

眼領域における Methyl-chlorophenyl-isoxazolyl PC の応用

三国政吉・田中幹人・林日出人

新潟大学眼科教室

(昭和 38 年 7 月 25 日 受付)

5-Methyl-3-o-chlorophenyl-4-isoxazolyl Penicillin (以下, MCI-PC) は無色の結晶で Na 塩は水に易溶であり, 酸に対し安定であるから経口投与も可能である。又本剤はグラム陽性菌に抗菌力があり, Penicillinase に対し安定と云われる。

私共は明治製菓株式会社より本剤の提供をうけ眼領域における応用のため基礎的並びに臨床実験を行なう機会を得たので, 以下にそれらの成績について記載する。

I. 抗 菌 力

眼領域における化膿性疾患の起炎菌として主なるもの 8 菌種 34 株に対する本剤の最小発育阻止濃度を濾紙を用いる寒天平板希釈法により検査した成績は下の通りである。Koch-Weeks 菌 5.0 mcg/cc, Morax-Axenfeld 菌 1.0 mcg/cc, 肺炎球菌 0.25~25 mcg/cc, デフテリー菌 2.5 mcg/cc, 淋菌 0.25 mcg/cc, 連鎖球菌 0.05~25 mcg/cc, ブドウ球菌 0.25~2.5 mcg/cc, 緑膿菌 >100 mcg/cc で, これを他の PC 剤と比較表示したものが第 1 表である。

表に見る如く, 各 PC 剤間では菌種に対する抗菌力に

多少の差はあるが抗菌スペクトルは広領域 PC である Aminobenzyl PC を除いて変りはみられない。

II. ブドウ球菌感受性成績

病巣より分離したコアグラゼ陽性ブ菌 100 株について感受性を検査し, これを PC-G, PE-PC, DMP-PC, MPI-PC のそれと比較したものが第 2 表である。

PC-G, PE-PC では <0.1~ \geq 1,000 u/cc の広い範囲に分布し高度耐性株も多いが, DMP-PC では 1.0~25 mcg/cc と限局し 1.0~5 mcg/cc の範囲に 98% が含まれる成績を示した。MPI-PC では更に高い感受性を示し 0.1~1.0 mcg/cc の範囲にあり, そのうち 91% が 0.25~0.5 mcg/cc に分布を示している。

MCI-PC の感受性は 0.1~1.0 mcg/cc で MPI-PC と同様で 0.25~0.5 mcg/cc のものが 98% を占めている。

SMITH らは Penicillinase 産生株 9 株について調べ PC-G 3.7~250 mcg/ml, DMP-PC 1.8~3.7 mcg/ml, MPI-PC 0.2~0.9 mcg/ml で, MCI-PC は 0.2~0.9 mcg/ml であつたと記載している。ROLINSON らも PC-G 感受性株では MPI-PC 及び MCI-PC は共に PC-G

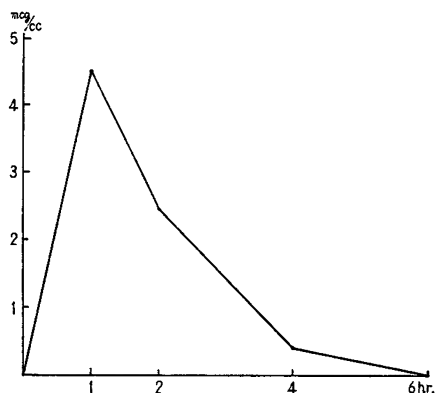
第 1 表 最小発育阻止濃度

菌種	株数	薬剤	PC-G (u/cc)	PE-PC (u/cc)	PP-PC (u/cc)	AB-PC (mcg/cc)	DMP-PC (mcg/cc)	MPI-PC (mcg/cc)	MCI-PC (mcg/cc)
Koch-Weeks 菌	4		3~5	2.5	5	2.5	25	1.0	5.0
Morax-Axenfeld 菌	7		2.5~5	0.31	0.1~0.5	0.001~0.025	0.1~0.2	0.25	1.0
肺炎球菌	8		0.02~0.63	0.08~10	0.1~10	0.025~1.0	0.2~25	0.05~25	0.25~25
デフテリー菌	4		0.16~0.31	0.31~0.63	0.5	0.1~0.25	3.125	1.0	2.5
淋菌	1		0.02	0.08	0.025	0.1	0.8	0.25	0.25
連鎖球菌	4		0.005	0.02~10	0.05~5	0.05~1.0	0.2~25	0.01~25	0.05~25
ブドウ球菌	4		0.02~>100	0.02~>100	0.1~25	0.01~100	0.1~1.6	0.25~0.5	0.25~2.5
緑膿菌	2		>1000	>1000	>100	>100	>100	>100	>100

第 2 表 ブドウ球菌感受性分布

PC 剤	薬剤濃度	\geq 1000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1.0	0.5	0.25	\leq 0.1
PC-G		8	8	14	6	7	16	13	5	9	4	1	1	8
PE-PC		2	2	1	5	2	7	8	12	23	18	3	6	11
DMP-PC							2		1	74	23			
MPI-PC											7	38	53	2
MCI-PC											1	53	45	1

図 1 平均血中濃度



より感受性が劣るが、PC 耐性株では MPI-PC 0.02~1.25 mcg/ml, MCI-PC 0.01~1.25 mcg/ml の範囲で、すべて感受性を示し MPI-PC よりも感受性が高い成績であつたと述べている。

私共の成績も MPI-PC とほぼ等しい感受性を示し且つ耐性ブ菌にも感受性が高かつた。

III. 血中濃度

健康成人 5 例に早朝空腹時本剤 500 mg の 1 回経口投与をし、1/2, 1, 2, 4 及び 6 時間における血中濃度を測定した。測定には枯草菌 PCI 219 を用いる宮村氏の薄層カップ法を用いた。その成績は第 3 表、第 1 図の如くである。

5 例中 1 例は 1/2 時間後、3 例は 1 時間後、他の 1 例は 2 時間後に最高値を示し、4 時間後では 1 例を除き測定可能、6 時間後では全例測定不能であつた。

平均血中濃度は 1/2 時間 2.57 mcg/cc, 1 時間 4.48 mcg/cc, 2 時間 2.48 mcg/cc, 4 時間 0.48 mcg/cc で

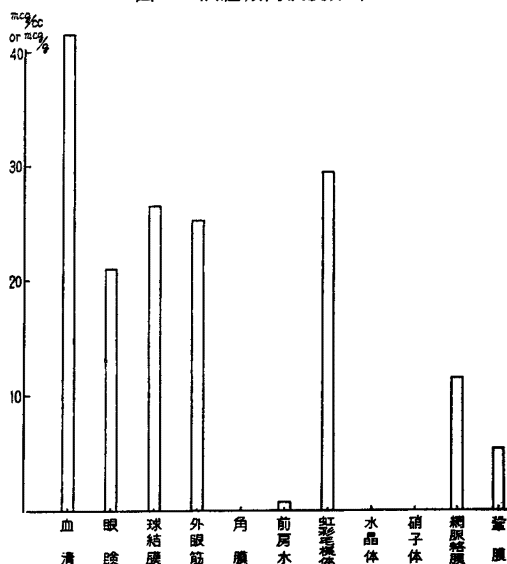
第 3 表 MCI-PC 500 mg 経口投与後の血中濃度

時間	症例				
	1/2	1	2	4	6
1	4.2	1.8	0.57	0.24	<0.2
2	0.44	1.8	1.32	<0.2	<0.2
3	4.2	6.0	1.8	0.24	<0.2
4	<0.2	1.32	2.0	0.24	<0.2
5	2.0	6.0	4.2	1.0	<0.2
平均	2.57	4.48	2.48	0.43	<0.2

第 4 表 MCI-PC 内服後房水、髄液内濃度

症例	氏名	年・性	病名	投与量 (mg)	時間 (時)	房水 (mcg/cc)	髄液 (mcg/cc)
1		34♂	交感神経性眼炎	750	1	0.24	<0.2
2		51♀	急性球後視束炎	750	1	<0.2	<0.2
3		14♂	慢性球後視束炎	750	1	<0.2	<0.2
4		32♂	続発性緑内障	750	1	<0.2	—

図 2 眼組織内濃度分布



ある。MCI-PC の血中濃度についての KNUDSEN, BROWN & ROLINSON の成績によれば 500 mg 単独投与後の 38 例の平均血中濃度は 1/2 時間 7.5 mcg/ml, 1 時間 9.1 mcg/ml, 2 時間 4.9 mcg/ml で 4 時間以後はいずれも < 2.0 mcg/ml であつたと云う。

私共の成績では 1 時間後に peak がみられ 4 時間後も測定可能ではほぼ等しい傾向がみられた。

IV. 前房水及び髄液内濃度

MCI-PC 750 mg 単独経口投与後の前房水並びに髄液内濃度の測定成績は第 4 表の如くである。

前房水内濃度は 4 例について行なつた。葡萄膜炎の 1 例では 0.24 mcg/cc の移行を認めたが他の 3 例ではいずれも証明されなかつた。

髄液内濃度は 3 例について行なつたがいずれも < 0.2 mcg/cc の成績であつた。

従つて前房内移行については従来の PC 剤同様正常眼では移行し難いと考える。

V. 眼組織内移行

健康成熟家兎を用い MCI-PC 100 mg/kg 筋注を行ない血清及び房水内濃度の時間的推移を調べた。実験成績はいずれも 3 眼以上の平均値である。

血中濃度は 1/2 時間で peak に達し 6 時間後も充分な血中濃度が得られた。平均血中濃度は 1/2 時間 120 mcg/cc, 1 時間 48 mcg/cc, 2 時間 12.8 mcg/cc, 4 時間 8.0 mcg/cc, 6 時間 1.8 mcg/cc である。

房水濃度は 1/2 時間 < 0.2~1.4

mcg/cc, 1時間 1.4~2.2 mcg/cc で
2時間以後は証明されてない。

次に 100 mg/kg 筋注1時間後の
眼球摘出を行ない薄層カップ法によ
り眼各部組織濃度の分布を調べた。

血清 43 mcg/cc で最も高く、次
いで虹彩毛様体 29.17 mcg/g, 球結
膜 28.62 mcg/g, 外眼筋 25.49 mcg/
g, 眼瞼 22.37 mcg/g, 網脈絡膜
13.45 mcg/g, 鞏膜 5.85 mcg/g, 前
房水 1.4 mcg/cc で、角膜、水晶
体、硝子体には証明されなかつた。
従つて本剤も従来の PC 剤と同じく
富血管組織への移行は認められるが
角膜、水晶体及び硝子体へは移行し
難い。

VI. 臨床実験

臨床実験症例は麦粒腫 10 例, 眼瞼膿瘍 1 例及び術後
感染予防 2 例の計 13 例である。

麦粒腫 10 例中 6 例にブドウ球菌を検出した。これら
症例に 1 回 250~500 mg を 1 日 3~4 回に内服せしめ
て総量 3~8 g を用いた。3~7 日で吸収又は排膿治療し
ている。眼瞼膿瘍の 1 例は眼瞼が高度に腫脹発赤し疼痛
があつたもので CP の投与を行ない経過をみたが改善し
ないので、MCI-PC の 1 回 500 mg, 1 日 3 回投与に変
えたところ翌日より発赤腫脹は軽度となり 3 日後膿の排
出をみた。腫脹も著しく減退したので 5 日目投薬を中止
したところ 10 日目に再び腫脹, 発赤が起り直ちに本剤
の再投与を行なつたところ, その後 4 日で軽度の硬結を
残して治癒した。尚, 本症例より検出したブドウ球菌を
感受性デスクを用いて検査したところ, Sulf 剤, CP に
耐性, PC に比較的抵抗性, EM 比較的感受性であつた
が MCI-PC の最小発育阻止濃度は 0.25 mcg/cc で好感
受性を示した。術後感染予防に使用した 2 例は共に角膜
穿孔性外傷で虹彩脱出があり細菌感染の危険ある症例で
あつた。小児には 1 日 4 回 1 g, 成人には 1 日 4 回 2 g
の投与を行ない 5 日間の投与でいずれも細菌感染をみず
2 例とも感染予防の目的を達したものである。

尚, 使用 13 例中副作用と思われるものは 1 例も認め
られなかつた。

以上の成績であるからグラム陽性菌による感染症特に
耐性ブドウ球菌によるものには大いに効果の期待できる
薬剤と考える。

む す び

以上の諸実験成績を要約すれば下の如くなる。

1) 最小発育阻止濃度は K-W 菌 5.0 mcg/cc, M-A

第 5 表 臨床実験成績

症例	氏名	年令・性	病名	起炎菌	1回量 (mg)	回数	投与 期間量(g)	投与 総 期間量(g)	副作用
1		61♂	外麦粒腫	ブドウ球菌	500	4	3	6	(-)
2		45♂	内麦粒腫	(-)	500	4	3	6	(-)
3		48♂	内麦粒腫	(-)	500	4	4	8	(-)
4		19♀	外麦粒腫	(-)	500	4	3	6	(-)
5		38♂	外麦粒腫	ブドウ球菌	500	4	4	8	(-)
6		56♂	内麦粒腫	ブドウ球菌	500	4	3	6	(-)
7		26♂	外麦粒腫	(-)	500	4	4	8	(-)
8		26♀	内麦粒腫	ブドウ球菌	250	4	3	3	(-)
9		26♂	外麦粒腫	ブドウ球菌	500	4	4	8	(-)
10		14♂	外麦粒腫	ブドウ球菌	500	3	4	6	(-)
11		16♂	眼瞼膿瘍	ブドウ球菌	500	3	6	9	(-)
12		8♀	穿孔性外傷	(-)	250	4	5	5	(-)
13		19♂	穿孔性外傷	(-)	500	4	5	10	(-)

菌 1.0 mcg/cc, 肺炎球菌 0.25~25 mcg/cc, チフテリー
菌 2.5 mcg/cc, 淋菌 0.25 mcg/cc, 連鎖球菌 0.05~25
mcg/cc, ブドウ球菌 0.25~2.5 mcg/cc, 緑膿菌 >100
mcg/cc であつた。

2) ブドウ球菌に対する感受性分布の範囲は 0.1~
1.0 mcg/cc であり PC 耐性株にも高感受性であつた。

3) MCI-PC 500 mg の経口投与による最高血中濃度
は 1 時間後で漸次減少して 6 時間後は証明不能である。

4) 前房水内濃度は葡萄膜炎 1 例に移行をみたのみで
ある。髄液内には認められなかつた。

5) 家兎に 100 mg/kg の筋注を行ない眼内移行をみ
た。投与後 1 時間の眼各部組織内分布は虹彩毛様体, 結
膜, 外眼筋, 眼瞼, 網脈絡膜, 鞏膜, 前房水の順で角
膜, 水晶体, 硝子体には証明されなかつた。

6) 麦粒腫 10 例, 眼瞼膿瘍 1 例及び術後感染予防 2
例に対し内服使用するに全例有効であつた。

7) 内服 13 例中全例に副作用を認めなかつた。

拙筆に臨み貴重な薬剤の提供をうけた日本抗生物質学
術協議会並びに明治製菓 K.K. のご厚意に感謝します。

文 献

- SMITH, J. T.; J. M. T. HAMILTON-MILLER & KNOX, R.. Nature 195, 1300, 1962
- NAYLER, H. C.; A. A. W. LONG, D. M. BROWN, P. ACARED, G. N. ROLINSON, F. R. BATCHLOR, SHIRLEY STEVENS & R. SUTHERLAND: Nature 195, 1264, 1962.
- KNUDSEN, E. T., D. M. BROWN & G. N. ROLINSON: Lancet 9, 632, 1962
- SIMMONS, N. A., *et al.* Lancet 9, 634, 1962
- LOWBURY, E. J. L. & R. W. S. MILLER: Lancet 9, 640, 1962.
- 田中幹人・日本眼科学会雑誌 67, 57, 1963