

緑膿菌、肺炎桿菌による続発性呼吸器感染症に対する Panimycin (DKB) の大量療法

大泉耕太郎・佐々木昌子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

岡 捨 己

微生物化学研究所

(昭和 50 年 11 月 27 日受付)

ま え が き

Panimycin(dibekacin, DKB) は梅沢博士により耐性機構の解明の結果に基づいて合成された抗生物質で、kanamycin B の 3',4' の位置の水酸基が水素に置換されたものである¹⁾。この新抗生物質は緑膿菌および kanamycin (KM) 耐性菌に対し極めて有効であることが明らかにされた。

著者²⁾は先きに Panimycin(以下 DKB) が患者由来の緑膿菌に対し強い試験管内抗菌力を示すこと、および KM 耐性肺炎桿菌、プロテウス菌、大腸菌などにも有効であることを観察し、さらに原発性続発性呼吸器感染症 16 例および尿路感染症 1 例に DKB を使用し、すぐれた細菌学的効果と臨床効果の得られたことを報告した。この際の DKB の使用量は 1 回 50 mg 筋注、1 日 2 回計 100 mg であり、投与期間は 1 ないし 3 週間であった。ただし 1 例では 91 日間に及んだ。これら全例で副作用を検討したが、肝・腎障害、聴器障害、造血機能障害などを全く認めなかった。

岡³⁾は全国 22 施設の協力に依るアンケート調査の結果から、呼吸器感染症 57 例(原発性 21, 続発性 36), 尿路感染症 50 例(単純性 27, 続発性 23), 胆道系感染症 7 例, その他の感染症 16 例, 総計 130 例に対する DKB の細菌学的および臨床効果を詳細に検討し、使用例の 64% に細菌学的効果を、69% に臨床効果を挙げ得たこと、さらに副作用としては軽度かつ可逆性の BUN および NPN 値の上昇例をそれぞれ 1 例ずつに認めただけであったことを報告した。

以上の知見をもとに著者らは当施設における重症続発性呼吸器感染症のうちで、緑膿菌および肺炎桿菌が検出された症例に対し DKB を投与し、その細菌学的効果および臨床効果を観察した。

対象が難治性の基礎疾患を有する症例であることから DKB を 1 日 200 mg ないし 300 mg の大量を用いることとし、従って副作用については腎および聴器毒性に特に留意しながら治験を行なった。

対象、投与方法および効果観察

1) 対象：遷延化慢性肺炎 1 例のほかはいずれも続発性呼吸器感染症で、その基礎疾患の内訳は、肺癌 6 例、気管支拡張症 3 例に加えて、重症肺結核、気管支喘息、糖尿病を合併した遷延化慢性肺炎および皮膚筋炎の各 1 例、計 13 例である。DKB 投与開始時の喀痰からの分離菌は 2 例で緑膿菌、11 例で肺炎桿菌であった。

2) 投与方法：DKB 1 回 100 筋注を 1 日 2~3 回行なった。すなわち 1 日計 200~300 mg を投与した。

投与期間は 1 日 200 mg 投与例で最短 7 日間、最長 30 日間、300 mg 投与例では最短 7 日間、最長 26 日間であった。総投与量は最少 1,400 mg, 最大 8,400 mg であった。

3) 効果観察：DKB 治療開始前、中、後の喀痰からの検出菌の消長から細菌学的効果を観察するいっぽう、自覚症状改善の有無、体温、喀痰量、赤沈値、白血球数および胸部レ線写真所見の推移から臨床効果を観察した。

成 績

1) 細菌学的効果：Table 1 に示したとおり、細菌学的効果は極めて顕著であった。すなわち、DKB 投与開始前、喀痰中から *Pseudomonas aeruginosa* が検出された肺癌 2 次感染例および気管支喘息例では 2 例とも投与後に同菌の消失がみられた。また *Klebsiella pneumoniae* が検出された 11 例のうち 8 例で同菌の消失をみた。残る 3 例では DKB 投与終了時にも同菌が検出され、菌量の減少も認められなかった。

DKB 投与前の検出菌について、アミノ配糖体抗生物質に対する感受性をディスク法で検索した結果を Table 2 に示した。MIC の測定を行っていないので正確を期し難く、確定的なことは言えないが、ディスク法でみる限り検出菌の KM 感受性と DKB 細菌学的効果は平行しない。すなわち、*Pseudomonas* は 2 株とも極めて軽度の KM 感受性しか示さなかったにもかかわらず DKB 投与によりいずれも喀痰中から消失した。*Kleb-*

Table 1 Bacteriological effect and clinical responses of administration of high dose of DKB

Case No.	Age & Sex	Underlying disease	Daily dose (mg) × days	Organism isolated and Bacteriological effect	Clinical responses			
					Fever (°C)	Sputum (ml/day)	ESR (mm/h)	WBC
1	56♂	lung cancer	200×14	<i>Ps. aeruginosa</i> →	37.9→(-)	5→0	23→62	6,000→7,400
2	70♂	asthma bronchi	200×10	" →	38.5→(-)		14→26	10,000→13,000
3	65♂	lung cancer	300×7	<i>K. pneumoniae</i> →	38.0→(-)	20→10	103→107	11,400→10,500
4	79♂	bronchiectasis	300×7	" →	37.0→(-)	10→2	66→100	10,900→10,300
5	72♂	diabetes mellitus (chronic pneumonia)	200×7	" →	(-)→(-)	2→0	29→50	8,000→8,900
6	73♀	bronchiectasis	200×7	" →	37.5→(-)	3→3	30→22	10,300→10,000
7	42♀	pulmonary tbc	300×10	" →	37.9→(-)	30→30	48→63	10,000→N. D.
8	50♂	lung cancer	200×30	" →	38.0→37.0	3→3	135→124	6,600→5,400
9	79♂	lung cancer	300×26	" →	38.8→38.8	over 100→100	76→53	12,000→14,000
10	48♂	lung cancer	300×28	" →	38.3→38.0	20→2	90→92	6,300→10,000
11	64♂	bronchiectasis	200×28	" →	37.0→40.0		97→86	7,400→6,800
12	73♂	lung cancer	200×8	" →	37.7→37.0	50→10	65→82	6,000→5,000
13	35♂	deamatomyositis	200×7	" →	37.0→38.9	30→80	12→19	15,800→21,000

Table 2 Susceptibility of organisms isolated to aminoglycosidic antibiotics

Case No.	Organism	Sensitivities*			
		SM	KM	GM	VSM
1	<i>Ps. aeruginosa</i>	##	+	##	-
2	" "	##	+	##	##
3	<i>K. pneumoniae</i>	##	##	##	##
4	" "	##	-	+	-
5	" "	##	+	##	-
6	" "	##	##	##	+
7	" "	##	##	##	##
8	" "	-	##	##	##
9	" "	##	##	##	##
10	" "	##	##	##	##
11	" "	##	##	##	##
12	" "	##	##	##	##
13	" "	-	+	##	##

- : insensitive

+ : slightly sensitive

: moderately sensitive

: highly sensitive

* : evaluated by disc method

siella 11 株のうち菌の消失をみたものは8株である。この8株の中で KM にも高い感受性を示したものが6株あったが、KM 耐性1株および低感受性のものも2株含まれていた。菌の消失をみなかった3株のうち KM 耐性のものはなく、低感受性のもの1、中等度感受性のもの2株であった。

2) 臨床効果 : Table 1 に示したとおり、対象とした13症例のうち遷延化慢性肺炎1例を除き、他の12例はすべて基礎疾患を有している。とくに、うち6例は肺癌患者で症状は進行性で、かつ日々悪化した。したがって臨床効果の判定は困難であった。効果判定のパラメーターとして、すでに述べたとおり、自覚症状および他覚所見として体温、喀痰の性状および量、赤沈値、白血球数、胸部レ線所見を採り上げたが、これらはいずれも基礎疾患の病態と密に関連し、直ちに抗菌性抗生物質の治療効果を反映しない。したがって客観的判定は困難といえるが、解熱効果および膿性喀痰量の消長が比較的良好で DKB の治療効果と相関するように思われた。

使用開始直前、37.5℃以上の発熱をみた例が9例で、DKB 使用により7例が平熱となった。逆に、開始時37℃であった体温が、DKB 治療にもかかわらず、それぞれ38.9℃および40℃に上昇した例が2例あった。

Table 3 Laboratory findings before and after administration of DKB

Case No.	Age & Sex	Total dose (g)	Laboratory finding				
			GOT	GPT	ALP	BUN	Urine albumin
1	56♂	2.8	14→22	6→3	5 → 6.5	13.5→15.0	(-)→(+)-(-)
2	70♂	2.0	16→22	6→31	7 → 7.6	17.6→21.1	(+)→(-)
3	65♂	2.1	19→13	14→6	6 → 5	15.5→15	(+)→(-)
4	79♂	2.1	22→23	8→9	14 →14	16.5→17.9	(+)→(+)
5	72♂	1.4	23→20	18→14	7.5→6	13.5→15.5	(+)→(+)
6	73♂	1.4	17→14	8→5	8.5→5	19.5→19.4	(-)→(-)
7	42♀	3.0	25→23	15→8	6.4→6.8	9.2→10.8	(-)→(+)
8	50♂	6.0	16→17	18→9	6 → 6.5	11.7→17.2	(-)→(+)
9	79♂	7.8	N. D.	N. D.	N. D.	45 →42.1	(-)→(+)
10	48♂	8.4	→16	→11	N. D.	16.6→12.7	
11	64♂	5.6	33→30	25→15	20 →10.3	13.5→15.5	
12	73♂	1.6	N. D.	N. D.	N. D.	18.3→18.1	(-)→(-)
13	35♂	1.4	106→195→165	87→135→135	12.5→34.5	N. D.	(+)→(+)

膿性喀痰量の推移をみると、5例で減少、2例で不変、1例では逆に増量した。

赤沈値の改善を認めた例はなく、また DKB 使用開始時に白血球増多をみた7例でも正常化を認めた例は皆無であった。

レ線所見推移をみると、13例中当初から無所見ないしこれに近いもの2例を除いた11例中、随伴性の炎症像の改善を2例に、軽度改善を1例にみただけであった。

3) 副作用：DKB の使用総量は最少 1,400 mg から最大 8,400 mg に及んだ。

肝機能に与える影響を観察するため各症例で DKB 使用前後の s-GOT、s-GPT 値および alkaline phosphatase 値 (ALP) を比較した (Table 3)。不検2例を除く11例中1例は全身系統疾患、皮膚筋炎の呼吸器感染症の症例で、DKB 使用前から s-GOT、s-GPT および ALP 値が高値を示していたが使用後さらに測定値の上昇値をみた。しかしこれが DKB 投与によるものか否かは不明である。これを除く10例では s-GOT、s-GPT および ALP 値がいずれも DKB 投与終了時にも正常値を示し、肝機能障害は認められなかった。

BUN 値の推移と尿蛋白出現の有無から腎機能に与える影響を観察した。13例中、不検1例を除く12例では DKB 投与後に BUN 値の上昇をみた例は皆無であった。症例9は投与開始前すでに BUN 45 と高値を示していたが、投与終了時にも 42.1 と変化なく増悪をみなかった。尿蛋白の推移を観察しえた11例中 DKB 投与前後で終始陰性であった例が2例、投与前陰性で投与終了時に陽性を示した例が3例、開始時すでに陽性で投与後も

陽性であった例が3例であった。逆に開始時陽性で終了時に陰性となった例が2例、および使用中一時的に陽性となり終了時再び陰性となった例が1例であった。尿蛋白の推移の様相は複雑であり、かつ、DKB の投与量、投与期間との相関も明らかでなく、DKB の影響によるものか否かの判定は困難であった。

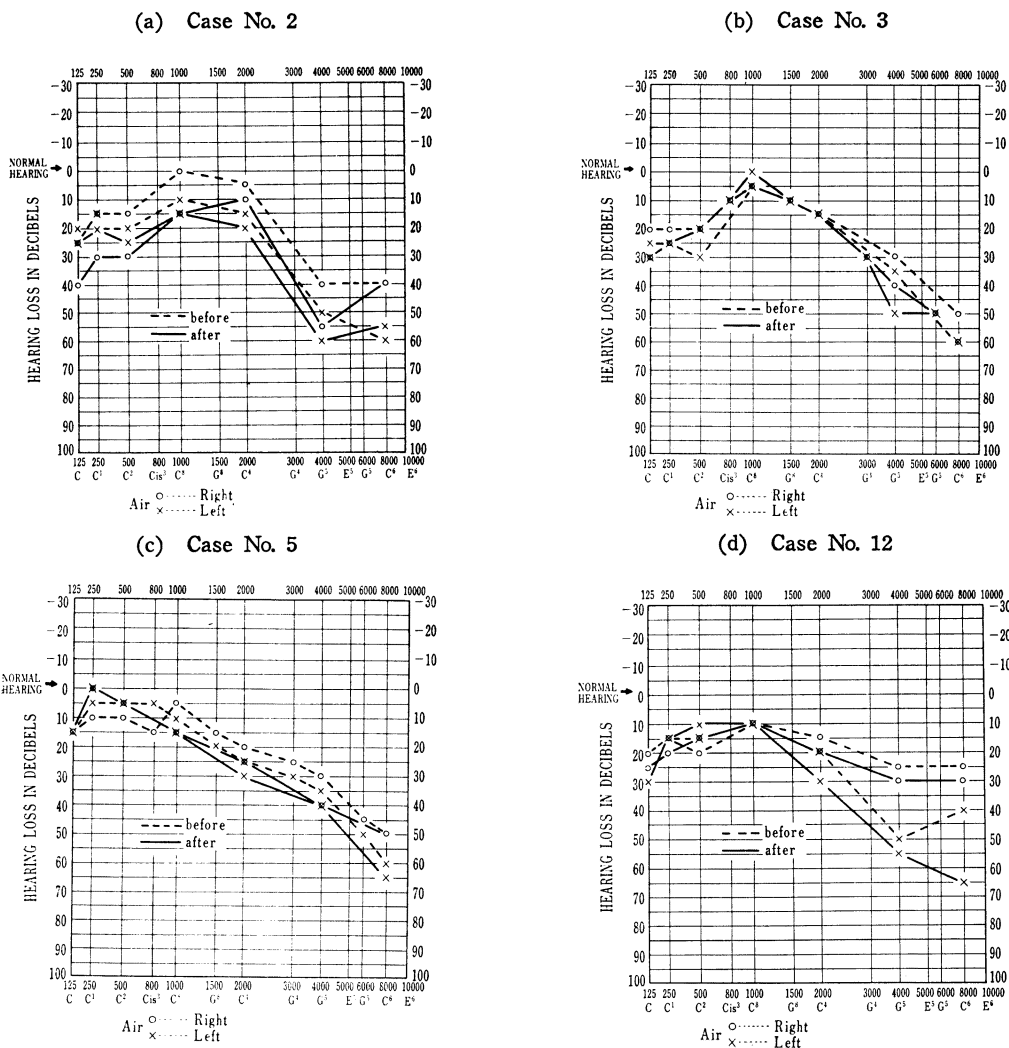
聴力検査を全例に施行することは対象者の一般状態からみて不可能であったが認むべき第8脳神経障害はみられなかった。実施できた聴力検査の結果を Fig.1に示す。

ま と め

続発性呼吸器感染症、とくに悪性腫瘍患者への、いわゆる terminal infection の形で起こる感染症の治療には困難を感ずることが多い。こういう症例で *Pseudomonas* あるいは *Klebsiella* が検出されたものに対し DKB を投与し、その治療効果を観察した。このような症例では、常用量の投与では菌の消失を期し難い場合の多いこと、および予備試験成績から DKB が比較的低毒性であることを知り得たので、通常の2倍ないし3倍量の投与を試みた。すなわち DKB 1回 100 mg 筋注を1日2回ないし3回、1日計 200 ないし 300 mg 投与した。もとより kanamycin B 誘導体である DKB はアミノ配糖体系抗生物質に共通した毒性、すなわち腎毒性および第8脳神経障害を発現する可能性があるためこの点に充分留意し厳重な観察のもとに投与した。

DKB を 100 mg/日投与した際の呼吸器感染症に対する細菌学的有効率は、岡⁹⁾のアンケート調査成績によれば、基礎疾患なしの21例では69%であるが、続発性の36例では52%と低い。また後者のなかで *Pseudomonas* が検出された18例および *Klebsiella* が検出さ

Fig. 1



れた8例では、細菌学的効果はそれぞれ7例および4例に認められただけであった。これに対し、DKBを1日200 mg ないし 300 mg に増量した際の細菌学的効果は治療成績の項で述べたとおり、顕著であり、*Pseudomonas* が検出された2例では、いずれも同菌が喀痰中から消失した。*Klebsiella* が検出された11例中8例で同菌の消失をみた。

臨床効果の判定は基礎疾患の病態との関連もあり容易ではないが、投与開始前の検出菌の消失と平行して解熱効果を認めた例で膿性喀痰量の減少を認めた例があった。

s-GOT, s-GPT および alkaline phosphatase 値の推移からみると DKB 投与によると思われる肝機能障害例はなく、BUN 値、尿蛋白などの追跡結果から腎機能障

害を疑わせる症例も認められなかった。耳鳴、眩暈、聴力障害などの第8脳神経障害の発現もみられなかった。

以上の成績から悪性腫瘍など基礎疾患を有する続発性呼吸器感染症で *Pseudomonas*, *Klebsiella* などが頻回多量に検出され、発熱、膿性喀痰などの臨床症状を呈する症例に対し、腎・聴器毒性についての厳重な観察の下に、治療効果の増強を目的に DKB の投与量を増すことは意義あるものと考えられる。

文 献

- 1) UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485, 1971
- 2) 岡 捨己, 熊野伸子, 大泉耕太郎, 有路文雄:

3', 4'-Dideoxykanamycin B に関する観察。
Chemotherapy 22(5) : 797~803, 1974

3) 岡 捨己 : 第 19 回日本化学療法学会東日本支部

総会新薬シンポジウム, DKB(3', 4'-dideoxykanamycin B), 臨床 (内科アンケート集計成績 71~83 頁), 昭和 47 年 11 月 10 日, 仙台

HIGH DOSAGE THERAPY WITH PANIMYCIN (DKB) IN SECONDARY RESPIRATORY INFECTIONS DUE TO *PSEUDOMONAS* AND *KLEBSIELLA*

KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI, KIYOSHI KONNO and SUTEMI OKA*

Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University

* Institute of Microbial Chemistry

Panimycin (DKB) was administered to 13 patients with secondary respiratory infections at higher dosage (200 to 300 mg) than usually recommended one in order to evaluate its therapeutic effect. Excellent bacteriological effect was obtained. No side-effects were seen.