

Aminodeoxykanamycin 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

Aminodeoxykanamycin (以下 AKM) は, Kanamycin (以下 KM) の培養変換研究の過程において得られた *Streptomyces kanamyceticus* の特異な変異株を深部培養することによつて, 生産, 分離精製された新しい水溶性, 塩基性の抗生剤である。

本剤は広範な抗菌スペクトルを有し, グラム陽性, 陰性菌ならびに他剤耐性菌に対して, 強力な抗菌作用を示す。

私どもは今回本剤の眼科的応用のために, 基礎的ならびに臨床実験を行なう機会を得たので, 以下にそれらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

教室保存の, 眼感染症のおもな起炎菌, 8 菌種に対する AKM の抗菌力を, 化療学会標準法によつて測定した。

表 1 に示すとおり, 本剤は, グラム陽性, 陰性両菌に広い抗菌スペクトルを示すことが知られた。

これを同様に私どもが測定した KM をはじめとするグルコシッド系抗生剤と比較すると, AKM は, 各菌種において最もすぐれた抗菌力を示した。特に KM とくらべると AKM の抗菌力は KM の数倍~数十倍すぐれた成績である。

II. *Staph. aur.* 感受性

前眼部化膿症患者から分離した *Staph. aur.* 100 株につ

表 1 最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

菌 種	株数	AKM	KM	SM	NM
K - W 菌	4	1.56	10 ~>100	2	25~50
M - A 菌	7	0.19 ~0.78	1.25 ~2.5	1~4	1~2.5
肺炎球菌	8	0.78 ~6.25	10~80	10 ~12.5	>100
チフテリー菌	4	0.19 ~0.39	1.25 ~5	2~3.1	0.25 ~2
淋菌	1	0.78	40	2.5	0.63
レンサ球菌	4	25~50	10 ~>100	1.25 ~25	>100
ブドウ球菌	4	0.19 ~0.78	5~10	1.6~8	1~3.1
緑膿菌	2	100 ~>100	>100	25	12.5

いて AKM の感受性を検査した (図 1)。

AKM の 0.25~10 mcg/ml の範囲に分布し, 分布の山は 1 mcg/ml にあり 47% が占め, 93% が 2.5 mcg/ml 以下に感受性を示した。

これを同時に検査した KM 感受性分布とくらべると, AKM では約 1~2 段階低濃度側に分布して, KM より好感受性であることがわかる。

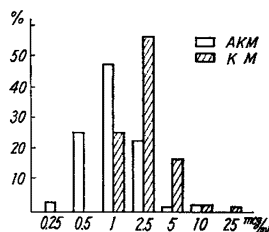
両剤の交叉関係をみたのが図 2 で, これによれば低感受性株ではほぼ交叉耐性が認められた。

同時に他の抗生剤の感受性と比較すると, AKM は PC をはじめとする他剤耐性株にも好感受性を示すことがわかる。

III. 血 中 濃 度

健康成人 (体重 40~50 kg) に, AKM 100 mg を 1 回筋注した際の血中濃度を, 枯草菌 PCI 219 を検定菌と

図 1 *Staph. aur.* 感受性 (100 株)



	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25
AKM	3 (3)	25 (25)	47 (47)	22 (22)	1 (1)	2 (2)	
KM			25 (25)	56 (56)	16 (16)	2 (2)	1 (1)

() %

図 2 *Staph. aur.* 感受性 (100 株)

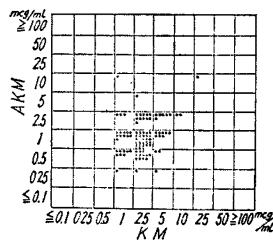
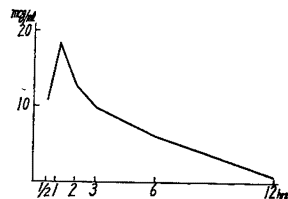


表2 *Staph. aur.* 感受性分布 (1967 年度 100 株)

薬剤	mcg/ml PC-u/ml									
	≤0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	≥100
AKM		3	25	47	22	1	2			
PC	16	1	3	1	7	13	18	11	10	20
DMP-PC		1		41	56		1			1
SM					13	40	31	5	2	9
CP				1		24	54	3	11	7
TC		10	37	30	1	1		3	5	13
EM	1		57	34			2	1	1	4
KM				25	56	16	2	1		
NM		1	13	48	35	2				1
SPr					5	54	33	4		4

図3 血中濃度 (AKM 100 mg 1 回筋注)



	1/2	1	2	3	6	12
1	11.6	13.6	10.0	8.0	5.6	trace
2	10.4	20.1	11.6	10.0	5.6	trace
3	13.6	20.1	13.6	11.6	5.0	2.1
4	6.8	19.0	14.0	10.0	8.6	3.0
	10.6	18.2	12.3	9.9	6.2	1.3

(mcg/ml)

する薄層カップ法により測定した。その成績は図3のとおりである。

筋注後1時間に peak がみられ、以後漸減して、12時間後もなお測定可能であつた。平均血中濃度は 1/2 時間 10.6 mcg/ml, 1時間 18.2 mcg/ml, 2時間 12.3 mcg/ml, 3時間 9.9 mcg/ml, 6時間 6.2 mcg/ml および 12時間 1.3 mcg/ml である。

IV. 眼内移行

実験はすべて体重 2.5 kg 前後の白色成熟家兎を用い、各時間値とも 2~3 眼の平均を示した。

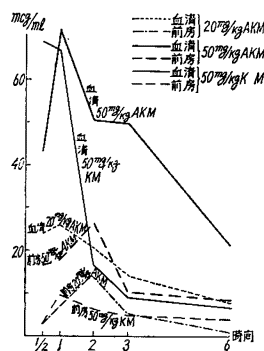
1) 前房内濃度

(1) 筋注: AKM 20 mg/kg ならびに 50 mg/kg を 1 回筋注した際の前房内濃度は、表3および図4に示すとおりである。

表3 筋注による前房内および血清内移行(家兎) (mcg/ml)

薬剤	投与量	時間 組織	時間				
			1/2	1	2	3	6
AKM	20 mg/kg	前房水	2.8	7.8	14.0	5.0	1.2
		血清	23.5	26.6	20.6	16.0	8.0
	50 mg/kg	前房水	16.6	17.4	22.6	10.5	8.3
		血清	43.3	71.5	50.5	49.5	21.1
KM	50 mg/kg	前房水	2.8	9.5	6.2	4.8	3.8
		血清	68.7	66.7	16.5	9.0	6.6

図4 筋注による前房内移行(家兎)



すなわち、20 mg/kg, 50 mg/kg 両群とも、前房内濃度の peak は 2 時間後にみられて、それぞれ 14.0 mcg/ml, 22.6 mcg/ml を示した。以後漸減して 6 時間後もそれぞれ 1.2 mcg/ml, 8.3 mcg/ml の移行濃度を証明した。

同時に測定した血清濃度についてみると、20 mg/kg, 50 mg/kg 筋注、両群とも 1 時間後に peak に達して、6 時間まで比較的緩やかに減少する傾向がみられた。

この際の前房水/血清比は、20 mg/kg 筋注群で 11.1~67.9%, 50 mg/kg 筋注群では 21.4~44.7% である。

これら AKM の成績を、先に私どもが報告した KM 50 mg/kg 筋注時のそれと比較すると、前房内濃度の peak は AKM がややおくれてみられるが、同量の 50 mg/kg 投与量で、AKM は KM の 2~8 倍の高濃度が得られている。また AKM では 1/2 以下の投与量、20 mg/kg 筋注にも、KM 50 mg/kg 筋注時に匹敵する前房内濃度が証明されている。

すなわち、AKM 筋注時の前房内移行は、KM にくらべてすぐれていることがわかつた。

(2) 点眼: AKM を蒸留水に溶解して 0.5% 液を作製して、家兎眼に 5 分ごと、5 回点眼して前房内移行を検査した(図5)。

点眼後、1/2 時間で前房内移行を認め、2 時間後に

peak 値 0.74 mcg/ml が得られ、以後比較的すみやかに減少して6時間後は証明できない。

これを同濃度の KM 点眼時と比較すると、AKM は KM におくれて前房内 peak に達するが、移行濃度はほぼ類似の傾向である。

(3) 結膜下注射：AKM 2 mg を1回結膜下注射した際の前房内移行は、図6のとおりである。

1/2時間後に、すでに高濃度が移行し、peak は2時間後に達して、6時間では測定不能であつた。

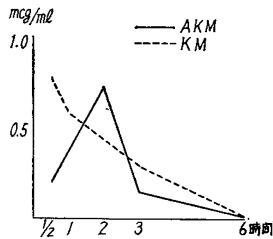
同様、2 mg KM 結膜下注射時とくらべると、両者はほぼ類似した移行態度を示している。

2) 眼組織内濃度

同様に家兎を用いて、各種投与方法による AKM の眼組織内濃度を測定した。成績はすべて家兎眼 2~3 眼の平均値である。

(1) 筋注：AKM 50 mg/kg を筋注して、1時間後に

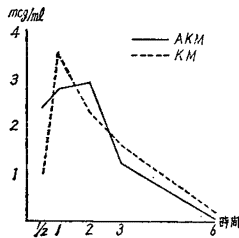
図5 0.5% 点眼による前房内移行(家兎)



時間	1/2	1	2	3	6
AKM	0.2	0.38	0.74	0.15	trace
KM	0.8	0.6	0.45	0.3	trace

(mcg/ml)

図6 2 mg 結膜下注射による前房内移行(家兎)



時間	1/2	1	2	3	6
AKM	1.4	2.78	2.9	1.2	trace
KM	1.0	3.5	2.3	1.6	0.2

(mcg/ml)

眼球を摘出して測定した眼組織内濃度は、図7のとおりである。

前眼部組織に高濃度に移行し、眼内部組織にも移行濃度を認めている。

これを同量の KM 筋注時の成績と比較すると、前眼部組織では AKM のほうが高濃度に移行し、眼内部組織では KM のほうがよい傾向がみられた。

(2) 点眼：0.5% AKM 液を点眼して、1/2時間および2時間後の眼組織内濃度をみると、図8のとおり、2時間値で前眼部、眼内部組織ともに移行濃度を証明した。

KM 点眼時にくらべて AKM 点眼による眼内部への移行が良好である。

(3) 結膜下注射：2 mg AKM 結膜下注射1時間後では、前眼部組織にかなり高濃度が移行し、眼内部にも移行濃度を認めている(図9)。同量の KM 結膜下注射時にくらべると、AKM のほうが、前眼部、眼内部組織ともすぐれた移行を示している。

以上、AKM の眼組織内移行を KM と比較したところによれば、投与方法により、また組織部位によつて多少異なるが、一般に AKM の眼内移行がすぐれている傾向が認められたものである。

以上、種々検討した結果、AKM は KM に類似して広い抗菌スペクトルを有し、個々の菌種の抗菌力は KM の数倍~数十倍すぐれており、従来の各種抗生剤耐性ブ菌にも好感受性を示すことが知られた。また各種投与方法による眼内移行も、KM にくらべて良好のことがわかつたもので、AKM を各種眼感染症に用いることによつて、すぐれた臨床効果が期待されるものである。

以下、臨床成績について述べる。

V 臨床成績

症例は外麦粒腫 10 例、急性霰粒腫 2 例、眼瞼膿瘍 2 例、急性涙囊炎、慢性涙囊炎各 1 例および角膜潰瘍 4 例の計 20 例である。これらに対し、AKM を1回 200 mg、1日 1~2 回筋注して経過を観察した(表4)。

外麦粒腫は大部分 *Staph. aur.* によるものである。眼痛と眼瞼の発赤、腫脹があり、一部切開排膿を併用して、AKM を1日 200~400 mg 筋注し、3~5 日間に総量 0.8~2.0 g を使用して、10 例中 7 例で化膿薬はすみやかに吸収、治癒した。

急性霰粒腫の 2 例には、7 日間に 1.4 g 筋注して急性炎症々状は消褪し、後霰粒腫摘出術を行ない治癒している。

眼瞼膿瘍の 2 例は *Staph. aur.* 性で、1日 200 mg x 2 筋注して7日までに症状の軽快をみた。

急性涙囊炎の 1 例は *Staph. aur.* を証明したものであ

図7 50 mg/kg 筋注による眼組織内移行

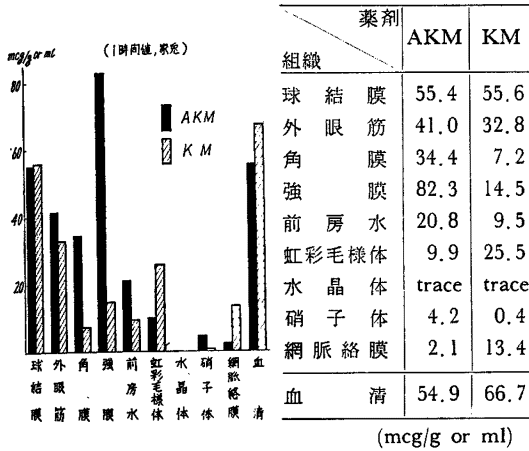


図8 0.5% 点眼による眼組織内移行

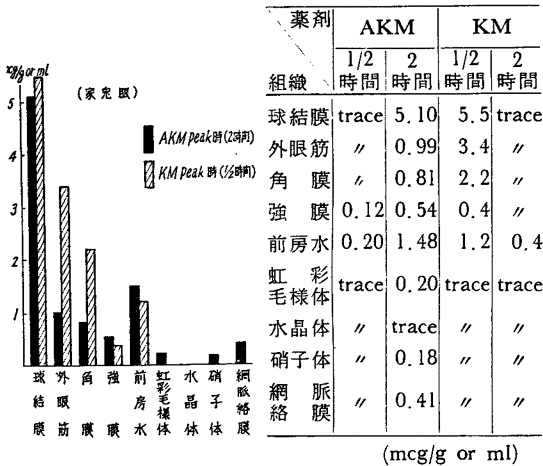
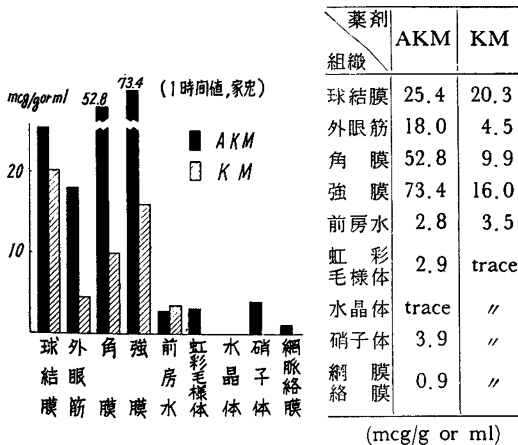


図9 2 mg 結膜下注射による眼組織内移行



る。本剤を1回200 mg, 1日2回筋注すると、涙嚢部皮膚の発赤、腫脹は7日までに消褪している。

表4 AKM 臨床成績

症例	年齢	性別	診断	起炎菌	投与法 (1日) (mg)	投与 回数	総量 (g)	効果	副作用
1	22	♂	右外麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	200×1	5	1.0	+	-
2	31	♂	右 "	"	"	5	1.0	±	"
3	42	♀	右 "	"	200×2	3	1.2	+	"
4	28	♀	左 "	"	"	4	1.6	+	"
5	16	♀	左 "	"	200×1	5	1.0	-	"
6	23	♀	左 "	"	"	4	0.8	+	"
7	34	♂	右 "	"	200×2	4	1.6	+	"
8	46	♂	右 "	"	"	5	2.0	±	"
9	20	♀	右 "	"	"	4	1.6	+	"
10	46	♂	右 "	"	200×1	5	1.0	+	"
11	44	♂	右急性霰粒腫	"	"	7	1.4	+	"
12	28	♀	左 "	"	"	7	1.4	+	"
13	33	♀	左眼瞼膿瘍	<i>Staph. aur.</i>	200×2	7	2.8	+	"
14	28	♂	左 "	"	"	7	2.8	+	"
15	22	♀	右急性涙囊炎	"	"	7	2.8	+	"
16	48	♀	右慢性 "	<i>Pneumo-</i> <i>coccus</i>	200×1	6	1.2	+	"
17	32	♂	右角膜潰瘍	"	200×2	7	2.8	+	"
18	40	♀	右 "	グラム陰 性桿菌	"	5	2.0	-	"
19	50	♀	右 "	<i>Staph. aur.</i>	200×1	7	1.4	+	"
20	42	♂	左 "	"	200×2	7	2.8	+	"

慢性涙嚢炎は *Pneumococcus* によるもので、AKM 液による涙嚢洗滌を併用し、本剤を筋注して、涙嚢貯溜液は透明となり、有効に作用した。

角膜潰瘍の4例はそれぞれ潰瘍部から *Pneumococcus*, グラム陰性桿菌および *Staph. aur.* を証明している。眼局所にアトロピン点眼, 0.5% AKM 液を点眼して, 1日200~400 mg を筋注した。グラム陰性桿菌性の1例を除いて他の3例はいずれも7日までに潰瘍はすみやかに縮少し、角膜片雲をのこして消失した。総量は1.4~2.8 g である。

以上20例中、有効16例で、有効率80% である。AKM 筋注による副作用として特記すべきものは1例にもみられなかつた。

以上の成績から、AKM は各種前眼部化膿症に対して、1回200 mg, 1日1~2回, 計200~400 mg 筋注により十分な効果が得られることがわかつたものである。なおAKM は眼内移行もすぐれていることから、眼内部感染症に対しても臨床効果を期待できるもので、すぐれた抗生剤であると考えられる。

む す び

AKM を眼感染症に用いるために行なつた実験成績を

要約すれば、下のとおりになる。

1) AKM の最小発育阻止濃度は、K-W 菌 1.56 mcg/ml, M-A 菌 0.19~0.78 mcg/ml, 肺炎球菌 0.78~6.25 mcg/ml, デフテリア菌 0.19~0.39 mcg/ml, 淋菌 0.78 mcg/ml, レンサ球菌 25~50 mcg/ml, ブドウ球菌 0.19~0.78 mcg/ml および緑膿菌 100~>100 mcg/ml である。

2) プ菌感受性は、0.25~10 mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は、1 mcg/ml にあつた。KM とは交叉関係が認められた。

3) 本剤 100 mg 1 回筋注後の人血中濃度は、1 時間後 peak 値 18.2 mcg/ml に達し、以後漸減して 12 時間後も 1.3 mcg/ml の濃度を認めた。

4) 家兎眼における実験で、筋注、点眼ならびに結膜下注射による眼内移行は、KM にくらべて良好な傾向を示した。

5) 外麦粒腫 10 例、急性霰粒腫 2 例、眼瞼膿瘍 2 例、

急性、慢性涙囊炎各 1 例、および角膜潰瘍 4 例の計 20 例に対し、本剤 1 回 200 mg、1 日 1~2 回、計 200~400 mg 筋注して 16 例、80% に有効であつた。

6) 副作用として特記すべきものは 1 例にも認められなかつた。

薬剤の提供をうけた明治製薬 KK にお礼申し上げます。本論文の要旨は第 15 回化学療法学会東日本支部総会「シンポジウム」にて発表した。

文 献

- 1) 三国政吉, 大石正夫, 関根雄二, 小柳美智子: Kanamycin の眼科的応用. *Chemotherapy* 11, Suppl.: 37~42, 1963
- 2) 林日出人: Kanamycin の眼内移行に関する研究 第 I 報 局所使用. *日眼* 70: 545~551, 昭 41
- 3) 林日出人: Kanamycin の眼内移行に関する研究 第 II 報 全身投与. *日眼* 70: 625~631, 昭 41

OPHTHALMIC USE OF AMINODEOXYKANAMYCIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SHIGEO SUDA, MASAO IMAI & TAKAKO TAKAHASHI
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University
(Director: M. MIKUNI)

Abstract

The bacteriological and clinical experiments for ophthalmic use of aminodeoxykanamycin (AKM) were performed.

These results were summarized as follows.

1) Minimum inhibitory concentration of AKM for various organisms concerning in ocular infection were 1.56 mcg/ml for Koch-Weeks *bacillus*, 0.19~0.78 mcg/ml for *Morax-Axenfeld diplobacillus*, 0.78~6.25 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.19~0.39 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.78 mcg/ml for *Gonococcus*, 25~50 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.19~0.78 mcg/ml for *Staphylococcus* and 100~>100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The sensitivity for 100 strains of *Staphylococcus aureus* was in the range of 0.25~10 mcg/ml of AKM and almost of them were in 1 mcg/ml.

Cross resistance between AKM and KM was recognized.

3) The peak of blood level (18.2 mcg/ml) after intramuscular injection of 1 g AKM in a dose was attained in one hour, and reduced gradually into 12 hours.

4) The ocular penetration of AKM after intramuscular injection, eye drops and subconjunctival injection was presented better than that of KM.

5) Various ocular suppurative diseases, such as external hordeolum, acute chalazion, lid abscess, acute and chronic dacryocystitis, and corneal ulcer, were well cured by AKM treatment, intramuscular injection of 200 mg in a dose once or twice a day.

6) No side effect was observed in all of clinical experiments.