

産婦人科領域における HBK の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・三好敏裕・藤原道久

中山雅人・河本義之・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HBK について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) HBK の MIC のピーク値 (100 倍希釈接種菌量) は、*S. aureus* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* および *S. marcescens* は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、および *P. aeruginosa* は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照薬とした DKB とほぼ同程度であった。

2) 母体に 50 mg 筋注した時の母体血清中の最高濃度は 43 分後に 9.6 $\mu\text{g/ml}$ 、臍帯血清中濃度は 1 時間 4 分後に 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、羊水中濃度は 2 時間 5 分後に 0.8 $\mu\text{g/ml}$ とそれぞれ最高値を示した。また、新生児血中残存濃度および母乳中移行は全例測定限界値以下であった。

3) 臨床的には、乳腺膿瘍、乳腺炎、子宮内膜炎、骨盤結合織炎、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎および腎盂腎炎の各 1 例と、急性膀胱炎 5 例の計 12 例に HBK 1 回 50~100 mg を 1 日 2 回、筋注または点滴静注で 2~15 日間投与した。臨床効果は、著効 5 例、有効 3 例、無効 3 例、不明 1 例であった。副作用は認められなかったが、臨床検査値異常として、1 例に GOT、GPT、ALP および γ -GTP の上昇が認められた。

HBK は微生物化学研究所の梅澤浜夫博士らによって新たに合成され、明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体系抗生物質である。化学構造上 1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する DKB の新規誘導体で (Fig. 1)、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌力を有している¹⁾。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行なう機会を得、いささかの知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

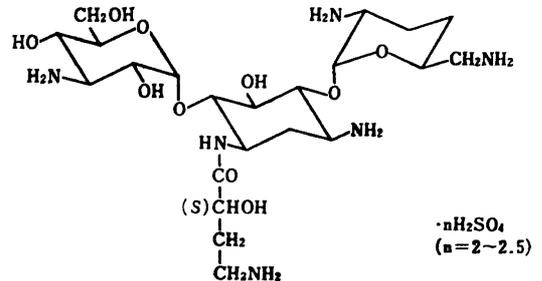
当教室保存の臨床分離の *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. vulgaris* 25 株、*S. marcescens* 50 株、*P. aeruginosa* 50 株について、日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は原液および 100 倍希釈液とした²⁾。また、同時に Amikacin (AMK)、Dibekacin (DKB)、Gentamicin (GM) の MIC を測定し、比較検討した。

2. 各種移行濃度

HBK 50 mg を母体に筋注した際の母体血、臍帯血、羊水、新生児血中および母乳への移行について検討した。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とす

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

る薄層カップ法とし、培地には Mycin Assay Agar を用いた。また、標準曲線の作成には、consera と 0.1 M phosphate buffer (pH 8.0) を 1:1 で混合したものを用いた。なお、新生児血中濃度の測定には paper disk 法を用いた。

3. 臨床

昭和 57 年 8 月から昭和 59 年 10 月までに当科に入院した患者 12 名で、年齢は 26~55 歳にわたっている。対象疾患は乳腺膿瘍、乳腺炎、子宮内膜炎、骨盤結合織炎、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎および腎盂腎炎の各 1 例と急性膀胱炎 5 例の計 12 例であった。

投与方法は HBK 1回 50~100mg を1日2回, 2~15日間筋注または点滴静注した。なお筋注は生食2mlに, 点滴静注は5%ブドウ糖液またはラクテック500mlに溶解し60分かけて点滴静注を行なった。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig.2~8 に示した。

S. aureus に対する本剤の MIC のピーク値は, 原液および 100 倍希釈でそれぞれ 1.56, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で GM より劣り, AMK より優れていた。

E. coli に対する MIC のピーク値は, それぞれ 6.25, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, AMK より優れていた。

K. pneumoniae に対する MIC のピーク値はそれぞれ 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, GM より劣り, DKB と同程度で

Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. aureus* 50 strains)

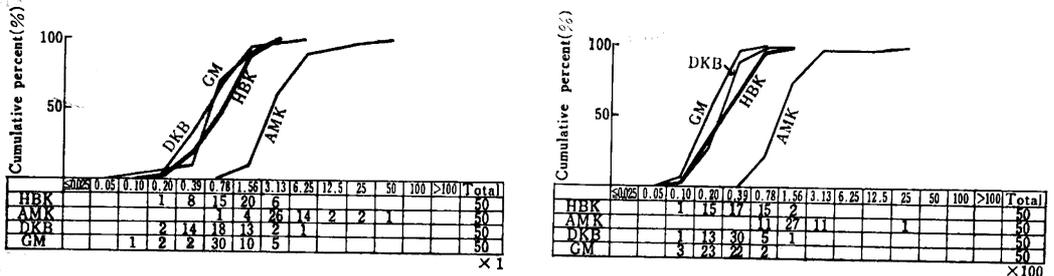


Fig.3 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. coli* 50 strains)

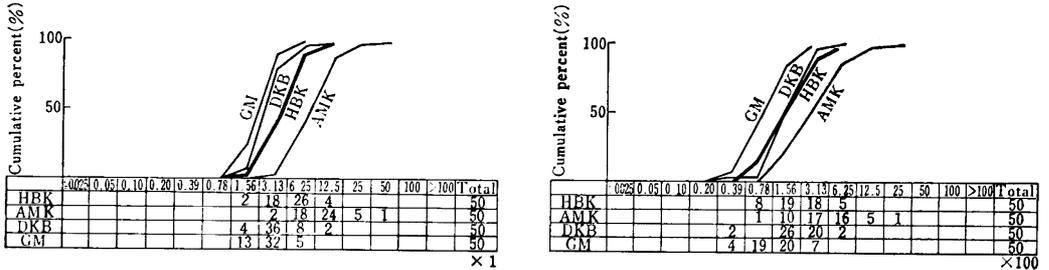


Fig.4 Sensitivity distribution of clinical isolates (*K. pneumoniae* 50 strains)

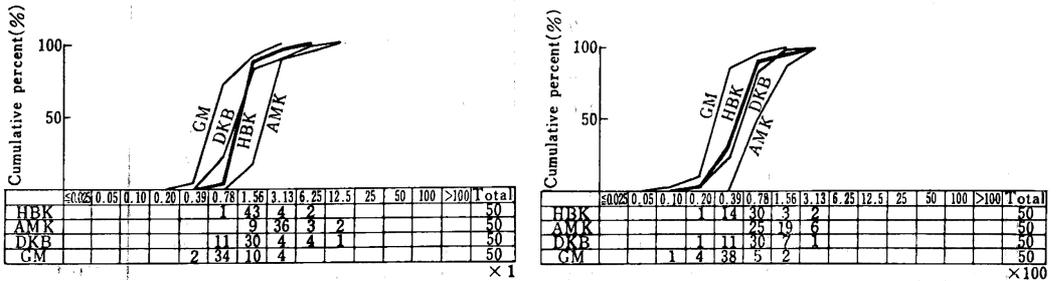


Fig.5 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. mirabilis* 50 strains)

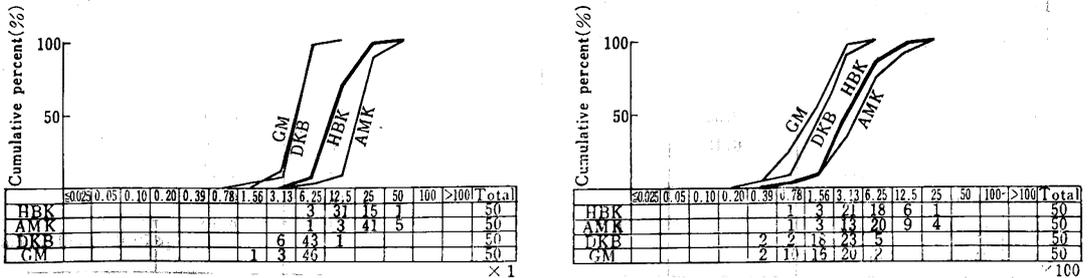


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. vulgaris* 25 strains)

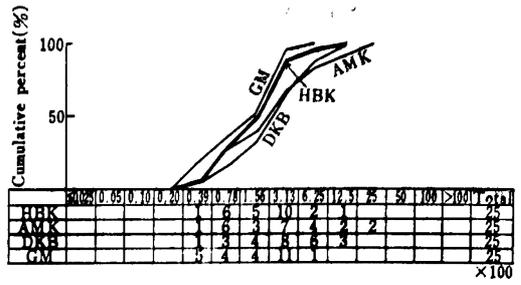
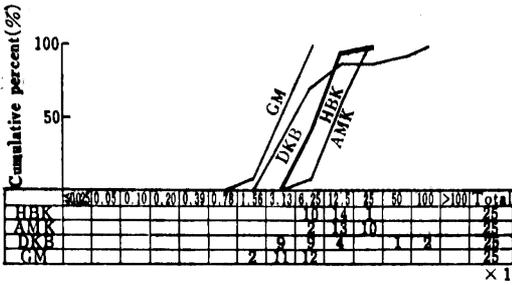


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. marcescens* 50 strains)

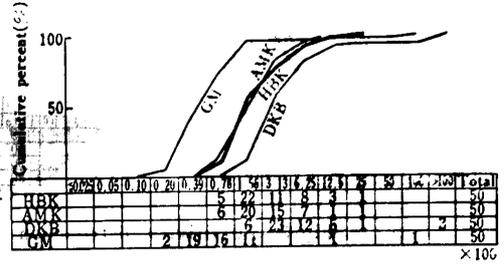
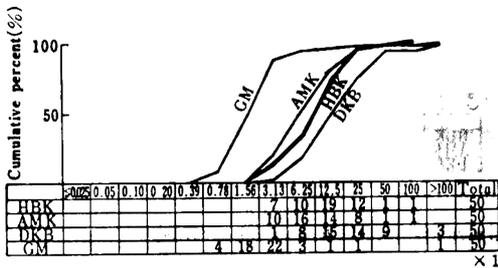


Table 1 Transference from maternal serum to umbilical cord serum and amniotic fluid after 50mg intramuscular administration of HBK

Case No.	Time	Maternal serum		Umbilical cord serum		Amniotic fluid		Remarks
		Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean	
1	27'	5.7	6.85	1.4	1.9	0	0	Baby
2	27'	8.0		2.4		0		
3	38'	6.8	6.8	1.4	2.33	0	0	
4	41'	4.0		2.8		—		
5	43'	9.6	—	2.8	—	0	—	
(6)	45'	—		—		0		
6	1' 0'	1.0	2.07	1.0	2.13	—	—	
7	1' 4'	2.4		3.4		—		
8	1' 14'	2.8	1.4	2.0	1.85	—	0.58	
9	1' 43'	1.4		1.0		1.0		
(10)	2' 5'	—	1.4	—	1.85	0.8	0.58	
10	2' 13'	0.8		2.0		0.36		
11	2' 18'	2.0	1.0	1.7	2.0	—	0.16	
12	2' 36'	1.0		2.0		2.0		0.16
13	3' 19'	0.56	0.56	1.0	1.0	0.30	0.30	
14	3' 31'	2.0	2.0	2.4	2.4	0.30	0.30	Baby
(15)	5' 6'	—	1.0	—	2.0	0.36	0.33	
15	5' 11'	1.0		2.0		0.30		
16	5' 54'	0.71	0.71	1.2	1.2	0.36	0.36	
17	6' 59'	0.36	0.36	0.5	0.5	0.20	0.20	
18	7' 17'	0.36	0.36	—	—	—	—	
19	7' 47'	0.33	0.33	1.0	1.0	0.71	0.71	
20	8' 33'	0.18	0.18	0.46	0.46	0.30	0.30	Baby
21	9' 44'	trace	—	0.42	0.42	0.25	0.25	Baby
(22)	10' 10'	—	trace	—	0.12	0.18	0.18	
22	12' 10'	—		0.12		0.12		
23	21' 12'	0	—	—	—	—	—	

assay limit : 0.07 µg/ml

(µg/ml)

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. aeruginosa* 50 strains)

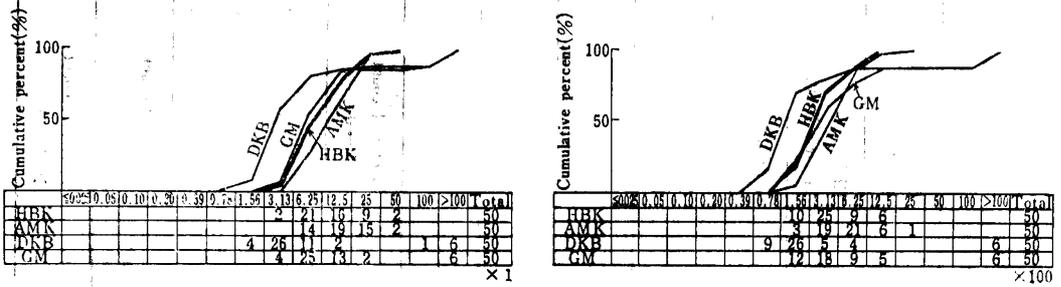


Fig. 9 Transference from maternal serum to umbilical cord serum and amniotic fluid after 50 mg intramuscular administration of HBK (mean value)

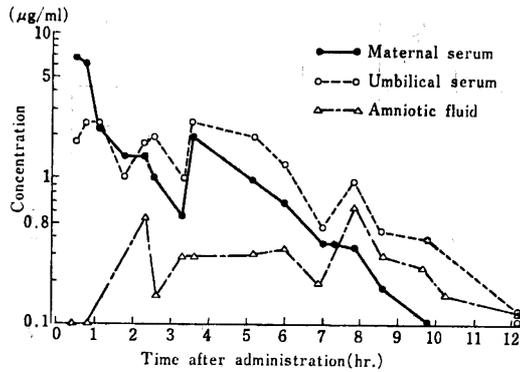


Table 2 Transference to neonatal blood after 50mg intramuscular administration of HBK

Case No.	Time	Umbilical cord serum (µg/ml)	Neonatal blood (µg/ml)				
			3 hr	6 hr	9 hr	12hr	24hr
2	27'	2.4	0	0	0	0	0
14	3°31'	2.4	0	0	0	0	0
15	5°11'	2.0	0	0	0	0	0
20	8°33'	0.46	0	0	0	0	0
21	9°44'	0.42	0	0	0	0	0

assay limit : 1 µg/ml

Table 3 Transference to mother's milk after 50mg intramuscular administration of HBK

Case No.	Mother's milk (µg/ml)					
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0

assay limit : 0.07 µg/ml

あった。

P. mirabilis および *P. vulgaris* に対する MIC のピーク値は、それぞれ 12.5, 3.13 µg/ml で、*P. mirabilis* では AMK より優れていたが、*P. vulgaris* では AMK と同程度であった。

S. marcescens に対する本剤の MIC のピーク値は、原液および 100 倍希釈でそれぞれ 12.5, 1.56 µg/ml で、GM より劣っていた。

P. aeruginosa に対する MIC のピーク値は、それぞれ 6.25, 3.13 µg/ml で、DKB より劣り、GM と同程度、

Table 4 Clinical effect of HBK treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Administration			Clinical* effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (mg)	Route	Duration (days)			
1	26	L.t. mammary abscess	<i>S. aureus</i>	GM (+) ABPC (-) TOB (+) CEZ (+)	75 × 2	I. M.	15	2,250	(-)	Bacterial effect Persisted
2	34	Rt. mastitis			75 × 2	I. M.	2	225	(-)	CRP 14.2 mg/dl → 0.3 ↓
3	38	Endometritis (Post D & C)	No growth		75 × 2	I. M.	5	750	(+)	WBC : 10,900 → 4,600 CRP : 6.3 mg/dl → 0.3 ↓
4	51	Pelvic cellulitis (Radiotherapy for cervical Ca.)			75 × 2	I. M.	7	975	(+)	CRP 10.4 mg/dl → 1.6
5	55	Infection in pelvic dead space (Post Op. Cervical Ca.)			75 × 2	I. M.	6	750	(+)	CRP 18.0 mg/dl → 0.6
6	42	Pelvic peritonitis	No growth		75 × 2	I. M.	6	750	(-)	
7	41	Pyelonephritis (Post Op. Endometrial Ca.)	<i>E. coli</i>	GM (+) ABPC (-) AMK (+) CEZ (+) TOB (+) FOM (+)	50 × 2	I. M.	6	500	(-)	Bacterial count 10 ⁸ → 10 ⁷ ↓
8	46	Acute cystitis (Post Op. Ovarian Ca.)	<i>E. cloacae</i>	GM (+) ABPC (-) AMK (+) CEZ (+) TOB (+) FOM (+)	75 × 2	I. M.	3	450	(+)	Bacterial count 10 ⁸ ↑ → 0
9	42	Acute cystitis (Post Op. Myoma Ut.)	<i>E. coli</i>	GM (+) ABPC (-) AMK (+) CEZ (+) TOB (+) SBPC (+)	50 × 2	I. M.	3	300	(+)	Bacterial count 10 ⁸ ↑ → 10 ⁸ ↓
10	36	Acute cystitis (Post Op. Ectopic preg.)	No growth		50 × 2	I. M.	3	300	Unknown	GOT : 17IU/l → 48 → 17 GPT : 25IU/l → 76 → 19 ALP : 58IU/l → 100 → 75 γ-GTP : 40IU/l → 57 → 34
11	48	Acute cystitis (Post Op. Myoma Ut.)	<i>E. cloacae</i>	GM (+) PIP (+) AMK (+) CEZ (+) ABPC (+)	75 × 2	D. I.	5	750	(+)	Bacterial count 10 ⁸ ↑ → 0
12	42	Acute cystitis (Post Op. Bartholin's cyst)	<i>Klebsiella</i> sp	GM (+) PIP (+) AMK (+) CEZ (+) ABPC (+)	100 × 2	D. I.	5	1,000	(+)	Bacterial count 10 ⁸ ↑ → 0

* (+) : Excellent, (++) : Good, (-) : Poor

Table 5 Laboratory findings before and after HBK administration

Case No.	B* or A	Hematology											Liver function				Renal function	
		RBC ×10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	WBC fraction (%)				Platelet ×10 ³ /mm ³	GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	T-Bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl		
						Eosino	Baso	Neutro	Lympho								Mono	
1	B	434	11.9	34.8	13000	1.5	0	80.5	13.0	4.5	33.5	9	12	79	0.7	12	0.8	
	A	406	11.2	33.5	12200	4.0	0	79.0	13.0	4.0	33.5	8	10	60	0.2	8	0.7	
2	B	426	11.5	34.6	9300	5	1	69	24	1	25.0	11	9	64	0.8	11	0.6	
	A	435	11.6	34.5	6700	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	B	440	10.9	33.4	10900	—	—	—	—	—	—	9	7	28	0.4	16	0.6	
	A	418	10.5	32.6	4600	4	0	74	19	3	27.6	16	16	31	0.4	11	0.8	
4	B	299	8.6	26.4	7600	1	0	81	11	7	28.0	9	13	60	0.3	9	0.7	
	A	335	9.8	29.2	6800	5	0	81	5	9	35.8	7	11	59	0.3	11	0.7	
5	B	311	9.7	28.1	5900	0	0	70	23	7	31.0	12	13	58	0.5	9	0.6	
	A	323	10.2	29.5	4400	0	0	74	22	2	49.0	12	12	59	0.3	14	0.6	
6	B	359	9.6	28.4	6900	0	0	82	13	5	26.9	9	8	30	0.3	10	0.6	
	A	379	10.0	30.1	5800	1	0	79	13	7	32.9	14	9	35	0.2	16	0.8	
7	B	239	7.1	21.8	11700	2	0	74	18	6	38.7	72	93	83	0.7	16	0.6	
	A	271	7.9	23.9	8500	4	0	60	35	1	89.0	17	26	69	0.5	15	0.6	
8	B	272	9.1	26.2	2100	0	0	19	69	12	31.7	12	11	30	0.2	8	0.6	
	A	293	10.0	28.3	2800	1	1	27	63	8	47.0	14	8	33	0.3	10	0.6	
9	B	430	11.7	37.5	8100	2	0	68	24	6	45.4	13	17	39	0.2	15	0.5	
	A	405	11.3	34.9	5100	2	3	65	23	7	33.4	10	16	38	—	9	0.8	
10	B	371	11.1	33.2	9600	5	0	69	22	4	25.8	17	25	58	0.3	10	0.6	
	A	396	11.8	35.5	7800	4	0	52	40	4	25.4	48	76	100	0.3	11	0.5	
11	B	335	10.1	30.0	6800	4	0	72	21	2	34.0	20	22	39	0.3	15	0.8	
	A	374	11.0	33.4	10500	2	0	72	22	4	45.4	10	10	51	0.4	10	0.9	
12	B	409	11.7	35.8	7400	1	0	58	37	4	29.7	11	9	38	0.2	8	0.7	
	A	430	12.3	37.0	6600	1	0	57	39	3	30.5	15	21	54	—	—	—	

* B : Before treatment, A : After treatment

AMK より優れていた。

2. 各種移行濃度

母体に HBK 50 mg を筋注後 27 分～21 時間 12 分の 23 例について各種移行濃度を検討した成績を Table 1 に示した。各時間帯における数値にはバラツキがみられるので、近似時間帯において平均値をとりグラフ化したのが Fig. 9 である。

母体血清中濃度は 43 分後に 9.6 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、8 時間 33 分後に 0.18 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臍帯血清中濃度は 1 時間 4 分後に 3.4 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示したが、3 時間 31 分後に 2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した症例も見られた。12 時間 10 分後に 0.12 $\mu\text{g/ml}$ となった。

羊水中濃度は 1 時間台は検査ができていないが、1 時間以内では測定限界値以下であり、2 時間 5 分後に 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。また、7 時間 47 分後に 0.71 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12 時間 10 分後に 0.12 $\mu\text{g/ml}$ となった。

娩出後の新生児血中残存濃度を Table 2 に示した。臍帯血清中濃度は 0.42～2.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、新生児血中残存濃度は全例測定限界値以下であった。

母乳中移行濃度を Table 3 に示したが、全例測定限界値以下であった。

3. 臨床成績

産婦人科領域における感染症 6 例、尿路感染症 6 例の計 12 例に本剤を投与した (Table 4)。

効果の判定は以下の基準に従った。

著効：主要自覚症状が、3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が、3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が、3 日経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず、有効とした。

以上の判定基準に従った臨床効果は著効 5 例、有効 3 例、無効 3 例、不明 1 例であった。

細菌学的には乳腺膿瘍から *S. aureus* 1 株、尿路感染症から *E. coli* 2 株、*E. cloacae* 2 株、*Klebsiella* sp. 1 株を検出し、*E. coli*、*S. aureus* 各 1 株を除いた他の菌株はいずれも本剤投与により消失した。

本剤投与によると思われる自覚的な副作用は認められなかった。また、本剤投与前後の臨床検査値を Table

5 に示した。症例 10 で GOT、GPT、ALP および γ -GTP の上昇を認めたが、2 週間後の検査では正常に回復していた。

III. 考 察

HBK はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌力を示し、その抗菌作用は殺菌的である¹⁾。

当教室の臨床分離保存株での MIC (100 倍希釈液) のピーク値は *S. aureus* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* および *S. marcescens* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis*、*P. vulgaris* および *P. aeruginosa* 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり対照とした DKB とほぼ同程度であった。

体内移行では 50 mg 筋注した際の母体血清中濃度は約 30 分～1 時間で 6.80～6.85 $\mu\text{g/ml}$ 、臍帯血清中濃度は約 30 分～1 時間 30 分で 2.13～2.33 $\mu\text{g/ml}$ を示し、羊水中濃度は約 2 時間～2 時間 30 分後に 0.58 $\mu\text{g/ml}$ を示した。新生児血中および母乳中への移行はいずれも測定限界値以下であった。

臨床成績では産婦人科領域における感染症 6 例および尿路感染症 6 例の計 12 例に本剤を投与し、著効 5 例、有効 3 例、無効 3 例、不明 1 例であり、有効率 72.7% であった。また、細菌学的には検出できた 6 株のうち 4 株が消失したが、不変であった *E. coli* 1 株は GM、AMK、TOB のディスク感受性が (++) であり、*S. aureus* 1 株は GM、TOB の感受性が (++) であった。

HBK の副作用は他のアミノ配糖体にくらべ同等か弱いと言われており²⁾、治験例 12 例においても本剤使用によると思われる副作用は、認められなかった。臨床検査値異常として 1 例に GOT、GPT、ALP および γ -GTP の上昇を認めた。この検査値異常は、本剤との関係が十分に考えられる。

以上、少数例ではあるが、産婦人科領域における HBK の基礎的・臨床的検討の知見を報告したが、本剤の各種菌株に対する MIC 値、および副作用が少ないという点から、本剤の有用性は高いものと思われる。

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。佐賀、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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF HBK IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, TOSHIHIRO MIYOSHI, MICHIHISA FUJIWARA,
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOMOTO and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

HBK, a new aminoglycoside, was studied fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology.

1) In the study of MICs of HBK, the peak of MIC for *S. aureus* (100-fold diluted inocula) was 0.39 $\mu\text{g/ml}$, the peak of MICs for *E. coli* and *S. marcescens* were 1.56 $\mu\text{g/ml}$, the peak of MIC for *K. pneumoniae* was 0.78 $\mu\text{g/ml}$, and the peak of MICs for *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* were 3.13 $\mu\text{g/ml}$. And the peak of MICs for these microbes were comparable to that of DKB.

2) When mothers were injected with 50 mg of HBK intramuscular injection, the maximum level of HBK in the mother's serum was 9.6 $\mu\text{g/ml}$ 43 minutes after the injection, and the level in the umbilical cord serum reached a peak of 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour 4 minutes after the injection, and the level in the amniotic fluid reached a peak of 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours 5 minutes after the injection. The level of HBK in newborn and maternal milk was below the detectable limit in all cases.

3) A total of 12 cases, including each one case of mammary abscess, mastitis, endometritis, pelvic cellulitis, infection of pelvic dead space, pelvic peritonitis and pyelonephritis and 5 cases of acute cystitis, were injected with 50~100 mg of HBK by intramuscular injection or intravenous drip twice a day for 2 to 15 consecutive days. The clinical effect was excellent in 5 cases, good in 3 cases, poor in 3 cases and unknown in 1 case. Side effect was not observed in all cases, while clinical laboratory data found elevation of S-GOT, S-GPT, Al-P and γ -GTP in 1 case.