

Aminodeoxykanamycin に関する基礎ならびに臨床的研究

五味二郎 青柳昭雄・富岡 一・小穴正治
 満野嘉造・河合 健・山田淑儿 山田幸寛
 慶応大学内科

Aminodeoxykanamycin は, *Streptomyces kanamyceticus* から mutation により新たに分離された抗生物質である。その化学構造はカナマイシン (KM) に類似しており抗菌力パターンも KM とほぼ等しいとされている。そこでわれわれは、本剤の抗結核菌作用を期待して、人型結核菌に対する試験管内抗菌力などを、また一般感染症に対する臨床的効果ならびに、グラム陽性菌、陰性菌数種に対する試験管内抗菌力などを検討したので報告する。

I. 抗結核作用について

1) 試験管内抗菌力

実験方法：患者喀痰中から分離した人型結核菌 No. 50 株を用いた。使用培地は、Dubos-Albumin 液体培地 (pH 7.0)、接種菌量は 10^{-3} mg、判定は 14 日目に行ない、KM、ジヒドロストレプトマイシン (DHSM) と比較検討した。

実験成績：表 1 に示すとおり、No. 50 株に対する Aminodeoxykanamycin (AKM) の MIC は、1.25 mcg/ml であった。同時に測定した KM、DHSM の MIC はいずれも 0.16 mcg/ml 以下であり、本剤は、この両者よりおとつた成績であった。

2) マウス実験的結核症に対する治療効果

実験方法：DD 系オスマウス (平均体重 15 g) を用い、実験的結核症に対する AKM の治療効果を検討した。使用菌株は No. 50 株で、Dubos-Albumin 液体培地にて 12 日間培養し、その菌液 0.2 ml をマウス尾静脈から注入、感染を成立させた (生菌単位： 1.6×10^6 個)。治療は感染翌日から週 6 日とし、3 週間継続した。本剤 1 mg 筋注、2 mg 経口、2 mg 筋注、KM 2 mg 筋注、感染コントロールの 5 群に分け、1 群はそれぞれ 10 匹ずつとし、生残率、比肺重、肺定量培養成績をもつて、治療効果判定の基準とした。

実験成績

1) 生残率：図 1 に示すとおり、感染コントロール群は、感染後 3 週目においてその 50% が死亡しているのに対し、本剤治療群、KM 治療群とも、いずれも生残率 100% であり明らかな治療効果を示している。しかし、

6 週目についてみると、本剤治療群は、経口、筋注群ともに、感染コントロール群と同じ程度に生残率は低下し、KM 治療群にくらべておとる成績であった。

2) 比肺重：感染 8 週目にト殺剖検した際の比肺重は、図 2 に示すとおりである。本剤治療群は、2 mg 筋注、2 mg 経口、1 mg 筋注群、それぞれ 5.09, 5.35, 5.58 であったが、KM 2 mg 筋注群の 4.09 に比較すると、おとつた成績であった。なお 1 匹についてのみ測定可能であった感染コントロール群の比肺重は 6.06 であった。

3) 肺定量培養

実験方法：感染 8 週目にト殺したマウスの肺重量を測定し、10 mg/ml となるように 1% NaOH を加えた後ホモジナイズし、その 0.1 ml ずつを 1% 小川培地に接種し、生菌数を測定した。

実験成績：図 3 に示すとおり、本剤 1 mg 筋注群は、平均 154×10^2 /1 mg Lung であった。これに対し、KM

表 1 AKM の試験管内抗菌力

MIC mcg/ml	10	5	2.5	1.25	0.6	0.32	0.16	K
AKM	-	-	-	-	+	+	+	+
KM	-	-	-	-	-	-	-	+
DHSM	-	-	-	-	-	-	-	+

培地：Dubos Albumin 培地

接種菌株：No. 50 株 (マウス感染株) 量 0.001 mg

判定 14 日

図 1 マウス実験的結核症に対する治療効果 (生残率)

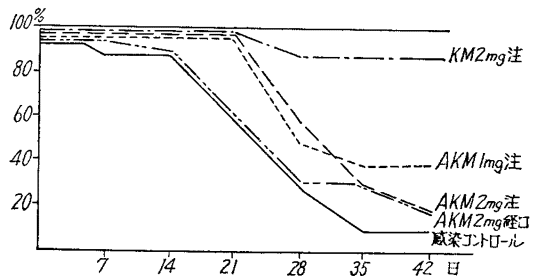


図 2

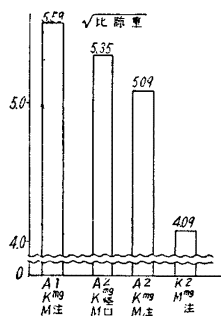
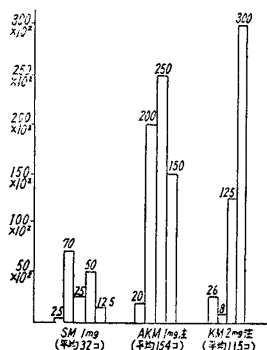


図 3 肺定量培養成績 (感染 7 週目)



2 mg, SM 1 mg 筋注群は、それぞれ 115×10^2 , 32×10^2 であり、本剤治療群は、SM, KM 治療群と比較し、おとつた成績であつた。

II. 一般感染症に対する効果について

1) 試験管内抗菌力

実験方法：慶応病院において患者病巣から分離したコアグラールゼ陽性菌 49 株、溶連菌 16 株、緑連菌 12 株、Coliform 29 株に対する抗菌力を平板希釈法により、KM と比較し測定した。使用培地は、Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、Tryptosoy broth 24 時間培養液 1 白金耳を塗抹し、37°C, 24 時間培養後、肉眼的集落の発生の有無により判定した。薬剤の希釈系列は 100 mcg/ml からとし、日本化学療法学会所定の方法にしたがつた。

実験成績：コアグラールゼ陽性菌に対する抗菌力は図 4 に示すとおりである。6.25 mcg/ml 以下の MIC を示す株は 35 株 (71%) であつた。これらの株に対する抗菌力を KM と比較すると、いずれも本剤のほうが 2~16 倍すぐれた成績を示した。しかし KM 100 mcg/ml 以上に耐性を示す高度耐性株 14 株については、本剤もまた耐性であり、完全な交叉耐性がみとめられた。

溶連菌、緑連菌に対する抗菌力は図 5 に示すとおりで、本剤の両菌種に対する抗菌力は KM より若干すぐ

れてはいたが、KM と同様感受性があるとはいへなかつた。

Coliform 29 株に対する抗菌力は図 6 に示すとおりであり、6.25 mcg/ml 以下の MIC を示した株は、22 株 (76%) であつた。これらの株に対する MIC 値を KM と比較すると、いずれも本剤のほうが 2~8 倍すぐれた抗菌力を示した。しかし、ブ菌の場合と同様 KM 高度耐性株に関しては、本剤もまた耐性であつた。

2) 血清蛋白との結合率

実験方法：馬血清を用い、超遠心法にて測定した。本剤 30 mcg/ml を含む馬血清溶液 (馬血清 99%) を作成し、これを 4°C, 12 時間 55,000 回転で超遠心する。この際、得られる最上部上清約 1 ml は、無色透明であり、蛋白濃度は、Biuret 法にて測定不能の程度の微量である。したがつて、この部分に含まれる薬剤を蛋白と結合していない薬剤として、

$$\frac{\text{原血清中濃度} - \text{上清部濃度}}{\text{原血清中濃度}} \times 100$$

の計算式から結合率を算出した。

薬剤濃度は、Subtilis PCI 219 株を用いたカップ法により測定し、標準曲線は、原血清濃度測定用には、馬血清で薬剤を希釈したものを、上清部濃度測定用には、これと pH の等しい pH 8.0 の Phosphate buffer で薬剤を希釈したものをそれぞれ用いた。

実験成績：本剤と馬血清蛋白の結合率は、2 検体平均 51.2% であつた。

3) 臨床成績

各種感染症患者に本剤を投与して、臨床効果を検討した。患者は表 2 に示すとおり、6 才から 75 才までの男子計 10 例で本剤はすべて朝夕 2 回筋注で投与した。

治療効果の判定は、発熱、咳嗽、咽頭痛などの臨床症状の改善と、赤沈、白血球数の正常化、起因菌の消失を指標として行なつた。

10 例中著効 3 例、有効 6 例 (内 1 例は中止後再発)、無効 1 例と 90% の有効率をみとめた。副作用としては、特記すべきものはみとめられなかつた。

図 4 試験管内抗菌力

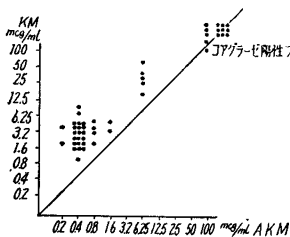


図 5 試験管内抗菌力

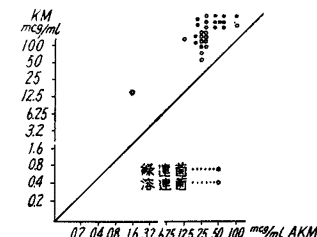


図 6 試験管内抗菌力

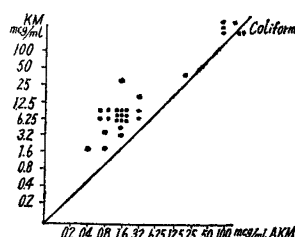


表 2

姓名	性	年齢	病名	原因菌	投与量		効果	副作用
					1日 (mg)	総 (g)		
U.H.	男	19	Angina Lac.	<i>Staph. aur.</i>	600	2.4	+	—
K.A.	女	48	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	400	2.8	+	—
S.K.	男	22	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	400	1.4	—	—
Y.K.	女	59	Bronchitis	<i>Klebsiella, Cloaca</i>	600	2.7	+	—
M.K.	女	38	Pyelonephritis	<i>Staph. aur.</i>	400	2.4	+	—
B.H.	男	75	Pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i>	400	4.7	+	—
M.S.	男	21	Angina Lac.	α - <i>Strept.</i>	600	1.8	+	—
K.S.	男	67	Enterocolitis	?	400	6.8	+	—
M.K.	女	6	Pneumonie	?	200	1.6	+	—
K.U.	女	23	Colitis, Pyelonephritis	<i>Staph. aur., Proteus</i>	600	4.2	+	—

III. 総括

1) 本剤の人型結核菌 No. 50 に対する MIC は 1.25 mcg/ml で, KM, DHSM の 0.16 mcg/ml 以下にくらべ, おとる成績であつた。

2) マウス実験的結核症に対する治療効果は, ある程度みとめられたが, KM に比較すると弱いものであつた。

3) コアグラ—ゼ陽性細菌, Coliform に対して KM の

2~16 倍すぐれた抗菌力を示したが, KM 高度耐性株に対しては, 完全な交叉耐性のみとめられた。

4) 溶連菌, 緑連菌に対しては, KM 同様, 感受性は低かつた。

5) 本剤と馬血清蛋白の結合率は超遠心法にて 51.2% であつた。

6) 各種感染症患者 10 例に本剤を投与したところ, 90% の有効率をみとめた。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
AMINODEOXYKANAMYCIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, SUSUMU TOMIOKA, MASAHARU OANA, YOSHIZO MITSUNO,
TAKESHI KAWAI, YOSHIHITO YAMADA & YOSHIHIRO YAMADA
Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Laboratory and clinical studies on aminodeoxykanamycin (AKM) were carried out, and following results were obtained.

1) The MIC of AKM against one strain of *M. tuberculosis*, measured by tube dilution method, was 1.25 mcg/ml. And that of SM or KM was 0.16 mcg/ml or less.

2) Therapeutic effect on the experimental tuberculosis of mice was poor, and more than 60% of mice, treated by AKM died within 6 weeks.

3) The sensitivities of AKM against 49 strains of *Staph. aureus*, 12 strains of *Strept. viridans*, 16 strains of *Strept. hemolyticus* and 29 strains of Coliform were measured by plate dilution method. Thirty-five strains of *Staph. aureus* and 22 strains of Coliform were inhibited by 6.25 mcg/ml or less of AKM. The sensitivities of AKM against these sensitive strains of *Staph. aureus* and Coliform were from 2 to 16 times superior to those of KM. AKM showed poor sensitivities against *Strept. viridans* and *Strept. hemolyticus*.

4) The binding rate of AKM to horse serum protein, measured by ultracentrifuge method, was 51.2%.

5) Ten patients with various infectious diseases were treated by AKM, and 9 patients of them were cured by AKM treatment.