

Amikacin (BB-K8) に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸

信楽園病院

山作 房之輔

新潟大学第二内科

新アミノ配糖体系抗生物質 Amikacin (BB-K8) に関する臨床的検討を行なった。

1. 対 象

昭和 48 年 8 月から 49 年 7 月までに信楽園病院および新潟大学第二内科に入院した 21 症例で、男性 10 例、女性 11 例、年齢は 23 才から 79 才にわたる。

呼吸器感染症 12 例、尿路感染症 5 例、腹腔鏡検査後の発熱 2 例、血液透析後の発熱 1 例、皮膚感染症 1 例で、原因菌としては呼吸器症例で緑膿菌が 3 例、黄色ブドウ菌が 1 例、同定不能の嫌気性菌 1 例が得られ、尿路感染症は大腸菌 2 例、*Klebsiella*、緑膿菌、大腸菌と緑膿菌の混合感染がそれぞれ 1 例、皮膚感染症は黄色ブドウ菌によるものであった。なお腎不全により血液透析をうけていたものが 2 例含まれている。

2. 投与量、投与方法

初め 1 回 50 mg または 100 mg を 1 日 1 回ないし 2 回筋注したが、臨床効果が充分でなかったため (症例 18, 20, 21), 昭和 49 年 3 月以降は原則として 1 回 200 mg を 8 時間毎、または 12 時毎筋注と増量した。200 mg を 6 時間毎、また 1 回 400 mg を 8 時間毎に筋注したのもそれぞれ 1 例あった。血液透析例は初日 200 mg, 2 日目以降 100 mg の連日投与としたが、膀胱腫瘍に伴う復腎性腎不全に尿路感染を来した KI 例 (症例 9) は 200 mg を連日使用した。

3. 効果判定基準

下記の基準を設けて判定した。

著効 excellent : 原因菌の消失と、臨床症状の改善をみたもの、原因菌不明であっても、本剤の使用により臨床症状の著明な改善をみたもの。

有効 good : 原因菌の消失と、臨床症状改善のいずれかをみたもの、他剤との併用においても、明らかに本剤の効果のみられたもの。

無効 poor : 不変であったもの、あるいは増悪をみたもの。

不明 undetermined : 本剤治療の適応でなかったと判断されるもの、何らかの事故により投与を中止して効果判定をなし得なかったもの。

4. 副作用に関する検討

投与前、投与中、投与後にわたり、可能な限り定期的な検査を行なって副作用の発現に留意した。

項目は腎機能の指標として血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cr)、肝機能としてアルカリフォスファターゼ (AL-P, K.A. 単位) および GOT, GPT、骨髓機能に関してヘマトクリット (Ht) と末梢血白血球数、それに第 8 脳神経に関して聴力検査 (Audiogram) である。

5. 結果 (Table 1, 2)

(1) 臨床効果 : 著効 3, 有効 11, 無効 5, 不明 2 の成績であった。

不明の症例 3 T.H. 例は気管支拡張症に併発した肺化膿症として、1 回 200 mg 6 時間毎の投与を始めたが、経過中に *Aspergillus fumigatus* が分離され始め、結局は空洞切開術を行なって、*Aspergillosis* と判明したもの、また症例 17 T.K. 例は肺化膿症に対して 1 回 200 mg を 12 時間毎に 2 日間、ついで 8 時間毎に増量して使用したが X 線所見は増悪、治療開始 7 日目に初回の喀痰培養で嫌気性菌が分離されていたことが判明した。両例とも結果的には本剤治療の対象とはなり得なかったものと思われる。

無効例のうち 4 例は 1 日投与量が 200 mg 以下であり、うち 3 例は腎機能正常であった。腎機能が正常の場合の本剤の血中濃度半減期が 1.7 時間程度であることからすると 50 mg または 100 mg を 1 日 2 回使用する程度では臨床効果はさほど期待できないことが考えられる。投与量の面で効果を検討してみると、腎不全例と不明例を除いた 16 例のうち、1 日量が 400 mg 以上の 12 例では著効、有効が 10 例であったのに対し、1 日量 200 mg 以下の 4 例では無効が 3 例であった。

(2) 副作用 : 腎不全の症例は本剤以外の因子で検査値が変動するので表示しなかった。

Table 1. Clinical results of amikacin (BB-K8)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose (mg)			Result	Note
					daily	days	total		
1. F.H.	F	60	Bronchiectasis	unknown	600	30	1.8×10^4	good	
2. S.K.	M	68	Pneumonia	<i>Ps. aerug.</i>	200 100	1 6	800	poor	died for uremia
3. T.H.	M	47	Lung abscess (Aspergillosis)	<i>Asp. fumigatus</i>	800	20	1.6×10^4	undetermined	Cavernotomy → Aspergillosis
4. K.I.	M	70	Lung abscess	unknown	1200 600	11 28	3×10^4	good	
5. M.W.	M	66	Fever following laparoscopy	unknown	600	10	6000	good	Alcoholic hepatitis
6. T.M.	M	57	Pneumonia	unknown	600	14	8400	good	
7. S.O.	F	58	Lung abscess	unknown	600	16	9600	excellent	
8. M.N.	M	63	Chr. bronchitis	unknown	600	55	3.3×10^4	good	Apoplexy
9. K.I.	F	68	Bladder cancer with infection	<i>E. coli</i>	200	18	3600	good	uremia
10. T.K.	F	71	Acute cystitis	<i>Ps. aerug.</i>	400	5	2000	excellent	Occurred following CED therapy
11. N.H.	F	79	Chr. pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	400	13	5300	good	Relapse
12. F.Y.	M	65	Furuncle	<i>Staph. aureus</i>	600	12	7200	excellent	CLDM not effective
13. A.W.	F	72	Pneumonia	unknown	400	5	2000	poor	Apoplexy
14. H.T.	M	27	Fever following laparoscopy	unknown	600	8	4800	good	AVH
15. K.N.	F	69	Chr. pyelonephritis	<i>E. coli</i>	400	15	6000	good	Apoplexy
16. M.S.	F	66	Fever following P.D and H.D	unknown	200 100	1 20	2200	good	P.D and H.D against uremia
17. T.K.	M	52	Lung abscess	Anaerobic org.	600 400	6 2	4100	undetermined	SBPC effective after amikacin
18. T.K.	F	78	Chr. cystitis	<i>E. coli</i> <i>Ps. aerug.</i>	100 200	14 15	4250	poor	effective with SBPC
19. T.S.	M	23	Bronchiectasis Pneumothorax	<i>Ps. aerug.</i>	200	12	2400	good	with SBPC for last 4 days
20. T.H.	M	67	Chr. bronchitis	<i>Ps. aerug.</i>	200	6	1200	poor	
21. T.F.	F	70	Chr. bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	200	12	2300	poor	

P.D=Peritoneal dialysis

H.D=Hemodialysis

BUN, Cr の有意の上昇を来したものはみられなかった。1日 1,200 mg を 11 日間, ついで 600 mg を 28 日間使用した症例 4 K.I. 例は治療終了時に BUN が 27 と軽度上昇したが, 尿に異常所見を示さず, PSP 値も 15 分 22%, 120 分 72% と年齢相応のものであって, とくに腎機能低下を来したものは考えられない。

肝機能では症例 7, S.O. 例の AL-P, GOT が正常値の上限近くまで上昇したが, 本剤の影響かどうかは不明である。治療開始時に肝機能異常の存在していたものが 3 例あったが, 終了時に増悪していたものはみられなかった。

骨髄機能の低下を疑わせるものはみられなかった。

聴力検査を行なったものは 5 例で, うち投与前後の比較を行ない得たのは 2 例, 投与中と投与後に検査を行なったのが 2 例, 投与後だけのものが 1 例である。F.H. 例, S.O. 例では投与前後の差はみられなかった (Fig. 1, 2)。K.N. 例は投与中に比し, 投与後で 8000 サイクルの低下があるが (Fig. 3), これを本剤の影響とみるかどうかは難しいところである。K.I. 例も投与中に比し, 投与後のものは各音域とも 10 dB 程度の低下がある (Fig. 4)。前回入院の昭和 45 年当時から機能は低下していたことは事実であるが 1 日量が 600 mg から 1,200 mg, 総量

Table 2. Laboratory findings before and after amikacin therapy

Case	Total dose	BUN		Cr	Al-p (%)	GOT	GPT	Ht (%)	WBC	Audiogram
F.H.	1800 ^{mg}	B A	16 14	1.0 0.7	5.5 6.0	26 23	17 11	39 42	7200 4400	not damaged
S.K.	800	Uremia								imposs.
T.H.	16000	B A	14 14	0.9 0.7	6.5 9.0	20 20	9 11	35 31	7800 10400	imposs.
K.I.	30000	B A	22 27	0.7 0.9	8.0 7.0	17 20	11 14	36 39	7300 6700	damaged?
M.W.	6000	B A	13 16	0.7	9.0 6.0	79 37	48 18	37 39	4400 4000	not tested
T.M.	8400	B A	14 14	1.1	3.0 3.0	40 33	23 30	38 36	9000 6400	imposs.
S.O.	9600	B A	11 18	0.8 1.0	4.5 13.5	20 40	15 30	34 35	8100 6400	not damaged
M.N.	3300	B A	13 23	1.1	3.0 4.5	20 35	15 28	35 35	5500 6700	imposs.
K.I.	3600	Uremia								imposs.
T.K.	2000	B A	13 11	0.6	4.0 4.5	37 35	40 22	35 36	7500 4200	imposs.
N.H.	5200	B A	9 6	0.6 0.6	6.5 5.0	23 28	14 18	41 36	6900 7700	imposs.
F.Y.	7200	B A	15 18	1.0 1.0	4.0 3.0	33 33	23 25	39 38	8000 7600	not tested
A.W.	2000	B A	19 16	1.1 1.0	3.0 4.0	33 37	23 25	41 39	14200 10700	imposs.
H.T.	4800	B A	14 12	1.2 1.2	11.0 8.0	117 97	275 80	46 44	5800 6500	not tested
K.N.	6000	B A	12 12	0.9 0.7	7.0 9.0	22 26	17 18	36	11100 8000	damaged?
M.S.	2200	Uremia								damaged?
S.O.	2400	died for cardiac insufficiency								imposs.
T.K.	4100	B A	30 10		15.0 16.0	41 43	63 64	38 35	10800 8300	not tested
T.K.	4250	B A	13 14	1.0 0.9	3.5 6.0	21 19	19 15			imposs.
T.S.	2300	B A	12 12	1.1 1.0	8.5 7.0	22 13	13 15	45 41	6500 5900	not tested
T.H.	1200	B A	26 18		8.0 11.0	5 19	12 11			not tested
T.F.	2300	B A	19 16	0.9	7.0 7.0	11 12	14 7	50 46	6200 8500	not tested

B : Before A : After

imposs. : impossible

Fig. 1 Audiogram Case 1. F.H. F. 60 y.

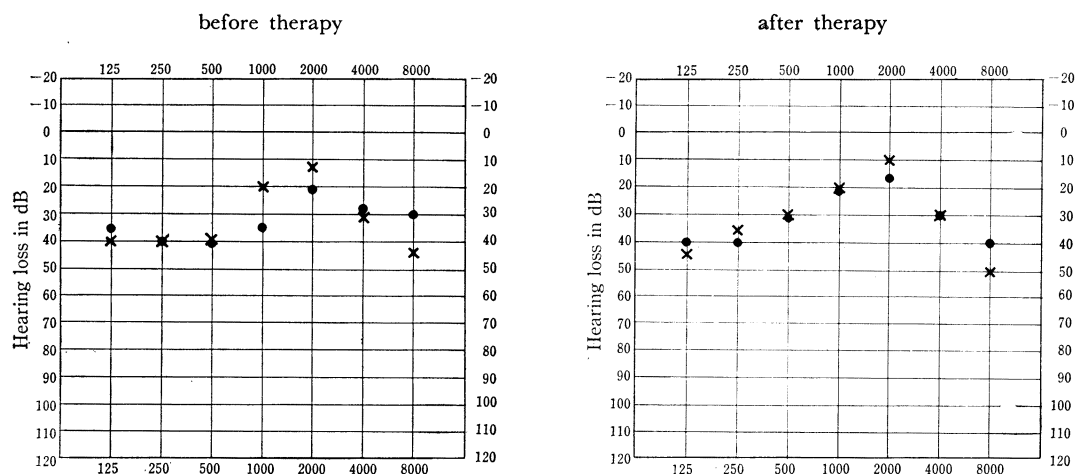


Fig. 2 Audiogram Case 7. S.O. F. 58 y.

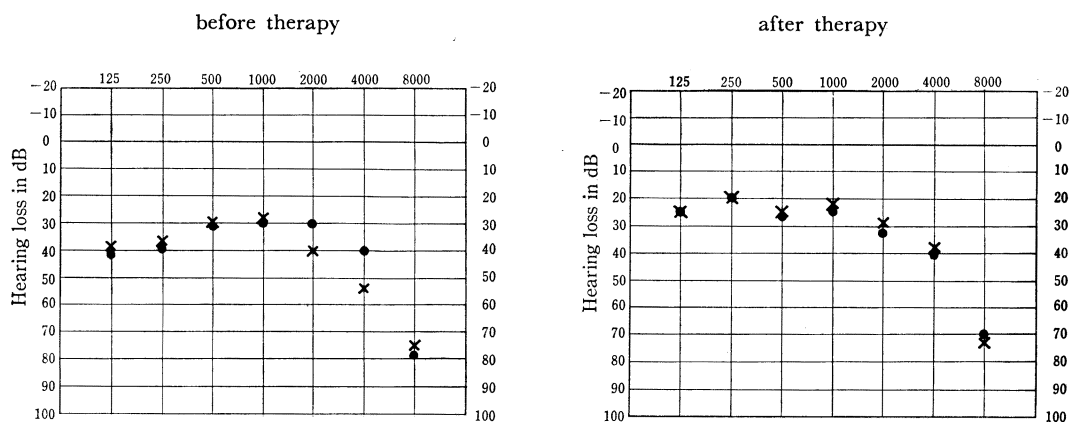


Fig. 3 Audiogram Case 15. K.N. F. 69 y.

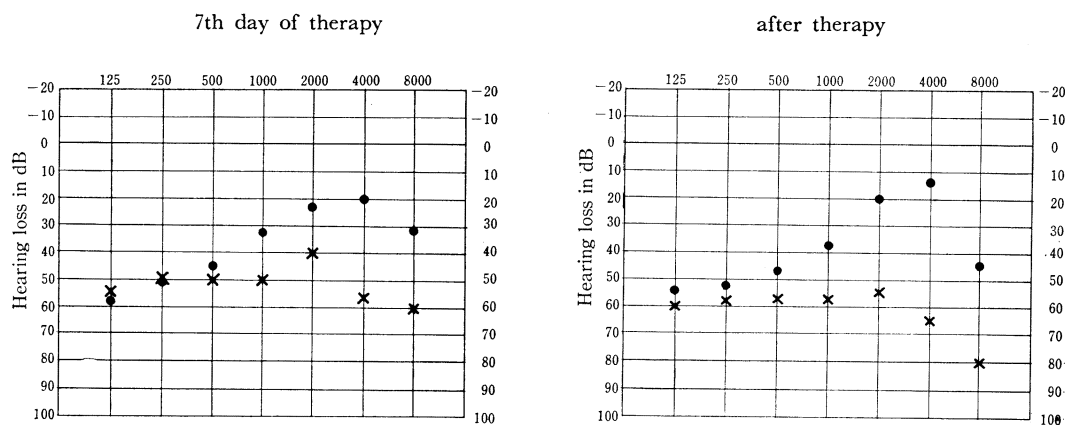
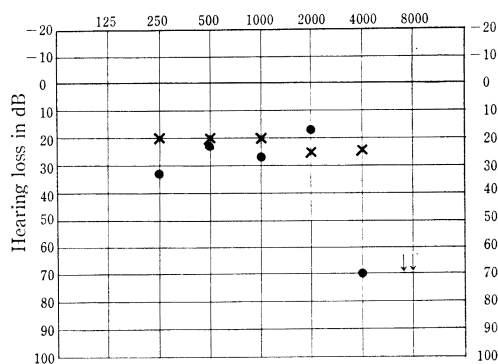


Fig. 4 Audiogram Case 4. K.I. M. 70 y.

4 years ago



33rd day of therapy

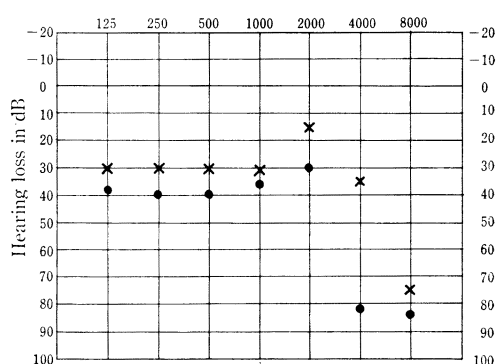
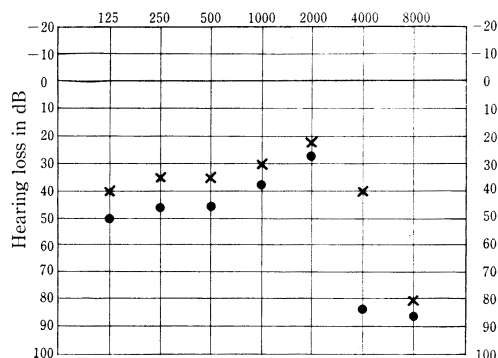
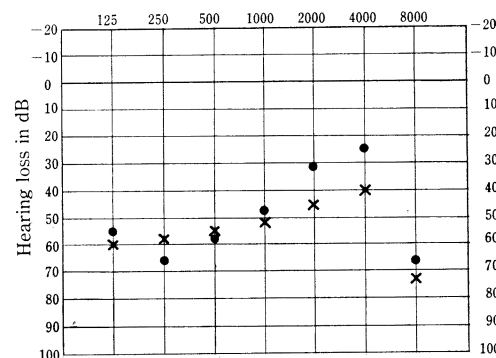


Fig. 5 Audiogram Case 16. M.S. F. 66 y.

after therapy



after therapy



が 30,000 mg と、70 才の老令者に対して大量が使用されたことから、本剤の影響は否定しきれないであろう。M.S. 例は投与後だけの成績であるが、全域にみられる聴力低下が年令、尿疾患（尿毒症）によるか、本剤が関与したものかは明らかでない (Fig. 5)。腎不全例では血中濃度の低下が極めて緩徐であることを考慮すると、1 日量が 100 mg とはいえ 21 日間の連日投与が影響を与えた可能性もまた否定しきれない。

結局、聴力検査を行ない得た 5 例中、全く変化のみられなかったのは 2 例であった。

6. 考 按

Amikacin は多くのグラム陽性菌、陰性菌に対する抗菌力の面で Kanamycin よりすぐれ、Gentamicin, DKB よりもやや劣り、緑膿菌についても同様とされている新アミノ配糖体系抗生剤である¹⁵⁾。

本剤の血中濃度は研究施設によってばらつきはあるが、100 mg 筋注の場合に 7~10 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 筋注で

10~17 $\mu\text{g/ml}$ の最高値が得られ、半減期は腎機能正常のヒトでは 1.7~2.4 時間程度とされている²⁾。

腎毒性は Kanamycin と Lividomycin の中間³⁾、耳毒性は Kanamycin とほぼ匹敵すると考えられている⁴⁾。

以上の諸点から、本剤は臨床効果をあげるためには Gentamicin, DKB を上まわる量が要求され、副作用の面からは Kanamycin よりも少ない量を使用すべきであると考えられる。

われわれは初め、1 日量 100 mg ないし 200 mg で治療を行なったが、腎機能正常例にこの程度の量を使用した場合の臨床効果は不満足なものであった。そこで 49 年 3 月以降は各種検査によって副作用の発現に留意しながら、腎機能正常者には 1 日 400 mg ないし 1,200 mg、腎不全患者に 100 mg ないし 200 mg を投与したところ、著効、有効の症例が増加した。

われわれの経験からは、尿路感染症の場合、それが緑膿菌や *Klebsiella* によるものであっても、1 日 400 mg で効果が期待できるように思われる。呼吸器感染症の場

Table 3. Comparison of antibacterial activity of amikacin with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
Amikacin							4	28	24	24
PCG	14	10	9	2	10	8	5	5	6	11
ABPC	5	7	12	7	8	12	9	8	5	7
EM	45	2		1		1	1	6	3	21
OM	29	5	8	2	2	4	8	13	4	5
LM	31	1			1	13	29	4		1
SPM	36	2	3	8	22	9				
JM	13	6	8	2		17	19	8	2	5
LCM	30	1	1	2	4	3	17	15	3	4
TC	46		1	5	3	3	6	4	9	3
OTC	48			1	1	9	6	6	5	4
CP	25	9	8	27	8	3				
CEX	5			11	25	17	12	4	3	3
CER	4	1	2	1	8	2	5	9	8	40

合は起炎菌の如何を問わず、1日600mg以上が必要で、とくに緑膿菌が関与する場合は1,000mg以上を考慮すべきであろう。われわれの症例中、呼吸器感染症に緑膿菌が関与していた3例で、気管支拡張症に自然気胸を併発して緑膿菌性膿胸を予防する目的で1日200mgを使用した例はその目的を達したが、腎不全例で初日200mg、以後100mgを使用したものと、腎機能正常例で1日200mgを使用したものでは全く改善はみられなかった。

副作用の面では腎、肝、骨髓機能で明らかに異常値を呈したものはみられなかった。聴力検査を行なった5例中、全く影響のみられなかったのは2例で、残る3例は明らかに本剤による聴力低下とは断定し得ないが、年齢、腎機能、使用量などを考慮すると何らかの影響は否定しきれなかった。

Amikacinは臨床効果を確実にするためには1日量として400mgから1,000mg程度を使用すべきであり、比較的副作用の少ない薬剤ではあるが、本来腎毒性、耳毒性をもつアミノ配糖体系薬剤である以上、高齢者や腎機能障害者に使用する場合は副作用についての厳重な配慮を怠るべきではない。

7. ま と め

- (1) 21症例にAmikacinを使用して著効3, 有効11,

無効5, 不明2の成績を得た。

- (2) 臨床効果を挙げるためには腎機能正常例では1日400mg以上を使用すべきである。

- (3) 最高1日1,200mgまでの使用では腎、肝、骨髓機能に異常をきたした症例はみられなかった。聴力検査を施行した5例中3例に若干の機能低下をきたした疑いがあるが、高齢者、腎機能障害者に過剰投与を行なったためと考えられる。

(本治験に使用した薬剤は万有製薬の提供によるものである)。

引用文献

- 1) 三橋 進: Amikacinの抗菌作用。Chemotherapy 22: 210, 1974
- 2) 齊藤 篤: Amikacinの吸収、排泄。Chemotherapy 22: 211, 1974
- 3) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守人, 和田十次, 木下健氏, 関根 理, 薄田芳丸: Amikacinの腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27: 366~369, 1974
- 4) 秋吉正豊: BB-K8の聴器毒性について。Chemotherapy 22: 210, 1974
- 5) KAWAGUCHI, HIROSHI; TAKAYUKI NAITO, SUSUMU NAKAGAWA & KEI-ICHI FUJISAWA: BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 25: 695~708, 1972

CLINICAL STUDIES ON AMIKACIN (BB-K8)

OSAMU SEKINE and YOSHIMARU USUDA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

- 1) Amikacin (BB-K8) was administered to 21 patients of various infections, and showed the excellent or good response in 14 cases.
- 2) In the patients with normal renal function, amikacin should be used above 400 mg daily to obtain a good clinical response.
- 3) No remarkable side effect was observed in kidney, liver, and bone marrow functions, but in auditory function, 3 patients seemed to be slightly damaged among the 5 investigated patients. Two of them were old, and 1 was uremic.