

Amikacin (BB-K8) に関する研究

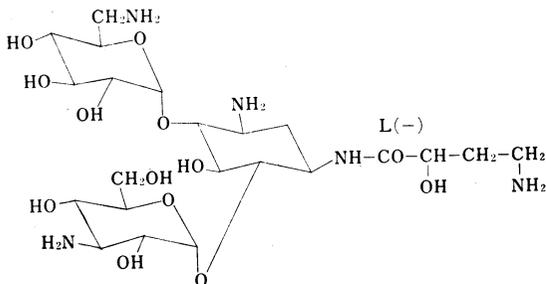
真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠

東京大学医学研究所内科

まえがき

Amikacin (BB-K8) はわが国のプリストル万有研究所で開発された新しい KM 誘導体である。DKB 誕生の経緯と類似し、KM の構造中不活化をうけるアミノ基をアシル化することによって、耐性菌の産生する不活化酵素の作用をうけにくくさせようという新しい考えから開発された物質である¹⁾²⁾。その構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1



本剤の抗菌スペクトルは DKB と類似し、KM 耐性菌にも抗菌力を有し、緑膿菌に対しても有効であると報じられている。われわれは本剤について2,3の検討を行ない、臨床例に使用したのでその成績を報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 感受性試験

化学療法学会標準法により2,3の菌種の臨床分離株について、Amikacin に対する感受性を測定した。その成績は Table 1 のとおりで、緑膿菌 21 株においては MIC 3.1~25 µg/ml に分布し、大腸菌では被検 6 株とも 12.5 µg/ml、*Klebsiella* は 7 株とも 3.1 µg/ml であった。同時に測定した DKB に対する MIC 値との相関は Fig. 2 のとおり、平板 1~2 枚劣る株が多かった。GM に対する MIC 値との相関は Fig. 3 のとおりで、

Table 1. Sensitivities of some clinical isolates against amikacin

	MIC (µg/ml)				Total
	3.1	6.3	12.5	25	
<i>Pseudomonas</i>	7	6	6	2	21
<i>E. coli</i>			6		6
<i>Klebsiella</i>	7				7

Fig. 2 Correlogram

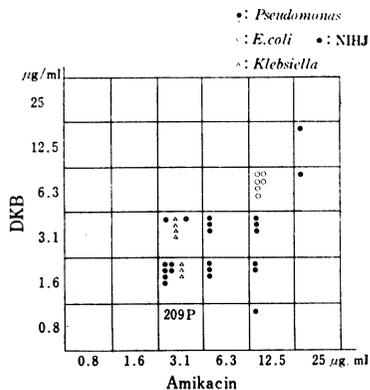
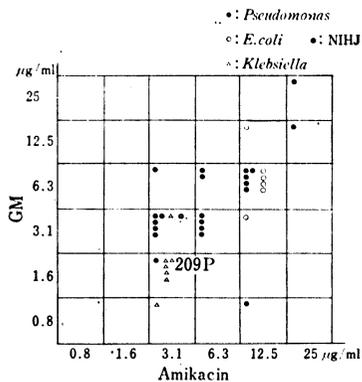


Fig. 3 Correlogram

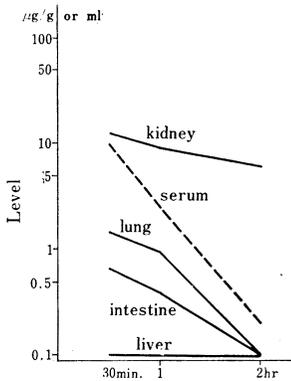


同じく平板 1~2 枚劣る株が多くみとめられた。

2. 臓器内濃度

枯草菌 PCI-219 を用いる薄層カップ法により、pH 7.0 磷酸緩衝液希釈により標準曲線を作製し、マウス 1 群 3 匹に 35 mg/kg の割合で筋注したときの臓器内濃度を 30 分、1, 2 時間後に屠殺して測定した。臓器は上記緩衝液にて 5 倍希釈エマルジョンを作り、3000 r.p.m. 15 分間室温にて遠沈した上清を検体とした。その成績は Fig. 4 のとおりで、ピーク値は 30 分後にあり、腎、血清、肺、腸壁の順序を示し、肝では測定不能であった。これ

Fig. 4 Organ level of amikacin after intramuscular injection to mice in dose of 35 mg/kg



は従来のアミノ配糖体抗生物質における成績と同じ傾向を示した。

3. ヒトの血中濃度・尿中排泄

健康成人 3 例に, Amikacin 粉末 (Lot. No. KKB-3) 200 mg を塩酸リドカイン溶液 2 ml にて溶解して三角筋に筋注したさいと, 同じく Amikacin 2 ml 溶液 (Lot. No. KKG-1) 200 mg を, cross over にて 1 週間間隔にて筋注したさいとの血中濃度を 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し, 尿中排泄の状況を 6 時間まで蓄尿して測定した。測定法は 2 の場合と同様とした。各個人別数値として Table 2 のような血中濃度値をえた。これを図示すると Fig. 5 のように, 2 つのロットの間には大差をみとめないようであった。

Table 2. Blood levels of amikacin in 200 mg i.m. injections in cross over test of 2 lots

Volunteer No. 8 Dosis given	Lot No.	Blood levels (µg/ml)				
		time	after	injection		
		30 m	1	2	4	6 h
1 3.1 mg/kg	KKG-1	20.0	14.5	6.5	2.0	0.7
	KKB-3	15.0	15.0	8.2	1.8	0.3
2 3.5 mg/kg	KKG-1	24.0	17.5	6.5	3.0	1.5
	KKB-3	19.5	12.5	8.6	3.0	1.6
3 3.2 mg/kg	KKG-1	12.5	11.5	6.8	4.3	1.2
	KKB-3	14.5	15.0	12.5	3.7	1.5
Average	KKG-1	18.8	14.5	6.6	3.1	1.1
	KKB-3	16.3	14.2	9.8	2.8	1.1

尿中排泄については Table 3 のとおりで, 尿中排泄率は 6 時間までで 42~79% に及んだ。尿中濃度は尿

Fig. 5 Blood levels of amikacin in 200 mg i.m. injections in cross over test of 2 lots

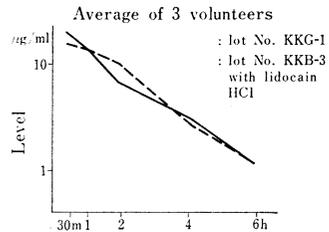
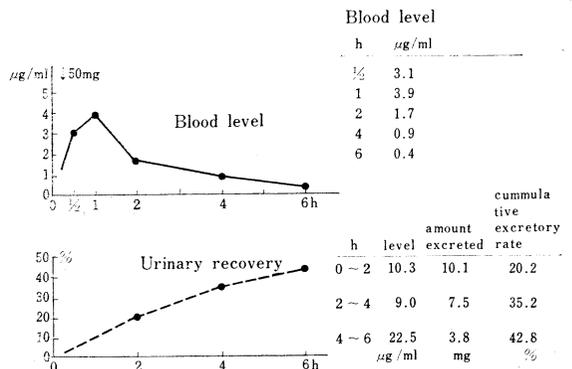


Table 3. Urinary levels and recovery in collected urine for 6 hours after 200 mg i.m. injection of amikacin (cross over test)

Volunteer No.	Lot No.	Urinary level	Urinary recovery
1	KKG-1	700 µg/ml	78.8%
	KKB-3	370	66.6
2	KKG-1	125	46.6
	KKB-3		
3	KKG-1	220	52.3
	KKB-3	96	41.8

Fig. 6 S.O. 38 y. ♂



量にも関連するが, 100~700 µg/ml を示した。

注射後の局所痛は Amikacin 粉末をリドカイン液にて溶解して注射したときのほうが, Amikacin 溶液を注射したときより, いくぶん軽度であると被検者は述べた。

PSP 試験・BUN 値正常の慢性腎盂腎炎の 38 才男子に Amikacin 粉末 50 mg を塩酸リドカイン溶液 2 ml に溶解して筋注後の血中濃度を同様にして測定した。Fig. 6 に示すように, 30 分後 3.1, 1 時間後 3.9, 2 時間後 1.7, 4 時間後 0.9, 6 時間後 0.4 µg/ml の成績であった。尿中排泄率は 6 時間までで 42.8%, 尿中濃度

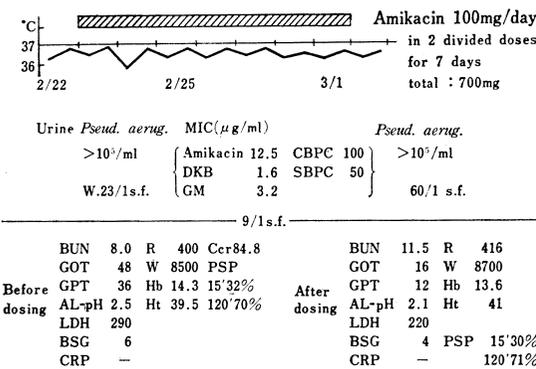
は 9~22.5 µg/ml であった。

4. 臨床試用成績

上記 38 才男子の慢性腎盂腎炎例に、Amikacin 50 mg ずつ 1 日 2 回筋注を行ない、7 日間継続した。本例は 12 年前と 1 年前の 2 回右尿路結石の手術をうけており、2 回目の手術後発熱が続き、尿中から緑膿菌を >10⁵/ml に認めていた。その他、自覚症状としては腰痛を訴える程度であった。静脈腎盂撮影で右腎盂・腎杯の拡大が著明で、尿管狭窄を思わせる所見がえられた。

入院後まず CB-PC 1 日 10g (分 2) を 500 ml のブドウ糖に溶解して 5 日間点滴静注を施行したが、終了後 2 日目になお尿中緑膿菌は >10⁵/ml であった。このため本剤を使用した。しかし、7 日間の投与終了翌日の尿には >10⁵/ml の緑膿菌をみとめ無効と判定された。

Fig. 7 S.O. 38 y ♂ chron. pyelonephritis



Amikacin 投与前後の諸検査成績・経過を Fig. 7 に示す。なお、本菌の Amikacin に対する MIC は 12.5 µg/ml であった。使用後の精密聴力検査にて異常なく、副作用はみとめられなかった。

II. 考 察

Amikacin は国産の新しい緑膿菌・KM 耐性グラム陰性桿菌用抗生物質として、DKB と似た評価をうけることができよう。しかし、これらの菌に対する抗菌力が DKB よりいくぶん劣る臨床分離株が多かった。アミノ配糖体抗生物質に共通の腎障害・第 8 脳神経障害の発現の難易についての比較検討の成績などから、今後新しい評価が生れてくるかも知れない。

Amikacin は KM の 2-deoxystreptamine の C-1 位のアミノ基を L(-)-γ-アミノ-α-オキシ酪酸によってアシル化したものであるが、これを D 体またはラセミ体で置換すると抗菌活性は数分の 1 となり、また他の 3 個のアミノ基 (C-3,C-6',C-3') を置換しても抗菌力は著しく弱くなったという³⁾。アミノ基の置換を行なう目的

は、そこに働く細菌の Acetyltransferase の作用をうけにくくするためとされる。C-1 位のアミノ基に直接作用する Acetyltransferase はなお知られていないが、C-1 のアミノ基を置換した Amikacin は KM 耐性菌に抗菌力を有し、緑膿菌にも強力となっている。これは C-1 位のアシル化により、3' 位の OH に働く NM-KM phosphotransferase の作用をうけにくくなったためであるとされた³⁾が、詳細はなお不明である。

2-Deoxystreptamine の 4 位についた hexose のアミノ基については、2'-6'-diamino 型の KM-B, DKB, Tobramycin, Gentamicin C_{1a} などが、6'-amino 型または 2'-amino 型より抗菌力が強いことが知られている⁴⁾ことから考え、Amikacin の抗菌力がこれら diamino 型抗生物質よりいくぶん弱いのは首肯されることである。2'-6'-Diamino 型のものについてアミノ基のアシル化を考慮することは、さらに抗菌力の強い、耐性菌の少ない物質を見出すかも知れない。しかし、DKB, Tobramycin などでは磷酸化をうける 3' 位の OH は存在していないので、Amikacin でえられたような効果は、これらの物質の C-1 位のアミノ基の置換ではえられないであろう。

米国における検討でも Amikacin は MIC 値および血中濃度を勘案すると GM に優る明らかな利点は見出しえなかったという報告⁵⁾があるが、いっぽう、GM および Tobramycin の片方または両方に耐性のグラム陰性桿菌 19 株中 11 株は Amikacin に 6.25 µg/ml 以下の MIC 値を示し、とくにそのうち *Serratia* 7 株がすべて同じパターンを示したという報告⁶⁾がある。*Serratia* についてさらに検討する価値があると考えられる。

われわれは症例として 1 日使用量 100 mg の 1 例しか持っていないが、さらに増量使用された成績もあり、注意深い観察の下に臨床効果の増強を目指して投与量を増すことは意義があるかも知れない。われわれの症例でも MIC 12.5 µg/ml の起炎菌に対し、Amikacin 50 mg 筋注後の尿中濃度は 4~6 時間の蓄尿において 22.5 µg/ml と 2 倍に達していなかったことからみて投与量の不足が無効に終わった 1 因となったことが考えられた。

III. 結 論

国産の新しいアミノ配糖体抗生物質 Amikacin について基礎的、臨床的検討を行ない、つぎの成績をえた。

1. 臨床分離株の Amikacin に対する感受性値は一般に DKB, GM より 2 倍希釈 1 段階劣るものが多かった。
2. マウスに筋注後の臓器内濃度はピーク値からみて、腎、肺の順で、肝では測定不能であった。

3. 健康成人に cross over 法にて Amikacin 粉末を溶解して注射したとき、溶液とされた製品を用いたときの血中濃度、尿中排泄を比較し、著しい差のないことを認めた。

4. 緑膿菌による腎盂腎炎 1 例に用いた臨床成績を示した。

文 献

- 1) KAWAGUCHI, H.; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA: Amikacin, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 15 (12): 695~708, 1972
- 2) PRICE, K.E.; D.R. CHISHOLM, M. MISIEK, F. LEITNER & Y.H. TSAI: Microbiological evaluation of BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside. *ibid.* 709~731, 1972
- 3) NAITO, T.; S. NAKAGAWA, Y. ABE, S. TODA, K. FUJISAWA, T. MIYAKI, H. KOSHIYAMA, H. OHKUMA & H. KAWAGUCHI: Aminoglycoside antibiotics. II. Configurational and positional isomers of BB-K8. *ibid.* 16 (5): 297~301, 1973
- 4) BENVENISTE, R. & J. DAVIS: Structure-activity relationships among the aminoglycoside antibiotics: Role of hydroxyl and amino group. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4 (4): 402~409, 1973
- 5) YU, P.K.W. & J.A. WASHINGTON II: Comparative *in vitro* activity of three aminoglycosidic antibiotics: BB-K8, kanamycin and gentamicin. *ibid.* 4 (2): 133~139, 1973
- 6) BODEY, G.P. & D. STEWART: *In vitro* studies of BB-K8, a new aminoglycoside antibiotic. *ibid.* 180~192, 1973

STUDIES ON AMIKACIN (BB-K8)

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII
and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new aminoglycoside antibiotic, amikacin, which has been developed in Japan, the basic and clinical studies were performed, and the following results were obtained.

1. The susceptibilities of a majority of clinical isolates against amikacin were inferior to DKB and gentamicin in a degree of two-fold dilution in general.

2. The peak organ level of amikacin following intramuscular injection to mice ranked in order of kidneys and lungs. The liver level was not detected at any time of measurements.

3. The comparison of two lots of amikacin, the one is in powder form and dissolved in lidocain hydrochloride just prior to injection and the other is the solution prepared already, was performed in cross over test. In the results of blood levels and urinary recovery, there were no significant differences between both preparations.

4. Amikacin was administered intramuscularly to one case with pyelonephritis due to *Pseudomonas aeruginosa*, and the result was described.