

泌尿器科領域の感染症における HBK の臨床的検討

石川 博通・小磯 謙吉
筑波大学臨床医学系泌尿器科

菊池 孝治・鶴田 敦
日立総合病院泌尿器科

根本 真一
茨城県立中央病院泌尿器科

武島 仁
筑波学園病院泌尿器科

新アミノ配糖体抗生剤 HBK の臨床的検討を行なった。

泌尿器科領域感染症 18 例に本剤 1 日 200 mg を分 2 で点滴静注し 2~7 日間投与した。

18 例中 7 例が UTI 薬効評価基準で評価でき、総合臨床効果は著効 2 例、有効 2 例、無効 3 例であり有効率 57% であった。

副作用は、18 例中に 1 例も認められなかった。臨床検査値では、肝機能検査値の変動を 3 例に認めた。

HBK は微生物化学研究所の梅沢博士らによって合成され¹⁾、明治製菓株式会社で開発されたアミノ配糖体抗生物質である。われわれは本剤について泌尿器科領域の感染症における臨床的検討を行なったので報告する。

I. 臨床的検討

対象は 1984 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間の筑波大学病院および関連病院における泌尿器科入院患者 18 名である。性別は男性 13 名、女性 5 名であり、年齢は 19~86 歳 (平均 59.4 歳) におよんだ。感染症の内訳は、慢性複雑性腎盂腎炎 9 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例、急性複雑性腎盂腎炎 2 例、副睾丸炎 2 例および前立腺炎 1 例であった。

本剤の投与は、1 日 200 mg を朝夕 2 回に分けてソリタ T₁、ソリタ T₂、フィジオゾールおよび生理食塩液 100~500 ml に溶解し、1~2 時間かけて点滴静注により行なった。

主治医判定による薬効評価では、著効 3 例、有効 10 例、やや有効 5 例であり (有効率 72%)、全例に効果が認められた (Table 1)。

18 例中 UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に従って判定しえたものは 7 例であり、総合臨床効果は、著効 2 例、有効 2 例、無効 3 例であった (有効率 57%) (Table 2)。

UTI 群別効果では、単独菌感染群の 5 例中 4 例が有効であり (有効率 80%)、複数菌感染群の 2 例はともに無効であった (Table 3)。

本剤投与前検出菌は 8 株で、*S. marcescens* が 3 株、*P. aeruginosa*、*E. faecalis* がそれぞれ 2 株、*K. pneumoniae*、*P. rettgeri* がそれぞれ 1 株であった。菌消失率は全体で 67% であり、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*P. rettgeri* はいずれも消失したが、*S. marcescens* は 3 株中 1 株が存続、*P. aeruginosa* は 2 株とも存続であった。また消失した 2 株の *S. marcescens* に対する HBK の MIC はそれぞれ 12.5 μ g/ml、3.13 μ g/ml であり、*K. pneumoniae* に対する MIC は 0.78 μ g/ml であった (Table 4)。

自覚的副作用は 18 例中に全く認められなかったが、臨床検査では症例 4、12、17 の 3 例に GOT、GPT、 γ GTP 等、肝機能検査値の軽度上昇を認めた。また症例 14 の γ GTP、症例 8 および 11 の LDH、症例 13 の BUN にも軽度の上昇が認められた (Table 5)。

II. 考 按

HBK の化学構造式は、Fig. 1 に示されるように 1-N [(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]dibekacin である。HBK はアミノ配糖体抗生物質不活性化酵素に対し安定であるため、Gentamicin (GM)、Tobramycin (TOB)、Amikacin (AMK) 等の耐性菌の一部に強い抗菌力があるとされている。すなわち *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しては、GM や AMK と同様の強い抗菌力を示し、とくにこれらの耐性菌にも抗菌力があるといわれている¹⁾。

Table 1-1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with HBK
(Intravenous drip infusion)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Evaluation		Side effects
					Dose (mg \times /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)		UTI	Dr.	
1	82	F	A.C.P. Bladder tumor	G-1	100 \times 2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	—
2	86	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-1	100 \times 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78	Moderate	Fair	—
3	49	M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-3	100 \times 2	6	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Good	—
4	68	F	C.C.P. Ureterostenosis	G-3	100 \times 2	5	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	3.13	Excellent	Excellent	GOT ↑ 29→41 GPT ↑ 28→47
5	83	M	C.C.C. Bladder calculus	G-4	100 \times 2	5	+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁵ †	—	Moderate	Good	—
6	69	M	C.C.P. Bladder tumor	G-5	100 \times 2	5	±	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ † 10 ⁴ † 10 ⁵ †	—	Poor	Good	—
7	74	F	C.C.P. Uterus cancer Ureterocystostomy	G-5	100 \times 2	4.5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Good	—

* Before treatment

* After treatment

Table 1-2 Clinical summary of U.T.I. cases treated with HBK
(Intravenous drip infusion)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
					Dose (mg X/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.	
8	83	M	A.C.P. B.P.H.		100 X 2	2	# +	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴			Good	-
9	19	F	C.C.P. V.U.R.		100 X 2	6	# ±	(-) (-)				Good	-
10	34	M	C.C.P. Renal calculus Hydronephrosis		100 X 2	5	- -	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵	0.2		Fair	-
11	45	M	C.C.P. Ureterostenosis		100 X 2	5	± -	(-) <i>E. faecalis</i>				Good	-
12	54	M	C.C.P. Bladder tumor		100 X 2	5	# #	<i>P. maltophilia</i> <i>C. albicans</i> <i>Trichosporon</i> <i>C. albicans</i> <i>Tricosporon</i>	10 ⁴ few 10 ⁴ few			Fair	GPT ↑ 40 → 62 → 36 Al-P ↑ 9.2 → 19.5 → 13.1 γ-GTP ↑ 72 → 156 → 68 LAP ↑ 378 → 652 → 451
13	79	M	C.C.P. Prostatic cancer		100 X 2	5	- #	(-) (-)				Fair	=
14	58	F	C.C.C. Renal cancer		100 X 2	5	- -	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> (-)	10 ⁴ 10 ⁴			Good	-

* Before treatment
After treatment

Table 1-3 Clinical summary of U.T.I. cases treated with HBK
(Intravenous drip infusion)

Case No.	Age	sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
					Dose (mg X/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.	
15	65	M	C.C.C Neurogenic bladder		100 X 2	7	+	(-)				Good	-
16	56	M	Prostatitis B.P.H. Prostatic calculus		100 X 2	5	+	(-)				Fair	-
17	31	M	Epididymitis (-)		100 X 2	6	+	(-)				Good	GOT ↑ 24→50 GPT ↑ 31→203 Al-P ↑ 184→395
18	35	M	Epididymitis (-)		100 X 2	5	+	E. coli	10 ⁴			Excellent	-

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of H B K in complicated U.T.I.

		Pyuria			Efficacy of bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria					
Eliminated		2		1	3 (43%)
Decreased					
Replaced			1		1 (14%)
Unchanged		2		1	3 (43%)
Efficacy on pyuria		4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)	Case total 7
		Excellent	2 (29%)	Overall effectiveness rate 4/7 (57%)	
		Moderate	2		
		Poor (or Failed)	3		

Table 3 Overall clinical efficacy of classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (29%)	1	1		2/2 (100%)
	2 nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3 rd group (Upper U.T.I.)	2 (29%)	1		1	1/2 (50%)
	4 th group (Lower U.T.I.)	1 (14%)		1		1/1 (100%)
	Sub total	5 (71%)	2	2	1	4/5 (80%)
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (29%)			2	0/2 (0%)
	6 th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	2 (29%)	0	0	2	0/2 (0%)
Total		7	2	2	3	4/7 (57%)

Table 4 Bacteriological response to H B K

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100)	
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
Total	9	6 (67)	3

Table 5 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plt ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (IUorKAU)	γ -GTP (mU/ml)	LDH (U)	LAP (U)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	311	10.1	30.2	33.6	21	13	147	26	166		22	1.4
	A	289	9.5	28.1	22.2	21	12	123	24	143		25	1.4
2	B	333	10.8	32.6	13.8	24	7	103	34	180		19	1.0
	A	308	10.6	31.4	15.3	24	12	89	30	144		17	1.1
3	B	252	8.1	24.1		12	10	8.3*				8.1	0.3
	A	306	10.0	29.4		10	7	7.6*				11.4	1.5
4	B	400	12.9	39.5	16.0	29	28	94	105	174		13	0.9
	A	363	12.4	36.4	17.3	41	47	86	94	192		13	1.0
5	B	475	15.7	45.9		13	4	5.9*				23.7	1.2
	A	432	14.1	42.3		13	9	5.0*				17.8	0.9
6	B	293	9.1	26.5	23.9	8	2	4.6	13	318	168	14.6	1.1
	A	313	9.5	28.8	27.2	10	7	4.6	10	296	135	11.3	0.8
8	B	309	10.5	30.3	17.4	28	11	4.4*	11	384	145	24	1.2
	A	307	10.2	29.5	19.9	26	10	4.4*	15	837	122	9	0.9
9	B	411	12.0	36	37.0	12	28	146		193	146	6.6	0.7
	A	436	14.6	42	17.1	25	25	227		260		12.1	0.8
10	B	477	15.9	45	25.5	26	36	314		260		13.0	1.0
	A	356	11.9	34	17.2	51	40	249		290		10.3	0.6
11	B	403	13.4	39	19.3	54	56	271		469		13.7	0.9
	A	433	12.4	36.6	31.9	57	40	9.2*	72	398	378	24	2.4
12	B	458	13.2	38.7	60.4	24	62	19.5*	156	268	652	21	1.9
	A	411	11.4	34.6		51	23	8.0*				14.7	1.6
13	B	348	9.7	29.5		12	6	6.6*				34.8	0.6
	A	307	10.0	29.7	22.3	18	16	24.0*	142	208	345	13.4	1.5
14	B	282	9.4	27.7	19.4	26	14	21.2*	186	235	336	13.3	1.3
	A	306	9.4	28.3		7	3	3.7*				39.4	0.5
15	B	264	8.2	24.4		7	3	3.7*				11.5	0.5
	A	413	13.9	39.6	18.6	14	11	138		333	100	11.3	0.6
17	B	452	13.7	38.8	27.2	24	31	184		338		8.7	0.9
	A	487	14.8	42.3	37.8	50	203	395		312		9.7	0.8
18	B	447	13.9	41.8		11	8	7.2*	8	347	173	12	1.1
	A	441	13.5	38.9		12	25	7.2*	22	192	202	17	1.2

* KAU B: before A: after

泌尿器科領域の感染症についてみると、主治医判定による有効率は新薬シンポジウムの筋注の成績では¹⁾、1日100~150mg投与が大半であるが、61%であるのに対し、われわれの成績では72%と高率であった。またUTI薬効評価基準によって判定した場合の有効率は新薬シンポジウムの49%に対し、われわれの成績では57%と比較的良好であった。これは今回対象とした症例が全例1日200mg投与であったことに関係があるかもしれない。

UTI群別有効率は、新薬シンポジウムでは¹⁾、第3群(79%)、第4群(72%)で良好であり、第2群(28%)、第5群(25%)では不良であった。われわれの成績では症例数も少ないが第1群、第4群が良好で、第5群では不良であった。これらの結果から、本剤は第2群を除く単独菌感染例で高い有効性を示すものの、複数菌感染例では他の抗菌剤と同様有効率の低下がみられた。

菌種別消失率を、新薬シンポジウムの成績¹⁾からみると、消失率の高い菌種は、*Staphylococcus* (81%)および*Klebsiella* (95%)であり、逆に不良なものは、*Serratia* (47%)および*P. aeruginosa* (48%)であった。われわれの成績では、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*P. rettgeri*は全株消失したが、*Serratia*では3株中1株が、*P. aeruginosa*では2株とも存続と、新薬シンポジウムに類似し

た成績であった。4株にMICの測定を行ったが、少数例であるので治療効果との関係については論ずることはできなかった。

HBKの副作用は、われわれの症例ではまったく認められず、新薬シンポジウムでも¹⁾683例中7例(1.0%)にみられたにすぎなかった。また基礎的検討で、腎毒性はDKBよりも少なく¹⁾、聴器毒性もAMKよりも少ないことが証明されている²⁾。また臨床検査成績では3例において認められた肝機能検査値の変動も軽微であり、その他の症例の γ GTP、LDH、BUNの変動も原疾患または一般状態の変化によるものと考えられた。

新薬シンポジウムでの成績ならびに今回HBKを使用した経験からHBKは、泌尿器科領域の感染症、とくに複雑性尿路感染症に対して、抗菌力および安全性の両面からみて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總會新薬シンポジウム(2)HBK. 佐賀, 1983
- 2) 大越正秋. 他: UTI薬効評価基準(第2版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 佐藤洋子, 安斎友博, 大内 仁, 仲由武實: 新アミノ配糖体抗菌剤, Habekacinの聴器毒性に関する実験的研究. *Ear Research* 15: 278~283, 1984.

A CLINICAL STUDY ON HBK IN UROLOGICAL INFECTIONS

HIROMICHI ISHIKAWA and KENKICHI KOISO

Department of Urology,
Institute of Clinical Medicine,
University of Tsukuba

KOJI KIKUCHI and ATSUSHI TSURUTA

department of Urology,
Hitachi General Hospital

SHINICHI NEMOTO

Department of Urology,
Ibaraki Prefectural Central Hospital

HITOSHI TAKESHIMA

Department of Urology,
Tsukuba-Gakuen Hospital

HBK, a new aminoglycoside antibiotic, was studied clinically. One hundred mg of HBK were given to 18 patients with urological infection twice a day by drip infusion.

Seven of 18 patients were evaluated according to the UTI Committee criteria for clinical evaluation in complicated U. T. I.

Four of 7 patients showed excellent or good response.

No side effects were seen in all 18 patients.

As for laboratory findings, there were 3 cases with slight liver dysfunction after the treatment of HBK.