

DKB の耳鼻咽喉科領域の使用経験

粟田口省吾・斎藤久樹

弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室

工藤肇

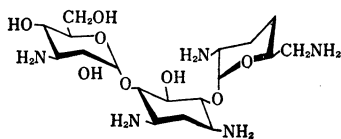
弘前大学医学部附属病院中央臨床検査部

I. 緒言

Aminoglycoside 系抗生物質は、すでに、kanamycin, streptomycin, fradiomycin, paromomycin, gentamicin, aminodeoxykanamycin, vistamycin 等が臨床で使用されている。これらは、グラム陽性菌、陰性菌にまたがる広い抗菌スペクトルを有し、副作用に聴器毒性を有する。また、菌種別の抗菌力や、副作用の強弱に差異があることが知られている。

我々は最近、カナマイシン誘導体で、緑膿菌および各種耐性菌にその臨床効果が期待されている DKB (3', 4'-Dideoxykanamycin B, 分子式は $C_{18}H_{37}O_8$ で、構造式は Fig. 1 に示す) の試供品を明治製菓株式会社から受け、臨床的に試用する機会を得たので、若干の基礎的検討とあわせて、その結果を報告する。

Fig. 1 Structural formula of DKB



II. 研究方法

1. 基礎的検討

当科の患者から新鮮臨床分離した緑膿菌 37 株の DKB に対する MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。同時に、標準株 *Pseudomonas aeruginosa* A₃ の MIC を測定した。

2. 臨床的検討

上顎腫瘍の手術後の術創には、緑膿菌および各種の耐性菌の感染がしばしばみられるが、DKB は、緑膿菌および耐性菌にその臨床効果を期待されているので、今回は、主として、上顎腫瘍の上顎術創への局所感染および、腫瘍の再発に付随した頭蓋内感染への DKB 使用経験を述べる。使用対象は、昭和 47 年 7 月から昭和 48 年 6 月までの当耳鼻科への入院および外来患者である。

III. 成績

1. 抗菌力

当科の患者から分離した緑膿菌 37 株の DKB に対する MIC は 0.4 mcg/ml から、1.6 mcg/ml に分布し、

0.4 mcg/ml で 13 例 (35.2%)、0.8 mcg/ml で 17 例 (45.9%)、1.6 mcg/ml で 7 例 (18.9%) であり、DKB は、当科における緑膿菌感染に対して強い抗菌力が期待されることを示していた。なお、*Pseudomonas aeruginosa* A₃ の MIC は 0.2 mcg/ml であった。

2. 臨床成績

使用対象は、上顎腫瘍の術後患者 8 例、喉頭腫瘍の術後患者 1 例、急性中耳炎 2 例、扁桃周囲膿瘍 1 例、急性喉頭炎 1 例の計 13 例である。投与方法は、年齢、症状に応じて異なる。1 日投与量は、局所注入には DKB 50 mg を生理食塩水 5~10 ml に溶解して使用、筋注には DKB 50~100mg を生理食塩水 2 ml に溶解して使用、点滴静注は DKB 50~100mg を生理食塩水 500ml または、乳酸リンゲル液 500ml に溶解して使用、ネブライザーは DKB 250mg を生理食塩水 1ml に溶解して使用した。効果判定基準は、今回の症例は、上顎腫瘍の術創の局所混合感染など、疾患の性質上、治癒しにくい例が多いので、有効、やや有効の 3 つに分類した。すなわち、主要自覚症状が 3 日以内に改善した場合を有効とし、主要自覚症状の改善に 3 日以上要した場合をやや有効とし、DKB の投与にてほとんど症状の緩解が得られない場合を無効とした。

臨床効果は、Table 1 に示すとおり、上顎術創に局所注入として使用した 4 例は全例有効であった。上顎腫瘍の術創または皮膚に局所感染した例に筋注として使用した 2 例のうち 1 例はやや有効、1 例は無効であった。上顎腫瘍の術創局所感染に頭蓋内合併症をおこした例には、点滴静注または、点滴静注と筋注、局所注入を併用したが 2 例とも有効であった。喉頭癌の手術後、再発、瘻孔を形成し皮膚感染をおこした 1 例に点滴静注として使用したが有効であった。急性中耳炎に筋注として使用した 2 例は、2 例とも有効であった。扁桃周囲膿瘍に点滴静注として使用した 1 例は有効であった。急性喉頭炎にネブライザーとして使用した 1 例は無効であった。合計すると 13 例中有効 10 例、やや有効 1 例、無効 2 例である。

次に、2, 3 症例を示す。

症例 2 , 53 才, 男, 右上顎癌 (上顎全摘

Table 1 Cases treated by DKB

Patient	Diagnosis	Treatment started	Daily dose	Duration	Method	Total dosage	Causative organism	Sensitivity		Combined treatment	Result	Remarks
								K	GM			
1 S. I.	46 Maxillary cancer (prophylactic use)	4th day postop.	mg 50	13	Instil- lation	650	<i>Staph. aureus</i>	##		CM 1g/day supplemental	Effective	little contamination, died 8 months later due to recur- rence
2 T. Y.	53 Maxillary cancer postop. infection	6 months postop.	50	13	Instil- lation	650	<i>Klebsiella Acinetobacter amitratus</i>	## ##			Effective	wound pain alleviated, malar swelling decreased, less dis- charge of pus
3 S. K.	59 Maxillary cancer (recurrence) postop. infection	abt. 6 mos. postop.	50	10	Instil- lation	500	<i>Strept. faecalis Ps. aeruginosa</i>	- +	##		Effective	less discharge and smell of pus, died 6 months later
4 Y. K.	63 Maxillary cancer postop. infection	abt. 5 mos. postop.	50	8	Instil- lation	400	<i>D. pneumoniae Ps. aeruginosa Strept. viridans</i>	-			Effective	less discharge and smell of pus
5 Y. P.	52 Giant cell tumor of maxilla. skin infection	abt. 1 yrs. 5 mos. postop.	50	10	I. M.	500	<i>Staph. epider- midis Staph. aureus</i>	-			Moder- ately effective	skin purulence alleviated
6 T. F.	61 Maxillary cancer (recurrence) postop. infection	abt. 1 yr. 3 mos. postop.	50	4	I. M.	200	<i>P. vulgaris Strept. faecalis Ps. aeruginosa</i>	## ##			Ineffec- tive	wound contamination unchanged, died 10 months later
7 G. S.	35 Maxillary sarcoma (recurrence) postop. infection intracranial com- plication	abt. 2 yrs. 5 months postop.	50	27	i. v. drip	1,350				Keflin 2g/day, supplemental fluid 1,000ml/ day, Colimycin 50 ⁶ units/day	Effective	fever fell, neck stiffness improved, headache persisted
8 K. K. f.	62 Maxillary cancer (recurrence) Postop. infection Intracranial com- plication	abt. 8 mos. postop.	i. m. = 1,800 drip inf. = 800 instilla- tion = 700	i. m. = 18 i. v. drip = 8 200 instil- lation = 14	i. m. i. v. drip Instil- lation		<i>Ps. aeruginosa</i>	-	##	Keflin 2g/day supplemental fluid 1,500~ 2,000 ml/day, etc.	Effective	Fever fell temporarily, con- sciousness lucid, hemiplegia disappeared, neck stiffness improved, hyperleukocytosis normalized
9 C. K.	59 Laryngeal cancer (recurrence) skin infection of neck	abt. 12 months onset	100	11	i. v. drip	1,100	<i>Ps. aeruginosa E. coli Strept. faecalis</i>	+		Supplemental fluids 500 ml/day	Effective	less pus discharge, temporary abatement of fever, died 10 days later
10 M. T.	47 Acute otitis media	Several days after onset	50	4	I. M.	200	<i>D. pneumoniae</i>	+		Myringotomy	Effective	ear pain, tinnitus, otorrhea, hearing loss disappeared. redness of ear drum subsided
11 K. S.	11 Acute otitis media	2, 3 days after onset	50	2	I. M.	100	<i>Strept. viridans</i>	##		Myringotomy	Effective	ear pain disappeared, redness of ear drum alleviated
12 R. I.	35 Peritonsillar abscess	5 days after onset	50	3	i. v. drip	150	<i>G. neisseria Strept. non- haemolyticus</i>			Supplement fluid 1,000 ml/day	Effective	fever fell, throat pain dis- appeared, tonsillar swelling alleviated
13 G. H.	46 Acute laryngitis	Several days after onset	25	5	nebulizer	250	<i>Staph. aureus Strept. viridans</i>	##		Keflin 1g/day	Ineffec- tive	hoarseness and white coating of mucosa unchanged

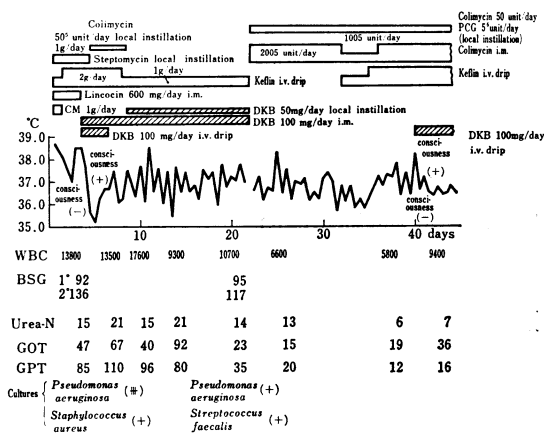
出例)

術後約6カ月目に頬部痛、頬部腫脹を訴え、術創汚染を認めたので、上顎術創のガーゼ交換時にDKB 50mgを生理食塩水5mlに溶解して局所注入として使用。注入開始後2日目頃から頬部痛軽減、4、5日目には頬部痛消失、頬部腫脹も軽減し、術創のガーゼの汚染も軽減した。局所の刺激症状はなかった。苦味がほとんどないので患者は具合がいいとのことであった。術創の膿汁の培養では、*Klebsiella* および *Acinetobacter anitratus* が検出された。本例は有効と判定した。

症例8, 62才, 女, 右上顎癌(上顎部分切除例)

手術後退院して自宅療養を続けていたが、術後約8カ月目に、急に悪感、発熱、意識混濁、頭痛を認め、某町立病院内科から往診を受けていたが症状改善せず、救急

Fig. 2 Clinical course of case 8, a 62-year-old female



車で当科へ入院した症例で、入院時意識混濁、項部強直、発熱、頭痛があった。化学療法剤として、全身的に、ケフリン、リンコシン、クロロマイセチン等を投与し、術創の局所注入としてストマイ1gを使用した。入院4日目には、左側の軽い片麻痺が出現し、意識混濁、項部強直が強くなった。同日、日中にDKB 100mgを乳酸リンゲル液500mlに混じて点滴静注、夜間にDKB 100mgを生理食塩水2mlに溶解して筋注を行なったところ、翌日平熱となり、片麻痺消失、意識かなり明瞭となった。術創の膿汁培養では、緑膿菌および、黄色ぶどう球菌が検出された。3日間DKB 1日量100mgの点滴静注と1日量100mgの筋注を併用の後、毎日DKB 1日量100mgの筋注とし、局所注入もコリマイシンからDKB 1日量50mgに変更した。以後、DKBの筋注と局所注入を入院22日目まで続け、DKBのサンプルが切れ

ため投与を中止した。入院23日目からは、局所注入として1日量コリマイシン50万単位、PCG 5万単位、全身的に1日量コリマイシン100~200万単位、ケフリン1~2gを症状に応じて増減して使用し、発熱も軽微となり病状も落ち着いていたが、入院36日目頃から再び発熱、項部強直が増加し、入院40日目には、呼びかけても応答しなくなった。同日午後、DKB 100mgを生理食塩水500mlに溶解して点滴静注したところ、翌日下熱し、呼びかけに反応するようになり、次第に意識もはっきりしてきて、以後、DKB 100mgの点滴静注を続けているが、下熱した状態が続いている。入院時の白血球数13,800は一時増加したが、入院24日目には6,600と減少した。Urea-Nも一時21と増加したが、入院24日以降は正常値を示している。入院時に高値を示したGOT、GPTも、入院24日以降はほぼ正常値を示している。なお、上顎術創の試験切片から癌細胞が証明されており、当院脳神経外科でのVAGでもトルコ鞍周辺の腫瘍の浸潤が疑われている。本症例は、入院時の上顎術創の膿汁から、緑膿菌が(卍)と検出されており、上顎癌の再発浸潤に伴った緑膿菌の頭蓋内感染と考えられ、DKBが有効な症例と判定した。

IV. 副作用

DKB局所応用時の粘膜の刺激症状、発疹などの副作用は認めなかった。DKB筋注、点滴静注を行なった4症例の肝腎機能は、Table 2に示すように、Urea-Nは、症例7、8ではDKB投与前後も正常値を示し、症例9は18から45に悪化、症例12は21.5から15.5と正常化している。症例9は、喉頭癌の再発による末期癌

Table 2 Urea-N, GOT and GPT values before and after DKB administration

Case	Urea-N	GOT	GPT
7	14.5→13	11→10	11→10
8	15 →13	47→15	85→20
9	18 →45	47→40	61→44
12	21.5→15.5	22→15	10→19

の患者で、DKBの投与中止後テラマイシン500mgの点滴静注にかえて治療を続けていたが10日目に死亡した。剖検により、腎結核によると思われる左側腎の萎縮廃絶が認められた。癌の末期であるため、Urea-Nの悪化がDKBの副作用かどうかははっきりしないが、注意を要する。GOT、GPTは、4症例とも悪化の傾向は認めなかった。DKB投与前後のオージオグラムは、Fig. 3に示すように、検査した4症例にはDKBによると思われる聴覚障害は認められなかった。他の症例でも、耳鳴、難聴などの副作用を訴えた例はなかった。

Fig.3-a Audiograms before and after DKB administration

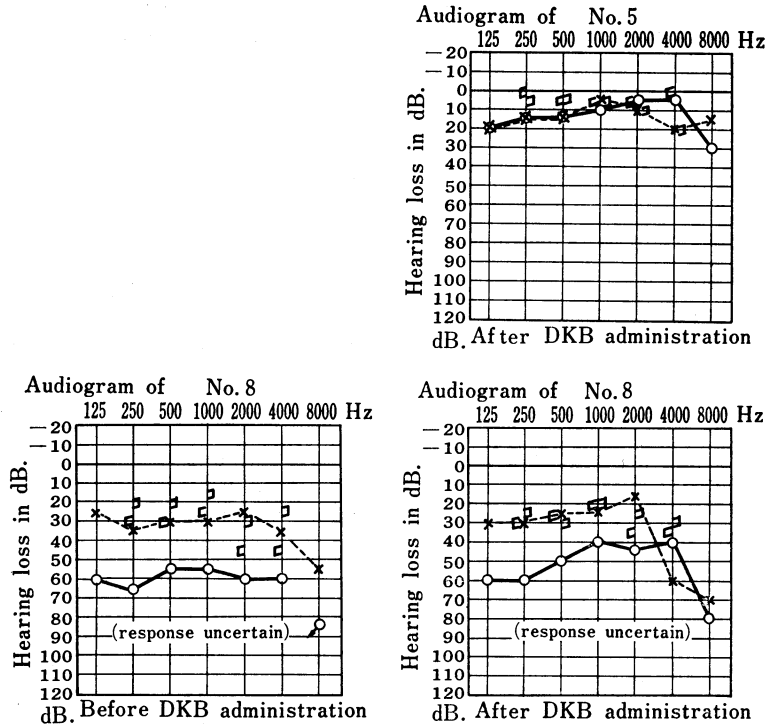
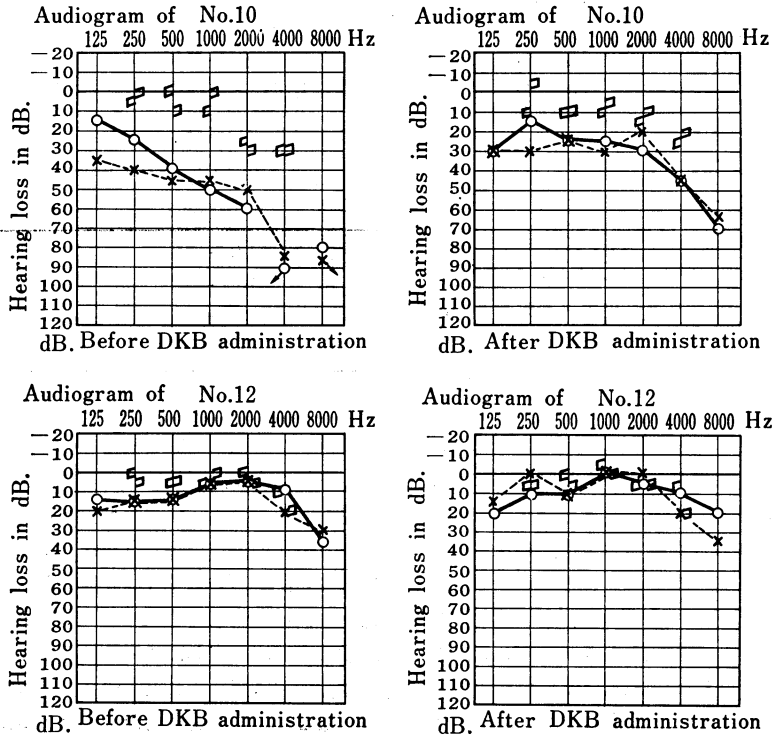


Fig.3-b Audiograms before and after DKB administration



V. 結 語

新抗生物質 DKB に対して、基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 当科の患者から分離した緑膿菌 37 株の DKB に対する MIC は、0.4 mcg/ml で 13 例 (35.2%)、0.8 mcg/ml で 17 例 (45.9%)、1.6 mcg/ml で 7 例 (18.9%) であつた。

2. 耳鼻咽喉科領域の疾患 13 症例に DKB を筋注、点滴静注、局所注入、ネブライザー等を使用し、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績を得た。

3. 上顎腫瘍の再発に伴なつた緑膿菌の頭蓋内感染に DKB の点滴静注が卓効を示した。

4. 上顎腫瘍の術創の局所感染には DKB の局所注入のほうが、DKB の筋注よりも有効であつた。

5. 喉頭癌末期の患者に DKB 投与後 Urea-N の上昇の見られた例があつた。

6. DKB 投与により聴覚障害を認めた例はなかつた。

参 考 文 献

1. UMEZAWA, H. *et al.*: 3',4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antibiotics* 24, 485, 1971.

2. 第19回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム, DKB (3',4'-(dideoxykanamycin B)). *Chemotherapy* 21(3), 597, 1973.

CLINICAL EXPERIENCE WITH DKB IN OTORHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

SHOGO AWATAGUCHI and HISAKI SAITO

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Hirosaki University

HAJIME KUDO

Central Laboratory of Clinical Tests, Hospital attached to
Faculty of Medicine, Hirosaki University

Laboratory and clinical investigations were made on a new antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB), and the following results were obtained.

(1) All of 37 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients, demonstrated the DKB MIC of 0.4~1.6 mcg/ml.

(2) DKB was injected intramuscularly, dripped intravenously, instilled locally or administered by nebulizer. The results obtained were effective in 10 cases, slightly effective in 1 case and ineffective in 2 cases. There experienced 1 case of remarkably effective in which the drug was dripped intravenously for the intracranial infection due to *Pseudomonas aeruginosa*.

(3) No side effect was observed including there an auditory disorder, except Urea-N rose after DKB administration in a patient of progressed pharyngeal cancer.