

外科領域感染症に対する HBK 点滴静注法の臨床成績

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

前田貞邦・佐々木武也

藤井寺市立道明寺病院外科

森本 讓

東住吉森本病院外科

政田 明徳

三木自由ヶ丘病院外科

HBK は新しく開発されたアミノ酸糖体系抗生物質で、DBK の誘導体である。我々は本剤の点滴静注時血中濃度ならびに臨床成績、副作用について検討した。

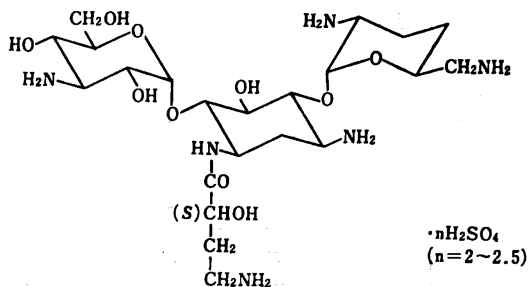
(1) 胃癌術後患者 2 例に本剤 100 mg を 1 時間点滴静注したときの血中濃度は 1 時間後 (点滴終了時) にピーク値を示し、1 例は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、他の 1 例は 4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち漸減し、6 時間後にはそれぞれ 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、0.9 $\mu\text{g/ml}$ となった。

(2) 外科領域の感染症 12 例に本剤が試用され、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 3 例 (有効率 66.7%) の結果を得た。

(3) 副作用は 1 例にも認められなかった。

HBK は梅沢浜夫博士によって新たに合成されたアミノ配糖体系抗生物質で、dibekacin (DKB) の 1 位が aminohydroxybutyryl 基に置きかわったものである¹⁾ (Fig. 1)。HBK はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌作用を示し、その抗菌作用は殺菌的である。本剤は

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-erythra-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomycin sulfate

Table 1 Serum levels of HBK after 100mg intravenous drip infusion over 1 hour ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Time after administration (hr.)					
				0.5	1	2	3	4	6
A	54	M	65	3.4	6.3	2.6		1.1	0.6
B	52	M	54		4.3	3.2	2.3	1.1	0.9

GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。また、本剤は筋注投与により高い血中濃度が得られ、各組織移行も良好であるが、胆汁中移行は他剤と同様良好とはいえない。腎毒性は DKB と同等かやや軽度で、聴器毒性も AMK に比べて弱いと報告されている²⁾。

著者らも 1982 年 2 月から外科領域の感染症に対して本剤の筋肉内投与を行ない、その成績は既に報告したように、19 例中著効 7 例、有効 10 例、無効 2 例 (有効率 89.5%) で、副作用は 1 例に注射部位の疼痛を訴え

Table 2-1 Clinical results with HBK

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying diseases)	Dosage schedule			Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Combined surgery	Pre-treatment with anti-biotics	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (mg)						
1	63	F	40	Panperitonitis due to perforative duodenal ulcer	75 \times 2	10	1,500	(-)	drainage	(-)	Good	Unknown	(-)
2	67	F	52	Panperitonitis due to perforative appendicitis	75 \times 2	9	1,275	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. diversus</i> (1.56) \rightarrow (-) <i>K. pneumoniae</i> (0.78) <i>Peptococcus</i> sp. (50)	drainage	(-)	Excellent	Eradicated	(-)
3	30	M	53	Postoperative panperitonitis (Duodenal ulcer)	100 \times 2	7	1,400	(-)	drainage	CMX	Good	Unknown	(-)
4	40	F	43	Postoperative localized peritonitis (Acute appendicitis)	100 \times 2	7	1,400	<i>E. faecalis</i> (50) <i>P. aeruginosa</i> (3.13) <i>E. coli</i> (1.56) <i>K. pneumoniae</i> (0.78)	drainage	LMOX	Poor	Replaced	(-)
5	78	F	35	Postoperative intra-peritoneal abscess (Gastric ca.)	100 \times 2	8	1,600	(-)	(-)	ABPC	Good	Unknown	(-)
6	52	M	54	Postoperative intra-peritoneal abscess (Gastric ca.)	100 \times 2	11	2,200	<i>P. aeruginosa</i> \rightarrow <i>E. coli</i> <i>C. freundii</i>	(-)	6315-S	Fair	Replaced	(-)
7	54	M	65	Postoperative intra-peritoneal abscess (Gastric ca.)	100 \times 2	10	2,000	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> \rightarrow <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	BRL 28,500	Poor	Replaced	(-)
8	59	F	49	Postoperative cholangitis (Gallbladder ca.)	100 \times 2	10	1,900	<i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. coli</i> (1.56) <i>E. coli</i> (1.56) \rightarrow <i>K. pneumoniae</i> (0.78) <i>K. pneumoniae</i> (0.78) <i>E. faecalis</i> (12.5) <i>E. faecalis</i> (12.5)	(-)	CMX	Poor	Decreased	(-)

Table 2-2 Clinical results with HBK

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying diseases)	Dosage schedule			Isolated organisms (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Combined surgery	Pre-treatment with anti-biotics	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (mg)						
9	56	M	63	Postoperative cholangitis (Biliary duct ca.)	75 X 2	8	1,050	<i>E. coli</i> (1.56) <i>K. pneumoniae</i> (0.78) → <i>E. faecalis</i> (100) <i>E. faecalis</i> (100)	(-)	(-)	Good	Decreased	(-)
10	70	M	53	Postoperative dead space infection (Rectal ca.)	100 X 2	10	2,000	<i>E. coli</i> (1.56) <i>E. faecalis</i> (25) <i>B. fragilis</i> (>100)	(-)	CMX	Good	Eradicated	(-)
11	76	M	48	Carbuncle of nucha	75 X 2	5	750	<i>S. aureus</i> (0.39)	Incision & drainage	(-)	Excellent	Eradicated	(-)
12	42	F	59	Respiratory tract infection (Breast ca.)	75 X 2	7	1,050	<i>H. parainfluenzae</i> <i>H. parahaemolyticus</i>	(-)	(-)	Good	Unknown	(-)

Fig. 2 Serum levels of HBK after 100 mg intravenous drip infusion over 1 hour

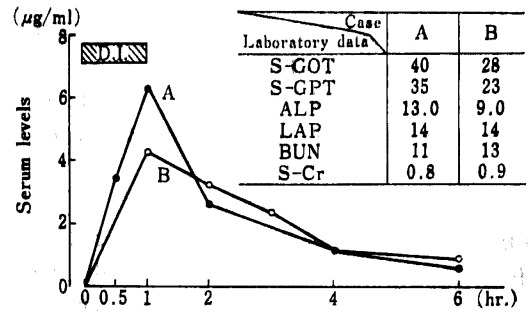


Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections in the field of surgery

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

たものがあつたにすぎない⁹⁾。このように、本剤の筋注時の有効性ならびに安全性が確認されたので、今回、本剤の点滴静注に関する有効性ならびに安全性について検討を加えた。

I. 体液内濃度

胃癌術後患者 2 例に本剤 100 mg を 1 時間点滴静注したのちの血清中濃度を測定した。測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする ager well 法をもちいた。

1 例では点滴開始後 30 分で 3.4 $\mu\text{g/ml}$ を示したのち、1 時間後 (点滴終了時) にはピーク値 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。他の 1 例では 1 時間後 (点滴終了時) に 4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2 時間後 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 2.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ となった (Fig. 2, Table 1)。この成績は本剤 100 mg を筋注したときとほぼ同じ濃度曲線を示した。

II. 臨床成績

外科領域の感染症 12 例に本剤を投与した。その内訳は腹膜炎 2 例、術後腹腔内感染 5 例、術後胆管炎 2 例、死腔感染¹⁾ 1 例、肺感染が各 1 例ずつであった。本剤 1 回投与量を 75 mg あるいは 100 mg とし、生食水 100 ml

または電解質濃液 100 ml に溶解して 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注した。投与期間は最短 5 日から最長 11 日間で、総投与量は 0.75 g から 2.2 g となる。このうち 5 例が外科処置を受け、7 例は β -ラクタム系抗生剤の前治療を受けていた (Table 2)。

臨床効果の判定は Table 3 に従った。その結果、12 例中著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 3 例となり、有効率は 66.7% であった。

疾患別にみると、腹膜炎 2 例中著効 1 例、有効 1 例 (有効率 100%)、術後腹腔内感染 5 例中有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例 (有効率 40%)、術後胆管炎 2 例中有効 1 例、無効 1 例 (有効率 50%)、その他 3 例 (死腔

内感染、より、肺感染) は全例有効以上と判定された (Table 4)。1 日投与量別に臨床効果を検討したところ、75 mg 1 日 2 回投与群 5 例中著効 2 例、有効 3 例となり全例有効であった。

100 mg 1 日 2 回投与群 7 例中有効 3 例、やや有効 1 例、無効 3 例で有効率は 43% にすぎなかった。1 日投与量 75 mg 投与群の方が 100 mg 投与群よりよい臨床効果を示しているが、これは 100 mg 投与群により重症例が多かったためであろう (Table 5)。

分離菌をみると、単独で分離されたものが 3 例あり、それぞれ *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* であった。複数菌感染が 6 例あり、グラム陽性球菌とグラム陰性桿

Table 4 Clinical effects of HBK on infections in the surgical field

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Perforative pancreatitis	2	1	1			2/2 (100)
Postoperative peritonitis and intra-peritoneal infection	5		2	1	2	2/5 (40.0)
Postoperative cholangitis	2		1		1	1/2 (50.0)
Other	3	1	2			3/3 (100)
Total	12	2	6	1	3	8/12 (66.7)

Table 5 Clinical effects by HBK daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
75mg \times 2	5	2	3			5/5 (100)
100mg \times 2	7		3	1	3	3/7 (42.9)

Table 6 Clinical effects of HBK on clinical isolated organism

Organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Monicrobial infection	<i>S. aureus</i>	1	1				1/1 (100)
	<i>E. faecalis</i>	1				1	0/1 (0)
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1		0/1 (0)
Polymicrobial infection		6	1	3		2	4/6 (66.7)
Total		9	2	3	1	3	5/9 (55.6)

Table 7 Bacteriological responses of HBK on clinical isolated organism

Organism	No. of strains	Bacteriological response				Eradicated rate (%)
		Eradicated	Unchanged	Replaced	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	6	2	4			2/6
<i>Peptococcus</i> sp.	1	1				1/1
<i>E. coli</i>	5	3	2			3/5
<i>K. pneumoniae</i>	3	1	2			1/3
<i>C. freundii</i>	1			1		1/1
<i>C. diversus</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1		2		3/3
<i>H. parainfluenzae</i>	1				1	
<i>H. parahaemolyticus</i>	1				1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1				1/1
<i>B. fragilis</i>	1	1				1/1
Total	25	12	8	3	2	15/25 (60.0)

菌の組合せが多かった。単独感染3例中 *S. aureus* が分離された1例のみ著効を示した。複数菌感染6例では著効1例、有効3例、無効2例となり、複数菌感染症に対する効果も優れていた (Table 6)。

分離菌別の細菌学的効果を見ると、*K. pneumoniae*, *E. faecalis* の消失率は不良であったが、*E. coli*, *P. aeruginosa* の消失率は良好であった (Table 7)。

III. 副作用

自覚的な副作用をあらわしたものは1例も認めなかった。臨床検査値異常として、Case 6 で GOT, GPT 値の上昇 (GOT 28→54, GPT 23→42), Case 10 で GOT, LDH, γ -GTP 値の上昇 (GOT 25→45, LDH 773→1448, γ -GTP 63→73) が認められた。

前者は胃癌術後の患者で、輸血あるいは制癌剤の投与を受けているので、本剤のみの影響とはいえない。後者は直腸癌術後の患者で、肝転移が認められており、これらの検査値異常は原疾患によると考えられる。

IV. 考案

HBK は DKB の1位のアミノ基を aminohydroxybutyryl 基で置換したもので、将来増えるであろう DKB 耐性菌にそなえて開発されたものである。

本剤は筋肉内投与しても十分吸収され高い血中濃度が得られるが、筋注は患者に出血性素因がある場合は好ましくない。また筋注時には局所の疼痛が認められる。しかも、筋注は小児の筋肉の発育障害の原因になると懸念されている。したがって、本剤の静脈内投与が可能ならばメリットも大きいといえる。ところで、アミノ酸糖体系抗生剤の副作用発現頻度は血中濃度の多寡に相関しているため、静脈内に投与する場合には、特にその最高血中濃度が副作用発現域を超えないように注意せねばなら

ない。従来から GM, DKB, TOB は血中濃度が 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 以上, KM, AKM は 30~35 $\mu\text{g/ml}$ 以上, SM は 40~45 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると毒性発現の危険性が生じるといわれている^{4),5)}。本剤は構造式、血中濃度の推移、抗菌力などからみると DKB とほぼ同等と考えられるので、本剤の毒性発現域の下限は 10 $\mu\text{g/ml}$ にあると考えられる。著者が本剤 100 mg を1時間点滴静注した2例の血中濃度は、ピーク値が点滴終了時の1時間後にあり、それぞれ 6.3 $\mu\text{g/ml}$ と 4.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。したがって、本剤 100 mg を1時間かけて点滴静注すれば毒性発現域の下限を超えることはないものと考えられる。

さて、臨床成績をみると、筋注時の有効率 89.5% には及ばないが、66.7% という優れた結果を得た。筋注時の成績が良好であったのは、肛門腫瘍、蜂巣炎など比較的軽症の外科感染症が多かったためであろう。今回本剤の対象となったのは、ほとんどが術後感染症であり、本剤が無効と判定された3例はいずれも重篤な術後感染例で、既に他剤で治療され無効であった。これらの結果からみると、本剤の適応は比較的軽症から中等症の感染症に限られ、重症例や他剤無効例には本剤単独では効果が得にくいように思われる。

以上のことから、本剤 75~100 mg の1時間点滴静注法は安全な投与方法と考えられ、適応を限定すればその有用性は十分評価に値する。

文 献

- 1) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-((s)-4-amino-2-hydroxybutyryl)-kanamycin B and-3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Anti-

- biotics 26 : 412~415, 1978
- 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(2), HBK, 佐賀, 1983, 12
- 3) 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 土居 進, 光吉聖, 佐々木武也, 前田貞邦, 森本 譲, 政田明德, 松本敬之助, 川島正好: 外科領域における HBK の基礎的・臨床的研究, Chemotherapy 34(S-1) : 593~600, 1986
- 4) 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 土居 進, 政田明德, Tobramycin 点滴静注法による外科感染症の治療, 基礎と臨床。17 : 2031~2040, 1983
- 5) 山路武久: 新しい抗生物質療法, 病態と治療, 腎障害と抗生物質療法, 総合臨床。28 : 1524~1530, 1979

CLINICAL RESULTS ON HBK BY DRIP INFUSION METHOD IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA
Department of Surgery, Osaka City University Medical School

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

TAKASHI MITSUYOSHI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

SADAKUNI MAEDA and TAKEYA SASAKI

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Miki Jiyugaoka Hospital

HBK is a new aminoglycoside antibiotic derived from DKB. We investigated on its serum level, clinical effectiveness and side effects by use of drip infusion method.

(1) Following one-hour drip infusion of 100 mg of HBK, in 2 patients after gastrectomy, serum level showed the peak of after 1 hour (at end of drip infusion) 6.3 $\mu\text{g/ml}$ in one case, and 4.3 $\mu\text{g/ml}$ in other case, and each of them gradually fell to 0.6 or 0.9 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours.

(2) HBK was administered to 12 cases with infections in the field of surgery and clinical effect was excellent in 2 cases, good in 6 cases, fair in one case and poor in 3 cases. Efficacy rate was 66.7%.

(3) No side effects or adverse reactions were seen in any case.