

## 抗微生物剤の生体内動態に関する研究

## —Aminodeoxykanamycin について—

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科(主任:北本 治教授)

(昭和 44 年 1 月 17 日受付)

## 1. ま え が き

既に約 10 年前 *Streptomyces kanamyceticus* から Kanamycin(KM) なる新抗生物質がわが国で産生され、ひろく全世界に普及していることは周知の事実である。この微生物からは 12 種類の抗菌性物質がえられているが、今回従来の KM よりグラム陽性菌に対して数倍強い抗菌力を有する物質として 2'-amino-2'-deoxy KM が開発され、Aminodeoxykanamycin (Kanendomycin, NK 1006 物質) (以下 AKM と略す) として提供された。今回このものについて KM と比較しつつ 2, 3 の基礎的検討を行なったのでその成績を報告する。本物質の構造式は未定であるが、分子量 435, 推定分子式  $C_{18}H_{37}N_5O_{10}$  といひ、安定であるとされる。

表 1 黄色ブドウ球菌の AKM・KM に対する感受性

MIC (mcg/ml)	AKM	KM
100		1
50		9
25	2	14
12.5	19	2
6.3	8	4
3.1	2	3
1.6	2	3
≤0.8	3	
計	36	36

表 2 *Salmonella* の AKM・KM に対する感受性

MIC (mcg/ml)	AKM	KM
50	3	2
25	6	9
12.5	10	11
6.3	5	8
3.1	5	
1.6	1	
計	30	30

## 2. 研究方法ならびに成績

## a. 感受性検査

肉水寒天平板を用い、肉水ブイヨン 1 夜培養原液を 1 白金耳塗抹して測定した。

黄色ぶどう球菌 36 株の MIC 値は表 1 のとおりで、KM に比して平板 1~2 枚 (2~4 倍希釈) 程度すぐれた成績を示した。

*Salmonella* 30 株について同様に行なつた成績は表 2 のとおりで、KM との間にほとんど差をみとめないよう

表 3 各種グラム陰性桿菌の AKM・KM に対する感受性

	MIC (mcg/ml)	AKM	KM
<i>Shigella</i> 7 株	50	1	
	25		1
	12.5	5	5
	6.3	1	
	3.1		1
<i>E. coli</i> 9 株	>100	2	2
	25		1
	12.5	7	6
<i>Klebsiella</i> 7 株	12.5		1
	6.3		3
	3.1	3	3
	1.6	4	
<i>Enterobacter</i> 8 株	12.5		1
	6.3	1	1
	3.1	2	6
	1.6	5	
<i>Pseudomonas</i> 6 株	≥100	3	5
	50	2	1
	25	1	
<i>Proteus</i> mir. 4 株 vul. 1 株	100		1
	25	1	1
	12.5	2	3*
	6.3	1	
	3.1	1*	

表 4 Aminodeoxykanamycin の制菌・殺菌作用

S : 制菌的 C : 殺菌的

菌種	MIC(mcg/ml)	MIC(mcg/ml)						
		100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6
<i>E. coli</i>	S	-	-	-	+	+	+	+
	C	-	-	+				
<i>Enterobacter</i>	S	-	-	-	-	-	-	+
	C	-	-	-	-	-	-	
<i>Staph. aureus</i>	S	-	-	-	-	+	+	+
	C	-	-	-	+			

表 5 AKM・KM のマウス皮下感染に対する治療効果

黄色ブドウ球菌 : MIC : 25 mcg/ml  
 薬剤 : 50 mg/kg i. m.

菌量	AKM			KM		
	膿瘍径 (mm)	評点	平均	膿瘍径 (mm)	評点	平均
<i>Staph. aureus</i> 10 <sup>9</sup>	5×5	1.5	1.8	5×4	1.5	2.0
	4.5×8	2		4.5×8	2	
	7×5.5	2		8×4.5	2	
	5×4	1.5		8.5×6	2.5	
	control		14.5×7.5 11×13		3 3	
<i>Staph. aureus</i> 10 <sup>8</sup>	3.5×5	1.5	0.5	充血(0)	0.5	0.5
	充血(0)	0.5		1×1	1	
	-	0		充血(0)	0.5	
	-	0		-	0	
	control		6.5×6 5×5		2 1.5	

であつたが、幾分よいものも散見された。

各種グラム陰性桿菌についての結果は表3のとおりで、KM との間に差をみとめないものが大多数であつたが、平板1枚程度 MIC 値のすぐれているものも、とくに *Klebsiella*, *Enterobacter* において多くみとめられた。

液体培地を用いて感受性検査を行ない、制菌的 MIC 値を測定したのち、発育を認めない試験管から平板培地に塗抹して菌発育の有無を検し、殺菌的 MIC 値をみると、表4のとおり制菌的 MIC 値との差は僅々1管に止まり、殺菌的作用の強力なことがうかがわれた。

b. 感染実験

マウスの黄色ぶどう球菌背部皮下感染における薬剤の膿瘍形成阻止効果を、KM・AKM に対する MIC 値のともに 25 mcg/ml のものについて、50 mg/kg 1回筋注したときの成績を比較すると、表5のとおりでともに充分の効果を認めたが、KM と AKM の間にとくに差をつ

図1 家兎の Cross over test による AKM, KM 血中濃度 50 mg/kg i. m.

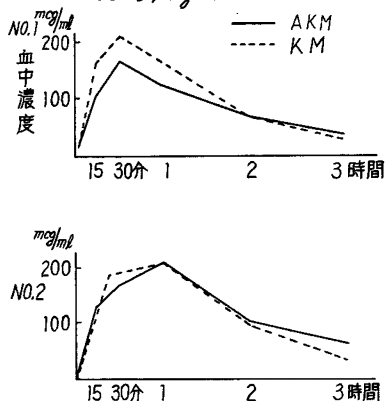
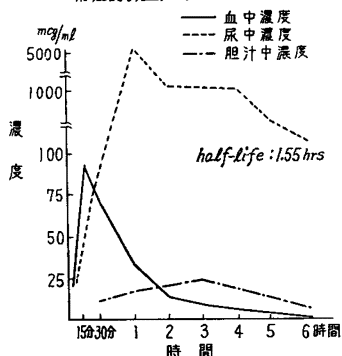


図2 成犬に Aminodeoxykanamycin 100mg 静注時の血液・尿・胆汁濃度



けることはできなかつた。

c. 吸収・排泄

家兎2羽に cross over test にて KM・AKM をそれぞれ 50 mg/kg 筋注時の血中濃度を比較した成績は図1のとおりで、No.1 家兎では KM のほうやや高く、No.2 家兎では同等の高さであつた。なお濃度測定用標準曲線は *B. subtilis* PCI 219 芽胞浮游液を試験菌とする重層法により、磷酸緩衝液にて薬剤を希釈して作製し、これに従がつて読取りを行なつた。

犬に AKM 100 mg, すなわち約 7 mg/kg を静注したときの血液・尿・胆汁濃度は図2のとおりで、血中濃度に比し尿中濃度は遙かに高値に達して 1,000~5,000 mcg/ml を示したが、胆汁中濃度は低く3分の1程度の値に止まつた。なお血中濃度の half life は 1.55 時間であつた。

マウスに 2 mg/kg すなわち成人に 100 mg を筋注するときと匹敵する量を筋注したときの臓器内濃度は表6

のとおりで、ほとんど全く検出不能であつた。

次に同じくマウスにその40倍量にあたるころの80 mg/kg を筋注したときの成績を、AKM および KM 両者について比較すると、表7のとおり、ほぼ両者同等

の値を示し、ピーク値の順序は腎、血液、肺、脾、肝となり、脳は検出不能であつた。すなわち肝濃度の低値がやや目立つた所見であつた。

マウス臓器ホモジネートによるAKM 既知濃度液

表6 Aminodeoxykanamycin のマウス筋注時の臓器内濃度  
2 mg/kg i.m. (mcg/g)

	15分	30分	1時間
肝	0	0	0
脾	0	0	0
腎	0	0	1
肺	0	0	0
脳	0	0	0
腸内容	—	—	0
血清	0	0	0

0: 検出不能

表7 AKM・KM 筋注時のマウス臓器内濃度  
80 mg/kg i.m.

	15分後	30分後	1時間後
肝 (mcg/g)	0.65	0	0
	0.85	0	0
脾 (mcg/g)	4.9	3.5	0
	6.3	0.6	0
腎 (mcg/g)	22	40	34
	12.5	50	15
肺 (mcg/g)	8	5.5	6.5
	16	5	2.1
脳 (mcg/g)	0	0	0
	0	0	0
備考	腸内容	—	0 151
	血清 (mcg/ml)	43 60	45 26

上・AKM, 下: KM

表8 Aminodeoxykanamycin 臓器ホモジネートによる力価の減少

無影響時の値: 8 mcg/ml に対し

臓器	接触後測定値 (mcg/ml)	残存率 (%)	臓器	接触後測定値 (mcg/ml)	残存率 (%)
肝	0.2	2.5	肺	2.2	27
脾	2.4	30	脳	0	0
腎	0.22	2.7	血清	12	150

の見掛けの減少を、上記臓器内濃度測定法に準じて施行した。残存率を%で示すと、表8のとおりで、脳・肝・腎による力価の減少はきわめて著しいものがあつた。

### 3. 考 察

AKM は KM に比しとくにグラム陽性菌に対してすぐれた抗菌力を示し、従がつて治療にさいして用いる量が少なくてすむとの考えから、100 mg の vial が提供された。しかしだいたい2~4倍程度の抗菌力の増強が観察されたことから、AKM 100 mg 即ち KM 1 g 等価というわけにはゆかず、200 mg の vial がつくられ、1日400 mg 投与あたりが標準的とされている。われわれの同量注射後の家兎血中濃度の比較ではだいたい同等であつたから、さらに検討を要するとも思われる。毒性試験における難聴の発現は AKM のほうが KM よりやや強く早いようであるとされており、投与量を KM と同量まで上げることが容認されえないところであり、せいぜい4分の3程度が妥当と考えられる。

最初は結核菌に対しても期待されたが、この菌に対しては KM より劣ることが示された。グラム陰性の諸菌の感受性は KM と同等と考えられるが、菌種により幾分の相違があり、*Klebsiella*, *Enterobacter* 群ではやや AKM に対する MIC 値が小さく、*Escherichia*, *Salmonella* におけるのと異なつた態度を示した。

AKM は KM に比し、血中濃度の上昇がすぐれ、AKM は KM の3分の1量で同等の血中濃度値がえられるというヒトにおける報告もみられるが、われわれの家兎の成績では同量投与時に大差を示さなかつた。ヒトとの相違もあろうが、やや異なつた成績であつた。AKM は尿中排泄率が KM に比して少ないとされており、胆汁内排泄も少ないところから、体内で如何なる経路を辿るか注目されているところであり、今後の検討がまたれる。また臓器との接触、操作により AKM の力価が著しく減少することから、われわれのえた数値よりは、実際はかなり高濃度に達しているとも考えられる。

### 4. 結 論

新しい KM 誘導体 Aminodeoxykanamycin (Kanendomycin) について、KM と比較しつつ2, 3の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 黄色ぶどう球菌の感受性は KM に比し AKM では平板2枚程度すぐれていた。

2. 各種グラム陰性桿菌の感受性は KM と同等か、菌種により平板1枚程度すぐれていた。

3. マウスの黄色ぶどう球菌皮下感染における膿瘍阻止効果は KM と同等であつた。

4. 家兎に KM 筋注と cross over したときの血中濃度は、KM よりやや低値か同等であつた。

5. 犬に AKM 静注後の尿中濃度は 1,000~5,000 mcg/ml の高値に達したが、胆汁中濃度は低く血中濃度の3分の1程度に止まった。

6. マウスに AKM 2 mg/kg 筋注時には、臓器内濃度は全く測定不能であつたが、80 mg/kg を筋注したと

きのそれを KM と比較すると同等で、ピーク値の順序は腎、血液、肺、脾、肝であつた。

本論文の大意は第 16 回日本化学療法学会東日本支部総会におけるシンポジウムにおいて代表者により発表された。

## STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS

### —On Aminodeoxykanamycin (Kanendomycin)—

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GEN-ICHI TOMORI

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,

The University of Tokyo

(Director : Prof. O. KITAMOTO)

#### Summary

On a new kanamycin (KM) derivative, aminodeoxykanamycin (kanendomycin, AKM), several basic experiments were carried out comparing with KM, and the following results were obtained.

1. The sensitivity of *Staphylococcus aureus* against AKM was generally superior to KM, being confirmed in four-fold higher dilution.

2. The sensitivity of various gram negative bacilli against AKM was equal or superior to that of KM.

3. The inhibitory effect of AKM against subcutaneous *Staphylococcus* infection of mice was equal to that of KM.

4. The cross-over test to rabbits showed that serum level was higher on the occasion of KM injection in one case, and the same in the other.

5. The urine level following intravenous injection to dog was as high as 1,000 to 5,000 mcg/ml, but the bile concentration was relatively low showing one-third of serum concentration.

6. After intramuscular injection of AKM 2 mg/kg to mice, there was no detectable organ level. When dose was raised to 80 mg/kg, various organ levels were comparable to KM injection. The peak level ranked in order of kidney, serum, lung, spleen and liver.