

Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究

山作房之輔・武田 元・庭山昌俊・川島士郎

和田十次・下条文武・木下康民

新潟大学医学部第2内科

関根 理・薄田芳丸

信楽園病院

Dideoxykanamycin B (DKB) は Aminodeoxykanamycin (AKM) の誘導体で、従来の Aminoglycoside 系抗生剤ととくに異なる点は緑膿菌に対して高い感受性を有し、Gentamicin (GM) に近い性質の新抗生剤である。私どもは基礎的検討として Carbenicillin (CBPC) による DKB の不活化、腎機能障害患者に対する吸収、排泄、動物実験による腎毒性試験を行ない、腎不全の腹膜炎患者に対する臨床的応用を試みた。

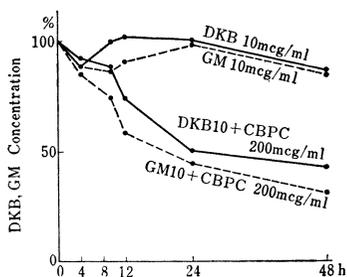
基礎的検討

1. CBPC による DKB, ならびに GM の不活化

方法：DKB, GM, CBPC を pH 7.8 の M/15 磷酸緩衝液に溶解し、DKB, GM の 10 mcg/ml 液、および最終濃度 DKB 10 mcg/ml, CBPC 200 mcg/ml の混合液、ならびに GM 10 mcg/ml, CBPC 200 mcg/ml の混合液を調製し、37°C に保温し、経時的に検体の一部をとり出して DKB, ならびに GM 濃度を測定した。抗生剤濃度測定は本学中検保存の臨床分離 *Klebsiella* の中から DKB の MIC が 0.8 mcg/ml, GM の MIC が 1.6 mcg/ml で、CBPC 濃度が 1,000 mcg/ml でも良好に発育する No. 214 株を選び、本菌を検定菌として普通寒天培地 (栄研, 培地 pH 7.8) 薄層 Cup 法により行なつた¹⁾。

成績：各溶液調製直後の DKB, ならびに GM の測定値を 100 とし、その後の経時的測定値の推移を百分率で示すと、Fig. 1 のように DKB ならびに GM の 10 mcg/ml 液は 37°C, 48 時間の間士約 10% の誤差範

Fig. 1. Interaction between DKB, GM and CBPC at 37°C



囲内で活性低下を認めなかつた。いつぼう、20 倍高濃度の CBPC と混合した際には DKB も GM もほぼ同様な活性低下を認め、12 時間後には 58~74% となり、24 時間後には 45~50% となつて半減した。

2. 腎機能障害患者における吸収・排泄

方法：腎機能正常な健康成人 2 名を対照として、クレアチニン・クリアランス (Ccr) 19~53 ml/min. の腎疾患患者 3 名と慢性血液透析をうけており、ほとんど無尿に近い腎不全患者 3 名の透析非実施日に DKB をそれぞれ 100 mg 1 回腎筋内に筋注射し、以後、経時的に血清中、ならびに尿中の DKB 濃度を測定した。濃度測定法は血清は磷酸緩衝液により pH を 7.8 とし、同じ処理をした 90% ヒト血清により標準液を作製し、尿は pH 7.8 の M/15 磷酸緩衝液で標準液を作り、同液で 10 倍に希釈し、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層 Cup 法によつた²⁾。

成績：DKB の血中濃度推移は Table 1, Fig. 2 に示した。腎機能正常例の 6 時間後の血中濃度は 1 mcg/ml 以下となり、平均血中濃度半減期 (T/2) は 1.18 時間であつたが、腎機能障害が増強するにつれて血中濃度が高く、かつ持続するようになり、腎機能障害の程度に応じて T/2 が延長し、Ccr 19 ml/min. 以下の 4 例では

Fig. 2. Serum concentrations of DKB after a single intramuscular injection of 100 mg

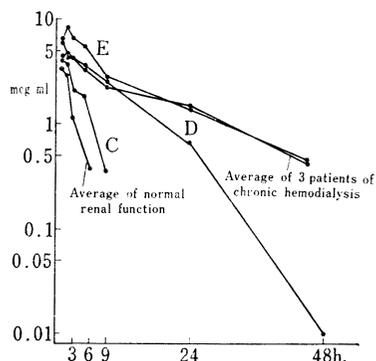
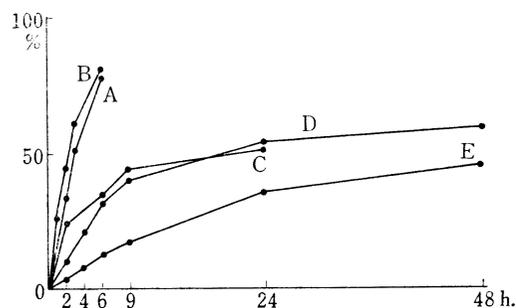


Table 1. Serum concentrations of DKB after a single intramuscular injection of 100 mg in the subjects with various renal function. (mcg/ml)

Normal										
	1°	2°	3°	6°				T/2(h)	Ccr (ml/min.)	BUN (mg/dl)
A	3.1	3.2	1.75	0.51				1.55		
B	3.6	2.6	0.51	0.25				0.81		
Average	3.35	2.9	1.13	0.38				1.18		
Impaired										
	1°	2°	3°	5°	9°	24°	48°			
C	4.0	3.7	2.0	1.8	0.35	1	1	2.29	53.34	24
D	6.5	4.3	4.2	3.6	2.5	0.66	0.01	4.87	43.09	37
E	5.9	8.4	6.6	5.5	2.7	1.4	0.45	11.50	19.28	44
Haemodialysis (on the day without dialysis)										
F	3.9	5.0	4.9	4.2	2.5	2.05	0.65	15.71		
G	4.7	5.2	5.0	3.2	2.45	1.8	0.3	11.61		
H	4.6	3.7	3.1	2.6	2.6	0.47	0.35	18.86		
Average	4.4	4.63	4.33	3.33	2.52	1.44	0.43	15.39		

Fig. 3. Urinary recovery rates of DKB after a single intramuscular injection of 100 mg



10 時間以上であつた。

尿中濃度、ならびに尿中回収率は Table 2, Fig. 3. に示したが、腎機能正常例の尿中濃度は 100 mcg/ml を超え、6 時間までの平均回収率は 79% であつたが、腎機能障害の増強につれて尿中濃度が低下し、Ccr 19 ml/min. の例では 48 時間までに 46% しか回収されなかつた。

3. 家兎を用いた腎毒性実験

方法：1 群 3 羽の家兎に DKB 単独筋注、または 0.4 % アルギン酸ソーダ液 (SA) 25 ml/kg 静注と併用で、連日 10 日間用い、腎毒性を検討した。尿蛋白、赤血球は毎日、BUN、血清クレアチニン値は 6 日目、11 日目に、DKB 血中濃度は 2, 6, 11 日目の前回注射 24 時間後に採血して測定した。DKB 濃度測定法はヒトの場

Table 2. Urinary concentrations of DKB after a single intramuscular injection of 100 mg in the subjects with various renal function (mcg/ml)

Normal						
	1°	2°	3°	6°		
A	170	220	225	160		
B	130	120	190	130		
Impaired						
	2°	4°	6°	9°	24°	48°
C	100		85	22	5	—
D	34	75	35	26	9.6	2.6
E	16	38	22	17	25	8

合と同様である。家兎は実験終了後に屠殺し、両腎を摘出、組織学的所見を検索した。

成績：DKB 単独 20 mg/kg, 10 日間筋注群では実験後半に尿蛋白が軽度に出現したが、血尿はほとんどなく、BUN は実験後半にやや上昇したが、血清クレアチニンは上昇せず、DKB 血中濃度は 2, 6 日目には全例測定不能、11 日目には 2 羽で 1 mcg/ml 以下の値が認められた (Fig. 4, 5)。

DKB 単独 50 mg/kg, 10 日間筋注群では実験後半に中等度の蛋白尿が認められたが、血尿は少なく、BUN は実験終了時に 2 羽で中等度から高度に上昇し、血清クレアチニン値は 1 羽に高度に上昇した。DKB 血中濃度

Fig. 4. Nephrotoxicity of DKB in rabbits

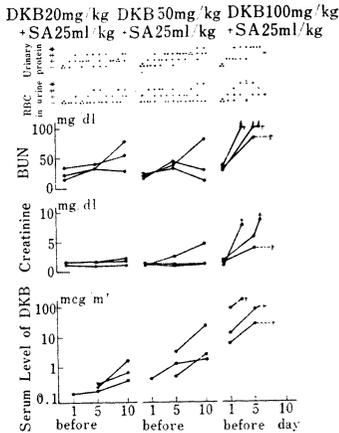
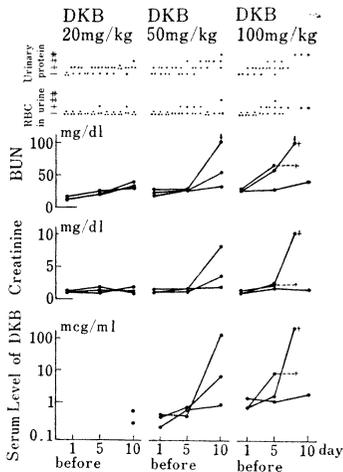


Fig. 5. Nephrotoxicity of DKB with combination of 0.4% solution of sodium alginate in rabbits



は2日目から全例に測定可能で、次第に蓄積し、実験終了時にはBUNの高度上昇した1羽では125 mcg/mlに達し、他の2例では6.4, 1.3 mcg/mlであった。

DKB単独100 mg/kg, 10日間連日筋注群では実験の早期から蛋白尿がみられて次第に高度となり、やや遅れて血尿も出現した。BUNは2羽で6日目から高度に上昇し、実験途中で死亡した。1羽は実験終了時に中等度に上昇した。血清クレアチニン値は6日目に全例軽度上昇した。DKB血中濃度は全例2日目から1 mcg/ml前後に認められ、生存した1羽では蓄積を認めなかったが、死亡した2羽では次第に蓄積し、高値を示すようになった。

DKB 20 mg/kg 筋注, SA 25 ml/kg 静注併用10日間使用群では同量のDKB単独群に比して尿所見がやや顕

著となり、BUNは2羽で高度上昇を認めたが、血清クレアチニン値は上昇せず、DKB血中濃度は6日目から全例測定可能となり、蓄積傾向が認められた。

DKB 50 mg/kg 筋注, SA 25 ml/kg 静注併用10日間使用群では同量のDKB単独群に比して尿所見が早期からやや顕著となつたが、BUN, 血清クレアチニン値、DKB血中濃度では併用の影響はほとんど認められなかった。

DKB 100 mg/kg 筋注, SA 25 ml/kg 静注併用10日間使用群では同量のDKB単独群に比してBUN, 血清クレアチニン値が早くから高度に上昇し、DKB血中濃度は2日目から高く、かつ蓄積も著明で、全例実験途中で死亡した。

腎組織像: DKB単独群では糸球体には著変を認めない。遠位尿細管上皮は限局性に細顆粒状崩壊に陥り、管腔がふさがれたところがあり、また、ところにより近位尿細管上皮の空胞形成も認められた。概して、投与量の多いほど、これらの変化は顕著であつた。

DKBとSAの併用群では糸球体には、ごく稀に渗出性病変がみられたほか、著変を認めなかった。尿細管は単独群の変化に加えて、尿細管腔にヘマトキシリンに淡染するPAS染色陽性の物質がところどころ充満し、また、主に遠位尿細管における管腔の拡張、上皮の萎縮や、泡沫性変性(Osmotic nephrosis 様の変化)が認められた。これらの変化はDKB投与量が多いほど著明であつた。

臨床的検討

腎不全の腹膜炎患者2例にDKBを用い、両例とも著効を取めた。

症例1 T.S. 48歳, 女 慢性腎不全に合併した急性腹膜炎 (Fig. 6)

慢性腎炎にもとづく慢性腎不全で、人工透析準備のため、昭和47年10月2日、信楽園病院へ入院した。10月18日に血液透析のための内シャント形成術を行ない、この時の血清クレアチニン値は12.6 mg/dl, 尿素窒素値は121 mg/dl, 内因性クレアチニン・クリアランスは3.1 ml/min. であつた。術後感染予防の目的で、Cephaloridineを1gづつ24日まで筋注したところ、24日に全身の猩紅熱様薬疹を生じ、25日には40°Cの発熱を伴ない、腎不全の悪化を認めたので、26日から間歇的に腹膜灌流を開始した。5日後には平熱となり、薬疹も次第に消褪し、11月に入り順調な経過をとつていたが、11月7日の第7回目腹膜灌流終了数時間後に腹部の激痛を訴え、39.1°Cの発熱と、血圧低下があり、翌8日には腹壁緊張を認め、腹腔穿刺で膿汁を採取した。膿汁ならびに血液培養を行なつたが菌を証明できなかった。腹腔洗滌とGM 40 mgの注入を行ない、9日

聴器,あるいは腎毒性が出現する恐れが大きい。私たちは従来、各抗生剤について腎機能に応じた使用法を提唱して来たが⁹⁾, DKB と極めて似ている GM の使用量が我が国では一般に小量で、欧米諸国とかなり差があるので、DKB についても腎機能正常患者に対する通常使用量が確立した後に、腎機能障害例に対する投与法を具体的に検討したい。

Aminoglycoside 抗生剤が腎傷害性を有することは衆知で、私たちは本群の抗生剤について従来から家兎を用いる動物実験により比較試験を行なつて来た。DKB の腎毒性は Aminoglycoside 抗生剤の中では強い群に属し、Aminosidin とほぼ等しく、GM とは等しいか、あるいは僅かに弱い。臨床使用量で比較するならば他の Aminoglycoside 剤よりも腎毒性の危険は少ないと考えられる。我が国の GM の通常1日量は 80 mg 程度であるが、欧米では 1 mg/kg⁹⁾~1.7 mg/kg¹⁰⁾ づつ8時間おきの使用が一般的であり、私どもも重症例には1日量 120~160 mg を連用している。抗生剤の使用量は起炎菌の MIC と血中濃度の関係が重視されるが、毒性の低い薬剤では MIC の高い菌に対しても大量使用により効果を挙げうるので、例えば、CBPC は緑膿菌感染症に対して1日量 10 g 以上用いられている。DKB の聴器毒性は GM に比してかなり低い¹¹⁾ので、DKB の MIC が 6.25 mcg/ml 程度の緑膿菌感染に対して1日量 300 mg を超える DKB 治療が行なわれる可能性があり、この際は腎機能をチェックしながら用いるのが安全と思われる。

私たちが DKB を使用した腹膜炎患者は2例とも腎不全があり、生命に危険のある重症感染であつたので、腎不全例に対する使用量として、我が国では大量と考えられる1日量 50 mg の連用を敢えて行ない、著効を奏し、いつぼう、腎ならびに聴器毒性は全然認められなかつた。このことは臨床使用量における本剤の腎、聴器毒性が低いという基礎的検討成績と一致しているが、本剤の使用量についてはなお例数を重ねて結論することが妥当と考えられる。また、症例2では DKB 使用中に CBPC 10 g 点滴を併用したが、この時点の血清クレアチニン値は 2.2 mg/dl に低下しており、*in vivo* での CBPC による DKB の不活化は問題にならないと考えられる。

症例2の急性腎不全は種々の発生要因が考えられる。すなわち、手術当日から腎不全発生後までの14日間にわたり Pyrrolidinomethyltetracycline (RRMTC) が連日 1 g づつ静注されており、この間に低分子デキストランを含む総合アミノ酸剤である Panamin D₂® が手術翌日から連日9日間 500 ml づつ点滴静注され、また、Panamin D₂® の後半3日間の併用を含み、GM が

7日間、連日 40 mg づつ筋注されている。以上の薬剤のほかに手術侵襲と、腹膜縫合不全、ならびにそれ以後持続した低血圧がある。この中で、手術侵襲そのものはいちおう術後1週間順調な経過をとつており、主因とは考えられない。薬剤の中で最も出現頻度の高い要因は Aminoglycoside 抗生剤と血漿増量剤の併用で、本例でも GM と低分子デキストラン剤が併用されている。私たちが^{12,13)}は KM と血漿増量剤併用による急性腎不全の臨床例9例を観察しており、3日間程度の併用で急性腎不全が発症する可能性は充分認められるが、乏尿が必発で、本例のように1,000 ml 以上の尿量を維持し、私たちの所へ転院する直前には輸液量の増加に反応して 3,000 ml 以上の尿量を得ているが、このような例に遭遇したことはなく、動物実験成績¹⁴⁾でも腎不全例には常に乏尿が認められている。加藤ら¹⁵⁾は臨床例、ならびに動物実験で TC, KM, 血漿増量剤の組合わせが術後急性腎不全を最も高頻度に発生させることを認めているが、この場合にも乏尿があり、主因は KM と血漿増量剤の併用にあるとしている。いつぼう、TC による腎傷害は変質した TC 内服時や妊産婦に大量静注した場合を除き、発生頻度は高くないが、乏尿を伴わず、BUN, NPN, 血清クレアチニン、無機磷の上昇が起こることが知られ¹⁶⁾、腎機能障害時に TC を用いた場合には主に anti-anabolic な作用により BUN, NPN, 無機磷の上昇が認められる¹⁷⁾。本例の腹膜縫合不全以後、私たちの管理に移るまでの11月下旬の経過の前半は TC による腎不全によく似ており、後半では感染による catabolism の昇進があつたとしても BUN 上昇が血清クレアチニン値に比して異常なことは腎不全下における TC の anti-anabolism による修飾と考えるのが妥当であろう。

結 び

私たちは DKB の基礎的、ならびに臨床的検討を行ない、次の結論を得た。

1. *In vitro* で CBPC と長時間共存させると DKB が不活化され、37°C, 24 時間後に活性は半減する。
2. 腎機能障害患者に用いると DKB 血中濃度半減期は延長し、正常の 1/5 以下の腎機能障害例では約 10 倍となる。
3. 家兎に対する腎毒性は GM, AMD とほぼ等しいが、臨床使用量における腎傷害の危険は少ないと思われる。
4. 腎不全の腹膜炎患者2例に1日量 50 mg の DKB を連用し、著効を収め、聴器、腎に対する副作用を認めなかつた。

文 献

- 1) MC LAUGHLIN, J. E. & REEVES, D. S.: Clinical

- and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet* 1(7693): 261~264, 1971
- 2) 金沢 裕, 宮村定男, 倉又利夫: カップ法による体液中 KM 濃度測定法。 *J. Antibiotics Ser. B* 13: 295~299, 1960
 - 3) NOONE, P. & PATTISON, J. R.: Therapeutic implications of interaction of gentamicin and penicillins. *Lancet* 2(7724): 575~578, 1971
 - 4) EYKYN, S., PHILLIPS, I. & RIDLEY, M.: Gentamicin plus carbenicillin. *Lancet* I(7698): 545 546, 1971
 - 5) RIFF, L. & JACKSON, G. G.: Gentamicin plus carbenicillin. *Lancet* I(7699): 592, 1971
 - 6) WINTERS, R. E., CHOW, A. W., HECHT, R. H. & HEWITT, W. L.: Combined use of gentamicin and carbenicillin. *Ann. Intern. Med.* 75: 925~927, 1971
 - 7) 木下康民, 山作房之輔, ほか: Aminodeoxykanamycin の基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy* 9: 1689~1696, 1969
 - 8) 山作房之輔: 腎と抗生剤。 *新潟医学会誌* 84: 825~830, 昭 45
 - 9) MCHENRY, M. C., GAVAN, T. L. *et al.*: Gentamicin dosages for renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 74: 192~197, 1971
 - 10) CHAN, R. A., BENNER, E. J. & HOEPRICH, P. D.: Gentamicin therapy in renal failure. *Ann. Intern. Med.* 76: 773~778, 1972
 - 11) 秋吉正豊: 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム DKB で発表, 1972
 - 12) 木下康民, 山作房之輔, ほか: 薬剤による腎傷害, Kanamycin と Plasma expander 併用例の検討。 *最新医学* 23: 1490~1505, 昭 43
 - 13) KINOSHITA, Y., YAMASAKU, F. *et al.*: Nephrotoxicity of kanamycin with a combination of plasma expander. *Progress in Antimicrob. & Anticancer Chemoth.* Univ. Tokyo Press, Tokyo pp. 586~590, 1970
 - 14) 武田 元: 抗生剤の腎毒性にかんする研究, 第 1 編, Kanamycin と 0.4% sodium alginate 液との併用による腎毒性増強について。 *日内会誌* 59: 500~511, 昭 45
 - 15) 加藤繁次, 遠藤 歳, ほか: 代用血漿剤とカナマイシン併用投与による術後急性腎不全の発生について。 *日本輸血学会誌* 17: 185~193, 1970
 - 16) LEW, H. T. & FRENCH, S. W.: Tetracycline nephrotoxicity and nonoliguric acute renal failure. *Arch. Intern. Med.* 118: 123~128, 1965
 - 17) SHILS, M. E.: Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann. Intern. Med.* 58: 389~408, 1963

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON DIDEOXYKANAMYCIN B

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAJIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA,
SHIRO KAWASHIMA, ZYUJI WADA, FUMITAKE GEJO, YASUTAMI KINOSHITA
Second Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
OSAMU SEKINE and YOSHIMARU USUDA
Shinrakuen Hospital

Fundamental and clinical tests of dideoxykanamycin B were performed in this study.

1. Incubation of mixtures containing 20 parts of carbenicillin to 1 part of dideoxykanamycin B resulted in inactivation of the dideoxykanamycin B. The half-life of dideoxykanamycin B at 37°C was about 24 hours.

2. Serum concentrations of dideoxykanamycin B were kept high level and urinary recovery rate decreased in patients with severely impaired renal function. The peak of averaged serum concentration and half-life of dideoxykanamycin B after a single intramuscular injection of 100 mg were 3.35 mcg/ml and 1.18 hours in two subjects with normal renal function, 4.63 mcg/ml and 15.39 hours in three patients on chronic haemodialysis respectively. The averages of urinary recovery rate after 6 hours were 76% in the normal subjects, and 12% in the patient with severely impaired renal function whose creatine clearance was 19 ml/min.

3. Nephrotoxicity of dideoxykanamycin B with or without combination of 0.4% solution of sodium alginate in rabbits was fundamentally the same in degree as those of aminosidine and gentamicin.

4. Daily 50 mg of dideoxykanamycin B was used in two patients with peritonitis on peritoneal- or haemodialysis because of renal insufficiency, total doses were 800 mg and 1,100 mg respectively. Excellent results were observed, and no side effects on auditory and renal function in both patients.