

Aminodeoxykanamycin の眼科的応用

葉田野 博・萱場忠一郎・高橋信夫・斉藤武久

東北大学眼科

(主任：桐沢長徳教授)

今回登場した新抗生物質アミノデオキシカナマイシン(以下 AKM と略)は Kanamycin と類似の構造をもち、その一般的性状は無色または白色の結晶または粉末で、水、酢酸にきわめて溶け易く、有機溶媒にはとげにくい、いわゆる水溶性の物質である。このたび本剤の眼科的応用に関し検討を加えたので、以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

動物実験はすべて 2 kg 前後の成熟白色家兎を用い、薬剤の投与方法は筋注、点眼、結膜下注射等により行なつた。筋注は AKM 50 mg/kg を家兎の腎筋内に注射し、その後経時的に血液および前房水を採取し AKM の濃度を測定した。また点眼は筋注用 AKM を生理的食塩水にて 2% 溶液を作製して用いた。また結膜下注射には、1% 溶液を用い、その後経時的に前房水を採取して AKM の濃度を測定した。測定方法は *B. subtilis* PCI 219 を指示菌とする薄層カップ法によつた。また眼起炎菌に対する感受性は化学療法学会標準法によつた。以上の実験はすべて KM と比較しながら行なつた。また、これら動物実験と併用して臨床実験も行なつた。

II. 実験成績

1) 病原性ブドウ球菌に対する感受性

昭和 43 年度眼科外来を訪れた眼感染症患者から分離した病原性ブドウ球菌 19 株に対する感受性は AKM, KM とも表 1 のとおりである。またその MIC は両者とも 1.56 mcg/ml 以下に集中し、その成績は表 2 のとおりである。

2) 50 mg/kg 筋注後の家兎血清および前房水内濃度
家兎に AKM, KM 50 mg/kg を筋注し、その後経時的に血液および前房水を採取し、その濃度を測定した。その成績は表 3, 図 1, 2 のとおりである。

3) 1% 溶液の結膜下注射による前房水内濃度

家兎の結膜下に 1 mg/0.1 ml の AKM, KM を注射し、その後経時的に前房水を採取して、その濃度を経時的に測定した。その成績は表 4, 図 3 のとおりである。

4) AKM および KM 筋注による人血清内濃度

体重 55 kg の健康な成人男子に AKM 200 mg, 400

mg, KM 1 g を 1 回筋注し、その後の血清内濃度を cross over して *B. subtilis* PCI 219 を指示菌とする薄層カップ法により測定した。その成績は表 5, 図 4 のとおりである。

表 1 病原性ブ菌の感受性分布

菌株	mcg/ml		菌株	mcg/ml	
	KM	AKM		KM	AKM
1	0.39	0.19	11	0.19	50
2	0.19	1.56	12	0.19	0.19
3	0.19	1.56	13	100	25
4	50	1.56	14	0.39	3.12
5	100	3.12	15	12.5	0.19
6	0.39	0.19	16	1.56	0.19
7	0.39	0.39	17	0.39	12.5
8	0.39	0.39	18	0.39	0.39
9	>100	>100	19	0.39	6.25
10	50	100	209P	0.19	0.19

表 2 病原性ブ菌の MIC 分布

MIC mcg/ml	KM		MIC mcg/ml	AKM	
	株数	株数		株数	株数
>100	1	1	3.12	0	1
100	2	1	1.56	1	3
50	2	1	0.78	0	0
25	1	1	0.39	7	5
12.5	1	1	0.19	4	4
6.25	0	1			

表 3 50 mg/kg 筋注後の家兎血清および前房水内濃度

分	KM			AKM		
	血清	前房水	房血比 (%)	血清	前房水	房血比 (%)
30	21.4	3.4	11.2	53.0	6.6	12.4
60	28.0	3.9	13.9	61.0	8.9	14.5
120	16.6	5.2	31.3	59.0	17.3	29.3
180	9.7	3.8	39.1	56.0	24.5	43.7
240	7.8	3.4	43.5	46.0	20.2	43.9
360	4.2	2.2	52.3	20.9	14.9	71.2

図1 50 mg/kg 筋注後の家兎血清内濃度

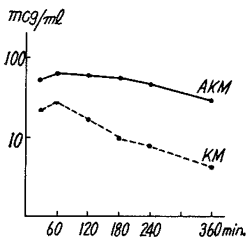


図2 50 mg/kg 筋注後の家兎前房水内濃度

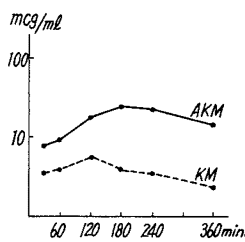
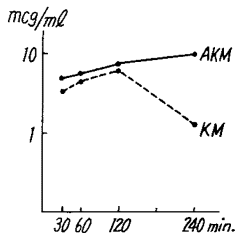


表4 1 mg/0.1 ml 結膜下注射後の家兎前房水内濃度

分	mcg/ml	KM	AKM
30		3.2	4.7
60		4.5	5.2
120		6.2	7.2
240		1.2	9.8

図3 1 mg/0.1 ml 結膜下注射後の家兎前房水内濃度



5) AKM の臨床治験

2% 溶液による点眼および1% 溶液の結膜下注射における眼感染症の治癒効果の成績は表6のとおりである。

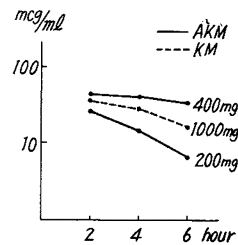
表6 1~2% AKM 溶液による治験例

	氏名	性, 年	臨床診断	投与方法	投与回数	投与期間	副作用	効果
1	T.O.	♂ 61	角膜浸潤	点眼	1日5回	8日	なし	有効
2	S.T.	♀ 71	〃	〃	〃	7日	〃	〃
3	A.Y.	♀ 5	角膜上皮剥離	〃	1日3~4回	8日	〃	〃
4	S.K.	♂ 5	〃	〃	〃	9日	〃	〃
5	T.S.	♀ 20	〃	〃	〃	7日	〃	〃
6	Y.Y.	♂ 31	〃	〃	〃	7日	〃	〃
7	M.S.	♀ 59	〃	〃	〃	7日	〃	〃
8	Y.N.	♀ 53	マイボーム腺炎	〃	〃	15日	〃	〃
9	S.S.	♂ 56	〃	〃	〃	7日	〃	〃
10	M.S.	♀ 59	角膜上皮剥離	〃	〃	5日	〃	〃
11	T.S.	♀ 20	〃	〃	〃	3日	〃	〃
12	Y.S.	♀ 33	角膜浸潤	〃	1日5回	12日	〃	〃
13	O.M.	♀ 78	〃	〃	〃	3日	〃	〃
14	S.K.	♀ 55	匐行性角膜潰瘍	結膜下注	1日0.1ml 1回 週2回	6日	〃	〃
15	T.T.	♂ 62	〃	〃	1日0.1ml 1回 週3回	9日	〃	〃

表5 AKM および KM 筋注による人血清内濃度 (cross over) (mcg/ml)

薬 剤 時間	AKM		KM
	200 mg	400 mg	1,000 mg
2	25.9	43.0	30.6
4	14.6	40.5	29.0
6	6.4	34.0	16.4

図4 AKM および KM 筋注による人血清内濃度 (cross over)



また、筋注による成績は表7,8のとおりである。

III. 小括および考察

細菌学的検証：昭和43年度に眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性ブドウ球菌19株に対するAKM, KMの感受性をみると、そのMICは大部分が1.56 mcg/ml以下に集中し、その抗菌力はAKM, KMとも、ほぼ同様のように思われた。また両者とも100 mcg/ml以上のMICを有する株が1株あり、これは交叉耐性を示した。以上のことから、AKMの有効濃度はKM同様1.56 mcg/mlであると推定された。

吸収に関する検討：家兎にAKM および KM を50

表7 AKM の筋注による治験例

	氏名	性, 年	臨床診断	投与回数 および量	投与期間	副作用	効果	併用薬剤
1	S.O.	♀ 34	炎性霰粒腫	1日1回 1回 200 mg	4日	注射部位に 疼痛あり	有効	バラミジン
2	T.W.	♂ 29	"	"	2日	なし	"	アナナーゼ
3	H.S.	♂ 28	"	1日2回 1回 200 mg	2日	"	やや有効	リンコシン
4	H.K.	♂ 26	"	1日1回 1回 200 mg	3日	"	"	クロシール
5	M.K.	♂ 27	"	1日1回 1回 200 mg	2日	"	"	なし
6	K.I.	♂ 26	麦粒腫	"	2日	"	不明	シノミン
7	I.A.	♀ 16	"	"	3日	"	やや有効	なし
8	M.Y.	♀ 30	"	"	2日	"	有効	"
9	T.K.	♀ 46	"	"	3日	"	やや有効	"

表8 AKM の筋注による治験例

	氏名	性, 年	臨床診断	投与回数 および量	投与期間	副作用	効果	併用薬剤
10	K.A.	♂ 13	眼窩蜂窩織炎	1日1回 1回 400 mg	4日	なし	無効	キモタブ
11	S.K.	♀ 47	"	1日1回 1回 200 mg	4日	"	有効	キモタブ クロマイ シグママイシン
12	K.I.	♀ 35	眼瞼蜂窩織炎	"	3日	"	"	なし
13	S.K.	♀ 4	"	1日1回 1回 200 mg	1日	"	"	"
14	M.S.	♂ 40	角膜潰瘍	"	4日	"	"	フトロピン点
15	K.W.	♂ 43	角膜浸潤	"	2日	"	"	クロマイ点 フラビタン点
16	T.N.	♀ 42	"	"	2日	"	"	なし
17	Y.F.	♂ 48	術後感染予防 (角膜移植)	1日1回 1回 200 mg	14日	"	"	"
18	S.S.	♂ 22	" (外傷性白内障)	"	7日	"	"	"

mg/kg 筋注し、その後経時的に血清および前房水内濃度を測定すると、AKM の血清内濃度は60分でピークとなり61 mcg/ml を示し、KM のそれも、やはり60分で28 mcg/ml を示した。また、その際の房血比はAKM が14.5%、KM が13.9% とほぼ同様である。また360分後の血清内濃度をみると、AKM は14.9 mcg/ml、KM は4.2 mcg/ml を示しAKM は移行濃度および持続もKM よりはるかにすぐれていることが知られた。いつぼう前房水内濃度をみると、血清内濃度と同様、移行濃度および持続はAKM のほうがKM よりすぐれ、AKM のピークは180分で24.5 mcg/ml を示し、360分でもなお14.9 mcg/ml を示し、KM では、ピーク時は120分で5.2 mcg/ml を示し、360分では2.2 mcg/ml を示している。したがって系統的投与ではAKM はKM より少ない投与量で効果があるように思われる。次に局所療法と

して1% 溶液0.1 ml を家兎の結膜下に注射し、その前房水内濃度を検討したところ、投与後30分から120分まではKM、AKM 両者とも有効濃度以上を保ちながら上昇し、120分ではAKM は7.2 mcg/ml、KM は6.2 mcg/ml を示したが、240分にいたりKM は1.2 mcg/ml と有効濃度以下に低下したがAKM は9.8 mcg/ml とさらに上昇し、筋注の際と同様、結膜下注の場合にもAKM はKM より前房水内濃度の移行が良好で持続もすぐれていることが知られた。

次に2% 溶液の5分毎5回点眼による家兎正常眼の前房水内への移行はAKM、KM ともに認められなかつた。これは、両者とも水溶性である事に起因すると思われる。しかし、一度角膜の上皮に傷をつけると前房内はかなり移行することから角膜感染症に対しては充分に使用し得ると思われる。

次に 55 kg の健康な成人男子 1 人に AKM 200 mg, 400 mg, KM 1,000 mg を 3~4 日の間隔を以て 1 回筋注し、その血清内濃度を 120 分、240 分、360 分の 3 時点にて測定してみると、AKM 400 mg 1 回投与は KM 1 g 1 回投与から各時点にわたり血清内濃度は高く、AKM 200 mg 投与は KM 1,000 mg 投与より血清内濃度は低いことが知られた。しかし 200 mg 投与でも 360 分後でもなお 6.4 mcg/ml を示し有効濃度を上まわり、家兎実験から得られた AKM 360 分時の房血比 71.2% から前房水内移行を推定すると約 4.5 mcg/ml 移行することが知られ、KM の投与量からみて AKM の投与量は KM の 1/5 から 2/5 で充分のように思われる。

臨床成績の検討：最後に AKM の臨床成績であるが本剤の使用にあたって、その効果判定の基準を簡単に次のように決めた。すなわち、外科的処置を行わず炎症の軽快したものを有効、外科的処置を行なつたが使用にあたって少しでも炎症々々の緩解したものをやや有効、炎症々状が増悪し、治癒しないものを無効とした。

2% 溶液による点眼を表 5 の症例 13 例に使用した。本症例の大部分は角膜異物除去の角膜上皮剝離、浸潤である。1 日 3~4 回ないし 5 回の点眼ではいずれも刺激症状はみられず、また炎症の増悪をみたものもなく全例有効であつた。次に AKM 1% 溶液 0.1 ml の結膜下注射による効果はかなり良好で匱行性角膜潰瘍 2 例に使用したが、いずれも治癒し、結膜下注射による刺激症状もさほど強くなく、角膜感染症に対し、有力な方法と思われる。

次に筋注による効果であるが、表 6, 7 のとおり、症例 16 例および術後感染予防 2 例に使用して、おおむね良好な成績を得た。なお、これら症例のうち第 6 例は治療を途中で中止したため、その効果を不明とした。また、やや有効であつた症例は切開排膿を行なつたもので、そのうち症例 3, 7, 9 の起炎菌は、その膿汁から培養した。第 3 例ではグラム陰性の桿菌でその感受性を 3 濃度ディスク法をみると、PC(-), EM(-), SM(+), CP(+), TC(+), OL(-), LM(-), KM(##), CL(##) であつた。また第 7 例は病原性ブドウ球菌で、その感受性は PC

(-), EM(+), SM(+), CP(+), TC(+), OL(+), LM(+), KM(+), CL(-) であつた。また第 9 例は白色ブドウ球菌で、その感受性は PC(-), EM(-), SM(+), CP(+), TC(+), OL(-), LM(-), KM(##), CL(##) であつた。以上、3 症例の起炎菌はともに KM に感受性があり、したがつて AKM にも感受性があると思われ、早期に使用したならば切開排膿などの手術的操作を加えることなく治癒したと思われる。

副作用についてであるが、本剤を長期使用した症例 17 において、使用後肝機能 (GOT, GPT) および腎機能 (BSP) の検査を行なつたが、いずれも正常であつた。その他の症例でも自覚的になんらの忌むべき症状もみられなかつた。しかし、本剤は KM 同様、聴覚障害をおこすことが考えられ、この点については、なお充分な検討を要すると思われる。

以上、AKM の治癒成績からみて、本剤の成人に対する投与量は 1 日 1 回 200~400 mg で充分効果がみられ筋注などの系統的投与の他に、点眼あるいは結膜下注射などにも応用でき、今後眼感染症に対し大いに使用し得る抗生物質と考える。

結 論

1) 眼病巣から分離した病原性ブドウ球菌に対する AKM の MIC は 1.56 mcg/ml 以下に集中し、その抗菌力は KM とほぼ同様と思われる。

2) 家兎および人の実験からみて、AKM の血清内および前房水内濃度は KM よりはるかに高く、また持続も良好である。

3) AKM 400 mg 筋注による人の血清内濃度は KM 1 g のそれより高く、持続も良好であり、200 mg 筋注の場合でも投与後 360 分で、なお有効濃度以上移行する。

4) 種々な眼感染症に AKM を 1 日 1 回 200~400 mg を筋注し、おおむね良好な成績をおさめた。また、忌むべき副作用はみられなかつた。また、2% 点眼液および 1% 溶液の結膜下注射による成績もおおむね良好であつた。

USES OF AMINODEOXYKANAMYCIN IN OPHTHALMOLOGY

NAGANORI KIRISAWA, HIROSHI HATANO, THIUITHIRO KAYABA

TAKEHISA SAITO & NOBUO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Tohoku University

(Director: Prof. NAGANORI KIRISAWA)

A new antibiotic, aminodeoxykanamycin (AKM) was studied to evaluate this possible uses in ophthalmology.

1) Sensitivity of human clinical materials isolated organisms: All staphylococci *in vitro* studies were sensitive to 1.56 mcg/ml or less of AKM. AKM showed similar to kanamycin excellent bacteriostatic effects *in vitro* experiments.

2) AKM showed definitely superior penetration into the aqueous humor than kanamycin in rabbit experiments after intramuscular, subconjunctival injection or eye drops.

3) Thirty-three patients with extraocular infection were treated locally with 1~2% solution of AKM (subconjunctival injection or eye drops) or intramuscularly with 4 ml of solution containing 200~400 mg of AKM. All of these cases improved by the treatment, and no side effect was observed.