

Methyl chlorophenyl isoxazolyl penicillin (MCI-PC) の眼内移行 並びに眼起炎菌に対する影響に就いて

小 室 敏

東北大学眼科

(昭和 38 年 8 月 26 日受付)

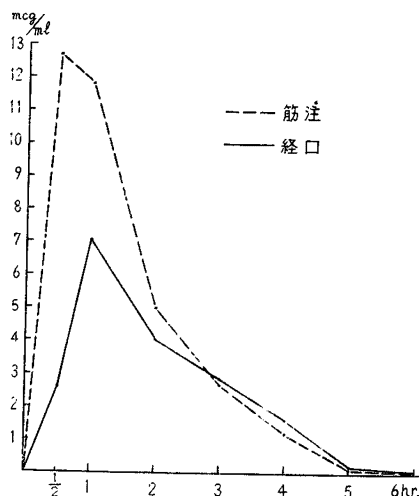
1957 年英国 Beecham 研究所に於いて、PC の母核 6-Aminopenicillanic acid が分離されて以来、新しい合成 PC が陸續として治療界に登場しつつあるが、私は今回新合成 PC の 1 つである Methylchlorophenyl isoxazolyl PC (以下、MCI-PC と略記) の提供を受け、眼内移行並びに眼起炎菌に対する感受性について実験する機会を得、2, 3 の知見を得たので報告する。

MCI-PC は、各種の Gram 陽性菌に対して、強い抗菌力を有し、酸に対して安定で、Penicillinase によっても不活性化されず、耐性葡萄球菌にも有効であると言われている。

I. 実験方法

実験は、全て体重 2 kg 以上の空腹時成熟白色家兔を対象として行なつた。投与法は、経口、筋肉内注射により、経口の場合は、MCI-PC 末をカプセルより取り出し、125 mg/kg を蒸留水約 10 cc に溶解し、ネラトン氏カテーテルにて直接胃内に注入、筋注は、MCI-PC 末 250 mg を滅菌蒸留水約 2 ml に溶解して、臀筋内に注射し、以後経時的に心臓穿刺に依り、3.8% 枸橼酸ナトリウム添加血液約 5 cc を採取し、前房水は、ツベルクリン注射器にて、約 2.5 ml、髄液は、後頭下穿刺に依り約 0.5 ml 採取し、定量は、*Staphylococcus aureus* 209 P 株を検定菌とする pulp disk 法により測定した。

図 1 MCI-PC 125 mg/kg 投与後の血中濃度



眼起炎菌の感受性は、平板培地による倍数稀釈法により測定した。

II. 実験成績

1) 血中濃度

MCI-PC 125 mg/kg 経口投与後の血中濃度は、30 分平均値 2.6 mcg, 1 時間後 7.1 mcg でピークに達し、以後時間の経過と共に緩やかなカーブを描きながら低下し、6 時間後は測定不能である。125 mg/kg 筋注の場合には、30 分~1 時間後に、12.7~11.8 mcg に達し経口投与の際の大略 2 倍に近い値を示した。

3 時間値は、平均 2.7 mcg で、大略経口投与の場合と同じになり、6 時間値はやはり測定不能であつた。以上の結果を第 1 図に示した。

2) 房水、髄液中濃度

第 1 表に示す如く、125 mcg/kg 経口投与後の房水中濃度は、30 分、1 時間後共測定不能、2 時間後、僅かに 0.30 mcg を示した程度で、他の PC 製剤同様房水内移行はよくない。又髄液への移行は、各時間共認められなかつた。

3) 病原性葡萄球菌感受性

最近、化膿性眼疾患より分離した病原性葡萄球菌 38 株の感受性を同時に測定した PC-G, Phenoxypropyl PC (以下、PP-PC と略記) と比較したのが第 2 表、第 2 図であるが、MCI-PC の感受性株は、0.1~0.4 mcg に集中しており、PC-G 感受性菌に対しては、MCI-PC の最小発育阻止濃度は少々高い値が得られた。

又 PC-G, PP-PC に対して MIC 25 mcg 以上の高度

表 1 MCI-PC 125 mg/kg 投与後の血中、房水、髄液内濃度 (mcg/ml)

	血 中		房 水	髄 液
	経 口	筋 注		
30 分	2.6	12.7	<0.19	
1 時間	7.1	11.8	<0.19	<0.19
2 時間	4.1	5.0	0.30	<0.19
3 時間	2.9	2.7	<0.19	
4 時間	1.6	1.2	<0.19	
6 時間	<0.19	<0.19	<0.19	

耐性株 5 株に就いても MCI-PC は、0.4 mcg 以下の MIC を示した。

4) 臨床成績

眼瞼部化膿症 12 例に使用した。その内訳は第 3 表に示す通りで、麦粒腫 11 例、眼瞼膿瘍 1 例である。投与法は内服を主とし、一部注射を併用した。成人 1 回 250 mg, 1 日 4 回, 計 1g 内服, 小児には、1 日 500~750 mg 1 日 2~3 回分服させ経過を観察した。切開を併用した症例については、起炎菌を検索し、PC-G 感受性を検査した。その結果、起炎菌は全て病原性葡萄球菌で、PC-G 耐性の 3 株を認めた。尚症例 5, 8, 9 では起炎菌の検出は出来なかつた。この結果、12 例中 2 例に著効 (卅), 有効 (卅) 9 例, 稍有効 (+) 1 例の成績を得た。尚副作用と思われるものは、全症例に認められなかつた。しかし麦粒腫の様な疾患にあつては、放置しても自然排膿し、治癒する事が多いので、効果判定に関しては正確を期し得なかつた。

III. 考 按

抗生物質の眼内移行を検討する事は、感染眼治療上、極めて重要な問題であるが、眼組織よりの抗生物質抽出は微量である点、その他組織親和性、血清蛋白との結合に依る力価の低下等の問題があり、正確に測定する事は少々困難である。そのため一般にはそ

表 2 Staphylococcus aureus 感受性分布

薬 剤	MIC mcg/ml (PC-G は u/ml) 別菌株数										
	>100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.5	0.8	0.4	0.2	0.1
MCI-PC	1	0	0	0	1	0	0	1	15	11	9
PP-PC	0	2	1	2	0	0	6	6	7	6	8
PC-G	2	4	3	3	0	3	3	5	1	1	13

の移行性を房水内移行を以つて類推する事が行なわれているが、この点でも又、血液房水欄の active transport が問題になつてくる。

抗生物質の眼内移行は、LANGHAM¹⁾らによれば、一般に脂肪溶解性の物質は、その脂溶性に比例し、水溶性物質では、分子量の大きさに逆比例すると言っており、脂肪溶解性の決定には、溶媒としてエーテルをとり、エーテル/水の溶解度比によつて比較しておるが、一般に

図 2 感受性分布ヒストグラム

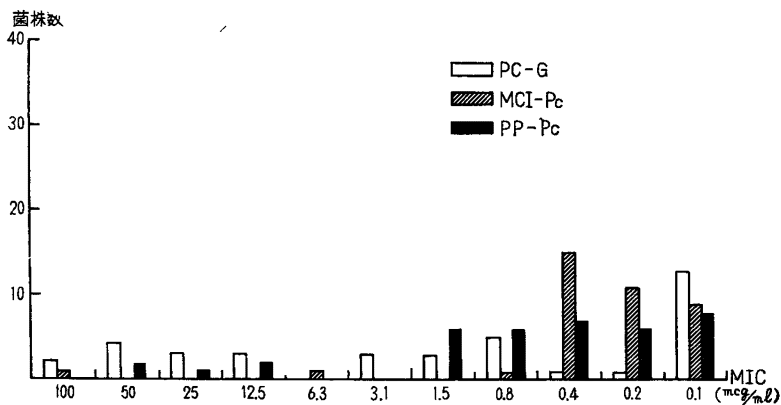


表 3 臨床成績

症 例	年令	性	病 名	起 炎 菌	PC-G 感受性	投 与 法			効果	副作用
						1 日量 (g)	日数	総量		
1.	30	♂	麦 粒 腫	不 明	不 明	1	4	4	卅	—
2.	41	♂	麦 粒 腫	Staph. aureus	卅	1	5	5	卅	—
3.	10	♀	麦 粒 腫	不 明	不 明	0.75	5	3.75	卅	—
4.	31	♀	麦 粒 腫	Staph. aureus	卅	1	4	4	卅	—
5.	25	♀	麦 粒 腫	Staph. aureus	—	1	3	3	卅	—
6.	19	♀	麦 粒 腫	Staph. aureus	+	1	4	4	卅	—
7.	15	♀	麦 粒 腫	Staph. aureus	+	0.75	3	3	+	—
8.	8	♂	麦 粒 腫	Staph. aureus	—	0.75	4	3	卅	—
9.	25	♀	眼 瞼 膿 瘍	Staph. aureus	—	1.5	5	7.5	卅	—
10.	21	♂	麦 粒 腫	Staph. aureus	+	1	4	4	卅	—
11.	19	♀	麦 粒 腫	不 明	不 明	1	3	3	卅	—
12.	9	♂	麦 粒 腫	Staph. aureus	卅	0.5	3	3	卅	—

PC 製剤は、脂溶性が低く、従つて眼内移行の良くない抗生物質であると言われている。

MCI-PC の血清中濃度に関しては、KNUDSEN²⁾らは、26 人に 250 mg 経口投与後の平均血清中濃度は、30 分 2.2 mcg, 1 時間 3.6 mcg, 2 時間, 4 時間, 6 時間値は、2.0 mcg 以下であつたと報告している。又 250 mg 筋注の場合は、30 分より 1 時間に亘り、5 mcg 以上の高濃度を維持し 2 時間後と雖も 2.5 mcg であつたと報じているが、私が行なつた成績でも、筋注後のピークは内服時の大略 2 倍に近い値が得られた。

MCI-PC の髄液房水中濃度に関する報告は、未だ見当たらないが、近藤³⁾の PC-V、田中⁴⁾の PE-PC、DMP-PC、MPI-PC 等の眼内移行実験成績にも見られる如く、一般に合成 PC 製剤は、血中濃度は可成り高いが、水溶性のものが多いため房水中濃度は低い。従つて房水内有効濃度の維持には更に大量の投与を行なうか、眼組織障害を与えない薬剤に於いては、点眼、結膜下注射等の併用療法を行なう事が望ましい。

次に病原性葡萄球菌 38 株に於ける MCI-PC の感受性分布は、35 株 (約 92%) は 0.1~0.4 mcg の濃度に集中しており、0.8~100 mcg の発育阻止濃度を示した株は僅か 3 株であつた。これを PC-G、PP-PC と比較してみると、PC-G に対しては、0.1 u 以下の感受性株は僅か 13 株で、残りの株は 0.2~100 u の濃度にそれぞれ 1 株から数株の割合で分布しており、特に 100 u 以上の高度耐性株 2 を認めた。PP-PC に就いては、特に感受性株の集中した山は見られず、0.1~1.5 mcg の範囲に 6~8 株宛分布しており、12.5 mcg 以上の耐性株は 5 株であつた。

G. N. ROLINSON⁶⁾らは MCI-PC の Gram 陽性菌に対する活性は、PC-G よりも高くない事を指摘しているが、今回得られた感受性試験の結果でも、PC-G 感受性 0.1 u 以下の感性株 13 株中 1 例を除き、他は全部 0.1 \geq 0.4 mcg の間に発育阻止濃度があり、少々幅のある事を認めた。又 PC-G 耐性菌 23 株に対しては 0.2~0.8 mcg の濃度で発育を阻止し得た。尚 1 株であるが PC-G に 12.5 u の MIC を示し、MCI-PC では 6.3 mcg である株を認めた。

以上の成績から、MCI-PC は耐性葡萄球菌に依る感染症が激増している今日眼科領域に於ても PC-G に代つて使用すべき有用な抗生物質と考える。

IV. 結 語

MCI-PC 125 mg/kg 経口、筋注投与を行ない、経時的に血中、房水、髄液内濃度を定量し、次の結果を得た。

- 1) 経口投与後の血中濃度のピークは 1 時間後にあり、7.1 mcg であつた。筋注の場合のピークは 30 分~1 時間後にあり、12.7~11.8 mcg の値を示し、経口投与時の大略 2 倍近い濃度を示した。
 - 2) 房水中濃度は、2 時間後にのみ認められ 0.24~0.36 mcg 程度であつた。
 - 3) 髄液への移行は測定出来なかつた。
 - 4) MCI-PC は PC-G よりも稍高い濃度で葡萄球菌の発育を阻止するが、大部分の PC-G 耐性葡萄球菌に感受性を示し、その感受性は 0.1~0.4 mcg の濃度に集中している。
 - 5) 主として麦粒腫の患者 12 例に使用し、著効 2 例、有効 9 例、稍有効 1 例であつた。
 - 6) 副作用は 1 例にも認められなかつた。
- 擱筆に当り、御指導御校閲を賜つた桐沢教授に深謝致します。

主 要 文 献

- 1) M. LANGHAM: Factors affecting the penetration of antibiotics into the aqueous humor. Brit. J. Ophthal. 35: 614~620, 1951.
- 2) E. T. KNUDSEN, D. M. BROWN & G. N. ROLINSON: A new orally effective penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. Lancet 1962-2 (7257): 632~634.
- 3) 近藤有文: ペニシリン V の眼内移行について. 臨床眼科 12(1): 85~87, 1958.
- 4) 田中幹人: Penicillin 誘導体に就ての研究. 日眼会誌 67(1, 3): 39~64, 86~90, 1963.
- 5) G. N. ROLINSON, F. R. BATCHELOR, SHIRLEY STEVENS & R. SUTHERLAND: Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to penicillinase (BRL. 1621). Nature 195 (4848): 1264~1267, 1962.