

外科領域における新アミノ配糖体系抗生物質 HBK の抗菌力, 吸収,  
排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志  
川口 広・山地恵美子・石山俊次  
日本大学医学部第三外科学教室

HBK について基礎的・臨床的検討を行なった。本剤の抗菌スペクトルは, グラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, 外科病巣菌に対しては, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii* では, 他のアミノ配糖体系抗生物質より優れた成績を示したが, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* および *P. aeruginosa* では同等もしくは劣る成績であった。健康成人3名を対象として, 本剤筋注投与時の血中濃度および尿中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする bioassay 法および EIA 法にて測定した。その結果, 血中濃度は1時間にピークを示し, 1 mg/kg 投与時で平均 4.0  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 3.6  $\mu\text{g/ml}$  (EIA) であり, 1.5 mg/kg 投与時で 6.9  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 7.3  $\mu\text{g/ml}$  (EIA), 2.5 mg/kg 投与時で 9.3  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 8.7  $\mu\text{g/ml}$  (EIA) であった。尿中濃度は各投与群ともに, 投与後1時間にピークを示し, 約 300  $\mu\text{g/ml}$  であった。8時間までの平均回収率は, 47.5~66.8% であった。血清中濃度を one compartment open model method により薬動力学的に検討した結果, 血中半減期は2~3時間であり, AUC に関しては投与量依存性が認められた。本剤は生体内において代謝されることなく尿中より排泄されることを確認した。臓器内濃度は, SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注投与時で, 腎, 血清, 肺の順に移行性を示した。

臨床成績に関しては, 外科感染症 22 例に使用し, 著効 2 例, 有効 13 例, 無効 7 例であり有効率 68.2% であった。

副作用に関しては GOT の上昇 1 例, および GOT, GPT の上昇 1 例の計 2 例に検査値異常が認められた。

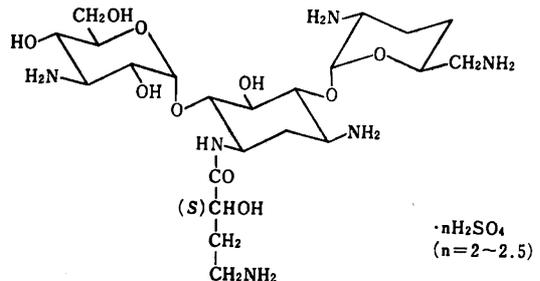
HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって新たに合成され, 明治製菓(株)で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質であり, dibekacin の 1 位に amino-hydroxybutyryl 基を有する半合成の抗生物質である (Fig. 1)。

従来の抗緑膿菌作用をもつアミノ配糖体系抗生物質と比較すると, 耐性パターンの特異性, および腎毒性, 聴器毒性が少ない点などの特長を有している。

本剤はアミノ配糖体系抗生物質不活化酵素, APH(3'), AAD(4'), AAD(2'') によっても不活化を受けず, また AAC (6'-IV) 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。腎毒性は DKB と同等もしくは弱く, 聴器毒性は AMK に比べて弱い。また, 神経筋遮断作用は GM とほぼ同等かやや弱い。

本剤は白色あるいは淡黄色の非結晶系の粉末で, 水に溶けやすく, 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。

Fig. 1 Physico-chemical properties  
Chemical structure



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

Molecular formula, Molecular weight  
C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>=552.6 (Base), C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>·nH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Sulfate)

昭和 57 年 6 月より昭和 60 年 9 月にかけて, 本剤に関して臨床応用に必要な基礎的知見とともに臨床検討を行なった。

## I. 実験方法

## 1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する HBK の抗菌力を検討した。方法は、Mueller-Hinton broth (Difco) 2 ml に、新鮮継代培養菌液を 1 白金耳接種し、37°C、24 時間培養後、寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により、感性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4 ± 0.1 を使用し、ミクロプランターにて菌接種を行ない、37°C、18 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた<sup>2)</sup>。

## 2. 病巣分離菌の感受性

抗菌スペクトル測定と同様の方法を用い、主として、外科病巣からの分離菌、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, indol positive *Proteus*, および *P. aeruginosa* に対し、他のアミノ配糖体系抗生物質とともに、HBK の抗菌力を検討した。Inoculum size は全て 10<sup>8</sup> cells/ml である。

## 3. HBK の吸収、排泄、薬動力学、代謝

## 1) 標準曲線

HBK の標準曲線は、bioassay および EIA にて求めた。Bioassay としては、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を使用し、cup 法および paper disc 法にて作製した。培地には、Antibiotic medium 5 (Difco) pH 7.9 ± 0.1 を用いた。菌数 10<sup>8</sup> cells/ml の single seed layer にて行なった。血清中濃度には、新鮮ヒト血清を、また尿中濃度には、1/15 M PBS pH 7.0 を用いた<sup>3)</sup>。

また、Enzymeimmunoassay (EIA) としては、HBK EIA kit を使用し、蛍光分光光度計 (測定波長 405 nm) にて測定を行なった。

## 2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度の測定は、上述の方法にて行なった。男子健康成人 3 名一群とし、HBK 75 mg 含有アンプルを使用し、1, 1.5, および 2.5 mg/kg 筋注投与を行ない投与後経時的に 8 時間まで採血、採尿を行ない被検液とした。

## 3) HBK の pharmacokinetics

血清中濃度のデータを用い、one compartment open model method により、pharmacokinetic parameter を求めた。これらの parameter により simulation curve を求めた。

## 4) 生体内代謝

HBK の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィー (TLC) を用い、bioautography による抗菌活性物質の検討と代謝産物の有無について検討した。検体は、HBK 投与後のヒト尿を用いた。TLC 系は、支持体には、シリカゲル 60 F<sub>254</sub> (Merck) を、溶媒系は、n-ブタ

ノール:エタノール:クロロホルム:17% アンモニア水=4:5:2:5 を用いた。bioautography には、検定菌として、*B. subtilis* ATCC 6633 株を、培地には、Antibiotic medium 5 (Difco) pH 7.9 ± 0.1 を用いた。37°C 18~20 時間培養後における抗菌スポットの Rf 値を計測した。

## 4. HBK の組織内濃度

Sprague-Dawley 系、雄性ラット。生後 4~5 週齢、体重 180~200 g を用い、3 匹 1 群として、HBK 20 mg/kg 筋注し、その臓器移行性を検討した。HBK 投与後、1/4, 1/2, 1 および 2 時間に屠殺し、断頭溝血後、各臓器を摘出し、生理食塩水で洗浄後、1/15 M PBS pH 7.0 を 2~3 倍量加え、アフロノホモジナイザーにてホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として、paper disc 法にて測定した。測定方法は、標準曲線と同様の方法にて bioassay にて行なった。

## 5. 臨床検討

外科感染症 22 例に本剤を投与し臨床検討を行なった。疾患別内訳は複雑性尿路感染 9 例、腎盂腎炎 2 例、神経因性膀胱 1 例、皮下膿瘍 1 例、急性胆のう炎 1 例、

Table 1 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC (μg/ml)		
	HBK	DKB	AMK
1. <i>S. aureus</i> 209-P JC-1	0.2	0.1	0.8
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.1	0.1	0.4
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.8	0.8	3.13
4. <i>S. aureus</i> SMITH	0.1	0.1	0.4
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	0.4	0.4	0.8
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	0.4	0.4	1.56
7. <i>Streptococcus</i> COOK	12.5	>100	25
8. <i>S. faecalis</i> ATCC 8043	12.5	>100	25
9. <i>M. lysodeikticus</i>	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.8	50	3.13
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.4	0.8	1.56
12. <i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	0.1	0.2	0.4
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.8	0.8	1.56
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 9654	0.4	1.56	0.8
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 11778	0.2	1.56	0.8
16. <i>Corynebacterium</i> Nozi	≤0.05	≤0.05	0.4
17. <i>E. coli</i> K-12	0.8	0.8	1.56
18. <i>E. coli</i> B	0.4	0.8	0.8
19. <i>E. coli</i> BMW	0.8	0.8	1.56
20. <i>E. coli</i> C-14	0.8	0.8	1.56
21. <i>E. coli</i> NIHJ	0.8	0.8	1.56
22. <i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	1.56
23. <i>S. sonnei</i> 1	0.8	0.8	1.56
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	0.8	0.8	1.56
25. <i>P.morganii</i> No. 1091	0.8	0.4	1.56
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	3.13	1.56	6.25
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	1.56	3.13

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to HBK(27 strains  $\cdot 10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK		1	10	11	4	1							
GM	7		13	6		1							
DKB	2	5		13	7								
TOB	7	1	16	3									
AMK	1		5		6	10	5						
SISO	5	2	9	10	1								
NTL	7		12	7	1								
MCR	1	4	1	15	6								
ASTM	1	1	3	3	13	6							

Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to HBK(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK		14	6	4	2		1						
GM	6	13		1				2	1	2	2		
DKB	5	12	1	1		1		2		4	1		
TOB	4	10	3	1			1	1		1	3	2	1
AMK		1	3	14	1	2		5		1			
SISO	6	13		1			1	1		3	1	1	
NTL	14	6		1	3		2	1					
MCR	8	11		1				1		1		3	2
ASTM	1	1	9	8	1				2			3	2

Table 4 Susceptibility of *E. coli* to HBK(27 strains  $10^6$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK					1	18	8						
GM					4	22	1						
DKB						8	19						
TOB				1	5	21							
AMK						3	21	3					
SISO					12	15							
NTL					13	14							
MCR					2	21	4						
ASTM						3	21	3					

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to HBK (27 strains  $10^6$  cells/ml)

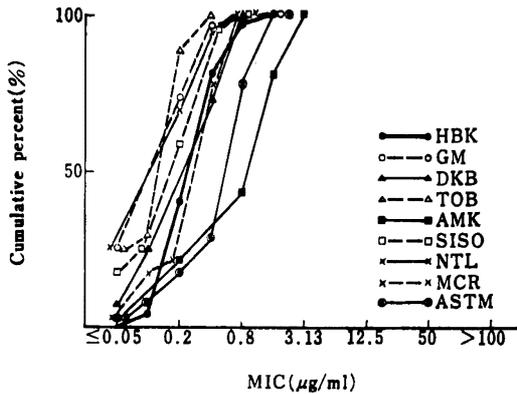


Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to HBK (27 strains  $10^6$  cells/ml)

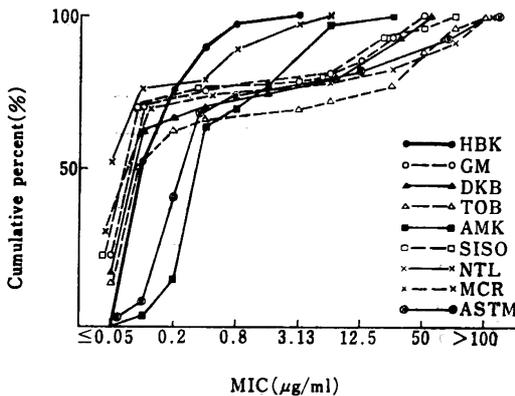
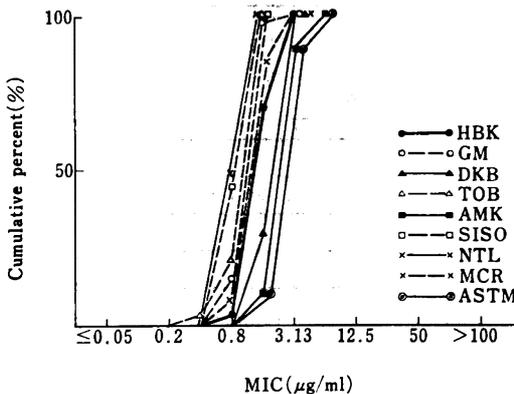


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to HBK (27 strains  $10^6$  cells/ml)



骨盤内腹膜炎 1 例, 急性腹腔内感染症 1 例, 化膿性膝関節炎 1 例, 菌血症 (疑) 1 例, 肺炎 1 例, 感染性褥創 1 例, 術後腹膜炎 1 例, および外傷性創感染 1 例の計 22 例である。

年齢は 17 歳より 87 歳までで, 平均 56.0 歳である。

性別は男性 13 例, 女性 9 例である。HBK の臨床効果判定は教室の判定基準に従った。

## II. 成績

### 1. 抗菌スペクトル

*S. faecalis* を除く, グラム陽性菌および, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し, 幅広い抗菌スペクトルを示した (Table 1)。

### 2. 病巣分離菌の感受性

#### 1) *Staphylococcus aureus*

外科病巣由来の分離株 *S. aureus* 27 株に対し, Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO), Netilmicin (NTL), Micronomicin (MCR) および, Astromicin (ASTM) とともに HBK の抗菌力を比較検討した。HBK の抗菌力は 0.1~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, 27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。他剤との比較では, GM, TOB, NTL より 1 管程度劣り, DKB, SISO, MCR とほぼ同等であり, その他より 1~2 管優れた成績を示した (Table 2, Fig. 2)。

#### 2) *Staphylococcus epidermidis*

*S. epidermidis* 27 株では, HBK の抗菌力は, 0.1~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, 27 株中 14 株 (51.9%) が分布した。他剤との比較では, NTL とほぼ同等であり, その他より優れた成績を示した (Table 3, Fig. 3)。

#### 3) *Escherichia coli*

*E. coli* 27 株では, HBK の抗菌力は, 0.8~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, 27 株中 18 株 (66.7%) が分布した。他剤との比較では, GM, TOB, SISO, NTL, より 1 管程度劣り, MCR と同等, その他より 1 管程度優れた成績を示した (Table 4, Fig. 4)。

#### 4) *Klebsiella pneumoniae*

*K. pneumoniae* 27 株では, HBK の抗菌力は, 0.8~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, 27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。他剤との比較では, GM, TOB, SISO, NTL, MCR より 1~3 管程度劣り, その他とはほぼ同程度の成績を示した (Table 5, Fig. 5, 6)。

#### 5) *Enterobacter cloacae*

*E. cloacae* 27 株では, HBK の抗菌力は 0.8~100  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, 27 株中 17 株 (63.0%) が分布した。他剤との比較では, DKB, AMK, ASTM より 1 管程度優れており, その他とはほぼ同等な成績を示した (Table 6, Fig. 7, 8)。

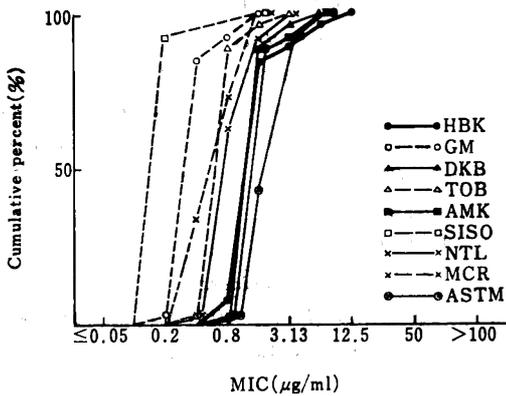
#### 6) *Serratia marcescens*

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to HBK

(27 strains 10<sup>6</sup>cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK					2	21	1	2	1				
GM			1	22	2	2							
DKB					1	23	2	1					
TOB				1	23	2	1						
AMK					1	23	1	2					
SISO			25			2							
NTL				1	16	8	2						
MCR				10	10	7							
ASTM					1	11	13	2					

Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to HBK (27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)



*S. marcescens* 27 株では、HBK の抗菌力は、3.13~100 μg/ml に分布し、3.13~6.25 μg/ml にピークを示し、27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。他剤との比較では、GM、ASTM より 1~2 管程度劣り、DKB、NTL より優れ、その他とはほぼ同等な成績を示した (Table 7, Fig. 9, 10)。

7) *Citrobacter freundii*

*C. freundii* 27 株では、HBK の抗菌力は 0.8~1.56 μg/ml に分布した。他剤との比較では、NTL より 1 管程度劣り、GM と同等、その他より優れた成績を示した (Table 8, Fig. 11, 12)。

8) *Proteus mirabilis*

*P. mirabilis* 27 株では HBK の抗菌力は、1.56~6.25 μg/ml に分布し、3.13 μg/ml にピークを示し、27 株中

Fig. 6 Correlogram between HBK and DKB or AMK (*K. pneumoniae* 27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

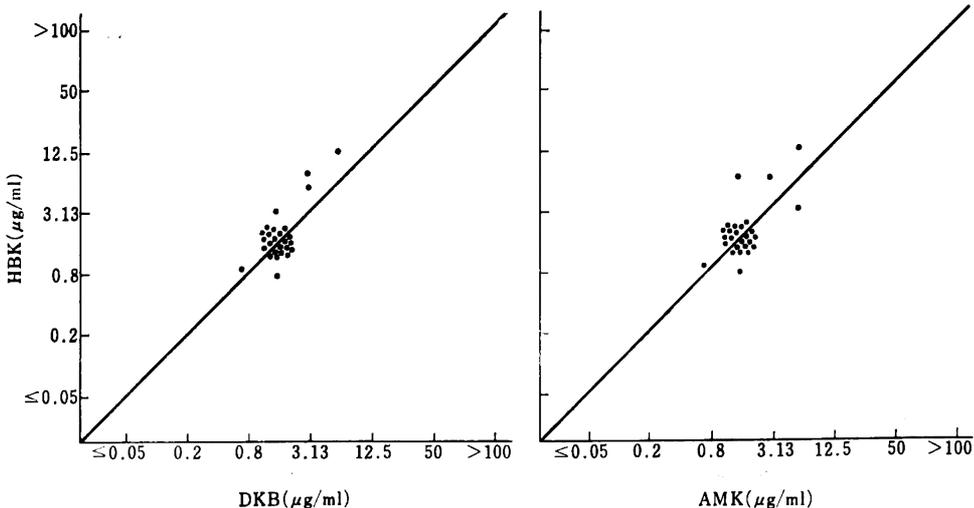
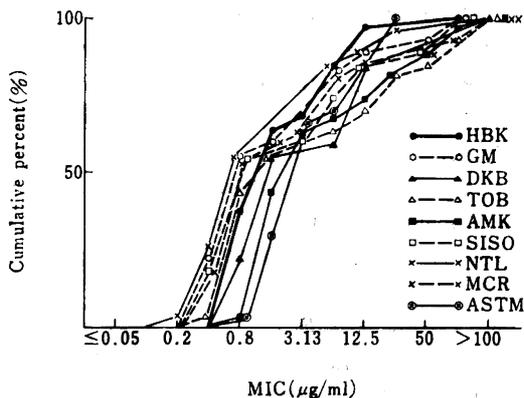


Table 8 Susceptibility of *E. cloacae* to HBK

(27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)													
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
HBK					10	7	1	5	3				1	
GM				6	9	1		7	1		1	2		
DKB					6	9		1	7					4
TOB				1	11	3		2	2	3	1	2	2	
AMK					1	11	5	1	2	2	2	2	1	
SISO					5	10		1	4	3		1	3	
NTL			1	6	8			8	1	2				1
MCR					5	10	1	1	5	1		1	1	2
ASTM						1	7	10	1		8			

Fig. 7 Susceptibility of *E. cloacae* to HBK (27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)



16 株 (59.3%) が分布した。他剤との比較では、AMK, ASTM とほぼ同等であり、その他より、1~2 管程度劣る成績を示した (Table 9, Fig. 13)。

9) indol positive *Proteus*

インドール陽性 *Proteus* 27 株では、HBK の抗菌力は、0.8~100 μg/ml に分布し 0.8~1.56 μg/ml にピークを示し、27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。他剤との比較では、GM, NTL より 1~2 管程度劣り、TOB, SISO, ASTM とほぼ同等、その他より優れた成績を示した (Table 10, Fig. 14)。

10) *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* 27 株では、HBK の抗菌力は 1.56~12.5 μg/ml に分布し、3.13 μg/ml にピークを示し、27

Fig. 8 Correllogram between HBK and DKB or AMK (*E. cloacae* 27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

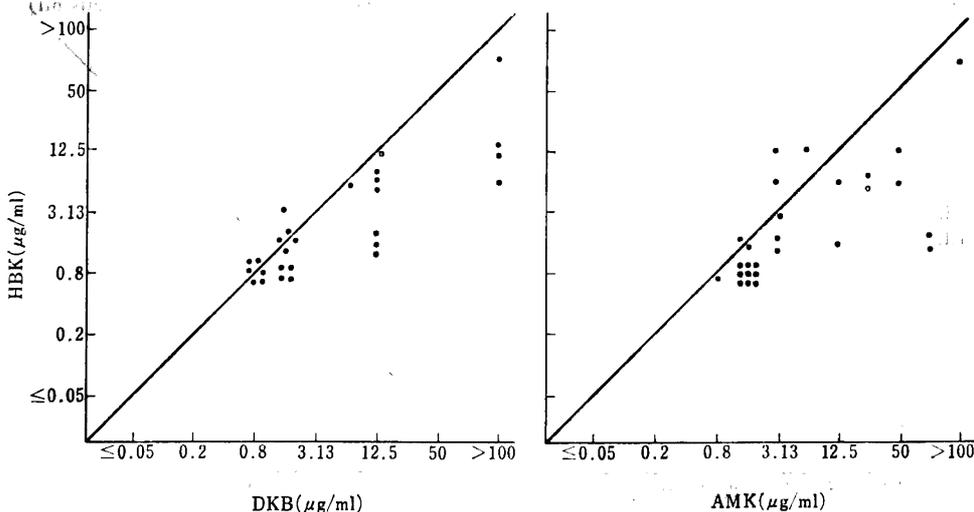
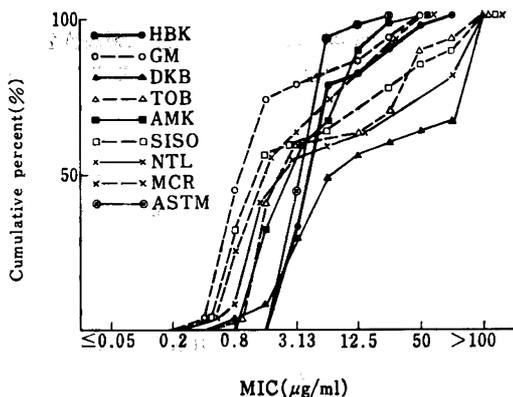


Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to HBK

(27 strains  $10^8$  cells/ml)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
HBK							9	12	1	2	2	1	
GM				1	11	8	1		2	2	2		
DKB					1	1	6	5	2	1	1	1	9
TOB					1	10	5		1	2	5	1	2
AMK						9	7	2	6	2	1		
SISO			1	8	6	1	1			4	2	1	3
NTL			1	1	9	4	1	1				5	5
MCR					7	8	2	3	5	2			
ASTM							12	13	1	1			

Fig. 9 Susceptibility of *S. marcescens* to HBK (27 strains  $10^8$  cells/ml)



株中 13 株 (48.1%) が分布した。他剤との比較では、AMK, NTL とほぼ同等, ASTM より 2 管程度優れ、その他より 1~3 管程度劣る成績を示した (Table 11, Fig. 15, 16)。

3. HBK の吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

HBK の標準曲線は、bioassay では、cup 法で  $10 \mu\text{g/ml}$  から  $0.3 \mu\text{g/ml}$  まで、また、paper disc 法では  $20 \mu\text{g/ml}$  から  $0.3 \mu\text{g/ml}$  まで直線関係を示した。

また、EIA では、 $12 \mu\text{g/ml}$  から  $1 \mu\text{g/ml}$  まで直線関係が得られた。ヒト血清および、 $1/15 \text{ M}$  リン酸緩衝液 (pH 7.0) においても、各測定法において類似の標準曲線が得られた (Fig. 17)。

2) 血清中濃度

Fig. 10 Correlogram between HBK and DKB or AMK (*S. marcescens* 27 strains  $10^8$  cells/ml)

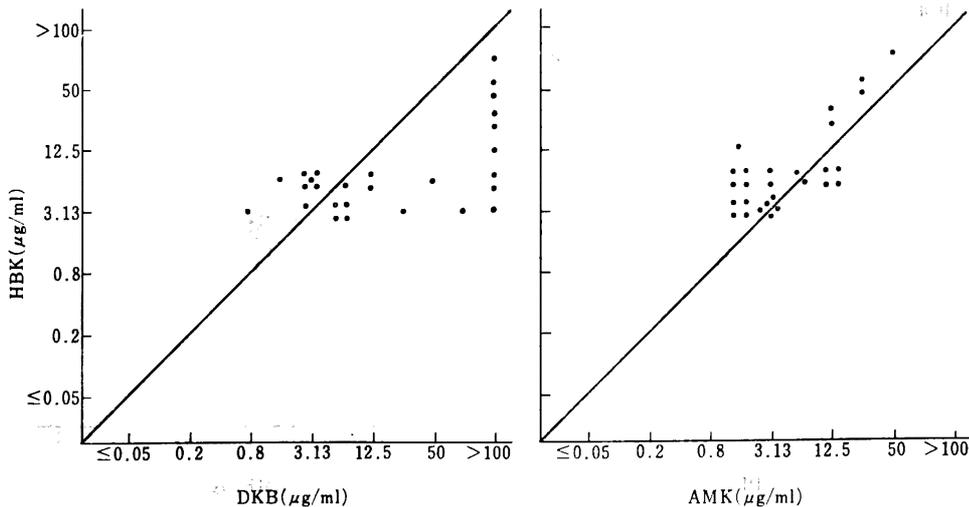
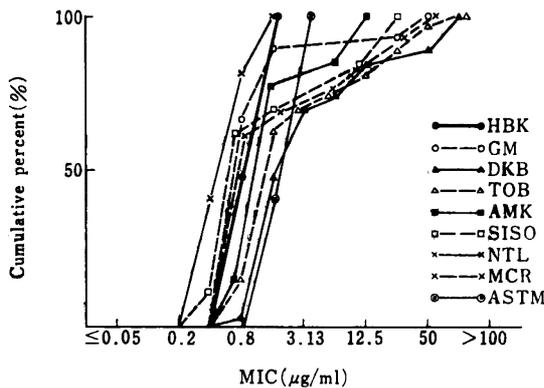


Table 8 Susceptibility of *C. freundii* to HBK

(27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK					13	14							
GM					18	6				1	2		
DKB					1	12	6	1	3		1	3	
TOB					4	13	2	1	2	2	2	1	
AMK					4	17		2	4				
SISO				3	14	2			4	4			
NTL				11	11	5							
MCR					17	2		1	3	2	2		
ASTM						11	16						

Fig. 11 Susceptibility of *C. freundii* to HBK (27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)



志願男子健康成人3名を対象とし、HBK 1 mg/kg 筋注投与時の平均血清中濃度成績は、bioassay [( ) 内は EIA の成績] では、15 分値で 2.3 (2.2) μg/ml、30 分値 3.8 (3.5) μg/ml であり、1 時間値で最高値を示し、4.0 (3.6) μg/ml の濃度であった。2 時間値 2.3 (2.1) μg/ml、4 時間 1.2 (1.0) μg/ml、6 時間値 0.7 (0.4) μg/ml、および 8 時間 0.3 (0.2) μg/ml、であった。同様に HBK 1.5 mg/kg 筋注投与時の成績は、15 分値 3.7 (3.6) μg/ml、30 分値 4.7 (5.1) μg/ml であり、1 時間値で最高値を示し 6.9 (7.3) μg/ml の濃度であった。2 時間値 4.9 (4.8) μg/ml、4 時間値 3.2 (3.1) μg/ml、6 時間値 1.3 (1.7) μg/ml、および 8 時間値 0.7 (0.8) μg/ml の濃度を示した。また、HBK 2.5 mg/kg 筋注投与時では、15 分値 4.3 (4.5) μg/ml、30 分値 5.9 (5.4)

Fig. 12 Correlogram between HBK and DKB or AMK (*C. freundii* 27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

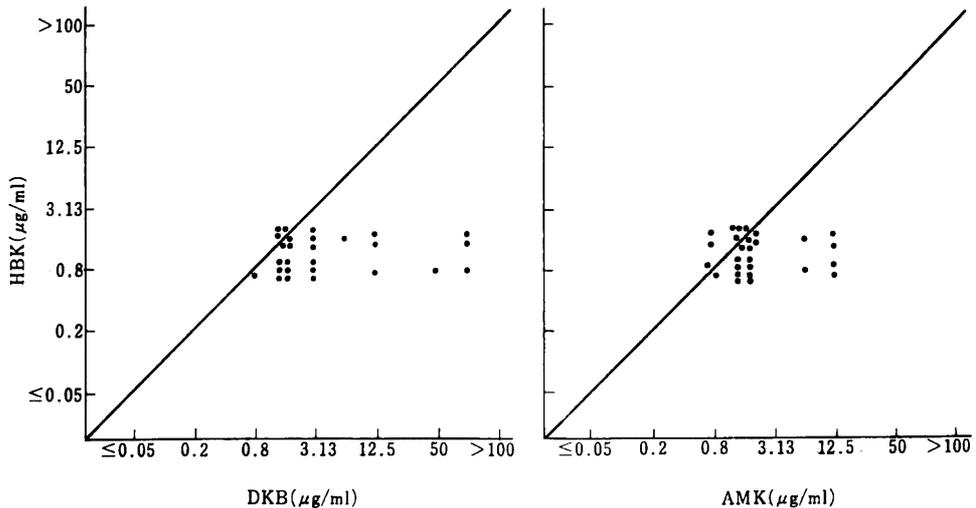


Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to HBK

(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK						3	16	8					
GM				2	12	11		2					
DKB					5	17	3	2					
TOB					9	14	2	2					
AMK						12	10	3	1	1			
SISO				1	12	12		2					
NTL					9	15	1	2					
MCR					13	11	1	2					
ASTM					1	5	15	4	2				

Fig. 13 Susceptibility of *P. mirabilis* to HBK (27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

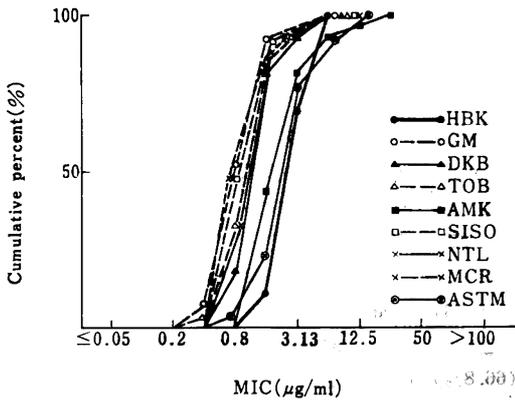


Fig. 14 Susceptibility of Indol(+) *Proteus* to HBK (27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

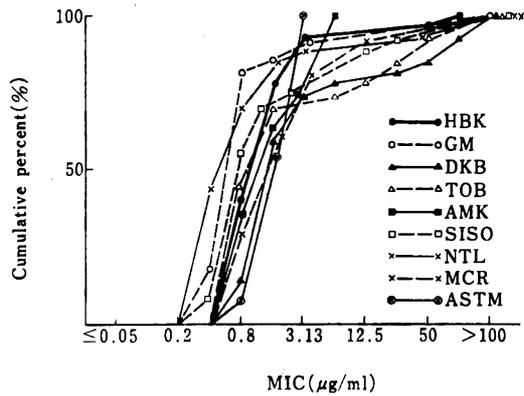


Table 10 Susceptibility of Indol(+) *Proteus* to HBK

(27 strains 10<sup>6</sup> cells/ml)

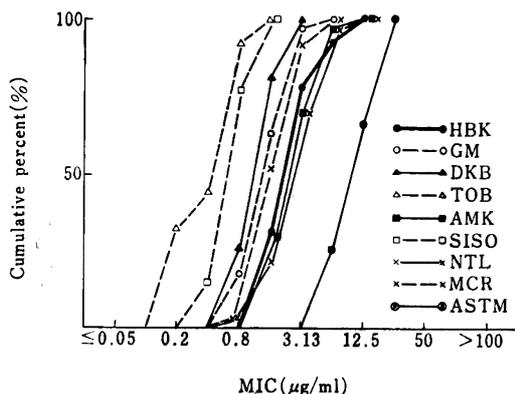
	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK						10	11	4			1	1	
GM				5	17	1	2						2
DKB					4	12	4	1		1	1	2	2
TOB					12	7		1	1	2	2		2
AMK					10	7	3	2	5				
SISO				2	13	4	1		4	1			2
NTL					12	7	4	1			1		2
MCR					8	9	5		3				2
ASTM					2	13	12						

Table 11 Susceptibility of *P. aeruginosa* to HBK

(27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK						8	13	4	2				
GM					5	12	9	1					
DKB					7	15	5						
TOB			9	3	13	2							
AMK						8	11	7	1				
SISO				4	17	6							
NTL					1	5	13	7	1				
MCR					1	13	10	2	1				
ASTM								7	11	9			

Fig. 15 Susceptibility of *P. aeruginosa* to HBK (27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)



μg/ml の濃度であり、1時間値で最高値を示し 9.3 (8.7) μg/ml の濃度を示した。2時間値 6.6 (6.1) μg/ml, 4時間値 4.3 (4.2) μg/ml, 6時間値 2.5 (2.4) μg/ml, および 8時間値 1.2 (1.1) μg/ml の濃度を示した (Table 12, Fig. 18, 19)。

3) 尿中濃度

HBK 1 mg/kg 筋注投与時の尿中濃度成績は、bioassay [( ) 内は EIA の成績] では、3名の平均で 30分値 102 (83.3) μg/ml であり、1時間値で最高値を示し、250 (250) μg/ml の濃度であった。2時間値 207 (171) μg/ml, 4時間値 63 (65.3) μg/ml, 6時間値 27.6 (34.7) μg/ml, および 8時間値 14.5 (13.8) μg/ml の濃度を示した。8時間までの平均尿中回収率は、66.1 (66.8%) であった。

Fig. 16 Correlogram between HBK and DKB or AMK (*P. aeruginosa* 27 strains 10<sup>8</sup> cells/ml)

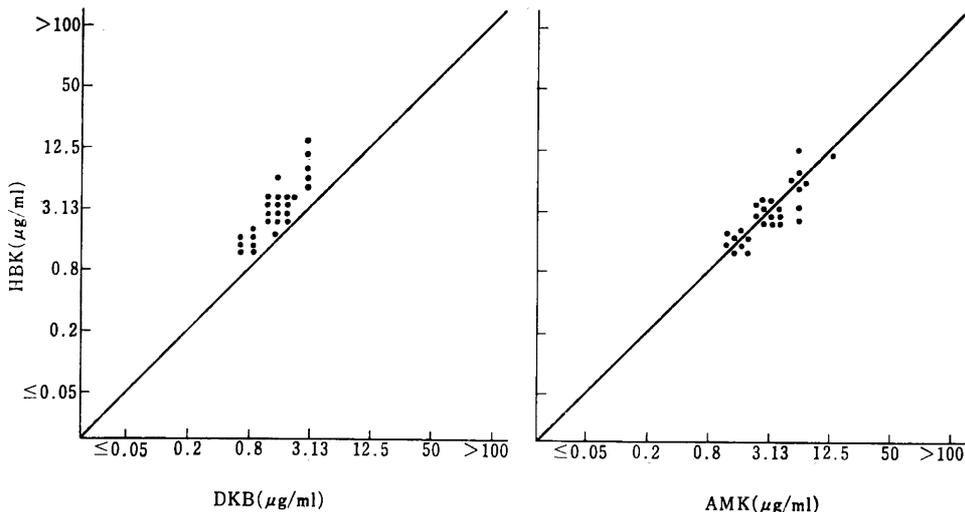
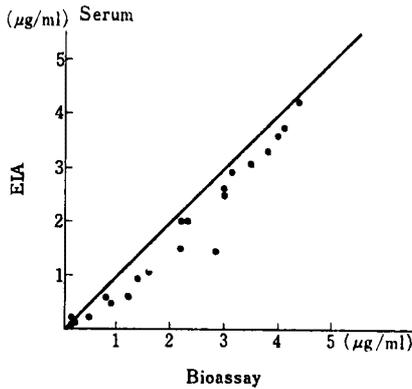


Fig. 17 Correlogram of HBK between EIA and Bioassay



また、HBK 1.5 mg/kg 筋注投与時の成績は、30 分値 73.5 (71)  $\mu\text{g/ml}$  であり、1 時間値で最高値を示し、260 (328)  $\mu\text{g/ml}$  であった。2 時間値 187 (232)  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 112 (99)  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 58 (68.8)  $\mu\text{g/ml}$ 、そして 8 時間値 29.4 (28.9)  $\mu\text{g/ml}$  の濃度であった。8 時間までの平均尿中回収率は 48.0 (52.7%) であった。

同様に、HBK 2.5 mg/kg 筋注投与時での成績は、30 分値 272 (275)  $\mu\text{g/ml}$  であり、1 時間値で最高値を示し、360 (358)  $\mu\text{g/ml}$  であった。2 時間値 301 (283)  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 83.3 (79)  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 29.3 (28.3)  $\mu\text{g/ml}$ 、そして 8 時間値 24.8 (21.9)  $\mu\text{g/ml}$  の濃度であった。8 時間までの平均尿中回収率は 49.4 (47.5)% であった (Table 13, Fig. 20, 21)。

4) HBK の pharmacokinetics

Table 12 Serum levels of HBK

Dose	Assay	1/4	1/2	1	2	4	6	8	hrs.
1.0 mg/kg	Bioassay	2.3 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0	1.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	$\mu\text{g/ml}$
	E I A	2.2 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	$\mu\text{g/ml}$
1.5 mg/kg	Bioassay	3.7 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.3	6.9 $\pm$ 0.1	4.9 $\pm$ 0.5	3.2 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	$\mu\text{g/ml}$
	E I A	3.6 $\pm$ 0.2	5.1 $\pm$ 0.4	7.3 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.4	3.1 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0	$\mu\text{g/ml}$
2.5 mg/kg	Bioassay	4.3 $\pm$ 0.1	5.9 $\pm$ 0.3	9.3 $\pm$ 0.8	6.6 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.1	$\mu\text{g/ml}$
	E I A	4.5 $\pm$ 0.2	5.4 $\pm$ 0.4	8.7 $\pm$ 0.8	6.1 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.1	$\mu\text{g/ml}$

Fig. 18 Serum levels of HBK

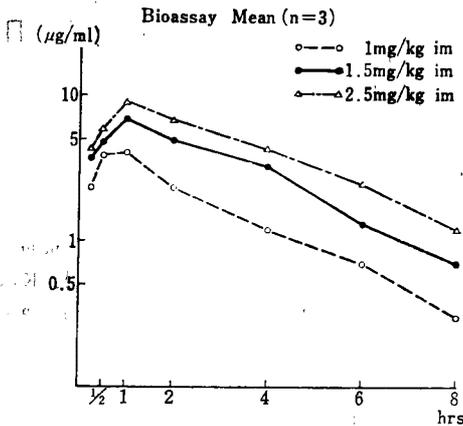


Fig. 19 Serum levels of HBK

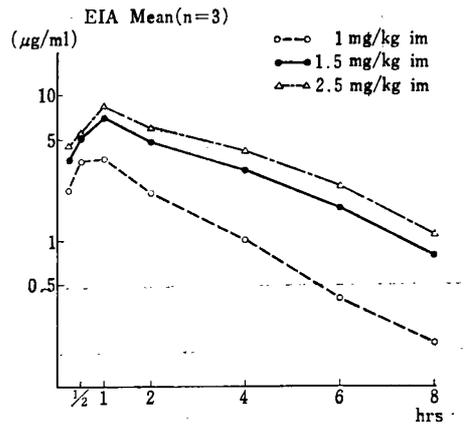


Table 13 Urinary excretions of HBK

Dose	Assay	1/2	1	2	4	6	8	hrs.	Recovery
1.0mg/kg	Bioassay	102.0±29.2	250.0±25.0	207.0±41.4	63.0±20.0	27.6±9.8	14.5±8.8	μg/ml	66.1%
		5.9±0.7	7.5±1.0	14.2±1.3	14.6±0.5	8.0±1.9	2.7±1.1	mg	
	E I A	83.3±24.5	250.0±14.3	171.0±32.3	65.3±13.3	34.7±14.7	13.8±4.2	μg/ml	66.8%
		4.9±0.9	7.5±0.9	11.8±1.5	16.3±1.3	9.9±1.7	3.0±0.4	mg	
1.5mg/kg	Bioassay	73.5±20.3	260.0±94.7	187.0±70.2	112.0±71.0	58.0±6.5	29.4±7.5	μg/ml	48.0%
		6.2±0.8	6.1±1.0	11.4±2.5	15.6±2.8	14.2±6.7	4.1±0.1	mg	
	E I A	71.0±20.9	328.0±97.3	232.0±91.7	99.0±51.2	68.3±8.7	28.3±9.7	μg/ml	52.7%
		6.0±1.3	7.9±1.2	14.0±3.0	15.2±1.1	16.4±7.4	3.8±0.6	mg	
2.5mg/kg	Bioassay	272.0±65.6	360.0±88.4	301.0±127.0	83.3±32.9	29.3±11.1	24.8±10.1	μg/ml	49.4%
		13.9±3.2	12.0±3.0	21.6±7.9	24.9±10.7	8.1±1.2	4.8±2.1	mg	
	E I A	275.0±5.2	358.0±72.6	283.0±113.0	79.0±23.1	28.3±10.8	21.9±11.6	μg/ml	47.5%
		14.1±2.4	12.0±2.6	20.3±7.0	23.5±7.8	7.8±1.2	4.3±2.4	mg	

Fig. 20 Urinary excretions of HBK

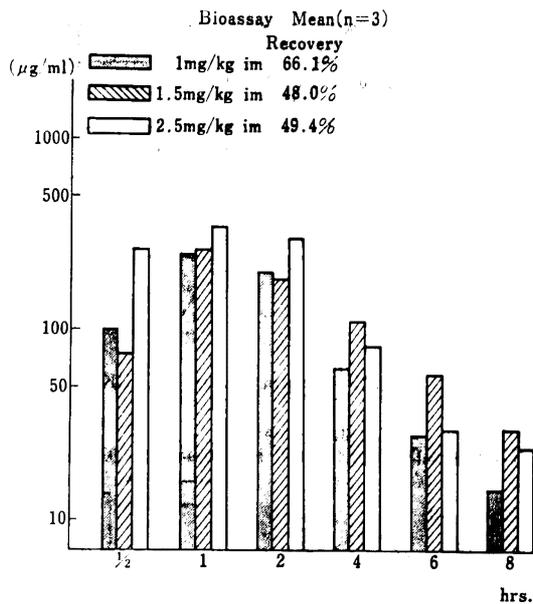


Fig. 21 Urinary excretions of HBK

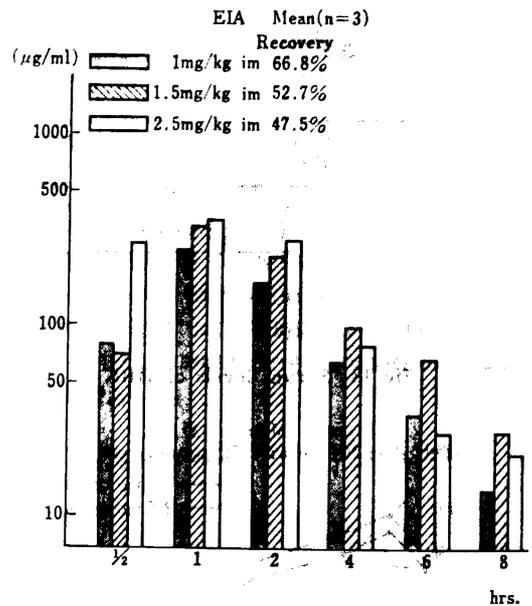


Table 14 Pharmacokinetic parameters of HBK

Dose	Assay	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	T1/2 (hr)	Vd (ℓ)	AUC (hr·μg/ml)
1.0 mg/kg	Bioassay	2.84	0.43	1.62	14.80	12.62
	EIA	2.71	0.49	1.40	15.31	10.59
1.5 mg/kg	Bioassay	2.04	0.33	2.08	13.31	27.06
	EIA	2.21	0.32	2.18	13.33	28.33
2.5 mg/kg	Bioassay	1.91	0.30	2.32	17.11	39.10
	EIA	2.08	0.28	2.46	18.89	37.51

上述の血清中濃度成績より得られた pharmacokinetic parameter は、HBK 1 mg/kg 筋注投与群では、Ka ; 2.68 (3.57) hr<sup>-1</sup>, kel ; 0.35 (0.49) hr<sup>-1</sup>, T1/2 ; 2.84 (2.05) hr, Vd ; 17.8 (14.9) ℓ, AUC ; 12.8 (10.9) hr·μg/ml であった。また、HBK 1.5 mg/kg 筋注投与群では、Ka ; 3.71 (4.43) hr<sup>-1</sup>, Kel ; 0.33 (0.30) hr<sup>-1</sup>, T1/2 ; 2.82 (2.94) hr, Vd ; 13.2 (13.3) ℓ, AUC ; 27.6 (29.8) hr·μg/ml であった。

そして、HBK 2.5 mg/kg 筋注投与群では、Ka ; 5.73 (4.70) hr<sup>-1</sup>, Kel ; 0.28 (0.28) hr<sup>-1</sup>, T1/2 ; 3.01

Fig. 22 Serum levels of HBK

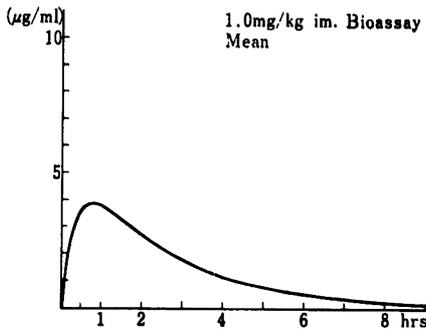


Fig. 23 Serum levels of HBK

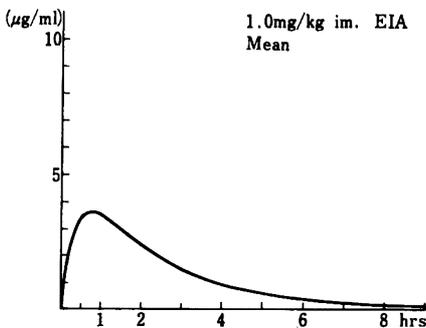


Fig. 24 Serum levels of HBK

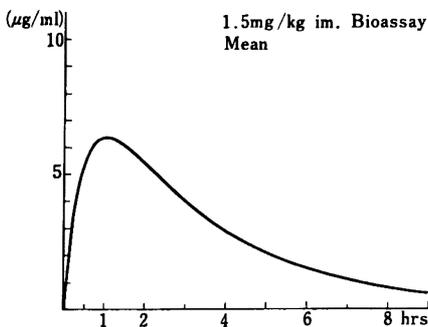


Fig. 25 Serum levels of HBK

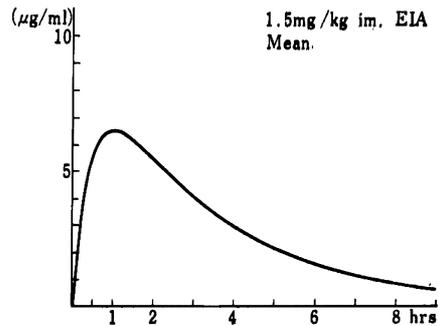


Fig. 26 Serum levels of HBK

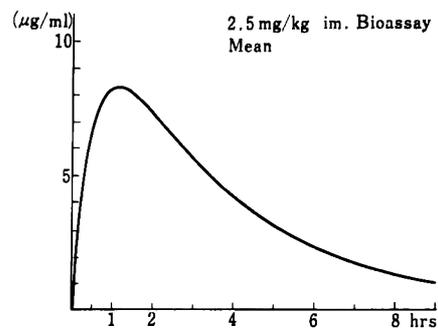
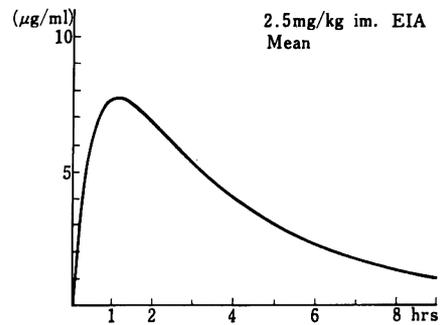


Fig. 27 Serum levels of HBK



(3.09) hr,  $V_d$ ; 14.6 (15.7) l, 及び AUC; 41.9 (39.0) hr· $\mu\text{g/ml}$  であった (Table. 14, Fig. 22, 23, 24, 25, 26, 27)。

#### 5) HBK の生体内代謝

標準物質の HBK および人尿 3 検体ともに、Rf 値 0.1 に抗菌活性のある単独なスポットを認め、その他には抗菌活性のあるスポットを認めなかった。HBK は、ヒト生体内においては代謝されることなく尿中に排泄されることを確認した (Fig. 28)。

#### 4. HBK の組織内濃度

SD 系ラット大腿部に HBK 20 mg/kg 筋注投与時の主臓器移行性は、腎、血清、肺、脾、肝の順に移行性

を示し、腎では、投与後 2 時間値で 57  $\mu\text{g/g}$  の高濃度を示した (Table 15, Fig. 29)。

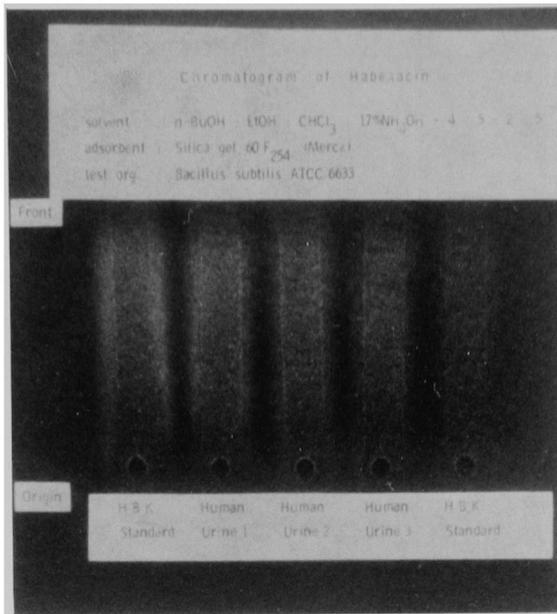
#### 5. 臨床成績

外科感染症 22 例に本剤を使用した。1 回使用量は 50 mg が 4 例、75 mg が 17 例、100 mg より 75 mg に変更した症例 1 例である。投与回数は 1 例のみ 75 mg 1 日 1 回筋注例以外は全て 1 日 2 回筋注例である。

使用日数は最少 2 日より最長 19 日間であり、平均 10.32 日である。使用総量は、最低 300 mg より、最高 2,850 mg であり、平均 1,465 mg である。

起炎菌は 22 例中 17 例に細菌を検出した。単独感染は *P. aeruginosa* 6 例、*Klebsiella* 2 例、*Enterobacter*

Fig. 28 Bioautogram of HBK



2例, *S. epidermidis* 2例, *P. morgani* 1例, *E. coli* 1例および *Pseudomonas* 1例の14例であり, 混合感染は *Serratia* と *E. faecalis* の1例, *E. coli*, *P. aeruginosa* および *B. fragilis* の3種混合感染の1例の計2例である。

その結果, 著効2例, 有効13例, 無効7例であり, 有効率は68.2%であった。

細菌学的な効果は消失11例, 存続3例, および不明8例であり, 消失率は(11/14), 78.6%であった(Table 16)。

#### 6. 副作用

副作用に関しては, 自覚的, 他覚的な異常と思われる副作用は特に認められなかった。筋注時の疼痛も特に問題はない。検査値異常に関しては GOT の上昇例1例, GOT, GPT の上昇例1例の計2例(9.1%)に認められた。

### III. 考 案

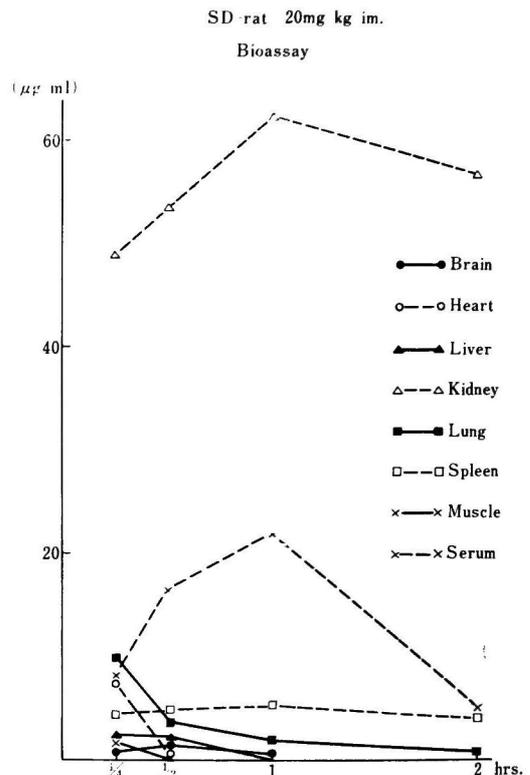
HBK の抗菌スペクトルは, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有しており, DKB, AMK と同等である<sup>1), 10)</sup>。

外科病巣由来の分離菌に対する感受性分布は, *S. aureus* に対しては, GM, NTL より1管程度劣り, DKB, MCR と同等の成績を示した<sup>5-9)</sup>。*S. epidermidis* では NTL と同等であり, その他のアミノ配糖体系抗生物質より優れた成績を示した<sup>5-9)</sup>。全国集計においても, これらの菌に対し耐性株は認められていない<sup>1)</sup>。

Table 15 Tissue concentrations of HBK (SD-rat 20 mg/kg im. Bioassay)

	1 / 4	1 / 2	1	2	hrs.
Brain	0.6	1.08	0.63	n.d.	μg / g
Heart	7.6	0.84	n.d.	n.d.	μg / g
Liver	2.7	1.38	n.d.	n.d.	μg / g
Kidney	48.9	53.4	63	57	μg / g
Lung	9.6	3.9	1.89	1.02	μg / g
Spleen	4.2	4.7	5.1	4.2	μg / g
Muscle	2.1	0.45	n.d.	n.d.	μg / g
Muscle (Inj.)	23.4	10.8	1.98	0.78	μg / g
Serum	7.8	16.5	22	5.0	μg / ml

Fig. 29 Tissue concentrations of HBK



*E. coli* に対しては, GM, SISO より1管程度劣り, MCR と同等な成績を示した<sup>5-9)</sup>。我々の成績では全株 3.13 μg/ml 以下の感受性を示したが, 全国集計では耐性株が少数認められている<sup>1)</sup>。

*K. pneumoniae* に対しては, GM, TOB, SISO, NTL, MCR より劣る成績であるが, *E. coli* と同様に我

Table 16 Clinical Responses to HBK

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Disease	Doses/Day	Duration Total		Organism	Adj. therapy	Bacteri- ologica efficacy	Clinical efficacy	Side effect
							(days)	(mg)					
1	K. I.	64	F.		Abscess	75mg × 1 im.	7	525	<i>P. aeruginosa</i>	none	persisted	failure	none
2	C. N.	78	F.	48	Pyelonephritis	100mg × 2 im. 75mg × 2 im.	1 14	2,300	<i>P. aeruginosa</i>	none	eradicated	effective	none
3	Y. M.	31	M.	83	Post-traumatic Pyelonephritis	50mg × 2 im.	5	500	<i>Klebsiella</i>	none	eradicated	effective	none
4	I. M.	39	M.		Traumatic neu- rogenic bladder	75mg × 2 im.	7	1,050	<i>Enterobacter</i>	none	eradicated	effective	none
5	T. K.	65	M.		Complicated UTI	50mg × 2 im.	7	700	<i>P.morganii</i>	Indwelling catheter	persisted	failure	none
6	T. I.	78	F.	35	Complicated UTI	50mg × 2 im.	8	800	<i>Klebsiella</i>	none	eradicated	excellent	none
7	M. M.	78	F.		Complicated UTI	50mg × 2 im.	7	700	<i>S. epidermidis</i>	Indwelling catheter	eradicated	effective	none
8	K. T.	49	F.	49	Complicated UTI	75mg × 2 im.	19	2,850	<i>Enterobacter</i> ( $1 \times 10^{10}$ )	none	eradicated	effective	none
9	K. T.	58	F.	43	Complicated UTI	75mg × 2 im.	19	2,850	<i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^8$ )	Indwelling catheter	unknown	failure	none
10	T. T.	87	M.	50	Suppurative gonitis	75mg × 2 im.	14	2,100	no growth	Indwelling catheter	unknown	failure	none
11	T. T.	87	M.	50	Complicated UTI	75mg × 2 im.	11	1,650	<i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^8$ )	Indwelling catheter	unknown	failure	GOT↑
12	K. T.	20	M.	84	Bacteremia (?)	75mg × 2 im.	7	1,050	unknown	none	unknown	excellent	GOT↑ GPT↑
13	H. N.	72	M.	44	Complicated UTI	75mg × 2 im.	8	1,200	<i>P. aeruginosa</i>	Indwelling catheter	persisted	failure	none
14	K. Y.	72	M.	47	Acute cholecystitis	75mg × 2 im.	18	2,700	unknown	none	unknown	effective	none
15	K. S.	17	M.	67.5	Intra-pelvic peritonitis	75mg × 2 im.	12	1,800	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>	Suture and Drainage	eradicated	effective	none
16	U. A.	19	F.	45	Acute intra-abdominal sepsis	75mg × 2 im.	2	300	unknown	none	unknown	effective	none
17	K. W.	43	M.	40	Complicated UTI	75mg × 2 im.	5	750	no growth	Indwelling catheter	unknown	effective	none
18	S. O.	79	F.	40	Complicated UTI	75mg × 2 im.	7	1,050	<i>Serratia</i> <i>E. faecalis</i>	Indwelling catheter	eradicated	effective	none
19	A. N.	31	M.	53	Pneumoniae	75mg × 2 im.	14	2,100	<i>S. epidermidis</i>	none	eradicated	effective	none
20	H. T.	74	M.	50	Infectious decubitus	75mg × 2 im.	15	2,250	<i>P. aeruginosa</i>	Indwelling catheter	unknown	failure	none
21	E. N.	74	F.	51	Postoperative peritonitis	75mg × 2 im.	10	1,500	<i>E. coli</i>	Indwelling catheter	eradicated	effective	none
22	I. H.	18	M.	84	Traumatic wound infection	75mg × 2 im.	10	1,500	<i>Pseudomonas</i>	none	eradicated	effective	none

々の成績では、耐性菌は1株も認めなかった<sup>5-9)</sup>。全国集計では、100 µg/ml以上の耐性菌を少数認めている<sup>1)</sup>。

*E. cloacae* に対しては、DKB, AMK, ASTMより優れ、その他とはほぼ同等な成績を示した<sup>5-9)</sup>。全国集計では感受性菌に対しては、GMより1管程度劣るが、耐性菌に対しては、最も優れた成績を示した<sup>1)</sup>。

*S. marcescens* に対しては、DKB, NTLより優れ、GM, ASTMより1~2管程度劣る<sup>5-9)</sup>。50 µg/ml以上の耐性株を3株認め、全国集計においても耐性株は少数

認められている<sup>1)</sup>。

*C. freundii* に対しては、NTLより1管劣り、GMと同等、その他より優れた成績を示した。*P. mirabilis* に対しては、AMKと同等、インドール陽性 *Proteus* では菌種により多少抗菌力に差が認められるが、GMより劣り、DKB, AMKより優れている。

*P. aeruginosa* に対しては、TOBとはほぼ同等であり、DKB, AMKより優れている<sup>5-9)</sup>。

吸収、排泄に関しては、健康成人に対し、筋注投与時

の成績は投与後1時間でピークとなり、1 mg/kg 投与時で平均 4.0  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 3.6  $\mu\text{g/ml}$  (EIA) であり、1.5 mg/kg 投与時で 6.9  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 7.3  $\mu\text{g/ml}$  (EIA), 2.5 mg/kg 投与時で 9.3  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 8.7  $\mu\text{g/ml}$  (EIA) の血清中濃度を示し dose response が認められた。また、DKB, AMK との比較でも特に優劣はない<sup>1),5-9)</sup>。

尿中濃度に関しても、投与後1時間にピークとなり、1 mg/kg 投与時で平均 250  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay, EIA) であり、1.5 mg/kg 投与時で 260  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 328  $\mu\text{g/ml}$  (EIA), また、2.5 mg/kg 投与時で 360  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 358  $\mu\text{g/ml}$  (EIA) の濃度を示した。8時間までの尿中回収率は 1 mg/kg 投与時で 66.1% (bioassay), 66.8% (EIA), 1.5 mg/kg 投与時で 48.0% (bioassay), 52.7% (EIA), また 2.5 mg/kg 投与時で 49.4% (bioassay), 47.5% (EIA) であった。

DKB, AMK との比較でも同等な成績を示し、特に優劣はない<sup>1),5-9)</sup>。

臓器内濃度については、腎移行型を示し、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様な傾向を示した<sup>5-9)</sup>。生体内代謝に関しては、我々の TLC および bioautogram の成績では生体内で代謝されずに排泄されることを確認した。

臨床使用に関しては、本剤の毒性試験で DKB より腎毒性、聴器毒性が少ないことが報告されており<sup>1)</sup>、DKB の従来の使用量より増量可能であると考えられ、AMK と同様の適応菌種および疾患がその適応となろう。

副作用に関しても我々の使用範囲内では特に問題はない。投与量と投与回数に関しては1日量 3~4 mg/kg を1日2回筋注が我が国の現状としては適切と考える<sup>1)</sup>。

## 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 "HBK". 1983

- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1981年改訂)。Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981
- 3) 岩本英男, 他: カップ法による検討。最新医学 27 (2): 287~292, 1972
- 4) 石山俊次, 他: 合成 Cephalosporin C の臨床研究。J. Antibiot. Ser. B 18(4): 272~281, 1965
- 5) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田青弘, 川村弘志, 水足裕子, 柴田賀代子: Amikacin (BB-K 8) の抗菌力, 吸収, 排泄および外科における臨床応用。Chemotherapy 23(6): 2144~2149, 1975
- 6) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田青弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科における Tobramycin の抗菌力および吸収, 排泄, 代謝と臨床応用。Chemotherapy 23 (3): 1151~1168, 1975
- 7) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠置 達, 長崎祥佑, 川上 郁, 西岡伸也, 中山一誠, 大島聰彦, 岩井重富, 岩本英男: Gentamicin の臨床研究。Chemotherapy 15(4): 361, 1967
- 8) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 大橋 満, 村内都夫, 水足裕子: 外科領域における Sisomicin の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 26 (S-3): 208~214, 1978
- 9) 中山一誠, 秋枝洋三, 田島華陽, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次: 外科領域における Netilmicin の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 29(3), 1981
- 10) OKAMOTO, R.; M. SHIMIZU, M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antibacterial activities of a new aminoglycoside antibiotic, Habekacin. Program and abstracts of the 21st Interscience conference on antimicrobial agents and Chemotherapy, 1981

STUDIES ON HBK IN SURGICAL FIELD ANTIBACTERIAL  
ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM, TISSUE  
DISTRIBUTION AND ITS CLINICAL APPLICATION

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA,  
HIROSHI KAWAGUCHI, EMIKO YAMAJI and the late SHUNJI ISHIYAMA  
The 3rd Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

HBK, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic, has been investigated *in vitro* and *in vivo* to give following results.

(1) HBK showed the most excellent antibacterial activity among the aminoglycoside tested against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. cloacae* and *C. freundii*, and to a lesser extent, against *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, indol positive *Proteus* and *P. aeruginosa*.

2) Serum and urinary concentrations of HBK following intramuscular doses of 1 mg/kg, 1.5 mg/kg and 2.5 mg/kg to each 3 healthy male adult volunteers were determined by bioassay method using *B. subtilis* ATCC 6633 as the test organism and by EIA method. The mean peak serum concentration occurred at one hour after administration and reached to 4.0  $\mu\text{g/ml}$  for dose of 1 mg/kg, 6.9  $\mu\text{g/ml}$  for 1.5 mg/kg and 9.3  $\mu\text{g/ml}$  for 2.5 mg/kg (bioassay). Urinary concentrations attained a peak at one hour after administration with the mean value of 250  $\mu\text{g/ml}$  for dose of 1 mg/kg, 260  $\mu\text{g/ml}$  for 1.5 mg/kg and 360  $\mu\text{g/ml}$  for 2.5 mg/kg (bioassay). And mean urinary recovery rates during 8 hours were 66.1% for does of 1 mg/kg, 48.0% for 1.5 mg/kg and 49.4% for 2.5 mg/kg (bioassay).

3) The pharmacokinetic parameters derived from the serum concentrations, based on one-compartment open model, were as follows: Kel 0.35 ( $\text{hr}^{-1}$ ); T 1/2 2.84 (hr); Vd 17.8 (liter); AUC 12.8 ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ . bioassay) for dose of 1 mg/kg.

4) Tissue levels in SD rats given an intramuscular dose of 20 mg/kg were the highest in the kidney, followed by the serum and lung.

5) The results of bioautogram of human urine obtained by thin-layer chromatography revealed that HBK was excreted into the urine unchanged.

6) HBK was administered to 22 cases with surgical infections and clinical responses were excellent in 2 cases, effective in 13 cases, and failure in 7 cases, with the efficacy rate of 68.2% respectively.

As adverse effects, the elevation of GOT in 1 case, and both GOT and GPT in 1 case were observed.