

CLINICAL EVALUATION OF DIBEKACIN SULFATE (PANIMYCIN, DKB) IN PARANASAL SINUSITIS

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Chief Murakami Yasushi)

Kenji Toyoda, Hiroshi Takenaka, Ryo Kawata, Masahiko Shindo,
Mariko Shida and Yasuyuki Nishiyama

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Second Red Cross Hospital
Wataru Oshima, Fumikazu Mizukoshi, Tomio Terazono, Akira Mogami,
Atsuko Omori, Mariko Matsumoto and Kazuharu Okawa

Department of Otorhinolaryngology, Health Insurance, Kuramaguchi Hospital
Hideki Matsuoka and Kotaro Azagami

Meiji College of Oriental Medicine
Osamu Mizukoshi

Clinical evaluation of DKB was performed in 25 patients with paranasal sinusitis and concentration of DKB in serum and mucosa were determined. The following results were obtained.

- 1) The clinical effectiveness rate by doctors incharge was 64.0%, and 60.0% by the standardized method.
- 2) The improvement rate of X-ray findings was 59.1%.
- 3) The elimination rate of isolated organisms was 60.0%.

- 4) 100mg of DKB was administered intramuscularly, and after 1 hr mean concentration was $4.76 \mu\text{g/ml}$ in serum, $3.96 \mu\text{g/g}$ in maxillary sinus mucosa, $1.06 \mu\text{g/ml}$ in discharge retained in the maxillary sinus.

- 5) No side effects were observed in any of the cases. From the above results it was considered that DKB was a highly useful antibiotic for the treatment for paranasal sinusitis.

慢性副鼻腔炎の硫酸ジベカシン (DKB)

による治療経験

豊田 健司 竹中 洋 河田 了 進藤 昌彦
志多 真理子 西山 康之

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室
(主任:村上 泰 教授)

大島 渉 水越 文和 寺園 富朗 最上 朗
大森 敦子 松本 真吏子 大川 和春

京都第二赤十字病院耳鼻咽喉科

松岡 秀樹 阿座上 光太郎

健康保険鞍馬口病院耳鼻咽喉科

水越 治

明治鍼灸大学

緒 言

硫酸ジベカシン（パニマイシン，以下DKBと略）は，*Staphylococcus aureus*，*Klebsiella Pneumoniae*，*Proteus sp.*，*Escherichia coli*，*Pseudomonas aeruginosa* などに対し強い殺菌作用を示すアミノ配糖体系抗生物質である。本剤はすでに各科領域の感染症に筋注，点滴静注で使用され，高い評価を得ている薬剤であり，耳鼻咽喉科領域では中耳炎，扁桃炎に対してその有効性，安全性及び有用性が確認されている。今回我々は慢性副鼻腔炎患者を対象として，本剤の臨床効果並びに血清中濃度及び上顎洞粘膜・上顎洞内貯留液への移行濃度を測定し，臨床的有用性を検討したのでその成績に若干の文献的考察を加えて報告する。

対象及び方法

対象症例は昭和63年2月から9月の間に我々の施設に慢性副鼻腔炎に対する手術目的で入院した両側性の慢性副鼻腔炎患者25症例であり，年齢は15才～64才，性別は男性22例，女性3例である。なお本試験では表1の如く除外症例を定めた。臨床的検討は，第2回目術側上顎洞を本施行の対象とした。投与方法は第1回目手術の後，DKB50mg（力価）を1日2回，点滴静注した。投与期間は原則として7日間とし，臨床的評価を終了した後，本剤100mg（力価）を筋注し，所定の時間に血清及び手術時検体を採取してDKBの各移行濃度を測定した。

臨床効果は自覚症状（鼻漏，後鼻漏，鼻閉，頭痛・頭重，鼻内悪臭感，鼻粘膜発赤，鼻粘膜浮腫・腫脹，鼻汁量，鼻汁性状，後鼻漏）の推移により主治医が「著明改善」，「改善」，「やや改善」，「不変」の4段階で判定したが，併せて評価の客観性を得るため表2に示す基準により「著明改善」，「改善」，「軽度改善」，「不変」の4段階で統一判定を行った。X線所見判定は副鼻腔単純レ線を投与前と投与終了日すなわち2回目手術前日にとり表3に示す測定基準により「著明改善」，「改善」，「軽度改善」，「不変」の4段階で判定を行った。

細菌学的検討は，DKB投与前に対象上顎洞に穿刺を行い，またDKB投与後として2回目手術時に上顎洞内容液を採取して行った。

表1 除外症例

- | |
|--|
| <p>(1) 薬剤アレルギーまたはその既往歴のある症例。</p> <p>(2) 大きなポリープを有する症例，あるいはポリープ様変化の高度な症例。</p> <p>(3) 上顎洞・篩骨洞根本手術を受けた症例，ただし鼻内小手術例はこの限りではない。</p> <p>(4) 本試験開始前の抗菌剤，ステロイド剤等の投与により症状が既に改善しつつある症例。</p> <p>(5) 重篤な基礎疾患，合併症を有する症例。</p> <p>(6) 重症な肝又は腎機能障害を有する症例。</p> <p>(7) 妊娠および授乳中の婦人。</p> <p>(8) その他，主治医が対象として不適当と判断した症例。</p> |
|--|

表2 統一効果判定基準

自他覚症状・他覚症状別の改善度を下記の4段階で判定し、それを組合せ、下図により改善を判定する。

著明改善：有症状項目の2/3以上が消失し、他の項目が全て改善を示したもの。

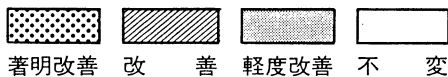
改善：有症状項目の2/3以上が消失または改善し、かつ上記の著明改善の規定に合わないもの。ただし、有症状項目が1項目の場合は、2段階以上改善したものとす。

軽度改善：有症状項目の2/3未満が消失または改善したもの。

不変：すべての項目において、消失、改善を認めなかったもの。

自・他覚症状判定

自覚 他覚	著明 改善	改善	軽度 改善	不変
著明 改善				
改善				
軽度 改善				
不変				



<付 則>

1) 各項目毎に次の4段階に判定する。

消失：3→0 2→0 1→0

改善：3→1 3→2 2→1

不変：3→3 2→2 1→1

悪化：2→3 1→2 1→3

0→1 0→2 0→3

2) 有症状項目のうち1項目でも悪化している場合は「不変」とする。

3) 「著明改善」と判定された症例であっても、鼻漏が消失しない症例は「改善」とする。

表3 X線所見判定基準

(a) 有陰影洞が1つの場合

著明改善：有陰影洞が「明らかに改善」したもの。

改善：有陰影洞が2段階「改善」したもの。

軽度改善：有陰影洞が1段階「改善」したもの。

不変：有陰影洞の「改善」が認められないもの。

(b) 有陰影洞が2つの場合

著明改善：有陰影洞のいずれもが「明らかに改善」するか、あるいは一方が「明らかに改善」し、かつ他の洞が「改善したもの」。

改善：有陰影洞のいずれもが「改善」したもの。

軽度改善：有陰影洞の一方だけが「明らかに改善」または「改善」し、他方は「不変」のもの。

不変：いずれの洞においても「改善」が認められないもの。

<付 則>

1) X線所見の改善度。

明らかに改善：3→0 2→0 1→0

改善：3→1 3→2 2→1

不変：3→3 2→2 1→1

悪化：2→3 1→2 1→3

0→1 0→2 0→3

2) 有陰影洞のうち1つでも悪化している場合は不変とする。

得られた上顎洞穿刺液を TCS ポーターに接種して、東京総合臨床検査センター研究部に送付し、菌の培養、分離同定、MIC（最小発育阻止濃度）の測定を依頼した。DKB 投与前後の分離菌の推移により表4の基準に従い「陰性化」、「菌交代」、「不変」、「不明」の4段階で判定した。

有用性は臨床効果、安全性を総合的に勘案し、主治医が「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「どちらともいえない」、「有用性なし」の5段階で評価した。

表4 細菌学的効果判定基準

陰性化：鼻汁の消失または鼻汁中の分離菌が消失したもの。
菌交代：交代菌が起炎性を有すると考えられるもの。
不変：鼻汁中の分離菌が消失しないもの。
不明：種々の理由により細菌学的効果判定ができなかったもの。

成績

1) 自他覚症状からみた臨床効果

DKBの症例一覧表を表5に示した。投与期間は7～9日間にわたったが、7日間の投与が大半を占めた。本剤の主治医判定による改善率は64.0% (16/25), 統一基準による判定では60.0% (15/25) といずれも優れた改善率を示した。X線所見判定では59.1% (13/25) の改善率を示し、自他覚症状の推移と良好な相関が認められた (表6)。

表6 臨床評価成績

1) 主治医による臨床効果判定

症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	判定不能	改善率 (%)
25	3	13	8	1	8	64.0

2) 自・他覚症状判定(統一判定)

症例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	判定不能	改善率 (%)
25	3	12	7	3	0	60.0

3) X線所見判定(統一判定)

症例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	判定不能	改善率 (%)
25	1	12	1	8	3	59.1

2) 分離菌と細菌学的効果

本剤の細菌学的効果を表7に示した。分離菌は単独感染例24例中 Coagulase negative *Staphylococcus* sp. (CNS) が8例で最も多く、

表5 DKB症例一覧表 (1)

投与前分離菌 (MIC)	投与後分離菌 (MIC)	CNS (0.1)	陰性化	
			陰	性
統一判定	細菌学的効果		陰	性
	X線所見判定		改	善
	自他覚症状判定		改	善
臨床検査値異常			な	し
主治医判定	有用性		有	用
	副作用		な	し
	臨床効果		改	善
X線所見	左篩骨洞	2	2	1
	右篩骨洞	2	2	1
	左上顎洞	2	2	2
	右上顎洞	2	2	1
他覚症状	後鼻漏	2	2	2
	鼻汁性状	2	2	1
	鼻汁量	2	2	1
	鼻粘膜浮腫・腫脹	3	3	2
自覚症状	鼻粘膜発赤	3	3	2
	鼻内悪臭感	1	1	0
	頭痛・頭重	1	1	0
	鼻閉	3	3	2
自覚症状	後鼻漏	2	2	1
	鼻漏	3	3	1
症状・所見		0日	7日	
前治療			な	し
アレルギー既往歴			な	し
基礎疾患・合併症			な	し
重症症度			中	等
罹患側			両側	(右)
用法・用量	投与回数	2	2	回
	投与量 (1日)	100	100	mg
	投与経路	点	点	滴
	投与期間	7	7	日
病型			上顎洞・篩骨洞	
診断名			慢性副鼻腔炎	
診療区分			入院	
患者・姓・年齢			辻○卓○	男・53
症例 No			1	

表5 DKB 症 例 一 覧 表 (2)

症 例 No	患 者 名 ・ 性 ・ 年 齡	診 療 区 分	診 断 名	病 型	用法・用量				罹 患 側	重 症 度	基 礎 疾 患 ・ 合 併 症	アレルギー既往歴	前 化 療	症 状 ・ 所 見	自 覚 症 状							他 覚 症 状				X線所見				主治医判定			統一判定			投与前分離菌 (MIC)	投与後分離菌 (MIC)											
					投与期間	投与経路	投与量(1日)	投与回数							鼻漏	後鼻漏	鼻閉	頭痛・頭重	鼻内悪臭感	鼻粘膜発赤	鼻粘膜浮腫・腫脹	鼻汁量	鼻汁性状	後鼻漏	右上顎洞	左上顎洞	右篩骨洞	左篩骨洞	有用性	副作用	臨床効果	臨床検査値異常	自他覚症状判定	X線所見判定	細菌学的効果													
2	沼○ 晃 ・ 男 ・ 33	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日 間	点 滴	100 mg	2 回	両 側 (左)	重 症	な し	な し	な し	0日	鼻漏	3	後鼻漏	2	鼻閉	3	頭痛・頭重	2	鼻内悪臭感	2	鼻粘膜発赤	3	鼻粘膜浮腫・腫脹	3	鼻汁量	3	鼻汁性状	2	後鼻漏	2	右上顎洞	2	左上顎洞	3	右篩骨洞	3	左篩骨洞	有用性	なし	改 善	改 善	陰 性	陰 性	CNS (0.1)
3	小○ 良○ ・ 男 ・ 17	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日 間	点 滴	100 mg	2 回	両 側 (左)	中 等 症	な し	な し	な し	0日	鼻漏	2	後鼻漏	1	鼻閉	2	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	3	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	2	右上顎洞	2	左上顎洞	2	右篩骨洞	2	左篩骨洞	有用性	なし	改 善	改 善	陰 性	陰 性	
4	堀○ 清○ ・ 男 ・ 64	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日 間	点 滴	100 mg	2 回	両 側 (左)	中 等 症	な し	な し	な し	0日	鼻漏	2	後鼻漏	2	鼻閉	2	頭痛・頭重	2	鼻内悪臭感	3	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	3	右上顎洞	2	左上顎洞	3	右篩骨洞	2	左篩骨洞	極めて有用	なし	改 善	改 善	陰 性	陰 性	E. aerogenes (3.13)
5	宮○ 英○ ・ 男 ・ 23	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日 間	点 滴	100 mg	2 回	両 側 (左)	軽 症	な し	な し	な し	0日	鼻漏	2	後鼻漏	2	鼻閉	2	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	1	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	2	右上顎洞	2	左上顎洞	2	右篩骨洞	2	左篩骨洞	極めて有用	なし	改 善	改 善	陰 性	陰 性	A. calcoaceticus (0.78)

表5 DKB症例一覽表 (4)

症例No	患者名 ・性・年齢	診療区分	診断名	病型	用法・用量				罹患側	重症度	基礎疾患・合併症	アレルギー既往歴	前療 ・ アレルギ	症状・所見	自覚症状							他覚症状				X線所見			主治医判定			臨床検査値異常			統一判定			投与前分離菌 (MIC)		投与後分離菌 (MIC)																						
					投与期間	投与経路	投与量(1日)	投与回数							鼻漏	後鼻漏	鼻閉	頭痛・頭重	鼻内悪臭感	鼻粘膜発赤	鼻粘膜浮腫・腫脹	鼻汁量	鼻汁性状	後鼻漏	右上顎洞	左上顎洞	右篩骨洞	左篩骨洞	有用性	副作用	臨床効果	有	自他覚症状判定	X線所見判定	細菌学的効果	陰性	陰性	陰性	陰性	未実施	未実施	未実施	不	不	不	不	不	不	不	不												
10	浅○ 謙○ ・男・27	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞	7日間	点滴	100mg	2回	両側(右)	中等症	なし	なし	なし	0日	鼻漏	2	後鼻漏	2	鼻閉	2	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	1	右上顎洞	2	左上顎洞	2	右篩骨洞	2	左篩骨洞	2	有用性	有	副作用	なし	臨床効果	改善	未実施	著明改善	不明	陰性	陰性	CNS (>100)	CNS (>100)							
11	沢○ 国○ ・男・38	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞	7日間	点滴	100mg	2回	両側(左)	軽症	なし	なし	なし	0日	鼻漏	2	後鼻漏	1	鼻閉	2	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	2	鼻汁性状	1	後鼻漏	1	右上顎洞	1	左上顎洞	2	右篩骨洞	1	左篩骨洞	1	有用性	有	副作用	なし	臨床効果	改善	未実施	改善	不明	陰性	陰性	E. lentum (>100)	E. lentum (>100)							
12	馬○ 悠○ ・男・33	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞	7日間	点滴	100mg	2回	両側(右)	軽症	なし	なし	なし	0日	鼻漏	1	後鼻漏	2	鼻閉	2	頭痛・頭重	0	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	2	右上顎洞	2	左上顎洞	1	右篩骨洞	1	左篩骨洞	1	有用性	有	副作用	なし	臨床効果	改善	未実施	改善	不明	不	不	未実施	未実施	未実施	著明改善	不明	陰性	陰性	未実施	未実施
13	市○ 博○ ・男・15	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8日間	点滴	100mg	2回	両側(右)	重症	なし	なし	なし	0日	鼻漏	3	後鼻漏	1	鼻閉	2	頭痛・頭重	0	鼻内悪臭感	1	鼻粘膜発赤	3	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁量	3	鼻汁性状	1	後鼻漏	3	右上顎洞	3	左上顎洞	3	右篩骨洞	3	左篩骨洞	3	有用性	有	副作用	なし	臨床効果	改善	未実施	改善	不明	陰性	陰性	S. intermedius (>50)	S. aureus (>100) S. pneumoniae (>100)							

表5 DKB 症例一覽表 (5)

症例 No	患者名 ・性・年	診療区分	診断名	病型	用法・用量				罹患側	重症度	基礎疾患・合併症	アレルギー既往歴	前治療	症状・所見	自覚症状								他覚症状				X線所見				主治医判定			統一判定			投与前分離菌 (MIC)	投与後分離菌 (MIC)																
					投与期間	投与経路	投与量(1日)	投与回数							鼻漏	鼻閉	頭痛・頭重	鼻内悪臭感	鼻粘膜発赤	鼻粘膜浮腫・腫脹	鼻汁性状	後鼻漏	右上顎洞	左上顎洞	右側上顎洞	左側上顎洞	臨床効果	副作用	有用性	臨床検査値異常	自他覚症状判定	X線所見判定	細菌学的効果																					
14	沢○ 弥○ ・男・59	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日	点	100	2	両側(左)	重症	糖尿病	なし	なし	0日	鼻漏	3	鼻閉	3	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	1	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	1	右上顎洞	3	左上顎洞	3	右側上顎洞	2	左側上顎洞	2	臨床効果	やや有用	副作用	なし	有用性	やや有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	不変	X線所見判定	不変	細菌学的効果	菌交代	CNS (0.39)	
															鼻漏	2	鼻閉	2	頭痛・頭重	2	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	1	右上顎洞	2	左上顎洞	2	右側上顎洞	1	左側上顎洞	1	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	軽度改善	X線所見判定	不変	細菌学的効果	菌交代	S. pneumoniae (12.5)	
15	川○ 恵○ ・女・40	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8日	点	100	2	両側(左)	中等	なし	なし	7日	鼻漏	2	鼻閉	1	頭痛・頭重	2	鼻内悪臭感	2	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	3	鼻汁性状	2	後鼻漏	1	右上顎洞	3	左上顎洞	3	右側上顎洞	3	左側上顎洞	3	臨床効果	やや有用	副作用	なし	有用性	やや有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	軽度改善	X線所見判定	不変	細菌学的効果	菌交代	Corynebacterium (0.1)		
														鼻漏	1	鼻閉	1	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	1	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	0	右上顎洞	2	左上顎洞	2	右側上顎洞	2	左側上顎洞	2	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	軽度改善	X線所見判定	不変	細菌学的効果	菌交代	H. influenzae (3.13)		
16	下○ 利○ ・男・39	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8日	点	100	2	両側(左)	中等	なし	なし	7日	鼻漏	1	鼻閉	0	頭痛・頭重	0	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	0	右上顎洞	1	左上顎洞	2	右側上顎洞	0	左側上顎洞	0	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	軽度改善	X線所見判定	不変	細菌学的効果	陰性	CNS (0.2)		
														鼻漏	0	鼻閉	2	頭痛・頭重	2	鼻内悪臭感	2	鼻粘膜発赤	2	鼻粘膜浮腫・腫脹	2	鼻汁性状	2	後鼻漏	0	右上顎洞	1	左上顎洞	1	右側上顎洞	1	左側上顎洞	1	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	軽度改善	X線所見判定	不変	細菌学的効果	陰性	C. diversus (1.55)		
17	佐○ 裕○ ・男・19	入院	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	7日	点	100	2	両側(左)	軽症	なし	なし	7日	鼻漏	1	鼻閉	1	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	0	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	0	右上顎洞	1	左上顎洞	1	右側上顎洞	1	左側上顎洞	2	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	改善	X線所見判定	軽度改善	細菌学的効果	陰性			
														鼻漏	0	鼻閉	1	頭痛・頭重	1	鼻内悪臭感	1	鼻粘膜発赤	1	鼻粘膜浮腫・腫脹	1	鼻汁性状	1	後鼻漏	0	右上顎洞	1	左上顎洞	1	右側上顎洞	1	左側上顎洞	1	臨床効果	改善	副作用	なし	有用性	有用	臨床検査値異常	なし	自他覚症状判定	改善	X線所見判定	軽度改善	細菌学的効果	陰性			

表5 DKB 症 例 一 覧 表 (6)

症 例 No	患 者 名	診 断 名	病 型	用 法 ・ 用 量				罹 患 側	重 症 度	基 礎 疾 患 ・ 合 併 症	ア レ ル ギ ー 既 往 歴	前 化 療	症 状 ・ 所 見	自 覚 症 状							X 線 所 見				主 治 医 判 定			統 一 判 定		投 与 前 分 離 菌 (MIC)	投 与 後 分 離 菌 (MIC)																	
				投 与 期 間	投 与 経 路	投 与 量 (1 日)	投 与 回 数							鼻 漏	鼻 閉	鼻 痛	頭 痛 ・ 頭 重	鼻 粘 膜 発 赤	鼻 粘 膜 浮 腫 ・ 腫 脹	鼻 汁 性 状	後 鼻 漏	右 上 顎 洞	左 上 顎 洞	右 側 骨 洞	左 側 骨 洞	臨 床 効 果	副 作 用	有 用 性	臨 床 検 査 値 異 常			自 他 算 症 状 判 定	X 線 所 見 判 定	細 菌 学 的 効 果														
18	佐○ 謙○ 男 28	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8 日 間	点 滴	100 ㎖	2 回	両 側 (右)	軽 症	な し	な し	0 日	鼻 漏	0	鼻 閉	0	頭 痛 ・ 頭 重	0	鼻 粘 膜 発 赤	2	鼻 汁 性 状	2	後 鼻 漏	0	右 上 顎 洞	2	左 上 顎 洞	1	右 側 骨 洞	2	左 側 骨 洞	1	臨 床 効 果	や	副 作 用	な し	有 用 性	や	臨 床 検 査 値 異 常	な し	自 他 算 症 状 判 定	改 善	X 線 所 見 判 定	不 変	細 菌 学 的 効 果	不 変	S. pneumoniae (50)	投 与 後 分 離 菌 (MIC)
19	白○ 範○ 男 18	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8 日 間	点 滴	100 ㎖	2 回	両 側 (右)	重 症	な し	ア レ ル ギ ー	7 日	鼻 漏	2	鼻 閉	2	頭 痛 ・ 頭 重	0	鼻 粘 膜 発 赤	0	鼻 汁 性 状	3	後 鼻 漏	2	右 上 顎 洞	3	左 上 顎 洞	3	右 側 骨 洞	3	左 側 骨 洞	3	臨 床 効 果	や	副 作 用	な し	有 用 性	や	臨 床 検 査 値 異 常	な し	自 他 算 症 状 判 定	軽 度 改 善	X 線 所 見 判 定	改 善	菌 交 代	改 善	S. aureus (0.2)	投 与 前 分 離 菌 (MIC)
20	小○ 義○ 男 41	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	9 日 間	点 滴	100 ㎖	2 回	両 側 (右)	中 等 症	な し	な し	0 日	鼻 漏	2	鼻 閉	2	頭 痛 ・ 頭 重	1	鼻 粘 膜 発 赤	2	鼻 汁 性 状	2	後 鼻 漏	0	右 上 顎 洞	3	左 上 顎 洞	3	右 側 骨 洞	2	左 側 骨 洞	2	臨 床 効 果	や	副 作 用	な し	有 用 性	や	臨 床 検 査 値 異 常	な し	自 他 算 症 状 判 定	改 善	X 線 所 見 判 定	不 変	陰 性	陰 性 化	H. influenzae (3, 13)	投 与 前 分 離 菌 (MIC)
21	森○ 茂○ 女 52	慢性副鼻腔炎	上顎洞・篩骨洞	8 日 間	点 滴	100 ㎖	2 回	両 側 (右)	中 等 症	な し	な し	0 日	鼻 漏	2	鼻 閉	2	頭 痛 ・ 頭 重	0	鼻 粘 膜 発 赤	2	鼻 汁 性 状	3	後 鼻 漏	3	右 上 顎 洞	3	左 上 顎 洞	3	右 側 骨 洞	3	左 側 骨 洞	1	臨 床 効 果	改 善	副 作 用	な し	有 用 性	な し	自 他 算 症 状 判 定	軽 度 改 善	X 線 所 見 判 定	改 善	陰 性 化	陰 性 化	S. salivarius (25)	投 与 後 分 離 菌 (MIC)		

表7 細菌学的効果(統一判定)

症例数	陰性化	菌交代	不変	不明	陰性化率 (%)
25	12	6	2	5	60.0

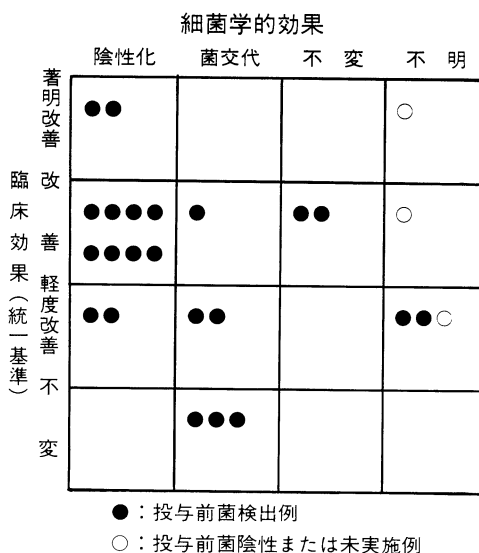
嫌気性菌 (*Eubacterium lentum* 2, *Streptococcus intermedius* 1) も認められた。複数菌感染例は1例みられたが *S. aureus* と *Streptococcus pyogenes* の混合例であった。全症例の陰性化率は60.0% (12/20), 菌交代を含めると90.0% (18/20) と高い除菌率が認められた。単独感染例の菌陰性化率は57.9% (11/19), 菌交代を含めると89.5% (17/19) と高い除菌率を示し, 臨床効果も主治医判定で66.7% (16/24), 統一判定で58.3% (14/24) と優れた改善率が得られた。複数菌感染例1例は主治医判定では「やや改善」であったが, 統一判定によれば「改善」であり, 細菌学的にも菌は消失した症例である(表8)。

表8 分離菌別成績

菌名 (DKB MIC)	例数	主治医臨床判定				改善率 (%)	統一判定				細菌学的効果				陰性化率 (%)			
		著明改善	改善	やや改善	不変		著明改善	改善	やや改善	不変	陰性化	菌交代	不変	不明				
<i>S. aureus</i> (0.2)	1					0									0			
<i>S. pneumoniae</i> (50)	1					0				100					0			
C.N.S. (0.1~>100)	8	6	1			75.0	4	1	2	62.5	4	3	1		50.0			
<i>H. influenzae</i> (3.13)	1					0				100					100			
<i>P. mirabilis</i> (0.39)	1	1				100				100					100			
<i>Corynebacterium</i> sp. (0.1)	1					0						1			0			
単独 <i>S. mitis</i> (>100)	1					0								1	—			
<i>A. calcoaceticus</i> (0.78)	1	1				100				100					100			
感 <i>E. aerogenes</i> (3.13)	1	1				100				100					100			
<i>C. diversus</i> (1.56)	1	1				100				100					100			
染 <i>S. salivarius</i> (25)	1	1				100				0					100			
<i>E. lentum</i> (>100)	2	2				100				50.0				1	100			
<i>S. intermedius</i> (50)	1	1				100				0					0			
陰性(不明)	3	2	1			66.7				66.7					3			
小計	24	3	13	7	1	0	66.7	3	11	7	3	0	58.3	11	6	2	5	57.9
複合感染 <i>S. aureus</i> (0.39) + <i>S. pyogenes</i> (25)	1		1			0				100					100			
小計	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	100	1	0	0	100		
計	25	3	13	8	1	0	64.0	3	12	7	3	0	60.0	12	6	2	5	60.0

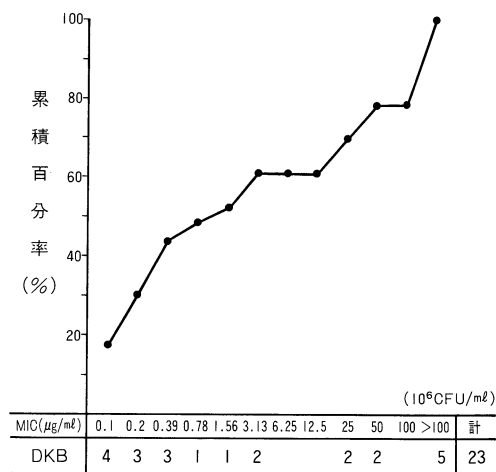
分離菌のMIC分布を図1に示した。10⁶ CFU/ml で0.1~>100 μg/ml に分布し, MIC₅₀は1.56 μg/ml であった。次に細菌学的効果と臨床効果の関係について表9に示した。陰性化例12例中10例は改善以上で,

表9 細菌学的効果と臨床効果の比較



●: 投与前菌検出例
○: 投与前菌陰性または未実施例

図1 検出菌の感受性分布



細菌学的効果と臨床効果の良好な相関がみられた。菌交代並びに不変例計8例中, 臨床効果が改善以上の症例は3例のみで, 臨床症状改善のためには, 当然のことながら菌の消失が重要な要素であることを裏付ける成績であった。

3) 筋注による血清及び組織移行濃度

点滴静注が終了した後, 24時間の wash out

を行い、本剤100mg（力価）を1回筋注し所定の時間に血清、上顎洞粘膜、上顎洞内貯留液を採取して薬剤の移行濃度を判定した。尚、採取した粘膜は生理食塩液で軽く洗浄して血液を取り除き、その後生理食塩液をガーゼでふき取り凍結保存した。また貯留液は手術の際にできる限り血液が混入しないよう採取し凍結保存した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar well 法によるバイオアッセイで、測定感度は $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。濃度測定成績を表10、図2に示した。

図2 DKB濃度測定成績
(平均値の推移)

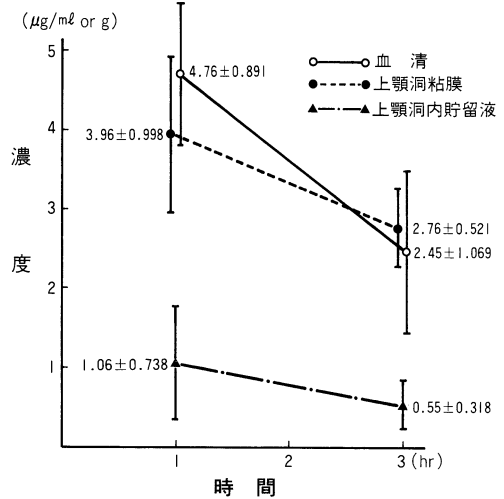


表10 DKB濃度測定成績

1) 100mg(力価)筋注1時間後 n=9

検体 症例No.	血清 (μg/ml)	上顎洞粘膜 (μg/g)	上顎洞内貯留液 (μg/ml)
13	3.59	2.65	0.90
14	3.48	4.59	0.87
15	5.45	—	0.65
16	4.54	3.57	—
17	4.92	5.40	—
18	4.59	2.85	2.47
19	6.35	4.89	1.54
20	5.24	4.35	0.81
22	4.69	3.34	0.19
$\bar{x} \pm S.D.$	4.76 ± 0.891	3.96 ± 0.998	1.06 ± 0.738

2) 100mg(力価)筋注3時間後 n=6

検体 症例No.	血清 (μg/ml)	上顎洞粘膜 (μg/g)	上顎洞内貯留液 (μg/ml)
1	1.53	2.22	0.37
2	1.97	3.47	0.28
3	4.13	2.93	1.09
23	1.34	2.55	0.47
24	3.21	2.20	—
25	2.54	3.18	0.52
$\bar{x} \pm S.D.$	2.45 ± 1.069	2.76 ± 0.521	0.55 ± 0.318

DKB 100mg（力価）筋注、1時間後の血清中濃度は $3.48 \sim 6.35 \mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $4.76 \mu\text{g}/\text{ml}$ ），上顎洞粘膜中は $2.65 \sim 5.40 \mu\text{g}/\text{g}$ （平均 $3.96 \mu\text{g}/\text{g}$ ），上顎洞内貯留液中は $0.19 \sim 2.47 \mu\text{g}/\text{ml}$ （平均 $1.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）と良好な移行を示し、3時間後でもそれぞれ平均 $2.45 \mu\text{g}/\text{ml}$, $2.76 \mu\text{g}/\text{g}$, $0.55 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。3時間後の上顎洞膜中濃度は血清中濃度とほぼ同等であり、粘膜中濃度のDKBの減少は血清中のそれよりもゆるやかであることが示唆された。

尚、副作用については特に留意して観察したが、全例に異常反応は認められなかった。また、臨床検査、聴力検査は20例に実施し得たが、異常は全例に認められず、本剤の安全性は高いと考えられた。主治医が総合的に判断して評価した本剤の有用性を表11に示したが、64.0%（16/25）と高い有用率を示し、慢性副鼻腔炎に対して優れた有用性を持つ抗生物質であると考えられた。

考 察

DKBは、すでに各科領域の感染症に対して日常巾広く臨床適用されており、耳鼻咽喉科領域にあっても、中耳炎、扁桃炎に対する有用性が確立されている抗生物質である。今回我々は慢性副鼻腔炎に対する本剤の臨床的有用性を検討した。その結果、主治医判定による改善率は64.0%、統一基準による改善率は60.0%と従来の抗生物質に比べ優るとも劣らない成績が得られた¹⁾²⁾。X線所見判定でも、59.1%の改善率がみられ、優れた臨床効果が客観的に裏付けられた。本試験で得られた分離菌はCNSが8株と最も多く、以下*S. aureus* 2株、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. pyogenes*、*P. mirabilis* 各1株などが分離された。これらの分離状況は、藤巻³⁾、出口⁴⁾らの報告とほぼ同様であった。細菌学的効果を検討し得た20例中、菌陰性化例が12例みられたが、その内10例は臨床効果が改善以上の症例で、細菌学的効果と臨床効果の良好な相関がみられた。菌交代(6例)並びに不変例(2例)は合計8例あったが、この内5例は臨床症状の改善が軽度、あるいは不変であった。特に菌交代6例中2例〔症例No.13 *S. intermedius* (MIC 50) → *S. aureus* (>100) + *S. pneumoniae* (>100)、症例No.14 CNS (0.39) → *S. pneumoniae* (12.5)〕については他覚症状の一部に悪化がみられ、化学療法を進める上で十分な留意が必要と考えた。

DKB100mg(力価)を筋注した時の1時間後の平均血清中濃度は4.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞粘膜中濃度は3.96 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、上顎洞内貯留液中濃度は1.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、分離菌のMICをほぼカバーする移行濃度であると考えられた。3時間後の上顎洞粘膜中濃度が血清中濃度よりも若干高値であったが、これは石田⁵⁾らのCefmenoxime、Cefotiamの報告と同様の現象であり、上顎洞粘膜中濃度の time

courseが血清中のそれに若干おくれで推移するためと考えられた。

本試験による異常反応、臨床検査値異常、聴覚器異常は全例に認められず、安全性は高いものであることが確認された。

以上の検討より、DKBは慢性副鼻腔炎に対して臨床的な有用性が期待できる薬剤であると考えた。

ま と め

慢性副鼻腔炎に対するDKBの臨床的検討を行い次の結果を得た。

- 1) 主治医判定による改善率は64.0%であった。
- 2) 統一判定による改善率は60.0%であった。
- 3) X線所見の改善率は59.1%であった。
- 4) 分離菌の陰性化率は60.0%であった。
- 5) 100mg(力価)を筋注した時の1時間後の平均血清中濃度は4.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞粘膜中濃度は3.96 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、上顎洞内貯留液中濃度は1.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これらは感性菌のMICをおおむね越え、有効性を裏付ける移行濃度であった。
- 6) 本試験による副作用は全例に認められなかった。

以上の成績からDKBは慢性副鼻腔炎に対し、有用性の高い薬剤であると結論された。

文 献

- 1) 馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対するAspoxicillinの薬効評価．耳鼻31：577-593, 1985
- 2) 馬場駿吉 他：副鼻腔炎に対するAztreonamの薬効評価．耳鼻32：93-112, 1986
- 3) 藤巻 豊 他：副鼻腔炎における検出菌の検討．日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌2(1)：9-12, 1984
- 4) 出口浩一：臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相．ピーチャム薬品, 1983
- 5) 石田 稔 他：副鼻腔炎の遷延化の一要因-抗生物質の組織内移行と各種細菌のMICについて-．日本耳鼻咽喉科感染症研究会

誌1(1) : 89-91, 1983

質 疑 応 答

質問 内藤雅夫(保衛大)

- 1) DKB投与により著効, 有効の症例は手術が必要でなくなるでしょうか。
- 2) 投与が有効であった症例の洞内所見の変化はどうだったでしょうか。

返答 豊田健司(京都府立医科大学)

- ①今回は手術目的で入院された患者を対象としているため, 手術が必要なくなるかどうかについては検討していない。検討するとすれば, 点滴を1週間続けた後で観察期間を設けなければ何ともいえないと思う。
- ②1週後の上顎洞内状況は貯留液の減少, 粘膜の変化に改善を認めたが1週間前の穿刺の影響を否定できない。
- ③従って手術適応症例であって手術を希望しない症例に対しては, このような治療を試みる価値があると思う。