

3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) に関する基礎的, 臨床的研究

清水喜八郎・国井乙彦

東京大学第一内科

カナマイシン耐性菌の耐性機転にもついで新しく開発され, 耐性菌にも有効と言われる 3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略す) について, 若干の基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得たので, その成績を報告する。

I. 抗菌力

感染症患者の検体から分離された *E. coli* 10 株, *Klebsiella* 10 株, *Pseudomonas* 19 株について DKB の抗菌力を Gentamicin (以下 GM と略す) のそれと比較して測定した。

その MIC 測定法は日本化学療法学会標準法によつた。成績は Fig. 1 に示すようで, *E. coli* に対する DKB の MIC は 12.5 mcg/ml 5 株, 6.3 mcg/ml 5 株であつた。GM の MIC は 12.5 mcg/ml 3 株, 6.3 mcg/ml 7 株であつた。

Fig. 1. Antibacterial activity of DKB and GM

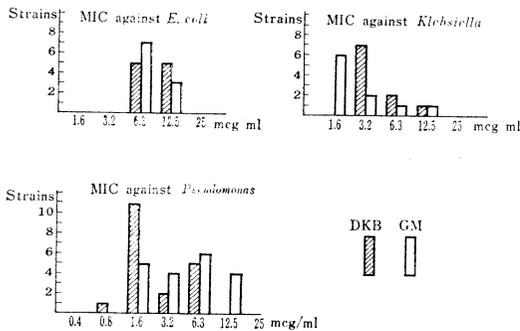
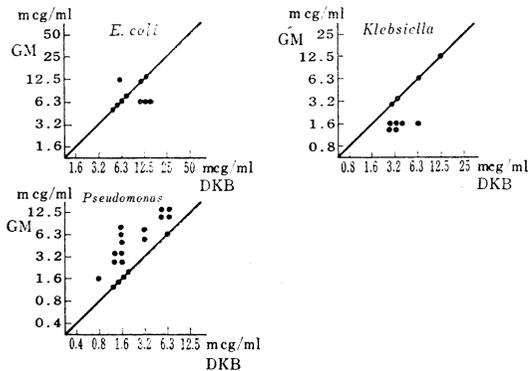


Fig. 2. Correlation of sensitivity between DKB and GM



Klebsiella に対する DKB の MIC は 12.5 mcg/ml 1 株, 6.3 mcg/ml 2 株, 3.2 mcg/ml 7 株で, GM の MIC は 12.5 mcg/ml 1 株, 6.3 mcg/ml 1 株, 3.2 mcg/ml 2 株, 1.6 mcg/ml 6 株であつた。

Pseudomonas aeruginosa に対する DKB の MIC は 6.3 mcg/ml 5 株, 3.2 mcg/ml 2 株, 1.6 mcg/ml 11 株, 0.8 mcg/ml 1 株で, GM の MIC は 12.5 mcg/ml 4 株, 6.3 mcg/ml 6 株, 3.2 mcg/ml 4 株, 1.6 mcg/ml 5 株であつた。

なお同時に測定した *E. coli* NIHJ 標準株の MIC は DKB 6.3 mcg/ml, GM 6.3 mcg/ml であつた。

DKB と GM の感受性相関は, Fig. 2 のとおりで株数が少なく結論的なことは述べられないが, *E. coli* についてはほぼ同程度で, *Klebsiella* については GM のほうが DKB より 1 段階程度よいものが比較的多く, *Pseudomonas* では逆に DKB のほうが GM より 1~2 段階よいものが比較的多い傾向であつた。

II. 臓器内濃度

検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し薄層カップ法により測定した。予備的に磷酸緩衝液稀釈の標準曲線を描いてみたが, Fig. 3 のように pH を 6.1, 7.2, 8.0 の 3 段階についてみると, アルカリ側で阻止円が大きく, 酸性側で小さくなるが, ほぼ直線上にのることが明らかである。

体重 200 g 前後の雄のラットを用い, DKB を 10 mg/kg 筋注し, その後適当な時間間隔をおいて 1 群 3 匹づつ屠殺 (全採血により), 肝, 腎, 肺は型のように磷酸緩衝液 (pH 7.2) で 5 倍のエマルジョンを作製しその遠沈上清と血清について上記の方法で DKB 濃度を測定した。標準曲線としては上記磷酸緩衝液 (pH 7.2) 稀釈のものを用いた。測定値は後記の recovery による補正は行なわなかつた。

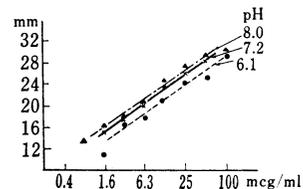
Fig. 3. Standard curves of DKB cylinder plate method, *B. subtilis*, phosphate buffer

Table 1. Tissue concentration of DKB in rats (10 mg/kg) i. m.

	1/2	1	2	4	6 h
lung	5.3	<0.4	0	0	0 mcg/g
liver	0.9	0	0	0	0
kidney	52.3	59.2	47.9	29.8	
serum	43.6	27.2	9.7	2.8	1.0 mcg/ml

Table 2. Recovery rate of DKB

theoret. conc.	25	100 mcg/ml
heart	96	92%
lung	46	59
liver	27.2	32
spleen	33.6	50
kidney	72	80
serum	100	100

成績は Table 1 に示すとおりで、血清では 30 分後すでに 43.6 mcg/ml と高く 6 時間後でも 1.8 mcg/ml 認められた。各臓器間では腎が最も高く、30 分後で 52.3 mcg/ml、1 時間値 59.2 mcg/ml、4 時間後でもなお 29.8 mcg/ml と高濃度であった。次いで肺では 30 分値 5.3 mcg/ml、1 時間値は 0.4 mcg/ml 以下の痕跡程度で、2 時間以後は測定不能であった。肝では最も低く、30 分値 0.9 mcg/ml、1 時間以後は測定不能であった。

なお *in vitro* で各臓器エマルジョンに DKB を 25 mcg/ml および 100 mcg/ml になるように添加し、その生物学的活性値のいわゆる回収率を測定してみると、Table 2 のとおりで、血清では 100% またはそれ以上、腎では 25 mcg/ml の場合 72%、100 mcg/ml の場合 80% で、肺では同様に 46%、59%、肝では 27.2%、32% と最も低く、心筋では 96%、92% と高かった。

III. 臨床成績

Table 3 に示すように、急性腎盂腎炎 2 例、肺化膿症 1 例、肺癌に合併した肺化膿症 1 例、計 4 例に DKB を

1 日 100~150 mg を 7~14 日間筋注し、その臨床効果を検討した。

症例 1

35 才の女性で (体重 45 kg)、4~5 日前から腰痛、尿意頻数、39°C におよぶ発熱があり入院した。入院時には発熱 39.5°C、白血球数 16700/mm³ と増多し、赤沈 1 時間値 21 mm、尿では蛋白 (+)、沈渣で赤血球数 3~5 個/1 視野、白血球多数を認め、中間尿の定量培養で *E. coli* を 10⁵/ml 以上証明し急性腎盂腎炎と診断した。入院前化学療法を受けておらず、DKB を 8 時間ごとに 50 mg づつ筋注使用した。DKB 使用開始後翌日からやや下熱傾向を示し、次第に下降して 5 日目頃から完全に平熱となった。尿沈渣の白血球数は 3 日目にはなお多数を認めたが、DKB 7 日間使用後は毎視野 10~15 個と減少した。7 日間使用後は臨床症状も改善を認め白血球数 8300、赤沈 1 時間値 4 mm と改善を示したので DKB の使用を中止した (総量 1050 mg)。中止後 3 日目の尿定量培養では *E. coli* 10⁴/ml に証明された。なおこの *E. coli* の感受性パターンはディスク法 (3 濃度) で GM (++)、KM (++)、SM (+) で DKB 使用前、使用后とも同じパターンを示した。この例では、尿中細菌の完全な消失には至らなかったが、減少を示したこと (10⁵/ml → 10⁴/ml)、下熱、腰痛、尿所見の改善、白血球増多、赤沈促進の改善、正常化などを総合して、この時点では細菌学的効果の判定は保留するとしても、臨床的には有効と判定した。

症例 2

50 才の男性で体重 50 kg。38°C の発熱、頻尿の訴えで来院し、急性腎盂腎炎の診断で入院した。当時、発熱 38°C、白血球増多 10700、尿蛋白 (+)、尿沈渣：赤血球 0~1/毎視野、白血球、多数、上皮細胞 8~10/毎視野、中間尿定量培養で *Klebsiella* 10⁵/ml 以上証明した。入院前化学療法は受けていない。DKB を 1 日 150 mg を 8 時間ごとに分けて筋注、6 日間さらに 1 日 100 mg を 12 時間ごとに分けて筋注 8 日間、総量 1,700 mg を使用し

Table 3. Clinical effects of DKB

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria	Total dose		Bact. effect	Clin. effect	Side effect
						(mg/day)	(mg)			
1	K. Y.	35	f.	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (>10 ⁵)	150	1,050	± (→10 ⁴)	+	-
2	K. T.	50	m.	acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> (>10 ⁵)	150 100	1,700	+ (→0)	+	-
3	I. T.	70	m.	pulmonary suppuration	1) <i>Pseudomonas</i> (++) 2) <i>Serratia</i> (++)	100	700	1) + (→0) 2) - (→++)	±	-
4	Y. F.	52	m.	pulmonary suppuration & pulm. cancer	<i>Morganella</i> (++)	150	1,350	+ (→0)	±	-

た。使用後3日目から下熱し平熱となり、尿中白血球数7~8個/視野と減少し、尿の細菌は陰性化を認めた。末梢血白血球数は5400と正常化、臨床症状は明らかに改善を認め、有効と判定した。

症例3

70才の男性で体重65kg。数年前から気管支拡張症に伴う慢性肺化膿症があり治療中であったが最近せき、たん強く、喀痰中から緑膿菌、*Serratia*をそれぞれ(++)程度に検出した。DKB投与前にはLCM, ABPC, TC, KMなどを使用しているがその投与量、期間の詳細は不明である。症状は一進一退で改善が認められなかつたのでDKB1日100mgを12時間ごとに分けて筋注し7日間、計700mgを使用した。使用後喀痰中の緑膿菌は消失したが*Serratia*は(++)で残っており、胸部レ線所見(両側下肺野~中肺野の斑点状、気管支拡張性空洞などの陰影)には著変を認めず、当初からあつた胸部ラ音も不変であつた。ただ、せき、たんはやや減少の傾向がみられた。熱は当初から平熱(白血球数は8200→7500と不変)。結局この例では緑膿菌の消失は認められたが、*Serratia*は消失ないしは減少せず、臨床症状も不変であり、DKBの効果判定は不明である。

症例4

52才の男性で体重43kg。肺癌に肺化膿症が合併した症例で咳嗽、喀痰多く、喀痰から*Morganella*を検出(++)した。DKB投与前にEMなどの投与を受けているが詳細は不明。DKB1日量150mgを8時間ごとに分けて筋注し9日間、計1,350mgを使用した。投与開始後7日目から喀痰中の*Morganella*は消失し膿性痰はやや漿液性になつたが量はほとんど不変であつた。投与前より無熱で投与後も引き続き無熱。諸検査成績を比較してみると白血球数 $11100/\text{mm}^3 \rightarrow 12400$ 、赤沈1時間値 $57\text{mm} \rightarrow 45\text{mm}$ 、CRP $4+ \rightarrow 4+$ 、BUN $6.6\text{mg/dl} \rightarrow 9.1\text{mg/dl}$ 、ビリルビン総量 $0.54 \rightarrow 0.54\text{mg/dl}$ 、GOT $20 \rightarrow 18$ 、GPT $7 \rightarrow 5$ 以下、アルカリフォスファターゼ 34.4 (K.A.法) $\rightarrow 28.4$ 、TTT $1 \rightarrow 1$ 、2ST $2 \rightarrow 4$ 、末梢血液、赤血球数 $433 \rightarrow 493 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb $13.0 \rightarrow 13.4\text{g/dl}$ 、血小板数 $34.2 \rightarrow 26.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ほとんど不変であつた。

また胸部レ線所見でもほとんど不変であつた。要するにこの症例では喀痰中の菌陰性化は認められたが、胸部レ線所見その他の検査所見、臨床症状などはほとんど不変であり、基礎疾患に肺癌があり本薬剤の効果判定のためには不適當な症例と考えられ、効果の判定は保留し不明とした。

以上4症例を通じて発疹、発熱、肝機能障害、腎機能障害、聴力障害その他の副作用も全く認められなかつた。

総括

1) DKBの抗菌力は(検討した範囲内では)、GMのそれと比較してみると、*E. coli*についてはほぼ同程度で、*Klebsiella*についてはGMのほうがDKBより1段階程度よいものが比較的多く、*Pseudomonas*では、逆にDKBのほうがGMより1~2段階程度よいものが多かつた。

2) ラットに10mg/kg筋注後、血清濃度は30分ですでに 43.6mcg/ml と高く、6時間後でも 1.8mcg/ml 認められた。各臓器では腎が最も高く、肺がこれに次ぎ、肝では最も低かつた。

なお*in vitro*におけるラット臓器エマルジョンからの回収率をみると、血清100%またはそれ以上、腎70~80%、肺50%前後で、肝は最も低く30%前後であつた。

3) 急性腎盂腎炎2例、肺化膿症2例に使用し前者では菌減少あるいは消失を認め臨床症状も改善され有効であつた。しかし後者の2例では一部の菌消失を認めたが、臨床所見、レ線所見では不変、効果判定は不能であつた。全例に特別の副作用は認められなかつた。

参考文献

- 1) UMEZAWA, H. *et al.*: 3',4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24(7), 485, 1971
- 2) 三橋 進ほか: 3',4'-Dideoxykanamycin Bの細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 26(2), 89, 1973
- 3) 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(3',4'-Dideoxykanamycin B)。Chemotherapy 21(3), 597, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B (DKB)

KIHACHIRO SHIMIZU and OTOHIKO KUNII

First Department of Internal Medicine, University of Tokyo

Laboratory and clinical studies have been carried out on 3',4'-dideoxykanamycin B (DKB), and the following results were obtained.

(1) The antibacterial activity of DKB was nearly the same as gentamicin (abbr. GM) against *E. coli*, slightly weaker than GM against *Klebsiella*, and slightly stronger than GM against *Pseudomonas*.

(2) Ten mg/kg of DKB were injected intramuscularly to rats, and the concentration in organs was measured as well as the concentration in serum. The former was high in order as kidney, lung and liver, while the latter reached to 43.6 mcg/ml at 30 minutes after the administration.

(3) As for the recovery rate of DKB from rat organ emulsion, the values were 100% with serum, 70~80% with kidney, 50% with lung, and the lowest about 30% with liver.

(4) DKB was administered clinically at a daily dose of 100~150 mg for 7~14 days to 2 cases of acute pyelonephritis and 2 cases of pulmonary suppuration. The results obtained were effective in the former, while undecided in the latter. No side effect was noticed throughout the cases treated.