

SBPC の順で DKB は GM よりやや優るか、あるいはほぼひとしいことがわかる。いつぼう、大腸菌、肺炎桿菌では GF が DKB よりもややするどい感受性を示し、GM>DKB>KM の順である。

DKB と GM との感受性相関を詳しくみると、Fig. 4~7 のとおり両者はほぼ近似した MIC を示すことがわかる。

Fig. 2 Distribution of susceptibility of clinical isolated strains of *E. coli* to various aminoglycosides.

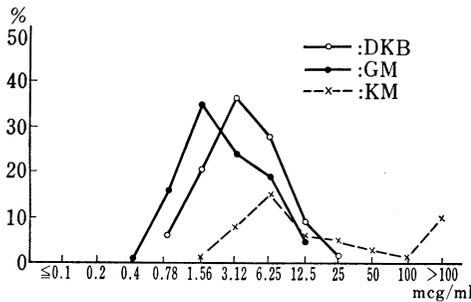


Fig. 3 Distribution of susceptibility of clinically isolated strains of *Pneumobacilli* to various aminoglycosides.

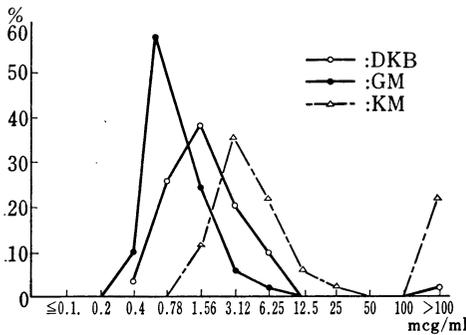


Fig. 4 Correllogram of susceptibility of pathogenic *Staphylococcus* between DKB and GM. (50 clinically isolated strains)

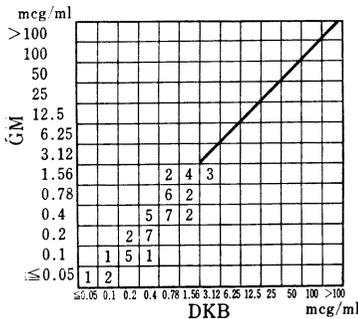


Fig. 5 Correllogram of susceptibility of *Pneumobacillus* between DKB and GM. (50 clinically isolated strains)

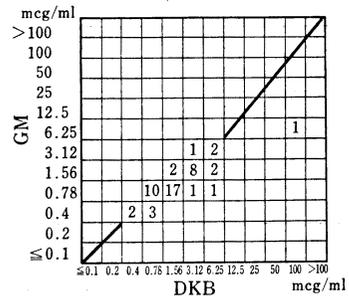


Fig. 6 Correllogram of susceptibility of *E. coli* between DKB and GM. (100 clinically isolated strains)

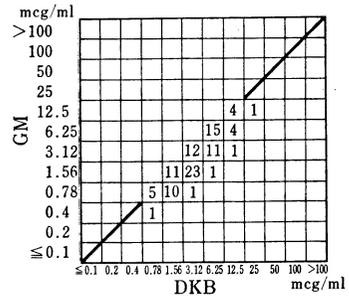
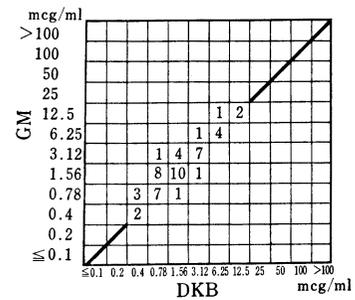


Fig. 7 Correllogram of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* between DKB and GM. (52 clinically isolated strains)



II. 吸収・排泄

DKB をヒトまたは実験動物に投与したさいの吸収・排泄を、*B. subtilis* PCI 219 を被検菌とする Cup 法(測定標準液人血清稀釈)により測定したところ、Table 2~4, Fig. 8, 9 の所見をえた。

(A) ヒトにおける体内濃度

健康婦人 Volunteers につき Cross over test を行ない、DKB 投与時の血中濃度・尿中排泄を測定した。

Table 2 Blood concentrations of DKB. healthy women: 4 cases. cross over exp.

Cases tested				Dosage (mg)	Blood concentrations (mcg/ml)				
Case No.	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)		0.5	1	2	4	6 hr
1	19	F	54.0	50 100	1.9 3.1	1.8 3.7	1.0 2.1	trace 0.5	trace trace
2	21	F	48.5	50 100	3.4 4.5	4.1 5.9	2.2 3.7	0.8 0.9	trace trace
3	19	F	52.0	50 100	2.3 4.0	2.6 5.3	1.4 2.8	trace 0.7	trace trace
4	22	F	53.5	50 100	5.0 8.3	3.9 7.1	2.5 4.0	1.0 1.9	trace 1.1
Average			51.6	50 100	3.2 5.0	3.1 5.5	1.8 3.2	0.5 1.0	trace trace

Table 3 Urinary excretion of DKB after intramuscular injection. DKB 50 mg I. M., 3 healthy volunteers.

Cases tested				Urinary excretion			Urinary recovery (%)
Case No.	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	0~2	2~4	4~8	
1	19	F	54.0	19.0	18.2	3.7	81.8
2	21	F	48.5	13.6	12.5	1.9	56.0
3	19	F	52.0	18.5	11.4	4.2	48.0
Average			51.5	17.0	14.0	3.3	61.9

a) 血中濃度

健康婦人：4例（年齢 19～22 才，体重 48.5～54.0 kg）につき，DKB 50mg, 100mg を筋注し，Cross over test により追求した。

投与 0.5 時間では，DKB 50, 100mg 筋注で 3.2, 5.0 mcg/ml, Peak level にあたる 1 時間値 3.1, 5.8mcg/ml となる。以後の血中濃度は低下しはじめ，2 時間値 1.8, 3.2mcg/ml, 4 時間値 0.5, 1.0mcg/ml で，6 時間値は証明できなかつた。

この両群の投与量の範囲で DKB は明らかに Dose response を示した。

b) 尿中排泄

前記の健康婦人のうち 3 例の尿中排泄を測定したところ，50mg 筋注時には 0～2 時間尿 17.0mg, 2～4 時間尿 14.0mg, 4～8 時間尿 3.3mg であり，けつきよくその尿中回収率は 61.9% となる。

(B) 動物における体内濃度

犬および家兎を用い，DKB の胎児側移行を追求した。

妊娠犬における血中濃度は，投与 1 時間値で胎児血は母体血の 1/4～1/6 であり，2 時間値 1/3～1/5, 4 時間後ほぼ 1/2 で，6 時間値は両者ほぼ近いことがわかる。

Table 4 Transference of DKB to fetus in pregnant animals

a) Blood concentrations in pregnant dogs

DKB 10 mg/kg i. m.		Blood concentrations (mcg/ml)			
		1	2	4	6 (hr.)
No. 1	Mother	14.8	21.0	3.0	1.0
	Fetus	2.4	3.9	1.4	0.8
No. 2	Mother	15.3	17.6	2.2	0.9
	Fetus	3.5	5.0	1.1	trace

b) Distribution in organs of pregnant rabbits

DKB 20 mg/kg i. m.	Distribution in organs (mcg/g)	
	Mother	Fetus
Serum*	19.2	5.1
Kidney	52.0	16.5
Urine*	1780.0	580.0
Liver	0	0
Lung	2.6	1.2
Brain	0	0
Uterus	1.0	
Amniotic fluid*		47.0

* in mcg/ml

妊娠家兎における臓器内分布を投与 2 時間値でみると，胎児組織へは母体組織にくらべ血中濃度にはほぼ比例した移行をみとめる傾向がうかがわれるが，羊水中濃度はかなり高かつた。

III. 耐 容 性

健康婦人：5 例に DKB 50mg ずつ 1 日 2 回，10 日間連続筋注してその耐容性を追求した。

局所所見では何らの異常を呈さなかつたが，投与 1,

Fig. 8 Serum levels of DKB after intramuscular injection. Average values in 4 healthy volunteers.

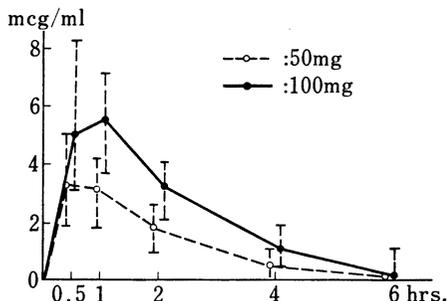
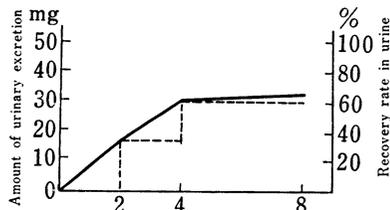


Fig. 9 Urinary excretion of DKB after intramuscular injection (50 mg). Average values in 3 healthy volunteers.



2 日目に口唇しびれ感を 1 例にみとめた。しかし、連続投与によりその後には自覚症状を示さず、また、これ以外にアレルギー反応をふくめ、何らの副作用をも経験しなかつた。

いつぼう、投与前後における臨床検査を実施したが、血液形態 (Hct, Hb, 赤血球数, 白血球数, 血小板, 白血球像), 血液生化学 (蛋白量, Al-P, GOT, GPT, BUN, 総コレステロール, 鉄, Na, K, Cl), 尿 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) および PSP 検査の結果では、生理的動揺の範囲内ないし測定値の誤差の限界にとどまり、薬剤投与による影響はなかつた。

IV. 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染症: 15 例に DKB を 1 日 100~150mg ずつ 4~8 日間筋注して、その臨床効果および副作用を追求した。

骨盤腹膜炎では、穿刺膿から *E. coli* (MIC 6.25mcg/ml) および *Pseudomonas vaginalis* (1.56mcg/ml) を検出し、DKB 100mg 筋注 6 日間により、発熱 38.7°C

が充分寛解し、また、産褥子宮内感染でも本剤投与により明らかな下熱効果を呈した。しかし、*Pseudomonas aer.* (MIC 3.12mcg/ml) を分離した卵管溜膿腫の 1 例は、本剤 100mg 4 日間投与にもかかわらず、発熱・下腹痛を持続した。

急性腎盂膀胱炎 (*E. coli* 3.12mcg/ml), 急~亜急性単純性膀胱炎 (*E. coli* 3.12~12.5mcg/ml 4 例, *Klebsiella pneumoniae* 3.12mcg/ml 1 例) にはよく奏効し、100mg 5 日間筋注で、有効 4 例、やや有効 1 例であった。

けつきよく、産婦人科感染症に対する DKB の化学療法効果は、15 例中、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 3 例、不詳 1 例となる (Table 5)。

副作用として、局所痛を 3 例にみとめたが、発赤・腫脹などはなかつた。

V. むすび

DKB の臨床応用に関し若干の検討を行なつたところ、次の成績をえた。

1. 臨床分離した 292 株の DKB 感受性分布を測定したところ、すぐれた Broad spectrum antibiotics としてするどい MIC を示し、ことに緑膿菌 52 株には全て ≤ 12.5 mcg/ml である。本剤は GM にほぼ近似した抗菌作用を示すと考えられる。

2. 人血中濃度は、50, 100mg 筋注時 3.1, 5.5mcg/ml の Peak level を示し、その尿中排泄は 61.9% である。

胎児側移行は犬で母体血の 1/6~1/3 であり、家兎の胎児臓器内濃度も血中濃度にほぼ比例した。

3. 人耐容性は、50mg \times 2 \times 10 日間筋注で、口唇しびれ感を 1 例にみとめた以外、良好と考えられる。

4. 産婦人科感染症 15 例に投与したところ、71.4% に投与意義をみとめ、3 例が局所痛を訴えた。

本論文の内容は、昭和 47 年 11 月仙台市における第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウムで発表した。

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, 485, 1971.
- 2) 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, 597, 1973.

Table 5 Clinical results of DKB in the field of obstetrics and gynecology

No.	Case		Diagnosis	Detected organisms		Dosage and duration of treatment with DKB	Effects	Side effects	Remarks
	Sex	Age		Strains	MIC				
1	F	42	Pelveoperitonitis	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aer.</i>	6.25 1.56	100 mg I. M. × 6 days	+	None	
2	F	26	Cesarean section; post-operative infection			100 mg I. M. × 4 days	+	None	
3	F	36	Uterus myoma; post-operative infection			100 mg I. M. × 5 days	+		<i>Candida</i> in vagina
4	F	27	Pyosalpinx; postoperative infection	<i>Pseud. aer.</i>	3.12	100 mg I. M. × 4 days	-	None	AKM 0.8 g × 4 days ineffective
5	F	28	Puerperium, lochiometra			100 mg I. M. × 6 days	+	None	AKM 0.4 g × 3 days ineffective
6	F	22	Puerperium, intrauterine infection			100 mg I. M. × 5 days	-	None	
7	F	48	Acute pyelocystitis	<i>E. coli</i>	3.12	100 mg I. M. × 8 days	+	None	
8	F	32	Subacute adnexitis			100 mg I. M. × 6 days	-	None	Amoxycillin 1 g × 5 days ineffective
9	F	28	Subacute adnexitis			100 mg I. M. × 8 days	?	Local pain	
10	F	34	Acute adnexitis	<i>E. coli</i>	1.56	150 mg I. M. × 5 days	+	None	
11	F	25	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i>	3.12	100 mg I. M. × 5 days	+	None	
12	F	41	Acute simple cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	100 mg I. M. × 5 days	±	None	
13	F	36	Subacute simple cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	100 mg I. M. × 5 days	+	Local pain	Amoxycillin 1 g × 5 days ineffective
14	F	43	Subacute simple cystitis	<i>E. coli</i>	12.5	100 mg I. M. × 5 days	+	None	Amoxycillin 1 g × 5 days ineffective
15	F	27	Subacute simple cystitis	<i>Kleb. pneum.</i>	3.12	100 mg I. M. × 5 days	+	Local pain	

AKM : aminodeoxykanamycin

STUDIES ON DKB

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kobe Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers and Children Infections Center

Some investigations were made on the clinical application of DKB, and the results were obtained as follows.

1. The distribution of DKB sensitivity was measured on 292 strains isolated from clinical materials, and the sharp MIC was demonstrated as an excellent broad spectrum antibiotic, especially 52 strains of *Pseudomonas aeruginosa* exhibiting all ≤ 12.5 mcg/ml. DKB may be expected to exhibit a similar antibacterial action to that of gentamicin.

2. As for the human blood concentration, the peak levels of 3.1 and 5.5 mcg/ml were obtained respectively when 50 or 100 mg of DKB were injected intramuscularly, and the excretion rate in urine was 61.5%.

The transfer of DKB to fetus was $1/6 \sim 1/3$ of mother's blood in dogs, and the DKB concentration in fetus organs paralleled nearly with its blood concentration in rabbits.

3. The tolerance of DKB in human would be good, as there observed only 1 case of lip numbness after the drug was injected intramuscularly at a daily dose of 50 mg twice for 10 days.

4. DKB was administered clinically to 15 cases of infections in the field of obstetrics and gynecology, and a treatment significance was noticed at 71.4%. Three cases complained of local pain with the drug.