

耳鼻咽喉科領域数種感染症に対する Kasugamycin の臨床応用

高須照男・馬場駿吉・横井 真

月山昌夫・間宮 敦・近藤 登

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：高須照男教授）

(昭和 42 年 8 月 9 日受付)

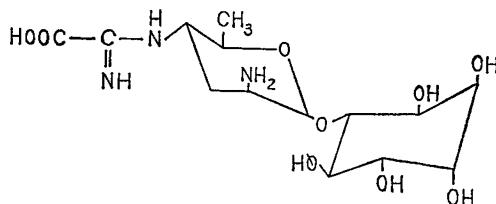
I. はじめに

最近の急速な抗生素質の進歩発達の反面、いわゆる菌交代現象として弱毒菌感染の増加が各科領域で問題にされつつある。このことは耳鼻咽喉科領域においても例外ではないが、当科領域では古くから中耳の慢性化膿性疾患に緑膿菌がしばしば関与していることが知られており、その他中耳、鼻・副鼻腔の術後にも緑膿菌感染が生じやすいことは周知のとおりである。しかし今まで緑膿菌に有効な薬剤は極めて少なく我々臨床医の悩みであつた。

最近、梅沢博士らによつて開発された新抗生素質 Kasugamycin (略号 KSM) は緑膿菌に有効であるとの報告に接し、我々も耳鼻咽喉科領域 2, 3 感染症に臨床応用する機会を得たので、その成績について述べる次第である。

II. 組成および性状

Kasugamycin は梅沢博士らによつて春日神社の境内の土壤中より分離された *Streptomyces kasugaensis* から產生される抗生素質で、下記の如き化学構造を有する。



第1表 対象患者
男子 20 例 女子 21 例

疾患 年令	慢性化膿性 中耳炎	慢性副鼻腔炎	上顎全摘術 後感染症	計
~9才	2	1		3
10~19	2	7		9
20~29	5	3		8
30~39	6	2		8
40~49	5	1	1	7
50~	4	1	1	6
計	24	15	2	41

III. 臨床成績

1. 使用対象：当科外来を訪れた男子 20 例、女子 21 例、計 41 例の耳鼻咽喉科領域感染症患者で、主としてグラム陰性桿菌、なかんずく緑膿菌検出症例を中心に使用した。その内訳は第 1 表に示すとくである。

2. 投与方法：我々は 1 ml 中本剤 25 mg を含有する溶液を調製し、これを慢性化膿性中耳炎には耳浴、慢性副鼻腔炎には鼻内噴霧、上顎全摘術後感染症には術創に撒布した。

3. 効果判定規準

臨床所見の改善状態から次の 4 段階に分け効果を判定した。

著効：耳漏・鼻漏・分泌物が消失し、その他の所見が 10 日以内に著明に改善し且つ起炎菌が陰性化したもの。

有効：耳漏・鼻漏・分泌物が減少し 主要自・他覚所見が改善したもの、および著効の基準に達し起炎菌が陰性化するのに 10 日以上を要したもの。

軽快：耳漏・鼻漏・分泌物がやや減少するか、一部の自・他覚所見が改善したもの。

不変：自・他覚的に全く変化を認めぬか、または悪化の傾向をみたもの。

4. 治療成績

1) 慢性化膿性中耳炎

慢性化膿性中耳炎症例は第 2 表に示すとく 24 例で、いずれも 1 ml 中 KSM 25 mg を含有する溶液 0.5 ml を耳浴によつて局所応用した。その治療成績は著効 8 例、有効 6 例、軽快 6 例、不変 4 例で、著効・有効合せての治効率は 58.3% であつた。

臨床所見と治療成績との関係は第 3 表に示すとくで、鼓膜穿孔の大きさとはほとんど関連性が認められないが、鼓室粘膜病変からみると、比較的病変が軽度のものに著効、有効例多く、肉芽形成の著しい症例や仮性真珠腫形成例に軽快および不変例の多い傾向を認めた。

2) 慢性副鼻腔炎

本症は第 4 表に示すとく 15 例で、いずれも前述の KSM 溶液 1 ml によるネプライザー噴霧療法を行なつた。その成績は著効 1 例、有効 6 例、軽快 1 例、不変 7 例で、著効・有効合せての治効率は 46.7% であり、

第2表 慢性化膿性中耳炎

症例 No.	年令・性	主訴	初診時臨床所見			治 療	経 過	検出菌	効果	
			鼓膜穿孔	鼓室肉芽形成	分泌物					
1	27	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×10回 (耳浴)	6日目 膿(−)	綠膿菌	著効
2	50	♂	耳漏	中	+	+	0.5ml×15回 (耳浴)	7日目膿(−) 菌陰性化	綠膿菌	著効
3	26	♀	耳漏痛	大	+	+	0.5ml×12回 (耳浴)	3日目耳痛(−) 5日目膿(−)	綠表皮ブ菌	著効
4	31	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×17回 (耳浴)	10日目膿(−)	綠膿菌	著効
5	41	♀	耳漏	中	−	+	0.5ml×10回 (耳浴)	5日目膿(−)	インフルエンザ菌 G(+) 桧菌	著効
6	38	♀	耳漏痛	大	+	+	0.5ml×13回 (耳浴)	5日目膿(土) 10日目乾燥	肺炎桿菌	著効
7	6	♂	耳漏	小	−	+	0.5ml×12回 (耳浴)	7日目乾燥 菌陰性化	変形菌	著効
8	20	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×15回 (耳浴)	10日目 膿(−)	綠黃膿菌	著効
9	57	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×20回 (耳浴)	10日目膿減 15日目膿(−)	綠膿菌	有効
10	35	♂	耳漏	中	+	+	0.5ml×18回 (耳浴)	5日目膿減 15日目膿(−)	綠黃膿菌	有効
11	31	♀	耳漏痛	大	+	+	0.5ml×25回 (耳浴)	2日目耳痛(−) 20日目耳漏(−)	綠膿菌	有効
12	44	♂	耳漏	中	+	+	0.5ml×18回 (耳浴)	5日目膿(+) 15日目膿(−)	G(+) 双球菌	有効
13	24	♀	難耳聴漏	大	+	+	0.5ml×20回 (耳浴)	10日目膿(土) 20日目乾燥	綠膿菌	有効
14	27	♀	耳漏	中	−	+	0.5ml×28回 (耳浴)	15日目膿(−) 菌陰性化	大腸菌	有効
15	6	♂	耳漏	小	−	+	0.5ml×20回 (耳浴)	10日目膿(+) 20日目膿(土)	インフルエンザ菌	軽快
16	30	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×16回 (耳浴)	15日目膿やや減	肺炎桿菌	軽快
17	11	♀	耳漏痛	大	+	+	0.5ml×20回 (耳浴)	5日目頭痛(−) 15日目膿やや減	綠膿菌	軽快
18	33	♂	耳漏	中	+	+	0.5ml×15回 (耳浴)	5日目膿(+) 15日目膿(+)	黃ブ菌	軽快
19	48	♂	耳痛	大	+	+	0.5ml×18回 (耳浴)	10日目耳痛(−) 15日目膿やや減	インフルエンザ菌	軽快
20	61	♂	耳漏	大	+	+	0.5ml×25回 (耳浴)	20日目膿やや減	変形菌	軽快
21	58	♂	耳漏	大	+	+	0.5ml×20回 (耳浴)	10日目膿やや減 15日目膿増	綠膿菌	不变
22	40	♀	耳漏	大	+	+	0.5ml×15回 (耳浴)	自他覚的に 変化なし	黃ブ菌	不变
23	18	♂	耳漏	大	+	+	0.5ml×13回 (耳浴)	自他覚的に 変化なし	肺炎桿菌	不变
24	45	♂	惡耳臭漏	中	仮性 真珠腫	卅	0.5ml×22回 (耳浴)	膿減少せず	G(+) 双球菌	不变

中耳疾患に比し、低率であつた。

臨床所見と治療効果との関係についてみると、第5表のごとく、不变例には中鼻道副鼻腔自然孔附近の粘膜腫脹が著しく、固有鼻腔と副鼻腔との交通が十分ではなく

いと推定される症例が多く、また中鼻道に流出貯溜せる分泌物の性状との関係をみると、不变例には水様性で、アレルギー性素因の関与が濃厚と推定される症例が2例あり、膿性または粘膿性の化膿性病変を呈するものに比

第3表 慢性化膿性中耳炎

効果	例数	臨床所見			鼓膜穿孔		鼓室病変		
		大	中	小	++	+	-		
著効	8	5	2	1		6	2		
有効	6	3	3		1	4	1		
軽快	6	4	1	1	2	3	1		
不变	4	3	1		2	1		1	
計	24	15	7	2	6	13	4	1	

較的有効例が多い傾向が見られた。

3) 上顎全摘術後感染症

上顎癌の診断の下に上顎全摘術を受け、術後創腔に綠膿菌感染を生じた2症例に対し、前述のKSM溶液2mlを創腔に撒布し、局所応用した。その成績は第6表に示すごとく、第1症例は使用開始3日目にはタンポンガーゼの緑色が消失し、10日目には分泌物もなく創腔は清浄化し著効と判定された。また第2症例は6日目にはガ

ーゼの緑色が消え、15日目の菌検索では培養陰性で、創腔も清浄化し有効と判定された。

4) 総合治療成績

以上の成績を総合すると第7表のごとく、著効10例、有効13例、軽快7例、不变11例で著効、有効合せての治効率は56.1%であった。治療対象が難治な慢性疾患であることを考え合せれば、この成績はかなり良効なものと考えてよいと思われる。

5) 副作用

我々が局所応用を行なつた41例においては何ら副作用と認められるべきものではなく、中耳、鼻腔等の粘膜に対する刺激性も全くなかつた。

IV. 抗菌作用

平板希釈法にてKSMの病巣分離各種菌株30株における最小発育阻止濃度を測定した。なお、培地はPeptone寒天培地を用い、37°C 24時間培養後成績を判定した。

その成績は第8表に示す如くで、MICが100mcg/ml以上のものが大多数を占めたが、それ以上の希釈段階を

第4表 慢 性 副 鼻 腔 炎

症 例	主訴	初 診 時	鼻 腔 所 見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	
No.	年令・性		分泌物					
1	8 ♀	鼻漏	中 下甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×20回 (噴霧)	7日目鼻閉(-) 10日目鼻漏(-)	緑膿菌 α-連鎖球菌	著効
2	18 ♀	鼻閉	下 甲介腫脹(++)	膿性	1ml×18回 (噴霧)	5日目鼻閉・鼻漏減 15日目鼻閉(-)	緑膿菌	有効
3	16 ♀	鼻漏	中 下甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×25回 (噴霧)	10日目鼻漏減 15日目著減	インフルエンザ菌	有効
4	23 ♀	鼻漏	中 鼻道腫脹(++)	粘膿性	1ml×16回 (噴霧)	12日目鼻漏著減 菌陰性化	肺炎桿菌	有効
5	18 ♀	鼻漏	下 甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×18回 (噴霧)	15日目鼻漏著減 菌陰性化	緑膿菌	有効
6	17 ♂	鼻閉	中 鼻道腫脹(++)	膿性	1ml×22回 (噴霧)	10日目鼻閉減 20日目(-)	緑膿菌	有効
7	21 ♂	後鼻漏	下 甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×20回 (噴霧)	10日目後鼻漏減 20日目(-)	緑膿菌	有効
8	57 ♂	鼻漏	中 鼻道腫脹(++)	粘膿性	1ml×18回 (噴霧)	15日目鼻漏やや減	肺炎桿菌	軽快
9	38 ♂	鼻漏	鼻 中隔彎曲(++)	粘膿性	1ml×15回 (噴霧)	自・他覚的に変化なし	緑膿菌	不变
10	19 ♀	鼻漏	下 甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×17回 (噴霧)	〃	緑膿菌	不变
11	20 ♀	後鼻漏	中 甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×28回 (噴霧)	〃	緑膿菌	不变
12	41 ♀	鼻漏	中・下 甲介腫脹(++)	膿性	1ml×20回 (噴霧)	〃	変形菌	不变
13	31 ♂	鼻漏	中 甲介腫脹(++)	粘膿性	1ml×20回 (噴霧)	〃	大腸菌	不变
14	16 ♂	鼻漏	下 甲介腫脹(++)	水様性	1ml×16回 (噴霧)	〃	インフルエンザ菌	不变
15	13 ♂	鼻漏	中 鼻道腫脹(++)	水様性	1ml×25回 (噴霧)	鼻閉増悪 鼻漏不变	肺炎桿菌	不变

第5表 慢性副鼻腔炎

臨床所見		中鼻道腫脹			分泌物性状		
効果	例数	+	+	-	膿性	粘膿性	水様性
著効	1		1			1	
有効	6	2	3	1	2	4	
軽快	1	1				1	
不变	7	5	2		1	4	2
計	15	8	6	1	3	10	2

第6表 上顎全摘術後感染症

症例	年令・性	局所々見	治療	経過	検出菌	効果
42 ♂		創腔タンポンガーゼ 緑色(+) 腫性分泌物(+)	2 ml × 15回 (術創)(撤布)	3日目ガーゼ 緑色(-) 10日目分泌物 (-) 清浄	緑膿菌	著効
65 ♂		創腔タンポンガーゼ 緑色(+) 腫性分泌物(+)	2 ml × 20回 (術創)(撤布)	6日目ガーゼ 緑色(-) 15日目 菌陰性化	緑膿菌	有効

第7表 総合治療成績

疾患	効果	著効	有効	軽快	不变	計
慢性化膿性中耳炎		8	6	6	4	24
慢性副鼻腔炎		1	6	1	7	15
上顎全摘術後感染症		1	1			2
計		10	13	7	11	41
		56.1%				

作製しなかつたので、100 mcg/ml 以上のどこに正確な MIC の値があるかは検討し得なかつた。

V. 考案

Kasugamycin は最初、稻のイモチ病に有効な農業用の抗生物質として登場したが、その後の動物実験によつて毒性の低いことが知られ、しかも従来、有効な薬剤の少ない緑膿菌に対しても抗菌作用を有するところから、臨床的に応用され得る抗生物質として注目を浴びるに至つた。

その基礎的研究については、すでに発見者梅沢博士^{1,2)}をはじめ、北本³⁾、中沢⁴⁾等により、詳細に検討されているが、その臨床応用についても、第 14 回日本化学療法学会総会における諸家の報告や、その後原著で発表された北本³⁾、石神⁵⁾等の成績からして、緑膿菌感染症にかなりの効果が期待し得ると考えられる。

耳鼻咽喉科領域の感染病巣でも中耳、副鼻腔等は骨組織に囲繞され、抗生物質を全身投与しても感染病巣局所に充分な組織内濃度を保ち得ない場合があり、局所応用によつて高濃度に作用させたほうが効果的なことが少く

第8表 各種菌株における KSM の MIC (株)

菌種	mcg/ml	12.5	25	50	100	≤	計
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				2	12	14	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			1	1	6	8	
<i>Escherichia coli</i>				1	1	2	
<i>Proteus vulgaris</i>					2	2	
<i>Staphylococcus aureus</i>					4	4	
計			1	4	25	30	

第9表 緑膿菌検出症例の治療成績

疾患	効果	著効	有効	軽快	不变	計
慢性化膿性中耳炎	5	4		1	1	11
慢性副鼻腔炎	1	4			3	8
上顎全摘術後感染症	1	1				2
計	7	9		1	4	21
	76.2%					

ない。とくに KSM は我々の実験でもほとんどの菌株で 100 mcg/ml 以上に最小発育阻止濃度が存在し、また緑膿菌に対する本剤の最小発育阻止濃度は 250~500 mcg/ml であるとする中沢ら⁴⁾の報告からしても局所にそうとう高い濃度が保たれることが必要である。

さいわい、本剤は筋注による全身投与が一般的であるが局所応用も可能で、前述の如く慢性化膿性中耳炎 24 例、慢性副鼻腔炎 15 例、上顎全摘術後感染症 2 例、計 41 例に対し、すべて局所療法によつて投与し、56.1% の治効率を得た。

しかし、これを緑膿菌検出症例のみにしぼつてみると、第 9 表のごとく、76.2% と優れた治効率を示し、緑膿菌感染症の治療に適した抗生物質と考えられる。また、諸家の基礎的実験成績の報告からみても、本剤がほとんど抗菌力をもたぬと思われるグラム陽性球菌や、1, 2 のグラム陰性桿菌検出症例にも臨床上、有効例がみられたのは、局所応用によつて本剤が著しく高濃度に感染病巣に作用し得たためか、あるいは本剤の作用以外の因子によるものかは判然とせず、今後さらに検討すべき点である。

また、疾患別には発症に多様な背景が考えられる慢性副鼻腔炎に比し、慢性化膿性中耳炎や上顎全摘術後感染症に好成績が得られたが、慢性副鼻腔炎に対しては噴霧療法のみに頗らず、上顎洞穿刺によつて直接洞内に薬液を注入する等の積極的投与法を考慮すれば、いま少し治療効果の向上を望むことが出来るのではないかと考える。

副作用については、局所応用の場合、我々の調製した濃度では粘膜に刺激性もなく、全く安心して使用し得ると考えるが、北本ら³⁾の報告によれば、全身的投与に際

し食欲不振、嘔気、嘔吐、難聴、尿素窒素の上昇をみた症例があり、全身投与に当つては、これらの点に注意を要するものと思われる。

最近、中耳疾患において綠膿菌が主役を演ずることが多いとする報告^{6,7,8)}が相次ぎ、山本⁹⁾らも慢性中耳炎耳漏よりの綠膿菌検出率の増加傾向を指摘したが、当教室における慢性副鼻腔炎患者洞内貯溜液の細菌学的検索成績¹⁰⁾でもブドウ球菌に次いで高い検出率を占めたところからみても、グラム陰性桿菌感染症の増加傾向が目立つ他科領域と同様、臨床上注意を要するところである。従来、綠膿菌感染症に対して有効な薬剤は少なく、我々臨床医の悩みであつたが、Polymyxin B, Colistin, Gentamicin 等が開発され、この方面に光明を得つつあり、更にこの Kasugamycin も前述の成績からみて、その一翼を担うに足る抗生物質と考えられる。

VI. む す び

新抗生物質 Kasugamycin を慢性化膿性中耳炎 24 例、慢性副鼻腔炎 15 例、上顎全摘術後感染症 2 例、計 41 例に局所応用し、治効率 56.1% の成績を得た。このうちの綠膿菌検出症例のみを抽出、総括すると治効率は 76.2% となり、今後とくに綠膿菌感染症に対し活用るべき抗生物質であると信ずる。なお、局所応用に当つての副作用は全く認めなかつた。

なお Kasugamycin の提供を受けた万有製薬 KK に深謝する。また本論文の要旨は第 14 回日本化学療法学会

総会（昭和 41 年 5 月）において発表した。

参 考 文 献

- 1) UMEZAWA, H. et al.: A new antibiotic, kasugamycin. J. Antibiotics, Ser. A 18(2): 101~106, Mar. 1965
- 2) UMEZAWA, H. et al.: Pharmacology of kasugamycin and the effect on *Pseudomonas* infection. J. Antibiotics, Ser. A 18(2): 107~110, Mar. 1965
- 3) 北本治、他：カスガマイシンに関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 15(1): 30~36, Jan. 1967
- 4) 中沢昭三、他：新抗生物質 Kasugamycin に関する細菌学的研究。J. Antibiotics, Ser. B 20(2): 90~93, Apr. 1967
- 5) 石神襄次、他：綠膿菌尿路感染症に対する Kasugamycin の使用経験。J. Antibiotics, Ser. B 20(2): 83~89, Apr. 1967
- 6) 小倉脩二、他：中耳性耳漏と綠膿菌。耳喉 38(7): 691~698, 1966
- 7) 三辺武右衛門、他：新生児に多発した綠膿菌による急性化膿性中耳炎について。耳喉 38(7): 699~703, 1966
- 8) 桜井栄：急性綠膿菌性中耳炎による瞼膜炎症例。耳喉 38(7): 705~708, 1966
- 9) 山本聰、他：慢性中耳炎の耳漏より検出される菌の種類とその薬剤感受性。耳喉 39(1): 11~23, 1967
- 10) 高須照男、他：慢性鼻腔炎における薬物療法の基礎的諸問題。耳展 9, 補冊 4: 390~401, 1966

CLINICAL APPLICATION OF KASUGAMYCIN FOR OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL INFECTION

TERUO TAKASU, SHUNKICHI BABA, MAKOTO YOKOI,

MASAO TSUKIYAMA, ATSUSHI MAMIYA and NOBORU KONDO

From the Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. T. TAKASU)

From the clinical studies on kasugamycin, the following results were obtained.

A total 41 patients including 24 cases of chronic otitis media, 15 cases of chronic paranasal sinusitis and 2 cases of *Pseudomonas* infection after excision of maxillary cancer, were treated with kasugamycin locally and the effective results were obtained in 56.1% of them. But in 21 cases due to *Pseudomonas aeruginosa*, effective results were observed in 72.6%.

No side effect was noted clinically in these cases. These results suggest that kasugamycin has an excellent therapeutic effect on *Pseudomonas* infection.