

Aminodeoxykanamycin の外科的感染症に対する検討

石井良治・石引久弥 大菅志郎 田中豊治

慶応義塾大学医学部外科学教室

(島田信勝教授)

抗生物質の化学, 生合成, 作用機転の分野における著しい進歩によつて, 新抗生物質および既存抗生物質の種類の誘導体が発表されている。今回われわれは, *Streptomyces kanamyceticus* の変異株から得られた新しい抗生物質 Aminodeoxykanamycin (AKM) を臨床的に使用する機会を得たので, 若干の基礎的研究とともに臨床成績を報告する。

I. 血中濃度

本剤 200 mg を蒸留水 3 ml で溶解し, 健康成人 3 名の上膊筋肉内に投与, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間後の血中濃度を *B. subtilis* PCI-219 を指示菌とした重層法を用いて測定した。その結果, 30分値 18.5~25.0, 平均 22.3 mcg/ml で 3 例共に最高値を示した。1時間値は 14.0~25.0, 平均 20.8 mcg/ml で 3 例中 2 例は 30分値と, ほぼ同様の値を示した。2時間値は 8.1~15.5, 平均 12.0 mcg/ml, 4時間値 5.1~8.9, 平均 7.3 mcg/ml, 6時間後でも 0.9~2.7, 平均 2.1 mcg/ml の値を得た。全例共に投与後 30分~1時間でピークを形成し, その後漸減したが投与 6時間後においても平均 2.1 mcg/ml の血中濃度を示している点は注目される(図 1)。

II. 尿中排泄

AKM 投与後 0~3時間, 3~6時間の尿中排泄量を I と同様に測定し, 尿中回収率を算出した。投与後 0~3時間値は 11.5~27%, 平均 17.1%, 3~6時間値 16~57.5%, 平均 35.1% であつた。0~6時間の尿中総回収率とすると 70.5% の高値を示す 1 例を除いて, 他の 2 例は共に 43% となり, 6時間後までに投与量の 40% 以上は尿中に排出されることになる(図 1)。

III. AKM に対する *Staph. aur.* の感受性

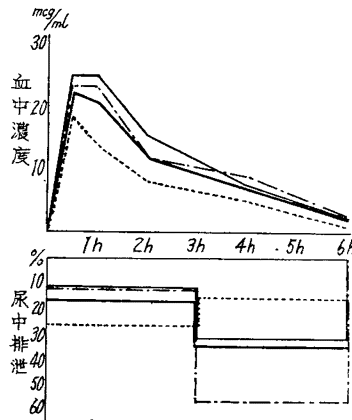
昭和 42 年 7 月から昭和 42 年 12 月にかけて慶大 外科外来 および 入院患者の外科的感染症から分離した *Staph. aur.* 51 株について, AKM に対する感受性を寒天平板希釈法で測定した。MIC は 3.12 mcg/ml の 1 株を除いて, 他の 50 株はすべて 0.78~0.09 mcg/ml に分布していた(表 1)。それぞれの株について, KM および

SM との感受性の関連を見ると, KM では 51 株中 48 株 (94%) の MIC が 1.56 mcg/ml にあり, AKM より稀釈 1 段階低い分布を示した(表 2)。SM に対しては *Staph. aur.* 3 株が 100 または >100 mcg/ml の MIC を示したが, AKM ではそのうち 1 株のみが 3.12 mcg/ml の値で, 他はすべて 0.39~0.19 mcg/ml の範囲内に存在した(表 3)。

IV. AKM 投与と便中大腸菌の変動

AKM の便中大腸菌に与える影響をみるため AKM 200 mg 1 日 2 回計 400 mg を 3 名には筋肉内に, 他の 3 名にはカプセルとして経口的に投与, 投与前日, 1 日, 2 日, 3 日後の便を採取し, 各便の 1 白金耳を生理食塩水 5 ml に攪拌混釈し, これを 10⁻⁴ まで 10 倍希釈

図 1 AKM の血中濃度と尿中排泄(筋注時)



症例	年令	体重 (kg)	投与量 (mg)	血中濃度 (mcg/ml)					尿中排泄 (mg)	
				30分	1時間	2時間	4時間	6時間	0~3時間	3~6時間
1	24	53	200	25	25	15.5	7.8	2.7	23 (11.5%)	64 (32%)
2	23	59	200	18.5	14.0	8.1	5.1	0.9	54 (27%)	32 (16%)
3	22	55	200	23.3	23.4	12.4	8.9	2.6	26 (13%)	115 (57.5%)
平均				22.3	20.8	12.0	7.3	2.1	34.3 (17.1%)	70.3 (35.1%)

— : 1, : 2, -.-.- : 3, — : 平均

表1 病巣由来 *Staph. aur.* の各種抗生剤に対する感受性分布 (42.7~42.12, 51株)

MIC (u or γ /cc)	PC-G	MPI-PC	SM	CP	TC	EM	CER	KM	AKM
>100	1		2		8	5			
100	2		1		1				
50	3		1	4	1				
25	4								
12.5	6	1	1	4			1		
6.25	5		2	42	1	2		1	
3.12	1		17	1					1
1.56	7		26				2	31	
0.78	6	6	1		3		2	17	2
0.39		30			37		5	1	31
0.19	2	14				2	17	1	16
0.09	3					42	8		1
0.045	11						16		
耐性株	22	1	4	4	10	7	1	0	
耐性率 (%)	43.1	2.0	7.8	7.8	19.6	13.7	2.0	0	
209P MIC (u or γ /cc)	0.045	0.09	1.56	3.12	0.19	0.045	0.045	1.56	0.39

表2 病巣由来 *Staph. aur.* の KM-AKM 交叉耐性 (51株)

MIC	AKM											
	0.045	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 γ /cc
K 100 γ /cc												
M 50												
25												
12.5												
6.25					1株							
3.12						(\circ 209P)						
1.56			12 18 $^\circ$ 1									
0.78			4 12 1									
0.39			1									
0.19		1										
0.09												
0.045												

表3 病巣由来 *Staph. aur.* の SM-AKM 交叉耐性 (51株)

MIC	AKM												
	0.045	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 γ /cc
>100 γ /cc						1 1							
100						1							
K 50									1株				
M 25													
12.5						1							
6.25						1 1							
3.12						5 11 1							
1.56						8 17 $^\circ$ 1							(\circ 209P)
0.78					1								
0.39													
0.19													
0.09													
0.045													

した。各 0.1 ml を BTB 寒天平板上に塗抹し、37 $^\circ$ C、24 時間培養後、大腸菌数を算定し各症例の AKM 投与前に比しての減少を見た。その結果、筋肉内投与群での大腸菌数は本剤投与前に比して1日後は $10^0\sim 10^{-1}$ 、2日後 $10^{-2}\sim 10^{-3}$ 、3日後 10^{-3} 、経口投与群では、1日後 $10^{-1}\sim 10^{-2}$ 、2日後 $10^{-2}\sim 10^{-3}$ 、3日後 10^{-3} に減少した。2日および3日後における値を、筋肉内および経口投与群についてそれぞれの変動を比較すると、1日後

では後者の減少傾向が著しいように思われたが、2~3日後における値は同様となつている。つぎに各検体から5個の大腸菌のコロニーを無選択に採集し、そのそれぞれの株の AKM に対する感受性を寒天平板希釈法を用いて測定した。経口投与群の1例において、投与2日後に他日に比してかなり高い感受性 (3.12 mcg/ml) を示す株があつたが経口投与群および筋肉内投与群共 MIC に著

図2 AKM 投与と便中大腸菌の変動(経口投与)

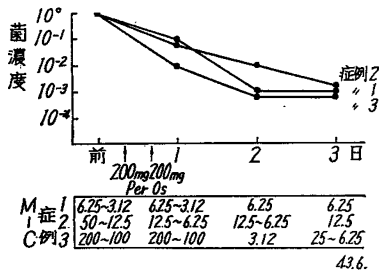


図3 AKM 投与と便中大腸菌の変動(筋肉内投与)

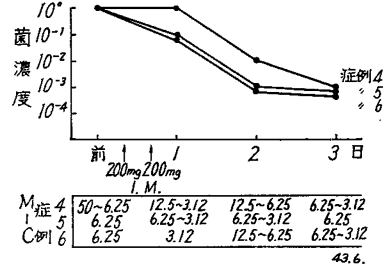


表4 AKM の臨床成績

症例	年令	性別	症 患 名	投与量 g/日×日	細菌学的検索								処 置	効 果	副作用
					起炎菌	PC	SM	CP	TC	EM	KM	CER			
1	26	♀	顔 面 瘡	0.4×7	<i>Staph. aur.</i>	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅		有効	-
2	30	♀	顔 面 瘡	0.4×4	不 明									有効	-
3	28	♂	右 前 腕 瘡	9.2×4	<i>Staph. aur.</i>	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅		有効	-
4	8	♂	左 大 腿 瘡	0.05×5	<i>Staph. aur.</i>	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	切開	有効	-
5	39	♀	右 腋 窩 部 瘡	0.2×4	<i>Staph. aur.</i>	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	穿刺	有効	-
6	53	♀	右 腋 窩 部 瘡	0.2×5	<i>Staph. aur.</i>	-	卅	-	卅	卅	卅	卅		有効	-
7	38	♂	左 示 指 瘡	0.2×4	<i>Staph. aur.</i>	+	-	+	+	卅	卅	卅	切開	有効	-
8	27	♀	右 示 指 瘡	0.2×4	<i>Staph. aur.</i>	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	切開	有効	-
9	27	♀	右 小 指 瘡	0.2×4	<i>Staph. aur.</i>	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	抜爪	有効	-
10	23	♀	左 中 指 瘡	0.2×3	<i>Staph. aur.</i>	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	切開	有効	-
11	25	♂	縫合糸膿瘍 (虫垂切開)	0.2×4	<i>E. coli</i>		+	+	+		卅		切開	有効	-
12	30	♀	縫合糸膿瘍	0.4×7	<i>Staph. aur.</i>	-	-	+	+	卅	+	卅		有効	-
13	32	♂	縫合糸膿瘍	0.4×4	<i>E. coli</i>		+	+	+		卅	-	切開	有効	-
14	1	♂	左 大 腿 膿瘍	0.1×5	不 明								切開	有効	-
15	61	♂	胸 壁 膿瘍	0.2×6	<i>Kleb.</i>		卅	+	+		+	-		無効	-
16	7	♀	右急性化膿性リンパ 腺炎	0.05×5	不 明									有効	-
17	18	♀	右 膝 蓋 部 丹毒	0.2×5	菌 陰 性									有効	-
18	25	♀	右急性化膿性乳腺炎	0.4×4	不 明									有効	-
19	28	♀	右急性化膿性乳腺炎	0.4×12	不 明								穿刺	有効	-
20	74	♂	右 足 蜂 窩 織 炎	0.2×5	<i>Staph. aur.</i>	-	+	卅	卅	卅	卅	卅	切開	有効	-
21	46	♀	右 胸 部 蜂 窩 織 炎	0.4×7	<i>Staph. aur.</i>	-	+	卅	-	卅	卅	卅	切開	無効	-

注) 感受性は3濃度デスク法による

明な変化は認められない(図2,3)。

V. 臨床成績

各種の外科的感染症患者 21 名を対象とし、本剤の投与中、自他覚的所見の改善がみられたものを有効、不変あるいは増悪を来したものを無効と判定した。総計 21 例中、効果の認められたもの 19 例 (90.4%)、無効 2 例 (9.6%) であった。以下に有効および無効例を示す(表4)。

症例1 30才 女 顔面瘡

来院 2 日前に右上頬部に昆虫刺創をうけてから、有痛性の発赤腫脹を呈し、近医にて治療を受けたが次第に増悪して来た。初診時には直径 0.5 cm の膿瘍を形成し、その周囲に硬結腫脹が認められた。小切開排膿を行なつてから AKM 200 mg、1 日 2 回筋注投与を施行した。膿からは *Staph. aur.* (PC 耐性, SM, CP, TC, EM, KM, CER 感受性) を証明した。2 日後には局所炎症症状も次第に好転し、3 日後には排膿もほとんどなくなり、小

硬結を伴う良好な肉芽創を残すのみとなつた。

症例2 25才 男 虫垂切除後縫合糸膿瘍

来院 47 日前穿孔性腹膜炎で虫垂切除術をうけ術後34日退院した。退院 10 日後から創の癒痕部を中心に有痛性腫脹を認め、来院時発赤腫脹著明で 37.4°C の発熱を伴っていた。廻盲部に 6.0×4.5 cm の硬結と周囲の一部に波動を認めて切開排膿を施行、AKM 200 mg を朝夕 2 回筋注したところ、翌日から解熱し排膿量も激減、4 日間 1.6 g の投与により効果を示した症例である。なお、膿より KM に感受性を示す *E. coli* を証明した。

症例3 46才 女 右前胸壁蜂窩織炎

初診 5 日前から右前胸壁に、小豆大の硬結が出現し、次第に増大して発赤腫脹を伴うようになった。初診時、右前胸壁に直径 5×6 cm の硬結と周囲の発赤腫脹が存在し、自発痛圧痛共に著明であつた。局所の冷湿布を行なつつ AKM 200 mg 朝夕 2 日投与したが局所の炎症症状は改善されず、第 3 病日に波動をふれるようになったので切開を加えたが少量の排膿をみたのみであつた。膿から *Staph. aur.* (PC, SM, EM 耐性, TC, KM, CER 感受性) を検出した。引続いて AKM 投与を続行したが自発痛、圧痛軽快せず、局所の発赤腫脹の減少もほとんど認められなかつたので、無効と判定した。

上記 3 例を含む 1 才から 74 才までの 21 例に AKM を筋肉内に 1 日 50~400 mg, 3~12 日間、総量 0.25~4.8 g を投与し、19 例 (90.4%) に本剤の投与効果を認めた。起炎菌の判明したものは 15 例で、うち *Staph. aur.* 12 例、*E. coli* 2 例、*Klebsiella* 1 例、菌陰性 1 例、不明 5 例であつた。この内ディスク法で KM 感受性と判定された症例では 15 例中 13 例が有効、KM 耐性例はなかつた。

VI. 副作用

自覚的に副作用と思われる所見は全例に認められなかつた。本剤の筋注時の局所疼痛は軽度訴えられたが、

そのために投与を中止しなければならなかつた症例はなかつた。血中濃度および尿中排泄測定時に詳細に観察したが、局所痛はほぼ 30 分後までに消失した。

考 接

今回われわれは AKM について、その血中濃度、尿中排泄率、*Staph. aur.* に対する感受性、便中大腸菌の変動および臨床成績について検討を行なつた。本剤投与後の血中移行は速かで、30分後には最高血中濃度に達し、200 mg 投与 6 時間後においても平均 2.1 mcg/ml の血中濃度を維持している。この成績は KM 1 g 投与とほぼ同様である¹⁾。尿中排泄では 6 時間後の総回収率が 70% の 1 例を除いて、他の 2 例においては 43% の値を示し、腎からの排泄も速かであると考えられる。また *Staph. aur.* の本剤に対する MIC 分布は KM に対するより稀釈 1 段階低く、SM をはじめ、他の抗生剤に対する耐性株についても良好な成績を示している。便中大腸菌におよぼす影響をみると、AKM 投与 2~3 日後には投与前の 10⁻⁴ 程度に菌濃度が減少している点から、術前の腸内細菌叢処理のためにも用いられうると考える。なお臨床的には連続投与時の変動にも興味もたれる。今回の臨床成績検討は *Staph. aur.* による表在性感染症を主体としたが 21 例の内 19 例に有効、2 例に不変または無効の成績を得た。しかしグラム陰性菌感染症に対する効果もさらに検討する要があろう。副作用は今回、特に見られなかつたが、予想される腎障害および聴力障害には今後の症例に集積が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 石井良治・前田外喜男・田中建彦・石引久弥・大井博之・恒川 陽: *Chemotherapy* 11 Suppl. 1; 61~66, 1963
- 2) 石井良治, 他: *日本医師会雑誌* 58, 1364~1367, 1967

STUDIES ON AMINODEOXYKANAMYCIN FOR THE SURGICAL INFECTIONS

YOSHIHARU ISHII, KYUYA ISHIBIKI, SHIRO OHSUGA & TOYOJI TANAKA
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo
(Director; Prof. NOBUKATSU SHIMADA)

Laboratory and clinical evaluation of a new antibiotic, aminodeoxykanamycin (AKM), was studied with regard to the surgical infections.

The blood level showed the peak of 22.3 mcg/ml 30 minutes after intramuscular administration of 200 mg of AKM. Urinary excretion within 6 hours ranged from 70% to 43% of the dosis administered. Out of 51 strains of *Staph. aureus* from the surgical infections, MIC of 50 strains distributed from 0.78 mcg/ml to 0.09 mcg/ml. Omn the third day after oral or intramuscular administration of 400 mg of AKM, *E. coli* in feces decreased to 10^{-3} , but showed no change in sensitivity to the agent.

AKM was given to 21 cases of surgical infections, including furuncle, paronychia, phlegmon, abscess, acute mastitis and acute lymphadenitis and was found effective in 19 cases (90.4%). Thirteen out of 15 cases in which the cultured organisms were sensitive to kanamycin, showed an improvement.