

## 眼科領域における Aminodeoxykanamycin の基礎的研究

湊谷 寛治・徳田 久弥

熊大眼科

Aminodeoxykanamycin (AKM) は *Streptomyces kanamyceticus* の産生するカナマイシン類似の構造を有する新しい抗生物質であるが、眼科領域でカナマイシンがブドウ球菌やグラム陰性桿菌による急性眼感染症に広く用いられ、その優越性が確認されている点から考え、本剤もそのような方向での有用性が当然予想される。そこで私達は AKM の眼科的应用に関する基礎的問題として、その眼内移行、血清および房水蛋白による不活性化(残留率)、眼局所障害度などを家兎を用いて実験するとともに、最近 熊大眼科外来を訪れた患者から分離した病原性ブドウ球菌について感受性分布を平板寒天希釈法により検討し、以上の結果をカナマイシンその他と比較検討してみたので、その結果をここに報告する。なお、AKM の眼科的应用に関する報告は 東北大(葉田野ら)<sup>1)</sup>、新大(大石ら)<sup>2)</sup>のものがある。

## I. 眼内移行

実験には体重 2 kg 前後の白色家兎を用い、AKM 100 mg を筋注した(約 50 mg/kg)。この注射量は以前カナマイシン(KM)について行なつた実験の場合の投与量と同じである。

測定は PCI-219 株による薄層法を用いた。実験眼数は平均 10 眼である。

その成績は、表 1 および図 1 に示すとおりである。

すなわち、血清内濃度は最高 150 mcg/ml (30 分値) でかなり高く、持続性も 6 時間で 11.5 mcg/ml であるから非常によいといえる。これをカナマイシンと比較してみると 50 mg/kg 筋注で 1 時間値が石田<sup>3)</sup>、(115.4 mcg/ml)、大石<sup>4)</sup>(100 mcg/ml)、林<sup>5)</sup>(66.7 mcg/ml) と、だいたい似ているが、4 時間値が 15.9 mcg/ml であるから(石田)、AKM のほうが持続性においてはすぐれているといえる。

これを葉田野(東北大)の成績と比較してみると、ピークは 1 時間値の 61 mcg/ml であり、6 時間後 46 mcg/ml となつており、ピークの高いこと、持続性にすぐれていること、の点で一致した結果といえることができる。

大石(新大)の成績は 20 mg/kg 筋注と投与量が少ないので比較することはできないが、KM にくらべると持続性においてまさつているという結論である。したがつ

て、AKM が KM よりも持続性にすぐれ、ピークも高いことはまちがいないといつてよいと思われる。

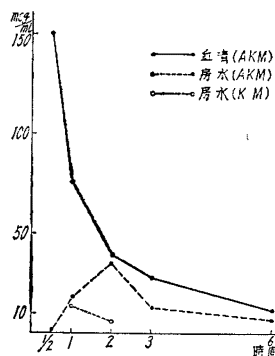
次に房水内濃度(眼内移行のひとつの指標)であるが、ピークは 2 時間後にみられ 35.0 mcg/ml と非常に高いことが注目される。これは KM が最高値 14 mcg/ml (石田、1 時間値) であるのにくらべると非常に高い値である。葉田野は 3 時間値がピークであると述べている(24.5 mcg/ml)。大石は私達同様、ピークは 2 時間後にあると述べている(20 mg/kg 投与で 14 mcg/ml)。また 6 時間後にも 6.4 mcg/ml にみとめられ、葉田野も 20.2 mcg/ml と述べているところを見ると、持続性においても血清と同じくすぐれていることがわかる(KM では 1~3 mcg/ml: 石田)。大石は房水内移行のほうが血清のそれよりもすぐれていると述べているので、AKM の眼内移行は非常に良好であるということは確実といえよう。

したがつて、房水と血清内濃度比(房血比)も KM よりも高く、2 時間後では 89.7% という高率になつており、

表 1 AKM の眼内移行(家兎, 100 mg 筋注)

時間	房水	血清	房血比
1/2	1.2 mcg/ml	150 mcg/ml	0.8%
1	18.0	76	23.7
2	35.0	39	89.7
3	13.0	28	46.6
6	6.4	11.5	55.7

図 1 アミノデオキシカナマイシンの眼内移行(家兎 100 mg 筋注)



6時間でも 55.7% と高い。KM の場合は1時間値で 12.5% (石田), 13.0% (大石), 14.5% (林), 13.9% (葉田野) と、だいたい10% を少しこえる値であるのにくらべ、AKM では 23.7% と高い。ただし、葉田野の成績では 14.5% であるが、その後の値は私達と同じく KM よりも高くなっている。この理由の1つとしては AKM が KM よりも房水蛋白による不活性化が少ないことが考えられる(後述)。

II. 房水および血清による不活性化

既知濃度の AKM 溶液 (25 mcg/ml および 5 mcg/ml の2種類を用いた) に同量の家兎1次房水および血清を重層し、薄層カップ法で2時間後の力価の変動を調べ不活性化の状態を調べた結果は、次のとおりであった(検定菌 PCI-219)。

- 房水 25 mcg/ml → 28 mcg/ml
- 5 mcg/ml → 5.6 mcg/ml
- 血清 25 mcg/ml → 32 mcg/ml
- 5 mcg/ml → 9.2 mcg/ml

すなわち、房水・血清とも不活性化をみとめず、むしろ重層後力価の上昇をみている。そしてその傾向は房水よりも血清においてより著明であった。

この結果は KM の場合とまったく異なっている。すなわち、KM では1次房水による不活性化は 34~45% (石田), 43.2% (林) と高く、血清によっても 4~13% (石田), 3.3% (林) となっており、1次房水による不活性化(蛋白との結合による)がかなり著明であった。

したがって、本実験に示されたような筋注後の房水内濃度の高い傾向の原因の1つは、前述したように房水による不活性化が KM とことなり認められないという AKM の特性に基づくものではないかとも考えられる。

III. AKM の眼局所障害度

眼科領域では抗生物質を全身投与という形よりも、点眼液および眼軟膏または油剤という形で点眼したり、結膜下注射または角膜内注射という形でいわゆる局所投与することがはるかに多い。したがって眼局所に与える障害性の問題はこれを無視することができない。

この眼局所障害性には、溶液の pH や滲透圧による自覚性の刺激(いわゆるしみる感じ、灼熱感)などもあるが、問題になるのは器管的障害、ことに角膜とブドウ膜に対する障害性である。

これを調べる方法としてはいろいろあるけれども、私どもが日常 Screening の方法として行なっているものは、薬剤の前房内注入による房水蛋白量の増加率と、フルオレセイン静注による房水内「F」濃度の増加率であ

つて、その増加率が高いものほど障害性は高いと推量するわけである。

AKM でこの点を検討した結果は次のとおりである。すなわち

1) 0.5% 溶液(これは常用点眼液の濃度である)を 0.1 ml 家兎前房内に注入し、24時間後に1次房水を採取して房水内蛋白量を調べた結果では、その増加率は 10.3% であつた。これは KM の平均 60.4% にくらべるとやや高い値であるが、クロラムフェニコールの 16.2% にくらべると低い。なお、正常家兎1次房水の蛋白量は 12 mg/dl から 102 mg/dl と幅ひろい分布を示し平均 40 mg/dl 前後であり、50 mg/dl 以上の高いものを除外した 60 眼平均では 34.55 mg/dl となつている<sup>6)</sup>。蒸溜水注入ではその増加率は 2.15% で、生理食塩水の 13.15% とともに増加率は当然ながら少ない。

抗生物質溶液ではこの房水内蛋白量の増加率は示すが、KM は前述のとおり 60.4% で、ペニシリンの 90.8% よりも少なく、非常に刺激が少ないというる。AKM はこの PC とほぼ同じであり、眼局所障害度は KM 同様少ないほうに属すると考えてよい。

2) 次はフルオロメトリーの成績であるが、25% のフルオレセイン溶液は 2.0 ml 静注し 20 分後に採取した房水量のフルオレセインの量を島津式光電比色計で測定した成績は、次のとおりである。

すなわち、生食水の場合の増加率が平均 20% くらいであるのにくらべ、AKM は (0.5% 液 0.1 ml 前房内注入・1) と条件は同じ) 46.6% と他の抗生物質にくらべると、その増加率は非常に少なく、生食水と大して変わらぬ程度であることがわかる。

いずれにせよ、AKM は KM と同じく眼局所投与によ

表2 ブドウ球菌に対する AKM の感受性分布 (熊大眼科 53株 1967)

>100	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	<0.2	mcg/ml
3.8	3.8	0	1.9	3.8	37.7	18.9	11.3	13.2	5.6	0	0	%

図2 ブドウ球菌に対する AKM, AB-PC の MIC 分布 (熊大眼科 1967 53株について)

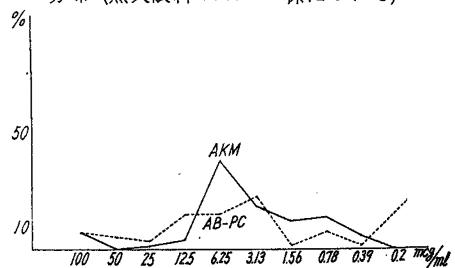


表3 ブドウ球菌に対する AKM, KM の感受性  
(ディスク法) (熊大眼科 1965~67)

	卅	卅	卅~卅	+	-	十~一
KM (1965: 55株)	56.4	25.0	80.0	9.1	10.9	20.0
KM (1966: 50株)	54.0	24.0	78.0	14.0	8.0	22.0
AKM (1967: 53株)	49.0	41.5	90.5	1.9	7.6	9.5

る障害度の非常に少ない抗生物質であることは明らかである。

#### IV. ブドウ球菌の AKM に対する感受性分布

種々の眼疾患から分離した病原性ブドウ球菌の AKM に対する感受性分布を日本化学療法学会で規定した平板寒天稀釈法により検討した結果は、表 2 および図 2 に示すとおりである。

検査したブドウ球菌の菌株数は 53 株で (1967 年度のもの) 同時に AB-PC と比較した。なお、ディスク法による KM の感受性分布 (1965~66) との比較は、表 3 に示すとおりである。

だいたい 6.25 mcg/ml のところにピークをもつ 1 降性の分布であつて、0.78 mcg/ml のところに小さなピークを 1 つもつている。しかし 0.2 mcg/ml 以下の MIC のものはなく、その点 AB-PC のほうが高感受性のものが多いといえる。耐性株のほうであるが、これは AB-PC よりも少なく 100 mcg/ml 以上の耐性株頻度は 7.6% で、ディスク法で (+) と表現される 25.0 mcg/ml 以上のものの頻度は KM の 20~22% にくらべると 9.5% であり、半数以下という低い率である。したがつて、全体の傾向としては KM よりはすぐれている

ということができるようである。これを他の眼科学教室の成績とくらべてみると、たとえば新大の報告では稀釈のとりかたが異なるがピークは 1.0 mcg/ml のところにあつて私どもの成績よりは MIC は低いほうに傾いているが、KM よりもややもぐれている点では同じである。また、東北大の成績でも耐性株の頻度が KM よりも少なく、だいたい同じ傾向ということが出来る。

#### V. む す び

アミノデオキシカナマイシンはカナマイシンとくらべると血中濃度も高く、とくに眼内移行 (房水内濃度) はすぐれている。この原因の 1 つとして KM とことなり房水蛋白による不活性化の少ないことが考えられる。また、眼局所障害度は KM 同様非常に弱く、種々の抗生物質中最も少ないものの 1 つに属する。

ブドウ球菌に対する抗菌力も KM よりはやすすぐれているようで、いまのところ耐性株の頻度は非常に少ない。

この論文の主旨は日本化学療法学会第 11 回日本支部総会 (昭和 43 年 12 月 14 日) において徳田が口演したことを附記する (44.3.8)。

#### 文 献

- 1) 葉田野博 第 1 回カネンドマイシン検討会要約集, p. 275, 昭 43
- 2) 大石正夫: 第 1 回カネンドマイシン検討会要約集, p. 206, 昭 43
- 3) 石田 寛 日眼 66: 914, 昭 37
- 4) 大石正夫, 他. 臨眼, 16: 1159, 昭 39
- 5) 林日出人. 日眼, 70, 545, 625, 632, 昭 41
- 6) 徳田久弥, 他 日眼, 65: 2030, 昭 36

## FUNDAMENTAL STUDY ON AMINODEOXYKANAMYCIN IN OPHTHALMIC FIELD

KANJI MINATOYA & HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, University of Kumamoto

The fundamental study on aminodeoxykanamycin (abbreviated hereinafter as AKM) has been performed in ophthalmic field, and the following results were obtained.

(1) The AKM concentration in serum showed a peak of 150 mcg/ml 30 minutes after an intramuscular injection of 100 mg (about 50 mg/kg), and it exhibited 11.5 mcg/ml even after 6 hours. The AKM concentration in aqueous humor demonstrated 35.0 mcg/ml 2 hours after the administration, and it was 6.4 mcg/ml even after 6 hours.

(2) The ratio of concentration in aqueous humor to that in blood was 89.7% as 2 hours value, and 55.7% as 6 hours value.

- 
- (3) No inactivation of AKM was observed by aqueous humor and serum.
  - (4) The local damages due to AKM local administration were rather less among those due to other antibiotics.
  - (5) Following the AKM sensitivity tests upon 50 strains of pathogenic *Staphylococcus* isolated from eye lesions, the M.I.C. had two peaks, one being at 6.25 mcg/ml and a low another at 0.78 mcg/ml.