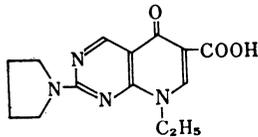


Piromidic acid の眼科的応用のための基礎的検討

三国政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄・高橋篁子・滝沢 元
新潟大学医学部眼科教室

Piromidic acid (以下PAと略記)は、大日本製薬株式会社総合研究所で合成、開発された新しい基本骨格pyridopyrimidine環を有する抗菌性化学療法剤である。化学名は5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidino-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acidで、次の構造式で示される。



Piromidic acid
 $C_{14}H_{16}N_4O_3$

本剤は微黄色の粉末で、水、エチルアルコールに難溶、アルカリ溶液に易溶である。その化学療法作用はNalidixic acid (以下NAと略記)に類似して、主としてグラム陰性菌に有効であるが、NAと異なるところはブドウ球菌に対してもある程度感受性を示して、抗菌スペクトルがより広がっている。そして従来の抗生剤およびサルファ剤と交叉耐性を示さない。

経口投与により消化管からの吸収が良好で、主として肝、腎、消化管などに分布し、尿中、胆汁中に高濃度が移行する。

本剤の毒性は低く、急性、亜急性毒性はNAより弱く、催奇作用はほとんど認められないという。

私共は先にNAについて眼科的応用のための基礎的検討を行ない報告した。今回はPAについて実験する機会を得たので、ここにその成績を簡単に報告する。

1. 抗菌スペクトル

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌に対するPAの抗菌力を、化学療法学会標準法に従って検査したものを表1に示す。

PAは緑膿菌を除いて、K-W菌、M-A菌、淋菌のグラム陰性菌に対して良好な感受性を示し、グラム陽性菌のうちブドウ球菌に対してもかなりの抗菌力をあらわしている。同様に検査したNAでは、グラム陰性菌のみに有効で、ブドウ球菌には抵抗性である。

2. *Staphylococcus aureus* 感受性

眼化膿症患者から分離した *Staphylococcus aureus* 20株におけるPA感受性を検査し、これをNAと対比したものが表2である。

表1 抗菌スペクトル (mcg/ml)

菌種	株数	PA	NA
Koch-Weeks 菌	4	12.5	12.5~25
Morax-Axenfeld 菌	7	1.56	6.25
肺炎球菌	8	>100	>100
デフテリ菌	4	>100	>100
淋菌	1	1.56	0.78
レンサ球菌	4	100~>100	>100
ブドウ球菌	4	12.5~25	50~>100
緑膿菌	2	>100	>100
ブドウ球菌 209 P	1	12.5	50

(新潟大眼科)

表2 *Staph. aureus* 感受性

菌株	(mcg/ml)				
	PA	NA	菌株	PA	NA
1	12.5	50	11	12.5	50
2	12.5	50	12	12.5	>100
3	25	>100	13	12.5	>100
4	25	>100	14	12.5	100
5	12.5	50	15	12.5	100
6	12.5	50	16	12.5	100
7	12.5	100	17	12.5	50
8	12.5	100	18	12.5	>100
9	12.5	>100	19	12.5	>100
10	25	>100	20	25	>100
薬剤	mcg/ml				
PA	16	4	6	5	9
NA					

(新潟大眼科)

PAでは20株全株が25 mcg/ml以下で発育を阻止されて、16株(80%)が12.5 mcg/mlに感受性を示し、のこり4株が25 mcg/mlである。

これに対し、NAではすべて50 mcg/ml以上に分布し、6株が50 mcg/ml、5株が100 mcg/mlおよび9株が>100 mcg/mlである。

すなわち、PAの *Staphylococcus aureus* 感受性はNAよりかなりすぐれていることがわかる。

3. 血中濃度

PAの体液内濃度の測定には、*B. subtilis* PCI 219を検定菌とし、Müller-Hinton Agar (pH 6.0に補正)を用いる薄層平板カップ法によつた。これによるPAの最低測定可能濃度は0.5 mcg/mlである。

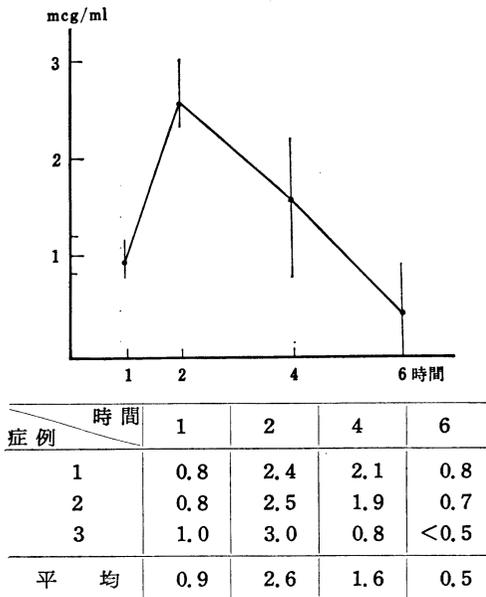
健康成人3名にPA 500 mg 1回経口投与後の血中濃度は図1に示すとおりである。

投与後 peak は3例とも2時間後にみられて2.4~3.0 mcg/mlを示し、6時間後は<0.5~0.8 mcg/mlであった。3例の平均値は、1時間 0.9 mcg/ml、2時間 2.6 mcg/ml、4時間 1.6 mcg/ml および6時間 0.5 mcg/mlである。

これを先に私共が報告したNA 500 mg 1回経口投与後の血中濃度と比較するに、NAでは5例の平均値で2時間後に peak 値 2.98 mcg/ml が得られ、以後4時間 1.14 mcg/ml、6時間 <0.1 mcg/ml であつた。

したがつてPAは peak 時間はNA同様である。Peak 値で多少ともNAより低濃度であるが、持続時間がNAより長い傾向がみられた。

図1 PA 500 mg 1回投与後の血中濃度 (mcg/ml)



(新潟大眼科)

4. 眼内移行

PAの眼内移行の実験には白色成熟家兔 (体重2.0~2.5 kg)を用いた。

1) 前房水内濃度

PA 500 mg を生食水で懸濁液となし、ネラトンカテーテルで直接家兔胃腔内へ投与し、経時的に前房水を採取して移行濃度を測定した。同時に心臓穿刺により採血

して血中濃度を測定した。

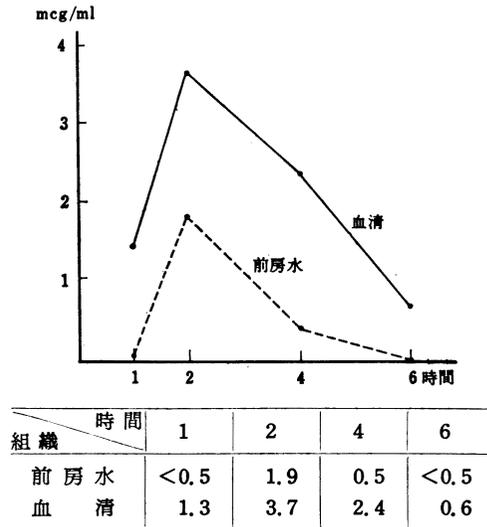
成績はすべて3~4眼の平均値で、図2に示すとおりである。

前房水内には1時間後は測定不能であつたが、2時間後 1.9 mcg/ml で peak 値が得られ、4時間後 0.5 mcg/ml で6時間後 <0.5 mcg/ml であつた。血中濃度は2時間後 peak 値 3.7 mcg/ml を示し、6時間後 0.6 mcg/ml であつた。房水/血清比は peak 時で 51.3 %である。

私共のNAの成績では、500 mg 1回経口投与後の前房水内への移行は、1時間後 0.4 mcg/ml、2時間後 1.0 mcg/ml で peak に達し、4時間以降では <0.1 mcg/ml であり、同時に測定した血中濃度は peak は2時間後で 3.1 mcg/ml を示し、4時間 1.5 mcg/ml、6時間 <0.1 mcg/ml であつた。

したがつてPAの前房水内移行はNAとはほぼ類似の傾向であつた。

図2 PA 500 mg 1回経口投与後の前房水、血清濃度 (mcg/ml) (家兔)



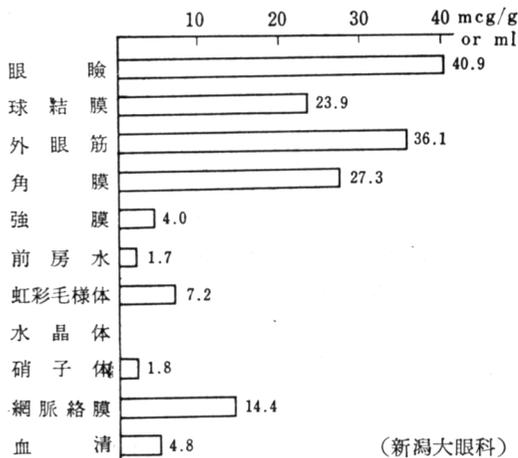
(新潟大眼科)

2) 眼組織内濃度

同様に PA 500 mg 1回経口投与後2時間で眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した成績は図3に示すとおりである。

眼瞼に最高濃度 40.9 mcg/g を認め、次いで外眼筋 36.1 mcg/g、角膜 27.3 mcg/g、球結膜 23.9 mcg/g の順で、これら外眼部組織に高濃度が移行してみられる。眼球内部の組織では、網脈絡膜 14.4 mcg/g、虹彩毛様体 7.2 mcg/g および硝子体 1.8 mcg/ml であつた。水

図3 眼組織内濃度 (家兎眼 PA 500 mg 経口投与 2時間値)



晶体では移行が認められない。

同時に測定した血中濃度は 4.8 mcg/ml であるから、外眼部組織へは血中の約 5~8.5 倍、眼球内部組織では 1/3~3 倍の移行濃度が得られている。

先に私共が検討した NA 500 mg 経口投与 2 時間後の成績によれば、球結膜に最高濃度 22.8 mcg/g が得られ、次いで網脈絡膜 15.1 mcg/g、外眼筋 13.2 mcg/g、虹彩毛様体 11.3 mcg/g、強膜 5.3 mcg/g、角膜 1.5 mcg/g で、水晶体、硝子体には <0.1 mcg/g or ml である。

以上の成績であるから、PA の眼球内部組織への移行は NA にほぼ類似するが、外眼部組織へは NA に比べてかなり良好のことがわかったものである。

3) Bioautography

同様に家兎に PA 500 mg 1 回経口投与後 2 時間で眼球を摘出して各眼組織に分離し、これを *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層寒天平板上にのせて培養した。

図 4, 5 および 6 にみるように、眼瞼、球結膜、外眼筋、角膜、虹彩毛様体、強膜および網脈絡膜には明らかな阻止帯があらわれて、これら組織中に活性物質が存在することが証明されたものである。

以上の基礎的実験から、PA はグラム陰性菌ならびにブドウ球菌に対して比較的良好な感受性を示し、全身投与により外眼部組織へ高濃度が移行し、眼球内部組織へもかなりよく移行することが知られたものである。

眼科的に臨床応用する際には全身投与のほか、本剤の局所投与が十分考えられる。これらについてはいずれあらためて検討してみたいと思つている。

図4 Bioautography (家兎眼 PA 500 mg 経口投与 2 時間)

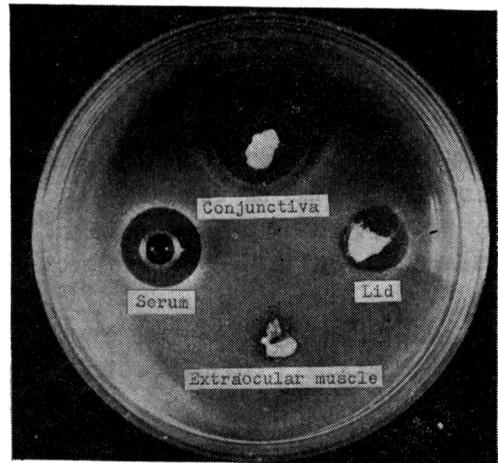


図5

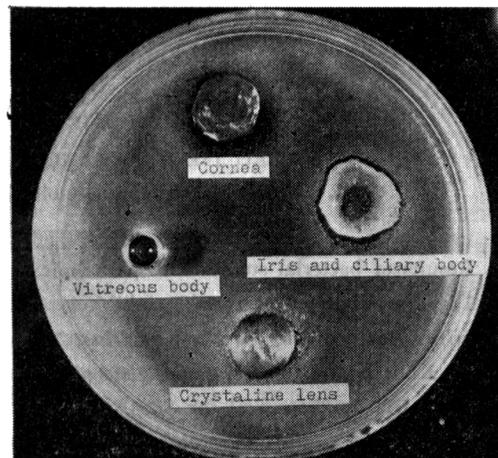
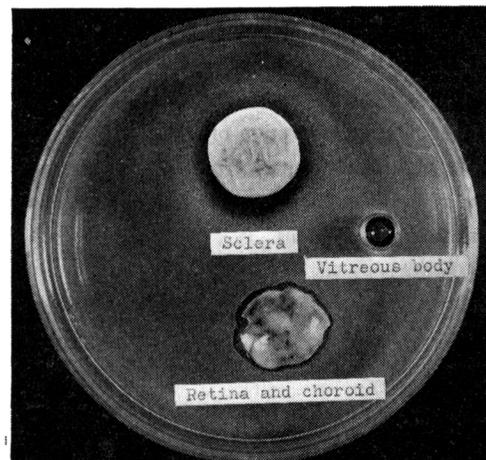


図6



む す び

PAの眼科的応用のための基礎的検討を行なった成績を要約すれば下のとおりになる。

1) PAの抗菌スペクトルは K-W菌 12.5 mcg/ml, M-A菌 1.56 mcg/ml, 肺炎球菌 >100 mcg/ml, デフテリ-菌 >100 mcg/ml, 淋菌 1.56 mcg/ml, レンサ球菌 100~>100 mcg/ml, ブドウ球菌 12.5~25 mcg/ml および緑膿菌 >100 mcg/ml である。

2) 臨床分離ブドウ球菌 20 株に対する感受性は 12.5~25 mcg/ml にあり, 12.5 mcg/ml が 16 株 80% であつた。

3) 健康成人に 500 mg 1 回経口投与後の血中濃度は 2 時間後 peak に達し, 以後 6 時間後も測定可能であつた。

4) 家兎に 500 mg 経口投与後の前房水内濃度は 2 時

間後 peak 値が得られ, 房水/血清比は 51.3% であつた。

5) 同様 500 mg 投与後 2 時間の眼組織内濃度は, 眼瞼, 球結膜, 外眼筋, 角膜など外眼部組織に高濃度が移行し, 眼球内部にもかなり良好な移行を示した。

なお, 臨床応用については別の機会にゆずりたい。

擧筆に臨み, 貴重な供試剤の提供をうけた大日本製薬株式会社にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 中沢昭三: 第18回日本化学療法学会西日本支部總會 新薬シンポジウム Piromidic acid, 昭和45年11月
- 2) 大石正夫, 林 日出人, 周田茂雄: Nalidixic acid (Wintomylon) の眼科的応用. *Chemotherapy* 14 (1): 19~23, 1966

BACTERIOLOGICAL EXPERIMENTS ON THE
OPHTHALMIC USE OF PIROMIDIC ACID

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SHIGEO SUDA,
MASAO IMAI, TAKAKO TAKAHASHI and HAJIME TAKIZAWA
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Results of bacterial studies for ophthalmic use of piromidic acid were summarized as follows.

1) The minimum (growth) inhibitory concentration of piromidic acid was 12.5 mcg/ml for K-W *bacillus*, 1.56 mcg/ml for M-A *bacillus*, >100 mcg/ml against *Diplo. pneumoniae* and *Cory. diphtheriae*, 1.56 mcg/ml for *Neisseria gonorrhoeae*, 100~>100 mcg/ml for *Strept. hemolyticus* and *Strept. viridans*, 12.5~25 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The sensitivity distribution of 20 strains of *Staph. aureus* was in the range of 12.5~25 mcg/ml, and was mostly (16 strains, 80%) in 12.5 mcg/ml.

3) The blood level in adult by single oral administration of 500 mg piromidic acid reached the highest after 2 hours and was maintained measurably until 6 hours.

4) By oral application of 500 mg in rabbit, the peak levels of blood and aqueous were obtained after 2 hours, aqueous/serum ratio was 51.3%.

5) The concentration of the ocular tissues after 2 hours by oral administration of 500 mg in rabbit was high in the anterior parts of the eye, such as lid, conjunctiva, extraocular muscle and cornea; relatively low in the posterior parts of the eye, in iris and ciliary body, retina and choroid, and vitreous body; no in crystalline lens.