

外科領域における Aminodeoxykanamycin の基礎および臨床成績

上村良一 横山 隆 石井哲也・島本 学 西岡孝智・伊藤一郎

広島大学医学部外科学第一教室

(主任・上村良一教授)

新しい抗生物質の発見、またさらに新しい誘導体の開発には感染症の治療上大きな進歩をもたらし、外科領域においても、手術適応の拡大、外科感染症の治療に大いに役立つている。

しかしながら、いつぼうでは多剤耐性菌がブドウ球菌感染症^{1,2)}やグラム陰性桿菌感染症³⁾などに多く認められるようになり、外科領域においても同様の現象が起こって来ている^{4,5)}。

かかる時点において1957年梅沢らによつて *Str. kanamyceticus* から分離された Kanamycin (以下 KM と略す) とほぼ同様の抗菌力を有しながら、KM 耐性菌にも一部有効であると言われる *Str. kanamyceticus* の変異株の培養から得られた Aminodeoxykanamycin (以下 AKM と略す) について、基礎的、臨床的に検討し、次のような成績を得たので、その概略を報告する。

I. 成 績

A) 病巣由来細菌の各種抗生剤感受性分布

感受性測定は日本化学療法学会 MIC 小委員会の定めた方式にしたがい⁶⁾、寒天平板稀釈法により 0.2~100 mcg/ml の各濃度系列の AKM を加えた Heart infusion agar (日水製薬 KK 製) を作製し、これにトリプトソヤブイオン (日水製薬 KK 製)、37°C 24 時間培養菌液を画線塗抹し、37°C 20 時間培養後判定した。

1) 病巣由来 Coagulase (+) ブ菌の薬剤感受性 (表 1) 1968 年教室において分離した Coagl. 陽性ブ菌株 39 株について各種抗生剤感受性を検査したところ、表 1 のとおりになつた。

AKM は KM より 1~2 濃度段階高い感受性を示し、12.5 mcg/ml 以下の感受性株が 94.6% も存在する。このブ菌に対する AKM の MIC の Mean は 1.25 mcg/ml であり、Standard deviation (以下 SD と略す) は 2.21 濃度段階であるから、ほとんどが感受性側にあることになる。この内 Phage 80/81 に溶菌されるブ菌は 5 株であるが、これは病院内交叉感染に重要な意義を有し、かつ PC, SM, TC の 3 剤に対してきわめて高い耐性頻度であるが⁷⁾、AKM には 1 株のみが 100 mcg/ml という MIC を示し、他はいずれも 3.13 mcg/ml 以下であつた。

39 株の内 4 剤以上の多剤耐性株がその 38.5% を示し、AKM 耐性株はわずか 1 株に過ぎなかつたので、多剤耐性ブ菌に対し有効であると考えられた。

次に Coagl. (+) ブ菌につき、AKM と KM の最小発育阻止濃度の相関性を検討した。表 2 のとおり、株数が少なく、かつ低い MIC の株が多いためか $N=37$, $r=0.389$ でやや相関性がうかがわれるにすぎなかつた。多くの株が KM より AKM において 1~2 濃度段階低い値を示していた。

2) 病巣由来 Gram 陰性桿菌の薬剤感受性

1968 年広大医学部中央検査室において分離した Gram 陰性桿菌 104 株に対する AKM の感受性分布は、表 3 のとおりになり、0.20, 3.13, 100 mcg/ml 以上にそれぞれ 8.7, 15.4, 29.8% の 3 峰性のピークを示した。Gram 陰性桿菌の各菌種別に感受性分布を検討すると、緑膿菌では 32 株中 68.8% が 100 mcg/ml 以上に属し、12.5 mcg/ml 以下はわずかに 3 株 (9.4%) に過ぎず、ほとんど感受性がない。これに反し大腸菌の感受性は 0.20 mcg/ml, 3.13 mcg/ml で、それぞれ 8.3, 25% と

表 1 病巣分離ブ菌抗生剤感受性累積分布 (S 43 年 39 株)

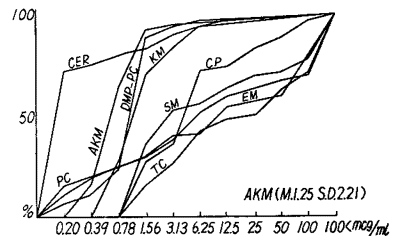


表 2 *Staph. aureus* 37 株に対する AKM, KM の相関表

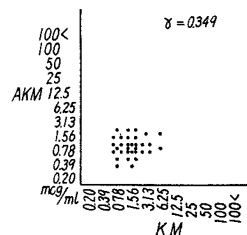


表3 アミノデオキシカナマイシン感受性分布

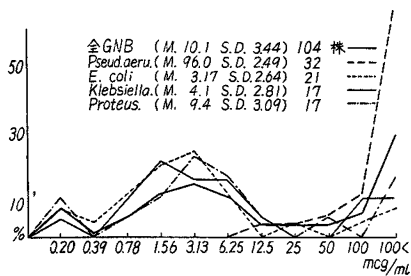
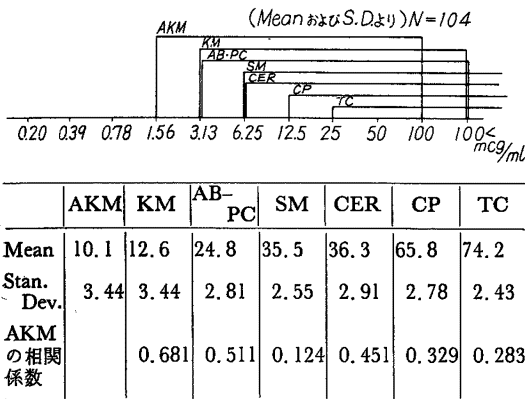


表4 G.N.B. における MIC 分布域



いう大きなピークを示し、12.5 mcg/ml 以下に 83.3% が分布しており、感受性はきわめて良好であった。

肺炎桿菌 17 株では 0.20, 3.13 mcg/ml に大きなピークを有しており、77.8% が 12.5 mcg/ml 以下に分布していた。また変形菌 17 株の感受性分布をみると 76.5% が 12.5 mcg/ml 以下に属していた。それぞれ菌種別に Mean, SD を比較すると、大腸菌は Mean 3.17 mcg/ml, SD 2.64 濃度段階の場合に最も良好な感受性を示し、ついで肺炎桿菌は Mean 4.1 mcg/ml, SD 2.81 で一部耐性域にあり、変形菌は Mean 9.4 mcg/ml, SD 3.09 であり約 1/3 が耐性域に含まれていたが、緑膿菌の場合は Mean 96.0 mcg/ml, SD 2.49 であるから、ほとんどが耐性域にあつた。

Gram 陰性桿菌に対する MIC の分布域を他種薬剤と比較すると、表4のとおり、AKMはKMより1濃度段階感受性側であり、ついでKM, AB-PCが3.13~100 mcg/ml↑にまたがり、SM, CERがこれにつづいている。

AKM と他種薬剤との相関係数の高い順にみると、AKM-KM>AKM-AB-PC>AKM-CERの順となるが、AKM-KMは0.681と、とうぜん充分考えられることながら、非常に高い値を示している。

表5 G.N.B. 104 株に対する AKM と KM および SM の相関表

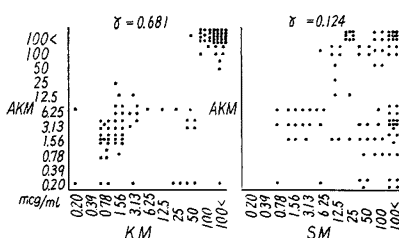


表6 アミノデオキシカナマイシン血中濃度 (200 mg 筋注)

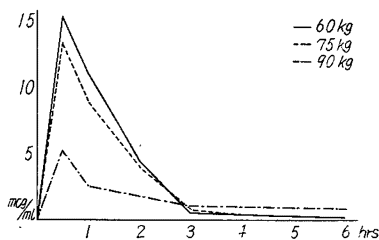
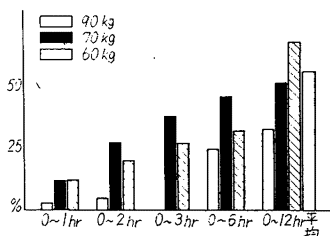


表7 アミノデオキシカナマイシン尿中排泄量 (200 mg 筋注)



AKM と同じアミノ配糖体系抗生剤である KM, SM との相関表 (表5) をみると、AKM は KM 耐性菌の一部にも有効であるが、一般的には KM 高度耐性株ではほとんどの株で AKM でも高度耐性を示しており、KM 耐性株には臨床的にもあまり効果が期待できないようである。これに反し、SM と AKM では SM 高度耐性株でも AKM に対する MIC の低いものが多く、SM との交叉耐性はあまり認められなかつた。

B) 吸収, 排泄

検定菌は *B. subtilis* PCI 219 株を用い、Heart infusion 培地 (日水製薬 KK 製) 上に、薄層重層カップ法を行ない測定した。

1) 血中濃度

AKM の血中濃度の測定はそれぞれ体重 60, 75, 90 kg の健康男子 3 名に 200 mg 筋注し、筋注後 30 分, 1, 2, 3, 4, 6 時間経過後、採血し測定した。結果は、表6のとおり、30 分後にそれぞれピークを示し、その値は

表8 アミノデオキシカナマイシン使用

No.	症 例	病 名	検 出 菌	抗 生 剤 感 受 性							AKM 使用量 (mg×日)	(g)	AKM 投与前 使 用 薬	効 果	副 作 用		
				K	S	C	P	C	T	P							
				M	M	L	B	R	C								
1	T.M. 28y 女	肝ノウヨウ	<i>Pseud. aerug.</i> <i>E. coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	400×32	12.8	CER, AB-PC, TC, GM, CP	(+) 投与前 38℃, 19日 平熱	—
2	H.I. 52y 女	シユロツフエ ルシユヨウ	<i>Staph. aur.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	400×9	3.6	TC	(+)	—
3	K.N. 64y 男	顔面シユヨウ	<i>Streptococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	400×5	2.0	CP	(+) 排ノウ 減少	—
4	I.F. 59y 女	直腸ガソ	<i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	400×7	2.8	TC	(+) 投与前 38℃, 24時間 後37.5℃	—
5	K.E. 1.5y 女	頭部カイヨウ	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	180×5	0.9	DMP-PC	(+) 投与前 37.5℃ 2日 37℃	—
6	A.M. 39y 男	胸骨々髄炎	培養 (-)										200×7	1.4	KM, TC	(+) ノウ減 少, 肉芽良好	—
7	K.F. 9ヵ月 男	右大タイ骨々 髄炎	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Enterococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	200×13	2.6	EM, DMP-PC, GM, CL, CER	(+) 投与前 37.5℃, 2日 平熱	—
8	I.I. 21y 男	限局性腹膜炎											200×5	1.0		(+)	—
9	K.Y. 34y 女	急性虫垂炎											200×4	0.8		(+)	—
10	K.O. 76y 女	汎腹膜炎											200×6	1.2	AM	(±)	—
11	A.I. 20y 男	限局性腹膜炎											200×7	1.4		(+)	—
12	K.O. 14y 男	急性虫垂炎											200×5	2.0		(+)	—
13	U.S. 37y 男	腹クウ内ノウ ヨウ	<i>Citrobacter</i> <i>Strept.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	600×3	1.8	CP, AB-PC, CET	(+) 下熱	—
14	S.Y. 53y 男	腹壁ノウヨウ	<i>Staph.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	200×7	1.4		(-)	—
15	S.O. 56y 女	左下タイカイ ヨウ	培養 (-)										200×3	0.6		(+) ノウ減 少, 肉芽良好	—
16	M.S. 44y 女	顔面ノウヨウ	<i>Staph. aur.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	400×3	1.2		(+) 排ノウ 減少	—
17	H.J. 42y 女	ガソ下センノ ウヨウ	G(+)C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	200×5	1.0		(-)	—
18	T.K. 26y 男	第1シヒョウ ソ	<i>Staph. aur.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	200×3	0.6		(+) トウ痛 減少	—
19	U.K. 22y 女	右下タイ化ノ ウソ	<i>Staph. aur.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	200×3	0.6		(+) ノウ分 泌減少	—
20	M.S. 65y 男	項部セソ	<i>Strept.</i>										200×5	1.0		(+) ノウ分 泌減少	—
21	M.K. 49y 男	左中指ヒョウ ソ	培養 (-)										200×3	0.6		(+) ノウ分 泌減少	—
22	Y.H. 53y 女	回盲部シユリ ユウ	検出不能										400×8	3.2	AB-PC, CET, CP	(+) ノウ分 泌やや減少	—

著効 (卍), 有効 (+), やや有効 (十), 無効 (-)

15.6, 14.8, 5.4 mcg/ml, 平均 11.9 mcg/ml で1時間後の平均は 7.6 mcg/ml, 2時間後 3.4 mcg/ml, 6時間後も 0.38 mcg/ml の値を示していた。

2) 尿中排泄

健康男子3名に 200 mg 筋注し, 注射後1時間, 2時間, 3時間, 6時間, 12時間後に採尿し測定した。結

果は, 表7のとおり, それぞれ平均値は1時間後 9%, 2時間後 17.4%, 3時間後 32.1%, 6時間後 34%, 12時間後 51.8% と 12時間以内に約 50% 前後が尿中に排泄された。

C) 臨床成績

臨床的検討は, 表8に示すとおり, 22例の外科的感

染症を対象とした。

効果の判定は著効(卅)；投与後 48 時間以内に著るしく症状の改善をみたもの、有効(卍)；投与後臨床症状が漸次軽快したもの、やや有効(+); 投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効(-)；症状の不変もしくは増悪したもの、という当教室の基準に従って判定した。

副作用については投与前後の肝機能検査 (アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT) から肝障害の有無を、腎障害については尿量, 尿比重の推移および尿検査 (蛋白, 糖, 沈査) を中心に検討し、それに自覚症状, 注射局所の変化を加え検討した。

その結果, 著効例 2, 有効例 7, やや有効例 11, 無効例 2 であった。投与症例の内, 特に興味ある症例につき検討を加えると, 症例 1 は肝膿瘍とこれによる胆道閉塞症状を伴った患者で, 諸種抗生剤は効果なく, AKM を総量 12.8 g になるまで最も長期間投与した症例であるが, アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT はいずれも投与前後に差はなく, 投与前あつた 38°C 前後の発熱もしだいに下り, 19 日目頃から平熱となつたもので, 自覚的には聴覚異常も訴えなかつた。

症例 7 は生後 9 カ月の男児, 緑膿菌, 腸球菌を分離した骨髄炎の症例であるが, KM を始め DMP-PC, GM, CL, CER などの投与によつても病像の好転をみることができず, また分離菌は KM 耐性であつたが AKM の投与により 2 日目から下熱, 症状の改善をみたもので現在完全に治癒し, 正常に発育しつつある著効例である。症例 13 は十二指腸潰瘍手術後に肝下部に血腫を形成, これが感染した症例で, Drainage 後膿分泌多量で, 発熱をみたが, AKM 200 mg 1 日 3 回筋注したところ, 下熱し自覚症状もすみやかに改善した著効例である。

無効例につき検討すると, 症例 14 は排膿不充分のため組織内濃度が有効量に達しなかつたためか, KM に感受性であるにもかかわらず効果なく, 病巣の搔爬を行ない, 始めて症状の改善をみた症例である。症例 17 は KM に感受性のない Gram 陽性球菌が分離されており, 他剤に切り変えざるを得なかつたものである。

教室で経験した 22 例について肝機能, 腎機能, 注射局所の炎症, アレルギー反応など副作用と思われる異常を 1 例も経験していない。

聴覚異常も自覚的には認められなかつた。

II. 総 括

1) 教室において病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 39 株について アミノデオキシカナマイシンの感受性を検査した結果では, 0.78 mcg/ml にピークを示す

1 峰性の分布を示し, 耐性菌がほとんどみられず, また多剤耐性ブ菌にも良好な感受性を示していた。文献的にも 1966 年度分離株について耐性ブ菌研究班が報告⁷⁾しているとおりに, KM が多剤耐性ブ菌および Phage 80/81 群ブ菌に対して高い感受性を示しており, 当然 AKM もこのような菌に対して有効であると考えられる。

2) AKM と KM の相関関係をブ菌に対する MIC で検討したところ, $r=0.349$ とやや相関が認められるにすぎなかつたが, 菌株数が少なく, かつ感受性が高い株が多いためと考えられた。

3) Gram 陰性桿菌に対する感受性分布をみると, 大腸菌では MIC の Mean 3.17 mcg/ml, 肺炎桿菌では 4.1 mcg/ml とこの 2 種の菌においてはほとんどの株が感受性側に分布しており, 変形菌においては Mean 9.4 mcg/ml, SD 3.09 濃度段階と約 1/3 は耐性域に含まれているが, 緑膿菌では Mean 96.0 mcg/ml, SD 2.49 とほとんどの株が耐性域にある。

近時外科領域における感染症の起炎菌として Gram 陰性桿菌の検出率が増加の傾向⁸⁾をたどっているが, これらに対してもかなり有効であると考えられる。

4) Gram 陰性桿菌 104 株の MIC から求められた AKM と他種抗生剤との相関関係をみると, KM とは相関係数 0.681 とかなり高く, KM 耐性株に対してはあまり期待できないようである。

5) 血中濃度は 200 mg 投与 3 例の平均値でみると, 筋注 30 分後に最高値を示し, 11.9 mcg/ml とかなり高い血中濃度に達している。

6) 尿中排泄量は 200 mg 筋注例では 12 時間以内に 3 例平均 51.8% と約半量が排泄され, 腎障害時には蓄積の可能性もあるものと思われる。

7) 臨床成績は外科的感染症 22 例で検討したが, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 11 例, 無効 2 例とかなりの成績を示したが, 一般的には KM 感受性菌による感染症に有効例が多くみられた。

8) 副作用についてみると, われわれの経験では 1 例も認めなかつたが, 文献的に KM において家兎に使用した場合, 上, 下尿管に変化を起こすという報告もあり⁹⁾, また腎障害時, 腎での減少率が激減し蓄積が起こる⁹⁾といわれているため, KM と同様腎障害時の使用は注意を要すると思われる。われわれは AKM 使用例において自覚的には聴覚障害を 1 例も経験しなかつた。

III. 結 語

アミノデオキシカナマイシンは病原ブ菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌に対し強い抗菌力を示し, かつ血中濃度も高く, 臨床的に有効な抗生剤である。また臨床使用例

では、肝、腎障害を経験しなかつた。

文 献

- 1) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究，第1篇。Chemotherapy **13**, 4:283, 1965
- 2) MITSUHASHI, S.: Epidemiological and genetical study of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. Jap. J. Microbiol. **11**: 49, 1967
- 3) グラム陰性桿菌感染症研究会(班長：石山俊次) グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究。Chemotherapy **17**: 42, 1969
- 4) 上村良一，他：新生児・乳児外科における術後ブドウ球菌感染防止について。治療 **46**, 1442, 1964
- 5) 石山俊次：薬剤耐性と新抗生物質。外科治療 **20**, 153, 1969
- 6) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy **16**, 1, 98, 1968
- 7) 耐性ブドウ球菌研究班(班長：市川篤二)；ブドウ球菌の薬剤耐性，5, 1966年度分離株の薬剤耐性とフェージ型について。Chemotherapy **16**, 7, 843, 1968
- 8) 石井良治，他：外科的感染症に対するKanamycinの使用経験。Chemotherapy **11** 補, 61, 1963
- 9) 千秋 肇：腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究。Chemotherapy **15**, 5, 593, 1967

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EXPERIENCES ON AMINODEOXYKANAMYCIN IN SURGICAL FIELD

RYOICHI UEMURA, TAKASHI YOKOYAMA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO,
TAKATOMO NISHIOKA & ICHIRO ITO
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Hiroshima
(Director: Prof. RYOICHI UEMURA)

The fundamental and clinical investigations have been performed on a new antibiotic, aminodeoxykanamycin (abbr. AKM), and the following results were obtained.

(1) The sensitivity tests of AKM on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pneumococcus* revealed that these bacteria were mostly distributed at the sensitive side, while there observed many resistant strains on *Pseudomonas aeruginosa*.

(2) As for Gram-negative bacillus, there remarked a considerable cross resistance between AKM and kanamycin.

(3) As to AKM blood concentration when 200 mg of the antibiotic were administered intramuscularly once, the peak of 11.9 mcg/ml (average of 3 cases) was attained after 30 minutes of the administration.

When 200 mg of AKM were administered intramuscularly once, 51.1% (average of 3 cases) of the drug was excreted within 12 hours after the administration.

(4) AKM was administered in the dose of 180~600 mg/day to 22 cases of various infections in surgical field, and the result was obtained as follows; remarkably effective in 2 cases, effective in 7 cases, slightly effective in 11 cases and ineffective in 2 cases.

(5) No side effects were recognized, including there those of hepatic and renal functions.