第14回日本化学療法学会総会シンポジウム：カスガマイシンの基礎と臨床

外科におけるカスガマイシン

石山俊次
日本大学医学部第3外科

この報告は、大阪市大正区外科、名古屋市大正区外科、大阪府立病院総合内科、国立真駒病院産婦人科及び日大山外科の成績を総合したものである。

（１）予備試験とその成績

創傷及び既存の体腔、たとえば頭蓋内、胸腔、腹部及び関節腔などにおける細菌性感染の増加傾向にかんがみ、Kasugamycinをこれらの部位に対して、全身的にあるいは局所的に応用するための条件を検討する目的で、移行濃度を測定した。既に梅沢ら、市川らの業績に明かなるように、Kasugamycinの体液内濃度定量には、他たくの抗生素と異った特性があり、他方細菌菌も低毒性で、副作用がなく、他の病原菌と同様に培養上の特異性があるので、われわれの測定値の誤差の範囲を確認する意味で、まず予備試験として血中濃度及び尿中濃度の測定を行ってみた。

血中濃度 健康成人（体重50〜54kg）に、硫酸カス

表1 Kasugamycin concentration in blood. 1.0 g i.m. (mcg/ml) Test org. Piricularia oryzae

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>35歳50kg</td>
<td>63.0</td>
<td>63.0</td>
<td>26.0</td>
<td>6.6</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>34歳52kg</td>
<td>64.0</td>
<td>45.0</td>
<td>20.0</td>
<td>7.5</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>59歳52kg</td>
<td>40.0</td>
<td>64.0</td>
<td>34.0</td>
<td>18.0</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>28歳54kg</td>
<td>42.0</td>
<td>30.0</td>
<td>26.0</td>
<td>10.0</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>25歳52kg</td>
<td>50.0</td>
<td>45.0</td>
<td>26.0</td>
<td>10.7</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>average</td>
<td>51.8</td>
<td>50.2</td>
<td>27.2</td>
<td>10.8</td>
<td>—</td>
</tr>
</tbody>
</table>

尿中濃度 同様に、1.0gの硫酸カスガマイシン1回筋注後の尿中排泄は、極めて高濃度で、注射後1〜2時間後に5,000〜4,300mcg/ml（平均2,850mcg/ml）の最高値に達し、6時間後で530〜1,200mcg/ml（平均815mcg/ml）を維持しており、6時間の尿中回収率は44.2〜66.7%（平均56.7%）であった（表2）。このさいの試験菌にはPseudomonasfluorescensを用いた。

これら予備試験の成績は、これまでに報告された諸家の成績とはほぼ一致するものであったので、次に、その他の体液及び組織内濃度の測定を行った。

（2）尿汁、胸水、腹水、髄液及び創液の移行並に

表2 Urine concentration of kasugamycin. 1.0g i.m. Test org. Pseud. fluorescens

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>28歳54kg</td>
<td>10.0</td>
<td>215.0</td>
<td>2,600.0</td>
<td>3,850.0</td>
<td>1,225.0</td>
<td>120.0 ml</td>
<td>570.0 mcg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>34歳52kg</td>
<td>40.0</td>
<td>2,300.0</td>
<td>4,300.0</td>
<td>3,400.0</td>
<td>2,350.0</td>
<td>80.0</td>
<td>40.0</td>
</tr>
<tr>
<td>25歳52kg</td>
<td>200.0</td>
<td>2,300.0</td>
<td>3,250.0</td>
<td>2,350.0</td>
<td>1,700.0</td>
<td>50.0</td>
<td>50.0</td>
</tr>
<tr>
<td>27歳54kg</td>
<td>160.0</td>
<td>200.0</td>
<td>300.0</td>
<td>300.0</td>
<td>90.0</td>
<td>160.0 ml</td>
<td>530.0 mcg/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>average</td>
<td>2,165.0</td>
<td>2,825.0</td>
<td>2,850.0</td>
<td>1,656.0</td>
<td>1,665.0</td>
<td>815.0 mcg/ml</td>
<td>56.7%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

尿汁への移行 腎石症の手術後、総合管ドレナージを

設置した成人患者の、尿汁分泌機能の恢復した時期を待つて、硫酸カスガマイシン1.0gを1回筋注したのも、排尿管から採取した尿汁内のカスガマイシン濃度を測定した（表3）。

2例では、注射してから30分後に、それぞれ25.0mcg/ml及び12.6mcg/mlに1時間後に19.2mg/ml
表3 Kasugamycin concentration in bile. 1.0 g i.m. (mcg/ml). Test org. Piricularia oryzae

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>30 min.</th>
<th>1 hr.</th>
<th>2 hrs</th>
<th>4 hrs</th>
<th>6 hrs</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>35 y 50 kg</td>
<td>25.0</td>
<td>19.2</td>
<td>9.2</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>65 y 50</td>
<td>12.6</td>
<td>21.4</td>
<td>8.2</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
<tr>
<td>34 y 52</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
</tr>
</tbody>
</table>

及び21.4 mcg/ml、2時間後に9.2 mcg/ml及び8.2 mcg/mlであったが、4時間以降では測定されなかった。また他の1例では30分以降の胆汁中にカスガマイシンを測定することはできなかった。

この成績からみると、カスガマイシンは、筋注後たしかに胆汁に移行するが、その濃度は、尿中及び血中移行のそれに比して、かなり低い。

胸水への移行 研酸カスガマイシン1.0 g 1回筋注後の胸水を採取して、その中のカスガマイシン濃度を測定してみると表4のようであった。即ち、注射後30分では24.0 mcg/ml、1時間後では28.2 mcg/ml、2時間後では26.1 mcg/ml、4時間後では12.2 mcg/mlで、確に胸水に移行することが確認される。

胸水への移行 腸腔に義経管ドレナージを設置した成人患者について、カスガマイシンの胸水への移行を検討した（表4）。1 g 1回筋注後の胸水では、30分後に22.0 mcg/ml、1時間後に36.0 mcg/ml、2時間後に36.0 mcg/ml及び4時間後に26.0 mcg/mlを証明した。

関節腔への移行 膝関節水腫の患者について、カスガマイシンの関節腔内貯留液への移行をみた（表4）。1 g 1回筋注後の関節液では、30分後に12.6 mcg/ml、1時間後に16.0 mcg/ml、2時間後に5.5 mcg/mlの濃度を認めたが、4時間以降には測定不能であった。

創傷分泌液への移行 肉芽創面の分泌液中のカスガマイシン濃度を測定してみた（表4）。1 g 1回筋注後の30分では10.2及び2.5 mcg/ml、1時間では24.0及び6.3 mcg/ml、2時間では6.4及び4.2 mcg/ml、4時間では測定不能であった。

脳液への移行 腦症候部外傷患者の脳液圧測定を行なうに際して、予め硫酸カスガマイシン1.0 gを筋注しておいて、その脳液への移行をみた（表5）。注射後30分、1時間、2時間及び4時間の脳液を、腰椎腔から採取して脳液測定を行なったが、いずれも測定不能であった。

腎臓内濃度 体重ほぼ20 gの成熟マウスに50 mg/kgの硫酸カスガマイシンを筋注したのち、15分、30分、1、2、4時間後に犠牲にして脱血後腎臓内液濃度を測定した（表6）。

最も高い濃度を示すのは腎で、3匹の平均値であると、注射後30分で最高値88.8 mcg/mlに達し、1時間後84.0 mcg/ml、2時間後60.1 mcg/mlで、4時間後もなお19.1 mcg/mlを測定した。次に肺高く、15分後に26.5 mcg/ml、30分後に19.4 mcg/ml、1時間後に15.9 mcg/ml、2時間後に10.5 mcg/ml、4時間後になお11.2 mcg/mlであった。これについて、心臓、脳、肝にも証明したが、いずれも腎内の濃度にくらべて著しく低値であった。

これらの体液及び腎臓内濃度は、試験薬としてPiricularia oryzae を用い、創傷分泌液に浸紙かん法を使用したほかは、いずれもcup法によって測定した。特異的なのは尿中に極めて高濃度に排泄されることで、この濃度は、腎臓内液濃度が他の臓器濃度にくらべてかなり高いことと相違するものがあるが、それにしても2,850 mcg/mlというのは異常高値というべきであろう。

（3）病巣線液に対する抗菌力

大阪市大白羽外科の47株（表7）、日大石山外科の81株（表8）の病巣線液のカスガマイシン感受性分布
表7 病巣分離病原菌 KSM 感受性分布（47株）大阪市大白羽外科

<table>
<thead>
<tr>
<th>蒸気</th>
<th>mcg/ml</th>
<th>6.25</th>
<th>12.5</th>
<th>25</th>
<th>100</th>
<th>＞100</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>heart infusion agar 10^{-3}</td>
<td>1 (2.1%)</td>
<td>8 (17.0%)</td>
<td>25 (53.2%)</td>
<td>38 (80.9%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>peptone agar 10^{-2}</td>
<td>2 (4.3%)</td>
<td>8 (17.0%)</td>
<td>24 (51.0%)</td>
<td>14 (29.8%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>peptone agar 10^{-4}</td>
<td>2 (4.3%)</td>
<td>7 (14.9%)</td>
<td>24 (51.0%)</td>
<td>14 (29.8%)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

表8 病巣分離病原菌 KSM 感受性分布（31株）日大石山外科

<table>
<thead>
<tr>
<th>蒸気</th>
<th>mcg/ml</th>
<th>6.25</th>
<th>12.5</th>
<th>25</th>
<th>50</th>
<th>100</th>
<th>＞100</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>nutrient agar orig.</td>
<td>3 (9.7%)</td>
<td>20 (64.5%)</td>
<td>6 (19.3%)</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>peptone agar orig.</td>
<td>4 (12.9%)</td>
<td>24 (77.4%)</td>
<td>2 (6.5%)</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>peptone agar 10^{-1}</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td>15 (48.4%)</td>
<td>11 (35.5%)</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>D</td>
<td>peptone agar 10^{-2}</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td>3 (9.7%)</td>
<td>17 (54.8%)</td>
<td>7 (22.6%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E</td>
<td>peptone agar 10^{-3}</td>
<td>1 (3.2%)</td>
<td>3 (9.7%)</td>
<td>17 (54.8%)</td>
<td>7 (22.6%)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

をみると、いずれもほぼ同様であった。測定に使用した蒸気の性質と接種菌量によってかなり差異を生ずることが判明した。即ちheart infusion agarを用いて培養するとpeptone agarを用いたばあいよりも耐性側に偏し、接種菌量も、検査した範囲では、少ないものは、多いものよりも耐性側に偏して測定された。これらのうちのどの抗菌力が、生体内の状態に近いのかを決定することは困難であるが、それに0.5% peptone agarで、接種菌量10^{-3}の成績として累積すると(図1)、病巣から検出した緑膿菌の61.3%は、カスガマイシンの25mcg/ml以下の濃度、96.7%は50mcg/ml以下の濃度で、その発育が阻止されることになる。

そこでこの成績を、これまでに得られた体液内濃度と照合してみると、カスガマイシン 1.0g 1回筋注では、尿中では有効濃度の限界を越えたカスガマイシンが検出され、その他の体液ではほぼ1/5の症例において濃度不充分ということになるが、未分臨床効果はどうであったろう。また理論的には、本剤の局所応用、即ち病巣や既存体腔に直接注入する療法が期待されることになる。

（4）臨床例

今回われわれの観察した臨床例は、表在性感染12例、深在性感染13例、術後泌尿器感染5例の計30例であった(表9)。これを起炎菌別にしてみると、緑膿菌単独感染17例、緑膿菌とproteus, staphylococcus, E.coli, klebsiellaなどの混合感染8例のほかに、E.coli, proteus, klebsiellaの単独感染5例が含まれてい

表9

表在性感染

<table>
<thead>
<tr>
<th>開放性</th>
<th>閉鎖性</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>頭部</td>
<td>胸部</td>
</tr>
<tr>
<td>腹部</td>
<td>頭部</td>
</tr>
</tbody>
</table>

泌尿器系感染...5

計 30例

表10

<table>
<thead>
<tr>
<th>症例数</th>
<th>使用回数</th>
<th>使用量</th>
<th>併用剤使用</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>13例</td>
<td>0.1~2.0g</td>
<td>0.4~1.8g</td>
<td>4例</td>
</tr>
<tr>
<td>17例</td>
<td>3~11日</td>
<td>0.4~12g</td>
<td>5例</td>
</tr>
<tr>
<td>無効8例</td>
<td>5例</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>有効4例</td>
<td>2例</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

副作用...2例

* 悪心、食慾不振
る。従って糖尿病感染だけを対象とすると25例の少数となる。

使用したカスガマイシンは、その硫酸塩で、全身使用の13例では、1回量として0.1〜2.0g、使用期間は4〜11日、使用総量0.4〜12.0g、症状の消失を指標として効果判定をすると、有効8例、やや有効1例、無効4例であった。また局所使用の17例では、1回量0.4〜1.8g、使用期間3〜80日、使用総量0.5〜94gで、同じく有効8例、やや有効7例、無効2例であった。

副作用は全身使用の2例に、悪心と食欲不振を訴えたものがあっただけであった。

症例1　57才男、右足背糖尿病性潰瘍1940年。

8. 右足背に疼痛を訴えたが、次いで潰瘍を形成し、種々の治験を試みたが、以後悪化した。軽度の発赤と潰瘍周辺の発赤、熱感を伴う。入院後糖尿病のあがることがわかった。その治療とともに、ステラチノマイシン、スタンタンリンVを注射したが、膿汁分泌が増加して治癒傾向がみられない。入院後28日目（発病3ヶ月）に創面からpseudoomonasを検出したので、カスガマイシン500mgを局所に注入した。膿汁は次第に減少し、写真（1）及び（2）に示すようにようやく治癒した。治療発表の発表があるが、膿緑菌は増減しつつも治癒直前まで示証しめた（図2）。

症例2　27才男　術後感染性肉芽創

小児の頃から肛門部左側に腫瘤のあることに気づいていたが、1939年10月頃その部分が化膿して切開をうけた。その後次々と再発化膿し、4回手術をうけたが治癒せず、1940年1月pilonidal sinusの診断のもとに入院し、広範囲切開をうけた。手術、CP2gずつ6日間、signmentycin1gずつ5日間、DCI-PC1gずつ10日間使用ののち、創面にpseudoomonasを検出するようになったので、カスガマイシン1日1gを創面に散布したところ、10日間の使用で創は全く消失し、それからは創も急速に治癒に向かった。

PC EM SM CP TC CLS OM KM

staph. cons. (—) ồ ồ ồ ồ ồ ồ
staph. cons. (＋) ồ ồ ồ ồ ồ ồ ồ
staph. cons. (＋) ồ ồ ồ ồ ồ ồ ồ
pseudo.
no growth

創面からの検出菌および感受性は次のようにあった。

症例3　M.T.32才、男、膿瘍感染

他の病院で虫垂切開をうけたのち、腹壁腫瘍を形成して来院した。切開排膿とともに創検の結果streptococuss, E.coli及びcorynebaciberiumを証明したので、TC,CPを使用したところE.coliとpseudoomonasに変わり、そこでステロチノマイシンを使用したところpseudoomonasだけが残ったので、カスガマイシン1日1gを用いて創内部及び周囲に用いて3日目から排膿減少し、8日目にpseudoomonasが消退したが、その後proteusとcorynebaciberiumが出現した（図3）。

症例4　34才、男、後頭部膿瘍

1963年12月頭葉腫として開頭術施行、後頭部から皮膚腫瘍を摘出したが、術後頭蓋骨欠損部を通過して頭孔を残していた。1966年4月頭孔切除術を行なったが、再度頭孔を形成し、この部の分泌物にpseudoomonasを証明したので、カスガマイシン10gずつ15日局所に使用したところ、創は殆ど証明しなかっ

写真1　使用前

写真2　治療（発病5ヶ月）2ヶ月で治
なり、更に5月18日発熱が治癒に向け、検査を行った。検査及びその抗生物質感受性は次のようであった。

Ps SM CP TC CLS KM NA
4月22日 pseudomonas - - - - - -
5月7日 pseudomonas corynebact. + + + + - -
5月9日 G(-) rods + + + + - -

症例5 56才、男、右腕部

膿胸でpseudomonas aeruginosaとstaphylococcus aureusの混合感染例で、はじめCP1日1gずつ内服したが10日間で治癒傾向をみなかったので、次いでカスガイシン1日1.0g1回胸膜腔内に注入することに
し、隔日これを行なったところ、2日目から下熱し、排
膿減少、膿の緑色にて消失する治癒した（図4）。

図4 856 右腕部（大阪府立病院）

図3 M.T.332 1 頭蓋腫瘍（重篤期後）有効例・大創弁

術後手術創を挙げ、肉芽創を形成して治療延
延の微候になったので、3月27日手術了し。
頭蓋に腫を中心に約16.5cm×3.0cmの肉芽
創があり、創の頭側2/3と尾側1/3との境界
に小腸を交通する複孔があるが、腸内容の漏
出は多くない。創面の分泌液からcitrobacter,
次いでklebsiella、またstaphylococcus aureusなどを検出した。カスガイシン1.0g
を1日1回に系用した。総量26.0gを26日間に用いたが、肉芽創は13.0×8.0cmに縮小した。

（5）総括

硫酸カスガイシンについて、外科領域の主として緑
膿菌感染に対する臨床応用を検討した。1.0gを筋注
すると尿中には甚大高濃度に排出され、血中でも2時間
で平均27.2mg/mlの濃度を維持する。病態、組織の
本剤に対する感受性から考えると、約半数はこの血中濃度
で発育を阻止され、全数が尿中濃度で有効であるはず
である。事実、手術後の尿路感染症では発症見、症状の寛
解は明かであった。

しかし1.0g筋注で膀胱内には殆んど移行をみず、肝、
心臓、脳、肺、肝に移行するがその濃度は比較的低く、
胸膜腔、腹膜腔を除く他の体液、たとえば関節液、創傷
液などに移行する濃度も、緑膿菌の発育を阻止するに充
分ではなかった。このような検索成績からカスガイシン
の一般的な使用法として筋注法は尿路感染には甚だ好
適であるが、その他の臓器の病状、局所使用の併用が
望まれるものと考えた。

このような考えから、25例の緑膿菌感染及び5例の
他検査所見に、筋注及び局所使用を試みた。その概要
の結果では、筋注の13例のうち8例に、局所使用の17
例のうち15例において発症見、または病状改善の効果
をみた。その奏効過程のうちに、かなり延癌するもの
もあったが、対象となる疾患がもっとと腫廃の性質が
あり、その故に緑膿菌感染等を惹起したものが多いこと
も考慮する必要があると思う。

副作用としては、2例において相当顕著な悪心、食思
不振を訴えたものがあったが、少なくとも、本剤の使用
では、治療の妨げとなる程度のものではなかった。