

KW-1062 の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討

松 鷲 嘉 文・三島恵一郎・中村晋作・高久 功
長崎大学医学部眼科学教室

新しいアミノグリコシッド系抗生物質である KW-1062 は、グラム陽性菌ならびに緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に抗菌力を有するが、本製剤の眼科的応用を検討するため、基礎的・臨床的検討を行なった。

I. 基礎実験

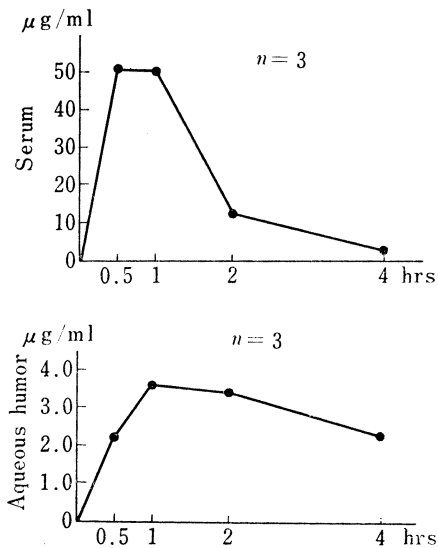
1) 筋肉内注射による家兎の血中および房水濃度

3kg 前後の白色成熟家兎に 10mg/kg の KW-1062 を 1 回筋注し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に血液および房水を採取した。房水は 1 次房水だけを使用した。濃度測定は、枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とする pH 7.0 の HI agar を用いた薄層カップ法で行ない、標準液は pH 7.0 の 1/15 mol-phosphate buffer を用いた。

Fig. 1 に筋注時の血清および房水内の経時的濃度変化を示したが、血清では最大濃度が 30 分値 50.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、房水では 1 時間値 3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークが認められる。1 時間値の血清濃度 50.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較すると、筋注後 1 時間の房水/血清比は 7.1% である。経時的な濃度低下は、血清に比して房水の方が緩徐であるため、4 時間値でも 2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の房水内濃度がみられ、この時の房水/血清比は 67.6% である。

2) 結膜下注射による家兎の血中および房水濃度

Fig. 1 Concentration of KW-1062 in serum and aqueous humor. Rabbit 10 mg/kg i. m.



3 kg 前後の白色成熟家兎の片眼に 15 mg (約 0.4 ml) の KW-1062 を結膜下注射し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に血液および 1 次房水を採取し、1) と同様の測定法にて、血清および房水内への移行を経時的に測定した。Fig. 2 に、この結果を示すが、筋注の場合に比して、非常によい前房内移行が得られる。すなわち、投与 30

Fig. 2 Concentration of KW-1062 in serum and aqueous humor. Rabbit 15 mg subconjunctival injection

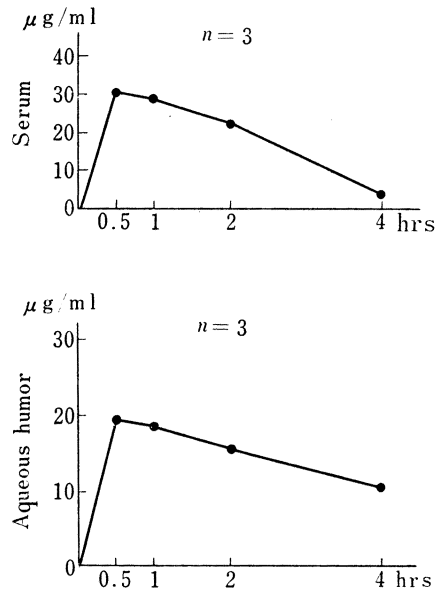


Table 1 Concentration of KW-1062 in serum and aqueous humor. Human 40mg i. m.

Name	Age	Sex	Weight (kg)	Time (hrs)	Aqueous humor ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
S. N.	17	M	50	1	trace	2.2
M. T.	74	M	44.5	1	trace	4.2
M. A.	23	F	48.5	1	1.2	4.2
Y. Y.	66	F	68.5	1	trace	7.7
S. M.	63	M	54	1	trace	3.3
H. S.	82	M	53	2	trace	3.2
S. Y.	72	M	74	2	0.7	3.4
A. K.	63	F	42	2	trace	2.5
M. A.	22	M	59.5	2	trace	2.3
M. T.	74	M	50	3	trace	2.5

Table 2 Clinical results of KW-1062

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteriological examination	Daily dose and method	Duration (days)	Res- ponse	Side effect
1	F. M.	69	M	Phlegmone palpebrae	Negative	40mg i. m.	4	Good	—
2	T. M.	32	F	Blepharitis	<i>Staphylococcus</i>	40mg i. m.	3	Good	—
3	M. M.	19	M	Blepharitis	<i>Staph. epidermidis</i>	40mg i. m.	6	Good	—
4	S. U.	56	F	Acute dacryocystitis	Negative	40mg i. m.	11	Good	—
5	K. H.	46	F	Subacute dacryocystitis	<i>Staph. epidermidis</i> → <i>α-Streptococcus</i>	0.8% solution (perfusion)	7	Fair	—
6	Y. K.	58	M	Ulcus corneae serpens	Negative	40mg i. m.	4	Good	—
7	M. F.	60	M	Ulcus corneae serpens	G(+) bacillus	40mg i. m.	4	Good	—
8	T. M.	50	M	Ulcus corneae serpens	Negative	40mg i. m.	6	Good	—
9	T. M.	55	M	Ulcus corneae serpens	<i>Staph. epidermidis</i>	40mg i. m. 0.8% solution (eye drops)	9	Good	—
10	T. Y.	32	M	Ulcus corneae serpens	G(+) cocci	40mg i. m. 10mg subconj. injection 0.8% solution (eye drops)	5	Good	—
11	K. T.	53	M	Ulcus corneae serpens	<i>Morganella</i>	80mg i. m. 10mg subconj. injection 0.8% solution (eye drops)	10	Good	Numbness of upper limbs Localized conjunctival degeneration

分後の房水内濃度の平均は 19.8 μ g/ml のピークを示し、この時の血清濃度 30.6 μ g/ml と比較すると、房水/血清比は 64.7% となる。また、4 時間値でも房水内濃度は 10.3 μ g/ml と高い濃度を維持している。

3) 筋肉内注射によるヒト房水内移行

白内障および少数の緑内障患者の術前に KW-1062 40mg を 1 回筋注し、手術時の採取房水から、ヒト房水内への移行をみた (Table 1)。血清濃度は全体にばらつきが大きく、房水濃度は 1 時間値、2 時間値で 1.2 μ g/ml、0.7 μ g/ml をそれぞれ 1 例認めた他はすべて trace であった。

II. 臨床成績

眼科領域の感染症に対し、本剤を投与し、臨床的効果につき検討した。投与法は主に筋注であるが、少数例では点眼、洗浄液、および結膜下注射として投与した。症例は眼瞼蜂窩織炎 1 例、眼瞼炎 2 例、涙のう炎 2 例、匍行性角膜潰瘍 6 例の計 11 例である (Table 2)。全例細菌検査を行なったが、菌を検出できたのは 7 例であった。緑膿菌感染に対して本剤を使用する機会には、今回はめ

ぐまれなかった。

症例 1 は眼瞼蜂窩織炎で、発赤腫脹が強く、膿点の形成をみないため、1 日 40mg の KW-1062 を筋注していたが、自潰排膿して、4 日目には軽度の硬結をのこして治癒した。症例 2, 3 は眼瞼炎で眼瞼の発赤と痒痒感があり、本剤筋注にて、症状の消失がみられた。症例 4 は、急性涙のう炎で、腫脹が強く、膿点が明らかであったため、切開排膿し、本剤の筋注を行なったところ、涙のう部皮膚の硬結をのこして治癒した。症例 5 は涙のう内に大量の膿汁、血液を貯留し、*Staph. epidermidis* を検出した。本剤の 0.8% 液にて涙のう内の洗浄を連日くりかえし、膿汁の減少はみられたが、7 日目の細菌検査で、*α-Streptococcus* を検出したため無効とした。症例 6~11 は匍行性角膜潰瘍である。症例 6~8 は、いずれも角膜潰瘍周辺の細胞浸潤、前房内炎症細胞を認めたが、いずれも本剤 40mg の筋注にて、4~6 日で治癒した。症例 9 は筋注の他に、本剤の 0.8% 液点眼を 1 日 4 回行ない、上皮欠損修復され、9 日で治癒した。症例 10 は筋注、点眼の他に、本剤 10mg の結膜下注射を行な

い、潰瘍の消失をみた。症例 11 は 5 年前にヘルペス性角膜炎の既往がある右眼に匍行性角膜炎をおこしており、潰瘍周辺の広汎な浸潤、角膜の浮腫状混濁を伴い、角膜裏面に滲出物および前房蓄膿がみられた。角膜潰瘍部の擦過物培養で *Morganella* が検出された。KW-1062 40 mg を 1 日 2 回筋注、10 mg の粘膜炎下注射および 0.8 % 液としての点眼を併用し、あわせて、ステロイドの粘膜炎下注射を行なった。治療開始後 5 日目で前房蓄膿は消失し、角膜混濁の軽減がみられ、感染に対しては本剤は有効であった。しかし、潰瘍そのものは栄養障害を思わせる長期の一進一退をくりかえした。

症例 1~10 はなんらの副作用もみられなかったが、症例 11 では筋注終了後から、上肢のしびれ感を訴えた。整形外科的に変形性頸椎症が指摘され、訴えが本剤筋注と因果関係にあるのか不明であるが、一応とりあげた。

また、同じ例で、球結膜下注射部に一致する変性巣がみられた。すなわち、注射部の球結膜は円形に淡紫色浮腫状を呈し、細隙灯顕微鏡下で、上強膜組織までの間に結膜血管が欠如しているのが認められた。しかし、患者はとくに自覚症なく、結膜上皮の欠損もみられなかった。本剤の結膜下注射の局所に与える変化をみるため、白色家兎の球結膜同一部位に 15 mg (約 0.4 ml) を 7 日間結膜下注射し、他眼の生理的食塩水結膜下注射部位と比較してみた。肉眼的には本剤注射部位は、肥厚、充血、紫色調を呈したが、組織では小型円形単核球を主体とする細胞浸潤と、組織間隙の肥厚をみるだけで、とくに壊死所見はなかった。数カ月後には、患者球結膜は正常に復した。

III. 考 按

KW-1062 は、新しく発見されたアミノグリコシッド抗生剤でブドウ球菌をはじめとするグラム陽性および緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に抗菌力を示すとされ、腎毒性、聴器毒性は GM と比較して軽度であるとされている。

眼科領域の感染症に対する抗生物質の応用は、眼瞼化膿性疾患はもちろんであるが、むしろ角膜、眼内の感染に対する効果が問題であり、その示標として、抗生物質の前房水内移行が注目される。本剤と同じアミノグリコシッド系抗生物質を家兎に筋注して、房水内移行をみた実験はいくつかあるが、その房水/血清比をみると、大石ら¹⁾は Amikacin (AMK) 20 mg/kg 筋注では房水濃度のピーク時の 2 時間値で 24.05%、三島ら²⁾は AMK 40 mg/kg 筋注で 1 時間値 19.0%、また DKB の 10 mg/kg の筋注で 1 時間値 13.8% としている。KW-1062 の 10 mg/kg 筋注では房水濃度のピーク時の 1 時間値の房水/血清比は 7.1% であり、若干劣るようであ

る。

ヒト白内障手術時に採取した房水からみたヒトの場合の房水内移行は、本剤 40 mg の筋注では、0.7, 1.2 μg/ml をそれぞれ 1 例ずつみる以外すべて trace の移行しかみられず、40 mg の筋肉内投与だけでは、角膜、眼内感染に対してはいささか不十分と思われる。同様のことは、DKB について三島らも述べている³⁾。このため、少量の投与で高い前房内移行濃度と、長時間の前房内濃度の維持が得られる結膜下注射が、眼科では行なわれるが、KW-1062 は家兎に結膜下注射した場合、前房内 30 分値で 19.8 μg/ml のピークと、4 時間値でも 10.3 μg/ml の高濃度の維持がみられる。三国、大石⁴⁾は、結膜下注射に用い得る薬剤の条件として、水に易溶性で、高張、高アルカリ、高酸性でないこととしているが、KW-1062 は家兎、ヒトに実際に結膜下注射した場合、疼痛、充血などの局所刺激性は軽度であり、症例 10 の短期投与では結膜に何ら変化を認めていない。しかし、症例 11 では、結膜の変化がみられており、長期にわたり結膜下注射を行なう場合は、希釈投与が必要と思われる。なお、0.8% 液としての点眼では、とくに副作用、刺激症状を認めなかった。

本剤を治療に用いた臨床例 11 例中、菌交代現象のみられた 1 例をのぞき、他の 10 例はすべて有効で、有効率は 90.9% と良い結果が得られた。

IV. 結 語

KW-1062 を家兎に投与した場合の前房内移行濃度は、10 mg/kg の筋注で、最高 3.6 μg/ml (1 時間値)、15 mg 結膜下注射で最高 19.8 μg/ml (30 分値) であった。白内障患者に対する術前投与では、40 mg の筋注だけでは、前房内に大多数が痕跡程度の移行しか得られず、40 mg では不足と思われる。

KW-1062 の臨床の有効率は、11 例中 10 例 (90.9%) と良好であった。

結膜下注射は、投与期間と希釈投与を配慮すれば、充分有用であると考えられる。

文 献

- 1) 大石正夫, 西塚憲次, 小川 武, 本山まり子: 新しい抗緑膿菌性抗生剤 Amikacin (BB-K 8) の眼内移行ならびに臨床的検討。臨眼 29: 1147~1151, 1975
- 2) 三島恵一郎, 津田尚幸, 松鶴嘉文, 中村昌子, 高久 功: Amikacin (BB-K 8) の眼科的応用に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 23: 2170~2174, 1975
- 3) 三島恵一郎, 井上隆史, 中塚和夫, 津田尚幸, 津田尚幸, 高久 功: 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: 1007~1011, 1973
- 4) 三国政吉, 大石正夫: 眼科化学療法の実際, 金原出版, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC APPLICATION OF KW-1062

YOSHIFUMI MATSUU, KEIICHIRO MISHIMA, SHINSAKU NAKAMURA
and ISAO TAKAKU

Department of Ophthalmology, Nagasaki University, School of Medicine

- 1) The intramuscular administration of KW-1062 to mature rabbit at a dose of 10 mg/kg resulted in a peak serum concentration of 50.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes after dosing and in a peak aqueous humor concentration of 3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hour after dosing.
- 2) The subconjunctival administration of KW-1062 to mature rabbit at a dose of 15 mg (about 0.4 ml) resulted in a peak serum concentration of 30.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and a peak aqueous humor concentration of 19.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 minutes after dosing. Even at 4 hours after dosing, relatively high aqueous humor concentration of 10.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was observed.
- 3) KW-1062 was injected intramuscularly to adult patients of cataract and glaucoma 1~3 hours before operation at a dose of 40 mg : most of their aqueous humor concentration were trace.
- 4) KW-1062 was administrated to 11 patients consisting of blepharitis, phlegmone palpebrae, dacryocystitis and ulcus corneae serpens. Clinical response was good in 10 out of 11 patients, effectiveness rate being 90.9%.
- 5) No serious side effects were observed except one case, of whom conjunctival bulbi changed degenerative after subconjunctival injection of KW-1062 (10mg, 0.25 ml) for 10 days, but this change was reversible.