

産婦人科領域における Aminosaline の臨床的研究

徳田源市 湯浅充雄・今村元彦・身原正一・金尾昌明

京都府立医科大学 産婦人科学教室

はじめに

産婦人科領域における感染症はグラム陰性桿菌を起炎菌とする尿路感染症が大部分をしめ、起炎菌および臨床経過の面から特異的であり、治療上に種々の難点がある。特に子宮癌術後に併発する尿路感染症は難治性で慢性化の傾向をとりやすく、したがって治療効果の高い薬剤が望まれている。

1959年イタリア Farmitalia 研究所の CONEVAZZI と SCOTTI により *Streptomyces chrestomiceticus* の培養液から発見された Aminosaline は塩基性配糖体抗生物質として Catenulin, Hydoroxymycin, Zygomycin, Paromomycin などときわめて類似性があるといわれているが、注射薬としてはじめて開発されたものであり広範囲な抗菌スペクトラムとともに特にグラム陰性桿菌に対してその効果が期待される。今回、われわれは産婦人科領域においても検討したので報告する。

以下、硫酸塩重量を塩基重量に換算して表現した。

I. 血 中 濃 度

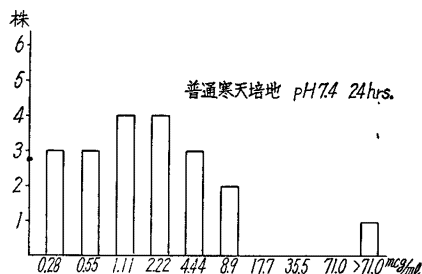
体重 40~42.5 kg の一般臨床検査正常の患者（尿路感染症）3名に Aminosaline 350 mg を筋注し、その後の血中濃度の時間的推移を *Bacillus subtilis* PCI 219 を試験菌とする薄層 Cup 法で 33℃ 24 時間培養して測定した。その結果は表 1 のごとく、3 例の平均は 30 分 9.8 mcg/ml, 1 時間後には peak level の 12.5 mcg/ml を示

表 1 Aminosaline の血中濃度 (350 mg 筋注)

症例	年齢 性	体 重	血 中 濃 度 (mcg/ml)					
			30分	1時間	2時間	4時間	12時間	24時間
No. 1	57 ♀	40 kg	7.8	12.1	14.2	14.2	1.2	0.2
No. 2	28 ♀	42.5 kg	12.1	14.2	9.2	7.8	1.0	0.2
No. 3	50 ♀	42.5 kg	9.2	11.4	7.8	4.2	0.3	0.1
平 均			9.8	12.5	10.4	8.8	0.9	0.2

表 2 Aminosaline の尿中排泄 (350 mg 筋注)

時間 症例	0~6	7~12	13~24	排泄総量	排泄率
No. 1	80.6 mg	47.6 mg	42.0 mg	170.2 mg	48.6%
No. 2	112.0	94.5	16.7	223.2	63.8
No. 3	71.4	34.0	39.2	144.6	41.3

表 3 Aminosaline に対する *Staphylococcus* の感受性分布 (20 株)

し、4 時間後には 8.8 mcg/ml, 12 時間後に 0.9 mcg/ml となり peak の約 1/15, 24 時間後には 0.2 mcg/ml で peak の約 1/60 となつた。

II. 尿 中 排 泄

血中濃度を測定した 3 症例について尿中排泄量を血中濃度測定法と同様の方法で測定した。表 2 のように、24 時間の排泄総量は 170.2, 223.2, 144.6 mg で 41.3~63.8%, 平均約 50% の排泄率であつた。特に 6 時間までの排泄量は多く、排泄総量の約 1/2 が排泄された。

III. 抗 菌 力

産婦人科領域の病巣から分離した *Staphylococcus* 20 株、グラム陰性桿菌 21 株について Brain-Heart Infusion Agar を用いた plate dilution method で Aminosaline

に対する感受性を測定した。スタンダードは硫酸塩重量から塩基重量に換算したもので表 3 のような希釈系列となつた。感受性の分布は表 3 のように、*Staphylococcus* 20 株では 19 株までが 8.9 mcg/ml 以下に感受性があり、特に 1.11~2.22 mcg/ml に感受性のあるものが 8 株あつた。グラム陰性桿菌では表 4 のように、*E. coli* 15 株中 12 株が 2.22 mcg/ml 以下に感受性があり、*Proteus* 3 株も 2.22 mcg/ml 以下に、*Pseudomonas* 2 株は 1.11 mcg/ml 以下に感受性がみられたが、1 株の *Klebsiella* には 71 mcg/ml 以上であつた。

IV. KM と の 比 較

Aminosaline と類似構造を持つている KM について Brain-Heart Infusion Agar を用いた plate dilution method で同一菌株につい

表4 Aminosidine に対する Gram (-) 菌の感受性分布

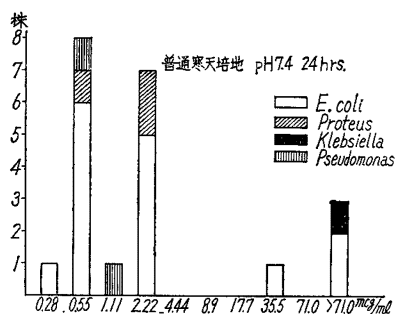
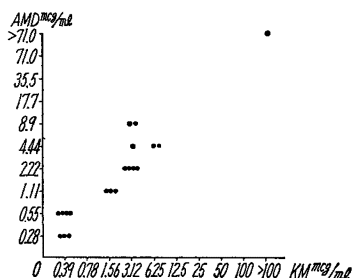
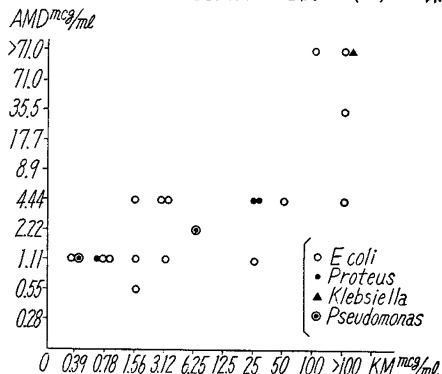
表5 AMD と KM の抗菌力の比較 *Staphylococcus* 20 株

表6 AMD と KM の抗菌力の比較 G (-) 21 株



て感受性を測定し、Aminosidine と比較検討した。Aminosidine は硫酸塩重量より塩基重量に換算したもので KM の濃度希釈系列と不一致のため判定が困難となるが比較検討の参考とした。*Staphylococcus* 20 株については表5のように KM と類似の感受性を示し、グラム陰性菌 21 株に対して表6のように KM よりややよい感受性を示した。

V. 臨床試用成績

外来および入院患者の主として尿路感染症 30 例の治療に用いたが、そのうち起炎菌の分離同定のできたもの

表7 Aminosidine の治療成績

症例	感 染 症	分 離 細 菌	Disc による感受性	投与総量	効果
1	子宮癌術後尿路感染	<i>E. coli</i>	KM (+), CET (+), CL (+)	5.6 g	有効
2	"	<i>E. coli</i>	CP (+), KM (+), CL (+)	2.1	有効
3	"	<i>E. coli, Proteus</i>	TC (+)	4.2	無効
4	"	<i>Pseudomonas</i>	SM (+), KM (+), NA (+), Nf (+)	2.8	無効
5	"	<i>Proteus</i>	KM (+), CL (+), CET (+)	4.2	有効
6	"	<i>Klebsiella</i>	CL (+), Nf (+)	5.6	無効
7	"	<i>E. coli</i>	CL (+), KM (+)	3.5	有効
8	"	<i>E. coli, Staph. epid.</i>	SM (+), KM (+), TC (+), CL (+)	4.2	有効
9	"	<i>E. coli</i>	KM (+), CL (+)	4.2	有効
10	"	<i>E. coli, Proteus</i>	PC-G (+), KM (+), PRM (+)	2.8	有効
11	"	<i>E. coli</i>	KM (+), CL (+)	3.5	有効
12	"	<i>E. coli</i>	KM (+), CL (+), NA (+)	3.5	有効
13	"	<i>E. coli</i>	KM (+), CL (+)	4.2	有効
14	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	KM (+), CL (+), SM (+), CP (+)	2.8	有効
15	子宮癌術後骨盤死腔炎	<i>E. coli</i>	KM (+), TC (+), CL (+), CER (+)	3.2	有効
16	産褥性子宮内感染	<i>Proteus</i>	CP (+), CL (+)	3.2	無効
17	"	<i>Staph. aureus</i>	PC (+), CP (≡), T-C (+)	3.2	有効
18	子宮肉腫術後尿路感染	<i>Klebsiella</i>	KM (+), PrM (+), CL (+), CER (+)	5.3	有効
19	子宮癌術後骨盤死腔炎	<i>E. coli, Proteus</i>	PRM (+), CP (+)	4.2	無効
20	子宮筋腫術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	CP (+), KM (+), CER (+)	2.8	有効
21	産褥性腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	TC (+), CP (+), KM (+)	2.8	有効
22	急性付属器炎	<i>Staph. aureus</i>	SM (+), CP (+), TC (+), KM (≡) CER (+)	2.8	有効

的少量で全例に有効であつた。症例 19 は子宮癌術後のコバルト照射治療中の骨盤死腔炎で CP 9g 使用後も症状の改善がみられず、Aminosidine 4.2g の使用によつても無効に終わつた *E. coli*, *Proteus* 混合感染例である(表9)。全体として 22 例中 17 例に有効、約 77% の有効率であつた。

VI. 副作用

Aminosidine 投与に際して筋注時疼痛を訴えたもの 30 例中 2 例、悪心を訴えたもの 30 例中 1 例で、例数もわずかであるのでこれから決定的な判断はできないが投与に際して特に支障をきたすほどの副作用とは考えられない。投与症例の大部分について血液一般、肝機能、腎機能など投与の前後に検査をおこなつたが特に異常所見がみとめられたものはなかつた。ただし表 10 に示すように Aminosidine 投与例の肝機能検査成績のうち No. 5 において肝機能障害がみとめられたが、この例は元来胆石症のあつた患者で子宮癌手術の影響、特に術中の大量輸血による影響と考えられたものである。また表 11 に示すように Aminosidine 投与例の腎機能検査成績において No. 1 において腎機能低下例が 1 例みられたが、子宮肉腫の尿路系へのかなりの浸潤がみられた症例で、手術の影響などによるものであると考えられる。

VII. 考察および総括

Aminosidine は昭和 42 年 6 月の第 15 回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムにとりあげられ基礎的、臨床的に検討された。その際 Aminosidine の major component が Catenulin, Hydoroxymycin, Paromomycin, Zygomycyn A などと類似したもので minor component のみが相異すると考えられている。注射薬として開発されたものは上記の 4 剤を含めて Aminosidine のみであり、シンポジウムの際においても注射用 Paromomycin として表示された。このような Structure の問題は今後の検討に待つとして今回産婦人科領域の感染症、特に尿路感染症に使用した。元来硫酸塩表記の Aminosidine を塩基重量で換算し表示したので抗菌力の表示にあたつて希釈系列の段階が不自然となり他剤との比較検討にかなり困難な点があつた。Aminosidine の吸収排泄は KM などの配糖体類の抗生物質とよく似た傾向を示し、特に尿中への排泄率が 24 時間で約 50% 程度であるから体内への多少の残留傾向がみられ、このよ

うな点で腎に対する影響が心配される。

われわれの臨床使用に際しても特に腎機能に対する臨床検査を重視し、投与前後の尿中蛋白、尿素窒素、電解質、PSP、レノグラムなどで検索したが特に直接的に腎機能の低下がおこつたと考えられる例はみられなかつた。KM などに比較してその投与量は比較的少ない量で臨床症状の改善がみられ、臨床使用総量においても 2.1~5.6g くらいであり腎などに対する影響も比較的少ないものとも考えられるが、この点に関してはさらに数多くの臨床的検討が必要と思われる。

Aminosidine の抗菌力に関しては産婦人科領域病原分離菌株の *Staphylococcus* に対して 20 株中 18 株に 8.9 mcg/ml 以下に MIC がみられ、またグラム陰性桿菌に対しても 21 株中 17 株に 2.22 mcg/ml 以下に MIC が示され、他剤特に KM との比較においてはほぼ同じかむしろグラム陰性桿菌に対してはよい感受性がみられた。そのうち KM 耐性のグラム陰性桿菌に対してもかなりの感受性がみられた。産婦人科領域においてグラム陰性桿菌による感染が 80% 以上をしめ、しかも耐性化の傾向にある今日、われわれの領域の感染症に対する治療剤として期待しうる点が大であると考えられる。

VIII. おわりに

塩基性配糖体抗生物質である Aminosidine を産婦人科領域での感染症、特に発生頻度の高い子宮癌術後または放射線治療中の難治性重篤な経過をとりやすい尿路感染症に使用し、*Pseudomonas* による感染症を除いてかなりの効果をみる事ができた。

薬剤を提供された協和醸酵工業株式会社のご厚意に感謝する。

なお、この小文の要旨は昭和 42 年 6 月名古屋市における第 15 回日本化学療法学会総会で報告した。

参考文献

- 1) AMMAR, A.R. & S. BADAWY: Ain Shams Med. J., 14: 127, (1963)
- 2) VENTURA, E., L. ROBBA, L. LOIODICE & G. CARLINI: Chemotherapia, 5:70, (1962)
- 3) DAIKOS, G.K., P. KOMTOMICHALOU & E. PETASSIS: Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 765, (1963) (Printed in U.S.A.)
- 4) LORIAN, V.: Acta Tuberc. Pneumol. Scand., 63: 3, (1963)

CLINICAL STUDIES OF AMINOSIDINE IN THE GYNECOLOGICAL FIELD

GEN-ICHI TOKUDA, MITSUO YUASA, MOTOHIKO IMAMURA,
MASAKAZU MIHARA & MASAACKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Aminosidine, an antibiotic of basic glucoside, was used in the treatment of gynecological infections, especially to the cases of serious urinary infections which tend to occur rather frequently after the operation or under the radio-therapeutic treatment of uterine cancer.

It was proved that aminosidine was considerably effective to all the cases except to the infections due to *Pseudomonas*.