

## 複雑性尿路感染症に対する HBK (筋注投与) の臨床的応用

藤村 宜夫・湯浅 健司・上間 健造・黒川 一男

徳島大学泌尿器科 (主任: 黒川一男教授)

慢性複雑性尿路感染症 12 例に対して HBK を 1 回 50 mg または 75 mg, 1 日朝夕 2 回, 5 日間連続投与 (筋注) し, つぎの成績を得た。

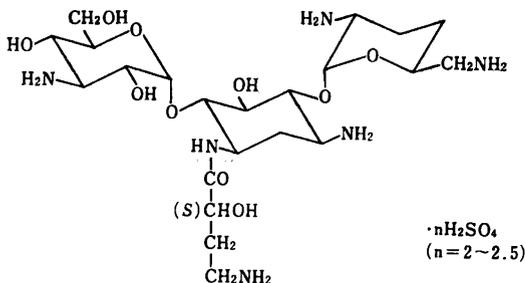
- 1) 総合臨床効果は 12 例中, 著効 5 例, 有効 4 例, 無効 3 例で, 有効率は 75% であった。
- 2) 細菌学的効果は 20 株中, 消失 15 株 (75%), 存続 5 株, HBK 投与後出現菌は *A. faecalis*, *M. morgani*, *S. faecalis* の 3 株であった。
- 3) 副作用では, 自他覚的なものは全くなき, 投与前後における臨床検査値の異常はみられなかった。

HBK は微生物化学研究所において研究され, 明治製菓株式会社で開発された DKB の新規誘導体のアミノ配糖体系抗生物質である。

本剤は, グラム陽性菌をはじめ, グラム陰性桿菌にも幅広い抗菌スペクトルを有し, ことにブドウ球菌に対する抗菌力は優れている。

筋注投与によって高い血中濃度が得られ尿中への排泄も勿論良好で, 腎毒性は DKB と同等かやや弱く, 聴力毒性も AMK より弱いので, 泌尿器科領域においても本剤の有用性が十分に期待されることから, このたび, 明治製菓(株)より本剤の提供を受け, 複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので, その成績を報告する。なお, HBK の化学構造式はつぎの通りである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomine sulfate

### I. 方 法

#### 1. 対象

対象患者は, 昭和 58 年 5 月から 8 月までの間に徳島大学医学部付属病院泌尿器科に入院し, 複雑性尿路感染症を有していた 12 例である。

感染症の内訳は, 慢性複雑性腎盂腎炎 7 例, 慢性複雑性膀胱炎 4 例, 慢性複雑性尿道膀胱炎 1 例で, 基礎疾患は膀胱癌 3 例, 腎結石 3 例, 前立腺癌 2 例, 前立腺肥大症, 神経因性膀胱, 膀胱憩室, 尿管結石各 1 例であった。

性別は男 7 例, 女 5 例で, 年齢は 32 歳から 80 歳に分布し, 平均 63 歳であった。

#### 2. 投与方法

HBK を 1 回 50 mg または 75 mg, 1 日朝夕 2 回, 5 日間連続筋肉内注射した。

#### 3. 臨床効果判定

主治医独自の効果判定と, UTI 研究会による薬効評価基準に準拠した判定を行なった。

### II. 成 績

#### 1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準による効果は 12 例中, 著効 5 例, 有効 4 例, 無効 3 例で 75% の有効率であった。

UTI 疾患別では, 複雑性腎盂腎炎は 7 例中, 著効 3 例, 有効 4 例で 100% の有効率に対して, 複雑性膀胱 (尿道) 炎は, 5 例中, 著効 2 例, 無効 3 例で 40% の有効率であったが, 無効の 3 例は, 留置カテーテル症例 (第 5 群: 2 例) と前立腺術後感染症例 (第 2 群: 1 例) であった (Table 1, 2, 3)。

#### 2) 細菌学的効果 (Table 4)

HBK 投与前に 12 例から分離された菌種は 20 株で, このうち 15 株 (75%) が消失したが, 5 株 (*S. marcescens* 4 株, *P. aeruginosa* 1 株) は存続した。なお, 本剤投与後に新たに出現した菌は, *A. faecalis*, *M. morgani*, *S. faecalis* の各 1 株であった。

主な菌種についてみると, *E. coli* の 6 株はすべて消失したが, *S. marcescens* は 6 株中, 1 株が消失したにすぎず, *P. aeruginosa* は 3 株中, 2 株が消失した。

#### 3) 副作用 (Table 5)

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC: 10 <sup>4</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (mgX/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)		UTI	Dr		
1	80 M	C C C	—	4	50X2	5	>100 3~4	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Excellent	—	Residual urine: 50ml	
		Bladder diverticula												
2	32 F	C C C	—	4	50X2	5	>100 0	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Excellent	—	Residual urine: 25ml	
		Neurogenic bladder												
3	32 F	C C P	—	3	50X2	5	40~50 0~1	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Excellent	—		
		Renal stone												
4	45 M	C C P	—	3	75X2	5	20~25 0~1	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	100	Excellent	—	After 11 days of uretero lithotomy	
		Ureteral stone Hydronephrosis												
5	70 F	C C P	—	6	50X2	5	30~40 0~1	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	1.56 1.56	Excellent	—		
		Renal stone												
6	49 M	C C P	—	6	75X2	5	>100 20~25	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	1.56 3.13	Moderate	—		
		Renal stone												
7	71 F	C C P	—	3	50X2	5	15~20 0~1	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Moderate	—	After 50 days of total cystectomy and ilealconduit	
		Bladder tumor												
8	71 F	C C P	—	6	50X2	5	20~25 0~1	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>A. anitratus</i> <i>M. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>		Moderate	—	After 60 days of total cystectomy and ilealconduit	
		Bladder tumor												

\* Before treatment

• After treatment

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count ( /ml)	NIC:10 <sup>4</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr		
9	69 M	C C P Bladder tumor	—	6	75 X 2	5	10~20	<i>S. marcescens</i> <i>A. amitratus</i>	10 <sup>7</sup>	200	Moderate	Moderate	—	After 1 day of total cystectomy and ilealcondait
							3~4		10 <sup>8</sup>					
10	75 M	C C U C B P H	—	2	50 X 2	5	>100	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>8</sup>	400	Poor	Poor	—	After 20 days of prostatectomy
							30~40		10 <sup>8</sup>					
11	78 M	C C C Prostatic carcinoma	Urethra	5	75 X 2	5	15~20	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Poor	Poor	—	
							10~20		10 <sup>8</sup>					
12	78 M	C C C Prostatic carcinoma	Urethra	5	75 X 2	5	30~40	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	>800	Poor	Poor	—	After 6 days of TUR-P
							15~20		10 <sup>8</sup>					

\* Before treatment

• After treatment

Table 4 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated ( % )	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	5	1 ( 20%)	4	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 ( 67%)	1	
<i>A. anitratus</i>	2	2 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>K. oxyloca</i>	1	1		
<i>P. morgani</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>A. faecalis</i>				1
<i>M. morgani</i>				1
<i>S. faecalis</i>				1
Total	20	15 ( 75%)	5	3

Table 2

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5	1		6 (50%)
Decreased	1			1 ( 8%)
Replaced	2			2 (17%)
Unchanged			3	3 (25%)
Effect on pyuria	8 (67%)	1 (80%)	3 (25%)	Pt. total 12
	Excellent	5 (42%)		Overall effectiveness rate 9/12 (75%)
	Moderate	4		
	Poor	3		

Table 3

Group		No. of Cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	1			1	0 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	2	1		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	2	2			100 %
	Sub total	6 (50)	4	1	1	83 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2			2	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	4	1	3		100 %
	Sub total	6 (50)	1	3	2	67 %
Total		12	5	4	3	75 %

全例に、自・他覚的副作用は認められなかった。血液生化学検査において症例6で、S-GOT (23→50), S-GPT (22→45), 症例12でBUN (22→45)の一過性の上昇がみられたが、患者の臨床経過などから勘案して本剤の影響とは考えられなかった。

### III. 考 察

全国16泌尿器科研究機関における、複雑性尿路感染症に対する成績は、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)において報告され、262例中、著効43例(16%)、有効86例(33%)、無効133例(51%)で総合有効率は49%と、必ずしも満足すべき結果ではなく、われわれの75%と比べて低率であった。

この原因は、カテーテル留置症例(第1群:45%,第5群:25%)に対する効果が悪いことと、さらに、アミノ配糖体系を含む筋注剤全般にみられる傾向として、前立腺術後感染症に対して有効性に欠けることによるものと考えられる。

ちなみに、これらの群(第1,2,5群)を除いた有効率は、116例中、著効36例(31%)、有効44例(38%)、無効36例(31%)で69%と高く、著効率でも31%を示し、アミノ配糖体系抗生剤本来持ち前の切れ味の良さをうかがわせる成績であった。点滴静注投与の抗生剤と比べて筋注剤が第2群(前立腺術後感染症)に効果が劣る傾向にあるのは、感染病巣の前立腺床の特殊性によるものと考えられ、点滴投与による尿量増加が、前立腺床部のWash-out効果を高め、除菌作用の重要な要因になっているようであり、前立腺術後感染症の早期除去に対する尿道洗浄(前立腺床洗浄)の有効性は、すでに確認されているところである。

菌種別効果についてみると、*S. marcescens*症例は5例中、著効1例(MIC:100 µg/ml)、有効1例(MIC:200 µg/ml)、無効3例(MIC:400, >800, >800 µg/ml)と他の菌種に比べて高度耐性菌がみられた。

しかし、このたびの投与量が100 mg/日または150 mg/日であり、本剤の安全性からみても200~300 mg/日に増量することによって第1,2,5群に対する効果ならびに至適用量が明確になるものと思われる。

以上、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症にHBKを投与し、有効性、安全性および有用性を確認することができた。

### 文 献

- 1) HBK 資料
- 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, 1983

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	S-GOT (0~40)	S-GPT (0~40)	Al-Pase (2.7~10)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
3	Before	506	14.4	43.4	7100	15	16	6.0	14	0.8
	After	465	13.4	39.0	7300	11	6	5.5	8	0.7
4	Before	492	15.1	46.8	9300	71	103	6.2	9	1.0
	After	482	15.0	45.2	6400	62	91	7.7	11	1.0
5	Before	424	11.2	35.7	4500	73	89	11.0	14	1.0
	After	403	10.9	33.6	3900	50	60	10.3	16	1.1
6	Before	453	12.4	39.1	6600	23	22	8.1	10	0.9
	After	442	13.0	40.2	8000	50	45	6.9	13	1.3
7	Before	338	11.2	34.3	4600	18	12	6.7	11	0.6
	After	321	10.6	31.9	4100	16	17	6.6	13	0.9
8	Before	325	10.3	32.7	4100	19	14	7.2	15	1.2
	After	321	10.6	31.9	4100	14	16	8.3	17	1.1
9	Before	340	10.6	33.0	6800	23	24	9.3	16	2.0
	After	337	10.4	32.7	8100	14	30	10.0	17	2.2
10	Before	421	12.8	39.1	9100	41	58	13.4	13	1.2
	After	419	12.9	40.2	6200	40	39	10.6	12	1.0
11	Before	336	10.7	34.1	5600	19	10	19.3	22	1.0
	After	329	10.7	33.3	5500	16	11	14.4	26	1.1
12	Before	311	10.5	31.3	3200	17	5	12.0	19	1.0
	After	319	10.1	31.9	3800	12	5	11.1	29	1.1

## CLINICAL STUDIES ON HBK IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, KENZO UEMA and KAZUO KUROKAWA  
(Director : prof. K. KUROKAWA)

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

HBK was given intramuscularly to 12 patients with chronic complicated urinary tract infection at dosage of 100 mg or 150 mg b.i.d. for 5 days and the clinical results were obtained as follows.

- 1) The effectiveness rate was 75% ; excellent in 5 cases (42%), moderate in 4 cases (33%), and poor in 3 cases (25%).
- 2) Twenty strains were isolated before treatment and were eliminated in 15 strains (75%) and persisted in 5 strains including 4 *S. marcescens*.
- 3) No subjective side-effects were observed in any of the cases, nor any abnormal changes were observed in hematological or biochemical findings.