

HBK 筋注投与の泌尿器科領域における臨床的検討

井川 幹夫・中原 満・中野 博・仁平 寛巳

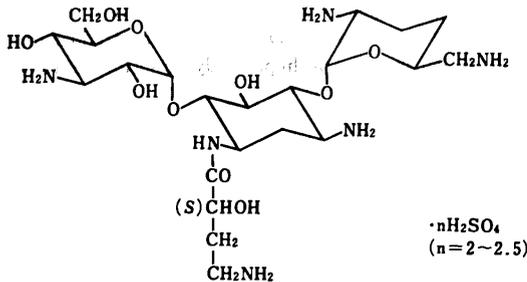
広島大学医学部泌尿器科学教室

新アミノ配糖体抗生物質の HBK について臨床的検討を行なった。複雑性尿路感染症 10 例に対して本剤を 1 回 50 mg, または 75 mg の筋注投与を 1 日 2 回, 5 日間の連続投与を行ない, 以下の結果を得た。

- 1) 総合臨床効果は著効 3 例 (30%), 有効 3 例 (30%), 無効 4 例 (40%) であり, 総合有効率は 60% であった。
- 2) 本剤投与前の分離菌株は 11 株あり, このうち 8 株が消失し, 細菌消失率は 72.7% であった。
- 3) 臨床検査値は 1 例において GOT, GPT の上昇が認められたが, 本剤投与期間中に抗癌剤を投与しており, 本剤との因果関係は不明である。

HBK は新たに開発されたアミノ配糖体抗生物質で, Dibekacin (DKB) の誘導体であり Fig. 1 に示す構造式をもつ, 抗菌スペクトラムが広く, かつ腎毒性および聴器毒性は従来のアミノ配糖体抗生物質よりも比較的低い特徴を有する薬剤である。今回, 著者らは複雑性尿路感染症例に対して, HBK を筋注投与し, 臨床的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-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

I. 対象と方法

対象は昭和 57 年 5 月より昭和 58 年 8 月までの期間の広島大学医学部附属病院泌尿器科の入院患者で, 54 歳から 86 歳までの男性 10 名である。全例が尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。基礎疾患の内容は膀胱癌 1 例, 膀胱周囲膿瘍 1 例, 前立腺肥大症 2 例, 前立腺癌 1 例, 両側尿管皮膚瘻術後 1 例, 膀胱憩室摘除術後 2 例, 前立腺肥大症術後 2 例である。

中間尿あるいはカテーテル尿を採取し, 定量培養で細菌数が 10^4 コ/ml 以上認められ, かつ尿沈渣で白血球が 5 コ/hpf 以上みられたものを対象症例とした。

投与方法は HBK の 1 回 50 mg, あるいは 75 mg の筋注を 1 日 2 回, 5 日間の連続投与である。

臨床効果は, UTI 薬効評価基準 (第二版)¹⁾ の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従って判定した。

副作用は聴覚異常の有無に注意し, さらに投与前後の末梢血, 肝機能, 腎機能などの検査値の変動について比較検討した。

II. 成績

複雑性尿路感染症に対する HBK の臨床成績を Table 1 に一括して示した。

本剤の膿尿と細菌尿に対する効果, および総合臨床効果を Table 2 に示した。HBK の膿尿に対する効果は正常化 3 例 (30%), 改善 1 例 (10%), 不変 6 例 (60%) であった。細菌尿の推移は陰性化 5 例 (50%), 減少 1 例 (10%), 菌交代 1 例 (10%), 不変 3 例 (30%) であった。総合臨床効果は, 著効 3 例 (30%), 有効 3 例 (30%), 無効 4 例 (40%) であり, 有効率は 60% であった。

本剤の疾患病態群別の治療効果を Table 3 に表示した。総合有効率は, 単独感染症例では 66.7%, 混合感染症例では 0% であった。各群について総合有効率をみると, 第 1 群は 100%, 第 2 群は 50%, 第 4 群は 60%, 第 5 群は 0% であった。

菌種別の細菌学的効果を Table 4 に示した。本剤投与前の分離菌株は計 11 株であり, その内訳は *S. faecalis* 3 株, *S. faecium* 1 株, *Enterococcus* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株, *S. marcescens* 3 株, *M. morgani* 1 株であ

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with HBK (I.M.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**	Side effects
						Dose (mg ×/day)	Duration (day)		Species	Count	MIC		
1	57	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	1	50 × 2	5	+	<i>M. morgani</i>	>10 ⁶	—	Moderate	GOT ↑ GPT ↑
2	60	M	C.C.P. After bil. ureterocutaneostomy	+	1	75 × 2	5	##	<i>S. faecium</i>	10 ⁷	200	Moderate	(—)
3	65	M	C.C.C. After TUR-P	—	2	75 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁶ 10 ⁶	—	Poor	(—)
4	86	M	C.C.C. After prostatectomy	—	2	50 × 2	5	##	<i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	—	Moderate	(—)
5	54	M	C.C.C. After vesical diverticulectomy	—	4	75 × 2	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁶ >10 ⁶	—	Poor	(—)
6	77	M	C.C.C. Perivesical abscess	—	4	50 × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	—	Excellent	(—)
7	71	M	C.C.C. BPH	—	4	75 × 2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	50	Excellent	(—)
8	65	M	C.C.C. BPH	—	4	75 × 2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	100	Excellent	(—)
9	76	M	C.C.C. Bladder cancer	—	4	75 × 2	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	6.25	Poor	(—)
10	61	M	A.C.P. After vesical diverticulectomy	+	5	75 × 2	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ ≤10 ⁶ 10 ⁷	6.25 25 25	Poor	(—)

* Before treatment
After treatment

** Criteria by the committee of UTI

Table 2 Overall clinical efficacy of HBK in complicated UTI
50~75 mg × 2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	1	1
Decreased			1	1 (10.0%)
Replaced			1	1 (10.0%)
Unchanged			3	3 (30.0%)
Efficacy on pyuria	3	1	6	Case total 10
	Excellent	3 (30.0%)	Overall effectiveness rate 6 / 10 (60.0%)	
	Moderate	3 (30.0%)		
	Poor	4 (40.0%)		

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (20.0%)	0	2	0	100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (20.0%)	0	1	1	50 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)				
	4th group (Lower U.T.I.)	5 (50.0%)	3	0	2	60 %
	Sub total	9 (90.0%)	3	3	3	66.7%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (10.0%)	0	0	1	0 %
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	1 (10.0%)	0	0	1	0%
Total		10 (100 %)	3	3	4	60 %

る。本剤投与後に 11 株中 8 株が消失，3 株が存続し，分離菌株の消失率は 72.7% であった。本剤投与後に存続した 3 株はいずれも *S. marcescens* であった。なお本剤投与後の出現細菌は，*S. epidermidis* 2 株であった。

副作用は，自他覚的に腎障害および聴覚障害は認められなかったが，1 例において本剤投与後 GOT，GPT が上昇した。ただし，本剤投与期間中に抗癌剤を投与した症例であったため本剤との因果関係は不明である。

III. 考 察

新たに開発されたアミノグリコシド系抗生物質である HBK は DKB の新規誘導体であり，抗菌スペクトラムが広く，各種感染症に対する臨床効果が期待できる薬剤である。HBK の作用機序は，*E. coli* Q-13 株を用いた研究により，蛋白合成の阻害，mRNA のコドンの mis-reading の誘導，ribosome 上の peptidyl-tRNA の転座反応の阻害などであることが明らかにされている²⁾。E.

Table 4 Bacteriological response to HBK in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100)	0
<i>S. faecium</i>	1	1 (100)	0
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100)	0
<i>S. marcescens</i>	3	0 (0)	3
<i>M. morganii</i>	1	1 (100)	0

* : Regardless of bacterial count

coli の細胞膜に対する作用は電顕的に細胞表面の blebs の形成によって示され、blebs の膜は細胞外膜より由来し、blebs の内腔に細胞質の内容物が漏出した所見が観察されている⁹⁾。

HBK の抗菌力は、臨床分離菌株に対する感受性分布をみると、グラム陽性菌では GM とほぼ同等で、AMK より強い抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては GM や AMK と同様強い抗菌力を示したことが報告されている⁹⁾。

基礎的検討により優れた特徴が示された HBK を複雑性尿路感染症 10 症例に対して投与し、その臨床的有用性を検討した。自験例の膿尿に対する効果は正常化したものが 30% であり、期待したほどの結果ではなかったが、細菌尿に対する効果は陰性化したものが 50% であり、まず満足できる成績であった。総合臨床効果は著効 3 例、有効 3 例、無効 4 例で総合有効率は 60% であり、この成績は複雑性尿路感染症の全国集計 262 例の総合

有効率 49%¹⁾ と比較して良好なものであった。この理由としては、本治験では複数菌感染症例が少なかったことが考えられる。菌種別の細菌学的効果をみると、*S. marcescens* の 3 株以外は本剤投与後すべて消失している。*S. marcescens* の 3 株中 2 株は MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、25 $\mu\text{g/ml}$ とそれほど高値ではなく、*S. marcescens* に関しては細菌学的効果と MIC との相関は認められなかった。

アミノグリコシド系抗生物質の投与に際しては腎および聴器毒性が注意すべき点であり、本剤投与前後の自覚的副作用の有無、および臨床検査値の変動をみた。本剤を 1 回 50 mg の投与を行なった 1 例において、本剤投与後に GOT および GPT の上昇が認められた。ただし、この症例は、本剤の投与期間中に基礎疾患の前立腺癌に対して cyclophosphamide の大量投与を行っており、GOT および GPT の上昇は必ずしも HBK 投与に起因するものとは考えられず、この因果関係は不明である。肝臓薬剤投与により、GOT、GPT 値は 3 週間後にはほぼ正常化した。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) TANAKA, N.; K. MATSUNAGA, A. HIRATA, Y. MATSUHISA & T. NISHIMURA: Mechanism of action of HBK, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother. 24: 797~802, 1983
- 3) 三橋 進: 新薬シンポジウム(2) HBK, 抗菌力. Chemotherapy 32: 257, 1984
- 4) 新島端夫, 岸 洋一: 新薬シンポジウム(2) HBK, 泌尿器科. 32: 259~260, 1984

CLINICAL INVESTIGATION OF HBK WITH INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION IN THE UROLOGICAL FIELD

MIRIO IGAWA, MITSURU NAKAHARA, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

HBK, a new aminoglycoside antibiotic, was administered intramuscularly for ten patients with complicated urinary tract infection. The patients were treated with intramuscular injection of HBK at a daily dose of 100 mg or 150 mg for 5 days and the following results were obtained.

- 1) The clinical results were excellent in 3 cases, moderate in 3 cases and poor in 4 cases. The overall clinical effectiveness rate was 60%.
- 2) On bacteriological evaluation, 8 of 11 isolated strains were eradicated after treatment with HBK and eradication rate was 72.7%.
- 3) The elevation of S-GOT and S-GPT were found in one case after treatment. But relationship between the elevation of transaminase and administration of HBK was not obvious because anti-cancer drug was administered simultaneously.