

眼科領域における 3',4'-Dideoxykanamycin B
の基礎的ならびに臨床的検討

大石 正夫・今井 正雄
高橋 篁子・中枝 武豊
新潟大学医学部眼科教室

3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB) は、梅沢浜夫博士らにより研究、合成された新しい kanamycin で、kanamycin B の 3',4' の水酸基を水素に置換したものである。

本剤の特徴は緑膿菌および耐性菌に対してきわめて有効に作用することである。

私どもはこの度、本剤の眼感染症に対する臨床応用のため 2, 3 の基礎的実験を行ない、さらに臨床的検討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。

基礎的実験

1. 抗菌作用

教室保存の眼感染症の主な起炎菌に対する DKB の最小発育阻止濃度を、日本化学療法学会標準法によつて検査した成績は Table 1 のとおりである。

DKB はグラム陽性、陰性両菌群にわたつて、広い抗菌スペクトルを有しており、とくに *Ps. aeruginosa* に対してすぐれた抗菌力を示している。

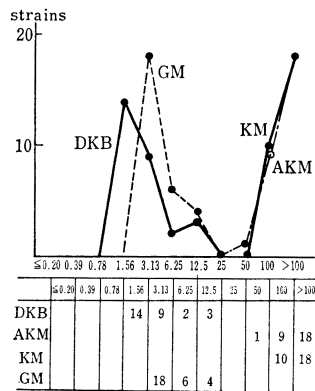
これを従来の Aminoglucoide 薬剤と比較すると、抗菌スペクトルならびに抗菌力はほぼ GM に類似していることが分かる。

2. *Ps. aeruginosa* 感受性

緑膿菌性眼化膿症から分離した教室保存の *Ps. aeruginosa* 28 株について、DKB および他の Aminoglucoide 剤の感受性を検査した (Fig. 1)。

DKB には 1.56~12.5mcg/ml の範囲に分布して、分布の山は 1.56mcg/ml にあつて 14 株、50% がこれを

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aerug.* (28 strains)



占めている。

AKM, KM では 50~100mcg/ml 以上であるから、DKB はこれらに比べてきわめてすぐれた抗緑膿菌作用を有していることが分かる。GM では 3.13~12.5mcg/ml に分布し、3.13mcg/ml に 18 株が占めて分布の山をなしているから、DKB は GM に比してより好感受性側に分布している。

DKB と、KM, AKM および GM 諸剤との交叉関係を Fig. 2, 3 および 4 に示した。GM とは明らかな交叉関係が認められている。

3. *Staph. aureus* 感受性

眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* 40 株につ

Table 1 Antimicrobial spectrum (mcg/ml)

Organisms	No. Strain	DKB	AKM	KM	SM	GM
KOCH-WEEKS bacillus	4	6.25	1.56	10~>100	2	1~2.5
MORAX-AXENFELD diplo.	7	0.09~0.39	0.19~0.78	1.25~2.5	1~4	0.05~0.1
<i>D. pneumoniae</i>	8	3.13~12.5	0.78~6.25	10~80	10~12.5	2.5~10
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.09~0.19	0.19~0.39	1.25~5	2~3.1	0.05~0.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.78	0.78	40	2.5	1
<i>Streptococcus</i>	4	6.25~25	25~50	10~>100	1.25~25	2.5~25
<i>Staphylococcus</i>	4	0.05~1.56	0.19~0.78	5~10	1.6~8	0.025~0.5
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	1.56~3.13	100~>100	>100	25	0.1~1
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	0.05	0.78	1.56	3.1	0.025

Fig. 9 Serum concentration of DKB (human, 50mg)

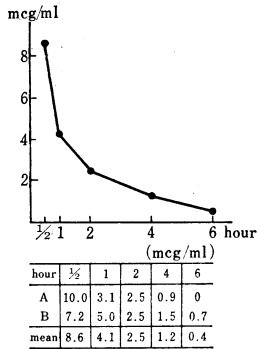
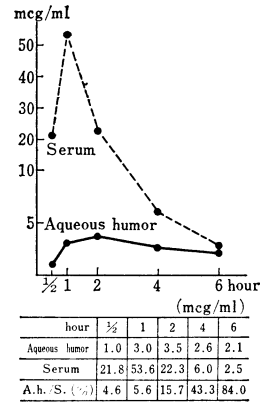


Fig. 10 Aqueous humor level of DKB (rabbit, 20mg/kg. intramuscular injection)



mcg/ml となる。

5. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 2~2.5 kg) を用いて、本剤投与後の眼内移行の状態について検討した。なお濃度測定はすべて上記血中濃度におけると同様に行なつた。成績はすべて 3~4 眼の平均値で示した。

1) 前房内移行

(i) 筋注 (Fig. 10)

20mg/kg 1回筋注により 2時間後 peak 値 3.5mcg/ml が得られ、以後漸減して 6時間後 2.1mcg/ml の前房内移行濃度を証明した。同時に測定した血中濃度は、1時間後 53.6mcg/ml の peak に達し、6時間後は 2.5 mcg/ml であつた。前房/血清比は房水の peak 時、すなわち 2時間値で 15.7% であつた。

(ii) 点眼および結膜下注射

本剤の生食水加 0.5% 水溶液を 5分毎 5回点眼すると、1時間後 1.0~1.7mcg/ml の前房内濃度を認めたと、2時間以降は <1mcg/ml であつた。

5mg/0.5ml 結膜下注射では 1/2 時間後 11.0~54.2 mcg/ml の高い移行濃度を示し、1時間後 peak 値 17.0~62.2mcg/ml に達して、6時間後もなお 1.4~20.2 mcg/ml の移行値を示した。同時に全身血中への移行を

測定すると、1/2 時間 3.0~26.0mcg/ml、1時間 11.0~36.4mcg/ml で、かなり高濃度の血中濃度が得られた (Table 2)。

2) 眼組織内濃度

前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内移行の状況を検討した。

(i) 筋注

20mg/kg 1回注射して 2時間後における眼組織内濃度を、Fig. 11 に示した。

眼瞼にもつとも高濃度が移行し、次いで球結膜、外眼筋の順で前眼部に良い移行を示すが、虹彩毛様体、網脈

Fig. 11 Tissue-concentration of DKB 2 hours after 20mg/kg intramuscular injection (rabbit)

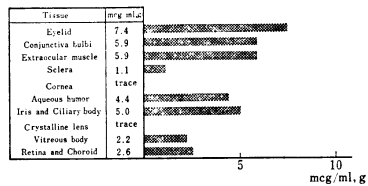


Table 2 Aqueous humor level of DKB following instillation and subconjunctival injection (rabbit)

Application		Hour				
		Tissue	1/2	1	2	4
Instillation of 0.5% eye drops	Aqueous humor	—	1.0~1.7	<1	<1	<1
	Serum	—	<-1	<1	<1	<1
Subconjunctival injection of 5mg	Aqueous humor	11.0~54.2	17.0~62.2	—	—	1.4~20.2
	Serum	3.0~26.0	11.0~36.4	—	—	3.2~7.6

(mcg/ml)

絡膜、硝子体の眼球内部にもかなり良好な移行濃度を証明した。

(ii) 点眼および結膜下注射

0.5% DKB 水溶液を5分毎5回点眼後1時間、ならびに5mg/0.5ml結膜下注射後1時間における各眼組織内濃度は、Fig. 12, 13 に示すとおりである。

点眼では球結膜に高い濃度を認め、次いで角膜、強膜、外眼筋の順で、前眼部組織に良好な移行を示すが、眼球内部組織では、虹彩毛様体に移行を認めただけで、その他の組織には移行濃度は証明できない。

結膜下注射によれば、強膜にもつとも高濃度が得られ、球結膜、外眼筋、角膜の順で移行濃度は低く、虹彩毛様体、硝子体にも移行を示すが網脈絡膜には濃度を証明できない。

以上、全身ならびに局所投与による眼組織内濃度を比較すると、前眼部組織への移行は結膜下注射時にもつとも高濃度が得られ、点眼、筋注ではほぼ類似しているが、

Fig. 12 Tissue-concentration of DKB 1 hour after instillation. (rabbit)

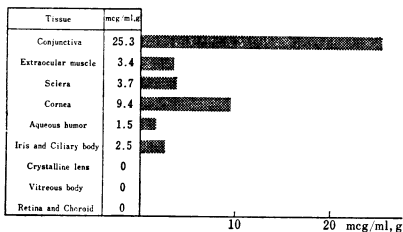


Fig. 13 Tissue-concentration of DKB 1 hour after 5mg subconjunctival injection. (rabbit)

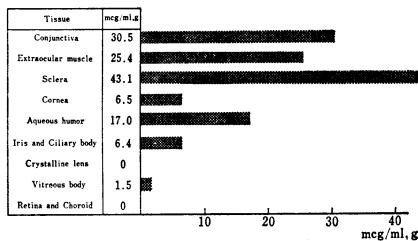


Table 3 Method of scoring severity of experimental *Pseudomonas* keratitis

Area of infiltration (% of corneal affected)	Grade	Density of infiltration	Grade	Exudate in aqueous humor	Grade
0	0	None	0	None	0
0-25	+1	Faint	+1		+1
25-50	+2	Moderate	+2		+2
50-100	+3	Severe	+3	Hypopyon	+3

Maximum possible score = +9

点眼時における角膜内への移行は3者中もつとも良好であることが特徴的である。眼球内部組織においては、筋注時がもつとも良好な移行で、次いで結膜下注射、点眼の順であった。

6. 実験的緑膿菌性角膜潰瘍の治療

家兎眼に実験的角膜潰瘍を発症させて、DKBの結膜下注射による治療実験を試みた。

供試菌株は緑膿菌性角膜潰瘍患者から分離した *Ps. aeruginosa* 細川株で、Serotype は T₁₀ である。本菌の DKB 感受性は 3.13mcg/ml であつた。

白色成熟家兎眼の両角膜に、Hessburg method によつて菌を接種し、6および20時間後角膜炎の発症を確かめてから、1眼にはDKB 5mg/0.5mlを1日1回結膜下注射して症状の経過を観察した。他眼には生食水を注射して対照とした。病変指数としては Table 3 に示す基準に従がい、それぞれ点数をつけた。

実験成績は、Fig. 14 および 15 に示すとおりである。

Fig. 14 Clinical course of *Pseudomonas* keratitis during and after DKB subconjunctival therapy. (rabbit eye)

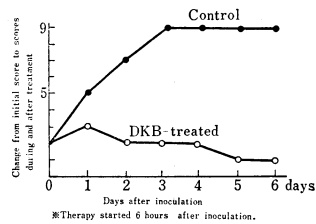
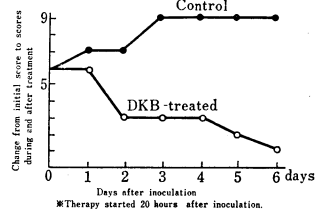


Fig. 15 Clinical course of *Pseudomonas* keratitis during and after DKB subconjunctival therapy. (rabbit eye)



菌接種 6 時間後から DKB 注射による治療を開始した群では、6 日までに角膜浸潤は殆んど消褪して治癒状態に至っている。Control 群では 6 日までに角膜浸潤は全角膜に拡大して、病変指数は最高に達している (Fig. 14)。

菌接種 20 時間に治療を開始したものでは、注射 2 日目に病変指数は半減し、6 日目には軽度の角膜濁濁をのこして角膜浸潤は治癒している (Fig. 15)。

6 時間、20 時間後の治療開始群を比較すると、後者では治療開始時すでに前者に比して高度の病変指数で、注射による経過もやや重篤であつたが、両者とも 6 日目には治癒に至っている。

以上の実験成績から、DKB の結膜下注射は緑膿菌性角膜潰瘍にすぐれた治療効果を示すことが明らかにされたものである。

以下、臨床成績について述べる。

臨床成績

症例は、外麦粒腫 10 例、眼瞼副痘の 2 次感染 1 例、

急性涙囊炎、慢性涙囊炎各 1 例、角膜潰瘍 4 例、全眼球炎 2 例および眼窩感染 3 例の計 22 例である。これらに対して、DKB を小児には 1 回 25mg、1 日 1 回、成人に 1 回 50~100mg を 1 日 1~2 回筋注して経過を観察した (Table 4)。

なお、症例によつて 0.5% DKB 水溶液による涙囊洗滌、点眼ならびに 8mg/0.5ml 結膜下注射などの局所投与を併用した。

外麦粒腫は *Staph. aureus* によることが大部分であるが、本剤筋注 3~5 日で総量 0.15~0.4g を投与して 10 例中 7 例に有効であつた。

眼瞼の 2 次感染は、2 才男児で、眼瞼副痘に *Staph. aureus* の感染を生じたものである。DKB 1 日 25mg 筋注すると、6 日目に化膿巣は消褪して効果を認めた。

急性涙囊炎の症例は *Staph. aureus* を証明したもので、1 回 50mg 1 日 2 回筋注により、10 日間に 1.0g を投与して涙囊部皮膚の発赤、腫脹は消褪して化膿巣は

Table 4 Clinical results of DKB

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Organisms	DKB MIC (mcg/ml)	DKB Administration			Effects	Side effects
					Daily dosage	Days of administration	Total dosage		
1	29. ♀	Right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	0.78	mg 50×1	4	0.2 ^g	+	—
2	18. ♂	"	"	1.56	50×1	4	0.2	±	injected pain
3	53. ♀	"	"	1.56	100×1	4	0.4	+	—
4	60. ♀	"	"		100×1	3	0.3	++	"
5	31. ♂	"	"		100×1	4	0.4	+	"
6	26. ♀	"	"		100×1	5	0.5	±	"
7	40. ♀	Left external hordeolum	"		50×1	3	0.15	++	"
8	32. ♂	"	"		50×1	5	0.25	±	injected pain
9	35. ♀	"	"		100×1	3	0.3	++	—
10	49. ♂	"	"		100×1	4	0.4	+	"
11	2. ♂	Right blepharitis	<i>Staph. aureus</i>	0.78	25×1	6	0.15	+	"
12	36. ♂	Left acute dacryocystitis	"	0.39	50×2	10	1.0	+	"
13	59. ♀	Both chronic dacryocystitis	<i>Ps. aeruginosa</i>		100×1	6	0.6	++	injected pain
14	20. ♀	Right corneal ulcer	"	1.56	50×2	10	1.0	++	—
15	74. ♂	"	Gram-negative bacillus		100×1	7	0.7	+	"
16	36. ♀	"	"		100×1	8	0.8	—	"
17	43. ♂	"	<i>Staph. aureus</i>	0.78	100×1	10	1.0	±	"
18	70. ♀	Right panophthalmitis	<i>Staph. epiderm.</i>	3.13	50×2	10	1.0	+	injected pain
19	39. ♂	"	<i>Klebsiella Staph. epiderm.</i>	1.56 0.78	50×2	7	0.7	—	—
20	62. ♀	Right socket infection	<i>Staph. epiderm.</i>	0.78	100×1	7	0.7	±	"
21	65. ♂	"	"	0.39	100×1	8	0.8	+	"
22	29. ♂	"	<i>Ps. aeruginosa</i>	3.13	50×2	7	0.7	+	"

吸収された。

慢性涙囊炎は *Ps. aeruginosa* が検出されたものである。0.5% DKB 水溶液には涙囊洗滌を行ないながら、1回 100mg 1日1回筋注すると、6日目までに涙囊からの逆流液は水様透明となり菌は陰性となつて症状の改善をみた。

角膜潰瘍は *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* および Gram(-) 桿菌を起炎菌とするもので、いずれも 0.5% DKB 点眼ならびに結膜下注射の局所投与に、1日 100mg 筋注を行なつた。*Ps. aeruginosa*, Gram(-) 桿菌を証明した2例には、角膜潰瘍はすみやかに消失して、DKB は有効に作用した。

全眼球炎の2例中、1例は *Staph. epidermidis* を検出したが、DKB の局所、全身併用投与によつて10日後効果がみられたが、他の1例は *Klebsiella*, *Staph. epidermidis* の混合感染で DKB は無効であつた。

眼窩感染はそれぞれ *Staph. epidermidis* および *Ps. aeruginosa* を検出したもので、局所には 0.5% DKB 眼軟膏を点入し、全身的に1日 100mg 筋注して、2例とも眼窩内膿性分泌物は消失し、化膿巣は7~8日目吸収して治癒している。

以上、全22例中、筋注時の注射痛を訴えたものが4例ある。いずれも注射を中止するほどでなく、その他のアレルギー反応等、重篤なものも1例にもみられなかつた。なお、投与期間が7日以上にわたり総量 0.7g~1.0g を筋注した6症例について、GOT, GPT, BUN の測定および血液学的検査を行なつたが、投与前後で異常をみとめなかつた。

以上の臨床効果を一括表示したものが、Table 5 である。著効 5, 有効 10, やや効 5 および無効 2 で、著効、有効あわせて 15 例、有効率は 68.2% であつた。

以上の成績から、DKB は各種の眼化膿症に対して、1回 50~100mg, 1日 1~2回筋注によつて十分な効果が得られることがわかつたもので、とくに *Ps. aeruginosa*

性眼化膿症にすぐれた効果をみたことは、本剤の抗緑膿菌作用を実証したものと見える。

今後、従来の抗緑膿菌性抗生剤に加えらるべき有用な抗生剤であると考えられた。

む す び

DKB を眼感染症に臨床使用するために行なつた、2, 3の基礎的実験ならびに臨床成績を要約すれば、下のとおりになる。

1) 教室保存株に対する DKB の最小発育阻止濃度は、KOCH-WEEKS 菌 6.25mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.09~0.39mcg/ml, 肺炎球菌 3.13~12.5mcg/ml, ジフテリー菌 0.09~0.19mcg/ml, 淋菌 0.78mcg/ml, レンサ球菌 6.25~25mcg/ml, ブドウ球菌 0.05~1.56mcg/ml, 緑膿菌 1.56~3.13mcg/ml であつた。

2) 臨床分離の *Staph. aureus* 40株は、DKB の 0.39~25mcg/ml で感受性を示し、51株、78% は 1.56mcg/ml 以下で発育を阻止された。

3) 臨床分離の *Ps. aeruginosa* 28株は、1.56~12.5mcg/ml の範囲に感受性分布を示し、14株、50% が 1.56mcg/ml にあつて peak を占めた。

4) 健康成人2名に 50mg 1回筋注した際の血中濃度は、30分後に peak を示して 8.6mcg/ml の濃度を示し、以後比較的すみやかに減少して6時間後 0.4mcg/ml であつた。

5) 眼内移行

家兎眼を用いた実験で、20mg/kg 1回筋注後前房水内には2時間後 peak 値 3.5mcg/ml が得られ、6時間後 2.1mcg/ml を示した。2時間後における眼組織内濃度は、前眼部、眼球内部とも平均して良好な移行を認められた。

0.5% 水溶液、5分毎5回点眼により、前房水内へ1時間後に移行濃度を証明した。この時間においては、眼球内部組織への移行はみられないが、球結膜、角膜に高濃度がみられた。

5mg/0.5ml 結膜下注射後、1/2~1時間で前房水内へは 11~62.2mcg/ml の高濃度が証明された。1時間後における眼組織への移行は、前眼部組織に高濃度が認められ、眼球内部にも移行がみられた。

6) 治療実験

家兎眼角膜に実験的に発症させた緑膿菌性角膜潰瘍に対して、DKB 結膜下注射による治療実験を行なうと、対照群に比し著しい治療効果が認められた。

7) 臨床実験として、外麦粒腫 10例、眼瞼感染、急性涙囊炎、慢性涙囊炎 1例、角膜潰瘍 4例、全眼球炎 2例および眼窩感染 3例の計 22例に対して、DKB 1回 50~100mg, 1日 1~2回筋注して、15例、68.2% に

Table 5 Clinical effects of DKB

Diagnosis	No. of cases	Effects			
		++	+	±	-
External hordeolum	10	3	4	3	
Blepharitis	1		1		
Acute dacryocystitis	1		1		
Chronic dacryocystitis	1	1			
Corneal ulcer	4	1	1	1	1
Panophthalmitis	2		1		1
Socket infection	3		2	1	
Total	22	5	10	5	2

有効であつた。

8) 副作用として、22 例中 4 例に注射痛がみられたが、その他アレルギー反応等、重篤なものは 1 例にも認められなかつた。

三国政吉名誉教授のご指導、ご校閲を深謝し、供試剤の提供をうけた明治製菓 K. K. にお礼申し上げます。

本論文の要旨は第 19 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 の眼科的应用。Chemotherapy 11. Suppl. : 37~42, 1963.
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋箕子: Aminodeoxykanamycin の眼科的应用。Chemotherapy 17 : 1852~1856, 1969.
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋箕子: Gentamicin の基礎と臨床, 眼科領域における応用。Chemotherapy 15 : 437~445, 1967.

OPHTHALMIC USE OF 3', 4'-DIDEOXYKANAMYCIN B

MASAO OISHI, MASAO IMAI, TAKAKO TAKAHASHI and TAKETOYO NAKATSUE

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

The bacterial and clinical experiments for ophthalmic use of 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB) were performed.

These results were summarized as follows.

1) Minimum inhibitory concentrations of DKB for various organisms in ocular infection were 6.25 mcg/ml for KOCH-WEEKS *bacillus*, 0.09~0.39 mcg/ml for MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 3.13~12.5 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.09~0.19 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.78 mcg/ml for *Gonococcus*, 6.25~25 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.05~1.56 mcg/ml for *Staphylococcus* and 1.56~3.13 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The sensitivity for 40 strains of *Staphylococcus aureus* was in the range of 0.39~25 mcg/ml of DKB, and almost of them were in 1.56 mcg/ml.

3) Twenty-eight strains of *Ps. aeruginosa* were sensitive at 1.56~12.5 mcg/ml with the peak of distribution at 1.56 mcg/ml.

4) The peak of blood level (8.6 mcg/ml) after intramuscular injection of 50 mg DKB at a dose was attained in half an hour, and reduced relatively quickly in 6 hours.

5) The ocular penetration of DKB in the rabbit eye was studied following local and systemic application.

The penetration level into the outer parts of the eye was the highest after subconjunctival injection, followed by intramuscular injection and instillation.

In the inner parts of the eye, the ocular tissue concentration was higher following intramuscular injection and subconjunctival injection, instillation.

6) The treatment of experimental *Pseudomonas* keratitis in the rabbit eye with subconjunctival injection of DKB was revealed excellent effect in comparison with the control eye (normal saline injection).

7) Various ocular suppurative disease, such as external hordeolum, blepharitis, acute and chronic dacryocystitis, corneal ulcer and panophthalmitis were well cured by DKB treatment, intramuscular inject As a ion of 50~100 mg at a dose once or twice a day.

8) As a side effect, 4 cases out of 20 cases complained of pain at injection site, and the other serious side effects, such as allergic reaction, were not observed.