

外科領域における HBK の基礎的・臨床的検討

横山 隆・三好信和・児玉 節・沖田光昭・竹末芳生
広島大学第一外科学教室

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生剤である HBK について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対して HBK は優れた抗菌力を示し、*E. aerogenes*, Indol (+) *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* に対しても比較的良好な抗菌力を示した。しかし、*E. faecalis* に対しては抗菌力は弱く、臨床効果は期待できないものと考えられた。他剤と比較すると、AMK より優れた抗菌力を有し、GM よりやや劣るが、GM 耐性菌に対しても抗菌力を有していた。

2) 外科的感染症 24 例に対し、本剤 75~100 mg を 1 日 2 回、筋注または点滴静注を行ない検討を行なった。その臨床効果は有効 18 例、やや有効 2 例、無効 4 例と有効率 75% の成績を得た。また副作用として、2 例に発疹を認めたが、他に特記すべき異常を認めなかった。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らにより新たに合成され、明治製菓(株)で開発された注射用アミノ配糖体系抗生物質である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、最近問題となっている GM, TOB, DKB, AMK 耐性菌の一部に対しても優れた抗菌力を有している。

また、アミノ配糖体系抗生剤特有の副作用である腎毒性、聴器毒性も低いとされており、その幅広い抗菌力から、しばしば重篤な複数菌感染を経験する外科領域の感染症に対しても有効な抗生剤と考えられる。

我々は今回、この HBK の供与を受け、主として外科術後感染巣分離菌に対する本剤の抗菌力を検討すると同時に、外科感染症患者に筋注および点滴静注による投与を行ない、臨床効果および副作用について検討したので報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 試験管内抗菌力

昭和 58 年 4 月から 59 年 10 月までに広島大学第一外科において、主として術後感染巣から分離した *S. aureus* 37 株、*S. epidermidis* 24 株、*E. faecalis* 71 株、*E. coli* 61 株、*K. pneumoniae* 21 株、*E. cloacae* 33 株、*E. aerogenes* 4 株、Indol (+) *Proteus* 11 株、*C. freundii* 40 株、*P. aeruginosa* 75 株、*Acinetobacter* 5 株について、最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定した。MIC の測定の方法は日本化学療法学会 MIC 小委員会の定める方法²⁾に従った。

S. aureus 37 株に対する HBK の MIC は Table 1

のごとく、全株 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると、GM の MIC の peak は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と HBK より優れていたが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 24% あり、一部耐性菌の存在がうかがわれた。AMK は HBK より 1~2 濃度段階劣っていた。

S. epidermidis 24 株に対する HBK の MIC の分布は、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、その peak は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。GM は術後感染巣から分離した株が多いためか、2 峰性の分布を示した。AMK は HBK より抗菌力は劣っていた。

E. faecalis 71 株に対する HBK の MIC は全般的に高く、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布するものが 50.7% を占めていた。他剤と比較すると GM より劣り、AMK よりやや優れていた。

E. coli 61 株に対する HBK の MIC は 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると GM よりやや劣り、AMK より優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae 21 株に対する HBK の MIC は、0.20~1.56 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると GM は MIC の peak が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と HBK より優れていたが、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が 23.8% 存在した。AMK と比較すると HBK が 1~2 濃度段階優れていた。

E. cloacae 33 株に対する HBK の MIC は ≤ 0.10 ~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると GM の MIC の peak

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field (10^6 cells/ml)

Bacteria	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.10	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i> (37 strains)	HBK	2	9	24	2								
	GM	7	15	4				2	7	2			
	AMK		1	4	9	21	2						
<i>S. epidermidis</i> (24 strains)	HBK	7	12	1	3		1						
	GM	9	2				1	2	1	7	2		
	AMK	1		7	3	1	6	3	1	2			
<i>E. faecalis</i> (71 strains)	HBK					3	14	12	6	5	12	14	5
	GM				1	10	14	20	14	5	4		3
	AMK					1	1	3	1	8	12	28	17
<i>E. coli</i> (61 strains)	HBK			4	18	28	9	2					
	GM		3	6	24	13	8	7					
	AMK				9	15	16	17	4				
<i>K. pneumoniae</i> (21 strains)	HBK		4	7	9	1							
	GM		6	8	1	1	1	2	2				
	AMK		1	3	2	13	2						
<i>E. cloacae</i> (33 strains)	HBK	1	4	3	19	5	1						
	GM	1	6	10	5	4		2	5				
	AMK			1	1	20	7	4					
<i>E. aerogenes</i> (4 strains)	HBK			1	2	1							
	GM			1	1			1	1				
	AMK					2	2						
Indol (+) <i>Proteus</i> (11 strains)	HBK				4	5	2						
	GM			1	5			2	3				
	AMK				1	2	8						
<i>C. freundii</i> (40 strains)	HBK			27	12	1							
	GM		17	13	8		1	1					
	AMK			13	4	22			1				
<i>P. aeruginosa</i> (75 strains)	HBK				6	4	44	16	4				1
	GM				5	3	47	17	2				1
	AMK					5	10	37	13	2	4	3	1
<i>Acinetobacter</i> (5 strains)	HBK		1	2	1			1					
	GM		2	1						2			
	AMK					4		1					

は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と優れていたが、HBK より幅広い分布を示していた。AMK は HBK より 1~2 濃度段階劣っていた。

E. aerogenes は菌株数が少数であったが、HBK の MIC は $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、良好な MIC を示した。

Indol (+) *Proteus* 11 株に対する HBK の MIC は $0.78\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示していた。

C. freundii 40 株に対する HBK の MIC は $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると GM よりやや劣り、AMK より優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa 75 株に対する HBK の MIC の分布は、 $0.78\sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、peak 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と他の Gram(-) 桿菌に比較すると、やや高い MIC を示した。他剤と比較すると GM とほぼ同様、AMK より優れていた。

Acinetobacter は 5 株と菌株数が少数であったが、HBK の MIC は $0.20\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、臨床的には効果を期待しうるものと考えられた。

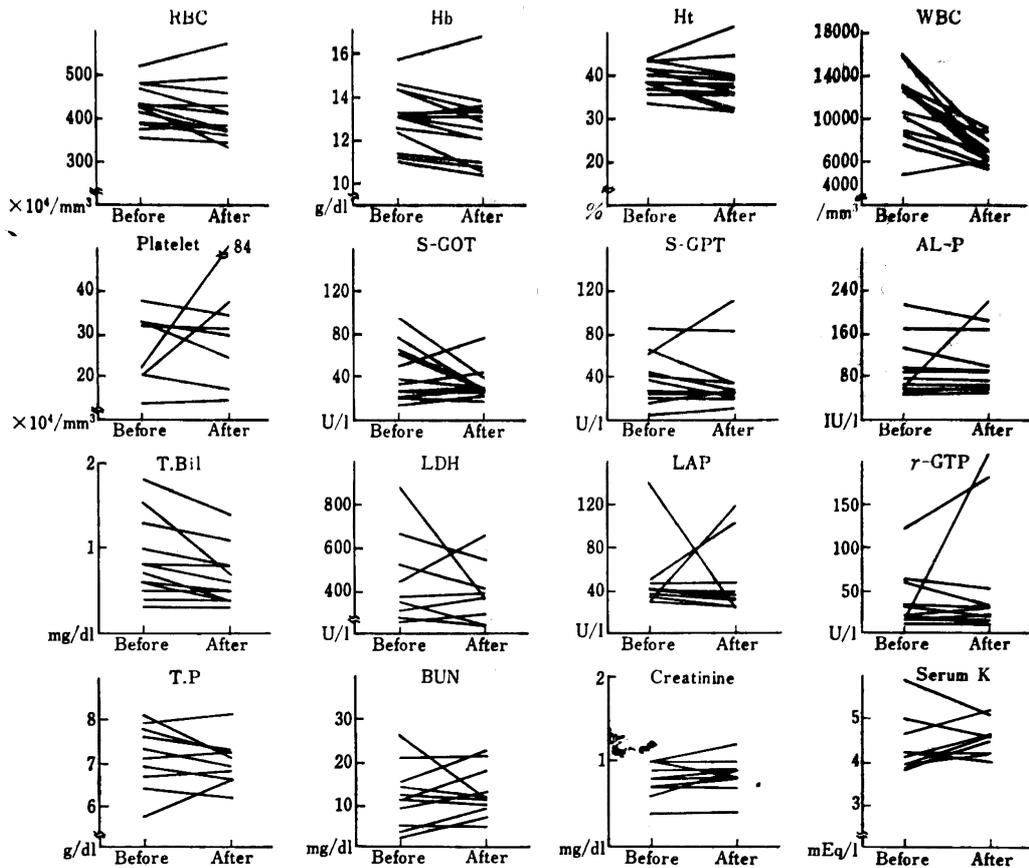
2. 臨床成績

臨床投与例は昭和 57 年 3 月から 59 年 11 月までに当科に入院した外科的感染症患者を対象として検討した。

Table 2 Clinical results of HBK administration (Intramuscular injection)

Case No.	Age & Sex	Infectious disease	Basic disease	Detected Organisms		HBK administration			Clinical course	Effect	Side Effect
				Before	After	Daily dose	Days	Total dosage			
1	62 ♂	Intra abdominal Abscess	Rectal cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	75 mg × 2	12	1800 mg	Pus discharge continued Fever continued	(-)	(-)
2	40 ♂	Intra abdominal Abscess	Panperitonitis due to trauma	<i>E. aerogenes</i> <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. cloacae</i>	75 mg × 2	7	975 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
3	78 ♂	Abdominal wall abscess	Gastric ca.	no growth		75 mg × 2	6	750 mg	Fever dropped gradually General condition improved	(#)	(-)
4	56 ♂	Pneumonia	Ileus	not examined		75 mg × 2	5	750 mg	Fever dropped	(#)	(-)
5	36 ♂	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	75 mg × 2	4	600 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
6	68 ♀	Abdominal wall abscess	Sigmoido colon ca.	no growth	no growth	75 mg × 2	4	600 mg	Abscess gradually healed	(#)	(-)
7	20 ♂	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. faecalis</i>	(-)	75 mg × 2	4	525 mg	Fever dropped gradually	(#)	(-)
8	74 ♂	Cholangitis	Pancreas head ca.	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	75 mg × 2	5	675 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	rash
9	51 ♀	Intra abdominal Abscess	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i>	(-)	75 mg × 2	6	825 mg	General condition improved	(#)	(-)
10	14 ♂	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	75 mg × 2	4	525 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
11	41 ♀	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. faecalis</i>	(-)	75 mg × 2	5	675 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
12	15 ♀	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. coli</i>	(-)	75 mg × 2	5	675 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	rash
13	20 ♂	Local peritonitis due to appendicitis		<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	(-)	75 mg × 2	4	600 mg	Fever dropped General condition improved	(#)	(-)
14	52 ♂	Abdominal wall abscess	Panperitonitis due to intest perf.,DM.	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	75 mg × 2	5	750 mg	Pus discharge continued	(-)	(-)

Fig. 1 Laboratory findings before and after HBK administration (IM injection)



症例に対する効果の判定は次のごと基準に従った。
 著効(卅)：投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効(卍)：投与後次第に症状の改善をみたもの。

やや有効(+)：症状は漸次改善したが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効(-)：症状の不変もしくは増悪したもの。

副作用として、自他覚的所見、末梢血所見、血液生化学的検査を行ない、検討した。

HBK の投与方法は筋注、および点滴静注を行ない、筋注群、点滴静注群に分けて検討した。

A) 筋注投与群

HBK の 1 回投与量は 75 mg で、これを 1 日 2 回、腎筋内に筋注した。投与期間は 4~12 日間で、総投与量は 525~1,800 mg であった。

投与症例は Table 2 のごとく、14 例で、疾患に分けてみると、腹膜炎および腹腔内膿瘍 9 例、術後腹壁膿瘍 3 例、術後胆管炎 1 例、術後肺炎 1 例であった。

効果判定では腹膜炎および腹腔内膿瘍、有効 8 例、無

効 1 例、術後腹壁膿瘍、有効 2 例、無効 1 例、術後胆管炎、有効 1 例、術後肺炎、有効 1 例であり、全体として、有効 12 例、無効 2 例と、有効率 85.7% であった。

細菌学的効果を検討し得た症例は 10 例であったが、菌消失例は 7 例、菌一部消失 1 例、菌交代 2 例、不変 1 例で、菌交代の 1 例および不変の症例が無効例であった。

無効例を検討すると、症例(1)は直腸腫瘍にて低位前方切除後の腹腔内膿瘍の症例で、病巣から、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae* を検出、術後 21 日目から本剤を投与した。一過性に解熱したが再び発熱、無効と判定した。本例では縫合不全に基づくもので、抗生剤の移行が十分でなかったことが想像される。症例(14)は小腸穿孔による腹膜炎術後の腹壁膿瘍で、本例は糖尿病を合併していた。病巣から *S. epidermidis* を検出、術後 43 日目から本剤を投与した。本剤投与後、局所所見は徐々に改善傾向をみせたが、発熱が持続し、無効と判定した。本例も膿瘍形成後、日時を経過しており、病巣への薬剤の移行が十分でなかったことが考えられた。

Table 3 Clinical results of HBK administration (Intravenous drip infusion)

Case No.	Age & Sex	Infectious disease	Basic disease	Detected Organisms		HBK administration			Clinical course	Effect	Side Effect
				Before	After	Daily dose	Days	Total dosage			
1	59 ♂	Abdominal wall abscess	Gastric ca. with liver meta	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	75 mg X 2	6	900 mg	Pus discharge decreased Local inflammatory signs decreased	(+)	(-)
2	75 ♂	Intra abdominal abscess	Gastric ca. with liver meta	<i>Enterococcus</i>	<i>Acinetobacter</i>	75 mg X 2	7	975 mg	Fever dropped General condition improved	(+)	(-)
3	84 ♂	Cholangitis	Cholangio carcinoma	<i>P. aeruginosa</i>	not examined	100 mg X 2	5	1000 mg	General condition improved Bile discharge become good	(+)	(-)
4	32 ♀	Abdominal wall abscess		<i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i>	<i>S. aureus</i>	100 mg X 1	6	600 mg	Local inflammatory signs gradually decreased	(+)	(-)
5	81 ♂	Infection of Decubitus	Esoph. ca.	<i>C. freundii</i>	not examined	100 mg X 2	7	1400 mg	Local inflammatory signs decreased but fever yet continued	(+)	(-)
6	61 ♂	Periproctal Abscess		<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	<i>E. coli</i>	100 mg X 2	6	1000 mg	Local signs disappeared	(+)	(-)
7	71 ♀	Wound infection	Esoph. ca.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	75 mg X 2	8	1200 mg	Fever dropped gradually Pus discharge re decreased	(+)	(-)
8	69 ♂	Abdominal wall abscess	Panperitonitis due to intest perf.	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	(-)	100 mg X 2	5	900 mg	Local inflammatory signs improved	(+)	(-)
9	71 ♂	Pneumonia	Gastric ca.	no growth	no growth	100 mg X 2	4	800 mg	Fever dropped but general condition not improved	(-)	(-)
10	22 ♂	Intra abdominal Abscess	Perforated appendicitis	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	not examined	100 mg X 2	2	300 mg	Fever dropped temporarily but re elevated	(-)	(-)

副作用の検討では自他覚所見において、症例(8)、症例(12)の2例において、投与後5日目、4日目に四肢、軀幹に小さい発疹を認めた。しかし、いずれも投与を中止後すみやかに消退した。なお局所所見として注射部位の疼痛を強く訴えた症例はなく、また、注射後硬結を認めたものもなかった。臨床検査値の変動はFig. 1に示した。末梢血所見ではWBCはほとんどの症例において低下したが、これは炎症の軽快によるもので、いずれも正常域にもどっている。

S-GOTは1例において上昇を認めたが、本例は症例(1)で、投与前から高値を示しており、投与後S-GPTは逆に低下しており、本剤による副作用ではないと考えられた。S-GPT、Al-P、 γ -GTPにおいても1例投与後上昇したが、本例は症例(2)で、本剤投与前からS-GOT、GPTが高値を示しており、S-GOTは逆に正常化しており、この変動は本剤の副作用によるものではないと考えられた。

その他の検査値に異常を認めなかった。

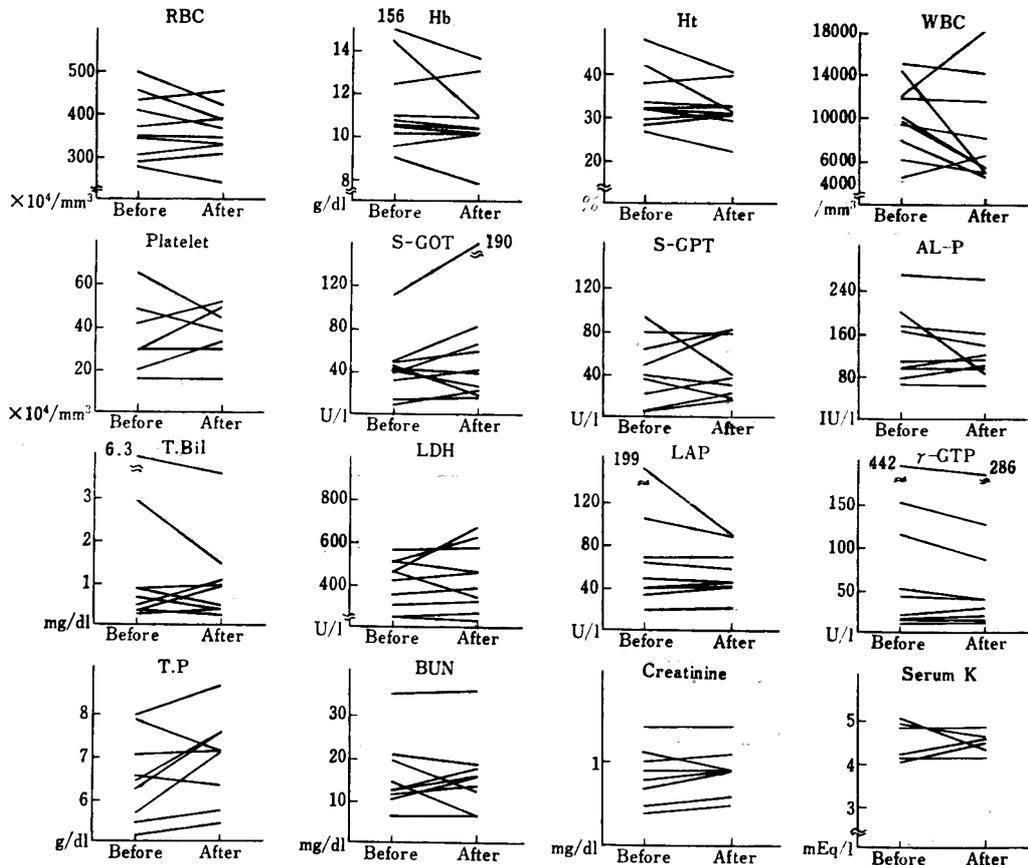
B) 点滴静注群

HBKの1回投与量は75~100mgを5%ブドウ糖100~250mlに溶解し、1時間かけて点滴静注した。投与期間は2~8日間、投与総量は800~1,400mgであった。投与症例はTable 3のごとく10例で、疾患をみると術後腹壁膿瘍3例、腹腔内膿瘍2例、術後創感染1例、褥創感染1例、胆管炎1例、肺炎1例、肛門周囲膿瘍1例であった。効果判定では有効6例、やや有効2例、無効2例で、有効率60%であった。細菌学的効果の検討できた症例は6例で、菌消失は2例、菌交代2例、菌種の増加した症例1例であった。

無効症例を検討すると、症例(9)は胃腫瘍の末期における肺炎で、基礎疾患が重篤であり、HBKが無効であったと考えられる。症例(10)は虫垂穿孔性腹膜炎で、*E. coli*、*E. faecalis*に対してはHBKは抗菌力を有していたが(HBKのMIC、*E. coli* 1.56 μ g/ml、*E. faecalis* 12.5 μ g/mlであった)。*B. fragilis*(HBKのMIC 100 μ g/ml以上)に対して抗菌力を有していなかったため、投与薬剤の選択の間違いであったと考えられた。

投与による副作用の検討では自・他覚所見では異常を

Fig. 2 Laboratory findings before and after administration of HBK (D. I)



認めなかった。投与前後の臨床検査値の変動については Fig. 2 に示した。

末梢血所見では WBC の低下症例が少なく、これは筋注群に比し、有効率が低率であったことと関連していると考えられた。

S-GOT の上昇を認めたのは症例 (5) で、本例は原疾患が食道腫瘍手術不能例で、バイパス手術後に発生した褥創感染の症例である。投与前から S-GOT は 113 u/l と高値を示し、投与後 190 u/l に上昇した。この上昇は原疾患の増悪によるもので、本剤とは無関係と考えられた。その他の検査値では投与後に特に増悪した症例は認めなかった。

II. 考 案

近年、各種抗生剤の開発に伴い外科的感染病巣から分離される細菌の過半数をグラム陰性桿菌が占め、ことに腹部外科領域では *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter* 等が増加している^{3,4)}。これらの菌に対してアミノ配糖体系抗生剤は優れた抗菌力を有しており、またその作用も殺菌的であり、いわゆる切れ味のよい抗生剤である⁵⁾。

しかし、それにもかかわらず、 β -lactam 系抗生剤に比し使用頻度は低い、この原因はアミノ配糖体系抗生剤に共通に認められる用量依存性の直接的副作用が原因と考えられる。

この主な副作用として腎障害、耳毒性、神経節遮断作用がある。ことに手術を主とした治療手段とする外科においては手術、麻酔等により腎毒性を増強する可能性があり、アミノ配糖体系抗生剤を単独に使用する場合は少ない。そこで、その抗菌力の相乗効果をねらう⁶⁾と同時に使用量を減じ、本来の副作用を軽減させる目的で、ペニシリン系薬剤と併用投与する機会が多い。これらの点から考えると、アミノ配糖体系抗生剤では、その副作用の軽減と、一部の耐性菌や緑膿菌に対して抗菌力の強い薬剤の開発が望まれる。

今回開発された HBK の腎毒性は DKB と同等かやや

弱く、耳毒性の面でもやや改善されており、また抗菌力では GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部に強い抗菌力を有するとされ⁷⁾、注目すべき薬剤と考えられた。

そこで我々は外科病巣分離菌に対する抗菌力を検討すると同時に、GM, AMK と比較検討した。その結果、HBK は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対して良好な抗菌力を示し、*E. aerogenes*, Indol (+) *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* にも比較的良好的な抗菌力を有していた。他剤との比較では GM よりやや劣るが、GM に対して高い MIC を示す菌種に対しても優れた抗菌力を示し、GM 耐性菌にも有効であると考えられた。

臨床的検討では、外科的感染症に対し、筋注投与群 14 例、点滴投与群 10 例の計 24 例に投与し、その臨床効果は有効 18 例、やや有効 2 例、無効 4 例と、有効率 75% の良好な結果を得た。副作用としては、投与後 2 例に発疹を認めたが、その他では、本剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

以上の検討から、HBK は外科的感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 3) 横山 隆：外科感染症の現状、広島医学, 37 : 1327~1336, 1984
- 4) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節, 竹末芳生：腹腔内感染の起炎菌よりみた抗生剤選択法の検討, 腹部救急診断の進歩, 4 : 153~159, 1985
- 5) 田中信男：アミノ配糖体系, 日本臨床春季増刊 : 164~172, 1985
- 6) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文：緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体系抗生物質との併用に関する細菌学的研究, Chemotherapy 23 : 3201~3209, 1975

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF HBK IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TAKASHI KODAMA,
MITSUAKI OKITA and YOSHIO TAKESUE

First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

Experimental and clinical studies of HBK, a newly developed aminoglycoside antibiotic, were conducted in the surgical field and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

The antibacterial activities of HBK were excellent against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *C. freundii*, and relatively good against *E. aerogenes*, Indol (+) *Proteus*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter*. On the other hand, the antibacterial activity against *E. faecalis* was not so potent that clinical effectiveness might not be expected. As compared to other antibiotics, HBK had more excellent antibacterial activity than AMK. Although it was less excellent than GM, HBK showed antibacterial activity against GM-resistant bacteria.

2. Clinical effects

HBK was given to 24 cases of surgical infections at a dose of 75 to 100 mg, twice a day via intramuscular injection or intravenous drip-infusion. The clinical results revealed effectiveness in 18 cases, slight effectiveness in 2 cases and non-effectiveness in 4 cases. Accordingly the efficacy was 75%. No remarkable side-effects were observed except for drug eruption which was seen in 2 cases.