

眼感染症に対する HBK の基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫・大桃明子
新潟大学眼科

新しいアミノ配糖体系抗生剤、HBK の眼科臨床応用のために、基礎的・臨床的検討を行なった。本剤の抗菌力は、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。臨床分離の *P. aeruginosa* 20 株は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 12 株、60% があって分布の山をなした。*S. aureus* 20 株は $\leq 0.19\sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$ に分布して、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に 12 株、60% で分布の山がみられた。白色成熟家兎に 20 mg/kg 1 回筋注して、前房水内に注射 1 時間後に 7.87 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られ、以後は漸減して 6 時間後は 1.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。房血比は peak 時で 30.27% であった。1 時間後に測定した眼組織内濃度は、外眼部組織で 0.55~11.69 $\mu\text{g/g}$ 、眼内部では 0.67~6.6 $\mu\text{g/g}$ or ml で、良好な移行がみとめられた。臨床的に、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*K. oxytoca* などが分離された各種細菌性眼感染症-外麦粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、角膜腫瘍、眼窩感染症-16 症例に、本剤を 1 回 75 mg、1 日 1 ないし 2 回筋注した。著効 7、有効 7、やや有効 2 の結果が得られた。副作用は 1 例にもみとめられなかった。臨床検査値で、1 例に GOT、GPT の軽度上昇がみとめられたが本剤との関係は明らかではなかった。

HBK は、本邦微生物化学研究所で合成され、明治製菓(株)が開発された新しいアミノグリコシド系抗生剤で、Dibekacin (DKB) の新規誘導体である^{1),2)}。

グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、とくにブドウ球菌にはすぐれた抗菌力を示す。

本剤は、アミノグリコシド系抗生剤不活化酵素によっても不活化されず、Gentamicin (GM)、Tobramycin (TOB)、DKB、Amikacin (AMK) などの耐性菌の一部につよい抗菌力をあらわす。

筋注により高い血中濃度を得られ、各組織への移行は良好で腎への移行率は高い。

腎毒性は DKB とほぼ同等かやや弱く、聴器毒性は AMK に比べて弱い。

以上の特徴を有する HBK の眼科臨床応用のために、2~3 の基礎的実験を行ない、臨床試験を行なったもので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 試験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、治療標準法により測定した。接種菌量は、Tryptosoy broth に一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株の感受性

眼感染症由来の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 20 株、および *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 20 株の HBK に対する感受性を、前記同様により検査した。同時に GM についても測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重 2.0~3.0 kg)を用いて、本剤の眼内移行につき検討した。

本剤 20 mg/kg を 1 回筋注した後、経時的に前房水を採取して前房水内移行濃度を測定した。同時に採血して血中濃度の推移も検査した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して、眼組織内濃度を測定した。

濃度測定には、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、*B. subtilis* 用培地 (pH 7.8~8.0) を用い薄層カップ法により、Standard curve および検体の希釈には、1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.8~8.0) を用いた。

4. 臨床試験

症例は、昭和 57 年 5 月から 58 年 1 月までの外来または入院の外麦粒腫、急性涙囊炎各 2 例、角膜浸潤 1 例、角膜潰瘍 7 例、角膜腫瘍 2 例および眼窩感染症 2 例の計 16 例である。これらに対して、HBK 1 回 75 mg を 1 日 1 ないし 2 回筋注投与して臨床効果を検討した。なお、角膜潰瘍および角膜腫瘍には、1% Atropine 1 日 1 回および本剤の 0.5% 水溶液を調製して 1 日 6 回または 1 時間毎に 1 回の点眼を併用せしめた。

II. 試験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すごとくである。

Haemophilus aegyptius 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*Moraxella lacunata* $\leq 0.19\sim 0.39$ $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pneumoniae* 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*Corynebacterium diphtheriae*

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organisms	No. strain	10 ⁴ cfu/ml (μg/ml)		
		HBK	DKB	GM
<i>H.aegyptius</i>	4	1.56~3.13	6.25	0.39~6.25
<i>M.lacunata</i>	7	≤0.19~0.39	≤0.19~0.39	≤0.19~0.39
<i>S.pneumoniae</i>	8	1.56~12.5	3.13~12.5	1.56~6.25
<i>C.diphtheriae</i>	4	≤0.19	≤0.19~0.39	0.39
<i>N.gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.78	0.39
<i>S.hemolyticus</i>	2	3.13, 6.25	6.25	3.13
<i>S.viridans</i>	2	25, 50	12.5, 25	0.39, 12.5
<i>S.aureus</i>	4	≤0.19~1.56	≤0.19~1.56	≤0.19~3.13
<i>P.aeruginosa</i>	2	1.56, 3.13	1.56, 3.13	3.13
<i>S.aureus</i> 209p	1	≤0.19	≤0.19	≤0.19

≤0.19 μg/ml, *Neisseria gonorrhoeae* 0.39 μg/ml, *Streptococcus hemolyticus* 3.13, 6.25 μg/ml, *Streptococcus viridans* 25, 50 μg/ml, *S. aureus* ≤0.19~1.56 μg/ml, *P. aeruginosa* 1.56, 3.13 μg/ml であった。 *S. aureus* 209 p は ≤0.19 μg/ml であった。

この成績は、並記の DKB, GM, に類似の抗菌スペクトルをあらわして、グラム陽性菌、陰性菌に広くすぐれた抗菌力を示すものであった。

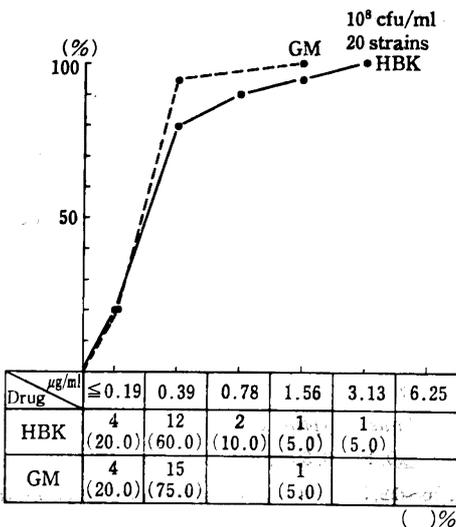
2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus* の感受性: ≤0.19~3.13 μg/ml に分布して、0.39 μg/ml に 12 株、60% が占めて分布の山をなした。同時に検査した GM の感受性に比べて、多少高濃度側に分布する傾向がみられた (Fig. 1)。

2) *P. aeruginosa* の感受性: 1.56~12.5 μg/ml に分布して、3.13 μg/ml に分布の山があり 12 株、60% が占めており、GM に類似の感受性分布を示した (Fig. 2)。

3. 眼内移行

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*



成績はすべて 2 ないし 3 眼の平均値であらわした。

1) 前房水内移行 (Fig. 3)

筋注後、1/2 時間に 4.08 μg/ml の前房水内移行濃度が見とめられ、1 時間が peak で 7.87 μg/ml を示した。以後は漸減して 2 時間値 7.25 μg/ml, 4 時間値 1.7 μg/ml, 6 時間で 1.02 μg/ml の HBK 濃度が測定された。同時に測定した血中濃度は、1/2 時間値で peak 値 58.0 μg/ml に達して、以後比較的すみやかに減少し、6 時間後は 3.75 μg/ml を示した。房血比をみるに、前房水内濃度の peak 時、1 時間で 30.27% であった。

2) 眼組織内濃度

注射 1 時間後の成績を Fig. 4 に示した。外眼部組織では強膜に 11.69 μg/g で最高濃度を示し、以下眼瞼 8.24 μg/g, 球結膜 3.57 μg/g, 角膜 1.36 μg/g, 外眼筋 0.55 μg/g であった。眼球内部では前房水が

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa*

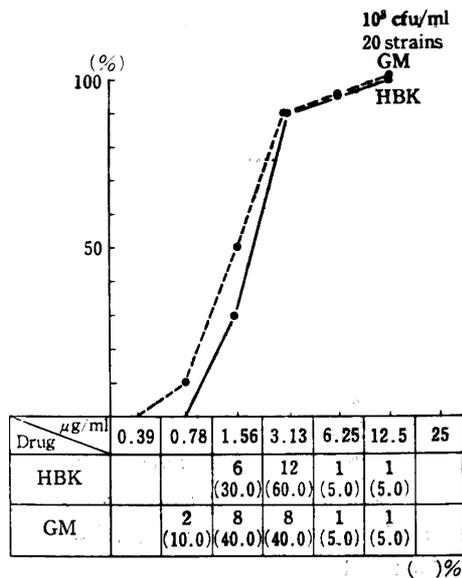
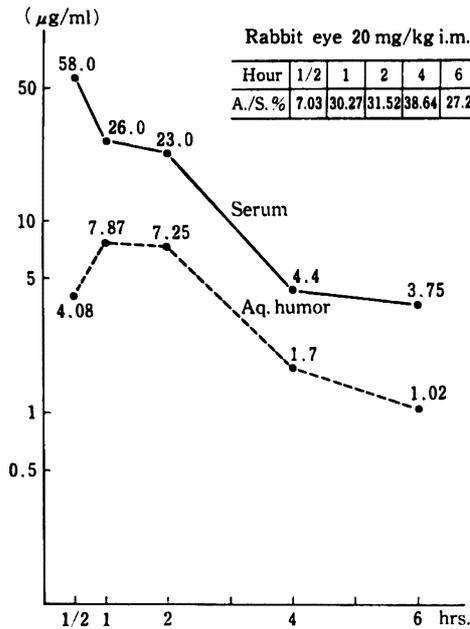
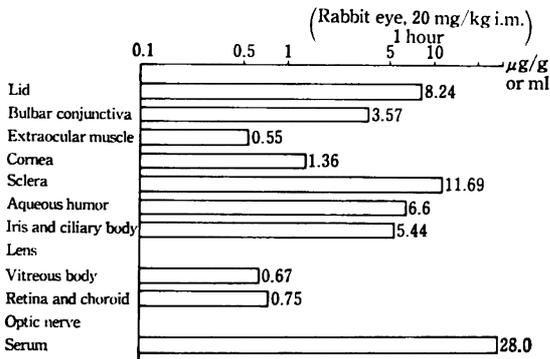


Fig. 3 Aqueous and serum level of HBK



Rabbit eye 20 mg/kg i.m.					
Hour	1/2	1	2	4	6
A./S. %	7.03	30.27	31.52	38.64	27.2

Fig. 4 Ocular tissue concentration of HBK



6.6 µg/ml でもっとも高値で、虹彩毛様体にも 5.44 µg/g と高い移行濃度を示した。網脈絡膜 0.75 µg/g、硝子体 0.67 µg/ml と低濃度で、水晶体、視神経には移行濃度をみとめなかった。血中へは 28.0 µg/ml の移行を示した。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すようである。

症例 1, 2 は外麦粒腫で、*S. aureus*, *S. epidermidis* が検出された。本剤 75 mg 1日1回筋注して、4日までに眼瞼の化膿巣は消褪して有効であった。

急性涙囊炎の2症例は、涙囊部皮膚の発赤、腫脹と疼痛があり、分泌物から *S. epidermidis* が培養された。75 mg 1日1ないし2回、5日間投与で、1例には著しい症状改善がみられて著効を示した。他の1例にはやや有

効の結果であった。

角膜浸潤の1例は *S. epidermidis* が検出されたもので、1日 75 mg, 5日間注射で浸潤巣は消失した。

角膜潰瘍は症例 6~12 の7例であった。潰瘍部から検出された菌種は、*P. aeruginosa* 2株、*S. epidermidis* 2株、*K. oxytoca*, *Flavobacterium* sp. GNR が各1株であった。本剤 75 mg を1日1ないし2回筋注して、眼局所には本剤の0.5%水溶液を1日6回または1時間ごとに1回点眼した。5~7日間に 450~1,050 mg を投与して、6例に著効を示し、有効が1例であった。とくに、*P. aeruginosa* 性の2例がいずれも著効をみとめたことは注目すべきであった。著効を示した症例について説明する。

症例 11 は 28 歳、男性で、ソフトコンタクトレンズ装用眼に発症したものである。右眼痛と充血があり、右眼角膜中央に 3×4 mm 大の潰瘍があり、前房水混濁と前房蓄膿がみとめられた。右視力は 0.07 (n.c) であった。潰瘍部の擦過物から、*P. aeruginosa* が培養された。1% Atropine 点眼と、本剤の0.5%水溶液を1時間ごとに1回点眼して、本剤 75 mg を1日2回筋注した。注射して3日目には眼痛、充血は減少し、潰瘍は約 1/2 に縮小、前房蓄膿は消失した。さらに6日目には軽い充血をのこして、角膜潰瘍は消褪して治癒した。右視力は 1.2 に回復した。著効例である (Fig. 5)。

角膜潰瘍の2例には、75 mg を1日1ないし2回注射して、いずれも有効の結果がえられた。

眼窩感染の2例からはそれぞれ *S. epidermidis*+*P. cepacia*, *S. epidermidis*+*Fungi* が検出された。眼窩部から膿性分泌物がみられたもので、本剤 75 mg を1日1回注射した。5日間の注射で1例には膿性分泌物は消失して有効であったが、他の1例にはやや有効の成績であった。

副作用としてはとくにみとむべきものはなく、投与前後における血液 (RBC, Ht., Hb., WBC, Platelet, Hemogram), 腎 (BUN, S-Cr) 機能検査で異常値を示したものはなかったが、1例に GOT, GPT の軽度上昇がみられた。

以上、16 症例の効果を一括表示すると、Table 3 のようになる。著効 7. 有効 7. やや有効 2, 無効 0 で、著効、有効以上が 14 例で、有効率 87.5% であった。

III. 考 按

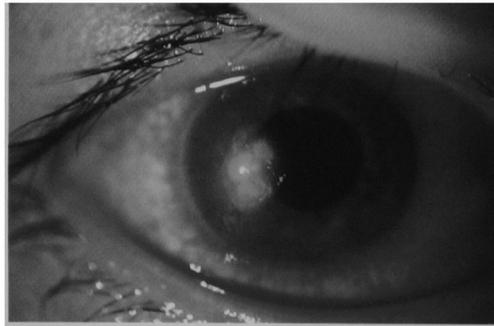
HBK の眼感染症に臨床応用するために行なった基礎的・臨床的検討成績を、他のアミノグリコシド系薬剤と比較してみたい。

抗菌スペクトルは DKB³⁾, GM⁴⁾ に類似しており、*P. aeruginosa* には DKB と同等の抗菌力を示した。臨床

Table 2 Clinical results of HBK

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (mg)	Effect	Side effect
1	49	♂	External hordeolum	O D	<i>S. aureus</i> → ND	75 × 1	4	300	Good	—
2	59	♀	External hordeolum	O S	<i>S. epidermidis</i> → ND	75 × 1	4	300	Good	—
3	43	♂	Acute dacryocystitis	O D	<i>S. epidermidis</i> → ND	75 × 2	5	750	Excellent	—
4	46	♀	Acute dacryocystitis	O S	<i>S. epidermidis</i> → GPR	75 × 1	5	375	Fair	—
5	45	♀	Corneal infiltration	O D	<i>S. epidermidis</i> → (-)	75 × 1	5	375	Good	—
6	57	♂	Corneal ulcer	O S	<i>K. oxytoca</i> → (-)	75 × 2	5	750	Excellent	—
7	69	♂	Corneal ulcer	O S	<i>Flavobacterium</i> sp. → (-)	75 × 1	6	450	Excellent	—
8	53	♂	Corneal ulcer	O D	<i>S. epidermidis</i> → (-)	75 × 1	6	450	Good	—
9	33	♂	Corneal ulcer	O D	GNR → (-)	75 × 1	7	525	Excellent	—
10	62	♂	Corneal ulcer	O D	<i>S. epidermidis</i> → (-)	75 × 2	5	750	Excellent	—
11	28	♂	Corneal ulcer	O D	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	75 × 2	7	1050	Excellent	—
12	'19	♂	Corneal ulcer	O D	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	75 × 2	7	1050	Excellent	—
13	59	♂	Corneal abscess	O D	(-)	75 × 1	5	375	Good	—
14	56	♀	Corneal abscess	O D	Anaerobic GPR → ND	75 × 2	6	900	Good	—
15	70	♂	Orbital infection	O D	<i>S. epidermidis</i> → <i>P. cepacia</i> → (-)	75 × 1	5	375	Good	—
16	80	♀	Orbital infection	O S	<i>S. epidermidis</i> → <i>S. marcescens</i> → <i>Aspergillus</i> sp. → <i>Aspergillus</i> sp.	75 × 1	5	375	Fair	—

ND : Not done

Fig. 5 Case 11. *Pseudomonas* corneal ulcer, Right eye.

Before HBK treatment



After HBK treatment

Table 3 Clinical effects of HBK

Diagnosis	No.	Effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
External hordeolum	2		2		
Acute dacryocystitis	2	1		1	
Corneal infiltration	1		1		
Corneal ulcer	7	6	1		
Corneal abscess	2		2		
Orbital infection	2		1	1	
Total	16	7	7	2	0

分離の *P. aeruginosa* では GM と同様の感受性分布で、*S. aureus* には GM よりやや低感受性に分布していた。これらの成績は、第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウム HBK⁵⁾ で報告された、全国集計の傾向に類似するものであった。

本剤の眼内移行の成績はまだみられない。

私共が検討したところでは、HBK 20 mg/kg を 1 回筋注して、前房水内には 1 時間後に 7.87 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、このときの房血比は 30.27% であった。先に私共が検討したアミノグリコシド系薬剤の前房水内濃度⁶⁾と比較するに、HBK は peak 濃度および房血比とももっとも高値を示すものであった。すなわち、本剤の眼内移行のすぐれていることが知られた。

眼組織内への移行も良好で、とくに角膜に比較的高い HBK 濃度が移行したことは、臨床上前種の疾患に対して有利に作用するものと考えられた。

臨床的には、1 回 75 mg を 1 日 1 ないし 2 回筋注して、*S. aureus*、*S. epidermidis* のグラム陽性球菌、*P. aeruginosa*、*Klebsiella* のグラム陰性桿菌による各種眼感染症に有効に作用していた。とくに *P. aeruginosa* 性角膜潰瘍の 2 症例に、ともに著効がみとめられたことは、本剤の有用性の特長の一つを示すものであった。

副作用として、今回 16 症例でとくにみとむべきもの

はなく、GOT・GPT 軽度上昇の 1 例のほかには血液所見、肝腎機能検査に異常を示したものもみられなかった。

HBK は以上の臨床検討からして、眼感染症、とくに緑膿菌性眼感染症には有力なアミノグリコシド系抗生剤の一つとなるものと考えられた。

文 献

- 1) KONDO, S. et al: Syntheses of 1-N-((s)-4-amino-2-hydroxybutyryl)kanamycin B and-3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotics 26: 412~415, 1973
- 2) KONDO, S. et al: Syntheses of (s)-4-amino-2-hydroxybutyryl derivatives of 3', 4'-dideoxykanamycin B and their antibacterial activities. J. Antibiotics 26: 705~707, 1973
- 3) 大石正夫, 他: 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。Chemotherapy 22: 1012~1018, 1974
- 4) 三国政吉, 他: Gentamicin の基礎と臨床, 眼科領域における応用。Chemotherapy 15: 437~445, 1967
- 5) 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム(2)。HBK, 佐賀, Chemotherapy 32: 256~260, 1984
- 6) 上田 泰編: アミノ配糖体薬, 眼組織移行。南江堂

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON HBK FOR OPHTHALMIC INFECTIONS

MASAO OISHI, SHIGEO NAGAI and AKIKO OOMOMO

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

For clinical application of HBK, a new aminoglycoside, in the field of ophthalmology, fundamental and clinical studies were performed. HBK showed broad spectrum of antibacterial activity against both Gram positive and Gram negative organisms.

HBK showed the following MIC distribution against clinical isolates; from 1.56 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for 20 strains of *P. aeruginosa* with the peak of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in 12 strains (60%), from ≤ 0.19 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for 20 strains of *S. aureus* with the peak of 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in 12 strains (60%).

Ocular penetration was examined by a single intramuscular injection of 20 mg/kg of HBK in white matured rabbits.

The aqueous humor level reached the peak of 7.87 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after injection and declined to 1.02 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

The ratio of the aqueous humor level to the serum level at one hour was 30.27%. The ocular tissue levels showed from 0.55 to 11.69 $\mu\text{g/g}$ in extraocular tissues and from 0.67 to 6.6 $\mu\text{g/g}$ or ml in intraocular tissues at one hour after injection, showing good penetration.

Clinically, HBK was used in the treatment of 16 cases with various bacterial ocular infections caused by *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. oxytoca* and other organisms—external hordeolum, acute dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer, corneal abscess and orbital infection. The therapy was performed once or twice a day by intramuscular injection of 75 mg of HBK.

The clinical results obtained were excellent in 7 cases, good in 7 cases and fair in 2 cases.

No side effects and no abnormal findings in hematological and renal tests were observed, but S-GOT and S-GPT were slightly elevated in one case.