

Aminosidine の基礎的ならびに臨床的検討

木下康民 山作房之輔 森田 俊・小林矩明
片桐正則 土田 亮・鈴木啓元・武田 元
小林 裕・斎藤貞一・河内 衛

新潟大学医学部木下内科教室

青木正作・関 剛

厚生連上越総合病院

貝 沼 知 男

新潟労災病院

新抗生剤 Aminosidine の基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 試験管内抗菌力 (表 1)

各種一般細菌 14 種 45 株に対する Aminosidine の抗菌力を Heart infusion agar を用いた平板稀釈法により測定した。*Staphylococcus aureus* には 10 株中 9 株が 4.4 mcg/ml 以下で感受性であったが、35.5 mcg/ml の耐性株が 1 株認められた。*Streptococcus haemolyticus* に対する感

受性は *Staphylococcus* より低く 4.4~17.7 mcg/ml の間にあつた。グラム陰性菌では *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Croaca*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella* は全株 2.2~8.8 mcg/ml で感受性であったが、*E. coli* は 8.8~17.7 mcg/ml でやや劣り、*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* は全く感受性がなかつた。

以上の結果、*Staphylococcus aureus* および多数のグラム陰性球菌に感受性が認められた。

II. 血 中 濃 度

1. 腎機能正常例 (図 1)

PSP 試験にて尿排泄機能正常の 5 例に Aminosidine 700 mg を 1 回筋注し、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする Cup 法により 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間後の血中濃度を測定した。ピークは大部分 1 時間後に認められ 15~35 mcg/ml で、以後急速に減少した 3 例は 9 時間後には血中から消失し、3 時間後にもピークに近い血中濃度を示した 2 例は比較的緩かに減少し、1 例は 12 時間後まで、ほかの 1 例は 24 時間後まで血中濃度を測定し得た。

この血中濃度の推移と本剤の抗菌力より腎機能正常の感染症患者に Aminosidine を用いる場合、重症感染症では 700 mg ずつ 1 日 3 回筋注することが最も効果的

図 1 腎機能正常例 5 例の 700 mg 1 回筋注時の血中濃度

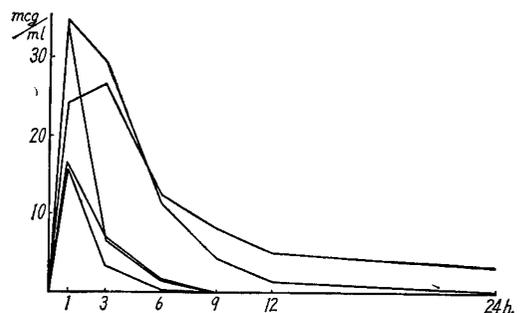
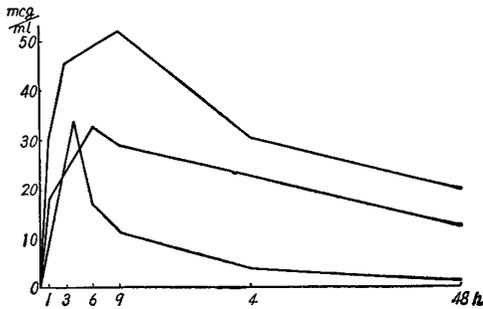


表 1 Aminosidine の試験管内抗菌力

菌 種 (株)	M.I.C. mcg/ml	菌 種 (株)	M.I.C. mcg/ml
<i>Staph. aureus</i> 192	2.2	<i>Croaca</i> 85	2.2
" 615	2.2	" 106	8.8
" 240	4.4	<i>Prot. vulgaris</i> 372	>142
" 56	4.4	" 373	>142
" 263	4.4	<i>Prot. mirabilis</i> 234	71
" 366	4.4	" 276	71
" 584	4.4	<i>Pseudomonas</i> 810	35.5
" 431	4.4	" 170	71
" 438	4.4	" 327	71
" 436	35.5	" 189	>142
<i>Strept. haemolyticus</i> 416	4.4	" 239	>142
" 409	8.8	" 362	>142
" 415	8.8	" 686	>142
" 417	8.8	" 877	>142
" 407	17.7	<i>Serratia</i> 325	4.4
<i>E. coli</i> 427	8.8	" 348	8.8
" 387	17.7	<i>Sh. flexneri</i> 4	2.2
" 406	17.7	<i>Sh. sonnei</i> 11	8.8
<i>Klebsiella</i> 370	2.2	<i>Salm. typhi</i> 1270	2.2
" 360	2.2	" 1209	2.2
" 386	2.2	<i>Salm. paratyphi B</i>	8.8
<i>Citrobacter</i> 119	4.4	鳥 木	
" 234	8.8	" 1087	4.4

図2 腎機能異常例3例の700mg1回筋注時の血中濃度



で、中等症あるいは軽症感染症には700~350mgずつ1日2回の筋注で効果を挙げ得ると思われる。

2. 腎機能障害例(図2)

窒素血症を有し、PSP 15分値1~5.8%の腎機能障害者3例に700mgを1回筋注し、1, 3, 6, 9, 24, 48時間後の血中濃度を測定した。ピークは3~9時間後で腎機能正常例に比較して遅れ、33~52mcg/mlで高値を示した。血中からの消失はきわめて緩やかで、全例24時間後にも10mcg/ml以上で、48時間後にもすべて血中濃度を測定し得た。血中濃度半減期は腎機能正常例では0.42~2.22時間であつたが、腎機能障害例は16.68~30.79時間と著明に延長した。腎機能障害例ではAminosidineの排泄が遅延し、血中濃度が高値を保つので、蓄積を防止するために間歇的使用が必要である。KUNINら^{1,2)}はKMを腎機能障害例に用いる場合、初回量を1g、ついで500mgを2~4日ごとに筋注することを勧めているが、Aminosidineの場合にも初回量700mgを用い、以後は350mgずつを腎機能に応じて2~4日ごとに筋注することが安全かつ効果的な使用方法と思われる。

III. ラットに長期間筋注時の毒性(表2~9)

体重100~130g程度のラットを1群10匹ずつ用い、表2のごとく5群に分け1日1回ずつ連日30~60日間筋注した。実験の期間中体重と尿蛋白を測定し、実験終了後、生存例についてNPNを測定した。死亡例も含めてほぼ全例の腎および肝の組織学的検索を行なつ

表2 Aminosidine 投与方法

I 無処置対照	60日間観察
II 142mg/kg	30日間筋注
III 142mg/kg	60日間筋注
IV 284mg/kg	30日間筋注
V 284mg/kg	60日間筋注

表3 対照 60日間観察

	体 重 g			尿蛋白		NPN mg/dl
	注射前	注射後	差	前	後	
1	120	105	-15	+	-	51.5
2	130	120	-10	±	+	58.5
3	115	110	-5	±	±	40.6
4	120	130	+10	±	±	50.3
5	100	105	+5	±	±	61.4
6	120	105	-15	+	+	68.4
7	100	120	+20	±	±	53.6
8	140	140	0	±	+	50.9
9	130	130	0	-	-	47.3
10	130	105	-25	±	±	53.8
平均	120.5	117	-3.5			53.6

表4 Aminosidine 182mg/kg 30日間筋注

	体 重 g			尿蛋白		NPN mg/kg	死亡 (日)
	注射前	注射後	差	前	後		
1	110	110	0	-	-	59.2	
2	110	120	+10	-	-	53.3	
3	126	110	-16	±	-	56.2	
4	145	140	-5	-	-	47.3	
5	118	100	-18	±	-	56.5	
6	120	100	-20	-	+	60.1	
7	110	110	0	+	+	49.1	
8	130	120	-10	+	±	46.4	
9	155	145	-10	±	±	47.3	
10	120	120	0	-	±	49.7	
平均	124.4	117.5	-6.9			52.5	

表5 Aminosidine 182mg/kg 60日間筋注

	体 重 g			尿蛋白		NPN mg/kg	死亡 (日)
	注射前	注射後	差	前	後		
1	130	105	-25	+	±	62.5	41
2	130	120	-10	±	±		60
3	120	100	-20	±	-	52.1	58
4	125	100	-25	-	-		45
5	140	120	-20	-	±	113.1	43
6	120	150	+30	-	-		45
7	120	110	-10	-	-	76	43
8	120	120	0	±	-		43
9	130	150	+20	±	±	59	
10	100	90	-10	±	+		
平均	123.5	116.5	-7				

表6 Aminosalidine 284 mg/kg 30 日間筋注

	体 重 g			尿蛋白		NPN mg/kg	死亡 (日)
	注射前	注射後	差	前	後		
1	105	95	-10	-	+		23
2	100	85	-15	+	±		23
3	100	90	-10	±	+		15
4	130	105	-25	±	±	61.5	
5	108	95	-13	+	±	59.5	
6	118	90	-28	-	-	42.2	
7	140	110	-30	-	+		17
8	125	85	-45	-	±	88.4	
9	100	100	0	-	±		14
10	110	75	-30	±	+	61.6	
平均	113.6	93	-20.6			62.5	

表7 Aminosalidine 284 mg/kg 60 日間筋注

	体 重 g			尿蛋白		NPN mg/kg	死亡 (日)
	注射前	注射後	差	前	後		
1	120	120	0	-	±		31
2	125	90	-35	+	+		25
3	110	120	+10	±	+	51.6	
4	110	70	-40	±	+		15
5	100	90	-10	±	±		14
6	100	85	-15	±	±		48
7	110	110	0	±	±		31
8	110	95	-15	±	+	63.5	
9	100	100	0	±	+		11
10	120	110	-10	-	±		46
平均	110.5	99	-11.5			57.7	

た。表3, 4のごとく無処置対照群および142 mg/kg, 30日間筋注群では死亡例はなく, NPN, 尿蛋白および体重に特に変化を認めなかつた。表5のごとく142 mg/kg, 60日間筋注群では尿蛋白および体重に著変を認めなかつたが, 41~59日目に7匹が死亡し, 生存3例中

表8 Aminosalidine 筋注群の体重, NPN の比較

	体 重 g		NPN mg/kg		生存数
	差の平均	対照との比較	平均	対照との比較	
対 照	- 3.5		53.62		10
142 mg/kg 30日	- 5.9	0.6>P>0.5	52.51	0.7>P>0.6	10
142 mg/kg 60日	- 6.0	0.8>P>0.7	76.00	0.7>P>0.6	3
284 mg/kg 30日	-20.6	P<0.001	62.66	0.2>P>0.1	5
284 mg/kg 60日	-11.5	0.01>P>0.001	57.65	0.3>P>0.2	2

1例のNPNが113.1 mg/dlの高値を示した。表6のごとく284 mg/kg, 30日間筋注群では体重減少が著明で, 14~23日目に5匹が死亡した。生存5例中1例のNPNが88.4 mg/dlに上昇した。表7のごとく284 mg/kg, 60日間筋注群では体重減少がみられ, 11~48日目に8匹が死亡した。以上を総括すると142 mg/kg筋注例では, 30日間群の検査成績は対照群と変わらなかつたが, 60日間群では41日目以後に死亡例がみられるようになり, 一方284 mg/kg筋注例では早期から, すなわち11日目以後に死亡例がみられる点が注目される。尿蛋白も284 mg/kg筋注例では-から±, あるいは+へ, ±から+へと程度が強くなる傾向を認めた。体重と生存例のNPNについては表8のごとく, 体重減少は284 mg/kg群が有意の減少を示したが, NPNでは有意差はなかつた。

組織学的検索では表9のごとく, 284 mg/kg筋注群に尿細管上皮の脱落が多く認められ, 遠位尿細管に強い傾向を示した。尿細管腔の蛋白様物質は284 mg/kg, 30日間筋注群に多くみられたが, 尿蛋白の成績とは一致しなかつた。肝細胞壊死は対照群にはなく, 特に284 mg/kg筋注群に多く認められ, Aminosalidineによる影響と考えられた。

以上のラットに対する毒性試験の結果, 142 mg/kgずつ, 30~60日間筋注した際には特に顕著な毒性を認めなかつたが, 284 mg/kgでは30日間筋注でも腎, 肝にある程度の変化を認めた。本剤は構造上Neomycin, Kanamycinに近く, Neomycinは腎毒性のために内服あるいは外用にのみ用いられ, KMも腎毒性を有し, ときに重大な腎障害を起こすことが知られている。薬剤の臓器に対する毒性は動物の種類によつてはなほ大きい差があるので, ラットに大量, 長期間用いた成績に基いてヒトに臨床的に使用する場合の毒性を推定することは慎重でなければならない。ラットに用いた場合Neomycinは1日量25~100 mg/kgで, KMは200 mg/kg以上で腎障害を起こす²⁾ので, わたしどもの成績によつてAminosalidineのラットに対する腎毒性を比較すると

Neomycinより弱く, KMにはほぼ匹敵した。したがつて, ヒトに対しても多少の腎毒性を有する可能性は否定できないと思われるので, 極端な大量を長期間連用しないこと, すでになんらかの腎機能異常を有する人に用いる際にはKMと同程度の慎重な使用が安全と思われる。

表9 Aminosalidine 筋注群の肝・腎の組織学的変化の比較

Aminosalidine 注射量と日数	剖検例数 死亡例数	腎					肝			
		尿管上皮脱落	尿管腔内の蛋白様物質	糸球体系蹄巣状壊死	うっ血	間質のリンパ球浸潤	肝細胞壊死	空胞形成	うっ血	細胞浸潤
対照 60日	7/0		1/0			2/0				1/0
142 mg/kg 30日	10/0	2/0	1/0			4/0		1/0		6/0
142 mg/kg 60日	7/4	1/1	1/1	1/0	1/1		1/1	1/1		
284 mg/kg 30日	10/5	6/5	5/2			2/1	4/1	1/1	3/3	1/1
284 mg/kg 60日	7/5	4/4	1/1			2/0	2/2		1/1	1/0

表中、分数の分母は組織学的に変化を示した死亡例数を、分子は変化を呈した剖検例数を表わす。

IV. 臨床成績

1. 呼吸器感染症

細菌性肺炎2例、気管支拡張症1例にAminosalidineを使用した。

症例1 Z.H. 48才、男、会社員、肺炎

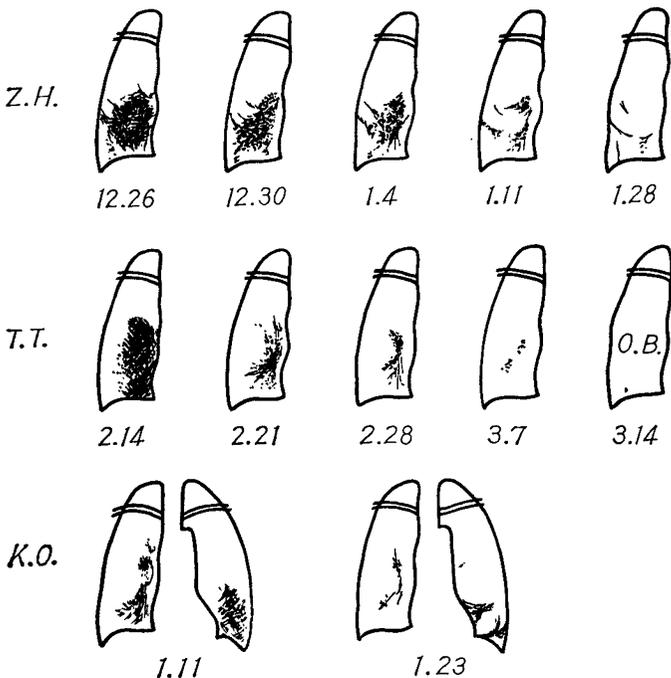
既往歴として昭和16, 23, 30, 38年に肺炎に罹患している。現病歴：昭和41年12月17日より感冒感があり、22日夕刻より39℃の発熱。咳嗽、喀痰、右胸痛が起り、23日に某医で血沈1時間値65mcg、胸部X線像上右下葉の肺炎を指摘され、EM 800mg ずつ3日間、Sulfa 剤注射3回、25日にSM 1g筋注をうけたが症状改善せず、26日入院した。入院時、体温38.6℃、胸部は右下部に濁音を呈し乾性ラ音を聴取した。白血球

数8,600、好中球72%で、核左方移動20%を認め、直ちにAminosalidine 1回350mg ずつ、1日2回筋注した。3日目から平熱となり、右胸痛消失、5日目に喀痰消失、11日目には咳嗽も消失し自覚症状皆無となった。Aminosalidine は17日間、計11,550gを使用し、血沈値、白血球数はこの間に正常となり、胸部X線像は図3のごとく順調に改善したが、既往に再三罹患した肺炎のためと思われる肋膜陰影と気管支拡張様小陰影が残存した。入院時およびAminosalidine 使用中の喀痰から *Streptococcus viridans* および *Neisseria* が検出されたが、入院前3日間化学療法をうけており、肺炎の原因菌とは推定できなかった。

症例2 T.T. 55才、男、船員、肺炎

既往歴には40才から高血圧を認めている。現病歴：昭和42年2月11日より感冒感があり、12日朝から軽度の咳嗽とともに激しい右胸痛が起り、某医で胸部X線像上右下肺野に肺炎陰影を指摘され、14日入院した。入院時、体温39.4℃、胸部は右下部に湿性ならびに乾性ラ音を聴取した。白血球数10,900、好中球81%、核左方移動17%を認め、血沈1時間値96mcgで右胸痛が高度で、15日からAminosalidine 1回350mg ずつ、1日2回筋注を開始した。4日目から平熱となり、白血球数、血沈値も順調に改善し、胸部X線像も図3のごとく改善した。咳嗽は1週間後に消失したが、患者が非常な愛煙家で発熱中も禁煙しなかつたためか、右胸痛の消失には約3週間を要した。Aminosalidine は21日間にわたり14g使用したが、入院時の喀痰中からは *Neisseria* および *Streptococcus viridans* しか検出されず、肺炎の起炎菌は決定できなかった。

図3 Aminosalidine 使用例の胸部X線像の変化



症例3 K.O. 37 才, 男 農業 気管支拡張症

既往歴に特別なことはない。現病歴:昭和42年1月5日頃より左側胸痛が、特に深呼吸時、体動時に強く某医で肋間神経痛として治療をうけていたが、熱感、咳嗽が加わり外来を受診。胸部X線像上両下肺野に気管支拡張症陰影を認め、翌12日入院した。入院時、体温38.2℃、胸部は左下部に濁音を呈し、白血球数6,700、好中球76%、核左方移動10%、血沈1時間値95mcgで、夜間の咳嗽が強く、左胸痛を訴えたが、喀痰は少量であった。直ちにAminosidine 300mgずつ、1日2回筋注を開始し、6日目からはほぼ平熱となつた。咳嗽、胸痛は9日目から消失し、胸部X線像も図3のごとく順調に改

善したが、血沈値の改善は遅れ、2週間後にも1時間値65mcg、2月4日退院時にも1時間値21mcgであつた。Aminosidineは13日間、8.75g用いた。入院時の喀痰培養では *Proteus* が培地表面を游走し、他菌の発育を認めることはできなかつたが、単独で、あるいは他菌と混合感染の形で気管支拡張症の原因菌と考えられる。本例の回復が症例1,2に比して緩慢な点も非可逆的な気管支変化を有することと共にAminosidineの感受性が低い *Proteus* が起炎菌としての役割を果しているためと考えられる。

3例ともAminosidine使用中に腎機能検査として尿蛋白、沈渣、PSP、BUNを肝機能検査としてBSP、

表10 排便回数と便性に対するAminosidineの効果 上段:排便回数 下段:便性

症例	年令	菌型	治療開始病日	Aminosidine 1g × 7日													
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14日
1	39	D	3	6	5	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
				粘血	粘血	粘血	粘血	やや粘血	普								
2	64	D	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
				軟	軟	軟	軟	軟	普								
3	55	B1	7	4	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
				血	やや血	やや血	やや血			普							
				Aminosidine 1g × 5日													
15	56	D	4	4	3	2	1	2	1	2	2	1	1	2	1		
				軟	水	軟	普										

表11 排菌に対するAminosidineの効果

症例	年令	菌型	治療開始病日	Aminosidine 1g × 7日														備	考
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1	39	D	3	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2	64	D	4	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	55	B1	7	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
4	34	B3	保	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
5	24	B3	保	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
6	38	D	保	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
7	33	D	保	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
				Aminosidine 1g × 5日															
8	47	D	保	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
9	58	D	保	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
10	39	D	保	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
11	41	D	保	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
12	24	D	保	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
13	61	D	保	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
14	38	D	保	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
15	56	D	4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

DMCT 600mg × 3日無効
 " " "
 " " "
 DMCT 600mg × 3日無効
 " " 2日 "
 " " 1日 "

GOT, GPT を施行したが、特に本剤と関係ありと思われる異常所見は認められなかった。

2. 細菌性赤痢

細菌性赤痢患者 4 名、保菌者 11 名、計 15 名に Aminosalicylic acid を使用した。この中 7 名は 1 日 1 g ずつ 7 日間内服させ、8 名は 1 日 1 g ずつ 5 日間内服させた。菌型、Aminosalicylic acid 使用開始病日は表 10, 11 に示した。患者は小数例で、一般に軽症であつたので、排便回数と便性状の変化のみについて表 10 に示した。4 例とも内服期間中に便の回数、性状ともに正常化し、内服終了後も引き続き順調であつたが、症例 1~3 では普通便に回復するまで 5~6 日を要し、便性の回復がやや遅い感じがあつた。排菌に対する効果は表 11 に示したが、Aminosalicylic acid を用いる前に Demethylchlortetracycline (DMCT) を使用した症例は最初 DMCT を与え、使用中に分離赤痢菌が TC 耐性なることが判明し、Aminosalicylic acid に変更したものである。Aminosalicylic acid 使用 2 日目から菌の消失したものが 6 例、3 日目 3 例、4 日目 3 例、5 日目に消失したものが 3 例で、全例 1 クールで排菌停止し、治療終了後 5~6 日間の検便では再排菌は 1 例もなく、良好な成績であつた。また内服期間中に副作用を認めたものはなかった。

V. 結 語

- 1) Aminosalicylic acid は多数のグラム陽性、陰性菌に優れ

た抗菌力を示した。

- 2) 700 mg, 1 回筋注時には全例 6 時間以上にわたつて血中濃度が測定された。腎機能高度障害例は正常例に比して血中濃度ピークでは 1.5 倍以上高く、半減期は 15 倍以上延長した。

- 3) ラッテに連日筋注した際に 284 mg/kg 群は腎尿細管傷害を主とする変化を生じたが、142 mg/kg 群の変化は軽度であつた。

- 4) 細菌性肺炎 2 例、気管支拡張症 1 例、細菌性赤痢患者 4 例、保菌者 11 例に使用した成績はすべて有効で、副作用は 1 例も認めなかった。

文 献

- 1) KUNIN, C.M.. Clinical experience with the use of potentially nephrotoxic antibiotics in the treatment of infections in uremic patients. *Antimicrob. Ag. & Chemoth.* 1963: 793-797, 1964
- 2) ARUK, N.O.; A. MOSCA & C. KUNIN: The use of potentially nephrotoxic antibiotics in the treatment of Gram-negative infections in uremic patients. *Ann. Int. Med.* 60 (1): 28-38, Jan. 1964
- 3) KLEEMAN, C.R. & M.H. MAXWELL: The nephrotoxicity of antibiotics: A review. *Biology of pyelonephritis*: 631-647, 1960 Little, Brown & Co.

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMINOSALICYLIC ACID

YASUTAMI KINOSHITA, FUSANOSUKE YAMASAKU, TAKASHI MORITA, NORIAKI KOBAYASHI,

MASANORI KATAGIRI, RYO TSUTIDA, HIROYUKI SUZUKI, HAZIME TAKEDA,

YUTAKA KOBAYASHI, TEIICHI SAITO & MAMORU KAWAUCHI

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

SHOSAKU AOKI & GO SEKI

Joetsu General Hospital

TOMOO KAINUMA

Niigata Rosai Hospital

On aminosalicylic acid, fundamental experiment and clinical application were performed.

1. Antimicrobial activities were tested *in vitro*. The minimal inhibitory concentrations of aminosalicylic acid against *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Croaca*, *Serratia*, *Shigella* and *Salmonella* were in the range of 2.2-8.8 mcg/ml. The concentrations against *Streptococcus haemolyticus* and *E. coli* were within 8.8-17.7 mcg/ml. *Proteus* and *Pseudomonas* group were resistant.

2. The peaks of serum level of aminosalicylic acid in normal subjects after a single intramuscular injection of 700 mg were between 22 and 49 mcg/ml, and the half-life times were from 0.42 to 2.22 h., while in uremic patients the peaks 46-73 mcg/ml and half-life times 16.68-30.79 h.

3. Although severe renal tubular damage was observed in rats at dose of 284 mg per kg per day, the damage was minor at the dose of 142 mg per kg per day.

4. Two patients with pneumonia and 1 bronchiectatic received 350 mg of aminosalicylic acid twice a day intramuscularly and 4 patients and 10 carriers of bacillary dysentery received oral dosis of 1 g daily. All patients were cured. No side effect, except occasional mild pain at the site of injection, was observed.