

耳鼻咽喉科領域における 3',4'-Dideoxykanamycin B に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦
札幌通信病院耳鼻咽喉科

I. 緒 言

今日、難治感染症における病原菌に関しては、その感染病巣からの多剤耐性ブドウ球菌の分離頻度がきわめて高くなり、さらに緑膿菌、肺炎桿菌あるいは変形菌などのグラム陰性桿菌の検出率も著るしく、また菌交代現象に関与する真菌類の進出も感染症治療上、決して見逃せない傾向にある。

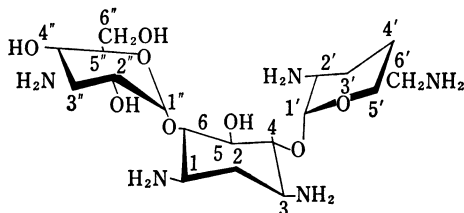
これら感染症に対する化学療法は、耐性ブドウ球菌には Isoxazolyl 系 penicillin 剤を初めとする幾多の抗ブドウ球菌性抗菌性物質が相ついで登場してきたが、とりわけ緑膿菌に対しては Colistin, Polymyxin B あるいは Gentamicin などがわずかな抗緑膿菌性抗菌性物質として使用されているにすぎない。

もつとも難治な感染症の病原菌には、厄介な耐性ブドウ球菌と緑膿菌との混合感染がみとめられる場合が少なくなく、いずれの病原菌にも強力な抗菌効果を発揮しうる新たな抗菌性物質の開発が切望されているわけである。

3',4'-Dideoxykanamycin B(以下 DKB と略記する)は、明治製菓(株)中央研究所において梅沢兵夫博士らの一連の耐性不活化機構の理論にもとづき、Kanamycin B の 2',6'-Dideoxy-2',6'-diamino-D-glucose moiety の 3',4' の水酸基を水素に置換して化学的合成により DKB の開発に成功した。本物質は、とくに耐性菌あるいは緑膿菌に対して強い抗菌活性を示すことが明らかにされ、国産の化学的合成による新しい型のアミノ配糖体系抗菌性物質として登場して注目を浴びるにいたつた。

DKB の理化学的性状は、DKB の硫酸塩において無色または白色の無晶形粉末であり、無臭、無味あるいはわずかの苦味を有する。DKB の溶解性は、硫酸塩で水、

Fig. 1. Chemical structure of 3',4'-dideoxykanamycin B



酢酸には易溶である。また低級アルコール、アセトン、酢酸エチル、ジオキサソ、ジメチルフォルムアミドには難溶であり、クロロホルム、エーテル類には不溶とされている。DKB の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、DKB の分子式は $C_{18}H_{37}N_5O_8$ で表わされ、その分子量は 451.5 で示されている。

DKB の急性毒性 LD_{50} は、マウス筋注で 496.8 mg/450.8~547.5 mg, 静注で 83.5 mg/78.1~89.4 mg, ラット筋注で 720 mg/672.9~770.4 mg, 静注で 165.6 mg/154.5~177.5 mg であるという成績が報告されている。

DKB の製剤については、1 Vial のうちに 3',4'-Dideoxykanamycin B sulfate 500 mg/力価を含有しており、一般に筋注用として使用されている。

著者は、今回新規に開発されたアミノ配糖体系抗菌性物質について、その試験管内抗菌力試験、血中濃度、組織内移行濃度などの基礎的検討をおこなうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域感染症に対して臨床応用した結果、良好な成績をおさめたので、その概要について述べたい。

II. 基礎的検討

新抗菌性物質 DKB に関して、その *in vitro* での抗菌力試験、本剤筋注後の血中濃度およびヒト手術例からの摘出組織の移行濃度などの基礎的問題を検討した結果、つぎのような成績がえられた。

1) 試験管内抗菌力

i) 実験方法: *In vitro* での DKB の抗菌力試験は、寒天平板希釈法による日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準にしたがい各菌種について抗菌力を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌を、Tryptosoy broth (栄研) で 37°C, 18 時間増菌培養をおこなつた。被検薬剤の希釈は、Phosphate Buffer 液 (pH 6.2) で DKB を初め他比較抗菌性物質の最高希釈濃度を 100 mcg/ml とし、以下 2 倍階段希釈により、最低希釈濃度を 0.19 mcg/ml とした薬剤希釈系列を作製した。

また抗菌力被検菌株は、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株、その他病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株、*Streptococcus hemolyticus* 8 株、*Escherichia coli* 22 株、*Klebsiella*

pneumoniae 10 株, *Proteus mirabilis* 23 株, *Aerobacter aerogenes* 2 株および *Enterococcus* 10 株, 総計 8 菌種 215 株を MIC 測定の対象菌株とした。

抗菌力測定には, 前記した増菌菌液の 10⁸/ml 白金耳量を被検薬剤を混和した試験培地に画線塗抹をおこない 37°C, 24 時間孵卵器内培養後, その各被検菌株の最小発育濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を調べた。

DKB の抗菌力の比較抗生物質は, Coagulase 陽性ブドウ球菌に対しては同系であるアミノ配糖体系抗生物質の Kanamycin (KM), Streptomycin (SM), Fradiomycin (FRM), Gentamicin (GM), Aminodeoxykanamycin (ADK), Vistamycin (VSM) および Lividomycin (LVM) の 7 種類と Penicillin G (PCG), Aminobenzyl penicillin (ABPC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Oxytetracycline (OTC), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Cephalixin (CEX) および Cephaloridine (CER) など 12 種類の既知抗生物質の MIC を測定し, これらと DKB との抗菌力を比較検討した。

Pseudomonas aeruginosa に対しては, DKB を初めとして Gentamicin (GM), Polymyxin B (PLB), Colistin (CL), Lividomycin (LVM), Kasugamycin (KSM) および Carbenicillin (CBPC) など 6 種類の抗生物質を選び, *in vitro* での抗菌力を測定し DKB のそれと比較検討をおこなった。

なお, 耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株について, DKB と PCG, SM, KM, VSM, GM および CP など 6 種抗生物質との感受性の相関を調べた。

Table 1. Comparison of antibactetial activity of 3',4'-dideoxykanamycin B with that of other aminoglucoisides against 80 coagulase-positive staphylococcal strains (Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.19
DKB							4	28	24	24
KM	24		2	1	11	13	20	4	2	3
SM	41		2	1	3	17	7	5	1	3
FRM	8	2	17	1			8	16	9	19
GM	1		1	3	2	5	2	17	11	38
ADK	14	1	1	1	1	17	21	8	7	9
VSM	5	5	6	13	19	17	13	2		
LVM	4	5	4	16	19	22	4	6		

ii) 実験成績: 前記した実験方法にしたがい DKB を初めとする各薬剤の各被検菌株に対する MIC を測定した結果, 耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株の DKB に対する *in vitro* での抗菌力は, Table 1 に示したとおり, その MIC が ≤0.19~1.56 mcg/ml

Table 2. Comparison of antibacterial activity of 3',4'-dideoxykanamycin B with that of other antibiotics against 80 coagulase-positive staphylococcal strains (Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.19
DKB							4	28	24	24
PCG	14	10	9	2	10	8	5	5	6	11
ABPC	5	7	12	7	8	12	9	8	5	7
EM	45	2		1		1	1	6	3	21
OM	29	5	8	2	2	4	8	13	4	5
LM	31	1			1	13	29	4		1
SPM	36	2	3	8	22	9				
JM	13	6	8	2		17	19	8	2	5
LCM	30	1	1	2	4	3	17	15	3	4
CP	25	9	8	27	8	3				
CEX	5			11	25	17	12	4	3	3
TC	46		1	5	3	3	6	4	9	3
CER	4	1	2	1	8	2	5	9	8	40

Table 3. Correlation between kanamycin resistance and 3',4'-dideoxykanamycin B sensitivity in the *Staph. aureus* 80 strains (mcg/ml)

No. of strains	MIC (mcg/ml)		No. of strains	MIC (mcg/ml)	
	KM	DKB		KM	DKB
1	>100	1.56	30	25	0.39
2	>100	<0.19	33	25	0.39
3	>100	<0.19	36	>100	0.78
4	>100	<0.19	37	>100	0.78
5	>100	0.39	39	>100	1.56
18	12.5	0.78	43	>100	0.39
20	>100	<0.19	44	>100	0.78
22	>100	1.56	46	>100	0.78
23	>100	<0.19	47	>100	0.78
25	>100	0.39	54	>100	0.39
26	>100	0.78	59	>100	0.78
27	>100	<0.19	61	>100	0.78
28	>100	0.39	68	>100	0.78
29	12.5	0.39			

MIC of kanamycin resistant : 12.5 mcg/ml

Fig. 2. Cross resistance. *Staphylococcus aureus* 80 strains. 3',4'-Dideoxykanamycin B - Penicillin G

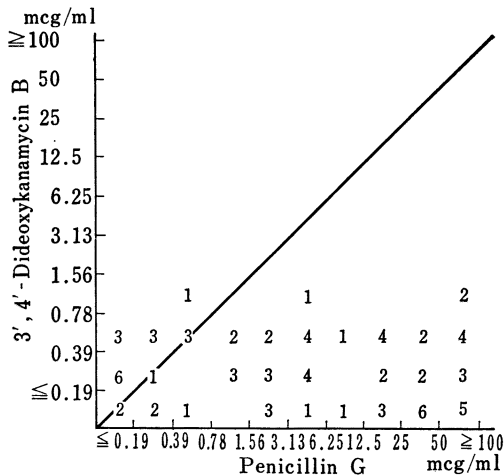
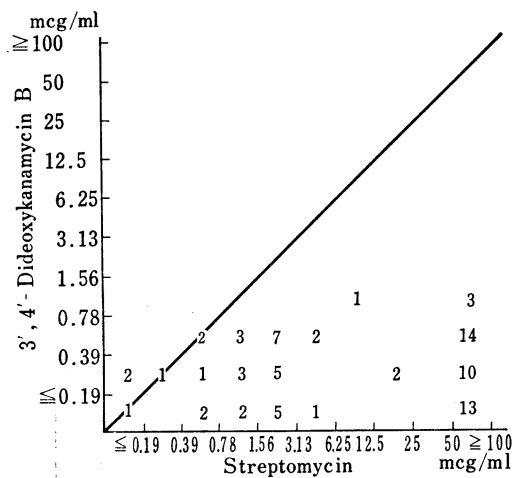


Fig. 3. Cross resistance. *Staphylococcus aureus* 80 strains. 3',4'-Dideoxykanamycin B - Streptomycin



にわたりきわめて低濃度に感受性が分布しており、高度耐性菌株がまったくみられず、それらのほとんどが $\leq 0.19 \sim 0.78$ mcg/ml に集中化がみられ、その MIC のピークは 0.78 mcg/ml にみとめられた。

また、DKB と他アミノ配糖体系 7 剤との抗菌力の比較は、ブドウ球菌に対しては GM よりやや抗菌力は劣るが、他の 6 剤よりはるかに感受性が上廻り MIC 値が低かつた。

また、DKB と PCG 以下 12 種既知抗生物質との抗菌力の比較は、Table 2 に示したとおり、ブドウ球菌に対しては CET および CER より抗菌力は弱い、DKB は他 10 種抗生物質と比較して MIC が低く感受性はき

Fig. 4. Cross resistance. *Staphylococcus aureus* 80 strains. 3',4'-Dideoxykanamycin B - Kanamycin

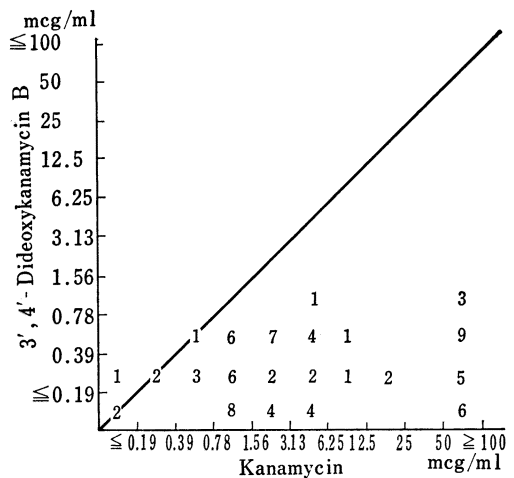
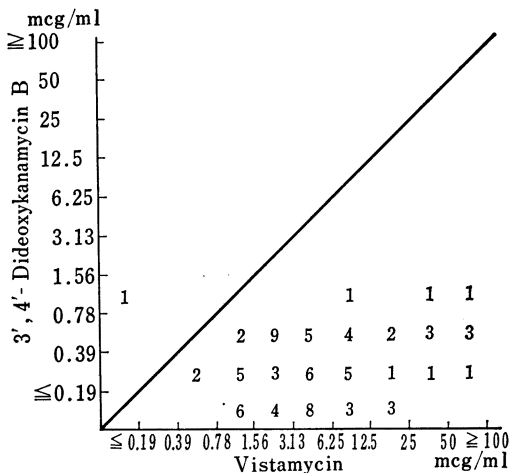


Fig. 5. Cross resistance. *Staphylococcus aureus* 80 strains, 3',4'-Dideoxykanamycin B - Vistamycin



わめて良好であつた。

KM 耐性菌株と DKB 感受性株との相関は、Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株について全国耐性ブドウ球菌研究班の協定による耐性限界値にしたがい、いちおう KM 耐性値を 12.5 mcg/ml とした場合、Table 3 に示したとおり、KM 耐性 27 株のうち DKB 耐性株がみとめられず、逆に KM 耐性株はすべて DKB に対しては感受性であつた。

なお、DKB と他 6 種抗生物質との感受性相関は、同じ Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株について検討した結果、Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7 に示したとおり、同系のアミノ配糖体系抗生物質とは多少交叉する傾向がみとめら

れた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する DKB の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、0.39~

Fig. 6. Cross resistance, *Staphylococcus aureus* 80 strains. 3',4'-Dideoxykanamycin B - Gentamicin

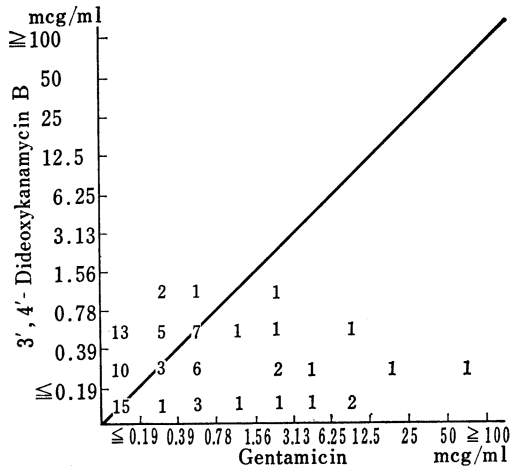
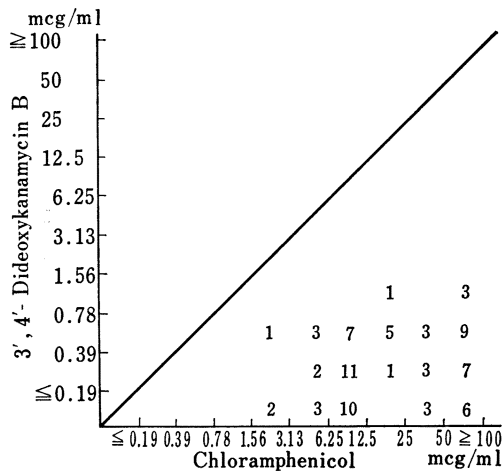


Fig. 7. Cross resistance. *Staphylococcus aureus* 80 strains. 3',4'-Dideoxykanamycin B - Chloramphenicol



6.25 mcg/ml と比較的低濃度に集中しており、その MIC のピークは 1.56 mcg/ml にみとめられた。この DKB の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は、従来の一連の既知抗緑膿菌性抗生物質との比較において CB-PC, KSM, LVM および CL などは 6.25 mcg/ml 以上の MIC を示しているが、PLB は 0.78~ ≥ 100 mcg/ml の範囲にあり、とくに GM は ≤ 0.19 ~100 mcg/ml にわたる広範な感受性パターンをとり、その MIC のピークはいずれも 3.13 mcg/ml にみられた。病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対して DKB の抗菌力は、とくに GM より 1 段階程度 MIC が低く、しかも 6.25 mcg/ml 以下の比較的低濃度に MIC の集中化がみられた。

さらに他の各病巣分離菌に対する DKB の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、*Streptococcus hemolyticus* 8 株は 3.13~25 mcg/ml と比較的 MIC が高濃度部分に分布しており、*Escherichia coli* 22 株は 0.39~25 mcg/ml の範囲内にあり、その MIC のピークは 3.13 mcg/ml にみとめられた。また、*Klebsiella pneumoniae* は、0.78~1.56 mcg/ml と比較的低濃度で菌の発育が阻止されており、同様に *Proteus mirabilis* 23 株は 0.39

Table 4. Comparison of antibacterial activity of 3',4'-dideoxykanamycin B with that of other antibiotics against 60 *Pseudomonas aeruginosa* strains (Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)										
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19	
DKB					10	8	22	12	8		
GM	1	1	6	6	6	17	14	2	5	2	
PLB	7	3		2	14	23	9	2			
CL	13	7	18	17	5						
LVM	32	17	8	1	2						
KSM	56	2	1	1							
CBPC	34	21	3		2						

Table 5. Antibacterial activity of 3',4'-dideoxykanamycin B to clinical isolates

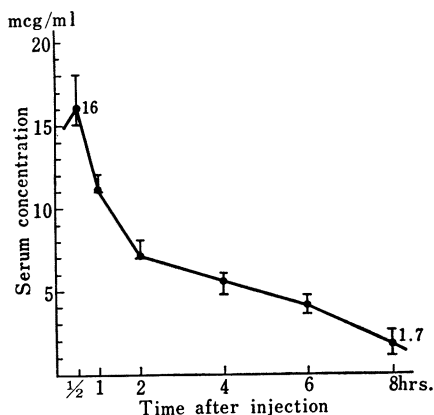
Organisms	No. of strains	(mcg/ml)									
		≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	8			1	2	3	2				
<i>Escherichia coli</i>	22			1		1	10	6	1	3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10							9	1		
<i>Proteus mirabilis</i>	23					3	6	11	2	1	
<i>Aerobacter aerogenes</i>	2							2			
<i>Enterococcus</i>	10					4	3	1	2		

~6.25 mcg/ml 以内に分布しており、その MIC は 1.56 mcg/ml にピークがみられた。なお *Aerobacter aerogenes* 2 株は、1.56 mcg/ml の数値を示し、*Enterococcus* 10 株は 0.78~6.25 mcg/ml の MIC を測定した。

2) 血中濃度

i) 実験方法：DKB の血中濃度の測定方法は、肝および腎機能正常な健康成人と慢性副鼻腔炎症例について、DKB 筋注後の血中濃度の時間的推移を bioassay で追跡検討をおこなった。すなわち DKB を 100 mg 筋注後に 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間および 8 時間にわたり肘静脈から経時的に採血をおこない、そ

Fig. 8. Serum concentration of 3',4'-dideoxykanamycin B in normal adults (100 mg, i. m.) (average of 3 cases)



の分離血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とする Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法による生物学的検定法で DKB の血中における抗菌活性値を測定した。

なお DKB 純末の標準液作製は、Phosphate Buffer 液 (pH 6.2) で順次倍数希釈をおこない標準液の系列を作製した。

ii) 実験成績：前記の実験方法にしたがい、健康成人の DKB 100 mg 筋注後の血中濃度の時間的推移は、

Fig. 9. Comparison of serum concentration in normal adults with that in chronic sinusitis patients (100 mg, i. m.)

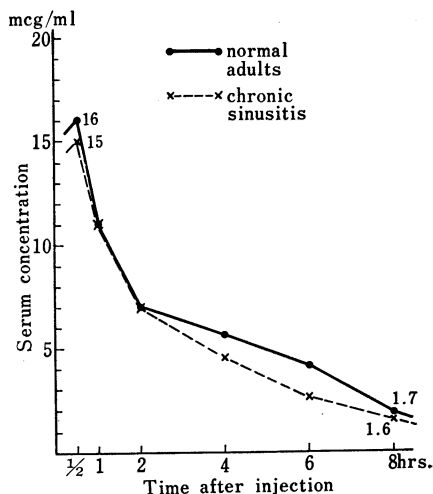


Table 6. Serum concentration of 3',4'-dideoxykanamycin B in normal adult (100 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (mcg/ml)					
					1/2 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs
1	T. Y.	20	m.	54	18	11	7	6	4.8	2.6
2	Y. T.	25	m.	56	16	12	8	6	3.6	1.2
3	C. S.	25	m.	49	15	11	7	4.8	4	1.2
Average					16	11	7	5.6	4.1	1.7

Table 7. Serum concentration of 3',4'-dideoxykanamycin B in chronic sinusitis patients (100 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (mcg/ml)					
					1/2 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs
1	U. S.	49	m.	61	13	11	7	6	3.8	2
2	M. T.	27	m.	62	15	11	6	4.8	2.6	1.6
3	H. O.	20	f.	50	17	11	7	2.6	1.8	1.3
Average					15	11	7	4.5	2.7	1.6

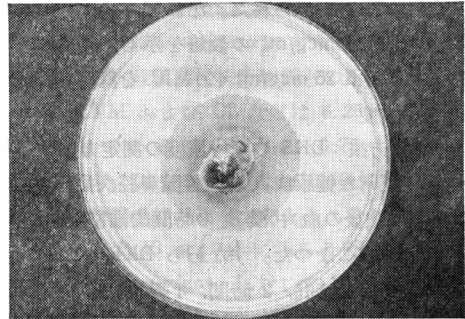
Table 6, Fig. 8 に示したとおり, 3 例平均で筋注 30 分後に 16 mcg/ml と急激に上昇し始め血中濃度のピークに達し, 1 時間後には 11 mcg/ml となお血中活性値は高く維持されていた。しかし 2 時間後には, 7 mcg/ml と減少傾向がみとめられ, 筋注 4 時間後には 5.6 mcg/ml と少なく, 6 時間後には 4.1 mcg/ml となり, DKB 筋注 8 時間後には 1.7 mcg/ml と著るしく血中から消失した。

また, 慢性副鼻腔炎 3 例の血中濃度の時間的消長は, Table 7 および Fig. 9 に示したとおり, その平均値が筋注 30 分後に 15 mcg/ml と著るしく高く最高値に達し, 1 時間後には 11 mcg/ml とかなり血中濃度は高値を示したが, 筋注 2 時間後から 7 mcg/ml と DKB は血中から消失し始めた。さらに DKB 筋注 4 時間後には, 4.5 mcg/ml と減少傾向を示し, 6 時間後には 2.7 mcg/ml と少なく, 筋注 8 時間後には 1.6 mcg/ml と低値となった。なお, 健康成人と慢性副鼻腔炎との血中濃度の比較では, Fig. 9 に示したとおり, 両者のピークは筋注 30 分後にみとめられ, 以後 8 時間後までほとんど同様な時間的推移を示した。

3) 組織内移行濃度

i) 実験方法: DKB 100 mg 筋注後の組織内移行濃度の測定は, 筋注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 6 例, 咽頭扁桃 1 例および上顎洞粘膜組織 5 例の各 1 g を磨砕乳化する, 16 時間氷庫保存浸漬後, その

Fig. 10. Palatine tonsilla



Bioautography of 3',4'-dideoxykanamycin B (one hour after intramuscular injection of 3',4'-dideoxykanamycin B 100 mg)

Fig. 11. Mucous membrane of maxillary sinusitis

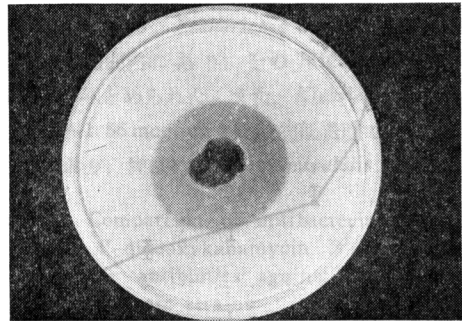


Table 8. Comparison of concentration of 3',4'-dideoxykanamycin B in serum with that in tissues (one hour after a single injection of DKB 100 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration (mcg/ml)	Tissues concentration (mcg/g)
1	T. Y.	20	m.	58	palatine tonsilla	13	0.4
2	M. K.	18	f.	48	" (L)	10	0.3
3	"	"	"	"	" (R)	10	0.5
4	M. M.	14	m.	42	"	11	(-)
5	M. S.	17	f.	47	"	11	(-)
6	A. M.	16	m.	45	"	12	(-)
Average						11	0.4
1	M. M.	6	m.	30	pharyngeal tonsilla	10	(-)
1	H. O.	20	f.	50	mucous membrane of maxillary sinus (L)	11	0.5
2	"	"	"	"	" (R)	11	0.3
3	M. S.	39	m.	55	"	13	0.4
4	C. K.	32	f.	51	"	9	(-)
5	T. M.	27	m.	62	"	12	(-)
Average						11	0.4

遠沈上清を前記血中濃度の測定条件に準じ、薄層カップ法により組織内活性値を生物学的検定法により測定した。なお DKB を含有した各組織の Bioautography は、組織濃度測定時に使用した残存扁桃および上顎洞粘膜組織片をさきの培地上に接着させ、16 時間水庫保存後に 18 時間孵卵器内で培養し、組織片周縁の菌発育阻止帯像を観察した。

ii) 実験成績：前記実験方法にしたがい測定した DKB 100 mg 筋注後の組織内移行濃度は、Table 8 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃組織 6 例のうち 3 例および咽頭扁桃 1 例は培地上の菌発育阻止帯がみとめられず測定不能であったが、他の 3 例は 0.3~0.5 mcg/g でありその平均活性値が 0.4 mcg/g となった。なお、その際の血清濃度は 11 mcg/g の活性値を測定した。また上顎洞粘膜組織 5 例のうち 2 例は菌発育阻止帯の形成がみとめられず、他 3 例の組織内活性値は 0.3~0.5 mcg/g を測定し、その平均値は 0.4 mcg/g の数値がえられ、その時点における血清濃度は 11 mcg/ml であつた。

なお、DKB 100 mg 筋注後の摘出組織の Bioautography は、Fig. 10 および 11 に示したとおり、培地上に接着させた口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織片周縁に明らかに DKB による菌発育阻止の状態を示す透明帯像が観察された。

III. 臨床的検討

1) 使用対象：新抗生物質 DKB を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症、すなわち Table 9 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 8 例、慢性化膿性中耳炎 13 例、耳癰 6 例、急性腺窩性扁桃炎 15 例および扁桃周囲膿瘍 2 例、総計 44 例（男 19 例、女 25 例）を DKB の使用対象とした。なお、慢性化膿性中耳炎の場合は、真珠腫形成、鼓膜大穿孔例や X 線所見上、中耳乳突部に骨破壊像がみとめられ、手術的療法の適応症例は本剤使用例から除外した。

2) 使用方法：DKB の使用法は、成人 1 日 100~200 mg を 1~2 回筋注をおこない、小児には 1 日 1 回 50 mg を筋注し臨床効果を検討した。また慢性化膿性中

Table 9. Diseases treated with 3',4-dideoxykanamycin B

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Femal	
Acute purulent otitis media	3	5	8
Chronic purulent otitis media	5	8	13
Furuncle of ear	3	3	6
Peritonsillar abscess	2		2
Acute lacunar tonsillitis	6	9	15
Total	19	25	44 cases

耳炎例には、DKB 10 mg/ml 水溶液を調整し水庫保存をおこない、外耳道、鼓室内を充分清拭後、本水溶液 0.5 ml を点耳し、約 10 分間耳浴させた。なお、急性化膿性中耳炎例には、本水溶液の点耳耳浴をおこなうとともに DKB 筋注を併用した。

なお、DKB の治療効果を検討する関係上、使用症例に対しては他化学療法剤の併用はいつさいおこなわなかつた。

3) 治療効果の判定基準：DKB 使用による治療効果の判定は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定し、さらに急性感染症と慢性化膿性中耳炎とに区別した。すなわち、急性感染症の場合、DKB 筋注 5 日以内に全身状態回復し、病巣局所の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効(卍)、同様状態が 10 日以内に消退治癒したものを有効(卅)、DKB 筋注 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効(+)、治療開始後病状の改善治癒傾向のまつたくみとめられなかつたものを無効(-)と判定した。また、慢性化膿性中耳炎の場合、DKB 10 mg/ml 水溶液による点耳耳浴後 10 日以内に耳漏流出停止、菌培養陰性化、鼓室粘膜腫脹、肉芽組織消退し、耳内局所所見の改善されたものを著効(卍)、同様耳内所見が 3 週間以内に消失改善されたものを有効(卅)、DKB 水溶液を点耳耳浴後 3 週間以上改善に日数を要したものをやや有効(+), DKB 耳浴療法開始後まつたく改善治癒傾向のみとめられなかつたものを無効(-), と判定した。

4) 治療成績：前記の使用条件にしたがい DKB を筋注ならびに局所的に使用した結果、Table 10, 11, 12 に示したとおりの成績がえられたが、以下、各疾患について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 8 例に対して DKB 1 日 1 回 50~100 mg 筋注をおこない、DKB 10 mg/ml 水溶液 0.5 ml 点耳耳浴した結果、Table 10 に示したとおり、耳漏流出、耳痛、鼓膜膨隆、菌培養陰性化などは有効例では平均 4 日で軽快消失し、鼓膜発赤、穿孔などは平均 8 日で消退した。治療対象 8 例のうち 2 例は、菌培養で発育がみとめられず、他の 6 例から *Staphylococcus aureus* が分離同定され、その MIC は 0.39~6.25 mcg/ml であつた。

本症の DKB による治療効果は、著効 1 例、有効 5 例および無効 2 例の結果がえられた。

ii) 慢性化膿性中耳炎：本疾患 13 例に DKB 10 mg/ml 水溶液を 1 日 1 回 0.5 ml ずつ点耳耳浴による局所的療法をおこなつた結果、Table 10, 11 に示したとおり、有効例では外耳道および鼓室内の粘膿性耳漏乾燥、

Table 10. Therapeutic results of 3',4'-dideoxykanamycin B (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)				
1	K. T.	15	m.	acute purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i>	6.25	100	11	1,100	?	?	—	—
2	J. K.	11	f.	"	"	3.13	50	8	400	6	10	—	†
3	C. K.	5	f.	"	"		50	5	250	3	5	—	‡
4	U. I.	10	f.	"	"	0.78	50	7	350	4	8	—	†
5	S. F.	11	f.	"	"		50	4	200	3	7	—	†
6	Y. Y.	24	m.	"	"	0.39	100	6	600	4	8	—	†
7	M. O.	18	m.	"	no growth		100	4	400	4	7	—	†
8	M. K.	6	f.	"	"		50	12	600	?	?	—	—
9	T. S.	25	f.	chronic purulent otitis media	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56	5 (ear drip)	8	40	5	9	—	†
10	H. H.	50	f.	"	<i>Staphylococcus aureus</i>		5	20	100	7	17	—	+
11	S. K.	25	f.	"	"	0.39	5	10	50	4	8	—	†
12	M. I.	42	m.	"	"	25	5	16	80	?	?	—	—
13	Y. F.	40	m.	"	"	6.25	5	18	90	?	?	—	—
14	S. M.	52	m.	"	"	0.39	5	20	100	8	15	—	+
15	A. K.	47	f.	"	"	0.78	5	22	110	10	20	—	+

Table 11. Therapeutic results of 3',4'-dideoxykanamycin B (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)				
16	T. Y.	58	m.	chronic purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78	5 (ear drip)	20	100	7	14	—	+
17	F. F.	50	f.	"	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56	5	20	100	7	15	—	+
18	T. M.	44	f.	"	<i>Staphylococcus aureus</i>		5	22	110	?	?	—	—
19	K. K.	29	f.	"	"	0.39	5	24	120	8	18	—	+
20	I. N.	55	f.	"	"	3.13	5	22	110	?	?	—	—
21	K. S.	34	m.	"	"	0.78	5	20	100	9	17	—	+
22	T. S.	7	m.	furuncle of ear	"	0.39	50	5	250	4	7	—	†
23	M. S.	30	m.	"	"		100	4	400	3	6	—	†
24	C. K.	37	f.	"	"	0.39	100	10	1,000	6	10	—	†
25	S. I.	10	f.	"	"		50	4	200	4	7	—	†
26	T. O.	8	m.	"	"		50	5	250	3	7	—	†
27	T. K.	25	f.	"	"	0.78	100	4	400	3	6	—	†
28	K. K.	23	m.	peritonsillar abscess	<i>Strept. hemoly. Neisseria</i>	1.56	200	6	1,200	3	5	—	‡
29	T. Y.	16	m.	"	<i>Streptococcus hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>	1.56	100	6	600	3	7	—	†

Table 12. Therapeutic results of 3',4'-dideoxykanamycin B (No. 3)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)				
30	R. U.	35	f.	acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemoly.</i>	0.39	100	3	300	3	5	—	##
31	Y. C.	32	f.	"	"	0.39	100	6	600	4	6	—	##
32	N. S.	20	f.	"	"		100	3	300	3	5	—	##
33	S. J.	18	f.	"	"	3.13 0.78	100	3	300	3	5	—	##
34	Y. C.	32	f.	"	"		100	7	700	4	9	—	##
35	M. T.	37	m.	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Neissreia</i>		100	6	600	4	7	—	##
36	S. K.	34	m.	"	"	3.13	100	3	300	3	6	—	##
37	M. O.	36	m.	"	"		100	3	300	3	5	—	##
38	S. S.	37	f.	"	"		100	6	600	3	6	—	##
39	S. T.	42	f.	"	"		100	5	500	3	7	—	##
40	K. S.	39	f.	"	"	1.56	100	5	500	4	7	—	##
41	P. A.	30	f.	"	"		100	7	700	3	8	—	##
42	E. T.	31	f.	"	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	0.78	100	4	400	3	6	—	##
43	H. M.	35	m.	"	"		100	4	400	3	5	—	##
44	S. S.	27	m.	"	"	3.13	100	10	1,000	6	12	—	+

Fig. 12. Influence of 3',4'-dideoxykanamycin B on liver function

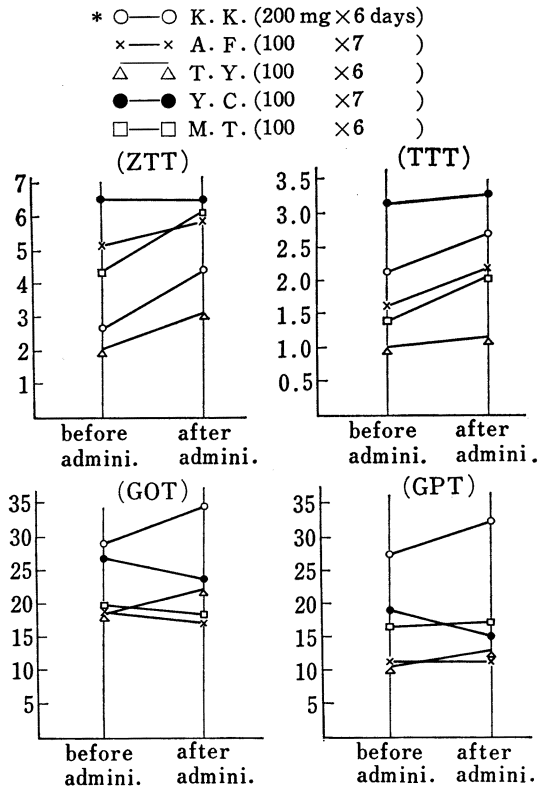
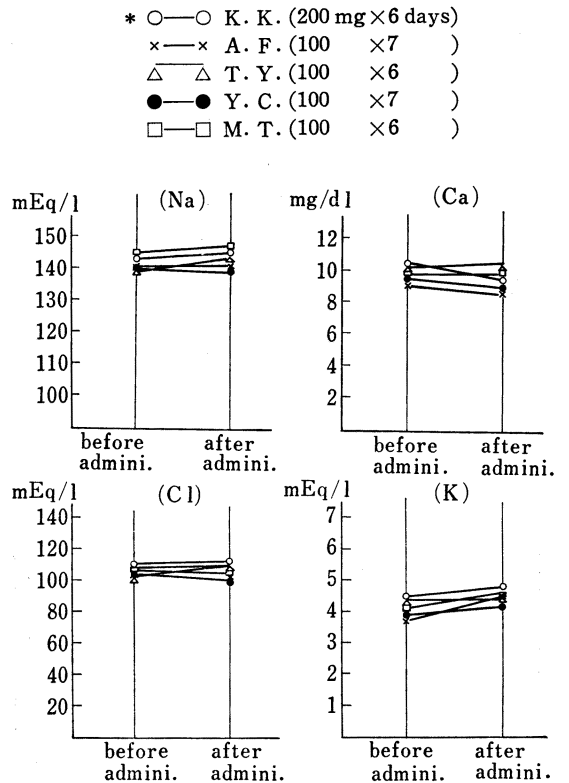


Fig. 13. Influence of 3',4'-dideoxykanamycin B on serum electrolytes level



菌培養陰性化などは平均7日、鼓室粘膜腫脹、同部の病的肉芽組織消退などの耳内局所の改善に15日間を要した。DKB 局所治療対象13例のうち2例から *Pseudomonas aeruginosa* を分離同定し、その MIC 値は 1.56 mcg/ml であつた。また他の11例からは *Staphylococcus aureus* を分離し、その MIC 値は 0.39~25 mcg/ml の範囲内にあつた。

本症の治療効果は、有効2例、やや有効7例および無効4例の成績がえられた。

iii) 耳瘻：本疾患6例にDKB 1日1回50~100mg 筋注をおこない臨床効果を検討した結果、Table 11 に示したとおり、耳痛軽快、膿性耳漏停止、菌培養陰性化などに4日を要し、外耳道壁の腫脹、自潰、発赤消退などに7日を要した。

本治療対象6例の膿汁中からは、すべてから *Staphylococcus aureus* を分離同定し、その MIC は 0.39~0.78 mcg/ml の比較的低値を示した。

本症の治療効果は、6例ともすべて有効であつた。

iv) 扁桃周囲膿瘍：本疾患2例に対して膿瘍を切開排膿後、DKB 1日100~200mg を1~2回筋注をおこなつた結果、Table 11 に示したとおり、全身状態回復、下熱、咽頭痛、嚥下痛軽快、切開創排膿停止、菌培養陰性化などに平均3日、切開創癒合、創周縁の浮腫、腫脹および発赤などの局所所見は6日で消退治癒した。

切開膿汁中から *Streptococcus hemolyticus*+*Neisseria* と *Streptococcus hemolyticus*+*Staphylococcus aureus* との混合感染がみいだされ、その MIC は 1.56 mcg/ml の数値を示した。

本症の治療効果は、著効1例および有効1例の成績がえられた。

v) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患15例に対してDKB 1日1回100mg を筋注した結果、Table 12 に示したとおり、下熱、咽頭痛、嚥下痛軽快、扁桃膿栓子の消失に平均3日、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは7日で消退治癒した。

扁桃の膿栓子の分離菌は、*Streptococcus hemolyticus* 3株、*Staphylococcus aureus*+*Streptococcus hemolyticus* が5例、*Streptococcus hemolyticus*+*Neisseria* の混合感染が7例みとめられ、その分離菌8株の MIC は 0.39~3.13 mcg/ml の範囲内にあつた。

本症に対するDKBの治療効果は、著効5例、有効9例およびやや有効1例の結果がえられた。

5) 副作用：耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症44例に対して、DKBを筋注もしくは局所的に使用したが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったくみとめられなかつた。

なお、DKBを6例について1日100~200mg を6~7日間の筋注前後の肝機能(ZTT, TTT, GOT, GPT) および血清電解質(Na, Ca, Cl, K)の検査成績の比較では、Fig. 12, 13 に示したとおり、その筋注前後における病的変動値はみられなかつた。また、DKB筋注9例の臨床使用例において、本剤の聴力(気、骨導)におよぼす影響について比較検討をおこなつた結果、Fig. 14, 15 (図は気導値だけを記載した)に示したとおり、DKB 1日100~200mg を6~7日間の筋注前後のAudiogramにはなんら悪影響をおよぼさなかつた。

Fig. 14. Audiogram of K. K., 23 y. m. No. 1

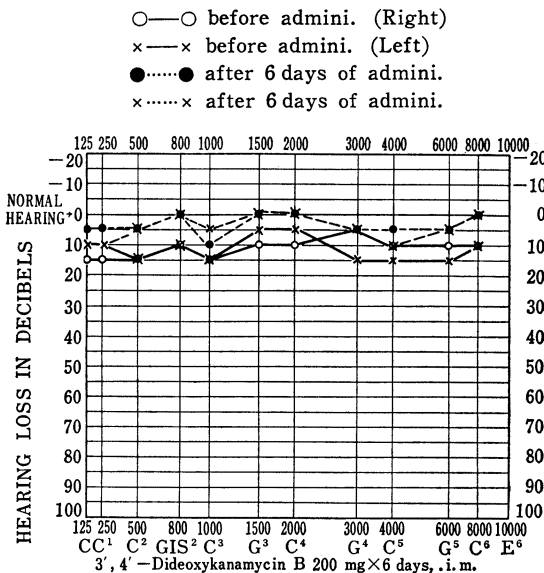
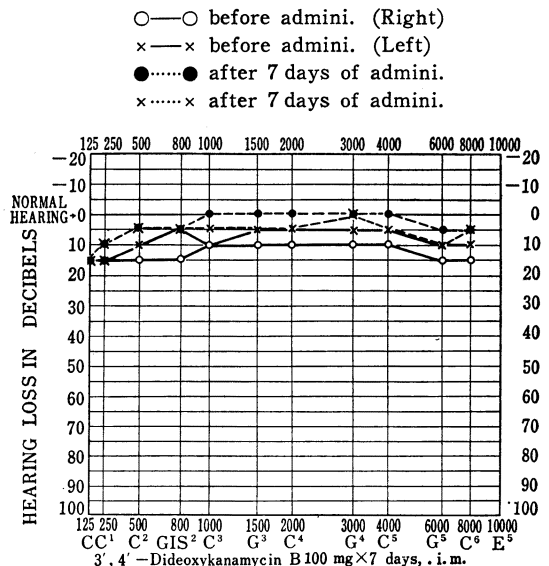


Fig. 15. Audiogram of F. A., 30 y. f. No. 2



以上、DKB の筋注ならびに耳浴療法 の臨床使用成績から、その疾患別治療効果については、Table 13 に示したとおり、各疾患に有効例が多くみられ、急性および慢性化膿性中耳炎 6 例に無効例があつた。DKB 使用 44 例の治療効果の内訳は、著効 7 例、有効 23 例、やや有効 8 例および無効 6 例の結果がえられ、その治効率は著効、有効例を合算すると 30 例 75% の成績をおさめえた。

また、DKB 投与による各疾患の病巣分離菌別治療効果については、Table 14 に示したとおり、*Staphylococ-*

cus aureus, *Streptococcus hemolyticus* および *Pseudomonas aeruginosa* に有効例が集中し、反面 *Staphylococcus aureus* 5 株に無効例がみとめられた。

なお、DKB 投与例の臨床治療効果と病巣分離菌の薬剤感受性 (MIC) との関係については、Table 15 に示したとおり、病巣分離菌 28 株の MIC 値と臨床治療効果とは両者まつたく相関関係の成立がみられた。

IV. 総括ならびに考按

最近の各種の抗菌性物質の研究開発は、まつたく新種の放線菌から抽出分離精製される場合がきわめて少な

Table 13. Efficacy of 3',4'-dideoxykanamycin B by species of diseases

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute purulent otitis media	1	5		2	8
Chronic purulent otitis media		2	7	4	13
Furuncle of ear		6			6
Peritonsillar abscess	1	1			2
Acute lacunar tonsillitis	5	9	1		15
Total	7	23	8	9	44 cases
	30 cases 75%				

Table 14. Efficacy of 3',4'-dideoxykanamycin B by species of bacterial isolates

Bacterial isolates	Efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	11	6	5	23
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	1	2			3
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus hemolyticus</i>	3	2	1		6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	1		2
<i>Streptococcus hemolyticus</i> , <i>Neisseria</i>	2	6			8
No growth		1		1	2
Total	7	23	8	6	44 cases

Table 15. Interrelation between MIC and the clinical response of 3',4'-dideoxykanamycin B

Clinical response	Excellent	Good	Fair	Poor	Minimal inhibitory concentration (MIC)									
	○	○○	○○	○	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100 mcg/ml
Excellent	○													
Good	○	○○												
Fair	○	○	○											
Poor									○	○		○		

- *Staphylococcus aureus* (19 strains)
 × *Streptococcus hemolyticus* (7 strains)
 △ *Pseudomonas aeruginosa* (2 strains)

Minimal inhibitory concentration (MIC)

くなり、Penicillin 系、Cephalosporin C 系あるいは Tetracycline 系の抗生物質はもちろんのこと、Aminoglycoside 系抗生物質もほとんどが化学構造式の側鎖を種々転換させることにより、新たな合成剤を産生させる傾向が強い。

梅沢浜夫博士らは、抗生物質耐性のブドウ球菌、大腸菌や抵抗性の強い緑膿菌らについて耐性機作の研究から Kanamycin A の 3' 位の水酸基を磷酸エステル化されない他の基に置換することにより、耐性菌や緑膿菌に強い抗菌効果を発揮する誘導体に変換しえると唱えた。

さきに述べたとおり、新しい型の KM のひとつである DKB は、このような一連の不活化機作の理論的転換研究のうちから、Kanamycin B から耐性菌あるいは緑膿菌に対してきわめて有効な DKB の誘導合成に成功したことは、今後の抗菌性物質の新たな開発方向に画期的な示唆を与えたものと解釈される。

DKB の *in vitro* での抗菌力に関しては、著者の実験成績によれば中耳炎耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して DKB は $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml の比較的低濃度部分に MIC の集中化がみられ、その MIC のピークは 0.78 mcg/ml とブドウ球菌に対して GM とほとんど大差なく、感受性が良好であつた。また、KM 耐性ブドウ球菌株のうちには、DKB 感受性株がかなり高率にみいだされたことは、新しい型の KM としての抗菌力における大きな特徴でもあろう。しかし、DKB は、同系の Aminoglycoside 系抗生物質とは低濃度部分で交叉する菌株もあつた。なお、ブドウ球菌に対して、DKB と他既知抗生物質との抗菌力の比較では、他の抗生物質より MIC がきわめて低く、CET, CER にほとんど近似した好感受性を示していた。

DKB 開発のもつとも大きな焦点ともいえる *Pseudomonas seruginosa* に対する抗菌力に関しては、他の一連の既知抗緑膿菌性抗生物質の抗菌力に比較した場合、はるかに低濃度部分の 0.39~6.25 mcg/ml の範囲内に MIC の分布がみられ、とくにその MIC のピークが 1.56 mcg/ml にあり、抗緑膿菌性抗生物質として優位を占めてきた GM より抗菌力がすぐれていたことは、きわめて注目すべき特徴としてとりあげられてよからう。

なお、他の病巣分離菌の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Aerobacter aerogenes* および *Enterococcus* などのほとんどの菌株は、0.39~6.25 mcg/ml の低濃度の MIC で発育が阻止されており、DKB の抗菌力のすぐれていることを示していた。しかし DKB は、他の病巣分離菌株に比較して *Streptococcus hemolyticus* に対しては 3.13~25 mcg/ml とやや MIC が高めであつた。

DKB の抗菌力は、他の諸施設の報告と同様に耐性ブドウ球菌に対してはもちろんのこと、グラム陰性桿菌、とりわけ緑膿菌に対して従来の GM を含めた他の抗菌性物質にみとめられない強力な抗菌力を有していることは、今後の感染症治療上、臨床医にきわめて強力な治療武器が与えられたといつて過言でなからう。

DKB の吸収性について、とくにその血中濃度の経時的推移は、薄層カップ法による bioassay で健康成人 100 mg 筋注の場合、すでに 30 分後に 16 mcg/ml と高い有効血中濃度で最高値を示し、2 時間後に 7 mcg/ml と血中から消失し始めたが、筋注 8 時間後には 1.7 mcg/ml と血中活性値が測定可能であつた。この DKB 100 mg 筋注による慢性副鼻腔炎症例の場合も類似した時間的消長傾向がみとめられ、健康成人のそれと比較し、ほとんど有意差はみとめられなかつた。DKB 100 mg 力価の少量筋注の場合、他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様、比較的短時間でかなり高い血中活性値がえられ、かつ長時間有効血中濃度の維持が可能である。しかし、DKB の高単位筋注を持続するような場合には、本剤 100 mg 力価筋注時の血中濃度の測定値から推定してきわめて高い活性値に達し、ひいては筋注時と同様な聴力神経障害、あるいは腎機能障害などの副作用をひき起こす危険性が充分考慮されるので、いたずらな高濃度長期間の臨床応用は、副作用発生の観点から回避すべきはもちろんのことである。

DKB の組織内移行濃度に関しては、動物実験成績でラット 10 mg/kg の割合の筋注により腎、血清、肺の順序で高いとされ、DKB 100 mg 筋注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には測定不能が数例みられたが、平均 0.4 mcg/g の組織内活性値がえられ、その際の血中濃度は 11~12 mcg/ml であつた。一般に Aminoglycoside 系抗生物質は、高い血中濃度を測定しえる反面、この DKB を含め腎以外の各臓器組織への移行性は比較的低いように思われる。組織内移行活性値が低いような場合の臨床応用の際には、本剤を当科領域における中耳腔あるいは副鼻腔の表在性感染菌に対しては局所的応用で補強し、病巣の感染菌に対して殺菌的に作用させ治療効果の増強を狙うことが可能である。

DKB 100 mg 筋注後に摘出した口蓋扁桃と上顎洞粘膜組織の Bioautography は、さきの各組織内移行濃度測定値を裏づけるような組織周縁に菌発育阻止状態を表わす透明帯像が観察され、DKB の局所臓器組織内移行を示す臨床的意義が強調された。

DKB 臨床応用成績は、耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 44 例に対して 1 日 50~200 mg を 3~12 日間筋

注をおこなうとともに、化膿性中耳炎にはDKB 10 mg/ml 水溶液 0.5 ml を点耳浴に局所的にも使用した結果、著効7例、有効23例、やや有効8例および無効6例の良好な臨床成績がえられ、著効、有効例を合算すると30例75%の高い治効率がえられた。今回の臨床応用例の検出菌には、*Staphylococcus aureus* あるいは *Pseudomonas aeruginosa* も分離されており、また、ほとんどの症例にDKBが有効であったが、さらに症例を追加するとともに、これらを病原菌とする難治感染症を治療対象としたDKBの治療効果を抗菌力、吸収分布あるいは排泄などの基礎的検討成績を裏づけとした正当な臨床評価を下すべきであろう。

なお、本治験例の病原分離菌のMICと臨床効果との関係は、病巣から分離しえた細菌が果して病原菌であるか否かは不明であったが、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* および *Pseudomonas aeruginosa* などの28菌株のMICとその臨床効果とはほぼ合致しており、DKBの抗菌力の強さと臨床効果とは相関するように思われた。

DKBの副作用の問題に関しては、今回の臨床治験例44例において、筋注および局所的応用例でまったく臨床的副作用と考えられる症状の発現は経験しなかつた。またDKB筋注前後の肝機能、血清電解質および聴力検査成績は、本剤1日100~200 mgを6~7日間の使用範囲内では病的変動値はみとめられず、悪影響はなかつた。しかし、本剤はアミノ配糖体系に属する抗生物質のため高濃度長期間使用する場合には、聴力神経障害あるいは腎機能障害などをひき起こす危険性を有するので、慎重な使用態度がのぞましい。

V. 結 論

新アミノ配糖体系抗生物質DKBにつき耳鼻咽喉科領域における基礎的検討ならびに臨床応用をおこなった結果、つぎのような結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：病原分離のCoagulase陽性ブドウ球菌80株に対してDKBは、 $\leq 0.19 \sim 1.56$ mcg/ml にわたり分布し、そのMICのピークは0.78 mcg/mlであった。同系のAminoglycoside系薬剤とは交叉耐性の成立がみられた。*Pseudomonas aeruginosa* 60

株は、0.39~6.25 mcg/ml に分布し、そのMICのピークは1.56 mcg/mlであった。また *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などは0.39~6.25 mcg/ml の範囲内にMICが集中していた。

2) 血中濃度：DKB 100 mg 筋注後の健康成人の場合、薄層カップ法で30分後に16 mcg/ml とピークに達し、2時間後に7 mcg/ml と減少し始め、筋注8時間後に1.7 mcg/ml と残存していた。なお慢性副鼻腔炎例の場合も、ほとんど同様な時間的消長傾向を示した。

3) 組織内移行濃度：DKB 100 mg 筋注1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃(6例)および上顎洞粘膜組織(5例)は0.4 mcg/gの活性値を示し、その時点の血中濃度は11 mcg/gであった。なお、同組織のBioautographyでは、本測定値を証左する組織片周縁に菌発育阻止帯像を観察しえた。

4) 臨床使用成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症44例に対して、DKB筋注および点耳浴療法により臨床効果を検討した結果、著効7例、有効23例、やや有効8例および無効6例となり、著効、有効例を合算すると30例75%の好成績がえられた。

5) 副作用：DKBの臨床治験44例では、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発見はなく、7日以内の筋注例では肝機能、血清電解質および聴力検査成績には悪影響をおよぼさなかつた。

なお、本稿の要旨は、第19回日本化学療法学会東日本支部総会(1972)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：新広域抗生物質 Gentamicin の化膿性中耳炎に対する局所的応用。耳鼻咽喉科 40, 1, 901~911, 1968
- 2) 岩沢武彦, 木戸 勉：Aminodeoxykanamycinに関する臨床的ならびに実験的研究。Chemotherapy 17, 9, 1861~1870, 1969
- 3) 岩沢武彦：Vistamycinに関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 20, 1, 216~226, 1972
- 4) 岩沢武彦：新アミノ配糖体系抗生物質 Lividomycinに関する臨床的ならびに実験的研究。J. Antibiotics 15, 6, 472~483, 1972
- 5) 新薬シンポジウム：3', 4'-Dideoxykanamycin B, 第19回日本化学療法学会東日本支部総会

THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B IN THE
OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

As the result of laboratory and clinical investigation with a new aminoglycoside derivative, 3',4'-dideoxykanamycin B (DKB) was performed with the results which may lead to the following conclusion.

1) *In vitro* antibacterial activity : The minimal inhibitory concentration of DKB was measured by an agar plate dilution method. The MIC of DKB against 80 strains of coagulase positive *Staphylococcus* isolated from otorrhoea was distributed over a range of ≤ 0.19 to 1.56 mcg/ml, with a peak being observed particularly at 0.78 mcg/ml. Furthermore, the MIC against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, was 0.39 to 6.25 mcg/ml.

2) Concentration in blood : The maximal level reached 16 mcg/ml on the average 30 minutes after a single intramuscular injection of 100 mg to healthy adults, and the level was still 1.7 mcg/ml 8 hours after the intramuscular injection.

3) Concentration in tissues : DKB activity was demonstrable at the concentration of 0.4 mcg/g in a human palatine tonsilla and mucous membrane of maxillary specimen one hour after the intramuscular injection of 100 mg. The serum concentration of DKB was then 11 mcg/ml.

4) Results of clinical treatment : When DKB was injected intramuscularly or applied locally at 10 mg/ml aqueous solution in 44 cases of representative infections in the field of otorhinolaryngology, it was excellent in 7 cases, good in 23 cases, fair in 8 cases, and poor in 6 cases. When the cases in which it was excellent and good were considered together, good results were obtained in 30 cases, a ratio of effectiveness being 75 per cent.

5) Side effect : The comparative examination of hepatic function, electrocyte and auditory acuity before and after injection showed no significant disturbance. No side effect was shown with the intramuscular injection or local application of DKB.