

Aminodeoxykanamycin の小児における吸収排泄と臨床投与量について

山田尚達 吉岡 一・古山正之・村山隆志 杉本信子

北海道大学医学部小児科学教室

藤田正文

国立札幌病院小児科

南部春生

北海道社会保険中央病院小児科

佐藤良夫

旭川厚生病院小児科

板垣道夫

市立滝川病院小児科

芝木秀臣

市立滝川病院皮膚科

I. は し が き

アミノデオキシカナマイシン (AKM) はカナマイシンの関連物質で、2'-アミノ 2'-デオキシカナマイシンという化学名を持った抗生物質である。カナマイシンとほとんど同じ抗菌スペクトルを示すが、抗菌力はカナマイシンより強く、将来臨床的に用いられる可能性がある。

そこで、私達はこの抗生物質を小児に投与し、吸収、排泄を中心として検討を行なった。

II. 対象と方法

1. ブドウ球菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、ハートインフュージョン寒天(栄研)を基礎培地として、平板希釈法によつて測定した。用いた菌株は、臨床材料から分離されたもので、分離後クックドミート培地に保存されていたものである。いつたんこれを普通寒天平板上に拡げ、集落の性状を確認したのち、普通ブイヨンに接種し、37°C で 18 時間増菌、これを接種菌液とする。接種菌量は 0.7 mm の太さのニクロム線で作った内径 1.0 mm の白金耳分で、これを画線塗抹した。測定用培地の pH は 7.4 である。なお、この方法で測定した *Staph. aureus* 209P に対する MIC は KM 1.6 mcg/ml, AKM 0.8 mcg/ml であつた。

2. アミノデオキシカナマイシンの血中濃度は、指示菌として *Bacillus subtilis* PCI 219 を用い、村田試験管内での垂直拡散法によつた¹⁾。尿中濃度は、尿を生理食塩水で 20 倍に希釈し、血清濃度と同様に測定を行なった。

3. 吸収排泄試験の対象は健康小児、生後 11 日以内の新生児 および 腎不全患者の 3 群それぞれ若干名であ

る。投与量は 1 回体重 kg 当り 10 mg, 5 mg, 2 mg および 1 mg の 4 種とした。

III. 成 績

1. 病巣分離ブドウ球菌に対する MIC をカナマイシン (KM) と比較した結果は、図 1 のようである。両者のあいだに交叉耐性のあることがわかるが、MIC 値は AKM が一般に低く、KM の 1/2~1/4 であるものが多い。

2. 健康小児に 10 mg/kg 筋注したあとの血中濃度の推移は、図 2 のようである。最高値に達するのは筋注後 30 分で平均 56.9 mcg/ml、のち対数的に下降して 8 時間で 2.3 mcg/ml、12 時間では 1.3 mcg/ml であつた。半減期は 1.7 時間と推定された。

尿中排泄は表 1 のようで、3 例を平均すると 12 時間までの排泄量は 39.2% であつた。注射後 3 時間までに 12 時間排泄量の約 70% が排泄された。尿中濃度は、最も高いもので 960 mcg/ml に達した。

図 1 病巣ブドウ球菌 38 株に対するカナマイシンとアミノデオキシカナマイシンの最小発育阻止濃度

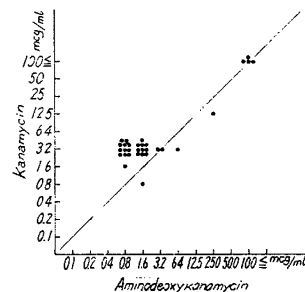


図2 10 mg/kg 筋注時の血中濃度

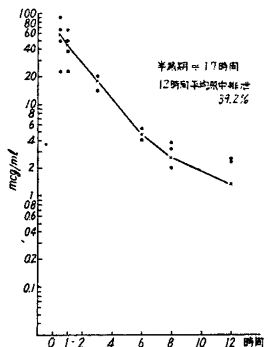


図3 5 mg/kg 筋注時の血中濃度

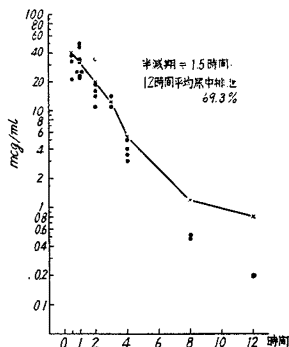
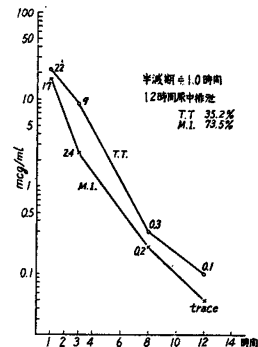


図4 1 mg/kg 筋注時の血中濃度



5 mg/kg 筋注後の成績は図3のようで、30分後38.5 mcg/ml, 1時間後32.0 mcg/ml, その後、10 mg/kg 注射の時とほとんど同様に下降し、12時間目は1 mcg/ml以下となる。尿中排泄は表2のように、12時間目までに

注射量の69.3%で、3時間目までにその67%が排泄された。血清中濃度の半減期は1.5時間であつた。

1 mg/kg 筋注の2例についての成績は図4のようで、1時間後の血清濃度はほぼ20 mcg/mlであつたが、そ

表1 10 mg/kg 1回筋注後の尿中排泄量

例	年齢	性	体重 kg	注射量 mg	尿中への排泄量	注 射 後 時 間				
						1	3	8	12	24
T.M.	6	男	22	220	時間内の排泄量 (mg)	16.3	25.0	20.4	3.3	
					注射量に対する累積百分率	7.4	18.8	28.0	29.6	
H.I.	9	女	26	260	時間内の排泄量 (mg)	41.0	42.0	41.3	13.1	
					注射量に対する累積百分率	15.8	32.0	48.0	53.0	
T.H.	13	男	40	400	時間内の排泄量 (mg)	72.5	49.0	10.5	6.8	16.8
					注射量に対する累積百分率	18.1	30.4	33.0	34.5	38.4
平			均		注射量に対する累積百分率	13.8	27.0	36.3	39.2	

表2 5 mg/kg 1回筋注後の尿中排泄量

例	年齢	性	体重 kg	注射量 mg	尿中への排泄量	注 射 後 時 間			
						1	3	8	12
T.M.	6	男	22	110	時間内の排泄量 (mg)	24.6	28.0	9.3	7.8
					注射量に対する累積百分率	22.4	47.9	56.4	63.5
H.I.	9	女	26	130	時間内の排泄量 (mg)	22.3	44.0	33.5	15.0
					注射量に対する累積百分率	17.2	51.0	76.8	88.3
E.A.	12	男	36	180	時間内の排泄量 (mg)	45.0	57.0	31.6	10.2
					注射量に対する累積百分率	25.0	55.7	73.2	78.9
M.T.	13	男	40	200	時間内の排泄量 (mg)	23.0	30.3	28.3	8.7
					注射量に対する累積百分率	11.5	26.7	40.8	45.2
平			均		注射量に対する%	19.0	26.6	16.5	7.2
					累積百分率	19.0	45.6	62.1	69.3

表3 1 mg/kg 1回筋注後の尿中排泄量

例	年齢	性	体重 kg	注射量 mg	尿中への排泄量	注 射 後 時 間				
						1	3	8	12	24
T.T.	14	男	52	52	時間内の排泄量 (mg)	4.4	9.2	2.8	1.9	1.5
					注射量に対する累積百分率	8.5	26.2	31.5	35.2	38.1
M.I.	13	女	52	52	時間内の排泄量 (mg)	2.9	25.0	10.0	0.4	1.6
					注射量に対する累積百分率	5.5	54.0	73.0	73.5	77.0
平		均			注射量に対する%	3.7	33.1	12.2	2.1	3.2
					累積百分率	7.0	40.1	52.3	54.4	57.6

表4 体重 kg あたりそれぞれ 10 mg, 5 mg および 1 mg 筋注後の血中濃度の消長 (平均値±標準偏差, 単位 mcg/ml)

kg あたり注射量	例数	注 射 後 時 間							半減期 (時間)
		1/2	1	2	3	4	8	12	
10 mg	4	56.9±28.2	43.9±18.0		17.7±9.9		2.3±1.2	1.3±1.2	1.7
5 mg	7*	38.5±17.8	32.0±11.0	18.6±9.0	12.5±2.1	5.3±3.5	1.2±1.9	0.8±0.85	1.5
1 mg	2		19.5		5.7		0.25	0.07	1.0

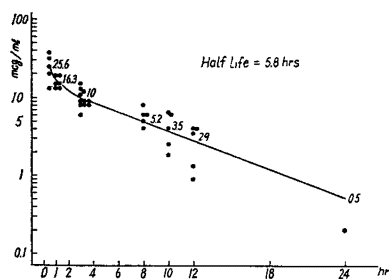
* 1時間目のみ7例, 他の時間は7例未満, 図3参照.

表5 健康新生児 (生後 3~11 日, 体重 2,950~4,420, 11 例) に 5 mg/kg 筋注後の血中濃度 (mcg/ml) と半減期

注射後時間	1/2	1	3	8	10	12	24	半減期
例数	5	6	11	6	5	6	5	
平均値	25.6±9.6*	16.3±2.1	10.1±2.5	5.2±2.0	3.5±1.8	3.0±1.5	0.5±0.7	5.8時間

* 標準偏差

図 5



の後の下降が速やかで半減期は約 1.0 時間であった。尿中排泄の傾向もほぼ 10~5 mg/kg 注射時と同様であったが (表 3), 12 時間以内の総排泄量は注射量の 54.4 % であった。

これらの結果のうち, 血中濃度の消長をまとめると, 表 4 のようである。

3. 生後 3~11 日, 体重 2,950~4,420 g の新生児 11 例に, 5 mg/kg を筋注したあとの血中濃度の推移は

図 5, 表 5 のようであった。最高濃度は 30 分後の 25.6 mcg/ml で, 3 時間で 10.1 mcg/ml, 12 時間後もなお 3.0 mcg/ml の濃度を示し, 半減期は 5.8 時間であった。

4. 腎不全患者 1 例に投与した結果は, 表 6 のようである。この患者は 15 才の女子で, 病名は SLE による慢性腎炎, GFR は 35 ml/1.73 m²/分, PSP 値は 15 分 11.9%, 120 分 61.9% であった。10 mg/kg 筋注後 1 時間の血中濃度は 340 mcg/ml に達し, 8 時間後 180 mcg/ml, 24 時間後なお 100 mcg/ml の濃度を示した。尿中濃度は最高が 84 mcg/ml で, 24 時間排泄量は注射量の 16.0% にすぎなかつた。2 mg/kg 筋注後は 1 時間後の血中濃度 40 mcg/ml, 8 時間後 25 mcg/ml, 24 時間後 10 mcg/ml で, 尿中濃度の最高値は 76 mcg/ml, 24 時間の排泄量は注射量の 62.7% であった。血中濃度の半減期はいずれの場合も約 12 時間と推定された。また, この数回の実験の範囲では, 患者に第 8 神経障害の症状は全くみとめられなかつた。

表6 15才女, 50 kg, SLE による慢性腎炎
 GFR=35 ml/1.73 m²/分
 PSP・15分 30分 60分 120分
 11.9% 27.4% 44.1% 61.9%

		時間	1	3	8	12	24
10 mg/ kg	血清濃度 mcg/ml		340	340	180	180	100
	尿中濃度 mcg/ml		68	80	84	84	40
	排泄量 mg		4.4	8.0	16.5	21.8	30.0
	累積 百分率%		1.0	2.5	5.8	10.1	16.0
2 mg/ kg	血清濃度 mcg/ml		40		25		10
	尿中濃度 mcg/ml		64		76		48
	排泄量 mg		2.7		14.4		45.6
	累積 百分率%		2.7		17.1		62.7

IV. 総括と考案

AKM 1 回筋注後の血清最高濃度は, 10 mg/kg および 5 mg/kg の場合それぞれ平均 56.9 および 38.5 mcg/ml で, そのうち時間とともに対数的に下降して行くが, 5 mg/kg 筋注後 4 時間で約 5 mcg/ml, 8 時間で約 1 mcg/ml の値が保たれている。1 mg/kg 注射時でも, 1 時間後の血清濃度は約 20 mcg/ml で, 細菌の感受性からみれば明らかに有効濃度であろう。ただ, 注射量が少なくなるにつれて血清濃度の低下の半減期が短くなる傾向がみられた。

尿中排泄量は, 個人差が大きいので一概にはいわれぬが, 健康人では 12 時間以内に注射量の 40~70% が排泄され, また総排泄量の約 60% は 3 時間以内に排泄された。一般に, 注射量が多くなるほど注射量に対する尿排泄量は少なくなる傾向がうかがわれた。

いつぼう, AKM の抗菌性は, KM 耐性株を除くと, SM 耐性の *E. coli* NIHJ に対して 6.25 mcg/ml, 通常の *E. coli* NIHJ に対しては 1.56 mcg/ml, *Salm. enteritidis* に 3.12 mcg/ml²⁾, ブドウ球菌では大半が 1.6 mcg/ml 以下の MIC である。他の感受性菌に対する MIC 値はほとんどが 1.0 mcg/ml 以下なので, 前述の血中濃度があれば, これらの細菌をおさえるには充分と考えられる。1 mg/ml の注射量でも 20 mcg/ml 前後の血中濃度がえられるから, 一般的にいつて小児では 1 回量 5 mg/kg 以下の量でよいように思われる。したがって 1 日量としては, 目的に応じて 5~15 mg/kg を 2~4 回に分割筋注すべきであろう。尿中濃度は 1 mg/kg 1 回注射で 1

例は 460 mcg/ml, 1 例では 100 mcg/ml に達し, 一般にかなりの高濃度になるものようである。このことは AKM が, KM と同様尿路感染の治療に適していることをあらわすと同時に, 逆な見方をすれば, 腎障害の発生に充分な注意を払わねばならない理由ともなるわけである。

新生児では, 5 mg/kg 1 回筋注で 25.6 mcg/ml の血中濃度がえられ, その半減期は 5.8 時間であった。私たちが KM について行なった結果は³⁾, 10 mg/kg 筋注でほぼ同様の成績を得, 半減期は 5.5 時間だったことから, AKM が投与量においてやや少なくてよいことのはかは, 新生児期の吸収排泄に関しては KM とほとんど同じ態度を示すといつてよいように思われる。新生児に対する投与量は 1 日 5~10 mg/kg を 2 回に分割注射すべきと考えられる。

腎不全の患者では, 当然のことではあるが, 尿中濃度が上昇せず, 血中濃度は長時間にわたって高値を示した。10 mg/kg 1 回筋注では血中最高濃度は 340 mcg/ml で, 尿中排泄率は 24 時間以内に注射量の 16% にすぎなかつた。2 mg/kg 筋注では血中濃度も異常高値は示さず, 24 時間の尿中排泄量は注射量の 62.7% であつた。この症例は GFR が 35 ml/1.73 m²/分, PSP 排泄率は 15 分で 11.9% であつたが, 以上の結果から 2 mg/kg を 24 時間ごとにあたえる程度がよいように思われた。腎疾患では排泄がおくれ, 常に蓄積の危険があるから, 個々の例について, 機能検査の成績と見合った投与量を決定すべきものと思われる。

以上は血中濃度からみた検討であるが, のみならず抗生物質の投与量は副作用をも考慮して決定されるべきであろう。とくに, AKM は KM 同様アミノグルコシド抗生物質である以上, 腎および聴神経障害に対しては深基の注意を必要とする。

私たちは 31 名の小児疾患に対し 1~14 日間にわたり, 総量 100~2,500 mg の筋注投与を行なつたが, この範囲では副作用と思われるものはみとめられなかつた。なお系統的な検索が必要と思われるが, 使用量は多きにすぎぬようにし, 投与日数も EICHENWALD⁴⁾が KM についてのべているように 10 日をこえぬ, などの注意が必要と思われる。

V. 結 論

1) アミノデオキシカナマイシンの病巣ブドウ球菌に対する抗菌性はカナマイシンよりやや強く, かつ両者の間には交叉耐性があるように思われる。

2) 健康小児に体重 kg あたり 10 mg, 5 mg および 1 mg 1 回筋注すると, 30 分ないし 1 時間で最高血中濃

度に達し、その値はそれぞれ平均 56.9, 38.5 および 19.5 mcg/ml で、のち対数的に下降する。その半減時間はそれぞれ 1.7, 1.5 および 1.0 時間であつた。尿中排泄は 12 時間までにそれぞれ注射量の 39.2, 69.3 および 54.4% で、いずれの場合も 3 時間目までに 12 時間排泄量の約 60% が排泄された。

血中濃度の消長からみて、小児の使用量は 1 回 5 mg/kg 以下で充分のようで、これを症状に応じて 1 日 2~4 回注射するのがよいと思われた。

3) 新生児に 5 mg/kg 筋注すると最高血中濃度は 25.6 mcg/ml, 半減期は 5.8 時間であつた。新生児の投与量は 1 回 2.5~5 mg/kg 程度を 12~24 時間おきに反覆するのがよいと思われた。

4) 腎不全患者では、その腎機能に応じて投与量と注射回数を決定すべきである。

文 献

- 1) 村山壽助：抗生物質の測定法。臨床検査 2, 643, 昭 33.
- 2) カネンドマイシン。明治製菓株式会社, 昭 43.
- 3) 吉岡一ほか：カナマイシンの胎盤移行と新生児における吸収排泄について。日本新生児誌 4(1), 32, 昭 43.
- 4) H.F. EICHENWALD; Some observations on dosage and toxicity of kanamycin in premature and full-term infants. Ann. N.Y. Acad. Sci. 132, 984, 1966.

ABSORPTION, EXCRETION AND CLINICAL DOSAGE OF AMINODEOXYKANAMYCIN IN INFANTS AND CHILDREN

NAOMICHI YAMADA, HAJIME YOSHIOKA, MASAYUKI FURUYAMA,
TAKASHI MURAYAMA & NOBUKO SUGIMOTO

Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

MASAFUMI FUJITA

Sapporo National Hospital

HARUO NAMBU

Hokkaido Shakai-Hoken Chuo Hospital

YOSHIO SATAKE

Asahigawa Kosei Hospital

MICHIO ITAGAKI & HIDEOMI SHIBAKI

Takikawa City Hospital

1. The minimum inhibitory concentrations of aminodeoxykanamycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) against *Staphylococcus aureus* isolated from clinical materials were 0.8~1.6 mcg/ml, except some resistant strains, those of which were 100 mcg/ml or more. A cross resistance was found between aminodeoxykanamycin and kanamycin.

2. Peak of serum concentrations of 56.9, 38.5 and 19.5 mcg/ml were attained 1/2 to 1 hour after intramuscular administration of aminodeoxykanamycin to children in a dose of 10 mg, 5 mg and 1 mg per kg body weight, which declined rapidly, with a half life of 1.7, 1.5 and 1.0 hour respectively. Urinary excretion within 12 hours was 39.2, 69.3 and 73.5 per cent of the injected dose in each series. The recovery rate appeared to rise with the decreasing dose of administration.

3. A dose of 5 mg/kg or less, given intramuscularly 2 to 4 times a day, was recommended in infants and children to achieve sufficient therapeutic effect.

4. Peak of serum concentration after administration of 5 mg/kg of aminodeoxykanamycin in the newborn was 25.6 mcg/ml, the half life being 5.8 hours. In the newborn infants a dose of 5 mg/kg, given every 12 hours, would be recommended.