

Dideoxykanamycin B による耳鼻咽喉科感染症の臨床的検討

三辺武右衛門・吉浜博太・上田良穂
村上温子・小林恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎

同 第一臨床検査科

Dideoxykanamycin B (以下、DKB と略) は梅沢らがカナマイシン耐性菌について耐性機構を明らかにし、カナマイシン B を化学的処理して合成した 3',4'-Dideoxykanamycin B である。その化学構造式は Fig. 1 のようで、硫酸塩において無色または白色の無晶形粉末で水および酢酸に可溶で、緑膿菌および耐性菌に対し有効であることが発見された。

その抗菌力は緑膿菌に対してはゲンタマイシンより強い阻止作用を示し、他の菌種にはやや弱いか同等の阻止作用を示した。急性毒性、慢性毒性および聴神経毒性はゲンタマイシンより弱いと報告されている。

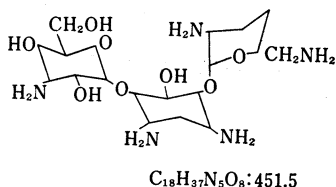
われわれは DKB について若干の基礎的検討を行い、耳鼻咽喉科感染症の治療に応用して見るべき成績を取めたので報告する。

抗菌試験成績

1. 患者分離菌株に対する MIC

測定は寒天平板希釈法を用い、培地にはミュラーヒ

Fig. 1. Structural formula of DKB

Table 1. Distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus* to DKB and KM

	No. of strains	MIC (mcg/ml)								
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
DKB	25	3	5	7	4	3	1	1	1	
KM	25		2	3	6	7	3	2	1	1

Table 2. Distribution of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to DKB and KM

	No. of strains	MIC (mcg/ml)								
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
DKB	14	1	1	3	4	3	1	1		
GM	14	1	1	2	4	3	2	1		

ントン改良培地を使用し、接種菌はトリプトソイブイオン 16 時間培養液を 100 倍に希釈し、これを滴下器を用いて、抗生剤を予め含有させた寒天平板培地上に接種して測定を行なった。

1) 耳鼻咽喉病巣分離の黄色ブドウ球菌に対する DKB および KM の MIC

DKB の MIC のピークは 1.56 mcg/ml にあり、KM の MIC は 3.12 mcg/ml にピークがみられ、DKB の MIC は KM に比較し全般的に抗菌力が高いことを示している (Table 1)。

2) 病巣分離の緑膿菌に対する DKB および GM の MIC

病巣分離の緑膿菌 14 菌株の MIC は DKB ではそのピークは 1.56 mcg/ml にあり、GM では同様にそのピークは 1.56 mcg/ml にみられた (Table 2)。

2. Dideoxykanamycin B の黄色ブドウ球菌 209 P 株に対する増殖阻止作用

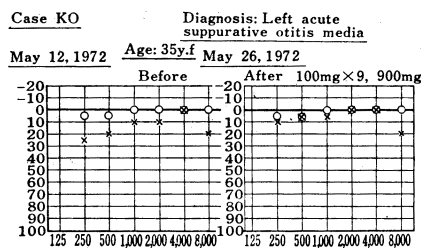
DKB の黄色ブドウ球菌 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。黄色ブドウ球菌の菌量は 10^6 に相当するものを使用した。

DKB 100 mg 筋注後の 30 分、1、3、6 時間の血清を採取し、10 倍に希釈し黄色ブドウ球菌液を滴加し増殖曲線におよぼす作用をみると、30 分、1 時間で菌の増

Table 4. Therapeutic results with DKB administration in acute suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity		Dosage			Side-effects	Results
					PC	KM	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		
1. KO	35	♀	Left acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	+	++	100	9	900	-	+
2. YO	41	♂	Left acute otitis media	no growth			100	5	500	-	++
3. AO	49	♀	Left acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	-	-	100	11	1,100	-	-
4. SO	35	♀	Left acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	+	++	100	4	400	-	++
5. SO	35	♂	Right acute otitis media	no growth			100	5	500	-	++
6. OO	24	♀	Right acute otitis media & Acute mastoiditis	<i>Staph. aureus</i>	+	+	100	16	1,000	-	+
7. FO	4	♂	Left acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	+	++	50 25	1 4	150	-	++
8. KO	4	♂	Left acute otitis media	no growth			25	6	150	-	+
9. MO	9	♂	Right acute otitis media	no growth			50	4	200	-	++
10. OO	12	♂	Left acute otitis media	<i>Staph. aureus</i>	-	++	50	4	200	-	++
11. MO	8	♂	Right acute otitis media	no growth			50	3	150	-	++
12. OO	13	♂	Right acute otitis media & Mastoiditis	<i>Pseud. aerug.</i>	-	+	100	5	500	-	++
13. SO	3	♂	Left acute otitis media	no growth			25	3	75	-	++

Fig. 5. Audiograms before and after DKB administration



り、鼓膜は乾燥して治癒した。耳漏からの培養検査では黄色ブドウ球菌が検出され、その感性は PC +, SM +, KM ++, CP +, TC ++, CER ++, ABPC +, GM ++, DKB 1.56 mcg/ml であった。また血清の GOT は 48 から治療後は 46, BUN は 16 から 17 となり、肝、腎機能には異常所見は認められなかった。治療効果は有効と判定した (Fig. 4)。

副作用 本剤の使用によつて副作用、とくに聴力障害は全く認められなかった (Fig. 5)。

症例 12 OO, 13 才, 男, 右化膿性中耳炎, 急性乳様突起炎

現病歴 8 月中旬, 水泳後右耳から排膿し, 治療を受けたが, 治癒しないので, 8 月 28 日受診した。

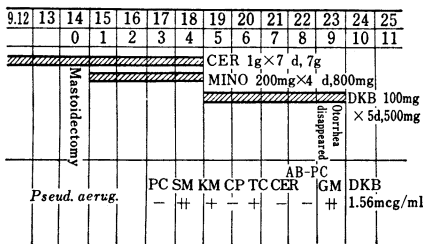
現症 体温 37.3°C, 右鼓膜は特に後上部が腫脹し, 膿性耳漏も多量にみられた。乳様突起部尖端に圧痛を訴えた。耳漏の培養検査後 ABPC を投与して治療を行なった。

治療経過 ABPC を 1 日量 750 mg, 3 日間投与したが効果が認められないので, CER を 1 日 1,000 mg の筋注を行なった。耳漏が多く明らかに乳様突起炎を併発しているので 9 月 14 日に乳様突起削開術を行ない, ミノサイクリン 1 日量 200 mg, 4 日間の投与を行なった。鼓膜の腫脹は減退したが, なお耳漏がみられ, その起炎菌は緑膿菌でその感性は PC -, SM ++, KM +, DKB 1.56 mcg/ml, GM ++, CP -, TC +, CER -, ABPC - であることがわかった。手術後 5 病日から DKB 100 mg を 1 日 2 回に筋注を行なったところ, 5 日間, 総量 500 mg の投与で耳漏はとまり治癒した (Fig. 6)。

Table 5. Therapeutic results with DKB administration in chronic suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity		Dosage			Side-effects	Re-sults
					PC	KM	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		
1. A ○	46	♀	Left chronic otitis media	<i>Staph. aureus</i>	—	—	100	11	1,100	—	+
2. I ○	48	♂	Right chronic otitis media	<i>Microc.</i>	≡	≡	100	8	800	—	—
3. Y ○	62	♀	Right chronic otitis media	<i>Staph. epiderm.</i>	—	≡	100	8	800	—	+
4. K ○	29	♂	Left chronic otitis media	<i>Coccus</i>	≡	+	100	6	600	—	≡
5. K ○	24	♀	Right chronic otitis media	<i>Staph. aureus</i>	+	≡	100 50	12 4	1,200 200	—	+
6. H ○	29	♂	Right chronic otitis media	<i>Pseud. aerug.</i>	—	—	100	16	1,600	—	—
7. T ○	30	♀	Right chronic otitis media	<i>Pseud. aerug.</i>	—	+	100	13	1,300	—	—
8. K ○	26	♂	Suppuration of left upper tympanic cavity Postop. wound infection	<i>Pseud. aerug.</i>	—	+	100	18	1,800	—	+

Fig. 6. Clinical course in a case of right acute suppurative otitis media and acute mastoiditis (O, 13 year, male)



副作用 副作用はなく、治療前後の聴力に異常は認められなかった。

2) 慢性化膿性中耳炎における治療成績

慢性化膿性中耳炎の8例の治療においては著効1例、有効4例、無効2例の成績であった。次に症例を例示する (Table 5)。

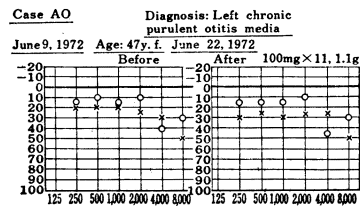
症例 1 A○, 46才, 女, 左慢性化膿性中耳炎

現病歴 6月上旬、風邪をひき、10月頃から左耳から耳漏が出るようになり、6月12日に受診した。

現症 体温は普通で、左鼓膜の中心部に粟粒大の穿孔がみられ、膿性の耳漏が中等量排膿するのがみられた。耳漏から培養検査を行ない、DKBを投与して治療経過を観察した。

治療経過 DKBを1日100mgの筋注を行ない11日間、総量1,100mgの使用によつて耳漏はとまり、鼓室は乾燥して治癒した。耳漏からは黄色ブドウ球菌が検

Fig. 7. Audiograms before and after DKB administration



出され、その感性は PC —, SM —, KM —, CP —, TC +, CER +, ABPC —, CBPC +, EM —, LCM —, DKB 3.12 mcg/ml であつた。

副作用 とくに副作用はみられなかった。治療前後の聴力像は Fig. 7 に示すようで、聴力障害はみられなかった (Fig. 7)。

症例 8 K○, 26才, 男, 左上鼓室化膿症

現病歴 7年前から左耳から耳漏が出て、次第に悪臭を發するようになったので、8月7日に受診した。

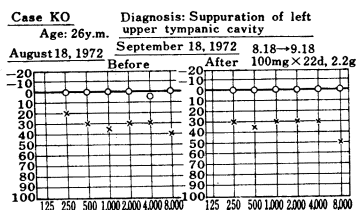
現症 一般所見は普通で左耳に少量の膿性の耳漏がみられ、悪臭を發していた。弛緩部に粟粒大の穿孔がみられ、灰白色の上皮疔が観察された。耳漏から培養検査を行なつた。

治療 8月13日に聽保根治手術を行ない、治療を行なつたが、創の感染をおこし緑膿菌を検出し、その感性は PC —, SM +, KM +, CP —, TC —, CER +, ABPC —, CBPC —, EM —, LCM —, GM ≡, DKB 3.12 mcg/ml であつた。そこで8月13日からDKB 1

Table 6. Therapeutic results with DKB administration in other infections

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity		Dosage			Side-effects	Results
					PC	KM	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)		
1. K ○	33	♂	Furuncle of face		-	-	100	5	500	-	++
2. A ○	36	♂	Furuncle of ear	<i>Pseud.aerug.</i>	-	-	100	7	700	-	+
3. Y ○	29	♂	Phlegmon of epiglottis	<i>Staph.aureus</i>	+	++	100	3	300	-	++
4. H ○	60	♂	Postoperative wound (maxillary operation)	<i>Pseud.aerug.</i>	-	+	100	10	1,000	-	-

Fig. 8. Audiograms before and after DKB administration



日 100 mg を筋注し、22 回、総量 2,200 mg の注射を行なつて、創の感染は改善し上皮を形成して治癒した。

副作用 とくに副作用はなく、治療前後の聴力像は Fig. 8 に示すように、会話音域において、また 6,000~8,000 cps でも聴力損失像はみられなかつた。

2. その他の感染症の治療成績

その他の耳鼻咽喉感染症 4 例について本剤により治療を行ない、著効 2 例、有効 1 例、無効 1 例の成績を取めた (Table 6)。とくに副作用はみられなかつた。

副作用

耳鼻咽喉感染症 25 例に DKB による治療を行なつて、局所反応、アレルギー症状などの副作用は全く認められなかつた。DKB は新アミノ配糖体抗生物質で、その副作用として聴器障害の問題が残されている。秋吉らの動物実験によればその聴器毒性は GM などに比較して聴器障害の程度はかなり軽度であると報告されている。われわれの治療症例において DKB を比較的長期間使用して症例の治療前後の聴力検査を行ない検討したが、特別な聴器障害の所見はみられなかつた。

結 語

1. DKB の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は 1.56 mcg/ml にあり、KM に比較し抗菌力が高い。
2. 病巣分離の緑膿菌に対する抗菌力のピークは 1.56 mcg/ml にみられた。
3. DKB 100 mg 筋注後の血清 (10 倍希釈) の黄色ブドウ球菌 (209P 株) に対する抗菌力を Biophotometer で観察すると 30 分、1 時間の血清で最もよく菌の増殖

Table 7. Therapeutic results with DKB administration in otorhinolaryngological infections

Diagnosis	No. of case	Clinical effects		
		++	+	-
Acute suppurative otitis media	13	9	3	1
Chronic suppurative otitis media	8	1	4	3
Furuncle of ear	1	0	1	0
Furuncle of face	1	1	0	0
Phlegmon of epiglottis	1	1	0	0
Postoperative wound (maxillary operation)	1	0	0	1
	25	12 (48%)	8 (32%)	5 (20%)

を抑制した。

4. DKB 200 mg 筋注後の血清 (10 倍希釈) の緑膿菌に対する抗菌力は、30 分、1 時間後の血清が緑膿菌の発育を阻止する増殖曲線像が観察された。

5. DKB 2 mg/kg 筋注後の組織濃度を測定し、同時における血清濃度と比較した。口蓋扁桃 9 例の血清濃度と組織内濃度の平均値は、それぞれ 6.5 mcg/ml、0.6 mcg/ml で、上顎洞炎 5 例の血清濃度と上顎粘膜の組織濃度の平均値は、それぞれ 7.5 mcg/ml、1.6 mcg/ml であつた。また下甲介粘膜の組織濃度は 3.3 mcg/ml であつた。

6. 耳鼻咽喉科感染症 25 例に使用して著効 12 例 (48%)、有効 8 例 (32%)、無効 5 例 (20%) の治療成績が得られた (Table 7)。

7. これらの治療症例のうち副作用、とくに聴力障害について治療前後の聴力について検討したが、われわれの症例においては特別な異常所見はみられなかつた。

本稿の要旨は第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会および第 8 回国際化学療法学会において報告した。

文 献

- 1) UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T., MUTO, R., NISHIMOTO, Y. & UMEZAWA, H.: Synthesis of 3'-deoxykanamycin effective against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24, 274 (1971)
- 2) UMEZAWA, H., UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T. & OKAZAKI, Y.: 3',4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24, 485 (1971)
- 3) YAGISAWA, M., NAGANAWA, H., KONDO, S., TAKEUCHI, T. & UMEZAWA, H.: Inactivation of 3',4'-dideoxykanamycin B by an enzyme solution of resistant *E. coli* and isolation of 3',4'-dideoxykanamycin B 2''-guanylate and 2''-inosinate. J. Antibiotics 25, 492 (1972)
- 4) BREZEZINSKA, M., BENVENISTE, R., DAVIES, J., DANIELS, P. J. L. & WEINSTEIN, J.: Gentamicin resistance in strains of *Ps. aeruginosa* mediated by enzymatic N-acetylation of the deoxystreptamine moiety. Biochemistry 11, 761 (1972)
- 5) Symposium : 3',4'-Dideoxykanamycin B (1972)

CLINICAL INVESTIGATION OF DIDEOXYKANAMYCIN B IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SAMBE, HIROTA YOSHIHAMA, YOSHIO UEDA,
HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI
Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital
KEIICHIRO JYO
The First Central Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Some laboratory examinations were made with a new antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB), as well as the drug was applied clinically to several otorhinolaryngological infections, and the good results were obtained as follows.

(1) The MIC of DKB was less than 3.13 mcg/ml against both *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lesions, that is, in 22 strains out of 25 strains for the former, and in 12 strains out of 14 strains for the latter.

(2) Observing by biophotometer, the growth of *Staphylococcus aureus* 209 P was inhibited well by the serum (diluted 10 fold) 30 minutes and 1 hour after 100 mg of DKB were injected intramuscularly, and the growth of *Pseudomonas aeruginosa* was inhibited well too by the serum (diluted 10 fold) 30 minutes and 1 hour after 200 mg of DKB were injected intramuscularly.

(3) DKB concentration in tissues one hour after intramuscular injection of 2 mg/kg dosis of DKB, the concentrations of palatine tonsilla and mucous membrane of sinuitis maxillaris were titrated.

The concentrations of blood and palatine tonsilla were 6.5 mcg/ml and 0.6 mcg/ml respectively, the concentrations of blood and mucous membrane of sinuitis maxillaris were 7.5 mcg/ml and 1.6 mcg/ml respectively. And the concentrations of blood and inferior turbinate were 5.7 mcg/ml and 3.3 mcg/ml respectively.

(4) DKB was administered to 25 cases of otorhinolaryngological infection, and the results obtained were remarkably effective in 12 cases, effective in 8 cases and ineffective in 5 cases. The auditory disorder and other side-effect were not encountered throughout all the cases.