

点滴静注による Tobramycin 前房中濃度の検討 (図1, 表2)

林 倫子・伊東 滋雄・宮代 汎子 (神戸通信病院眼科)

Tobramycin Concentration in Human Aqueous Humor After Intravenous Administration

Michiko Hayashi, Shigeo Ito and Hiroko Miyashiro

Kobe Teishin Hospital

要 約

Tobramycin (以下 TOB と略す) を結膜下注射した場合, 眼内への移行は極めて良好であるが, 結膜下注射が患者に与える苦痛は大きい。もしも静注により, 有効な房水中濃度が得られれば, 感染の治療は容易になる。そこで, 白内障手術予定患者に, あらかじめ60mg TOB を点滴静注し, 術中, 3面切開終了時点で, 一次房水0.1~0.2ml を採取し, 同時に肘静脈より採血を行ない, 房水中および血中 TOB 濃度を測定した。その結果, 房水中への TOB の移行は $0.45\mu\text{g/ml}$ で筋注の場合と同様不良であることがわかった。ただし, 対象症例を80歳以上と80歳未満に分けて検討すると, 80歳以上では $0.95\mu\text{g/ml}$, 80歳未満では $0.26\mu\text{g/ml}$ と有意差が認められた。高齢者においては, 手術や感染で, blood ocular barrier が破壊されると, 点滴静注法でも, 治療効果を期待できると推定される。(日眼 91:1068-1072, 1987)

キーワード: Tobramycin, 前房水中濃度, 点滴静注, 人眼

Abstract

The penetration of tobramycin (TOB) into the human aqueous humor was measured after intravenous drip injection of 60mg TOB. The mean aqueous concentration of TOB was $0.45\mu\text{g/ml}$. It was not a therapeutically effective level. However, the aqueous level of over 80 year-old patients was $0.95\mu\text{g/ml}$, which was clearly higher than that of the under 80-year-old group, $0.26\mu\text{g/ml}$. If we consider the destruction of the blood-ocular barrier on infection, these data suggests that TOB injected intravenously may be of value in the treatment of ocular infection among aged patients. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91:1068-1072, 1987)

Key words: Tobramycin, aqueous concentration, intravenous drip infusion, human eye

I 緒 言

抗生剤の眼内移行は一般に不良であり, 眼内感染症の治療にあたり, 有効量が移行していないのではないかと不安から, 過剰投与をしてみたり, 副作用を恐れるあまり, いたずらに感染を遷延させてしまったりしがちである。

最近の眼内感染の主要起炎菌をみると, S. aureus を

代表とするグラム陽性菌群の他に, グラム陰性菌も高頻度に検出されている。特に, P. aeruginosa に対し, アミノ配糖体は, セフェム系第3世代に勝る抗菌力が認められており, アミノ配糖体がどの位眼内に移行できるのかを知ることは, 感染の治療に際し, 薬剤の選択, 使用量を定める上で重要な意味を持つと考えられる。

アミノ配糖体の Tobramycin (以下 TOB と略す) を

別刷請求先: 651 神戸市中央区上筒井通 6-4-23 神戸通信病院眼科 林 倫子

Reprint requests to: Michiko Hayashi, M.D. Kobe Teishin Hospital

6-4-23 Kamitsutsui-dori, Chūō-ku Kobe, 651, Japan

(昭和62年6月1日受付) (Accepted June 1, 1987)

結膜下注射した場合、その前房水中への移行は極めて良好であることが知られているが^{1)~5)}、結膜下注射が患者に与える不安、不快感は強く、注射時の局所の疼痛も大である。また、筋注した場合の眼内移行は極めて不良で^{1)~4)6)}、その前房濃度は各種起炎菌のMIC (minimal inhibitory concentration) 80%値よりはるかに低いものであることも報告されている。もしも、点滴静注により有効な TOB 濃度が得られれば、眼内感染の予防、治療が容易になることは言うまでもない。実際、点滴静注による TOB の前房水中濃度を測定した報告は、人眼に関してはこれ迄一つみられるのみである²⁾。この報告では、点滴静注により、筋注の場合より高い前房水濃度が得られたとしている。しかし、実験対象数が少数である点や、血中 TOB 濃度の関連から、この結果には疑問が残る。

そこで、今回私達は、60mg の TOB を30分間で点滴静注した後、種々の時間で前房水を採取し、房水中の TOB 濃度を測定した。

II 実験材料および方法

白内障手術予定の患者から、ブドウ膜炎、緑内障など、他の眼疾患のない症例27例33眼を対象に選んだ。年齢は53歳~88歳にわたっていた。対象症例中9例12眼は糖尿病であったが、全症例が糖尿病性網膜症を伴わないか、軽度単純網膜症であった。

TOB 60mg は、生食100ml にて溶解し、30分間かけて点滴静注した。

白内障手術は、2%キシロカイン(エピレナミン入)による瞬目麻酔および球後麻酔の下で行なった。手術は全例、4面切開法を用い、3面切開終了時点で、27G 針、ツベルクリン注射筒を用いて、一次房水0.1~0.2ml を採取し、同時に肘静脈より採血を行なった。点滴終了時より房水採取までの時間は27~313分であった。血液は血清分離の上、房水サンプルと共に-20℃にて凍結保存した。

前房水中の TOB 濃度測定は、*B. rubtilis* ATCC 6633を検定菌とする Bioassay 法 (Agar Well 法) により、培地には Antibiotic medium 5 (Difco) を用い、検体の稀釈は0.1M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) により検査した。また、血中 TOB 濃度測定には EMIT 法⁷⁾ (酵素免疫学的測定法) を用いた。

III 結 果

各症例の年齢、体重、点滴終了時よりサンプル採取

表1 全症例の年齢、体重、点滴終了時からサンプル採取までの時間、血清および前房水中の TOB 濃度、DM の有無の一覧表。

No.	Age	Body weight (kg)	Time after injection (min)	Serum TOB ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous TOB ($\mu\text{g/ml}$)	
1	88	70	62	4.16	0.24	
2	77	66	63	4.84	0.08	
3	69	57	63	4.03	0.08	
4	71	82	48	1.81	0.08	
5	73	65	140	1.74	0.23	DM
6	71	52	146	2.13	0.08	DM
7	79	44	57	3.32	0.08	
8	70	54	83	2.85	0.13	
9	71	82	80	2.16	0.15	
10	72	45	107	2.48	0.08	DM
11	59	50	55	1.77	0.08	DM
12	70	54	60	3.57	0.90	
13	72	45	102	1.78	0.13	DM
14	65	50	106	3.13	0.22	
15	59	50	180	3.50	0.10	DM
16	69	61	57	2.81	0.09	DM
17	80	40	66	3.53	0.42	
18	69	61	40	2.80	0.26	DM
19	84	45	68	3.22	2.99	
20	83	50	215	2.54	1.00	
21	75	39	226	1.69	1.45	
22	77	41	313	2.44	0.60	
23	58	49	40	2.91	0.51	
24	53	57	30	3.58	0.10	
25	83	50	40	3.58	0.66	
26	59	55	79	2.80	0.11	
27	85	62	123	2.87	1.29	DM
28	84	40	86	2.74	0.84	DM
29	85	62	27	4.59	0.18	DM
30	77	50	43	3.31	0.10	DM
31	88	59	131	2.27	0.95	
32	78	47	131	3.73	0.37	
33	72	41	199	2.30	0.20	

までの時間、血中 TOB 濃度、房水中 TOB 濃度、糖尿の有無について表1に示した。これらのデータを基に、以下の各項目の検討を加えた。

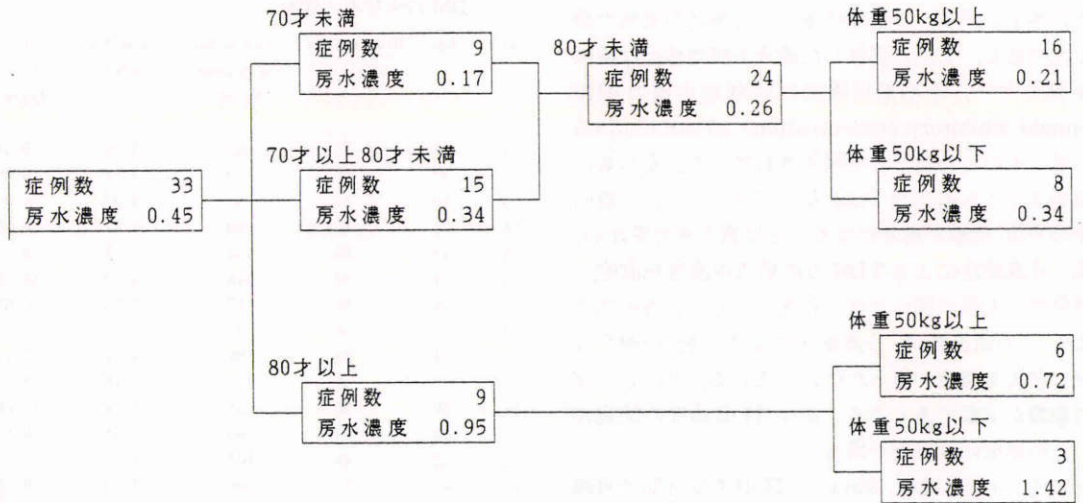
血清 TOB 濃度と前房水中 TOB 濃度

我々のデータからは、この両者間に相関は認められなかった。

年齢と前房水中 TOB 濃度

症例を70歳未満、70歳以上~80歳未満、80歳以上の3群に分け、前房水中 TOB 濃度をみると、表2に示される如く、70歳未満では、 $0.17\mu\text{g/ml}$ 、70歳以上80歳未満では $0.34\mu\text{g/ml}$ 、80歳以上では $0.95\mu\text{g/ml}$ と、年齢が高くなるにつれ、前房水中 TOB は高濃度に検出される傾向がみられるが、有意確率0.05以下で、統計的

表2 前房水中 TOB 濃度と年齢, 体重による差を示したもの. 上段は対象眼数を, 下段は房水中 TOB 濃度を $\mu\text{g/ml}$ で示している.



に意味を持つのは, 80歳未満0.26 $\mu\text{g/ml}$, 80歳以上0.95 $\mu\text{g/ml}$ の2群間に関してのみであった.

体重と前房水中 TOB 濃度

年齢80歳未満, 80歳以上の各群を, さらに体重50kg未満, 50kg以上に分けてみると, 表2に示した様に, 各々0.34 $\mu\text{g/ml}$, 0.21 $\mu\text{g/ml}$, 1.42 $\mu\text{g/ml}$, 0.72 $\mu\text{g/ml}$ となり, いずれのグループでも体重の少ない者の方が前房水中 TOB 濃度は高くなっていった.

前房水濃度と採取時間

私達のデーターからはこの両者間に明らかな関係を認めなかった.

糖尿病の有無と前房水濃度

症例中, 軽度の糖尿病を有するものは12眼であったが, 糖尿病の有無による房水濃度差は認められなかった. また, 年齢層別に, 糖尿病の有無による房水濃度を比較するには, 対象例数が不足であった.

IV 考 按

眼には, 血液網膜柵, 血液房水柵と呼ばれるバリアーがあるために, 眼内感染が生じた場合, 有効量の抗生剤を感染巣に到達させるのは容易なことではない.

一般に薬剤の血中濃度が高ければ, 病巣への移行量も良いと考えられるが, バリアーの存在する眼では, 必ずしもそうとは言えない. これを確認するためには, 血中, 房水中各々の最高濃度を比較せねばならない. 血中 TOB 濃度は, 点滴終了時が最高で, 以後, 時間の経過と共に低くなり, 当然房水濃度の推移とはズレが

ある筈である. 今回のデーターでは, 血清 TOB 濃度と, 前房中 TOB 濃度に相関は認められなかったが, これは, サンプル採取時間が点滴終了後27~313分と幅広く, 最高濃度を無視しているのが当然のことである. 抗生剤の眼内移行をみたこれ迄の報告の中には, 同様のデーターから移行率を云々しているものも多く, 納得しがたい.

房水中 TOB 濃度と採取時間の関係であるが, 我々のデーターでは一定の傾向をとらせることができない. これは, 症例数の不足が大きな原因と考えられる. そのため, 年齢や腎機能(排泄機能)の個人差による血中 TOB 濃度の差, 糖尿病の有無など各種の条件が, 症例により異なっていることを無視せざるを得ないからである.

さて, サンプル採取時間が, いずれの年齢層でも平均にちらばっていることから, 今回採取時間を無視し, TOB の房水中濃度を年齢別に比較検討してみた. 全症例の平均は0.45 $\mu\text{g/ml}$ であった. これを70歳未満, 70歳以上80歳未満, 80歳以上の3群に分けて比較すると高齢のグループ程房水中濃度は高くなっており, 特に80歳未満と80歳以上では明らかな有意差が認められた. Blood ocular barrier の加齢変化が何歳位で著明になるか, これ迄わずかな推定がなされているにすぎない⁸⁾⁹⁾. 今回のデーターにみられる TOB の房水中濃度の年齢変化は, barrier の加齢による破壊を示すものではないかと考えられる. つまり, barrier は60代よりも70代, 70代よりも80代の方が破壊がすすみ, 特に80

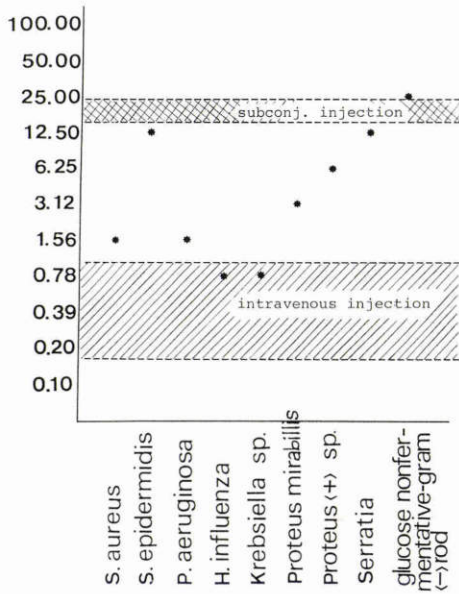


図1 各種起炎菌株に対する TOB の MIC 80 値 (*) と、結膜下注射した際の房水中 TOB 濃度 (■) および、点滴静注した際の房水中 TOB 濃度 (▨)。結膜下注射の場合、殆んどの起炎菌に対し MIC 80 値以上の濃度が得られるが、点滴静注の場合は房水中濃度は低く、殺菌効果は不十分である。

(TOB 80 値: 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, HBK: 新薬シンポジウム, 1983)

歳を過ぎると加速度的に進行すると推定される。

今回得られた房水中 TOB 濃度を眼感染症の主な起炎菌に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) と比較してみると¹⁰⁾¹¹⁾, わずかに H. influenza, Krebssiella sp. に対してのみ MIC 80% 値をカバーし得るが, 他の菌に対しては満足できる結果ではなかった (図1)。ただし, 80歳以上の群の平均房水中 TOB 濃度は 1.42 $\mu\text{g/ml}$ で, P. aeruginosa に対する MIC 80% 値 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に近い。以前, 我々は, Proteus mirabilis による術後眼内炎の84歳の症例に, TOB 点滴静注を行ない治療に成功した¹²⁾。この症例では点滴終了後4.5時間値であったにもかかわらず, 房水中の TOB 濃度は 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。各種抗生剤を静注した場合の房水濃度のピークは 1~2 時間にみられるとの報告^{13)~16)}から, この症例の最高房水濃度は 1.2 $\mu\text{g/ml}$ よりかなり高かったと推定される。一方, ウサギを用いて実験的に角膜潰瘍を作った上, Gentamicin を筋注すると, 健常なものに比べ, 約5倍の房水中濃度が得られたとの報告がある¹³⁾。つまり, 感染, あるいは手術という形で,

blood ocular barrier が破壊された場合, 抗生剤の房水中への移行は良くなり, もしも人間においても, ウサギ同様5倍も移行率が上昇すれば, 高齢者に TOB を静注した場合, その房水中濃度は P. aeruginosa や Proteus sp. の MIC 80% 値をカバーできることになる。

TOB を結膜下注射した場合の房水中濃度は barrier 破壊のない眼でも 15.7~22.1 $\mu\text{g/ml}$ ^{1)~5)} と非常に高く, 手術直後に行なう TOB の結膜下注射, あるいは感染症に対しての結膜下注射は, 感染の予防や治療に対し最も効果的であることは申すまでもないが, それに引続いて TOB を点滴静注する事は, 残存細菌を減少させる補助手段として, 特に高齢者の場合には意味を持ってくと推察される。

文 献

- 1) Todd BG: Tobramycin levels in aqueous humor after subconjunctival injection in humans. Am J Ophthalmol 93: 107-110, 1982.
- 2) Furgiuele FP, Smith JP, Baron JG: Tobramycin levels in human eyes. Am J Ophthalmol 85: 121-123, 1978.
- 3) Petounis A, Papapanos G, Karageorgiou-Macromihelaki C: Penetration of tobramycin sulphate into the human eye. Br J Ophthalmol 62: 660-662, 1978.
- 4) Uwaydah MM, Faris BM: Penetration of tobramycin sulphate in the aqueous humor of the rabbit. Arch Ophthalmol 94: 1173-1174, 1976.
- 5) Purnell WD, McPherson SD: The effect of tobramycin on rabbit eyes. Am J Ophthalmol 77: 578-582, 1974.
- 6) 大石正夫, 中枝武豊, 滝沢 元, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼科領域における Tobramycin の基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 23: 1432-1438, 1974.
- 7) 西園寺克: 抗菌剤体液中濃度の定量検査法. 臨床検査 30: 593-600, 1986.
- 8) 萱沢文男, 田村 純, 辻 俊明, 松田敏夫, 桑山和加子: Vitreous Fluorophotometry の研究—高齢者. 日眼 87: 380-383, 1978.
- 9) 三宅謙作: Vitreous Fluorophotometry による血液網膜諸病態の研究. 第323回東海眼科学会発表, 1980.
- 10) Chemotherapy 23: (Tobracin 特集号) 845-1555, 1975.
- 11) 第31回西日本化学療法学会, 西日本支部総会, HBK, 新薬シンポジウム, 1983.
- 12) 伊東滋雄, 林 倫子, 宮代汎子: 人工水晶体移植術

- 後の *Proteus mirabilis* による眼内炎の1例. 臨眼 41: 251—254, 1987.
- 13) **Sloan SH, Pettit TH, Litwach KD:** Gentamicin penetration in the aqueous humor of eyes with corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 73: 750—753, 1972.
- 14) **Kanski JJ, Young JH, Vogel R:** Penetration of intravenously administered cefexitin into the aqueous humor of inflamed human eyes. *Am J Ophthalmol* 94: 516—518, 1982.
- 15) **Manthey KT:** Studies on lamoxactam penetration into the aqueous humor of the human eye. *Infection* 11: 210—211, 1983.
- 16) **Axelrod JL, Kochman RS:** Cefoperazone concentrations in human aqueous humor after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 94: 103—105, 1982.
-