

## Aminodeoxykanamycin に関する臨床的ならびに実験的研究

岩沢 武彦・木戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

## I. 緒 言

最近の感染病巣からの分離菌は、ペニシリンを始めとする多数の抗生物質の局所的、全身的投与の結果、高度耐性ブドウ球菌の増多や緑膿菌、変形菌、真菌などの出現によるいわゆる菌交代現象を招き、病原菌の変動が感染症の病像の複雑化をきたす1大要因ともなっている。

近年感染症に対する化学療法剤の研究開発は、これら耐性ブドウ球菌や一連のグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌作用を発揮し、速かに有効血中濃度を維持し、局所炎症組織への移行濃度が高く、しかも副作用の少ないまったく新しいか、あるいは既知抗生物質からの誘導合成剤の開発に主力が注がれているのが現況であろう。

Aminodeoxykanamycin (AKM) は明治製薬薬品部開発研究陣により放線菌の1種である *Streptomyces kanamyceticus* の1新変異種の培養液液中から抽出精製された 2'-amino-2'-deoxy-kanamycin であり、グラム陽性菌、陰性菌に対して強力な殺菌作用を有する広範囲スペクトラムの新抗生物質として、感染症治療上注目を浴びるにいたつた。

AKM の化学構造式は、図1に掲示したとおりであり、その分子式は  $C_{18}H_{37}N_5O_{10} \cdot nH_2SO_4$  (ただし  $n = 1.5 \sim 2.0$ ) で示される。

AKM の理化学的性状は、白色無臭の無結晶性粉末であり、その粉末または水溶液の安定性はきわめて高い。AKM は、水、酢酸にきわめて易溶、メタノール、エタノール、アセトン、ベンゼンなどには難溶、エーテル、クロロホルムなどの有機溶媒には不溶である。

AKM の注射製剤は、1 Vial 中に硫酸 2'-amino-2'-deoxy-kanamycin 200 mg (力価) を含有する。

著者らは、今回新抗生物質 Aminodeoxykanamycin について抗菌力、吸収、排泄ならびに組織内移行などの基礎的検討を行なつたとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における代表的感染症に対して使用した結果、きわめてすぐれた臨床効果をえたので、その成績の概要を報告する。

## II. 基礎的検討

新抗生物質 AKM について抗菌力、血中濃度、尿中排泄ならびに組織内移行濃度などをつぎのような要領で

検討を行ない、一定の成績をえた。

1) 抗菌力試験：AKM の試験管内抗菌力は、各研究施設から分与をうけた 15 種標準菌株と化膿性中耳炎耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株および病巣分離の溶血性レンサ球菌 13 株、緑膿菌 43 株、変形菌 10 株、大腸菌 7 株、アエロバクター 1 株および肺炎桿菌 2 株について、日本化学療法学会 MIC 小委員会指定基準にしたがい寒天平板希釈法により抗菌力の測定を行なつた。すなわち、各分離菌について AKM と KM, SM, FRM, AMD, GM などの Glucoside 系抗生物質およびその他 PC-G を始めとする 11 種抗生物質と比較して最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。各抗生物質の希釈濃度は、最高濃度を 100 mcg/ml として、以下 2 倍階段希釈系列を作製し、0.19 mcg/ml を最低希釈

図1 Aminodeoxykanamycin 化学構造式  
(2'-amino-2'-deoxy-kanamycin)

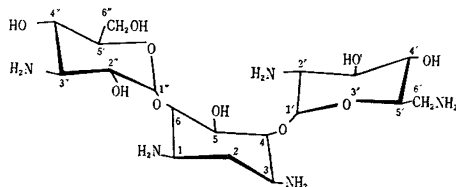


表1 Aminodeoxykanamycin の抗菌スペクトラム

Organisms	M.I.C. (mcg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.78
// TERASHIMA	0.78
// NEWMAN	0.78
// SMITH	0.78
<i>Streptococcus hemolyticus</i> Type 11	1.56
// 12	6.25
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	3.13
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	1.56
<i>Aerobacter aerogenes</i>	6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW-8	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	6.25
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-1049	100
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	12.5

濃度とした。接種菌は、Trypto-soy broth で 18 時間培養後の菌液 10<sup>8</sup>/ml を Heart infusion agar に画線塗抹を行ない、24 時間孵卵器内培養後、その肉眼的観察により菌集落の有無で MIC を求めた。

AKM の各標準菌株に対する抗菌スペクトラムは、表 1 に掲示したとおり、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を示し、またグラム陰性桿菌も比較的低濃度で菌発育が阻止されており、いわゆる Broad spectrum antibiotic である。

化膿性中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対して AKM の抗菌力試験成績は、表 2 に掲示したとおり、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$  mcg/ml にわたり広く分布し、とくに 3.13 mcg/ml に MIC の peak がみられ、KM に準じ耐性限界値を 12.5 mcg/ml とした場合、45 株 75% が AKM 感受性域値内にあり、FRM, AMD, GM などより感受性がやや劣っていたが、KM, SM などより明らかに数段階 MIC が低く感受性が高かった。また AKM とその他の 11 種抗生物質との抗菌力の比較では、表 3 に掲示したとおり、ブドウ球菌に対しては NB, CER を除き AKM がはるかに抗菌力がすぐれていた。

KM 耐性株 (全国耐性ブドウ球菌研究班協定基準値 12.5 mcg/ml) と AKM 感受性株とは、表 4 に掲示したとおり、100 mcg/ml 以上の MIC を示すものに交叉耐性もみられたが、KM 耐性株で AKM により低濃度で菌発育が阻止される菌株も比較的多く認められた。

AKM と他 Glucoside 系 5 剤との感受性相関は、図 2~6 に掲示したとおり、ブドウ球菌 60 株において、GM 以外の 4 剤は 100 mcg/ml の高濃度の部分で多少 Cross する傾向がみられた。

また他の病巣分離菌に対する AKM の抗菌力は、表 5 に掲示したとおり、溶血性レンサ球菌 13 株が 0.39 ~ 12.5 mcg/ml に MIC の分布がみられ、緑膿菌 43 株

表 2 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対する AKM と Glucoside 系抗生物質との抗菌力の比較 (Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	$\geq 100$	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	$\leq 0.19$
AKM	13	1	1	1	1	17	12	5	5	4
KM	22		2	1	9	12	11	3		
SM	33		2	1	3	15	2	3		1
FRM	7	2	17				6	15	2	11
AMD	6	2	1	1	2	19	7	2	7	13
GM	1		1	3	1	5	1	10	11	27

表 3 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対する AKM と他抗生物質との抗菌力の比較 (Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	$\geq 100$	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	$\leq 0.19$
AKM	13	1	1	1	1	17	12	5	5	4
PC-G	14	7	6	2	10	4	4	3	6	4
AB-PC	3	5	8	5	8	11	6	5	5	4
EM	37	2		1				3		17
LM	26					11	22			1
OLM	29	3	2	2	2	3	7	10	2	
SPM	32	1	1	7	11	8				
LCM	24	1		2	4	1	11	13	2	2
TC	39		1	4	3	3	6	1	3	
CP	21	9	8	13	8	1				
NB	4	1	5	1	2	3	7	8	12	17
CER	4	1	2	1	8	2	5	5	5	27

表 4 KM 耐性株と AKM の感受性 (耳漏分離の Staph. aureus 60 株のうち) (mcg/ml)

No. of strains	KM	AKM	No. of strains	KM	AKM
1	>100	>100	28	>100	25
2	>100	0.78	29	12.5	1.56
3	>100	1.56	30	25	50
4	>100	6.25	33	25	12.5
5	>100	1.56	36	>100	>100
18	12.5	3.13	37	>100	>100
20	>100	3.13	39	>100	>100
22	>100	100	43	>100	>100
23	>100	>100	44	>100	>100
25	>100	3.13	46	>100	>100
26	>100	>100	47	>100	<0.19
27	>100	3.13	54	>100	3.13

は 12.5 mcg/ml (4 株)、25 mcg/ml (2 株) の MIC を示した菌株もあつたが、他の 37 株および変形菌 10 株はいずれも 100 mcg/ml で菌の発育を阻止しえなかつた。また大腸菌 7 株、アエロバクター 1 株、肺炎桿菌 2 株はほとんどが 6.25 mcg/ml で発育が阻止された。

AKM の水溶液の安定性は、臨床的に局所的に供する本剤の AKM 10 mg/ml 水溶液を調整し、5℃ (氷庫) および 37℃ (孵卵器) 保存で、Staph. aureus FDA 209P 株を供試菌株として、1 週間ごとに MIC を測定し、4 週間までの抗菌力の変動を調査した。その結果、図 7 に掲示

図2 Cross resistance *Staph. aureus* 60 strains (Aminodeoxykanamycin-Kanamycin)

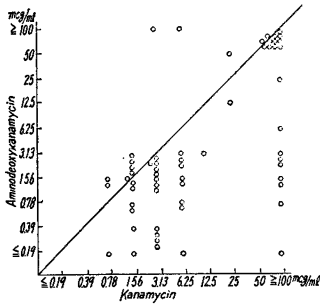


図3 Cross resistance *Staph. aureus* 60 strains (Aminodeoxykanamycin-Streptomycin)

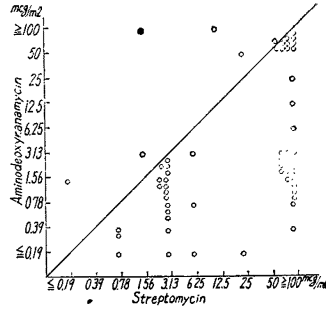


図4 Cross resistance *Staph. aureus* 60 strains (Aminodeoxykanamycin-Fradiomycin)

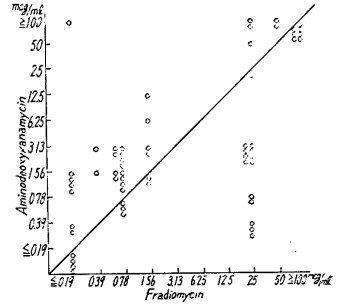


図5 Cross resistance *Staph. aureus* 60 strains (Aminodeoxykanamycin-Aminosidine)

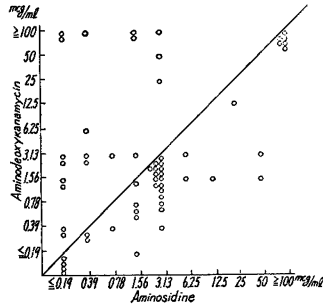


図6 Cross resistance *Staph. aureus* 60 strains (Aminodeoxykanamycin-Gentamicin)

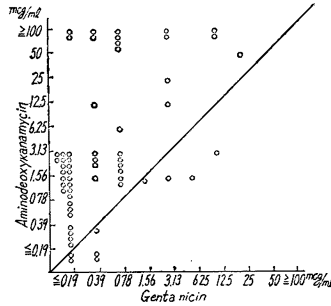


図7 AKM 10 mg/ml 水溶液の安定性 供試菌株: *Staph. aureus* 209P

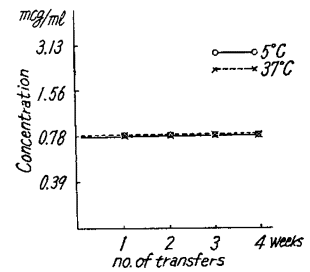


表5 病巣分離の各種細菌に対する AKM の抗菌力 (Agar plate dilution method)

Organisms	No. of strains	$\ge 100$	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	$\le 0.19$ mcg/ml
<i>Strept. hemolyticus</i>	13				2	2	3		5	1	
<i>Pseud. aeruginosa</i>	43	37		2	4						
<i>Proteus vulgaris</i>	10	10									
<i>E. coli</i>	7	1				1		4	1		
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1					1					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2					2					

したとおり、5°C および 37°C 保存4週間以内ではまったく抗菌力に低下なく AKM 10 mg/ml 水溶液はきわめて安定であった。

2) 血中濃度: 健康成人 (肝・腎機能正常) および口蓋扁桃肥大症、慢性副鼻腔炎手術例 (組織内濃度測定と平行) について、AKM 200 mg, 400 mg 筋注後 30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間ごとに肘静脈から採血を行ない血中濃度の時間的消長を AKM 感受性株 (0.39 mcg/ml) *Staph. aureus* No. 15 を検定菌として1次元拡散法による鳥居・川上氏重層法で Bioassay によ

り測定した。

AKM 400 mg 1回筋注後の健康成人3例の平均値は、表6および図8に掲示したとおり、AKM 筋注30分後にすでに 21.7 mcg/ml と高い有効濃度がえられ、1時間後に 32.3 mcg/ml と peak に達し、2時間後に、15.2 mcg/ml、さらに4時間後 7.6 mcg/ml と漸減する傾向がみられ、6時間後に 1.15 mcg/ml、8時間後には 0.28 mcg/ml と血中に痕跡程度認められた。

さらに慢性副鼻腔炎3例の血中濃度は、表7および図9に掲示したとおり、AKM 400 mg 筋注30分後に

表6 AKMの血中濃度(400 mg, i.m.)  
(健常成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)						
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.	
1	T.N.	26	M.	62 kg	20	27	8.2	7.4	2.0	0.55	
2	H.O.	52	F.	59	25	45	22	12.5	0.57	0.17	
3	U.M.	19	F.	56	20	25	15.5	2.8	0.88	0.11	
Average					21.7	32.3	15.2	7.6	1.15	0.28	

図8 AKMの血中濃度(400 mg, i.m.)

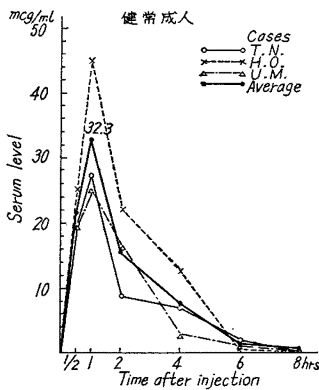


表7 AKMの血中濃度(400 mg, i.m.)  
(慢性副鼻膜炎)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)						
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.	
1	M.N.	23	F.	51 kg	33	40	30	2.0	0.74	0.14	
2	Y.Y.	24	F.	49	18	16.5	13.5	5.0	0.38	0.17	
3	Y.S.	14	M.	41.3	10.5	13	6.2	2.9	0.76	0.27	
Average					20.5	23.2	16.6	3.3	0.63	0.19	

図9 AKMの血中濃度(400 mg, i.m.)

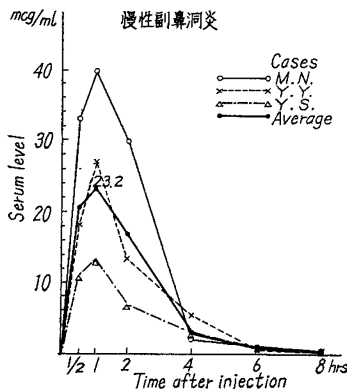


図10 AKMの血中濃度(400 mg, i.m.)

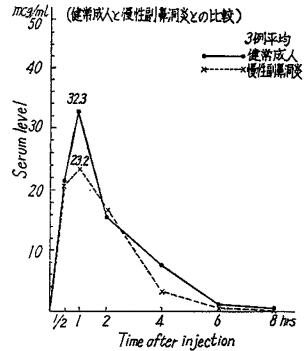


表8 AKMの尿中排泄(200 mg, i.m.)  
(健常成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Urinary excretion (mcg/ml)				Recovery (%)
					0~2 hrs.	2~4 hrs.	4~6 hrs.	6~8 hrs.	
1	C.K.	19	F.	60 kg	88	135	48	45	12.1
2	S.O.	22	M.	52.9	290	150	120	350	33.2
3	M.M.	35	F.	57	110	230	50	38	38.7

20.5 mcg/ml と急上昇がみられ、1時間後に 23.2 mcg/ml と peak に達し、さらに2時間後に 16.6 mcg/ml となり、4時間後に 3.3 mcg/ml と漸減し始め、6時間後に 0.63 mcg/ml と著しく減少し、8時間後に 0.19 mcg/ml と血中にわずかに残存していた。

また健常成人と慢性副鼻膜炎との血中濃度の比較では、図10に掲示したとおり、AKM 400 mg 筋注では、いずれも筋注1時間後に peak がみられ、慢性副鼻膜炎がやや低かつたが、ほぼ同様な時間的消長傾向が認められた。

3) 尿中排泄：健常成人3例の尿中排泄は、AKM 400 mg 1回筋注後2時間ごと8時間までの自然排尿を蓄尿させ、その10倍希釈液を重層法により尿中排泄濃度を測定した。表8に掲示したとおり、8時間までの尿中総回収率は28%であった。

4) 組織内移行濃度：AKM 400 mg 筋注2時間後に手術時摘出した口蓋扁桃、上顎洞粘膜および200 mg 筋注後に切除したアデノイドの各1gずつについて、Emulsion したものを燐酸 Buffer (pH 7.0) で5倍希釈を行ない、24時間水庫保存後、その遠沈上清を重層法により組織内濃度を測定し血清濃度と対比した。その結果、表9に掲示したとおり、口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織には各1例わずかな移行を認めたにすぎず他はほとんど測定しえなかつた。またアデノイドの場合もまったく組織内移行が見いだされなかつた。

表9 AKM 筋注時の血清と組織内濃度との相関

No.	Case	Age	Sex	Body weight	検査材料	KDM 投与量 (mg)	血清濃度 (mcg/ml)	組織内濃度 (mcg/g)
1	T.T.	17	M.	52 kg	口蓋扁桃	400	15.5	0.55
2	A.S.	38	M.	58	〃	〃	9.0	0
3	H.A.	24	M.	56	〃	〃	6.4	0
4	N.T.	23	F.	50	〃	〃	8.2	0
5	T.N.	33	M.	51.4	〃	〃	6.0	0
1	M.N.	5	F.	18	アデノイド	200	4.2	0
2	T.T.	7	M.	20	〃	〃	3.9	0
1	M.U.	20	F.	50	上顎洞粘膜	400	15.5	0.5
2	Y.Y.	24	F.	49	〃	〃	13.5	0
3	Y.S.	14	M.	41.3	〃	〃	8.2	0

## III. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症に対して AKM の筋注および局所的应用を行なった結果、つぎのような成績をえた。

1) 使用対象: AKM の使用対象は、表 10 に掲示したとおり、急性化膿性中耳炎 6 例、慢性化膿性中耳炎 9 例、耳・鼻瘻 11 例、急性腺窩性扁桃炎 8 例および扁桃周囲膿瘍 1 例、総計 35 例 (男子 23 例、女子 12 例) とした。なお慢性化膿性中耳炎 (局所的应用) は、耳鏡所見、X線所見から保存的療法の対象のみを選択使用を行なった。

2) 使用方法: AKM 筋注は、成人の場合 1 日 1~3 回 400~3,000 mg を使用し、小児では 1 日 5 mg/kg の割合で筋注した。また化膿性中耳炎の点耳浴用として AKM 10 mg/ml 水溶液を調整し、この 0.5 ml を 1 日 1 回点耳を行ない、約 10 分間耳浴させ、急性中耳炎には筋注もあわせ使用した。

なお AKM の治療効果を検討する関係上、他剤との併用は一切行なわなかつた。

3) 治療効果の判定基準: AKM 使用による治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定を行なった。すなわち急性感染症の場合は、AKM 使用 5 日以内に全身状態回復し、菌消失、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などの病変が、治癒したものを著効(卍)とした。同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効(+), AKM 使用 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効(+)と判定した。また治療開始後治癒傾向のまったく認められなかつたものを無効(-)とした。

さらに慢性化膿性中耳炎の場合は、とくに AKM 局

表10 AKM の使用対象

臨床診断	性別		計
	男	女	
急性化膿性中耳炎	6		6
慢性化膿性中耳炎	6	3	9
耳・鼻瘻	6	5	11
急性腺窩性扁桃炎	4	4	8
扁桃周囲膿瘍	1		1
計	23	12	35例

所的使用後 10 日以内に耳漏消失、菌培養陰性、鼓室粘膜腫脹、肉芽組織消退改善のみられたものを著効(卍)とした。同様状態が 3 週間以内に消失改善したものを有効(+)と判定した。AKM 使用後 3 週間以上病状改善に日数を要したものをやや有効(+)とし、治療開始後治癒傾向のまったく認められなかつたものを無効(-)と区分判定した。

なお AKM 投与対象例の病巣からの分離菌については、AKM の MIC および KM 3 濃度感受性 (栄研) Disk test を行ない治療の参考資料とした。

4) 治療成績: AKM 筋注および耳浴療法の治療成績は、前述の方法で各疾患の臨床効果を検討した結果について以下詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎: 表 11 に掲示したとおり、本症 6 例に対して AKM 200~600 mg, 3~6 日間筋注と同時に AKM 10 mg/ml 水溶液 0.5 ml 点耳浴を行なった結果、耳痛、耳漏、菌培養陰性、鼓膜膨隆などが 3 日で軽快消失し、鼓膜発赤、穿孔などは 6 日で消退治癒した。耳漏中から黄色ブドウ球菌 4 株、腸内球菌 1 株、菌培養陰性 1 例であり、黄色ブドウ球菌の MIC は 0.39~1.56 mcg/ml であつた。本症の治療効果は、著効 4 例、有効 2 例の結果をえた。

ii) 慢性化膿性中耳炎: 表 11 に掲示したとおり、本疾患 9 例に対して、外耳道および鼓室内を充分清拭後に AKM 10 mg/ml 水溶液を点耳後約 10 分間耳浴を 15~25 日間行なった結果、有効例では耳漏消失乾燥、菌培養陰性などに 7 日を要し、鼓室粘膜の浮腫、腫脹、肉芽組織などが 16 日間で消退改善させた。耳漏中から黄色ブドウ球菌 6 株、黄色ブドウ球菌+緑膿菌 1 例、黄色ブドウ球菌+變形菌 1 例、腸内球菌 1 株を分離同定した。黄色ブドウ球菌の MIC は、 $\leq 0.19 \sim 3.13$  mcg/ml であつた。本症の治療効果は、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 3 例となつた。

iii) 耳・鼻瘻: 表 12 に掲示したとおり、本疾患 11 例に対して、AKM 600~800 mg 2~9 日間筋注を行なった結果、疼痛、菌培養陰性 1 例みられた。KM Disk

表11 AKM の治療成績 (その1)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	MIC mcg/ml	投与方法			主症 消失 (日)	治癒 日数	副作 用	治療 効果	
							投与法	1日量 (g)	期間 (日)					総量 (g)
1	T.Y.	5	M.	急性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	0.39	耳浴		4		2	4	-	卅
2	Y.T.	6	M.	"	"	0.78	筋注 耳浴	0.2	4 5	0.8	2	5	-	卅
3	S.A.	6	M.	"	"		"	0.2	3	0.6	3	5	-	卅
4	G.S.	14	M.	"	"	1.56	"	0.6	5	3.0	3	5	-	卅
5	A.T.	40	M.	"	<i>Enterococcus</i>		"	0.4	6	2.4	5	8	-	卅
6	M.S.	5	M.	"	no growth		"	0.2	3	0.6	3	6	-	卅
7	T.O.	21	M.	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i> <i>Proteus vulg.</i>	25	耳浴		25		?	?	-	-
8	M.S.	36	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	1.56 >100	"		23		?	?	-	-
9	H.T.	53	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	<0.19	"		15		5	12	-	卅
10	T.U.	41	M.	"	"	1.56	"		22		?	?	-	-
11	Y.H.	15	M.	"	"	0.78	"		20		8	16	-	卅
12	S.M.	32	M.	"	"	0.78	"		16		6	12	-	卅
13	K.S.	21	M.	"	"	3.13	"		16		6	14	-	卅
14	S.K.	42	F.	"	"	1.56	"		20		7	18	-	卅
15	F.Y.	37	M.	"	<i>Enterococcus</i>		"		22		9	21	-	卅

表12 AKM の治療成績 (その2)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	Disk test KM	投与方法			主症 消失 (日)	治癒 日数	副作 用	治療 効果	
							投与法	1日量 (g)	期間 (日)					総量 (g)
16	H.K.	11	M.	耳 瘻	<i>Staph. aureus</i>	卅	筋注	0.4	3	1.2	2	4	-	卅
17	H.I.	7	M.	"	"	卅	"	0.2	3	0.6	2	4	-	卅
18	E.Y.	13	F.	"	"	卅	"	0.4	3	1.2	4	7	-	卅
19	T.S.	38	F.	"	"	卅	"	0.4	9	3.6	?	?	-	(中止)
20	H.I.	10	M.	"	"	卅	"	0.2	7	1.4	7	10	-	卅
21	C.S.	5	M.	"	"	卅	"	0.2	2	0.4	2	4	-	卅
22	K.Y.	54	M.	鼻 瘻	"	卅	"	0.6	8	4.8	5	11	-	卅
23	T.H.	30	M.	"	"	卅	"	0.6	4	2.4	2	4	-	卅
24	I.S.	49	F.	"	"	卅	"	0.6	3	1.8	3	5	-	卅
25	M.F.	51	F.	"	"	卅	"	0.4×2	6	4.8	5	7	-	卅
26	A.O.	22	F.	"	no growth		"	0.6	4	2.4	4	6	-	卅
27	Y.M.	28	F.	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemo.</i>	+	"	0.6	3	1.8	2	4	-	卅
28	T.S.	17	M.	"	"	卅	"	0.6	4	2.4	3	5	-	卅
29	K.S.	35	F.	"	"	卅	"	0.6	3	1.8	3	5	-	卅
30	M.T.	37	M.	"	"	卅	"	0.4×2	5	4.0	4	6	-	卅
31	T.A.	21	M.	"	"	+	"	0.4×2	6	4.8	3	7	-	卅
32	S.F.	36	M.	"	"	+	"	0.4	3	1.2	2	5	-	卅
33	E.M.	27	F.	"	"	+	"	0.4	2	0.8	2	4	-	卅
34	N.T.	36	F.	"	"	+	"	0.4	5	2.0	3	6	-	卅
35	H.K.	35	M.	扁桃周囲膿瘍	"	+	"	1.0×3	8	24	4	9	-	卅

test ですべてきわめて感受性(卅)であつた。本症の治療

効果は、著効5例、有効4例、やや有効1例および無効

I例の結果をえた。

iv) 急性腺窩性扁桃炎：表 12 に揭示したとおり、本疾患 8 例に対して、AKM 400~800 mg, 2~8 日間筋注を行なつた結果、咽頭痛、嚥下痛、発熱、扁桃膿栓子などの主症状が 3 日で軽快消失し、扁桃の浮腫、発赤、腫脹などは 5 日で消退し治癒した。扁桃膿栓子から溶血性レンサ球菌 8 株を分離し、KM Disk test はきわめて感受性(卅) 3 株、かなり感受性(+) 1 株、やや感受性(+) 3 株であつた。本症の治療効果は、著効 5 例、有効 3 例となつた。

v) 扁桃周囲膿瘍：表 12 に揭示したとおり、膿瘍切開後 AKM 1 日 1,000 mg 3 回 8 日間筋注を行なつた結果、咽頭痛、嚥下痛、発熱、排膿などが 4 日で軽快消失し、菌培養陰性となり、切開創癒合、発赤、浮腫、発赤消退などに 9 日間を要し治癒し有効であつた。なお切開膿から溶血性レンサ球菌を検出し、KM Disk test (+) であつた。

5) 治療効果：以上の AKM 筋注ならびに局所的(耳浴)に 35 例に対して使用して臨床効果を検討した結果、疾患別治療効果は表 13 に揭示したとおり、著効 14 例、有効 15 例、やや有効 2 例および無効 4 例となり、その治効率は著効、有効例を合算すると 29 例 83% の好結果をおさめえた。

AKM の病巣分離菌別治療効果は、表 14 に揭示したとおり、黄色ブドウ球菌 20 株のうち著効 9 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 2 例、溶血性レンサ球菌 9 株のうち著効 5 例、有効 4 例、黄色ブドウ球菌+変形菌および黄色ブドウ球菌+緑膿菌の混合感染各 1 例は無効、腸内球菌 2 株のうち有効 1 例、やや有効 1 例、また AKM 使用の各疾患の治療効果と試験管内抗菌力との関係は、慢性化膿性中耳炎以外はほぼ一致した平行関係がみられた。

6) 副作用：AKM 筋注ならびに局所的応用(耳浴)に際し、とくに臨床的に難聴、耳鳴などの副作用と考えられる症状の発現は認められなかつた。

表13 AKM の疾患別治療効果

臨床診断	著効	有効	やや有効	無効	計
急性化膿性中耳炎	4	2			6
慢性化膿性中耳炎		5	1	3	9
鼻・耳・腫	5	4	1	1	11
急性腺窩性扁桃炎	5	3			8
扁桃周囲膿瘍		1			1
計	14	15	2	4	35例

治効率 29 例 83%

表14 AKM の分離菌別治療効果

分離菌	著効	有効	やや有効	無効	計
<i>Staph. aureus</i>	9	8	1	2	20
<i>Strept. hemolyticus</i>	5	4			9
<i>Staph. aureus</i>				1	1
<i>Proteus vulgaris</i>					
<i>Staph. aureus</i>				1	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>					
<i>Enterococcus</i>		1	1		2
no growth		2			2
計	14	15	2	4	35例

図11 急性化膿性中耳炎

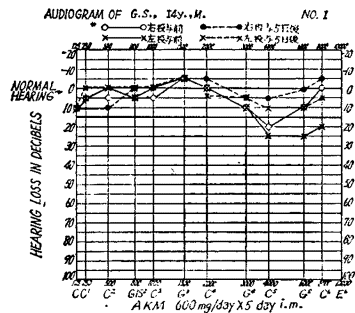
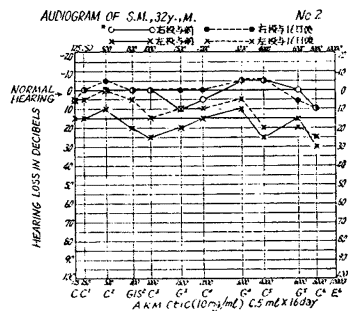


図12 慢性化膿性中耳炎



なお図 11, 12 に揭示したとおり、AKM 筋注例で聴力検査を行なつた 8 例のうち AKM 1 日 600 mg, 5 日間筋注例および AKM 10 mg/ml 水溶液 1 日 1 回 0.5 ml 点耳浴後 16 日間継続例では、AKM 使用前後の比較で、気導、骨導値の低下変動は認められず聴力には影響をおよぼさなかつた。

また図 13, 14 に揭示したとおり、AKM 1 日 800~3,000 mg, 5~8 日間筋注例の肝機能(Z.T.T., T.T.T., G.O.T., G.P.T.)ならびに血清電解質(Na, CA, Cl, K)検査所見では、いずれも AKM 筋注前後の比較において、正常値以内の変動を示し、なんら悪影響は認められなかつた。

図13 AKM の肝機能におよぼす影響

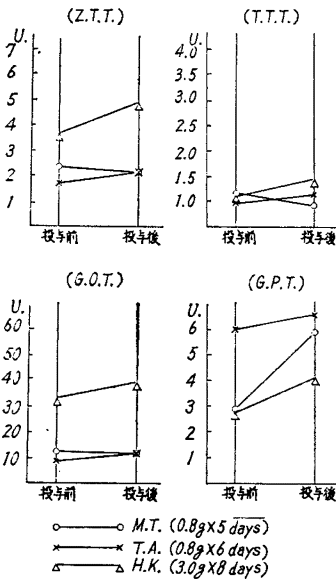
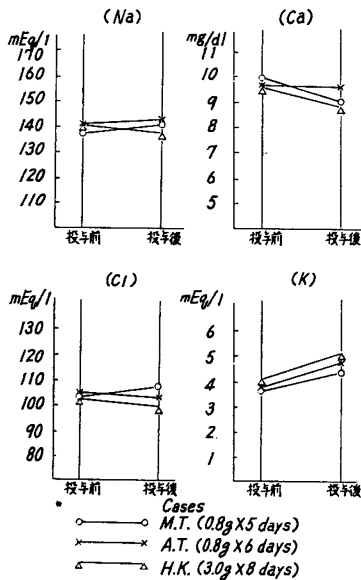


図14 AKM の血清電解質におよぼす影響



V. 総括ならびに考按

耳鼻咽喉科領域における感染症は、耐性ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌あるいは真菌などの病原菌の感染に加えて、骨、軟骨に囤積された狭小な洞腔粘膜などの解剖学的問題、汚染されやすい開放創あるいはアレルギーなどの複雑な因子が関与して、とかく難治感染症となり易く、単に化学療法剤の投与のみによつて処理しえぬ問題が多い。

わが科領域における適合抗生物質は、既述したとおり、とくに耐性ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌群に強力な抗菌力を有し、有効血中濃度を維持しえるとともに、組織への移行が良好で、毒性が少なく安定であり、全身のおよび局所的にも充分使用にたえることがもつとも条件に適した抗生物質といえる。

AKM は、本邦でまったく新規に開発された抗生物質であり、今後感染症に対する強力な治療武器として前述の諸条件をかなりな程度満たしてくれているように思われる。

AKM の抗菌スペクトラムは、各標準菌株で測定した成績によれば黄色ブドウ球菌を始めとするグラム陽性球菌に対して強力な抗菌力を有するが、緑膿菌には抗菌力を示さない。しかし大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌に対しても比較的低濃度で発育阻止が可能であることから広範囲抗菌スペクトラムの抗生物質のうちにいられる。

AKM の各病巣菌株に対する抗菌力試験成績は、化膿性中耳炎耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌は  $\leq 0.19 \sim \geq 100$  mcg/ml の広範囲に散逸した分布がみられ、KM より数段階低く、とくに 3.13 mcg/ml に MIC の集中がみられた。AKM の感受特性は、KM のブドウ球菌耐性限界値 12.5 mcg/ml に準じた場合、75% が低濃度の感受性域値内にあり、AKM と KM とは多少高濃度の部分で Cross するが、KM 耐性株のうちに AKM 感受性株が多く、かつ PC-G を始めとする他の既知抗生物質よりもかなり強い抗菌力を有していたことは注目に値する。

とくに AKM は、耳鼻咽喉科領域、とりわけ化膿性中耳炎に多く検出される多剤耐性ブドウ球菌用の第 1 次選択抗生物質としての有用価値があるといつてもよい。

また他の病巣分離菌に対する AKM の抗菌力は、溶血性レンサ球菌 (13 株) は比較的 MIC が低く、感受性は良好であり、緑膿菌 (43 株)、変形菌 (10 株) にはほとんど抗菌力は期待しえないといつてもよい。しかし大腸菌、アエロバクター、肺炎桿菌などの多くは 6.25 mcg/ml の MIC を示しており、かなり感受性が高く、かかる病原菌を分離した感染症に対しても有効である。

また AKM 10 mg/ml 水溶液の安定性に関しては、5℃、37℃、25 日間保存では抗菌力の低下はまったくみられず非常に安定性が高く、しかも抗菌力が強いことから本剤の局所的応用も試みられてよからう。

AKM の血中濃度は、健康成人 AKM 400 mg 筋注 30 分後すでに 21.7 mcg/ml と急上昇し、きわめて高い有効血中濃度がえられ、1 時間後には 32.3 mcg/ml と最高濃度に達しており、2 時間後に 15.2 mcg/ml と漸減



下向の傾向がみられ、6時間には急激に減少し、8時間後には血中に痕跡的に認める程度であった。臨床的に AKM 投与は、以上の血中濃度測定成績から AKM 1 回量 200~400 mg、1 日 2~3 回の筋注が適当と思われる。

また慢性副鼻腔炎の血中濃度は、AKM 400 mg 筋注 1 時間後に 23.2 mcg/ml と peak がみられたが、健常成人の場合に対比して、多少低目であったが著差がなく、以降ほぼ同様な時間的消長傾向が認められたが、急性感染症例における血中濃度の測定成績との比較もとうぜん必要であろう。

AKM の尿中排泄は、健常成人 400 mg 筋注の場合、8 時間までの尿中総回収率が 28% 程度であり、他は胆汁中などに排泄されるものと思われる。

手術例の組織内移行濃度は、AKM 400 mg 筋注 2 時間後に摘出した口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織の各 1 例にわずかに 0.5 mcg/g の移行をみとすにすぎず、他のほとんどが測定不能であった。AKM の各臓器組織内濃度は、動物実験で肺および腎にのみ集中し、他臓器においてはほとんど検出されぬ場合が多いようである。

AKM の臨床使用成績は、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 35 例に対して、筋注および局所的(耳浴)に使用したが、一般に重篤な難治感染症を治療対象に選択しなかつたためか、AKM の治療効果は著効 14 例、有効 15 例、やや有効 2 例および無効 4 例となり、著効、有効例を合算すると 83% (29 例) の良好な成績がえられ、病巣分離菌の MIC 値とはほぼ一致した治療効果が認められた。ただ慢性化膿性中耳炎の不一致例の場合は、AKM による感染菌の抑制以外の病因的な問題も関与しているように推察される。

かかる抗生物質の注射製剤は、外来患者の使用時に 1 日 1 回のみ使用しえぬ不都合があるが、今回の化膿性中耳炎の場合のように、筋注と同時に点耳耳浴 (10 mg/ml) による局所的併用で治療効果を補強させることが可能である。

AKM 10 mg/ml 水溶液は、病巣分離菌が AKM 感受性株である場合、前述したとおり抗菌力が強く、しかも安定性の高い本水溶液を点耳耳浴にはもちろんのこと、感染創腔への注入あるいは罹患部位に対する噴霧、ネブライザー、吸入、洗滌、湿布などの局所的応用も充分可能であり、ひいては適用疾患も拡大されるものと考えられる。

さらに AKM は、他剤 (たとえば一連の消炎酵素剤、ステロイド剤など) との併用により、その殺菌効果と相まつてなお一層たかい治療効果が期待しえよう。

AKM の副作用に関しては、今回臨床的に筋注および

局所的使用例では、とくに副作用と考えられる症状の発現は経験しなかつた。

なおモルモットによる動物実験 (AKM 40 mg/kg, 80 mg/kg, 28 日間筋注) で、聴器毒性は認められないという成績にも接するが、今回 1 日 AKM 600 mg 5 日筋注例と AKM 10 mg/ml 水溶液 1 日 1 回 0.5 ml 耳浴 16 日間継続、総計 8 例の聴力検査成績ではとくに病的変動はみられていない。また AKM 1 日 600~3,000 mg 5 日間筋注前後の肝機能および血清電解質検査所見には影響は認められなかつた。

しかし AKM は、他 Glucoside 系抗生物質投与時と同様、すでに臨床的に難聴、耳鳴、めまい、痺れ感、頭痛などの神経障害、腎障害ならびに発疹、発熱などのアレルギー性副症状の発生が報告されている関係上、本剤を大量、長期間使用する場合、とくに腎機能低下をとともなう際には副作用発現を考慮して慎重な態度で使用する事がのぞましい。

以上の成績から、AKM は、その基礎的検討成績から耳鼻咽喉科領域感染症に対して、筋注および局所的応用によりたかい治療効果が期待しえる本邦で開発された新しい広域抗菌スペクトラムの抗生物質といえよう。

#### IV 結 論

新抗生物質 Aminodeoxykanamycin に関して、基礎的ならびに臨床的検討を行なつた結果、つぎのような結論をえた。

1) 抗菌力: AKM の抗菌力は、グラム陽性、陰性菌に強力に作用する広域抗菌スペクトラムの抗生物質であり、耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対して、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$  mcg/ml に広く散逸し、とくに 3.13 mcg/ml に MIC の集中がみられた。緑膿菌、変形菌には抗菌力は期待しえないが、溶血性レンサ球菌、大腸菌、肺炎桿菌にも抗菌力を有する。AKM 10 mg/ml 水溶液は、5℃、37℃、25 日間保存で抗菌力の低下がなく安定であつた。

2) 血中濃度: 健常成人 AKM 400 mg 筋注例では、30 分後に 21.7 mcg/ml と上昇し、1 時間後に 32.3 mcg/ml と peak に達し、以降漸減し始め、8 時間後に 0.28 mcg/ml と痕跡的に認められた。また慢性副鼻腔炎の場合も 1 時間後に peak (23.2 mcg/ml) がみられたが、ほぼ同様な時間的消退傾向を示した。

3) 尿中排泄: 健常成人 AKM 400 mg 筋注後の尿中排泄は、筋注 8 時間までの尿中総回収率は 28% であつた。

4) 組織内移行濃度: AKM 400 mg 筋注 2 時間後に摘出した口蓋扁桃、上顎洞粘膜にわずかな移行が認めら

れたが、咽頭扁桃には検出しえなかつた。

5) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域の代表的感染症35例に対して、AKM 筋注および局所的（耳浴）に使用した結果、著効 14 例、有効 15 例、やや有効 2 例および無効 4 例となり、その治効率は著効、有効例を合算すると 29 例、83% の好成績をえた。病原分離菌の MIC 値と治療効果とはほぼ一致していた。

6) 副作用：AKM 筋注および局所的使用に際し、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかつた。また肝機能、血清電解質および聴力検査成績には悪影響を認め

なかつた。

なお、本稿の要旨は第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：慢性化膿性中耳炎に対する Kanamycin の局所的使用経験。医人 8, 6, 50~53, 1960
- 2) シンポジウム「2'-アミノ-2'-デオキシカナマイシン（カネンドマイシン）の基礎と臨床」第 15 回日本化学療法東日本支部総会，1968

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON AMINODEOXYKANAMYCIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMO KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

We have recently obtained the result described below through the clinical and experimental studies on aminodeoxykanamycin (AKM).

1) The minimum inhibitory concentration in AKM was measured by plate agar dilution method. AKM inhibited by  $\leq 0.19 \sim \geq 100$  mcg/ml (Peak in 3.13 mcg/ml) against coagulase-positive *Staphylococcus aureus* 60 strains. AKM showed higher sensitivity than other antibiotics.

2) The level of blood concentration of AKM was determined by the average of 3 cases for adult. The maximal level reached 32.3 mcg/ml in one hour after injection, as the result measured by single injection of 400 mg. And blood level still maintained 0.28 mcg/ml in 8 hours after injection.

3) The urinary excretion was determined by the average of 3 cases for adult. Urinary recovery showed 28 per cent in 8 hours after injection of 400 mg.

4) By injection or local application (10 mg/ml in solution) on 35 cases of infections in otorhinolaryngologic field, AKM produced a good result of 83 per cent (29 cases).

5) No significant side effects were observed in all cases. The comparative examinations of liver function and electrolyte, audiogram before and after injection showed no significant disturbances.