

## 外科領域における HBK の基礎的・臨床的研究

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第二外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

光吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木武也・前田貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

森本 譲

東住吉森本病院外科

政田明徳・松本敬之助

城東中央病院外科

川島正好

藤井外科病院

Dibekacin の誘導体である新アミノ配糖体抗生物質 HBK の筋注後の胆汁中移行、臨床分離菌の感受性試験さらに各種外科領域感染症に対する治療成績について検討し以下の結果を得た。

1) HBK 100 mg を筋注したのち胆汁中濃度は 2 時間後にピーク値 1.92  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、本剤の胆汁移行は不良といえる。

2) 病巣分離菌に対する各種アミノ配糖体系抗生物質の MIC を比較検討したところ GM および DKB 耐性の *P. aeruginosa* に対して、AMK と同様すぐれた抗菌力を示した。

3) 外科領域の感染症 19 例に対して本剤を投与し、著効 7、有効 10、無効 2 (有効率 89.5%) の成績がえられた。

4) 副作用として注射部位の強度の疼痛が 1 例にみられたが、他に重篤な副作用や臨床検査値の異常はみとめなかった。

HBK は梅沢浜夫博士らによって合成され、明治製菓 (株) で開発された 1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する dibekacin (DKB) の新規誘導体である (Fig. 1)。

HBK は嫌気性菌を除くグラム陰性菌およびグラム陽性菌に強い抗菌作用を示し、その抗菌作用は殺菌的である。抗菌力は DKB とほぼ同等であるが本剤はアミノ配糖体抗生物質不活性化酵素 APH (3'), AAD (4') の他、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 80~90% にも強い抗菌力を示す。

本剤を筋注すると高い血中濃度がえられ、各組織へ良好に移行し、尿中排泄率は約 60~70% である。代謝物はみとめられない。腎毒性は DKB と同等かやや弱く、

聴器毒性は、AMK に比べて弱いといわれている。

われわれは本剤を使用する機会をえたので、基礎的および臨床的検討の結果をあわせ報告する。

## I. 吸収・排泄

総胆管結石症術後患者 (61 歳、女性) に本剤 100 mg を筋注し、T-tube からえられた胆汁を経時的に蓄積し、それぞれの濃度を検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層カップ法で測定した。なお、本剤の胆汁中濃度が高くなるにつれて阻止円が異常に大きくなり過大に HBK 濃度が評価されるので、標準稀釈液として pH 8.0 phosphate buffer に同一患者の薬剤投与前の胆汁を同量加えた 50% 胆汁液を作成し使用した。HBK 100 mg 筋注後の胆汁中濃度は 0-1 時間に 0.91  $\mu\text{g/ml}$ ,

Fig. 1 Chemical structure of HBK and DKB

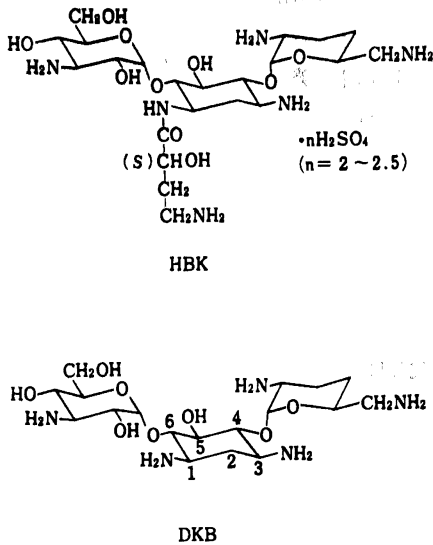
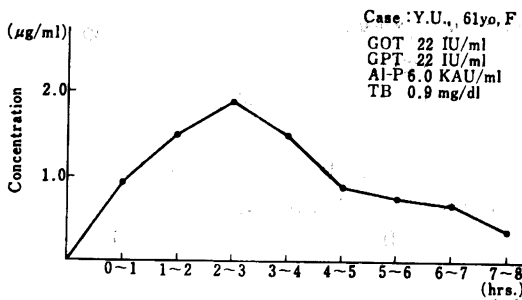


Fig. 2 Bile concentration of HBK after intramuscular injection of 100mg

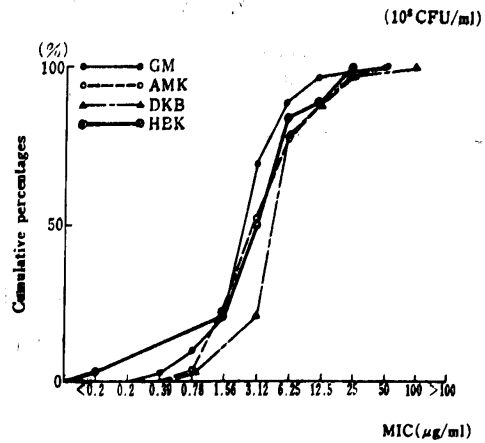


1-2 時間に 1.5 µg/ml ののち、2-3 時間に 1.92 µg/ml のピーク値を示し、その後漸減して3-4 時間に 1.5 µg/ml、4-5 時間に 0.88 µg/ml、5-6 時間に 0.76 µg/ml、6-7 時間に 0.7 µg/ml、7-8 時間に 0.39 µg/ml となった (Fig. 2)。

II. 分離菌別感受性分布

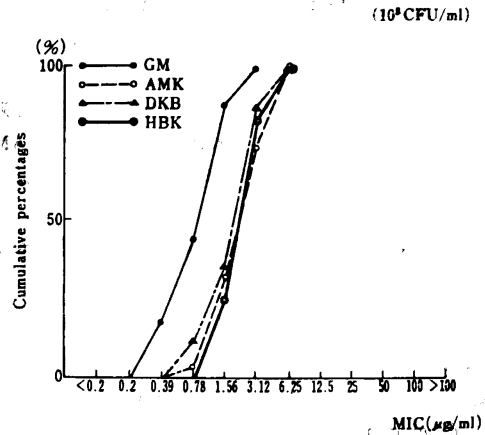
われわれの教室保存の病巣分離株のうち、グラム陰性桿菌のみに対するアミノ配糖体系抗生物質 (GM, AMK, DKB, HBK) の抗菌力を比較検討した。E. coli 27 株に対してどのアミノ配糖体も 3.12~6.25 µg/ml に抗菌力のピークがみられ、大差はみられなかった (Fig. 3)。Klebsiella 27 株に対する抗菌力は GM が最もすぐれ、AMK, DKB, HBK はほぼ同じ抗菌力を示した (Fig. 4)。P. aeruginosa 33 株に対する抗菌力は 4 剤とも 2 峰性をえがいた。なかでも GM, DKB は 100 µg/ml

Fig. 3 Susceptibility of 27 clinical isolates of E. coli



MIC (µg/ml)	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM			1	2	3	13	5	2		1		
AMK			1	5	8	7	3	2	1			
DKB			1		5	16	3	1			1	
HBK	1				5	8	9	1	3			

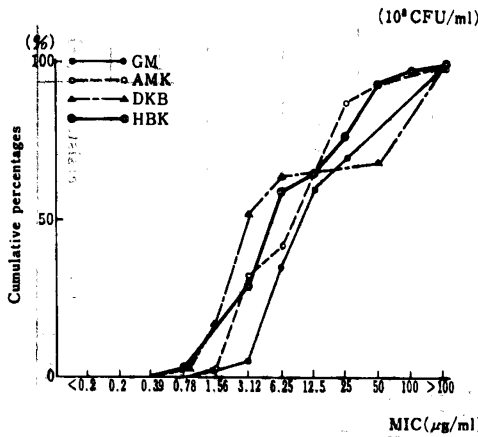
Fig. 4 Susceptibility of 27 clinical isolates of Klebsiella



MIC (µg/ml)	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM			5	7	12	3						
AMK			1	8	11	7						
DKB			3	6	15	3						
HBK				7	15	5						

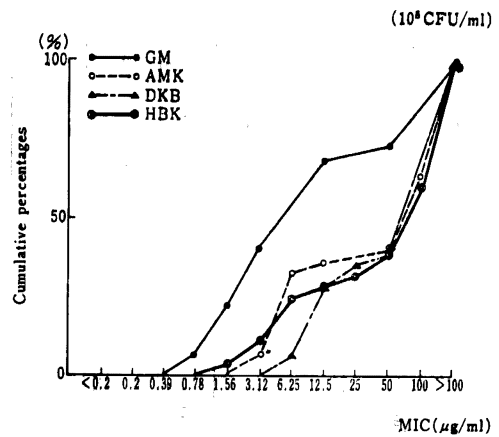
ml 以上にも峰を示したが、AMK, HBK では高度耐性菌が少なかった (Fig. 5)。Enterobacter 27 株に対する抗菌力は、GM > AMK, DKB > HBK の順に良好であった (Fig. 6)。Serratia 28 株に対する抗菌力は、GM 以

Fig. 5 Susceptibility of 33 clinical isolates of *P. aeruginosa*



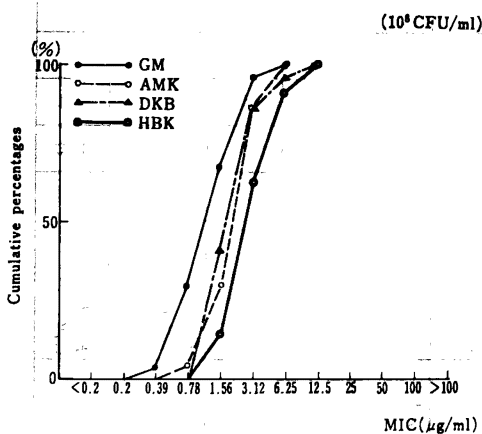
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					1	1	10	8	3			10
AMK					1	10	3	8	7	2		2
DKB				1	5	12	4			1		10
HBK				1		9	10	2	4	5	1	1

Fig. 7 Susceptibility of 28 clinical isolates of *Serratia*



	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					2	4	5	8		1		8
AMK						2	7	1		1	7	10
DKB							2	6	2	1		17
HBK					1	2	4	1	1	2	6	11

Fig. 6 Susceptibility of 27 clinical isolates of *Enterobacter*



	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM			1	7	10	8	1					
AMK				1	7	15	4					
DKB					11	13	2	1				
HBK					4	13	8	2				

域の感染症 19 例に HBK を筋肉内投与した。そのうちわけは胸腔内感染 2 例、腹膜炎または腹腔内感染 3 例、術後創感染 3 例、肛門膿瘍 9 例、蜂巣炎 1 例、敗血症 1 例であった (Table 1)。

本剤 1 回投与量を 50~75 mg とし、これを 1 日 2 回筋注した。投与期間は 4 日~12 日間、したがって総投与量は 350~1,500 mg となる。臨床効果は Table 2 のような基準にもとづいて判定した。

また、膿あるいは分泌物はすべてケンキポーター®に採取し、嫌気性菌の検索も行った。

疾患別臨床効果は Table 3 のようになる。すなわち、胸腔内感染 2 例は有効 1、無効 1。腹膜炎または腹腔内感染 3 例は著効 2、無効 1。術後創感染 3 例は著効 2、有効 1。肛門膿瘍 9 例は著効 1、有効 8。蜂巣炎、敗血症の各 1 例はともに著効であった。したがって 19 例中著効 7、有効 10、無効 2 となり、有効率は 89.5% となった。

分離菌別臨床効果をみると Table 4 のように *E. coli* の 3 例、*Klebsiella* の 2 例、*Citrobacter* の 2 例、*Enterobacter* の 1 例は全て有効であった。また、複数菌感染症 8 例中 7 例が有効であった。分離菌別細菌学的効果をみると、ブドウ球菌は全て消失し、*Enterococcus* の 3 株中 2 株が消失したが、*Streptococcus* の 2 株、GPC の各 1 株は存続した。*E. coli* 7 株中 6 株のほか、*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. cepacia*, は全て消失し

外不良で、しかも 4 剤に対して 100 μg/ml 以上の耐性菌が多かった (Fig. 7)。

III. 臨床成績

昭和 56 年 6 月から 58 年 5 月までに入院した外科領

Table 1-1 Clinical results of HBK

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Clinical isolates (MIC, µg/ml)	DISC			Dosage schedule			Surgery	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
				GM	AMK	DKB	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dosage (mg)				
1	41 M	Pyothorax	Citrobacter	+			50 × 2	10	1000	none	Good	Eradicated	(-)
2	57 M	Postoperative pulmonary infection	α-Streptococcus γ-Streptococcus	-	-	-	75 × 2	5	750	none	Poor	Persisted	(-)
3	80 M	Postoperative wound infection	Citrobacter (1.56)	#	#		50 × 2	10	1000	none	Excellent	Eradicated	(-)
4	64 M	Postoperative wound infection (gastric ca.)	S. aureus (12.5) P. cepacia	-	-	+	50 × 2	12	1200	Incision and Drainage	Good	Eradicated	(-)
5	57 F	Postoperative wound infection (gallbladder stone)	Enterobacter (1.56)	#	#		50 × 2	10	1000	Incision and Drainage	Excellent	Eradicated	(-)
6	51 F	Peritonitis due to perforative appendicitis	E. coli Klebsiella	#	#		75 × 1 75 × 2	2 5	900	Appendectomy and Drainage	Excellent	Eradicated	(-)
7	47 M	Peritonitis due to perforative appendicitis	E. coli (3.12)				75 × 2	6	900	Appendectomy and Drainage	Excellent	Eradicated	(-)
8	57 M	Retroperitoneal abscess (colon ca.)	Enterococcus (100)	+	-		75 × 2	10	1500	Drainage	Poor	Persisted	(-)
9	38 M	Periproctal abscess	Klebsiella	#			75 × 2	10	1500	Incision and Drainage	Good	Eradicated	(-)
10	55 F	Periproctal abscess	E. coli	#	#	#	50 × 2	6	600	Incision and Drainage	Good	Eradicated	(-)
11	43 M	Periproctal abscess	E. coli Citrobacter Enterococcus Enterobacter	#	#		75 × 2	7	1050	Incision and Drainage	Good	Eradicated	(-)
12	34 F	Periproctal abscess	E. coli GPC	#	#	#	75 × 2	7	1050	Incision and Drainage	Good	Persisted	(-)

Table 1-2 Clinical results of HBK

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Clinical isolates (MIC µg/ml)	DISC			Dosage schedule		Surgery	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
				GM	AMK	DKB	Daily dose (mg×times)	Duration (days)				
13	20 M	Periproctal abscess	<i>S. epidermidis</i> <i>P. morganii</i> <i>Pseudomonas</i>	# # #	# # #		75×2	7	1050	Incision and Drainage	Good	Unknown (-)
14	47 M	Periproctal abscess	<i>Klebsiella</i>	#			50×1 50×2	1 5	550	Incision and Drainage	Good	Eradicated (-)
15	35 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (3.12)	#	#	#	75×2	4	600	Incision and Drainage	Good	Eradicated (-)
16	56 M	Periproctal abscess	Unknown				75×2 75×1	3 2	600	none	Good	not clear (-)
17	41 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> (6.25)	#	#		75×1 75×2	1 7	1125	Incision and Drainage	Excellent	Eradicated (-)
18	46 F	Cellulitis of L-foot	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	# #	# #		75×2	7	1050	none	Excellent	Eradicated (-)
19	71 F	Sepsis (breast ca.)	Unknown				50×2 50×1	3 1	350	none	Excellent	Injection pain not clear

Table 2 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment
Good	More than 2 third of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
Fair	More than 2 third of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment
Poor	More than 2 third of the symptoms and signs persist over 14 days after onset of the treatment

た。したがって消失率は 80.0% となった (Table 5)。

IV. 副作用

本剤による副作用として、1例が注射部位の疼痛を訴えた。あまり訴えが強いいため本剤の投与は4日間で中止された。

臨床検査値異常を示したのは、症例17で投与中BUN値が21→29mg/dl, 症例7でS-Cr値が1.5→1.7mg/dl となったが、本例は投与前から高値を示しており、本剤の影響とは考えにくい (Fig. 8)。

V. 考 察

HBK は DKB の 1 位アミノ基を aminohydroxybutyryl 基で置換したもので、アミノ配糖体抗生物質不活化酵素 APH(3'), AAD(4'), AAD(2'') によって不活化されない。したがって GM, TOB, DKB, AMK 等に対する耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。

ところで、われわれの教室保存の病原分離菌について、各種アミノ配糖体系抗生物質の抗菌力を比較したところ、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しては GM がもっともすぐれ、*P. aeruginosa* に対して本剤がわずかに他剤にまさっている結果であった。特に DKB 耐性の *P. aeruginosa* に対しては GM 耐性菌に対する AMK と同等の効果が期待されるものと考えられる。われわれの教室を含めて、本邦ではまだ欧米ほどアミノ配糖体耐性菌の増加がみられないため、HBK の特徴が明確にされなかったものと考えられる。

わずかに1例にすぎないが、本剤 100 mg を投与して胆汁移行を検討した結果は、ピーク値が 2 µg/ml 程度で低かった。したがって、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様、胆汁移行は不良といえる。

19 例の外科領域の感染症に使用した結果は腹腔内感染、創感染、肛門膿瘍にすぐれた成績を示した。分離菌

Table 3 Clinical effects of HBK on infections in the surgical field

Infectious disease	NO. of Cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Intrathoracic infection	2		1	1	1/2
Peritonitis and Intra-peritoneal infection	3	2		1	2/3
Wound infection	3	2	1		3/3
Periproctal abscess	9	1	8		9/9
Sepsis	1	1			1/1
Cellulitis	1	1			1/1
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>17/19 (89.5)</b>

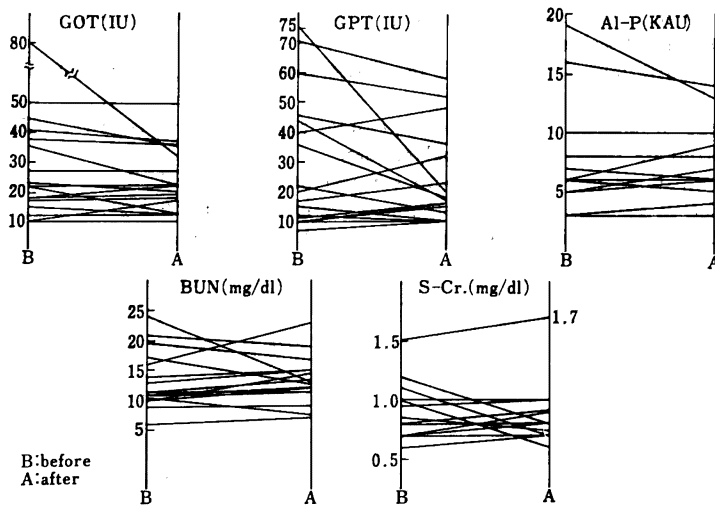
Table 4 Clinical effects of HBK on clinical isolates

	No. of Cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	<i>E. coli</i>	3	1	2	3/3
	<i>Klebsiella</i>	2		2	2/2
	<i>Citrobacter</i>	2	1	1	2/2
	<i>Enterobacter</i>	1	1		1/1
	<i>Enterococcus</i>	1			1
Polymicrobial infections	8	3	4	1	7/8
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>15/17 (88.2)</b>

Table 5 Bacteriological responses of HBK on clinical isolates

Clinical isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	2				2/2
<i>S. epidermidis</i>	1				1	
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1			1		0/1
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1			1		0/1
<i>Enterococcus</i>	3	2		1		2/3
GPC	1			1		0/1
<i>E. coli</i>	7	6		1		6/7
<i>Klebsiella</i>	4	4				4/4
<i>P.morganii</i>	1				1	
<i>Citrobacter</i>	3	3				3/3
<i>Enterobacter</i>	2	2				2/2
<i>P. cepacia</i>	1	1				1/1
<i>Pseudomonas sp</i>	1				1	
Total	28	20		5	3	20/25 (80.0)

Fig. 8 Laboratory findings before and after HBK therapy



別細菌学的効果をみるとブ菌およびグラム陰性桿菌に対してはすぐれた除菌効果を示した。したがって、従来のアミノ配糖体系抗生物質と同様、嫌気性菌を除くグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌感染症が適応症となる。しかも、本剤は従来のアミノ配糖体系抗生物質耐性菌に

対して抗菌力がすぐれているので、今後増加が予測されるこのような耐性菌に対する臨床効果が期待される。

#### 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Ⅱ, HBK, 1983 (佐賀)

**BASIC AND CLINICAL STUDIES ON HBK IN THE FIELD OF SURGERY**

**KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA**

Osaka City University Medical School, Department of Surgery 2nd Division

**SUSUMU DOI**

Osaka City Kita Hospital, Department of Surgery

**HIJIRI MITSUYOSHI**

Osaka City Momoyama Hospital, Department of Surgery

**TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA**

Fujiidera City Domyoji Hospital, Department of Surgery

**YUZURU MORIMOTO**

Higashi-sumiyoshi Morimoto Hospital, Department of Surgery

**AKINORI MASADA and KEINOSUKE MATSUMOTO**

Joto Chuo Hospital, Department of Surgery

**MASAYOSHI KAWASHIMA**

Fujii-geka Hospital, Department of Surgery

HBK is a new aminoglycoside derivative from dibekacin. We examined bile concentration after intramuscular administration and sensitivity test against clinical isolates, and also we tried clinical studies in the field of surgery.

- 1) Bile concentration of HBK after im. injection of 100 mg showed at a peak 1.92  $\mu\text{g/ml}$  on 2 hours after administration.
- 2) Following sensitivity test of aminoglycosides against clinical isolates, HBK was more sensitive against *P. aeruginosa* than other aminoglycosides.
- 3) We administered it to 19 cases with surgical infections, and clinical efficacy obtained was excellent in 7, good in 10 and poor in 2 patients (effectiveness rate 89.5%).
- 4) Side effect was seen in 1 case that complained severe pain at injection.