

眼科領域における HBK の臨床的・実験的検討

徳田久弥・矢田浩二・清水千尋
杏林大学医学部眼科学教室

新しいアミノ配糖体系抗生剤 (DKB の誘導体) である HBK を、少数ではあるが、4 例の眼感染症に使用し 100% の効果をおさめた。とくに、眼窩蜂巣炎に著効をおさめたことは、本疾患が眼科領域における重症感染症であるだけに特筆に値する。副作用は全例に認めなかった。

なお本剤を健康人および白内障患者に 100 mg 筋注し、6 時間までの房水及び涙液内移行を調べ血清中濃度と比較検討した結果、とくに涙液中濃度の高いことが判明し、その値は *S. aureus* に対する本剤の MIC₉₀ (0.78 µg/ml)¹⁾ をこえており、角膜を含む外眼部感染症に有効なことが推定された。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士ら²⁾によって新たに合成され、明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質で、Fig. 1 に示す化学構造式のように、1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する dibekacin の新規誘導体である。

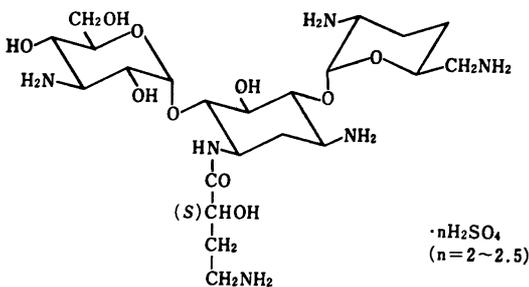
HBK はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌作用を示し、その抗菌作用は殺菌的で、特にブドウ球菌にはすぐれた抗菌力を有する。

今回 HBK を眼科領域感染症の治療に応用し、その臨床効果および涙液、房水中移行について検討したので報告する。

I. 試験方法

当科受診の眼感染症患者 4 例を対象とし、1 日 150 mg を 3~6 日投与 (2 回筋注)、7 日後まで経過観察した。睑板腺炎と麦粒腫では 4 日以内に、他の疾患では 7 日以内に治癒または症状の著しい改善をみたものを著効とし、7 日以後になっても症状の改善をみないものは無

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetrahydroxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

効とした。

一方、房水および涙液内移行については、健康人および白内障手術患者に 100 mg を筋注し、房水については白内障手術 (四面切開法) 時三面切開を終了した時点で 26 ゲージ針による前房穿刺で 0.1~0.2 ml を採取、涙液は結膜囊よりマイクロピペットで可能な限り採取、筋注後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 時間のうちいずれかの時間で血清中濃度とペアで比較を行なった。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とし Agar well 法により実

Fig. 2 Serum and aqueous humor levels of HBK after administration—100 mg/man i. m. (Bioassay)—(Pharmacokinetic parameters)

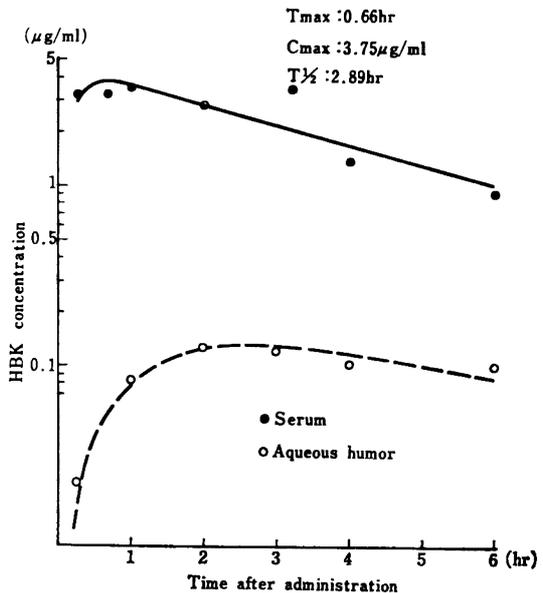


Table 1 Clinical results of HBK

Case No.	Age Sex	Diagnosis	HBK treatment			Organisms	Clinical effect	Side effects
			Dose / day (mg × times)	Duration (days)	Total dose (mg)			
1	76 M	Orbital phlegmone	75 × 2	5	750	(-)	Excellent	(-)
2	23 M	External hordeum	75 × 2	3	450	<i>S. aureus</i>	Good	(-)
3	49 M	Meibomitis	75 × 2	6	900	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
4	54 F	Meibomitis	75 × 2	5	750	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	(-)

Table 2 Serum and aqueous humor levels of HBK after administration (im)

Time after administration (hr)		0.25	0.5	1	2	3	4	6
Serum level (μg/ml)	n	14	15	12	11	7	13	11
	Mean ± S.D.	3.18 ± 1.84	3.30 ± 1.58	3.52 ± 1.31	2.81 ± 0.87	3.56 ± 1.05	1.48 ± 0.92	1.00 ± 0.69
Aqueous humor level (μg/ml)	n	6	7	6	3	6	6	6
	Mean ± S.D.	0.03 ± 0.07	0.08 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.12 ± 0.05	0.11 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.04

Table 3 Serum and tear levels of HBK after administration (im)

Time after administration (hr)		0.25	0.5	1	2	3	4	6
Serum level (μg/ml)	n	14	15	12	11	7	13	11
	Mean ± S.D.	3.18 ± 1.84	3.30 ± 1.58	3.52 ± 1.31	2.81 ± 0.87	3.56 ± 1.05	1.48 ± 0.92	1.00 ± 0.69
Tear level (μg/ml)	n	6	5	5	3	4	4	3
	Mean ± S.D.	0.85 ± 0.18	0.96 ± 0.16	1.07 ± 0.46	0.84 ± 0.22	1.28 ± 0.33	0.83 ± 0.55	0.73 ± 0.12

Table 4 Ratio of tear and aqueous humor to serum of HBK after administration (im)

Time (hr) \ Ratio (%)	0.25	0.5	1	2	3	4	6
	Tear / Serum	26.7	29.1	30.4	29.9	36.0	56.1
Aqueous / Serum	0.8		2.5	4.6	3.5	7.2	10.4

施し、房水と涙液は 3~7 例、血清は 7~15 例を検体数とした。

II. 臨床治療成績

昭和 57 年 5 月から 8 月にかけて受診した麦粒腫 1 例、瞼板腺炎 2 例、眼窩蜂巣炎 1 例についての成績は Table 1 に示す通りで全例が著効 (50%) ないし有効で、無効例は 1 例もなかった。とくに重症眼感染症である眼窩蜂巣炎が 5 日間の投与で治癒したことは本剤の有効性が高いものとして評価できる。本症例は 76 歳の高

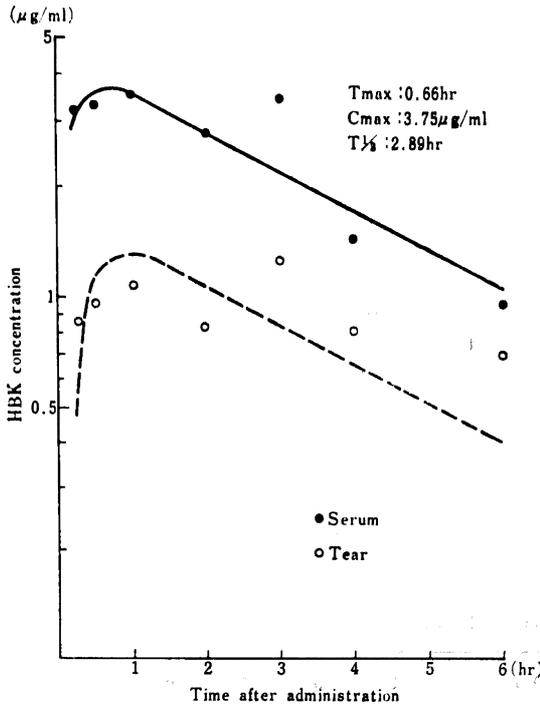
齢で副鼻腔炎より続発したもので、菌検索では陰性であったが、発熱・眼球運動障害・眼球突出を主症状とし、眼球腫張・疼痛が著しく球結膜の充血も著明であったが 3 日後に全治し、その結果は劇的であった。副作用は全例に認めていない。

麦粒腫・瞼板腺炎の 3 例で認められた検出菌 (*S. aureus* 1, *S. epidermidis* 2) は 2~7 日で消失した。

III. ヒト房水・涙液内移行成績

HBK 100 mg 1 回筋注後の各時点における房水中・

Fig. 3 Serum and tear levels of HBK after administration—100 mg/man i. m. (Bioassay)—(Pharmacokinetics parameter)



血清中濃度は Table 2 に示す通りで、2 時間後にピークの $0.13 \mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間後にも $0.1 \mu\text{g/ml}$ の値を保っていた。一方、血清中濃度は 3 時間後まで 3.0 程度の値を示し、simulation curve でのピークは 40 分後の $3.75 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

房水内移行にくらべると涙液中移行は非常に良く (Table 3)、1/2~3 時間で $1.0 \mu\text{g/ml}$ 前後の高値を保ち、6 時間後でも 0.73 の高い移行を示していた。simulation curve でみるとこれらの値は血清中濃度とほぼ平行していた (Fig. 3)。この涙液中濃度は、*S. aureus* に対する HBK の MIC_{50} をこえており、眼感染症に対する本剤の有効性を予測せしめた。

なお房水および涙液中濃度の血清中濃度に対する比率は Table 4 に示す通りで、明らかな負の相関が証明された。

IV. 考 察

アミノ配糖体は血中濃度の高いものが多いが、HBK も血中移行に勝れている。これは眼窩蜂巣炎や全眼球炎のような重症眼感染症に有効であることを予測させるが、今回の臨床治験でもそれが立証されている。また本剤は涙液内移行に勝っており、しかも持続時間が 6 時間以上と長いので、角膜潰瘍のような外眼部感染症にも有利であることが推定される。以上の点から考え、本剤が重症な眼感染症に用いられるべき第一選択の抗菌剤であることは間違いないと思われる。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム II, HBK 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会, 1983
- 2) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-[(s)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotic 26: 412~415, 1973

THE CLINICAL EXPERIMENT OF HBK IN EXTERNAL EYE DISEASES AND THE PENETRATION INTO THE AQUEOUS AND TEAR OF HUMAN EYES

HISAYA TORUDA, KOJI YATA and CHIHIRO SHIMIZU

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

Four cases of external eye diseases (meibomitis and orbital phlegmone) were cured all after 3~6 days (100%).

The penetration of HBK into the aqueous of 26 human cases and tear in 23 cases were examined simultaneously with serum at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 and 6 hour after the i. m. injection of 100 mg.

The peak of aqueous level was $0.13 \mu\text{g/ml}$ (2 hour after) and detectable after 6 hour.

The peak of tear level was over $1.0 \mu\text{g/ml}$ (1/2~3 hour after) and half time in serum was 2.89 hour. This level was considered effective to the external eye infections by *S. aureus* and others.