

尿路感染症に対するDKBの応用

石神襄次・三田俊彦・片岡頌雄

神戸大学泌尿器科

広岡九兵衛

関西労災病院泌尿器科

はじめに

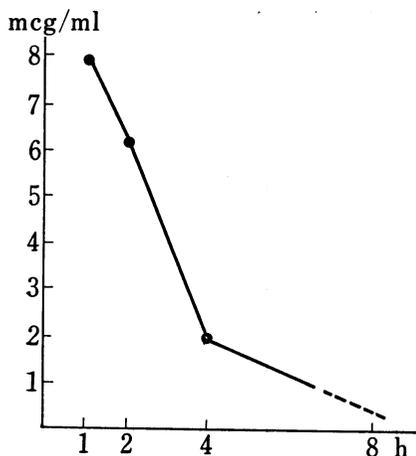
1967年梅沢浜夫博士らは Kanamycin A について 3' 位の水酸基が ATP により磷酸エステル化され抗菌活性を失い、その結果、耐性菌、抵抗性菌が生ずることを明らかにし、その不活性化機構にもとづいて、3' 位の水酸基を磷酸エステル化されない他の基に置換することにより、緑膿菌や耐性菌に有効な誘導体に変換できると考えた。そして Kanamycin B の 3', 4' の水酸基を水素に置換した 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) がとくに緑膿菌および耐性菌に対し、極めて有効なことを見出した。

私達は、この本邦で開発された新アミノ配糖体抗生物質 DKB を、*Pseudomonas* を主体とした複雑な尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに、犬および健康成人における血中濃度、尿中排泄率を測定し、さらに尿路感染症分離菌の DKB と他の薬剤との感受性を比較検討した。

I. 血中濃度

健康成犬3例に DKB 50mg (4.5~5.3mg/kg) 筋注射与時の血中濃度を測定した。測定方法は、Cup plate 法を用い、検定菌としては、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し、標準曲線には pH 7.2 の Phosphate を

Fig. 1



使用した。以下、血中濃度、尿中排泄率の測定は、すべてこの方法によつた。

結果は Fig. 1 および Table 1 に示す。筋注射後の血中濃度は1時間で最高に達し、平均 7.9mcg/ml であり、2時間 6.1mcg/ml, 4時間 1.9mcg/ml, 8時間 1.0 mcg/ml 以下であつた。

Table 1 Blood concentration of DKB following intramuscular injection of 50mg in 3 adult dogs

Dog	Hour	Concentration (mcg/ml)			
		1	2	4	8
No. 1	9.5 kg	11.4	8.4	3.8	1.0>
No. 2	11 kg	6.8	4.8	1.0	1.0>
No. 3	10 kg	5.6	5.2	1.0	1.0>
Mean		7.9	6.1	1.9	1.0>

いつぼう、腎機能正常な健康成人3例に DKB 50mg 筋注射与後の血中濃度を測定した。

結果は Fig. 2 および Table 2 に示す。ピークは 30

Fig. 2

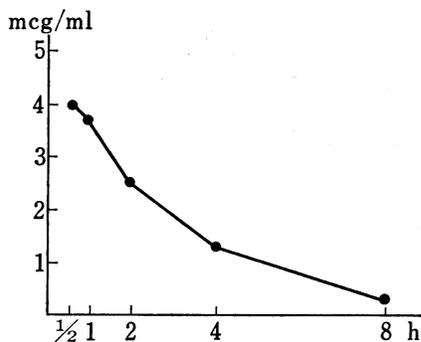


Table 2 Blood concentration of DKB following intramuscular injection of 50 mg in 3 healthy adults

Case	Hour	Concentration (mcg/ml)				
		1/2	1	2	4	8
1	♂	5.0	5.06	3.2	1.0	0.15
2	♂	3.12	2.55	1.85	0.87	0.06
3	♂	3.90	3.40	2.35	1.55	0.41
Mean		4.01	3.67	2.47	1.14	0.206

分後にあり平均 4.01mcg/ml を示し、1時間 3.67mcg/ml、2時間 2.47mcg/ml、4時間 1.14 mcg/ml のような推移を示し、8時間後でも 0.206mcg/ml 証明できた。

II. 尿中排泄率

血中濃度を測定した健康成犬 3 例中 2 例に尿中排泄率を測定し得た。

結果は Fig. 3 および Table 3 に示す。DKB 50mg 筋注後 4 時間までに平均 33.1%、また、8 時間までに 57.1~62.1%、平均 59.6% の排泄を認めた。

Fig. 3

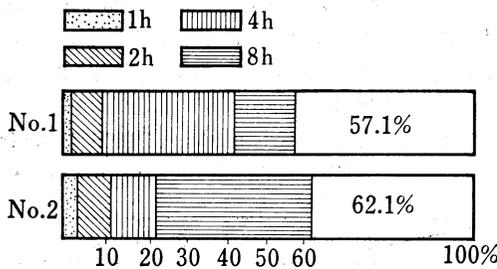


Table 3 Urinary excretion rate of DKB following intramuscular injection of 50mg in 2 adult dogs

Dog	Hour	Hour			
		1	2	4	8
No.1	9.5kg	2.3%	9.5	44.1	57.1
No.2	11 kg	4.0	12.6	22.1	62.1
Mean		3.2	11.1	33.1	59.6

Fig. 4

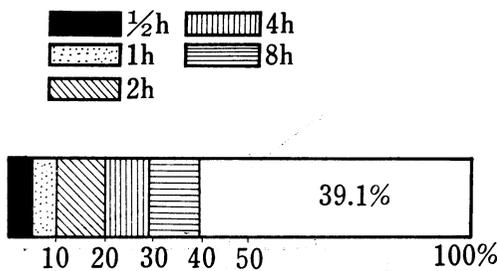


Table 4 Urinary excretion rate of DKB following intramuscular injection of 50mg in 3 healthy adults

Case	Hour	Hour				
		1/2	1	2	4	8
1	♂	8.2%	13.2	29.2	36.7	41.4
2	♂	2.8	6.2	16.6	25.7	32.0
3	♂	2.3	6.0	13.6	22.4	44.0
Mean		4.4	8.5	19.8	28.3	39.1

いつぼう、血中濃度を測定した同一成人 3 例に尿中排泄率を測定し得た。

結果は Fig. 4 および Table 4 に示す。DKB 50mg 筋注投与後 4 時間までに平均 28.3%、また、8 時間までに 32.0~44.0%、平均 39.1% の排泄を認めた。

III. 抗菌力

1971 年および 1973 年本学泌尿器科において尿路から分離した *Pseudomonas*, *Serratia*, *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* に対する DKB の感受性を化学療法学会の基準に従った平板希釈法によって比較検討した。

- 1) *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性
50 株において DKB と GM, AKM, KM, ABPC,

Fig. 5 Correlation between DKB and GM sensitivity (*Ps. aeruginosa*)

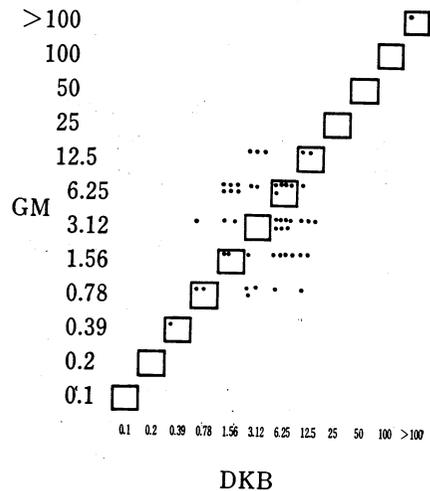


Table 5 Antibacterial activity of DKB, GM, AKM, KM, ABPC and CER against *Ps. aeruginosa* isolated from urinary tract injection (50 strains)

MIC (mcg/ml)	DKB	GM	AKM	KM	ABPC	CER
>100	1	1	5	15	27	27
100			6	7	2	
50			7	5	3	5
25			5	3	1	2
12.5	9	5	6	16	4	2
6.25	17	14	16	4	1	12
3.12	9	13	3		1	
1.56	10	9	1		8	
0.78	3	7			2	
0.39	1	1	1		1	2

CER に対する感受性を測定した。結果は Table 5 に示す。また DKB と GM の感受性の相関関係は Fig. 5 に示す。

DKB においては >100 以上の耐性株 1 株を除けば、0.39~12.5mcg/ml に分布し 1.56~12.5mcg/ml にピークを認めた。GM との相関関係をみると、ほぼ同程度か、1 管程度 GM のほうがすぐれていた。

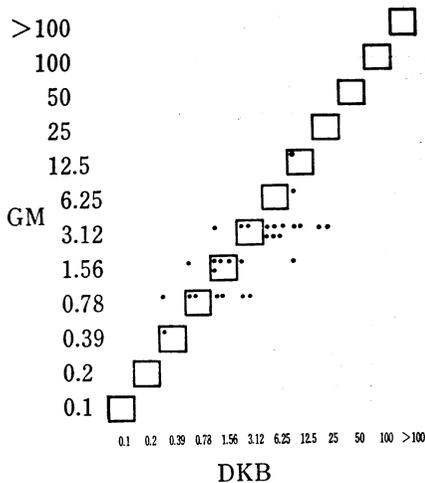
2) *E. coli* に対する感受性

30 株について DKB とその他の薬剤に対する感受性を測定した。結果は Table 6 に示す。また DKB と GM の感受性の相関関係は Fig. 6 に示す。

Table 6 Antibacterial activity of DKB, GM, AKM, ABPC and CER against *E. coli* isolated from urinary tract infection (30 strains)

MIC (mcg/ml)	DKB	GM	AKM	KM	ABPC	CER
>100					3	3
100						
50			3	1	4	3
25	2		5	3	5	3
12.5	5	1	5	5	6	5
6.25	6	1	8	8	10	9
3.12	5	13	2	3	2	4
1.56	7	7	7	3		3
0.78	3	7		5		
0.39	2	1		2		

Fig. 6 Correlation between DKB and GM sensitivity (*E. coli*)



E. coli に対する DKB の感受性は 25~0.39mcg/ml と幅広く分布しており、AKM, KM よりは 1~2 管すぐれているが、GM との比較ではほぼ同じか 1 管程度劣つ

ていた。

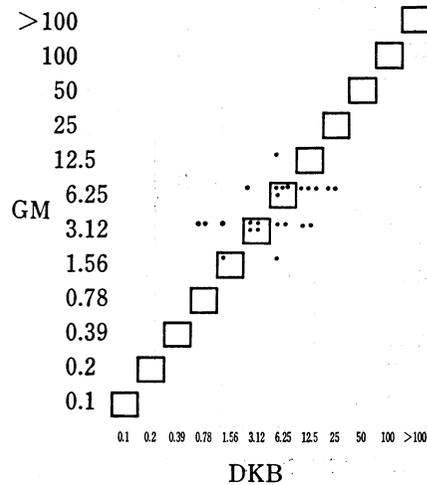
3) *Proteus* に対する感受性

Proteus 群 24 株について DKB とその他の薬剤に対する感受性を測定し、さらに DKB と GM との感受性の相関関係を検討した。結果は Table 7, Fig. 7 に示す。

Table 7 Antibacterial activity of DKB, GM, AKM, ABPC and CER against *Proteus* isolated from urinary tract infection (24 strains)

MIC (mcg/ml)	DKB	GM	AKM	KM	ABPC	CER
>100				1	5	8
100					2	1
50			1	1	3	2
25	2		2	4		1
12.5	5	1	5	7		1
6.25	8	10	10	11	1	11
3.12	5	11	4			
1.56	2	2	1		11	
0.78	2		1		2	
0.39						

Fig. 7 Correlation between DKB and GM sensitivity (*Proteus*)



DKB では 25~0.78mcg/ml に分布し、6.25mcg/ml にピークを認め、GM より 1 管程度劣つていた。

5) *Klebsiella* に対する感受性

16 株について DKB と GM の感受性を比較した。結果は Fig. 8 に示す。

DKB では 0.39~12.5mcg/ml に分布し、3.12~6.25mcg/ml にピークがあり、GM より 1~2 管劣つていた。

6) *Serratia* に対する感受性

Fig. 8 comparative sensitivity of *Klebsiella* isolated from urinary tract infection to DKB and GM (16 strains)

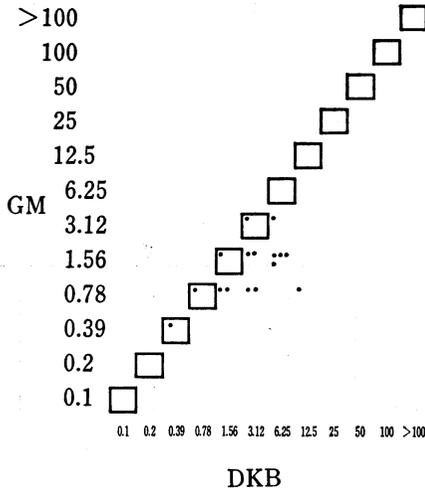
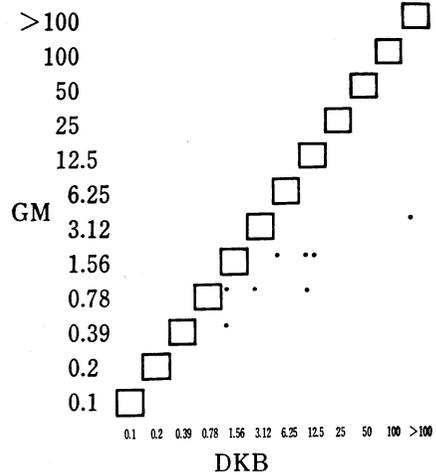


Fig. 9 Comparative sensitivity of *Serratia* isolated from urinary tract infection to DKB and GM (8 strains)



8 株についてその感受性を検討した。結果は Table 8, Fig. 9 に示す。

Table 8 Antibacterial activity of DKB, GM, AKM, ABPC and CER against *Serratia* isolated from urinary tract infection (8 strains)

MIC (mcg/ml)	DKB	GM	AKM	KM	ABPC	CER
>100	1		5	5	8	8
100						
50			2	2		
25			1			
12.5	3					
6.25	1					
3.12	1	1		1		
1.56	2	3				
0.78		3				
0.39		1				

Table 9 Antibacterial activity of DKB, AKM, GM, ABPC and CER against *Staph. aureus* isolated from urinary tract infection

MIC (mcg/ml)	DKB	AKM	KM	GM	ABPC	CER
>100						
100						
50						
25					2	
12.5			3		2	
6.25		1	5			3
3.12	1	1		5	2	2
1.56	1	2			2	
0.78	2	2		2		
0.39	4	2		1		3

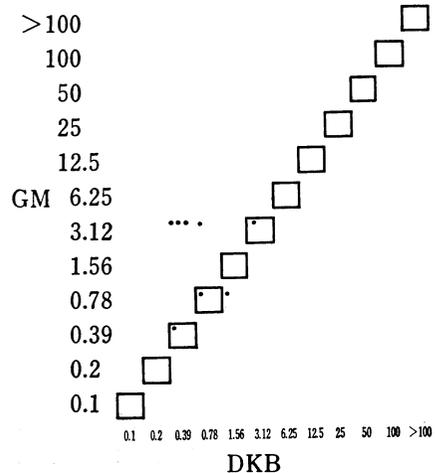
DKB に対しては >100mcg/ml の耐性株 1 株を除けば 1.56~12.5mcg/ml に分布しており、GM より 2~3 管劣っていた AKM, KM, ABPC, CER に対しては、8 株中 5~8 株が >100mcg/ml の耐性株であった。

7) *Staph. aureus* に対する感受性

8 株について検討した。結果は Table 9, Fig. 10 に示す。

DKB には 0.39~3.12mcg/ml に分布し、0.39 にピークを認めた。GM にくらべ 3 管程度すぐれた成績を得た。

Fig. 10 Correlation between DKB and GM sensitivity (*Staph. aureus*)



IV. 臨床成績

神戸大学医学部泌尿器科および関西労災病院入院患者中合併症をともなつた複雑な尿路感染症患者 30 例に使用した。

投与方法は 1 回 50mg 1 日 1～2 回筋注投与し、投与日数は 4～6 日で、総投与量は 300～500mg であつた。

効果判定基準は、従来当教室で使用している、次のような基準に従があつた。

著効(++)：自覚症状および尿中細菌がともに消失したもの。

有効(+)：自覚症状あるいは尿中細菌の何れかに改善を認めたもの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかつたもの。

臨床使用成績は Table 10 に示す。

30 例中、著効 14 例、有効 6 例、無効 10 例で、有効率は 66.7% であつた。

V. 副作用

臨床使用症例 30 例および血中濃度使用症例 3 例の計 33 例に耳鳴、難聴を訴えたものはなく、また腎機能検査 (BUN, 血中クレアチニン) によつても全例異常所見を認めなかつた。

VI. 考 按

近年各種抗菌性物質の開発は目ざましく、それにともなつて従来弱毒菌として取り扱われて来た *Pseudomonas*, *Serratia* などの増加傾向が認められるが、このような緑膿菌、耐性菌に対して有効な抗菌性物質はあまり認められない。

今回、梅沢博士および明治製薬 K. K. 研究所の協同研究にて開発された K. M 誘導体である DKB は従来の Kanamycin, Aminodeoxykanamycin, Vistamycin 同様グラム陽性菌および陰性菌の両方に抗菌力があり、とくに緑膿菌、および耐性菌に対し極めて優れた感受性を有し、KM および GM より聴器毒性が少なく、腎毒性についてはほぼ GM と同じか、やや少ないということが知られている。

私達は、このような点を考慮し、基礎実験を行なうと同時に、緑膿菌を主体とした複雑な尿路感染症に使用し、その効果を検討した。

1. 血中濃度

DKB の血中濃度は健康成犬に 50mg 投与例 (5mg/kg) では、1 時間後にピークがあり、平均 7.9mcg/ml, 2 時間で 6.1mcg/ml, 4 時間で 1.9mcg/ml, 8 時間で 1.0mcg/ml 以下であつた。

健康成人に 50mg 投与例では、30 分後で平均 4.01

mcg/ml とピークを示し、以後 1 時間 3.67mcg/ml, 2 時間 2.47mcg/ml, 4 時間 1.14mcg/ml と減じ、8 時間でも 0.206mcg/ml 証明できた。

2. 尿中排泄率

成犬に 50mg 投与例では 8 時間までに平均 59.6%, また成人に 50mg 投与例では 8 時間までに平均 39.1% で KM の 6 時間までの排泄率 20～30% と比べると明らかに差を認め、AKM とほぼ同程度の尿中排泄率を認めている。

3. 抗菌力

尿路感染症分離 *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus* に対する DKB の感受性は KM, AKM よりすぐれており、GM のそれとほぼ大差を認めず、両者の間に相関関係が認められた。

4. 臨床使用成績

DKB の尿路感染症に対する治療効果はすでに第 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で、15 機関からのデータを一括して西浦が報告している。

それによると 311 例の尿路感染症に使用し、著効 78 例、有効 184 例、無効 49 例で、有効率 84.2% であつた。そのうち急性尿路感染症の有効率は 94%, 慢性尿路感染症の有効率は 71% であつた。

私達の合併症を伴なつた複雑な尿路感染症に対する治療効果は 30 例に使用し、著効 14 例、有効 6 例、無効 10 例、有効率 66.7% と西浦の報告よりやや下回る成績を得た。しかし最近の新抗生物質に対する私達の複雑な尿路感染症に対する治療効果がほぼ 50% 程度であるのに比べるとかなりすぐれており、また AKM と比較しても、AKM の複雑な尿路感染症に対する有効率が 66.6% であり、起炎菌面から AKM よりはるかに多剤耐性菌を主体とした DKB 投与症例も、AKM 症例とほぼ同じ有効率を得たということは画期的な薬剤と思われる。

次に疾患別治療効果は Table 11 に示す。

術後膀胱炎 22 例では著効 9 例、有効 5 例、無効 8 例、有効率 63.6%, また症例数が少ないが腎盂炎では著効 5 例、有効 1 例、無効 2 例で、有効率 75% といずれも高い有効率を示した。

次に、カテーテル留置の有無と治療効果については Table 12 に示すように、カテーテル留置症例の有効率が 12.5% と留置なしの 86.4% に比し明らかな差を示している点は宿主側の因子がその有効率にひじょうに大きな影響を与えることがうかがわれる。

起炎菌別治療効果は Table 13 に示す。

グラム陰性、陽性菌ともに幅広く効果を示し *Pseudomonas* およびその混合感染症例 14 例では著効 6 例、有

Table 11 Clinical results of DKB classified by disease

	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective	Effectiveness rate
Cystitis	22	9	5	8	63.6%
Pyelitis	8	5	1	2	75

Table 12 Clinical results in relation to indwelling catheter

	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective	Effectiveness rate
With catheter indwelling	8	1	0	7	12.5%
Without catheter	22	13	6	3	86.4

Table 13 Clinical results classified by causative organism

Causative organism	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective
<i>Pseudomonas</i>	6	4	1	1
<i>Pseudo.</i> + Others	8	2	2	4
<i>Serratia</i>	3	1	1	1
<i>Serratia</i> + <i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1
<i>Klebsiella</i> + <i>Morganella</i>	1	0	1	0
<i>E. coli</i>	3	2	0	1
<i>Proteus</i>	2	1	1	0
<i>Micrococcus</i>	2	2	0	0
<i>Staph. epid.</i>	2	2	0	0
<i>Staph. aureus</i>	1	0	0	1
Total	30	14	6	10

Table 14 Clinical results in simple and mixed infections

	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective	Effectiveness rate
Simple infection	20	12	3	5	75%
Mixed infection	10	2	3	5	50

効3例、無効5例で有効率 64.3%、また *Serratia* 感染症4例で著効1例、有効1例、無効2例、有効率 50%で、従来これらの菌に対しては GM による以外有効な薬剤を認めなかつたが、ここに DKB は GM に匹敵する薬剤として将来有効度が高いと思われる。

また単純感染と混合感染症との治療効果を検討してみたが、単純感染では有効率 75%、混合感染では有効率 50%と、混合感染症の場合でもかなりの効果が期待できた (Table 14)。

結 語

1. 血中濃度

成犬に DKB 50mg (4.5~5.3mcg/kg) 筋注投与時のピークは1時間にあり 7.9mcg/ml を示し8時間でも

測定し得た。

成人に DKB 50mg 筋注投与時は 30分にピークを認め平均 4.01mcg/ml を示し8時間後でも 0.206mcg/ml 認めた。

2. 尿中排泄率

成犬に DKB 50mg 筋注投与時8時間までに平均 59.6%の排泄を認めた。

また成人においては同様に8時間までに平均 39.1%の排泄を認めた。

3. 抗菌力

Pseudomonas, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Staph. aureus* に対する抗菌力は KM, AKM よりすぐれ、GM のそれとほぼ相関関係が認められた。

4. 臨床使用成績

複雑な尿路感染症例に使用し、著効14例、有効6例、無効10例で有効率66.7%であった。

5. 副作用

特記すべきものは認めなかつた。

文 献

1. 第19回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム講演要旨
2. 石神襄次他：Chemotherapy 17., 1821, 1969.
3. 石神襄次他：Chemotherapy 20, 183, 1972.
4. 三田俊彦他：西日泌尿 35, 245, 1973.

APPLICATION OF DKB IN URINARY TRACT INFECTION

JYOJI ISHIGAMI, TOSHIHIKO MITA and NOBUO KATAOKA
 Department of Urology, Kobe University School of Medicine
 KYUBEI HIROOKA
 Clinic of Urology, Kansai Rosai Hospital

Some investigations were made on a new antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB), and the results were obtained as follows.

(1) When 50 mg of DKB were injected intramuscularly once to adult dog, the highest blood concentration of the drug was 7.9 mcg/ml 1 hour after the administration, and the excretory rate in urine was 59.6% within 8 hours after the administration.

When 50 mg of DKB were injected intramuscularly once to adult humans, the highest blood concentration of the drug exhibited 4.0 mcg/ml 30 minutes after the administration, and the excretory rate in urine was 39.1% within 8 hours after the administration.

(2) The antibacterial activity of DKB against *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* and *Staph. aureus* was almost the same as that of gentamicin.

(3) DKB was administered clinically to 30 cases of complicated urinary tract infection, and the results obtained were remarkably effective in 14 cases, effective in 6 cases, and ineffective in 10 cases. No side effect was observed with DKB throughout the experiment.