

耳鼻咽喉科感染症に対する HBK の使用経験

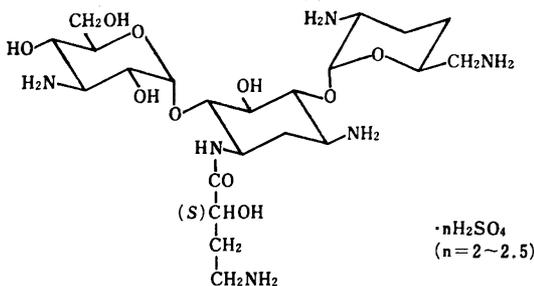
大堀八洲一・古田 茂・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

明治製菓株式会社より新しく開発されたアミノグリコシド系の抗生剤である HBK を、慢性中耳炎、急性および慢性副鼻腔炎、そして急性扁桃炎症例に使用した成績を報告した。また、口蓋扁桃では血中濃度の約 20% の移行率を、鼻茸では約 80%、上顎洞粘膜では 101% と高い組織移行率を示した。臨床使用例 5 例では、有効 4 例、無効 1 例と 80% の有効率を示した。無効 1 例は、慢性中耳炎の症例で他の多くの薬剤にも反応しなかった症例であった。思むべき副作用は認められなかった。

アミノグリコシド系の抗生剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、しかもその抗菌作用は殺菌的である。このため、極めて「切れ味」のよい抗生剤として広く使用されているが、耳鼻咽喉科領域においても例外ではない。しかしながら、しばしば Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB) 等の耐性菌が出現し、特にこれらに耐性の緑膿菌感染の場合、治療に難渋することが稀ではない。今回、明治製菓株式会社より新しく開発された HBK は先に梅澤博士らによって合成された DKB の誘導体で、Fig. 1 のような化学構造を有し、これら耐性菌の一部に有効であることがすでに報告されている¹⁾。一方、アミノグリコシド系抗生剤に共通の副作用である腎毒性、聴器毒性は、HBK の場合 DKB のそれよりもさらに弱いかほぼ同等であることがわかっている²⁾。今回我々は本剤の耳鼻咽喉科領域感染症における有用性を検討する目的で若干の臨床的、基礎的検討を行なったので報告する。

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-hydroxybutyl)-2-deoxy-D-streptomycin sulfate

I. 組織移行濃度

1. 対象と方法

対象は昭和 58 年 4 月から 5 月の間に、手術目的で鹿児島大学病院耳鼻咽喉科に入院した慢性扁桃炎の患者 8 例、慢性副鼻腔炎の患者 5 例である。これらの患者に対して術前 HBK 75 mg を筋注投与した後、術中に組織を摘出し冷凍保存した。同時に採血を行ない血清を分離保存した。摘出した組織は口蓋扁桃 8 例、鼻茸 4 例、上顎洞粘膜 1 例である。測定は標本を解凍した後、薄層カップ法にて行なった。試験菌は *B. subtilis* ATCC 6633、検定培地は Mycin Assay Agar を使用して、生物学的検定法で活性を測定した。

2. 成績

Table 1 はそれらの成績の一覧である。組織の摘出時間は 75 mg 筋注投与より 40 分から 110 分で、血中濃度が比較的高値を示す時間となっている。血中濃度は 3.05 μ g/ml より 5.20 μ g/ml であった。この値は、DKB 2 mg/kg を筋注し 1 時間後に測定した三辺らの報告約 6.5 μ g/ml と比較するとやや低い。しかし、組織内濃度は口蓋扁桃では 0.40 μ g/g から 3.52 μ g/g で、DKB 2 mg/kg 筋注による三辺らの報告約 0.6 μ g/g に比しかなり高い値を示した³⁾。血中濃度に対する組織濃度すなわち薬剤の移行率は 4 例について行ない得たが、その値は 16% より 33% であった。上記の DKB での移行率を計算すると約 9.2% であるので HBK の口蓋扁桃への移行率は DKB に比しはるかに高いと言える。鼻茸では 4 例であるが、2.79 μ g/g から 5.94 μ g/g と高い濃度を示し、組織移行率は症例 9 と 10 でそれぞれ 102%、66% と非常に良い値を示した。上顎洞粘膜は 1 例ではあるが、組織内濃度 3.09 μ g/g で、組織移行率は 101% と血清より高い値を示した。鼻茸と上顎洞粘膜は他の抗生剤でも良い組織移行を示すが、病巣の状態によっては、このように 100% を越えることも有り得ると考

Table 1 Tissue concentration of HBK

(I.M.)

Case No.	Diagnosis	Organ	Dose (mg)	Time after injection (min)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue/serum (%)
1	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	55	0.60	3.26	18
2	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	60	0.80	4.11	19
3	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	60	0.40		
4	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	65	0.60	3.66	16
5	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	70	1.70	5.20	33
6	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	75	0.68		
7	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	80	3.52		
8	Chronic tonsillitis	Tonsilla palatina	75	85	1.75		
9	Chronic paranasal sinusitis	Nasal polyp	75	40	3.10	3.05	102
10	Chronic paranasal sinusitis	Nasal polyp	75	50	2.79	4.25	66
11	Chronic paranasal sinusitis	Nasal polyp	75	95	5.94		
12	Chronic paranasal sinusitis	Nasal polyp	75	110	3.69		
13	Chronic paranasal sinusitis	Mucous membrane of maxillary sinus	75	85	3.09	3.05	101

えられる。

II. 臨床成績

対象症例は昭和 57 年 6 月から昭和 57 年 8 月までに鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科を訪れた 23 歳より 33 歳までの男子 3 例、女子 2 例の計 5 例である。その疾患別内訳は慢性中耳炎 2 例、うち 1 例は急性増悪、急性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 1 例、急性扁桃炎 1 例である。これらの症例に 1 回 50 mg ないし 75 mg を 1 日 2 回筋注投与した。投与日数は 4 日から 5.5 日であった。細菌学的検査は耳漏、鼻汁および扁桃陰窩より採取した検体で行なった。効果判定は、自覚症状と他覚症状により、著効、有効、無効の 3 段階で行なった。成績の一覧は Table 2 に示す通りである。有効 4 例、無効 1 例で、全体の有効率は 80% であった。症例 1 は慢性中耳炎の症例で無効であったが、他の多くの薬剤に対しても反応しなかった症例で、本剤でも耳漏の量が減少せず無効と判定した。この症例での検出菌は *P. mirabilis*, *S. aureus* であり、これら 2 菌株に対し、HBK は良好な抗菌力を示した。慢性中耳炎では一般に有効率が低く、局所の不可逆性変化があり薬剤が十分に移行しない等、局所における何らかの治癒機転の阻害因子が関与するものと思われる。なお、この症例での検出菌 *S. aureus* に対する MIC は GM 100 $\mu\text{g/ml}$, DKB 100 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、HBK では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。このことは

GM, DKB の耐性菌に対し本剤が有用であることを証明しており、臨床的には無効であったが、理論上の薬効の点では興味深く思われた。また、菌数は投与前 *P. mirabilis* (卅), *S. aureus* (卅) であったものが 5.5 日後の投与終了時点ではいずれも (+) となっており、投与を継続していれば、治癒していた可能性もあると考えられる。症例 2 から 4 は、菌が検出されなかったり、常在菌が検出されている例もあるが、いずれも臨床的には症状が軽快しており有効と判定した。副作用は全例において発現をみなかった。また、臨床検査値の異常も証明されなかった。

III. 考 按

近年、細菌感染症に対する新しい抗生物質が次々と開発されている。一方、日常臨床においては必ずと言っていいほどこれらの耐性菌が出現して、治療に難渋することが少なくない。

梅澤博士らは、このような耐性菌発生の機序に関する研究から、Kanamycin B より DKB を誘導合成し、現在では耐性菌あるいは緑膿菌に有効な抗生剤として臨床的に広く使用されている。しかし、今回の検討でもみられたように DKB にも耐性の菌が出現しており、これら耐性菌に対して有効な抗生剤の出現が期待されていた。

今回、我々はこのような新しいアミノグリコシド系の抗生剤である HBK を耳鼻咽喉科領域での感染症に使用

Table 2 Clinical effects of HBK in otorhinolaryngological infections

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose	Duration (days)	Organism				Clinical effect	Side effect
							Before medication	MIC	After medication	MIC		
1	M. O.	♂	33	Chronic purulent otitis media	50mg×2	5.5	<i>P. mirabilis</i> (H) <i>S. aureus</i> (H)	0.78 1.56	<i>P. mirabilis</i> (+) <i>S. aureus</i> (+)	0.78 1.56	Poor	(-)
2	H. T.	♂	33	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	50mg×2	5.0	<i>P. mirabilis</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	1.56 >100			Good	(-)
3	N. T.	♀	27	Acute paranasal sinusitis	75mg×2	5.5	<i>S. pneumoniae</i> (H)	100			Good	(-)
4	T. O.	♂	27	Chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	50mg×2	5.0	Not detected		Not detected		Good	(-)
5	M. M.	♀	23	Acute tonsillitis	75mg×2	4.0	<i>S. salivarius</i> (+)	12.5			Good	(-)

して、組織移行率と臨床例について検討した結果、口蓋扁桃での組織移行率約 20%、鼻茸のそれでは約 80%、上顎洞粘膜では 1 例ではあるが 101% という良好な成績が得られた。これらの値は前述したように DKB の組織移行率より遙かに良い。

一方、扁桃に関する松本らの報告によると、ペニシリン系およびセフェム系の抗生剤の扁桃内組織移行率は、ABPC 9.8%、CEC 10.7%、CMX 14.0% と 10~15% という結果が得られている³⁾。これらの値と比較しても HBK の扁桃組織移行率は同等以上であり、治療効果の面で HBK は臨床的にも大いに期待される薬剤であると考えられる。

臨床使用例は 5 例と少ないながら有効率は 80% を示した。無効の 1 例は、MINO、PPA、等の多くの薬剤が無効であった慢性中耳炎の例で、GM、DKB に耐性の細菌が検出されたが、HBK には感受性を示していた。菌数の上でも投与終了時点では減少を示しており、臨床的には無効の判定を下したが、投与を継続していればあるいは治癒した可能性も否定出来ない。

以上のように、HBK は耳鼻咽喉科領域での組織移行がすぐれた新しいアミノグリコシド系の抗生剤として、他の抗生物質に対する耐性菌感染症も含めて、臨床上大いに期待される薬剤と考えられた。

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. Antibiotics* 26: 412~415, 1973
- 2) 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, 1983
- 3) 大橋好正, 他: 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*: 278~283, 1984
- 4) 三辺武右衛門, 他: Dideoxykanamycin B による耳鼻咽喉科感染症の臨床的検討. *Chemotherapy* 22: 986~991, 1974.
- 5) 松本和彦, 他: ペニシリン系およびセフェム系抗生物質の扁桃内移行に関する研究. *耳鼻咽喉科* 55: 1039~1043, 1983

EFFICACY OF HBK ON THE INFECTIOUS DISEASES IN THE OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

YASUICHI OHORI, SHIGERU FURUTA and MASARU OHYAMA

Department of Otolaryngology, Kagoshima University, Faculty of Medicine

Fundamental and clinical studies of HBK on the infectious disease in otolaryngological field were carried out and the following results were obtained.

1. The tissue concentration of HBK in palatine tonsil, nasal polyp and sinus mucosa at about 40~110 minutes after intramuscular injection of the drug in a dose of 75 mg were the value approximately, 20%, 80% and 101% for the serum level, respectively. These data show much better than those of the other antibiotics which have been, previously reported.

2. Clinical trial of the drug were performed in two patients with chronic purulent otitis media, one with acute sinusitis, one with chronic sinusitis and one with acute tonsillitis in a daily dose of 100~150 mg for 4 to 5.5 days. Clinical response was good in 4 and poor in only one of them. No side effect was noticed in all of them.