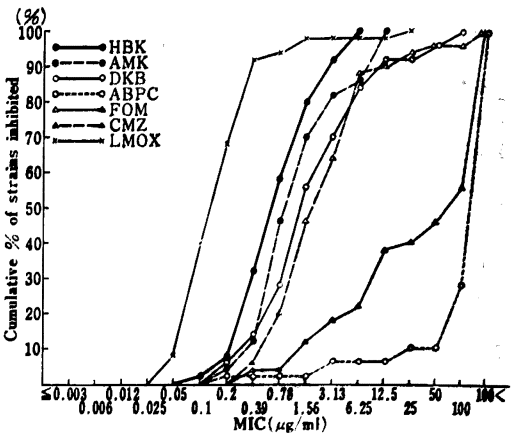
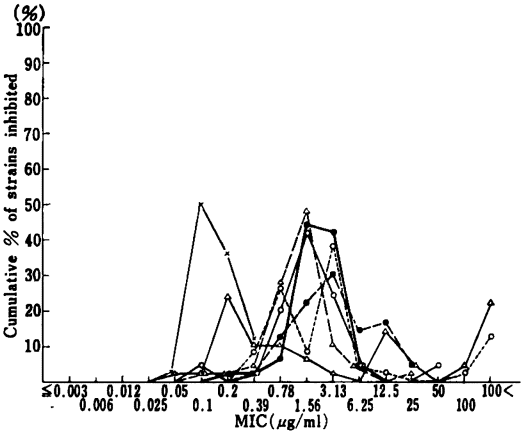
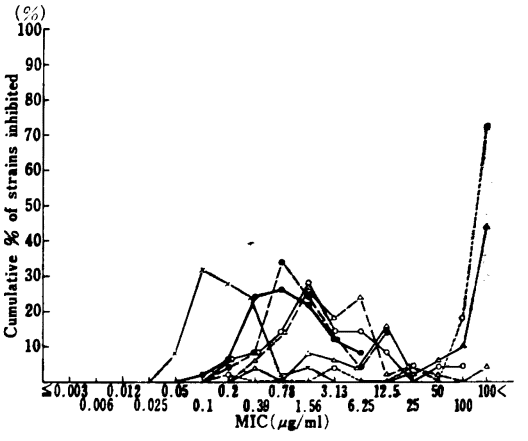
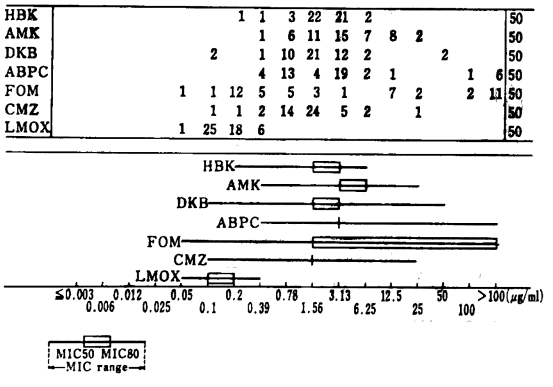


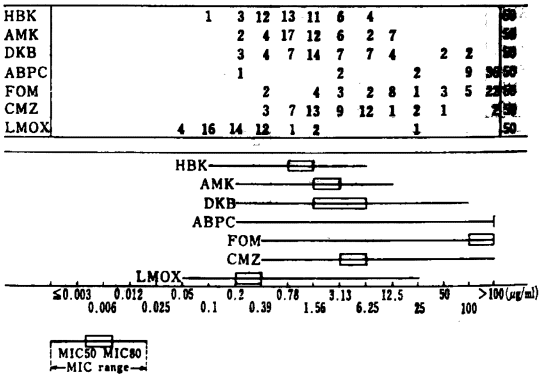
Fig. 5 Indole (+) *Proteus* spp. (50 strains)











臨床効果の判定は，5日間投与例ではUTI薬効評価基準（第2版）[2]により行なった。また10日間投与例の判定も同基準に準じて同様に行なった。

II. 結　　果

1. 抗菌力

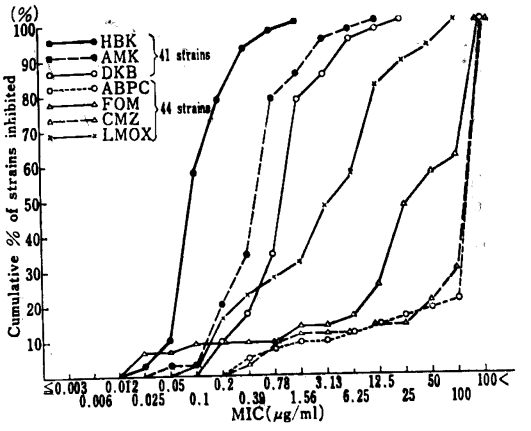
（1） *E. coli* (50株) (Fig. 2)。

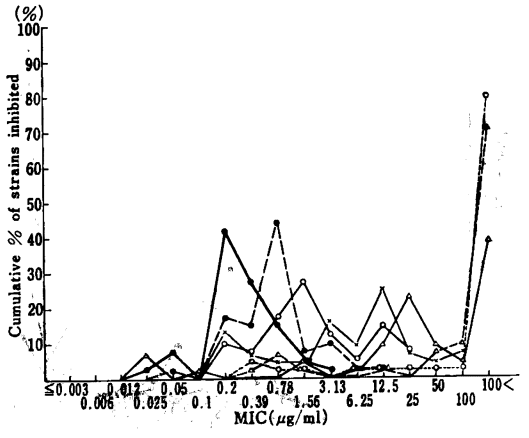
HBKのMIC値は0.1～1.56 μg/mlに分布し，0.78 μg/mlにpeakを認めた。一方，AMK, DKBのpeakは0.78, 1.56 μg/mlでありHBKとほぼ同等の抗菌力を示した。

（2） *K. pneumoniae* (50株) (Fig. 3)。

HBKのMIC値は0.2, 0.39 μg/mlにpeakを認め

Fig. 6 *Enterobacter* spp. (41, 44 strains)





HBK			1	3		17	11	6	2	1						41
AMK				1		7	6	18	3	4	1	1				41
DKB						4	3	7	11	5	2	6	3			41
ABPC							2	1	1		1	1	1	1	1	35 44
FOM			3		1				2		1	4	10	4	2	17 44
CMZ							1	3	1			1		3	4	31 44
LMOX					1	6	3	2	2	7	4	11	3	2	3	44

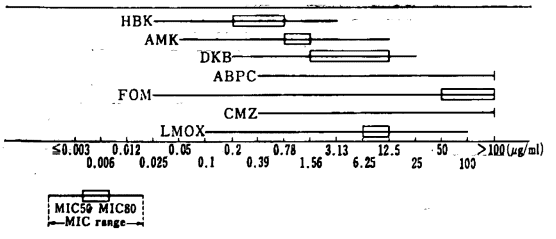
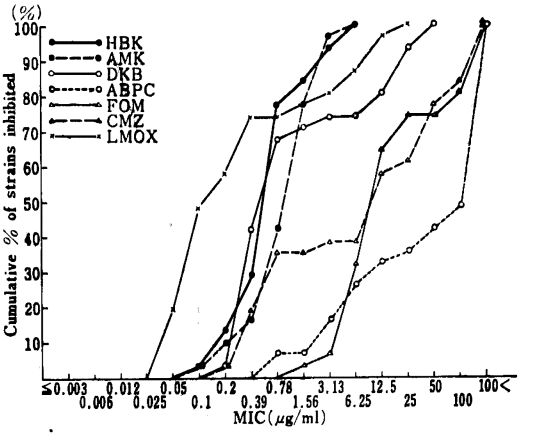
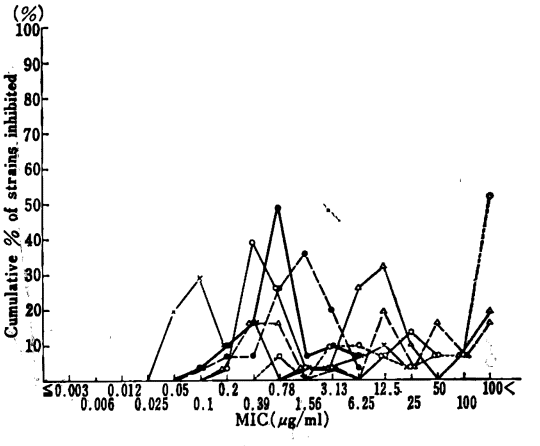
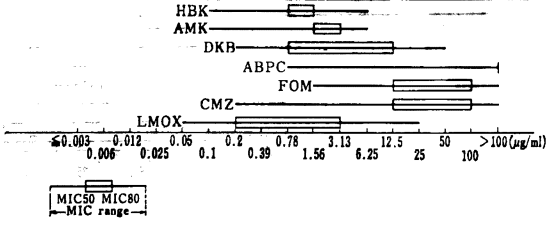


Fig. 7 *Citrobacter* spp. (31 strains)





HBK					1	3	5	15	2	3	2					31
AMK					1	2	2	8	11	6	1					31
DKB						1	12	8	1	1		2	4	2		31
ABPC								2		3	3	2	1	2	2	16 31
FOM									1	1	8	10	3		2	6 31
CMZ						1	5	5		1		6	1	5	2	5 31
LMOX				6	9	3	5		1	1	2	3	1			31



た。AMK より優れた抗菌力を示し，DKB と同等の抗菌力を示した。また，MIC 値≧12.5 μg/ml を耐性菌とすると HBK, AMK では耐性菌を認めなかったが DKB では 2 株の耐性菌を認めた。

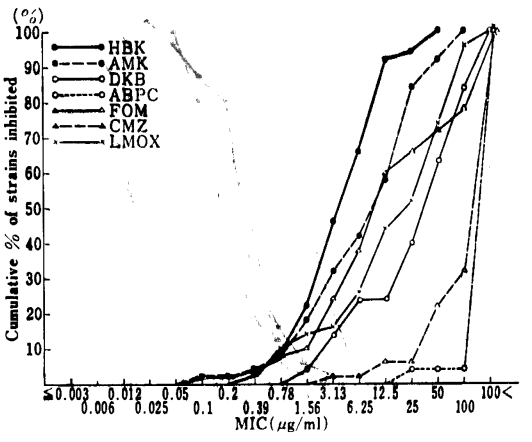
(3) *Proteus mirabilis* (50 株) (Fig. 4)

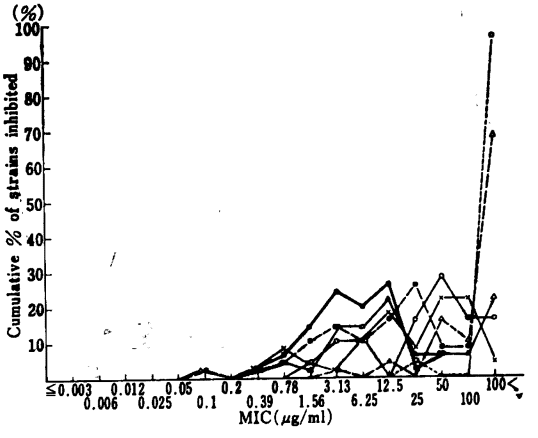
HBK の MIC 値は，1.56 μg/ml に peak を認め，耐性菌は認めなかった。一方，AMK, DKB は HBK と同等の抗菌力を示したが，耐性菌を前者で 10 株，後者で 2 株認めた。

(4) Indole (+) *Proteus spp* (50 株) (Fig. 5)

HBK の MIC 値は，0.78 μg/ml に peak を認め，耐性菌は認めなかった。一方，AMK, DKB は HBK と

Fig. 8 *S. marcescens* (50 strains)





HBK			1	3	7	12	10	13	1	3		50
AMK		1	1	2	5	7	5	8	13	4	4	50
DKB					2	5	5		8	14	8	8 50
ABPC									2			48 50
FOM		1	1	2	1	7	7	11	3	3	3	11 50
CMZ						1		2		8	5	34 50
LMOX			1	4	2	1	5	9	4	11	11	2 50

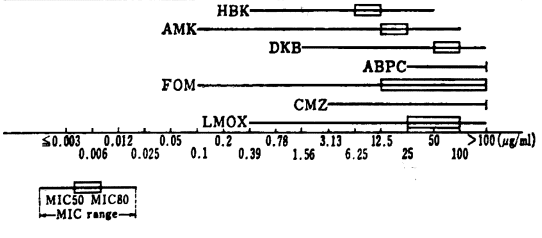
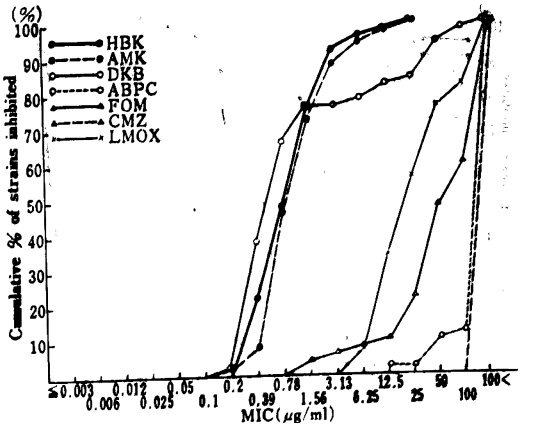
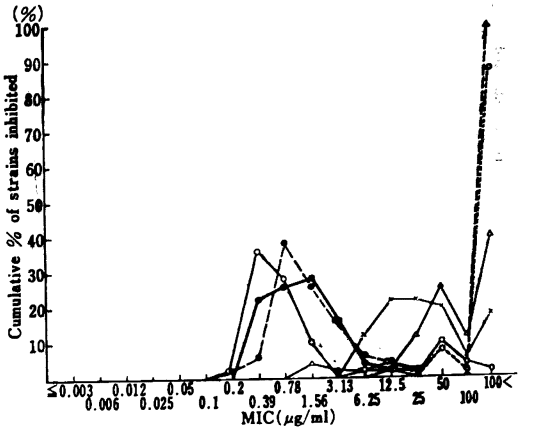
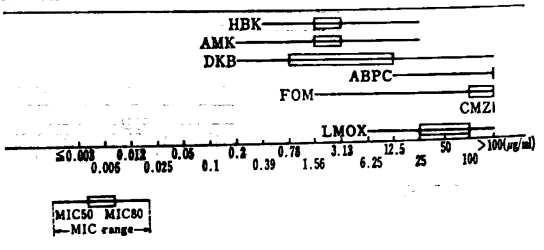


Fig. 9 *P. aeruginosa* (50 strains)





HBK						11	13	14	8	2	1	1 50
AMK					1	3	19	13	8	3	2	1 50
DKB					1	18	14	5		1	2	1 5 2 1 50
ABPC										1		4 1 44 50
FOM							2	1	1	1	6	13 6 20 50
CMZ												50 50
LMOX									6	11	11	10 3 9 50



ほぼ同等の抗菌力を示したが，耐性菌を AMK で7株，DKB で8株認めた。

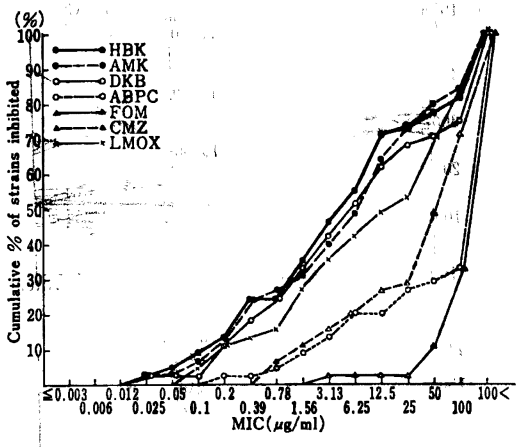
(5) *Enterobacter spp.* (41～44 株) (Fig. 6)

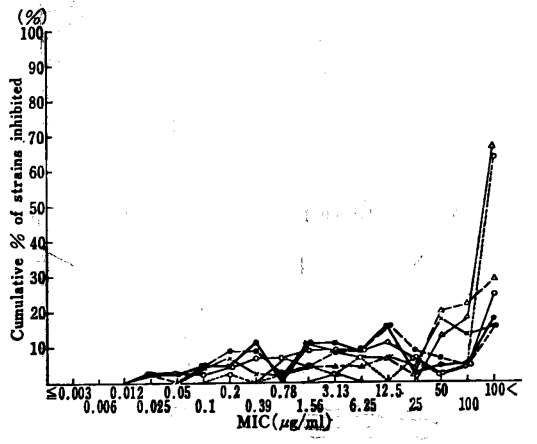
HBK の MIC 値は，0.2 μg/ml に peak を認め，今回の検討薬剤中最も優れた抗菌力を示した。HBK の耐性菌は認めなかったが，AMK で1株，DKB で9株認めた。

(6) *Citrobacter spp.* (31 株) (Fig. 7)

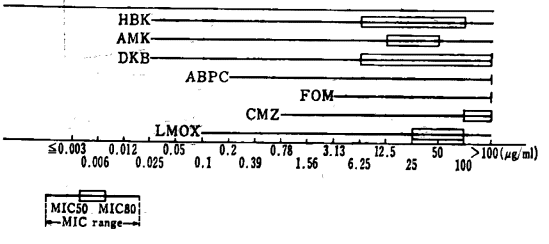
HBK の MIC 値は 0.78 μg/ml に peak を認め，耐性菌は認めなかった。AMK，DKB は HBK とほぼ同等の抗菌力を示したが，DKB では8株の耐性菌を認めた。

Fig. 10 Other NF-GNR (45 strains)





HBK			1	1	2	2	5		5	5	4	7	1	2	2	8	45
AMK			1		2	4	4	1	2	4	4	7	4	3	2	7	45
DKB			1	1	1	2	3	3	4	4	4	5	3	1	2	11	45
ABPC						1		1	2	1	3		3	1	2	31	45
FOM										1				6	8	30	45
CMZ								3	2	2	2	3	1	9	10	13	45
LMOX					2	3	1	1	5	4	3	3	2	8	6	7	45

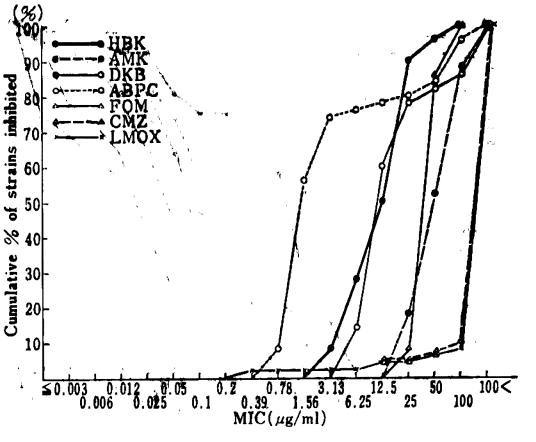


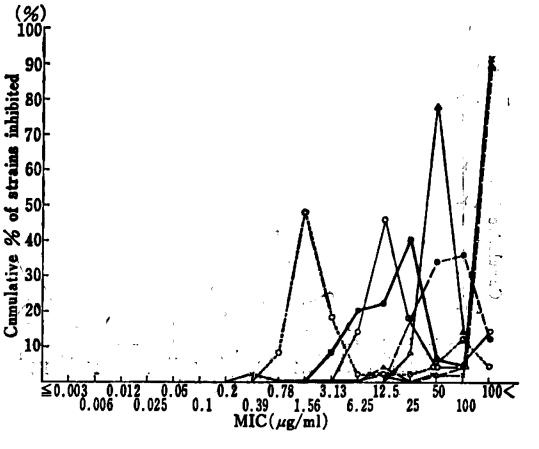
(7) *S. marcescens* (50 株) (Fig. 8)。

HBK の MIC 値は 12.5 μg/ml に peak を認めたが，今回の検討薬剤中，最も優れた抗菌力を示した。HBK に対する耐性株は 17 株であったが AMK では 29 株，DKB では 38 株と多く認めた。

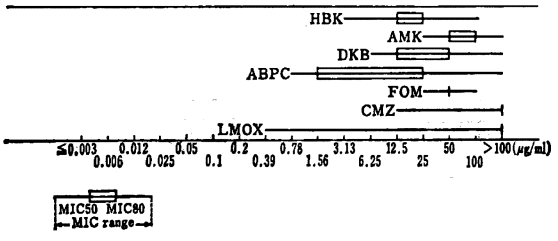
(8) *P. aeruginosa* (50 株) (Fig. 9)。

Fig. 11 *E. faecalis* (50 strains)





HBK							4	10	11	20	3	2			50
AMK										9	17	18	6		50
DKB								7	23	9	2	2	7		50
ABPC					4	24	9	1	1	1	2	6	2		50
FOM										4	39	7			50
CMZ									2		1	2	45		50
LMOX				1					1		1	1	46		50

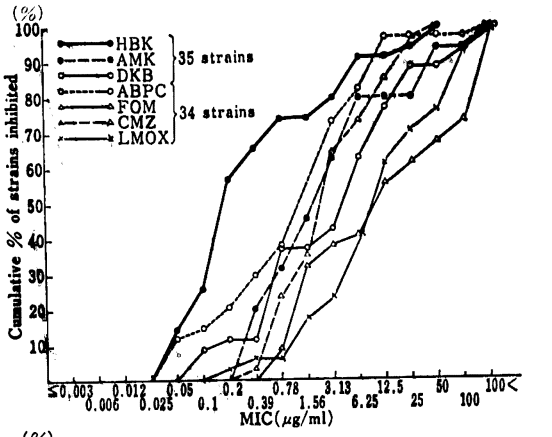


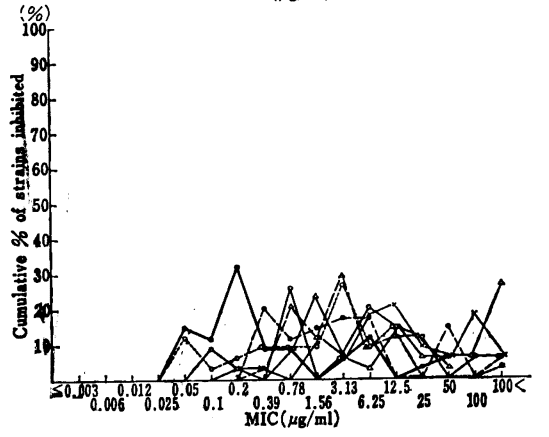
HBK の MIC 値は，1.56 μg/ml に peak を認めた。≧12.5 μg/ml の耐性菌を 2 株認めた。AMK，DKB と同等の抗菌力を示したが，耐性菌を前者で 3 株，後者で 11 株と多く認めた。

(9) その他の NF-GNR (45 株) (Fig. 10)

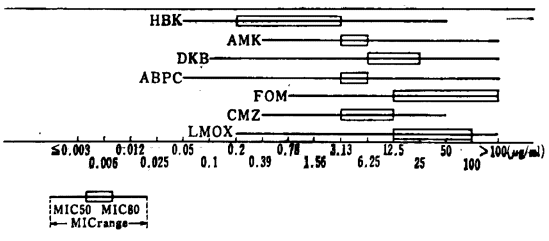
HBK の MIC 値は≦0.025～>100 μg/ml に広く分布

Fig. 12 *S. epidermidis* (34, 35 strains)





HBK			5	4	11	3	3		2	4		1	2			35
AMK						7	4	5	6	6			5		2	35
DKB				3	1		9		2	7	5	4		2	2	35
ABPC			4	1	2	3	3	3	9	3	5				1	34
FOM							3	8	2	1	5	2	2	2	9	34
CMZ						1	7	4	10	3	4	4	1			34
LMOX					1	1		4	2	6	7	3	2	6	2	34

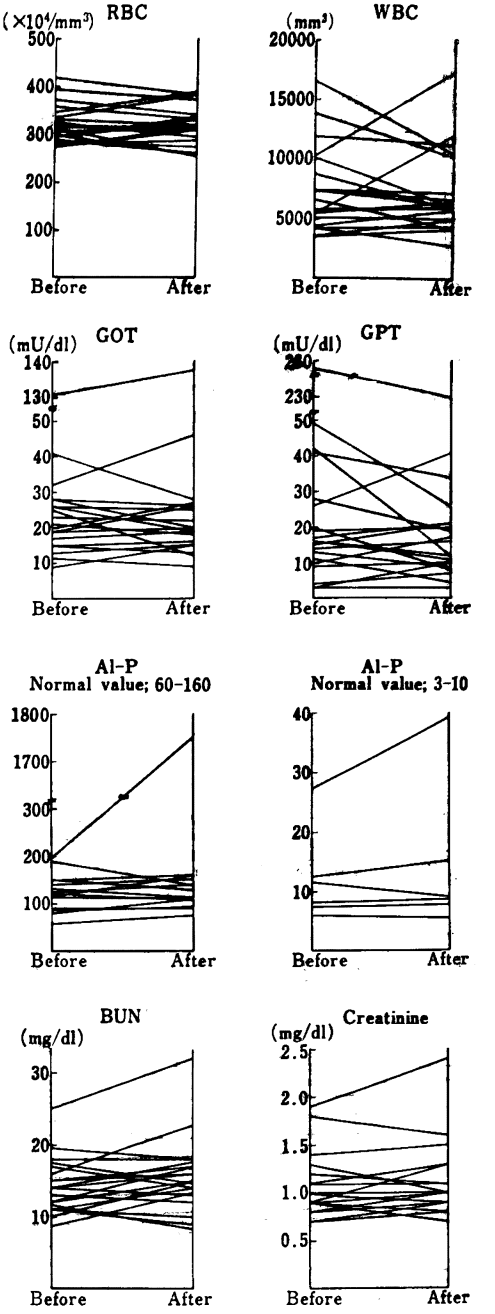


し，＞100 μg/ml に peak を認めた。HBK は AMK, DKB と同等の抗菌力を示した。

(10) *E. faecalis* (50 株) (Fig. 11)

HBK の MIC 値は 25 μg/ml に peak を認めた。HBK は ABPC よりも劣るが，DKB と同等で，AMK よりも優れた抗菌力を示した。

Fig. 13 Laboratory findings



(11) *S. epidermidis* (34～35 株) (Fig12)

HBK の MIC 値は，0.2 μg/ml に peak を認めた。今回の検討薬剤中，最も優れた抗菌力を示した。

以上の結果より，MIC_{50}, MIC_{80} 値について検討した。MIC_{50} 値でみると，HBK は *Enterobacter spp.* (0.2 μg/ml), *S. marcescens* (6.25 μg/ml), *S. epidermidis*

Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK

Case No.	Age Sex	Diagnosis / Underlying disease	UTI group	Treatment: Dose g×/day	Treatment: Route	Treatment: Duration (day)	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: Count	Bacteriuria: MIC	Evaluation: UTI	Evaluation: Dr.	Side effects	Remarks
1	72 M	CCC / BPH	G 1	75×2	IM	9	++ / ±	*E. cloacae* / –	10^5	3.13	Good	Excellent	(−)	(−)
2	73 M	CCC / Bladder tumor	G 1	75×2	IM	10	++ / + / −	*P. aeruginosa* / *S. marcescens* / *S. marcescens*	10^5 / 10^5 / 10^5	1.56 / 100	Good / Good	Good / Good	(−)	(−)
3	46 M	CCP / Lt. ureteral injury	G 1	100×1	IM	10	++ / + / −	*P. morganii* / – / *P. maltophilia*	10^6 / / 10^7	1.56 / / 50	Good / Good	Good / Good	(−)	(−)
4	73 M	CCC / BPH	G 1	50×2	IM	5	++ / ±	*K. pneumoniae* / –	$>10^5$	0.78	Good	Good	(−)	(−)
5	63 M	CCP / Rt. renal stone	G 1	50×2	IM	5	+ / ±	*K. pneumoniae* / –	10^7	0.78	Good	Excellent	(−)	(−)
6	74 M	CCC / BPH	G 2	50×2	IM	5	++ / ++	*S. marcescens* / *S. marcescens*	10^7 / 10^7	25 / 25	Poor	Poor	(−)	(−)
7	57 F	CCP / Rt. staghorn calculus	G 3	50×2	IM	5	+ / ++	*P. mirabilis* / –	10^4	0.78	Good	Good	(−)	(−)
8	67 M	CCC / Bladder tumor	G 4	75×2	IM	10	++ / ± / −	*E. coli* / – / –	10^5	1.56	Good / Excellent	Excellent / Excellent	(−)	(−)
9	58 M	CCC / Prostatic cancer	G 5	50×2	IM	5	++ / ++	*E. faecalis* / *S. marcescens* / *S. marcescens*	$10^3\downarrow$ / 10^7 / 10^4	200 / 25 / 25	Poor	Poor	(−)	(−)
10	24 F	CCP / Lt. Staghorn calculus	G 5	100×1	IM	5	++ / +	*P. pseudoalcaligenes* / *A. denitrificans* / *P. pseudoalcaligenes* / *A. denitrificans*	10^4 / 10^4 / 10^4 / 10^6	25 / >800 / 25 / >800	Poor	Poor	(−)	(−)

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK

Case No.	Age Sex	Diagnosis / Underlying disease	UTI group	Treatment: Dose g×/day	Treatment: Route	Treatment: Duration (day	Pyuria*	Bacteriuria*: Species	Bacteriuria*: Count	Bacteriuria*: MIC	Evaluation**: UTI	Evaluation**: Dr.	Side effects	Remarks
11	38 F	CCC / Bladder tumor	G 5	100×1	IM	10	++ / ++ / ++	*P. aeruginosa* / *E. cloacae*	10^7 / 10^6	1.56 / 0.78	Poor / Poor	Poor / Poor	(−)	(−)
								P. aeruginosa / *K. pneumoniae*	10^6 / 10^4	1.56 / 1.56				
								P. aeruginosa	10^4	1.56				
12	38 M	CCC / Urethral injury	G 5	50×3	IM	10	++ / ++ / ++	*P. vulgaris* / *C. freundii*	10^7 / 10^4	>800 / 0.78	Poor / Poor	Poor / Poor	(−)	(−)
								P. vulgaris	10^7	100				
								P. vulgaris / *S. marcescens*	10^5 / 10^6	100 / 200				
13	84 M	CCC / BPH	G 1	100×2	DI	5	## / −	*A. calcoaceticus* / −	10^6 / −	3.13 /	Excellent	Excellent	(−)	(−)
14	40 M	CCC / Urethral injury	G 1	100×2	DI	5	++ / +	*P. vulgaris* / −	10^4 / −	0.78 /	Good	Good	(−)	(−)
15	75 M	CCC / Urethral injury	G 1	100×2	DI	10	++ / + / +	*S. marcescens* / *S. marcescens* / *S. marcescens*	10^5 / 10^4 / 10^5	100 / 100 / 100	Poor / Poor	Poor / Poor	(−)	(−)
16	76 M	CCC / Prostatic cancer	G 1	100×2	DI	5	++ / ±	*P. cepacia* / *P. cepacia*	10^5 / 10^6	200 / 200	Poor	Good	(−)	(−)
17	55 F	CCP / Bilat. hydronephrosis	G 3	100×2	DI	5	## / −	*E. faecalis* / −	10^7 / −	50 /	Excellent	Excellent	(−)	(−)
18	68 F	CCP / Bilat. VUR	G 3	100×2	DI	10	± / − / −	*E. coli* / − / −	10^7 / − / −	0.78 / /	Good / Good	Good / Good	(−)	(−)
19	65 F	CCC / Neurogenic bladder	G 5	100×2	DI	5	++ / ±	*P. aeruginosa* / *E. faecalis* / *P. aeruginosa*	10^5 / 10^7	12.5 / 50 / 12.5	Poor	Fair	(−)	(−)
20	70 M	Acute pyelonephritis / BPH	G 6	100×2	DI	5	++ / −	*P. cepacia* / *E. faecalis* / *P. cepacia*	10^7 / 10^7	>800 / 50 / >800	Poor	Fair	(−)	(−)

* before / 5 days treat. / 10 days treat.

** 5 days treat. / 10 days treat.

Table 2 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I.
100-200 mg/day, 5 days treatment

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	3	5	10 (50%)
Decreased				(%)
Replaced		1		1 (5 %)
Unchanged	1	2	6	9 (45%)
Efficacy on pyuria	3 (15%)	6 (30%)	11 (55%)	

Excellent	2 (10%)	Overall effectiveness rate
Good	9 (45%)	11 / 20 (55%)
Poor	9 (45%)	

Table 3 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I. 100-200 mg/day, 10 days treatment

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (29%)
Decreased				(%)
Replaced	2			2 (29%)
Unchanged			3	3 (43%)
Efficacy on pyuria	3 (43%)	(%)	4 (57%)	Case total 7

Excellent	1 (14%)	Overall effectiveness rate	5 days result in same cases		
Good	3 (43%)	4 / 7 (57%)	Excellent	0	4 / 7
Poor	3 (43%)		Good	4 (57%)	(57%)
			Poor	3 (43%)	

Table 4 Overall clinical efficacy of HBK classified by type of infection 100-200 mg/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	9 (45%)	1	6	2	78 %
	G-2	1 (5%)			1	0 %
	G-3	3 (15%)	1	2		100 %
	G-4	1 (5%)		1		100 %
	Sub total	14 (70%)	2	9	3	79 %
Mixed infection	G-5	5 (25%)			5	0 %
	G-6	1 (5%)			1	0 %
	Sub total	6 (30%)			6	0 %
Total		20(100%)	2	9	9	55 %

Table 5 Overall clinical efficacy of HBK classified by type of infection 100-200 mg/day, 10 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	3 (43%)		2	1	67 %
	G-2	(%)				%
	G-3	1 (14%)		1		100 %
	G-4	1 (14%)	1			100 %
	Sub total	5 (71%)	1	3	1	80 %
Mixed infection	G-5	2 (29%)			2	0 %
	G-6	(%)				%
	Sub total	2 (29%)			2	0 %
Total		7 (100%)	1	3	3	57 %

Table 6 Bacteriological response to HBK in complicated UTI (5 days treatment)

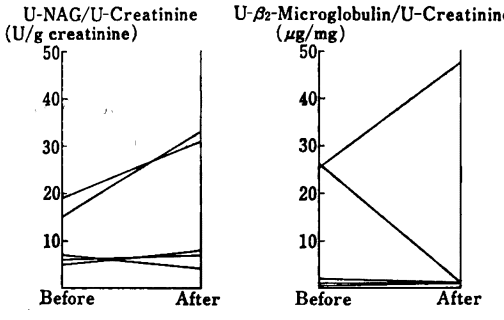
Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
E. coli	2	2 (100%)		
K. pneumoniae	2	2 (100%)		1
P. mirabilis	1	1 (100%)		
P. vulgaris	2	1 (50%)	1	
P. morganii	1	1 (100%)		
E. cloacae	2	2 (100%)		
C. freundii	1	1 (100%)		
S. marcescens	3	0 (0%)	3	1
P. aeruginosa	3	1 (33%)	2	
P. pseudoalcaligenes	1	0 (0%)	1	
A. denitrificans	1	0 (0%)	1	
P. cepacia	2	0 (0%)	2	
E. faecalis	4	4 (100%)		
A. calcoaceticus	1	1 (100%)		
Total	26	16 (62%)	10(38%)	2

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in HBK treatment (5 days treatment)

Isolates	MIC (μg/ml)				Inoculum size 10^6 cells/ml						Not done	Total
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
E. coli		1/1	1/1									2/2
K. pneumoniae		2/2										2/2
P. mirabilis		1/1										1/1
P. vulgaris		1/1							0/1			1/2
P. morganii			1/1									1/1
E. cloacae		1/1		1/1								2/2
C. freundii		1/1										1/1
S. marcescens							0/2		0/1			0/3
P. aeruginosa			1/2			0/1						1/3
P. pseudoalcaligenes							0/1					0/1
P. cepacia										0/2		0/2
A. denitrificans										0/1		0/1
A. calcoaceticus				1/1								1/1
E. faecalis								3/3		1/1		4/4
Total	(%)	7/7 (100%)	3/4 (75%)	2/2 (100%)	(%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)	3/3 (100%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)	(%)	16/26 (62%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Fig. 14 Laboratory findings



(0.2 μg/ml) に対して，検討薬剤中最も低い MIC 値を示した。また，*P. aeruginosa* (1.56 μg/ml) に対しては AMK と同等の，*P. aeruginosa* 以外の NF-GNR (6.25 μg/ml) に対しては DKB と同等の MIC 値を示した。次に MIC_{80} 値でみると，*Enterobacter spp.* (0.78 μg/ml)，*Citrobacter spp.* (1.56 μg/ml)，*S. marcescens* (12.5 μg/ml)，*S. epidermidis* (3.13 μg/ml) に対して検討薬剤中最も低い MIC 値を示した。また，*P. aeruginosa* (3.13 μg/ml) に対しては AMK と同等の，*E. faecalis* (25 μg/ml) に対しては ABPC と同等の MIC 値を示した。

2. 臨床的検討

各症例についての詳細を Table 1 に示した。本剤を投与した 20 例中，症例 1～12 の 12 例は筋肉内投与を行ない，症例 13 以下の 8 例は点滴静注を行なった症例である。

5 日間投与による全体の総合臨床効果は，Table 2 に示すように著効 2 例，有効 9 例であり，有効率は 55% であった。

次に 10 日間投与を行なった症例 7 例の総合臨床効果を Table 3 に示した。著効 1 例，有効 3 例であり，有効率は 57% であった。その同一症例における 5 日目の総合臨床効果を右下に示したが，有効率は同じく 57% であった。

UTI 病態群別にみた 5 日目の総合臨床効果を Table 4 に示した。有効率は第 1 群 78%，第 2 群 0%，第 3 群および第 4 群 100%，第 5 群および第 6 群 0% であった。したがって単独菌感染症全体では有効率 79% であったのに対し複数菌感染症では 0% と，不良な成績であった。10 日投与後の判定では，有効率は第 1 群 67%，第 3 群および第 4 群 100%，第 5 群 0% であった。やはり複雑菌感染症において不良な成績であった(Table 5)。

起炎菌として分離された 14 菌種 26 株に対する細菌学的効果を Table 6 に示した。*E. coli* 2 株，*K. pneumoniae* 2 株，*E. faecalis* 4 株，*E. cloacae* 2 株および *P. mirabilis*，*P. morganii*，*C. freundii*，*A. calcoaceticus* の各 1 株はすべて消失した。*P. vulgaris* では 2 株中 1 株，*P. aeruginosa* では 3 株中 1 株が消失し，菌消失率はそれぞれ 50%，33% であった。まとめると合計 26 株中 16 株が消失し，62% の消失率であった。

以上の成績を本剤の効果と MIC との関係において検討すると Table 7 のとおりである。5 日投与後に存続した菌は，*S. marcescens* 3 株，*P. aeruginosa*，*P. cepacia* 2 株，*P. vulgaris*，*P. pseudoalcaligenes*，*P. aeruginosa*

A. denitrificans 各1株の計10株である。全株 12.5 μg/ml 以上の MIC 値を示した耐性株であった。また，起炎菌 26 株中 13 株は MIC が 6.25 μg/ml 以下であり，残り 13 株は 12.5 μg/ml 以上であった。その細菌学的効果は前者では 92%，後者では 31% であった。

投与後出現菌は，*S. marcescens* 1株，*K. pneumoniae* 1株の計2株であった。

3. 副作用

本剤を投与した 20 例中，自他覚症状では本剤の副作用は認めなかった。本剤投与前後の臨床検査成績のうち，赤血球数 (RBC)，白血球数 (WBC)，GOT，GPT，Alkaliphosphatase，BUN，血中 Creatinine (S-Cr) について示した (Fig. 13)。また，尿中 *N*-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)，尿中 β_2-microglobulin を本剤の点滴静注を行なった症例のうち5例で測定し，それぞれ尿中 creatinine 比で示した (Fig. 14)。

症例 6, 9 で本剤投与後に白血球数増加が認められた。その原因については不明であるが，臨床経過から本剤によるものとは考えられなかった。症例5で本剤投与後に Alkaliphosphatase の上昇が認められたが，その翌日の再検にて正常であり，一過性の上昇と考えられた。また症例9において血中 creatinine の上昇が認められたが，本剤投与前から高値を示し，むしろ基礎疾患によるものと考えられた。尿中 NAG の尿中 creatinine 比は，2例で上昇傾向を示したが，投与終了後にはほぼ前値に復した。また，尿中 β_2-microglobulin の尿中 creatinine 比は1例で上昇傾向を示したが，投与終了後には同じく前値に復した。

III. 考　　案

（1） 抗菌力

HBK は，DKB の1位-NH_2 基に 4-amino-2-hydroxybutyryl (HABA) 基を導入することにより，アミノ配糖体不活化酵素に対して立体障害により抵抗性となる効果を示すとされる[3]。この結果，HBK は DKB が不活化をうけた AAD-(2″)，APH-(3′)，AAC-(6′)-Ⅳ に対して安定であり，DKB の耐性菌に強い抗菌力を示すことが期待される。

また，HBK はグラム陽性菌では GM とほぼ同等，AMK よりは優れた抗菌力を示し，*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しては GM や AMK 同様強い抗菌力を示すとされている。

我々の尿路感染症分離の教室保存株に対する基礎的検討では，HBK は今回検討した全菌種において AMK，DKB と同等かそれ以上の抗菌力を示した。特に，*S. marcescens*, *P. aeruginosa* 以外の NF-GNR, *E. faecalis* に対しては MIC_{50} で 6.25 μg/ml と高値を示したが，他の菌種と同様に AMK，DKB と同等かそれ以上の抗菌力を示した。

また，*K. pneumoniae*，*P. mirabilis*，Indole (+) *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* において，DKB 耐性菌に対して明らかな抗菌力の増強が認められた。従って HBK は，DKB 耐性菌に対する臨床効果が期待されると共に，広い抗菌スペクトラムを有することから尿路感染症に対する臨床効果が期待し得る薬剤と考えられた。

（2） 臨床的検討

今回の総合臨床効果は，5日間投与後において有効率 55% であった。これは第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤シンポジウム[1]において発表された全国集計の複雑性尿路感染症の有効率 49% にくらべ優れた結果であった。今回の検討では感染症治療における抗菌剤の投与期間についての検討として 10 日間投与後の判定も行なった。10 日間投与後の有効率は 57% であり，5日間投与後の有効率より優れていた。しかし，同一症例の 5 日間投与後の有効率は同じであり，10 日間投与の効果はみられなかった。

UTI 病態群別にみると，単独菌感染症で有効率 79% であったが，複数菌感染症では 0% と不良な成績であった。全国集計における成績でも，有効率は第5群 25%，第6群 57% で単独菌感染症より劣る成績であった。また，カテーテル留置例に対しては，今回の検討では 14 例中著効1例，有効6例で有効率は 50% とやや劣る成績であった。

細菌学的効果では，グラム陽性および陰性菌を含め菌消失率は 62% であり，全国集計（グラム陽性菌 65%，グラム陰性菌 63%）とほぼ同等の成績であった。*S. marcescens* に対し3株中1株も消失を認めなかったが，うち2株はカテーテル留置例であった。*P. aeruginosa* に対しては3株中1株が消失し，有効率 33% であったが，残りの2株はやはりカテーテル留置例であった。*E. faecalis* に対しては4株中全株が消失したことは注目された。

副作用に関しては，本剤投与により自他覚症状および血液検査では異常は認めなかった。尿中 NAG，β_2-microglobulin に関しては，アミノ配糖体系抗生剤の投与時における近位尿細管障害の早期の指標としての意義が報告されている[4~6]。今回の検討では，尿中クレアチニン比において前者で2例，後者で1例において治療後に上昇を認めたが，投与中止後にはいずれも正常化した。

以上より，本剤は複雑性尿路感染症において副作用もなく安全に使用できる有用な薬剤であると考えられた。

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（2），HBK，佐賀，Chemotheraphy 32：256～260，1984
2) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第2版）。Chemotheraphy 28：324～341，1980
3) アミノ配糖体薬：上田泰編 1985，2～15 南江堂，東京
4) GIBEY R.; J. Dupond, D. ALBER, R. L. D. FLORIS & J. C. HENRY: Predictive value of urinary *N*-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP) and β_2-microglobulin in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. Clin. Chim. Acta. 116：25, 1981
5) CAMÍ J.; J. SEGURA, J. E. BONAS, I. GARCIA & L. DROBNIC: Evaluation of urinary elimination of *N*-acetyl-β-D-glucosaminidase in healthy volunteers treated with dibekacin or gentamicin. Antimicrobial Agents and Chemotheraphy. 21：1013, 1982
6) 広川尚之，成清卓二：アミノグリコシド系抗生物質投与患者における尿中 *N*-Acetyl-β-D-glucosaminidase 活性測定の意義。日腎誌 24：87，1982

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HBK IN URINARY TRACT INFECTION

NORIAKI TANAKA, YOSHIO TAKAGI, SATORU OKAYAMA, KAZUNORI OHNO, SHIGERU SAKAI and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director : Prof. Y. KUMAMOTO)

The new antibacterial agent, HBK was studied experimentally and clinically.

The results were as follows :

1) Antibacterial activity

E. coli, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, Indole(+) *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. *P. aeruginosa* and *S. epidermidis* were sensitive but, *S. marcescens*, *E. faecalis* and NF-GNR (except *P. aeruginosa*) were resistant to HBK.

HBK displays marked antibacterial activity against DKB-resistant bacteria, which were *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*.

2) Clinical Effects

Twenty patients with chronic complicated urinary tract infection were trated with HBK. Clinical response was excellent in 2, good in 9, poor in 9, and therefore the overall effectiveness rate was 55% (5 days treatment, 100-200 mg/day)

3) Side effects

No subjective and objective adverse effect was seen in any cases and clinical laboratory test showed transient elevation of U-NAG/U-Creatinine in 2 cases and U-β_2-Microglobulin/U-Creatinine in one case.