

DKB (Dideoxykanamycin B) の外科領域における臨床的検討

加藤 繁次・遠藤 巖・宮崎 道夫

田中 豊治・片桐 誠

東京歯科大学外科 (加藤繁次教授)

外科外来で遭遇する表在性感染症の起炎菌は、現在においてもグラム陽性球菌が主体を占め、緑膿菌は比較的少ない。外科領域において最も問題となる緑膿菌感染は、消化器系手術後に発生することが多い。緑膿菌用化学療法剤としては、現在、Gentamicin (以下 GM と略) が広く使用されているが、近年、緑膿菌および耐性菌に対して極めて有効な抗生物質であると言われる Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略) が発見された。今回、われわれは DKB について、若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会を得たので報告する。

I. 血中濃度

DKB 50mg または 100mg を胆石症患者 4 名の上腕筋肉内に投与、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後の血中濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を指示菌とし、カザミノ酸澱粉加普通寒天培地を使用した Thin Layer Cup Method を用いて測定した。また Standard の希釈には pH 7.2 のりん酸緩衝液を使用した。50mg 投与群の 1 例では 30 分値 11.8mcg/ml とピークを形成し、1 時間値 5.1mcg/ml、2 時間値 9.0 mcg/ml、4 時間値 9.0mcg/ml、6 時間値 0 の値を得た。100mg 投与群では 30 分値 8.6~27 mcg/ml、平均 19.2 mcg/ml で 3 例中 2 例は最高値を示した。1 時間値 9.0 ~15.5mcg/ml、2 時間値 5.6~12mcg/ml、4 時間値 5.6~11.8mcg/ml、6 時間値 0~5.1mcg/ml の値を得た。各症例によつて数値にバラツキを認めるが、全例 6 時間後において 5mcg/ml 以下の低値を示した (Fig 1, 2)。

Fig. 1. Serum concentration of DKB (1)

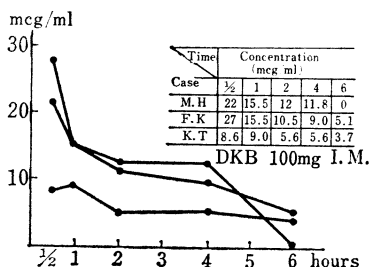
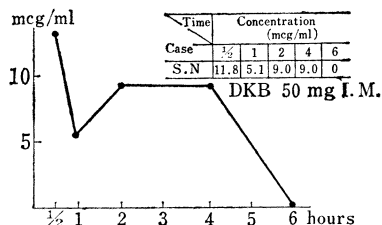


Fig. 2. Serum concentration of DKB (2)



II. DKB に対する病巣由来菌の感受性

外科外来および入院患者の外科的感染症から分離した黄色ブドウ球菌 10 株、大腸菌 18 株、緑膿菌 13 株、変形菌 19 株、肺炎桿菌 8 株の DKB に対する感受性を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。黄色ブドウ球菌 10 株に対する MCI は、すべて 0.2~3.13mcg/ml の間に分布し、GM のそれよりもやや劣る結果を得た。*E. coli* 18 株では、その MIC が 0.2~12.5mcg/ml の間に広く分布し、GM に比して 1 稀釈段階低く、Aminodeoxykanamycin (以下 AKM と略) 同様の成績であつた。緑膿菌 13 株に対する MIC は 1.56~25 mcg/ml の範囲内にあり、100mcg/ml 以上の耐性株はなく、GM、Polymyxin-B (以下 PL と略) よりも 1~2 稀釈段階、優れた抗菌力を示した。さらに変形菌 19 株、肺炎桿菌 8 株に対しては、それぞれ 0.78~50mcg/ml、0.78~6.25mcg/ml の MIC を示し、前者には GM とほぼ同様の、後者には GM に比して 1 稀釈段階低い感受性であつた (Table 1, 2, 3, 4, 5)。

III. 臨床成績

各種の外科疾患中、主として軟部組織感染症 28 例、穿孔性腹膜炎 5 例に DKB を投与し臨床効果を検討した。軟部組織感染症のうち、本剤の投与によつて、3 日以内に自覚的所見の改善が見られたものを著効、5 日以内を有効、7 日以内をやや有効、7 日以後においても自覚的所見が不変あるいは増悪を来したものを無効と判定した。疾患別では、癰 4 例、瘰癧 4 例、蜂窩織炎 5 例、穿孔性腹膜炎 5 例、膿瘍 4 例、感染性粉瘤 2 例、リンパ節炎 2 例、その他 7 例であり、年齢は 18~84 才、男子 22 名、女子 11 名であつた。投与量は DKB 1 日 50~200mg を 2~16 日間筋注投与した、総計 33 例

Table 1. *Staphylococcus aureus* from clinical isolates (10 strains)

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
P C G	1	1		2		1		1	1			3
ABPC		2			1	2	1	2	1			1
C E R		2	4		2	1						1
S M				1	2		3	3				1
K M				1	1	5	3					
A K M				3	5	1	1					
C P				1			1	6	2			
T C				4	3	1	2					
CBPC					1		4	4				1
G M		1	3	5	1							
D K B			3	5		1	1					

Table 2. *Pseudomonas* from clinical isolates (13 strains)

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
ABPC												13
C E R												13
S M										3	3	7
K M										2	2	9
A K M									1	4	2	6
C P											1	12
T C											2	11
CBPC									1	2	3	7
P L								9	1	2	1	
G M							2	3	4	2	2	
C L								2	2	6	2	1
D K B						3	3	5	1	1		

Table 3. *E. coli* from clinical isolates (18 strains)

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
ABPC							2	6	6			4
C E R			1			2	4	6	2	1	1	1
S M						1	4	2	3	1		7
K M				1		1	5	4	4			3
A K M				1		4	5	5				3
C P						1	2	5	4	1		5
T C				1		1	5	1	2	2		6
CBPC						2	2	5	4	1		4
P L			1	1	2	2	6	2	3			1
G M				1	6	3	7	1				
C L			1	1	1	1		1	6	1	3	3
D K B			1	1		4	5	4	3			

Table 4. *Klebsiella* from clinical isolates (8 strains)

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
P C G									1	1		6
ABPC						1			1	1	3	2
C E R						1	3	4				
S M							3	3	2			
K M						2	2	1				3
A K M					1	3	1		1	1		1
C P						2	3	1			1	1
T C						2	2	3	1			
CBPC									2			6
P L						3	3	2				
G M				1	5	1	1					
C L								4	2	1	1	
D K B					1	5	1	1				

Table 5. *Proteus* from clinical isolates (19 strains)

	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
ABPC					1	6				1		11
C E R								3	5	1		10
S M							2	3	3	4	2	5
K M						2	3	2	2	3	1	6
A K M					1	4	5	4	1			4
C P							2	2	3	6		6
T C						1					3	15
CBPC					5	5	1					8
P L							1	1				17
G M					4	7	2	2	1	3		
C L												19
D K B					1	2	6	4	2	2	2	

中、投与効果の認められたもの 30 例 (著効 7 例, 有効 16 例, やや有効 7 例), 無効 2 例, 不明 1 例であった。このうち穿孔性腹膜炎の 5 例では、結腸穿孔による汎発性腹膜炎, 外傷による小腸破裂の汎発性腹膜炎, 虫垂穿孔による汎発性腹膜炎に有効, ダグラス窩膿瘍と他の虫垂穿孔による汎発性腹膜炎にはやや有効という結果を得た。次に有効な成績を示した穿孔性腹膜炎の 2 例をあげる (Table 6)。

症例 1 K.I. 18 才 男

来院 3 日前から心窩部痛を認める。初診時, 右下腹部痛, デファンス著明, Blumberg は腹部全体におよんでいた。嘔吐, 下痢等はなかつたが, 体温は 38.3°C, 白血球数 15,200 であった。直ちに緊急手術施行, 虫垂は盲腸の内側から後腹膜に達し, 再び腹腔内に出て穿孔していた。虫垂切除後, 虫垂部およびダグラス窩にそれぞれ

れドレーンを挿入して手術終了, DKB 50mg, 1 日 2 回筋注を開始した。術後 1 日目から下熱, 白血球数も術後 2 日目 9,400, 4 日目 5,100 と減少, 腹部所見も徐々に改善され, 術後 5 日目にはドレーンからの滲出も著明に減少, 7 日目には創部ドレーンからの培養でも菌陰性となり, 有効な成績を示した。

症例 2 Y.T. 48 才 男

来院前日, 泥酔して口論中, 突然腹部を強打され道路に転倒す。初診時, デファンス強陽性で, 腹部全体に Blumberg 著明, 穿孔性腹膜炎の診断にて直ちに手術施行, 小腸中部に約 4cm の穿孔部あり, これを縫合閉鎖穿孔部およびダグラス窩にドレーンを挿入して手術終了。DKB 50mg, 1 日 2 回筋注を開始した。術後 1 日目, 腹部所見著明に改善, 術後 2 日目から下熱し始め, ドレーンからの滲出液の排出も徐々に減少し, 術後 10 日目に

Table 6. Clinical results (1)

Case No.	Age	Disease	Causative organisms	MIC						Dose			Side-effect	Remarks
				DKB	SM	KM	AKM	GM	Single dose mg	No. daily	Dose days	Total dose mg		
1	23	Phlegmon (right leg)	<i>St. epid.</i>	0.2	3.13	0.78	0.025	0.2	50	2	5	500	—	Spontaneous break
2	30	Infected burn (left foot)	<i>St. epid.</i> <i>Pseud.</i>	3.13	>100	25	3.13	50	50	2	6	600	—	Organisms (—) on 7th day
3	28	Perianal abscess	<i>St. epid.</i> <i>E. coli</i>	0.39	3.13	0.39	0.78	100	100	1	5	500	—	Effective
4	35	Felon (right fourth finger)	<i>St. epid.</i>	0.39	3.13	0.39	0.78	100	100	1	2	200	—	Markedly effective
5	35	Infected sebaceous cyst (back)	<i>St. epid.</i>	0.39	3.13	0.39	0.78	100	100	2	5	1,000	—	Effective
6	62	Facial furuncle	<i>St. aureus</i>	0.39	3.13	3.13	0.39	0.2	50	2	8	800	—	Moderately effective
7	28	Abdominal furuncle	<i>St. aureus</i>	0.39	6.25	3.13	0.78	0.39	50	1	3	150	—	Markedly effective
8	59	Left mammary furuncle	<i>St. aureus</i>	0.2	0.78	1.56	0.78	0.39	50	1	5	250	—	Effective
9	58	Phlegmon (left hand)	<i>St. aureus</i>	0.39	0.78	3.13	0.39	0.39	50	2	7	700	—	Ineffective
10	36	Infected acne (face)	<i>St. aureus</i>	12.5	>100	12.5	6.25	6.25	50	1	3	150	—	Markedly effective
11	20	Felon (right fourth finger)	<i>St. aureus</i>	0.1	<0.025	1.56	0.05	0.1	50	2	5	500	—	Moderately effective
12	52	Phlegmon (left foot)	<i>St. aureus</i>	0.39	6.25	0.39	0.78	0.2	100	1	5	500	—	Markedly effective
13	23	Furuncle (left leg)	<i>St. aureus</i>	0.39	3.13	1.56	0.39	0.2	100	1	5	500	—	Effective
14	40	Lymphadenitis (left leg)	<i>St. aureus</i>	1.56	>100	1.56	3.13	0.78	100	1	5	500	—	Effective
15	43	Phlegmon (left leg)	<i>St. aureus</i>	6.25	25	12.5	6.25	3.13	50	2	16	1,600	—	Moderately effective
16	45	Perianal abscess	<i>E. coli</i>	100	100	100	100	100	100	2	5	1,000	—	Effective
17	18	Peritonitis due to appendicular perforation	<i>E. coli</i>	100	100	100	100	100	100	2	5	1,000	—	Moderately effective
18	28	Douglas' abscess	<i>E. coli</i>	100	100	100	100	100	100	2	5	1,000	—	Moderately effective

Table 6. Clinical results (2)

Case No.	Age	Disease	Causative organisms	MIC						Dose			Efficacy	Side-effect	Remarks
				DKB	SM	KM	AKM	GM	Single dose mg	No. daily	Dose days	Total dose mg			
19	28	Felon (left fourth finger)	<i>St. aureus</i>	3.13	6.25	1.56	1.56	0.39	100	2	5	1,000	Markedly effective	—	Pus(—) on 3rd day
20	43	Anal fistula	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	6.25	6.25	3.13	50	2	5	500	Effective	—	Pus(—) on 5th day
21	71	Colon-perforation diffuse peritonitis	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	1.56 0.39	6.25 12.5	3.13 3.13	1.56 0.78	0.78 0.39	50	2	9	900	Effective	—	<i>E. coli</i> (—), <i>Citro.</i> (+) on 13th day
22	36	General peritonitis due to appendicular perforation	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	12.5 3.13	12.5 12.5	12.5 12.5	3.13 6.25	3.13 1.56	50	2	11	1,100	Moderately effective	—	Pus decreased on 13th day, fever fell on 24th day
23	50	Infected tumor (left inguinal region)	<i>Pseud.</i>	12.5	>100	>100	>100	50	50	2	4	400	Moderately effective	—	<i>Pseud.</i> (—), <i>St. ep.</i> (+) on 16th day
24	47	Burn of second degree (right fourth finger)	<i>Pseud.</i>						100	1	2	200	Unknown	Diffused redness on 2nd day	Discontinued
25	61	Left maxillary carcinoma radiation wound	<i>Proteus</i>	6.25	25	6.25	6.25	1.56	100	1	7	700	Ineffective	—	
26	48	Small intestinal rupture general peritonitis	<i>Proteus</i>						50	2	10	1,000	Effective	—	<i>Prot.</i> (—), <i>Kleb.</i> (+), <i>E. coli</i> (+), on 1st day
27	84	Perianal abscess	G (+) B	0.05	0.39	0.2	0.1	0.05	50	2	5	500	Effective	—	Spontaneous break
28	23	Infected atheroma (back)	G (—)						100	1	5	500	Markedly effective	—	Tenderness (—) on 3rd day
29	45	Felon (right second finger)	Not detected						100	1	5	500	Markedly effective	—	Redness→pain(—) on 2nd day, inflammation(—) on 3rd day
30	34	Lymphadenitis (right axillary region)	Not detected						100	1	5	500	Effective	—	Lymphnode reduced on 3rd day
31	64	Phlegmon (right foot), acute lymphadenitis (right thigh)	Not detected						50	2	5	500	Effective	—	Tenderness(—) on 5th day
32	30	Acute mastitis (left)	G (—)						100	1	5	500	Effective	—	
33	26	Wound abscess (after appendectomy)	<i>Pseud.</i>	6.25	100	100	100	6.25	50	1	3	150	Moderately effective	—	Pus excretion continued on 3rd day

Table 7. Results of hepato-renal function tests

Case No.	S-GPT		AI-P		CCLF		Proteinuria		Urinary sedimentation		PSP level at 15 min.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1							-	-	nP	nP		
2	55	81	7.2	4.0	-	-	+	++	nP	nP		
3												
4	13		12.8				-		nP			
5	47	51	8.4	7.0	-	-	-	-	nP	nP		25
6											5	20
7							++	±	nP	nP		
8	47	40	13.0	12.0			-	-	nP	nP		
9		19	8.0	7.6	-	-	-	-	nP	nP	BUN	17→15
10	20	19	8.7	7.4	-	-	-	-	nP	nP	BUN	20
11	10		10.6		-		-		nP			
12							±		WBC 3-4/ 1GF			
13	11		5.2				-		nP			
14	10		4.6		-		-		nP			
15												
16	29	24	15.2	12.0	-	-	-	-	WBC 5-6/ 1GF		45	30
17	13	13	11.8	11.2	-	-	-	-	nP	nP	BUN	15
18	13	10	11.2	10.6	-	-	-	±	nP	nP		35
19	7		6.8				-		nP			
20		47		9.4		-	+	-	WB : numerous 3~4/1GF		BUN	15 15
21	17	8	16.4	23.4	-	-	-	-	nP	nP	BUN	35→8
22	35	77	8.5	11.0			+	-	RBC 6-7/ 1GF	nP		
23	35	8	6.1	6.5	-	-	-	-	nP	nP	35	38
24	19	14	10.6	11.6	-	-	-	-	nP	nP		15
25												
26	25	20	10.9	11.0	-	-	-	-	nP	nP	BUN	15→17
27	20	15	9.5	8.6	-	-	+	+	RB : numerous 7~8/1GF WBC : 1~2/1GF		BUN	20→15
28							-		nP			
29	6		5.8				-		WBC 5-6/ 1GF			
30							±		nP			
31	19	22	5.4	6.1	-	-	-	-	nP	nP	20	25
32												
33	16						-		nP			

は菌陰性となり、有効な結果を得た。

IV. 副作用

投与前後の肝腎機能検査では、とくに変化を認めなかったが、100mg 筋注例で、投与2日目、全身に軽度の発赤が発現したため投与を中止した1例があった。その他、自覚的に副作用と思われる所見は全例に認められなかった (Table 7)。

総括

今回われわれはDKBについて、その血中濃度、病巣由来のグラム陽性球菌（黄色ブドウ球菌）およびグラム陰性桿菌（大腸菌、緑膿菌、肺炎桿菌、変形菌）に対する感受性、臨床成績について検討を行なった。胆石症患者4名に対する本剤投与後の血中移行は比較的速やかであり、4例中3例が投与後30分で、その血中濃度がピー

クとなり以後漸減し、6時間後には全例が5mcg/ml以下の低値を示した。病巣由来のグラム陰性桿菌に対するMICは、*E. coli*で0.2~12.5mcg/ml、*Pseudomonas* 1.56~25mcg/ml、*Proteus* 0.78~50mcg/ml、*Klebsiella* 0.78~6.25mcg/mlの間に分布し、現在、グラム陰性桿菌感染症に対して最も強力な化学療法剤として使用されているGMと比較して、*E. coli*、*Proteus*、*Klebsiella*に対しては1稀釈段階低い。また*Pseudomonas*に対しては1稀釈段階高い抗菌力を示した。

DKBを各種の外科疾患中、主として軟部組織感染症28例、穿孔性腹膜炎5例に使用し、著効7例、有効16例、やや有効7例、無効2例、不明1例の成績を得た。以

上、血中濃度と臨床効果および副作用の観点から考慮すると、DKBの1回投与量が50mgでは、少ないのではないかと考える。またグラム陰性桿菌に対するMICでも、緑膿菌を除けば、GMと比較して著明な優位点は認められなかつた。今後、さらに症例を集積して検討を試みたい。

文 献

- 1) UMEZAWA. H., et al.: 3',4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24, 485, 1971
- 2) 小酒井望・他：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, 1972

CLINICAL INVESTIGATION OF DIDEOXYKANAMYCIN B IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, IWAO ENDO, MICHIO MIYAZAKI,
TOYOHARU TANAKA and MAKOTO KATAGIRI

Department of Surgery, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. SHIGETSUGU KATO)

1) 3',4'-Dideoxykanamycin B blood concentration was measured in 4 patients of cholelithiasis. A peak of 8.6~27mcg/ml was attained 30 minutes after the administration in 3 cases, decreased gradually thereafter, and lowered to less than 5mcg/ml after 6 hours.

2) MIC was measured upon Gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*) isolated from both lesions, and the results were 0.2~3.13mcg/ml against *Staphylococcus aureus*, 1.56~25mcg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*, 0.78~50mcg/ml against *Proteus vulgaris*, 0.2~12.5mcg/ml against *Escherichia coli*, and 0.78~6.25mcg/ml against *Klebsiella pneumoniae*.

3) 3',4'-Dideoxykanamycin B was administered intramuscularly at a daily dose of 50~200mg for 2~16 days to 28 cases of soft tissue infection and 5 cases of perforative peritonitis, and the effective result was obtained in 30 cases of them.

4) No side effect, subjective or objective, was observed throughout the experiment except in 1 case.