

邦製アミノ糖類抗生物質 DKB に関する小児科領域の検討

中 沢 進・佐 藤 肇・渡 辺 修

藤 井 尚 道・定 岡 啓 三

都立荏原病院小児科, 昭大小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科

はじめに

Kanamycin B の化学的処理によつて得られる 3', 4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略記する) は, Kanamycin 耐性の球, 桿菌類の他 *Pseudomonas*, *Proteus* 菌属等に対しても感性であり, これらの感染症に対する治療効果が期待されている。

本剤についてのシンポジウムは昭和 47 年 11 月第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会において取り上げられ, 私等も小児科領域の成績の一部について報告しておいた。また, 本剤の小児科領域における薬動学的成績についても, 他の協同研究者とともに報告してきた。

今回は現在まで得られた臨床成績を中心とした概況を報告する。

1. 抗菌性試験 (Table 1, 2)

使用菌種は最近患者材料から分離した緑膿菌 45 株,

Table 1 Minimal inhibitory concentration (MIC) of DKB and GM against *Pseudomonas* (45 strains)

Drug	MIC (mcg/ml)						
	≦0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5<
DKB		19	17	6	1	1	1
GM	1	6	23	11	2	2	

Table 2. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of DKB and GM against dysentery bacillus (38 strains)

Drug	MIC (mcg/ml)				
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12
DKB			6	29	3
GM		5	20	13	

赤痢菌 38 株, 感性検査法は日本化学療法学会提案の普通寒天平板画線培養法によつて行なつた¹⁾。また, Gentamicin の感性態度との比較も行なつてみた。

[緑膿菌……45 株]

DKB に対する MIC は 0.39~6.25 mcg/ml, 大半 0.39~0.78 mcg/ml で, GM の MIC 分布に近似していた。1 株だけ >12.5 mcg/ml のものがあつた²⁾。

[赤痢菌……38 株]

DKB では 0.78~3.12, 大半 0.78~1.56 mcg/ml で, GM の MIC 分布とはほぼ同様の成績であつた。

2. 血中濃度, 尿中排泄 (Table 3, 4)

B. subtilis ATCC-6633 を標示菌とした Disc 法, Standard 希釈 pH 7.2 の Buffer solution を使用して測定した。

[学童についての成績]

Table 3 Blood and urinary concentrations of DKB in school children after intramuscular injection (4.0 mg/kg, i. m.)

Name	Sex	Age	Weight (kg)	Blood concentration (mcg/ml)				Urinary output (ml)	Urinary concentration (mcg/ml)	Recovery rate (24 hrs.) (%)
				30 min.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.			
N. Y.	f.	8 yrs.	28	15.6	11.4		3.7	1,340	31.8	38.0
K. T.	m.	8 yrs.	22	13.0	5.7		2.9	1,250	50.8	72.2
S. S.	m.	7 yrs.	20	12.7	6.7	3.5		550	86.8	59.7
O. I.	m.	10 yrs.	29	20.7	12.1	6.4		420	131.0	72.3
F. T.	m.	11 yrs.	36	18.2	13.3	5.2		3,000	45.0	93.7
Average				16.04	9.84	5.03	3.3			

Table 4 Blood and urinary concentrations of DKB in newborns and infants after intramuscular injection of 3.0 mg/kg

Age	Sex	Weight (kg)	Blood concentration (mcg/ml)		
			30 min.	2 hrs.	4 hrs.
20 days	f.	2.3	22.0	15.0	11.5
20 days	f.	2.4	20.0	10.0	5.8
3 yrs. 2 mos.	m.	16	19.5	7.4	4.3
4 yrs.	m.	17	23.0	10.5	3.4

4.0 mg/kg 筋注後の血中濃度の peak は 30 分目の平均 16.04 mcg/ml, 以後漸減し平均 2 時間 9.84, 4 時間 5.03, 6 時間 3.3 mcg/ml であった。24 時間までの尿中回収率は 38~93.7% に分布していた。

〔新生児, 幼児についての血中濃度〕

各 2 例に 3.0 mg/kg 筋注後の血中濃度を測定してい

るが, 学童に比較して 30 分目の peak が高い傾向であった。

3. 臨床成績 (Table 5 (1), (2))

DKB の投与法は全例筋注, 1 日量は大半 4~6.0 mg/kg 前後であり, 2 回の分割筋注が多かった。

〔気管支肺炎……5 例〕 (Fig. 1)

全例多巣性に病変が臨床的に, またレントゲン所見上証明された症例であり, DKB 治療開始時にはいずれも 38~39.0°C 前後の高熱がみられた。抗生剤としては DKB だけであり, またこの際の臨床効果の判定は以下のとおりに行なっている。

有効(+)……治療開始後 7~10 日に胸部所見ほとんど消失

疑問(?)……効果判定困難

5 例中 3 例は治療開始後 2~3 日目に平温に復し, 8~10 日目には胸部所見も著しく好転した。他の 2 例では

Table 5

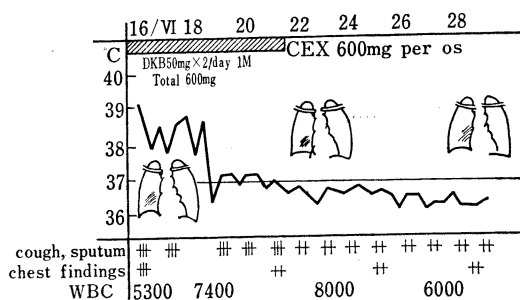
(1) Therapeutic results with DKB administration in pediatric diseases (a)

Age	Sex	Weight (kg)	Disease	DKB administration			Causative organism	Side effects	Clinical effect
				Daily dose (mg)	Duration	Total dosage (mg)			
2 mos.	m.	4.8	Broncho-pneumonia	20	5	100	Unknown	—	+
1 yr. 6 mos.	m.	11.5		40	4	160	Unknown	—	+
3 yrs. 11 mos.	f.	15.5		60	10	600	Unknown	Skin eruption ?	?
11 mos.	m.	9.5		50	6	300	Unknown	—	?
7 yrs. 10 mos.	f.	20.0		100	6	600	Unknown	—	+
9 yrs.	m.	24.5	Pulmonary mycoplasma	120	7	840	Cold 4×→32×	—	?
7 yrs. 3 mos.	m.	20.5	Acute colitis	100	5	500		—	+

(2) Therapeutic results with DKB administration in pediatric diseases (b)

Age	Sex	Weight (kg)	Disease	DKB administration			Causative organism	Side effects	Clinical effect
				Daily dose (mg)	Duration	Total dosage (mg)			
5 mos.	f.	6.8	Acute cystitis	30	5	150	<i>Coli</i> <i>Proteus</i> , Colimycin ineffective	—	++
5 yrs. 7 mos.	f.	20	Acute pyelonephritis	80	5	400		—	++
16 days.	f.	3	<i>Pseudomonas</i> infection (newborn)	12	9	108	<i>Pseudomonas</i>	—	++
2 mos.	f.	3.6	Diarrhea after <i>Klebsiella</i> septicemia	16	10	160	<i>Pseudomonas</i>	—	++
3 mos.	m.	4.2	Diarrhea after bronchopneumonia	20	10	200	<i>Pseudomonas</i>	—	++

Fig.1 Clinical course in a case of acute pneumonia (7 yrs. 10 mos. female)



4~5日目に平温となったが、8~10日目まで散在性のラッセルが聴取された。

〔急性膀胱炎……1例〕

来院時の導尿から 8×10^6 個の大腸菌が培養上証明された症例であるが、1日30mg、5日間の使用で尿所見の改善とともに 2×10^2 にまで大腸菌は減少し、以後再発をみず治癒している。

〔急性腎盂腎炎……1例〕 (Fig.2)

変形菌を起因菌とした症例であり、Colimycin 200万単位1日2回4日間の静注で臨床ならびに尿所見の好転がみられず、高度の弛張熱持続のため来院。入院時の尿からは 9×10^6 の変形菌が培養証明された。入院後DKB 1回40mg、1日2回 (4.0mg/kg/日) の筋注で2日目に平温となり、以後再発熱なく、5日間の筋注で 6×10 にまで変形菌は減少し、以後、培養上陰性化している。

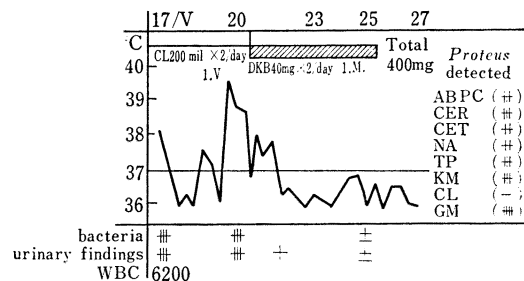
〔緑膿菌感染症〕

(イ) 新生児緑膿菌感染 (Fig.3)

血液型不適合による新生児黄疸治療のため交換輸血実施後、10日目頃から 38.0°C 、前後の弛張熱持続、腹部膨満著明、水様性下痢便頻回、食欲不振、嘔吐併発のため咽頭粘液、便培養、純培養状に緑膿菌が発育したため、いちおう新生児緑膿菌症 (全身性?) と診定。

Cephaloridine の筋注を中止、DKB 6.0mg 1日2回

Fig.2 Clinical course in a case of acute pyelonephritis (5 yrs. 7 mos. female)



(約 4.0mg/kg) 9日間連続筋注、6日目に咽頭培養上菌数著しく減少、便培養上陰性化し、軟便となり、体温も下降し、以後順調に経過、退院。

(ロ) *Klebsiella*敗血症後の緑膿菌性下痢症 (Table 6)

2カ月、♀。症例は血液培養により *Klebsiella* が証明され、本菌による敗血症の診断の下に2週間にわたり Carbenicillin 1.0g、Cefazolin 1.0g/日筋注2週間継続、敗血症症状好転、1日10回前後の水様性下痢がみられるようになった。便培養、純培養状に緑膿菌陽性のため本菌による腸炎と診定、DKB 1回8.0mg、1日2回、10日間筋注、5日目軟便となり、便培養上緑膿菌は著しく減少した。他の3カ月、♂の症例も気管支肺炎後併発された緑膿菌性下痢症であるが、DKBの筋注によく反応して便中緑膿菌の減少とともに便性の速かな好転がみられた。

Table 6 Course and results of treatment in a case of *Klebsiella* septicemia followed by *Pseudomonas* diarrhea (2 mos. female)

	6/VII	21/VII	22	23	24	25	~	2/VIII
Arterial blood	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Klebsiella (++)	CB-PC 1.0g CEZ 1.0g	DKB 4.4 mg/kg						
Pharynx		Pseud. (++)					Pseud. Pseud. (—)	
Stool		(++)					(—)	(—)

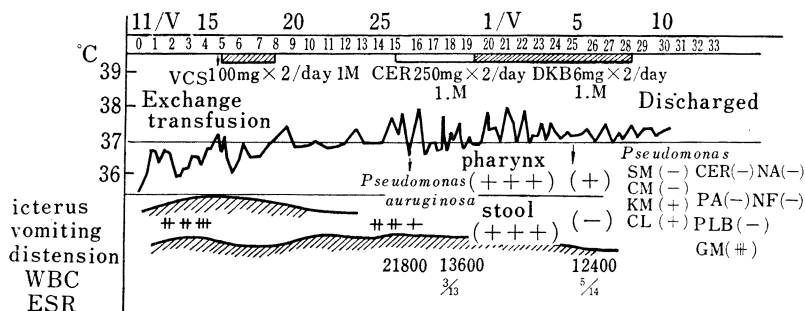
Fig.3 Clinical course in a newborn with *Pseudomonas* infection (female)

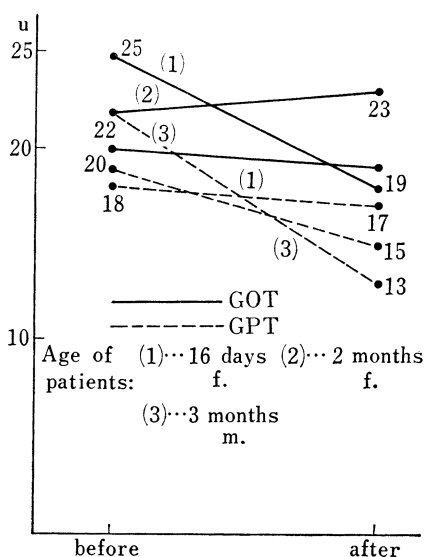
Table 7 Course and results of DKB treatment in a case of pertussis (4 yrs. 10 mos. male, weight 18.5 kg.)

				25/VIII	27	30	3/IX	8	9
				↓	→				
				DKB					Treated for
				100mg					17 days
fit of coughing	night time	severe	++	+	±	—	—		
		mild	++	++	+	+	+		
	day time	severe	++	+	±	—	—		
		mild	++	++	+	+	+		
(W. B. C.)			9,400			8,600			
			(L.72%)			(L.64%)			

Table 8 Results of DKB treatment in cases of pertussis

Age	Sex	Weight (kg)	DKB Administration		Clinical effect	Side effects
			Daily dose (mg)	Duration		
7 mos.	f.	6.6	30	9	++	—
11 mos.	f.	9.5	50	8	++	—
1 yr.	m.	10.5	50	10	+	—
4 yrs. 10 mos.	f.	18.5	100	17	++	—
8 yrs.	m.	22	100	13	++	—

Fig. 4 Results of liver function tests before and after consecutive daily intramuscular (9~10 days) injections of DKB in newborns and infants



〔百日咳……5例〕(Table 7, 8)

全例百日咳特有の咳嗽発作 (Reprise), 夜間就眠後の大咳嗽の増加, 嘔吐, 小淋巴球の絶対増加等を主症状として来院した症例だけであつたが(カタル期中期), DKB 約 5.0 mg/kg/日, 8~17 日間の使用で 7~8 日目頃から Reprise, 嘔吐はほとんど消失, 5 例中 4 例は 10 日目には夜間咳嗽発作も著しく減退した。

4. 副作用について (Fig. 4)

DKB の筋注期間は 4~17 日に及んでいるが, 3 年 11 月, ♀ (気管支肺炎) の 1 例に軽度の発疹が胸, 腹部に出現した他は, 肝, 腎, 聴覚, 血液等に諸障害の証明された症例は発見されなかつた。

総括ならびに結び

DKB (3',4'-Dideoxykanamycin B) を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない, 以下の成果を収めることができた。

1) 最近分離された緑膿菌, 赤痢菌に対する MIC は大半 0.39~1.56 mcg/ml 間に分布し, GM の感性態度に近似していた。

2) 筋注後の血中濃度の peak は 30 分目にあり, 6 時間目まで高濃度が持続し, 新生児では学童に比較して 30 分目の血中濃中は高い傾向であつた。

3) 1 日量 4~6.0 mg/kg (1~2 回分注) によつて各種小児感染症を治療した結果, 気管支肺炎では 5 例中 3 例に有効, 大腸菌性急性膀胱炎, 変形菌性急性腎盂腎炎には著効を示し, 新生児期の緑膿菌感染症に対しても明かな臨床効果が認められた。また, 百日咳 5 例でも全例が著効または有効であつた。以上の症例の使用期間は 4~17 日に及んでいる。

4) 小児症例 17 例に以上の筋注によつて肝・腎機能, 血液, 聴覚に及ぼす障害所見はみられなかつた。

5) 以上の成績から本剤は最近増加の傾向にある年少小児緑膿菌症の治療剤として広く応用される価値を有するものと思われる³⁻⁵⁾。

以上の概要は昭和 47 年 11 月, 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムで報告された。

文 献

- 1) 石山俊次, 他: Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 2) 中沢 進, 他: 新広域抗生剤 Gentamicin の小児科領域における検討。Chemotherapy 15: 4, 350~355, 1967
- 3) 吉岡 一, 他: 小児期の全身的緑膿菌感染症の病像について。日児誌 77: 1, 5~12, 1973
- 4) 中沢 進: 緑膿菌性下痢症。小児科 14: 3, 288~293, 1973
- 5) 小児緑膿菌感染症特集。小児科臨床 26: 3, 231~276, 1973

CLINICAL INVESTIGATIONS ON DKB, A NEW JAPANESE AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC, IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE,

NAOMICHI FUJII and KEIZO SADAOKA

Clinic of Pediatrics, Metropolitan Tokyo Ebara Hospital
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

SHU OKA

Clinic of Pediatrics, Den-enchofu Central Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

The minimum growth inhibitory concentration (MIC) of a new antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB), was mostly 0.39~1.56 mcg/ml against *Pseudomonas aeruginosa* and *Shigella dysenteriae* isolated recently.

The blood concentration of DKB attained a peak 30 minutes after the drug was injected intramuscularly, and the high level was measured even after 6 hours.

DKB was administered to 17 cases of various infections in pediatric field including bronchopneumonia and pertussis, and the excellent results were obtained there. No untoward effect was noticed with DKB.