

外科領域における Aminositidine の基礎的研究ならびに 臨床試用成績について

柿木英佑・酒井克治・奥山宣夫・中尾純一・尾崎寅夫
大阪市立大学医学部第2外科学教室
(主任：白羽弥右衛門教授)

I. はじめに

抗菌性化学療法剤の発達、普及に伴つて、外科領域の術後感染症も著しく変貌しつつある。Aminosidine は Farmitalia 研究所の CONEVAZZI と SCOTTI (1959) により発見された新抗生物質である。すなわち、イタリアのマサマリチマの土壤中から分離された *Streptomyces chrestomiceticus* によつて産生される寡糖体抗生物質群の1つであつて、とくに耐性菌の少ないこと、毒性の低いこと、原虫類にも強い抗菌力を示すことなどがその特徴であるといわれている。われわれは、Aminosidine 塩酸塩(以下、AMD と略す)の血中濃度、尿中排泄、各種細菌に対する抗菌力ならびに臨床試用成績について検討したので、その結果を報告する。

II. 血中濃度

健康成人5例に AMD 355 mg をそれぞれ1回筋肉内注射して血中濃度を測定した。測定方法としては鳥居・川上の重層法、検定用菌としては *Bacillus cereus* No. 2 を用いた。

平均血中濃度は、注射後1時間目に最高値 16.9 mcg/ml があらわれ、2時間後には 12.4 mcg/ml、4時間後 5.4 mcg/ml、6時間後には 2.7 mcg/ml となり、次第に減少、投与12時間後の血中からはもはや検出されなかつた(図1, 表1)。

III. 尿中排泄

尿中排泄量は、健康成人3例にそれぞれ AMD 355 mg を1回筋肉内注射したのち、同じく *Bacillus cereus*

図1 Aminositidine の血中濃度 (健康成人5例, 1回筋注量 355 mg)

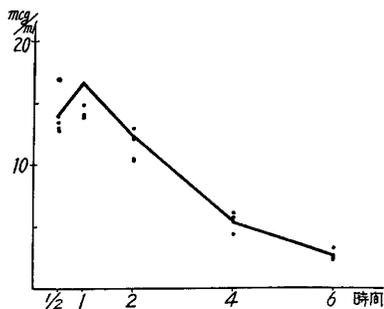


表 1

症 例	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
	1/2	1	2	4	6時間
1	13.5	19.2	13.1	5.5	3.3
2	12.8	14.2	10.6	4.4	2.6
3	17.0	20.9	15.8	6.1	2.5
4	13.0	14.1	12.2	5.8	2.5
5	14.0	15.0	10.5	5.4	2.7
平均	14.0	16.7	12.4	5.4	2.7

表2 Aminositidine 355 mg 1回筋注後の尿中排泄量と回収率

症 例	尿中排泄量 (mg)				24 時間 総排泄量 (mg)	回収率 (%)
	0~3 時間	3~6	6~12	12~24		
A	36.2	45.3	32.6	18.2	133.0	37.5
B	62.5	43.7	28.6	23.6	178.9	44.7
C	23.3	83.8	28.1	18.0	150.2	43.2
平均	41.3	57.7	29.7	20.0	148.4	41.8

No. 2 を用いる鳥居・川上の重層法によつて測定した。

平均尿中排泄量は、投与後3時間までが 41.3 mg、3~6時間で 57.7 mg、6~12時間で 29.7 mg、12~24時間では 20.0 mg であつた。投与後24時間内の尿中総排泄量は平均 148.4 mg となり、その回収率は、投与量の 41.8% に当たる(表2)。

IV. 胆汁内濃度

胆嚢別出術を受けた成人2名に、それぞれ AMD 355 mg を1回筋肉内注射したのち、あらかじめ総胆管内に留置されたT字管を通して継時的に胆汁を採取した。胆汁内 AMD 測定にも、*Bacillus cereus* No. 2 を検定菌とする鳥居・川上重層法を用いた。

AMD 投与30分後に 55.3 mcg/ml の平均胆汁内濃度がえられ、1時間目には最高値 85.5 mcg/ml に達し、2時間後には 77.0 mcg/ml、4時間後 48.5 mcg/ml、6時間後 39.5 mcg/ml、8時間後 32 mcg/ml、12時間後には 13.5 mcg/ml となり、24時間後にはもはや検出さ

表3 Aminisidine の胆汁内濃度

症例	胆汁内濃度 (mcg/ml)							
	30分	1時間	2	4	6	8	12	24
1	34.5	66.0	78	45	34	22	0	0
2	78.0	105.0	76	52	45	42	27	0
平均	56.3	85.5	77.0	48.5	39.5	32	13.5	0

(355 mg 単独1回筋注, 胆嚢剔除術後, 総胆管内に T字管留置, T字管より胆汁採取)

れなくなつた(表3)。すなわち, 胆汁内には高濃度の AMD が排泄され, しかもこれが長時間にわたり持続するようである。

V. AMD の抗菌力

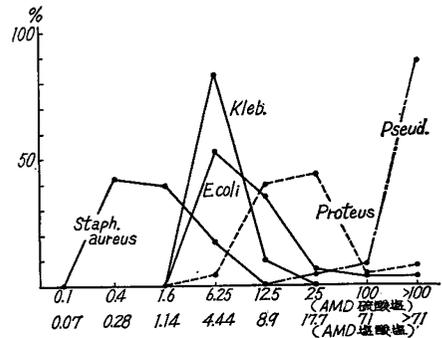
教室保存の病由来細菌, *E. coli* 32 株, *Proteus* 25 株, *Klebsiella* 30 株, *Pseudomonas* 24 株, *Staphylococcus aureus* 28 株に対する AMD の抗菌力を, brain heart infusion agar を用いる 4 倍数稀釈寒天平板法によつて検索した。ただし, 被検菌の接種量を一定にするため, あらかじめ 0.5 ml の普通ブイヨン中に 1 白金耳の菌苔を植えたのち 37°C 6 時間培養してから, その 0.1 ml を 10 ml の brain heart infusion broth に加えて 100 倍に稀釈, 別に抗生剤を加えておいた寒天平板上に, この 1 白金耳を画線塗抹した。これを 37°C 20 時間培養, 菌の発育が阻止される最小濃度を求めて, 当該菌の最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

E. coli 32 株の AMD 感受性分布は, AMD 4.44 mcg/ml においてピークを示し, 28 株 (87.5%) が AMD 8.9 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。また, *Proteus* 25 株の AMD 感受性をみると, 11 株 (44%) は AMD 8.9 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止されたが, 14 株は AMD 17.7 mcg/ml 以上の濃度においても発育を阻止されなかつた。*Klebsiella* の AMD 感受性は, AMD 濃度 4.44 mcg/ml にピークがあり, 30 株中 28 株 (93%) が AMD 8.9 mcg/ml で発育を阻止され

表4 各種細菌に対する Aminisidine の抗菌力

菌種	株数	MIC (mcg/ml)						
		0.4	1.6	6.25	12.5	25	100	>100 (AMD硫酸塩)
<i>E. coli</i>	32	0	0	17	11	2	1	1
<i>Proteus</i>	25	0	0	1	10	11	1	2
<i>Klebsiella</i>	30	0	0	25	3	0	1	1
<i>Pseudomonas</i>	24	0	0	0	0	1	2	21
<i>Staph. aureus</i>	28	12	11	5	0	0	0	0

図2 各種細菌の Aminisidine 感受性分布



た。ところが, *Pseudomonas* 24 株は, すべてが AMD 8.9 mcg/ml 以上の耐性を示した。他方, *Staphylococcus aureus* 28 株は, すべてが AMD 4.44 mcg/ml 以下で発育を阻止された。すなわち, AMD は, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* および *Klebsiella* に対してすぐれた抗菌力を発揮する。しかし, *Proteus* に対しては中等度の抗菌力を示すにすぎず, また, *Pseudomonas* に対してほとんど抗菌性を示さない(表4, 図2)。

VI. 各種細菌に対する AMD と KM の抗菌力比較

AMD と Kanamycin (KM) の各種細菌に対する抗菌力を比較した。すなわち, *Staphylococcus aureus* (図3) と *Proteus* (図4) に対する AMD と KM の抗菌力はよく一致しているが, *E. coli* (図5) および *Klebsiella* (図6) に対する抗菌力は, AMD の方がややすぐれているようである。また, *Pseudomonas* (図7) には AMD よりも KM の抗菌力の方がややすぐれているようである。以上のことから, AMD と KM の抗菌力には相関関係があると思われる。

VII. 臨床試用成績

AMD 投与症例は 10 例で, 全例に 1 日 710 mg を 1 回または 2 回に分けて筋肉内に注射, そのうちの 1 例には局所療法をも併用した。投与後, 炎症症状の好転, 排膿の減少ないし消失したものを有効とすると, 10 例中 7 例は有効と判定され, 3 例には無効であつた(表5)。これらの症例について簡単に記述する。

症例 1 (図8) 58 才, 女。十二指腸潰瘍のため胃を部分切除されたあと, 腹壁に瘻孔を形成した。約 6 か月間にわたり, KM, Wintomylon (WM), Chloramphenicol (CP), Gentamicin (GM) などを投与されたが, 瘻孔は閉鎖しなかつた。瘻孔部膿中細菌の感受性検査では, AMD に感性を示す *Staphylococcus aureus* と *E. coli* とが見出されたので, AMD 710 mg/日 を 6 日間筋肉内注射した。その結果, 排膿の減少を認めたので, さらに, AMD 355 mg/日の筋肉内注射と, 355 mg/日の局所

図3 *Staph. aureus* 28株のKMとAMDの感受性

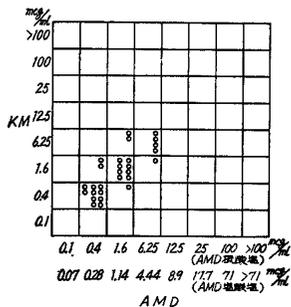


図4 *Proteus* 25株のKMとAMDの感受性

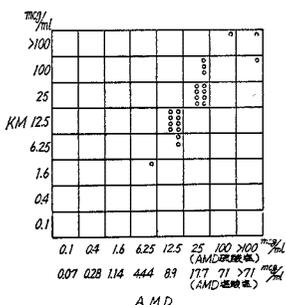


図5 *E. coli* 32株のKMとAMDの感受性

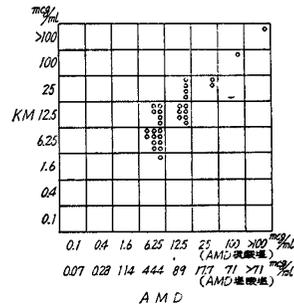


図6 *Klebsiella* 30株のKMとAMDの感受性

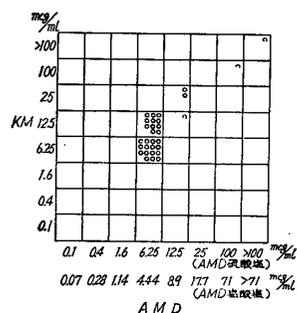


図7 *Pseudomonas* 24株のKMとAMDの感受性

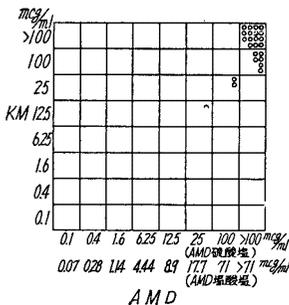


図8 症例1, H.H., 58才, ♀, 胃切除術後腹壁瘻

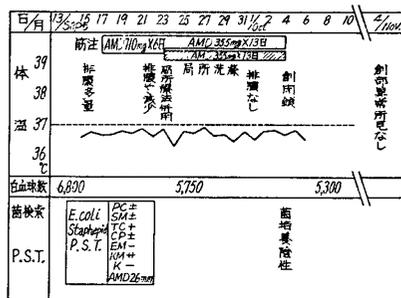


表5 Aminosalidine 投与症例

症例	年齢性	病名	起因菌	薬剤感性 (Disk法)							AMD 投与			経過	効果
				PC	SM	TC	CP	EM	KM	K	AMD	方法	1日量 (mg)		
1. H.H.	58 ♀	腹壁瘻	黄ブ菌 大腸菌	±	±	+	±	-	+	-	26 mm	筋・局 355×2 355×1 355×1	6 13 13	排膿減少瘻孔閉鎖	有効
2. N.M.	8カ月 ♂	耳介後部蜂窩織炎	黄ブ菌	+	+	+	-	-	+	-	27	筋 114×1	3	発赤消失, 排膿消失	有効
3. S.M.	62 ♂	S状結腸切除術後腹壁瘻	黄ブ菌 緑膿菌	-	-	±	+	-	+	-	22	筋 355×2	4	排膿減少せず	無効
4. Y.K.	44 ♂	胃切除術後腹膜炎	黄ブ菌	-	-	+	±	+	+	±	24	筋 355×2	4	死亡	無効
5. N.M.	44 ♀	開腹術後腹壁瘻	黄ブ菌	+	+	+	±	+	+	+	29	筋 355×2	6	排膿減少	有効
6. H.I.	38 ♂	直腸切断後瘻孔	黄ブ菌 緑膿菌	-	-	+	+	-	+	-	22	筋 355×2	6	排膿減少せず	無効
7. K.T.	58 ♂	肛門周囲膿瘍	大腸菌 白ブ菌	-	±	±	-	-	+	±	24	筋 355×2	5	切開, 疼痛, 排膿減少, 硬結縮少	有効
8. N.O.	28 ♂	頸部膿瘍	黄ブ菌	-	-	+	+	-	+	-	25	筋 355×2	7	切開, 4日後排膿なし	有効
9. T.O.	34 ♀	瘤	黄ブ菌	-	-	+	+	+	-	-	20	筋 355×2	5	発赤腫脹軽減排膿減少	有効
10. Y.N.	39 ♀	胆嚢別出術後感染	大腸菌	-	-	-	-	-	-	-	25	筋 355×2	5	排膿減少, 下熱	有効

洗滌とを 13 日間併用したところ、AMD 投与開始後 19 日目には瘻孔が完全に閉鎖治癒した。

症例 2 8 才 男。右耳介後下部に発赤を伴った有痛性腫脹をきたし、局所熱感と著明な圧痛があり、急性炎症症状を示したので、切開排膿。膿中細菌検査では、すべての薬剤に中等度ないし高度の感性を示す *Staphylococcus aureus* が見出された。こころみに AMD を使用したところ、投与の翌日には解熱するとともに、発赤も消失、疼痛も軽減した。

症例 3 62 才 男。S 状結腸憩室炎にて S 状結腸部分切除術を施されたが、腹壁瘻を形成、黄緑色の排膿を認めた。膿中菌としては *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas* とがみつき、いずれも AMD に中等度感性であったので、AMD 355 mg を 1 日 2 回 4 日間使用した。しかし、AMD 使用開始後も排膿は減少せず、無効と判定された。その後 CP, KM を用いたが、やはりいずれも無効に終わった。

症例 4 44 才 男。胃癌のため胃切除術をうけたが、術後 8 日目頃から発熱があり、腹膜炎があらわれ、腹腔内留置ゴム管から黄色膿が排出された。膿中から AMD 中等度感性の *Staphylococcus aureus* が見出されたので、AMD を投与してみたところ、AMD 投与後も腹膜炎症状が緩解せず、排膿も減少しなかつた。これを無効と判定した。

症例 5 44 才 女。某医で虫垂切除術を受けたが、腹壁瘻を形成、その後約 8 か月間治癒しなかつた。これまでも、PC, SM, CP などを投与されていたが、排膿が減らないので来院。膿中から AMD に高度感性を示す *Staphylococcus aureus* が見出されたので、AMD 投与を開始したところ、3 日目には排膿が減少しはじめ、6 日目には著減した。本例では排膿の減少がみられたことからやや有効と判定された。

症例 6 38 才 男。直腸癌にて直腸切断術をうけたあと、1 日肛門部に瘻孔を形成、黄緑色の排膿がやまず、これまで CP, SM, TC, CER などの投与を試みられた。しかし、一時排膿が減少するのみで、徹底的効果はみられなかつた。感染菌は AMD 中等度感性の *Staphylococcus aureus* と耐性の *Pseudomonas* であつた。これにも AMD 355 mg を 1 日 2 回、6 日間使用してみたが、やはり排膿の減少はみられなかつた。

症例 7 58 才 男。肛門部 4~6 時の部位に指頭大の有痛性発赤・腫脹があり、来院時には波動も証明された。切開を加えて排膿するとともに、膿中細菌の薬剤感受性を調べたところ、KM, AMD に中等度感性を示す *Staphylococcus aureus* と *E. coli* とが見出された。この切開後、AMD を使用したところ、発赤は消失、疼痛も緩解

して、排膿も著減、5 日後には完全に消失し、硬結は縮小した。

症例 8 28 才 男。頸部に熱膿瘍があり、疼痛、波動もみとめられたので、切開。膿中からは AMD 高度感性の *Staphylococcus aureus* が見出されたので、AMD 投与を開始したところ、3 日目には発赤、疼痛が著減、排膿も少なくなり、4 日目には完全に消失、良性肉芽におきかえられた。

症例 9 34 才 女。右下腿瘤のため、発赤、疼痛、腫脹が著明で、排膿もみとめられた。膿中の *Staphylococcus aureus* は AMD 中等度感性であつたので、AMD を投与したところ発赤、疼痛、腫脹が速やかに軽減し、排膿も減少した。

症例 10 39 才 女。胆石症にて胆嚢剔除術を受けたあと、術後感染予防のため TC 500 mg/日を 4 日間投与された。しかし、術後 10 日目頃から腹痛があらわれ発熱をきたし、総胆管内に留置された T 字管の周囲から膿を混じえた胆汁が流出しはじめた。この膿中からは AMD と Colistin に感性を示す *E. coli* が検出された。それで AMD を投与したところ 2 日目から下熱し始め、その翌日には完全に解熱、膿性胆汁の流出も認められなくなつた。

VIII. 副作用

症例 3, 4, 5, 7, 10 においては、注射局所の疼痛および硬結を認めたが、その他には特記すべき副作用がみられなかつた。

IX. むすび

AMD 355 mg を 1 回筋肉内注射してえられる血中濃度は、注射後 1 時間目に最高値 16.9 mcg/ml を示したのち次第に減少し、投与後 12 時間目の血中からは検出されなくなつた。

AMD 355 mg を 1 回筋肉内に注射したのちにみられた尿中排泄量は、投与後 3 時間以内 41.3 mg, 3~6 時間で 57.7 mg, 6~12 時間で 29.7 mg, 12~24 時間では 20.0 mg であつた。投与後 24 時間以内の尿中総排泄量は平均 148.4 mg となり、その回収率は投与量の 41.8% に当たる。

AMD 355 mg を 1 回筋肉内注射してえられた平均胆汁内 AMD 濃度は、投与後 1 時間目に最高値 85.5 mcg/ml を示し、12 時間後にもなお 13.5 mcg/ml がみとめられた。すなわち、AMD 投与後速やかに高濃度の胆汁内移行排泄をみとめ、かつこれが長時間持続する。

教室保存の病巣由来細菌に対する AMD の抗菌力を調べたところ、*Staphylococcus aureus*, *E. coli* および *Klebsiella* に対してすぐれた抗菌力を発揮した。しかし、*Proteus* に対しては中等度の抗菌力を示すにすぎず、*Pseudomonas* に

対してはほとんど抗菌力を示さない。

AMD と KM の各種細菌に対する抗菌力を比較したところ、両者間には相関関係がある。

AMD を投与された外科的感染症 10 例中 7 例が有効と判定され、3 例では無効であった。

AMD 投与 10 症例中 5 例において、注射局所の疼痛および硬結をきたしたが、その他には特記すべき副作用が認められなかった。

文 献

- 1) AMMAR, R.A., *et al.*: The antibacterial activity of gabbromicina. *Ain Shamo Medical Journal* 14: 127~132, 1963
- 2) DAIKOS, K.G., *et al.*: Aminosidine, a new oligosac-

charide antibiotic, bacteriologic and pharmacologic observation. *Antibiot. & Chemoter.* 12: 243, 1962

- 3) DAIKOS, K.G., *et al.*: Clinical and laboratory experience with aminosidine, a broad spectrum oligosaccharide antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 763~773, 1963
- 4) STEIN, J., *et al.*: A note on the new antibiotic "gabbromicina" (aminosidine sulfate). *Singapore Medical Journal* 3: December, 1962
- 5) VENTUR, E. *et al.*: Investigations on the antibacterial activity, on the blood concentrations and on the hepato-renal tolerance of a new antibiotic. *Chemotherapy* 5: 70~79, 1962

A LABORATORY STUDY ON AMINOSIDINE AND ITS CLINICAL TRIAL IN THE FIELD OF SURGERY

EISUKE KAKINOKI, KATSUJI SAKAI, NOBUO OKUYAMA,
JUNICHI NAKAO & TORAO OZAKI

Department of Surgery, Osaka City University Medical School
(Chief: Prof. YAEMON SHIRAHARA)

A new antibiotic, aminosidine, isolated from the culture of *Streptomyces chrestomiceticus* belongs an oligosaccharide group of antibiotics. The authors summarize the results of a preliminary study on this new antibiotic as follows:

The peak blood level of the antibiotic (16.0 mcg/ml) was demonstrated 1 hour after an intramuscular administration of aminosidine chloride in a dose of 355 mg (equivalent to 500 mg of aminosidine sulfate), and there was no detectable agent in the blood after 24 hours, a total urinary excretion being accumulated 148.8 mg (41.8%) within 24 hours. A remarkable high concentration of the agent was detected in the bile, *i.e.* 88.5 mcg/ml 1 hour and 13.5 mcg/ml 12 hours following a systemic use of the agent in the same dose.

A laboratory investigation on antibacterial activity of aminosidine chloride against various bacteria isolated from infected lesions in the field of surgery revealed that i) 28 (87.5%) of 32 strains of *E. coli* were inhibited their growth, ii) 11(44%) of 25 strains of *Proteus* group, and, iii) 28 (93.3%) of 30 strains of *Klebsiella* group by aminosidine less than 8.9 mcg/ml, and, iv) all the 28 strains of *Staphylococcus aureus* less than 4.44 mcg/ml, while all the 24 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were not inhibited by aminosidine less than 8.9 mcg/ml.

Seven of 10 patients with various infections responded excellently or fairly good to a systemic use of the agent without any significant untoward side effects.