

## 2'-Amino-2'-deoxykanamycin の基礎的臨床的研究

主任 岡 捨 己(教授) 大泉耕太郎(講師) 林 泉(研究生) 今野 淳(助教授)

東北大学抗酸菌病研究所内科

## はじめに

Aminodeoxykanamycin (AKM) は Kanamycin の関連物質であり、(1) deoxystreptamine, (2) diaminohehexose, (3) mono-aminohehexose の3成分よりなり、Kanamycin (KM) とほぼ同様の抗菌スペクトラムを有するが、より少量で同程度の抗菌力を持つ新抗生物質である<sup>1)</sup>。

AKM の抗結核作用を *in vitro* および *in vivo* で観察すると共に、抗菌スペクトラムの上から一般細菌感染症に有効と考えられるので、一般細菌に対する試験管内抗菌力を検索し、次いで呼吸器感染症を主とした感染症に投与し臨床効果を検討した。

## 方法および材料

## 1) 試験管内抗菌力

(a) 結核菌および各種抗酸菌に対する試験管内抗菌力 ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 感性株および SM, PAS, 1NH, CS, TH, EB 耐性株を Dubos 液体培地に 2 週間培養し、その 0.01 ml を AKM 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 25, 50  $\gamma$ /ml に含む Dubos 液体培地に接種し、2 週後に最少発育阻止濃度を観察した。また次のとおり各種抗酸菌に対する抗菌力を観察した。すなわち、供試菌株としてヒト型結核菌は H<sub>37</sub>Rv 感性株および 1NH に 200 $\gamma$  耐性株、青山 B の計 3 株、トリ型菌は Kirshberg, Flamingo, A-4121 の 3 株、さらに非定型抗酸菌については外国株、本邦株のうちそれぞれの 1~2 株を選んだ。Runyon の I 群 (Photochromogens) では P-8, 工藤 (PJ-2), II 群 (Scotochromogens) では P-6, 渡辺 (SJ-3), 有賀 (SJ-9), III 群 (Nonphotochromogens) では 田上 (NJ-2), 嶋本 (NJ-15), IV 群 (Rapid Growers) では *M. fortuitum* 302, 山本 S, さらに非病原菌として *M. phlei*, *M. smegmatis* を用いた。遅発育菌は Dubos 液体培地で 2 週間培養、迅速発育菌は 5 日間培養し、その 0.01 ml を AKM を 0, 1.0, 2.5, 5, 7.5, 10, 25, 50, 75, 100  $\gamma$ /ml に含む Dubos 液体培地に接種し、最少阻止濃度を観察した。

(b) 一般細菌に対する試験管内抗菌力

*Staphylococcus aureus* の患者分離株 1 株および保存株 2 株 (*Staphylo. aureus* SMITH および 209-P), グラム陰性桿菌として *E. coli* および *Aerobacter aerogenes* の保存株それぞれ

1 株, *Pseudomonas aeruginosa* および *Proteus vulgaris* の患者株それぞれ 1 株, *Klebsiella pneumoniae* の保存株および患者株 1 株ずつ、計 9 株を 10% アルブミン添加ハートインフュージョン培地に 24 時間培養したものを 1/5 稀釈し、その 0.1 ml を AKM, KM, SM を 0, 0.78, 0.97, 1.56, 1.95, 3.12, 3.95, 7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125  $\gamma$ /ml に含む同培地に接種し、24 時間後判定により最小発育阻止濃度を求めた。

(c) 結核患者喀痰分離黄色ブドウ菌の AKM および KM 感受性

本院入院中の肺結核患者から 33 株の *Staphylococcus aureus* を分離し、これらを 10% アルブミン添加ハートインフュージョン培地に 24 時間培養したものの 1/5 稀釈液 0.1 ml を AKM または KM を 0~125  $\gamma$ /ml の種々の濃度に含む同培地に接種した。24 時間後に最小発育阻止濃度を求め、同一菌株の AKM および KM に対する感受性を検討した。これらの肺結核患者は既往に KM 治療のあるもの、または現在 KM 投与中のものである。

2) *in vivo* 抗結核作用

(a) H<sub>37</sub>Rv 感性菌感染マウスに対する治療効果

dd 系マウス 30 匹に Dubos 液体培地に 3 週間培養の H<sub>37</sub>Rv 湿量 1.0 mg を尾静脈から接種し、10 匹ずつの 3 群に分けた。第 1 群を無処理対照群とし、第 2 群には感染 5 日目から、AKM 4 mg、第 3 群には SM 2 mg を毎日皮下注射し、5 週後に屠殺、臓器の肉眼的病変の程度から治療効果を比較観察した。

(b) SM, KM, CPM (Capreomycin), VM (Viomycin) 耐性 H<sub>37</sub>Rv 感染マウスに対する AKM の治療効果

H<sub>37</sub>Rv 感性株、SM 1,000  $\gamma$  耐性株、KM 900  $\gamma$  耐性株、CPM 100  $\gamma$  耐性株および VM 50  $\gamma$  が耐性株の湿量 1.0 mg を各群 20 匹ずつに尾静脈接種し、さらに各群を 10 匹ずつの Subgroup に分け、いつぼうは無処置対照群とし、他方は感染後 5 日目から AKM 2 mg 毎日皮下注射により治療、4 週目に屠殺し臓器の肉眼的所見から治療効果を判定した。

## 3) AKM 筋注時の家兎および患者の血中濃度推移

健康家兎に AKM 20 mg/kg 筋注、患者 4 名中 3 例に 200 mg、1 例に 100 mg 筋注した際の血中濃度を測定した。すなわち、注射前、注射後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、6 時間目に採血し、血清分離後血清中の

表 1

## a) AKM の結核菌に対する抗菌力 (I)

菌 株	$\gamma/ml$	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	2.5	5	7.5	10	25	50
H <sub>37</sub> Rv		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-SM (10,000 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-PAS (150 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-INH (200 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-CS (150 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-TH (250 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-EB (200 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

Dubos 液体培地に 2W 培養のもの 0.01 ml 3W 培養後判定

## b) AKM の結核菌に対する抗菌力 (II)

菌 株	$\gamma/ml$	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	2.5	5	7.5	10	25	50
H <sub>37</sub> Rv-R-KM (900 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
H <sub>37</sub> Rv-R-VM (50 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-Cap (1,000 $\gamma$ )		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

## c) Kanamycin の抗菌力 (III)

菌 株	$\gamma/ml$	0	0.01	0.05	0.1	0.5	1	2.5	5	7.5	10	25	50
H <sub>37</sub> Rv		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Dubos 液体培地に 2W 培養のもの 0.01 ml 3W 培養後判定

AKM 濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、カップ法で微生物定量した。

## 4) 臨床効果観察

急性扁桃腺炎 2 例を含む呼吸器感染症 18 例および慢性腎盂腎炎 2 例、計 20 例の一般細菌感染症に 1 日量最低 100 mg から最高 800 mg 筋注投与した際の治療効果を観察した。自覚症状改善の有無および体温、赤沈、白血球数、レ線像、等他覚的所見の推移、喀痰量、痰中細菌の消長などから効果判定を行なった。

## 結 果

## 1) 試験管抗菌力

(a) 結核菌および各種抗酸菌に対する最少発育阻止濃度 (表 1 a, b, c)

H<sub>37</sub>Rv 感性菌に対する最少発育阻止濃度は 7.5  $\gamma/ml$  である。また SM, PAS, INH 耐性菌はこれと同様の濃度で発育を阻止される。CS, TH, EB および VM 耐性菌の発育阻止には、これよりやや高い 10~25  $\gamma/ml$  の濃度を必要としたがその理由は明らかでない。KM, CPM 耐性菌は両者共 50  $\gamma/ml$  の AKM でも発育阻止

を受けず AKM と KM, CPM との間には交叉耐性が認められた。

各種抗酸菌に対する最少発育阻止濃度は、表 2 a, b, c に示すとおり、遅発育菌のうちヒト型結核菌で 7.5~10.0  $\gamma/ml$ 、トリ型菌、Photochromogens および Nonphotochromogens では 10  $\gamma/ml$  であつたが、Scotochromogens ではこれよりやや低く 5~7.5  $\gamma/ml$  であつた。迅速発育菌の場合、感受性は菌株により異なり *M. smegmatis* は最も感受性高く 2.5  $\gamma/ml$  で阻止され、*M. phlei* は 7.5  $\gamma/ml$  と中間に位し、*M. fortuitum* 302、および山本 S は 25  $\gamma/ml$  で初めて阻止された。H<sub>37</sub>Rv 感性菌に対する KM の最少発育阻止濃度は 0.5  $\gamma/ml$  であるから AKM の結核菌に対する試験管内抗菌力は KM にくらべ弱いと言える。

(b) 一般細菌に対する最少発育阻止濃度

表 3 に示すとおり、実験に供した coagulase 陽性の *Staphylococcus aureus* 患者分離株は KM に対し 250  $\gamma/ml$  以上、SM に 125  $\gamma/ml$  の耐性を示す株であつたが AKM では 31.2  $\gamma/ml$  の濃度で発育阻止を受けた。また保存株 2 株 *Staphylococcus aureus* SMITH 株および 209-P 株はそれぞれ 3.12  $\gamma$ 、1.56  $\gamma$  で阻止された。これらに対する

表2 各種抗酸菌に対する AKM の抗菌力

a) ヒト型菌											
菌株	$\gamma/ml$	0	1	2.5	5	7.5	10	25	50	75	100
H <sub>37</sub> Rv		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv R INH		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
青山 B		+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
b) トリ型菌											
Kirchberg		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Flamingo		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
A-4121		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
c) Photochromogen											
菌株	$\gamma/ml$	0	1	2.5	5	7.5	10	25	50	75	100
P-8		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
工藤 (PJ-2)		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Scotochromogen											
P-6		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
渡辺 (SJ-3)		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
有賀 (SJ-9)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Nonphotochromogen											
田上 (NJ-2)		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
嶋本 (NJ-15)		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
d) 迅速発育菌											
菌株	$\gamma/ml$	0	1	2.5	5	7.5	10	25	50	75	100
<i>M. fort.</i> 302		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
山本 S		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>M. phlei</i>		+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>M. smeg.</i>		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

KM の阻止濃度はそれぞれ 3.95  $\gamma/ml$ , 3.12  $\gamma/ml$  であるから *Staphylococcus aureus* 患者株, 保存株共に KM より低濃度で発育阻止を受けたことになる。以下同様にしてグラム陰性桿菌につき最少発育限度を比較してみると, *E. coli* では保存株1株についてのみの観察であるが AKM で 3.95  $\gamma/ml$  であるのに対し KM, SM でこれの2倍, *Aerobacter aerogenes* 保存株の場合は AKM, KM および SM の間に感受性の差なく, いずれも 0.97  $\gamma/ml$  と低い濃度で発育を阻止された。*Proteus vulgaris* 患者株の

発育阻止には AKM, KM, SM のいずれもが高濃度を要し, 有効ではなかった。*Klebsiella pneumoniae* 保存株および患者株のそれぞれ1株は, 1.56  $\gamma/ml$  および 3.95  $\gamma/ml$  の AKM で発育阻止を受けたが KM では2倍の濃度を要し, SM ではさらに数倍の濃度を要した。*Pseudomonas aeruginosa* 患者株に対しては AKM, KM および SM のいずれもが発育阻止に高濃度を要し有効ではなかった。

(c) 肺結核患者分離の *Staphylococcus aureus* の AKM および KM 感受性(表4)

肺結核患者喀痰から分離した *Staphylococcus aureus* 33 株につき AKM および KM 感受性を比較検討し, 次の結果を得た。

すなわち, KM に対し 12.5  $\gamma/ml$  以上の耐性を示した 15 株はいずれも AKM に対しても 12.5  $\gamma/ml$  以上の耐性を示した。これに対し KM に 10  $\gamma/ml$  耐

性であった 3 株の AKM 感受性は 2 株で 0.78  $\gamma/ml$ , 1 株が 6.25  $\gamma/ml$  であった。3 株中 2 株は KM 耐性, AKM 感性であった。この傾向は KM 耐性が低下するにつれて高まり, 1.56~3.12  $\gamma$  の KM 耐性を示す株 12 株中 5 株は 0.78  $\gamma/ml$ , 3 株は 0.39  $\gamma/ml$ , 残る 4 株は 0.195  $\gamma/ml$  の AKM で発育を阻止された。さらに 1  $\gamma/ml$  の KM に感性であった 3 株の AKM に対する感受性は, それぞれ 0.01  $\gamma$ , 0.1  $\gamma$ , 0.105  $\gamma$  であった。以上を総括すると, KM 投与歴のある肺結核患者分離の

表3 (I) 各種細菌に対する発育阻止濃度

		$\gamma/ml$	0~ 0.78	0.97	1.56	1.95	3.12	3.95	7.8	15.6	31.2	62.5	125	250
<i>E. coli</i> (保存株)	AKM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—	—	—	—
<i>Aerobact. aerog.</i> (保存株)	AKM	卍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Proteus vulg.</i> (患者株)	AKM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	—	—	—	—	—
<i>Staph. aureus</i> (患者株)	AKM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—

表3 (II) 各種細菌に対する発育阻止濃度

		$\gamma/ml$	0~ 0.78	0.97	1.56	1.95	3.12	3.95	7.8	15.6	31.2	62.5	125	250
<i>Klebsiella pneumo.</i> (保存株)	AKM	卍	卍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumo.</i> (患者株)	AKM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (患者株)	AKM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	—
	SM	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

表3 (III) 各種細菌に対する発育阻止濃度

		$\gamma/ml$	0~ 0.78	0.97	1.56	1.95	3.12	3.95	7.8	15.6	31.2	62.5	125	250
<i>Staph. aureus</i> 209-P	AKM	卍	卍	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Staph. aureus</i> SMITH	AKM	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	KM	卍	卍	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	SM	卍	卍	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*Staphylococcus aureus* 33 株の約半数, 15 株は KM に対し 12.5 $\gamma$  以上の耐性を示し, これらはいずれも AKM に

表4 肺結核患者から分離した *Staphylococcus aureus* の KM, AKM 感受性

KM		AKM	
感受性 (μg/ml)	株数	感受性 (μg/ml)	株数
>12.5	15	>12.5	15
10.0	3	6.25	1
		0.78	2
3.125	1	0.78	1
		0.78	4
1.56	11	0.39	3
		0.195	4
		0.195	1
1.0	3	0.10	1
		0.01	1
	33		33

対しても 12.5γ 以上の耐性を有する。しかし半数以上, 18 株では KM 耐性が 10γ 以下であり, これらのうち 1 株を除いていずれも AKM には感性であった。

2) *in vivo* 抗結核作用

(a) H<sub>37</sub>Rv 感性菌感染マウスに対する治療効果

H<sub>37</sub>Rv 1 mg 感染マウスに対する AKM 4.0 mg 毎日皮下注による治療効果を SM 2.0 mg 治療と比較した結果を表 5 (a) に示した。AKM 4.0 mg の治療効果は SM 2.0 mg に劣ることが観察された。

(b) SM-, KM-, CPM- および VM- 耐性 H<sub>37</sub>Rv

感性マウスに対する治療効果

表 5 (b) に示すとおり, いずれの場合も AKM 2.0 mg による治療群は無処置対照群との間に差がなく, 治療効

図 1

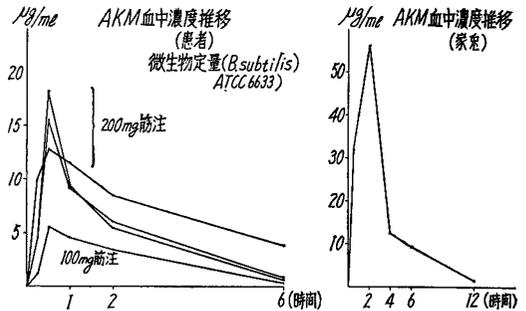


表 5 (a) AKM のマウス実験結核症に対する効果

動物 No.	対 照 群			SM (2mg) 治療群			AKM (4mg) 治療群		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	###	-	0.95	+	-	0.7	###	-	0.9
2	###	-	0.8	±	-	0.7	###	-	1.0
3	###	-	1.0	-	-	0.7	###	-	1.1
4	###	-	1.1	-	-	0.7	###	-	1.2
5	###	-	1.1	##	-	0.8	###	-	1.0
6	###	-	1.1	##	-	0.75	###	-	1.1
7	###	-	1.0	+	-	0.95	###	-	0.85
8	###	-	0.9	+	-	0.7	###	-	1.1
9	###	-	1.0	-	-	0.6	###	-	0.8
10	##	-	1.0	+	-	0.7	###	-	1.2

表 5 (b) マウス実験結核症に対する AKM の効果

番号	H <sub>37</sub> Rv		H <sub>37</sub> Rv-SM-R		H <sub>37</sub> Rv-KM-R		H <sub>37</sub> Rv-CPM-R	
	対 照	AKM 治療	対 照	AKM 治療	対 照	AKM 治療	対 照	AKM 治療
	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)	肺 脾 (g)
1	+ 1.0	+ 0.8	### 0.6	### 0.8	++ 0.4	## 0.8	++ 0.6	## 0.8
2	++ 1.0	± 0.7	### 0.7	### 0.7	## 0.8	## 0.9	## 0.5	## 0.7
3	+ 1.0	+ 0.7	### 0.5	### 0.5	++ 0.5	## 0.9	++ 0.7	## 0.8
4	+ 0.8	± 0.8	### 0.7	### 0.6	## 0.5	## 1.0	++ 0.8	## 0.7
5	+ 1.0	+ 0.8	### 0.9	### 0.9	## 0.6	## 0.9	++ 0.5	## 0.7
6	++ 0.9	± 0.9	## 0.8	### 0.9	## 0.6	## 0.7	## 0.6	## 0.9
7	+ 0.8	+ 0.8		### 0.9		## 0.7		## 0.8
8	+ 0.8							
9	+ 0.8							
10								

接種株: H<sub>37</sub>Rv 感性株, H<sub>37</sub>Rv-SM 1,000γ-R, -KM 900γ-R, -CPM 100γ-R

接種法 1 mg 尾静脈接種

治療法: AKM 2 mg 毎日皮下注 4 週間

表6 AKM の臨床効果

症例	診 断	投与法	総量	菌 推 移	体 温	赤 沈	白血球	レ線	咯痰量	愁 訴	判定
1	30才 ♂ 急性扁桃腺炎	100mg×2 100mg×3	3.4g	β 溶連菌→(-)	39.5° ↓ 36.4°	23→12	13,000 ↓ 8,300	正常	0→0	高熱, 咽頭痛 ↓ (-)	著効
2	20才 ♀ 急性扁桃腺炎	100mg×4	7.2g	肺炎球菌→(-)	39.1° ↓ 36.5°	28→13	8,400 ↓ 6,000	正常	0→0	悪感, 高熱 ↓ (-)	著効
3	54才 ♀ 肺炎	100mg×1	1.1g	肺炎球菌→α 溶連菌	36.5° ↓ 36.5°	35→31	8,000 ↓ 7,800	改善	10→3	息切れ, たん 咯出困難↓ (-)	有効
4	35才 ♂ 肺炎	100mg×1	2.6g	肺炎球菌→(-)	36.5° ↓ 36.5°	30→5	12,500 ↓ 9,600	著明改善	0→0	左胸痛 ↓ (-)	著効
5	42才 ♂ 肺炎	100mg×2	4.0g	β 溶連菌→(-)	36.6° ↓ 36.5°	15→4	5,100 ↓ 6,000	著明改善	0→0	悪 感 ↓ (-)	著効
6	40才 ♀ 肺炎	100mg×4	15.6g	肺炎球菌→(-)	39.1° ↓ 36.5°	77→18	9,600 ↓ 9,800	著明改善	5→0	咳, 熱 ↓ (-)	著効
7	25才 ♂ 肺炎	200mg×3	15g	肺炎球菌→(-)	37° ↓ 36.5°	47→9	6,800 ↓ 7,000	著明改善	2→0	熱, 咳, 痰 ↓ (-)	著効
8	21才 ♀ 肺炎	200mg×3	4.2g	肺炎桿菌→α 溶連菌	38.1° ↓ 36.5°	42→8	9,000 ↓ 4,800	著明改善	3→0	熱, たん, 咳 ↓ (-)	著効
9	61才 ♂ 気管支拡張症 2 次感染	200mg×3	12.6g	肺炎球菌→(-)	37° ↓ 36.5°	23→60	10,100 ↓ 7,000	改善	10→0	膿痰, 咳 ↓ (-)	有効
10	54才 ♂ 膿 胸	200mg×3	3.8g	緑膿菌→緑膿菌	38.4° ↓ 38	106→87	8,000 ↓ 8,000	不変	0→0	発熱, 肋腔内 滲出液 持続	無効
11	肺化膿症	100mg×1	0.9g	肺炎桿菌→0	37°→37°	57→16	8,100 ↓ 9,000	不変	200→50	悪臭痰, 胸痛 持続	やや有効
12	肺化膿症	100mg×3	3g	肺炎桿菌 } Clostridium } → α 溶連菌	39.5° ↓ 38°	95→63	15,600 ↓ 8,400	不変	60→30	悪臭痰持続	無効
13	肺化膿症	200mg×3	22.2g	β 溶連菌→0	38.5° ↓ 36°	140→110	18,200 ↓ 20,800	やや改善	0→0	咳 ↓ (-)	やや有効
14	肺化膿症	400mg×2	8g	肺炎球菌→Neisseria 双球菌	37°→36°	109→48	8,500 ↓ 6,800	著明改善	20→2	熱, せき, たん ↓ (-)	著効
15	肺化膿症	200mg×2	15.6g	β 溶連菌→0	38.5° ↓ 36.5°	131→32	14,600 ↓ 8,200	著明改善	30→0	悪感, たん ↓ (-)	著効
16	肺癌 2 次感染	100mg×1 ↓ 100 ×2 ↓ 100 ×3	78.2g	緑膿菌 } β 溶連菌 } → 持続	36.5° ↓ 36.5°	11→50	12,400 ↓ 9,400	不変	10→10	せき, たん ↓ 持続	無効
17	肺癌 2 次感染	100mg×1	3.5g	β 溶連菌 } 黄ブ菌 } → 持続	37°→37°	85→83	8,000 ↓ 7,400	不変	0→0	背部重圧感 持続	無効
18	肺癌 2 次感染	200mg×3	21.6g	肺炎双球菌→0	37°→37°	45→46	10,800 ↓ 14,200	不変	30→10	熱, せき, たん 持続	無効
19	慢性腎盂炎	200mg×3	7.2g	β 溶連菌→0 (尿)	37.5° ↓ 36.0°				尿蛋白 持 続	→尿意頻数	無効
20	慢性腎盂炎	200mg×1 ↓ 300 ×1	6.5g	黄ブ→Staph. epidermidis	37.5° ↓ 37°		8,000 ↓ 8,400			蛋白尿, 尿意 頻数 持続	無効

果を認めなかつた。In vitro で認められた AKM と KM, CPM との交叉耐性は in vivo でも観察された。また SM,

VM 耐性株は試験管内ではそれぞれ 5 γ/ml, 25 γ/ml の AKM で発育を阻止されたが、これらの感染によるマウ

ス実験結核症に対しては治療効果を認め得なかつた。

### 3) 家兎および患者血中濃度推移

体重約 3.5 kg の健康家兎に AKM 20 mg/kg を筋注した場合の血中濃度推移を図 1 (a) に示した。2 時間後に最高値 53  $\gamma$ /ml に達し 4 時間後には 12  $\gamma$ /ml に減じ、後は漸減する。4 例の患者血中濃度推移を図 1 (b) に示した。いずれも 30 分後に最高値に達し 200 mg 筋注の 3 例ではそれぞれ 12.8, 15.6, 18.2  $\gamma$ /ml に及ぶが、2 時間後には 5.4~8.4  $\gamma$ /ml に低下し、後漸減する。100 mg 筋注例では 30 分後に最高値 5.6  $\gamma$ /ml に達するのみで後は漸減する。

### 4) 臨床効果

AKM を上気道感染症 (扁桃腺炎) 2 例、急性および慢性肺感染症 13 例、肺癌 2 次感染例 3 例および腎盂腎炎 2 例、計 20 例に投与し臨床効果を観察した結果を、表 6 に総括して示した。急性扁桃腺炎 2 例に対しては AKM それぞれ計 3.4 g および 7.2 g 投与で著効を奏した。急性肺炎 6 例では著効 5、有効 1 であつた。著効に至らず有効に止まつた 1 例では 1 日量 100 mg 計 1.1 g 投与例で用量が少な過ぎた例であつた。肺化膿症 5 例では著効 2 例で、他の 2 例は赤沈値改善と喀痰量減少を認めた例および下熱とレ線像改善を認めた例で、やや有効例と判定した。残る 1 例は無効例であつた。肺癌 2 次感染 3 例および慢性腎盂腎炎ではいずれも無効であつた。気管支拡張症への 2 次感染 1 例では有効、膿胸 1 例では無効であつた。

## ま と め

AKM は KM 関連物質として KM とほぼ同様の抗菌スペクトラムを有するが、KM より低濃度で有効であることが特長であるが試験管内での各種一般細菌に対す

る AKM の最少発育阻止濃度は KM にくらべ階段稀釈で 1~数段階低い。

試験管内実験から AKM と KM, CPM との間には交叉耐性が認められた。しかし KM 既使用または現に使用中の肺結核患から分離した 33 株の *Staphylococcus aureus* で KM と AKM の感受性を比較観察したところ、約半数は KM 耐性が 10  $\gamma$  以下であり、これらのうち 1 株を除いてはいずれも AKM 感受性を示し、かつ KM より大幅に低い濃度で発育阻止を受けた。

このことは KM 耐性が 10  $\gamma$  程度の *Staphylococcus aureus* 感染例には AKM 投与が有効であることを示唆する結果として注目される。血中濃度推移に関する実験から、100 mg 筋注時には 3  $\gamma$ /ml が 2 時間程度維持されるに過ぎないので、臨床効果を期待するためには 1 回 200 mg 1 日 2 回以上の投与が妥当と考えられる。

急性、慢性の一般細菌感染症 20 例に AKM を 1 日最低 100 mg、最高 800 mg 投与し臨床効果を観察した結果、半数以上が著効ないし有効であつた。急性感染症例では無効例が無く、無効と判定された症例の内訳は肺癌 2 次感染例、慢性腎盂腎炎例および慢性に移行した肺化膿症、膿胸などであつた。

AKM の抗結核作用は試験管内発育阻止およびマウス実験結核症に対する治療効果からみて、一般細菌に対する抗菌力に比し比較的弱く、SM, KM に優るとは考えられない。

## 文 献

- 1) 第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム、昭和 43 年 11 月、2'-アミノ-2'-デオキシカナマイシン (カネンドマイシン) の基礎と臨床

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF 2'-AMINO-2'-DEOXYKANAMYCIN

KOTARO OIZUMI, IZUMI HAYASHI & KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis  
and Leprosy, Tohoku University

Aminodeoxykanamycin (AKM) was more effective than kanamycin *in vitro* study for *Staphylococcus* and other pyogenic bacteria. AKM was less effective than kanamycin for mycobacteria *in vitro* and *in vivo* studies. Twenty patients of mostly respiratory tract infection were treated with AKM 100 mg daily to 800 mg daily intramuscularly. More than half of the patients responded well to the drug.