

耳鼻咽喉科領域感染症に対する HBK の臨床的、基礎的研究

藤巻 豊・河村正三・杉田麟也・板橋隆嗣

順天堂大学耳鼻咽喉科

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

HBK の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的、臨床的に検討した。

1) 慢性化膿性中耳炎急性増悪 2 例, 喉頭全摘出術後創部感染 1 例, 慢性中耳炎術後感染 1 例および急性扁桃炎 1 例の計 5 例に本剤を 1 回 50 ないし 75 mg, 1 日 2 回筋肉内投与した。

2) 臨床効果では, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症の 1 例を除き, 著効 3 例, 有効 1 例であり, 有効率は 80% であった。

3) 慢性中耳炎急性増悪時の耳漏へは良好な移行を示した。

HBK は *S. aureus* および *P. aeruginosa* の関与した感染症である。慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪および術後感染症などには有用な薬剤であると考えられる。

HBK はアミノ配糖体系抗生物質で, dibekacin (DKB) の誘導体であり, その構造式は Fig. 1 に示したとおりである。

HBK の特徴は下記のとおりである¹⁾。

1. dibekacin と同様, グラム陽性菌, グラム陰性菌等に広く抗菌スペクトルを有し, その抗菌作用は殺菌的である。

2. *S. aureus* に対し amikacin (AMK) より強い抗菌力を有する。

3. amikacin に比べ殺菌作用が強い。

4. amikacin に比べ聴器毒性 (モルモット, ウサギ) が弱い。

耳鼻咽喉科領域の化膿性疾患の主な原因菌は, グラム陽性菌では *S. aureus*, *S. pneumoniae*, Group A *streptococcus* などで, 一方, グラム陰性桿菌では *P. aeruginosa*, *H. influenzae* および *Proteus spp.* などの菌である。

今回, 耳鼻咽喉科領域の化膿性疾患に対する本剤の臨床効果と副作用について検討し, うち 1 例では, 血清中および耳漏中濃度を測定したので報告する。

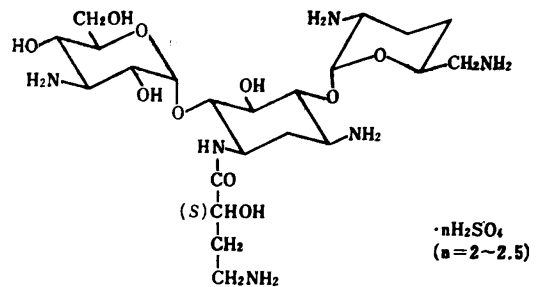
I. 対象

対象は, 昭和 57 年 7 月から 60 年 2 月までに順天堂大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した成人 5 名である。疾患の内訳は, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 2 例, 慢性化膿性中耳炎術後感染症 1 例, 喉頭摘出後感染症 1 例および急性扁桃炎 1 例の計 5 例である。

II. 検討方法

(1) 臨床的検討

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomycin sulfate

初診時, あるいは本剤投与開始日に膿または分泌物を滅菌綿棒で採取し, Trypticase Soy Broth (TCS Broth) に保管し, 東京総合臨床検査センター研究部にて細菌培養および MIC (最小発育阻止濃度) の測定を行った²⁾。

HBK 投与量は 1 回 50 mg ないし 75 mg とし, 1 日 2 回, 筋肉内投与した。投与期間は最低 3 日間とし, 症状および所見は可能なかぎり連日観察し, 臨床効果および副作用を判定した。なお, 効果の判定は, 3 日目, 5 日目, 7 日目の症状, 所見と投与開始前のそれとを比較総合して, その改善度を著効, 有効, やや有効および無効の 4 段階で判定した。効果判定に関係ある症状が 3 日以内に改善し, 7 日以内に治癒した場合を著効, 効果判定に関係ある症状の改善は 3 日目をやや越えたが 7 日以内には治癒した場合を有効, 7 日目で効果判定に関係ある症状は改善されたが, 治癒に至らなかった場合をや

Table 1 Clinical effect of HBK

(i. m.)

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Organism		Treatment		Clinical effect	Side effect
				Before treatment	M I C	Daily dose (mg)	Duration (day)		
				After treatment	10 ⁴ CFU/ml				
1	K.S.	42 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	0.39	75×2	3.5	Excellent	—
				(—)					
2	K.S.	50 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>P. inconstans</i> <i>Peptococcus</i> sp.	1.56 50	50×2	4	Poor	—
				<i>P. inconstans</i> <i>Peptococcus</i> sp.	1.56 50				
3	O.M.	69 M	Infection after operation of chronic otitis media	(—)		75×2	3.5	Excellent	—
4	Y.S.	54 M	Infection after laryngectomy	<i>S. aureus</i> <i>S. sunguis</i> II <i>F. rarium</i>	0.39 >100 50	75×2	10	Good	—
				(—)					
5	N.F.	21 F	Acute tonsillitis	<i>E. cloacae</i> <i>Enterobacter</i> sp.		50×2	4	Excellent	—
				(—)					

や有効、本剤の投与にてほとんど症状の改善が得られなかった場合を無効とした。

(2) 基礎的検討

症例2において、本剤投与初日に HBK 50 mg 筋注後の、血清中および耳漏中の HBK 濃度を測定した。濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を用い、血清ではカップ法により、耳漏ではペーパーディスク法により行なった。

III. 成績

(1) 臨床的検討

対象の5例の診断名、原因菌、投与方法、臨床効果および副作用を Table 1. に示した。

症例1および症例2は慢性化膿性中耳炎急性増悪症例である。

症例1では *S. aureus* が検出された。本剤を1回75 mg、1日2回、3.5日間投与し、臨床効果は著効であった。

症例2では耳漏中より *P. inconstans* および *Peptococcus* sp. が分離され、これらの菌に対する HBK の MIC は 1.56 μg/ml および 50 μg/ml であった。本剤を1回50 mg、1日2回、4日間投与するも、自覚症状は改善せず、臨床効果は無効であった。

症例3は慢性化膿性中耳炎の術後感染症であるが、耳漏より細菌は分離されなかった。1回75 mg、1日2回、3.5日間投与し、臨床効果は著効であった。

Table 2 HBK concentration in serum and otorrhea
No. 2 K.S. 50yr., M HBK 50 mg i. m.

Time after injection (min)	Concentration	
	Serum (μg/ml)	Otorrhea (μg/g)
60	1.59	0.63
120		1.14
240	0.47	1.00
300		0.79

症例4は喉頭全摘出後感染症であり、*S. aureus*、*S. sunguis* II、*F. rarium* が分離され、これらの菌に対する HBK の MIC はそれぞれ 0.39 μg/ml、>100 μg/ml、50 μg/ml であった。本剤を1回75 mg、1日2回、10日間投与し、臨床効果は有効であった。

症例5は急性扁桃炎症例であり、*E. cloacae*、*Enterobacter* sp. が検出された。本剤を1回50 mg、1日2回、4日間投与し、臨床効果は著効であった。

全例での臨床有効率は著効3例、有効1例、無効1例であり、有効率は80%であった。

なお、本剤投与による副作用および臨床検査値異常は発現しなかった。

(2) 基礎的検討

血清中および耳漏中の HBK 濃度の測定結果を Table 2 に示した。耳漏中濃度では、120分値で最大であり

1.14 $\mu\text{g/g}$ であった。その後減少し 300 分値では 120 分値の約 1/2 の 0.79 $\mu\text{g/g}$ であった。一方、血清中濃度は 60 分値 1.59 $\mu\text{g/ml}$, 240 分値 0.47 $\mu\text{g/ml}$ であった。血清中より耳漏中への移行率は 60 分では 39.8%, 240 分では 212.8%であった。

IV. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の治療に本剤を使用するに際しては、本剤が *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. などに良好な抗菌力を有し、セフェム系剤など他剤無効例あるいは他アミノ配糖体抗生物質耐性株による症例に対しても有用性が高いことに注目すべきであると考えらる。

今回、著者らは 5 例のみに本剤を投与したが、難治性と思われた慢性化膿性中耳炎の 1 例を除いて、慢性化膿性中耳炎急性増悪、喉頭摘出術後創部感染症、慢性中耳炎術後感染症に対しては著効 2 例、有効 1 例と良好な成

績をおさめたが、これらでは、*S. aureus* および *P. aeruginosa* が原因菌となることが多い。

さらに、1 例ではあるが本剤の耳漏への移行性は良好であり、これは、臨床効果に対する裏付けの 1 つとなるかと考えられる。

以上、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症のうち、慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪、そして術後感染症など、*S. aureus* および *P. aeruginosa* の関与する感染症では有用性の高い薬剤かと考える。

今後さらに症例を追加して検討を進めたい。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム (2)。HBK, 佐賀。Chemotherapy 32: 256~260, 1984
- 2) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

A STUDY ON CLINICAL AND EXPERIMENTAL UTILITY OF HBK FOR OTOLARYNGOLOGICAL INFECTION

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA, RINYA SUGITA and TAKATSUGU ITABASHI
Department of Otolaryngology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

KOHICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

Clinical and fundamental study of HBK for otolaryngological infection was performed in 5 patients. They consisted of 2 cases of acute exacerbation of chronic otitis media, 1 of infection after laryngectomy, 1 of infection after operation of chronic otitis media and 1 of acute tonsillitis.

50 mg or 75 mg of the drug was administered intramuscularly twice daily for at least three days.

Clinical response obtained in these cases was excellent in 3 cases, good in 1 case and poor in 1 case. No adverse reaction was observed in these cases.

This drug showed good tissue level in otorrhea compared with serum level.

HBK was considered to be effective for treatment especially of acute exacerbation of chronic otitis media and infection after surgery.