

Methyl-chlorophenyl-isoxazolyl penicillin の眼内移行
及び眼化膿症に対する効果

杉浦清治・近藤有文

東京大学附属病院分院眼科

(昭和 38 年 8 月 6 日受付)

合成ペニシリン(PC)製剤中ペニシリナーゼに安定である isoxazolyl 群には従来 methylphenyl-isoxazolyl PC があつたが、1962年に methyl-chlorophenyl-isoxazolyl PC (MCI-PC) が新たに合成せられた。本剤は種々な点で methyl-phenyl-isoxazolyl PC より優れている。今回私たちは MCI-PC の眼内移行及び眼感染症に対する効果について観察した。

体液 PC 濃度測定には黄色ブドウ球菌 209 P 株を検定菌とする重層法を用いた。この方法によると 0.05 mcg/ml まで測定可能であつた。

実 験

A. 房水内濃度

全身投与後房水内濃度の経時的变化をみるためには正常眼を有する家兎を用いた。同一眼について経時的变化をみることは房水においては行なえないので、各時間毎に異なる個体を用いた。以下述べる房水内濃度は4眼の平均値である。

1) 筋肉注射

筋注用製剤を家兎に 125 mg/kg 筋肉注射後の房水内濃度は 30 分値 0.054 mcg/ml を得たが、その後は測定不能であつた。同時に採取した血清では 30 分値が最高値 50 mcg/ml で以後次第に下降する。このように房水内濃度は血清のそれにくらべてかなりの低値を示した(第1表)。次に患者2例について 1g 筋注して房水内濃度を測定した(第2表)。

第1例は前房内異物で、角膜に穿孔創があり角膜後面の創縁に異物が附着し、前房には軽度の炎症々状がみられた。筋肉注射後 80 分の房水内濃度は測定不能であつた。第2例は匍行性角膜潰瘍の症例で、毛様充血がつよく、角膜内半分を占める大きな潰瘍があり潰瘍部以外の角膜も瀰漫性に混濁し、前房は炎症々状つよく前房蓄膿

第1表 MCI-PC の家兎眼房水移行
(125 mg/kg 経口, 筋注) (mcg/ml)

投与 時間	筋 肉 注 射		経 口	
	房 水	血 清	房 水	血 清
1/2	0.054	50	0.067	12
1	<0.05	27.7	0.053	3.85
2	<0.05	7.7	<0.05	<0.05
4	<0.05	5.5	<0.05	<0.05

が認められた。本剤筋肉注射後 30 分の房水内濃度は 0.103 mcg/ml であつた。

2) 経口投与

内服用カプセルの内容を水に懸濁させ、カテーテルで家兎に経口投与した。房水内濃度は 30 分値 0.067 mcg/ml, 1 時間値 0.053 mcg/ml を得たが、2 時間, 4 時間値は測定不能であつた。血清内濃度は 30 分値 12 mcg/ml が最高で以後下向し 1 時間値 3.85 mcg/ml, 2 時間以降は測定不能であつた(第1表)。

B. 臨床治療

麦粒腫, 急性涙囊炎患者に内服, テノン氏囊炎患者に筋肉注射, 急性結膜炎患者に点眼を行ない経過を観察した。第3表のようにいずれにも効果をおさめ、副作用は全くみられなかつた。表中効果計とあるのは使用後3日以内に、+は4~7日に症状の改善があつたことを示している。この中急性結膜炎患者には本剤筋注用より 2.5% の生理食塩水溶液を作製し、使用に供したもので、1日数回点眼させたが点眼による刺激は全くなかつた。

第2表 MCI-PC の人眼房水移行 (1g 筋注)
(mcg/ml)

症例 病名 体液 時間	第 1 例		第 2 例	
	前 房 内 異 物		匍 行 性 角 膜 潰 瘍	
	房 水	血 清	房 水	血 清
30'			0.103	4.6
50'		40		
1°				3.95
1°20'	<0.05			
2°		7.6		5.7
3°		1.4		
4°		<0.05		10.2

第3表 MCI-PC の臨床効果

病 名	年 令	菌	用 法	効果	副作 用
麦 粒 腫	2		内 服	+	-
麦 粒 腫	56		内 服	+	-
急性涙ノウ炎	42	黄ブ菌 (PC耐性)	内 服	+	-
テノン氏ノウ炎	81		筋 注	+	-
急性結膜炎	87	グラム(+) 桿 菌	点 眼	+	-

考 察

PC 耐性ブドウ球菌が年々増加しつつあることは各科で問題になっているが、眼科領域でも眼起炎菌中ブドウ球菌の PC 耐性株は最近80~90%を占めるようになってい。このことはブドウ球菌による眼感染症の治療に従来の PC-G 製剤の効果を期待することはまず望めなくなつたと考えてよい。しかし PC 以外の多くの抗生物質が菌に対して静菌的に作用するのに反して、PC の作用は殺菌的であり、この点 PC の抗菌作用は非常にすぐれているといえよう。この意味から近年合成 PC の進歩がめざましく、その中でペニシリナーゼに安定な製品が登場してきたことは、臨床家にとつて期待が大きいわけである。

今回私たちの実験で家兎に 125 mg/kg という極めて大量の全身投与を行なつたにも拘らず、房水濃度は抗菌濃度に遙かに及ばなかつたのである。全身投与された抗生物質が髄液になかなか移行しないことはよく知られているが、房水についても同じことがいえるのである。著者の 1 人 近藤は以前家兎について PC 投与後の房水と髄液の PC 濃度を比較したことがあつたが、この結果両者はほぼ等しいか、或は髄液濃度の方が低いという成績を得た。MCI-PC については NAYLER 等は家兎に 500 mg/kg を筋肉注射し、1 時間後の血清内濃度は 370 mcg/ml を得たのに、同時間の髄液濃度は <2.3 mcg/ml であつたと述べており、この結果からみても MCI-PC の房水濃度が低いことが推定出来ると思う。

さて全身的に投与された物質が血液から房水に至る迄に血液房水柵が想定されているが、その通過の難易はその物質の色々な性質に左右されるのであるが、その中その物質が脂溶性か、水溶性かが重要な因子になるといわれる。もし脂溶性であると分子量は 2 次的な因子であるのに反し、PC のように水溶性の薬物では分子量の大きさに非常に関係し、分子量が大きいほど血液房水柵の通過性は劣るのである。私達が先に報告した合成 PC の 2 製剤と今回の MCI-PC の 3 者について分子量と房水濃度とを比較すると次のようになる。房水内濃度はいずれも家兎に 125 mg/kg 経口投与した場合の peak の値である。分子量は Aminobenzyl PC, Phenoxypropyl PC, MCI-PC 夫々 349, 416.5, 475.9, 房水内濃度は夫々 0.394 mcg/ml, 0.186 mcg/ml, 0.067 mcg/ml で、この成績をみると明かに前房移行量は分子量の大きさに反比例していることが分る。このように MCI-PC は房水へ移行する量はその分子量の大きさの關係で極めて微量である。ただこれらの実験はすべて正常眼についての成績で、血液房水柵の選択機能が正常であつた場合であつたのに、臨床上使用する時は眼内に炎症があり柵が不安定な状態にあり、正常では通過出来ないような物質も

自由に通過出来るであろうから、PC の房水移行量も当然増加することは想像される。実際症例 1 のように前房の炎症が軽度であつた場合には房水内濃度は測定出来なかつたのであるが、症例 2 のように炎症が高度になると 1g 筋肉注射で房水濃度 0.103 mcg/ml を得ている。ただ問題となるのは MCI-PC の耐性ブドウ球菌に対する最小阻止濃度が 0.25~0.5 mcg/ml であるから、この房水内濃度は抗菌濃度に達しておらず、又安全性からいつて体液中にはこの最小阻止濃度の少くとも数倍の濃度は欲しいところであろうから、眼内感染に本剤の全身投与のみに頼ることに、危惧の念を抱かないわけにはいかないことである。しかし幸い本剤の筋注用製剤より点眼液を作製して使用してみても全く刺激がないので、角膜に穿孔があつたり、又は角膜上皮欠損ないし潰瘍でもあれば点眼により高濃度が眼内に移行することが期待されるので全身投与と並行して眼内感染に効果を発揮出来ると思う。

以上の眼内感染の場合であつたが、外眼部感染の際には本剤の効果は著しかつた。これは勿論眼内感染と異なり血液濃度そのものが抗菌力に大きな影響を及ぼすためであろう。その上 MCI-PC が血清の存在によつてその活性があまり抑制されないが、このことが更に効力をたかめるために好都合である。全身投与と点眼を双方共行なえるのは外眼部疾患に対しても極めて有利であろう。

結 語

MCI-PC の眼内移行及び眼化膿症に対する効果について検討を加えた。本剤の全身投与による房水内移行は余りよくないが、耐性黄ブ菌感染を含む外眼部感染症 5 例には著しい効果をおさめた。

参 考 文 献

- 1) SMITH, J. T., HAMILTON-MILLER, J. M. T. & KNOX, R.: Isoxazolyl penicillins and penicillinase. *Nature* 195 (Sept. 29) · 1300, 1962.
- 2) NAYLER, J. H. C., LONG, A. A. W., BROWN, D. M., ACRED, P., ROLINSON, G. N., BATCHELOR, F. R., SHIRLEY STEVENS & SUTHERLAND, R.: Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to penicillinase (BRL. 1621). *Nature* (Sept. 29) 1264, 1962.
- 3) KNUDSEN, E. T., BROWN, D. M. & ROLINSON, G. N.: A new orally effective penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. *Lancet* Sept. 29 · 632, 1962.
- 4) 徳田久弥, 岡村良一, 右田 寛・眼起炎菌の薬剤耐性について. *日本眼科学会雑誌* 66(6) · 376, 昭 37.
- 5) 杉浦清治, 近藤有文: Aminobenzyl penicillin, phenoxypropyl penicillin の眼内移行および眼化膿症に対する効果. *J. Antibiotics, Ser. B* 15(6): 408, 1962.