

SF-837 (ミデカマイシン) の眼科領域における応用

徳田久弥・葉田野博

杏林大学医学部眼科教室

(主任: 徳田久弥教授)

萱場忠一郎

常磐いわき市立病院眼科

はじめに

新抗生剤 SF-837 はマクロライド系に属するもので、グラム陽性菌に対してはロイコマイシンより強い抗菌力を示し、胃腸粘膜障害性も少なく、経口投与時の吸収効率も良いといわれている。また、ロイコマイシン、スピラマイシン、ジョサマイシンと同じように、ブ菌に対し耐性誘導能を示さないという¹⁾。我々はこのたび本剤の眼科領域における検討を行なつたので、ここにその成績を報告する。

実験方法および実験成績

細菌学的検討

1971年1月から9月までに当科外来を訪れた、眼感染症の患者から分離した coagulase 陽性ブ菌 30 株に対する SF-837 の感受性分布およびエリスロマイシン(EM)、オレアンドマイシン(OM)、ロイコマイシン(LM)など、他のマクロライド系抗生剤との交叉耐性について検討した。方法は SF-837 の感受性分布については、化学療法学

会標準法に準じた寒天平板希釈法により、他の抗生剤との交叉耐性の検討には、3 濃度ディスク法による判定はきわめて感受性のもの \pm 、比較的感受性のもの $+$ 、比較的抵抗性のもの \pm 、抵抗性のあるものを $-$ として表示した。その成績は表 1 のとおりである。病原性ブ菌 30 株に対する SF-837 の MIC 分布は 100~>100 mcg/ml のもの 2 株 (6.6%)、3.12 mcg/ml のもの 8 株 (26.6%)、1.56 mcg/ml のもの 19 株 (63.3%)、0.78 mcg/ml のもの 1 株 (3.3%) であり、その大半は 1.56 mcg/ml 以下に集中した。また、SF-837 に高度耐性を有すると思われる株は EM, OM, LM に対しても耐性を有していた。

家兎の血清内および房水内濃度の検討

実験はすべて 3 kg 前後の成熟白色家兎を用い、SF-837 200 mg/kg 相当量を経口投与し、その後、経時的に血液および房水を採取し、その移行濃度を比較検討した。測定方法は *Sarcina lutea* を検定菌とする薄層カップ法によつた。本法による最小測定可能濃度は 0.2 mcg/ml で

表 1 病原性ブ菌の感受性

菌 株	SF-837	EM	OM	LM	菌 株	SF-837	EM	OM	LM
1	>100	-	-	-	17	1.56	+	+	+
2	1.56	+	+	+	18	0.78	+	+	+
3	3.12	+	+	+	19	3.12	+	+	+
4	3.12	+	+	+	20	3.12	+	+	+
5	1.56	+	+	+	21	100	\pm	-	-
6	1.56	+	+	+	22	3.12	+	+	+
7	1.56	+	+	+	23	1.56	+	+	+
8	3.12	+	+	+	24	3.12	+	+	+
9	1.56	+	+	+	25	1.56	+	+	+
10	1.56	+	+	+	26	1.56	+	+	+
11	1.56	+	+	+	27	1.56	+	+	+
12	1.56	+	+	+	28	1.56	+	+	+
13	1.56	+	+	+	29	3.12	+	+	+
14	1.56	+	+	+	30	1.56	+	+	+
15	1.56	+	+	+	209P	0.78	+	+	+
16	1.56	+	+	+					

ある。なお、本実験による試料の力価の計算は標準曲線による力価計算法によつた。その成績は表2のとおりで

表2 200 mg/kg 経口投与後の家兔血清内および房水内濃度

時間	mcg/ml 血清内濃度	房水内濃度	房血比 (%)
30分	1.3	0.4	30.7
1	1.2	0.4	30.3
2	0.8	0.7	87.5
3	0.5	0.4	80.0
4	0.5	0.3	60.0
6	0.4	0.3	75.0

ある。200 mg/kg と大量投与のためか、投与後6時間まで血清内および房水内に移行が認められ、血清内濃度のピークは30分で1.3 mcg/ml、房水内移行は2時間で0.7 mcg/mlを示した。

健康な女子成人10名にSF-837を1回400 mgと800 mgを10日間の間隔でcross overし、投与後の血清内濃度を測定した。測定方法は前記と同様である。その成績は表3, 4のとおりである。志願者10名を2群グループに分け、Aグループ(5名)は投与後1, 3, 5時間に採血し、他のグループ(5名)は2, 4, 6時間に採血し、その血清内濃度を測定した。一般に、400 mg投与よりは800 mg投与の場合のほうが血清内の移行は当然高かつたが、その持続は意外に短かく、400 mg投与では4時間まで移行が認められたにすぎず、800 mgでも6時間では全く移行が認められなかつた。

臨床試験

眼科外来を訪れた各種の感染症のうち、おもに麦粒腫についてその効果を検討した。総症例21例で、内麦粒腫7例、外麦粒腫13例、急性霰粒腫1例であつた。効果判定基

表3 成人1回SF-837 400~800 mg 投与後の血清内濃度 (mcg/ml) (Aグループ)

投与時間	氏名 年・性 量 (mg) 体重	28才 ♀	31才 ♀	29才 ♀	22才 ♀	25才 ♀
		47 kg	55.5 kg	58 kg	58 kg	48 kg
1	400	0.3	—	—	—	—
	800	1.6	—	—	0.9	3.4
3	400	0.6	—	0.4	0.3	0.4
	800	1.3	—	0.5	0.5	1.0
5	400	—	—	—	—	—
	800	0.3	—	—	0.4	0.6

表4 成人1回SF-837 400~800 mg 投与後の血清内濃度 (mcg/ml) (Bグループ)

投与時間	氏名 年・性 量 (mg) 体重	23才 ♀	18才 ♀	18才 ♀	21才 ♀	22才 ♀
		55 kg	63 kg	54 kg	45 kg	45 kg
2	400	—	0.3	—	—	—
	800	0.4	—	—	2.5	0.8
4	400	0.4	—	—	—	0.3
	800	0.4	0.5	—	0.8	0.5
6	400	—	—	—	—	—
	800	—	—	—	—	—

表5 SF-837 の臨床治験例 (1)

例	氏名	性	年齢	臨床診断	投与量/日 (mg)	投与回数/日	投与日数 (日)	投与総量 (mg)	効果	副作用
1		♀	41	内麦粒腫 (右)	1,200	3	3	3,600	やや有効	なし
2		♂	21	同上 (右)	1,600	4	3	4,800	有効	なし
3		♀	21	同上 (左)	1,200	3	3	3,600	有効	なし
4		♂	42	同上 (右)	1,200	3	5	6,000	やや有効	なし
5		♂	37	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	不明	—
6		♂	18	同上 (左)	1,600	4	3	4,800	有効	なし
7		♀	28	同上 (右)	1,200	3	5	6,000	有効	なし
8		♂	13	急性霰粒腫	1,200	3	3	3,600	やや有効	なし

表6 SF-837 の臨床治験例 (2)

例	氏名	性	年齢	臨床診断	投与量/日 (mg)	投与回数/日	投与日数 (日)	投与総量 (mg)	効果	副作用
9		♂	33	外麦粒腫 (右)	1,600	4	3	4,800	無効	なし
10		♀	32	同上 (右)	1,600	4	3	4,800	有効	なし
11		♂	10	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	無効	なし
12		♀	18	同上 (左)	1,200	3	3	3,600	有効	なし
13		♀	25	同上 (左)	1,200	3	3	3,600	有効	なし
14		♀	39	同上 (左)	1,200	3	3	3,600	無効	なし
15		♂	25	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	不明	なし
16		♂	23	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	有効	なし
17		♀	28	同上 (右)	1,200	3	6	7,200	やや有効	なし
18		♂	7	同上 (両)	600 800	3 4	3 3 > 6	4,200	無効	なし
19		♀	26	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	有効	なし
20		♀	24	同上 (右)	1,200	3	5	6,000	やや有効	—
21		♀	25	同上 (右)	1,200	3	3	3,600	有効	胃部不快感

準は、本剤投与により治療したものを有効、治癒したが投与中、自然排膿したか、もしくは、外科的処置を行なったものをやや有効、病状の悪化したものを無効、治療中来院を中止して、効果の判然としないものを不明とした。また、投与量は成人1日1,200 mg 3回分服を原則とした。その成績は表5, 6に示すとおりである。投与日数3~6日間で投与総量3,600~7,200 mg で症例21例中、有効10例、やや有効5例、無効4例、不明2例で、副作用は胃部不快感が1例に認められたが、他に思むべき症状はみられなかつた。

考按および小括

眼病巣から分離した病原性ブ菌に対する抗菌力をみると、我々の検討では、その大半は1.56 mcg/mlに集中し(6.6%), 0.78 mcg/ml以下のものはわずか3.3%にすぎなかつた。このことはEMやJMより抗菌力が弱いことを示すものと思われる²⁾。また、本剤に耐性を有する株が

6.6%みられ、これは他のマクロライド系抗生剤にも交叉耐性を示し、この株はマクロライド系抗生剤に耐性のA群に属するものと思われた。次にSF-837 200 mg/kg 経口投与後の家兎の血清内および房水内濃度であるが、200 mg/kg という大量投与にもかかわらず、その血清内濃度は一般に低く、ピークは投与後30分で1.3 mcg/ml、6時間後には0.4 mcg/mlであつた。また、房水内濃度はピークは投与後2時間で0.7 mcg/mlであり、病原性ブ菌に対する有効濃度を1.56 mcg/mlとすると、この投与量でも有効濃度に達しないことになり、家兎の血清内および房水内濃度はきわめて悪いものと思われた。そこで、人についての検討を志願者10名に1回400 mg および800 mgを10日間の間隔でcross overにて投与し、その血清内濃度を測定したところ、1回400 mg 投与の場合、Aグループでは投与後1時間で1名(0.3 mcg/ml)に、3時間で4名(0.3~0.6 mcg/ml)に、その血清内に移行が認められたが5時間では全く認められなかつた。また、Bグループ

では投与後2時間に1名(0.3 mcg/ml)、4時間に2名(0.3~0.4 mcg/ml)とその血清内に移行が認められたが6時間後には全く認められなかつた。また、A、Bグループあわせて10名中3名は、どの時点においても血清内への移行は認められなかつた。したがつて、SF-837 1回400 mg 投与では、人の場合はその血清内移行は悪く、持続も4時間までであり、房水内および角膜などへの移行はさらに低いものと推定される。いつぼう、800 mg 1回投与では、A、B両グループとも各時点において400 mg 投与にくらべ血清内への移行濃度も高く、持続も5時間と延長し、有効濃度に達する者も散見できたが、2名においては全くその血清内に移行が認められなかつた。この理由については、いまのところ不明である。

次に本剤を臨床的に使用し、その効果を検討した。投与量は1回400 mg を1日3回、1日量1,200 mg を原則とした。人の血清内濃度からみて1回800 mg、1日4~5回が妥当と思われたが、われわれが眼感染症に対し他のマクロライド系抗生剤、とくにJMの使用の場合には1日3回、1日量1,200 mg を投与し、かなりの効果をあげているので、本剤の投与量もこれに準じ使用した。本剤の使用にあたり、その適応を主に麦粒腫に限定した。その理由は、対象疾患を同一にすることによりその効果はつきりすること、人および家兎の実験から血清内への移行があまり良好でなく、したがつて角膜や房水内への移行が低いものと推定されることから、角膜の感染症に本剤の1日1,200 mg の投与では不相当と思われたからである。本剤の効果をみると、21例中有効10

例、やや有効5例、無効4例、不明2例で、やや有効例を含めると、有効率は71.4%と人の血清内濃度が低いわりには良好な成績を示した。本剤の使用の実験として、1日1,200 mg の投与におけるその効果は、いわばシャープなものではない。これは、本剤の作用がおもにbacteriostatic といわれている他に血清内濃度が低いことが主因と思われ、これら感染症の治療に関しては生体側の条件がとくに関係するものと思われた。

副作用については投与後、胃部不快感を訴えた者が1名いたが、その他とくに忌むべき症状は見られなかつた。

結 論

1. SF-837 の眼部病巣から分離した病原性ブ菌30株に対するMICの分布は、1.56 mcg/ml 以下に集中した。
2. 家兎に200 mg/kg を経口投与し、その血清内および房水内濃度を測定したが、その移行濃度は有効濃度に達しなかつた。
3. 成人10名に、1回400 mg と800 mg を cross over にて投与し、その血清内濃度を測定したが、400 mg 投与では有効濃度に達せず、持続は投与後4時間までで、3名には全く移行が認められなかつた。800 mg 投与では有効濃度に達する者も認められたが、2名には全く移行が認められず、持続は投与後5時間までと思われた。
4. 臨床的に1日1,200 mg 3回分服で、おもに麦粒腫に使用したところ、投与期間3~6日間、総量3,500~7,200 mg で、有効率71.4%であつた。

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF SF-837 (MYDECAMYCIN), A NEW ANTIBIOTIC IN THE OPHTHALMIC USE

HISAYA TOKUDA, HIROSHI HATANO and TYUITIRO KAYABA
Department of Ophthalmology, School of Medicine Kyorin University
(Director: Prof. HISAYA TOKUDA)

Abstract

Ophthalmic use of SF-837, a new antibiotic was studied to evaluate their merits. The results obtained were as follows.

1. The sensitivity was measured by the plate dilution method with 30 strains of *St. aureus* isolated from patients. The MIC of this agent was less than 1.56 mcg/ml in 66.6%.
2. SF-837 was given by a single oral administration dose of 200 mg/kg in rabbits. The maximum blood levels were 1.3 mcg/ml in 30 minutes after oral administration and the maximum aqueous levels were 0.7 mcg/ml after 2 hours of administration.
3. Maximum blood levels in adults in 400 mg total doses were 0.6 mcg/ml 3 hours after oral administration and remained at a measurable level as long as 4 hours.
4. The therapeutic effects in 21 patients with external ocular infection were as follows, very effective in 10 patients and effective in 5 patients, the total effectiveness rate being 71.4%. One patient complained of epigastric pain.