

小児感染症における Aminodeoxykanamycin の使用成績

教授 堀田正之 講師 世山邦彦・助手 松島綏郎

鳥取大学医学部小児科教室

はじめに

細菌感染に対する抗生化学療法剤は、最近の急速な治療医学の進展の中でも特にめざましい発展をとげている。しかし、その反面、対象疾患の拡張、使用基準の引き下げ、薬価の引き下げなどから、日常いささか乱用気味の傾向があり、病原菌に対する耐性獲得、抗生剤による iatrogenic disorders も無視できない現状である。

1955 年梅沢博士の発見による Kanamycin は、当初抗結核剤として脚光を浴びて現在に至るが、一般細菌感染症に対する効果もわが国に限らず、欧米各国においても高く評価されてきた。最近、*Streptomyces kanamyceticus* の 1 変異株から、Kanamycin 類似の構造を有する新抗生物質が得られ、新しい薬剤として注目されてきた。すなわち、Aminodeoxykanamycin (AKM) として新抗生剤の登場をみたわけである。

われわれも今回、本剤を小児科領域で使用する機会をえたので、臨床データを中心に、2, 3 の成績をのべてみたい。

AKM (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) のおもな現状 (明治製菓文献より)

無色または白色の粉末で、無臭、わずかに苦味がある。水、酢酸にはきわめて溶けやすいが、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチルなどには難溶。

融点: 260°C 以上 (褐変)

水溶液の pH: 6.8~7.2

安定性: 粉末状態で安定、水溶液中でもきわめて安定。

抗菌作用: グラム陽性ならびに陰性菌にきわめて強い抗菌力を示す。しかし、真菌類、酵母類には阻止作用はない。

PC, TC, SM, CP などとほぼ同等の阻止作用をもち、これらの抗生剤に対する交叉耐性は認められない。しかし、KM, FR には交叉耐性を認める。

毒性: ICR 系マウスの LD₅₀(mg/kg) は、i.m. 910 (♂ ♀ 平均値)。

吸収、排泄: 血中濃度は i.m. で投与後 30 分で peak に達し、10 時間後も 1/20 認められる。尿排泄値は i.m.

で投与後 2 時間で最高、24 時間後も 1/50 認められる。実験的感染症に対する治療実験 (明治製菓文献より)。

<i>Staph. aureus</i>	} いずれに対しても感染防禦効果は大であった。
<i>Diplococcus pneum.</i>	
<i>Strept. haemol.</i>	
<i>Klebsiella pneum.</i>	
<i>Proteus vulg.</i>	

われわれの治療成績 (表 1~4)

生後 9 カ月より 15 才未満の小児 30 例の感染症に、AKM を投与し、下記の成績をえた。

1. 効果

著効 3例 (10.0%)	} 60.0%	} 76.7%
有効 15例 (50.0%)		
やや有効 5例 (16.7%)		
無効 7例 (23.3%)		

2. 疾患別効果判定

著効: 腺窩性アンギーナ 2 例, 漿液性髄膜炎 1 例。

有効: 腺窩性アンギーナ 2 例, 汙胞性アンギーナ 1 例, 非定型肺炎 3 例, 急性気管支炎 2 例, 急性腎炎 2 例, 急性膀胱炎 1 例, 急性肺炎 1 例, 化膿性耳下腺炎 1 例, 感冒性消化不良症 1 例, 急性リウマチ熱 1 例。

やや有効: 急性咽頭炎 2 例, 非定型肺炎 2 例, 急性腎炎 1 例。

無効: 膿腎症, 敗血症, リウマチ熱, 急性腎炎, 急性肺炎, 非定型肺炎, 急性中耳炎各 1 例。

3. 薬剤感受性検査 (咽頭および尿培養): 表 5 に示す。

4. 臨床症状の変化

著効: 下熱, 咽頭発赤消褪, 扁桃白苔消褪, 咳消褪, 白血球数 (好中球増加) の減少。

有効: 下熱, 咽頭発赤, 咳消褪, 白血球数の減少, 胸 X 像好転, 排尿痛および耳痛の消褪。

無効: 熱持続, 胸部 X 線像の不変, 尿所見不変。

5. 赤沈

やはり有効例では症状の軽快に比例して改善がみられた。

6. 腎機能 (表 6)

6 例について AKM 投与前後の腎機能検査を行なったが、PSP 試験, 尿素窒素, 濃縮および稀釈能, 尿蛋白, 沈渣所見などいずれも AKM 投与 4~8 日間後も

表1 上気道感染症

No.	氏名	性	年齢(年)	病名	AKM 投与量			おもな併用薬	症状の変化	副作用	効果
					mg/kg	期間(日)	総量(mg)				
1		女	11	腺窩性アングーナ	3	4	800	下熱剤, 抗ヒ剤	下熱, 白苔消失 白血球数減少	—	著効
2		女	4	〃	6	2	200	フェノバルビタール	下熱, 咳↓	—	〃
3		女	1	〃	10	2	160	下熱剤, 抗ヒ剤	咽頭発赤↓ 下熱	—	有効
4		男	15	〃	5	6	1,800	〃 〃	2日目から下熱 頭痛↓	—	〃
5		女	13	汙胞性アングーナ+OD	5	11	2,200	P.C. 抗ヒ剤 ベレルガル	扁桃白苔軽快	OD 症状再発	〃
6		女	1	急性気管支炎	10	4	400	ABP. C.	下熱, 咳↓	—	〃
7		男	1	〃	5	6	600	下熱剤, 抗ヒ剤	〃 〃	—	〃
8		女	3	急性咽頭炎 周期性嘔吐症	8	6	600	C.P. 輸液 コントロール	3日目から下熱 咳持続	—	やや有効
9		男	15	急性咽頭炎	3	1	200	T.C. 安定剤	いつたん下熱後 再熱	—	〃

表2 肺疾患

No.	氏名	性	年齢(年)	病名	AKM 投与量			おもな併用薬	症状の変化	副作用	効果
					mg/kg	期間(日)	総量(mg)				
1		男	13	急性肺炎	12	3	1,200	T.C.	下熱, 咳↓	—	有効
2		女	5	P A P	6	1	100	Sigmamycin	〃 〃	—	〃
3		女	5	〃	5	7	1,120	T.C., P.C.	下熱, 胸X像改善, 血沈不変	—	〃
4		女	5	〃	5	12	2,400	E.M. 鎮咳剤	胸X像改善, 4日目から下熱	—	〃
5		男	13	〃	5	3	300	T.C. 〃	咳↓, 胸X像改善	—	やや有効
6		男	6	〃	6	8	800	E.M., T.C.	胸X像改善 3日目から下熱	—	〃
7		男	4	〃	10	6	900	下熱剤, 鎮咳剤	咳持続	—	無効
8		男	5	急性肺炎	10	6	1,200	下熱剤 抗ヒスタミン剤	胸X像不変	—	〃

悪化したと思われる症例は1例も認めなかつた。

7. 肝機能(表6)

6例について AKM 投与中, 投与後に血漿総蛋白, GOT, GPT, COR, CdR, TTT, CcF, ルブール試験など

を行なつたが, 本剤によると思われる肝障害は1例も経験しなかつた。

8. 副作用

特記すべき副作用はなかつたが, Angina lacunalis+

表3 泌尿器疾患

No.	氏名	性	年齢(年)	病名	AKM 投与量			おもな併用薬	症状の変化	副作用	効果
					mg/kg	期間(日)	総量(mg)				
1		女	5	急性膀胱炎	7	3	300	Colimycin	尿中の大腸菌消失 〃 白血球減少	—	有効
2		男	7	急性腎炎	10	3	560	レンソリン P.C.	血尿改善		〃
3		女	8	〃	10	2	400	P.C., V.C.	発熱↓ 尿中白血球減少	—	〃
4		男	12	〃	12	3	1,260	P.C., V.C.	発熱↓ 尿所見変らず	—	やや有効
5		女	1	膿腎症	10	8	800	C.P., CER エンドキサソ	尿所見, 全身状態 不変	—	無効
6		男	3	急性腎炎	7	4	800	V.C., コンドロン	尿所見, 微熱とれず		〃

表4 その他

No.	氏名	性	年齢(年)	病名	AKM 投与量			おもな併用薬	症状の変化	副作用	効果
					mg/kg	期間(日)	総量(mg)				
1		女	3	漿液性髄膜炎	5	5	600	下熱剤, 鎮静剤	2日目から下熱 髄膜刺激症状↓	—	著効
2		女	4	化膿性耳下腺炎	6	4	400	E.M. 抗ヒスタミン剤	腫脹↓, 耳痛↓ 白血球数↓	—	有効
3		女	9月	感 冒 性 消 化 不 良 症	12	2	160	下痢剤 ビオフェルミン	下熱, 下痢軽快	—	〃
4		女	3	急性リウマチ熱	9	3	300	E.M.	関節痛↓ CRP 陰転	—	〃
5		男	1	急性中耳炎	5	3	300	下熱剤, 鎮痛剤	耳痛持続, 熱 持 続	—	無効
6		男	10月	敗 血 症	5	5	500	輸液, 7日目からCER	熱持続	—	〃
7		女	5	急 性 リウマチ熱?	5	3	300	輸液, C.P. 副ホ剤	弛張熱不変		〃

O.D 症の症例で、注射後 10 分くらいして O.D 症状(めまい, 頭痛)が再発した。その他, 第 8 神経障害, 急性腎, 肝障害は全例とも認められなかつた。

考 按

上記の成績のとおり, われわれの Aminodeoxykanamycin 使用例 30 例中, 有効率 76.7% という数字から, 本剤が感染症に対して有効であり, 第 1 選択剤として用いるべき薬剤であるといえる。

われわれの成績による疾患別の有効例は, 上気道の急性炎症々状に有効度が高かつたように思われたが, 気管

支肺炎, 敗血症, 膿腎症などの全身性疾患に有効度がやや低かつたように思われるのは, 本剤の血中濃度がかなり早期に急上昇し, 排泄もかなり早いことから, 発病初期に大量に投与し, かなり長期にわたって投与すれば有効度も高まると考えられる。

投与量については, まだ決定的なことは断言できないが, われわれの経験では, 8~12 mg/kg で有効度が高かつたことから, いちおう年長乳児, 幼児, 学童では 10 mg/kg 前後の投与量が好ましいと思われる。しかし, われわれの経験ではないが, 未熟児, 新生児では腎機能の未熟なことから, 排泄遅延, 体内蓄積を起こし, 代謝過程の乱

表5 薬剤感受性検査(咽頭, 尿)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PC	++	++	++	+++	++	-	-	++	+	++	+	++	-	-	-
CP	+++	+++	+++	+++	++	+	-	++	++	++	++	++	-	+	+
SMS	+++	+	++	+++	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
SF	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
EM	+++	-	++	+++	++	+	-	++	+++	++	++	++	-	+	-
TC	+++	-	+	+++	+	+	-	++	+++	-	-	+	+	+	++
CER		+++	+++		+++	++	-	++		++	++	++	++	+	-
KM	++	-	-	+++	++	-	-	+	++	-	-	-	+	-	+

無効例
Staph. aur.
Str. n. h.
やや有効例
Staph. aur.
Neisseria
有効例
E. coli
著効例

表6 機能検査

腎機能検査:	} いずれも AKM 投与4~8 日後著変なし
PSP 試験, NPN, 血清電解質, 濃縮および稀釈能	
尿蛋白, 沈渣	
肝機能検査:	} いずれも AKM 投与中, および 投与後著変なし
血漿総蛋白, A/G,	
GOT, GPT,	
Cor, Cdr, TTT, CCF,	

れを発現することが想像され、いちおう 5 mg/kg 前後の量を投与して、他の抗生剤にみられる第8神経障害、急性腎、肝障害を防ぎ、つねに留意を怠つてはならないと考える。

つぎに投与方法であるが、本剤が血中濃度はかなり持続することから、年長児では1回量を多くして1日1回投与で十分効果は期待されるが、幼児児では腎機能の未熟なことから、血中濃度の持続性および排泄遅延が考えられ、1回量を少量ずつ1日2回投与する方法が、われわれの成績では有効度が高かつたように思う。

つぎに薬剤感受性検査成績であるが、表5に示したとおり、15例の咽頭ぬぐい液および尿培養の結果は、起炎菌と考えられる病原菌を証明したのは3例にすぎず、他の12例はいずれも常在菌叢と判定したものであった。これらの菌が咽頭に常在している、いわゆる“resident”であるか、あるいは出役の著しい“transient”

であるかは別問題として、生体の homeostasis の乱れや菌力の増強によつては病原性を発揮するものであることは、充分考えられることである。表5をみると、AKMと交叉耐性をもつといわれるKMの感受性は、他剤にくらべてさしたる有意差は認められず、CP, EM, CERにくらべるとやや感受性が低かつた。しかし、個々の症例を検討すると、KM感受性に関係なくAKMの投与によつて臨床症状の改善がみられたことから、この感受性検査成績の結果をみて、AKMの耐性について論ずることは早計であらう。薬剤耐性菌の出現頻度が高いといわれる昨今、本剤も今後長期にわたり感受性の追求を行なつてはじめて使用例の増加も期待され、最新の抗生剤として小児科領域においても、その効果が期待される。

む す び

小児科領域における感染症30例に、Aminodeoxykanamycin 新抗生剤を投与して、有効率76.7%をみた。

文 献

- 1) 藤井良知, 紺野昌俊, 柴田清人, 他: 日本医学会雑誌 58, (12), 1441, 1967
- 2) 市橋保雄: 小児科診療 31, (1), 1, 1968
- 3) 紺野昌俊, 岡田一穂, 宇野進他: 小児臨床 21, (1), 19, 1968
- 4) 渡辺 力: Modern Therapy 20 (1), 32, 1967

CLINICAL EFFECTS OF AMINODEOXYKANAMYCIN ON THE INFECTIOUS DISEASES OF CHILDREN

TADASHI HOTTA, KUNIHICO SEYAMA & YASUO MATSUSHIMA

Department of Pediatrics, Tottori University School of Medicine

Recently the chemotherapy has made great strides toward the treatment of infections, and yet the resistance against pathogenic bacteria and virus increases as well as the iatrogenic distress. Under the above circumstances, the present authors have tried clinically aminodeoxykanamycin (AKM), a new antibiotic, for the infectious diseases of children.

The subject patients consist of 30 children in our Clinic, and their age ranges between 9 months and 15 years.

The infections include angina, acute bronchitis, bronchopneumonia, purulent parotitis, acute glomerulonephritis, otitis media, sepsis, acute rheumatic fever, infantile diarrhea and mycoplasma pneumonia.

The examinations of renal function by means of PSP test, urinary diluted and concentrated test, urea nitrogen, urinary protein and urinary sediment, as well as the examinations of hepatic function by means of GOT, GPT, Co test, Cd test, TTT and CCF resulted in normality through all cases during and after the treatment of AKM.

In our clinical tests, the effective ratio of AKM showed 76.7%.

The effective dose of AKM was 10 mg per kg in senior children, and it would be 5 mg per kg in prematures and newborns whose kidney and liver are yet undergrown.