

## 耳鼻領域の感染症に対する HBK の使用経験

橋 正芳・大島 渉・水越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

慢性化膿性中耳炎 8 例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 2 例, 慢性化膿性副鼻腔炎 3 例, 慢性化膿性副鼻腔炎急性増悪症 2 例の耳鼻領域の感染症 15 例について, 新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質 HBK を使用する機会を得たので, その臨床効果, 副作用などについて報告した。

対象症例は男 8 例, 女 7 例, 年齢は 20~62 歳に分布した。HBK の 1 回投与量は 50~75 mg, 1 日投与回数は 2 回, 投与方法は筋肉内投与とし, 投与期間は 3~7 日であった。

その結果, 慢性化膿性中耳炎 8 例中有効 4 例, 無効 4 例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 2 例中有効 1 例, 無効 1 例, 慢性化膿性副鼻腔炎 3 例中有効 2 例, 無効 1 例, 慢性化膿性副鼻腔炎急性増悪症 2 例中有効 1 例, 無効 1 例で総合臨床有効率は 53.3% であった。また, 細菌学的効果判定が可能であった分離菌 10 株の菌消失率は 60.0% であった。

全例において本剤によると思われる副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

HBK は微生物化学研究所の梅沢ら<sup>1)</sup>によって新たに合成され, 明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質であり, Fig. 1 に示した化学構造式からもわかるように, Dibekacin (DKB) の 1 位のアミノ基に amino-hydroxybutyryl 基を導入した新規誘導体である。

HBK は DKB 同様, 広範な抗菌スペクトラムを有するとともに, GM, TOB, DKB, AMK の一部耐性菌にも強い抗菌力を示すことから示唆されるように, アミノ配糖体抗生物質不活化酵素によっても不活化を受けにくい特徴をもっている<sup>2)</sup>。

本剤は筋肉内投与により有効血中濃度が得られ, 各組織へ良好に移行し, 代謝を受けず, 投与後 24 時間迄に 60~70% が尿中に排泄されると言われている<sup>3)</sup>。一般毒性および腎毒性は DKB と同等かやや弱く, 聴器毒性は AMK に比し弱い成績が得られている<sup>2)</sup>。

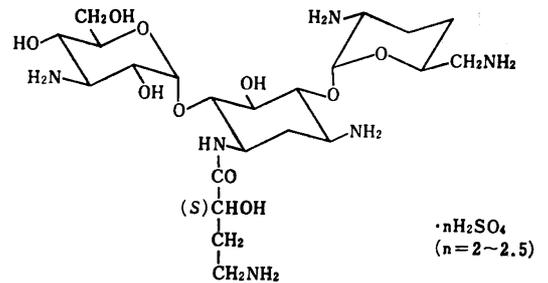
今回, 我々は本剤を耳鼻領域の感染症患者に使用する機会を得たので, その結果について報告する。

## I. 対象および方法

対象症例は, 昭和 57 年 4 月から昭和 59 年 4 月までに, 京都府立医科大学耳鼻咽喉科を訪れた 20~62 歳までの男 8 例, 女 7 例の計 15 例で, その疾患別内訳は慢性化膿性中耳炎 8 例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 2 例, 慢性化膿性副鼻腔炎 3 例, 慢性化膿性副鼻腔炎急性増悪症 2 例である。

投与方法は HBK 1 回 50~75 mg を 1 日 2 回筋肉内投与した。投与期間は 3~7 日間であった。効果判定は原則として下記の基準に従い, 分離菌の消長も考慮した。

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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

著効: 薬剤投与 3 日以内に主症状, 臨床所見の著しい改善が認められたもの。

有効: 薬剤投与 5 日以内に主症状, 臨床所見の改善が認められたもの。

無効: 薬剤投与によっても主症状, 臨床所見の改善が認められないもの, または悪化したもの。

## II. 臨床成績

HBK を投与した耳鼻領域の感染症 15 例の臨床成績は Table 1 に示したとおりである。慢性化膿性中耳炎 8 例では, 有効, 無効各 4 例で有効率 50.0%, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 2 例では, 有効, 無効各 1 例で有効率 50.0% であった。また, 慢性化膿性副鼻腔炎 3 例では, 有効 2 例, 無効 1 例で有効率 66.7%, 慢性化膿性副鼻腔炎急性増悪症 2 例では, 有効, 無効各 1 例で有効率 50.0% であった。

Table 1 Results of clinical use of HBK

No.	Sex	Age	Diagnosis	Isolated bacteria*		Method of administration			Amount of discharge	Evaluation of Clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)			
1	F	26	Otitis media chronica	(-)		75 × 2	3	450		Poor	(-)
2	M	33	Otitis media chronica	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	<i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>P. putida</i> (>100)	50 × 2	5	500	Unchanged	Poor	(-)
3	M	34	Otitis media chronica	<i>E. coli</i> (0.78) <i>P. aeruginosa</i> (1.56)	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	75 × 2	5	750	Unchanged	Good	(-)
4	F	61	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>P. aeruginosa</i> (0.78)		75 × 2	5	750	Unknown	Poor	(-)
5	M	41	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (0.2)		75 × 2	6	900	Unknown	Good	(-)
6	F	34	Otitis media chronica	<i>C. albicans</i>	(-)	75 × 2	6	900	Eradicated	Good	(-)
7	F	50	Otitis media chronica	<i>E. lentum</i> (12.5)		75 × 2	7	1050	Unknown	Poor	(-)
8	F	60	Otitis media chronica	(-)		75 × 2	7	1050		Good	(-)
9	M	57	Acute exacerbation of Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (0.78)	<i>S. aureus</i> (0.78)	50 × 2	5	500	Unchanged	Poor	(-)
10	F	62	Acute exacerbation of Otitis media chronica	Candida	Candida	75 × 2	5	750	Unchanged	Good	(-)
11	M	25	Sinusitis chronica	<i>S. aureus</i> (1.56)		75 × 2	4	600	Unknown	Poor	(-)
12	M	31	Sinusitis chronica	<i>S. pyogenes</i> (25) <i>S. epidermidis</i> (0.2) <i>H. influenzae</i> (0.78)	<i>S. aureus</i> (0.2)	75 × 2	5	750	Replaced	Good	(-)
13	M	48	Sinusitis chronica	<i>S. pneumoniae</i> (12.5)		75 × 2	6	825	Unknown	Good	(-)
14	M	20	Acute exacerbation of Sinusitis chronica	<i>K. pneumoniae</i> (1.56) <i>E. coli</i> (0.78)	<i>K. pneumoniae</i> (1.56)	75 × 2	5	750	Unchanged	Poor	(-)
15	F	60	Acute exacerbation of Sinusitis chronica	<i>S. aureus</i> (0.2)	(-)	75 × 2	6	900	Eradicated	Good	(-)

\* ( ) indicates the MIC of the isolated bacterium. (10<sup>6</sup> cells/ml)

Table 2 Clinical effects of HBK classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect		Efficacy rate (%)
		Good	Poor	
Otitis media chronica	8	4	4	50.0
Acute exacerbation of Otitis media chronica	2	1	1	50.0
Sinusitis chronica	3	2	1	66.7
Acute exacerbation of Sinusitis chronica	2	1	1	50.0
Total	15	8	7	53.3

HBK を投与した耳鼻領域の感染症 15 例の総合臨床効果は Table 2 に示したとおり、有効 8 例、無効 7 例で有効率 53.3% であった。

分離菌別の臨床効果を Table 3 に、また、細菌学的効果を Table 4 に示した。*Staphylococcus aureus* が分離された 5 例では、有効 2 例、無効 3 例で有効率 40.0%、*Pseudomonas aeruginosa* の 3 例では、有効 1 例、無効 2 例で有効率 33.3%、*Streptococcus pneumoniae*,

*Haemophilus influenzae* の各 1 例は有効、*Klebsiella pneumoniae* の 1 例は無効であった。なお、8 例から分離した細菌 10 株で細菌学的効果を検討し得たが、3 株が消失、3 株が菌交代、4 株が不変で菌消失率は 60.0% であった。本剤投与後も不変であった分離菌株およびその HBK に対する MIC は、*Staphylococcus aureus* 1 株 (MIC: 0.78  $\mu\text{g/ml}$ )、*Klebsiella pneumoniae* 1 株 (1.56  $\mu\text{g/ml}$ )、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株 (いずれも 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

### III. 副作用

全例に自他覚的な副作用は認められず、薬剤投与前後に行なわれた一般血液検査、血液生化学的検査などで本剤によると思われる異常は Table 5 に示したごとく認められなかった。

### IV. 考察

中耳炎、副鼻腔炎などの耳鼻感染症は、各種抗生物質の開発の歴史に合わせ、原因菌も変遷を見せている。すなわち、抗生物質開発の初期には、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* などが原因菌の主流を占

Table 3 Clinical effects of HBK classified by isolated bacteria

Type of isolation	Bacteria	No. of cases	Clinical effect		Efficacy rate (%)
			Good	Poor	
Single	<i>S. aureus</i>	4	2	2	50.0
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1		100
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0
	<i>E. lentum</i>	1		1	0
	<i>C. albicans</i>	2	2		100
Mix	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1	0
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		1	0
	<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1		100
	<i>S. pyogenes</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1		100

Table 4 Bacteriological effects of HBK

Bacteria	No. of isolated cases	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Unchanged	Replaced	
<i>S. aureus</i>	2	1	1*		50.0
<i>S. epidermidis</i>	1			1	100
<i>S. pyogenes</i>	1			1	100
<i>H. influenzae</i>	1			1	100
<i>E. coli</i>	2	2			100
<i>K. pneumoniae</i>	1		1		0
<i>P. aeruginosa</i>	2		2		0
Total	10	3	4	3	60.0

\* the MIC ( $10^8$  cells/ml) of HBK was 0.78, but that of DKB was  $>100$ .

Table 5 Laboratory findings before and after HBK administration

Case No.	RBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\text{mm}^3$ )		Platelets ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AI-P (KIU)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	445	453	12.2	12.4	37.9	38.5	6300	5200	30.4	39.2	16	21	4	19	4.8	4.6	7	6	0.7	0.6
2	499	472	17.1	16.1	53.0	48.9	6300	8700			34	34	32	18	8.9	13.4	11	14	0.9	1.1
4	466	436	13.6	12.6	41.3	39.4	8500	7300	27.2	25.3	13	19	6	9	7.3	6.0	17	19	0.7	0.7
5	490	482	14.7	14.5	44.7	44.5	4100	4200			21	18	19	13	7.0	6.5	23	15	1.3	1.2
6	372	353	12.0	11.6	37.0	35.1	6100	4600			14	11	6	9	2.7	2.6	11	13	0.8	0.8
7	491	506	14.0	14.6	43.7	44.8	5100	6400	19.5	19.5	17	16	10	8	9.1	9.8	23	18	1.1	1.1
8	459	469	14.1	14.2	43.8	44.6	6900	6400	24.0	22.7	11	16	5	6	11.1	9.8	10	12	0.8	0.7
9	493	432	14.7	12.9	46.2	40.3	6500	6100			21	21	25	15	7.9	5.4	16	12	1.0	0.9
10	436	419	13.3	12.8	40.5	38.8	5900	3700	19.5		24	19	12	7	8.2	7.4	18	20	1.1	0.9
11	555	426	15.8	12.6	51.3	38.8	7900	6800			17	24	26	32	9.7	6.7	17	15	1.2	1.2
12	477	398	15.0	13.0	45.0	37.0	5500	7800	14.5	13.4	15	26	7	9	6.3	4.9	23	18	1.3	1.1
13	470	397	15.2	13.2	47.2	39.3	9700	10900	32.3	26.1	17	17	10	7	7.0	5.1	14	13	1.1	1.1
14	494	401	15.6	12.5	47.1	37.0	5900	7700	23.0	29.0	9	20	4	8	4.3	3.5	15	14	1.0	1.0
15	456	401	13.7	12.2	42.2	37.5	4600	6000	17.3	14.5	18	16	11	10	12.4	11.6	21	15	1.0	0.9

B : before A : after

めたが、ABPC や CEZ など各種細菌、特にグラム陽性菌に強い殺菌効果を示す抗生物質の開発に合わせ、弱毒菌と言われる *Pseudomonas aeruginosa* や *Proteus* などのグラム陰性菌による感染頻度が高くなった。しかし最近、第3世代と言われるセフェム系抗生物質の開発により、グラム陰性菌に強い抗菌活性をもつという特徴を反映してか、再び *Staphylococcus aureus* の分離頻度が高くなるとともに、抗生物質の使用度に比例して *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* などの各種抗生物質耐性菌が目されるようになった。

一方、中耳炎、副鼻腔炎の発生部位は形態学的に構造が複雑なため抗生物質の有効濃度の維持が難しく、外科的治療を加えずに完治へ導くことがなかなかできないため、症状が慢性化することが多くなっている。これらを念頭におき、抗生物質の *in vitro*, *in vivo* 抗菌活性、体内動態、安全性などを勘案し薬剤を選択する必要がある。

今回、我々は新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質 HBK の提供を受け、耳鼻感染症に使用する機会を得た。その結果、慢性化膿性中耳炎8例では、有効4例、無効4例の有効率 50.0%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症2例では、有効1例、無効1例の有効率 50.0% であった。また、慢性化膿性副鼻腔炎3例では、有効2例、無効1例で有効率 66.7%、慢性化膿性副鼻腔炎急性増悪症2例では、有効1例、無効1例の有効率 50.0% であった。慢性耳鼻感染症に対する SISO<sup>4)</sup> や ASTM<sup>5)</sup> の臨床成績に匹敵する有効性が認められ、本剤の耳鼻感染症に対する有用性が期待できる。一方、これら耳鼻感染症より分離された主な細菌に対する HBK の MIC は、*Staphylococcus aureus* で 0.2~1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Streptococcus pneumoniae* で 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Escherichia coli* で 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Klebsiella pneumoniae* で 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Haemophilus influenzae* で 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Pseudomonas aeruginosa* で 0.78~1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と、*Streptococcus pneumoniae* を除き強い抗菌活性を認めているにもかかわらず、*Staphylococcus aureus* 感染症に対し有効率 40.0%、*Pseudomonas aeruginosa* 感染症に対し有効率 33.3%、*Klebsiella pneumoniae* 感染症には無効と、*Haemophilus influenzae* 感染症を除き、MIC と臨床効果の間に相関性が認められなかった。この点については、大半が術前の症例であり、投与期間が比較的短かった症例が多かったことも一因かと考える。また、本剤の細菌学的効果を検討し得た分離菌 10 株の本剤投与による菌消失率は 60.0% であったが、不変であった分離菌に対する HBK の MIC は、*Staphylococcus aureus* で 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* で

1. 56  $\mu\text{g/ml}$  と HBK 耐性株はなく、MIC と細菌学的効果の間にも相関性が認められなかった。この点については、対象疾患発生部位の形態学的複雑性から本剤の筋肉内投与による低い移行によることも考えられ、今後、局所投与の併用、静注法などの投与経路、あるいは投与量の検討など、組織内濃度を高め、治療効果を高める工夫が必要と考えられる。

自覚的副作用は全例に認められず、かつ、本剤によると思われる臨床検査値異常の発現はなかった。また DKB と同等かやや弱い腎毒性や、AMK に比し弱い聴器毒性<sup>2)</sup>が懸念されたが、今回の検討ではこれらの異常は全く認められなかった。しかしながら治療に際しては十分な観察のもとで慎重に使用する必要がある。

以上より、HBK は耳鼻領域の感染症に対し有用性が期待できるが、更に症例を重ね、客観的な評価により本剤の有用性を確認することが必要と考えた。

## 文 献

- 1) 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. Antibiot.* 26 (7): 412~415, 1973
- 2) HBK 概要, 明治製菓(株)編, 1982
- 3) 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 II。HBK, 佐賀, 1983
- 4) 三辺武右衛門, 村上温子, 小林恵子, 徐慶一郎, 船福盛栄: 耳鼻咽喉科領域における Sisomicin の臨床的検討。 *Chemotherapy* 26 (S-3): 303~310, 1978
- 5) 村井兼孝, 馬場駿吉, 和田健二, 波多野努, 木下治二, 丸尾 猛: KW-1070 の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討。 *Chemotherapy* 29 (S-2): 710~719, 1981

## CLINICAL STUDIES ON HBK IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

MASAYOSHI TACHIBANA, WATARU OHSHIMA and OSAMU MIZUKOSHI

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

HBK, a newly developed aminoglycoside, was administered to a total of 15 cases of infections consisting of 8 cases of chronic purulent otitis media, 2 cases of acute exacerbation of chronic purulent otitis media, 3 cases of chronic purulent sinusitis and 2 cases of acute exacerbation of chronic purulent sinusitis.

HBK was administered at 50 to 75 mg per dose twice a day intramuscularly. The treatment was continued for 3 to 7 days.

The clinical results revealed that HBK was good in 4 cases and poor in 4 cases out of 8 cases of chronic purulent otitis media, good in 1 case and poor in 1 case out of 2 cases of acute exacerbation of chronic purulent otitis media, good in 2 cases and poor in 1 case out of 3 cases of chronic purulent sinusitis, and good in 1 case and poor in 1 case out of 2 cases of acute exacerbation of chronic purulent sinusitis, with an overall efficacy rate of 53.3%. On the other hand, the eradication rate for 10 isolates, which were assessable bacteriologically, was 60.0%.

In none of the cases treated, adverse reactions or laboratory abnormalities which could be related to treatment with HBK were observed.