

産婦人科領域における Aminosidine 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、したがつ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 chrestometicus* の培養液から発見された Aminosidine 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

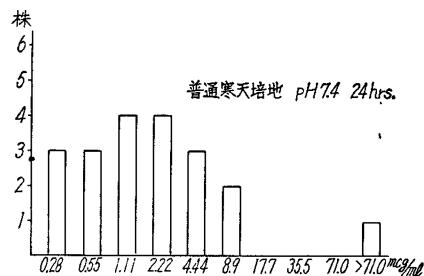
体重40~42.5kgの一般臨床検査正常の患者(尿路感染症)3名に Aminosidine 350mgを筋注し、その後の血中濃度の時間的推移を *Bacillus subtilis* PCI 219を試験菌とする薄層 Cup 法で 33°C 24時間培養して測定した。その結果は表1のごとく、3例の平均は30分 9.8 mcg/ml, 1時間後には peak level の 12.5 mcg/ml を示

表1 Aminosidine の血中濃度 (350 mg 筋注)

症例	年令性	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 Aminosidine の尿中排泄 (350 mg 筋注)

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

表3 Aminosidine 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 時間後には 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、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 Aminosidine 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、*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、*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、*Psuedomonas* 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

Aminosidine 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

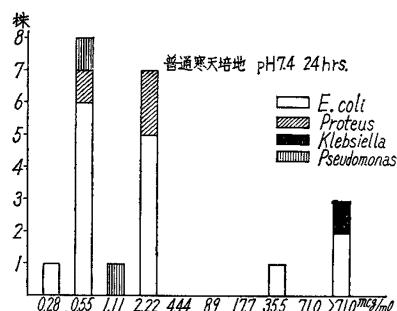
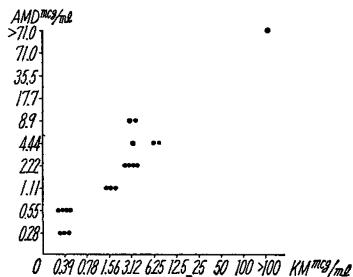
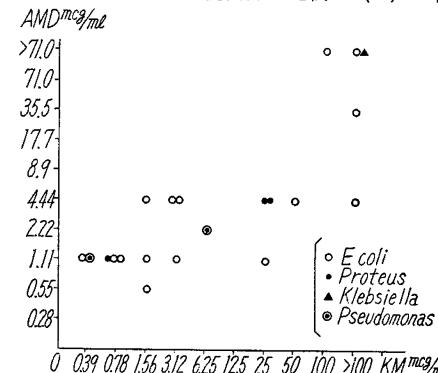
表5 AMD と KM の抗菌力の比較 *Staphylococcus* 20 株

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</i> , <i>Proteus</i>	TC (+)	4.2	無効
4	"	<i>Pseudomonas</i>	SM (+), KM (+), NA (++)	2.8	無効
5	"	<i>Proteus</i>	Nf (+)	4.2	有効
6	"	<i>Klebsiella</i>	CL (+), Nf (+)	5.6	無効
7	"	<i>E. coli</i>	CL (++)	3.5	有効
8	"	<i>E. coli</i> , <i>Staph. epid.</i>	KM (+), CL (++)	4.2	有効
9	"	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	2.8	有効
10	"	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>	PC-G (++)	3.5	有効
11	"	<i>E. coli</i>	CP (+), CL (++)	4.2	有効
12	"	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	3.2	無効
13	"	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	3.2	有効
14	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	3.2	有効
15	子宮癌術後骨盤死腔炎	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	3.2	有効
16	産褥性子宮内感染	<i>Proteus</i>	PC-G (++)	3.2	無効
17	"	<i>Staph. aureus</i>	PC-G (++)	3.2	有効
18	子宮肉腫術後尿路感染	<i>Klebsiella</i>	PC-G (++)	3.2	有効
19	子宮癌術後骨盤死腔炎	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>	PC-G (++)	4.2	無効
20	子宮筋腫術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	4.2	有効
21	産褥性腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	PC-G (++)	4.2	有効
22	急性付属器炎	<i>Staph. aureus</i>	PC-G (++)	4.2	有効

表6 AMD と KM の抗菌力の比較 G (-) 21 株

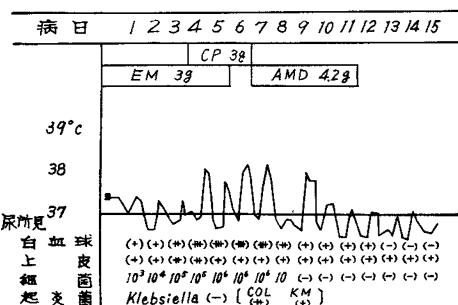


て感受性を測定し、Aminosidine と比較検討した。Aminosidine は硫酸塩重量より塩基重量に換算したもので KM の濃度希釈系列と不一致のため判定が困難となるが比較検討の参考とした。*Staphylococcus* 20 株については表5のように KM と類似の感受性を示し、グラム陰性菌 21 株に対して表6のように KM よりややよい感受性を示した。

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8 症例IV 子宮癌術後尿路感染症 (51才) (京都府立医科大学産婦人科)



22例の使用成績を一括して表7に示した。投与方法は

すべて筋注で、投与量は表7のよう症例によりかなりの相違があり1日1vial(350mg)1~4回を4~6日間投与、総量にして2.1~8.4gにわたっている。効果の判定は尿中、膿汁中の菌の消失改善を示指とし、その他尿沈渣所見の改善、膿汁の消失、発熱、白血球数增多などの臨床症状の改善を参考として判定した。尿および膿汁より分離された細菌は *E. coli* 15株、*Proteus* 5株、*Pseudomonas* 1株、*Klebsiella* 2株、*Staphylococcus* 3株で起炎菌別の効果で *E. coli* の15例中13例に有効で有効率87%、*Klebsiella*に対しては2例中1例に有効、*Pseudomonas*に対しては無効、*Proteus*に対して5例中2例に有効であったが、このうち無効例には *E. coli* との混合感染が2例あつた。Disk法による病原菌からの分離の感受性はほぼKMと同じであつた。

以下2、3の症例について検討すると、症例1~13は子宮癌術後の尿路感染症であり、尿中の細菌数はすべて10⁵/ml以上のものである。尿より分離された細菌は *E. coli* がほとんどで、*Proteus*、*Klebsiella*、*Pseudomonas*などのグラム陰性桿菌によるものが2、3あつた。投与中止後の尿培養で尿中細菌が陰性になつたものを一応有効とみなすと13例中10例は有効と判定されたもので表8はそのうちの1例を示したものであり、他の3例はまったく菌が消失しなかつたものである。症例14、20、21などの尿路感染症は比較的軽症で投与総量2.8gと比較

表9 症例V 子宮癌術後死腔炎(コバルト照射治療中) (市都府立医科大学産婦人科)

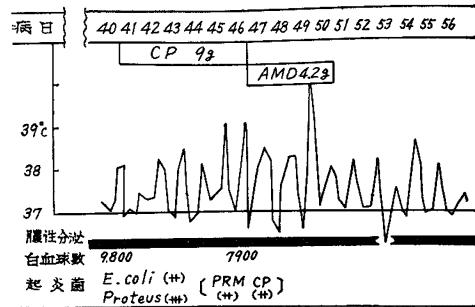


表10 Aminosidine投与例の肝機能検査成績

症例 総投与量	投与終了後 日数	黄疸 指数	ビリルビン (mg/dl)		チモール 硫ア ーゼ (BL単位)	アルカリフ オスファタ ーゼ (BL単位)	GOT	GPT
			直接	間接				
No. 1 4.2 g	前	3.3	0.10	0.60	0.3	1.5	20	14
	5日後	5.9	0.14	0.20	1.4	3.3		
	10日後	5.2	0.17	0.34	2.0	6.2		
No. 2 4.2 g	前	5.5	0.17	0.53	2.3	12.2	2.6	41
	2日後	5.8	0.31	0.65	7.6	13.2	2.0	15
No. 3 4.6 g	前	9.2	0.08	0.32	3.8	5.3	2.0	20
	3日後	6.2	0.06	0.41	4.6	4.4	1.6	11
No. 4 3.2 g	前	6.2	0.32	0.48	1.0	6.4	1.9	—
	5日後	6.3	0.20	0.14	0.6	5.4	1.4	19
No. 5 2.8 g	前	7.2	0.44	0.60	2.7	—	216	200
	中	8.3	0.51	0.51	2.5			
	10日後	22.0	1.55	1.87	—			

表11 Aminosidine投与例の腎機能検査成績

症例 総投与量	投与終了後 日数	尿蛋白 (g/dl)	尿素 窒素	電解質(血清)			PSP	レノグラム
				Na	K	Cl mEq/L		
No. 1 4.2 g	前	(±) 0.01 以下	27	142	4.2	101	軽度障害	—
	3日後	(+) 0.045	38	139	5.5	105	—	—
	10日後	(+) 0.028	30	142	6.0	111	—	—
	13日後	(+) 0.028	26	136	5.5	109	—	機能低下
No. 2 3.2 g	前	(—)	16	141	4.4	111	正常	正常
	2日後	(+) 0.036	3	140	5.7	107	正常	正常
No. 3 2.8 g	前	(—)	15	138	4.0	107	正常	正常
	3日後	(—)	13	139	3.7	104	正常	正常
No. 4 3.2 g	前	(—)	3	140	4.0	102	—	—
	5日後	(—)	9	141	4.8	108	正常	正常

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 9 g 使用後も症状の改善がみられず、Aminosidine 4.2 g 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% の有効率があつた。

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, Zygomycin 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 2.1~5.6 g 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巣分離菌株の *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ことができた。

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. BADAWEY: Ain Shams Med. J., 14: 127, (1963)
- 2) VENTURA, E., L. ROBBA, L. LOIODICE & G. CARLINI: Chemotherapy, 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 & MASAAKI 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*.