

2'-Amino-2'-deoxy-kanamycin (Aminodeoxykanamycin) の基礎的臨床的研究

真下啓明 加藤康道・斎藤 玲・富沢磨須美・桜庭 喬匠
 松本義孝・田中一志・松井克彦・出内秀人・矢島 戟
 北海道大学医学部第二内科

Streptomyces kanamyceticus の変異株から生産される Aminodeoxykanamycin (AKM) について基礎的臨床的研究を行なったので報告する。

I. 実験方法および実験結果

1. 病巣分離の黄色ブドウ菌および大腸菌に対する抗菌力
 北大病院において各種病巣から分離した黄色ブドウ菌 60 株と大腸菌 36 株について平板稀釈法により AKM と Kanamycin (KM) の MIC を調べた。使用培地は Heart infusion 寒天培地 pH 7.2 (栄研) を用い、Tryptosoy broth (栄研) 24 時間培養菌 1 白金耳を画線塗抹し、37 °C、18 時間培養後肉眼的集落発生の有無で判定した。AKM および KM 濃度系列は 100 mcg/ml から 2 倍稀釈で 0.1 mcg/ml までとした。

結果は Tab. 1 と Fig. 1 に示した。黄色ブドウ菌では、AKM は 3.2 mcg/ml が 20 株で最多、1.6 mcg/ml が 15 株、0.8 mcg/ml が 13 株で、この 3 段階で全体の 80 % をしめた。なお 100 mcg/ml 以上のものが 2 株あつた。KM は 6.3 mcg/ml が 19 株で最多であつた。両者の関係を相関図表でみると、ほぼ相関があり、交叉耐性が認められるが、AKM のほうが KM より 2 ないし 4 倍 MIC がよかつた。標準株黄色ブドウ菌 209P 株は AKM 1.6 mcg/ml、KM 6.3 mcg/ml であつた。大腸菌では、AKM は 1.6 mcg/ml が 14 株で最多、0.8 mcg/ml は 7 株であつた。1.6 mcg/ml 以下が約 60 % をしめたが、100 mcg/ml 以上の株が 6 株あつた。KM は 3.2 mcg/ml が 9 株で最多であつた。両者は相関関係があり交叉耐性があるが、AKM のほうが KM より 2 倍程度 MIC の良いものが多かつた。標準株大腸菌 NIHJ 株では AKM、KM ともに 0.8 mcg/ml であつた。

2. イヌの血中、胆汁中濃度と尿中排泄および血中半減時間、分布容積、各クリアランス値と各減少率
 イヌを Thiopental Na 麻酔のもとに開腹し、胆うの胆管を結紮して、総胆管にポリエチレン管を挿入し、胆汁を、またカテーテルにより尿を採取できるようにして、AKM を 20 mg/kg 静注後、経時的に股静脈血、胆汁および尿を採取した。血清はそのまま、胆汁と尿は 10 倍稀釈して、それぞれの濃度を *B. subtilis* PCI 219 株を用

いた薄層カップ法、また *Staph. aureus* 山田株を用いた重層法により測定した。それぞれの測定から血中半減時間、分布容積、各クリアランス値、Cs, Cr, Cb, 各減少率、Ks, Kr, Kb 等を算出した。

結果は Fig. 2, Tab. 2 に示した。血中濃度は 15 分値で、A は 110, B は 25, C は 180 mcg/ml とばらつきが大きかつた。しかし傾向として 1~2 時間で急激に減少し、以後 5 時間まで緩徐な曲線を示す、2 相性であつ

Tab. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to AKM and KM (Plate dilution method)

a) *Staphylococcus aureus*

No. of strains	MIC (mcg/ml)											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AKM 60		1	3	13	15	20	5	1				2
KM 60		1	2	2	5	13	19	12	4			2

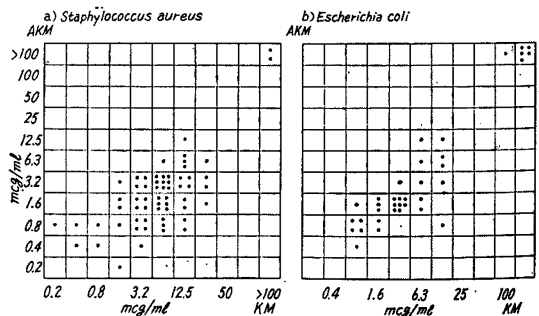
Staphylococcus aureus 209P: AKM 1.6 mcg/ml
 KM 6.3 mcg/ml

b) *Escherichia coli*

No. of strains	MIC (mcg/ml)											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AKM 36			1	7	14	3	3	2				6
KM 36				6	5	9	5	5			1	5

Escherichia coli NIHJ: AKM 0.8 mcg/ml
 KM 0.8 mcg/ml

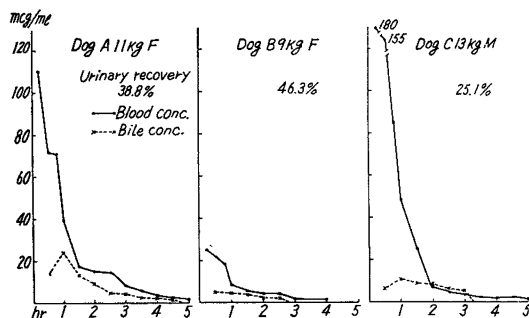
Fig. 1 Correlogram between AKM and KM



Tab. 2 Half-life (T/2), distribution volume (DV), clearances (C), and rates of removal (K) of AKM and KM

	T/2 (hr)	DV (L)	Clearances from (ml/min.)			Rate of removal from			
			Serum (Cs)	Urine (Cr)	Bile (Cb)	Serum (Ks)	Urine (Kr)	Bile (Kb)	
AKM	A	1.0	3.3	38.5	23.7	0.064	0.7	0.43	0.0011
	B	1.0	10.0	116.7	92.6	0.094	0.7	0.56	0.0006
	C	0.85	4.9	67.0	48.3	0.097	0.82	0.59	0.0012
	Mean	0.95	6.1	74.1	54.9	0.085	0.74	0.53	0.001
KM	Mean	2.35	6.0	42.7	10.2	0.08	0.41	0.09	0.0007

Fig. 2 Blood and bile concentration, and urinary recovery of AKM 20 mg/kg intravenously in dogs



た。胆汁中濃度は血中濃度に較べて低く、最高値は A 24.8, B 5.3, C 11.0 mcg/ml であった。尿中濃度は最高値が A 1,000, B 1,130, C 700 mcg/ml と高濃度であった。5時間までの排泄率は A 38.8, B 46.3, C 25.1% であった。

Tab. 3 Blood level and urinary recovery of AKM following single 10 mg/kg intramuscular dose in adults

a) Blood level

Group	Mean of age	Mean of Bw (kg)	mcg/ml				
			1/2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
over 60 years 10 cases	69.8	48.5	26.7 (12.5~40.5)	27.0 (19.0~36.0)	17.6 (7.6~27.0)	9.9 (3.2~12.6)	5.9 (1.0~10.2)
under 60 years 5 cases	41.4	48.3	40.8 (17.1~70.0)	36.6 (21.0~47.0)	23.2 (11.2~28.0)	11.6 (4.8~18.9)	5.8 (4.0~9.1)

b) Urinary recovery

Group	% in 6 hours
over 60 years	25.0 (6.6~41.6)
under 60 years	28.1 (12.6~50.9)

体内動態を KM¹⁾と比較すると、T/2 は 0.95 時間で、KM の 2.35 時間より短かかった。分布容積は 6.1 で KM とほぼ同じであった。Cs は 74.1 ml/min., Cr は 54.9 ml/min. で KM のそれより大きく、Cb は 0.085 ml/min. で KM と同じであった。減少率も同様で Ks 0.74, Kr 0.53 と KM より大で、Kb は 0.01 で KM と差はなかつた。

3. ヒトの血中濃度と尿中排泄

Routine の腎機能検査で異常を認めない臨床例について、AKM 10 mg/kg 筋注後の血中濃度と尿中排泄をみた。対象症例を 60 才以上の高齢者群と、60 才以下の群に分けて検討した。

結果を Tab. 3, 4 に示した。60 才以上は 10 例で平均年齢 69.8 才、体重は平均 48.5 kg であった。60 才以下は 5 例で平均年齢 41.4 才、体重は平均 48.3 kg であった。血中濃度は 60 才以上の群で 1 時間が 27.0 mcg/ml で最高を示し、6 時間で 5.9 mcg/ml であった。60 才以下では 30 分で 40.8 mcg/ml と最高で、6 時間で

Tab. 4 Half-life and renal clearance of AKM in adults

Group	Half-life (hour)	Renal clearance (ml/min.)
over 60 years	2.5	25.7
under 60 years	2.0	22.3

Tab. 5 Clinical effect of AKM

a) Urinary and biliary tract infections

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis g × d	Bacteriological finding	Effect
1	T.S.	19	F	Acute cystitis	0.2 × 8	<i>Klebsiella</i> 3 × 10 ⁶ —(—) KM ++	+
2	M.K.	21	F	"	0.2 × 10	<i>Klebsiella</i> 2 × 10 ⁵ —(—) KM +	+
3	K.K.	49	F	Chronic cystitis	0.2 × 12	G(—) rod 10 ⁶ —(—) KM —	+
4	S.Y.	65	F	"	0.2 × 7	G(—) rod 2 × 10 ⁶ —10 ⁶ KM —	—
5	M.A.	47	F	"	0.4 × 11	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶ —10 ⁵ KM —	—
6	T.W.	72	M	"	0.2 × 7	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴ —10 ⁵ KM +	—
7	M.I.	60	F	"	1.0 × 21	<i>Neisseria</i> 10 ⁶ KM +++ — <i>Enterococci</i> 10 ⁶ KM —	—
8	K.C.	70	F	"	0.3 × 10	<i>E. coli</i> 8 × 10 ⁵ KM +++ — <i>Staph. epid.</i> 10 ⁶ KM —	—
9	A.S.	22	F	Acute pyelitis	0.2 × 16 0.4 × 8	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —(—) KM +++	+
10	T.K.	42	F	Chronic pyelonephritis	0.2 × 9	? —(—)	?
11	K.I.	63	F	Acute pyelitis Cholangitis	0.4 × 7	Urine: <i>E. coli</i> 10 ⁶ —(—) KM ++ Bile: <i>Klebsiella</i> 10 ⁴ —(—) KM +++	+
12	Y.T.	20	F	Acute pyelitis Chronic cholecystitis	0.2 × 7	Urine: <i>E. coli</i> 10 ⁶ —(—) KM + Bile: <i>Proteus</i> 10 ⁵ —(—) KM +	+
13	T.S.	56	M	Acute cholecystitis	0.5 × 15	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —7 × 10 ⁵ KM +++	—

b) Other infections

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosis g × d	Bacteriological finding	Effect
14	Y.S.	48	F	Chronic bronchitis	0.6 × 5	α- <i>Streptococcus</i> —, <i>Neisseria</i>	—
15	H.K.	65	M	Carcinoma of lung and superinfection	0.6 × 11	<i>E. coli</i> KM ++ — <i>E. coli</i> α- <i>Streptococcus</i>	—
16	K.K.	61	F	"	0.4 × 8	α- <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i>	—
17	T.K.	54	F	Unknown fever	0.6 × 9		—
18	K.T.	19	F	SLE, Infection of lung and skin	0.2 × 2 0.2 × 8 (local)	Sputum: <i>Klebsiella</i> Pus: <i>Staph. aureus</i>	?

5.8 mcg/ml であった。しかし両群とも各時点で大きなばらつきがあった。尿中回収率は6時間までで60才以上が25.0%、60才以下が28.1%であった。この成績から血中半減時間は60才以上2.5時間、60才以下は2.0時間、腎クリアランスは、60才以上25.7 ml/min., 60才以下22.3 ml/min. であった。

4. 臨床効果

尿路感染症10例、尿路感染症+胆道感染症2例、胆道感染症1例、呼吸器感染症3例、その他2例の計18例の感染症について臨床効果を検討した。投与量は1日量0.2ないし1.0gと症例に応じて異なり、1例では局所に用いた。5ないし24日間である。病巣から検出した菌の感受性についてはKMのディスク法の結果を参考とした。各症例についてはTab. 5に一覧表として

まとめた。急性膀胱炎の2例はともに起炎菌が*Klebsiella*であり有効であった。慢性膀胱炎6例では有効は1例のみであった。症例4,5はG(—)rod, *Citrobacter*が起炎菌でKM(—), 症例6は*Klebsiella*でKM(+)で、この3例はいずれも菌数は不変であった。症例7,8は始めKM(+)の*Neisseria*と*E. coli*が検出されたが、KM(—)の*Enterococci*と*Staph. epid.*に菌交代した。以上の5例はいずれも頑固な慢性膀胱炎で難治のものであるが、少なくとも菌消失の目的に対してAKMは無効であった。尿路感染症と胆道感染症の合併する症例11,12はともに尿および胆汁から起炎菌の検出があり、KMに対する感受性はまちまちであったが、7日間の投与で各病巣から菌は消失して有効であった。しかし症例13はKM(+)の*E. coli*による急性胆のう炎であったが、15日間の投

与で菌は消失しなかつた。呼吸器感染症の3例は投与日数も短かつたが、いずれも自覚症状の改善は認められなかつた。全症例18例中有効は6例33%であつた。有効率の低かつたことは対象症例が難治性のものが多かつたためと思われる。

副作用として耳鳴、めまい等の神経症状を訴えたものが1例あつた。なお本例は低血圧症があつてAKMが直接の原因かどうか不明であつた。筋注時疼痛を訴えたものが6例あつた。腎機能検査9例、肝機能検査3例、血液検査7例について投与の前後で比較したが、いずれも異常は認めなかつた。

II. 考察および総括

AKMはGram陽性菌および陰性菌に対して多くの場合KMより4倍あるいは2倍の抗菌作用を有するといわれている²⁾。黄色ブドウ菌と大腸菌に対する抗菌力をAKMとKMで比較した。黄色ブドウ菌ではKMより2倍ないし4倍の抗菌力を示すものが多く、8倍以上のものもあつた。KMに100 mcg/ml以上のものはAKMでも同じであつた。黄色ブドウ菌に対してこの両者は交叉耐性があると考えられる。大腸菌に対してはAKMが2倍の抗菌力を示すものが多かつた。本菌に対しても交叉耐性が認められた。

イヌを用いてAKMの体内動態について考察した。血中濃度は後半持続性の2相性を示した。胆汁中濃度は血中濃度に較べて低値であつた。血中半減時間は0.95時間でKMの2.35時間に較べて短かつた。腎クリアランスは54.9 ml/min.でKMより大きく、腎からの排泄はKMよりよいと考えられる。胆汁へはKM同様にクリアランス、減少率ともに小さかつた。以上からみるとAKMの体内動態はKMに類似しているが、腎からの排泄がやや良好であり、血中半減時間が短いことが特長である。

ヒトにおける血中濃度と尿中排泄は60才以上の高年者と、それ以下の年齢層の2群に分けて検討した。AKMの排泄臓器は腎が主体となつており、そのため腎機能障害がある時は血中濃度の持続が考えられる。それ

で高年者では潜在的に腎機能不全を有するものも多く、血中濃度の持続も予想されるので2群に分けて検査を行なつた。高年者では最高血中濃度は成年層より低く、最高に達する時間は遅延する傾向があつた。すなわち、血中半減時間の延長が認められた。尿中回収率はあまり差はなかつた。この成績から予想されることは、高年者では血中へ移行したものの排泄過程は成年層と差はないとすると、血中濃度が上らないことは筋注部位から血中への移行が遅延するためと考える。

感染症18例についてAKMの効果を検討した。結果は有効6/18、無効10/18、不明2/18であつた。有効率はきわめて悪かつた。有効例のうち2例は尿路および胆道に感染症を有するもので、ともに良い効果があつた。無効例は慢性膀胱炎や、難治性の呼吸器感染症で化学療法効果のあげにくいものが多かつたので有効率が低かつたと考える。副作用は筋注時疼痛が6例に認められた。

III. 結 語

- 1) AKMは黄色ブドウ菌、大腸菌に対してKMよりすぐれた抗菌力をしめすが、この両者は交叉耐性をしめした。
- 2) イヌに静注したとき、血中半減時間は0.95時間で、大部分は尿中に排泄される。胆汁中へはほとんど排泄されない。
- 3) ヒトに10 mg/kg筋注後、最高血中濃度は60才以上は27.0 mcg/ml、60才以下は40.8 mcg/mlであつた。尿中排泄率は6時間で60才以上は25.0%、60才以下は28.1%であつた。
- 4) 18例の感染症に対し有効率は33%であつた。副作用は筋注時疼痛が6例あつた。

文 献

- 1) 千秋肇: Chemotherapy 15 (5): 593~601, 1967
- 2) 第15回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム 2'-amino-2'-deoxy-kanamycin, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
2'-AMINO-2'-DEOXY-KANAMYCIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMISAWA, TAKANORI
SAKURABA, YOSHITAKA MATSUMOTO, KAZUSHI TANAKA, KATSUHIKO MATSUI,
HIDETO IDEUCHI & OSAMU YAJIMA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

The results of some studies on 2'-amino-2'-deoxy-kanamycin (AKM) were summarized as follows:

1. The M.I.C.s of AKM for 60 strains of *Staphylococcus aureus* and 36 strains of *Escherichia coli* were measured by the plate dilution method. The strains, less than 3.2 mcg/ml of M.I.C., were 52/60 of *Staph. aureus* and 25/36 of *E. coli*, however 2/60 of *Staph. aureus* and 6/36 of *E. coli* were over 100 mcg/ml.
2. The distribution of AKM were studied following 20 mg/kg intravasal dose in dogs. Bile levels were lower than blood levels. Biliary recovery was much less than urinary recovery. As the results of these studies were calculated as follows: Half-life was 0.95 hour, the renal and the biliary clearances 54.9 and 0.085 ml/min., and the rates of removal from kidney and bile 0.53 and 0.001.
3. Blood levels and urinary recoveries in adults were measured following a single intramuscular dose 10 mg/kg. There were found the highest blood level 40.8 mcg/ml on the under 60 year group after 30 minutes and 27.0 mcg/ml on the over 60 year group after 1 hour. Urinary recoveries in 6 hours were 28.1% on the former and 25.0% on the latter.
4. Eighteen cases of various infections were treated with AKM, and 6 cases were cured good and 10 cases were failed. Six cases of those were occurred the pain of injection.