

Amikacin (BB-K8) の眼科的応用に関する基礎的臨床的検討

三島恵一郎・津田尚幸・松鶴嘉文・中村昌子・高久 功

長崎大学医学部眼科教室

1. 緒 言

Amikacin (BB-K8) は Kanamycin A から誘導された半合成の Aminoglycoside 系の新しい抗生物質で、広範囲の菌に対し抗菌力を有し、さらに、緑膿菌にも抗菌作用を示すことが知られている¹⁾。

また、Amikacin の聴力障害、腎障害は Kanamycin とほぼ同じ程度で、腎障害は gentamicin による障害より軽度であるといわれている²⁾。

眼科領域において、広域スペクトルで、とくに、緑膿菌に対し抗菌力を有している抗生物質は角膜潰瘍や眼内感染症などに対しては、第1次選択剤としての価値を有するものであり十分な検討を必要とする。

今回、私達は Amikacin を万有製薬から提供をうけ、検討する機会を得たので、若干の基礎的および臨床成績について報告する。

2. 基礎的実験

1) 家兎血清および房水内濃度

成熟家兎に Amikacin を 40 mg/kg 筋肉内注射し、その後の家兎血清および房水内における、Amikacin の濃度を測定した。なお、房水は1次房水を採取し、血清は経時的濃度を測定しているため、房水と血清は必ずしも同一家兎から採取されたものではない。

測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を標準菌として用い、薄層カップ法 (pH 7.8) にて測定した。

成績：家兎血清中濃度は Table 1 に示すように、筋注 30 分後に Amikacin の濃度は 38.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、1 時間後は 22.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後は 14.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後も 2.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

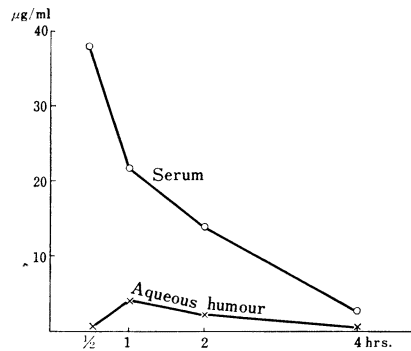
いっぽう、房水内濃度は 30 分後は 0.9 $\mu\text{g/ml}$ と低いですが、1 時間後に 4.2 $\mu\text{g/ml}$ と Peak を示し、2 時間後は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後は 0.6 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。房水/血清比は同一家兎から採取されたものによる比率とは限らないので、正確な比率ではないが、おおよそ、4 時間目が高くなる傾向にある。

2) Amikacin 結膜下注射後の房水内濃度

成熟家兎眼に Amikacin を 10 mg (0.2 ml)、5 mg (0.3 ml) 結膜下注射し、15 分、30 分、1 時間、2 時間、

Table 1. Serum and aqueous concentrations of amikacin in rabbits after intramuscular injection of 40 mg/kg body weight

	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
Serum	38.0	22.0	14.0	2.5
Aqueous humor	0.9	4.2	2.5	0.6
A./S. (%)	0.2	19.0	17.9	24.0

Table 2. Concentrations in aqueous humor after subconjunctival injection of amikacin ($\mu\text{g/ml}$)

Doses \ Hours	1/4 hr.	1/2 hr.	1 h r.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
5 mg	1.5	5.6	4.2	3.4	2.0	0.6
10 mg	2.4	3.8	5.7	3.6	(11.0)	(3.0)

4 時間、6 時間後に房水を採取し、Amikacin の濃度を測定した。房水は主に 1 次房水を採取したが、10 mg (0.2 ml) 結膜下注射例の 4、6 時間目は 2 次房水を採取した。

測定方法は 1) と同様、薄層カップ法を用いた。

成績：Amikacin 結膜下注射後の房水内濃度は Table 2 に示すように、5 mg 投与例では 15 分後に 1.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められ、30 分後で 5.2 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、1 時間後 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後

2.0 $\mu\text{g/ml}$ とゆるやかな減少を示し、長時間、房水内に比較的高い濃度の Amikacin が保たれていることを示している。

いっぽう、10 mg 結膜下注射例では、注射後 15 分で 2.4 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い濃度が示され、5 mg 注射例と異なり、1 時間後に 5.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、長時間、大差ない濃度が維持されていることを意味しており、さらに、2 次房水では 4 時間後に 11.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後にも 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と筋注例などに比べると、高い濃度が認められた。

3) 健康成人の血清内濃度

健康成人 2 名 (男 30 才、体重 55 kg、男 27 才、体重 60 kg) に Amikacin 100 mg を筋注し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に採血して、経時的に Amikacin の血清内濃度を測定した。

測定方法は 1) と同様に薄層カップ法を用いた。

成績: 2 人の血清内濃度の平均値は Table 3 に示したが、Amikacin 筋注後 30 分に 11.0 $\mu\text{g/ml}$ に最高値を示し、1~2 時間で濃度は半減し、4 時間後は 1.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

Table 3. Blood concentration in healthy adults (100 mg I.M.)

No.	Age	Sex	Body weight	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)			
				1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
1	30	m.	55 kg	14.0	7.6	4.2	1.3
2	26	m.	60 kg	8.0	7.0	5.0	0.9
Average				11.0	7.3	4.6	1.1

4) 白内障における房水内濃度

白内障患者の手術前に Amikacin 100 mg を筋注し、

術中、角膜切開前に前房水を採取し、Amikacin の濃度を測定した。

測定方法は 1) と同様に薄層カップ法を用いた。

成績: 結果は Table 4 に示したとおり、多くは、0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、No. 6 は 2 時間目に 6.0 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が認められ、No. 9 は 4 時間目に 0.9 $\mu\text{g/ml}$ と他の症例よりも高い濃度を示している。この No. 6 は虹彩後癒着が認められ、以前に虹彩炎の既往があり、No. 9 は網膜剝離を伴ない、前房内に細胞の浮遊が認められた症例である。したがって、これら房水内濃度は体重、年齢から、炎症の有無の影響が大きく家兎の実験で、2 次房水に高い濃度が示されることと一致すると思われる。

3. 臨床成績

Amikacin を麦粒腫、急性涙囊炎、角膜潰瘍、全眼球炎に使用し、その成績を Table 5 に示した。

臨床使用例 13 例中、著効 2 例、有効 10 例で、効果判定の困難であった 1 例は不明とした。したがって、有効率は 92% であった。

臨床使用例を疾患別にみると、外麦粒腫は 2 例に使用し、切開を加えることなく、自覚症状の改善が早く有効とした。急性涙囊炎の 2 例は Amikacin 筋注後、疼痛、発赤、腫脹の減少が早く、1 例は軽度の限局した発赤が残ったため、消炎剤を併用し、8 日間 Amikacin を使用し、治癒したので有効とした。

角膜潰瘍は 5 例に使用し、2 例は Amikacin の筋注だけで症状改善し、4~5 日で潰瘍は認められなくなったが、他の 3 例は Amikacin を 10 mg (0.2 ml) と 2% xylocain 0.1 ml を混じて球結膜下注射し、残りを筋注した。その結果、疼痛、前房蓄膿は 3~5 日で消失した

Table 4. Concentration of amikacin in aqueous humor of cataractous eyes

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Minutes of sample drawn after dosing	Single dose	Concentration in aqueous humor ($\mu\text{g/ml}$)
1	T.W.	72	f.	43	30	100 mg	0.2
2	M.F.	64	m.	77	"	"	0
3	K.S.	68	f.	41	"	"	0.3
4	Y.S.	69	f.	45	60	"	0.3
5	T.U.	60	f.	65	"	"	0.3
6	Y.M.	52	f.	51.5	120	"	6.0
7	R.T.	45	f.	51	"	"	0.2
8	H.I.	31	f.	57.5	240	"	0.3
9	H.U.	17	m.		"	"	0.9

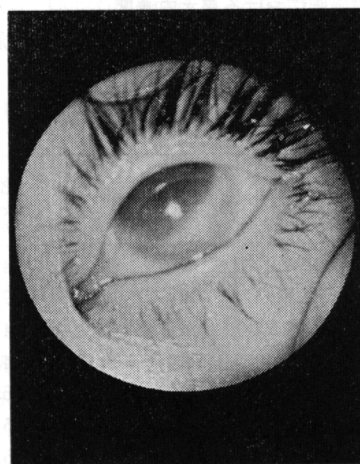
Table 5. Clinical result

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose	Duration	Clinical response	Concomitant therapy	Organism isolated
1	3	m.	Hordeolum externum	100 mg	3	Good	—	<i>Staph. aureus</i>
2	48	m.	〃	〃	3	〃	—	N.D.
3	58	f.	Dacryocystitis acutum	〃	4	〃	—	<i>Staph.</i>
4	49	f.	〃	〃	8	〃	—	N.D.
5	55	f.	Ulcus corne serpens	〃	3	〃	10 mg BB-K8 subconj. inj.	neg.
6	50	m.	〃	〃	10	〃	〃	neg.
7	45	m.	〃	〃	4	〃	Colimy-C	N.D.
8	53	m.	〃	〃	5	〃	Colimy-C	N.D.
9	43	f.	Ulcus corne serpens	〃	11	Good	Colimy-C	<i>Staph. epidermidis</i>
10	24	m.				Unknown	Colimy-C	N.D.
11	10	m.	Endophthalmitis	10 mg subconj. inj.	9	Excellent	steroid	neg.
12	60	m.	〃	100 mg	9	Excellent	10 mg BB-K8 subconj. inj.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
13	50	m.	〃	100 mg	7	Good	Vitreous inj.	<i>Diplococcus pneumo.</i>

が、潰瘍は Amikacin を 10~11 日間使用したのち認められなくなった。これらは全例有効とした。

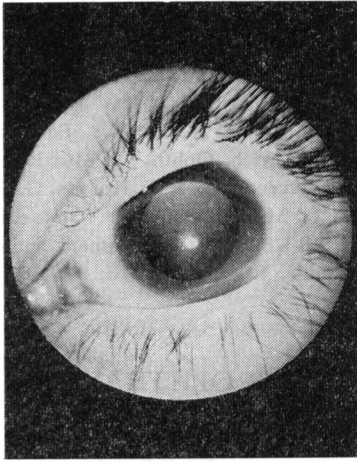
Endophthalmitis は 3 例に使用したが、そのうち著効例について述べると、No. 11 は針金で左眼を突き放置していたが、約 15 時間後から眼痛激しくなり、約 24 時間後に当科外来を訪れている。初診時視力は眼前手動弁で、角膜に穿孔創を認めるが房水の漏出はなく、前房は正常の深さで、下方1/3に前房蓄膿を認め、瞳孔は縮瞳し、変形していた。充血は著明で、眼瞼の腫脹も認められたので、全眼球炎を疑い、直ちに、Amikacin 10 mg (0.2 ml) に 2% xylocain 0.1 ml を加え、さらに、Decadron 0.1 ml (0.1 mg) を球結膜下注射し、6 時間後、再び同量の球結膜下注射を行なったところ、疼痛は減じ、その後は 1 日 2 回、同じような球結膜下注射を 4 日間行なった。5 日目には前房蓄膿は認められなくなり、視力は 0.2 に回復したので、1 日 1 回の球結膜下注射を行ない、9 日目で Amikacin の球結膜下注射は中止し、全身的にホスホマイシンを内服させた。硝子体混濁が著明であったので、Decadron 0.2 ml (0.2 mg) だけを球結膜下注射し

Fig. 1 On 6 hours after subconjunctival administration of amikacin (about 30 hours after injury)



た。感染症の再発の兆候はなく、2 週間後には視力 1.2 に改善した (Fig. 1, 2)。

Fig. 2 On 10 days after subconjunctival administration of amikacin



症例 12 は変性していた角膜に潰瘍を生じ、穿孔して Endophthalmitis に到った症例で、他の医院で抗生剤の投与を行っていたが、症状悪化し、疼痛激しく、眼球摘出術をうけるために入院した例である。入院後、直ちに Amikacin 10 mg を結膜下注射し、残りを筋注したところ、疼痛は次第に減じ、眼瞼の腫脹、眼球突出も減じ、症状は改善されてきたので、患者の希望もあり、眼球を保存的に治療し、眼球は萎縮することなく治療し得た症例で著効例とした。

症例 10 は、角膜移植後の感染予防に使用されたもので、感染の兆候はみられなかったが、他の症例のように、Amikacin による明らかな効果と判定できる基準がなかったので、効果不明とした。

細菌検査は 13 例中 8 例に行ない、5 例に菌が検出され、3 例は検出されなかった。

検出された菌は葡萄球菌 3 株、緑膿菌 1 株、肺炎双球菌 1 株であった。葡萄球菌 3 株のうち 1 株は黄色ブドウ菌で、PC, TC, EM に耐性を示していた。

副作用は特に認めなかったが、No. 5, No. 11 において、GOT, GPT が 41 と僅かな上昇が見られた。

4. 考 按

眼科領域において、広範囲の抗菌作用を示し、さらに、緑膿菌にも抗菌力を有している抗生物質は Endophthalmitis など重篤な眼内感染症には興味ある抗生物質である。

そこで、眼科的応用について検討するため、まず、房水内への Amikacin の移行を調べた結果、Amikacin 40 mg/kg 筋注例では、1 時間目に 4.2 $\mu\text{g/ml}$ が認めら

れ、5 mg 球結膜下注射例では 30 分で 5.6 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。2 次房水では 10 mg 結膜下注射例で 4 時間目に 11.0 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好な移行が見られた。これらの成績は、DKB, GM, KM より房水内移行が少し低く出ているが、有効濃度には達している。また、Amikacin の球結膜下注射例でみられるように 1 次房水でも 4 時間まで 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上が見られることは、球結膜下注射の場合は Amikacin の貯留時間が長く、有効に作用するものと考えられる。

臨床応用は 13 例に Amikacin を筋注、または球結膜下注射にて投与し、12 例 (92%) が有効であった。とくに興味あることは全眼球炎に対し有効であったことである。

Endophthalmitis の治療はひじょうに困難で Von Sallman は硝子体内注射による効果を述べ⁴⁾、Maylath & Leopold は cortisone と penicillin の硝子体内注射を⁵⁾ Peymann は Gentamicin と Dexamethason の硝子体内注射で効果があったことを報告している⁶⁾。われわれの緑膿菌感染症の 1 例は球結膜下注射と Steroid hormon の球結膜下注射で、眼球萎縮はなく、眼球摘出を避けることができた。また、他の 1 例は Endophthalmitis の疑いであったが、外傷後の時間経過が短かく、早期に積極的に Amikacin の球結膜下注射と Steroid hormon の注射を行なったため、視力を 1.2 まで回復させることができたと思われる。このように Endophthalmitis の疑いがあれば早期に積極的に治療することが必要であり、Amikacin の球結膜下注射は何ら副作用もなく、有効であった。

5. 結 論

1) 成熟家兎に Amikacin を 40 mg/kg 筋注し、血清において、30 分後に 38.0 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、房水においては 1 時間後に 4.2 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。

2) 家兎眼に Amikacin を球結膜下注射した結果、10 mg (0.2 ml) の注射にて、1 時間後に 5.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示すが、4 時間後の 2 次房水では 11.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められ、長時間比較的高い濃度が保たれていた。

3) 健康成人の血清内濃度は Amikacin 100 mg 筋注後、30 分で 11.0 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示した。

4) 白内障眼において、術前 Amikacin を 100 mg 筋注した後、房水内濃度を測定したが、多くは 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度であったが、虹彩炎後の症例で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

5) 臨床例は外麦粒腫、急性涙囊炎、Endophthalmitis

の 13 例に使用し、著効 2 例、有効 10 例、効果不明 2 例で、有効率は 92% であった。
副作用は特に認められなかった。

文 献

- 1) KAWAGUCHI, H; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA: BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 25: 695, 1972
- 2) 三国政吉, 大石正夫: 眼科化学療法の実際, 金原出版, 1974
- 3) 三島恵一郎, 他: DKB の眼科的応用に関する実験的臨床的検討。眼科臨床医報 67(11): 1007~

1011, 1973

- 4) VON SALLMAN, L.: Experimental study of penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. *Arch. Ophth.* 32: 179, 1944
- 5) MAYLATH, F.R. & LEOPOLD, I.H.: Study of experimental intraocular infection. *Am. J. Ophth.* 40: 86, 1955
- 6) PEYMAN, G.A. & HERBST, R.: Bacterial endophthalmitis. *Arch. Ophth.* 91: 416, 1974
- 7) REIFFENSTEIN, J.C., S.W. HOLMES, G.H. HOTTENDORF & M.E. BIERMAGEN: Ototoxicity studies with BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 26: 94, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC APPLICATION OF AMIKACIN

KEIICHIRO MISHIMA, HISAYUKI TSUDA, YOSHIFUMI MATSUU,
MASAKO NAKAMURA and ISAO TAKAKU

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Nagasaki University

1) The intramuscular administration of amikacin to mature rabbits at a dose of 40 mg/kg resulted in a peak serum concentration of 38.0 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after dosing and in a peak aqueous humor concentration of 4.2 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after dosing.

2) The subconjunctival administration of amikacin to mature rabbits at a dose of 10 mg (0.2 ml) resulted in a peak aqueous humor concentration of 5.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after dosing, but relatively high concentrations were kept for hours in the posterior chamber where an aqueous humor concentration of 11.0 $\mu\text{g/ml}$ was observed 4 hours after dosing.

3) In healthy adults, the intramuscular administration of amikacin at a dose of 100 mg resulted in a peak serum concentration of 11.0 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after dosing.

4) Amikacin was administered intramuscularly to preoperative patients with cataract at a dose of 100 mg, in order to determine their aqueous humor concentrations. Most of them were less than 0.3 $\mu\text{g/ml}$, but an aqueous humor concentration of 6.0 $\mu\text{g/ml}$ was observed in a patient with past history of iritis.

5) Clinically, amikacin was administered to 13 patients consisting of external hordeolum, acute dacriocystitis and endophthalmitis. Clinical response was excellent in 2, good in 10 and unknown in 2, its effectiveness rate being 92%.

No particular side-effects were observed.