

## 泌尿器科領域における Aminodeoxykanamycin の応用

石神 襄次・原 信二 三田 俊彦

神戸大学泌尿器科

私達は Aminodeoxykanamycin (以下 AKM) を諸種の尿路感染症, 性器感染症, 術後感染症に使用し, その臨床効果を観察すると共に, 筋注投与時の血中濃度, 尿中排泄率を測定し, また併せて尿路から分離した黄色ブドウ菌, 大腸菌, 変形菌に対する抗菌力をも検討したので報告する。

## I. 血中濃度

腎機能の正常な健康成人 3 例に 1 回 200 mg を筋注投与し, 血中濃度を測定した。

測定方法は鳥居・川上氏による重層法を用い, 検定菌として *Sub. PCI 219* 株を使用した。結果は表 1, 図 1 に示す。

200 mg 1 回投与後の血中濃度は 1 時間で 28.0 mcg/ml と最高値を示し, 2 時間では 20.9 mcg/ml, 以後漸次減少し, 4 時間で 9.2 mcg/ml, 6 時間では 4.3 mcg/ml, 12 時間では 0.33 mcg/ml となお有効血中濃度を認めた。

## II. 尿中排泄率

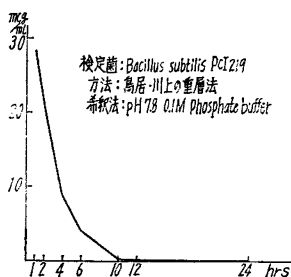
尿中排泄率は同症例のうち 2 例に測定することができた。測定方法は血中濃度と同様である。測定成績は図 2

表 1 AKM 200 mg 筋注後の血中濃度

3 例平均

	1	2	4	6	10	12	24
43 ♂	25.4	19.5	9.9	4.2	0.45	0.31	0
55 ♂	31.0	23.0	9.1	4.7	0.63	0.40	0
36 ♂	27.5	20.1	8.7	4.1	0.52	0.29	0
平均	28.0	20.9	9.2	4.3	0.53	0.33	0

図 1



に示す。

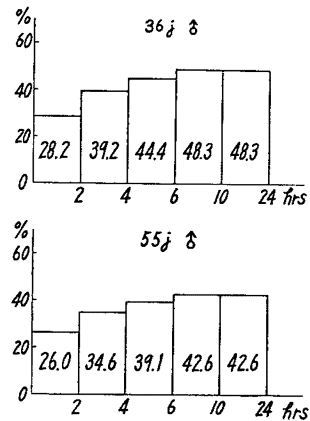
尿中排泄率は症例 1 では, 24 時間で 48.3%, 症例 2 では 42.6% の成績を得た。

## III. 抗菌力

1968 年本学会泌尿器科で尿路から分離したブドウ菌, 大腸菌, 変形菌に対する AKM と他の抗生物質の感受性を化学療法学会の基準に従った平板希釈法によって比較検討した。

## 1. コアグラージェ陽性ブドウ菌に対する感受性

図 2 AKM 200 mg 投与後の尿中回収率

表 2 尿路感染症分離 *Staphylo. aureus* の AKM, KM, AB-PC, TC に対する感受性分布 16 株

MIC mcg/ml	AKM	KM	AB-PC	TC
>100				3
100			2	1
50			1	2
25			1	1
12.5				
6.25			5	
3.12		1	1	6
1.56	4	10		1
0.78	1	2		
0.39	1		1	
0.19	3	1	1	
0.09	1	2	4	2

16 株において AKM と他の抗生物質に対する感受性比較を行なった。結果は表 2 に示す。AB-PC は 100~0.09 mcg/ml に、TC は  $\geq 100 \sim 0.09$  mcg/ml に広く分布しているが、AKM は KM 同様 1.56~0.09 mcg/ml といくぶん狭域な部分に分布しているのを認めた。

その各々のピークは、AKM は 0.78 mcg/ml、KM は 1.56 mcg/ml に認め、1 段階程度のずれを認めた。

AKM と KM との感受性を比較は、図 3 に示す。

AKM と KM との間には相関性が認められた。高濃度の部分においては AKM と KM との間には同じ MIC を示すものがほとんどであった。いつぼう、0.19 mcg/ml 以下の低濃度の部分では AKM のほうが KM より 1 管ないし 2 管程度良好であった。

2. 大腸菌に対する感受性

10 株の大腸菌において AKM と他の抗生物質に対する感受性は、表 3 に示す。

AB-PC は  $>100 \sim 1.56$  mcg/ml、TC は  $>100 \sim 1.56$  mcg/ml と幅広く分布しているのに対し、AKM は KM 同様 6.25~1.56 mcg/ml の狭域な部分に分布している

図 3 *Staphylo. aureus* の AKM, KM に対する感受性比較

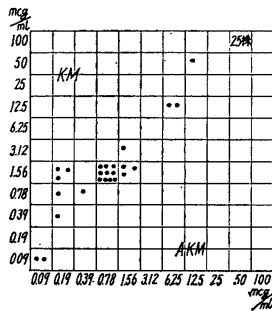


表 3 尿路感染症分離 *E. coli* の AKM, KM, AB-PC, TC に対する感受性分布 16 株

MIC (mcg/ml)	AKM	KM	AB-PC	TC
100<			1	11
100				
50			1	1
25			1	1
12.5			3	
6.25	9	6	7	
3.12	3	6	2	2
1.56	4	4	1	1
.78				
.39				

のを認めた。大腸菌に対する AKM と KM の感受性の相関は、図 4 に示す。明らかに両者の間に相関が認められたが、株によつては 1 ないし 2 管程度、AKM のほうが KM に比し抗菌力は良好であった。

3. 変形菌に対する抗菌力

変形菌 21 株に対する AKM, KM, AB-PC の感受性比較は、表 4 に示す。

AKM では  $\geq 100 \sim 3.12$  mcg/ml に分布しており KM では AKM とほぼ同じ部分、すなわち  $>100 \sim 1.56$  mcg/ml の部分に分布しているのを認めた。いつぼう、AB-PC は  $\geq 100$  mcg/ml から 0.78 mcg/ml に広く分布していた。

図 4 *E. coli* の AKM, KM に対する感受性比較

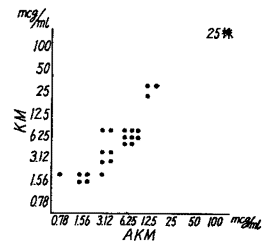
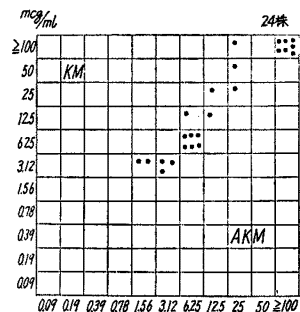


表 4 尿路感染症分離 *Proteus* の AKM, KM, AB-PC に対する感受性分布 22 株

MIC (mcg/ml)	AKM	KM	AB-PC
>100	6	5	4
100	0	0	2
50	1	0	1
25	2	4	0
12.5	2	1	1
6.25	6	7	3
3.12	5	3	5
1.56	0	2	5
.78	0	0	1
.39	0	0	0

図 5 *Proteus* の AKM, KM に対する感受性比較



また AKM と KM の感受性相関は、図 5 に示す。両者に明らかな相関性が認められたが、ブ球菌、大腸菌同様菌株によつて 1 ないし 2 管程度抗菌力良好なものが認められた。

### III. 臨床効果

昭和 43 年から昭和 44 年 2 月まで神戸大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者を対象とした。

薬剤の効果を明確にするため単純な尿路感染症と合併症のある複雑な尿路感染症と、性器感染症、術後創部感染症の 3 群に分けて使用した。

投与方法は 1 日 200 mg 1 ないし 3 回筋注投与した。

投与日数は症例によつて異なるが、最低 3 日、最高 14 日間使用した。尿路感染症に対する効果の判定は、次の基準に従がった。

著効：自覚症状および尿中菌の消失したもの。

有効：自覚症状あるいは尿中菌の消失のいずれかを認めたもの。

無効：自覚症状および他覚的所見の改善を認めなかつたもの。

いづれも性器感染症、術後創部感染症の効果判定は、投与後消炎症状が明らかに認められたものを著効、切開などの補助操作をしたが、菌の消失、分泌物の減少など化学療法効果の明らかなものを有効、治療効果の認められなかつたもの、増悪したものを無効、とした。

単純な尿路感染症 13 例に使用し、著効 12 例、有効 1、有効率 100% の結果を得た(表 5)。

複雑な尿路感染症 12 例に使用し、著効 5 例、有効 3

例、無効 4 例、有効率 66.6% の結果を得た(表 6)。

単純、複雑な尿路感染症群合せての治療効果は 25 例の尿路感染症に使用し、著効 17 例、有効 4 例、無効 4 例、有効率 84% であつた。

また、術後感染症、性器感染症 5 例に使用し、全例に著効の成績を得た(表 7)。

### IV. 副作用

全例に特記すべきものを認めなかつた。また KM 投与例に見られる難聴、眩暈、耳鳴、しびれ感などについて本剤投与症例を注意深く観察したが、1 例も経験しなかつた。

### V. 考 接

AKM は従来の KM から誘導して作られたものでなく *Streptomyces kanamyceticus* の 1 変異株の培養によつて作られたまったく新しい広範囲抗生物質である。

それゆえ、この AKM を従来の KM と比較検討することは妥当ではないが、AKM も KM も *Streptomyces kanamyceticus* から出生したものであると考え、いちおう KM と比較検討を加えて見た。

#### 1. 血中濃度

AKM の血中濃度は 200 mg 投与例では、1 時間で 25.4~31.0 mcg/ml、2 時間で 19.5~23.0 mcg/ml、4 時間で 8.7~9.1 mcg/ml、12 時間で 0.29~0.40 mcg/ml の値を示し、これを KM 投与例と対比すると血中濃度のピーク値は KM 0.5 g 筋注投与した場合に相当するようである。

表 5 単純な尿路感染症に対する AKM の治療効果

症 例	年 令	性	疾 患 名	原 因 菌	投 与 量		効 果	副 作 用	KM に対する感受性	
					1 日量 (g)	日数				
1	K.K.	44	♀	急性腎盂炎	大腸菌	0.2×2	7	+	-	+
2	O.Y.	27	♀	急性腎盂炎	大腸桿菌	0.2×1	5	+	-	+
3	F.T.	35	♀	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×2	4	+	-	+
4	S.K.	46	♀	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×1	3	+	-	+
5	H.O.	50	♀	急性膀胱炎	変形菌	0.2×2	4	+	-	+
6	A.S.	28	♀	急性膀胱炎	肺桿菌	0.2×1	4	+	-	+
7	T.K.	35	♂	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×1	4	+	-	+
8	A.D.	47	♀	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×1	4	+	-	+
9	S.Y.	54	♀	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×1	3	+	-	+
10	T.A.	35	♀	急性膀胱炎	大腸菌	0.2×2	4	+	-	+
11	K.S.	40	♀	急性膀胱炎	変形菌	0.2×1	5	+	-	+
12	K.A.	21	♂	急性淋疾	淋菌	0.2×1	5	+	-	-
13	S.H.	32	♂	急性淋疾	淋菌	0.2×1	5	+	-	-

表6 複雑な尿路感染症に対する AKM の治療効果

症 例	年令	性	疾 患 名	原 因 菌	投 与 量		効 果	副 作 用	KM に 対する 感受性	
					1 日 量 (g)	日 数				
1	Y.S.	66	♂	急性腎盂炎 両側尿管皮膚吻合術後	連鎖球菌 腸球菌 <i>Reitgerella</i>	0.2×2	5	+	-	++
2	T.Y.	56	♀	急性腎盂炎 尿管腫瘍根治術後	変形菌	0.2×2	7	+	-	+
3	A.H.	55	♂	急性腎盂炎 Rectosigmoidal bladder 術後	変形菌 大腸菌	0.2×2	6	+	-	+
4	S.Y.	68	♂	急性膀胱炎 腎全摘術後	肺桿菌 肺桿菌	0.2×2	10	+	-	++
5	R.K.	42	♀	急性腎盂炎 左腎結核	大腸菌	0.2×2	4	+	-	+
6	K.S.	46	♀	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	大腸菌	0.2×1	10	-	-	-
7	Y.Y.	34	♀	慢性膀胱炎 (膀胱腫瘍術後)	肺桿菌	0.2×2	7	-	-	-
8	Y.A.	66	♂	慢性膀胱炎 (前立腺摘除術後)	大腸菌	0.2×2	6	+	-	+
9	I.M.	72	♂	慢性膀胱炎 (前立腺摘除術後)	<i>Morganella</i>	0.2×2	6	-	-	-
10	J.K.	55	♂	慢性尿道狭窄 膀胱炎	変形菌	0.2×2	5	+	-	+
11	K.H.	65	♂	慢性膀胱炎 神経因性膀胱	大腸菌	0.2×2	5	-	-	-
12	I.O.	66	♂	慢性尿道狭窄 膀胱炎	変形菌	0.2×2	5	+	-	-

表7 術後感染症, 性器感染症に対する AKM の治療効果

症 例	年令	性	疾 患 名	原 因 菌	投 与 量		効 果	副 作 用	KM に 対する 感受性	
					1 日 量 (g)	日 数				
1	R.K.	42	♀	術後創部感染 左腎結核	大腸菌	0.2×1	10	+	-	+
2	A.S.	35	♂	術後創部感染 陰嚢内血腫	ブ球菌	0.2×1	4	+	-	+
3	O.Y.	30	♂	急性副睾丸炎	ブ球菌	0.2×1	10	+	-	+
4	K.S.	37	♂	急性副睾丸炎	ブ球菌	0.2×2	6	+	-	+
5	I.O.	29	♂	急性副睾丸炎	ブ球菌	0.2×2	6	+	-	+

しかし KM 0.5 g 筋注例の場合、2時間で25.3 mcg/ml, 4時間で19.5 mcg/ml, 6時間で15.6 mcg/ml, 12時間で2.2 mcg/ml と血中濃度の漸減はきわめて緩徐であるが、AKM 筋注例の場合血中濃度の漸減はかなり早い。

いつぼう、尿中排泄率は AKM 200 mg 投与例では24時間率42.6%と KM の24時間排泄率と大差を認めないが、6時間までの排泄率は AKM では44.4%, 39.1%と、KM の20~30%の値にくらべると明らかに差異を認めた。

以上、AKM は200 mg 少量投与で従来の KM 0.5 g

に匹敵する血中濃度を得ることができるし、しかも持続が KM に比し、割合に早く、したがって尿中排泄もかなり早い時期に現われることが判明した。

## 2. 抗菌力

ブ球菌、大腸菌、変形菌に対する AKM の感受性は KM のそれとほぼ大差を認めず、両者の間に明らかな相関関係が認められた。

## 3. 臨床効果

AKM の尿路感染症に対する治療効果はすでに第15回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムで各機関からのデーターを一括して新島氏が報告している。

表8 AKM の疾患別治療効果

単純な尿路感染症				複雑な尿路感染症				術後感染症, 性器感染症						
疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効	疾患名	症例数	著効	有効	無効
急性腎盂炎	2	1	1	0	急性腎盂炎	5	3	2	0	術後創部感染症	2	2	0	0
急性膀胱炎	9	9	0	0	慢性膀胱炎 (神経因性膀胱)	2	0	0	2	急性副睾丸炎	3	3	0	0
急性淋疾	2	2	0	0	慢性膀胱炎 (膀胱腫瘍術後)	1	0	0	1					
					慢性膀胱炎 (前立腺切除後)	2	1	0	1					
					慢性膀胱炎 (尿道狭窄)	2	1	1	0					
小計	13	12	1	0	小計	12	5	3	4	小計	5	5	0	0
					総計	30	22	4	4					

表9 AKM の起因菌別治療効果

起 因 菌	症例数	著効	有効	無効
ブ 菌 球	3	3	0	0
大 腸 菌 菌	12	10	0	2
変 形 菌 菌	5	4	1	0
肺 桿 菌 菌	2	1	0	1
淋 菌 菌	2	2	0	0
<i>Morganella</i>	1	0	0	1
大腸菌・肺桿菌	1	0	1	0
連鎖球菌・腸球菌・ <i>Rettgerella</i>	1	1	0	0
肺桿菌 変形菌	1	0	1	0
変形菌・大腸菌	1	0	1	0
計	29	21	4	4

それによると 182 例の尿路感染症に使用し、著効 64 例、有効 72 例、無効 41 例、有効率 74.8 のかなりの成績を得ている。

私達の尿路感染症に対する治療効果は 25 例に使用し、著効 17 例、有効 4 例、無効 4 例、有効率 84% と、各機関からの集計成績よりも卓越した治療効果を得た。

また、術後感染症、性器感染症に対しては 5 例に使用し、全例に著効の成績を得た。

いつぼう、AKM の治療効果を KM のそれと比較して見ると、やや効果は劣るような結果を得た。

すなわち、MURDOCH は 95.3%、石神らは 70.2%、水野らは 91.7 と報告している。

しかし、KM が一般尿路感染症に使用された 1963 年度の時点と、現在の時点では多くの耐性菌が増加していることを考えると、AKM の効果は KM に比して決して

劣っているとは考えられない。むしろ 200 mg ないし 400 mg の少量投与で KM 1~2 g 投与例と同じ効果をおさめ得たことは注目に値する。

次に AKM の疾患別治療効果である (表 8)。急性膀胱炎、急性淋疾等の急性症状を示した疾患には優れた治療効果を示したことは当然のことであるが、合併症を伴った慢性膀胱炎に対しても著効、有効例を認めたことは既存抗生剤よりも優れていると考える。

起因菌別治療効果は、表 9 に示す。

大腸菌、変形菌、淋菌に対してはかなりの効果を示したが、*Morganella*、またその他の菌の混合感染による尿路感染疾患には治療効果はかまばしくなかつた。

## VI. 結 語

### 1) 血中濃度

AKM 200 mg 1 回投与後の血中濃度のピークは 1 時間間にあり、その後徐々に減少し、有効血中濃度は 12 時間まで認められた。

### 2) 尿中排泄率

AKM 200 mg 1 回投与した場合、24 時間で 40~50% 前後の尿中回収率を得た。

### 3) 抗菌力

ブ球菌、大腸菌、変形菌に対する抗菌力は KM とほぼ同程度で、両者の間に明らかな相関関係が認められた。

### 4) 臨床使用成績

25 例の尿路感染症に使用し、著効 17 例、有効 4 例、無効 4 例、有効率 84% の成績を得た。また術後感染症、性器感染症 5 例に使用し、全例著効の成績を得た。

## 文 献

- 1) 上田泰, 他: 日本医師会雑誌 58, 1415, 1967
- 2) 第 15 回化学療法学会東日本支部総会シンポジウム講演要旨
- 3) MURDOCH, J.M. *et al.*: Lancet 7227, 1, 457, 1962
- 4) 石神襄次, 他: Chemotherapy 11, (Suppl), 43, 1963
- 5) 水野重光: Chemotherapy 11, (Suppl), 117, 1963

APPLICATION OF AMINODEOXYKANAMYCIN  
IN UROLOGICAL FIELD

JYOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA &amp; TOSHIHIKO MITA

Department of Urology, Kobe University

The present authors have carried out the fundamental and clinical studies on aminodeoxykanamycin (abbr. AKM). The results obtained are as follows.

(1) The blood concentration of AKM reached the peak of 28.0 mcg/ml 1 hour after an intramuscular injection of the antibiotic, and the effective blood concentration was maintained until after 12 hours.

The ratio of AKM excretion in urine was 40~50% until 24 hours after the administration.

(2) The minimum inhibitory concentration (M.I.C.) of AKM to 16 strains of Coagulase-positive *Staphylococcus* isolated from urinary tract infections ranged 0.09~1.56 mcg/ml, while that to 16 strains of *Escherichia coli* ranged 1.56~6.25 mcg/ml.

Six resistant strains were observed among 22 strains of *Proteus vulgaris*, indicating thus that M.I.C. is higher there than those of former two.

(3) AKM was administered in the daily dose of 200~400 mg to 25 cases consisting of cystitis, nephropylitis, gonorrhoea and other infections of urinary tract. The results obtained were remarkably effective in 17, effective in 4, and ineffective in 4, effective ratio being 84.0%.

Five cases of genital infection and postoperative infection were treated too with AKM, and the result was remarkably effective in all cases.