

複雑性尿路感染症に対する HBK 点滴静注の臨床的検討

井谷 淳, 藤井 明, 中西 建夫
川端 岳, 荒川 創一, 片岡 陳正
守殿 貞夫

神戸大学泌尿器科学教室

石神 襄次
国立神戸病院

新しいアミノ配糖体系抗生物質である HBK を、主として 1 時間点滴静注法にて複雑性尿路感染症に用い、その有用性を検討し、以下の成績を得た。

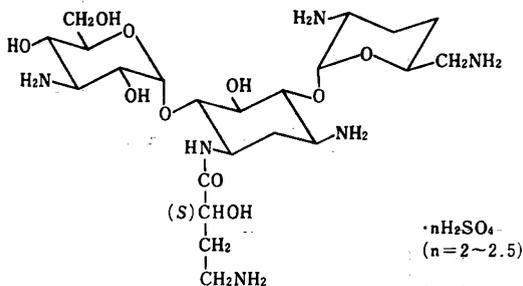
- (1) 複雑性尿路感染症 18 例に本剤を 1 回 75~100 mg 1 日 2 回、5 日間投与し、UTI 薬効評価基準により薬効を判定した。その臨床効果は有効率 27.8% であり、また細菌学的効果では除菌率 63.6% (14/22) であった。
- (2) 本剤による自覚的副作用は 1 例も認めず、本剤によると考えられる臨床検査値異常例もみられなかった。

HBK は微生物化学研究所において合成された新しいアミノ配糖体系抗生物質で、Fig. 1 に示すように Dibekacin (DKB) 類似の構造を有する¹⁾。その抗菌作用は殺菌的で、グラム陽性菌および陰性菌に幅広い抗菌力を示すとされ、すでに本剤の筋肉内投与による有用性が報告されている。腎毒性および聴器毒性は DKB, GM よりも軽度であることが明らかにされており、本剤のより広い適応を得るためには筋肉内投与法だけでなく、点滴静注法での検討が望まれる。今回著者らは複雑性尿路感染症を対象に本剤の点滴静注投与を行ないその有用性を検討したのでその結果を報告する。

I. 対象および方法

昭和 59 年 5 月より同年 11 月までの間に当科に入院

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-streptamine sulfate

した複雑性尿路感染症患者 18 例に対し本剤を点滴静注投与し、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。投与法は 1 回 75 mg (2 例) または 100 mg (16 例) を 1 日 2 回、100~500 ml の輸液剤に溶解し約 1 時間かけ点滴静注を行なうこととし、投与期間は 5 日間とした。

II. 結果

Table 1 に全症例の要約を示した。18 例中著効 0 例、有効 5 例、無効 13 例で総合有効率は 27.8% であった (Table 2)。病態疾患群別有効率 (Table 3) をみると、カテーテル留置の 1 群 (12.5%)、5 群 (0%) および前立腺術後感染症の 2 群 (0%) で有効率が低く、3 群 (100%) および 4 群 (66.7%) では良好な成績であった。細菌学的効果 (Table 4) は、22 株中 14 株が除菌され、除菌率は 63.6% であった。存続した菌種は *S. marcescens* および *P. aeruginosa* のそれぞれ 3 株と、*E. aerogenes* および *S. liquefaciens* それぞれ 1 株であった。MIC と除菌との関係 (Table 5) をみると MIC 0.39 μ g/ml 以下の 9 株全てが消失しているが、MIC 0.78 μ g/ml の 6 株中 4 株が存続し、うち 3 株が *P. aeruginosa* であった。投与後出現菌 (Table 6) は Yeast-like organism 4 株、*S. liquefaciens* 2 株、*E. faecalis*、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 1 株であった。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、また本剤によると考えられる臨床検査値の異常も認められなかった。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg × /day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	68	♂	CCC Lt.-renal Pelvic tumor	—	G-4	100×2	DIV	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Good	—	
2	46	♀	CCC Vesicovaginal fistula	—	G-4	100×2	DIV	5	+	<i>Pseudomonas</i> sp	10 ⁴	25	Moderate	Good	—	
3	69	♀	CCC Lt.-renal tumor	+ (Urethra)	G-5	75×2	DIV	5	+	<i>P. fluorescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 6.25	Poor	Fair	—	
4	77	♂	CCC Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	100×2	DIV	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	≤0.025	Moderate	Good	—	
5	79	♂	CCP Bladder tumor	+ (Kidney)	G-1	100×2	DIV	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	0.75 12.5 100	Poor	Fair	—	
6	53	♂	CCC Chordoma	+ (Urethra)	G-1	100×2	DIV	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	Poor	Fair	—	
7	43	♀	CCP Lt. renal stone	—	G-3	100×2	DIV	5	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Good	—	
8	56	♂	CCC Lt. renal tumor	+ (Urethra)	G-1	75×2	DIV	5	±	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.39 >100	Poor	Fair	—	
9	48	♂	CCP Bilateral U-P stenosis	+ (Kidney)	G-5	100×2	DIV	5	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 6.25	Poor	Fair	—	
10	78	♂	CCC BPH	+ (Urethra)	G-1	100×2	DIV	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.78 0.78	Poor	Poor	—	

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

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		
11	72	♀	CCP Sigmoid cancer	+	G-1	100x2	DIV	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁴	0.39	Poor	Fair	—	
12	77	♂	CCC Bladder tumor	+	G-1	100x2	DIV	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶	0.39 6.25 6.25	Poor	Fair	—	
13	72	♂	CCP Bladder cancer Prostate cancer	+	G-5	100x2	DIV	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	0.78 0.78 3.12	Poor	Poor	—	
14	77	♂	CCC Bladder cancer BPH	—	G-4	100x2	DIV	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	0.39	Poor	Fair	—	
15	68	♂	CCC BPH	+	G-1	100x2	DIV	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> YLO	10 ⁵ 10 ⁷	0.20 6.25	Poor	Poor	—	
16	73	♂	CCC BPH	—	G-2	100x2	DIV	5	+	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁶	12.5 12.5	Poor	Poor	—	
17	64	♀	CCP Lt-renal stone	—	G-3	100x2	DIV	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	≤0.025	Moderate	Good	—	
18	75	♂	CCC Prostatic cancer	+	G-5	100x2	DIV	5	+	<i>S. liquefaciens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁵ 10 ⁶ 10 ⁷	3.12 0.39 6.25	Poor	Poor	—	

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy
 * Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee
 After treatment Dr : Dr's evaluation

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated				5
Decreased					0 (0%)
Replaced				5	5 (27.8%)
Unchanged				7	8 (44.4%)
Effect on pyuria		1 (5.6%)	0 (0%)	17 (94.4%)	Patient total 18
 Excellent			0 (0%)	Overall effectiveness rate 5/18 (27.8%)	
 Moderate			5		
 Poor (Including Failure)			13		

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)	8 (44.4%)		1	7	12.5%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5.6%)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)	2 (11.1%)		2		100%
	4th group (Lower UTI)	3 (16.7%)		2	1	66.7%
	Sub total	14 (77.8%)	0	5	9	35.7%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (22.2%)			4	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	4 (22.2%)	0	0	4	0%
Total		18 (100%)	0	5	13	27.8%

III. 考 察

HBK はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広く抗菌作用を有し、その抗菌作用は殺菌的で、他の既販アミノ配糖体剤すなわち GM, TOB, DKB および AMK 等に耐性の菌株にも感受性のものがみられ、その臨床効果が期待される新しいアミノ配糖体系抗生物質である。臨床第1相試験等の成績によるとヒトに本剤を1時間点滴静注したときの血中濃度のピークは75mgで6.80 μg/ml, 100mgで7.71 μg/mlで6時間後にそれぞれ0.86 μg/ml および0.96 μg/mlと報告されている。一方同用量筋注時の血中濃度はピークが75mgで5.57 μg/ml

(1時間), 100mgで6.36 μg/ml (30分)で、6時間後ではそれぞれ0.59 および1.02 μg/mlとされている。また点滴静注法で1日2回5日間の連日投与でも、血中濃度に明らかな蓄積性は認められていない。尿中回収率は投与後6時間までで75mg 1時間点滴静注70.9%, 100mg 1時間点滴静注74.2%であり、一方75mg筋注で60.9%, 100mg筋注で64.2%と報告されている。以上より本剤の1時間静注時の体内動態は同量筋注時のそれと類似している。複雑性尿路感染症(C-UTI)に対する本剤の筋注投与による有用性に関しては第31回日本化学療法学会西日本支部総会において報告され、その

総合有効率は 49% とされている²⁾。そこで著者らは C-UTI に対する点滴静注投与による本剤の有用性を検討した。その総合有効率は 27.8% で、筋注投与法での全国集計成績 (有効率 49%) に比し低い成績であった。こ

Table 4 Bacteriological response to HBK in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	3	3 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. marcescens</i>	4	1 (25%)	3
<i>S. liquefaciens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25%)	3
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	0
Total	22	14 (63.6%)	8

* regardless of bacterial count

れは 18 例中 12 例がカテーテル留置症例であることおよび悪性腫瘍患者が 11 例と、いわゆる immunocompromised host で難治性の症例が多かったことがその原因と考えられる。細菌学的効果では 22 株中 8 株が存続したが、それら存続株の MIC をみると 0.78~12.5 µg/ml と高度耐性のもはみられず投与量と薬剤病巣移行の関係をさらに検討すべきと思われた。またカテーテル留置例では MIC が比較的低いものでも除菌されない傾向が強く、あらためてカテーテル留置例の尿路感染症に対する治療の困難さが認識された。なおカテーテル非留置例では 1 日 200 mg 投与ですぐれた臨床効果が期待されるものと考えられた。自覚的副作用は 1 例も認めず、また本剤によると考えられる臨床検査値の異常の発現例もなかった。HBK の自覚的副作用の発現頻度は他のアミノ配糖体系抗生物質と比べ一般に低いとされ、筋注投与時の全国集計では 1.0% であり、重篤なもの認められておらず、点滴静注法でもその安全性については特別な問題はないものと考えられる。また動物実験でもアミノ配糖体系抗生物質特有の副作用である聴器毒性は低く、腎毒性および神経筋遮断作用もそれぞれ DKB, GM と同等かやや低いことが示されている²⁾。

以上の成績より本剤は複雑性尿路感染症に対し使用してみるに興味のある薬剤のひとつであることが示唆された。

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to HBK treatment

Isolate	MIC (µg/ml)			Inoculum size 10 ⁴ bacteria/ml						Total	
	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>S. epidermidis</i>	2/2										2/2
<i>E. coli</i>	2/2										2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1										1/1
<i>C. freundii</i>	1/1										1/1
<i>E. cloacae</i>	3/3										3/3
<i>E. aerogenes</i>						0/1					0/1
<i>S. marcescens</i>		0/1			0/1	1/2					1/4
<i>S. liquefaciens</i>				0/1							0/1
<i>P. mirabilis</i>					1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>		1/4									1/4
<i>P. fluorescens</i>		1/1									1/1
<i>Pseudomonas</i> sp.							1/1				1/1
Total	9/9 (100%)	2/6 (33.3%)		0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)	1/1 (100%)				14/22 (63.6%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 6 Strains* appearing after HBK treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (11.1%)
<i>S. marcescens</i>	1 (11.1%)
<i>S. liquefaciens</i>	2 (22.2%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (11.1%)
Yeast-like organism	4 (44.4%)
Total	9 (100%)

* regardless of bacterial count

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* 26: 412~415, 1973
- 2) 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, *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984
- 3) 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 ON I. V. DRIP INFUSION OF HBK IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

ATSUSHI ITANI, AKIRA FUJII, TAKEO NAKANISHI, GAKU KAWAHATA,
SOICHI ARAKAWA, NOBUMASA KATAOKA and SADA O KAMIDONO
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

JOJI ISHIGAMI
Kobe National Hospital

HBK, a new aminoglycoside, was administered as 1 hr drip infusions intravenously to determine its utility in the treatment of complicated urinary tract infections with following results.

1) In 18 cases of complicated urinary tract infections, HBK was administered at dosages of 75 to 100 mg twice a day for a period of 5 days and results were assessed according to the criteria for evaluation of drug efficacy for UTI. As to clinical results, an efficacy rate of 27.8% was obtained, while bacteriologically an eradication rate of 63.6% (14/22) was recorded.

2) In none of the cases any adverse reactions were observed either subjectively or objectively, nor any laboratory abnormalities were noted.