

Aminosidine の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄 高橋 篁子

新潟大学眼科教室

Aminosidine (以下, AMD) は 1959 年にイタリア Farmitalia 研究所で開発された新抗生剤である。本剤はグルコシッド系薬剤に属し, 広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を有し, 多くのグラム陽性菌, 陰性菌, 結核菌を 5 mcg/ml 以下で発育阻止し, また *Proteus* 菌, 緑膿菌にも有効であるという。また, 耐性菌が少なく, 他剤との間に交叉耐性のないこと, 毒性の低いことなどが特徴である。

わたし共は, 今回本剤の眼科的応用について 2~3 検討してみる機会を得たので, 以下にその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

眼感染症の起炎菌のうち, おもなるもの 8 菌種, 34 株に対する AMD の最小発育阻止濃度は表 1 に示すごとくである。

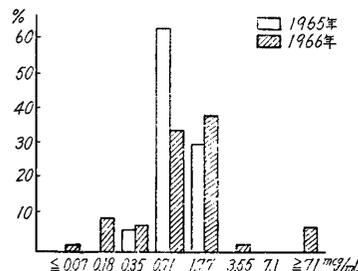
この成績から本剤はグラム陽性, 陰性菌に広い範囲に抗菌力を示すことが分かる。これを KM, SM, NM と比べると, 抗菌スペクトルは大凡類似している。個々の菌種の抗菌力についてみるに, AMD がこれら 3 者に比べて多少すぐれていることが分かる。

II. ブドウ球菌感受性

1965 年度ならびに 1966 年度に眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* に対する AMD の感受性分布は図 1 のごとくである。

1965 年度の 47 株では 0.35~1.77 mcg/ml の範囲に分布し, 1966 年度の 42 株においては $\leq 0.07 \sim \geq 71$ mcg/ml までの広い範囲に分布し, いずれも分布の山は

図 1 *Staph. aur.* に対する Aminosidine 感受性



濃度 mcg/ml	≤ 0.07	0.18	0.35	0.71	1.77	3.55	7.1	≥ 71
菌株								
1965 年 (47 株)	0	0	3 (6.4)	30 (63.8)	14 (29.8)	0	0	0
1966 年 (42 株)	1 (2.4)	4 (9.6)	3 (7.1)	14 (33.3)	16 (38.1)	1 (2.4)	0	3 (7.1)

() %

0.71~1.77 mcg/ml である。 ≥ 71 mcg/ml の耐性株は, 1966 年度 3 株 (7.9%) にみられた。

同時に測定した他剤生剤の耐性株出現状況と比べると, AMD は耐性株の少ない抗生剤で, PC-耐性菌の大部分に感受性を示すことが分かる(表 2)。

III. 緑膿菌に対する感受性

緑膿菌性角膜潰瘍患者から分離した *Ps. aeruginosa* 10 株に対する AMD の抗菌作用を調べた。

表 3 のごとく, 10 株中 2 株が 17.7 mcg/ml, 3 株が 71 mcg/ml で, 残り 5 株は > 71 mcg/ml の感受性を示

表 1 最小発育阻止濃度

菌 種	株数	Aminosidine	KM	SM	NM
K-W 菌	4	0.07	10~>100	2	25~50
M-A 菌	7	0.18~0.35	1.25~2.5	1~4	1~2.5
肺炎球菌	8	3.55~35.5	10~80	10~12.5	>100
デフテリー菌	4	0.35	1.25~5	2~3.1	0.25~2
淋 菌	1	0.35	40	2.5	0.63
レンサ球菌	4	35.5	10~>100	12.5~25	>100
ブドウ球菌	4	0.18~0.71	5~10	1.6~8	1~3.1
緑 膿 菌	2	35.5~>71	>100	25	12.5

表 2 ブドウ球菌耐性株出現率
(1966 年度分離 42 株)

薬 剤	耐性株数 (%)
CP	6 (14.3)
PC-G	32 (76.2)
TC	15 (35.7)
EM	10 (23.9)
OL	12 (28.6)
KM	2 (4.8)
SM	7 (16.7)
AMD	3 (7.1)

表3 *Ps. aeruginosa* に対する感受性 (mcg/ml)

薬剤 菌株	Aminosidine	KM	SM	NM
1	>71	>100	>100	6.8
2	71	>100	>100	5.2
3	71	7.0	7.0	1
4	>71	>100	10	13
5	17.7	23	2.3	2
6	>71	>100	2.7	4.6
7	>71	>100	>100	7.6
8	71	>100	5	3.2
9	17.7	20	0.6	1.7
10	>71	>100	40	4.6

した。併記の KM, SM, NM と比較するに、AMD はほぼ KM に類似している。

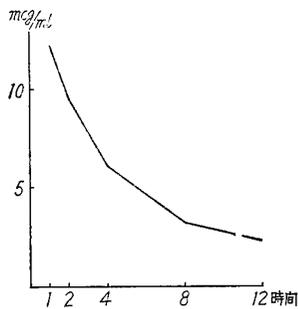
以上、本剤の抗菌作用は、グルコシッド系薬剤である KM, SM, NM に類似しており、個々の抗菌力で AMD が多少すぐれている。ブ菌感受性も良好で、PC 耐性菌にも好感受性を示す。緑膿菌に対しては KM に類似した抗菌作用を示すことが分かったものである。

IV. 血中濃度

健康成人 (体重 45~63 kg) 4 例に、AMD 0.35 g 1 回筋注後の血中濃度を、枯草菌 P.C.I. 219 を検定菌とする薄層平板カップ法により測定した。

図2に示すごとく、peak は4例中3例が1時間にあり、12 時間後も全例測定可能であった。

図2 Aminosidine 0.35 g 筋注による血中濃度 (健康成人)



時間	1	2	4	8	12	体重 kg
症例 1	13.0	9.0	2.6	2.4	2.0	61.0
症例 2	14.2	9.6	7.8	3.0	1.4	49.5
症例 3	11.0	13.0	9.0	4.8	4.6	47.0
症例 4	10.6	6.8	5.0	2.4	1.2	57.0
平均	12.2	9.6	6.1	3.2	2.3	

4 例の平均値は、1時間 12.2 mcg/ml, 2時間 9.6 mcg/ml, 4時間 6.1 mcg/ml, 8時間 3.2 mcg/ml および 12 時間 2.3 mcg/ml である。

V. 眼内移行

家兎眼を用いて、AMD の各種投与法による眼内移行を調べた。測定には、枯草菌 P.C.I. 219 を用いる薄層平板カップ法により、成績はすべて 3~4 羽, 6~8 眼の平均値である。

1) 点眼, 結膜下注射

本剤を生食水で溶解して AMD の 1% 液を作製した。pH は 5.79 である。これを 5 分毎 5 回家兎眼に点眼して前房内移行を検査した。

点眼後 1/2 時間にすでに前房内へ移行し、peak は 2 時間後で 58.9 mcg/ml に達し、6 時間後も 5.11 mcg/ml の前房内濃度を証明した。

15 mg の結膜下注射した際には、peak は 1/2 時間で 21.3 mcg/ml を示し、以後漸減して 6 時間後 5.75 mcg/ml の濃度を認めた。

次に、同様局所投与後の眼組織内濃度を測定した。

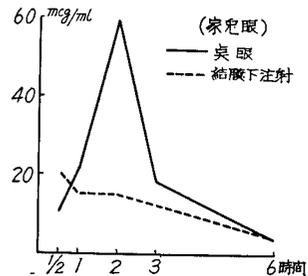
点眼して 2 時間後の成績は図4のごとくで、前房水に最も高濃度が移行し、次で角膜、眼瞼、虹彩毛様体、水晶体、強膜、硝子体の順に移行濃度を認めたが、他の組織には証明できない。

結膜下注射 1 時間後では球結膜、強膜に最も高濃度が認められ、その他の前眼部はもちろん、眼内部にもかなり高濃度に移行することが分かる (図5)。

2) 筋注

家兎に 35.5 mcg/kg を筋注した際の前房内移行は図

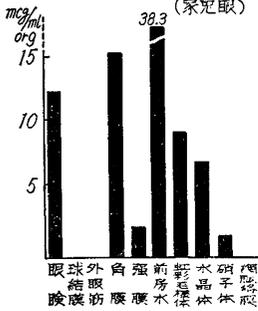
図3 Aminosidine 点眼結膜下注射による前房内移行



時間	1/2	1	2	3	6
投与法					
点眼 1% 液 5分毎5回	10.0	31.6	58.9	18.0	5.11
結膜下注射 15 mg/0.5 ml	21.3	16.8	14.2		5.75

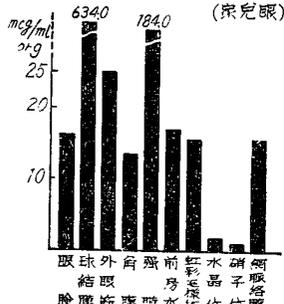
(mcg/ml)

図4 1% Aminosidine 液点眼による眼組織内移行 (2時間後) (家兎眼)



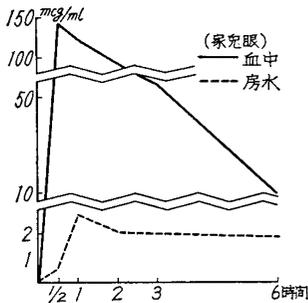
組織	濃度 (mcg/ml or g)
眼 臉	12.1
球 結 膜	—
外 眼 筋	—
角 膜	15.2
強 膜	2.0
前 房 水	38.3
虹彩毛様体	9.2
水 晶 体	6.6
硝 子 体	1.4
網 脈 絡 膜	—

図5 Aminosidine 15 mg/0.5 ml 結膜下注による眼組織内移行 (家兎眼)



組織	濃度 (mcg/ml or g)
眼 臉	16.0
球 結 膜	634.0
外 眼 筋	25.1
角 膜	13.5
強 膜	184.0
前 房 水	17.0
虹彩毛様体	15.6
水 晶 体	1.7
硝 子 体	0.9
網 脈 絡 膜	15.6

図6 Aminosidine 筋注 (35.5 mg/kg) による房水および血中移行



時間 \ 濃度	1/2	1	2	3	6
前房水	0.45	2.79	2.06	1.92	1.83
血 中	142	114	57.9	49.7	9.8

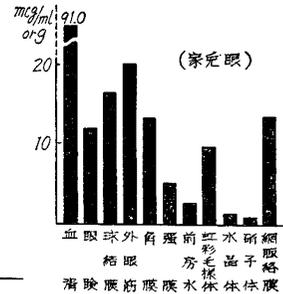
(mcg/ml)

6のごとくである。

筋注後、前房内への移行濃度は1時間後 peak 値 2.79 mcg/ml が得られ、以後漸減して6時間後も 1.83 mcg/ml を証明した。同時に測定した血中濃度は 1/2 時間で

図7 Aminosidine 筋注 (35.5 mg/kg) による眼組織内移行

組 織	濃 度 (mcg/ml or g)
眼 臉	12.1
球 結 膜	16.6
外 眼 筋	20.2
角 膜	13.4
強 膜	5.1
前 房 水	2.6
虹彩毛様体	9.7
水 晶 体	1.3
硝 子 体	1.0
網 脈 絡 膜	13.8
血 清	91.0



peak に達し、3時間後も高濃度を持続した。

同様筋注して1時間後の眼組織内濃度を調べた。外眼筋に最も高濃度があらわれ、次いで球結膜、網脈絡膜、角膜、眼瞼、虹彩毛様体、強膜の順である。すなわち前眼部によく移行し、眼内部にもかなりの移行を示した(図7)。

以上 AMD は点眼によれば前眼部組織のみに移行し、筋注では前眼部、眼内部ともかなり良く移行する。結膜下注射によれば前眼部組織へは前二者をはるかに上回る高濃度が移行し、眼内部組織にも筋注時に匹敵する移行濃度が認められたものである。

VI. 臨床成績

最後に臨床成績について述べる。

症例は表 4, 5 に示す 25 例である。

これらに対し、AMD 1回1バイアル 350 mg を1日 1~2回筋注した。なお症例により 1% AMD 液の点眼を併用した。

外麦粒腫は9例で、大部分 *Staph. aureus* を証明したものである。AMD 総量 1.4~2.8 g を筋注し、3~6日目、化膿巣は吸収され、9例中8例に著効ないし有効に作用した。

内麦粒腫も *Staph. aureus* によるものが多く、AMD 1.05~2.8 g 筋注で3~7日までに、有効4例、稍々効3例の成績である。

眼瞼膿瘍の4例には、1回1バイアル、1日2回、計 700 mg を筋注して、7~10日までに全例有効であった。

全眼球炎の1例は起炎菌不明で、AMD 1日2バイアル筋注したが、効果がみられなかつた。

急性涙囊炎の1例は肺炎球菌性のもので、1% AMD 液による涙囊洗滌を併用して AMD 筋注を行ない、8

表4 臨床成績

症例	患者	年令	性	病名	起炎菌	Aminosidine 筋注			経過	効果	副作用
						1日量	日数	総量			
1	H.T.	29	♀	右外麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	0.35g×1	5	1.75g	5日目治	卅	—
2	T.T.	48	♀	右 "	"	"	"	"	6 "	十	—
3	M.H.	30	♂	右 "	"	"	6	2.1g	6日目硬結のこす	十	—
4	M.H.	40	♂	左 "	"	"	5	1.75g	5日目吸収	卅	注射痛
5	T.A.	29	♂	右 "	"	"	4	1.4g	5日目治	卅	—
6	T.M.	34	♂	左 "	"	"	"	"	4 "	卅	—
7	H.S.	18	♂	右 "	"	0.35g×2	"	2.8g	4 "	卅	注射痛
8	T.W.	31	♀	右 "	"	0.35g×1	5	1.75g	5日目吸収	卅	—
9	H.W.	38	♂	左 "	"	"	"	"	5日目治	卅	—
10	N.O.	40	♂	右内麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	0.35g×2	4	2.8g	4日目吸収	卅	—
11	M.W.	44	♀	右 "	"	0.35g×1	"	1.4g	4日目硬結のこす	十	注射痛
12	T.I.	36	♂	左 "	<i>Staph. aur.</i>	"	6	2.1g	6日目吸収	十	—
13	T.S.	28	♀	右 "	"	"	4	1.4g	4日目治	卅	—

表5 臨床成績

症例	患者	年令	性	病名	起炎菌	Aminosidine 筋注			経過	効果	副作用
						1日量	日数	総量			
14	S.K.	20	♂	左内麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	0.35g×1	4	1.4g	5日目排膿治	十	—
15	M.O.	35	♀	右 "	"	"	3	1.05g	3日目硬結のこし治	十	—
16	I.Y.	36	♀	右 "	"	"	6	2.1g	7日目硬結のこす	十	—
17	A.Y.	36	♂	左眼瞼膿瘍	<i>Staph. aur.</i>	0.35g×2	"	4.2g	7日目吸収治	卅	注射痛
18	T.K.	29	♂	左 "	"	"	7	4.9g	10日目治	十	—
19	M.M.	46	♀	右 "	"	"	"	"	8日目治	卅	—
20	S.S.	32	♀	右 "	"	"	"	"	8日目吸収	卅	注射痛
21	T.T.	60	♀	右全眼球炎	"	"	10	7.0g	10日目眼球内容除去	一	—
22	S.K.	50	♀	左急性涙囊炎	<i>Pneumoc.</i>	"	8	5.6g	{1% AMD 液涙囊洗滌 5日目炎症々状消失	卅	—
23	T.K.	42	♀	右角膜異物	"	0.35g×1	5	1.75g	}異物除去後感染防止	十	—
24	H.M.	31	♂	右 "	"	"	"	"		十	—
25	T.S.	48	♀	右角膜潰瘍	<i>Pneumoc.</i>	0.35g×2	7	4.9g	{菌は3日で消失5日迄に 潰瘍縮小10日目片雲で治	卅	—

1日 AMD 5.6g を投与して臨床症状は著明に改善された。

角膜異物の症例は、異物除去後感染防止のため AMD 1% 液の点眼、ならびに筋注して、2例共感染を防止し得たものである。

角膜潰瘍の1例は肺炎球菌によるもので、1% AMD 液の点眼と、全身に AMD 筋注を行なったもので、潰瘍部の菌は3日で陰性となり、潰瘍は10日目、角膜濁濁を残して治癒した。

以上、25例中有効20例で有効率80%である。

副作用として25例のうち5例に注射時疼痛を訴えたが、発赤、腫脹はなく、また注射を中止するほどのこと

はなかつた。

その他、筋注前後の肝、腎および聴力機能を検査したが、全例影響は認められなかつた。

次に臨床例から分離した *Staph. aureus* の薬剤感受性を調べたものが表6である。AMD は PC をはじめとする従来の抗生剤耐性株にも好感受性を示し、臨床効果と一致するものであつた。

以上 AMD は、抗菌スペクトルが広く、抗菌力もすぐれており、他剤耐性菌にも有効で、各種投与方法により眼内移行は良好であり、実際に菌および肺炎球菌性眼化膿症に筋注して臨床効果を認めたもので、眼科領域においてもきわめて有用な抗生剤の1つと考える。

表6 分離ブ菌感受性 (mcg/ml)

症例	病名	AMD	PC	AB-PC	CP	TC	EM	SM	KM
1	外麦粒腫	1.77	>100	>100	10	>100	>100	10	1
2	"	1.77	>100	>100	10	>100	>100	10	1
3	"	35.5	10	10	50	100	0.5	1	10
4	"	1.77	>100	>100	50	>100	>100	>100	1
5	"	0.35	1	1	5	0.5	10	>100	1
6	"	0.35	10	10	10	0.5	0.5	1	1
10	内麦粒腫	0.18	<0.1	10	50	100	0.5	10	<0.1
12	"	1.77	1	2.5	5	<0.1	<0.1	10	5
13	"	1.77	100	>100	10	0.5	0.5	10	5
14	"	0.71	10	2.5	5	<0.1	<0.1	10	1
17	眼瞼膿瘍	1.77	100	100	10	50	<0.1	10	1
18	"	1.77	10	10	10	0.5	0.5	10	5

むすび

以上、AMDを眼科的に応用するに際し、基礎的なものに臨床実験して得られた成績を要約すれば、下のごとくなる。

- 1) 本剤は眼化膿症の起炎菌に対し、グラム陽性から陰性菌にわたり広いスペクトルを有し、すぐれた抗菌力をもつ。
- 2) ブドウ球菌、特に耐性ブ菌にも好感受性を示す。
- 3) 本剤 0.35 g 1回筋注後の血中濃度は、1時間 peak に達し、12時間までに漸減する。
- 4) AMD点眼により前眼部組織にのみ移行を認め

る。結膜下注射によれば、眼内部組織へも移行を示す。筋注により眼内部組織に移行するが、結膜下注射時に比し、やや劣る。

5) 種々の眼化膿症に対し、AMDの筋注により、すぐれた臨床効果が得られた。

6) 筋注による副作用は、一時的の注射痛を除いたほか、重篤なものは経験されなかつた。

擱筆に臨み、貴重な供試剤の提供をうけた協和醸酵 K.K. に厚くお礼申し上げます。

本論文の要旨は昭和42年6月1~3日名古屋市で開催された第15回日本化学療法学会総会で発表した。

OPHTHALMIC USE OF AMINOSIDINE

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OHISHI, SHIGEO SUDA,
MASAO IMAI & TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. M. MIKUNI)

Summary

Bacterial and clinical experiments for ophthalmic use of aminosidine (AMD) were performed, and the results summarized as follows.

- 1) Minimum growth inhibitory concentration of AMD was 0.07 mcg/ml for *K-W bacillus*, 0.18~0.35 mcg/ml for *M-A bacillus*, 3.55~35.5 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.35 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.35 mcg/ml for *Gonococcus*, 35.5 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.18~0.71 mcg/ml for *Staphylococcus* and 35.5~71 mcg/ml for *Pyocyanus*.
- 2) The distribution of the sensitivity for 42 strains of *Staph. aureus* isolated in 1966 was in the range of $\leq 0.07 \sim \geq 71$ mcg/ml, and majority of them (92.9) were in < 3.55 mcg/ml.
- 3) The concentration in the blood by intramuscular injection of a single dose 0.35 g reached the highest after 1 hour and decreased gradually until 12 hours.
- 4) After instillation of 1% AMD eye-drops, the concentration was found in the tissue of the outer

parts of the rabbit eye. After 15 mg subconjunctival injection, the concentration was obtained not only in the tissue of the outer segment, but also in the inner parts of the eye. After the intramuscular injection of AMD in a dose of 35.5 mg/kg, the concentration was recognized in the outer and inner parts of the eye.

5) Intramuscular injection of 0.35 g AMD 1 or 2 times daily revealed excellent effects on 12 cases of hordeolum caused by *Staphylococcus*, 4 cases of lid abscess, 1 case of dacryocystitis and corneal ulcer by *Pneumococcus*, and 2 cases of preventive application against post-removal of foreign body on the cornea.

6) Side effects: Some of patients experienced slight pain on injection, but any other severe side effects were not noticed.