

Aminodeoxykanamycin の産婦人科領域感染症に対する応用

教授 水野重光・講師 松田静治・森 操七郎

順天堂大学医学部産婦人科学教室

近年化学療法分野で最も重要視される問題は耐性菌感染症に対する治療対策であり、このため新生物質の探求、既知生物質の改良などが盛んに試みられている。産婦人科領域でも多剤耐性菌（ブドウ球菌、グラム陰性桿菌）による感染症の対策に困難を感じる場合が少なくないが、従来この面に関する Kanamycin (KM) の優れた評価については、すでに種々報告されてきたところである。最近 KM 近縁物質として Aminodeoxykanamycin (AKM) が登場してきた。本剤は KM の生合成と誘導体の研究から得られたもので、抗菌力が抗酸菌以外の菌には前者より数倍強く、しかもより少ない使用量で臨床応用が可能であるとの利点が指摘されている。今回われわれはこの AKM について実験を行なう機会を得、抗菌試験、吸収、排泄状態などを検討するほか、産婦人科領域における臨床応用の成績について、以下報告する。

I. 感受性試験

各種の化膿巣（卵管溜膿腫、ダグラス窩膿瘍、乳腺膿瘍など）、性器（子宮）などから分離したコアグラゼ陽性の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 36 株、尿路、性器（陰）由来の大腸菌 (*E. coli*) 26 株を用い、本剤の感受性試験を Heart infusion 寒天平板を用いる倍数希釈法、化学療法学会の規準法で行ない最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、KM と比較を試みた。

成績は表 1 に示すように、ブドウ球菌に対する MIC は 0.19~25 mcg/ml の間に分布し、KM にくらべて MIC の低いものが多く認められた。*E. coli* に対する MIC は 0.78~12.5 mcg/ml で、KM とほぼ同様の感受性分布を示したが、本剤で数段階ほど感受性が強いものものなかには認められた。

II. 血中濃度と尿中排泄

AKM の特徴の 1 つとして 1 回投与量が KM より少量であることがあげられているが、われわれは健康成人 3 例を対象に早朝空腹時に AKM 200 mg を各 1 回筋注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、黄ブ菌 FDA 209P を検定菌とする重層法により血中濃度を測定した。成績は表 2 に示すように、本剤投与後の血中濃度は 1/2 時間後に Peak に達し (平均 31.6 mcg/ml)、1 時間

値は平均 26.0 mcg/ml となり、以後濃度は漸減し、2 時間値平均 14.8 mcg/ml、6 時間では 1.30 mcg/ml の値が得られた。なお症例によつては 1 時間後に Peak を示す例も認められたが、本剤の吸収は速やかである。なお half-life をみると 200 mg 投与で 1.9 時間の結果が得られた。

なお 2 例については同じく 200 mg 筋注後 8 時間までの尿中排泄状態を測定した。測定方法は血中濃度の場合と同様であるが、2 時間までの排泄量が最も多く、回収率は 8 時間まで、54.4%、42.6% となり、平均 48.5% が排泄されている (表 3)。

III. 臍帯血、性器内移行

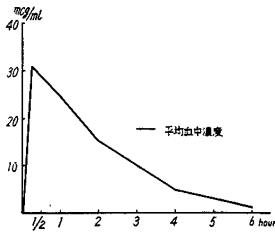
本剤の臍帯血中への移行を観察するため正常分娩 6 例に対し分娩時 200 mg 1 回筋注、胎児娩出直後同時に臍帯血と母体血を採取し、濃度を測定した。投与後材料採取までの時間は 1 時間 30 分~4 時間 45 分で、このうち 5 例はいずれも臍帯血中には母体血の 1/2~1/5 の濃度移行が認められたが、2 時間 40 分の採取例では臍帯血中濃度 (1.30 mcg/ml) が母体血中 (0.92 mcg/ml) よりも高い値が得られた。本剤の臍帯血移行を KM (1.0 g 投与) のそれと対比したのが表 4 である。

次に性器内濃度を婦人科手術 4 例について測定した。まず術前 6 時間ごとに AKM 200 mg を 2 回あるいは 1 回筋注し、手術時の剔出臓器 (この場合は、子宮、卵管、

表 1 感受性試験
Staph. aureus (36株)

	MIC (mcg/ml)									
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
AKM	18	10		2	2	2		2		
KM	6	6	8	8	4	2	2			
<i>E. coli</i> (26株)										
	MIC (mcg/ml)									
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
AKM			9	6	6	4	1			
KM				1	15	7	3			

表2 Aminodeoxykanamycin 血中濃度 (200mg)



時間	1/2	1	2	4	6
症例 1	31.5	22.0	14.6	2.8	0.92
2	44.0	32.4	15.8	5.7	0.45
3	19.2	23.6	14.0	8.4	2.60
平均	31.6	26.0	14.8	5.6	1.30

表3 尿中排泄 (200mg)

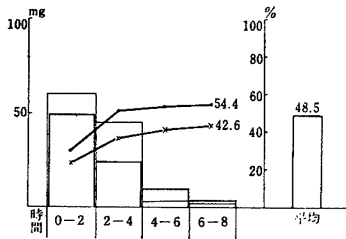
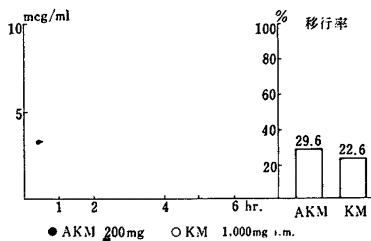


表4 臍帯血移行

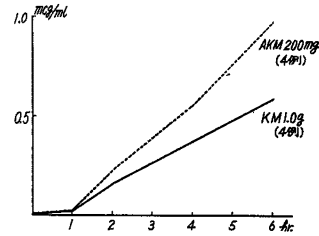


卵巣ほか) について測定すると、卵管溜水腫の内容中へは2回目筋注後2時間15分で血中濃度の約1/4の濃度移行(1.90 mcg/ml)が認められたが、卵巣嚢腫例では2回目筋注後4時間20分で移行が認められず、1回筋注例では2時間後子宮、卵管、卵巣に移行がみられ、同じく帝切例では1時間30分の採取例ではほぼ子宮への移行がみられた。

IV. 乳汁内移行

抗生物質の乳汁内濃度についてわれわれはすでに各種薬剤につき報告してきたが、本剤を褥婦4例に投与し検討すると、200mg1回筋注後乳汁内には1時間後はほ

表5 乳汁内移行 (200mg 投与)



時間	1	2	4	6
症例 1	0 (23.6)	0.45 (14.0)	0.64 (8.4)	1.24 (2.6)
2	0	0	0.32	0.90
3	0.25	0.36	0.77	0.76
4	0	0	0.45	0.96
平均	0.06	0.22	0.55	0.97

んど移行がみられず、時間の経過と共に6時間まで漸次移行が増加し(6時間値平均0.97 mcg/ml)、血中濃度の推移と逆の結果を得たことは興味を呼ぶ。AKM 200mg と KM 1,000mg 各1回投与後の乳汁内濃度をいづれも4例の成績と比較すると、より少ない投与量である本剤の乳汁内移行が KM のそれに優つていることが表5の結果からもうかがわれる。

V. 臨床成績

AKM を骨盤内感染症、尿路感染症など計39例に使用した。投与方法はすべて筋注(1筒200mgおよび100mg)で1日量として100mg(主に外来患者、1日1回)、200mg(100mg×2回、200mg1回)、400mg(200mg×2回)、600mg(200mg×3回)など種々の投与方法を試みた。

a) 骨盤内感染症

急性子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、産褥子宮内感染など10例に本剤を3~6日間投与した。1日投与量の内訳は100mg2例、200mg2例、400mg4例、600mg2例で、総量300~3,600mgを使用した。成績は有効6例、無効4例の結果を得たが、子宮付属器炎では4例中2例が無効でこれらの例はいづれも1日投与量が100mgの群であつた。また子宮頸癌Ⅲ期で子宮旁結合織炎を併発した例では発熱(38℃台)、下腹痛、白血球増多がつづき本剤6日間の投与によつても効果を示さなかつた。ほか Proteus による産褥敗血症には本剤は奏効しなかつた。一般に有効例(子宮溜膿腫、産褥悪露滞留、骨盤腹膜炎など)では数日後に自・他覚的所見の軽快が

表6 Aminodeoxykanamycin の使用成績 (その1)

No.	氏名	年令	病名	投与法			効果	副作用	備考 (検出菌)
				1日量 (mg)	日数	総量 (mg)			
1	H.O.	24	右子宮附属器炎	100	3	300	—	—	
2	T.H.	35	左 "	100 200	2 3	800	+	—	
3	K.H.	34	左 "	400	5	2,000	+	—	
4	H.H.	18	子宮附属器炎, 頸管炎	100	3	300	—	—	
5	R.M.	47	子宮旁結合織炎(子宮頸癌Ⅲ期)	600	6	3,600	—	—	
6	T.H.	40	産褥悪露滞留	200	4	800	+	—	
7	O.N.	25	肛門周囲膿瘍	200	4	800	—	—	切開 (<i>E. coli</i> , <i>Peptococcus</i>)
8	S.T.	28	外陰部膿瘍	200	4	800	+	—	<i>Staph. aureus</i> (0.39 mcg/ml)
9	F.I.	55	腹壁術創化膿	100	3	300	—	—	<i>Pseudomonas</i> 出現
10	H.A.	57	腹壁下膿瘍	200 400	7 5	3,400	—	—	<i>Staph. albus</i> (+), <i>Bacteroides</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)
11	M.H.	48	子宮溜膿腫(子宮頸癌)	400	5	2,000	+	—	<i>E. coli</i>
12	S.N.	29	産褥悪露滞留	400	4	1,600	+	—	<i>E. coli</i> , <i>Staph. alb.</i>
13	M.T.	30	産褥乳腺炎	200	4	800	+	—	<i>Staph. aureus</i>
14	Y.I.	29	帝切後骨盤腹膜炎	600 400	4 3	3,600	+	—	<i>E. coli</i> (夕窩)
15	S.K.	30	産褥敗血症	400	4	1,600	—	—	<i>Proteus</i> (血中), <i>Proteus</i> (子宮)

得られているが、子宮附属器炎の場合は細菌学的検査が病期の関係で行なわれていないため効果判定についてはなお一層の検討がなされるべきと考えている(表6)。

b) 化膿性疾患

肛門周囲膿瘍, 外陰膿瘍, 産褥乳腺炎, 術創化膿, 計5例に本剤を3~12日間使用した。成績は有効2例(起因菌の *Staphylococcus aureus* のMICはいずれも, 0.39 mcg/ml), 無効3例であった。これら無効例はいずれも膿瘍化傾向が大きいため、症例7 (*E. coli*, *Peptococcus* 検)は切開を要し、症例9では1日100mg投与で効果なく、後に *Pseudomonas* の出現をみた。ただ症例10は *Staph. albus*, *Bacteroides*, *Peptococcus* が分離され、遂に切開手術に至ったが、本剤による解熱効果はかなり顕著であった(表6)。

c) 尿路感染症

急性尿路感染症, 一般婦人科術後および子宮頸癌術後に発生した尿路感染症, 計24例に本剤を使用した。起因菌は *E. coli* 14例, *Klebsiella* 1例, *Proteus* 1例, *E. coli* と *Klebsiella*, *E. coli* と *Staph. albus*, *E. coli* と *Enterococcus* (腸球菌) との混合各1例, *Staph. albus* 2例, *Klebsiella* と *Staph. albus* 1例, *Enterococcus* と *Staph. albus*, *Enterococcus* と *Proteus* の混合各1例である。1日投与量は200~400mgを原則とし、術後の一部の症例では100mg使用した例もある。使用日数は3~7日間, 総量は400~3,000mgにおよんだが、成績は有効

21例, 無効3例の結果を得た(表7)。起因菌のうち検索し得た *E. coli* に対する本剤のMICは0.78~3.12 mcg/ml (11例)で, *Proteus* のそれは6.25 mcg/mlであった。症例の多くは起因菌が感受性試験(Disc法)でSM, CP, TCなどに耐性を有したものであるが、有効例の多くは4日以内に菌の消失を認めている。無効の例は子宮頸癌の術後に合併した本症と *Proteus* によるもので、症例6の *Proteus* (本剤のMICは6.25 mcg/ml)と *Enterococcus* (本剤に感受性を有さぬ)の混合検出例では当然1日量の少ない(100mg)ことも関与するが本剤は無効に終り、また症例11では *Klebsiella* と *Staph. albus* が検出され、初め1日200mg3日間, 次いで1日600mg4日間の投与を行なっても症状および尿中菌の消失をみなかつたもので、本剤では治療後 *Cloaca* と *Klebsiella* が尿中から分離され、いずれもKM耐性を示した。

d) 治療成績の総括と副作用

以上の成績をまとめると、骨盤内感染症, 表在性化膿性疾患, 尿路感染症など39例に本剤を使用し、うち29例有効(74.3%)の結果を得た。これらの症例検出菌別, 投与量別の効果を比較したのが表8である。

なお上記の臨床例においては副作用として特記すべきものは認められず、肝機能(GOT, GPT, Alkaline phosphatase, LDHなど)および腎機能(BUN, 尿蛋白など)も一部の症例につき投与前後測定したが、異常を認めていない。

表7 Aminodeoxykanamycin の使用成績 (その2)

No.	氏名	年齢	病名	検出菌	投与法			効果	副作用	備考
					1日量 (mg)	日数	総量 (mg)			
1	Y.Y.	45	尿路感染症(Ope. 後)	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	100	4	400	+	-	CP, TC, SM 耐性 (1.56 mcg/ml)
2	S.K.	33	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	200	3	600	+	-	
3	Y.Y.	39	"	<i>E. coli</i>	200	3	600	+	-	CP, TC 耐性 (1.56 mcg/ml)
4	M.N.	42	" (Ope. 後)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	400	4	1,600	+	-	SM, CP, TC 耐性 (3.12 mcg/ml)
5	H.Y.	51	" (Ope. 後)	<i>Staph. alb.</i> <i>Enterococcus</i>	400	4	1,600	+	-	
6	K.K.	58	" (頸癌 Ope. 後)	<i>Proteus</i> (10 ⁴) <i>Enterococcus</i>	100	5	500	-	-	TC 耐性 (6.25 mcg/ml) SM, CP, TC, EM, KM
7	Y.M.	36	"	<i>E. coli</i> (10 ⁸)	200	3	600	+	-	(0.78 mcg/ml)
8	H.S.	35	" (産褥)	<i>E. coli</i> (+) (10 ⁶) <i>Klebsiella</i> (+)	200	4	800	+	-	TC, CP 耐性 (0.78 mcg/ml)
9	M.H.	30	" (妊娠5ヵ月)	<i>E. coli</i> (卅) <i>Enterococcus</i> (+)	400	5	2,000	+	-	SM, CP, TC 耐性 (1.56 mcg/ml) KM 耐性
10	K.M.	51	"	<i>E. coli</i> (10?)	400	5	2,000	+	-	
11	K.S.	53	" (頸癌 Ope. 後)	<i>Klebsiella</i> (>10 ⁵) <i>Staph. alb.</i>	200 600	3 4	3,000	-	-	KM 耐性 <i>Cloaca</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+)
12	T.Y.	28	"	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	400	7	2,800	+	-	CP, SM, TC 耐性 (1.56 mcg/ml)
13	T.Y.	49	" (断端癌)	<i>E. coli</i> (10 ⁸)	400	4	1,600	+	-	
14	K.H.	32	" (産褥)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	400 600	6	3,000	+	-	SM, TC 耐性 (0.78 mcg/ml)
15	T.S.	22	"	<i>Staph. alb.</i> (10 ⁷)	200	3	600	+	-	
16	K.S.	24	"	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	400	4	1,600	+	-	SM, CP, TC 耐性 (15.6 mcg/ml)
17	YN.	29	"	<i>E. coli</i> (+) <i>Staph. alb.</i> (+)	200	3	600	+	-	
18	S.S.	51	"	<i>Proteus</i> (10 ⁵)	600	4	2,400	-	-	CP, TC 耐性 KM (+)
19	H.H.	49	" (頸癌 Ope. 後)	<i>Klebsiella</i> (10 ⁶)	400	5	2,000	+	-	SM, TC 耐性
20	S.Y.	57	"	<i>Staph. alb.</i>	400	3	1,200	+	-	
21	Y.F.	49	" (頸癌 Ope. 後)	<i>E. coli</i>	600	3	1,800	+	-	SM, CP, TC 耐性
22	K.I.	26	" (産褥)	<i>E. coli</i>	600	4	2,400	+	-	TC 耐性 (1.56 mcg/ml)
23	Y.K.	68	"	<i>E. coli</i>	200	4	800	+	-	SM, TC 耐性 (0.78 mcg/ml)
24	T.S.	61	"	<i>E. coli</i>	200	3	600	+	-	

総 括

近年新しい抗生物質の開発、探求は止まるところを知らず、次々と新製剤が報告されているが、その主眼とする焦点は耐性菌に対する対策である。ここに登場した Aminodeoxykanamycin (AKM) は KM の培養変換研究の過程で発見されたもので、その抗菌力は多くのグラム陽性菌ならびに陰性菌の発育を強力に阻止し、梅沢な

どによると抗酸菌を除いて KM より5倍ほど強い抗菌作用を各種の細菌に対して発揮するといわれる。われわれは多数の菌種について本剤の抗菌試験を行なうことができなかったが、*Staphylococcus* (36株) に対しては MIC 0.39 mcg/ml 以下で大部分の株は発育を阻止され、KM にくらべて2,3倍 MIC の低い株がみられているほか、*E. coli* (26株) でも感受性の Peak が本剤では0.78 mcg/ml にあり、KM が3.12 mcg/ml に感受性の Peak

表8 症例検出菌

菌種	例数	有効
<i>E. coli</i>	17	17
<i>Staphylococcus</i>	4	4
<i>Klebsiella</i>	2	1
<i>Proteus</i>	1	0
<i>E. coli, Staph. alb.</i>	2	2
<i>Proteus, Enterococcus</i>	2	0
<i>E. coli, Enterococcus</i>	2	2
嫌気性菌 <i>E. coli, Staphylococ.</i>	2	0

投与量別の効果比較

1日量 (mg)	例数	総量 (mg)	有効	無効
100	5	300~500	1	4
200	13	600~800	12	1
400	13	1,200~2,800	12	1
600	5	1,800~3,600	3	2
200~600	3	2,800~3,400	1	2

を有するのにくらべ、確かに本剤の感受性効果が優れていることを認めている。

本剤は KM や GM と同様、内服による血中濃度の上昇は期待できないが、筋注後の血中濃度は 200 mg 1 回

投与で 30 分後に 31.6 mcg/ml の Peak (3 例平均) が得られ、尿中へも 8 時間まで 2 例平均で 48.5% が排泄されており、血中濃度、尿中排泄状態のいずれも KM の濃度推移と類似がみられている。加えて臍帯血中や生殖器内へも本剤の移行は証明されるほか乳汁中にも経時的測定で、2 時間後より遅れて移行が証明され、また投与量の少ない (200 mg 1 回投与) 本剤のほうが KM よりも乳汁内移行が良好な結果が得られた。

臨床成績として骨盤内感染症、表在性化膿性疾患、尿路感染症など 39 例に 1 日量 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg など投与量を変えて臨床応用を試みた結果、有効 29 例で有効率 74.3% の成績を取め、特に耐性菌感染の多い尿路感染症に対する効果にみるべきものがあつた。投与量別の比較では 1 日 100 mg 投与群に有効例が少ない傾向がうかがわれたが、この点に関してはなお今後の検討がまたれるところである。ただ、われわれは尿路感染症の場合、1 日 200~400 mg の投与で適当ではないかと考えている。

以上、本剤は Oligosaccharide antibiotics に共通とされる腎障害、第 8 神経障害などの副現象の発生には充分留意すべきであるが、この点は投与量が少なく済むという本剤の利点が大いに強調されるべきと思われる。

USE OF AMINODEOXYKANAMYCIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SHIGEMITSU MIZUNO, SEIJI MATSUDA & SOSHICHIRO MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University

The results of laboratory and clinical studies on aminodeoxykanamycin (AKM) are summarized as follows.

1. Most strains of pathogenic staphylococci isolated from patients were inhibited by 0.39 mcg/ml or less of AKM. A few of them showed the MIC 2~3 times as low as kanamycin (KM). The peak of sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to the drug was 0.78 mcg/ml, while that to KM was 3.12 mcg/ml.

2. Following an intramuscular injection of 200 mg, the serum concentration reached the peak level of 31.6 mcg/ml after 30 minutes.

3. The urinary excretion rate after 8 hours was 48.5%.

4. AKM was detected in umbilical blood and genital organs.

The distribution of the drug to mother's milk was higher than that of kanamycin.

5. Of 39 cases with intrapelvic infections, superficial suppurative diseases and urinary tract infections given AKM, 29 cases (74.3%) showed good effect.

Effectiveness in urinary tract infections was distinguished.

6. No side effects including renal dysfunction and disturbances of the eighth cranial nerve were observed.