

尿路感染症に対する Aminodeoxykanamycin の使用経験

林田健一郎・樋口正士・江藤耕作・重松 俊

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：重松 俊教授)

I. 緒 言

Streptomyces kanamyceticus の産生する抗菌性物質、アミノデオキシカナマイシン (AKM) は、試験管内抗菌力試験において、カナマイシン (KM) と類似の抗菌スペクトルを有し、しかも強力にグラム陽性および陰性菌に対して作用し、特にグラム陽性菌に対する作用は KM より優れていることが明らかにされている。当教室においても今回、明治製薬株式会社から本剤の提供をうけ、尿路感染症に対して使用する機会をえたので、2, 3 の基礎的実験と共に、臨床効果について報告する。

II. 基礎的実験

1. 抗菌作用

日本化学療法学会標準法によつて、AKM の *in vitro* 抗菌作用を、教室保存株および尿路感染症患者分離株によつて測定した。表1に示すとおり、教室保存株に対する抗菌力は、*E. coli* K-12, *Staphylococcus* 209P において共に 0.20 mcg/ml であり、*Proteus vulgaris* HX19, *Klebsiella pneumoniae* において共に 0.39 mcg/ml, *Bacillus subtilis* では 0.78 mcg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* では 12.5 mcg/ml であつた。次に、患者分離株については、*E. coli* 15 株, *Staph. aureus* 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 5 株について測定した結果、*E. coli* の MIC 分布は、1.56~3.13 mcg/ml にあるもの 6 株, 0.20~0.78 mcg/ml にあるもの 3 株, 次いで 25~50 mcg/ml にあるもの 3 株, 6.25~12.5 mcg/ml 2 株, 100 mcg/ml 以上のもの 1 株であつた。*Staph. aureus* では、0.20~0.78 mcg/ml にあるもの 4 株, 1.56~3.13 mcg/ml にあるもの 3 株, 25~50 mcg/ml を示すもの 1 株であつた。

Pseudomonas aeruginosa では、100 mcg/ml 以上のもの 2 株, 25~50 mcg/ml にあるもの 2 株, 6.25~12.5 mcg/ml を示すもの 1 株であつた。

2. 吸収ならびに排泄

ヒトにおける血中濃度および尿中排泄について、ハートインフィジョン寒天平板カップ法により、検定菌 *Staphylococcus aureus* 209P で、濃度を測定した。図1に示すとおり、AKM 100 mg 筋注時の血中濃度は、30分

~1時間後 peak に達し、1.9 mcg/ml, 6時間後は痕跡程度である。尿中濃度は、100 mg 筋注時 1~2 時間後 peak に達し、450 mcg/ml を示し、12 時間で、痕跡程度となり、12 時間の回収率は 53.33% であつた (図2)。腎機能障害患者における尿中濃度、尿中排泄は、200 mg 筋注で、3時間後 10.8 mcg/ml を示し、24 時間まで排泄遅延して、2.5 mcg/ml を示し、24 時間の尿中回収率は 5.1% であつた。

表1 AKM の *in vitro* 抗菌作用 (MIC)

菌 種	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)					
教室保存株	<i>Escherichia coli</i> K-12	0.20				
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.20				
	<i>Proteus vulgaris</i> HX 19	0.39				
	<i>Bacillus subtilis</i>	0.78				
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.39				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5				
患者分離株		0.20 ~0.78	1.56 ~3.13	6.25 ~12.5	25 ~50	100 ~500 (mcg/ml)
	<i>Escherichia coli</i> (15株)	3	6	2	3	1
	<i>Staphylococcus aureus</i> (7株)	4	3		1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5株)			1	2	2

図1 血中濃度
AKM 100 mg 1回筋注時
(健康成人3例平均)

図2 尿中濃度および尿中排泄 (1)
AKM 100 mg 1回筋注時
検定菌 *Staph. aur.* 209P
(健康成人3例平均)

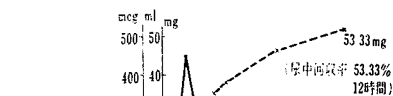
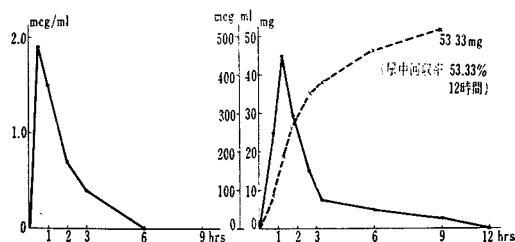


図3 尿中濃度および尿中排泄 (2)
AKM 200 mg 1回筋注時
(腎機能障害患者: PSP 15 分値 10% 以下)

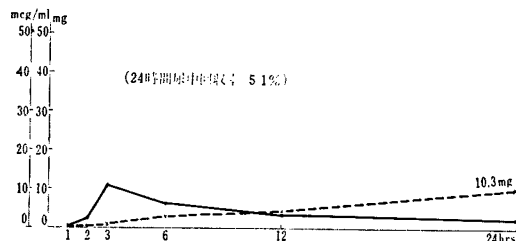
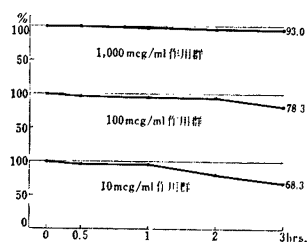


表2 AKM の Wistar 系ラット臓器内濃度
(mcg/ml) (100 mg 筋注)

時間	臓器 No.	脳	肺	肝	腎	脾	筋
		1時間	1: 0.001 2: 0.001 3: 0.001	0.008 0.009 0.018	0.31 0.81 0.33	0.34 0.37 0.48	0.035 0.04 0.031
平均		0.001	0.0011	0.48	0.39	0.035	0.143
3時間	1: 0.02 2: 0.08 3: 0.03	0.03 0.08 0.13	0.98 1.38 1.53	0.90 1.86 1.73	0.30 0.18 0.44	0.39 0.86 0.76	
平均		0.043	0.08	1.29	1.49	0.309	0.67
6時間	1: 0.34 2: 0.38 3: 0.52	0.34 0.13 0.28	3.27 2.30 4.00	3.48 5.31 4.38	0.32 1.31 2.84	0.94 1.32 1.58	
平均		0.41	0.25	3.19	4.39	1.49	1.28

図4 AKM の Wistar 系成熟ラット肝細胞による不活化作用 (in vitro)



3. 臓器内濃度 (Wistar 系成熟ラット)

Wistar 系成熟ラット 3 匹を使用し, AKM 100 mg を筋注後, 1, 3, 6 時間後に頸動脈瀉血させた後, 無菌的に脳, 肺, 肝, 腎, 脾, 筋をとりだし, 乳鉢ですりつぶし, 1/15M 磷酸緩衝液で乳濁液をつくり, 1 分間煮沸除蛋白後, 上清を寒天平板カップ法で測定した。表 2 に示すとおり, 1 時間後では肝, 腎が最も高く, 次の

筋, 脾の順であり, 脳, 肺では低い。3 時間後では, 腎, 肝が最も高く, 後は 1 時間後と同様の順である。6 時間後でもだいたい同様の順位を示し, いずれにおいても腎が最も高い値を示した。

4. 肝細胞による AKM の不活化 (Wistar 系成熟ラット)

AKM の肝における不活化作用について, Wistar 系成熟ラットを用いて検討した。平均 80 g のラットの肝臓を無菌的に剔出, 乳鉢ですりつぶし, pH 7.2 の Puck 氏液で肝細胞浮游液 (細胞数 8×10^5 個/ml) を作製し, これに, AKM を 1,000 mcg/ml, 100 mcg/ml, 10 mcg/ml の 3 濃度に分けて作用させ, 37°C で 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間インキュベートした。その後 1 分間の煮沸除蛋白後, 寒天平板カップ法によつて, 各作用時間後の AKM の濃度を測定した (図 4)。AKM 作用前を 100% として, 1,000 mcg/ml 作用群では, 3 時間後 93.0%, 100 mcg/ml 作用群では 78.3%, 10 mcg/ml 作用群では 68.3% を示し, 低濃度作用群が高濃度作用群より不活化現象は高度であつた。

III. 臨床成績

対象は久留米大学泌尿器科における尿路感染症患者 30 例で, ごく一部の外来患者をのぞき, 大部分は入院患者である。対象の中, 結石, 腫瘍, 手術後など, 単純な炎症のみ以外の因子の介在しているものを複雑性尿路感染群に, 単純な炎症のみ存在し, あるいは, 最初から慢性的経過をとつてきても明らか他の因子の介在がみられないものを単純性尿路感染群に, と 2 群に分ち観察した。効果判定基準として, 顕微鏡的にみた菌の消長を主とし, 速やかな菌の消失をみたものを著効 (++) とし, 菌の消失をみたが, 消失までかなり日数を要したものを, および自覚的症状その他の尿所見の著明な改善をみたものを有効 (+), 菌の消失が不完全であつたもの, および尿所見の改善をみたものをやや有効 (±), なんら認むべき効果を示さなかつたもの無効 (-) とした。

まず複雑性感染群について観察すると, 種々の膀胱炎, 腎盂腎炎の他, 急性副睾丸炎, 創部化膿などに, 100 mg × 2/日 から 200 mg × 3/日 まで投与したが, 100 mg × 2/日 投与群では有効例 2 例で, やや有効 4 例, 無効 4 例という結果で, 有効率が低かつた。200 mg × 2/日 投与群では, 7 例中 4 例に有効であつた。次に, 単純性尿路感染群については, 慢性腎盂腎炎, 慢性膀胱炎, 急性膀胱炎の他に, 非淋菌性尿道炎, 間質性膀胱炎, 血精液症などに投与し, 非淋菌性尿道炎, 慢性膀胱炎, 急性膀胱炎には, 100 mg × 2/日 投与で有効であつた。難治性を予想された慢性腎盂腎炎, 慢性膀胱炎には, 200 mg × 2/

表3 尿路疾患に対する AKM の効果 (1)

症 例	疾患名	合併症	分離菌	感受性テスト	投与法		効 果	併用薬剤
					1日量	日数		
1. Y.K. ♂74	膀胱炎	膀胱結石	緑膿菌	SM(+), TC(+) CM(+)	mg 100×2	5	(-)	
2. K.K. ♂66	"	膀胱癌	大腸菌, 黄色ブドウ球菌	CM(+), CER(+) KM(+)	"	11	(±) プ球菌消失 大腸菌消失せず	MMC 5FU
3. E.O. ♂49	"	"	緑膿菌	FS(+), NA(+)	"	8	(-)	
4. M.K. ♀50	慢性腎盂腎炎	両腎結石	緑膿菌 大腸菌	SM(+), KM(+)	"	20	(-)	尿素療法
5. T.K. ♀36	慢性膀胱炎	右腎水腫	大腸菌	KM(+)	"	8	(±) 4日目から菌減少	
6. K.M. ♂33	"	神経因性膀胱	大腸菌 ブドウ球菌	感受性(-)	"	7	(±) 大腸菌消失せず ブ球菌消失せず	
7. M.M. ♂68	膀胱炎	膀胱癌(TUC後)	大腸菌		"	4	(+) 3日目菌消失	
8. S.T. ♂79	"	膀胱癌	グラム陰性桿菌	KM(+), CM(+)	"	6	(+) 3日目から菌減少, 5日目菌消失	MMC
9. T.S. ♂59	"	"	大腸菌	KM(+), CER(+)	"	5	(±) 菌減少	
10. S.T. ♂70	"	前立腺癌	グラム陰性桿菌	CER(+)	"	4	(-)	ホンパン
11. K.K. ♂59	"	前立腺結石(術後)	大腸菌	CER(+), GNT(+)	200×3	6	(±) 菌減少	
12. K.T. ♂73	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	大腸菌 ブドウ球菌	CER(+), GNT(+)	200×3	6	(+) 菌消失	
13. K.K. ♀37	"	右腎結石	グラム陰性桿菌	KM(+), CER(+)	200×2	7	(+) 4日目菌消失	
14. Y.O. ♂63	"	膀胱癌	大腸菌	CER(±), GNT(+)	"	6	(-)	MMC
15. T.T. ♀67	"	"	"		"	6	(+) 5日目菌消失	MMC
16. K.N. ♂77	"	前立腺肥大症	緑膿菌	GNT(+), CL(+) ND(+)	"	6	(-)	
17. Y.M. ♂59	"	"	大腸菌	KM(+), CM(+)	"	8	(+) 3日目菌消失	
18. K.K. ♂59	急性副睾丸炎	前立腺剔除術後	ブ球菌 グラム陰性桿菌		200×2 200×1	6 3	5日目疼痛緩解 9日目自覚的 症状緩解(+)	
19. G.N. ♂71	創部化膿	尿管戴石術後	緑膿菌	TC(+), GNT(+) FS(+)	200×2	6	(±) 下熱	

日,あるいは 200 mg×3/日 を投与したが, 200 mg×2/日投与群 3 例の中 2 例に有効であり, 200 mg×3/日投与群 3 例では, 1 例に著効を認めた他, 2 例はやや有効程度であった。

起炎菌別にみた効果について, 菌の消長を観察したものについてみると, 表5のように, 複雑性感染群では, 大腸菌, グラム陰性桿菌に対する有効率が低く, ブ球菌には有効, 緑膿菌にはほとんど無効である。単純性感染群では, 大腸菌, グラム陰性桿菌に対する有効率は, 複雑性の場合よりよく, ブ球菌には特に有効である。次に, 上述した症例の中から 2, 3 の症例についてのべ, また長

期投与例のうち, 他に認むべき原因なくして, 生化学的諸検査成績に変動を示したものについて述べる。

症例 7 M.M. ♂ 68

膀胱癌のため, TUC を施行したが, 術後 5 日目, ほとんど平熱にあつたところ, 39.0°C の発熱をきたし, よつて AKM 100 mg×2/日 投与を開始した。AKM 開始後 2 日目には 37.2°C に下降し, 尿中に証明された大腸菌は, 3 日目には鏡検でほとんど見出しえなかつた。

症例 18 K.K. ♂ 59

前立腺結石および前立腺肥大症のため, 前立腺剔除術をうけ, 術後 24 日で退院したが, 退院後 20 日目, 左辜

表4 尿路疾患に対する AKM の効果 (2)

症 例	疾 患 名	合併症	分離菌	感受性テスト	投与法		効 果	併用薬剤
					1日量	日数		
20. R.T. ♀29	慢性膀胱炎		グラム陰性桿菌	KM(+), CER(++)	200×2	8	(+) 3日目から排尿痛消失, 6日目から菌消失	尿 素 療 法
21. T.J. ♀42	慢性腎盂腎炎		大腸菌 緑膿菌	EM(+), CER(+) GNT(+)	200×2	17	(+) 尿中白血球減少, 菌消失	
22. M.K. ♀37	〃		ブドウ球菌	KM(++), CER(+)	〃	16	(±) 7日目ブ球菌消失, グ陰性桿菌と菌交代	
23. S.I. ♀41	慢性腎盂腎炎 慢性膀胱炎		大腸菌	KM(+)	200×3	10	(+) 5日目菌消失	
24. T.M. ♂41	間質性膀胱炎		グ陽性球菌	CER(+)	〃	12	(±) 尿中白血球減少	
25. Y.T. ♀30	慢性腎盂腎炎 慢性膀胱炎		ブドウ球菌 大腸菌	KM(++), CER(+)	〃	16	(±) ブ球菌消失 大腸菌消失せず	
26. K.T. ♂24	非淋菌性尿道炎	尿道下裂	グラム陰性桿菌	KM(+), CM(+)	100×2	8	(+) 3日目から排尿痛消失, 6日目菌消失	
27. R.T. ♀29	慢性膀胱炎		〃	FS(+), CER(+) KM(+)	〃	7	(+) 4日目から自覚症状ならびに尿所見改善	
28. S.I. ♂38	血精液症				〃	15	(±) 一時血精液改善	
29. N.T. ♀30	急性膀胱炎		ブドウ球菌	KM(+), CER(++) CM(+)	〃	5	(+) 2日目から菌減少, 4日目菌消失	
30. K.Y. ♀54	〃		大腸菌		200×2	6	(+) 4日目菌消失	

表5 起炎菌別にみた治療効果

	複雑性感染群			単純性感染群		
	(+)~(++)	(±)	(-)	(+)~(++)	(±)	(-)
大腸菌	4	3	4	3		1
ブ球菌	3			3		
緑膿菌		1	4	1		
グラム陰性桿菌	2		1	2	1	

(+)~(++)・菌消失をみたもの
(±)・菌数の減少をみたもの
(-) : 変化ないもの

丸腫脹および疼痛をきたし、本科外来を訪れ、セファロsporin C系薬剤の投与を3日間うけ、同時に冷湿布にて軽快していたが、その後再び、同部の硬結、腫脹、激痛をきたしたため、入院治療に至る。AKM 200mg×2/日の筋注を連日行ない、5日目には疼痛緩解したので、6日目から200mg×1/日とし、9日目には腫脹の減少、圧痛消失をみた。患者の尿からブドウ状球菌、グラム陰性桿菌が証明された。

症例21 T.J. ♀ 42

右慢性腎盂腎炎の診断で入院。尿中細菌数 14,000/ml

(大腸菌、緑膿菌)、尿蛋白(±)、Rest N 45.0mg/dl, BUN 22.4mg/dl, 血清クレアチニン 3.2mg/dl, PSP 15分値 16.5%、血清 Na 138mEq/l, K 4.5mEq/l, Cl 108mEq/l, BSG 中等値 26.5mm, RBC 374×10⁴, WBC 3,400, Hb 72% sahli であつた。レントゲン所見では右腎盂、腎杯の拡張がみられ、左腎は欠損腎であつた。AKM 200mg×2/日 連日筋注を行ない、10日目で、尿中細菌数 15/ml となり、白血球も著明に減少、17日間の治療により、他の内服薬に切りかえた。治療後の検査成績では、尿中細菌培養陰性、Rest-N 26.5mg/dl, BUN 12.4mg/dl, 血清クレアチニン 1.4mg/dl, PSP 15分値 18.0%、尿蛋白(±)、血清 Na 136mEq/l, K 4.5mEq/l, Cl 107mEq/l, RBC 411×10⁴, WBC 6,400, Hb 80% sahli と使用前に比して、改善を示した。

症例25 Y.T. ♀ 30

慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎で、AKM 200mg×3/日にて、16日間治療したが、尿中ブドウ球菌は速やかに消失したが、大腸菌の消失はみられず、使用前後の諸検査成績の内、肝機能所見に変動がみられた。すなわち、使用前、黄疸指数 6.0, GOT 10u, GPT 13u, アルカリ

フォスターゼ 3.1 u, TTT 3.8, BSP 30 分値 4.5 であったものが、使用後では、黄疸指数 11.5, GOT 19, GPT 35 u, Alp 3.6, TTT 2.7, BSP 30 分値 5.8 と上昇を示した。その他の腎機能、血液所見ではほとんど変化がなかった。

副作用

全例共に、自覚的聴覚その他の知覚異常を訴えたものではなく、肝機能検査所見上、前述した1例に変化がみられた以外、特別注目すべき変化はみられなかった。腎機能検査上の変化は、尿所見の改善に伴い、生理的変動とみなすよりも、むしろ前述した症例 21 のように、腎機能の改善を示したと考えられるものがみられた。

IV. 考 考

従来の KM は、第 8 脳神経障害作用、腎機能障害作用を有するところから、特に腎機能不全患者にはその使用を怖れねばならなかった。In vitro の抗菌作用についてみると、AKM は、*E. coli*, *Staphylococcus aureus* に対して強い抗菌力を示すが、野生の *E. coli* にはかなりの耐性を示すものがみられる。血中濃度は、われわれは検定菌 *Staphylococcus aureus* 209P 株を用いて測定したが、諸家の報告よりかなり低い値を得た。尿中濃度、尿中排泄は、ラットにおける腎組織内濃度、あるいはヒトの尿中回収率からもうかがえるように良好であつて、尿路感染症には適当な抗生物質であると考えられる。AKM の体内運命について、ラット肝細胞を用いて検討したが、肝細胞による不活化はラットにおける限り、著明なものとは言えなかつた。

臨床効果については、尿路感染症における薬剤の効果判定は、特に困難を指摘されることが多いが、われわれの症例では、慢性疾患が多いために、主として菌の消長を中心として効果判定をおこなつた。治療効果で注意をひくことは、ブドウ球菌、大腸菌混合感染で、しばしば、前者は消失するが、後者はなかなか消失しない場合があり、中には菌交代を起こしたのもみられたことである。大腸菌感染の場合、AKM に高感受性を有するものは、速やかに効果を認めることができるが、耐性を示すものがかなりみられ、いつぼう、ブドウ球菌の場合は、大部分速やかに効果を認めた。こういう AKM の抗菌作用は、KM を使つた場合と、だいぶ印象がことなつている。投与方法については、100 mg×2/日、200 mg×2/

日、200 mg×3/日の 3 つの方法の中、200 mg×2/日 でほしい満足しうる効果をうるることができる。100 mg×2/日では、一部の単純性炎症には有効であるが、炎症を根治させる意味から、さらに増量したほうが、賢明である。200 mg×3/日では、さらに積極的に治療する場合であるが、長期間にわたる際は、特に、腎機能、肝機能には留意すべきと思う。いずれにせよ、尿路感染症に本剤を使用するには、従来の KM 投与量より少量ですむことが本剤の特長の 1 つであり、したがつて副作用の発現も少ないであろうことが予想される。

われわれの症例で、副作用に関しては、前述した 1 例に肝機能所見上めだつた変化をみたが、これは現在のところ本剤によるものか否か不明である。その他腎機能、血液所見にみられた変化で、明らかに生理的変動をこえて悪化したと思われるものはなく、また聴覚その他の知覚異常もみられなかつた。

V. 結 語

1) 本学泌尿器科入院患者から分離された起炎菌の AKM に対する MIC の分布は、*E. coli* では大部分 3.13 mcg/ml 以下に分布し、次いで 25~50 mcg/ml であつた。*Staph. aureus* では、0.20~0.78 mcg/ml に分布するものが多く、次いで 1.56~3.13 mcg/ml であつた。*Pseudomonas aeruginosa* では 25 mcg/ml 以上に分布をみた。

2) 腎組織内濃度、尿中排泄が良好で、尿路感染症には適当な薬剤とおもわれる。

3) 従来の KM 常用量の 40~60% の投与量で、KM とほぼ同等の効果を得ることができ、しかもブドウ球菌に対しては、充分満足しうる効果が認められた。

4) 副作用としては、明らかに本剤によるものと断定できるものはみられなかつた。

本論文の要旨は日本化学療法学会第 11 回西日本支部総会において発表した。

薬剤を提供された明治製菓株式会社に感謝する。

文 献

- 1) 第 1 回カネンドマイシン検討会要約集, 明治製菓株式会社学術部, 1968
- 2) 細菌学実習提要: 丸善, 1958

USE OF AMINODEOXYKANAMYCIN FOR URINARY TRACT INFECTIONS

KENICHIRO HAYASHIDA, MASAHITO HIGUCHI, KOSAKU ETOH & SHUN SHIGEMATSU
Department of Urology, Kurume University, Faculty of Medicine
(Director: Prof. S. SHIGEMATSU, M.D.)

This paper described some experimental and clinical results of aminodeoxykanamycin (AKM).

- (1) The activity of AKM against clinical pathogenic bacilli isolated from the patients with urinary tract infections in our clinic was measured. Most of *E. coli* 15 strains were inhibited by less than 3.13 mcg/ml of AKM. Secondary parts were inhibited by 25 to 50 mcg/ml. Majority of *Staphylococcus aureus* strains were inhibited by 0.20 to 0.75 mcg/ml, and secondary parts were inhibited by 1.56 to 2.12 mcg/ml. *Pseudomonas aeruginosa* strains were inhibited by more than 25 mcg/ml.
- (2) The tissue concentration of AKM in the rat-kidney showed high level, and urine concentration in man was satisfactory.
- (3) The drug was administered to 30 patients, including 19 complicated urinary tract infections and 11 simple infections. The effectiveness was satisfactory as well as kanamycin which has been already evaluated by applying a dosage of 40 to 60% kanamycin, especially good to the staphylococcal infections.
- (4) No remarkable side effects resulted from this drug were observed.