

Amikacin (BB-K8) に関する基礎的・臨床的研究

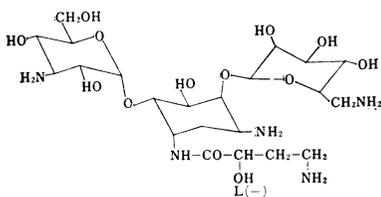
松本慶蔵・木村久男・野口行男・宇塚良夫・本田一陽・西岡きよ

東北大学医学部第一内科

I. 緒言

各科領域における難治性感染症の化学療法をめぐり現在緑膿菌感染症に対し有効な抗生物質がいくつか開発されているが、さらに有効な抗生物質の出現が待望されている。われわれがまとめた呼吸器感染症における起炎菌の変遷をみても、有効抗生物質の少なくないグラム陰性桿菌が徐々に優位になりつつあることが窺え、とくに緑膿菌感染症の治療に難渋しているのが現状である⁽¹⁾。この時点で、ブリストル万有研究所で開発された新 Kanamycin 誘導体である Amikacin (BB-K8) は、Kanamycin の特定のアミノ基をアシル化することにより、耐性菌の生産する不活化酵素の作用を妨げることが判明し、このことを目的として1位のアミノ基に L(-)- γ -amino- α -hydroxybutyric acid が入れられたもので Fig. 1 のような構造式を示す⁽²⁾。この種の薬品の開発は耐性化機構に対応する誘導体の導入という点で注目されるが、今回、われわれは Amikacin の基礎的、臨床的検討をおこなう機会を得たので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of amikacin



II. 実験方法

1. 抗菌力

病巣分離の病原性の明らかな緑膿菌 23 株に対する Amikacin の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法で測定した。

2. 臓器内濃度

体重 100 g 前後の Wistar 系 rat に Amikacin を 20 mg/kg 筋注後 1/2, 1, 4 時間の間隔でそれぞれ 3 匹ずつ放血屠殺し、肺、肝、腎の各臓器を別出し、その一定量に 2 倍量の pH 8.0 の PBS を加え、これを homo-

genizer で乳化し、その遠心上清を測定用の試料とした。測定は薄層 Cup 法で行ない、菌検定は *Bacillus subtilis* PCI-219 株を用いた。

3. 血中濃度

健康成人 4 名に Amikacin 100 mg を筋注し、投与後 1/2, 1, 2, 5 時間後に採取した血清につき *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とした Cup 法により測定した。また、4 名のうち 1 名につき 3 日後に 200 mg を筋注し、同様の方法で測定 (cross over) した。なお、Standard curve は pH 8.0 のリン酸緩衝液 (P.B.S.) 希釈で求めた。

4. 喀痰中濃度測定

気管支拡張症の患者に Amikacin 100 mg を 1 日 2 回筋注し、3 時間毎に集積された喀痰を waring blender にて homogenize し検体とし、*Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とする Cup 法で測定した。同時に、単位時間に採血し、血中濃度の測定も行なった。

5. 臨床例の検討

当科入院中の内科的感染症患者に Amikacin を投与し、臨床効果、副作用等について検討した。投与症例は男子 6 例、女子 4 例の計 10 例で、うち呼吸器感染症 7 例、胆道感染症疑 2 例、腹膜炎 1 例で、投与量は 1 日 100~300 mg で、投与期間は最短 3 日から最長 44 日であった。また、投与法は筋注、吸入、灌流液にて注入等の方法が試みられた。効果判定は、自覚症状の消失、胸部 X 線所見の改善、起炎菌の消失等を含む臨床検査所見の改善等を加味して総合的に判定した。

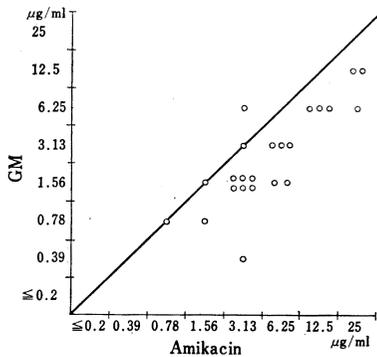
III. 成績

1. 抗菌力

Amikacin では Table 1 に示すように、0.78 μ g/ml ~25 μ g/ml に分布しており、3.13 μ g/ml に Peak があり、CL よりはやや良い成績であった。GM は Peak が 1.56 μ g/ml で、分布状態からみて Amikacin よりは良い成績を示していた。なお Fig. 2 に Amikacin と GM の感受性相関を示したが、相関は成立し、このグラフからも MIC で比較する限り、GM のほうが Amikacin より成績が良いことがうかがえた。

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Ps. aeruginosa* (23 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	> 400
ABPC											23
CBPC				3			5		3	6	6
CER											23
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
CP						3	3		1	4	12
TC									15	8	
KM								3	1	7	12
GM		1	2	8	5	5	2				
Amikacin			1	2	9	5	3	3			
CL				6	7	10					
NA									1	5	8
											9

Fig. 2 Correlation between amikacin and GM *Pseudomonas aeruginosa* 23 strains

2. 臓器内濃度

Fig. 3 に示すように、肝を除いて、Peak は 1/2 時間で、血液 36.4 $\mu\text{g/ml}$ 、腎 27.3 $\mu\text{g/ml}$ 、肺 3.84 $\mu\text{g/ml}$ の順になっていた。血液と腎は 1 時間までは急に下降し、以後、腎は緩やかな下降を示し、血液、肺、肝では 4 時間後は測定できなかったが、腎では 9.6 $\mu\text{g/ml}$ の値を示していた。

3. 血中濃度

Fig. 4 に示すように、Peak は 4 例中 3 例が 1/2 時間で、残りの 1 例が 1 時間であった。1/2 時間に Peak を示すものは、それぞれ 8.8 $\mu\text{g/ml}$ 、8.2 $\mu\text{g/ml}$ 、7.9 $\mu\text{g/ml}$ で、1 時間に Peak を示したものは 14.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。4 例について、1 kg あたりの投与量を出してみると、Fig. 4 に示すようにならざるの差がみられた。なお Cross over を行なった結果を、Fig. 5 に示したが、Peak は 100 mg 投与時と同じく、1/2 時間で、Peak 値は 14.7 $\mu\text{g/ml}$ で、

Fig. 3 Tissue concentration of amikacin in rat

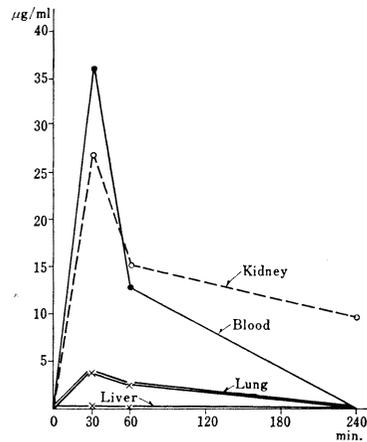


Fig. 4. Blood concentration of amikacin

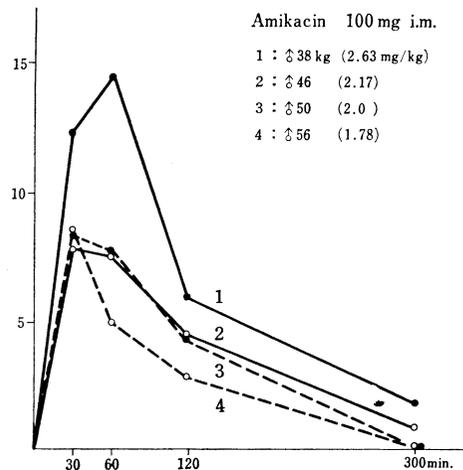
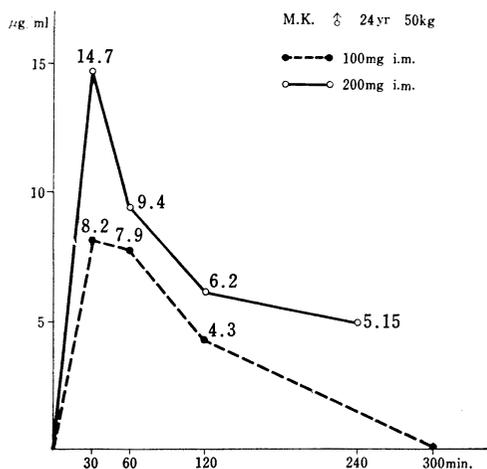


Fig. 5 Blood concentration of amikacin



100 mg 投与時のほぼ倍に近い値で、Dose response がみられた。なお Peak 時から 1 時間までは 200 mg 投与時の血中濃度曲線のほうが急に下降し、以後 100 mg 投

与したもののより緩やかな下降を示している。

4. 喀痰中濃度

Table 2 に示すように、筋注後 3 時間までの喀痰中濃度がいちばん高く、1.8 µg/ml の値を示し、以後徐々に減少し、再度筋注により増加を示している。附記してある血中濃度の Peak 値に対する喀痰中濃度の Peak 値

Table 2. Amikacin concentration in sputum
S.S. 60 yr Bronchiectasis

Time (hr)	0~3	~6	~9	~12	~24
Conc. (µg/ml)	1.8	1.5	1.2	0.9	1.8

100 mg i.m.

Amikacin concentration in serum

Time (hr)	1/2	1	2	3	7
Conc. (µg/ml)	6.9	5.7	4.7	2.7	1.1

100 mg i.m.

Table 3. Clinical effect of amikacin

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Dosage		Clinical effect	Side effect
						Daily (mg)	Duration (days)		
1	S.S.	60	M	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i>	300	6	Failed	(—)
2	M.O.	61	F	Chr. Bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	300 200* 50*	32 12	Good	(—)
3	S.K.	53	F	Pneumonia (Tetanus)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Maltophilia</i>	300	25	Questionable	(—)
4	K.T.	65	F	Peritonitis (Uremia)	<i>Ps. aeruginosa</i>	100**	12	Good	(—)
5	T.M.	77	F	Bronchopneumonia (Cancer of the esophagus)	<i>Ps. aeruginosa</i>	100	31	Good	(—)
6	R.Y.	74	M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>Ps. aeruginosa</i>	300	3	Questionable	(—)
7	M.S.	20	M	Hepatic abscess (suspected)	unknown	300	5	Questionable	(—)
8	S.F.	64	M	Chronic obstructive lung disease (COLD)	<i>Ps. aeruginosa</i>	300	10	Good	(—)
9	F.W.	40	M	Hepatic abscess (suspected)	unknown	200 100	20 11	Questionable	(—)
10	F.M.	61	M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>Klebsiella</i>	300	7	Failed	(—)

* inhalation

** pentoneal dialysis

Table 4. Laboratory findings

Case No.	Bacteriology (colony/ml)	Fever (°C)	Hematological findings			Renal function		Liver function			Arterial blood		γ -glo- bulin
			E.S.R. (mm/ hr.)	WBC (10^2 / mm ³)	RBC (10^4 / mm ³)	BUN	S- Creati- nine	GDT	GPT	AI- Pase	PaD ₂ (mm Hg)	PaCD ₂ (mm Hg)	
1	* <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁸	36.8	17	64	485	12							
	** <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷	36.6	18	58	476	16	1.1	16	10	6.4	57.0 59.2	49.4 47.0	
2	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁸	37.0	80	42	420	9	0.7	11	6	10.3	44.0	49.0	16.7
	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷	36.8	75	53	390	10		16	8	8.4	54.5	52.0	15.7
3	<i>Ps.aerug.</i> 10 ⁷ , <i>Kleb- siella</i> 10 ⁷ , <i>Ps. malto- philia</i> 10 ⁷ , <i>Ps. aerug.</i> 10 ⁴ , <i>Str. viridans</i> 10 ⁶ , <i>Morganella</i> 10 ⁴	38.2	108	75	295	13							
		37.0	28	39	323	15		22 14	10 6			(Bird respirator)	38.6 25.0
4	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ (—) (ascites)	37.4 37.1	46 28	66	289	50 62	5.2 3.2	23	18	8.6			
5	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>Str. viridans</i> 10 ⁷	41.2	83	78	319	13					70	35.0	31.6
		36.4	25	53		14		17	14				27.0
6	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷	38.0	78	100	370	12		16	10				
7		39.5	43	111	468	49		210	120	23.6			19.3
		37.2	18	80	480	14	1.0	34	47	6.3			13.8
8	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁸ (—)	37.3	14	96	483	15		7	4		51.5	52.0	12.6
		36.9	12	54	479	10	1.0	10	6		52.5	54.0	13.8
9		41.2	28	178	342	13		86	58	14.9			19.9
		37.0	9	72	327	16		42	34	7.3			16.5
10	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	37.8	46	86	38	16		18	12		53.0 50.5	36.0 37.5	

* Upper row: Before treatment

* Lower row: After treatment

の割合は 26% で、Penicillin 系が 1~5% であることと比較すると、かなり移行度が高いと考えられた。

5. 臨床例の検討

れわれの症例の大部分が起炎菌を緑膿菌とする呼吸器感染症 7 例、腹膜炎 1 例と肝膿瘍疑 2 例の計 10 例である。結論としては、症例 10 例中やや有効以上が 4 例、無効 2 例、判定不能 4 例の成績であったが、その効果に及ぼす影響として宿主側要因が目された。各症例の臨床成績の概要は Table 3, 4 に示したが、各症例につき Amikacin 使用経過の概略を述べる。

症例 1 S.S. 60 才 男 気管支拡張症

昭和 30 年に右下葉気管支拡張症で肺葉切除術施行、昭和 44 年に肺化膿症で治療を受け、以後も呼吸困難、咳嗽、喀痰等の自覚的症状があり各種抗生物質に耐性を示している現在入院加療中の症例で、喀痰分離有意の細菌は緑膿菌で、Amikacin 1 日 300 mg 6 日間使用したが、喀痰等の自覚的症状もとくに変わりなく、血液ガス

所見も A-aDO₂ 34.6 mmHg → 35.2 mmHg と著変なく、その効果は無効と判定した。ただ副作用はとくに認められなかった。

症例 2 M.O. 61 才 女 慢性細気管支炎

10 年前から慢性気管支炎の診断のもとに治療を受けていたが、呼吸困難増強のために当科に入院してきた症例で、入院時から喀痰中に *Pseudomonas aeruginosa* 10⁷/ml が認められ、SBPC 20 g 点滴療法等を施行しても改善せず、緑膿菌感受性を示す薬剤は GM, CL だけであった。この症例に対して Amikacin 300 mg 筋注を 32 日間続け、以後 200 mg 筋注 50 mg 吸入を 12 日間施行したが、菌数は不変であった。しかし、呼吸困難等の自覚的症状は改善し、A-aDO₂ も 48 mmHg → 34.1 mmHg と改善しているので、やや有効と判定した。なお、長期の使用にもかかわらず、腎障害、聴力障害は認められなかった。なお、長期間使用したが、緑膿菌は本剤に対し耐性化していない。

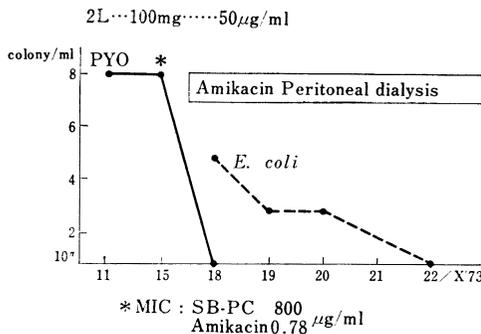
症例 3 S.K. 53才 女 破傷風後の重症細菌性肺炎 (肺炎桿菌性肺炎)

破傷風の症例で気管支切開し、ICU に入院中肺感染を惹起し血中から *Klebsiella* が分離された症例であるが、症状は極めて重症で、ために CEZ 等長期にわたり抗生剤を投与され軽快しつつあったが、気道分泌物内に、*Ps. aeruginosa* 10^7 /ml, *Klebsiella* 10^7 /ml, *Ps. maltophilia* 10^7 /ml が検出され赤沈 108 mm/時 γ -gl 38.6% であった。この症例に対し、Amikacin 300 mg/日 25日間投与後赤沈 23 mm/時 γ -gl 25% と改善し、喀痰中の菌も *Ps. aeruginosa* 10^4 /ml, *Morganella* 10^4 /ml, *Str. viridans* 10^6 /ml と著明な改善がみられた。ただ、この症例には Amikacin の他に SBPC, GM 等を同時に使用しているため効果判定は不能とした。聴力障害等の副作用は認められなかった。

症例 4 K.T. 65才 女 慢性腎炎

Fig. 6 に示した症例であるが、尿毒症の状態となり、腹膜炎を合併、腹水中に *Ps. aeruginosa* 10^7 /ml が検出されたので、灌流液中に Amikacin を $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ になるように調整して使用したが、その時の MIC は $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、菌は消失した。12日間投与したが、腎障害増強はとくにみられなかった。

Fig. 6 K. T. 66 yr. Uremia+Peritonitis



症例 5 T.M. 77才 女 食道癌+気管支肺炎

食道癌に合併した肺感染症で、喀痰中に *Ps. aeruginosa* 10^8 /ml, *Proteus* 10^7 /ml が検出され、Amikacin 50 mg \times 2日の筋注を 31日間おこなった。基礎疾患による全身衰弱(栄養不良状態)があり、体重も 38 kg 前後であったので投与量は 1日 100 mg とした。食道と気管に瘻孔が存在し菌の検出はその後不能となったが、呼吸困難は改善され、かつ 42°C 前後の発熱が 36°C 台の平熱となり、血清蛋白分画中の γ -gl が 31.6% から 27% となったので有効と判定した。

症例 6 R.Y. 74才 男 肺癌+肺炎

肺癌に合併した肺炎で、喀痰中に *Ps. aeruginosa* 10^7 /ml

が検出され、Amikacin 1日 300 mg 投与開始したが、3日目に死亡し、死因は肺炎によるものとは考え難く判定は不能とした。

症例 7 M.S. 20才 男 肝膿瘍疑

39.5°C の発熱、右季肋部痛があり、肺肝境界の上昇と肝 2 横指を触れ、肝膿瘍を疑った症例で、血液培養 4 回行っても菌は検出できなかったが、Amikacin 300 mg と SBPC 20 g 投与を 5 日間行なったが下熱せず Dexamethason 6 mg 投与により下熱した。したがって、この症例に対する本剤の効果は判定不能とした。

症例 8 S.F. 64才 男 慢性閉塞性肺疾患

10年前から息切れ、咳嗽、喀痰等の症状があり肺性心+肺気腫と診断され治療をうけていた。本年10月に呼吸困難、チアノーゼをきたし(A-aDO₂ 40 mmHg 程度)、入院、喀痰検査で *Ps. aeruginosa* 10^8 /ml 検出されたので、Amikacin 300 mg 10日間投与し、菌の消失をみた。同時に呼吸困難等の自覚的症狀も徐々に改善したので、有効と判定した。Amikacin 使用后尿素窒素 10 mg/dl, GOT 10, GPT 6 で、腎、肝機能障害は認められなかった。

症例 9 F.W. 40才 男 肝膿瘍疑

11月1日から悪寒戦慄があり 41°C の発熱、全身の紅潮、右季肋部痛があり、白血球数 17800、赤沈 28 mm/時、GOT 35, GPT 37 で、血液培養を頻回に行なっても菌は出ず、肝膿瘍を疑い Amikacin 1日 200 mg 20日間、100 mg 10日間 Lincocin と併用投与した。投与後、下熱、季肋部痛の消失、白血球数 7200、赤沈 9 mm/時と改善を示したが、Lincocin と併用のため判定不能とした。

症例 10 F.M. 61才 男 肺癌+肺炎

11月初め頃から咳嗽、血痰、息切れ等あり入院したが、徐々に全身状態悪化し、喀痰中から *Klebsiella* 10^7 /ml が検出され、Amikacin 30 mg を投与したが、菌数不変、胸部写真上に改善像もなく、投与後 7日目に鬼籍に入った。効果判定は無効とした。

III. 考 按

最近グラム陰性桿菌感染症の増加に伴ない、緑膿菌の増加および重要性については、すでに述べたところであり、われわれは呼吸器感染症の分野でいささか努力をなし、その成績についてはいくどか報告している⁽⁶⁾。抗生物質の進歩は病原ブドウ球菌、大腸菌等による感染症の治療を容易にしたが、これら薬剤に感受性の低い緑膿菌、変形菌、セラチア等の感染症の増加を誘発したとも考えられる。これらの細菌に対する抗生物質の開発が数

多くの研究機関によって行なわれているが、現在それらの薬剤には、Penicillin 系 (CBPC, SBPC), Aminoglycoside 系 (GM, DKB) 等がある。今日 SBPC+GM の併用は現代的化学療法剤の併用療法としてその座を確立している現況である。しかし、呼吸器感染症の分野においては、血中から気管支へ分泌される量はかなり低く、Penicillin 系では血中濃度に対する喀痰中濃度の比は 1~5%と低い⁽⁴⁾⁽⁵⁾、大量投与が可能であり、これに比して Aminoglycoside 系では、すでに本剤で示したように血中濃度に対する喀痰中濃度の比は 26% と高いが副作用の点で大量投与できないという⁽⁶⁾、それぞれの特性がある。その点で、Amikacin は GM の約 4 倍投与可能であることから Aminoglycoside の位置を高めうるとの期待をもった。しかし、臨床症例 10 例だけで多くを語れないが、*in vitro* の成績と平行するような症例もあり、効果がある程度期待し得ると考えられよう。ただし本剤が対象とした疾患が、難治性緑膿菌感染症と悪性腫瘍を基礎にもつ疾患が多く、本剤を正しく評価しているかは疑問であろう。近年われわれが呼吸器感染症の起炎菌における耐性化の問題を検討した結果、Penicillin 系に比して Aminoglycoside 系抗生物質は緑膿菌等グラム陰性桿菌に対し耐性化しにくい利点があり、本剤と他の緑膿菌に対する抗生物質の併用も十分に考慮して難治性疾患の化学療法の新しい方法を確立したいと考えている。なお、治験例で長期間の投与したものが多かったが、いずれも副作用を認めなかった。

IV. 結 語

1. 緑膿菌に対する抗菌力は MIC でみると 0.73 $\mu\text{g/ml}$ ~25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布しており、Peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

2. ラットにおける臓器内濃度は、血液、腎、肺、肝の順で、とくに肝において低かった。Peak 値は 1/2 時間であった。

3. 4 人の健康成人における血中濃度は、100 mg 投与時で、Peak は 1/2~1 時間であり、Peak 値において個人差がみられた。また cross over 法で 200 mg 投与した例では、Dose response がみられた。

4. 喀痰中濃度は筋注後 3 時間までのものが最高値を示し、1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、血中濃度最高値に対する割合は、26%で、Penicillin 系の 1~5%と比較し、移行度が良いと考えられた。

5. 臨床的に呼吸器感染症 7 例、肝膿瘍疑 2 例、腹膜炎 1 例の計 10 例に使用し、有効 4 例、無効 2 例、判定不能 4 例の成績であった。25 日間以上の投与例が 4 例あったが、いずれも副作用はみられなかった。

最後に、この研究において使用した Amikacin は、萬有製薬株式会社から提供を受けたものであることを附記する。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 他: 原因菌の変遷(2)。モダンメディア 19: 247~248, 1973.
- 2) KAWAGUCHI, H., et al.: J. Antibiotics 15: 695, 1972.
- 3) 中村隆, 松本慶蔵: Gentamicin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 15: 298, 1967.
- 4) 松本慶蔵, 他: Carbenicillin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17: 1125, 1969.
- 5) 松本慶蔵, 他: Sulfobenzylpenicillin 大量点滴療法 の基礎と臨床。Chemotherapy 19: 887, 1971.

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AMIKACIN (BB-K8)

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA, YUKIO NOGUCHI, YOSHIO UZUKA,
ICHIYO HONDA and KIYO NISHIOKA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University

The results of some studies on amikacin were summarized as follows;

1. The minimum inhibitory concentration (MIC) of 23 strains of *Pseudomonas aeruginosa* which were clinically isolated distributed in the range from 0.73 $\mu\text{g/ml}$ to 25 $\mu\text{g/ml}$ and the peak of MIC was 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

2. Tissue concentration of amikacin in rats after intramuscular injection (20 mg/kg) was measured by means of cup plate method using *Bacillus subtilis* PCI-219 as test organism and the value was the highest in serum, lowering in order in kidney, lung and liver, among which the latter's concentration was especially poor. The peak was obtained after 30 minutes of the administration.

3. The blood concentration following an intramuscular injection of 100 mg of amikacin was determined in 4 normal adults. The blood concentration reached the peak after 1/2~1 hour, exhibiting a considerable individual difference. The peak of serum levels of amikacin given intramuscularly at a dose of 200 mg in a cross over experiment was 14.7 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes and was about twice of that of given 100 mg of amikacin.

4. As to amikacin sputum concentration after its intramuscular injection, the value was the highest in the sputa which were reserved from injection time to 3 hours after administration and its value was 1.8 $\mu\text{g/ml}$. The peak concentration in sputum was 26% of the peak concentration in serum. In comparison with the ratio of penicillin groups which were 1 \times 5%, the transition of amikacin in sputum is better than that of penicillin groups.

5. Amikacin was applied at a dose of 100~300 mg daily for 3~44 days to 10 cases of the internal infections. Seven cases of respiratory infections (bronchiectasis 1, chronic bronchiolitis 1, pneumonia 3, bronchopneumonia 1, chronic obstructive lung disease 1) and two cases of suspected hepatic abscess and one case of peritonitis were treated with amikacin and the results obtained were effective in 3 cases, slightly effective in 1 case, ineffective in 2 cases and undecided in 4 cases. Though amikacin was administered intramuscularly to 4 cases over 25 days, no particular side effects were observed. The reason of low percentage of effective case may probably be attributed to the associated severe underlying diseases in most of our cases.