

臍皮症のカナマイシン療法

谷 奥 喜 平

岡山大学医学部皮膚科

(昭和 37 年 9 月 29 日受付)

1) 血中濃度: 定量方法は枯草菌 PCI 219 株芽胞を使用する重層法を用いた。実験方法は Kanamycin 1.0 g を 4.0 cc の滅菌水で溶解し、これを大脛筋に筋注して 30 分、1, 2, 3, 5, 8 時間に肘静脈から採血し、血清を定量に供した。その結果は第 1 図の如く、ピークは 1 時間にあり 77.5 mcg/cc に達し、以後比較的緩慢に減少し、8 時間後に於てもなお 10.1 mcg/cc を示していた。

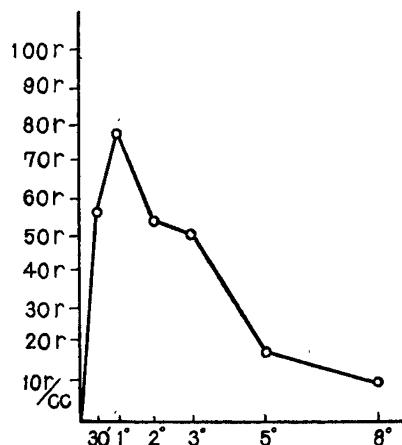


図 1 Kanamycin 1.0 g 筋注時血中濃度 (3 例平均)

石山等、藤井等、市川等の実験でも血中濃度のピークは 1~2 時間にあり、45~70 mcg/cc に達している。梅沢等による Crossover study の Streptomycin との比較では Kanamycin の方がやや急速にピークに達し、ピークの高さも 20 % 程高いが、消失も多少速いという。しかし少くとも 8 時間までの血中濃度は黄色葡萄菌は勿論、

溶連球菌、デフテリー菌、脾脱疽菌等臍皮症の原因となる細菌や *Mycobacterium* 607 の発育を阻止するに充分な濃度である。

第 1 表 菌の KM に対する感受性

最小阻止濃度 mcg/cc	10	5	2.5	1.25	0.6≤
菌 数	0	1	0	11	17

プレート稀釈法

2) 臍皮症原因菌の感受性: 最近われわれの外来において臍皮症から採集した 29 株の溶血性黄色葡萄菌 (コアグラーゼ陽性) の Kanamycin に対する感受性をプレート稀釀法によつて検査した結果、第 1 表に掲げた如く、全菌株が 5 mcg/cc 以下で発育が阻止されている。前項の血中濃度と較べると耐性は全く問題にならないと考えられる。また、梅沢等、市川等の継代培養による耐性の上昇性は Streptomycin に比し極めて少く、とくに市川等は黄色葡萄菌では明瞭な耐性の上昇は認められなかつたとしている。この点は本剤の大きな特色である。

3) 臓器内分布: 薬剤の臓器内分布を知ることは、その薬剤の適応を決定する重要な鍵であることはいうまでもない。抗生素質の皮膚濃度は Triacetyl oleandomycin を除いては血中濃度とほぼ等しい濃度を示すのが普通である。

臓器内濃度の測定は家兎脛筋に 100 mg/kg を筋注して 30 分、1, 2, 3, 5, 8 時間に瀉血斃死せしめて皮膚、心筋、肺、肝、脾、小腸、腎、副腎、頸下腺、脳、神経、

第 2 表 Kanamycin 臓器内濃度 100 mg/kg 筋注 (3 例平均)

投与時間	血清	胆汁	皮膚	神経	脳	筋肉	心筋	肺	肝	脾	小腸	腎	副腎	頸下腺
30'	101.7	11.0	40.2	1.8	0	0.2	16.9	20.6	2.6	4.6	4.8	45.8	0.7	8.2
1°	109.0	9.5	91.1	15.0	0.2	0.3	14.8	46.0	5.4	15.9	5.2	98.8	0.7	10.3
2	75.9	9.5	52.9	3.1	0.1	0.3	11.4	31.5	6.8	14.0	7.6	98.3	0.7	2.4
3°	36.5	7.9	50.3	2.5	0.05	0.1	8.5	21.9	5.9	9.6	4.4	86.9	0.3	1.2
5°	31.0	6.0	10.0	0.6	0.05	0.1	4.3	9.2	4.2	9.2	1.7	85.1	0.1	0.9
8°	2.1	4.4	2.0	0.4	0.03	0.05	1.8	0.3	0.6	2.7	0.6	61.0	0.02	0.4

 (γ/g)

大脛筋、血清、胆汁を取出して乳鉢で磨碎し、一定量の生食水を加えて充分に混和する。かくて組織中の Kanamycin は生食水に移行するので、遠沈上清を検定培地に重層して阻止帯の長さから臓器内濃度を算出した。

その結果は第2表に一括表示したが、30分においては血清が最高の $101.7\text{ }\mu\text{/cc}$ を示し次いで腎、皮膚となる。1時間値に於いても血清が最高であるが次位の腎、皮膚との差はごく僅少となり、以下、肺、神経、脾となる。2時間では血中にあつて高値を示していた Kanamycin が排泄されるため腎が最高濃度で次いで血清、皮膚となる。3時間になると皮膚濃度は血中より高くなり以下、肺、脾の順であり、5時間では腎>血清>皮膚>脾=肺がとくに高く、分布から云えれば2時間と同様の傾向が認められる。この傾向は8時間も同様である。

結局治療の立場から臓器内濃度をみると、Kanamycin は腎、皮膚、肺の結核を含めた感染症に有利と考えられる。一般的な抗生素と較べると、腎の高濃度を示すことは当然であるが、皮膚が特に高濃度を示す事実は注目すべき特異なことである。3時間後の如きは血清が $36.5\text{ }\mu\text{/cc}$ に比し皮膚は $50.3\text{ }\mu\text{/cc}$ である。この事実は Kanamycin が皮膚結核および深在性膿皮症にきわめて有利なことを示唆しているものと考えられる。

4) 臨床効果: 理論的に有効と考えられる深在性膿皮症に Kanamycin を投与した結果を次に述べることとする(第3表)。投与量は成人に 1.0g の Kanamycin を

第3表 Kanamycin の膿皮症に対する臨床効果

診断	症例数	年令	投与方法及び量	治癒	副作用
癰	14	19~55 (30)	KM 1.0/daily 計 2~14 g (3.5 g)	14	(-)
癰(小児)	4	11月~3 (2)	KM 0.3~1.0 g/d. 計 0.5~3.0 g (1.4 g)	4	(-)
癌腫症	6	16~62 (41)	KM 1.0~1.5 g/d. 計 2~18 g (6 g)	5	(-)
膿瘍疹	1	10	KM 1.0 g/d. 計 2 g	1	(-)
細菌疹	1	14	KM 1.0 g/d. 計 6 g	1	(-)
膿瘍疹	1	21	KM 2.0 g/d. 計 14 g	1	(-)
総計	27	—	—	26	—

4cc の滅菌水に溶かして大脛筋 1 回に筋注した。癌及び癌腫症 24 例において治癒したもの 23 例であるが、残り 1 例は通院中止で効果判定の不能な症例である。有効例は 2~18 日で治癒している。この効果は一般的な抗生素療法に比し悪くはないが、良くもない程度である。皮膚濃度の上昇性にてらし合せて不審があるが、その理由の一つとして投与方法が注射であるため、投与期

間中恒常に有効血中濃度ないし有効皮内濃度を維持しえないという欠点が考えられる。そこで膿瘍疹 1 例には朝夕 1 回 1 g 積計 1 日 2 g の筋注を施してみた。その結果は注射開始の 2 日後に完全に下熱し、5 病目には殆んど治癒し、7 日で退院した。

一般に急性感染症の化学療法は体内の原因菌の増殖する時期、即ち対数増殖期に有効血中ないし組織濃度を維持しなければ効果の少いものである。しかし対数増殖期を外から察知することは不可能である上、臨床的にはこの時期が必ずしも揃つて出現するものではなく個々の細菌によつて異なるのである。したがつて有効血中ないし組織濃度を恒常に保たなければならぬことになる。Kanamycin の癌及び癌腫症に対する効果がさ程大でなく、朝夕の筋注によつて有効血中濃度を恒常に維持せしめた膿瘍疹で著効を得たのはこのためと考えられる。

5) 総括並びに考按: 以上我々の検討した結果では血中濃度、臓器内分布からみてカナマイシンは可成り良好な条件を備えている。とくに皮膚濃度の上昇は注目に値する。又膿皮症の原因菌の感受性も良好であり、耐性菌感染症にも用うべき抗生素であるが、筋注であるため有効濃度の持続性が短かい欠点がある。そのため予期した症状の好転が認められない場合もある。従つて 1 日 2 回、2 g の筋注がより効果的である。

以上の成績は約 3 年前のものであり、その後耐性菌感染症が注目され、カナマイシンその他の新抗生素が使用されたため、膿皮症の主なる原因菌である葡萄球菌の感受性も当然変化し、カナマイシンの価値も變つていると考えられるので、昭和 36~37 年に診た癌腫、癌腫症、癌、毛包炎並びに少数の伝染性膿瘍患者より分離した 91 株の溶血性黄色葡萄球菌(コアグラーゼ陽性)の感受性を検した所、第 2 図の如き結果を得た。即ちサルフ

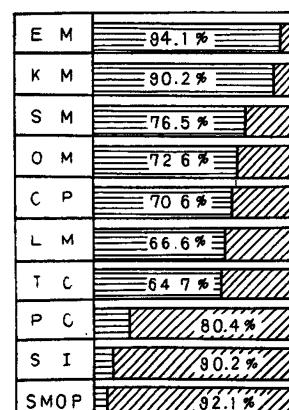


図 2 各種薬剤の感受性と耐性

ア剤には 90 % 以上、ペニシリンには 80.4 % が耐性となつてゐる。更にテトラサイクリン系抗生物質には 36.4 % が耐性である。しかるにエリスロマイシンに対しては 5.9%，カナマイシンに対しては 9.8 % が耐性を示しているに過ぎない。更にカナマイシンに就てはストレプトマイシンとの交叉耐性を検した所、ストレプトマイシン耐性 48 株中カナマイシン耐性は 1 株のみであつた。

一般的に云い得ることは、葡萄はサルファ剤に対しては 90 % 以上、ペニシリンに対しては 70~80 %、ストレプトマイシンに対しては 30~40 %、テトラサイクリン系抗生物質に対しては 30~40 % が耐性となつてゐることである。

我々の所ではエリスロマイシン耐性は低率であるが、東京、大阪、名古屋等ではテトラサイクリンに対して高度耐性菌の発生、多剤耐性菌の増加と同時に、エリスロマイシン耐性菌の発生の増加してゐる現況である。斯る現況に対する治療対策として次の方法が採られている。

抗生素質耐性菌感染症に対する対策

- 1) 従来の製剤を改良して血中濃度並びに組織内濃度を高くる
 - a) 誘導体
 - 1) Tetracycline-phosphate-complex (TC-P)
 - 2) Triacetyl-Oleandomycin (タオシン、マトロマイシン)
 - 3) Demetyl-Chlortetracyclin
 - 4) 合成ペニシリン Phenoxyethyl-PC
 - 5) Dimethoxyphenyl-PC
 - 6) 持続性サルファ剤
 - 7) Propionyl-EM lauryl sulfate
 - b) 混合剤
 - 1) 6-メタ 煙酸ソーダ加 Tetracycline (TC-V)
 - 2) クエン酸加 Tetracycline
 - 3) グルコサミン加 Tetracycline
- 2) 投与法の改良により血中濃度を高める静脈内又は筋肉内注射製剤
 - i) Chloramphenicol acid succinate
 - ii) Pyrrolidinomethyl-tetracycline
(ホスタサイクリン)
 - iii) 静注用ロイコマイシン
 - iv) 静注用オキシテトラサイクリン
- 3) 交叉耐性のない新抗生物質の探索
 - i) Oleandomycin (マトロマイシン)
 - ii) Triacetyl-Oleandomycin (タオシン)

- ハ) Spiramycin
- ニ) Novobiocin
- ホ) Kanamycin
- ヘ) Furaltadone

4) 併用療法

以上の対策の内で、1) の従来の製剤を改良して血中濃度並びに組織内濃度を高くする方法並びに、2) の投与法の改良により、血中濃度を高める静脈内又は筋肉内注射する方法は、50~100 単位以上のペニシリン耐性菌並びに 50~100 ツテトラサイクリン耐性が漸増している今日では、利用価値は低下している。以上の方法に加つて 3) の交叉耐性のない新抗生物質を探査する方法が俄然世の脚光を浴びるに至つた。しかし 3) の項に述べた新抗生物質の内オレアンドマイシン、スピラマイシンはエリスロマイシン、ロイコマイシンと交叉耐性を示すことが明かにされたので、従来の抗生物質と交叉耐性を示さないものは、カナマイシン、ノボビオシン、フルタルダンのみである。

一方、実地上感染症患者を治療する時には、先づ臨床上より原因菌を想定し、次いで菌を培養、固定し、その抗菌剤に対する感受性の検査を行なつた後、適当な抗生物質を処方するのが常道であるが、これには早く 24 時間、時には 48~72 時間もかかる。この間患者を無処置で放置することは出来ない。又敗血疹（敗血症）で原因菌を見出しえることもある。かかる場合に投与する抗菌剤として何を選ぶべきかと云うことが問題となつて來るのである。

理論的には他剤との間に交叉耐性がなく、抗菌力の強く、しかも副作用のない新抗菌剤と云うことになる次第であるが、我々は現在では効果の面では第 1 に Kanamycin, Dimethoxyphenyl-PC、第 2 に Novobiocin, Furaltadone、第 3 に Spiramycin, Propionyl Erythromycin, Laurylsulfate, Chloramphenicol succinate, Triacetyl-Oleandomycin を推すが、副作用の少ない点では、Novobiocin, Furaltadone が劣る。

しかし、これ等抗生物質も長期間に、頻回に投与されると、早晚耐性を獲得することは明である。従つて我々は Kanamycin, Novobiocin, Dimethoxyphenyl-PC 等は“とつておきの薬”として短期間使用し、臨床症状が軽快すれば、感受性ある他の抗生物質に切り換えるべきだと考えているものである。

6. 結論：以上我々の経験より膿皮症に対するカナマイシンの有効性を論じた。