

HBK の筋注時および点滴静注時における臨床的効果と基礎的検討

堀江正宣*・藤広茂・林秀治
 武田明久・坂義人・西浦常雄
 岐阜大学泌尿器科学教室 (主任: 西浦常雄教授)

山羽正義・磯貝和俊
 大垣市民病院 泌尿器科

篠田孝
 大雄会第一病院 泌尿器科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HBK について、抗菌力、吸収・排泄および臨床的検討を行ない、下記の結果を得た。

- 1) 教室保存の標準株 18 株, ABPC 耐性 *E. coli* 100 株, *S. marcescens* 28 株および *P. aeruginosa* 50 株についての HBK の抗菌力は GM と同程度で AMK よりは優れた成績であった。
- 2) HBK 100 mg 筋注時の血中濃度の peak の平均は 5.77 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間迄の尿中回収率の平均は約 80% であった。
- 3) 複雑性尿路感染症 12 例に対して HBK を 1 日 200 mg 筋注投与した臨床成績は、有効 1 例、無効 11 例であった。
- 4) 複雑性尿路感染症 10 例に対する HBK 点滴静注の検討では、著効 4 例、有効 1 例、無効 5 例で総合有効率は 50% であった。
- 5) 副作用の検討は 23 症例で行なったが、自覚的副作用としては点滴静注例で軽い下痢を認め、臨床検査成績では軽度の GOT 上昇 2 例、GPT 上昇 1 例および Al-pase 上昇 1 例を認めた。以上の成績から本剤は複雑性尿路感染症に対して安全で有用な薬剤であると思われた。

HBK は、微生物化学研究所の梅沢らによって新たに合成されたアミノ配糖体系抗生物質で Fig. 1 に示す化学構造式をもつ。本剤は dibekacin (DKB) の誘導体でアミノ配糖体系抗生物質不活化酵素によって不活化を受けない点の特徴で gentamicin (GM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), DKB 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を有し、DKB と同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有している。

今回われわれは抗菌力を中心とした基礎的検討とともに、尿路感染症に対する HBK の筋注および点滴静注法による臨床効果を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

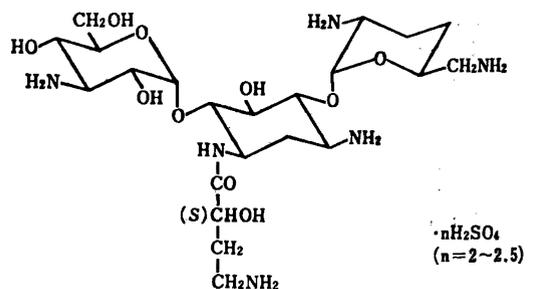
1) 実験方法

教室保存の標準株 18 株 (グラム陽性菌 3 菌, グラム陰性菌 15 株) と、各種尿路感染症の尿中から分離された ampicillin (以下 ABPC) 耐性の *E. coli* 100 株, *S. marcescens* 28 株, *P. aeruginosa* 50 株について、GM お

よび AMK を対照薬剤として MIC を測定した。培地は Heart Infusion Agar (栄研), 接種菌量は 10^6 CFU/ml とし、測定法は日本化学療法学会標準法¹⁾に従った。

2) 実験成績

Table 1 に標準株 18 株に対する HBK の MIC を示し



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-streptomycin sulfate

Fig. 1 Chemical structure of HBK

* 現大垣市民病院泌尿器科

Table 1 Antibacterial spectrum

Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml				
Organisms	Antibiotics	HBK	GM	AMK
<i>S. aureus</i> FDA 209 P		≤0.1	≤0.1	0.39
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296		≤0.1	≤0.1	0.78
<i>E. faecalis</i> IFO 12580		100	25	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		3.13	0.78	3.13
<i>C. freundii</i> IFO 12681		1.56	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602		0.39	0.39	0.78
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048		3.13	1.56	6.25
<i>S. marcescens</i> IAM 1184		3.13	0.78	3.13
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100		3.13	1.56	6.25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045		3.13	1.56	6.25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501		0.2	0.2	0.39
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490		6.25	6.25	6.25
<i>A. faecalis</i> IFO 13111		3.13	3.13	6.25

<i>C. freundii</i> GN 346		0.78	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i> GN 69		0.78	0.2	0.78
<i>K. pneumoniae</i> MS 12		1.56	0.39	0.78
<i>E. cloacae</i> MS 65		1.56	1.56	3.13
<i>M. morgani</i> 1510		1.56	0.78	3.13

(MIC : μg/ml)

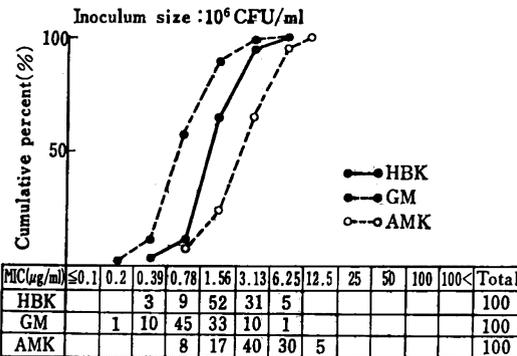


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates ABPC resistant *E. coli* (100 strains)

た。アミノ配糖体系抗生物質には直接関係ないが破線以下の菌種は β-lactamase 産生菌である。*E. faecalis* IFO 12580 に対しては 3 剤中 GM のみ優れた抗菌力を示したがこれ以外の菌種に対しては HBK, GM, AMK とともに強い抗菌力を示した。18 株中 HBK の抗菌力が GM を凌いだ株は 1 株, AMK を凌いだ株は 12 株で、標準株に限ってみると抗菌力の強さは GM>HBK>AMK の印象が持たれた。

ABPC 耐性の *E. coli* 100 株に対する抗菌力の検討では、MIC 分布の peak は HBK 1.56 μg/ml, GM 0.78 μg/ml, AMK 3.13 μg/ml と抗菌力の強さは GM>HBK>AMK の順となった (Fig. 2)。*S. marcescens* 28

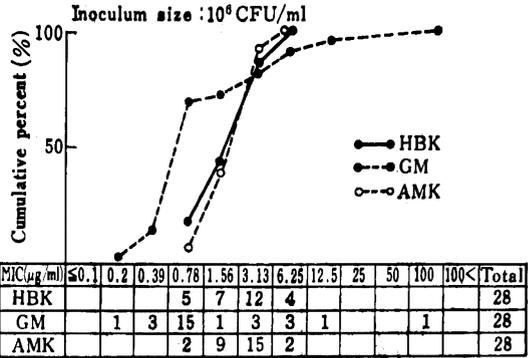


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (28 strains)

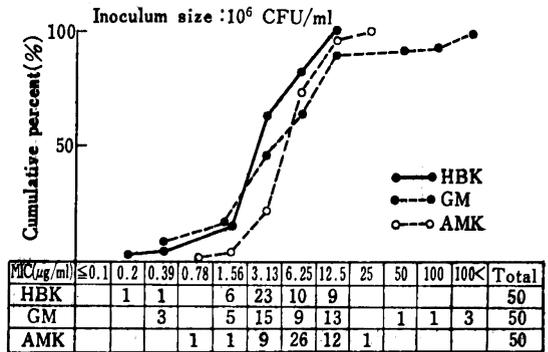


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)

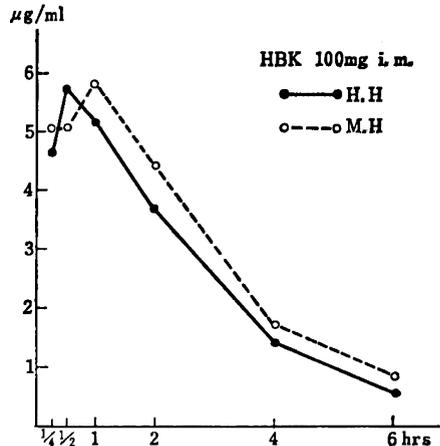
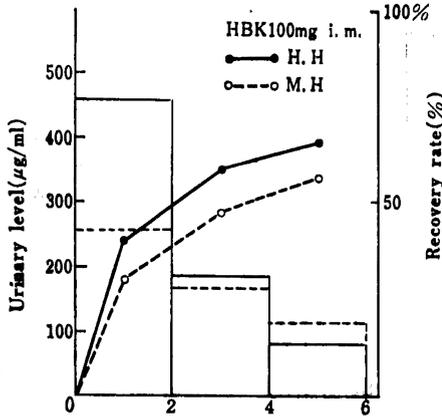


Fig. 5 Serum level of HBK in two cases



Case	Item	0-2	2-4	4-6 (hrs)
H.H	Urine volume	87	100	83 (ml)
	Urinary levels	457.9	186.3	81.4 (µg/ml)
	Cumulative recovery	39.8	58.5	65.2 (%)
M.H	Urine volume	118	102	80 (ml)
	Urinary levels	255.6	167.1	115.0 (µg/ml)
	Cumulative recovery	30.2	47.2	56.4 (%)

Fig. 6 Urinary excretion of HBK in two cases

株に対する MIC 分布の peak は、HBK 3.13 µg/ml, GM 0.78 µg/ml, AMK 3.13 µg/ml と GM が一番優れており HBK は AMK とほぼ同程度の抗菌力であった (Fig. 3)。P. aeruginosa 50 株に対する MIC 分布の peak は HBK 3.13 µg/ml, GM 3.13 µg/ml, AMK 6.25 µg/ml で HBK は GM とほぼ同等であったが一部の GM 耐性菌に有効でさらに AMK より優れた抗菌力を示し、累積分布では HBK が他の 2 者の成績を凌いだ (Fig. 4)。

2. 血中濃度と尿中排泄の検討

1) 実験方法

健康成人男子 2 名に、HBK 100 mg を空腹時に筋注し、その 15, 30 分および 1, 2, 4, 6 時間後に血液を採取し、また 2, 4, 6 時間後に尿を採取した。血中および尿中の薬物濃度は検定菌に B. subtilis ATCC 6633 株を、培地に Mycin Assay Agar (pH 7.8~8.0) を用い薄層カップ法で測定した。

2) 実験成績

血中濃度の peak は被検者によって異なり、1 例は筋注後 30 分、他の 1 例は 1 時間に認められ peak 値はそれぞれ 5.73 µg/ml, 5.81 µg/ml であった。6 時間後の血中濃度はそれぞれ 0.55 µg/ml, 0.81 µg/ml であった。尿中濃度は筋注後 2 時間までが最も高く、2 名の被検者のこの時間における尿中濃度はそれぞれ 457.9 µg/ml,

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. case treated with HBK (µm)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect and remarks	
				Dose mg × /day	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁴ /ml (µg/ml)	U.T.I.		Dr.
1	58	M	A.S.P.	100 × 2	5	#	+	S. epidermidis	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	-

** U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation

* Before treatment
* After treatment

A.S.P.: Acute Simple Pyelonephritis

Table 3-1 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		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect and remarks
					Dose (mg x/day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁷ /ml (μg/ml)	U.T.I.	Dr.	
2	69	M	C.C.P. B.P.H.	G-1	100 x 2	5	-	+	<i>P. inconstans</i>	10 ⁶	3.13	Poor	Poor	S-GOT 16→45
							-	+						
3	76	M	Bladder tumor B.P.H.	G-5	100 x 2	5	+	+	<i>M. Morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.39 25 400	Poor	Poor	-
							-	-						
							-	-						
							-	-						
4	69	M	Post-operative infection of prostatectomy B.P.H.	G-2	100 x 2	5	+	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	-
							+	+						
5	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	100 x 2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Fair	-
							+	+						
6	53	M	Urethral stricture	G-5	100 x 2	5	-	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	1.56 50	Poor	Good	-
							-	-						
7	69	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	100 x 2	5	-	+	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	0.78 200	Poor	Fair	-
							-	-						
							-	-						
8	76	M	Post-operative infection of prostatectomy B.P.H.	G-2	100 x 2	5	+	-	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	-	Poor	Poor	-
							-	-						
9	72	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	100 x 2	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	200	Poor	Poor	-
							+	+						

* Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

After treatment Dr. : Dr's evaluation

Table 3-2. 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		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect and remarks	
					Dose (mg x/day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ /ml (µg/ml)	U.T.I.		Dr.
10	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	100 x 2	5	-	+	<i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁶		Poor	Poor	-
							-	##	<i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁶				
11	72	M	C.C.C. Bladder stone	G-6	100 x 2	5	±	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>NP-GNR</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷		Poor	Poor	-
							±	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷				
12	70	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100 x 2	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Poor	Poor	S-GOT 29-43
							-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13			
13	75	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	100 x 2	5	+	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	1.56 1.56 400	Poor	Good	S-GPT 28-37
							-	+	<i>P. inconstans</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	25 400			

* Before treatment

** U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation

After treatment

255.6 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後の累積回収率は65.2%、56.4%で平均60.8%であった (Fig. 5, 6)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

岐阜大学付属病院および関連施設の泌尿器科に昭和56年7月より昭和59年12月の間に入院中の複雑性尿路感染症例を対象とした。HBKの投与方法は筋注例では1回100mgを1日2回、点滴静注例では1回100mgを5%ブドウ糖液250mlに溶解し約1時間の点滴静注を1日2回施行することを原則とし、又全症例に他剤の

併用薬はなかった。本剤の投与期間はいずれも5日間を原則とし、臨床効果の判定は主治医による判定とUTI薬効評価基準^{3,4)}に従い行なった。

2. 臨床成績

1) HBK筋注投与の臨床成績

HBK筋肉内投与を行なった尿路感染症例は13例で症例をTable 2, 3に一括して示した。急性単純性腎盂腎炎の1例は著効で、慢性複雑性症例では主治医による判定で著効例はなく、有効3例、やや有効2例、無効7例で有効率は25%であった。UTI薬効評価基準による

Table 4 Overall clinical efficacy of HBK classified by type of infection (i.m.)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (25%)			3	0/3 (0%)
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (17%)		1	1	1/2 (50%)
	3rd group (Upper U.T.I.)					
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (17%)			2	0/2 (0%)
	Sub total	7 (58%)	0	1	6	1/7 (14.3%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (33%)			4	0/4 (0%)
	6th group (No catheter indwelt)	1 (8%)			1	0/1 (0%)
	Sub total	5 (42%)	0		5	0/5 (0%)
Total		12	0	1	11	1/12 (8%)

Table 5 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I. (i.m.)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			1	1 (8%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged	3	1	7	11 (92%)
Efficacy on pyuria	3 (25%)	1 (8%)	8 (67%)	Case total 12
 Excellent		0 (0%)		Overall effectiveness rate 1/12 (8%)
 Moderate		1		
 Poor (or Failed)		11		

判定では、急性腎盂腎炎の1例は著効であったが、慢性症では慢性複雑性腎盂腎炎の1例と慢性複雑性膀胱炎9例および前立腺炎2例の計12例での検討では、有効例は症例4の post prostatectomy 症例のみで他の11例は全て無効であった。次に慢性複雑性尿路感染症の background を検討するために病態群別に効果判定を行なった (Table 4)。単独感染例7例、混合感染例5例でその有効率はそれぞれ14%、0%を示し混合感染例は全て無効であった。群構成率をみると難治性尿路感染群とされているカテーテル留置例の G-1 と G-5 がそれぞれ3例 (25%)、4例 (33%) と全症例中7例 (58%) を占めていた。しかし単独菌による下部尿路感染の G-4 でも有効例は認められなかった。この12症例で膿尿と細菌尿の消長から総合臨床効果を検討すると Table 5 のごとくで、膿尿に対する効果は正常化と減少をあわせて4例 (33%)、細菌尿に対する効果は陰性化1例 (8%) で、総合臨床効果は有効1例、無効11例で有効率は8%となった。

次に分離菌別細菌学的効果の検討を行なった (Table 6)。*E. faecalis* は5株中4株が存続し、*P. aeruginosa* も同様に5株中4株が存続しておりこの2菌種に対する効果が特に低い成績であった。その結果他の菌種の消失率は良好な成績であったにもかかわらず、全体の細菌消失率は40% (8/20株) となった。HBK 投与後の出現菌は *P. inconstans* の1株と *A. calcoaceticus* の1株の

Table 6 Bacteriological response to HBK (i.m.)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	5	1 (20%)	4
γ -streptococcus	1		1
<i>E. coli</i>	2		2
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>M. morgani</i>	2	2 (100%)	
<i>P. inconstans</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
NF-GNR	1	1 (100%)	
Total	20	8 (40%)	12

NF-GNR: Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

Table 7 Strains appearing after HBK treatment (i.m.)

Isolates	No. of strains
<i>P. inconstans</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1
Total	2

みであった (Table 7)。MIC が測定された菌株について MIC と菌効果の関係を Table 8 に示したが、臨床例での分離株に対する MIC が特に悪いという結果でもなく、14株中8株 (57%) が MIC 3.13 μ g/ml 以下であり、これらの細菌消失率は 62.5% であった。分離菌に対する MIC が低いものに対しては比較的良い細菌消失率が得られていた。

自覚的副作用は1例も認めなかったが、臨床検査値 GOT 上昇の2例と GPT 上昇の1例が本剤投与にやや関係ありと思われた (Table 9)。臨床検査の実測値を Table 10 に示した。

2) HBK 点滴静注の臨床成績

HBK 点滴静注を行なった尿路感染症10例を Table 11 に一括して示した。HBK は1回100mg 投与を1日2回を原則としたが、症例15は1回75mg 投与であった。主治医判定では著効5例、有効例は無くやや有効1例、無効4例で有効率は50%であった。UTI 薬効評価基準による判定では、著効4例、有効1例、無効5例であった。膿尿と細菌尿の消長から上記10例の総合臨床効果を判定すると、膿尿に対する効果は50%で細菌消失率は40%となり総合臨床効果における有効率は50%であった (Table 12)。次にこの10例について病態群別に効果判定を行なった (Table 13)。症例は全てカテーテル非留置群で G-1 と G-5 は1例も認めなかった。単独菌感染例が6例で複数菌感染例は4例であったが各々の有効率はともに50%であった。分離菌別の細菌消失率を検討してみると、*C. freundii* は5株中2株 (40%)、*S. marcescens* は3株中2株 (67%) の消失であったが、この2菌種を除く他菌種は全て消失率100%であった。全体の細菌消失率は71% (10/14株) であった (Table 14)。投与後出現菌は *A. faecalis*、*H. alvei*、*Y. L. O.* の3菌種3株のみであった (Table 15)。分離菌に対する MIC と臨床効果の検討では、MIC 12.5 μ g/ml 以下の分離菌は7株であったが全て消失していた。MIC 25 μ g/ml では50%の消失率で、MIC 100 μ g/ml では0%であった (Table 16)。

自覚的副作用として症例21 (Table 11) に HBK 投与2日目に下痢を認めたが止痢剤投与で症状が緩和したので HBK 投与は継続した。

臨床検査成績で HBK 投与後に変動し本剤との関係が疑われたものは1例で Al-pase の変動 (10.4→17.8) を認めた。薬剤投与終了後約2週目に13.4 とほぼ投与前値に回復した。その他の症例は全て正常範囲内での変動であった (Table 17)。10症例の HBK 投与前後の臨床検査実測値を Table 18 に示した。

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in HBK (i.m.)

Isolates	MIC (μ g/ml) Inoculum size : 10^8 CFU/ml											Not done	Total	
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <			
<i>E. faecalis</i>									1/1		0/3		0/1	1/5
γ -Streptococcus													0/1	0/1
<i>E. coli</i>				0/1									0/1	0/2
<i>C. freundii</i>													1/1	1/1
<i>E. cloacae</i>			1/1											1/1
<i>P. mirabilis</i>			1/1											1/1
<i>M. morganii</i>		1/1		1/1										2/2
<i>P. inconstans</i>					12/0/1									0/1
<i>P. aeruginosa</i>				1/2						0/1			0/1	1/5
NF-GNR													1/1	1/1
Total		1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/4 (50%)	0/1 (0%)			0/1 (0%)	1/1 (100%)		0/4 (0%)		2/6 (33%)	8/20 (40%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 9 Changes in laboratory test results (i.m.)

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)										Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total	Improved				
										2			
RBC	12									2	2	2	2
Hb	12									2	2	8	2
Ht	12									2	2	8	2
WBC	12									4	4	6	2
S-GOT	12		1	1	2 (17%)	2					2	8	
S-GPT	12		1		1 (8%)	2					2	9	
Al-Pase	12					1					1	11	
BUN	12											10	2
Creatinine	12											11	1
No. of cases with deteriorated laboratory test results					2						6		

Table 10 Laboratory findings (i.m.)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (mU/dl)	S-CPT (mU/dl)	Al-Phos (mU/dl)	Bilirubin (mg/dl)			BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine			Electrolyte (mEq/l)			
										Direct	Indirect	Total			Protein	Glucose	Urobilinogen	Na	K	Cl	
1	Before	422	13.7	42.0	7,400	25.3	17	14	8.2				20.0	1.0							
	After	432	13.8	41.0	6,400	20.7	12	9	7.1				18.1	0.8							
2	Before	354	11.5	36.0	12,400		16	14	4.3				21.8	1.4							
	After	395	11.2	37.0	5,400		45	32	6.5				9.3	1.2							
3	Before	379	12.5	37.4	5,900	24.6	16	16	163				19.5	1.0							
	After	332	11.0	32.0	7,600	37.0	21	15	176				16.7	1.1							
4	Before	498	14.9	45.0	8,700		28	29	214				17.6	1.1							
	After	409	12.7	37.9	11,000		27	19	164				14.8	1.1							
5	Before	259	8.4	24.5	5,900		24	11	136				14.9	1.0							
	After	339	11.0	33.0	6,400		21	11	204				16.6	1.1							
6	Before	461	15.5	45.5	11,700		23	16	323				15.4	1.2							
	After	410	13.4	40.3	4,600		19	17	257				16.5	1.1							
7	Before	482	15.7	47.5	9,700		25	38	351				19.8	0.9							
	After	447	14.6	44.8	8,800		39	64	437				13.3	1.0							
8	Before	397	12.5	38.4	9,100		20	15	139				21.0	1.0							
	After	403	12.7	39.3	12,100		23	20	158				15.5	1.0							
9	Before	323	10.3	30.0	9,600		14	16	4.2				21.4	1.0							
	After	344	10.8	34.0	10,900		15	15	4.8				13.9	1.0							
10	Before	466	15.2	45.0	5,400		88	126	310				19.1	1.0							
	After	414	13.5	40.0	10,800		136	166	320				19.7	1.1							
11	Before	370	12.0	33.0	7,000		16	12	100	0.3	0.2	0.5	13.9	1.1					142	4.3	102
	After	359	11.5	32.3	6,000		13	9	123	0.3	0.2	0.5	13.7	0.9					143	4.1	103
12	Before	407	12.6	39.0	9,900		29	28	5.1				18.7	1.2							
	After	404	12.1	37.0	8,100		43	37	4.5				19.7	1.3							
13	Before	348	11.2	34.0	16,700		15	6	4.4				16.5	1.1					138	2.6	100
	After	359	11.4	36.0	7,000		19	12	4.2				8.1	1.0					144	3.3	101

Table 11 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HBK (d.i.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect and remarks
					Dose (mg x/day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁷ /ml (µg/ml)	U.T.I.	Dr.	
14	35	F	C.C.P. lt-renal stone lt-ureter stone	G-3	100x2	5	# ±	# —	—	—	1.56	Excellent	Excellent	—
15	73	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	75x2	5	— ±	# #	—	—	100 100	Poor	Poor	—
16	75	M	C.C.C. Prostate carci.	G-6	100x2	5	— —	+ —	—	—	1.56 25	Excellent	Excellent	—
17	68	M	Post-operative infection of prostatectomy B.P.H. Bladder stone	G-2	100x2	5	# #	# +	—	—	25 25	Poor	Poor	—
18	73	M	Post-operative infection of prostatectomy B.P.H.	G-6	100x2	5	+ +	# #	—	—	25 25 25 25 >800	Poor	Poor	—
19	71	M	C.C.C. Prostate carci.	G-4	100x2	5	# +	# #	—	—	1.56 50	Poor	Fair	—
20	78	M	C.C.C. Prostate carci.	G-6	100x2	5	# #	# #	—	—	100 ⁺ 12.5 100	Poor	Poor	—
21	68	M	Post-operative infection of prostatectomy B.P.H.	G-2	100x2	5	+ ±	+ —	—	—	3.13	Excellent	Excellent	Diarrhea
22	28	F	C.C.P. rt-hydronephrosis rt-hydroureter	G-3	100x2	5	# —	# —	—	—	0.78	Excellent	Excellent	AI-pase 10.4-17.8 7-GTP 104-221 275-396
23	86	M	C.C.C. Bladder tumor B.P.H.	G-6	100x2	5	+ —	+ —	—	—	100 0.78	Excellent	Excellent	—

* Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

After treatment Dr. : Dr's evaluation

Table 12 Overall clinical efficacy of HBK in complicated U.T.I. (d.i.)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4			4 (40%)
Decreased				
Replaced	1		1	2 (20%)
Unchanged			4	4 (40%)
Efficacy on pyuria	5 (50%)		5 (5%)	Case total 10
 Excellent		4 (40%)	Overall effectiveness rate 5/10 (50%)	
 Moderate		1		
 Poor (or Failed)		5		

III. 考 察

慢性複雑性尿路感染症の原因菌として頻度の高い *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は GM とほぼ同程度で AMK に比しやや優れた成績であった。また *S. marcescens* 28 株に対しても MIC の peak は GM が 0.78 $\mu\text{g/ml}$, HBK が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と本剤が劣るが GM は耐性菌が存在するのに対し本剤に対しては全て 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であったことは特筆される。特に *P. aeruginosa* 50 株に対する検討では MIC の peak が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と GM と同等であり、さらに累積分布でみると GM, AMK の 2 剤を凌駕していた。*P. aeruginosa* をはじめとする多くの菌種に対する優れた抗菌力は三橋⁴⁾の不活化酵素産生菌に対する抗菌スペクトルの検討でも証明されている。APH (3'), AAD (2''), AAD (4') 等のアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素を持った *P. aeruginosa* を中心とした 26 株に関する検討で、HBK は GM および AMK より優れた成績を示している。以上のごとく *in vitro* の抗菌力に関しては、本剤は AMK よりは明らかに優れており GM に対しても多少劣るが同等で菌種によっては GM を凌ぐものもあり全体的には充分臨床使用に耐え得る抗菌力を有していると言える。

一方、本剤の体内動態は著者らの検討では、本剤 100 mg 筋注時の血中濃度の peak は 30 分あるいは 1 時間後に認められ平均 5.77 $\mu\text{g/ml}$ であったが、これは他施設の報告とはほぼ同等であった。斎藤⁵⁾の報告では、筋注時の peak は 30 分後、1 時間点滴静注時の peak は 1

時間後にみられ、peak 濃度は点滴静注の方が筋注に比し約 1 $\mu\text{g/ml}$ 程度上回るが投与方法による差はそれ程ないと述べている。尿中回収率も著者らの筋注時の成績では 6 時間までに平均 60.8% が回収されており他施設の成績と同程度であった。一方点滴静注法による尿中回収率も 6 時間迄に約 74%⁵⁾ でやや筋注法に比して回収率が優れている他は投与方法の相違に伴う本剤の体内動態に大きな差は認められていない。また尿中には抗菌活性をもった代謝物も認められていない。

次に臨床成績について少し解析してみる。著者らの本剤筋注時の総合臨床効果は 12 例中有効 1 例のみで有効率 8% と極めて低値であったが、これはカテーテル留置群である G-1 と G-5 の症例が 7 例 (約 60%) 占めたためであり、このことが全体の成績を不良にした大きな原因と思われる。これらの症例では一般に抗生剤に抵抗性の菌種が分離されることが多く、事実今回の症例でも *E. faecalis* や *P. aeruginosa* が多く分離されており全分離菌の半数を占めていた。アミノ配糖体系抗生剤は *E. faecalis* には抗菌力がないものが多く、これの消失率は HBK で 20% と極めて低い成績であった。また *P. aeruginosa* の消失率も 20% と低値を示したが、MIC をみると消失しなかった 4 株中 3 株までが MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高い値を示していた。すなわち、これらの菌種が原因で全体の細菌消失率が大きく引き下げられたと考えられる。今回の分離菌のなかで MIC が明らかで 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の分離菌の消失率は 63% とそれ程悪い成績ではないことから推察される。しかし臨床分離の

Table 13 Overall clinical efficacy of HBK classified by type of infection (d.i.)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)					
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (20%)		1	1	1 / 2 (50%)
	3 rd group (Upper U.T.I.)	2 (20%)	2			2 / 2 (100%)
	4 th group (Lower U.T.I.)	2 (20%)			2	0 / 2 (0%)
	Sub total	6 (60%)	2	1	3	3 / 6 (50%)
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)					
	6 th group (No catheter indwelt)	4 (40%)	2		2	2 / 4 (50%)
	Sub total	4 (40%)	2		2	2 / 4 (50%)
Total		10	4	1	5	5 / 10 (50%)

Table 14 Bacteriological response to HBK (d.i.)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>C. freundii</i>	5	2 (40%)	3
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
Total	14	10 (71%)	4

Table 15 Strains appearing after HBK treatment (d.i.)

Isolates	No. of strains
<i>A. faecalis</i>	1
<i>H. alvei</i>	1
Y L O	1
Total	3

Table 16 Relation between MIC and bacteriological response in HBK (d.i.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) inoculum size : 10^8 CFU/ml											Not done	Total			
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<					
<i>E. faecalis</i>								1/1							1/1	
<i>E. coli</i>			1/1													2/2
<i>C. freundii</i>				1/1	1/1			0/2			0/1					2/5
<i>E. aerogenes</i>									1/1							1/1
<i>S. marcescens</i>									1/1					0/1	1/1	2/3
<i>P. aeruginosa</i>			1/1	1/1												1/1
<i>A. calcoaceticus</i>				1/1												1/1
Total			2/2 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/4 (50%)		0/2 (0%)					10/14 (71%)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 17 Changes in laboratory test results (d.l.)

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	10					1		1 (10%)	7	2
Hb	10					1		1 (10%)	7	2
Ht	10					1		1 (10%)	9	
WBC	10						1	1 (10%)	5	4
S-GOT	10								10	
S-GPT	10								10	
Al-Pase	10			1	1 (10%)				7	2
BUN	10								9	1
Creatinine	10								10	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		1				2				

P. aeruginosa に対する MIC がやや高めであることが気になる。

点滴静注の検討では意識的に G-1, G-5 の症例をさけて症例選択を行なったが、点滴静注の総合臨床効果は著効 4 例、有効 1 例、無効 5 例で、細菌消失率も 71% とかなり良く有効率も 50% と比較的良好的な成績であった。MIC と細菌消失率との検討でも MIC 12.5 µg/ml 以下の細菌は全て消失していた。従って検討症例が妥当であれば本剤の効果が充分発揮されるものと思われた。また筋注時の臨床効果と点滴静注時の臨床効果の間かなりの懸隔を認めたが、これは静注法の方が絶対的に優れているということではなく対象の相違に基くものと考えられた。

副作用についての検討では自覚的副作用として下痢を認めたが軽微なものであって問題はなく、腎機能障害や聴覚障害は 1 例も認めていない。アミノ配糖体系抗生物質で問題になる第 8 脳神経および内耳器官への障害は、本剤の場合点滴静注 1 時間法で血中濃度の peak 値が筋注法の peak 値にほぼ等しくなり問題はないと考えられ

る⁹⁾。

以上の結果より、HBK は複雑性尿路感染症に対して有用で副作用の少ない抗生剤と考えられる。特に他のアミノ配糖体系抗生物質が無効の場合には本剤の使用価値が高いと思われる。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 : 1~2, 1975
- 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) 三橋 進：新薬シンポジウム (2) HBK 抗菌力. *Chemotherapy* 32 : 257, 1984
- 5) 斉藤 篤：新薬シンポジウム (2) HBK 吸収・分布・排泄・代謝. *Chemotherapy* 32 : 258, 1984
- 6) 秋吉正豊：新薬シンポジウム (2) HBK 聴器毒性. *Chemotherapy* 32 : 258, 1984

Table 18 Laboratory findings (d.i.)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (mU/dl)	S-GPT (mU/dl)	Al-Pase (mU/dl)	γ -GTP (IU/l)	Bilirubin (mg/dl)			LDH (IU/l)	LAP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Crea-tinine (mg/dl)	Urine			Electrolyte (mEq/l)		
											Direct	Indirect	Total					Protein	Glucose	Urobilinogen	Na	K	Cl
14	Before	458	13.0	40.6	8,600		16	19	6.2	35			1.2	276	156	15.1	0.9	+			136	3.8	101
	After	418	12.1	36.6	6,800		19	20	6.0	40			0.6	232	169	12.5	0.8	-			150	4.8	106
15	Before	412	13.2	39.8	6,200		32	19	10.3	28				402	132	14.6	1.1				152	4.4	105
	After	401	12.6	38.3	4,700		30	17	8.4	24				304	110	19.9	1.2				144	4.7	107
16	Before	381	11.4	33.9	11,400		21	10	4.2	10				273	127	17.0	0.8	+			143	3.9	105
	After	375	11.5	34.3	9,700		16	11	4.3	8				219	143	16.3	1.2	+			142	4.0	101
17	Before	422	13.3	39.6	6,600		23	19	9.2	30			0.4	283	147	17.1	0.9	+			143	4.3	104
	After	393	12.8	37.5	4,900		26	18	8.4	25			0.5	283	139	16.9	0.7	+			143	4.3	103
18	Before	406	12.1	38.0	6,500		15	11	7.4	18			0.4	354	116	13.4	1.2	+			143	5.5	100
	After	401	12.5	36.9	9,400		16	11	7.6	15			0.4	294	127	15.7	0.9	+			139	4.9	94
19	Before	324	10.5	32.2	6,000		20	12	6.4	23			0.2	236	132	13.6	0.7	+			141	3.5	104
	After	376	12.1	37.3	6,100		27	12	6.2	21			0.3	235	138	17.6	0.8	+			139	3.5	102
20	Before	403	11.9	36.4	11,700		20	15	11.9	19			0.4	356	136	14.1	1.2	+			143	5.2	103
	After	341	10.2	30.8	11,000		32	18	10.0	14			0.3	271	115	17.5	1.2	+			143	4.6	103
21	Before	375	11.3	34.5	7,500		17	10	5.5	12						18.5	1.0	-			142	4.5	105
	After	377	11.1	34.3	6,800		18	14	5.6	11						15.5	0.9	-			138	4.7	104
22	Before	456	13.0	39.0	21,200		37	29	10.4	104			0.5	404	275	13.2	0.9				139	3.3	102
	After	463	13.0	39.3	6,600		21	30	17.8	221			0.2	228	396	14.4	0.8				140	3.8	101
23	Before	325	10.9	33.0	8,600		22	11	6.2							30.0	1.0				150	5.7	109
	After	360	11.5	36.5	5,000		20	12	6.8							28.0	1.1				137	4.5	105

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION AND DRIP INFUSION OF HBK

MASANOBU HORIE*, SHIGERU FUJIHIRO, HIDEZI HAYASHI
AKIHISA TAKEDA, YOSHIHITO BAN, TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

MASAYOSHI YAMAHA, KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital
TAKASHI SHINODA

Department of Urology, Daiyukai The First Hospital

(*Currently at : Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital)

Antimicrobial activities against urinary bacteria, serum levels, urinary recovery and clinical efficacies on complicated urinary tract infections of HBK, a new aminoglycoside antibiotic, were studied.

The results were summarized as follows ;

1) MICs of HBK for 18-reference strains, 100 ampicillin resistant *E. coli*, 28 *S. marcescens* and 50 *P. aeruginosa* which were isolated from urinary tract infections were found to be generally equal to those of gentamicin, but superior to those of amikacin.

2) An average of peak serum level of HBK was 5.77 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5-1 hours after intramuscular administration (100 mg) in healthy two volunteers.

Urinary recovery rate for 6 hours averaged about 60%.

3) Twelve patients with complicated urinary tract infections were treated with intramuscular administration of HBK at the dose of 100 mg twice a day for 5 days.

As to overall clinical efficacies of those patients, moderate response was seen only in 1 patient and poor response in 11 patients. The overall effectiveness rate became 8%.

The unexpected results seemed to be due to unsuitable patients with complicated type of infection.

4) Ten patients with complicated urinary tract infections were treated with drip-infusion of HBK (100 mg \times 2/day). Overall clinical efficacies of studies were excellent in 4, moderate in 1 and poor in 5 patients, the overall effectiveness rate being 50%.

5) Side effects were evaluated in all 23 patients. Mild diarrhea was seen in 1 patient, and moderate and transient elevation of GOT, GPT and Al-pase were observed respectively 2, 1 and 1 patient.

HBK was considered to be useful and safe new aminoglycoside in the treatment of complicated urinary tract infections.