

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

馬場駿吉・間宮 敦・本堂 潤
和田健二・波多野 努・高須照男

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)

I. はじめに

近年における抗生物質のめざましい開発は、種々の感染症を克服しつつあるが、今なおグラム陰性桿菌、ことに緑膿菌に対し抗菌作用を発揮する抗生物質は数少なく、その治療に悩む場合もしばしばである。また、既存の抗生物質に対する耐性菌の出現にも、われわれはつねに注意を払わねばならず、これら耐性菌に有効な新薬の開発にも今後なお期待せねばならぬ現状である。

最近、梅沢浜夫博士はブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌などの薬剤耐性機転の研究から KM の 3' 位の水酸基を ATP から磷酸化する酵素を発見し、これをもつ菌に高い耐性がみられることを証明した。この知見にもとづいて 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、3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) が開発され、抗菌試験の結果、はたして緑膿菌はじめ耐性菌に対し極めて優れた効果をもつことが明らかにされたわけである。今回、われわれも耳鼻咽喉科の立場から、本剤について基礎、臨床両面の検討を行なったので、その概要を報告する。

II. 化学構造ならびに性状

本剤の化学構造は Fig. 1 に示すとおりである。なお分子式は $C_{18}H_{37}N_5O_8$ (分子量 451.5) で表現される。硫酸塩では無色または白色、無晶形粉末、無臭、僅かな苦味をもつ物質で、水、酢酸に易溶性であるが、アルコー

ル、アセトン、酢酸エチルなどには難溶であり、またクロロホルム、エーテルには溶けない。

III. 基礎的検討

1. 抗菌力

各種標準菌株および耳鼻咽喉科感染症患者病巣分離の各種菌株 30 株に対する本剤の抗菌力を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準案に準じた寒天平板稀釈法を採用した。その成績は Table 1 に示すとおりである。すなわち、標準菌株では *Staphylococcus aureus* 209 P, *Bacillus subtilis* PCI 219, *Bacillus pumilus* IFD 3028, *Sarcina lutea* ATCC 9341 はすべて ≤ 0.19 mcg/ml の MIC を示し、*E. coli* JC-2 株は 0.78 mcg/ml であつた。病巣分離菌では *Staphylococcus aureus* 11 株および *Staphylococcus epidermidis* 1 株はすべて 0.39 mcg/ml 以下の MIC を示した。同様にグラム陰性桿菌についてみると、*E. coli* 1 株では 1.56 mcg/ml, *Proteus* 3 株で

Fig. 1 Structural formula of DKB

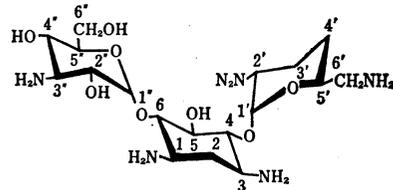
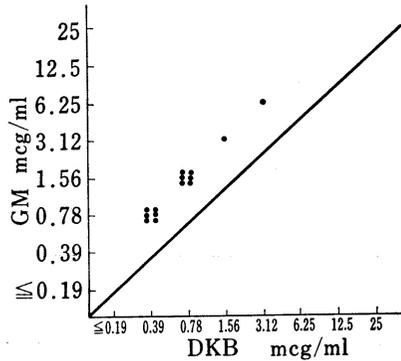


Table 1. Antibacterial activity of DKB.

(MIC : mcg/ml)

	Organisms tested	MIC	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq	Total
Standard strains	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	1											
	<i>Escherichia coli</i> JC-2				1								
	<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	1											
	<i>Bacillus pumilus</i> IFD 3028	1											
	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	1											
Organisms isolated from lesions	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	7										11
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1											1
	<i>Escherichia coli</i>					1							1
	<i>Proteus</i>						1	1			1		3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			6	6	1	1						14
Total			5	13	6	2	2	1			1		30

Fig. 2 Carrelogram of susceptibility between DKB and GM



は 3.12 および 6.25 mcg/ml が各 1 株、50 mcg/ml が 1 株であったが、*Pseudomonas aeruginosa* 14 株では 0.39~0.78 mcg/ml に各 6 株ずつ分布して感受性の peak をなし、他の 2 株もそれぞれ 1.56 mcg/ml および 3.12 mcg/ml の MIC を示し、既存の抗生物質に比べ *Pseudomonas aeruginosa* に極めて優れた抗菌力を認めた。なお *Pseudomonas aeruginosa* 14 株について同時に測定した GM の MIC を DKB のそれと比較すると、Fig. 2 のとおりで、全株が 1 段階 DKB に感受性がよいという成績であった。

2. 組織内濃度

DKB の上顎洞粘膜および扁桃組織内移行を測定した。すなわち、慢性副鼻腔炎患者（成人）では術前に本剤 50 mg、口蓋扁桃肥大症患者（小児）では術前に 25 mg 筋注投与し、それぞれ 1 時間後に上顎洞粘膜あるいは口蓋扁桃を摘出して実験に供した。上顎洞粘膜、口蓋扁桃はその 1 g を秤量採取し、pH 8.0 の磷酸緩衝液にて 3 倍に稀釈 emulsion となし、その上澄について薄層カップ法に準じて組織内濃度を測定した。なお、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633、培地には Heart infusion agar を用い、拡散時間 18 時間、培養時間 16 時間にて判定した。その成績は Table 2 に示すように、上顎洞粘膜では 5 例平均で 1.36 mcg/g、口蓋扁桃では 3 例平均で 0.49 mcg/g であり、従来のものに比して上顎洞粘膜内によく移行する傾向がうかがわれた。

IV. 臨床的検討

1. 使用対象

男子 19 例、女子 14 例、計 33 例の耳鼻咽喉科領域各種感染症で、その疾患別および年齢分布は Table 3 に示すとおりである。

2. 投与方法および投与量

筋注投与には成人 1 日量 50 mg、5~10 才の小児には 25 mg を原則としたが、体重重症度などを勘案して若干投与量を増減したものがあつた。

また、一部の症例には局所応用を行なつた。すなわ

Table 2. Concentration of DKB in tissues

Concentration in maxillary sinus mucosa 50 mg I. M. 1 hour after (5 adults)		Concentration in tonsillar tissue 25 mg I. M. 1 hour after (3 infants)	
1)	0.45 mcg/g	1)	0.45 mcg/g
2)	0.81	2)	0.57
3)	2.10	3)	0.45
4)	1.50		
5)	1.95		
Mean	1.36 mcg/g	Mean	0.49 mcg/g

Table 3. Cases treated with DKB

Male 19 cases and Female 14 cases

Age	Disease							Total
	Acute purulent otitis media	Chronic purulent otitis media	Chronic sinusitis (including dento-maxillary sinusitis)	Acute lacunar tonsillitis	Peritonsillar abscess	Acute epiglottidean perichondritis		
~ 9	2			1				3
10~19				3				3
20~29	1	2	1	5	1			10
30~39	1	1	1	2				5
40~49		2		1		3		6
50~		4		1		1		6
Total	4	9	2	13	1	4		33 Cases

Table 4. Clinical results of DKB treatment in acute purulent otitis media (I. M.)

No.	Patient	Complaint	Findings at initial exam.	Treatment	Course	Isolated organism	Effectiveness	Side-effects
1	K. 5 y. m.	Rt. ear pain	Ear drum redness (卅)	25 mg/day ×3	4 th day flare (-) 5 th day cured		Markedly effective	—
2	I. 4 y. m.	Rt. ear pain	Ear drum redness (卅)	25 mg/day ×2	3 rd day flare (-) cured		Markedly effective	—
3	F. 39 y. m.	Bilateral otorrhel	Ear drum redness (+) Small perforation Otorrhea (+) (both sides)	50 mg/day ×2	2 nd day flare (±) Otorrhea (-) 4 th day almost cured	<i>Staphylococcus aureus</i>	Markedly effective	—
4	M. 22 y. f.	Rt. ear pain	Ear drum redness (+) Ear pain (卅)	50 mg/day ×2	2 nd day flare (±) ear pain (-) 3 rd day cured		Markedly effective	—

ち、慢性化膿性中耳炎症例には 5 mg/0.5 ml/day を耳浴として用い、また副鼻腔炎症例には 10 mg/1 ml/day を上顎洞内に穿刺注入によつて投与した。

3. 効果判定規準

臨床効果の判定は、次のような規準に従がった。

〔急性疾患〕

著効：主要自覚症状が3日以内に改善し6日以内に治癒した場合

有効：主要自覚症状の改善は3日をやや超えたが、6日以内にはほぼ治癒したもの

やや有効：6日間の投与で主要自覚症状は改善されたが、治癒には至らなかったもの

無効：本剤の投与にて、ほとんど症状の緩解が得られないか、または悪化の傾向を認めたもの

〔慢性疾患〕

著効：主要自覚症状が5日以内に改善し10日以内に消失したもの

有効：主要自覚症状の改善は5日をやや超えたが、10日以内にはほぼ消失したもの

やや有効：10日間の投与で主要自覚症状は改善されたが、消失には至らなかったもの

無効：本剤の投与にてほとんど症状の緩解が得られないか、または悪化の傾向を認めたもの

4. 臨床成績

A. 筋注投与群

1) 急性化膿性中耳炎

急性化膿性中耳炎は Table 4 に示す4例で、全例2~3回の投与によつて著効を奏した。

細菌検査が施行し得たのは鼓膜穿孔、耳漏のあつた症例3だけで、この症例からは黄色ブ菌を検出した。他の3例は初診時、鼓膜の発赤、腫脹を中等度ないし高度に認めたが、本剤の投与により鼓膜穿孔に至ることなく治癒した。

2) 急性腺窩性扁桃炎・扁桃周囲膿瘍

急性腺窩性扁桃炎13例、扁桃周囲膿瘍1例に対する本剤の使用成績は Table 5 に示すように、急性化膿性中耳炎同様、極めて優れた成績を得た。すなわち、急性腺窩性扁桃炎13例では著効8例、有効5例で、治癒率は100%であつた。検出菌は主として連鎖球菌、ブドウ球菌などグラム陽性菌が主体をなしているが、症例3のような大腸菌との混合感染例でも著効を奏したのもあつた。13例中本剤40 mg/day を4回筋注後、軽度の下痢を訴えたものがあつた。

扁桃周囲膿瘍1例は3日にして治癒に赴き、著効と判定された。

3) 急性喉頭蓋軟骨膜炎

急性喉頭蓋軟骨膜炎は激烈な嚥下痛を主訴とする疾患で、喉頭蓋の腫脹も強度なものが多く、当科領域では比較的重症とみなされる感染症である。最近、本症4例に遭遇し、本剤を用いた。重症度に応じ、投与量は1日100 mg (50 mg 朝夕2回) 投与したものが2例あり、その成績は Table 6 に示した。すなわち、治療効果は有効2例、やや有効1例、不明1例で、有効2例はそれぞれ1週間の投与で治癒した。やや有効1例は投与3回目にて解熱し、嚥下痛、咽頭痛など自覚症状の改善は比較的早期にみられたが、喉頭蓋の発赤、腫脹などの他覚的所見の改善が遅れたため、やや有効と判定された。また症例4は、本剤投与前3日間 Cephalexin を投与されていたが効果なく、DKB に切替えたが、初回50 mg 筋注して帰宅直後、全身熱感と悪寒が発来したので、本剤の副作用を疑つて以後の投与を中止し、他剤にて治療を続行した症例で、効果不明例として記録にとどめた。

4) 慢性化膿性中耳炎急性増悪症および慢性副鼻腔炎
慢性化膿性中耳炎急性増悪症2例および慢性副鼻腔炎1例に使用した成績は Table 7 に示すとおりで、慢性化膿性中耳炎症例2例はともに黄色ブ菌を検出している

Table 5. Acute lacunar tonsillitis and peritonsillar abscess

(I. M.)

Patient	Complaint	Findings at initial exam.	Treatment	Course	Isolated organism	Effectiveness	Side-effects	
Acute tonsillitis	1. T. 16 y. f.	Throat pain	Redness (++) Coating (++)	50 mg/ day×3	3 rd day Redness(+) coating(-), 5 th day Redness(-), cured	α -hemolytic <i>Strep.</i>	Markedly effective	—
	2. T. 24 y. f.	Throat pain	Redness (###) Coating (###)	50 mg/ day×3	3 rd day Redness(###) coating(+), 5 th day Redness(-), coating(-), cured	α -hemolytic <i>Strep.</i>	Markedly effective	—
	3. T. 40 y. f.	Throat pain	Redness (+) Coating (+)	50 mg/ day×3	3 rd day Redness(+) coating(-), 5 th day Redness(-), cured	α -hemolytic <i>Strep.</i> <i>E. coli</i>	Markedly effective	—
	4. T. 7 y. m.	Throat pain	Redness (+) Coating (+)	50 mg/ day×2	3 rd day Redness(-) coating(-), cured	α -hemolytic <i>Strep.</i> <i>Staph epidermidis</i>	Markedly effective	—
	5. K. 27 y. f.	Throat pain Swallow pain	Redness (+) Coating (+)	50 mg/ day×2	3 rd day Redness(-) coating(-), cured	<i>Staph. aureus</i>	Markedly effective	—
	6. I. 20 y. f.	Throat pain	Redness (±) Coating (+)	50 mg/ day×2	3 rd day Redness(-) coating(-), cured	—	Markedly effective	—
	7. Y. 21 y. m.	Throat pain Pyrexia	Redness (+) Coating (++)	50 mg/ day×3	3 rd day Redness(-) coating(+), 4 th day Redness(-), coating(-)	—	Markedly effective	—
	8. I. 21 y. f.	Throat pain Pyrexia (39.2°C)	Redness (++) Coating (++)	50 mg/ day×3	3 rd day Redness(+) coating(+), 5 th day Redness(-), coating(-)	β -hemolytic <i>Strep.</i>	Markedly effective	—
	9. N. 18 y. f.	Throat pain	Redness (++) Coating (###)	50 mg/ day×5	3 rd day Redness(+) coating(###), 5 th day Redness(+), coating(+), 7th day Redness(-), coating(-)	<i>Corynebacterium</i>	Effective	—
	10. O. 64 y. f.	Throat pain	Redness (###) Coating (++)	50 mg/ day×5	3 rd day Redness(±) coating(+), 5 th day Redness(-), coating(+), 7th day Redness(-), coating(-)	β -hemolytic <i>Strep.</i>	Effective	—
	11. O. 31 y. f.	Throat pain	Redness (++) Coating (++)	50 mg/ day×4	3 rd day Redness(+) coating(-), 5 th day Redness(±), throat pain(-)	<i>Pneumococcus</i>	Effective	—
	12. S. 11 y. m.	Throat pain Pyrexia (39.3°C)	Redness (###) Coating (+)	40 mg/ day×4	3 rd day Pyretolysis, Redness(+), coating(+), 6 th day Redness(-), coating(-)	β -hemolytic <i>Strep.</i>	Effective	Mild diarrhea after 4th injection
	13. T. 34 y. m.	Throat pain	Redness (++) Coating (++)	50 mg/ day×5	3 rd day Redness(±) coating(±), 6 th day Redness(-), coating(-)	<i>Staph. aureus</i>	Effective	—
Peritonsillar abs.	B. 22 y. m.	Swallow pain	Lt. peritonsillar Redness swelling (###)	50 mg/ day×3	3 rd day Throat, swallow pain(-) cured	—	Markedly effective	—

が、著効1例、無効1例と1例ずつ相反する成績であった。

また、慢性副鼻腔炎1例は無効であった。本症例は上顎洞穿刺液から無芽胞嫌気性菌である *Peptococcus* を

検出しており、他のアミノ配糖体系抗生物質同様、嫌気性菌感染症には十分な効果をあげ得ないのではないかと考えるが、1例だけなので断定的な記述はさし控えた。

Table 6. Acute epiglottidean perichondritis

(I. M.)

No.	Patient	Complaint	Findings at initial ex.	Treatment	Course	Isolated organism	Effectiveness	Side-effects
1	M. 57 y. m.	Swallow pain	Redness (++) Swelling (++)	50 mg/day × 6	3rd day Red.(+), swel.(+) 7th day Red.(−), swel.(±) swal.(−)	—	Effective	—
2	K. 43 y. m.	Swallow pain Pyrexia (38.5°C)	Redness (++) Swelling (++) Abscess form (++)	10 mg/day × 11	3rd day Red.(+), Swel.(+) pyretolysis 5th day Red.(±), Swel.(±) pus dec. 7th day Red.(−), Swel.(±) pus dec	<i>Streptococcus</i>	Effective	—
3	S. 41 y. m.	Swallow pain Pyrexia (38°C)	Redness (++) Swelling (++)	100 mg/day × 7	3rd day Red. swel.(++) Swal. pain dec., pyretolysis 7th day Red.(+), swel.(±) swal. pain(−)	—	Moderately effective	—
4	K. 41 y. f.	Swallow pain	Redness (++) Swelling (++)	50 mg/day × 1	Treatment was discontinued & replaced by other drug, due general sense of fever and chill as the patient came home after the injection	—	Unknown	General sense of fever and chill after infection

Table 7. Chronic purulent otitis media and chronic sinusitis

(I. M.)

	Patient	Complaint	Findings at initial examination	Treatment	Course	Isolated organism	Effectiveness	Side-effects
Acute aggravated case, chronic purulent otitis media	T. 21 y. m.	L. otor. (bloody pus)	Lt. ear drum remained Redness (++) Bloody pus otorrhea (++)	50 mg/day × 4	3rd day Otor(±), red () 5th day Otor(−), red (−)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Markedly effective	—
	O. 45 y. f.	L. otor.	Lt. ear drum mucous Redness (++) Otorrhea (++)	50 mg/day × 4	Subjective and objective and objective symptoms not improved with 4 injections.	<i>Staphylococcus</i>	Ineffective	—
Chronic sinusitis	T. 23 y. m.	Rhinor. Rhinostenosis	Middle nasal meato mucosa Swelling (++) Secretion (++) (adhesive pus)	50 mg/day × 5	Subjective & objective symptoms little changed with 5 injections	<i>Peptococcus</i>	Ineffective	—

B. 局所応用群

1) 慢性化膿性中耳炎

本剤を1%の溶液に調製して、その0.5 ml(5 mg 含有)を1日1回耳浴にて用いた。7例の治療成績はTable 8に示した。すなわち、7例中有効3例、やや有効1例、無効3例で、有効例中には変形菌や緑膿菌など、グラム陰性桿菌を検出したものもあつた。種々の因子を背景とする慢性疾患にあつては、薬物療法に対する無効例も当然見出されるが、有効3例の経験から局所治療剤としての応用も可能であると考えられた。

2) 歯性上顎洞炎

右上歯肉部に上顎洞からの瘻孔を形成し、膿性分泌物が口腔内に流出する症例に1%溶液1 ml(10 mg 含有)を1日1回上顎洞内注入にて局所応用したところ、10日目にはほぼ膿の流出が停止し、有効と判定された。

C. 臨床成績の総括

以上に記述した臨床成績を総括すると、Table 9に示すとおりである。すなわち、筋注投与群25例では著効14例、有効7例、やや有効1例、無効2例、不明1例で、治効率を算定すると不明例を除いた24例中著効、有効合わせて21例、87.5%であつた。また、局所応用群8例では有効4例、やや有効1例、無効3例で、有効率は50%であつた。これら全例をまとめると、著効14例、有効11例、やや有効2例、無効5例、不明1例で、効果不明例を除外した治効率は78.1%であつた。一般に当科領域の急性感染症に対して、軽症のものでは1日50 mg筋注、重症のものには1日100 mg(50 mg朝夕2回)筋注で鋭い治療効果が得られるようである。また、局所応用に当つては1%程度の溶液を調製し、耳浴、上顎洞内注入などに用いれば、副作用もなく難治

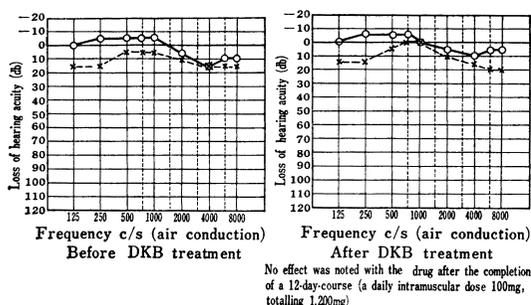
Table 8. Chronic purulent otitis media and dento-maxillary sinusitis (local application)

Patient	Complaint	Findings at initial exam.	Treatment	Course	Isolated organism	Effective-ness	Side-effects	
Chronic purulent otitis media	1. H. 48 y. m.	Lt. otorrhea	Lt. ear drum remained redness (+) Otorrhea (+)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 10	5 th day Redness(±) Otorrhea(±) 10 th day Redness(-) Otorrhea(-)	<i>Proteus</i> (##) <i>Staphylococcus aureus</i>	Effective	—
	2. S. 63 y. m.	Rt. otorrhea	Rt. ear drum mucous red(-) Otorrhea (##)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 12	5 th day Otorrhea(±) 10 th day Otorrhea(-)	<i>Ps. aeruginosa</i>	Effective	—
	3. S. 34 y. m.	Rt. otorrhea	Rt. ear drum mucous red Otorrhea (+)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 8	4 th day Otorrhea(±) 8 th day Otorrhea(-)	—	Effective	—
	4. I. 73 y. f.	Rt. otorrhea	Rt. ear drum mucous red(+) Otorrhea (##)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 12	3 rd day Redness(±) Otorrhea (±) 6 th day Redness(-) Otorrhea (±) 11 th day Redness(±) Otorrhea (+)	<i>Proteus</i>	Moderately effective	—
	5. M. 27 y. m.	Lt. otorrhea	Lt. ear drum mucous red(+) Otorrhea (##)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 7	7 th day Otorrhea(##) unchanged	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ineffective	—
	6. H. 50 y. f.	Lt. otorrhea	Lt. otorrhea (+)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 10	13 th day Otorrhea(##) unchanged	—	Ineffective	—
	7. Y. 68 y. m.	Lt. otorrhea	Lt. otorrhea (+)	5 mg/0.5 ml/day Ear bath × 12	12 th day Otorrhea not disappeared	—	Ineffective	—
Dento-maxillary sinusitis	I. 36 y. f.	Fistulation in rt. upper gingivomaxillary sinus	Pus flowed from thiselo (##)	10 mg/1 ml/day Intranasal injection × 15	3 rd day Pus secretion from thiselo (±) 10 th day Pus almost (-)	—	Effective	—

Table 9. Clinical results classified by disease

Admin. method	Disease	Clinical results					Total
		Markedly effective	Effective	Moderately effective	Ineffective	Unknown	
I. M.	Acute purulent otitis media	4					4
	Acute lacunar tonsillitis	8	5				13
	Peritonsillar abscess	1					1
	Acute epiglottidean perichondritis		2	1		1	4
	Chronic purulent otitis media (acute aggravated case)	1			1		2
	Chronic sinusitis				1		1
	Sub-total		14	7	1	2	1
		21/24 (87.5%)					
Local application	Chronic purulent otitis media		3	1	3		7
	Dento-maxillary sinusitis		1				1
	Sub-total		4	1	3		8
		4/8 (50%)					
Total		14	11	2	5	1	33 cases
		25/32 (78.1%)					

Fig. 3 H O 43 y. m. Audiograms in a case of autepiglottidean perichondritis with abscess before and after DKB treatment



性の慢性疾患にも膿性分泌物の停止などの効果が期待できるものと思われる。

D. 副作用

副作用と思われたものが前述のとおり 33 例中 2 例であった。1 例は軽度の下痢、1 例は筋注し帰宅後の全身熱感と悪感で、ともに本剤の直接的な副作用かどうかは確認し得なかつたが、ともかく本剤投与と症状発現の時間的關係が比較的密接であつたため、いちおう副作用と推定して、後者ではその後の投与を中止した。なお、全身投与、局所応用群とも、本剤投与開始後、耳鳴、難聴などの内耳障害を来したと思われる症状を呈したものはなく、また、なるべく行なつた投与開始前と治療終了時の聴力検査上、聴力の低下をみたものはなかつた。Fig. 3 はそのうちの代表例のオージオグラムである。しかし、アミノ配糖体系薬剤である以上、今後も投与量、投与期間、腎障害の有無などに充分留意し、内耳障害に対する警戒をゆるめてはならないと考える。

5. ま と め

以上に述べた DKB に関する基礎的ならびに臨床的研究成績を要約すると、次のとおりである。

1) 抗菌力：耳鼻咽喉科感染症病原菌分離菌 30 株に対する本剤の抗菌力について検討した。*Staphylococcus aureus* 11 株および *Staphylococcus epidermidis* 1 株はすべて 0.39 mcg/ml 以下の MIC であり、*Pseudomonas aeruginosa* 14 株では 0.39~0.78 mcg/ml に 12 株 (85.7%) が集中して感受性の peak を形成し、その他の株も 3.12 mcg/ml 以下で、GM よりも 1 希釈段階程度低い MIC を示した。従がつて、既知の実用化されている薬剤中緑膿菌には最も優れた抗菌力をもつものと思われた。なお、*E. coli* 1 株は 1.56 mcg/ml、*Proteus* 3

株はそれぞれ 3.12, 6.25, 50 mcg/ml であつた。

2) 上顎洞粘膜内濃度：50 mg 筋注後 1 時間における上顎洞粘膜内濃度の成人 5 例平均値は 1.36 mcg/g であつた。

3) 扁桃組織内濃度：25 mg 筋注後 1 時間における口蓋扁桃組織内濃度の小児 3 例平均値は 0.49 mcg/g であつた。

4) 臨床成績：耳鼻咽喉科領域各種感染症 25 例に筋注投与、8 例に局所応用を行なつた成績を総合すると、著効 14 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 5 例、不明 1 例で、不明例を除外した治効率は 78.1% であつた。このうち、急性感染症が大多数を占める筋注投与群では治効率 87.5% で、優れた治療成績を得た。局所応用は慢性化膿性中耳炎を主体として治験を試み、50% に有効例を得ており、難治性の慢性疾患の局所治療にも応用し得ると考えられた。

5) 副作用：本剤の副作用ではないかと思われたものが 33 例中、筋注例に 2 例認められた。1 例は軽度の下痢、1 例は初回注射、帰宅後の全身熱感で、後者は以後の投与を中止した。いっぽう、聴器に関する副作用は認めなかつた。しかし、聴器毒性については今後も関心を払う必要がある点を耳鼻咽喉科医の立場から附記しておきたい。

以上のような成績からみて、本剤がはじめて耐性発現機構上の理論から導かれた新アミノ配糖体系抗生物質として、今後の臨床に高い有用性を獲得するものと考えられる。

なお、本論文の要旨は第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 47 年 11 月 10 日、仙台市) 新薬シンポジウム “DKB” における発言内容の一部として発表した。

文 献

- 1) UMEZAWA, H. *et al.* : Phosphorylative inactivation of aminoglycosidic antibiotics by *E. coli* carrying R factor. *Science* 157 : 1559, 1967
- 2) UMEZAWA, S. *et al.* : Synthesis of 3'-deoxykanamycin in effective against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* 24 : 485, 1971
- 3) YAGISAWA, M. *et al.* : 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES
ON 3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B IN THE FIELD OF
OTORHINOLARYNGOLOGY

SHUNKICHI BABA, TSUTOMU MAMIYA, JUN HONDO,
KENJI WADA, TSUTOMU HATANO and TERUO TAKASU

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Nagoya City University
(Chief : Prof. TERUO TAKASU)

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

(1) The MIC of DKB was determined on 14 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lesions, and the distribution in 12 strains of them was at 0.39~0.78 mcg/ml. DKB demonstrated a strong antibacterial activity as well against other species of bacteria.

(2) DKB was injected intramuscularly once at a dose of 50 mg to 5 adults, and the concentration of the drug in maxillary sinus mucosa was 1.36 mcg/ml on an average 1 hour after the administration. DKB was injected intramuscularly once at a dose of 25 mg to 3 children, and the concentration of the drug in palatine tonsil tissue was 0.49 mcg/ml on an average 1 hour after the administration.

(3) DKB was administered intramuscularly or applied locally to 33 cases of various infections in the field of otorhinolaryngology, and an excellent clinical effect was obtained. As for the side effect of DKB, slight diarrhea and sense of fever was encountered respectively in a case of the intramuscular injected.