

慢性複雑性尿路感染症に対する HBK の基礎的・臨床的検討

宮田和豊・沖宗正明・岸幹雄・水野全裕
赤沢信幸・公文裕巳・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室
(主任: 大森弘之教授)

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生物質 HBK について基礎的・臨床的検討を行なった。

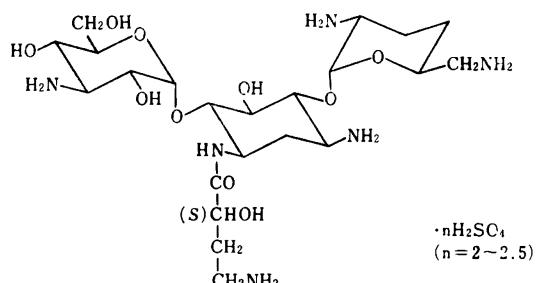
1. 抗菌力: 尿路感染症分離菌に対する抗菌力を測定したが、本剤は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* に対し良好な抗菌力を有していた。また *P. aeruginosa* にも抗菌力を有していた。
2. 臨床的検討: 慢性複雑性尿路感染症 39 例に本剤を 1 日 100 mg, 150 mg, 200 mg 投与の 3 群に分けて筋注投与した。有効率は 100 mg 投与群 0% (0/5), 150 mg 投与群 47% (8/17), 200 mg 投与群 38% (5/13) であった。細菌学的には 51 株中 33 株 (65%) 消失し、特に *P. aeruginosa* は 18 株中 12 株 (67%) が消失していた。副作用では自他覚的副作用は認めず、臨床検査値で 4 例に肝機能検査の異常変動を認めた。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって新たに合成され、明治製薬(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質で、1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する dibekacin(DKB) の新規誘導体である。グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し殺菌的抗菌作用を示し、アミノ配糖体抗生物質不活性酵素 aminoglycoside phosphotransferase (3'), aminoglycoside adenyltransferase (4'), aminoglycoside adenyltransferase (2'') によって不活性を受けず aminoglycoside acetyltransferase (6'-N) にも親和性が弱く、GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。筋肉内投与により高い血中濃度が得られ、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 60~70% である。また腎毒性は DKB と同等かやや弱く、聽器毒性は AMK より弱い。神経筋遮断作用は GM とほぼ同等かやや弱いとされている^{1)~5)}。

今回、われわれは本剤の尿路感染症分離菌に対する抗

菌力を測定し併せて慢性複雑性尿路感染症患者に投与しその臨床的效果について検討を行なったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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

Table 1 MIC of HBK (10^6 cells/ml)

Isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)												Total
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. aureus</i>				8	2								10
<i>S. epidermidis</i>			5	2		1					1		9
<i>E. faecalis</i>										4	2	3	9
<i>E. coli</i>				5	19	4		1				1	30
<i>K. pneumoniae</i>				26	4								30
<i>P. mirabilis</i>				2	5	8	15	4	2		1	1	38
<i>P. vulgaris</i>		1	5	5	1	3	1						16
<i>M. morganii</i>			5	6	3								14
<i>Serratia</i>				2	8	1	4	7	4	2	2		30
<i>P. aeruginosa</i>			1	3	2	7	9	9	8	1			40
<i>E. coli</i> NIH JC-2					1								1

薬 剤

HBK は、Fig. 1 に示す構造式を有し、化学名 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, 分子式は遊離塩基 $C_{22}H_{44}N_6O_{10}$ (分子量 552.624), 硫酸塩 $C_{22}H_{44}N_6O_{10} \cdot nH_2SO_4$ であり白色あるいは淡黄色の非晶形の粉末で水溶性であるがメタノール、エタノール、アセトン、エーテル、クロロホルムにはほとんど溶けない^{1,2)}(Fig. 1)。

I. 研究方法ならびに材料

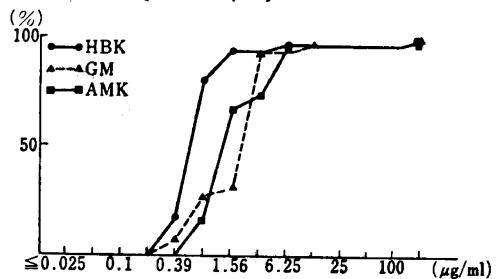
1. 抗菌力

尿路感染症患者より分離されたグラム陽性菌 3 菌種 28 株、グラム陰性菌 7 菌種 198 株および標準菌株 *E. coli* NIH JC-2 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い agar plate dilution method を用い、接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。培地は Mueller-Hinton Agar(ニッスイ)を用いた。また同時に Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) の MIC も測定し本剤との比較検討を行なった。

2. 臨床的検討

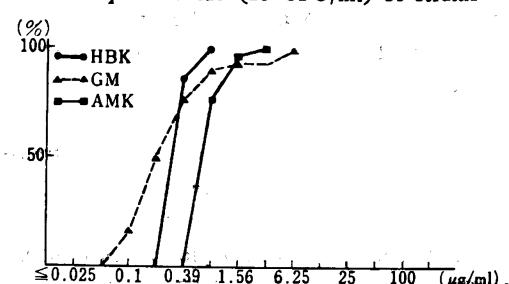
岡山大学泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の患者のべ 39 例に本剤を投与した。対象患者は男性 36 例、女性 3 例で年齢は 16~83 歳 (平均 64.0 歳) であった。疾患の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 9 例、慢性複雑性膀胱炎 30 例であった。投与方法は原則として 1 回 50 mg, 75 mg, 100 mg を朝、夕 2 回筋注投与し、投与期間は 3~10 日、平均 5.3 日であった。効果判定は UTI 薬効評価基準⁶⁾、ならびに補遺⁷⁾に従って行なった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^6 CFU/ml) 30 strains



HBK	5	19	4	1	1	30
GM	2	6	1	19	1	30
AMK	5	15	2	7	1	30

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (10^6 CFU/ml) 30 strains



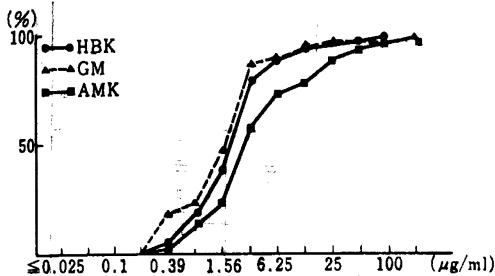
HBK	26	4	-	-	30
GM	5	5	8	4	30
AMK	23	6	1	-	30

II. 成 績

1. 基礎的検討

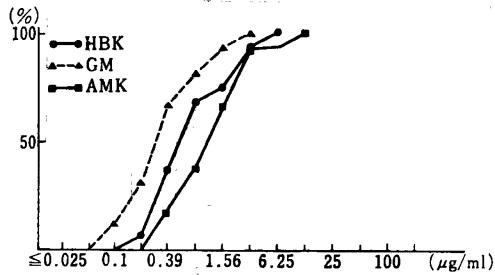
Table 1 に本剤の各種細菌に対する MIC を示した (Table 1)。グラム陽性菌では *S. aureus* 10 株全 0.78

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (10^6 CFU/ml) 38 strains



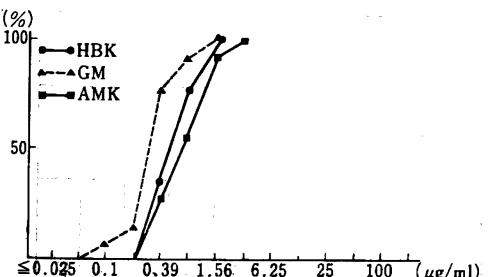
HBK	2	5	8	15	4	2	1	1	38
GM	7	2	9	15	1	2	1	1	38
AMK	1	4	4	13	6	2	4	2	38

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (10^6 CFU/ml) 16 strains



HBK	1	5	5	1	3	1	16
GM	2	3	6	2	2	1	16
AMK	3	3	5	4	1		16

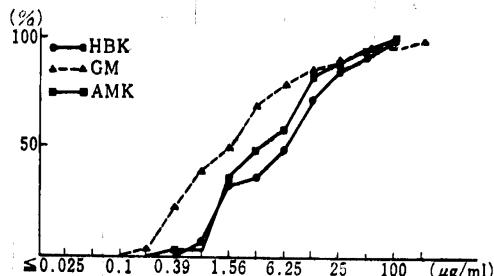
Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii* (10^6 CFU/ml) 14 strains



HBK	5	6	3	14		
GM	1	1	9	2	1	14
AMK	4	4	5	1	14	

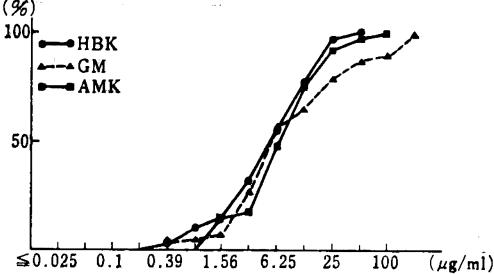
$\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に存在し *S. epidermidis* 9 株中 8 株は $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していたが、*E. faecalis* 9 株では全株 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 30 株中 28 株が MIC $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布し、

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* (10^6 CFU/ml) 30 strains



HBK	2	8	1	4	7	4	2	2	30
GM	1	6	5	3	6	3	2	1	30
AMK	1	10	4	3	7	2	2	1	30

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (10^6 CFU/ml) 40 strains



HBK	1	3	2	7	9	9	8	1	40
GM	1	1	1	8	12	3	6	3	40
AMK	6	1	12	11	7	2	1		40

K. pneumoniae 30 株全株が MIC $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していた。*M. morganii* 14 株でも全株が $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していた。また *P. mirabilis* 38 株中 30 株および *P. vulgaris* 16 株中 15 株は MIC $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布していた。*P. aeruginosa* 40 株では MIC $0.39 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しており、*Serratia* 30 株でも MIC $0.78 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布していた。他剤との比較では、*E. coli* では本剤が GM および AMK より 1, 2 管優る成績であった (Fig. 2)。*K. pneumoniae* では本剤は AMK より若干優れていたが、GM は MIC $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広く分布していた (Fig. 3)。*P. mirabilis* では本剤と GM は、ほぼ同等の成績であり AMK より若干優れていた (Fig. 4)。*P. vulgaris* および *M. morganii* では GM が若干優れており本剤と AMK はほぼ同等の成績であった (Fig. 5, 6)。また *Serratia* では 3 剤とも $0.2 \sim >100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く分布していたが GM が若干良好であり、本剤と AMK はほぼ同等の成績であった (Fig. 7)。*P. aeruginosa* では 3 剤ともほぼ同等の成績であった (Fig. 8)。

Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg x /day)	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count (UCL:10 ⁶ /ml) (μg/ml)	U/TI	Dr	
1	68	M	CCC	—	2	50 x 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	—	Poor	—
2	35	F	CCP	—	3	50 x 2	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	—	Poor	—
3	61	M	CCC	+(bladder)	5	50 x 2	5	8-9	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	Poor	A ¹ -P
4	69	M	CCC	+(urethra)	5	50 x 2	5	10-15	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	Poor	1.7-3.3-1.8
5	73	M	CCC	—	6	50 x 2	5	5-6	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	50	Poor	GOT 42-84-127
6	67	M	CCC	+(urethra)	1	75 x 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	50	Poor	GPT 44-110-140
7	83	M	CCP	+(urethra)	1	75 x 2	8	5-8	<i>E. coli</i>	10 ⁷	25	Poor	—
8	68	M	CCC	—	2	75 x 2	5	6-10	<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁷	—	Poor	—
9	66	M	CCC	—	2	75 x 2	5	2-4	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent
10	70	M	CCC	—	2	75 x 2	5	10-12	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent
			BPH						<i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁶	—	Moderate	—
			BPH						<i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷	—	Poor	—
			BPH						<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Moderate	—
			BPH						<i>S. epidermidis</i>	—	—	—	—
			BPH										

* Before treatment
After treatment

Table 3 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Bacteruria*		Evaluation		Side effects	Remarks	
						Dose (mg x/day)	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count (MIC:10 ⁴ /ml /ml)	UTI	Dr		
11	67	M	CCC	—	2	75 x 2	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁴	>100	Poor	Poor	—
			BPH	—				+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.39			
12	53	F	CCP	—	3	75 x 2	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56	Moderate	Moderate	—
			R. renal stone	—				—						
13	54	M	CCC	—	4	75 x 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	Moderate	Moderate	—
			Bladder tumor	—				—						
14	78	M	CCC	—	4	75 x 2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	12.5	Moderate	Moderate	—
			Bladder stone	—				—						
15	75	M	CCC	—	4	75 x 2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁸	100	Poor	Poor	—
			BPH	—				—	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	100			
16	16	M	CCP	+	5	75 x 2	5	5—10	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	—	Poor	Moderate	—
			(kidney)	—				2—4	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	—			
17	70	M	CCC	—	6	75 x 2	5	10	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	50	Excellent	Moderate	—
			BPH	—				3—4	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—			
18	79	M	CCC	—	6	75 x 2	5	+	<i>P. putida</i>	10 ⁷	0.78	Excellent	Excellent	—
			Bladder tumor	—				0—2	<i>P. aeruginosa</i>	>800	—			
19	72	M	CCC	—	6	75 x 2	10	15—26	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Moderate	—
			Prostatic stone	—				15—20	<i>E. aerogenes</i>	1.56	—			
20	31	M	CCP	—	6	75 x 2	6	10—15	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	0.78	Poor	Fair	GPT
			Bil. renal tumor	—				10—15	<i>E. faecalis</i>	0.1	400			36—44—31
									<i>S. epidermidis</i>					γ-GTP 35—74—58

Before treatment
After treatment

Before treatment
After treatment

Table 4 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Treatment Dose (mg x/day)	Duration (day)	Pyuria*		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁴ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	Evaluation	Side effects	Remarks
			Underlying condition	Condition					+	+								
21	42	M	CCC	—	4	75 x 2	5	5	+	P. cepacia	10 ⁴	>800	Poor	Poor	—	—	—	
22	76	M	CCC	Bladder tumor	—	6	75 x 2	5	5—6	P. aeruginosa	10 ⁴	0.78	Poor	Poor	—	—	—	
23	37	F	CCP	—	—	75 x 2	5	5	+	P. aeruginosa	10 ⁴	—	—	—	—	—	—	
24	74	M	CCC	R. renal stone	—	—	—	—	3—5	X. malophilia	10 ⁷	—	—	—	—	—	—	
25	67	M	CCC	BPH	+	100 x 2	5	5	+	P. aeruginosa	10 ⁴	1.56	Poor	Fair	—	—	—	
26	75	M	CCP	Neurogenic bladder	+	100 x 2	5	5	+	P. aeruginosa	10 ³	1.56	—	—	—	—	—	
27	53	M	CCP	BPH	—	100 x 2	3	3	+	F. meningosepticum	10 ⁷	>800	Poor	Poor	—	—	—	
28	72	M	CCC	L. renal stone	—	100 x 2	5	5	+	F. meningosepticum	10 ⁷	—	—	—	—	—	—	
29	74	M	CCC	F. prostatic ca.	—	4	100 x 2	5	5—6	F. meningosepticum	10 ⁷	—	—	—	—	—	—	
30	73	M	CCP	Bladder tumor	—	100 x 2	5	5	+	S. liquefaciens	10 ⁶	—	Poor	Poor	—	—	—	

• Before treatment
After treatment

Table 5 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg x/day)	Duration (day)	Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁴ /ml (μg/ml)	UTI	Dr			
31	76	M	CCC	—	4	100 x 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.78	Poor	Fair	—	Cr 1.5→1.74
32	78	M	Bladder tumor Prostatic ca.	CCC bladder)	5	100 x 2	5	6→10 10→15	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	12.5 >800	Poor	Poor	—	—
33	70	M	CCC Urethral stricture	CCC bladder)	5	100 x 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	50	Poor	Poor	—	—
34	59	M	CCC BPH	—	6	100 x 2	5	##	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.78	Poor	Poor	—	—
35	66	M	CCC BPH	—	6	100 x 2	10	15→20	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	50	Moderate	Moderate	—	—
36	66	M	CCP BPH	—	6	100 x 2	5	7→10	<i>X. maltophilia</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁵	>800	Poor	Moderate	—	—
37	71	M	CCC BPH	—	—	100 x 2	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	Poor	Excellent	—	—
38	39	M	Bladder tumor	CCC	—	100 x 2	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁸	12.5	—	—	—	—
39	74	M	R. ureteral tumor (urethra)	CCC	+	100 x 2	5	5→10	—	—	—	Poor	—	GOT 47→226→41 GPT 39→122→55 Al-P 94→173→109	—

* Before treatment
After treatment

Table 6 | Overall clinical efficacy in complicated UTI 50mg × 2

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated				(%)
Decreased				(%)
Replaced			1	1 (20%)
Unchanged			4	4 (80%)
Effect on pyuria	(%)	(%)	5 (100%)	Patient total 5
Excellent	0 (0%)			Overall effectiveness rate 0 / 5 (0%)
Moderate	0			
Poor (including Failure)	5			

Table 7 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono- microbial infection	1 st group (Catheter indwelt)	(%)				%
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (20%)			1	0%
	3 rd group (Upper UTI)	1 (20%)			1	0%
	4 th group (Lower UTI)	(%)				%
	Sub total	2 (40%)			2	0%
Poly- microbial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (40%)			2	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	1 (20%)			1	0%
	Sub total	3 (60%)			3	0%
Total		5 (100%)			5	0%

2. 臨床成績

Table 2~5 に症例一覧表を示した (Table 2~5)。UTI 薬効評価基準の患者条件合致例の成績を 1 日 100 mg, 150 mg, 200 mg 投与別に示した (Table 6~11)。1 日 100 mg 投与群 5 例は全例無効であった。1 日 150 mg 投与群 17 例では著効 4 例, 有効 4 例, 無効 9 例であり, 著効+有効例は 8 例, 有効率 47% であった。UTI 群別効果では各構成群の症例数が少ないので判然としないが, 複数菌感染, カテーテル非留置群である第 6 群は 5 例中 3 例が有効以上であった。1 日 200 mg 投与群の臨床効果は著効 3 例, 有効 2 例, 無効 8 例であ

り, 有効率 38% であった。

細菌学的効果を Table 12 に示すが, 投与前分離菌は 51 株であり, 33 株が消失し消失率 65% であった。主な菌種では *P. aeruginosa* 18 株中 12 株消失, *S. marcescens* 8 株中 2 株消失, *E. faecalis* 6 株中 4 株消失などが主なものであった。また MIC と細菌学的効果の関係では, *P. aeruginosa* で MIC 0.78 µg/ml で 1 株, 1.56 µg/ml で 2 株が存続していた。全菌株では MIC 3.13 µg/ml 以下の 15 株中 10 株が消失していた (Table 13)。投与後出現菌は 15 株であり *S. marcescens* 3 株, *Flavobacterium* spp., *X. maltophilia*, *Pseudomonas*

Table 8 Overall clinical efficacy in complicated UTI

75 mg × 2

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	1	2	7 (41%)
Decreased			1	1 (6%)
Replaced			5	5 (29%)
Unchanged		2	2	4 (24%)
Effect on pyuria	4 (24%)	3 (18%)	10 (58%)	Patient total 17
Excellent	4 (24%)			Overall effectiveness rate 8 / 17 (47%)
Moderate	4			
Poor (including Failure)	9			

Table 9 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

75 mg × 2

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono- microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (12 %)			2	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (23.5%)	2		2	50 %
	3rd group (Upper UTI)	1 (6 %)		1		100 %
	4th group (Lower UTI)	4 (23.5%)		2	2	50 %
	Sub total	11 (65 %)	2	3	6	45 %
Poly- microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (6 %)			1	0 %
	6th group (Catheter not indwelt)	5 (29 %)	2	1	2	60 %
	Sub total	6 (35 %)	2	1	3	50 %
Total		17 (100 %)	4	4	9	47 %

spp, *E. faecalis* 各々 2 株が主なものであった (Table 14)。

副作用は、39 例全例に発疹などの自他覚的副作用は認めなかった。また聴力障害も全例に認めなかった。

臨床検査値異常では、症例 3, 61 歳陰茎癌患者で血清 Al-P が投与前 1.7 BLU/l であったが投与後 3.3 BLU/l と上昇し、投与終了後 5 日目には 1.8 BLU/l と正常化していた。本例は他の肝機能検査に変動を認めなかつたが、Al-P の上昇は本剤との関係が疑われた。症例 4, 69 歳前立腺癌患者で血清 GOT が 42 IU/l, GPT 44 IU/l と投与前より軽度上昇していたが、投与後 GOT 84 IU/l

, GPT 110 IU/l と更に上昇していた。本症例ではアルコール性肝炎が基礎疾患としてあり、本剤投与が肝機能異常を更に悪化させたと考えられた。また投与終了後 7 日目には GOT 127 IU/l, GPT 140 IU/l と上昇していたが、これは本剤投与終了、前立腺癌に対し Honvan® の投与が施行され、これによる上昇と考えられた。症例 20, 31 歳両側腎腫瘍患者で投与前血清 GPT 36 IU/l, γ -GTP 35 IU/l であった。投与後 GPT 44 IU/l, γ -GTP 74 IU/l と上昇していたが、投与終了 6 日目には GPT 31 IU/l, γ -GTP 58 IU/l と正常化しており、本剤による影響を否定できない。症例 22, 76 歳膀胱癌患者で本剤

Table 10 Overall clinical efficacy in complicated UTI 100 mg × 2

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		2	5 (38.5%)
Decreased				(%)
Replaced			3	3 (23%)
Unchanged		1	4	5 (38.5%)
Effect on pyuria	3 (23%)	1 (8%)	9 (69%)	Patient total 13
Excellent	3 (23%)			Overall effectiveness rate 5 / 13 (38%)
Moderate	2			
Poor (including Failure)	8			

Table 11 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	100 mg × 2 Overall effectiveness rate
Mono- microbial infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (15.4%)			2	0 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3 rd group (Upper UTI)	2 (15.4%)	1	1		100 %
	4 th group (Lower UTI)	4 (30.8%)	2		2	50 %
	Sub total	8 (61.6%)	3	1	4	50 %
Poly- microbial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (15.4%)			2	0 %
	6 th group (Catheter not indwelt)	3 (23 %)		1	2	33 %
	Sub total	5 (38.4%)		1	4	20 %
	Total	13 (100 %)	3	2	8	38 %

投与前 BUN は 17.4 mg/dl であったが、投与後 25.5 mg/dl と上昇していた。しかし血清クレアチニン値は投与前 1.04 mg/dl、投与後 1.25 mg/dl と正常範囲内であり BUN の上昇は本剤とは無関係と考えられた。症例 31、76 歳、膀胱癌患者では血清クレアチニン値が投与前 1.5 mg/dl とすでに上昇していたが、投与後 1.74 mg/dl と更に軽度上昇していた。本剤との関係は全く否定は出来ないが、軽度腎障害患者では、この程度の変動が考えられるので本剤との関係は不明である。なお本例はその後の検査が施行されておらず経過不明である。症例 39、74 歳、右尿管癌患者で投与前より血清 GOT 47 IU/l と

軽度上昇していたが、血清 GPT は 39 IU/l および血清 AL-P は 94 IU/l であった。投与後 GOT 226 IU/l、GPT 122 IU/l、AL-P 173 IU/l と上昇していた。肝庇護剤投与で本剤投与終了後 4 週間目には GOT 41 IU/l、GPT 55 IU/l、AL-P 109 IU/l とほぼ本剤投与前の値まで回復した。

その他の症例では貧血、白血球減少、腎機能および肝機能異常などを認めなかった (Table 15)。

III. 考 按

近年、アミノ配糖体系抗生物質に対する耐性菌株の増加が世界的に注目され、特に GM、AMK に対する大腸

Table 12 Bacteriological response to HBK in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	18	12 (67%)	6
<i>S. marcescens</i>	8	2 (25%)	6
<i>E. faecalis</i>	6	4 (67%)	2
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Serratia</i> spp.	2	2 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	2	1 (50%)	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2 (100%)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. putida</i>	1	1 (100%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0 (0%)	1
Total	51	33 (65%)	18

* : Regardless of bacterial count.

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in HBK treatment criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Not done	Total		
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				
<i>P. aeruginosa</i>					4/5	2/4		1/2	1/2					4/5	12/18	
<i>S. marcescens</i>							0/1		1/3	0/1	0/1	0/1		1/1	2/8	
<i>E. faecalis</i>											3/3	0/1	0/1	1/1	4/6	
<i>S. epidermidis</i>		1/1		1/1									1/1		3/3	
<i>E. coli</i>						1/1								2/2	3/3	
<i>Serratia</i> spp.														2/2	2/2	
<i>P. cepacia</i>													1/2		1/2	
<i>Pseudomonas</i> spp.														2/2	2/2	
<i>Streptococcus</i> sp.													0/1	0/1		
<i>P. mirabilis</i>					1/1										1/1	
<i>E. aerogenes</i>						0/1									0/1	
<i>E. cloacae</i>														1/1	1/1	
<i>S. liquefaciens</i>														1/1	1/1	
<i>P. putida</i>														1/1	1/1	
<i>Flavobacterium</i> sp.													0/1		0/1	
Total	(%)	1/1 (100%)	(%)	1/1 (100%)	5/6 (83%)	3/6 (50%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	2/5 (40%)	0/1 (0%)	3/4 (75%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)	15/17 (88%)	33/51 (65%)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 14 Strains* appearing after HBK treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. marcescens</i>	3 (20%)
<i>Flavobacterium</i>	2 (13%)
<i>X. maltophilia</i>	2 (13%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (13%)
<i>E. faecalis</i>	2 (13%)
<i>E. coli</i>	1 (7%)
<i>Serratia</i> sp.	1 (7%)
<i>F. meningosepticum</i>	1 (7%)
YLO	1 (7%)
Total	15 (100%)

* : Regardless of bacterial count.

菌、綠膿菌の耐性獲得が問題となっている⁹⁾。三橋らはアミノ配糖体抗生物質の耐性機構について見解を述べ、1) 不活化酵素の産生、2) 膜の透過性の低下、3) レセプターであるリボソームの変化などによるとしている⁹⁾。不活化酵素は、OH 基にリン酸基を転移するリン酸化酵素、アデニリル基を転移するアデニリル化酵素、-NH₂基にアセチル基を転移するアセチル化酵素の 3 つに大別され、更に作用部位や基質特異性により細分化されている⁹⁾。

HBK はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌力を有し、アミノ配糖体抗生物質不活化酵素 APH(3')、AAD(4')、AAD(2') によって不活化を受けず、また AAC(6'-N) にも親和性が弱く、GM、TOB、DKB、AMK などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すので^{1,5)}、これら耐性菌に対し有用性が期待される。

われわれは尿路感染症分離株に対する本剤の MIC を測定したが、グラム陽性菌では *S. aureus* および *S. epidermidis* に対し良好な抗菌力を有していたが、*E. faecalis* 9 株全株が MIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と満足できる結果ではなかった。グラム陰性菌では *E. coli*、*K. pneumoniae* および *M. morganii* では良好な抗菌力を有していた。また *P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対しても抗菌力を有していた。しかし *Serratia* に対しては MIC 0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に広く分布しており 90% MIC (90% の菌株を発育阻止する濃度) は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。*P. aeruginosa* では MIC は 0.39~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり 90% MIC は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、GM に対し 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が 5 株認められた。本剤では MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株はなく不活化酵素に対する安定性を反映す

るものとも考えられる。

本剤は筋肉内投与により高い血中濃度が得られ、また尿中排泄率も良好であるので、尿路感染症に対し有用性が期待できると思われた。複雑性尿路感染症 39 例に投与した結果を 1 日 100 mg, 150 mg, 200 mg 投与群別に検討した。1 日 100 mg 投与群は 5 例と少なかったが、全例無効であり本剤の 1 日 100 mg 投与は慢性複雑性尿路感染症の治療には投与量不足と考えられる。1 日 150 mg 投与群の有効率は 47%，200 mg 投与群の有効率は 38% と 1 日 200 mg 投与群でむしろ成績が不良である。UTI 群別効果でみると各群の症例が少ないので判然とはしないが 1 日 150 mg 投与群は複数菌感染である 5, 6 群の 6 例中著効 2 例、有効 1 例、無効 3 例で有効率 50% である。1 日 200 mg 投与群の 5, 6 群は 5 例であり有効 1 例、無効 4 例で有効率は 20% である。この 5, 6 群の差が 150 mg 投与群と 200 mg 投与群の有効率の差となっている。全国集計では 1 日 100 mg 投与群の有効率は 56%，150 mg 投与群の有効率は 53% である⁵⁾。また 200 mg 投与群の有効率は 29% であり有効率に dose dependency は認められなかったが、200 mg 投与群は 49 例と 100 mg 投与群の 90 例、150 mg 投与群の 110 例と比べ症例数が少ない⁵⁾ので今後症例を重ねて検討することが必要と考えられる。

細菌学的効果では 51 株中 33 株が消失し消失率 65% であった。主要菌種では *P. aeruginosa* 18 株中 12 株が消失しており、MIC が測定された 13 株中 9 株は MIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。このうち 6 株が消失していた。*P. aeruginosa* に対する本剤の細菌学的効果は、基礎的検討を反映しません良好なものと考えられる。*Serratia* では 8 株中 2 株が消失し、消失率 25% と満足出来るものではなかったが、われわれの基礎的検討では本剤の *Serratia* に対する MIC は 0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く存在していた。MIC と細菌学的効果では 8 株中 7 株について MIC が測定され、MIC 3.13~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に存在していたが MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に 6 株が存在し、このうち 1 株しか消失せず、基礎的検討を反映していると考えられる。*E. faecalis* は 6 株中 4 株が消失していたが、MIC が測定された 5 株中 3 株は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でありこの 3 株全て消失していた。また *E. faecalis* は全株が複数菌感染症の検出菌であり、MIC 上本剤は *E. faecalis* に対し良好な結果は期待できないようであるが、*E. faecalis* の複数菌感染における病原性の低さとあいまって消失率 67% という結果が得られたと考えられる。

自他覚的副作用は 39 例全例に認められなかった。また全国集計でも 683 例中 7 例、1% の発現頻度であった⁵⁾。聽覚については全例に明らかな障害を認めなかっ

Table 15-1 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	450	14.1	42.0	10,400						30.2	26	24	12.9	17	0.7
	After	421	12.8	42.1	9,100						29.7	21	16	8.5	14	0.6
2	Before	384	11.2	32.2	9,500						24	29	59	5	1.09	
	After	374	11.4	31.6	7,200						19	28	53	10	0.79	
3	Before	419	13.1	37.2	5,600	7	0	66	18	8	31.2	39	24	1.7	16	0.88
	After	500	15.3	42.9	8,500	9	1	61	29	0	47.7	28	24	3.3	11	0.92
4	Before	417	12.6	36.4	6,100	0	0	77	16	7	21.3	42	44	1.8	16	0.81
	After	418	12.6	36.4	8,200	4	0	60	24	12	15.3	84	110	1.9	16	0.92
5	Before	404	12.5	37.3	9,700						11	13	52	17.9	0.87	
	After	406	12.3	36.6	9,400						18	18	46	21.0	0.87	
6	Before	375	13.0	37.1	4,800	3	0	56	33	8	23.0	28	17	78	17.4	0.77
	After	406	13.1	39.5	4,800	2	1	59	24	14	25.5	28	17	65	15.4	0.69
7	Before	427	12.0	35.9	15,200						16	5	6.8	21.3	1.5	
	After	404	11.0	35.1	8,500						18	13	7.2	19.4	1.1	
8	Before	351	10.3	31.3	5,400						26	18	4.9	13	0.8	
	After	336	10.5	30.9	7,200						26	19	4.9	14	0.8	
9	Before	371	12.2	36.2	4,500						36	19	8.4	17	1.3	
	After	376	12.2	37.1	4,700						27	18	7.5	15	1.2	
10	Before	441	14.3	39.9	9,500						24	21	101	12.8	0.71	
	After	436	13.9	39.2	8,600						18	18	90	9.9	0.77	
11	Before	372	11.4	34.6	4,600						28	23	8.4	14	0.9	
	After	391	11.9	36.5	4,600						27	21	8.0	14	0.8	
12	Before	379	11.6	33.6	5,500						15	10	57	15.0	0.92	
	After	396	12.1	34.2	5,000						20	16	92	15.1	0.9	
13	Before	456	14.1	42.4	5,600						20.0	19	22	7.5	15	1.1
	After	440	13.5	40.1	5,400						41.2	15	16	7.8	18	1.2

Table 15-2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ¹² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ^{9/mm³)}	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
14	Before	485	15.8	44.9	7,300						18.4	22	12	7.8	15	1.1
	After	479	15.4	43.8	6,300						24.9	19	16	7.8	15	1.3
15	Before	393	12.1	39.0	5,800						30	11	4.0	8.5	1.0	
	After	398	12.0	39.5	4,200						20	4	3.7	11.4	1.2	
16	Before	322	9.5	28.8	7,600	2	0	80	15	3	41.0	24	36	123	20.2	0.91
	After	332	10.7	32.4	5,100	4	0	70	21	5	44.4	20	24	111	15.4	0.88
17	Before	346	12.4	38.0	8,600						24	19	4.9	13.2	1.1	
	After	354	12.7	38.5	7,600						28	23	6.5	14.7	1.1	
18	Before	427	14.0	42.9	4,900	4	2	65	23	6		23	12	48	26.2	1.39
	After	416	13.8	41.4	4,400	1	0	67	30	2		23	14	43	19.4	1.37
19	Before	415	13.0	39.8	5,300	6	0	61	28	5	26.1	21	14	2.2	13.4	0.7
	After	416	13.2	39.0	4,800	6	0	53	31	10	25.5	31	14	2.7	15.0	1.0
20	Before	425	12.6	38.3	12,000						55.8	25	36	98	16.3	0.94
	After	374	11.0	33.2	9,300						60.9	24	44	189	19.3	0.98
21	Before	366	12.4	35.5	5,700						22.2	24	38	6.2	11	0.8
	After	385	12.9	37.2	5,300						21.5	25	12	6.3	10	0.9
22	Before	373	10.5	31.9	7,900						34.0	22	21	4.4	17.4	1.04
	After	342	9.7	29.1	5,800						32.4	16	15	48	25.5	1.25
23	Before	381	11.5	35.6	5,800						19	14	58	11.8	0.68	
	After	372	11.6	34.7	6,900						19	14	50	7.3	0.71	
24	Before	293	8.8	28.6	10,700						21	17	10.0	26.6	1.2	
	After	237	7.6	21.3	7,900						18	12	6.9	13.2	1.2	
25	Before	395	12.8	37.9	3,300						26	13	78	15.2	0.65	
	After	413	13.0	39.4	3,900						27	15	77	15.1	0.66	
26	Before	460	14.6	42.8	12,800						26.3	24	60	29.7	1.84	
	After	419	14.3	41.9	7,000						32.3	24	16	72	19.9	1.62

Table 15-3 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
27	Before	437	14.5	42.6	7,400	1	1	70	18	10	26.2	67	77	118	17.8
	After	434	14.3	42.7	6,300	4	0	65	35	6	27.6	69	56	80	15.5
28	Before	360	11.5	34.0	6,000	1	0	63	11	24	42.8	21	14	36	12.3
	After	404	12.4	37.8	8,500	0	0	76	16	8	51.9	31	18	50	10.3
29	Before	313	9.8	28.2	4,600	2	1	90	6	1	15.2	27	32	252	7.9
	After	348	10.7	31.9	4,000	2	1	69	22	6	29.5	27	32	237	11.1
30	Before	381	12.8	37.7	6,800	0	1	63	22	14	17.5	56	31	119	28.1
	After	380	12.8	37.9	7,400	2	1	56	33	8	18.8	56	33	129	22.4
31	Before	338	9.2	28.2	4,300						26.6	19	10	55	19.1
	After	363	10.1	30.4	5,000						26.8	22	17	65	17.9
32	Before	340	12.3	35.2	5,800	0	3	55	33	9	25.2	46	57	431	12.1
	After	354	12.2	36.6	7,100	0	1	76	13	10	26.2	42	48	481	18.2
33	Before	356	11.4	34.8	7,100	0	0	73	18	9	18.8	14	14	43	16.4
	After	366	11.4	34.9	8,100	1	0	75	18	6	16.2	18	13	48	15.7
34	Before	445	14.0	39.2	18,200							47	55	53	14.3
	After	463	14.5	40.0	8,700							20	21	43	12.7
35	Before	389	11.4	34.1	7,500	5	1	64	23	7	48.5	13	8	2.5	13.1
	After	381	11.0	33.6	5,200	5	0	43	47	5	36.4	18	10	2.0	20.6
36	Before	414	12.3	36.9	10,400						55.0	24	26	75	16.3
	After	394	11.3	35.1	6,100						40.5	24	25	81	17.6
37	Before	375	12.5	36.2	8,700	0	0	61	30	9	25.0	26	19	31	9.0
	After	386	12.7	36.4	5,600	3	1	60	27	9	23.6	28	17	46	12.7
38	Before	491	13.9	42.6	6,800	0	1	71	24	4	26.0	112	159	81	13.1
	After	534	15.2	45.8	5,300	0	1	58	38	3	28.0	39	76	88	17.9
39	Before	393	11.7	35.6	9,600						38.8	47	39	94	13.1
	After	453	14.3	41.7	6,500						34.9	226	122	173	15.6

た。

臨床検査値異常では、3例に血清トランスアミナーゼの上昇（うち1例は γ -GTP 上昇も合併）を認めたが、1例は一過性であり、残る2例は本剤投与前よりすでに肝機能に軽度異常を認めていたが、本剤投与により更に上昇した。また1例にAl-Pの一過性の上昇を認めた。また本剤によると考えられる腎機能障害は認められなかった。全国集計でのGOT, GPT, Al-Pの上昇は総数26例^⑩であり特に多いとは言えない。

以上により、本剤は1日投与量について検討の余地はあるが、適切な症例を選択すれば安全性も高く、複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) KONDO, S. et al: 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) MASTUNAGA, K. et al: Bacterial uptake of HBK, a novel aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 37: 596~601, 1984
- 3) TANAKA, N. et al: Mechanism of action of HBK, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother* 24: 797~802, 1983
- 4) 大槻好正, 他: 新アミノ配糖体抗生素 HBK の聽器毒性に関する実験的研究。*Ear Research* 15: 278~283, 1984
- 5) 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
- 6) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第2版)。*Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 7) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第2版)補遺。*Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 8) 上田泰: アミノ配糖体系抗生素、今日の化学療法。310~338頁、ライフ・サイエンス、1980
- 9) 三橋進, 他: 各種抗生物質の今後の発展3. アミノグリコシド、日本臨床、42: 540~546, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HBK IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUTOYO MIYATA, MASAAKI OKIMUNE, MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO,
NOBUYUKI AKAZAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. H. OHMORI)

ATSUSHI KONDO
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA
Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

HBK, a new aminoglycoside, was studied fundamentally and clinically in the urological field, and following results were obtained.

- 1) Antimicrobial activity of HBK was strong against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *M. morganii*, but relatively weak against *Serratia* and *P. aeruginosa*.
- 2) Thirty nine cases with complicated urinary tract infections were treated 100 mg, 150 mg and 200 mg of HBK daily for 5 days intramuscularly.

The effectiveness rates of three groups were 0%, 47%, 38% respectively. Bacteriologically, thirty three out of 51 strains were eradicated, especially 12 out of 18 strains of *P. aeruginosa* were eradicated. No noteworthy side effects were observed except for four patients with hepatic dysfunction noticed after HBK administration.