

Aminosidine に関する研究

上田 泰・中村 昇・松本文夫・斉藤 篤・野田一雄
 大森雅久・古屋千鶴子・中村喜典・石田尚志
 東京慈恵会医科大学 上田内科

Kanamycin, Streptomycin, Neomycin に近似の抗生剤としての Aminosidine (AMD と略) にはいくつかのすぐれた特徴がある。一方、本剤の短所についての報告もあるので、今回はブドウ球菌、大腸菌に対する感受性、吸収および排泄、腎排泄機序、臓器毒性(腎毒性)、臨床成績などの諸点について検討した。

I. 病巣分離の coagulase 陽性ブドウ球菌、大腸菌に対する AMD の感受性

測定方法

病巣より分離した coagulase 陽性ブドウ球菌 100 株、大腸菌 100 株について平板希釈法によって測定した。使用培地は heart infusion 寒天培地, pH 7.2, bouilland 培養液 1 白金耳を接種して 37°C 24 時間培養を行なった。

成績

1) Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する感受性の分布は表1のように 0.8~25 mcg/ml にあり、同じ oligo-saccharide 系抗生剤の SM に比べれば高度耐性株は全く認められない。KM に比べればやや感受性が劣っている。

2) 大腸菌に対する感受性分布は表2のように 0.8~25 mcg/ml にあり、ブドウ球菌の場合と同様高度耐性株はなく、同時に測定した KM とほぼ同様の感受性を示している。

表1 Susceptibility of coagulase-positive *Staphylococci* to aminosidine (100 Strains)

	MIC mcg/ml										
	0.1 or <0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
AMD				71	4	16	5	3	1		
PC-G		23	2	13	2	5	7	10	17	11	10
DMP-PC		3	15	55	25	2					
SM		2	12	13	20	5	3	4		1	40
TC		45	2		1		2	1	16	33	
CP			2	4	8	52	22	1	11		
EM		33	12	4	2	2		35	2		
KM		4	20	63	10	1	1			1	
CER		1	34	10	2	14	2	37			
GM	84	14	1	1							

表2 Susceptibility of *Escherichia coli* to aminosidine (100 Strains)

	MIC mcg/ml								
	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
AMD		1	3	48	22	21	5		
SM		8	4	5	15	6	9	2	51
TC		17	9	10	9	3	5		49
CP			21	9	17	4	1		48
KM		8	21	27	38	6			
CL			4	17	29	44	6		
AB-PC			8	34	28	4	6	8	12
NA		26	35	24	13	2	1		
CET		1	8	7	26	30	13	4	11
CER	2	2	32	34	17	8	3		2
GM		47	49	4					

II. 吸収および排泄

測定方法

健康成人 (3 例) に AMD 500 mg を 1 回筋注し、30 分、1、2、4、6 時間後に採血、一方、2、4、6、12 時間後に採尿して、PCI 219 株を検定菌とした重層法で血中濃度および尿中濃度を測定した。

成績

1) 血中濃度: 3 例の平均は図1のごとくで、筋注後 2 時間に peak があり 18.1 mcg/ml の値を示し、6 時間後でも 3.9 mcg/ml と比較的高い値を示した。なお本剤の half life は 17.1 時間である。

2) 尿中排泄: 図2にみるように本剤筋注後 2 時間ですでに 156.6 mg が尿中に排泄され、12 時間までの尿中回収率は 87.3% ときわめて高い値を示した。

III. 腎よりの排泄機序

イヌについて stop flow 法を用いて本剤の腎排泄機序を検討した。

実験方法

stop flow 法: 体重 12~15 kg の

図1 Serum levels of aminosidine

(3 Adults)

Case	Serum level mcg/ml (hrs)					Half life (hrs)
	1/2	1	2	4	6	
1	9.0	17.5	12.5	5.6	4.3	2.03
2	20.0	—	24.4	11.2	4.2	1.82
3	—	17.5	17.5	4.2	3.2	1.26
Average	14.5	17.5	18.1	6.9	3.9	1.71

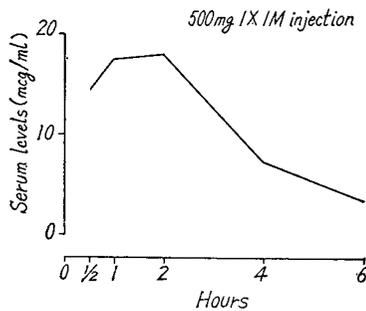
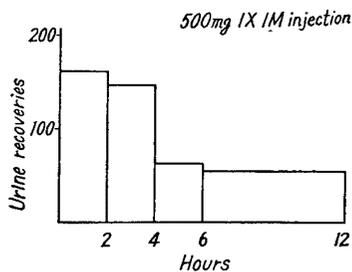


図2 Urine excretion of aminosidine

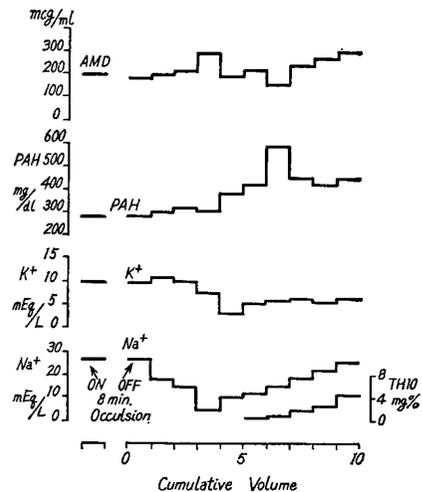
(3 Adults)

Case	Urine recoveries (mg)					%
	0~2	2~4	4~6	6~12 (hrs)	Total	
1	150	96	62	27	335	71.0
2	230	76	125	345	465.5	93.1
3	90	275	17	108	490	98.0
Average	156.6	149	68.0	56.5		87.3



健常イヌを用い、10% manitol 液をかなりの速度で静脈内点滴し滲透圧利尿を惹起せしめ、同時に PAH, AMD を液内に添加した。ついで一側尿管を側腹部より露出し、polyethylene 管を挿入、尿量が一定に達したとき、これに clump をかけて尿流を停止せしめ、6分後に sodium thiosulfate を静注、さらに2分後に clump をはずして別々に連続的に尿を採取し、尿管の各 segment での機能を定量的に解析した。

図3 Renal excretory pattern of aminosidine by stop flow method



成績

stop flow 法による成績は図3のごとくで、AMD の腎排泄機序は糸球体濾過、近位尿管での吸収、次いで遠位尿管での分泌である。

IV. AMD の腎におよぼす影響

実験方法

体重 120 g 前後の wister 系ラットを AMD 17.7 mg/kg, 71.0 mg/kg, 177.0 mg/kg 投与群、対照群の4群に分け、各群7匹として本剤の腎への影響を検討した。投与方法は毎日1回、連続21日間大腿部に上記投与量を筋注し、対照群には生食水を筋注した。投与期間中は恒温室の特殊 cage で飼育し、毎日蓄尿、同時に飲料水、摂取食飼量を測定、さらに Na⁺, K⁺ の尿中排泄量、体重、尿滲透圧などを測定した。また21日間投与後の尿素窒素値、腎組織所見を検討した。

体重 2 kg の家兎に本剤 200 mg/kg を連続14日間筋注し、投与期間中の尿蛋白、投与後の腎組織所見についても検討した。

なお腎組織所見の検索には光学顕微鏡によるものと、TC の蛍光圧を利用した腎障害度の検索法を併用した。蛍光性応用法は前記の AMD 21日間連続投与の各群ラットと14日間連続投与の家兎に対して、と殺24時間前に OTC 2 mg/100 g を尾静脈より静注し、24時間後にこれをと殺、瀉血後腎をとり出して凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡で腎尿管組織の蛍光度を調べた。

実験成績

1) 体重: 図4のように対照群に比較して本剤投与群の体重増加率はやや低い傾向を示した。

2) 尿量: 図5のように尿量の増加は尿管の濃縮障

図4 The effect of aminosidine on body weight in rats

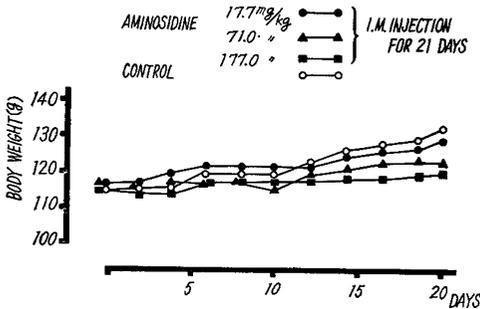
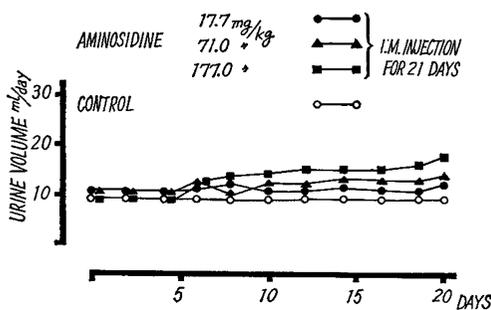


図5 The effect of aminosidine on urine volume in rats



害がうたがわれるが、本剤 177.0 mg/kg 投与群では、対照群と比較して約 25% の尿量増加を認めた。ただし、17.7 mg/kg 投与群ではほとんど尿量の増加は認められない。

3) 尿滲透圧：図6のようにこの低下も尿濃縮障害を示すが、本剤 177.0 mg/kg 投与群では、尿滲透圧は対照群に比較して約 25% の低下を示し、71.0 mg/kg 投与群でも軽度の低下を認める。しかし 17.7 mg/kg 投与群では尿滲透圧の低下はほとんど認めない。

4) 尿蛋白：ラットに本剤を連続投与すると、表3のようにすべての投与群で投与 20 日後に尿蛋白の陽性化を認める。一方、家兎に本剤 200 mg/kg を連続投与した群では、投与 14 日まででは尿蛋白を認めない。

図6 The effect of aminosidine on urinary osmolarity in rats

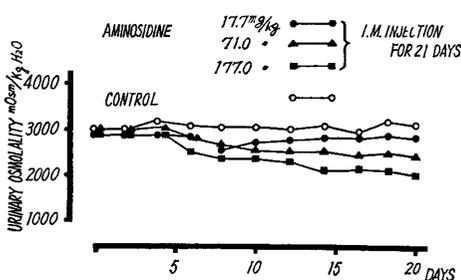
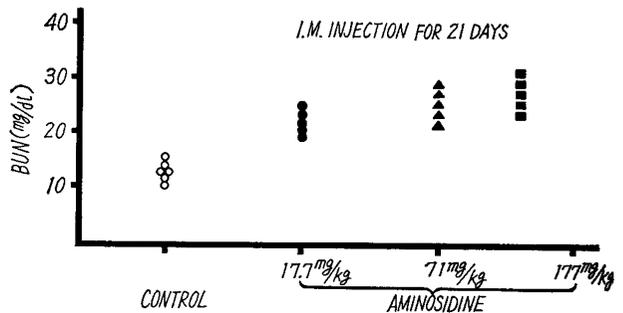


表3 The effect of aminosidine on the induction of proteinuria

		I.M. injection for 21 days			
		5	10	15	20 days
Rats	17.7 mg/kg	-	-	-	+
	71 "	-	-	±	+
	177 "	-	-	±	+
		5	10	14 days	
Rabbits	200 mg/kg	-	-	-	

図7 The effect of aminosidine on burn in rats



5) 尿素窒素：図7のように本剤投与群は対照群に比して尿素窒素の軽度上昇を認めるが、177.0 mg/kg 投与群でも尿素窒素の平均は 28.0 mg/kg 程度である。

6) 腎組織所見：ラットに本剤を 177.0 mg/kg を連続投与した群では、尿管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生を認める。71.0 mg/kg 投与群では、尿管の軽度変性を認めるのみである。17.7 mg/kg 投与群ではほとんど変化を認めない。

家兎に本剤 200 mg/kg を 14 日間連続投与した際の腎組織所見は表4のごとくで、尿管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生を認める。

7) TC の蛍光性を利用した腎組織障害有無の検討：ラットについての検討成績では、本剤 177.0 mg/kg 投

表4 Renal morphology following aminosidine administration in rats and rabbits

		I.M. injection for 21 days	
Rats	17.7 mg/kg	ほとんど変化なし	
	71 "	尿管上皮の軽度変性	
	177 "	尿管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生	
		I.M. injection for 14 days	
Rabbits	200 mg/kg	尿管の変性、空胞化、一部壊死、間質結合織の増生	

表5 Clinical effect of aminosidine

Case	Sex Age	Clinical diagnosis	Organisms	Administration			Result	Side effect
				Dose/day	Duration	Total		
1 T.I.	♀ 30	Acute bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	0.5~1 g	7	6	+	-
2 M.A.	♂ 55	"	<i>Strep. viridans</i>	1	5	5	-	-
3 C.S.	♀ 27	"	"	1	6	6	+	-
4 S.S.	♂ 63	Pneumococcal pneumonia	<i>Pneumococci</i>	1	7	7	+	-
5 A.O.	♀ 38	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1	6	6	+	+
6 T.S.	♀ 28	Acute pyelonephritis	"	1	7	7	+	-
7 T.M.	♀ 22	Chronic pyelonephritis	"	1	4	4	-	-

と群において尿管周囲に軽度の蛍光発色を認めるのみで、強い尿管細胞の障害はない。

IV. 臨床成績

成績は表5のとおりである。急性気管支炎1例、大腸菌を原因菌とする慢性腎盂腎炎1例には効果を認めなかったが、他の5例には効果を認めた。特に肺炎球菌を原因菌とする細菌性肺炎、大腸菌を原因菌とする胆嚢炎には著効であった。

副作用として重大なものは今までの検討ではみられない。ただ7例中1例に注射局所の疼痛と短時間のシビレ感を訴え、他の6例は注射局所の軽度の疼痛を訴えた。なお、7例中5例には治療前後に尿蛋白、尿滲透圧、尿素窒素の測定を行なったが、1日0.5~1.0g、1週間程度の使用では全く影響は認められない。

V. 考察ならびに結語

1) 感受性

AMDはKanamycin近似の広域抗生剤として注目されている。本剤は優れた抗菌力を示すとの報告が多く、DAIKOSもブドウ球菌、大腸菌などに対してよい感受性をもつと報告が多い。われわれの検討でもcoagulase陽性ブ菌、大腸菌に対して3/4以上の株が6.3 mcg/ml以下で発育が阻止される。また、いずれの菌に対してもSMより感受性は優れており、KMに匹敵する成績が得られた。

2) 吸収および排泄

本剤の血中濃度は筋注によつて容易に上昇する。peakは2時間にある。VENTURAらの報告でも本剤の血中濃度は高く、24時間後でも有効血中濃度を維持するといっているが、血中に容易に高濃度に移行することは本剤の特徴の1つであろう。

本剤は尿中への移行がよい。2時間までに全投与量の1/3は尿中に排泄され、12時間までの尿中回収率は

87.3%の高率である。この高い腎集中性は腎、尿路感染症に対する抗生剤としての本剤の有利さを示している。

3) 腎よりの排泄機序

イヌを用いたstop flow法による本剤の腎排泄機序の検討では、糸球体河過後近位尿管で吸収され、再び遠位尿管で分泌される。この腎排泄機序に類似のものにはGentamicinがある。

4) 腎毒性

本剤がNeomycin, KM, SMと同様なoligosaccharide系物質に属することから腎毒性の有無も重要な問題である。われわれはラットおよび家兎に種々の量のAMDを連続投与した腎毒性の成績では、本剤の腎におよぼす影響は比較的軽度であつて人間の常用投与量に近い量を動物に連続投与しても腎機能、腎組織には異常を認めない。すなわち、本剤の腎毒性の程度を他の抗生剤と比較すると、Polymyxin B, Colistinなどよりは弱く、KMと同程度もしくはやや強いという印象である。

5) 臨床成績

7例の臨床例に使用して、著効2例、有効3例、無効2例の結果を得た。これらの判定基準は細菌性肺炎、腎盂腎炎はわれわれの効果判定基準、胆嚢炎の判定基準は真下の胆道感染症の判定基準に従つて行なつた。

臨床成績についてはさらに多くの症例を追加して検討する必要がある。

文 献

- 1) DAIKOS, G. K.; P. KOMTOMICALOU, E. PETASSIS & D. BILALIS: Clinical and laboratory experience with aminosidine, a broad-spectrum oligosaccharide antibiotic. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* p. 765, 1963
- 2) VENTURA, E.; L. ROBBA, L. LOIODICE & G. CARTINI: Investigations on the antibacterial

- activity, on the blood concentrations and on the hepato-renal tolerance of a new antibiotic. *Chemotherapia* 5: 70, 1962
- 3) 上田 泰, 中村 昇, 松本文夫, 田所博之, 斉藤 篤, 山根正夫, 野田一雄, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典: Gentamicin の吸収, 排泄およびその腎毒性にかんする研究。 *Chemotherapy* 15: 275, 1967
- 4) 真下啓明: 感染症の経過判定基準, 胆道感染症。 *医人* 14: 363, 1965
- 5) 上田 泰: 感染症の経過判定基準, 腎盂腎炎。 *医人* 14: 395, 1965
- 6) 上田 泰, 中村 昇, 斉藤 篤, 古屋千鶴子: 細菌性肺炎。 *医人* 14: 521, 1965

STUDY ON AMINOSIDINE

YASUSHI UEDA, NOBORU NAKAMURA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
KAZUO NODA, MASAHISA OMORI, CHIZUKO FURUYA,
YOSHINORI NAKAMURA & MASASHI ISHIDA
Internal Medicine, Tokyo Jikeikai University School of Medicine

1. Sensitivity:

More than 3/4 of test strains of coagulase positive *Staphylococcus* and *E. coli* were sensitive against aminosidine at the concentration below 6.3 mcg/ml. The sensitivity against aminosidine was higher than that against SM which was determined at the same time.

2. Blood level:

When injected to normal adults intramuscularly, aminosidine showed high blood level. When it was once administered at a dose of 500 mg, its blood level reached the peak (18.1 mcg/ml) after 2 hours and reduced to 3.9 mcg/ml after 6 hours.

3. Excretion into urine:

The concentration of aminosidine in urine was very high. Urinary recovery rate was 87.3 % in the first 12 hours.

4. Renal excretion mechanism:

Renal excretion mechanism was examined with Stop-flow method. As a result, glomerular filtration, absorption at superior renal tubule and secretion at inferior renal tubule were observed.

5. Nephrotoxicity:

After aminosidine was administered to rats and rabbits continuously, renal function and renal tissue findings were examined. Nephrotoxicity of aminosidine is comparatively slight and seems to be more slight than that of CL.

6. Clinical results:

Aminosidine was administered to 7 cases of internal infections. In 5 cases of them, aminosidine was proved to be effective.

7. Side effects:

Only in one case of the 7 cases given aminosidine, topalgia and slight palsy at the injected place were observed. In other 6 cases, no side effects were observed.