

## 泌尿器科領域における Aminodeoxykanamycin の応用

大越正秋 名出頼男 川村 猛 川上 隆  
鈴木恵三 長久保一朗・新村研二 中 蘭 昌 明  
慶応大学医学部泌尿器科教室

Aminodeoxykanamycin (以下 AKM) は、最近明治製菓の研究所で、新たに発見された *Streptomyces kanamyceticus* の mutant により産生される抗生物質である。

われわれは明治製菓からこの薬剤の提供を受け、抗菌力検査、体液内分布、臨床治験等につき調査を行ない、われわれの Speciality に属する尿路感染症に用い、検討を行なった。

## I. 抗菌力検査

まず、われわれの研究室に保存してある尿路感染症由来のグラム陰性桿菌群を用い、薬剤を 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500  $\gamma$ /ml を含む稀釈寒天平板系列を作製し(ただし SPM, KSM は 100  $\gamma$ /ml 以下の系列のみを用いた)、これに overnight broth culture の 100 倍に稀釈したものを 1 白金耳ずつ画線培養し抗菌力を測定した(表 1)。

なお数値は薬剤の MIC を示している。グラム陰性桿菌のみについて検討を加えたのは、尿路感染症の主たる起炎菌がこれであり、また問題となる薬剤耐性菌もこの菌群に属するからである。用いたものは分離 44 株、その中の腸内細菌の持つ R 因子を大腸菌 K-12 株に移したものの 6 株、また R 因子を *Proteus mirabilis* PM-1 に移したものの 1 株である。比較のため Kanamycin (KM) に対する感受性をあわせ、表 1 に示した。この成績からは、AKM は KM に対し交叉耐性あるものと思われるが、AKM に対しては KM より 1 段階感受性の高いものが多く見られた。またこの中の幾株かを選んで、他の aminoglycoside antibiotics に対する感受性を調べたものを、表 2 に示した。これからわかることは、KM-AKM 耐性株は、Gentamicin, Viomycin, Spectinomycin, Kasugamycin に対しては特に交叉耐性は示さないようである。しかし、表には示さなかつたが、Paromomycin (Aminosidine), Neomycin に対しては完全交叉耐性を示した。

## II. 体液内分布

4 例の健康男子に対し 100 mg および 200 mg をそれぞれ筋注投与し、以後経時的に、血中、尿中濃度を

*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌としたカップ法により測定した。図 1 に筋注後 6 時間までの血中濃度推移を、図 2 に積算された尿中回収量(尿中濃度 $\times$ 尿量)を示した。

尿中回収は投与量の 65~70% で、KM に比しやや低い値を示す。血中濃度は注射後 30 分で最高に達し、6 時間後もなお、最高値の 15% 前後を保つことが解る。

## III. 臨床治験例

25 例の尿路感染症を選んで、AKM を投与し、その効果を検討した。

全症例中急性炎症は、女子の急性膀胱炎が 14 例、男子の淋疾が 2 例、膀胱前立腺炎が 2 例、前立腺肥大症に起こつた急性膀胱炎 2 例、急性尿道炎(非淋菌性)が 1 例、計 21 例であり、慢性炎症は全例男子症例で、前立腺剔除術後の慢性膀胱炎(留置カテーテル使用中) 3 例、尿管結石に始まり、尿管カテーテルを介して感染を起こし、各種治療にも容易に反応しなかつた慢性腎盂腎炎 1 例の計 4 例であつた。

起炎菌は大腸菌が最も多く、19 例において単独または混合感染の形をとり、他は *Neisseria* 感染(鏡検により特有の白血球内増殖を示す腎臓形配列のグラム陰性球菌を *Neisseria* とし、培養固定は中 1 例において試みたが発育を見ず、薬剤耐性検査も不能であつた) 2 例、緑膿菌感染 2 例、*Morganella*, *Retterella*, *Klebsiella* 感染各 1 例(*Klebsiella* は大腸菌との混合感染)、起炎菌の AKM 感受性測定は特には行なわず、KM 感受性とほぼ併行するので、これをもつて指標とした。

使用量は、1 日量 200~600 mg を、でき得る限り 1 日 2 回筋注で与えることとした。しかし、外来患者の場合、本人の都合で、1 日 1 回しか注射できぬ例が多かつた。そこで、第 18 例では検査のための入院の際に、1 回筋注で 24 時間までの尿中生菌数計算を経時的に行ない、この 1 回注射法がどの程度有用であるかを検討することとした。

治療効果を一覧表として、表 3 に示した。まず女子の急性膀胱炎症例は 14 例中 10 例において有効であり、起炎菌も大腸菌、*Klebsiella* 等 11 株(1 例が混合感染)が

表 1

Strain	AKM	KM	Strain	AKM	KM	Strain	AKM	KM
<i>E. coli</i>			334	2.5	2.5	<i>Providencia</i>		
1	2.5	2.5	343	2.5	2.5	803	250	500
5	2.5	2.5	344	2.5	1	<i>Pseudomonas</i>		
7	1	2.5	<i>Cloaca</i>			1001	10	50
10	1	2.5	402	2.5	2.5	1007	10	50
14	2.5	5	403	1	2.5	1011	100	100
24	5	5	<i>Prot. mirabilis</i>			1015	50	100
37	1	2.5	503	250	>500	1031	50	250
61	2.5	2.5	516	50	500	A	25	2.5
79	2.5	2.5	519	>500	>500	<i>E. coli</i> K-12, infected $\bar{c}$		
101	1	2.5	529	2.5	2.5	R 92	250	>500
104	2.5	5	531	2.5	2.5	R 306	0.5	2.5
105	2.5	5	533	50	100	R 309	250	>500
107	2.5	2.5	<i>Morganella</i>			R 312	0.5	2.5
109	2.5	2.5	617	250	250	R 313	250	>500
117	2.5	2.5	618	5	1	R 743	250	>500
120	1	2.5	623	100	250	<i>Prot. mirabilis</i> -1, infected $\bar{c}$		
<i>Citrobacter</i>			<i>Rettgerella</i>			R 743	50	250
205	2.5	2.5	728	100	250			
208	10	10	730	250	>500			
<i>Klebsiella</i>			743	100	250			
76	2.5	2.5	744	50	250			

すべて感受性株であつた。無効であつた2例は KM やや感受性と Disc で判定された株による感染であつた。しかし、同程度の感受性の株で1例有効のものもあつた。不明の1例は顔のしびれ感を訴え、患者の希望もあつて中止したもので中止当時、尿中細菌は染色ではほとんど認められなかつたが、培養陽性ゆえ、有効と判定するには至らなかつた。再発は2週後1例に見られた。淋疾2例に対しては毎日400 mg 筋注を1回ずつ行なつたが、1例において排膿消失が4日後に見られ、一時有効と判定されたが、2週後に再発を見た。他の1例においては排膿減少にとどまり、染色による菌の消失も遅く、Aminobenzylpenicillin に変更したところ、排膿消失が速やかに見られた。この例はいちおう効果不明群に入れた。これに比し1例の非淋菌性尿道炎においては後部尿道も冒されていたにもかかわらず、きわめて速やかな排膿、血尿の消失を見た。また尿道炎に始まつて前立腺炎・膀胱炎に至る男子の下部尿路急性疾患2例においても、AKMは比較的速やかな症状と細菌尿消失を見、さらに前立腺肥大症に合併した2例の急性(やや慢性の)膀胱炎においても、起炎菌が感受性の場合、充分有効に作用することが判つた(ただし、1例においては1週後に再発を見た)。

前立腺肥大症において剔出術後留置カテーテルを介して慢性膀胱炎を起こした2例においては、起炎菌が耐性菌であつたため全く無効であつた。通常、変形菌属、緑膿菌等が、この形の感染症でもな起炎菌であるため、この種慢性膀胱炎は難治症例が多い。この2例とも術後感染防止に Tetracycline や Aminobenzylpenicillin を用いていたが、それにもかかわらず感染を起こした症例である。

最後に、慢性腎盂腎炎(第25例)の1例は以前に尿管結石があり、逆行性腎盂撮影時に緑膿菌感染を起こし、結石自然排出後も慢性炎症とれず、Colistin, Gentamicin 等も副作用の関係から、長期使用不可能のため一時的な緩解を見たのみであつた。むろん合成 Penicillin, Cephalosporin C 系薬剤も単独では大量に用いても無効であつた。この起炎菌である緑膿菌は以前の耐性検査で KM 感受性と解つていたので、AKM 1日 600 mg を用いたところ、速やかな細菌尿の消失を見た。しかし、2週後、細菌尿再発を見たので、やや有効と判定した。

なお、前にも述べたとおり、1日1回投与が細菌尿の消長にどの程度影響を与えるか1例を選んで調べた結果を示すと、まず600 mg を筋注すると

表 2

Strain	AKM	KM	GM	VM	SPM	KSM
<i>E. coli</i> K-12, infected $\bar{c}$						
R 92	250	500	0.1	5	50	>100
R 203	1	0.25	0.1	5	100	>100
R 208	1	2.5	0.1	5	50	100
R 306	1	1	0.1	5	50	>100
R 309	250	500	0.1	5	50	>100
R 312	1	2.5	0.1	5	50	>100
R 313	250	500	0.1	5	50	>100
R 743	250	500	0.1	5	100	>100
<i>Prot. mirabilis</i> l. infected $\bar{c}$						
R 743	50	100	0.1	10	>100	>100
<i>Klebsiella</i>						
312	1	1	0.25	10	>100	>100
313	250	500	0.25	10	>100	100
334	1	1	0.25	1	5	100
335	250	500	0.25	10	>100	>100
343	1	1	0.25	10	10	>100
344	1	1	0.25	5	10	100
<i>Proteus-Providencia</i>	25~100	50~100	0.25~0.5	25	5~10	>100
					(A few >100)	

注射前, 2時間後, 4時間後, 10時間後

$10^5/ml$  以上, 200/ml, 20/ml,  $4\sim5 \times 10^4/ml$

と, いつたん消失しかけた菌がまた増加を示す。しかし 24 時間後さらに 600 mg 追加した後は菌数は 48 時間目までは 100/ml 以下にとどまり, 3 本目で無菌を保つようになる。その後は 4 日間, 朝夕 600 mg ずつ与え経過を見たが, 検査所見 (肝腎機能, 血液学的検査等) にも異常を見ず, 経過順調であった。この例のみで結論は出せないが, たとえ外来患者に投与する場合であっても, 当初 1~2 日 1 日 2 回投与するほうが賢明であろうと考える。このことは血中濃度推移を見ても明らかである。

慢性前立腺炎は, その当初においてのみ細菌感染があると考えられ, 通常は前立腺分泌液中には白血球が多数見られるが起炎菌が培養により発見されることはすくない。しかし, 症状の強い時には抗生物質が有効なこともあるので 2 例を選んで用いて見た。両例共 1 日 400 mg を 3 日間投与した。1 例は Carbenicillin 1 日 2 g 筋注 (1 回注射) が無効であった症例で症状減少と前立腺分泌液中の白血球の減少を見, やや有効と判定, また他の尿道狭窄に伴った前立腺炎症例では, 糸状ブジーおよびライトブジーによる尿道拡張術を併用したが, 症状軽減とブ

図 1 Serum concentration

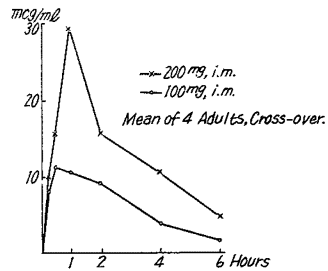
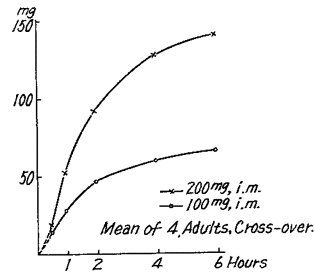


図 2 Recovery in urine (Cumulative excretion)



ジー施行後ほとんど必発の発熱が見られず, 分泌液中のみから培養により発見された腸球菌が使用後消失したことなどをあわせ考え, やや有効であったと考えられる。

また感染防止効果を見るため, 前立腺術後患者に投与して見たが, 2 例共感染を見ないで済んだ。また他の 1 例では逆行カテリズムの際両側腎盂結石がある例で, 慢性潜在性感染の急性喚発, あるいは重感染等を起こすことは絶対に避けたいため, 造影剤 20 ml に 100 mg を混入して逆行腎盂撮影を行なった。結果は危ぶんだ発熱疼痛等の症状もなく, 細菌培養も引き続き陰性で, これも防止成功例と考えられた。

しかし, これら慢性前立腺炎の 2 例と感染防止に用いた 2 例はデータ不足のため, 表には加えてない。

以上を小括すると, 21 例の急性感染症ではやや有効を加え有効 14 例, 無効 2 例, 不明 2 例, 再発 3 例, 有効率 66.7%, 慢性感染症では, 有効 2 例, 無効 2 例, 有効率 50% と, 症例を選択すれば十分に有効に使える薬剤と考えられる結果であった。症例が少なく, 決定的にはいえないが, 慢性前立腺炎の治療および急性喚発防止, Instrumentation 時の感染防止にも有効な薬剤と考えられる。

なお, 副作用としては, 1 例に顔面のしびれ感, 他の 1 例に頸筋のしびれ感を訴えたものがあつたが, 他の全症例において聴力障害の訴えはなく, 入院患者を主として行なった肝機能検査, 腎機能検査, 血液学的検査等, 全く異常を認めなかつた。

表 3 (その1)

症例番号	年齢, 性	病名	起炎菌		投与量 1日×日数, 総量 mg g	細菌学的心 的反應	中止後の経過	尿中 白血球	症状経過	判定	副作用
			菌種, 菌数,*1 KM 感受性								
1	21 F	Ac. cystitis	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , 10 <sup>5</sup> /ml<, +		400×4, 1.6	3日後尿 Sterile	1W 尿 Sterile	3日後 消 失	2日以後排 尿痛, 頻尿消	有効	なし
2	35 F	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<, *5 N.D. +		400×7, 2.8	"	"	"	"	"	"
3	58 F	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<, +		400×5, 2.0	"	2W 尿 Sterile	"	"	"	"
4	45 F	"	"	"	600×3 400×1, 2.2	2日後尿 Sterile 5日後尿 "	2W 後 再 発	2日後 3~5/hpf 5日後 "	2日以後再 発まで無症	再発	"
5	35 F	"	<i>E. coli</i> 1.1×10 <sup>4</sup> / ml "		400×3, 1.2	2日後尿 Sterile	2W 尿 Sterile	3日後 消 失	2日以後頻 尿痛消 失	有効	"
6	22 F	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<, "		200×6, 1.2	3日後尿 Sterile	1W 尿 Sterile	3日後 消 失	3日後頻 尿, 排 尿痛消 失	"	"
7	57 F	"	"	"	400×8, 3.2	5日後尿 Sterile	2W 尿*2 Sterile	5日後 消 失	5日後, 中 止2W 後 共, 排 尿痛軽 度	"	"
8	26 F	"	"	+	400×3, 1.2	3日後尿 <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	N.A に 変 更, 有 効	3日後 不 変	3日後頻 尿, 排 尿痛不 変	無効	"
9	36 F	"	"	+	400×4, 1.6	3日後尿 Sterile	2W 尿*3 Sterile	3日後 消 失	2日後頻 尿, 排 尿痛消 失	有効	"
10	40 F	"	"	+	400×4, 1.6	"	1W 尿 Sterile	"	"	"	"
11	20 F	"	"	"	200×1, 0.2	N.D.	—	—	—	不明	局所痛 強く顔 しびれ 感あり 中止
12	24 F	"	"	"	600×7, 4.2	3日後尿 Sterile	2W 尿 Sterile	3日後 消 失	2日後頻 尿, 排 尿痛消 失	有効	なし
13	31 F	"	"	"	400×7, 2.8	7日後まで尿 中 <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	N.A に 変 更, 有 効	不 変	7日まで症 状不 変	無効	なし
14	42 F	"	"	+	400×3, 1.2	3日後尿 Sterile	1W 尿 Sterile	3日後 消 失	3日後頻 尿, 排 尿痛消 失	有効	なし
15	50 M	Ac. cystitis BPH *4	"	"	600×3 400×4, 3.4	4日後尿 Sterile	1W 後 再 発	4日後 5~10/ hpf	4日後排 尿痛 消 失, 頻 尿軽 減	再発	なし
16	35 M	Ac. cystitis & prostatitis	"	+	600×3 400×3, 3.0	3日後尿 Sterile	1W 尿 Sterile	3日後減 少, 3~5/ hpf	3日後, 排 尿痛減 少, 前立 腺分泌 液中白 血球減 少	有効	なし
17	39 M	"	"	"	600×4 400×3, 3.6	"	"	"	"	有効	なし
18	50 M	Ac. cystitis BPH *4	"	N.D.	400×5, 2.0	10時間後 2×10 <sup>4</sup> /ml 22 " " 130/ml 3,4,5 日後 Sterile	No follow up	5日後 消 失	3日後排 尿痛 頻尿消 失	やや 有効	なし
19	25 M	Non-gonococ. urethritis	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> /ml N.D.		400×4, 1.6	3日後尿 Sterile	1W Sterile	3日後 消 失	3日後, 排 尿痛, 排 膿消 失	有効	なし

表 3 (その2)

症例番号	年齢, 性	病名	起炎菌	投与量	細菌学的反応	中止後の経過	尿中白血球	症状経過	判定	副作用
			菌種, 菌数, *1 KM 感受性	1日×日数, 総量 mg g						
20	25 M	Gonorrhea	<i>Neisseria</i> (microscopic)	400×6, 2.4	3日後 microscopic に <i>Neisseria</i> (-)	ABPC に変更 有効	—	6日後排膿減 少, 消失に至 らず	不明	なし
21	26 M	Gonorrhea	〃	400×4, 1.6	3日後 microscopic に <i>Neisseria</i> (-)	2W 後 再発	—	4日後, 排膿 消失	再発	なし
22	66 M	Ch. cystitis BPH	<i>Rettingella</i> , 10 <sup>5</sup> /ml<, +	400×10, 4	7日後 Sterile	7日目手術 のため 不能 (前立腺 腫切除 術)	7日後 消失	使用前から自 覚症なし, 術 後留置カテー テル施行し, 経過良好	有効	なし
23	65 M	〃	<i>Morganella</i> 10 <sup>5</sup> /ml<, -	400×7, 2.8	7日後 10 <sup>5</sup> /ml< <i>Morganella</i>	—	不変	元来自覚症な し	無効	なし
24	70 M	〃	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> /ml<, -	800×5, 4	7日後 <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> /ml<	—	〃	〃	〃	なし
25	38 M	L. ch. pyelo- nephritis	〃 +	600×7, 4.2	2日後 2×10 <sup>2</sup> /m 3日後, 7日後 Sterile	2W *6 Sterile	7日後 消失	背部痛, 7日 後消失	やや 有効	〃

\*1 卍 最高感受性 (4  $\gamma$  disc 感受性), + 感受性 (20  $\gamma$  disc 感受性), + やや感受性 (100  $\gamma$  disc 感受性), - 耐性

\*2 Nalidixic acid \*3 AKM 中止後 1W サルファ剤投与 \*4 前立腺肥大症 \*5 不明 (Not done)

\*6 2カ月後急性喚発あり

### 総 括

以上の成績を総括して考えると, AKM は薬剤耐性パターンは, Kanamycin, Paromomycin, Neomycin と一致し, 薬剤の体内分布, 排泄動態も, これら薬剤と類似したものであつた。臨床例に用いた場合, 急性症で大腸菌等の AKM 感受性菌による基礎疾患のないものでは, 予期されるとおり有効であるが, 淋疾においては, Penicillin 系薬剤に比し劣る成績であつた。

慢性症においては, KM-Disc で, やや感受性 (20

mcg Disc 感性) とされたもので, 実質性および, 術後前立腺床感染に対し有効であつた。また同様にやや耐性 (100 mcg Disc 感性) のものでは有効, 無効, 両方あり, このへんが, 両方の境界域と思われる。耐性 (100 mcg Disc 耐性) には有効例がなかつた。全症例とも投与期間は 10 日以内であり, またいづれにも血液学的検査, 肝機能検査, 血清学的検査等に異常を認めなかつた。しかし, 2例に顔, 頸にしびれ感を生じ, 中 1例はやや強度であり, 患者の希望もあつて, 投与を中止した。

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF AMINODEOXY-KANAMYCIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASAAKI OHKOSHI, YORIO NAIDE, TAKESHI KAWAMURA, TAKASHI KAWAKAMI,  
KEIZO SUZUKI, ICHIRO NAGAKUBO, KENJI NIMURA & MASAAKI NAKAZONO  
Department of Urology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

Aminodeoxykanamycin (abbreviated as AKM) was applied to treatment of urinary tract infections. *In vitro* sensitivity testing on plates, containing graduated dilutions of AKM showed that this new drug shared common antibacterial spectrum with kanamycin, neomycin and paromomycin. No cross-resistance was observed between AKM and gentamicin, viomycin, spectinomycin and kasugamycin.

By intramuscular administration of 100 mg and 200 mg of AKM, blood level of the drug promptly reached maximal value of 12 and 30 mcg/ml respectively (mean of 5 healthy adults). Recovery of the drug in urine was about 60 to 70% of administered dose in 6 hours.

Twenty five cases of urinary tract infections were treated with AKM. Of 21 acute infections, 13 were cured, 2 showed relapse, 2 showed no response and 2 indeterminate effect.

Of 4 chronic cases, 2 were cured, 2 showed no bacteriological response. Daily dose ranged from 200 mg to 800 mg, however most patients were given 400 mg.

No serious untoward reaction was encountered during and after medication, however one patient complained facial paresthesia, and medication was discontinued.