

皮膚科領域における Aminodeoxykanamycin の検討

講師 五島應安・副手 栗田 諒一

九州大学医学部皮膚科学教室

(主任：樋口謙太郎教授)

I. はじめに

近年におけるX線結晶解析や核磁気共鳴などの物理学的方法の導入と生化学の進歩は抗生物質の構造決定の上に著しい advantage を与え、またさらにすすんでそれら抗生物質の生合成の可能性をも生ぜしめるに至った。

いつぼう、各種抗生物質の作用機序の解明も詳細になされて来て、ここに1つの抗生物質グループの中で耐性菌にも有効な物質の探究が、あわせ行なわれる傾向にもなる。

ここに報告する Aminodeoxykanamycin (AKM) は Kanamycin (KM) の生合成と誘導体の研究から得られた KM 類似物で、*Streptomyces kanamyceticus* の変異株から産生される。

構造上からは 2'-Amino-2'-deoxy kanamycin ということができ、性質は KM に類似しても抗菌力、特にグラム陽性菌に対する効果が KM に比して優れ、また Fradiomycin (FM) に比較する時、耐性を生ずる傾向がきわめて弱いといわれる。

かかる利点から今後の臨床応用に期待せられるが、われわれも本剤について基礎的臨床的に若干の知見を得たので、その成績を報告する。

II. 試験管内抗菌力

病巣分離の病原ブドウ球菌 56 株、緑膿菌 5 株、大腸菌 3 株について日本化学療法学会標準法により AKM および KM の試験管内抗菌力を比較検討した。

1) 病巣分離ブドウ球菌に対する試験管内抗菌力

病巣分離ブドウ球菌 66 株に対する AKM および KM の最少発育阻止濃度 (MIC) は、表 1 に示すとおりで、AKM では MIC 100 mcg/ml 以上のもの 1 株、50 mcg/ml 2 株、25 mcg/ml 3 株、6.25 mcg/ml 2 株、3.12 mcg/ml 1 株、1.56 mcg/ml 6 株、0.78 mcg/ml 22 株、0.39 mcg/ml 18 株、0.2 mcg/ml 以下の菌株 11 株であった。

KM では、100 mcg/ml 以上の MIC を示した菌株 1 株、100 mcg/ml 1 株、50 mcg/ml 5 株、12.5 mcg/ml 3 株、6.25 mcg/ml 15 株、3.12 mcg/ml 22 株、1.56 mcg/ml 10 株、0.78 mcg/ml 2 株、0.39 mcg/ml 3 株、

0.2 mcg/ml 4 株であり、AKM および KM に対する感受性相関は図 1 に示す。

傾向としては KM, AKM 相互にはある程度の並行関係がみられる。すなわち KM の MIC 100 mcg/ml 以上の耐性菌 1 株は AKM に対しても 100 mcg/ml 以上の耐性を示し、また KM の MIC 50 mcg/ml 5 株についてみると 2 株は同様 AKM にも 50 mcg/ml、2 株は 25 mcg/ml、他 1 株は、6.25 mcg/ml で発育を阻止され、KM に耐性を示す菌株では AKM でも同様にかなりたかい値で初めて発育阻止がみられる。

しかしながら、その抗菌力は KM に比して稀釈系列で 1~3 段階まさる結果であった。このことは、KM 感受性菌については一層著明で、病巣分離ブ菌の大多数 (47 株) 70% に対する KM の MIC が 1.56~6.25 mcg/ml であるのに対して、AKM では大多数 (56 株) 84.6% が 1.56 mcg/ml 以下にあることから明らかとなり、AKM の抗菌力は KM に比して 2~8 倍強いということができよう。

2) ファージ型を中心としたブドウ球菌の他剤と AKM の感受性比較

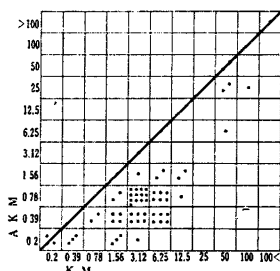
前記 66 株については、EM, Josamycin (JM) 7-Chlorlincomycin (7-LCM), TC その他の薬剤についても感受性テストを行なつていたので、これら薬剤のいずれかに耐性を示す菌株をとりあげて AKM との感受性比較を試みた。成績は表 2 に示す。

ファージ型 80/81, および 81 は今日多剤耐性菌として注目され、主として TC, SM, PC には耐性を示し、また著者は、ファージ 80 が EM 耐性と関連してみられることを強調しており、80/81 にはかなりの EM 耐

表 1 AKM および KM に対するブ菌の感受性

	KM	AKM		KM	AKM
100 γ 以上	1	1	3.12	22	1
100 γ	1	0	1.56	10	6
50	5	2	0.78	2	22
25	0	3	0.39	3	18
12.5	3	0	0.2 以下	4	11
6.25	15	2			

図1 AKM および KM に対するブ菌の感受性相関



性もみられるが、これら耐性株の KM, AKM に対する感受性をみると 80/81 3 株では、1 株が KM の MIC 12.5 mcg/ml, 他 2 株はいずれも 3.12 mcg/ml であった。すなわち 1 株のみ多少 KM にも耐性を示す。AKM では本株の MIC は、1.56 mcg/ml, 他 2 株は、0.78 mcg/ml で、共に著明な感受性を示している。

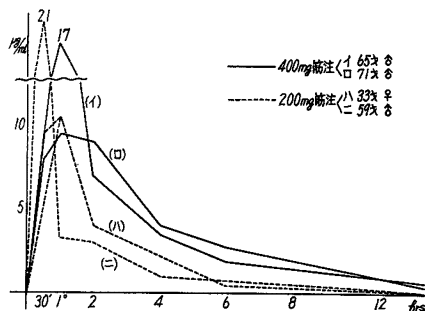
その他、ファージ型別は実施していないがその感受性パターンから 80/81 を思わせる菌株で菌株番号 1016, 1037 についてみても KM, AKM は共に高い感受性を示している。

また TC にのみ高度耐性菌株 (菌株番号 49, 1001) についてみても同様のことが言われ得る。しかし、その場合には、AKM の MIC は EM, 7-LCM に比して劣つた。

いつぼう AKM 耐性株中他剤の感受性テストを実施している 3 株について見ると、AKM の MIC 100 mcg/ml 以上の 1 株はファージ型 52A/52/29/43/47/80 で KM にも高度耐性をしめすが、いつぼう FM にも耐性 (MIC 25 mcg/ml) であった。

また菌株番号 1014 の 1 株は教室員項部瘤からの分離

図2 AKM の血中濃度



菌で AKM, KM の MIC 50 mcg/ml であり、本株は TC, EM, JM, 7LCM のすべてに高度耐性を示した。

その他、AKM, KM, TC, 7-LCM に高度耐性の 1 株は入院患者湿疹病巣ビラン面からの分離菌で Coagulase は陰性であった。

その他 TC およびマクロライド系薬剤に感受性で AKM, KM, SM, FA に耐性の菌株 1 株があった。

3) 緑膿菌および病原大腸菌に対する試験管内抗菌力

緑膿菌 5 株では AKM の MIC 100 mcg/ml 以上 1 株, 100 mcg/ml 3 株, 50 mcg/ml 1 株であった。いつぼうこれら菌株に対する KM の MIC は 100 mcg/ml 以上 3 株, 100 mcg/ml 2 株であった。すなわち KM に比してやや抗菌力は優るが KM 同様 AKM でも緑膿菌感染症には全く期待できないといえよう。

病巣分離大腸菌 3 株では AKM の MIC は 12.5 mcg/ml 2 株, 1.56 mcg/ml 1 株であった。これら 3 株に対する KM の感受性についてみると KM の MIC 50 mcg/ml 1 株, 25 mcg/ml 1 株, 12.5 mcg/ml 1 株で、KM に比して AKM の抗菌力はかなり優るといえ

表2 試験管内抗菌力 (他剤との比較)

菌株番号	AKM	KM	JM	EM	7-LCM	TC	備考
44	0.78	0.62	>100	>100	50	>100	80/81
45	>100	>100	3.12	0.2	0.2	1.56	PC, Fradiomycin 耐性 52A/52/79/53/47/80
48	0.39	3.12	3.12	0.2	0.2	100	47/54/75/77
49	0.78	6.25	1.56	0.2	0.2	>100	81
54	0.78	3.12	3.12	>100	0.2	6.25	42E/73/81
58	0.78	3.12	3.12	>100	0.2	>100	80/81
74	1.56	3.12	>100	>100	50	>100	80/81
1001	1.56	6.25	3.12	0.2	0.2	50	瘤腫症から分離
1014	50	50	>100	>100	>100	>100	教室員項部瘤分離菌
1016	0.2	0.39	3.12	>100	0.2	>100	SM >100
1025	25	50	0.2	0.2	>100	>100	コアグラゼ(-), 入院患者分離菌
1037	0.78	3.12	>100	>100	>100	>100	耳瘤から分離

よう。

III. 血中濃度

皮膚棘細胞癌患者3例、血管腫患者1例について投与30分1, 2, 4, 6, 12時間後についてAKMの血中濃度を*B. subtilis* PCI 219を検定菌とした薄層カップ法により測定した。被検者はいずれも肝腎機能について精査しており特に異常は認めていない。測定値は図2に示す。

400mg投与の2例では共に1時間後に最高値(17および9.6mcg/ml)を示し、その後下降し4時間後には3.5および3.9mcg/mlの値をとり、6時間後1.8および2.7mcg/ml、12時間後には阻止円は明らかに認められた。

いつぼう200mg投与の2例では、1例は30分後21mcg/mlと400mg投与例に優る高値を示し、1時間後急速に下降して3.3mcg/mlとなり以後は、2時間値3mcg/ml、4時間値1mcg/ml、6時間値0.5mcg/mlで、12時間後には全く認めていない。

他の1例は1時間後に最高値10.5mcg/ml、2時間後には4.1mcg/ml、4時間後には2.2mcg/ml、6時間後0.3mcg/ml、12時間後には全く認められない。

IV. 臨床成績

膿皮症患者18例にAKMを1日1回200~400mg、小児では適宜減じて筋肉内注射を行ない、有効14例、やや効2例、無効1例、判定保留1例の成績を治めた

(表3, 4, 5)。

なお、五島は第14回化学療法学会総会のシンポジウムとして発熱、硬結、膿汁排出、膿疱新生、発赤、腫脹、疼痛をとりあげ、これに時間的要因、宿主因子および併用療法の効果を考慮して一応点数表示による判定基準を提唱したが、これにのつとつて本剤の効果判定も行なわれた。

成人における1日1回200mg投与例は、症例3Aおよび11Bの2例であるが、症例3, 55才、男子では項部に示指頭大の中央には膿腔をもつた腫瘤を認め、本剤の投与により3日目縮少の傾向を認め、7日目略治した。

症例11は21才女子、顔面膿皮症の患者で2週後には略治しているが、1週後では、なお硬結残存あるいは膿疱の新生を認めている点、効果は充分とはいえない。

1日1回400mg投与例についてみる時、癰および癰腫症では3例すべてが2日目には改善の徴候を示し、3~5回投与によりいずれも略治している。

その効果は先に述べた200mg投与例に比して優ると思われた。

また、癰3例についてみる時、癰同様2日目から改善の傾向がみられて4~8日というきわめて短期間に略治していることはきわめて注目に値する。

汗腺膿瘍1例は起因菌はファージ型80/81菌でEM, TC, SM, PCに耐性をしめしたが本剤のMICは0.75mcg/mlであり、切開排膿、本剤投与により3日目には疼痛は消失、8日目略治している。

項部に多数の腫瘤形成と排膿を認めた小児の化膿性汗

表3 臨床成績 (1)

症例	年齢	性別	病名	症状	経過	投与量 × 投与日数	効果	備考
1	34	♂	癰	左膝蓋外下方の指頭大腫瘤	2日目疼痛消失, 4日目著明に縮少	400×3	有効	MIC 0.78
2	14	♂	癰	鼻背部小指頭大腫瘤2コ中央膿腔	2日目疼痛消失, 3日目著明に改善	400×3	有効	
3	55	♂	項部癰	項部示指頭大結節, 中央膿腔	3日目縮少, 7日目略治す	200×4	有効	MIC 1.56 80/81
4	65	♂	癰腫症	項部に指頭大までの腫瘍数コ, 一部膿汁分泌	2日目膿汁排出, 著明に減少	400×5	有効	
5	38	♀	癰	左肩甲部鶏卵大硬結, 膿汁分泌	2日目疼痛軽減, 4日目排膿消失, 以後来院せず	400×4	有効	
6	34	♀	癰	腎部中央に鶏卵大硬結, 排膿著明	5日目著明に改善, 8日目略治	400×7	有効	MIC 0.39 (黄ブ菌)
7	58	♀	癰	腎部に鶏卵大硬結, 排膿著明	2日目やや縮少, 6日目略治	400×7	有効	アイロタイン ンにて効なし MIC 0.78 (黄ブ菌)

表4 臨床成績 (2)

症例	年齢	性別	病名	症状	経過	投与量 × 投与日数	効果	備考
8	22	♀	汗腺膿瘍	左腋窩鳩卵大腫瘤, 疼痛あり	3日目疼痛消失, 8日目略治	400×7	有効	MIC 0.78 (黄ブ菌) EM, TC, SM 耐性
9	27	♀	皮下膿瘍	外陰部(右大陰唇, 内側小指頭大腫瘤)	7日目なお排膿, 10日目略治	400×10	やや有効	MIC 12.5 (大腸菌)
10	1	♂	汗孔周囲炎	項部えんどう大小腫瘤多数, 一部排膿	5日目略治	100×4	有効	
11	21	♀	女子顔面毛包炎癰腫症	顔面に小指頭大結節5コ	2週後略治, 1週後になお硬結新生もみる	200×7	やや有効	
12	20	♀	顔面膿皮症	顔面に帽針頭大の紅色丘疹, 膿疱発生。口唇部にも同様膿疱	3日目軽快, 10日目略治	400×8	有効	MIC 0.39 (黄ブ菌) ABPCのみ耐性
13	54	♀	尋常性毛瘡	上口唇上部	1回投与のみであるが腫脹は増大したという	400×1	無効	
14	43	♂	粟粒性壊死性瘡	被髪頭部諸所に毛孔一致性小丘疹痂皮一部項部毛包炎	1週後著明な改善なし	400×2	有効	MIC 0.78

表5 臨床成績 (3)

症例	年齢	性別	病名	症状	経過	投与量 × 投与日数	効果	備考
15	45	♀	乳頭状膿皮症	左下腹部に鶏卵大潰瘍, 膿汁分泌	3日目菌(-)	400×3	有効	MIC 0.78
16	38	♂	フロポー蓄留性指端皮膚炎	左指炎から手背にかけての潰瘍	6日目改善をみず	400×6	判定保留	ただし6日目菌は陰性
17	62	♀	術後感染	項部バイオプシー部の膿汁排出	3日目乾癬略治す	400×1	有効	バイオプシー実施日から Josamycin 投与したが化膿
18	5カ月	♀	血管腫潰瘍部2次感染	右大腿	3日目乾燥	200×3	有効	

孔周囲炎においては, 100 mg 投与により5日目略治した。

顔面膿皮症は, 1例は前述のとおり200 mg 投与で十分な効果を得られなかつたが, 症例12では400 mg 投与により3日目既に膿疱は消失, 10日目略治, その間膿疱の新生はみえていない。

27才, 女子, 大陰唇内側にみた膿瘍では大腸菌を分離, 本剤のMICは12.5 mcg/mlで400 mg 投与2日目には疼痛は軽減したが, 7日目なお排膿を認めた。10日目には略治している。

尋常性毛瘡の1例は唯一の無効例として記載したが, 投与回数はわずかに1回にすぎない。

54才, 男子で項毛部なかんずく上口唇部, 顔部に多数膿疱の形成, 特に上口唇部には発赤腫脹を認めた。Josamycinの投与を5日間行なうが効なく, 本剤および7-LCM投与しても4日目まで腫脹は増大した。

もちろん, わずか1回の投薬で本剤の評価はさるべきもないが1回投与では全く改善をみなかつたものとして無効例とした。

その他, 慢性乳頭状潰瘍性膿皮症, フロポー蓄留性先端皮膚炎の各1例においては, 臨床症状の著明な改善はみなかつたが本剤投与により表面の菌は短期間に陰性化した。

2次感染においては1例はリンパ節剔除後JMの投

業を行なっていたにもかかわらず術創の化膿をおこした例であり、本剤 400 mg 1 回の投与のみで 3 日目には乾燥略治している。

他 1 例は小児で 1 日 1 回 200 mg の投与を行ない、3 日目に乾燥菌は陰性となつている。

なお、18 例全例で認むべき副作用はなかつた。

V. 総括ならびに考察

皮膚科領域におけるブ菌感染症についてわれわれはかねてからブ菌のファージ型と病巣の間にかかなりの関連があることを言及してきた。すなわち *Impetigococcus* として諸家により認められた II 群ブ菌 type 71 が膿痂疹において特異的であるように、その他の浅在性毛包炎や表在性のブ菌感染症と深在性膿皮症の間ではかなりのファージ型に相違がみられる。すなわち前者が 71 ファージをふくむ II 群ファージに溶菌域をしめす菌株あるいは III 群ブ菌によることが多いのに反して、後者は I 群、雑群、型別不能群を主とする。しかも化学療法の普及にもよるが、今日では深在性膿皮症の分離菌の約半数は多剤耐性菌として注目される type 80, 80/81 ブ菌でしめられる。

このことは多数の抗生物質の出現により皮膚ブ菌感染症による死亡例こそなくなつたが、なお癰などにおいては治療に問題を残す理由にもなつている。またこれら菌株には、TC あるいはマクロライドなど薬剤の新誘導体も十分に効果を発揮しえない場合が少なくない。

KM はこれら TC, EM などと耐性機構を異にするため、80/81 ブ菌感染症にもかなりの効果をしめしてきた。しかし、われわれの成績が示すとおり、その抗菌力は MIC 12.5~3.12 mcg/ml でかなり弱いものであつた。いつぼう AKM では 80/81 ブ菌 3 株についてみると、MIC 1.56 mcg/ml 2 株、0.78 mcg/ml 1 株と各種薬剤感受性菌と類似のつよい抗菌力を示している。

また、血中濃度と試験管内抗菌力の比較から論ずればもちろん血中濃度の最高値は 10 mcg/ml 以上と著しい高値を示し、試験管内抗菌力 1.56 mcg/ml 以上の濃度を 200 mg 投与で 4 時間は持続するものと考えられる。

本株による項部癰の 1 例で起因菌に対する AKM の MIC は、1.56 mcg/ml であつたが、1 日 1 回 200 mg 投与で 3 日目腫瘍は縮少の傾向を示し、7 日目略治したことは、一般化学療法剤評価の判定基準に則とれば充分に有効と評価されるものであつた。

400 mg 投与時には、さらに薬剤の血中持続はながく、6 時間以上にわたつて、1.56 mcg/ml 以上の濃度が持続するわけで、他の癰および癰腫症における治療例 3 例が、いずれも 2 日目すでに改善の徴候を示し、4~5 日

目略治していることを思うと、本剤の 80/81 ブ菌感染症をふくめた癰および癰腫症における有用性は大きく評価されてよいと思われる。この場合、1 日 1 回 200 mg 投与でもかなりの効果が得られるが、400 mg 投与のほうが一層効果は大であることがいわれ得る。

また、癰は先に述べたとおり宿主側の因子もかなり考慮されるところであるが、化学療法の発達した今日でも、治療日数の長期に及ぶものも少なくない。本剤 400 mg 投与の 2 例で略治に達した日数が 8 日前後であつたことは、PC 出現時にみられた PC の効果にも匹敵するすぐれたものと強調されてよいと思われる。

その他の疾患についても同様本剤の効果は著明であり、やや効 2 例、無効 1 例、判定保留 1 例について詳細に検討すれば、やや効の 1 例は 200 mg 投与例で、他 1 例は起因菌の MIC が 12.5 mcg/ml であつた例であり、無効例はわずかに 400 mg 1 回の投与を行なつたにすぎない尋常性毛瘡患者で 7-LCM を併用したにもかかわらず増悪したものであり、1 回のみ投与のため必ずしも本剤の効果判定には適さない。判定保留の 1 例はアロポー稽留性先端皮膚炎で、本来疾患自身の病像改善は抗生物質投与のみでは望まれるものでなく、本例でも病巣表面の菌は消失しており、細菌側のみについては有効ともいえるものである。

かくみてくると、試験管内抗菌力で MIC 12.5 mcg/ml 以上の菌株数 6 株 (9%) と、無効例および判定保留例をのぞいた臨床有効率 16 例中 14 例 (87.5%) からみて、さらにもし 1 日 400 mg 投与ということを考えてみれば、90% 前後の有効率をあげうる薬剤といふことができよう。

また短期間投与のためか 18 例全例にならぬ副作用も認めなかつたことも強調される。

しかしながら、今日における FM の、特に外用による広汎な使用によるか FM 耐性菌の出現も少数ながら認められるところで、試験管内抗菌力の検討を行なつたブ菌 66 株中 AKM の MIC 100 mcg/ml 以上の 1 株がファージ型 52A/52/79/53/47/80, KM とともに FM にもたかい耐性をしめたことはきわめて興味あるところで、必ずしも FM と AKM, KM との交叉耐性がすべて認められるかは疑問であるが、今後問題をおこすかと思われる。

緑膿菌に対しては KM に比してやや抗菌力はまさるが、今日の緑膿菌感染症には KM 同様期待できないと考える。

VI. 結 語

AKM の試験管内抗菌力、血中濃度および臨床成績に

ついでにのべた。

i) 試験管内抗菌力

病巣分離ブ菌 66 株に対しては KM 高度耐性菌には同様なかなりの耐性をしめたが、KM 耐性菌、感受性菌両者において KM よりも 2~8 倍強い抗菌力をしめた。とくにフージ型 80/81 ブ菌にも強い抗菌力をしめたことをのべたが、いつぼう FM 耐性菌 1 株は AKM, KM にも同様耐性をしめた。

緑膿菌 5 株では KM に比してやや抗菌力はまさるが、いずれも MIC 50 mcg/ml 以上であつた。病原大腸菌 3 株は 1 株のみかなりの感受性をしめた。

ii) 血中濃度

200 mg 投与時には 30 分~1 時間後最高値 (10 mcg/

ml 以上) をしめし 4 時間後までは 1.56 mcg/ml 以上の値であつた。400 mg 投与では最高値は 200 mg 投与時と差異はないが、6 時間後まで 1.56 mcg/ml 以上の値をしめし、12 時間後にも明らかに阻止円は認められた。

iii) 膿皮症患者 18 例に本剤 400~200 mg 1 日 1 回の投与を行ない、有効 14 例、やや効 2 例、無効 1 例、判定保留 1 例の成績をおさめた。400 mg 投与で効果はいつそう著明であつた。

iv) 短期間の投与にもよるが 18 例全例になんらの副作用も認めなかつた。

(恩師 樋口教授の御指導に深謝する。)

AMINODEOXYKANAMYCIN IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS DISEASES

MASAYASU GOTO & RYOICHI KURITA

Department of Dermatology, Kyushu University School of Medicine

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies of aminodeoxykanamycin (AKM).

1) Though there was virtually cross-resistance between AKM and kanamycin (KM), AKM demonstrated *in vitro* antibacterial activity approximately 2~8 times that of KM particularly against staphylococci in which 80/81 strains were included. But a fradiomycin resistant strain was also resistant to KM and AKM.

2) A study was made of serum levels of AKM. The effective concentration suspected from antibacterial activity in serum was kept for 4 hours after administration of 200 mg and for 6 hours after administration of 400 mg of AKM.

3) AKM was clinically applied to 18 cases of skin infectious diseases in dosis of 200 mg or 400 mg per day. Effective therapeutic results were obtained in 14 cases. It was emphasized that 2 cases of carbuncle showed remarkable improvement after at least 8 days with daily administration of 400 mg.

4) No noticeable side effects were observed.