

Aminodeoxykanamycin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男 岡本 緩子 東田 二郎

後藤 真清・大景 収 下坂 幸正

関西医大 第一内科

I. 緒 言

Kanamycin 産生菌である *S. kanamyceticus* の新株から、Kanamycin よりさらに抗菌力の秀れた新抗生物質 Aminodeoxykanamycin が生産された。この Aminodeoxykanamycin について抗菌力、体内分布、尿中ならびに胆汁中排泄、および臨床的効果について検討したので報告する。

Aminodeoxykanamycin は、その産生菌の関係で、当然 Kanamycin と諸性質が似るので、両者を比較して考察したい。

なお以下の実験において抗生物質の濃度の測定は、枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法によった。

II. 大腸菌およびブドウ球菌の Aminodeoxykanamycin および Kanamycin に対する感受性

実験方法

最小発育阻止濃度 (M.I.C.) は化学療法学会の試案にもとづく平板寒天稀釈法によった。病的材料より採取した大腸菌 22 株、ブドウ球菌 42 株について測定した。

実験成績

(1) 大腸菌 (Table 1, Fig. 1) Aminodeoxykanamycin (AKM) に対しては、M.I.C. はすべて 8.0 mcg/ml 以下にあり、しかも大部分は 2~4 mcg/ml であった。Kanamycin (KM) は一般に M.I.C. は 1 段高い。

(2) ブドウ球菌 (Table 2, Fig. 2) 4 株が AKM にも KM にも耐性を示した。その他の 38 株については AKM に対する M.I.C. のほうが 1 段階低い。

III. Aminodeoxykanamycin の臓器内分布 (ラット)

実験方法

予備実験として瀉血死させたラットの各臓器の生食水による 5 倍稀釈エマルジョンに AKM を添加し、24 時間冷蔵庫保存し、充分均質化の後その上清の AKM 活性値を測定した。3 匹をもつて 1 群とし、平均値をもつて回収率とした (Table 3)。同様にして実験した KM のそれと比較すると、回収率は AKM が悪く、ことに肝

臓エマルジョンよりの回収率が低い。

次に体重 200 g くらいのラットに、AKM を体重 kg 当り 167 mg 筋注し、1 時、2 時、8 時、24 時間の各臓器内濃度を、上記の予備実験と同一方法で測定した。3 匹をもつて 1 群とし、予備実験による回収率で実測値を補正し、平均値をとつた (Table 4)。

実験結果

臓器の濃度順位は、AKM, KM に相違はなく、腎 > 血液、肺 > 肝、脾 > 筋 > 脳 の順である。しかし AKM の臓器内濃度は KM にくらべてきわめて高く、10 倍に達する。

IV. Aminodeoxykanamycin の胆汁内排泄 (家兎)

実験方法

体重 3 kg あまりの家兎を開腹し、胆管にビニールチューブを入れて自由に胆汁を流出せしめ、AKM を体重 kg 当り 50 mg を耳静脈に静注し、約 3 時間にわたつて血中ならびに胆汁中濃度を測定した。

実験成績

3 例の成績は Fig. 3 のとおりである。個体差はある

Table 1 M.I.C. of AKM and KM against *E. coli* (22 strains)

M.I.C. mcg/ml	No. of strains						
	1	2	4	8	16	31	62
Aminodeoxykanamycin	4	12	3	3	0	0	0
Kanamycin	0	4	2	6	5	4	1

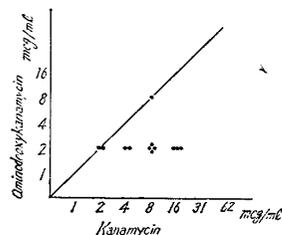
Fig. 1 M.I.C. of aminodeoxykanamycin and kanamycin against *E. coli* (22 strains)

Table 2 M.I.C. of aminodeoxykanamycin and kanamycin against *St. aureus.* (42 strains)

M.I.C. mcg/ml	0.25	0.5	1	2	4	8	16	31	62	125	250	500	>500
No. of strains													
Aminodeoxykanamycin	3	20	6	6	0	0	1	1	0	1	0	1	3
Kanamycin	1	4	3	9	4	13	0	1	2	1	0	0	4

Fig. 2 M.I.C. of AKM and KM against *St. aureus.* (42 strains)

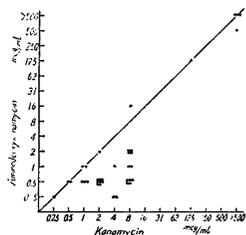


Table 3 Recovery Rate.

Aminodeoxykanamycin

Concentration of AKM (mcg/ml)	8		80	
	mcg/ml	%	mcg/ml	%
Organ emulsion				
Liver	0.82	10	16.5	21
Spleen	1.3	16	23	29
Kidney	2.2	28	31	39
Lung	1.4	18	29.7	37
Muscle	1.8	23	35.5	44
Brain	2.1	26	35	44
Blood	7.6	95	92	115

Kanamycin

Concentration of KM (mcg/ml)	4		40	
	mcg/ml	%	mcg/ml	%
Organ emulsion				
Liver	1.2	30	16	40
Spleen	1.0	25	22.8	57
Kidney	1.6	40	27	68
Lung	0.83	21	22.3	57
Muscle	0.74	19	9.2	23
Brain	1.88	47	22.4	56
Blood	4.3	108	40	100

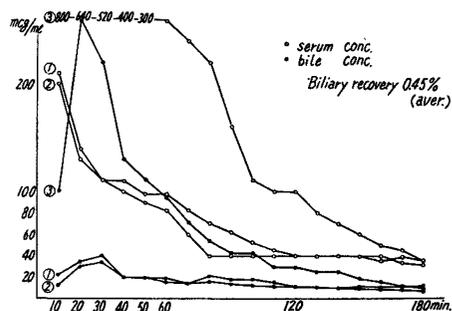
Table 4 Tissue concentrations.

167 mg/kg i.m. (rats)

Tissue	Aminodeoxykanamycin (mcg/g)			
	1	2	8	24
Liver	47.5	165	0	0
Spleen	82.5	41.5	37.5	39
Kidney	1185	950	205	110
Lung	130	46.5	46	35
Muscle	36	13.5	0	0
Brain	12	3.4	0	0
Serum	513	148	8.4	1.3

Tissue	Kanamycin (mcg/g)			
	1	2	8	24
Liver	7.4	0	0	0
Spleen	7.8	4.6	6.2	6.3
Kidney	15.5	19	13	10
Lung	13	5.2	7	8.5
Muscle	16.5	0	0	0
Brain	3.3	0	0	0
Serum	48	12.3	0.65	0

Fig. 3 Bile concentration of aminodeoxykanamycin in rabbits. 50 mg/kg i.v.

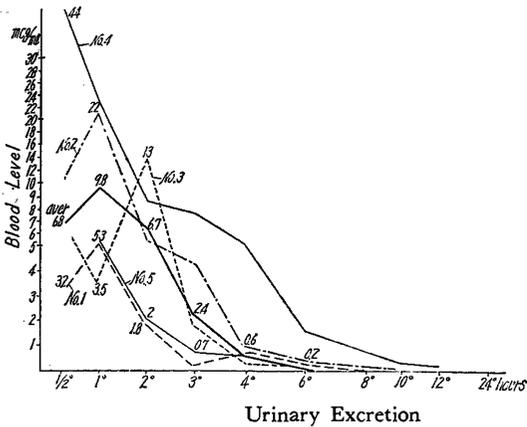


V. 成人に投与時の血中濃度ならびに尿中排泄

が、共に胆汁中濃度は血中濃度よりはるかに低く、3例の胆汁内回収率の平均は0.45%であった。

健康成人3例、脳梗塞1例、肝膿瘍1例にAKMを投与し、血中濃度、尿中排泄をみた。Fig. 4のとおり、健康人の平均値は、ピークは1時間で9.8 mcg/mlであつ

Fig. 4 Serum concentration and urinary excretion in man.



No.	BW	Dose	Urinary Excretion				Total
			~4	~8	~12	~24	
No. 1	normal	65 kg 100 mg	15.6 mg	0	0	0	15.6%
2	"	53 100	20.7 mg	0	0	0	20.7%
3	"	58 100	6.3 mg	0	0	0	6.3%
4	Encep- halo malacia	47 100	0	3.8	1.6	0	5.4%
5	Liver- abscess	26 50					

6 Average of No. 1~3

た。脑梗塞例は通常の腎機能は正常であるが高値であつた (No. 4)。尿中排泄量は、4 時間で投与量の 6.3~20.7% で、4 時間目以後は尿中に検出できなかった。

AKM をこころみに 3 名の健康人に 200 mg を早朝空腹時に内服させたが、血中にほとんど検出不能であり、尿中も検出できなかった。

なお、尿中濃度は pH 7.2 の磷酸緩衝液で 20 倍に稀釈して測定した。

VI. 臨床使用成績

第 1 例 23 才 男

病名：細菌性赤痢

Flex. 2A によるもので AKM を経口的に 1 日 400 mg 3 日間投与したのみで著効を得た。副作用なし。

細菌性赤痢 23 才

	7/II	8/II	9/II	10/II	11/II	12/II	13/II	14/II
37.0°C	[AKM 1.1, 400 mg (1.0)]							
(回数) F 痢	3	10	10	3	3	1	1	1
腹痛	+	+	+	+				
便の性状	水様粘膿	-		-		粘膿	粘膿	-
赤痢菌 (GSA)	+					-	-	-

第 2 例 46 才 女

病名：胃潰瘍穿孔性腹膜炎兼胆管癌

きわめて重症例であつたが、穿孔性腹膜炎の起炎菌 *Pseudomonas aeruginosa* に対し、AKM 投与は有効で、菌の減少、一般症状の軽快をみた。本菌の感受性は TC(+), CP(+), KM(+) であつた。投与量は 1 日 100 mg を 21 日、合計 2,100 mg であつたが、副作用はなかつた。

第 3 例 29 才 女

病名：胆嚢炎

1 日 200 mg を 10 日間、合計 2,000 mg 投与。

第 4 例 29 才 男

病名：結核性髄膜炎

AKM を毎日 750 mg 筋注、50 mg をリコール中に注入、4 日間投与した。

第 3, 第 4 例共、効果の判定不能であつたが、副作用はなかつた。

第 5 例 79 才 女

病名：腎盂炎

起炎菌は不明。1 日 200 mg を 8 日間計 1,600 mg 投与したが無効。

第 6 例 51 才 男

病名：胆嚢炎

起炎菌検出不能。AKM 1 日 300 mg 3 日間、合計 900 mg 投与したが無効で、AC-98 の内服で治癒した。

VII. 結 論

1) AKM の大腸菌ならびに黄色ブドウ球菌に対する最少発育阻止濃度は KM にくらべ約 1 段階低濃度である。

2) ラットにおける臓器内濃度は、腎が最高で血液、肺>肝、脾>筋>脳の順であり、KM にくらべ全般に、10 倍高い濃度であつた。

3) AKM の家兎における胆汁濃度は血中濃度よりはるかに低く、胆汁中回収率は 0.45% であつた。

4) 健康成人に 100 mg 筋注時の血中濃度の平均値のピークは 1 時間で 9.8 mcg/ml であつた。尿中回収率は平均 14.2% (4 時間) であつた。AKM 200 mg 1 回の経口投与では血中、尿中に検出不能であつた。

5) 6 例の感染症に使用した。

STUDIES ON AMINODEOXYKANAMYCIN (AKM)

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO, JIRO TSUKADA,
MASUMI GOTO, OSAMU OKAGE & YUKIMASA SHIMOSAKA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Osaka

1. In *in vitro* studies, the M.I.C. of AKM against *E. coli* (22 strains) and *St. aureus* (42 strains) were about one half of those of kanamycin.
2. Tissue concentration of AKM in rats after intra-muscular injection was about ten times higher than those of kanamycin, and kidney was the organ which showed the highest concentration and the other organs showed concentrations in following order; *i.e.* blood, lung, liver, spleen, muscle and brain.
3. Biliary excretion of AKM in rabbits after intravenous injection was poor, and bile concentration of AKM was lower than the serum level. The biliary recovery rate in 3 hours was 0.45%.
4. The average height of the serum peak levels was 9.8 mcg/ml one hour after intra-muscular administration of 100 mg AKM, and the average urinary recovery rate in 4 hours was 14.2%.
5. Six cases of various infections were treated with AKM and the treatment was effective in two of them.