

耳鼻咽喉科領域における HBK の基礎的ならびに臨床的検討

木下 治二・馬場 駿吉・森 慶人・鈴木 賢二・島田 純一郎  
 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

HBK の耳鼻咽喉科領域における基礎的、ならびに臨床的検討を行ない、下記の結果を得た。

- 1) 抗菌力：臨床分離株に対する抗菌力を Gentamicin (GM) と比較検討した。*S. aureus* と *P. aeruginosa* に対しては GM とほぼ同等の抗菌力であったが、*P. mirabilis* には GM より3管程おとっていた。また GM 耐性 *S. aureus* にはすぐれた抗菌力を示した。
- 2) 組織内濃度：100 mg 筋注約1時間後の口蓋扁桃組織内濃度は 0.40  $\mu\text{g/g}$  であった。
- 3) 臨床成績：耳鼻咽喉科領域感染症3例に対して行なった臨床成績は、著効1例、有効1例、無効1例であった。
- 4) 副作用：副作用は全症例において認められなかった。

HBK は明治製菓(株)で開発された新しい aminoglycoside 系抗生物質で、Fig. 1 に示す構造式のように、1位に aminohydroxybutyryl 基を有する Dibekacin (DKB) の誘導体である。

HBK は幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌作用は殺菌的で、特にブドウ球菌にはすぐれた抗菌力を有するとされている<sup>1)</sup>。

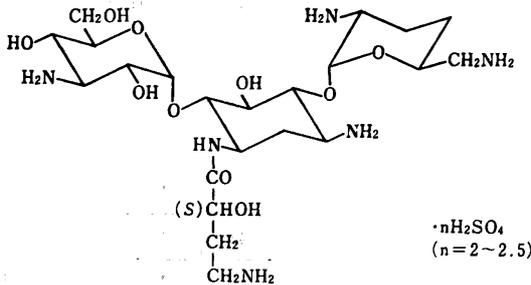
今回我々は本剤の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象と方法

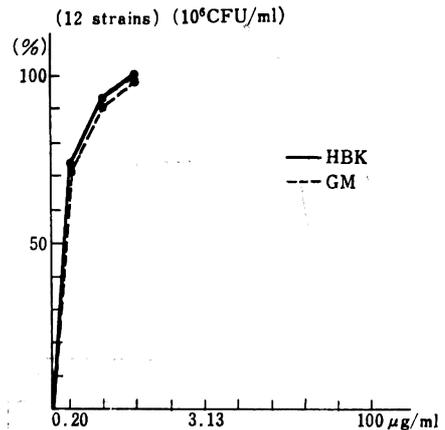
耳鼻咽喉科領域感染症由来の *S. aureus* 12 株 *P. mirabilis* 11 株、*P. aeruginosa* 10 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準拠し測定し、併せて Gentamicin (GM) と比較検討した。また、GM に対して 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した *S. aureus* 29 株について、DKB, Tobramycin (TOB), Sisomicin (SISO),

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to HBK and GM



Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HBK	8	3	1								
GM	8	3	1								

Miconomicin (MCR), Amikacin (AMK) との交差耐性についても検討を加えた。

2. 成績

*S. aureus* 12 株の成績を Fig. 2 に示した。MIC は  $\leq 0.20\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  で、そのピークは  $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$  にあり、GM と同等のすぐれた抗菌力を示した。Fig. 3 に GM 耐性 (MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上) *S. aureus* 29 株の成績を示した。DKB, TOB, SISO, MCR の4剤は GM と交差耐性を示す株が多いのに対し、HBK と AMK はすぐれた抗菌力を示した。AMK が中等度の抗菌力を示すにとどまったのに対し、HBK の抗菌力は AMK より

Fig. 3 Sensitivity distribution of GM resistant *S. aureus* 29 strains

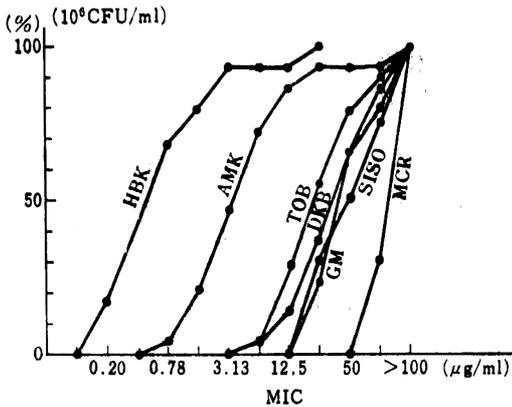
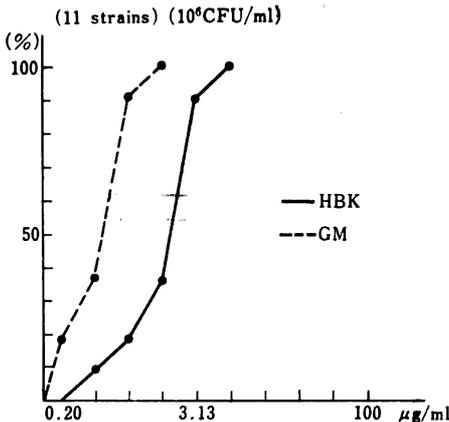


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* to HBK and GM



Drug	MIC(μg/ml)									
	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
HBK			1	1	2	6	1			
GM	2	2	6	1						

約3管程すぐれ、今後に注目される薬剤である。*P. mirabilis* 11株の成績をFig. 4に示した。MICは、0.78~12.5 μg/mlに分布し、MICピークは0.25 μg/mlで、中等度の抗菌力を示したが、GMより3管程おとる成績であった。

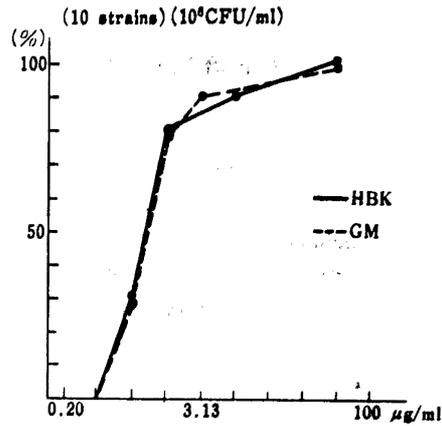
*P. aeruginosa* 10株 (Fig. 5)では、GMとはほぼ同等の抗菌力を示した。MIC 0.78~1.56 μg/mlに8株が存在し、MIC 50 μg/mlの耐性株1株が認められた。

II. 口蓋扁桃組織内移行濃度

1. 対象と方法

口蓋扁桃全摘除術患者4名を対象として、本剤100 mgを筋肉内注射し、その1時間後に口蓋扁桃を採取

Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* to HBK and GM



Drug	MIC(μg/ml)									
	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
HBK			3	5	1				1	
GM			3	5	1				1	

し、同時に採血した。

摘出扁桃は-20°Cに凍結したのちメスにてスライスし、bufferにて3倍希釈し、homogenization、冷却遠沈したのち、上澄を分離し検体とした。

測定法は、検定菌に、*B. subtilis* ATCC 6633を、培地は、Antibiotic medium #5 (Difco)を使用した、Bioassay (Micro-Pore法)<sup>9)</sup>である。また、希釈液は、組織用に1/15 MPBS pH 8.0を、また血清用にConsera (米国ハイランド社)を用いた。

2. 成績

Table 1のように、口蓋扁桃移行濃度は、0.30~0.60 μg/gを示し、4例平均0.40 μg/gであった。また血清中濃度は4.16~5.67 μg/gで3例平均5.03 μg/mlを示した。Tonsil/Serumは約8%であった。

Table 1 Tonsil and serum levels of HBK 100 mg i.m.

Case No.	Age (yrs)	Sex	B.W. (kg)	Time (hr)	Concentration	
					Serum (μg/ml)	Tonsil (μg/g)
1	18	M	60	1	5.25	0.36
2	46	M	73	1	4.16	0.32
3	27	F	48	1	5.67	0.60
4	28	F	50	1	—	0.30
Mean					5.03	0.40

Table 2 Clinical studies of HBK (i.m.)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)	Symptoms & Progress	Response	Side effect
1	C.M	33	F	L) Otofuruncle	<i>S. aureus</i> (##)	0.2	50 × 2	3	300	2 days Otalgia (+) → (-) Pus (+) → (-)	Excellent	(-)
2	K.N	34	M	L) Otofuruncle	<i>P. aeruginosa</i> (##)	1.56	50 × 2	6	600	5 days Otalgia (+) → (-) Pus (+) → (-)	Good	(-)
3	S.O	59	M	L) Chronic suppurative otitis media	<i>S. aureus</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	0.2 ↓ 0.2	50 × 2	7	700	7 days Otorrhea (+) → (+)	Poor	(-)

## III. 臨床試験

耳鼻咽喉科領域感染症3例について、臨床的検討を行った。

投与量、投与方法は本剤 50 mg を 1 日 2 回、筋肉内投与し、投与期間は 3~7 日、総投与量は 300~700 mg であった。細菌学的検査は全例に施行し、効果判定は主治医が行なった。

Table 2 にその成績を示した。

No. 1 は、33 歳、女性、左耳癰の症例で、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与し、投与 2 日目には、耳痛、膿は消失し、著効と判定した。検出菌は *S. aureus* (##) で、HBK の MIC は 0.20  $\mu\text{g/ml}$  と良好であった。

No. 2 は、34 歳、男性、左耳癰の症例で、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与し、投与 5 日目に耳痛、膿の消失をみとめ、有効と判定した。検出菌は *P. aeruginosa* (##) であった。HBK の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

No. 3 は、59 歳、男性、左慢性化膿性中耳炎の症例で、本剤 50 mg を 1 日 2 回投与したが、投与 7 日目においても、耳漏は消失せず、無効と判定した。投与前に検出した *S. aureus* は除菌出来なかったが、HBK の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と良好であった。

また、今回検討した 3 症例においては副作用は認められなかった。

## IV. 考案

HBK は梅沢浜夫博士らにより新たに発見された<sup>4)</sup> 新合成 aminoglycoside 系抗生物質であるが、今回我々はその、基礎的、臨床的検討を行なう機会を得た。

まず、耳鼻咽喉科領域感染症由来の教室保存株を対照として、HBK の抗菌力 (MIC) を GM と比較検討した。*S. aureus* と *P. aeruginosa* に対しては GM とほぼ同等であるが、*P. mirabilis* には GM より 3 管ほどおとる抗菌力であった。また、GM 耐性の *S. aureus* に対して HBK は交差耐性を示さなかった。GM 耐性 *S. aureus* は多剤耐性株が多いと言われており<sup>5)</sup>、これらに交差耐性を示さず、しかも AMK より抗菌力はすぐれ、臨床面での有用性が期待される。

組織移行については HBK の口蓋扁桃組織内移行濃度の測定を行なった。HBK 100 mg 筋肉内投与約 1 時間後では、血清中濃度は、約 5  $\mu\text{g/ml}$ 、口蓋扁桃組織内濃度は約 0.4  $\mu\text{g/g}$  であった。しかしながら急性扁桃炎の起炎菌の主体は、*S. pyogenes* を代表とする  $\beta$ -streptococcus が多く、これらに抗菌力の弱い aminoglycoside 系抗生物質を臨床使用することは極めてまれであり、参考までに組織移行を示した次第である。

臨床試験は耳癰 2 例、慢性化膿性中耳炎 1 例について検討し、その臨床効果は著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例

であり、副作用は認められなかった。今回は検診症例が3例とすくなく本剤の有効性については十分検討することが出来なかった。aminoglycoside系抗生物質の二大毒性には、腎毒性と聴器毒性が挙げられるが、HBKは両毒性ともに極めて弱いとの報告もあり<sup>1,9)</sup>、安全性については多くの心配は必要ないように思われるが、臨床使用時にはやはり他のaminoglycoside系抗生物質と同様に腎、聴器への影響に対し細心の注意を払うべきであろう。

#### 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
- 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
- 3) 和田健二：抗生物質の組織移行濃度測定に関する基礎的研究—とくに耳鼻咽喉領域の微量検体における検針—名市大医誌 29: 4, 491~511, 1979
- 4) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotics 26: 412~415, 1973
- 5) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 佐々木字子, 川上小夜子: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について。Chemotherapy 30: 86~95, 1982
- 6) 大観好正, 大谷 歳, 相川 通, 佐藤洋子, 安斎友博, 大内 仁, 仲由武実: 新アミノ配糖体抗生剤 Habekacin の聴器毒性に関する実験的研究。Ear Research 15: 278~283, 1984

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HBK IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

HARUJI KINOSHITA, SHUNKICHI BABA, YOSHITO MORI  
KENJI SUZUKI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Medical School, Nagoya City University

Laboratory and clinical studies on HBK, yielded the following results.

#### 1) *In vitro* antibacterial activity

The antibacterial activity of HBK was compared with gentamicin. It was almost same as that gentamicin against *S. aureus* and *P. aeruginosa*, but inferior against *P. mirabilis*. HBK showed excellent antibacterial activity against gentamicin resistant *S. aureus*.

#### 2) Tissue concentration

The concentration of HBK in the palatine tonsil was 0.14  $\mu\text{g/g}$  at 1 hr. after 100 mg intramuscular injection.

#### 3) Clinical results

HBK was administered to 3 patients with infection. The results were excellent in one case, good in one case and poor in one case.

#### 4) Adverse reaction

No adverse reactions were observed in any of the patients.