

泌尿器科領域における HBK の基礎的臨床的検討

岡田 敬司・中島 登・川嶋 敏文・宮北 英司
西沢 和亮・白水 幹・長田 恵弘・村上 泰秀*
勝岡 洋治・木下 英親・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

(*現清水市立清水総合病院泌尿器科)

HBK は他の AG_B 耐性菌にも有効な薬剤として開発された。本剤に対し、基礎的検討として健康成人志願者 4 名に AMK との間で各 100 mg 1 回筋注による方法で吸収排泄試験を行なった。最高血中濃度は本剤で投与 15 分後に 9.00 μg/ml, AMK では 30 分後に 6.71 μg/ml, T_{1/2} は各々 2.09 時間, 1.44 時間であった。

尿中回収率は 24 時間までで各々 74.6%, 84.3% であったが、両剤とも 4 時間までに半分以上排泄された。

臨床的検討として 18 例の慢性複雑性尿路感染症とその他の感染症 3 例に本剤 100~200 mg を 5~7 日筋注もしくは 1 時間点滴静注で投与した。UTI 薬効評価基準に合う 12 例では著効 1, 有効 3, 無効 8 で 33% の有効率であり、細菌学的効果は 19 株中 11 株が消失し 58% の消失率であった。12 例中複数菌感染が 6 例と多く、このうち 5 例が無効であったことが有効率を下げた原因と考えられた。

急性前立腺炎, 急性単純性腎盂腎炎, 急性副睾丸炎各 1 例はいずれも主治医判定で著効と判定された。

副作用を認めた症例はなく、臨床検査値で、S-GOT, S-GPT 上昇が 1 例, S-GOT, S-GPT, AI-P 上昇が 1 例に認められたが軽度のものであった。

以上のことから本剤は比較的安全性の高い AG_B であり、中等度までの泌尿器科領域感染症には有用と考えられた。

HBK は本邦で開発された新しいアミノ配糖体抗生物質 (AG_B) で、1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する Fig. 1 のような構造を有する dibekacin (DKB) 誘導体であり、遊離塩基としての分子量は 552.624 である¹⁾。

本剤の特徴は gentamicin (GM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), DKB などが不活化される種々の AGs 不活化酵素に不活化されず、あるいは親和性が弱く、これら AGs 耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すことである。本剤を使用する機会を得たので、健康成人 4 名に対する吸収排泄ならびに泌尿器科領域感染症 21 例に対する本剤の有効性、安全性、有用性を検討し、若干の考察を加えた。

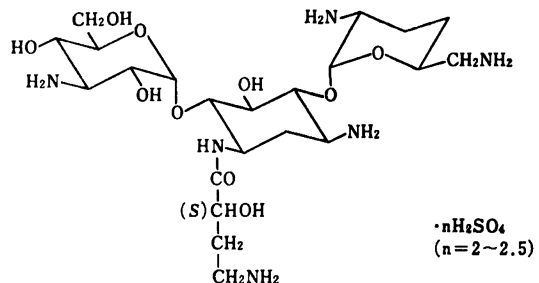
I. 方 法

1. 吸収排泄試験

男子健康成人志願者 4 名 (体重 56, 57, 65, 69 kg, 平均 62 kg) に対し、本剤と AMK をクロスオーバー法で 100 mg ずつ筋肉 (臀部) 内投与し、十分に注射部位

をもんだ。

薬剤投与前, 投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に採血し、血清に分離し *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カッブ法で濃度を測定した。



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

Fig. 1 Chemical structure of HBK

Table 1 Serum levels of HBK in healthy volunteers by cross over (n=4)
(100mg, I.M.)

Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								
	1/4	1/2	1	2	3	6	8	12	24 hr.
A	10.40	9.25	7.81	4.62	2.58	1.35	0.73	0.17	Tr.
B	8.36	7.46	6.02	4.46	2.40	1.05	0.35	0	0
C	8.89	7.50	5.93	4.54	2.89	1.27	0.57	0.17	Tr.
D	8.34	7.49	4.86	4.34	2.47	1.30	0.62	0.20	0
Mean	9.00	7.93	6.16	4.49	2.59	1.24	0.57	0.14	0
\pm S.E.	0.48	0.44	0.61	0.06	0.11	0.07	0.08	0.05	—

(Bioassay)

Table 2 Serum levels of AMK in healthy volunteers by cross over (n=4)
(100mg, I.M.)

Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								
	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12	24 hr.
A	7.94	8.16	6.77	4.58	1.69	0.81	0.34	0.30	0.17
B	6.88	7.42	5.68	3.23	1.25	0.63	0.18	0.17	0.17
C	4.74	5.92	4.73	3.12	1.33	0.63	Tr.	Tr.	Tr.
D	4.21	5.32	4.20	2.50	0.94	0.39	0	0	0
Mean	5.94	6.71	5.35	3.36	1.30	0.62	0.13	0.12	0.09
\pm S.E.	0.88	0.66	0.57	0.44	0.15	0.09	0.08	0.07	0.05

(Bioassay)

尿中濃度は投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間までの各著尿の一部を検体とし、血清と同様の方法で濃度を測定した。

濃度測定に用いた培地は Mycin Assay Agar (pH 7.8~8.0) で、血清は Moni-Trol I: 0.1 M phosphate buffer (pH 8.0) を 1:1 (v/v) に配合したもので稀釈し、尿は 0.1 M phosphate buffer (pH 8.0) で稀釈した。

本剤も AMK の場合もまったく同一の測定法により行なった。

2. 臨床的検討

昭和 55 年 11 月から昭和 59 年 10 月までの入院患者に本剤を投与した。

本剤 50~100 mg を 1 日 2 回 15 症例に筋注で 5~7 日間投与し、他の 6 例については 100 mg を 1 日 2 回 5 日間 1 時間点滴静注で投与した。溶解液は生理食塩液 100 ml ないし 250 ml を用いた。

全 21 例の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 6 例、慢性複雑性膀胱炎 12 例、急性腎盂腎炎、急性前立腺炎、急性副

睾丸炎、各 1 例である。

これら 21 例について臨床効果、細菌学的検討、副作用および臨床検査値の異常変動の有無、一部の患者では音叉による聴力検査を行なって安全性の有無を検討し

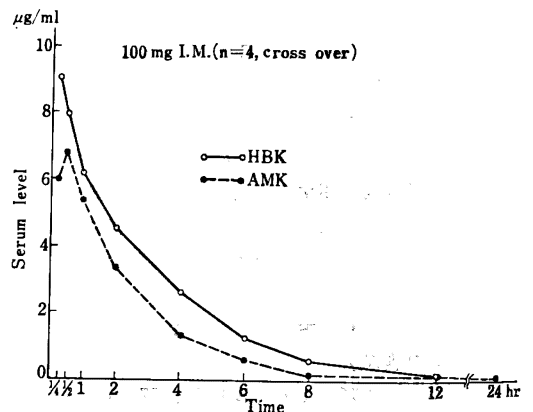


Fig. 2 Average serum level of HBK and AMK

Table 3 Urinary excretion of HBK in healthy volunteers by cross over (n = 4)
(100mg, I.M.)

Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24 hr.	
	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)
A	446.8	44.7	96.1	15.4	62.3	7.2	28.4	3.8	19.5	3.1	5.8	2.3	76.5	
B	604.6	45.4	167.1	17.5	65.0	8.8	12.1	3.3	4.0	2.2	2.1	1.1	78.3	
C	252.0	41.6	83.2	10.0	55.5	8.0	17.9	4.3	6.4	2.7	3.1	1.4	68.0	
D	318.4	41.4	101.5	18.3	32.7	7.5	8.4	3.4	7.9	3.8	2.7	1.0	75.4	
Mean	405.5	43.3	112.0	15.3	53.9	7.9	16.7	3.7	9.5	3.0	3.4	1.5	74.6	
\pm S.E.	77.7	1.0	18.8	1.9	7.4	0.3	4.4	0.2	3.4	0.3	0.8	0.3	2.3	

(Bioassay)

Table 4 Urinary excretion of AMK in healthy volunteers by cross over (n = 4)
(100mg, I.M.)

Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24 hr.	
	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery rate (%)
A	899.9	54.0	336.0	25.2	112.3	10.7	37.5	4.7	3.7	2.6	3.2	1.7	98.9	
B	663.9	53.1	199.2	18.9	100.3	9.0	36.1	3.6	9.6	2.4	3.1	0.7	87.7	
C	169.4	42.4	122.2	17.7	74.3	8.5	37.1	3.3	5.0	3.2	3.1	1.0	76.1	
D	480.9	40.9	282.8	18.4	126.2	8.2	41.0	3.5	13.8	2.4	4.8	1.2	74.6	
Mean	553.5	47.6	235.1	20.1	103.3	9.1	37.9	3.8	8.0	2.7	3.6	1.2	84.3	
\pm S.E.	154.1	3.5	47.0	1.7	11.0	0.6	1.1	0.3	2.3	0.2	0.4	0.2	5.7	

(Bioassay)

た。臨床効果については、UTI 薬効評価基準^{1,2)}に適合するものではそれに従い、それ以外のものでは主治医判定によった。

II. 結 果

1. 吸収排泄試験

最高血中濃度は HBK で筋注後 15 分で 9.00 $\mu\text{g/ml}$, AMK で筋注後 30 分で 6.71 $\mu\text{g/ml}$ であった。各健康成人志願者の経時的血中濃度と各々の平均値を Table 1, 2 に示した。投与後 6 時間でも HBK では 1.24 $\mu\text{g/ml}$, AMK では 0.62 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した。

血中濃度推移の平均値を図に示したのが Fig. 2 である。

尿中濃度変化および尿中回収率を両薬剤について示したのが Table 3, 4 である。24 時間までの尿中回収率は HBK で 74.6%, AMK で 84.3% であった。

両薬剤とも 4 時間までで 60% 前後が尿中に回収されている。

これを図示したものが Fig. 3 である。

以上のデータから薬動学的パラメーターを求めた結果を Table 5, 6 に示した。

血中半減時間は HBK で 2.09 時間, AMK で 1.44

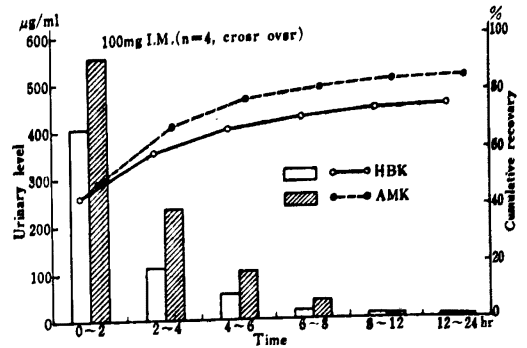


Fig. 3 Average urinary recovery and level of HBK and AMK

時間であった。C_{max} は各々 9.19 $\mu\text{g/ml}$, 6.61 $\mu\text{g/ml}$ と HBK の方が高い値を示した。

HBK および AMK 投与前後における各健康成人志願者についての臨床検査値の異常は認められず、また自覚的副作用もなかった。

2. 臨床的検討

本剤投与症例 21 例について、投与量、投与日数、起炎菌、膿尿、効果判定などについて Table 7, 8 に示し

Table 5 Pharmacokinetic parameters of HBK in healthy volunteers by cross over (n=4) (100mg, I.M.)

Case	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l)	Cl (l)	T max (hr)	C max (μg/ml)	T 1/2 (hr)	AUC (hr · μg/ml)
A	73.57	0.38	8.93	3.39	0.07	10.90	1.82	29.46
B	75.31	0.34	11.21	3.84	0.07	8.71	2.02	26.00
C	186.85	0.30	10.10	3.34	0.03	8.92	2.31	29.98
D	87.96	0.31	11.89	3.72	0.06	8.24	2.22	26.91
Mean	105.92	0.33	10.53	3.57	0.06	9.19	2.09	28.09
±S.E.	27.17	0.02	0.65	0.12	0.01	0.59	0.11	0.97

Table 6 Pharmacokinetic parameters of AMK in healthy volunteers by cross over (n=4) (100mg, I.M.)

Case	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (l)	Cl (l)	T max (hr)	C max (μg/ml)	T 1/2 (hr)	AUC (hr · μg/ml)
A	7.89	0.43	10.13	4.36	0.39	8.35	1.61	22.92
B	7.05	0.54	10.97	5.87	0.40	7.37	1.29	17.03
C	5.34	0.45	14.13	6.30	0.51	5.65	1.55	15.86
D	4.85	0.54	14.95	8.05	0.51	5.08	1.29	12.43
Mean	6.28	0.49	12.55	6.15	0.45	6.61	1.44	17.06
±S.E.	0.71	0.03	1.18	0.76	0.03	0.76	0.08	2.18

Table 7-1 Clinical cases treated with HBK
(1) Complicated U.T.I.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Count /ml	Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose mg X/day (Route)	Duration (days)		Species	U.T.I.		Dr.			
1	84	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	50 X 2 (I.M.)	5	#	P. aeruginosa Group B Streptococci	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Poor	(-)	(-)	
														100 X 2 (I.M.)
3	74	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-4	100 X 2 (I.M.)	5	±	Alcaligenes sp. Enterococci	10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)	(-)	
														4
5	68	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-4	100 X 2 (I.M.)	5	±	S. marcescens S. marcescens Enterococci	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)	(-)	
														6
7	56	F	C.C.P. Ureterovaginal fistula	G-3	75 X 2 (I.M.)	7	+	K. pneumoniae (-)	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	(-)	
														8

* Before treatment
After treatment

Table 7-2 Clinical cases treated with HBK
 (1) Complicated U.T. I.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose mg × /day (Route)	Duration (days)		Species	Count /ml	U.T.I.	Dr.		
9	73	M	C.C.C. B.P.H.		75 × 2 (I.M.)	5	± —	(—) (—)			Unknown	(—) (—)	(—)
10	21	F	C.C.P. V.U.R.		75 × 2 (I.M.)	5	+ ±	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸ 10 ⁸		Unknown	(—) (—)	(—)
11	84	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-4	100 × 2 (I.M.)	5	+ +	<i>Enterococci</i> <i>Enterococci</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	(—) (—)	(—)
12	49	M	C.C.P. Ureteral calculus		100 × 2 (I.M.)	5	+ +	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococci</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶		Good	(—) (—)	(—)
13	81	M	C.C.P. Urethral stricture		100 × 2 (I.M.)	5	± —	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococci</i>	10 ⁷ 10 ⁷		Poor	(—) (—)	(—)
14	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	100 × 2 (D.I.)	5	## +	<i>S. epidermidis</i> <i>P. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷	Moderate	Good	(—) (—)	(—)
15	67	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-4	100 × 2 (D.I.)	5	+ +	<i>P. mirabilis</i> (—)	10 ⁷	Moderate	Good	(—) (—)	(—)
16	72	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-5	100 × 2 (D.I.)	5	+ +	<i>E. cloacae</i> <i>Enterococci</i> <i>Enterococci</i> sp. <i>C. difficile</i> sp. <i>α-Streptococci</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	(—) (—)	(—)

 * Before treatment
 * After treatment

Table 7-3 Clinical cases treated with HBK
(1) Complicated U.T.I.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose mg×/day (Route)	Duration (days)		Species	Count /ml	U.T.I.	Dr.		
17	73	M	C.C.C. B.P.H.		100×2 (D. I.)	5	+	(-) <i>Enterococci</i>	10 ⁶		Unknown	(-)	(-)
18	59	M	C.C.P. Renal ca.		100×2 (D. I.)	5	+	<i>Corynebacterium sp.</i> (-)	10 ⁶		Fair	(-)	(-)

* Before treatment
After treatment
C.C.C.: Chronic complicated cystitis
C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy
V.U.R.: Vesicoureteral reflux

Table 8 Clinical cases treated with HBK
(2) Uncomplicated U.T.I.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose mg×/day (Route)	Duration (days)	Symptoms* (fever)	Bacteriuria*		Count /ml	Evaluation	Side effects	Remarks
							Species	Species				
19	56	M	Acute prostatitis	50×2 (I. M.)	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococci</i> (-)		10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	Excellent	(-)	(-)
20	49	M	A.U.P.	100×2 (I. M.)	5	+	<i>K. oxytoca</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococci</i> <i>Corynebacterium sp.</i> (-)		10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	Excellent	(-)	S-GOT 29→48 S-GPT 40→119 ALPase 103→239
21	52	M	Acute epididymitis	100×2 (D. I.)	6	##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>		10 ⁷ 10 ⁶	Excellent	(-)	(-)

* Before treatment
After treatment
A.U.P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 9 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I.




Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		2	3 (25%)
Decreased				(%)
Replaced		1	1	2 (17%)
Unchanged	1		6	7 (58%)
Efficacy on pyuria	2 (17%)	1 (8%)	9 (75%)	Case total 12
 Excellent		1 (8%)	Overall effectiveness rate 4/12 (33%)	
 Moderate		3		
 Poor (or Failed)		8		

Table 10 Overall clinical efficacy of HBK 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)	1 (8%)		1		1/1 (100%)
	2 nd group (Post prostatectomy)	(%)				/ (%)
	3 rd group (Upper U.T.I.)	1 (8%)	1			1/1 (100%)
	4 th group (Lower U.T.I.)	4 (33%)		1	3	1/4 (25%)
	Sub total	6 (50%)	1	2	3	3/6 (50%)
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	3 (25%)			3	0/3 (0%)
	6 th group (No catheter indwelt)	3 (25%)		1	2	1/3 (33%)
	Sub total	6 (50%)	0	1	5	1/6 (17%)
Total		12	1	3	8	4/12 (33%)

た。18例が慢性複雑性尿路感染症で、このうちUTI薬効評価基準に適合する12例は同基準で判定した。その結果を示したのがTable 9である。著効1, 有効3, 無効8例で有効率は33%となった。

症例が少ないがこれらをUTI群別に分けて示したのがTable 10である。単独菌感染では6例中3例50%の有効率であったが、複数菌感染では6例中1例, 17%の有効率であった。

細菌学的効果を見たものがTable 11である。

Enterococcus 4株全てと *P. aeruginosa* 3株中2株の

存続が目立つが、19株中11株58%が消失している。

投与後出現菌はTable 12に示した。*Enterococcus* 3株と *Candida* sp. 4株で半数以上をしめている。

慢性複雑性尿路感染症18例中上記12症例以外の症例については主治医判定をUTI薬効評価基準に準じて行なったが判定可能であった15例中著効1, 有効4, やや有効1, 無効9で有効率は33.3%となりUTI薬効評価基準の成績と変らなかつた。

その他急性単純性尿路感染症や性器感染症の3症例はTable 8に示したごとく、いずれも主治医判定で著効と

Table 11 Bacteriological response to HBK

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
Group B <i>Streptococci</i>	1		1
γ - <i>Streptococci</i>	1	1	
<i>Enterococci</i>	4		4
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
Total	19	11 (58)	8

Table 12 Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains*
<i>a-Streptococci</i>	1
<i>Enterococci</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>P. maltophilia</i>	1
<i>C. albicans</i>	1
<i>Candida</i> sp.	3
Total	10

* Regardless of bacterial count

判定されている。

これら 21 例について、自他覚的副作用は特に認めなかったものの、症例 8 で S-GOT, S-GPT の軽度上昇、症例 20 で S-GOT, S-GPT, Al-P の上昇が認められた。各症例についての本剤投与前後の臨床検査値の変動を Table 13 に示した。

III. 考 察

本剤の特徴はすでに述べたごとく、その抗菌活性にあり、*in vitro* では GM, TOB, DKB, AMK などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すとされている。

第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会⁴⁾ で本剤は新薬シンポジウムにとりあげられ、抗菌力のまとめで三橋⁴⁾ は上記のことを不活化酵素産生菌に対する抗菌スペクトルで示している。

またそれら以外の細菌に対する抗菌活性も同時に示し、各々の菌種に対し、GM と AMK の中間程度の抗菌力を示すことをのべている。吸収排泄に関しては斉藤⁴⁾ がまとめており、100 mg 筋注時の最高血中濃度は投与後 30 分で、6.36 $\mu\text{g/ml}$ としている。我々の施設での成績は投与後 15 分で 9.0 $\mu\text{g/ml}$ であるからややピーク値

が早く、高く出ている。これは恐らく筋注後注射部位をよくもんだためと考えられる。また T_{1/2} は 1.89 時間と報告されたが、この値は我々の成績とそれほど差がない。

尿中回収率については、4 時間までで 55.3% 回収されるとしており、我々の成績とほぼ同じと考えられる。

また点滴投与時 (1 時間) では、100 mg の場合 7.71 $\mu\text{g/ml}$, T_{1/2} は 1.93 時間と 100 mg 筋注とほぼ同様の値を得ている。このことから本剤 100 mg 1 時間点滴静注は 100 mg 筋注とほぼ同様の体内動態をとると考えられ、我々の施設でも臨床例 21 例中 6 例に本剤を点滴静注で使用している。UTI 薬効評価基準で判定しうる慢性複雑性尿路感染症 12 例のうち 9 例が筋注で、3 例が点滴静注で使用され、筋注群では 1 例著効、1 例有効、7 例無効の 22% の有効率であったが点滴静注群は 2 例有効、1 例無効の 69% の有効率であった。筋注群では 9 例中 5 例が複数菌感染で、1 例のみ有効であり、点滴静注群では複数菌感染が 1 例しかなく、無効であった。

単独菌感染は筋注群 4 例中 1 例著効、3 例無効であり、点滴静注群の単独菌感染は 2 例あり、2 例有効であった。このことが筋注群と点滴静注群で有効率にかなり差が出た原因と考えられる。

いずれにせよ本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床効果は 12 例中 4 例だけが有効以上であり、有効率が 33% であったことは物足りない感をいだかせるものである。

細菌学的効果をもみても、*Enterococcus* は仕方がないとしても *P. aeruginosa* が 3 株中 1 株しか消失しなかったのが物足りない点である。

一方、その他の感染症で急性前立腺炎、急性単純性腎盂腎炎、急性副睾丸炎各 1 例に著効を示したことは、症例数が少ないとはいえ評価されてよいことと思われる。

上記シンポジウムで泌尿器科領域の感染症については新島ら⁴⁾ がまとめており、305 症例を集計し、慢性複雑性尿路感染症 262 例について UTI 薬効評価基準で評価している。本剤の投与量は 1 日 100~150 mg が最も多い。単独菌感染 175 例に対しては 55%、複数菌感染に対しては 38% の有効率であり、総合有効率は 49% であると報告しており、我々の施設との差は複数菌感染の差にあると考えられた。

副作用は大森⁴⁾ がまとめており、全 683 例中 7 例 1.0% に発疹など軽度の副作用を認めており、重症なものはなく副作用の発現率としては低い方だと考えられた。また臨床検査値の異常では S-GOT, S-GPT の上昇が 2.7% に認められており、我々の施設でも 2 例に臨床検査値の異常が認められている。これは特に多いとは思

Table 13-1. Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm ³)	Blood picture (%)				Platelet (10 ³ /mm ³)	Prothrombin time (min)	S-GOT (mU/dl)	S-GPT (mU/dl)	Al-Pase (mU/dl)	7-GPT (IU/l)	Bilirubin (mg/dl)			LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	PSP 15 min	Urine		Electrolytes (p)			CRP	ESR (hr.)
						Bas.	Eos.	Neutro.	Lymph.							Mono.	Direct	Indirect					Total	Protein	Glucose	Urobilinogen	Na		
1	Before	452	11.3	36	5,000	1	5	58	27	9		40	32	225		0.1	0.4	0.5	19	1.3					138	4.8	104	+	47
	After	465	12.0	37.6	5,900	0	2	51	35	12	27.6	35	32	218		0.1	0.6	0.7	23	1.4					136	4.8	99	+	47
2	Before	291	8.6	24.9	4,100	0	2	82	12	4	32.4	49	14	81		0.1	0.5	0.6	15	1.0		#			141	3.9	108		
	After	325	9.7	27.9	4,300	0	0	81	14	5	23.8	55	15	91		0.1	0.3	0.4	17	1.5		#			138	4.0	107		
3	Before	528	13.8	45.0	9,600	2	4	69	18	7	41.2	12	10	113		0.2	0.3	0.5	15	0.9					142	4.4	100		
	After	519	13.0	41.7	8,900	0	2	74	22	2	43.8	16	11	117		0.1	0.5	0.6	14	1.1					142	4.3	101		
4	Before	440	15.3	44	4,700	0	1	50	42	7	17.1	88	114	123		0.4	0.8	1.2	10	0.7					140	4.6	103		
	After	430	15.7	44	5,700	0	2	47	37	14	18.0	37	60	120		0.3	0.8	1.1	9	0.5					143	4.2	103		
5	Before	437	12.2	39.0	9,100	0	1	74	23	2	27.7	29	46	376		0.1	0.2	0.3	11	0.8	51				139	4.4	101		
	After	411	11.4	36.1	7,700	0	1	59	36	4	32.7	30	28	274		0.1	0.5	0.6	14	0.9					139	4.8	99		
6	Before	414	13.5	38.4	5,500	0	6	43	33	6	22.6	32	38	78		0.1	0.4	0.5	16	0.9					140	4.7	102	-	30
	After	424	13.4	39.4	9,300	1	1	67	28	3		27	25	92		0.1	0.4	0.5	18	0.9					138	4.9	104	±	38
7	Before	427	12.3	37.8	5,100	0	3	47	43	5	21.4	21	16	80		0.1	0.2	0.3	15	1.1					143	4.0	107		
	After	342	10.1	32.0	5,500	0	0	76	18	5	30.9	19	13	87		0.1	0.6	0.7	14	0.9					133	4.4	99		
8	Before	444	12.5	38.0	5,200	0	3	35	53	4	31.8	23	25	72		0.1	0.1	0.2	16	0.9					144	4.7	102		
	After	400	11.5	34.3	4,000	1	4	44	45	6	21.5	40	41	72		0.0	0.3	0.3	23	0.9					142	4.5	106		
9	Before	344	11.3	32.0	3,800	0	4	44	49	3	15.0	17	20	52		0.1	0.2	0.3	17	1.3					142	4.1	105		
	After	309	9.8	27.5	4,600	0	3	69	23	8	16.0	10	15	48		0.0	0.3	0.3	15	1.0					142	4.5	101		
10	Before	417	11.7	37.3	4,800	0	1	52	44	2		14	7			0.1	0.3	0.4	8	0.9					143	4.0	106		
	After	478	13.4	40.8	5,700	0	2	58	37	3		17	15			0.1	0.5	0.6	13	1.0					140	4.6	104		
11	Before	470	13.9	43.9	10,300	1	1	74	18	5	30.1	22	12	78		0.2	0.1	0.3	27	1.2					140	5.5	101	1+	9
	After	467	14.2	43.7	10,400	1	6	71	18	3	34.5	23	10	89		0.2	0.1	0.3	17	1.2					138	5.5	101	3+	10
12	Before	494	15.6	45.3	6,100	0	0	80	9	8	19.2	25	26	83		2.5	0.4	2.9	17	1.8					141	3.7	100		25
	After	487	15.4	43.0	4,100	0	3	65	22	7	26.8	22	42	115		0.7	0.2	0.9	14	1.2					146	4.4	105		12
13	Before	432	13.7	40.1	6,800	0	0	67	27	5	31.3	21	29	126		0.2	0.8	1.0	13	1.5					139	3.9	106	-	13
	After	429	13.8	40.8	4,700	1	1	52	36	9	29.1	27	33	96		0.1	0.5	0.6	20	1.4					138	4.3	104	±	10
14	Before	440	14.0	39.7	6,400	0	0	53	57	4	32.7	51	44	143		0.2	0.4	0.6	17	1.3					145	3.8	109		
	After	383	11.9	34.7	6,500	0	4	56	35	4	39.7	38	34	106		0.1	0.4	0.5	11	1.4					144	3.5	112		

Table 13-2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm ³)	Blood picture (%)				Platelet (10 ⁹ /mm ³)	Prothrombin time	S-GOT (mU/dl)	S-GPT (mU/dl)	Al-Pase (mU/dl)	7-GTP (IU/l)	Bilirubin (mg/dl)			LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	PSP 15 min	Urine			ESR (mm/hr)				
						Bas.	Eos.	Neutro.	Lymph.							Mono.	Direct	Indirect					Total	Protein	Glucose		Urobilinogen	Na	K	Cl
15	Before	424	13.8	38.7	8,000	0	1	59	35	5		16	13	93	8	0	0.3	0.3	139	17	1.1		+		N	138	4.4	103		
	After	431	13.9	39.1	7,500	0	0	51	37	7	34.1	16	14	101	9	0	0.3	0.3	165	11	1.1		±		N	138	5.1	104		
16	Before	420	12.1	36.0	10,400	1	4	65	27	0	35.5	27	27	103	31	0.1	0.5	185	8	0.8		+		N	142	4.3	102			
	After	396	11.6	33.9	7,300	1	4	49	38	7	27.7	22	31	88	32	0.1	0.3	0.4	247	7	0.8		-		N	138	4.5	104		
17	Before	410	12.0	36.1	4,900	2	2	68	18	9	16.4	13	11	50	6	0.1	0.5	112	11	0.8		-		+	138	4.2	104	2+	12	
	After	431	12.8	38.0	6,800	0	1	76	13	10	22.7	16	26	59	5	0.1	0.4	0.5	110	16	0.8		#		N	141	4.6	103	-	7
18	Before	396	11.8	34.8	5,800	0	4	66	27	4	19.7	29	37	108	51	0.1	0.3	0.4	245	38	2.2		#		N	141	3.3	106		
	After	300	9.0	26.2	5,700	1	0	76	22	0	21.6	18	30	82	39	0.1	0.2	0.3	235	45	2.5		#		N	141	3.9	110		
19	Before	438	14.7	43.0	10,400	0	1	68	21	10	34.5	12	9	83		0.2	0.6	0.8		17	1.1									
	After	413	13.2	42.5	5,700	0	3	39	50	8	36.0	15	8	81		0.1	0.3	0.4		12	1.2									
20	Before	524	16.1	45.8	5,400	4	9	75	8	4	14.8	29	40	103		0.1	0.3	0.4		18	1.4		+		N	150	4.0	96	#	32
	After	490	14.7	44.5	8,900	0	8	66	22	4	35.8	48	115	239		0.2	0.4	0.6		17	1.4		-		N	140	5.5	97	-	32
21	Before	456	13.3	38.9	16,400	0	0	85	9	5	26.8	15	28	88	51	0.1	0.6	0.7	155	12	1.2		+		N	143	4.4	104	4+	54
	After	456	13.0	40.4	6,400	0	2	58	25	11	36.0	27	47	96	56	0.0	0.4	0.4	156	17	1.1		-		N	142	4.8	105	±	50

N : Normal

えない程度のものであるが、本剤を使用する場合念頭におく必要はある。また少数ではあるが BUN や Creatinine の上昇例もあり、聴器毒性ともども AGs 使用時には考えねばならぬことである。

以上本剤の特徴としては GM などの耐性菌にも効果のある場合があること以外、抗菌スペクトル、体内動態、副作用などについては他の AGs とそれほど差があるわけではなく、本剤の特徴が発揮できるのはそのような耐性菌が増加した時であり、最近の GM 耐性菌の増加傾向に合った薬剤と考えられるが、臨床成績が今一つと思われるのは薬剤に対する期待が大きすぎたため、投与症例が治療困難なものに片寄った可能性も否定できない。

従って本剤は中等度までの慢性複雑性尿路感染症には

有用で、比較的安全性の高い AGs と考えられた。

文 献

- 1) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-{{(s)-4-amino-2-hydroxybutyryl}}-kanamycin B and 3',4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 28 : 412~415, 1973
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980.
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (補遺) *Chemotherapy* 28 : 1351~1358, 1980.
- 4) 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。 *Chemotherapy* 32 : 256~260, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HBK IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, TOSHIFUMI KAWASHIMA, HIDESHI MIYAKITA
KAZUAKI NISHIZAWA, MIKI SHIRAMIZU, YOSHIHIRO NAGATA, YASUNIDE MURAKAMI*
YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University School of Medicine
(*Present: Department of Urology, Shimizu City General Hospital)

HBK was developed as a useful antibiotic for bacteria resistant to other aminoglycoside antibiotics.

Fundamental study: From results of absorption and excretion (100 mg intramuscular administration) in healthy volunteers, the average of peak serum level of HBK was 9.00 $\mu\text{g/ml}$ (15 min. after injection), AMK was 6.71 $\mu\text{g/ml}$ (30 min. after injection) and T_{1/2s} were 2.09 and 1.44 hr. respectively. Fifty per-cent and over of HBK and AMK were excreted in urine within the first 4 hours, and the urinary recovery rates within the first 24 hours were 74.6, 84.3% respectively.

Clinical study: 18 patients with complicated urinary tract infections and 3 patients with other infections were treated with intramuscular administration or 1 hour drip-infusion of HBK at the dose of 100-200 mg for 5-7 days. The clinical results of 12 cases were assessed by UTI Drug Efficacy Evaluation Criteria. The results were rated as excellent in 1 case, good in 3 cases and poor in 8 cases with an efficacy rate of 33%. Bacteriologically, 11 out of 19 (58%) strains were eradicated. Six out of 12 mixed infections were rated as good in only 1 case and poor in other 5 cases, so the efficacy rate became lower. As to the case with acute prostatitis, acute uncomplicated pyelonephritis and acute epididymitis, the Doctor's evaluation was "excellent" in all 3 cases.

No side effect was observed in these 21 cases and abnormal laboratory findings such as a slight elevations of S-GOT and S-GPT, S-GOT, S-GPT and Al-P in one case each were observed after treatment.

From these results it is suggested that is a safe AGs and useful for moderate infections of the field of urology.