

新 Aminoglycoside 系抗生剤 Amikacin-Solution の 小児科領域における基礎的、臨床的検討

中 沢 進・佐 藤 肇・渡 辺 修・藤 井 尚 道

都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

平間裕一

昭和大学医学部第二薬理学教室

Kanamycin からの合成誘導体 Amikacin (BB-K8) は本邦で開発された新しい Aminoglycoside 系抗生剤であり, Kanamycin 耐性菌を含むブドウ球菌, *Pseudomonas* を含むグラム陰性桿菌類に対して感性である抗菌性の面での特徴を有している。

従来の製剤は粉末状で使用时溶解し主として筋注用として臨床的に応用されてきた。われわれもこの種の製剤を使用し, 小児疾患 7 種類を治療し, 1 日大半 4~6.0 mg/kg の連続筋注で多くの症例に臨床的に満足すべき治療結果の得られたことを報告しておいた¹⁾。

今日, 本剤を溶液状にし, 直ちに使用できる製剤を入手した機会に小児急性感染症に対する一連の臨床的検討を行なってみたので, 以下今日までの概況について報告

したいと思う。

方法ならびに成績

1) 使用した製剤

1.0 ml 中 100.0 mg Amikacin 含有注射剤 (Lot. No. KKH-1) を使用した注射用 Amikacin と今回の Amikacin 注射液の安定性は類似していることが各種の検査成績から認められている²⁾。

2) 筋注後の血中濃度, 尿中排泄 (Table 1, Fig. 1)

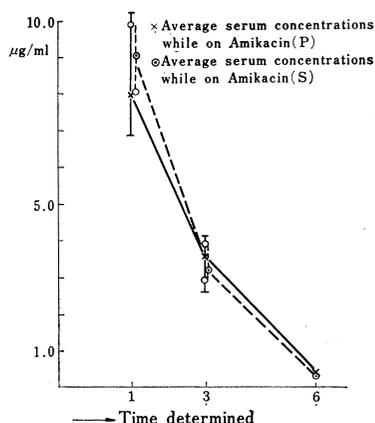
1 日 4.0 mg/kg の Amikacin 粉末溶解液 (以下 Amikacin P と略), 注射液 (以下 Amikacin S と略) を 4 名の小児に筋注し, cross over 法によって血中濃度を測定する。いっぽう 6 時間目までの尿中活性排泄量の比較を

Table 1. Concentration in blood of children after IM administration of amikacin (P) and amikacin (S). (cross over)

Name, Sex, Age	Body weight (kg)	Single dose (mg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary excretion within 6 hours
			1 hour	3	6	
K. N. ♂ 4 y 2 m	14.1	46.0 (P)	7.8	2.6	0.42	60 μg (380 ml) 49.6%
		(S)	9.8	3.8	0.74	82 (400) 71.2
M. T. ♀ 5 y 3 m	15.2	60.0 (P)	6.82	3.12	0.38	86 (410) 53.7
		(S)	8.12	2.1	0.21	59 (680) 66.8
M. M. ♂ 5 y 9 m	15.4	62.0 (P)	10.2	4.1	0.92	101 (290) 48.8
		(S)	9.9	3.62	0.31	96 (360) 55.7
M. Y. ♂ 6 y 8 m	18.6	75.0 (P)	7.24	3.22	0.18	76 (430) 43.5
		(S)	8.92	2.92	0.56	83 (390) 43.1
Average		(P)	8.02	3.51	0.48	48.9
		(S)	9.18	3.11	0.45	59.2

dose 4.0 mg/kg P...powder S...solution

Fig. 1 Serum concentrations after the intramuscular administration of amikacin(P) and amikacin(S)



行なってみた。測定法は枯草菌 ATCC-6633 株の芽胞を標示菌とした寒天平板、Disk 法によって行ない、standard ならびに尿の稀釈は pH 7.2 の Buffer Solution を使用した。

A) 血中濃度

筋注後、1, 3, 6 時間目の血中濃度の比較測定を行なっている。各測定時間における血中濃度の分布には両剤ともかなりのばらつきはあるが、平均してみると以下のとおり、ほぼ類似した結果であった。

両剤平均血中濃度 (4.0 mg/kg)

	(1時間)	(3時間)	(6時間)
Amikacin (P)	8.02 µg/ml	3.51	0.48
Amikacin (S)	9.18 "	3.11	0.45

B) 尿中排泄

6時間までの排泄率は平均は下記のとおりであった。

Amikacin (P)	48.9%
Amikacin (S)	59.2%

3) 臨床的検討 (Table 2)

7疾患、計30例を抗生剤としては Amikacin の筋注を主体として臨床効果に及ぼす影響についての検討を行なった。

この際の臨床効果の判定は、以下のように行なっている。

著効(++)……筋注開始後 3~4 日以内に主症状消褪、
好転(肺炎では 5~7 日)
有効(+)…… " 5~6 日 "
" (肺炎では 8~9 日)

疑問(?)……臨床効果判定不能

A) 急性扁桃炎、急性腺窩性扁桃炎 (9例)

いずれの症例も高熱、咽頭諸粘膜の著明な発赤、腫

脹、腺窩性扁桃炎では散在性の義膜を伴った病型であり、咽頭粘液培養上、溶血性黄色ブドウ球菌と A 群溶連菌、*Neisseria* 菌属等の混合感染の証明された症例が多かった。

急性扁桃炎では、Amikacin 約 4.0 mg/kg 3~4 日の筋注で全例 2~3 日で平温に復し、腺窩性扁桃炎では約 5.0 mg/kg 4~6 日の筋注で 5 例中 2 例は 2 日以内、他の 2 例は 4 日目に平温に復し、局処所見も好転したが 1 例だけは 6 日間の筋注でも下熱傾向を示さなかった。

B) 急性気管支炎 (7例)

37.5~38.0°C 前後の発熱、咳嗽増加、胸部の散在性の湿性ラ音を主症状とした症例であるが、Amikacin 約 5.0 mg/kg (1日1回筋注が大半) 6~7 日間の筋注で 1 例だけを除外し 4~6 日以内に胸部所見はほとんど消失した。

C) 気管支肺炎 (5例)

全例多薬性に病巣があり、来院までに 2~3 日間弛張熱が持続し、いずれも入院加療を行なった症例である。Amikacin は約 7~10.0 mg/kg/日 を 2 回に分割 7~11 日間筋注、1 例を除き、Amikacin 筋注開始後 3~4 日目には平温に復し、7~8 日目には胸部所見は略治の状態に達している。

D) 溶連菌感染症 (Fig. 2)

症例(♀, 5年2月)。入院4日前から高い弛張熱持続を主訴として来院。入院時の血清 ASLO 値 1,250 単位と高くかつ咽頭粘液培養上 A 群溶連菌多数に培養証明されたため溶連菌感染症として MPI-PC, 1日 750.0 mg, 8 日内服継続したが下熱の傾向なく、入院 8 日目から Amikacin 50.0 mg 1日 2回筋注、本治療開始後 3 日目には平温となり、以後の再発熱もなく、血沈値も好転、以後順調に経過、治癒。

Fig. 2 A clinical case of hemolytic streptococcal infection

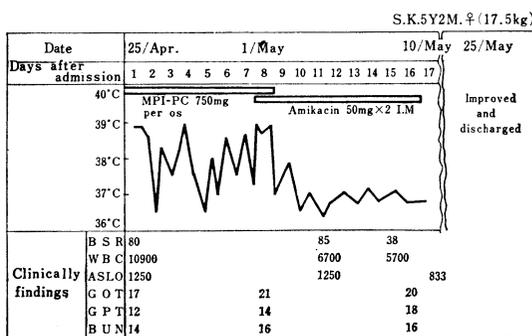


Table 2. Clinical results of the intramuscular administration of amikacin (S) in pediatric diseases.

No.	Name, Age, Sex, Body weight (kg)	Diseases	Method of the administration of amikacin					Clinical isolates	Disappearance of mice symptoms (day)	Clinical effectiveness	Laboratory finding	Side-effects
			Single dose (mg)	Frequency per day	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dosage (mg)					
1	S.K. 6 m ♀ 5.5	Acute tonsillitis	20	1	20	3	60		2	++		-
2	Y.T. 1 y 6 m ♂ 15.8		30	1	30	4	120	<i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i>	3	++		-
3	M.Y. 1 y 6 m ♂ 11.4		30	1	30	4	120	<i>Staphylococcus</i> A-group hemolytic <i>Streptococcus</i>	2	++		-
4	T.S. 4 y 2 m ♀ 15.8		60	1	60	4	240	"	3	++		-
5	Y.S. 3 y 6 m ♂ 14.2	Acute lacunar tonsillitis	70	1	70	4	280	<i>Staphylococcus</i> γ-hemolytic <i>Streptococcus</i>	3	++		-
6	S.K. 4 y 2 m ♀ 15.2		70	1	70	6	420	A-group hemolytic <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	5	+		-
7	H.S. 4 y 9 m ♂ 15.8		70	1	70	6	420	"	5	+		-
8	M.S. 5 y 6 m ♂ 16.2		80	1	80	6	480	"	4	++		-
9	M.K. 6 y 7 m ♂		100	1	100	6	600	"		?		-
10	T.N. 4 m ♀ 5.8	Acute bronchitis	30	1	80	6	180	<i>Neisseria</i>	4	++		-
11	K.N. 8 m ♀ 9.2		40	1 2	40 80	6	320	<i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i>	5	+		-
12	S.N. 1 y 4 m ♂ 11.2		60	1	60	6	360	"	5	+		-
13	M.S. 3 y 2 m ♀ 13.8		70	1	70	6	420	<i>Haemoph.</i> <i>Neisseria</i>	5	+		-
14	K.N. 4 y 3 m ♀ 14.2		70	1	70	7	490	<i>Haemoph.</i> <i>Staphylococcus</i>	6	+		-
15	M.Y. 5 y 2 m ♂ 15.3		80	1	80	7	560	<i>Neisseria</i>	7	?		-
16	M.T. 6 y 2 m ♀ 20.2		100	1	100	6	600		5	+		-

No.	Name, Age, Sex, Body weight (kg)	Diseases	Method of the administration of amikacin					Clinical isolates	Disappearance of main symptoms (day)	Clinical effectiveness	Laboratory finding	Side-effects
			Single dose (mg)	Frequency per day	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dosage (mg)					
17	T.S. 8 m 8.9 ♀	Broncho-pneumonia	50	2	100	10	1000	<i>Staphylococcus Neisseria</i>	7	++	S-GOT32→11th 28 S-GPT36→ " 23 BUN16→ " 16	-
18	M.K. 1 y 2 m 11.2 ♂		50	2	100	9	9000	<i>Staphylococcus Diplococcus pneumoniae Neisseria</i>	8	+	S-GOT28→10th 27 S-GPT26→ " 18 BUN19 → " 21	-
19	K.K. 2 y 3 m 17.5 ♂		50	2	100	11	1100	"	8	+	S-GOT26→10th 21 S-GPT21→ " 17 BUN26→ " 14	-
20	M.K. 2 y 9 m 11.9 ♂		50	2	100	7	700	<i>Staphylococcus Haemoph. (++)</i>		?	S-GOT31→10th 28 S-GPT29→ " 24 BUN24→ " 21	-
21	K.T. 3 y 2 m 13.2 ♀		50	2	100	10	1000	<i>Neisseria Haemoph. (++)</i>	8	+	S-GOT36→10th 32 S-GPT31 → " 19 BUN17→ " 16	-
22	K.K. 5 y 2 m 17.5 ♀	Hemolytic Streptococcal infection	50	2	100	9	900		3	++	S-GOT 21→9th 20 S-GPT14 → " 18 BUN14 → " 16	-
23	K.K. 6 y 2 m 28.5 ♀	Acute cystitis	100	1	100	6	600	<i>E. coli</i> SM(-)TC(-) CP(-)KM(##) NA(++)	4	++		-
24	M.T. 7 y 3 m 27.6 ♀		100	1	100	7	700	<i>E. coli</i> SM(+)TC(+) CP(+)KM(##) NA(+)	3	++		-
25	M.M. 7 y 6 m 30.1 ♀		100	1	100	7	700	<i>E. coli</i> SM(-)TC(+) CP(-)KM(##) NA(++)	4	++		-
26	K.S. 2 m 4.2 ♀	Pertussis or whooping cough	15	2	30	14	420		7	+	S-GOT28→14th 36 S-GPT26→ " 24 BUN18 → " 22	-
27	S.U. 7 m 8.9 ♂		40	2	80	12	960		7	+	S-GOT15→12th 20 S-GPT15→ " 18 BUN16 → " 14	-
28	S.T. 7 m 8.1 ♀		20	2	40	11	440		4	++	S-GOT 59→5th 22 S-GPT22 → " 22 BUN12.8 → " 8.8	-
29	S.S. 9 m 10.2 ♂		30	2	60	13	780		6	+	S-GOT26→10th 37 S-GPT12 → " 22 BUN16.3→ " 20	-
30	T.S. 5 y 2 m 18.5 ♂		50	2	100	12	1200		6	+	S-GOT15→10th 18 S-GPT9 → " 16 BUN12.1 → " 11.6	-
Total 30 cases	2 m ~6 y 7 m		15 100	1 2	20 100	3 14	60 1000	Clinical effectiveness Markedly effective Effective Unknown		13 14 3	90%	

Fig. 3 Influences of the intramuscular administration of amikacin (S) on the clinical course of whooping cough

K.S. 2M. ♀ (4.2kg)

Date	27/Sept.	1/Oct.	5/Oct.	10/Oct.
Days after admission	1	2	3	4
Amikacin	15mg × 2 I.M.			
Cough	+	+	+	+
Hematological findings	WBC 22,000 Lymphocyte 89%	14,000 72%	14,200 65%	
Biochemical findings	GOT 28 GPT 26 BUN 18		31 24 22	

Fig. 4 Influences of the intramuscular administration of amikacin (S) on the clinical course of whooping cough

S.U. 7M ♂ (8.9kg)

Date	25/Sept.	1/Oct.	5/Oct.
Days after admission	1	2	3
Amikacin	40mg × 2 I.M.		
Cough	+	+	+
Hematological findings	NBC 19400 Lymphocyte 87%	14800 54%	
Biochemical findings	GOT 15 GPT 15 BUN 16	20 18 14	

E) 急性膀胱炎 (3例)

頻尿, 排尿痛を主症状として来院した症例であり, 来院カテーテル尿から大腸菌属が, 10^{-5} 以上に証明された症例である。

起因大腸菌はいずれも SM, TC, CP 耐性または低感受性であった。各症例に対する Amikacin の筋注量は1日約 4.0 mg/kg/日 6~7 日間となっているが, 使用開始後 4 日目には大腸菌数も 10^{-2} ~ 10^{-3} にまで減少, 自覚症状も好転して, 以後再発もなく治癒している。

F) 百日咳 (5例) (Fig. 3~7)

一時, 百日咳は著しく減少したが, 最近予防接種による副作用等の問題のためか, 接種率が低下し, ここ 2~3 年間は増加の傾向にあり, とくに 1972 年には三浦半島といったに多発例のみられた報告がなされている²⁾。

今回, 乳児 4 例, 幼児 1 例, 計 5 例の百日咳患児を抗生剤としては Amikacin の筋注を主体として治療を行なってみた。

Amikacin 筋注量は約 6~8.0 mg/kg/日 となっており (2 回に分割筋注), 使用期間は比較的長く 11~14 日であるが, 別表に略記した経過のように, 筋注開始 6~8

Fig. 5 Influences of the intramuscular administration of amikacin (S) on the clinical course of whooping cough

S.T. 7M. ♀ (8.1 kg)

Date	24/June	30/June	1/July	11/July
Days after admission	1	2	3	4
Amikacin	CEZ 250mg × 2 I.M.			
Cough	8 7 5 3 4 2 1 2 2 1			
Vomiting	1 3 1 4 2 4 2 1			
Hematological findings	NBC 22900 Lymphocyte 92%	13600 84%	9800 70%	
Biochemical findings	GOT 59 GPT 22 BUN 12.8	64 22 8.8	42 18 11.2	

Fig. 6 Influences of the intramuscular administration of amikacin (S) on the clinical course of whooping cough

S.S. 9M ♂ (10.2 kg)

Date	14/Sept.	20/Sept.	25/Sept.	26/Sept.	28/Sept.
Days after admission	1	2	3	4	5
Amikacin	30mg × 2 I.M.				
frequency of cough	18	15	12	9	6
Hematological findings	WBC 17300 Lymphocyte 81%	7200 89%	14600 76%		
Biochemical findings	GOT 26 GPT 12 BUN 16.3	37 22 20			

Fig. 7 Influences of the intramuscular administration of amikacin (S) on the clinical course of whooping cough

T.S. 5Y 2M ♂ (18.5 kg)

Date	7/Sept	10/Sept	15/Sept	19/Sept
Days after admission	1	2	3	4
Amikacin	50mg × 2 I.M.			
Cough	Severe 8 15 6 3 1 0 0 0 0 0 0	Moderate 7 12 10 11 7 9 6 6 4 6 4 3		
Hematological findings	WBC 17800 Lymphocyte 85%	9300 95%		
Biochemical findings	GOT 15 GPT 9 BUN 12.1	18 16 11.6		

日目には大咳嗽発作の著減したのが全例であり, 臨床経過からみて, 全例有効例と判定された結果が得られた。

結 び

1.0 ml 中 100.0 mg 含有の Amikacin Solution を使用しての小児科領域における一連の基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の成果を取ることができた。

1) 筋注後の血中濃度の peak は 4.0 mg/kg で 1 時間 9.18, 3 時間 3.11, 6 時間 0.45 $\mu\text{g/ml}$ (平均) であり, 同剤粉末稀釈製剤と cross over によって比較した結果, 両者間の血中濃度は類似していた。また 6 時間目までの活性尿中排泄量は注射量の 59.2% で, 粉末稀釈製剤の 48.9% (平均) とほぼ同様であった。

2) 小児急性感染症 7 種類, 計 30 例を抗生剤としては本剤を主体として治療し, 総合的な臨床効果(有効率)が約 90% にみられた。その間の疾患の Amikacin 1 日量との関係は以下のとおりであった。

急性扁桃炎, 急性腺窩性扁桃炎...4~5.0 mg/kg/日
 急性気管支炎.....5.0 mg/kg/日
 急性気管支肺炎.....7~10.0 mg/kg/日
 急性大腸菌性膀胱炎.....4.0 mg/kg/日
 百日咳.....6~8.0 mg/kg/日

3) 入院治療を行なった気管支肺炎, 溶連菌感染症, 百日咳等について本剤筋注前ならびに連続筋注開始約 10 日後の肝, 腎機能 (S-GOT, S-GPT, BUN) 等につい

て検査を行なってみたが, 注射による各種機能検査成績に異常上昇所見は認められなかった。

4) 10 日間以上にわたって連続筋注を行なってみたが, 筋注による局処変化, とくに硬結等の出現した症例には遭遇しなかった。

文 献

- 1) 中沢進, 佐藤肇, 渡辺修, 藤井尚道, 岡 孝, 近岡孝次郎, 平間裕一: 小児科領域における Aminoglycoside 系抗生剤 Amikacin (BB-K8) に関する研究。Jap. J. Antibiotics 27 (4): 438~445, 1974
- 2) 宮本泰, 滝沢金次郎, 実方剛, 高橋武夫, 高宮篤, 山田光男, 中瀬安清, 渡辺正, 広瀬誠, 丹羽正, 藤木安子, 青木義孝: 百日咳の地域的流行例, その疫学と臨床検査の概況。感染症学雑誌 48 (5) 179~191, 1974
- 3) 注射用 Amikacin・Amikacin 注射液に関する安定性資料, 萬有製薬(株)岡崎工場試験課

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AMIKACIN, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC, IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE
and TAKAMICHI FUJII

Clinic of Pediatrics, Metropolitan Ebara Hospital and
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

HIDEJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

YUICHI HIRAMA

The Second Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

With amikacin solution (100 mg/ml), a series of experimental and clinical studies were made in our clinic. The results obtained were as follows.

(1) The intramuscular administration of amikacin solution at a dose of 4.0 mg/kg yielded a peak serum concentration of 9.18 μ g/ml at 1 hour, 3.11 μ g/ml at 3 hours and 0.45 μ g/ml at 6 hours, respectively. In comparison between this solution and an aqueous solution prepared from amikacin powder for injection by cross over method, both serum concentrations resembled each other. The urinary excretion rate of the former within 6 hours was 59.2% of the given dose. This was similar to that of the latter, being 48.9%.

(2) Thirty hospitalized children with acute infections as mentioned below were treated mainly with amikacin. The overall clinical effectiveness was shown to be about 90%. The relation between diseases and daily doses in the clinical course was as follows.

Acute tonsillitis and acute lacunar tonsillitis	4.0~5.0 mg/kg/day
Acute bronchitis	5.0 mg/kg/day
Acute bronchopneumonia	7.0~10.0 mg/kg/day
Acute colicystitis	4.0 mg/kg/day
Whooping cough	6.0~8.0 mg/kg/day

(3) In these children with bronchopneumonia, hemolytic infections or whooping cough, the liver and renal function tests (S-GOT, S-GPT and BUN) were made before intramuscular administration and 10 days after the onset of consecutive intramuscular administration. No abnormal elevations were observed in any of the function tests.

(4) The consecutive intramuscular administration of amikacin solution was done throughout 10 days. No local changes caused by the intramuscular administration, particularly such as induration, were observed in any of the cases.