

## Aminodeoxykanamycin に関する臨床的研究

河盛 勇造・西沢 夏生 宇野久弥太

国立泉北病院

## I. 緒 言

Aminodeoxykanamycin (以下, AKM) は, *Streptomyces kanamyceticus* の変異株から得られた抗生物質で 2'-amino-2'-deoxy-kanamycin の化学構造を有しており, 伊藤氏<sup>1)</sup>により最初に報告された。

最近, 明治製菓において AKM の量産化が完成されたので, 私どもも本物質の分与を受け, その臨床的観察を試みるとともに, これに先立つて各種細菌に対する AKM の抗菌力, ならびに投与後血中濃度などを, Kanamycin (以下 KM) と比較検討した。

本稿では, これらの成績とともに臨床使用例の経験を報告することとする。

## II. AKM の試験管内抗菌力

## a. AKM のブドウ球菌に対する抗菌力

患者材料より分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌(以下, ブ菌) 9 株に対する AKM および KM の抗菌力を, 寒天平板希釈法ならびにブイオン希釈法によつて比較した。前者は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により, また後者は中性ブイオン 18 時間培養 100 倍希釈液 0.1 cc を, 薬剤加ブイオン 1.0 cc に接種した。ともに培養 1 昼夜後に菌増殖の有無により判定している。

成績は表 I に示したとおりで, AKM, KM ともに両種培地においてほぼ等しい抗菌力を示し, かつ両剤の間にも差を認めない。

表 1 AKM, KM のブ菌に対する抗菌力 (MIC)

菌株	他剤耐性	平板希釈		ブイオン希釈	
		AKM (mcg/ml)	KM (mcg/ml)	AKM (mcg/ml)	KM (mcg/ml)
■	PC, SA	1.56	1.56	1.56	1.56
■	SA, SM	1.56	1.56	1.56	1.56
■	PC, SA, SM	1.56	1.56	1.56	1.56
■	PC, SA, SM	1.56	1.56	1.56	1.56
■	SA, SM	1.56	1.56	1.56	1.56
■	PC, SA, SM	50.0	50.0	100	100
■	PC, SA, SM	100<	100<	100<	100<
■	PC, SA, SM	100<	100<	100<	100<
■	PC, SA, SM	100<	100<	100<	100<

また PC, SM, SA などとは交叉耐性を認めないが, AKM と KM の間には交叉耐性が存在することが知られる。

## b. その他の一般細菌に対する抗菌力

同様の方法を用いて, 枯草菌, 大腸菌, 変形菌および緑膿菌に対する抗菌力を見た結果, 表 2 の成績を得た。

すなわち, これらに対しても AKM は KM とほぼ同様の抗菌力が認められ, 緑膿菌にはほとんど無効と考えられた。

## c. 結核菌に対する抗菌力

人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および患者由来の 7 株を用い, Dubos 液体培地中ならびに 1% 小川培地上における AKM および KM の抗菌力を検した。なお, 小川培地には各剤を表示濃度の 10 倍ずつ添加している。

その成績は表 3 に示したとおり, 両培地ともに AKM は KM に比して大きい MIC 値を示しており, 結核菌に対しては AKM の抗菌力が KM のそれよりも弱いことが知られた。かつ KM に対する感受性が低下している日高・元木および石松の各株は, いずれも AKM にも耐性となつており, 結核菌についても交叉耐性が認められている。

## III. AKM 投与後の血清中濃度

AKM を筋肉内注射した後, 1, 2, 4 および 8 時間の血清中濃度を, 枯草菌 PCI-219 株を指示菌とした重層法によつて測定した。表 4 に示した 2 症例について,

表 2 AKM, KM の各種菌株に対する抗菌力 (MIC)

菌 株	平板希釈		ブイオン希釈	
	AKM (mcg/ml)	KM (mcg/ml)	AKM (mcg/ml)	KM (mcg/ml)
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.1	0.1	0.1	0.1
<i>E. coli</i> UKT-B	6.2	12.5	6.2	12.5
" ■	6.2	12.5	6.2	12.5
<i>Proteus vulgaris</i> KS	6.2	12.5	12.5	25.0
" ■	25.0	25.0	25.0	50.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ■	25.0	25.0	25.0	50.0
" ■	100<	100<	100<	100<

表3 AKM および KM の結核菌に対する試験管内抗菌力  
1) Dubos 液体培地

菌 株	AKM						KM					
	0	0.1	1	5	10	50	0	0.1	1	5	10	50
H <sub>37</sub> Rv	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
■	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
■	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
■	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
■	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

接種菌量：10<sup>-2</sup> mg 2 週後判定

2) 1% 小川培地

菌 株	AKM						KM					
	0	1	5	10	50	100	0	1	5	10	50	100
H <sub>37</sub> Rv	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
■	+	+	+	+	-	-	+	+	8	5	-	-
■	+	+	+	+	1	-	+	+	-	-	-	-
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
■	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

接種菌量：10<sup>-2</sup> mg 添加薬剤は表示量の 10 倍  
4 週後判定

AKM および KM 投与後の濃度を比較したが、辻子例では AKM 200 mg 注射後の血清中濃度推移は、KM 1 g 注射後とほぼ同様であり、石松例には AKM 300 mg を注射したところ、KM 1 g 後の血中濃度よりも明らかに高い値を、各時間において証明された。

IV. AKM 投与後血清の抗結核菌作用

AKM 注射後 2 時間または 4 時間後の血清を、Dubos 液体培地で稀釈し、H<sub>37</sub>Rv 株または自家菌株を接種して 5 日間 37℃ に培養後 Neotetrazolium 液を添加し、赤変の有無によつて菌増殖を判定した。すなわち Serum antimycobacterial activity test, 血清総合抗菌力検査を行なった。

表 5 に見るとおり、AKM は 4 例に 200 mg, 1 例に 300 mg を注射し、ともに KM 1 g 注射後と比較しているが、いずれも AKM 注射後血清が KM 注射後に比して、明らかに弱い抗菌力を認めた。すなわち、前記試

表4 AKM 投与後の血清中濃度

症 例	薬剤	投与量	血 清 中 濃 度			
			1 時 (mcg/ ml)	2 時 (mcg/ ml)	4 時 (mcg/ ml)	8 時 (mcg/ ml)
65才 ♂ 54kg	AKM	100mg	25	22	18	6.2
	"	200mg	70	50	35	20
	KM	1 g	70	60	57	21
42才 ♀ 41kg	AKM	300mg	120	110	90	25
	KM	1 g	90	50	38	12

表5 AKM 投与後血清の抗結核菌力  
(Serum antimycobacterial activity test)

症例	ADKM 200mg 投与			KM 1g 投与			投与後 時 間
	濃度 (mcg/ ml)	H <sub>37</sub> Rv	自家菌	濃度 (mcg/ ml)	H <sub>37</sub> Rv	自家菌	
■	35	2×	<2×	57	16×	16×	4 h
■	90*	<2×	<2×	38	8×	<2×	4 h
■	60	4×		60	32×		2 h
■	50	4×		60	32×		2 h
■	60	2×		50	32×		2 h

\* AKM 300 mg 投与

験管内抗菌力に見られた AKM と KM の差が、投与後血清中でも証明されたのである。

V. AKM の臨床経験

表 6 に示した 11 症例に対して、AKM による治療を試みた。用量は 1 日 1 回 200 mg を筋肉内注射し、7 日間連続した後、原因菌の消長および臨床症状の推移を見ているが、急性尿道膀胱炎の 1 例のみは、14 日間投与を続けた。

臨床効果は変形菌による肺結核混合感染の 1 例を除いて、いずれも菌の減少ないし消失を見、また臨床症状も改善が見られ、かつ全例に副作用を認めなかつた。

VI. 総括ならびに考按

以上記したとおり、AKM は結核菌を除いた各種細菌に対して、KM に匹敵する抗菌力を呈しており、かつ KM とほぼ完全な交叉耐性が認められた。

また AKM 注射後の血清中濃度推移を、KM 注射後のそれと比較すると、だいたい AKM 200 mg が KM 1 g に相当すると考えられた。これらの成績から、AKM は一般急性感染症の内、AKM 感受性の細菌、すなわちグラム陽性球菌および大腸菌、ならびに変形菌の一部菌株を起炎菌とするものに対して、KM 注射とほぼ同程度の効

表6 AKM 投与症例の概要

病 名	例 数	原 因 菌	菌 経 過	臨床経過	副作用	
肺結核の混合感染	7	コアグラールゼ陽性ブ菌	2	減少または	改 善 6	な し
		カタル球菌+緑連菌	4	消 失 6		
		変 形 菌	1	不 変 1	不 変 6	な し
感染性気管支拡張症	1	コアグラールゼ陽性ブ菌		減 少	改 善	な し
喘息性気管支炎	1	緑色レンサ球菌		減 少	改 善	な し
慢性気管支炎	1	カタル球菌および緑色レンサ球菌		減 少	改 善	な し
急性尿道膀胱炎*	1	大腸菌		減 少	改 善	な し

注) 各例1日200mg筋注, 7日間(\*例のみ14日間)

果が期待された。

このことは私どもの経験した11症例についての観察からも推定されるのであるが、私どもの症例はなお数少く、また疾患も偏っているため、これによつてAKMの臨床効果全般を批判し得ないと思う。

なお私どもの用いた量ならびに期間の範囲内では、認むべき副作用はなかつた。私どもが用いた1回200mg注射よりも多い量は、当然KM1g注射後を上廻る血中濃度が得られると考えられるので、もし副作用さえなければ今後AKMの臨床効果上昇が、この用量増加の面から達成される可能性がある。

結核菌に対してはKMに比して明らかに抗菌力が低く、かつKMと交叉耐性が証明されることから、抗結核剤としてのAKMの価値は、期待し得ないものと言えよう。

## VII. 摘 要

AKMの試験管内抗菌力をKMと比較検討した結果、結核菌を除いた各種細菌にはKMとはほぼ同様のMICを示し、KMとの間に交叉耐性が認められた。

またAKM200mg注射後の血中濃度は、KM1g注射後のそれに匹敵した。

各種感染症11例をAKM1日200mg注射により治療した結果、ほぼ期待どおりの効果が得られ、全例に副作用を認めなかつた。

## 引 用 文 献

- 1) 伊藤定一郎: J. Antibiotics, Ser. A 17: 189 (1964)
- 2) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: Chemotherapy 16, 98 (1968)

## CLINICAL STUDY ON AMINODEOXYKANAMYCIN

YUZO KAWAMORI, NATSUO NISHIZAWA & HISAYATA UNO  
Senboku National Hospital

2'-Amino-2'-deoxykanamycin (abbr. AKM) is an antibiotic produced from a mutant of *Streptomyces kanamyceticus*. Fundamental and clinical investigation has been carried out with AKM, and the result was obtained as follows.

(1) M.I.C. of AKM was examined on 9 strains of Coagulase-positive *Staphylococcus*. The values were 1.56 mcg/ml in 5 strains, and 50 mcg/ml or more than 100 mcg/ml in 4 strains. They were 0.1, 6.2, 6.2~25.0, 25~>100 mcg/ml in *B. subtilis* PCI-219, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* respectively. The antibacterial activity of AKM against tubercle bacillus was inferior to that of kanamycin (abbr. KM).

(2) Blood concentration of AKM demonstrated 70 mcg/ml 1 hour after an intramuscular injection of 200 mg, this value being almost equal to that of KM 1 g, whereas it exhibited 120 mcg/ml 1 hour after an intramuscular injection of AKM 300 mg, this value being distinctly higher than that of KM 1 g.

(3) AKM was administered intramuscularly in the dose of 200 mg per day to 11 cases including 7 cases of mixed infections in pulmonary tuberculosis. The results obtained were improved in 10 cases, and unchanged in 1 case. No side-effect was observed in all cases.