

Amikacin (BB-K8) に関する臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・小林千鶴子・

大森雅久・柴 孝也・山路武久・三枝幹文

東京慈恵会医科大学第三内科

I. はじめに

Amikacin は Kanamycin の耐性獲得機序に基づき Bristol 万有研究所において Kanamycin A から誘導された新アミノ配糖体系抗生剤である¹⁾。本剤はアミノ配糖体剤不活化酵素に抵抗性を示し、緑膿菌にも抗菌力を認めることを特徴の1つとしている。

今回、Amikacin について基礎的ならびに臨床的検討を試みたので、以下、その成績を報告する。

II. 抗菌力

1) 測定方法

病巣分離の黄色ブ菌、大腸菌、*Klebsiella* および緑膿菌各 50 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に準じて測定し、あわせて Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) などの MIC と比較検討した。

2) 成績

黄色ブ菌、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌に対する Amika-

cin の MIC 分布は Table 1, 2, 3, 4 のとおりであり、各菌種 50 株中、黄色ブ菌は 39 株 (78%)、大腸菌および *Klebsiella* はともに 43 株 (86%)、緑膿菌は 40 株 (80%) がそれぞれ 6.25 μ g/ml またはそれ以下で発育を阻止された。

Amikacin と KM, GM, DKB などの抗菌力の相関関係は黄色ブ菌については Fig. 1, 2, 3 に示すように、KM 高度耐性の 5 株にも本剤は 3.13 μ g/ml あるいは 12.5 μ g/ml の MIC を示したが、KM 感受性株には Amikacin と KM とに大差はみられなかった。GM, DKB との相関では、本剤は GM, DKB より 2 倍希釈系列で 1~4 段階程度劣る成績であった。

大腸菌については Fig. 4, 5, 6 のように KM 高度耐性株に Amikacin は 3.13~25 μ g/ml の MIC を示したが、感受性株のなかには KM のほうが 3~4 段階すぐれた MIC を示すものもみられた。GM, DKB との相関では、本剤の抗菌力が両剤のそれよりも 1~3 段階程度劣る成績であった。同様の傾向は *Klebsiella* についても認められた (Fig. 7, 8, 9)。

Table 1. Susceptibility of *Staph. aureus* to amikacin and other aminoglycosides (50 strains)

Antibiotics	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
Amikacin	1		2	14	7	15	11						
KM	2	1	2	5	13	20	2					1	4
GM	3	14	24	9									
DKB	1	7	17	18	7								

Table 2. Susceptibility of *E. coli* to amikacin and other aminoglycosides (50 strains)

Antibiotics	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
Amikacin	1	2		2	7	31	2	5					
KM	2	1	2	2	14	12	11	1		2	3		
GM	3	3	9	21	6	3	5						
DKB	1	3	1	17	20	2	4	2					

Table 3. Susceptibility of *Klebsiella* to amikacin and other aminoglycosides (50 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	$800 \leq$
Amikacin		2	1	1	9	30	1	3	3				
KM		1	4	8	7	6	7	2	13		1		1
GM	3	11	24	4	6	1	1						
DKB		2	7	19	10	6	3	3					

Table 4. Susceptibility of *Pseudomonas* to amikacin and other aminoglycosides (50 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	$800 \leq$
Amikacin				8	22	10	5	3	2				
KM								2	9	10	19	6	4
GM			10	20	10	8	1	1					
DKB		2	19	15	4	3	6	1					

Fig. 1 Correlogram between amikacin and kanamycin (*Staph. aureus* 50 strains)

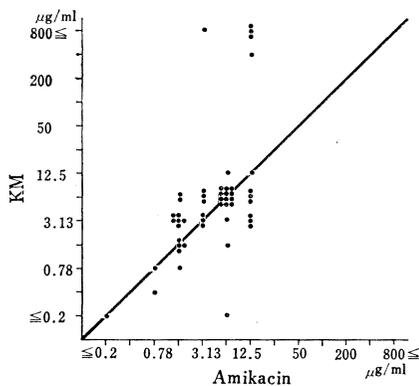


Fig. 2 Correlogram between amikacin and gentamicin (*Staph. aureus* 50 strains)

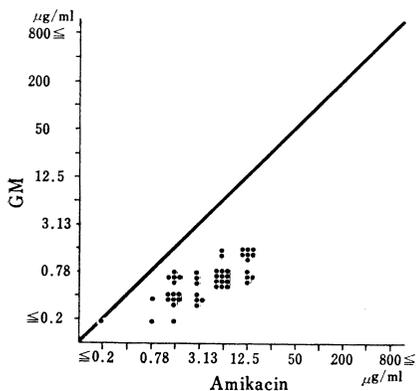


Fig. 3 Correlogram between amikacin and dideoxykanamycin B (*Staph. aureus* 50 strains)

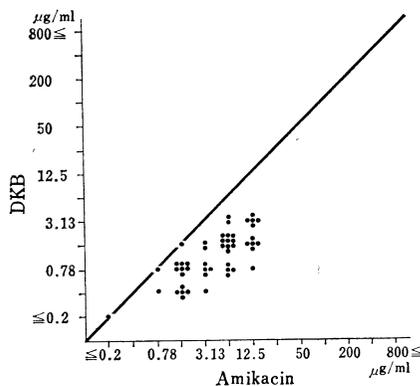


Fig. 4 Correlogram between amikacin and kanamycin (*E. coli* 50 strains)

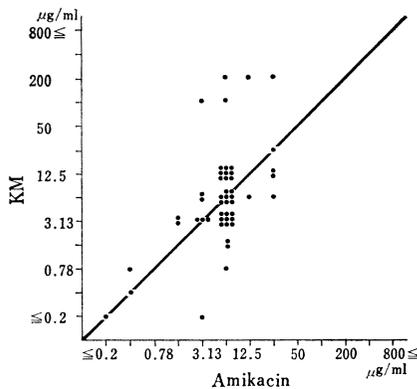


Fig. 5 Correlogram between amikacin and gentamicin
(*E. coli* 50 strains)

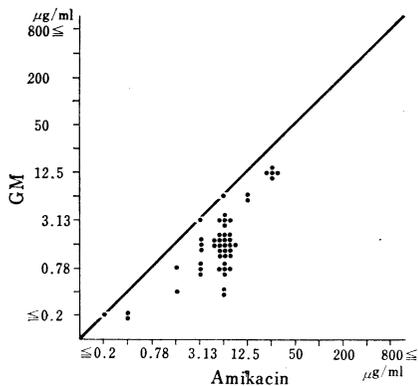


Fig. 8 Correlogram between amikacin and gentamicin
(*Klebsiella* 50 strains)

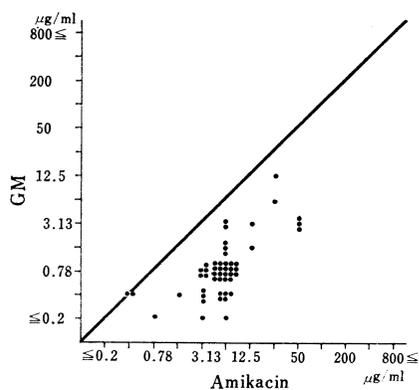


Fig. 6 Correlogram between amikacin and dideoxykanamycin B
(*E. coli* 50 strains)

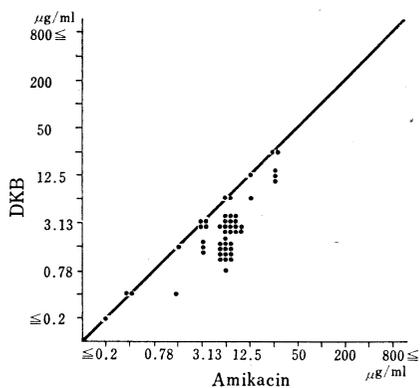


Fig. 9 Correlogram between amikacin and dideoxykanamycin B
(*Klebsiella* 50 strains)

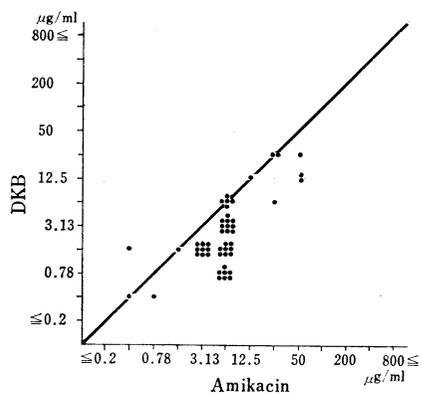


Fig. 7 Correlogram between amikacin and kanamycin
(*Klebsiella* 50 strains)

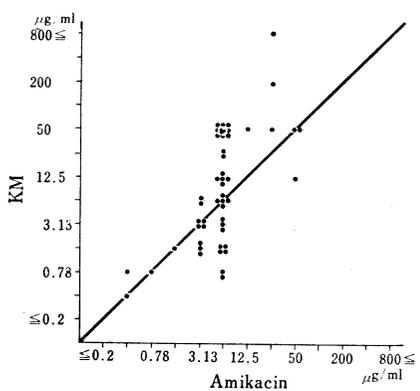
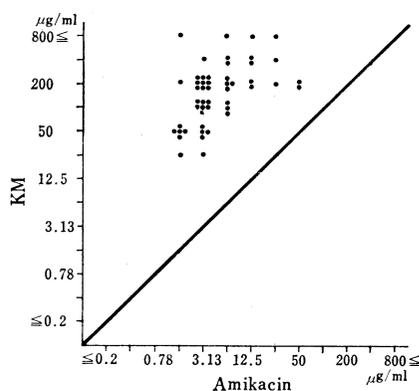


Fig. 10 Correlogram between amikacin and kanamycin
(*Pseudomonas* 50 strains)



緑膿菌に対する各薬剤の相関関係は Fig. 10, 11, 12 のように、Amikacin は KM より 2~9 段階すぐれた MIC を有しており、KM に 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれ以上の高

度耐性株にも本剤は 1.56~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC 分布を示した。しかし、緑膿菌に対する本剤の抗菌力も他の菌種の場合と同様に、GM, DKB のそれより 1~3 段階程

Fig. 11 Correlogram between amikacin and gentamicin
(*Pseudomonas* 50 strains)

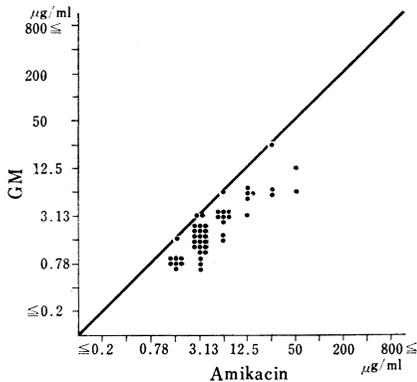
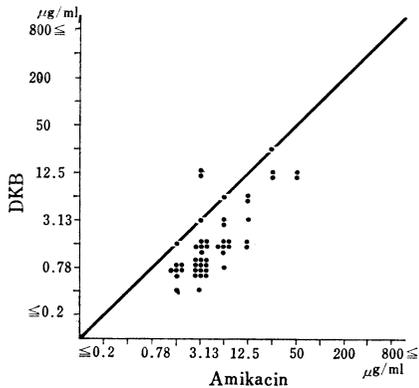


Fig. 12 Correlogram between amikacin and dideoxykanamycin B
(*Pseudomonas* 50 strains)



度劣る成績であった。

III. 吸収, 排泄, 臓器内濃度

1) 測定方法

(1) 血中濃度

健康成人 2 例に Amikacin 50 mg を 1 回筋注したのち, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間にそれぞれ採血して, その血清を血中濃度測定に供した。さらに 100 mg 筋注時の血中濃度を cross over 法で測定した。また creatinine clearance 10 ml/min. 以下の尿毒症患者 2 例に本剤 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度を測定し, 腎機能正常例の場合と比較した。

(2) 尿中回収率

血中濃度測定に際して対象とした健康成人および尿毒症患者について, Amikacin 50 mg あるいは 100 mg 1 回筋注後の尿中回収率を以下の方法で求めた。すなわち, 筋注後 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定し, この値に尿量を乗じて 6 時間までの尿中排泄量を算出

し, 筋注使用量との比から 6 時間までの尿中回収率を求めた。

(3) 臓器内濃度

体重 150 g 前後のウィスター系雄ラットに Amikacin 10 mg/kg を 1 回筋注し, 筋注後 1/4, 1/2, 1, 2 時間にそれぞれ 3 匹ずつ屠殺したのち, 血清, 肺, 肝, 腎, 脾内濃度を測定した。血清はそのまま, 各臓器には pH 8.0 の磷酸緩衝液 (PBS) を検体重量の 4 倍量ずつ加え, これをホモジナイザーで乳化し, その遠心上清を測定の試料とした。

血中濃度, 尿中濃度, 臓器内濃度ともに測定は枯草菌 ATCC 6633 株を検定菌としたカップ法で行ない, 標準希釈は pH 8.0 の PBS による。

2) 成績

(1) 血中濃度

健康成人に Amikacin 50 mg を筋注した 2 例の成績は Fig. 13 に示すとおりで, ピークは筋注 1 時間後にあり, その値 2.75 $\mu\text{g/ml}$ および 3.50 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間ではそれぞれ 1.54 $\mu\text{g/ml}$, 1.62 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後にはともに 0.30 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は前者の場合 1.6 時間, 後者では 1.4 時間であった。

Fig. 14 にみるとおり, 健康成人に 100 mg 筋注した場合も 1 時間値 5.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 以後, 50 mg 筋注の場合とほぼ同様の傾向で減少し, 6 時間後

Fig. 13 Serum levels of amikacin in healthy adults

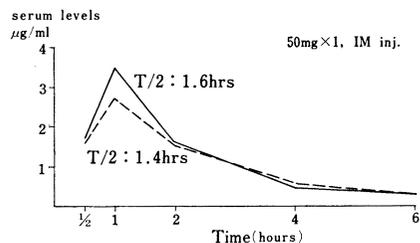


Fig. 14 Serum levels of amikacin in healthy adults

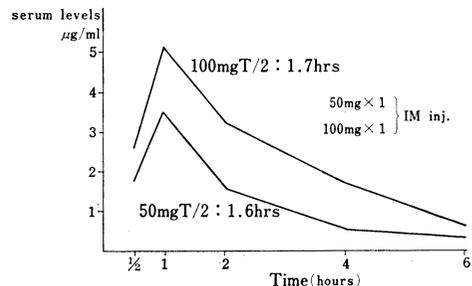
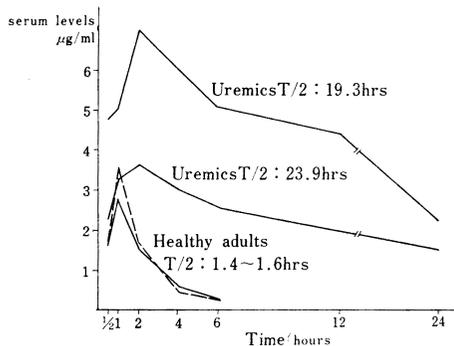


Fig. 15 Serum levels of amikacin in uremics



には 0.60 $\mu\text{g/ml}$ となった。この際の血中半減期は 1.7 時間であった。

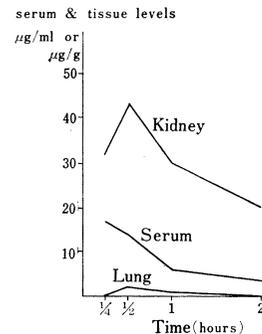
尿毒症患者に 50 mg 筋注した際の血中濃度は Fig. 15 のとおりであり、腎機能正常例に比してピークまでの時間が遅延し、かつ、その後の長時間持続が認められ、筋注 24 時間後でもそれぞれ 1.52 $\mu\text{g/ml}$, 2.27 $\mu\text{g/ml}$ の値がえられた。血中半減期は健康成人の 1.4~1.6 時間

Table 5. Urinary recoveries of amikacin

Dosage (mg)	Case	Urinary recoveries (mg)			Total (recovery %)
		0~2 hrs	2~4 hrs	4~6 hrs	
50	healthy No. 1	11.8	8.8	9.0	29.6 (59.2)
	No. 2	23.9	3.8	0.5	28.1 (56.2)
	uremic No. 1	0.1	0.2	0.05	0.35 (0.7)
100	healthy No. 1	30.6	15.4	5.5	51.5 (51.5)

Fig. 16 Tissue levels of amikacin (rat)

10 mg/kg i.m. inj.



にくらべて 23.9 時間、19.3 時間と著明な延長を認められた。

(2) 尿中回収率

Table 5 に示すように、健康成人に Amikacin 50 mg を筋注した際の 6 時間までの尿中回収率は 56.2~59.2%，100 mg 筋注時のそれは 51.5%であり、0~2 時間で最も高い回収率をえた。いっぽう、尿毒症患者に 50 mg を筋注した場合には 6 時間までに 0.7% を回収したに過ぎなかった。

(3) 臓器内濃度

ラットを用いての Amikacin の臓器内濃度の成績は Fig. 16 のように、腎内濃度が圧倒的に高く、以下、血清、肺の順であった。筋注 2 時間までの肝および脾内濃度は常に測定限界以下であった。

IV. 臨床成績

1) 対象

尿路感染症 4 例 (急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 1 例) および膿胸 1 例の計 5 例に

Table 6. Clinical efficacy of amikacin

Name	Age, Sex	Diagnosis	Causative organism (MIC)	Administration		Response	Side effect
				Daily dose (mg)	Duration (days)		
A.Y.	23, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	200	7	Excellent	—
F.N.	19, F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	200	13	Good	—
I.Y.	71, M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	200~100	7	Excellent	—
R.K.	24, M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> (6.25)	200	7	Failure	—
Y.T.	62, M	Pyothorax	Undetectable	300	3	Unknown	Eruption

Table 7. Laboratory findings before and after amikacin administration

Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	GOT (u/ml)	GPT (u/ml)	BUN (mg/dl)
A.Y.	432→418	14.3→13.9	23→21	15→13	12.6→10.3
F.N.	—	—	30→26	16→18	11.5→7.0
I.Y.	450→448	13.5→14.2	47→40	30→22	37.6→23.6
R.K.	431→427	13.7→13.6	18→20	18→15	19.4→20.2
Y.T.	377→416	11.8→13.0	17→15	12→16	15.8→14.7

Amikacin を使用した。年齢分布は 19~71 才である。

2) 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量 100~300 mg を 2~3 回に分割筋注した。使用期間は 3~13 日間、総量 900~2,600 mg である。

3) 成績

尿路感染症については、治療開始 3 日以内に細菌尿および膿尿のいずれもが消失したものを著効、4~7 日で正常化したものを有効、その他を無効として本剤の臨床効果を判定したところ、著効 2 例、有効、無効各 1 例の成績を収めた。

膿胸例では本剤の使用 3 日目に四肢に米粒大の掻痒性発疹をきたし使用を中止したので、効果判定不能とした (Table 6)。

副作用としては上記の発疹以外、赤血球数、血色素量、血清 GOT, GPT, BUN 値などに特に異常を認めず (Table 7)、また耳鳴、難聴、眩暈など第 8 脳神経障害を示唆する臨床症状も全くみられなかった。

V. 考按ならびに結語

1) 抗菌力

Kanamycin の耐性獲得機序に基づいて開発された Amikacin は緑膿菌にもすぐれた抗菌力を有することを特徴の 1 つにしているが、その抗菌作用は Gentamicin, 3',4'-Dideoxykanamycin B などにくらべてやや劣る成績であった。Yu ら²⁾も臨床分離の諸種細菌 1,037 株について、本剤と Kanamycin, Gentamicin との抗菌力を比較した結果、緑膿菌および多くの腸内細菌に対する Amikacin の最小発育阻止濃度は Gentamicin のそれよりも劣っていたと報告し、BODEY ら³⁾もほぼ同様の傾向を認めている。

しかしまた、BODEY ら³⁾は Gentamicin, Tobramycin に耐性で Amikacin に好感受性を示す緑膿菌のあることも認めており、この点はわが国においても Gentamicin 耐性緑膿菌の報告がみられる現在、Amikacin の存在理由の 1 に挙げられよう。

2) 吸収、排泄、臓器内濃度

腎機能正常例における Amikacin の血中濃度は 50 mg, 100 mg いずれの場合も筋注 1 時間後にピークとなり、前者では 2.75~3.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、後者では 5.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示したが、以後、1.4~1.7 時間の血中半減期で減少した。この成績は Gentamicin, 3',4'-Dideoxykanamycin B のそれに近似している。

CABANA および TAGGART⁴⁾ はヒトと犬について Amikacin, Kanamycin の薬動力学的検討を行ない、両剤が極めて類似した吸収、排泄動態をとることを認めている。

Amikacin 筋注後 6 時間までの腎機能正常例における尿中回収率は約 50~60% であり、他のアミノ配糖体剤と同様に本剤の腎からの排泄は良好である。

いっぽう、腎障害例では腎機能の悪化に伴ない尿中回収率が低下するとともに、長時間高い血中濃度の持続がみられたが、Amikacin が腎 (主として糸球体濾過⁵⁾) を介してだけ体外に排泄される薬剤であることから当然の結果であろう。

Amikacin が腎に好集中性を示すことは臓器内濃度の検討成績からも明らかである。すなわち、本剤 10 mg/kg をラットに 1 回筋注した際の腎内濃度は 1/2 時間後にピーク値 (43 $\mu\text{g}/\text{g}$) を示し、血中濃度の 3.2 倍の高濃度移行を認めた。

3) 臨床成績

尿路感染症 4 例に Amikacin を 1 日 200~400 mg, 3~14 日間使用して 3 例は著効ないしは有効の成績をえた。

Amikacin のグラム陰性桿菌に対するすぐれた抗菌力、腎および尿中への好集中性などを勘案すると、本剤は尿路感染症に対する選択抗生剤として今後、Gentamicin, 3',4'-Dideoxykanamycin B などと互して、充分に臨床使用されうるものとする。

慢性緑膿菌性腎盂腎炎に Amikacin は無効であったが、本症例は無動症および腎結石を基礎疾患として有し、Gentamicin, 3',4'-Dideoxykanamycin B などの使用

でも臨床効果がえられず、宿主側に難治性条件の備わっていた症例である。

副作用としては1日300mg, 3日間の使用で四肢に発疹をきたした症例を1例経験したが、それ以外には重大な副作用は認められなかった。しかし、本剤も他のアミノ配糖体剤と同様に第8脳神経障害、軽度の腎毒性などを発揮する危険性があるので、特に腎機能障害例に用いる場合には厳重な注意が必要である。

本薬剤は万有製薬株式会社の提供によるものであることを付記する。

文 献

- 1) KAWAGUCHI, H. *et al*: BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 25: 695, 1972.
- 2) YU, P.K.W. & WASHINGTON II, A.: Comparative *in vitro* activity of three aminoglycosidic antibiotics: BB-K8, kanamycin, and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 133, 1973
- 3) BODEY, G.P. & STEWART, D.: *In vitro* studies of BB-K8, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 186, 1973.
- 4) CABANA, B.E. & TAGGART, J.G.: Comparative pharmacokinetics of BB-K8 and kanamycin in dogs and humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3:478, 1973

A CLINICAL STUDY ON AMIKACIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OMORI, KOYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI and MOTOFUMI SAEGUSA

Third Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

Experimental and clinical studies were made on amikacin, a new aminoglycoside antibiotic derived from kanamycin A on the basis of the mechanism of kanamycin resistance. The results obtained were as follows.

1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of amikacin was determined against 50 clinical isolates each of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Out of them, 39 isolates of *Staphylococcus aureus* (78%), 43 isolates each of *Escherichia coli* and *Klebsiella* (86% each) and 40 isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (80%) were inhibited by amikacin at a concentration of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less. By means of the standard 2-fold dilution technique, however, amikacin was approximately 2^{-1} ~ 2^{-4} times as active as gentamicin and dideoxykanamycin B.

2. Absorption, excretion and tissue concentration

The peak serum concentration of amikacin in healthy adults occurred after one hour of intramuscular injection in either case of 50 mg/kg dose and 100 mg/kg dose, the values being 2.75~3.50 $\mu\text{g/ml}$ and 5.05 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The serum concentrations then decreased, showing the serum half-life of 1.4~1.7 hours. The urinary recovery of amikacin within 6 hours of intramuscular injection ranged from 50~60%.

The peak serum concentrations of amikacin in patients with renal insufficiency were higher than those of healthy adults, and marked prolongation of their serum concentration was observed.

The highest tissue concentration of amikacin by a single intramuscular injection to rats at a dose of 10 mg/kg was found in the kidney, following by the serum and lungs. Little distribution to the liver was observed.

3. Clinical results

Four cases with urinary tract infection and one case with pyothorax, totalling 5 cases, were treated with amikacin. Response was excellent or good in 3 cases with urinary tract infection, but its application was stopped due to exanthema in the case with pyothorax. No other side-effects were observed.