

泌尿器科領域における HBK (筋肉内注射) の臨床的検討

原田 益善・藤井 明・荒川 創一・片岡 陳正

藤井 昭男・守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学泌尿器科

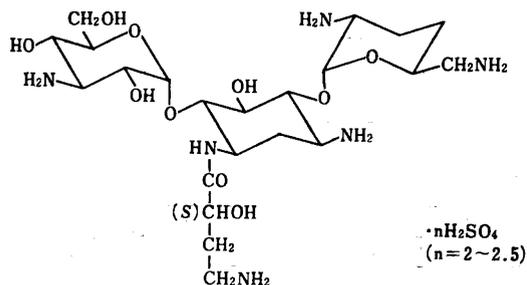
新しいアミノ配糖体系抗生物質である HBK の複雑性尿路感染症に対する有用性を検討し、以下の成績を得た。

- 1) 複雑性尿路感染症 18 例に本剤を筋肉内注射し、UTI 薬効評価基準に基づいて判定した結果、72%の有効率を得た。
- 2) 本剤による自覚的副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値については 2 例において軽度の異常(GOT・GPT および好酸球の軽度上昇)が認められたが、いずれも一過性であった。

HBK は微生物化学研究所において新たに合成され、明治製菓株式会社で開発されたアミノ配糖体系抗生物質で Fig.1 のような構造式を有する。本剤は筋注投与により高い血中濃度が得られ、各組織へ良好に移行しその抗菌性を発揮する。その抗菌力は殺菌的でグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く抗菌作用を示す¹⁾。

今回各種複雑性尿路感染症に対する本剤の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-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomine sulfate

I. 方法と材料

昭和 55 年 12 月より昭和 58 年 5 月までの間に当科に入院した複雑性尿路感染症患者 18 例に対し本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用を検討した。

対象は UTI 薬効評価基準第 2 版²⁾ および補遺の患者条件を満たすものとし、同基準に基づいて薬効を判定した。薬剤投与は 50 mg 1 日 2 回 (9 例)、75 mg 1 日 2 回 (5 例) および 100 mg 1 日 1 回 (4 例) の 3 方法で 5 日間連続投与とし、すべて筋肉内注射である。

II. 成績

Table 1 に全症例の要約を示した。18 例中著効 3 例、有効 10 例、無効 5 例で総合有効率は 72% であった (Table 2)。病態疾患群別有効率は Table 3 に示したごとくで、2 群では有効例は認められなかったがカテーテル留置の 1 群 (3 例) および 5 群 (1 例) では 100% の有効率であった。細菌学的効果では 27 株中 20 株が除菌され除菌率は 74% であった (Table 4)。MIC と除菌との関係を見ると MIC 25 μ g/ml 以上の 8 株中 7 株 (88%) が消失しているが、逆に MIC 1.56 μ g/ml 以下の 13 株中 5 株が存続していた (Table 5)。投与後出現菌は *E. faecalis* 2 株、*S. marcescens* 1 株および Yeast 1 株の計 4 株であった (Table 6)。

副作用および臨床検査値に関しては 18 例で検討された。自覚的副作用は 1 例も認められず、臨床検査値の異常は、1 例で GOT 23→57, GPT 22→80 と上昇、他の 1 例で好酸球が 3%→10% と上昇を認めたが投与終了後正常化した。

III. 考察

HBK はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く抗菌作用を示し、その抗菌作用は殺菌的で GM, TOB, DKB および AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。ヒトに筋注した場合の血中半減期は約 2 時間で、投与後 24 時間までの尿中回収率は約 60~70% である¹⁾。

今回の複雑性尿路感染症に対する総合有効率 72% は全国集計¹⁾での 49% に比較して優れていた。また病態疾患群別の有効率をみても症例数は少ないものの、1 群および 5 群というカテーテル留置症例においてともに 100% の有効率であり、本剤の有用性が示唆された。細菌学的効果では *P. aeruginosa* 5 株中 4 株が存続してい

Table 1-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with HBK (IM)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg X/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	72	♂	PPI BPH	+ (Urethra)	G-1	50 X 2	IM	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ <10 ³	12.5 12.5	Moderate	Poor	—	
2	78	♂	PPI BPH	—	G-2	100 X 1	IM	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁶ <10 ³	1.56 1.56 200	Poor	Fair	—	
3	73	♂	PPI BPH	—	G-6	100 X 1	IM	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁷	0.2 50 0.2	Poor	Fair	—	Eosino. (%) 3 → 10
4	67	♀	CCP Rt-ureter stone Lt-renal stone	—	G-6	100 X 1	IM	5	##	<i>A. calcoaceticus</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁶	3.13 0.78	Moderate	Good	—	
5	64	♂	CCP Lt-renal stone	—	G-3	50 X 2	IM	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> Yeast	10 ⁴ <10 ³ 10 ⁵ 10 ⁶	0.78 0.78 200	Moderate	Good	—	GOT 23-57 GPT 22-80
6	47	♂	CCP Lt-renal stone	—	G-6	100 X 1	IM	5	+	<i>C. freundii</i> <i>A. denitrificans</i> <i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	1.56 0.78 0.78	Excellent	Excellent	—	
7	35	♂	CCP Rt-renal stone	—	G-3	75 X 2	IM	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—	
8	51	♂	CCC Bladder tumor	—	G-4	75 X 2	IM	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	Moderate	Good	—	
9	76	♀	CCP Bladder tumor	—	G-6	75 X 2	IM	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷	1.56 100 12.5	Poor	Poor	—	

PPI : Post prostatectomy infection
 BPH : Benign prostate hypertrophy
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 CCC : Chronic complicated cystitis

* Before treatment
 * After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
 ** Dr. : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with HBK (IM)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg X/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
10	80	♂	CCC BPH	—	G-6	50 X 2	IM	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	3.13 1.56 0.78	Moderate	Excellent	—	
11	31	♂	CCP Bladder tumor	+ (Urethra)	G-5	50 X 2	IM	5	+ +	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 50	Moderate	Good	—	
12	39	♀	CCC Vesicovaginal fistel	—	G-4	50 X 2	IM	5	± ±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	Moderate	Poor	—	
13	73	♂	CCP Bladder tumor	—	G-3	50 X 2	IM	5	+ #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	50 50	Poor	Poor	—	
14	54	♂	CCP Lt-renal stone Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	50 X 2	IM	5	# +	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	1.56	Moderate	Good	—	
15	70	♀	CCP Ureterovaginal fistel Hydronephrosis	—	G-3	50 X 2	IM	5	+ +	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	100	Moderate	Poor	—	
16	60	♂	CCC Bladder tumor	—	G-4	75 X 2	IM	5	# —	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	50	Excellent	Excellent	—	
17	72	♂	PPI BPH	+ (Urethra)	G-1	50 X 2	IM	5	+ #	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	25	Moderate	Poor	—	
18	69	♂	CCC Bladder tumor	—	G-6	75 X 2	IM	5	+ #	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	3.13 50 100	Poor	Poor	—	

PPI : Post prostatectomy infection
 BPH : Benign prostate hypertrophy
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 CCC : Chronic complicated cystitis

• Before treatment
 • After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
 •• Dr. : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of HBK in complicated UTI
50mg × 2, 75mg × 2, 100mg × 1/day, 5-day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3	1	6	10 (56%)
Decreased	1		2	3 (17%)
Replaced			1	1 (6%)
Unchanged			4	4 (22%)
Effect on pyuria	4 (22%)	1 (6%)	13 (72%)	Patient total 18
<input type="checkbox"/> Excellent	3 (17%)		Overall effectiveness rate 13/18 (72%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	10			
<input type="checkbox"/> Poor (Including Failure)	5			

Table 3 Overall clinical efficacy of HBK classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (17%)		3		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (6%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	4 (22%)	1	2	1	75%
	4th group (Lower-UTI)	3 (17%)	1	2		100%
	Sub total	11 (61%)	2	7	2	82%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (6%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	6 (33%)	1	2	3	50%
	Sub total	7 (39%)	1	3	3	57%
Total		18 (100%)	3	10	5	72%

Table 4 Bacteriological response to HBK in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	8	7 (88%)	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	4	3 (75%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
<i>A. denitrificans</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	0
Total	27	20 (74%)	7

* regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to HBK treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^4 bacteria/ml	Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>S. epidermidis</i>				1/1										1/1
<i>E. faecalis</i>							1/1	4/5	2/2					7/8
<i>E. coli</i>			1/1											1/1
<i>C. freundii</i>		0/1	1/1	2/2										3/4
<i>K. pneumoniae</i>		1/1	2/2											3/3
<i>S. marcescens</i>						0/1								0/1
<i>P. mirabilis</i>			1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>	0/1	0/1	0/2	1/1										1/5
<i>A. denitrificans</i>		1/1												1/1
<i>A. xylosoxidans</i>		1/1												1/1
<i>A. calcoaceticus</i>				1/1										1/1
Total	0/1 (0%)	3/5 (60%)	5/7 (71%)	5/5 (100%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)	4/5 (80%)	2/2 (100%)					20/27 (74%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after HBK treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains(%)
<i>E. faecalis</i>	2 (50%)
<i>S. marcescens</i>	1 (25%)
Yeast	1 (25%)
Total	4 (100%)

* regardless of bacterial count

たが、それら菌株の MIC は全て 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。この *in vitro* での抗菌力から判断すれば *in vivo* での効果が十分期待されるところである。したがってこの不一致については静注投与など投与方法の工夫により、その有用性が発揮される可能性も推察されるが、この点については更に今後検討されるべきところと考え

る。

自他覚的副作用は1例も認められず、また臨床検査値の異常も2例(3件)に認められたものの比較的軽度であり、今回の臨床的検討においては本剤の安全性に関して特別な問題は認められなかった。全国集計においても本剤による臨床検査値異常の発現率は低く、またアミノ配糖体系抗生物質において常に問題となる腎機能異常発現例も本剤では少ない結果と報告されている¹⁾。

以上の成績から、本剤は中等度以上の複雑性尿路感染症に対して有用であることが示唆された。

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II。HBK, 佐賀, 1983
- 2) 大越正秋, 河村信夫(UTI研究会代表): UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL STUDY OF HBK IN THE FIELD OF UROLOGY

MASUYOSHI HARADA, AKIRA FUJII, SOICHI ARAKAWA, NOBUMASA KATAOKA

AKIO FUJII, SADA0 KAMIDANO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HBK, a new aminoglycoside, was determined of its utility for complicated urinary tract infections with following results.

(1) A total of 18 cases of complicated urinary tract infections were treated with HBK and results obtained were assessed according to the Criteria for Assessment of Drug Efficacy for UTI with an efficacy rate of 72%.

(2) In none of the cases adverse reactions were observed either subjectively or objectively. Laboratory findings revealed slight abnormalities in 2 cases (slight elevation in GOT, GPT and eosinophils), but all of these abnormalities were transient in nature.