

新しいアミノ配糖体系抗生物質 HBK の筋注投与による吸収・排泄と複雑性尿路感染症に対する臨床的評価

鈴木 恵三・玉井 秀 亀

平塚市民病院泌尿器科

長久保 一朗・柳 岡 正 範

立川病院泌尿器科

浅 野 晴 好

愛知県済生会病院泌尿器科

名 出 頼 男・藤 田 民 男・小 川 忠

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生物質 HBK について以下の知見を得た。

1. 健康成人男子に 75 mg 筋注 (IM) した時の血中濃度のピークは 1/2 時間後で $5.06 \pm 1.48 \sim 5.25 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$) であった。以後 6 時間まで漸減し、ほぼ血中から消失した。尿中回収率は 6 時間まで $45.2 \pm 15.6 \sim 53.0 \pm 8.5\%$ であった。対照剤の DKB との cross over でほとんど差を認めなかった。

2. 臨床的には 31 例の慢性複雑性 UTI の治療に投与した。1 日投与量は主に 100~150 mg (分 2) で、期間は概ね 5 日間である。UTI 薬効評価基準で評価した 27 例中 13 例有効で、総合有効率は 48% であった。細菌学的には *E. faecalis*, NF-GNR 等には効果が劣ったが、その他の GPC, GNB には優れた効果を認めた。

3. 安全性については肝機能値 (GOT, GPT) と腎機能値 (BUN) に軽度の異常をみた 2 例を除き、自覚的、臨検値に特筆すべき異常なく、筋注時の忍容性にも問題がなかった。

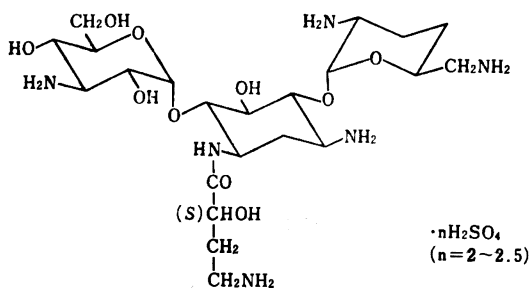
4. HBK は分離菌種の感受性の比較では、DKB より優っていた。しかし期待したより有効率が低かった。これは対象菌種、宿主条件、投与量等が必ずしも適切ではなかったことによると思われる。有効性についてはなお検討を要する。

HBK は最近明治製薬 (株) によって新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) で、その化学構造式は Fig.1 に示した。その特徴は 1 位に aminohydroxybutyryl 基をもつ dibekacin (DKB) の新しい誘導体である。本剤は gentamicin (GM), tobramycin (TOB), DKB, amikacin (AMK) 等の既存の AGs が、不活化酵素によって不活化される部位を改良してあるので、こうした耐性菌の一部にも強い抗菌活性をもつといわれる。また吸収・排泄にも優れ、毒性も既存の多くのものと同等かやや低いことが分っている。

われわれはこうした特徴をもった HBK の吸収と排泄について検討した。

臨床的には慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, CC-UTI) を対象に筋注 (IM) により治療を行ない、有用性を評価した。

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. 対象と方法

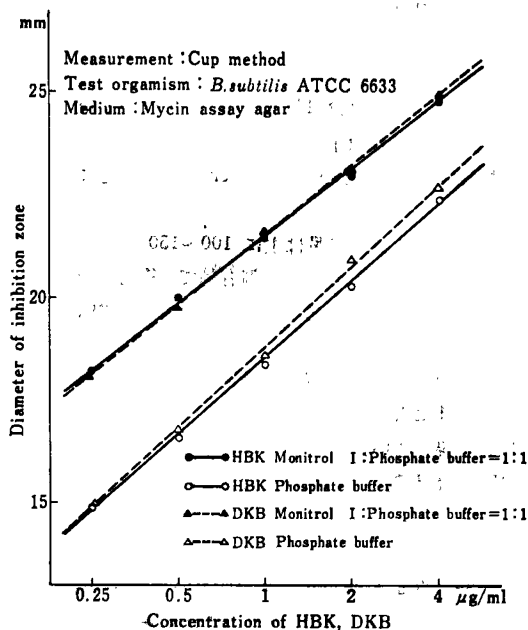
1. 吸収と排泄

健康成人男子 4 名 (Table 1) に HBK 75 mg, DKB

Table 1 Background of male healthy volunteers

Case	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
A	19	66	167
B	20	64	168
C	22	64	169
D	23	56	165
Mean	21	62.5	167.3

Fig. 2 Standard curve



75 mg を cross over で IM により投与し、吸収と排泄を検討した。試験方法は、被検者を2名ずつ2群に分けて、まずそれぞれに1日2回8時間間隔でHBKまたはDKBを投与した。次いで1週間後に同一被検者に対してそれぞれに前回と異なる薬剤を投与した。

測定方法はカップ法による bioassay で、検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準曲線は Monitrol と phosphate buffer の 1:1 の溶液と phosphate buffer のみの2つを用いた (Fig. 2)。

2. 臨床的検討

31 例の CC-UTI に対して全て IM により治療を行った。

患者背景は Table 2 に示したが、性別は男性 27 例、女性 4 例で性比は約男 7 対女 1 である。年齢構成は 42～

Table 2 Background of the patients treated with HBK

Age	Patient (%)	Sex	
		Male	Female
42~44	1 (3)	1	
45~54	1 (3)	1	
55~64	7 (23)	6	1
65~74	5 (16)	4	1
75~84	14 (45)	14	
84~90	3 (10)	1	2
Total	31	27	4

90 歳までで平均 72 歳である。このうち 65 歳以上の高齢者は 22 例で全体の 71% を占めた。

1 日投与量および投与期間は Table 3 に示したが、多くは 50 mg × 2 または 75 mg × 1 で 5 日間である。1 日 1 回投与の症例は腎機能低下が疑われた例か、外来症例かのいずれである。5 日間投与が多かった理由は、UTI 薬効評価基準¹⁾ (以下 UTI 基準) に基づく効果判定を目的としたことによる。

臨床試験期間は昭和 57 年 5 月から 58 年 10 月の 18 か月である。投与にあたっては抗生剤による副作用歴の有無を問診により行ない、異常の無いことを確認した。また患者の了解を得た上で治療を行なった。

薬効評価は UTI 基準に一致する例はこれと主治医の双方により、これに逸脱した例は主治医のみの判定により行なった。

3. 安全性

自覚的副作用と臨床検査値により安全性を評価した。自覚的副作用では視診のほか、特に聴力障害の有無について問診により確認した。臨床値は投与前後の末梢血、腎、肝機能値を測定し、本剤による影響をみた。

II. 成績

1. 吸収と排泄

血中濃度の推移は Fig. 3 に、その平均実測値を Table 4 に示した。HBK、DKB とともに同様のパターンで差を認めなかった。HBK では投与後 1/2 時間にピークがあり、 $5.06 \pm 1.48 \sim 5.25 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$ 、以降は経時的に減少し、6 時間後では $0.64 \pm 0.18 \sim 0.67 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ ではほぼ血中から消失していた。DKB でも 1/2 時間後にピークがあり $4.97 \pm 0.58 \sim 5.47 \pm 0.74 \mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には $0.51 \pm 0.06 \sim 0.60 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ であった。1 回目と 2 回目の各測定値の間には差を認めず、よく一致した成績が得られた。

尿中回収率は Fig. 4 に、その平均実測値を Table 5

Table 3 Administration route of HBK daily dose and duration

Route	Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)						No. of cases (%)
		5	6	8	9	13	16	
I.M.	50mg×1	2						2 (6)
	50mg×2	8	1	2		1		12 (39)
	75mg×1	8						8 (26)
	75mg×2	5			1	1	1	8 (26)
	100mg×1	1						1 (3)
Total		24	1	2	1	2	1	31

Table 4 Serum concentration of HBK and DKB

Mean ($\mu\text{g/ml}$) $\pm$ S.D.

Drug	n	Number	Time after administration (hr.)					
			1/2	1	2	4	6	8
HBK 75mg	4	1st	5.25 $\pm$ 0.73	4.48 $\pm$ 0.67	3.04 $\pm$ 0.41	1.49 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.10	—
		2nd	5.06 $\pm$ 1.48	4.41 $\pm$ 1.04	3.15 $\pm$ 0.74	1.41 $\pm$ 0.32	0.64 $\pm$ 0.18	—
DKB 75mg	4	1st	4.97 $\pm$ 0.58	4.53 $\pm$ 0.73	2.90 $\pm$ 0.69	1.15 $\pm$ 0.18	0.51 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.12
		2nd	5.47 $\pm$ 0.74	4.83 $\pm$ 0.57	3.21 $\pm$ 0.26	1.32 $\pm$ 0.21	0.60 $\pm$ 0.19	—

Table 5 Urinary concentration of HBK and DKB

Mean (%) $\pm$ S.D.

Drug	n	Number	Time after administration (hr.)			
			0—2	2—4	4—6	6—8
HBK 75mg	4	1st	27.8 $\pm$ 14.9	39.2 $\pm$ 16.5	45.2 $\pm$ 15.6	48.9 $\pm$ 14.2
		2nd	42.1 $\pm$ 9.9	49.2 $\pm$ 9.5	53.0 $\pm$ 8.5	—
DKB 75mg	4	1st	22.1 $\pm$ 13.9	34.2 $\pm$ 10.9	41.2 $\pm$ 11.7	43.1 $\pm$ 11.7
		2nd	33.9 $\pm$ 3.8	41.1 $\pm$ 5.5	44.1 $\pm$ 4.5	—

Table 6 Pharmacokinetic parameters of HBK and DKB in healthy volunteers
(75mg I.M. inj.)Mean $\pm$ S.D.

Drug	Number	n	Vd (l/man)	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	AUC ⁰⁻²⁴ (hr· $\mu\text{g/ml}$)
HBK 75mg	1st	4	12.2 $\pm$ 2.3	13.24 $\pm$ 8.31	0.376 $\pm$ 0.047	1.87 $\pm$ 0.24	1.87 $\pm$ 0.24
	2nd	4	12.7 $\pm$ 3.3	5.87 $\pm$ 2.12	0.386 $\pm$ 0.047	1.82 $\pm$ 0.23	1.82 $\pm$ 0.23
DKB 75mg	1st	4	11.4 $\pm$ 2.2	5.35 $\pm$ 2.68	0.476 $\pm$ 0.049	1.47 $\pm$ 0.15	1.47 $\pm$ 0.15
	2nd	4	11.0 $\pm$ 1.2	5.24 $\pm$ 0.85	0.427 $\pm$ 0.030	1.63 $\pm$ 0.12	1.63 $\pm$ 0.12

Table 7-1 Clinical summary of complicated U.T.I cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Pyuria*	Species	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect Remarks
					Dose (mg X/day)	Duration (days)			Count (/ml)	MIC:/ml (μ g/ml)	DKB	U.T.I.	Dr	
1	87	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	75 X 1	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	1.56 200 1.56	1.56 >400 1.56	Poor	Poor	None
2	76	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-4	75 X 1	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷	0.4	0.4	Moderate	Moderate	None
3	58	M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	75 X 1	5	## +	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷	0.4	100	Moderate	Moderate	None
4	75	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	75 X 1	5	## ##	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> G.P.C.	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	50 100 N.D.	400 50 N.D.	Poor	Poor	None
5	42	M	C.C.C. Urethral stricture	G-5	75 X 1	5	## ##	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	0.1 100 3.13 3.13	0.1 50 3.13	Poor	Poor	None
6	74	F	C.C.C. Urethral stricture	G-4	75 X 1	5	## -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	1.56	0.78	Excellent	Excellent	None
7	66	M	C.C.C. B.P.H.	G-1 ₂	75 X 2	5	+	<i>P. stutzeri</i> (-)	10 ³	6.25	1.25	Moderate	Moderate	None

* Before treatment
After treatment

Table 7-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation		Side effect Remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC:/ml (μg/ml)		U.T.I.	Dr		
8	63	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	75×2	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	1.56	3.13	Excellent	Excellent	None	
							—	(—)							
9	62	M	C.C.C. V.N.C.	G-5	50×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	0.78 >800 100	1.56 >800 100	Moderate	Moderate	None	
							#	(—)							
10	77	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	50×2	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.78	0.78	Moderate	Moderate	None	
							#	(—)							
11	85	F	C.C.C. V.U.R.	G-1	50×2	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	50	100	Moderate	Moderate	None	
							#	(—)							
12	84	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	50×2	5	#	<i>K. ozaenae</i>	≥10 ⁷	1.56	3.13	Moderate	Moderate	None	
							+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	200	800				
13	83	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-1	50×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.	Poor	Poor	None	
							±	<i>E. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i>	<10 ⁵ 10 ⁵	100 100	400 200				
14	77	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	50×2	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.	Poor	Poor	None	
							—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.				

* Before treatment
After treatment

Table 7-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*					Evaluation		Side effect Remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC:/ml (μg/ml)		U.T.I.	Dr		
										HBK	DKB				
15	53	M	C.C.C. Prostatic ca.	G-1	75×2	16	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	3.13	Poor	Poor	None	
16	83	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	50×2	13	±	<i>K. oxytoca</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. diminula</i> <i>P. rettigeri</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. diminula</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶	50 200 N.D. 0.78	800 200 N.D. 25	Poor	Poor	None	
17	74	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	75×2	5	+	<i>E. coli</i> <i>M. morganii</i> (-)	10 ⁶	N.D.	N.D.	Excellent	Excellent	None	
18	60	M	C.C.C. V.N.C.	G-4	75×2	9	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 0.78	1.56 0.78	Poor	Moderate	None	
19	60	F	C.C.C. Urethral stricture	G-4	100×1	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	0.78 0.78 25	0.78 0.78 400	Moderate	Excellent	None	
20	83	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	75×2	5	##	<i>M. morganii</i> <i>Citrobacter</i> spp <i>P. rettigeri</i> <i>Serratia</i> spp <i>Citrobacter</i> spp	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	1.56 6.25 6.25 6.25 25	0.78 50 50 12.5 50	Poor	Poor	GOT 7days (16→86→39) GPT (14→78→32)	
21	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	75×1	5	##	<i>Enterobacter</i> spp <i>C. albicans</i> <i>Enterobacter</i> spp <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	N.D. N.D. N.D. N.D.	N.D. N.D. N.D. N.D.	Poor	Poor	None	

* Before treatment

* After treatment

No. 18 Acute epididymitis

Table 7-4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Pyuria*	Species	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect Remarks
					Dose (mgX/day)	Duration (days)			Count (/ml)	HBK	MIC:/ml (μ g/ml)	U.T.I.	Dr	
22	83	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	50X1	5	+	<i>Pseudomonas</i> spp	10 ⁴	12.5	6.25	Poor	Poor	None
							+	<i>Pseudomonas</i> spp	10 ⁴	12.5	6.25			
23	77	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	50X1	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	N.D.	N.D.	Moderate	Moderate	BUN (19.8→22.6)
							##	(-)						
24	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	75X1	5	+	<i>M. morganii</i> <i>Pseudomonas</i> spp <i>β-E. faecalis</i> <i>γ-E. faecalis</i>	10 ³ 10 ³ 10 ⁴ 10 ⁴	1.56 50 100 6.25	0.78 50 50 25	Poor	Poor	None
							-	<i>Pseudomonas</i> spp <i>β-E. faecalis</i>	10 ³ 10 ⁴	>400 100	200 50			
25	58	M	C.C.P. Renal stone	G-3	50X2	8	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	1.56	1.56	Moderate	Moderate	None
							+	(-)						
26	90	F	C.C.C. Nourogenic bladder	G-6	50X2	5	+	<i>C. freundii</i> <i>Pseudomonas</i> spp	10 ⁷ 10 ⁴	1.56 0.78	1.56 0.78	Poor	Poor	None
							##	<i>Pseudomonas</i> spp	10 ⁵	200	400			
27	71	M	C.C.C.*** Nourogenic bladder	G-1	50X2	6	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	N.D.	N.D.	Poor	Poor	None
							+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13	3.13			
28	70	M	C.C.C.**** B.P.H.		75X2	5	-	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56	3.13	Exclude	Moderate	None
							-	(-)						

* Before treatment

* After treatment

*** No. 27 Acute epididymitis

**** No. 28 Acute prostatitis

Table 7-5 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effect Remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC./ml	(μg/ml)	U.T.I.	Dr	
29	68	M	C.C.C. Prostatic carcinoma		50 × 2	5	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	100	50	Exclude	Excellent	None
							+	(—)						
30	76	M	C.C.C. B.P.H.		75 × 2	13	—	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	N.D.	N.D.	Exclude	Moderate	None
							—	(—)						
31	60	M	C.C.P. Neurogenic bladder Left V.U.R.		50 × 2	8	+	<i>E. coli</i>	≤ 10 ³	N.D.	N.D.	Exclude	Moderate	None
							+	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	N.D.	N.D.			

* Before treatment After treatment

C.C.C.: Chronic Complicated Cystitis
B.P.H.: Benign Prostatic Hyperplasia
C.C.P.: Chronic Complicated Pyelonephritis
V.U.R.: Vesico Ureteral Reflux
V.N.C.: Vesical Neck Contracture
C.C.P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

Fig. 3 Average serum concentration of HBK and DKB after 75 mg I.M. injection in healthy volunteers

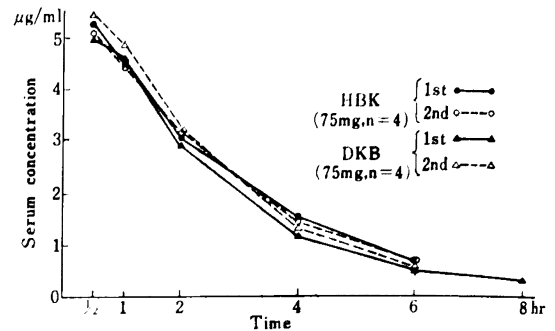
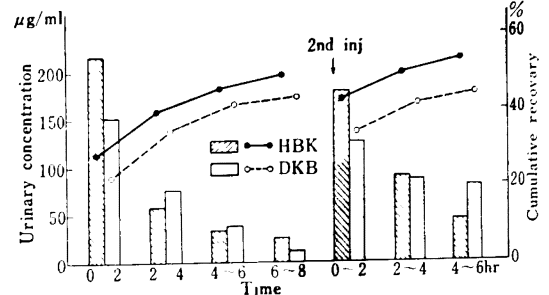


Fig. 4 Average urinary concentration and recovery of HBK and DKB after 75 mg I.M. injection in healthy volunteers



に示した。6時間までの成績は HBK で $45.2 \pm 15.6 \sim 53.0 \pm 8.5\%$ であり、DKB では $41.2 \pm 11.2 \sim 44.1 \pm 4.5\%$ と若干 HBK が、DKB を上回る結果であった。このうち2例ずつで8時間までの値を測定したが、HBK で $48.9 \pm 14.2\%$ 、DKB で $43.1 \pm 11.7\%$ であった。

薬動力学定数は Table 6 に示した。主な定数についてみると、 $T_{1/2}$ では HBK が $1.82 \pm 0.23 \sim 1.87 \pm 0.24$ 時間に対して DKB では $1.47 \pm 0.15 \sim 1.63 \pm 0.12$ 時間であり、ほとんど差を認めなかった。

2. 臨床的検討

31 症例の臨床成績の要約は Table 7 に示した。これをもとに UTI 基準での総合成績をみたものが Table 8 である。除外例が4例あり、同基準で評価し得た症例は27例であった。除外した4例の理由は、症例 #29 と症例 #30 は投与前の膿尿が規定以下であったことによる。症例 #28 と #31 は菌数が規定以下（#28 では膿尿も含む）であったことによる。

評価し得た27例の総合成績は13例有効以上（著効3例、有効10例）、無効14例で、総合有効率は48%であった。個々の指標でみると、細菌学的効果では消失11例、41%、菌交代5例、19%、不変11例、41%で

Table 8 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	7	11 (41%)
Decreased				0
Replaced	1	1	3	5 (19%)
Unchanged	2	1	8	11 (41%)
Efficacy on pyuria	6 (22%)	3 (11%)	18 (67%)	Case total 27
	Excellent	3 (11%)	Overall effectiveness rate 13/27 (48%)	
	Moderate	10		
	Poor (or Failed)	14		

あった。膿尿に対する効果は正常化 6 例, 22%, 減少 3 例, 11%, 不変 18 例, 67% で正常化, 減少を合わせた有効率は 33% であった。

Table 9 は病態群別の効果をみたものである。単独菌感染例は 18 例, 複数菌感染例は 9 例であった。有効率でみると前者では 61% に対して, 後者では 22% であった。個々の群でみると単独菌感染では G-1 のカテーテル留置群を除く G-2, G-3, G-4 で効果が優れていた。もっとも G-2, G-3 は各 1 例ずつの評価である。複数菌感染例では総じて効果が劣ったが, 9 例中 7 例がカテーテル留置例で, この群 G-5 では 29% の低い有効率であった。

Table 10 は各分離菌に対する細菌学反応をみたものである。GPC は 3 種 11 株, GNB は 16 種 31 株計 4 株が分離された。除菌された株数は GPC 7 株, GNB 19 株で, 計 26 株, 除菌率 63% であった。主な菌種に対する効果をみると, GPC では *E. faecalis* には 9 株中 5 株, 56% の除菌率であった。GNB では, *E. coli* 5 株中 4 株, 80%, *M. morganii* 3 株中 3 株, 100%, *Klebsiella* spp. (3 種) 3 株中 2 株, 67% が除菌された。*P. aeruginosa* は 7 株中 4 株, 57% が消失したが, これを除いた *Pseudomonas* spp. (3 種) には 5 株中 1 株, 20% の除菌率で効果が劣った。

Table 11 は投与後出現菌をみたものである。細菌が 8 種 9 株と真菌類が 2 種 3 株の計 12 株が認められた。細菌の内訳は GPC 2 株, GNB 7 株で, このうち *P. aeruginosa* 2 株, *P. maltophilia* 1 株で *Pseudomonas* spp. が計 3 株となり, やや多い傾向をみた。

Table 12 は HBK の分離菌種に対する MIC と細菌学的効果の相関をみたものである。MIC が $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した 17 株の除菌効果は 14 株, 82% であった。これに対して $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した 15 株の除菌効果は 9 株, 60% であった。この成績は MIC の高い菌株の除菌効果が若干劣ったものであった。

今回の臨床例から投与前に分離された細菌のうち感受性を測定した 35 株に対する HBK と DKB の MIC を比較すると HBK の MIC が DKB のそれを上回った菌株は 14 株, 40% 認められた。このうち 2 管以上抗菌活性が優った菌株は, 7 株, 20% あった。これに対して DKB の MIC が HBK のそれを上回った菌株は 8 株, 23% と低率であった。また抗菌力の差も少なく, いずれも 1 管の差であった (Table 7)。

Table 13 は UTI 基準により無効と判定された 14 症例について, その理由を主治医のコメントとしてまとめたものである。無効理由として考えられた上位のものをあげてみると, 留置カテーテル 11 例, 非適応菌または低感受性菌 10 例, 高齢による宿主条件の悪い例が 6 例, 3 種以上の複数菌感染 2 例, 投与量が少ないと思われたもの 5 例等であった。

Table 14 は 31 の全症例に対して主治医の効果判定をまとめたものである。有効以上の症例は 18 例で, 総合有効率は 58% であった。

3. 安全性

自覚的副作用は全例にみられなかった。特に筋注に伴う忍容性に問題なく, 聴力に関しても問診上異常がなかった。臨検値の異常は 1 例肝機能値が軽度上昇 (GOT :

Table 9 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	1st group (Catheter indwelt.)	10 (37%)	4	6	4/10 (40%)
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)	1		1/1 (100%)
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (4%)	1		1/1 (100%)
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (22%)	3	1	5/6 (83%)
	Sub total	18 (67%)	9	7	11/18 (61%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt.)	1	1	5	2/7 (29%)
	6th group (No catheter indwelt.)	2 (7%)		2	0/2 (0%)
	Sub total	3	1	7	2/9 (22%)
Total	27	3	10	14	13/27 (48%)

16→86, GPT: 14→78) したが中止後1週間の測定でいずれも正常に復した。この他腎機能検査ではBUNが19.8→22.6へ軽度上昇をみた1例があった。この2例を除きHBKによると思われる異常値はなかった。

III. 考 察

健康成人に HBK を 75 mg 筋注した時の体内動態は、対照とした DKB と比較して血中濃度推移には差を認めなかった。尿中回収率が若干 HBK が、DKB を上回ったが、総体的には大きな差とはいえなかった。血中濃度についてみると、1/2 時間後のピーク時では 5 μ g/ml 以上の濃度を得ているので、感受性の MIC 範囲を $\leq$ 3.13 μ g/ml とすると、充分これをカバーする濃度が得られている。また $\pm$ 1/2、尿中回収率等をみても他の同系剤と比較して、ほとんど差を認めなかった。したがって HBK は GM をはじめとする既存の同系剤と比べて、健康成人に対する吸収と排泄はほぼ同等であろうと考えられた。

臨床成績では、UTI 基準で総合成績が 27 例中、有効以上 13 例、48% の有効率で、成績としては必ずしも満足すべき結果ではなかった。また最近われわれの施設で HBK の点滴投与 (DI) の成績が 16 例中 11 例、69% の有効率³⁾を示した結果と比べても劣ったものであった。その主な理由については、無効症例を主治医のコメントをもとに分析した結果を示したが、IM の症例では 1) 留置カテーテル例が多かったこと (11 例)、2) 非適応菌または低感受性菌による感染症が多かったこと (10 例)、3) 80 歳以上の高齢者が 6 例あったこと、4) 3 種以上の複数菌感染症が 2 例あったこと、5) 投与量が少なかったと思われる例が 5 例あったこと、等によると考えられた。

菌種別効果をみると、HBK は GPC、GNB に広く抗菌スペクトラムに及ぶとされている^{3,4)}が、GPC では *E. faecalis* には抗菌活性と除菌効果が劣った。GNB では *P. aeruginosa* を除く緑膿菌群には効果が劣ったので、対象からは除外すべきである。このほかの菌種には総じて優れた効果を認めた。なお *P. aeruginosa* は適応菌種であるが、*E. coli* をはじめとする GNB より効果は劣るので、感受性と投与量、宿主条件を考慮すべきである。

MIC と除菌効果との関係は、 $\leq$ 1.56 μ g/ml の優れた感受性を示した 17 株では 82%、 $\geq$ 6.25 μ g/ml の感受性が劣った 15 株では 60% の除菌率で、感受性の優れた菌株の成績が当然ながら効果が優った。しかしこの両者の差は余り大きな差とはいえず、CC-UTI の背景因子の関与が治療に大きな影響を与えていることが示唆された。

次に今回の臨床例から投与前に分離された細菌のうち感受性を測定した 35 株について、HBK と DKB の MIC を比較検討したが、HBK の MIC が DKB のそれを上回った菌株は 14 株、40% であった。これに對して DKB の MIC が HBK のそれを上回った菌株は 8 株、23% であ

Table 10 Bacteriological response to HBK

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>E. faecalis</i>	9	5 (56)	4
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	0 (0)	1
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (0)	
<i>M. morganii</i>	3	3 (100)	
<i>E. coli</i>	5	4 (80)	1
<i>Citrobacter</i> spp	1	0 (0)	1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	
<i>Pseudomonas</i> spp	3	0 (0)	3
<i>P. aeruginosa</i>	7	4 (57)	3
<i>P. stutzeri</i>	1	1 (100)	
<i>P. diminuta</i>	1	0 (0)	1
<i>Enterobacter</i> spp	1	0 (0)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100)	
Total	41	26 (63)	15
<i>C. albicans</i>	1	0 (0)	1

Table 11 Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	1
other GPC	1
<i>Serratia</i> spp	1
<i>P. rettgeri</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>A. faecalis</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>P. maltophilia</i>	1
<i>C. albicans</i>	2
<i>C. krusei</i>	1
Total	12

り、その差は明らかに HBK が優っていた。特に HBK の MIC が 2 管以上優れた株は 7 株、20% であったのに対して、DKB ではいずれもが 1 管の差でしかなく、差のあるものは HBK の方により大きな差があった結果を

示した。ただこうした差が臨床においてどのような形で反映されるかは、今後の検討課題であり、対照試験でない今回の検討では明らかでなかった。

以上の臨床成績を総括すると、本剤のように抗菌スペクトラムが広範囲⁴⁾であっても、適応菌種の選択が重要である。特に UTI では近年第 3 世代セフェム剤が繁用される傾向の中で *E. faecalis* や NF-GNR の分離頻度が増加の傾向にあり、こうした対象には本剤は効果が劣る。従ってこれらを除外することが肝要である。またカテーテル留置例で多くみられる多種複数菌感染例では、こうした非適応菌種が含まれることが多いので、症例によっては他剤との併用が望ましい。投与量については、*P. aeruginosa* 感染例では安全性の許容される限り、用量を多くした方がよい。しかし他の適応菌種では 1 日 100~150 mg を分 2 で、相応の効果が期待出来る。

安全性に関しては、他の既存同系剤と比べて特にコメントすべきことがなく、筋注による忍容性も問題がなかった。この面からみれば、難治性の要因の多い対象には有効性が低かったので、1 日投与量を 200 mg 程度まで

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response
No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^4 cells/ml					Total
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800	Not done			
GPC	<i>S. aureus</i>	1/1												1/1		
	<i>S. epidermidis</i>								1/1					1/1		
	<i>E. faecalis</i>				1/1			1/1	3/4	0/1			0/2	5/9		
	Subtotal	1/1			1/1			1/1	3/4	1/2			0/2	7/11		
	<i>K. pneumoniae</i>	1/1												1/1		
GNB	<i>K. oxytoca</i>						0/1							0/1		
	<i>K. oslaenge</i>		1/1											1/1		
	<i>P. mirabilis</i>		1/1											1/1		
	<i>P. rettgeri</i>	1/1												1/1		
	<i>M. morganii</i>		2/2										1/1	3/3		
	<i>E. coli</i>	0/1	1/1				1/1						2/2	4/5		
	<i>Citrobacter</i> spp				0/1									0/1		
	<i>C. freundii</i>		1/1											1/1		
	<i>Pseudomonas</i> spp	0/1				0/1		0/1						0/3		
	<i>P. aeruginosa</i>	4/4	0/1	0/1									0/1	4/7		
	<i>P. stutzeri</i>				1/1									1/1		
	<i>P. diminuta</i>												0/1	0/1		
	<i>Enterobacter</i> spp												0/1	0/1		
	<i>E. cloacae</i>		1/1											1/1		
	<i>F. odoratum</i>											1/1		1/1		
	Subtotal	6/8	7/8	0/1	1/2	0/1	1/3					1/1	3/6	19/30		
	Total	7/9	7/8	0/1	2/3	0/1	2/4	3/4	1/2			1/1	3/8	26/41		
	(78)	(88)	(0)	(67)	(0)	(50)	(75)	(50)			(100)	(38)	(63)			

() : Percent of strains eradicated

Table 13. Analysis of 14 poor response cases

Case No.	Background of poor response					
	High age	Catheter indwelt	Low susceptibility or Non indicative strain	Small dose	Polymicrobial infection	High grade of underlying disease
1	○	○	○	○		Unknown
4		○	○	○		
5		○	○	○		
13	○	○	○			
14		○	○			
15		○	○ ?			
16	○				○	
18						○ ?
20	○	○				○
21	○	○	○ ?	○		
22	○	○	○			
24		○	○	○	○	
26	○					
27		○	○ ?			○ ?
Total	6	11	10	5	2	1

Table 14 Clinical efficacy of HBK

Cases	Dr.'s evaluation			
	Excellent	Moderate	Poor	Unknown
31	5	13	13	0

Efficacy rate 18/31 (58%)

dose up をはかって、検討してもよかったのではないかと
の印象を受けた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第Ⅱ版)。

Chemotherapy 28: 324~341, 1980

- 2) 平野 功, 他: 泌尿器科領域感染症に対する HBK の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 S-1: 418~427, 1986
- 3) KONDO, S. et al.; Syntheses of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and 3', 4'-dideoxy-kanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotics 26: 412~415, 1973.
- 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, HBK, 佐賀。Chemotherapy 32: 256~260, 1984

STUDIES ON HBK, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC
—ABSORPTION, EXCRETION AND ITS CLINICAL EVALUATION
ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION
ADMINISTERED BY I. M. INJECTION—

KEIZO SUZUKI, HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, MASANORI YANAOKA*

Department of Urology, Kyosai-Rengokai Tachikawa Hospital

(*Present : Department of Urology, Fujita-Gakuen University School of Medicine)

HARUYOSHI ASANO

Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJIT and TADSHI OGAWA

Department of Urology, Fujita-Gakuen University School of Medicine

We studied a new member of aminoglycoside antibiotics, HBK and obtained the following results.

1. When it was administered by i. m. injection to healthy male adult volunteers at a dose of 75 mg, the peak serum concentration after 1/2 hour ranged from $5.06 \pm 1.48 \sim 5.25 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$). The serum concentration gradually decreased over the next 6 hours, disappearing mostly from serum. The urinary recovery rate up to 6 hours ranged from $45.2 \pm 15.6 \sim 53.0 \pm 8.5\%$. In a cross-over study with DKB as a control drug, no significant difference was observed.

2. Clinically, HBK was administered to treat on 31 cases of chronic complicated UTI. The daily dose was from 100~150 mg with single or 2 divided doses, and the duration of administration averaged for 5 days. In 27 cases evaluable by the criteria of UTI committee, it was judged to be effective in 13 cases, the overall efficacy rate being 48%. The bacteriological response was potent on both GPC and GNB except on strains of *E. faecalis* and NF-GNR.

3. In regard to its safety, except for two cases in which slight elevations of GOT, GPT and BUN were observed, there were no significant abnormal values. No subjective side reactions occurred, additionally there was no problem with tolerance to intramuscular injection.

4. HBK proved to be superior to DKB in *in vitro* susceptibility on the clinical isolates. However, its efficacy rate was lower than expected. This reason is thought to be the following reasons, i. e., in this clinical trials, the patients treated involved many infections including compromised hosts with insensitive causative bacteria to HBK. The further studies should be necessary especially for such stubborn UTI.