

3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的および臨床的検討

名出 頼男・鈴木 恵三

名古屋保健衛生大学泌尿器科

大 越 正 秋

慶応義塾大学泌尿器科

3',4'-Dideoxykanamycin B は、梅沢らが Kanamycin 耐性機構の主役であるリン酸化酵素が働くリン酸基結合部分を化学的に修飾することにより、この機構による耐性菌にも抗菌スペクトラムを広げたユニークな薬剤である¹⁾²⁾。われわれもこの薬剤の供与を受け、基礎的および臨床的、とくに尿路感染症における有用性に検討を加えた。

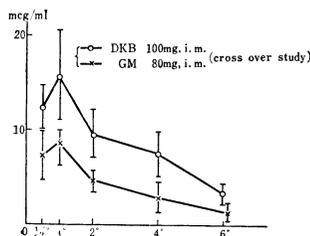
(1) 抗 菌 力

慶大泌尿器科の研究室に保存中の、臨床から分離した Gram 陰性桿菌につき、薬剤の平板希釈系列を用いて試験管内抗菌力を gentamicin (GM) と比較した。結果は Table 1 のとおりで改良ドリガルスキー培地 (BTB 培地) および Difco の普通寒天培地いずれを用いても、大腸菌、変形菌群、緑膿菌の各グループで DKB と GM の MIC は等しいか、1~2 段階の違い程度のずれを示すに過ぎなかつた。つまり両者の抗菌スペクトラムは調査した範囲では同じであるといえる成績であつた。緑膿菌に限つていえば、DKB のほうで MIC 値の低いものが多かつた。

(2) 吸 収 排 泄

健康成人男子7名を用い、DKB と GM の筋注後の血中濃度推移、尿中排泄量等につき cross over study を行なつた。Volunteer の年齢分布は 19~22 才で、薬剤濃度測定法は cylinder-plate 法を用い、指示菌としては、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準薬液は pH 7.0 の 0.1M 磷酸バッファーを用いて作製し、培地は Difco の Nutrient agar をそのまま用いた。筋注量は標準日常使用量を基に、DKB 100mg, GM 80mg

Fig. 1 Comparison of blood levels of DKB and gentamicin in plasma in 7 healthy volunteers



とした。

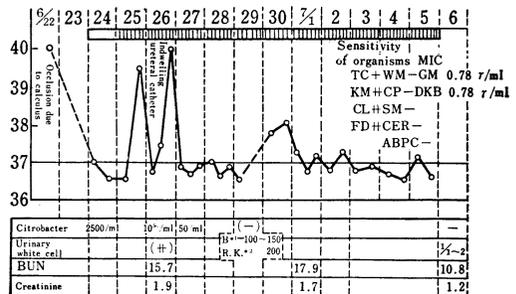
血中濃度推移は Fig. 1 に示したとおり、DKB のほうが 20% 多い量を注射したことを考慮に入れても、なお DKB のほうが明らかに高い血中濃度を示している。

いつぼう、尿中回収率をみると、Table 2 に示したとおり、両薬剤の間にほとんど差が認められない。この点については詳細に検討しなければ決定的な説明は下せないが、注射部位からの吸収速度、腎からの排泄動態に差がある可能性や組織内移行度の差、また極端な考え方をすると血中濃度測定条件で、何か DKB に有利な因子が介入していなかつたかどうかまで疑う必要があろうが、構造上かなり似たこの両薬剤間で、それほど大きな差を生むものはいささか考え難く、僅かの差 (物理化学的) が複合して血中濃度の差を生んだものと推量するしかないであろう。

(3) 臨床成績 (Table 3 および Fig. 2)

2 例の急性単純性炎に対する短期間投与、8 例の慢性複雑性炎に対する投与を行ない、細菌学および臨床効

Fig. 2 Case 10 (17-year female) Calculous pyelonephritis treated by DKB



- During treatment for cystine stones(1.8g MPG and 12g NaHCO₃ daily divided in 3 doses), the staghorn stones were broken down into pieces, one of which blocked the pyelo-ureted junction.
- Previous treatment started on June 6 with NA which was replaced soon by FD due to super infection with NA resistant bacteria. FD was discontinued too on 3rd day because of side-effects.

*1 Bladder urine

*2 Urine from the right kidney

Table 1 MIC of DKB and GM

	BTB-Agar*		Nutrient-Agar			BTB-Agar*		Nutrient-Agar**	
	DKB	GM	DKB	GM		DKB	GM	DKB	GM
<i>E. coli</i>					<i>Proteus mirabilis</i>				
1	0.39	0.39	3.13	3.13	503	0.39	0.39	6.25	3.13
3	0.39	0.39	—	—	529	0.39	0.39	3.13	1.56
5	0.19	0.39	1.56	1.56	533	0.39	0.39	3.13	3.13
7	0.19	0.39	3.13	1.56	<i>Morganella & Rettgerella</i>				
8	1.56	0.39	12.5	12.5	617	1.56	0.78	1.56	3.13
11	1.56	—	6.25	12.5	618	1.56	1.56	25	6.25
13	1.56	—	12.5	12.5	621	0.39	0.78	1.56	1.56
14	0.19	—	6.25	3.13	623	0.19	0.39	6.25	3.13
15	1.56	—	—	—	728	0.78	0.78	—	—
<i>Citrobacter</i>					743	0.78	0.78	3.13	0.78
205	0.39	0.39	6.25	3.13	744	0.39	0.78	3.13	3.13
208	1.56	0.39	6.25	3.13	<i>Pseudomonas</i>				
<i>Klebsiella</i>					1001	3.13	3.13	12.5	25
309	1.56	0.39	6.25	3.13	1007	3.13	3.13	12.5	12.5
313	0.39	0.39	—	—	1011	3.13	6.25	12.5	25
334	0.19	0.39	0.78	0.78	1015	6.25	12.5	—	—
335	0.39	0.39	1.56	0.39	1019	6.25	12.5	50	100
344	0.19	0.39	0.78	0.78	1031	6.25	12.5	50	100
346	0.39	0.39	0.39	0.78	* Improved Drigalski agar medium				
<i>Cloaca</i>					** Difco agar medium				
343	0.39	0.39	1.56	1.56	All examined bacteriae here are clinically isolated strains in our department.				
402	0.39	0.39	6.25	3.13					
403	0.39	0.39	—	—					

Table 2 Average cumulative recoveries from the urines of DKB and gentamicin in 7 healthy volunteers (cross over study)

	Recoveries	0 ~ 2 hs	0 ~ 4 hs	0 ~ 6 hs
		mg	mg	mg
DKB	mg	40.7 ± 14.7	57.7 ± 12.9	63.9 ± 13.0
	%	40.7 ± 14.7	57.7 ± 12.9	63.9 ± 13.0
Gentamicin	mg	31.0 ± 13.7	46.4 ± 11.7	53.2 ± 14.3
	%	38.8 ± 17.1	58.0 ± 14.6	66.5 ± 17.9

DKB : 100mg injected i. m.

Gentamicin : 80mg injected i. m.

果を検討した。1例の女子急性膀胱炎は1日100mg, 分2, 3日間, 1例の急性前立腺炎は同じく4日間の投与で速やかに反応し, 治癒に至った。

7例の合併症を有する慢性炎については, 4例に有効, 3例に無効であり, 残る1例は結石による尿管閉塞期には無効であったが, 尿管カテリシムスによる閉塞解除

後は速やかに反応をみた。慢性症のうち5例は慢性膀胱炎で, 手術前の1例および経尿道的前立腺剔除術後の1例(留置カテーテル除去後)は速やかに反応し有効であったが, カテーテル抜去後の恥骨上前立腺剔除術後の1例および留置カテーテルを置いた2例, 計3例では, 全く菌の減少をみなかった。上部尿路感染の3例中, 水腎症

Table 3 Results

No.	Sex	Clin. diagnosis	Underlying disease	Indwelling catheter	Daily dose (mg)*	Days of treat.	Total dose (mg)	Count of living organisms in urine		MIC** (mcg/ml)			Urinalysis		
								Before	After	D K B	K M	G M	Protein	White cell	Bacteria
1	f 21	Acute cystitis	None	Absent	100×1	3	300	<i>E. coli</i> 10 ⁵ </ml	Negative	ND	ND	ND	±	## ±	+ +
2	m 36	Acute prostatitis	None	"	100×1	4	400	<i>E. coli</i> 5×10 ⁸ /ml	"	1.56	25	0.2	-	## -	## +
3	m 58	Chronic cystitis	Prostatic cancer	"	50×2	7	700	<i>Pseudo- monas</i> 8×10 ⁸ /ml	"	-	-	-	+	## +	+ +
4	m 61	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	Present	50×2	5	500	<i>Enterobacter</i> 9×10 ⁸ /ml	<i>Enterobacter</i> 5×10 ⁸ /ml	-	-	-	+	## ##	## ##
5	m 70	Chronic cystitis	Prostatic cancer	Absent	50×2	6	600	<i>E. coli</i> 5×10 ⁸ /ml	Negative	6.25	100	<3.13	+	## ##	+ +
6	m 69	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	"	50×2	6	600	<i>Pseudo- monas</i> 5×10 ⁸ /ml	<i>Pseudo- monas</i> 1×10 ⁸ /ml	-	-	-	+	## ##	## ##
7	m 18	Chronic cystitis	Urethral rupture	Present	100×1	4	400	<i>Proteus mir.</i> 4×10 ⁸ /ml	<i>Proteus mir.</i> 5×10 ⁸ /ml	3.13	100	1.56	+	## ##	## ##
8	f 41	Chronic cystitis with pyelonephritis	Bilateral VUR	Absent	50×2	7	700	<i>Pseudo- monas</i> 8×10 ⁸ /ml	Negative	-	-	-	+	## ##	## +
9	f 63	Chronic pyelonephritis	Left hydro-nephrosis	"	50×2	6	600	<i>Enterobacter</i> 1.4×10 ⁸ /ml	"	3.13	50	0.2	+	## ##	+ +

Table 4 Criteria of therapeutic efficacy

Good	Satisfactory bacteriological response (1,000 bacteria per ml or less after 3~4 days of medication) associated with remarkable improvement of inflammatory response (less than 3 WBC per ml urine referring to improvement of symptoms).
Fair	Satisfactory bacteriological response with poorer improvement of inflammatory response (more than 4 WBC per ml urine referring to improvement of symptoms).
Poor	Poor bacteriological response (more than 1,000 bacteria per ml urine), referring to number of WBC in urine and symptomatologic response.

感染および両側膀胱尿管逆流による腎盂腎炎の症例では、速やかな菌の陰性化が達成されたが、最後の結石嵌頓症例では尿路閉塞時およびその解除をみた時期で、まったく異なつた反応を示したので、この症例について少し詳述することとした (Fig. 2)。

この 17 才女子例はシスチン尿症で、右腎盂のサンゴ状結石を mercaptopropionyl glycine および重炭酸ソーダによる尿アルカリ化で治療中に結石が縮小、崩壊して腎盂尿管移行部を閉塞し、疼痛発作とともに急性腎盂腎炎症状を呈した。閉塞期は尿中細菌数は 2,500/ml,

of DKB treatment

Ef. : Effective
Inef. : Ineffective

Blood biochemistry					Peripheral blood			Renal funct.		Side-effects	Bacteriologic response	Remarks	
B U N	Creat- inine	G O T	G P T	Al-P	Hb (g/dl)	W F C	Prothr- ombin (sec.)	PSP (%)					G F R
								m 30	m 120				
N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	None	Ef.	Simple infection (Outpatient)
N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	"	"	Pyrexia and dysuria. Marked clinical response elicited (Outpatient)
15 27↑	0.87 1.3	13 22	9 15	7.5 12.1	12.8 11.5	7,900 6,800	12.3 11.2	35	75	N D	"	"	Mild disturbance of passage through urinary tract. Drug was given before operation. (Inpatient)
15 15	0.87 0.91	19 33	12 18	13.3 14.8	12.5 11.6	7,800 9,500	N.D 11.7	N D	N D	N D	"	Inef.	Catheter indwelled for more than half a year. Disturbance of consciousness present. (Inpatient)
15 25↑	1.15 1.3	16 22	9 21	N.D N.D	11.8 12.2	10,400 6,300	N.D 11.0	55	85	N D	"	Ef.	Drug was given after catheter in TUR postoperation. (Inpatient)
20 15	1.15 1.09	16 22	9 12	8.2 9.9	10.8 11.2	6,600 5,500	12.7 11.3	30	65	N D	"	Inef.	Drug was given(after extrac- tion of catheter) after supra- pubic extirpation. (Inpatient)
N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	N D	"	"	After urethroplasty with cat- heter indwelling. (Outpatient)
10 15	N.D 1.0	22 8	21 15	N.D 6.5	10.5 11.6	6,100 6,300	12.4 11.7	22	67	65 ml/ m	"	Ef.	After bilateral ureterocysto- stomy. (Inpatient)
20 15	N.D N.D	25 28	18 15	5.7 6.5	11.9 12.0	7,100 6,200	12.7 12.1	30	65	N D	"	"	Ureterocystostomy before 10 years (after uterine cancer) (Inpatient)

尿中白血球も少数であったが、40°C 近い発熱をみて入院し、DKB 100mg/日の治療で、いったん解熱したが、翌日には再び棘をとともなる発熱をみ、2日間持続したので、閉塞解除のため尿管カテーテルを挿入留置した。尿管カテーテルからの尿は 1ml 当り 10 万コ以上の細菌を含む膿尿であったが、翌日には急激に解熱するとともに、細菌数も著減した。

以後 10 日間、1日 100mg の投与量を維持し膿尿も消失したので腎盂切石術施行、以後順調に経過した。12 日間にわたり 1,200mg を投与したことになったが、その間に血液学的にも、肝機能や腎機能にも異常を認めなかった。なお、効果判定基準は Table 4 によった。

考 按

Kanamycin の化学的修飾により造り出された DKB

は、細菌学的 potency にほぼ gentamicin と同程度であり、薬剤の体内動態に関して、いくぶんの差がみられるようであるが、詳細な薬理学的検討によらねば決定的なことはいえない。尿中回収率が同程度でありながら、gentamycin に比し、高い血中濃度を示すばかりか、ピークが早目にくることは注射局所からの吸収が早いのか、組織内拡散が遅いのか、あるいは腎からの排泄が遅いかなど、種々の原因が考えられる。

臨床効果に関しては、急性症と比較的宿主条件のよい慢性症における治癒率は高いが、例数少なく決定的なことはいえないにしても、カテーテル留置、尿管閉塞等の影響は比較的大きく出る印象を受ける。

抗菌力と臨床効果の両方から判断し、gentamicin とほぼ同列に置くことのできる抗生物質ではあるが、副作

用の発現度および臨床に用い得る投与量の限界がgentamicin との優劣を決める (決め得るものならば) 鍵になるであろう。

文 献

1. UMEZAWA, H., *et al.* : Science 157, 1559, 1967.
2. UMEZAWA, H. : Proceedings of the 6th international congress of chemotherapy, II, 556, 1970. University of Tokyo Press.
3. UMEZAWA, H., *et al.* : J. Antibiotics 24, 485, 1971.

BACTERIOLOGICAL, PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATIONS OF 3', 4'-DIDEOXYKANAMYCIN B

YORIO NAIDE and KEIZO SUZUKI

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University, Toyoake City, Aichi Prefecture

MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) is a chemical modification product of kanamycin B and a potent bacteriocidal antibiotic against *Proteus* species and *Pseudomonas aeruginosa* in addition to other Gram negative enteric bacteria. Antibacterial activity of DKB expressed on the basis of MIC has been shown to be essentially similar to that of gentamicin (Table 1).

Single intramuscular 100mg dosis of DKB gave serum concentration of 16.6 ± 4.6 , 9.3 ± 2.8 , 6.8 ± 2.8 and 2.9 ± 1.0 mcg/ml 1, 2, 4, and 6 hours after injection. For comparison, 80 mg dosis of gentamicin (cross over study) gave 8.0 ± 2.0 , 3.9 ± 0.9 , 2.3 ± 1.3 and 1.3 ± 0.7 respectively (Fig. 1).

Urinary recovery of the drugs was $40.7 \pm 14.7\%$ in two hours and 63.9 ± 13.0 in six hours with DKB, and 38.8 ± 17.1 and $66.5 \pm 17.9\%$ with gentamicin (Table 2).

Treatment of urinary tract infections was done in 10 cases. The patients tolerated well to 100 mg daily dosis. In three acute urinary infections, the response was satisfactory by 3 or 4 days medication with DKB. Of five cases of chronic urinary tract infection, two (one with benign prostatic hyperplasia and one in postoperative course of transurethral resection of prostate) showed prompt response to DKB administration, however in three other cases (one postoperative infection following suprapubic prostatectomy and two infections through indwelled catheter for acute retention due to hypertrophied prostate, the response was unsatisfactory (Table 3). Of three upper urinary tract infections, one infected hydronephrosis and one acute pyelonephritis with gross vesicoureteral reflux showed prompt response to DKB, however one case of acute pyelonephritis complicating obstruction of ureteropelvic junction with a fragment of stone did not respond while the obstruction was unresolved. However good response was observed when obstruction was released by ureteral catheterization (Table 3 and Fig. 2).

Considering the data described above, DKB is thought to be a potent antibiotic at least as reliable as gentamicin.