

## 泌尿器科領域における Aminodeoxykanamycin の検討

角田和之・坂本日朗

鹿児島大学泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

## I. 緒 言

Aminodeoxykanamycin (以下 AKM と略す) は KM を産生する放線菌の 1 種である *Streptomyces kanamyceticus* の Variant の産生する新抗生物質である。本剤は KM と同様な広域性スペクトルを有し、KM より少量で同様の抗菌力を持つといわれている。今回本剤を使用する機会を得、若干の検討を試みたので報告する。

## II. 試験管内抗菌力(表 1)

尿路感染症患者尿から分離した 50 株と保存菌 8 株について Heart infusion agar を用いて日本化学療法学会標準法により AKM と KM の MIC を測定比較した。病巣菌では *E. coli* 20 株, *Proteus* 14 株, *Pseudomonas* 9 株, *Klebsiella* 3 株, *Staph. aureus* 2 株, *Alcaligenes faecalis* と *Citrobacter* 1 株の計 50 株のうち 25 株は 1~2 段階程度 KDM のほうが良い成績である。*E. coli* についてみると 20 株中 AKM は 9 株, KM は 15 株が 100 mcg/ml 以上の耐性が認められた。AKM は 3.12~50 mcg/ml 範囲に残り 11 株が分布した。いつぼう *Proteus* 14 株では AKM は 11 株に, KM は全株に 100 mcg/ml 以上の耐性であつた。一般にグラム陰性桿菌の KM 100 mcg/ml 以上の耐性菌は AKM と交叉耐性の傾向があると思う。次に保存菌 8 株については *E. coli* NIHJ 株が 1.56 mcg/ml の同値を示した以外は AKM が KM より 1~3 段階良い結果を得た。

## III. 吸収ならびに排泄(図 1), (表 2-1, 2, 3)

1) 健康成入 2 例に AKM 200 mg 1 回筋注し, *Staphylococcus aureus* 209P 株を検定菌とする Cup 法により 12 時間までの血中濃度を測定した。2 例とも Peak は 1 時間後に認められ, ほぼ KM 500 mg に相当するようである。1 例は 12 時間後では 0.16 mcg/ml をしめたが, 他の 1 例は測定し得なかつた。

2) 腎障害例(軽度で BUN 20~30 mg/dl, PSP 1 時間値 30~50%) の 2 例の血中濃度は著明な Peak を認めなかつたが, やはり KM と同様蓄積を呈するようである。

3) 尿中排泄 血中濃度と同様に測定し, 12 時間

までの尿中回収率は 30.1% で良好である。

## IV. 家兎実験的腎盂腎炎に対する予防効果

## (1) 実験方法と実験目的

体重 2.0~2.4 kg の雄性の家兎を用いて, 図 2, 表 3 のとおり, 1 側の下部尿管に不完全狭窄を作成し, AKM が KM より 2 倍の抗菌力を持つ *E. coli* (加治株), *Proteus mirabilis* (竹下株) の  $10^6$ /ml 浮遊液を上行性に 0.1 cc を対照家兎, KM 予防投与家兎と AKM 予防投与家兎に対して注入し, 実験的腎感染を発生させ, KM, AKM の効果を検討した。

## (2) 予備実験

## (i) 家兎血中濃度(図 3)

KM 100 mg/kg, AKM 20 mg/kg をおのおの 2 羽に筋注し, 30 分, 1 時間, 2 時間, 5 時間後に耳静脈から採血し, 試験菌 *Staphylococcus aureus* 209P 株を用いた cup 法により測定した。その結果, 投与量の KM : AKM = 5 : 1 に並行して, 血中濃度も, その peak がそれぞれ 430 mcg/ml, 82 mcg/ml で, KM : AKM = 5 : 1 の値を測定した。

## (ii) 家兎尿中濃度(表 4)

KM 100 mg/kg, AKM 20 mg/kg をそれぞれ 2 羽に筋注し, 2 時間, 5 時間後の尿中濃度を測定した。その結果, 投与量は KM : AKM = 5 : 1 であるが, 尿中濃度の peak の 2 時間値がそれぞれ 2,500 mcg/ml と 390 mcg/ml で KM : AKM = 6 : 1 となり, KM の尿中活性値が AKM よりやや高い。

## (iii) ラット腎組織内濃度(表 5)

Wistar 系ラット体重平均 200 g を使用して KM 100 mg/kg, AKM 20 mg/kg をおのおの 3 匹に筋注し, 腎の皮質と髓質の濃度を 30 分から 2 時間まで測定した。両剤とも皮質は 2 時間後に, 髓質は 1 時間後に peak に達し, 両方とも KM は AKM より約 2 倍の濃度を呈した。

## (3) KM, AKM の投与量と検討事項

以上の基礎実験から, 実験使用菌種である *E. coli*, *Proteus* に対して AKM が KM より 2 倍の抗菌力を持つため, 血中濃度, 組織内濃度が病巣内濃度に相関すると仮定すれば, AKM の投与量を KM の効果に相当する

表1 菌株に対する KM, AKM の MIC (mcg/ml)  
A. 病原菌 (寒天平板法)

菌 株	KM	AKM	株 数
<i>E. coli</i> 20株	3.12	3.12	1
	12.5	6.25	1
	50	12.5	1
	50	25	2
	100	25	3
	100	50	2
	100	100	3
	100<	50	1
	100<	100	1
	100<	100<	5
<i>Staphy. aur.</i> 2株	100	25	1
	100<	50	1
<i>Proteus</i> 14株	100	50	3
	100	100	1
	100<	100	3
	100<	100<	7
<i>Pseudomonas</i> 9株	100	50	1
	100<	100	1
	100<	100<	7
<i>Klebsiella</i> 3株	100	50	1
	100<	100	1
	100<	100<	1
<i>Alcaligenes faecalis</i> 1株	100<	100<	1
<i>Citrobacter</i> 1株	100<	100	1

B. 保存菌

保 存 菌	KM	AKM
<i>E. coli</i> O-111	50	25
<i>E. coli</i> O-55	12.5	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ	1.56	1.56
<i>E. coli</i> B	1.56	0.78
<i>Proteus</i> OXK	25	3.12
<i>Proteus</i> OX2	12.5	6.25
<i>Staphylococcus</i> 209-P	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i>	1.56	0.78

ためには約2倍に増さねばならないかと思うので、実験投与量は KM 20 mg/kg, AKM 8 mg/kg をおのおのの群に実験直後、筋注投与した。実験8日目に屠殺して、両剤の予防効果判定のため体重減少率、腎重量比、定量培養(腎実質、腎盂尿、膀胱尿)と側腎の肉眼所見ならびに病理所見について検討した。

図1 AKM の血中濃度 (200 mg 筋注)  
使用菌株 *Staph. aur.* 209P カップ法

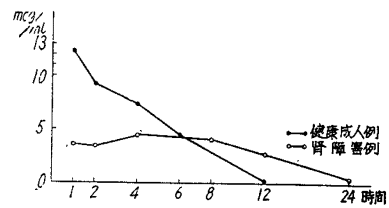


表 2

1. 健康成人における AKM の血中濃度 (200 mg 筋注)

時間	1	2	4	6	12
No.					
1	11	8.2	8.0	5.0	0.16
2	13.5	10.1	6.8	4.0	0
平均	12.3	9.1	7.4	4.5	0.08

2. 腎障害例における AKM の血中濃度 (200 mg 筋注)

時間	1	2	4	8	12	24
No.						
1	3.2	3.5	5.6	5.2	3.8	0.6
2	3.8	3.1	2.9	2.8	1.3	0.5
平均	3.5	3.3	4.3	4.0	2.6	0.6

3. 尿中排泄 (AKM 200 mg IM inj.)

時間	2	4	8	12	尿 中 回 収 率
症例					
♂ 29才	37.5mg	19.2	10.2	3.3	30.1 (60.2mg)

図2 実験方法

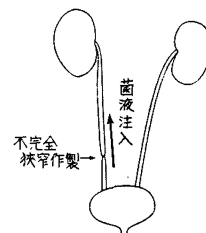


表3 実験使用菌種の感受性

菌 種	MIC (mcg/ml)	
	KM	AKM
<i>E. coli</i> (加治株)	50	25
<i>Proteus mirabilis</i> (竹下株)	200	100

図3 家兎血中濃度 (2羽平均)  
 試験菌: *Staphylococcus aureus* 209P  
 方法: Cup 法

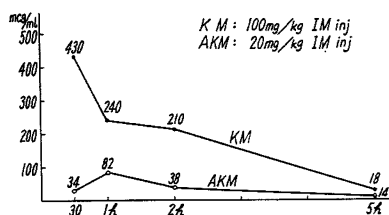


表4 家兎尿中濃度 (mcg/ml)  
 KM: 100mg 1kg IM inj.  
 AKM: 20mg 1kg IM inj.

時間	2 h		5 h	
	薬剤 No.			
No. 1	KM	3,200	480	3,600
	AKM			250
No. 2	KM	1,800	300	310
	AKM			130
平均		2,500	390	1,955

(カップ法)

表5 KM, AKM の腎組織内濃度 (mcg/ml)  
 KM: Rat 200g, 100mg/kg IM inj.  
 AKM: Rat 200g, 20mg/kg IM inj.

時間	組織 No.	30分		1時間		2時間	
		薬剤					
皮	1	KM	3.0	0.17	6.8	4.2	7.0
		AKM					3.9
		2	5.0	0.23	5.0	4.8	10.1
質	3	KM	2.4	0.23	1.5	1.0	7.0
		AKM					4.1
		平均	3.5	0.21	4.4	3.3	8.0
髓	1	KM	7.8	5.2	8.5	5.2	1.7
		AKM					3.3
		2	3.8	3.6	9.8	5.2	4.8
質	3	KM	6.2	4.7	9.5	3.5	1.9
		AKM					0.4
		平均	5.9	4.5	9.3	4.6	2.8

(カップ法)

(4) 実験成績(表 6,7)

(i) *E. coli* 感染実験は検索事項のすべてに AKM 予防投与家兎より KM 予防投与家兎のほうがよい予防効果が観察された。特に KM 予防投与家兎は定量培養

表6 *E. coli* 感染実験的腎盂腎炎の予防効果

注入 菌量	実験動物 体重 (kg)	予防投与量 (mg)	実験 期間 (日)	体重減少率 (%)	腎重量比 (処置側/未処置側)	定 量 培 養			腎 肉 眼 所 見				患側腎病理所見	
						腎 実 質	腎 盂 尿	膀 胱 尿	肥大	膿瘍	割面 (感染腎)		腎膿瘍 形成	その他
10 <sup>5</sup> /ml	2.0	対照	8	25	4.7	<i>E. coli</i> 2.9×10 <sup>9</sup> /g	<i>E. coli</i> 1.8×10 <sup>9</sup> /ml	<i>E. coli</i> 2.4×10 <sup>8</sup> /ml	卅	卅	卅	+	+	化膿性腎
	2.2	KM 40	8	4.6	2.1	0	0	0	+	-	-	-	-	尿管周囲小膿瘍
	2.1	AKM 16	8	4.8	2.8	<i>E. coli</i> 2.8×10 <sup>4</sup> /g	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml	<i>E. coli</i> 0	+	+	+	+	部分的+	尿管周囲小膿瘍

表7 *Proteus* 感染実験的腎盂腎炎の予防効果

注入 菌量	実験動物 体重 (kg)	予防投与量 (mg)	実験 期間 (日)	体重減少率 (%)	腎重量比 (処置側/未処置側)	定 量 培 養			腎 肉 眼 所 見				患側腎病理所見	
						腎 実 質	腎 盂 尿	膀 胱 尿	肥大	膿瘍	割面 (感染腎)		腎膿瘍 形成	その他
10 <sup>5</sup> /ml	2.2	対照	8	18	4.6	<i>Proteus</i> 3.3×10 <sup>8</sup> /g	<i>Proteus</i> 1.1×10 <sup>8</sup> /ml	<i>Proteus</i> 3.2×10 <sup>5</sup> /ml	卅	卅	卅	+	+	化膿性腎
	2.0	KM 40	8	0	1.7	<i>Proteus</i> 1.2×10 <sup>4</sup> /g	0	<i>Proteus</i> 2×10 <sup>5</sup> /ml	+	-	-	-	-	
	2.0	AKM 16	8	10	1.7	<i>Proteus</i> 8.3×10 <sup>4</sup> /g	<i>Proteus</i> 3×10 <sup>6</sup> /ml	<i>Proteus</i> 5×10 <sup>7</sup> /ml	+	-	-	+	-	腎盂粘膜下膿瘍 髓質間質性腎炎

表 8 臨床成績

症例	年令	性別	感染症	基礎疾患	尿定量培養		総投与量	発熱	白血球	効果	副作用	術名
					術前	術後						
1	53	♂	なし	前立腺肥大	0	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> $10^5 <$	400mg×5	+	↑	無効	—	前立腺 切除術
2	69	♂	複雑性膀胱炎	尿管結石 膀胱	<i>E. coli</i> $5 \times 10^8$	<i>E. coli</i> $3.6 \times 10^7$	"	+	↑	"	—	尿管切石術
3	74	♂	なし	膀胱腫瘍	0	<i>Klebsiella</i> $10^7$	"	—	→	"	—	膀胱部分 切除術
4	56	♂	"	"	<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i> $10^2$	0	"	—	→	著効	—	TUR
5	53	♀	複雑性膀胱炎	"	<i>Klebsiella</i> $3 \times 10^5$	0	"	—	→	"	—	TUR
6	22	♂	"	"	<i>E. coli</i> $10^8$	<i>E. coli</i> $1.5 \times 10^3$	"	—	→	有効	—	TUR
7	27	♂	腎盂腎炎	尿管結石	<i>E. coli</i> $1.2 \times 10^4$	0	"	—	→	著効	—	尿管切石術
8	31	♀	なし	遊走腎	0	0	"	—	→	"	—	腎固定術
9	65	♀	複雑性膀胱炎	膀胱腫瘍	<i>E. coli</i> $15^5 <$	$10^8$	400mg×6	+	↑	有効	—	TUR
10	45	♀	"	神経因性膀胱	<i>E. coli</i> $9 \times 10^5$	0	400mg×7	—	→	著効	—	

図4 AKM投与前後の腎におよぼす影響

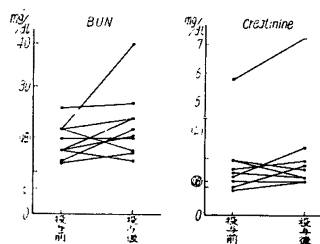
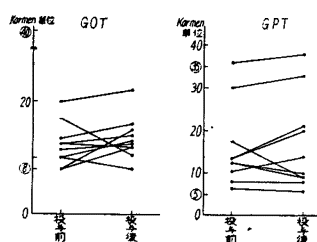


図5 AKM投与前後の肝臓におよぼす影響



陰性で、感染を防禦したが、AKM 予防投与家兎は、腎盂尿の菌の消失がみられず、肉眼的にも膿瘍を認めた。

(ii) *Proteus* 感染実験では、肉眼所見では予防効果に関して、ほとんど差が観察されないが、病理所見は、KM 予防投与家兎の場合、ほとんど実質内に膿瘍がないが、AKM 予防投与家兎では、髄質に間質性腎炎を認め腎盂粘膜下膿瘍がある。

定量培養検索では腎盂尿は KM 投与では陰性であるが AKM 投与の場合、逆に増加している。腎実質では両剤ともわずかに減少をみるが、いつぼう、膀胱尿では両剤とも増加している。結局は KM のほうが AKM より軽度ながら良好な予防効果をもとめたといえる。

#### (5) 小括

以上、著者らの方法による家兎の実験的腎盂腎炎に対する両剤の予防効果を総括すると、*E. coli* および *Proteus* 感染とも KM が AKM より良い結果を得たということは、尿中排泄が KM か AKM よりわずかであるが良好であるという点に起因するのではないかと思う。

#### V. 臨床成績(表8)

入院患者の術後感染予防のための9症例と、複雑性膀胱炎1例の計10症例に対して、血中濃度から考えて、1日400mg(分2)筋注投与した。投与日数は5~7日である。効果判定は、慢性疾患のため、困難なので、細菌学的反応によつて判定した。その結果は著効5例、有効2例、無効3例であつた。また、術創化膿などの合併症は全例に予防し得た。菌種別では *E. coli* 3例、*Klebsiella* 1例、*Staphylococcus epidermidis* 1例は著効で、有効は *E. coli* 2例、そして無効は *Klebsiella* 2例、*Enterococcus* 1例、*E. coli* 1例であつた。

自覚的副作用は全例にみられなかつた。

## VI. 腎, 肝機能に及ぼす影響

腎機能は BUN Creatinine で, 肝機能は GOT, GPT について AKM 投与前後において検討した。

### 1) 腎機能におよぼす影響(図4)

同一症例に BUN と Creatinine の著明な上昇を呈したが, AKM の直接の副作用とはいえないうで術後のため別の要因によると思う。他の 9 症例は Creatinine では投与前後すべて正常範囲にあつた。BUN は軽度の上昇を 4 例にみるが, 1 例には異常値より正常値にもどる症例があるように, 1 日 400 mg, 5~7 日の投与ではほとんど影響がないと思う。

### 2) 肝機能におよぼす影響(図5)

全例とも今回の投与量では副作用は問題にならないと思う。

## VII. む す び

泌尿器科領域において本剤の効果を検討した結果, 次の結論を得た。

1) 抗菌力は MIC で AKM が KM より 1~3 段階程度 50 株中, 25 株によい結果を得た。

2) KM 100 mcg 以上の耐性菌はグラム陰性桿菌の

場合, AKM と交叉耐性の傾向がある。

3) 人による吸収ならびに排泄については AKM 200 mg 筋注時の血中濃度は, ほぼ KM 500 mg に相当するようである。腎障害例の場合は蓄積がおこる可能性があり, 投与量に関して考慮すべきである。尿中排泄は良好である。

4) 実験的腎盂腎炎に対する予防効果を家兎を使用して, *E. coli* および *Proteus* 感染について検討した。

AKM と KM の予防効果は尿中排泄の点で良好な KM 投与家兎がよい結果を得た。

5) 臨床成績では, 術後感染予防のため使用した 9 症例と複雑性膀胱炎 1 例の計 10 例に 1 日 400 mg 使用し, 著効 5 例, 有効 2 例, 無効 3 例を経験した。

6) 副作用については 1 日 400 mg 5~7 日の投与では, 自, 他覚的に影響がないと思う。

(御指導御校閲をえた恩師 岡元健一郎教授に深謝するとともに, 試料を提供された明治製菓 KK に感謝する。)

## 主要文献

- 1) 第 9 回 KM 研究会 報告集
- 2) Kanendomycin 文献集 明治製菓 KK

## STUDIES OF AMINODEOXYKANAMYCIN IN THE UROLOGICAL FIELD

KAZUYUKI TUNODA & NICHIRO SAKAMOTO

Department of Urology, Kagoshima University School of Medicine

(Director: Prof. K. OKAMOTO)

Based on the clinical and experimental studies on a new antibiotic, aminodeoxykanamycin (AKM), the following results were obtained.

1) The MIC value of AKM to the various pathogenic bacteria was higher than that of KM in 25 out of 50 strains tested.

2) There is the tendency of cross resistance to the gram negative bacteria between AKM and KM in general.

3) Blood concentration after AKM 200 mg injection was nearly equivalent to that of KM 500 mg.

4) High concentration of AKM was detected in urine.

5) In the experiment to prevent the pyelonephritis of induced by *E. coli* and *Proteus* rabbits, KM was more effective than AKM.

6) AKM was clinically used to 9 cases of the postoperative patients and 1 case of the chronic cystitis and AKM was effective in 7 cases of the same disease.

7) No side effect was observed in all cases.