

アミノサイジンの基礎的臨床的検討

中川 圭一・庄司 文久

東京共済病院 内科

寡糖体抗生物質群に属する広領域新抗生剤アミノサイジン (以下 AMD と略す) を臨床的に使用し、一部の患者において AMD の肝および腎機能への影響、筋注後の血中濃度、尿中排泄率、胆汁内濃度および聴力障害について検査し、また大腸菌、黄色ブドウ球菌に対する MIC を他の抗生物質と比較検討したので報告する。

(1) 臨床成績 (表 1, 2, 3)

投与量は原則として1回 500 mg 1日2回投与したが、胆のう炎の1例には 500 mg 1日1回、胆のうランブリアの症例には1日 1,000 mg 1回筋注した。

尿路感染症は糖尿病、脊髄炎および頭部外傷 (尿失禁) に合併した各1例を含む12例ですべて急性の感染症と診断された。起炎菌の検出されたもの7例で全例 *E. coli* であり8~23日間の投与で全例菌の消失を見、著効と判定した。初めより菌陰性ではあつたが臨床症状、尿所見より尿路感染症と診断した他の5例中4例は、尿所見の改善をみたが、1例は7日間の投与にて改善がみられず、無効と判定した。

胆道感染症9例中無効は5例で、その中3例は胆のう摘除後の *E. coli* を起炎菌とする胆管炎であり、1例は結石を有する *E. coli* による胆のう炎でこの症例は腎機能の低下もあり1日 500 mg 1回の筋注 24日使用したが、いずれも菌の消失をみなかつた。他の1例は肝癌に合併した感染症と診断したものである。

有効例の2例は臨床的に有効また他の1例は細菌学的にも *Klebsiella* の消失をみ、有効と考えられた。胆のうランブリア症の1例は十二指腸ゾンデ利胆剤治療に抵抗したが、AMD 1日 1g、9日間の投与でランブリアの消失をみた。

呼吸器感染症は6例で、*E. coli* を起炎菌とする急性気管支炎では14日間の投与で菌の消失をみず、また他の気管支拡張症の感染例では無効であつたが、他の3例では臨床症状の改善をみ、有効と判定した。また発病当時気管支肺炎と診断し、AMD を使用した肺結核症においては解熱その他の臨床症状の改善がみられた。

表1 臨床例 (尿路感染症)

No.	患者名	年齢	性	疾患名	検出菌	投与日数	効果
1	K.T.	43	♂	腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	1.0×14	+
2	U.I.	59	♂	"	<i>E. coli</i>	×9	+
3	N.Y.	59	♀	"	<i>E. coli</i>	×23	+
4	N.M.	22	♀	"	<i>E. coli</i>	×8	+
5	Y.T.	52	♀	"	<i>E. coli</i>	×11	+
6	O.Y.	23	♀	"	?	×9	+
7	K.M.	15	♀	"	?	×7	+
8	Y.T.	79	♀	"	?	×7	-
9	I.T.	52	♂	"	?	×18	+
10	S.T.	62	♀	"	?	×14	+
11	W.Y.	27	♂	膀胱炎	<i>E. coli</i>	×12	+
12	O.I.	44	♂	"	<i>E. coli</i>	×15	+

表2 臨床例 (胆道感染症)

No.	患者名	年齢	性	疾患名	検出菌	投与日数	効果
1	I.T.	66	♂	胆のう炎	?	1.0×16	+
2	W.K.	20	♀	"	<i>Klebsiella</i>	×8	+
3	U.H.	57	♂	"	?	×23	+
4	K.S.	68	♂	"	<i>E. coli</i>	0.5×24	-
5	T.K.	25	♂	胆管炎	<i>E. coli</i>	1.0×15	-
6	I.S.	41	♀	"	<i>E. coli</i>	×7	-
7	H.K.	53	♀	"	<i>E. coli</i>	×19	-
8	T.T.	38	♂	胆のう、ランブリア	<i>Lamburia</i>	×9	+
9	H.Y.	60	♀	転移性肝癌	?	×14	-

表3 臨床例 (呼吸器感染症および敗血症)

No.	患者名	年齢	性	疾患名	検出菌	投与日数	効果
1	H.M.	31	♀	急性気管支炎	<i>E. coli</i>	1.0×14	-
2	A.M.	57	♀	"	<i>Streptoc. hemolyt.</i>	×7	+
3	S.T.	68	♀	気管支拡張症	<i>Kleb. sp</i> (+) <i>Proteus</i> (+)	×8	+
4	Y.A.	22	♀	"	常在菌	×7	-
5	K.S.	69	♂	肺化膿症	<i>E. coli</i>	×19	+
6	O.U.	45	♀	肺結核	<i>Tbc. Bac.</i>	×7	+
7	N.H.	35	♂	敗血症	?	×10	-

表4 投与前後の肝機能

No.	患者名	年令	性	疾患名	投与量	GOT		GPT		alk. ph.		ZTT	
						前	後	前	後	前	後	前	後
1	O.Y.	23	♀	腎盂腎炎	1.0×9	14	20	5	10	3	3		10
2	Y.T.	52	♀	〃	1.0×8	17	18	8	10	6	4		
3	K.T.	43	♂	〃	1.0×14	55	24	16	11	4	4		4
4	N.Y.	59	♀	〃	1.0×22	14	23	7	9	6	5		2
5	S.T.	62	♀	〃	1.0×14	17	12	5	3	4	6	9	6
6	I.T.	52	♂	〃	1.0×18	17	35	8	17	3	5	6	9
7	W.Y.	27	♀	膀胱炎	1.0×12	20	13	14	13	4	5	5	13
8	O.I.	44	♂	〃	1.0×15	22	21	11	12	4	4	5	6
9	I.T.	66	♂	胆のう炎	1.0×16	23	6	18	3			5	6
10	U.H.	57	♂	〃	1.0×23	34	45	12	10	7	6		6
11	W.K.	20	♀	〃	1.0×8	11	29	3	5	4	3	4	5
12	K.M.	15	♀	〃	1.0×8		31		43		13		
13	K.S.	68	♂	胆のう炎	0.5×24	65	33	65	5	20	13	8	7
14	H.Y.	60	♀	肝 癌	1.0×14	30	40	18	16	10	19		15
15	T.K.	25	♂	胆管炎	1.0×15	14	29	5	8	4	5	5	5
16	I.S.	41	♀	〃	1.0×7	50	43	32	19	23.7	12.8	8	8
17	H.K.	53	♀	〃	1.0×19	21	18	10	11	25.7	32.7	18	14
18	N.T.	35	♀	敗血症	1.0×10	36	68	19	46	4	4		
19	H.M.	31	♀	気管支炎	1.0×14	13	58	7	12	3	4	13	
20	A.M.	57	♀	〃	1.0×7	22	17	8	6	5	4	9	10
21	S.T.	68	♀	気管支拡張症	1.0×8	20	19	3	5	3	3	4	3
22	Y.A.	22	♀	〃	1.0×7	10	12	4	6	4	8	10	9
23	K.S.	69	♂	肺化膿症	1.0×19	12	18	2	3	4	4	9	10
24	D.U.	45	♀	肺結核	1.0×7		17		14		4		4

敗血症の例では 10 日間の使用で全く症状の改善がみられず無効であった。

(2) 肝機能への影響 (表4)

24 例で GOT, GPT, ALP, ZTT について肝機能を追及した。敗血症の 1 例, 胆道感染症の 4 例に GOT の上昇をみた。また腎盂腎炎の 1 例, 気管支炎の 1 例でも GOT の上昇がみられた。

(3) 腎機能への影響 (表5)

25 例で BUN を測定したが, 投与後上昇例はなく, 尿所見も蛋白, 沈渣には悪化例はなかつた。投与後の Fishberg 濃縮試験を行なつた 13 例において全例正常, PSP 15 分値は前後を比較し得た 9 例において投与後 20% より 15% と低下した 1 例の他には変化はみられなかつた。

(4) 聴力検査

投与前後に Audiometer により比較しえた 7 例は全例変化なく, 投与後調べた 4 例中 3 例は正常, 1 例は両側の中耳炎の既往があり, 聴力の低下を示したが, 自覚的には投与前後において聴力の低下, 耳鳴等の障害はみられなかつた。

(5) 血中濃度 (表6)

血中濃度の測定は靈菌を試験菌としたメチレン青重層法によつた。500 mg 筋注後 7 例において測定したが, 1 時間後が peak で平均 13.1, 12 時間後においても平均 2.5 mcg/ml の血中濃度を示した。

(6) 尿中排泄 (表7)

3 例において, 500 mg 筋注後 12 時間までの尿中排泄率を調べたが, 17.1, 22.8, 7.6% であつた。

(7) 胆汁内濃度

胆のう摘除術後の患者で胆汁内移行を調べたが, 2 時間後 50 mcg/ml でその際の血中濃度 12.5 mcg/ml に比し 4 倍の値を示した (表8)。

(8) *E. coli*, *St. aureus* の AMD に対する感受性 (表9, 10)

当院の検査材料より得た *E. coli* 30 株について MIC を他の抗生剤と比較したが, 6.3~12.5 mcg/ml に集中し, 高度の耐性株はなかつた。黄色ブドウ球菌 50 株に対する MIC は, 大部分が 1.6~3.2 mcg/ml で SM よりやや低い感受性を示した。

考察ならびに結語

臨床例は全例で 27 例であり尿路感染症 12 例中著効 6 例, 有効 5 例, 無効 1 例で有効率 91.6% と非常に高率を示した。胆道感染症では 8 例中著効 2 例, 有効 2 例, 無効 4 例であり, 有効率 50.0% であつたが, 無効例は胆のう摘出後の胞管炎, 結石あるいは肝癌に合併した胆道感染症で治癒しがたい症例であつたので有効率が低かつたのは当然と考えられる。呼吸器感染症 6 例中 1 例は肺結核で, 投与 7 日で解熱をみ, 一応有効としたが他の 5 例中著効 2 例, 有効 1 例, 無効 2 例で有効率は 60.0% であつた。なお, 敗血症の 1 例は無効であつた。血中濃度は 500 mg 筋注後 7 例平均で 1 時間後が peak で 13.1 mcg/ml, 12 時間後で 2.5 mcg/ml を示した。

尿中排泄率は, われわれの 3 例では 12 時間後まで, 7.6~22.8% と低率であつたが, 諸家の報告では 5~12 時間後 20~70% とかなりの排泄率を示している。

また AMD が原虫類にも抗菌力を有していることは胆のうランブリア症において著効を示したことによつて

表5 投与前後の腎機能

BUN 尿所見 PSP 15分値

No.	患者名	年齢 性	疾患名	投与量	前 後		前 後		前 後	
					前	後	前	後	前	後
1	O.Y.	23 ♀	腎盂腎炎	1.0×9	16.1	13.3	+	-		20%
2	N.M.	22 ♀	〃	1.0×8	14.3	18.8	+	-		20
3	Y.T.	52 ♀	〃	1.0×11	22.0	16.3	+	-		28
4	K.T.	43 ♂	〃	1.0×14	20.7	18.0	+	-	10	10
5	N.Y.	59 ♀	〃	1.0×23	14.1	11.2	+	-		10
6	K.M.	15 ♀	〃	1.0×7		18.0	+	-		
7	S.T.	62 ♀	〃	1.0×14	18.7	19.7	+	+	22.5	22.5
8	I.T.	52 ♂	〃	1.0×18	22.3	23.2	+	-	20	27.5
9	W.Y.	27 ♂	膀胱炎	1.0×12	18.7	12.6	+	-		
10	O.I.	44 ♂	〃	1.0×15	9.7	11.8	+	-	12.5	17.5
11	I.T.	66 ♂	胆のう炎	1.0×16	35.4	23.8	+	+		20
12	U.H.	57 ♂	〃	1.0×23	46.4	19.4	+	+		25
13	W.H.	20 ♀	〃	1.0×8	14.9	14.8	-	-		
14	K.S.	68 ♂	〃	0.5×24	33.6	21.4	+	+		
15	H.Y.	60 ♀	肝 癌	1.0×14	14.0	18.7	+	+	17.5	17.5
16	H.K.	53 ♀	胆管炎	1.0×19	13.3	13.7	-	-	35	40
17	T.K.	25 ♂	〃	1.0×15	19.1	18.6	+	-		30
18	I.S.	41 ♀	〃	1.0×7	11.9	18.4	-	-		
19	N.I.	35 ♂	敗血症	1.0×10	18.2	18.9	+	+		
20	H.M.	31 ♀	気管支炎	1.0×14	20.4	16.1	-	-		35
21	A.M.	57 ♀	〃	1.0×7	12.8	18.3	±	-	10	30
22	S.T.	68 ♀	気管支拡張症	1.0×8	21.7	18.9	+	±	20	19
23	Y.A.	22 ♀	〃	1.0×7	14.6		±	±		20
24	K.S.	69 ♂	肺化膿症	1.0×19	21.0	20.6	-	-	20	15
25	O.U.	45 ♀	肺結核	1.0×7		18.6	-	-		40

表6 アミノサイジン 500 mg 筋注後血中濃度 (mcg/ml)

No.	患者名	年齢 性	疾患名	10	20	30	60	120
1	K.T.	43 ♂	腎盂腎炎	11.5	11.1	6.1	4.7	3.2
2	I.T.	66 ♂	胆のう炎	13.0	11.0	7.2	3.0	1.4
3	T.K.	25 ♂	胆管炎	12.5	12.5	12.5	12.5	4.7
4	O.U.	45 ♀	肺結核	17.5	17.5	11.0	3.5	1.4
5	W.K.	20 ♀	胆のう炎	14.5	14.5	11.0	3.5	3.5
6	I.S.	41 ♀	胆管炎	7.3	7.3	7.3	1.25	0.75
7	T.K.	38 ♀	胆のうランブリア症	16.0	16.0	15.0		

実証された。

一方、副作用においても1日 0.5g×2, 2~3 週間の

表7 アミノサイジン 500 mg 筋注後、尿中排泄率 (12時間後)

No.	患者名	年齢 性	疾患名	尿中排泄率
1	K.T.	43 ♂	腎盂腎炎	17.1%
2	O.U.	45 ♀	肺結核	22.8%
3	W.K.	20 ♀	胆のう炎	7.6%

投与では腎機能、聴力検査において異常はみられず、また肝機能についてみると投与後、GOT, GPT の上昇が敗血症においてみられ、また胆道感染症において GOT の上昇がみられたが、原疾患に関係した変化とも考えられる。しかし、腎盂炎、気管支炎例において GOT の上

表8 アミノサイジン 500 mg 筋注後胆汁内濃度

T.K.	25	♂	胆管炎 (胆のう摘除後)	2時間後	50 mcg/ml

表9 *E. coli* 30 株の各種薬剤感受性

	MIC (mcg/ml)										
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥100	
TC					5				1	24	
CP					4	4				22	
KM				5	22	3					
SM				4	1					25	
AB-PC						1	13	12	3	1	
CL							25	5			
CER				18	11		1				
GM		9	21								
AMD						22	8				

昇したものがあり、今後の検討を要するが、GPT、膠質反て ALP には変化のみられた症例はなく、強い肝毒性はなさそうである。

表10 *Staphylococcus aureus* 50 株の各種薬剤感受性

	MIC (mcg/ml)												
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100		
PCG		4	4	3	1	19	4	3	5	4	6		
TC	2	2	27								11	8	
CP					5	38	1	4	2				
EM	34					2	1	1	2	10			
SM			30	1	2			6	6	5			
MPI-PC	13	35	1	1									
GM	46	4											
AMD				30	15	1							

血中濃度および試験管内抗菌力よりみて強力な抗生剤とはいえないが、耐性菌の少ない点から広域抗生剤の1つとして臨床的に用いられるものと考えられる。

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF AMINOSIDINE

KEIICHI NAKAGAWA & FUMIHISA SHOJI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Aminosidine, a new oligosaccharide antibiotic, was clinically applied to the patients, on whom the influence of the drug was studied from the following points.

Influences of the drug on the function of the liver and the kidney; the blood level, the elimination rate in urine and the bile level of the drug after intramuscular injections; and the sensitivity to *E. coli* and to *St. aureus* were studied and discussed in comparison with other antibiotics.

Aminosidine was found not to have very strong sensitivity to any particular bacteria, but to have very slight side effect. After all, it seems that aminosidine is a useful antibiotics to be administered as a secondary drug.