

SF-837 (ミデカマイシン) の眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床的検討

三国政吉・大石正夫・今井正雄・中枝武豊・高橋篁子

新潟大学眼科教室

SF-837 物質は、明治製菓中央研究所の研究開発により、*Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. から産生された新しいマクロライド系抗生剤である。

私どもは、今回本剤の眼科的応用のために、基礎的なら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を報告する。

I 抗菌力

教室保存の眼感染症のおもな起炎菌、8菌種に対するSF-837の抗菌力を、化学療法学会標準法によつて測定した成績は、表1のとおりである。

表1 抗菌力

菌種	株数	(mcg/ml)		
		SF-837	EM	LM
K - W 菌	4	0.19	2	2~2.5
M - A 菌	7	0.78	1~4	2.5~4
肺炎球菌	8	0.19~3.13	0.01~0.08	0.03~0.31
デフテリー菌	4	0.39~1.56	0.003~0.02	0.02~0.04
淋菌	1	1.56	0.08	0.08
レンサ球菌	4	0.39~6.25	0.005~0.01	0.03~0.05
ブドウ球菌	4	0.78~3.13	0.04~0.16	0.04~0.5
緑膿菌	2	>100	>100	>100
ブ菌 209P	1	0.78	0.04	0.2

(新潟大眼科)

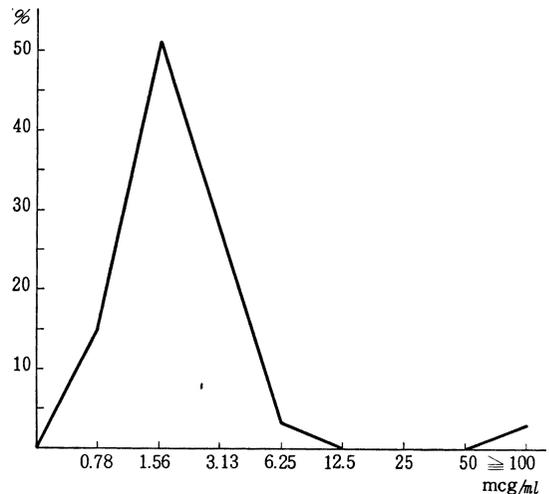
これによれば、本剤は主としてグラム陽性菌に対してつよい抗菌力を示すことがわかる。

同様に、私どもが測定したEM、LMと比較すると、抗菌スペクトルは類似しているが、抗菌力は菌株によつてSF-837のほうが多少感受性の傾向がみられる。

II *Staph. aur.* 感受性

眼化膿症患者から分離した *Staph. aur.* 100株について感受性を検査した。

図1に示すとおり、SF-837は0.78~ ≥ 100 mcg/mlの広い範囲に分布し、分布の山は1.56 mcg/mlにあつて51%を占めている。97株、97%が6.25 mcg/ml以下に

図1 *Staph. aur.* 感受性 (100株)

mcg/ml	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
株数	15	51	28	3				3

(新潟大眼科)

感受性を示し、のこり3株は ≥ 100 mcg/mlの高度耐性であつた。

これらのうちの7株について、EMをはじめとする他のマクロライド系薬剤との交叉関係を調べたものが、表2である。

SF-837の ≥ 100 mcg/ml耐性3株は、EM、OL、SPM、JMおよびマクロライド系類似薬剤のLCM、CLDMにも同様に ≥ 100 mcg/mlの高度耐性を示したが、EMに ≥ 100 mcg/ml耐性の2株ならびに50 mcg/ml耐性の1株は、すべてSF-837には1.56~3.13 mcg/mlで感受性を示している。すなわち、SF-837はOL、SPM、JM、LCMならびにCLDMとは完全交叉耐性をあらわし、EMとの間には不完全交叉耐性が認められたものである。

同時に、他の抗生剤の感受性と比較すると、表3のように、SF-837の感受性はEMより高濃度側にあつて、SPMよりは低濃度側に分布することがわかつた。

表2 *Staph. aur.* 感受性

(mcg/ml)

薬 剤	SF-837	EM	OL	SPM	JM	LCM	CLPM
No. Stain							
5	0.78	0.39	1.56	12.5	0.78	1.56	0.19
29	1.56	>100	3.13	12.5	1.56	1.56	0.19
46	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
47	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
49	3.13	50	12.5	6.25	1.56	1.56	≤0.08
80	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
85	1.56	≥100	12.5	6.25	0.78	0.78	0.19

(新潟大眼科)

表3 *Staph. aur.* 感受性

(100株)

薬 剤	mcg/ml	≤0.1	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SF-837				15	51	28	3					3
EM			1	57	27	7	1			1	1	5
SPM						2	39	55	1			3
PC	16	6	7	22	12	11	11	6	2	5	2	2
DMP-PC				22	71	8						
SM						21	47	22	8	1	1	1
CP						10	39	42	1	7	1	
TC			22	54	11	1				4	2	6
KM				1	29	54	14		1			1
KDM	12	15	43	23	5	1				1		
FRM			1	30	44	19	5			1		
CER	90	3	1	3			3					
CEX				6	46	32	14	2				

(新潟大眼科)

III 血中濃度

本剤を健康成人に内服させた際の血中濃度を、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。なお、Standard は pH 7.8 の Phosphate buffer を用いた。

まず、400 mg 1 回内服後の血中濃度を 3 例について検査すると、2 時間後には、2 例にそれぞれ 0.3, 0.5 mcg/ml の濃度を認めたが、その他の 1, 4, 8 時間は 3 例とも <0.2 mcg/ml で測定不能の低値であった。

つぎに、1 例に 1,000 mg 1 回内服させると、1 時間後には <0.2 mcg/ml であったが、2 時間後 0.58 mcg/ml, 4 時間後が peak で 1.27 mcg/ml を示し、6 時間後は 0.16 mcg/ml であった。

IV 眼内移行

実験はすべて体重 2.5~3 kg の白色成熟家兎を用い、各時間値は 2~3 眼の平均であらわした。

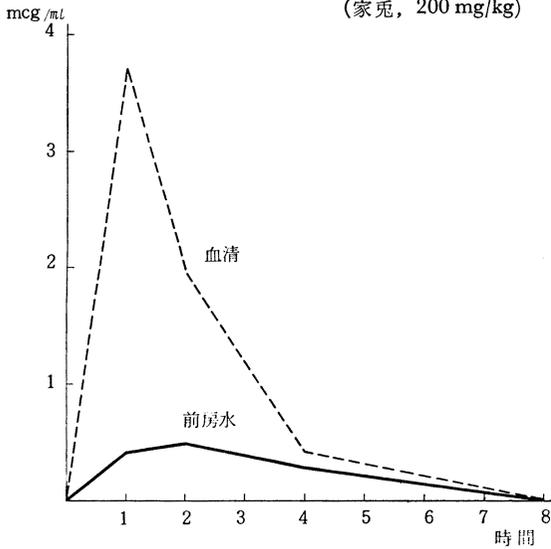
1) 経口投与

本剤カプセルを開いて粉末を蒸留水で懸濁液とし、ネラトンカテーテルを用いて直接家兎腹腔内に注入、投与した。

200 mg/kg 1 回投与後の前房内移行は、1 時間後には 0.41 mcg/ml を示し、2 時間後は peak 値 0.48 mcg/ml に達し、以後、漸減して 8 時間後には <0.2 mcg/ml であった (図 2)。

同時に測定した血清濃度との比、房水/血清比は房水濃度の peak 時で 22.8% となった。

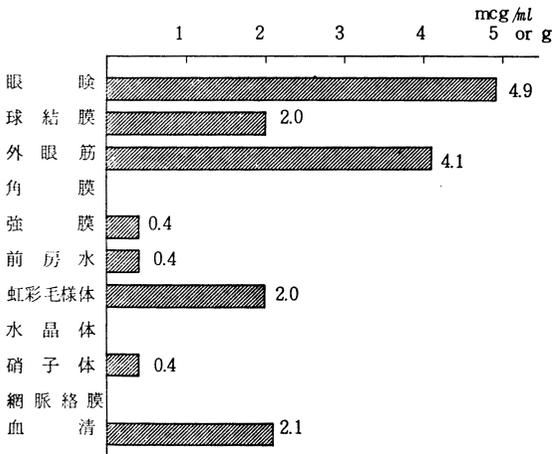
図2 SF-837経口投与後の血中、前房内濃度 (家兎, 200 mg/kg)



組織	時間	1	2	4	8
前房水		0.41	0.48	0.3	<0.2
血清		3.7	2.1	0.4	<0.2

2時間後眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した (図3)。

図3 SF-837経口投与後の眼組織内濃度 (家兎, 200 mg/kg, 2時間値)



外眼部組織へはかなりの移行濃度を示したが、眼球内部の組織への移行は良くないようである。

2) 局所投与

本剤カプセル内の粉末を、1%濃度の割合に生食水に

懸濁して滅菌濾紙で濾過すると、無色透明な水溶液が得られる。本水溶液の pH は 7.01 で、家兎眼に点眼しても、なんら刺激症状はみられなかった。

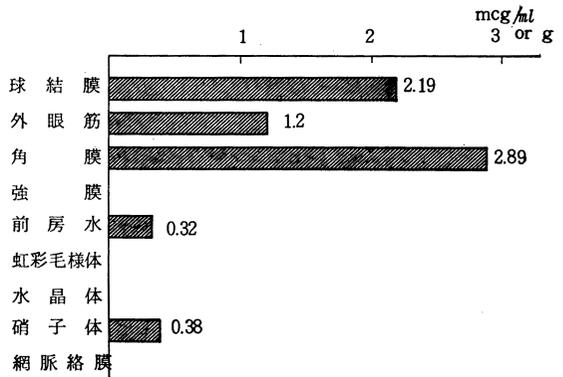
これを家兎眼に点眼、ならびに結膜下注射して眼内移行を検討した。

(1) 点眼

1%液を5分毎5回点眼すると、前房内へは1/2時間後から移行し、2時間に0.46~1.6 mcg/mlの最高値が得られ、4時間後も0.6~1.2 mcg/mlの濃度が認められた。

点眼終了の2時間後に、眼球を摘出して眼組織内濃度を測定すると、外眼部組織へは移行を認めたが、眼球内部への移行はほとんど証明できなかった (図4)。

図4 SF-837 1%液点眼による眼組織内濃度 (家兎眼 5分毎5回点眼, 2時間値)



(2) 結膜下注射

本水溶液の5mg/0.5mlを球結膜下に1回注射した後の前房水内濃度は、表4のとおりである。1/2時間後にpeak値1.6~16.0 mcg/mlが得られ、以後は急速に減少して、2時間以降は<0.2 mcg/mlで測定不能であった。

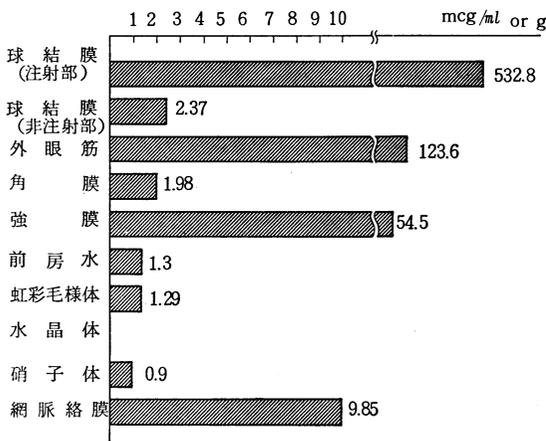
表4 SF-837 眼局所投与時の前房水移行 (家兎眼) (mcg/ml)

時間	1/2	1	2	4
投与法				
1%液 5分毎5回点眼	0.2~0.6	0.2~1.24	0.46~1.6	0.6~1.2
5mg 結膜下注射	1.6~16.0	0.2~0.36	<0.2	<0.2

1/2時間後の眼組織内濃度は図5のとおりである。

すなわち、外眼部組織へは高濃度が認められ、眼球内部にもかなり高い移行濃度を示すことがわかる。

図5 SF-837 5mg 結膜下注射による眼組織内濃度 (家兎眼 1/2 時間値)



以上、眼内移行に関する成績から、SF-837 を眼球内部

の感染症に応用するためには、全身投与に局所投与を併用することが望ましいと考えられた。

以上の基礎的検討から、本剤は従来のマクロライド系薬剤に類似した抗菌スペクトルを示し、*Staph. aur.* には好感受性株が多いが、マクロライド系薬剤との間に交叉耐性を認めた。眼内移行は全身投与により眼球内部組織への移行はあまり良くないが、局所、とくに結膜下注射によつて、かなりの高濃度が眼内に移行することが知られた。

以下に臨床成績について述べる。

V 臨床成績

症例は外麦粒腫 10 例、内麦粒腫 3 例、急性涙囊炎および慢性涙囊炎各 1 例、化膿性上強膜炎 1 例、角膜潰瘍 3 例、辺縁角膜潰瘍 1 例および角膜異物 2 例の計 22 例である。これら症例に対して SF-837 200 mg カプセルを、小児には 1 回 1 カプセル、1 日 3 回計 3 カプセル、

表5 SF-837 臨床成績

症例	年令	性	診断	細菌	SF-837 投与量			効果	副作用
					1 日量 (カプセル)	投与日数 (日)	総量 (g)		
1	42	♀	左 外 麦 粒 腫	<i>Staph. aur.</i>	8	5	8.0	+	-
2	21	♂	左 〃	〃	4	4	3.2	+	〃
3	26	♀	右 〃	〃	4	5	4.0	-	〃
4	35	♀	左 〃	〃	4	5	4.0	±	〃
5	6	♂	左 〃	〃	3	5	3.0	+	〃
6	5	♀	右 〃	-	3	5	3.0	+	〃
7	9	♂	左 〃	<i>Staph. aur.</i>	3	6	3.6	+	〃
8	5	♂	左 〃	-	3	5	3.0	±	〃
9	14	♂	左 〃	〃	4	7	5.6	+	〃
10	12	♂	左 〃	〃	4	5	4.0	+	〃
11	31	♀	右 内 麦 粒 腫	〃	4	5	4.0	+	〃
12	26	♂	右 〃	〃	4	5	4.0	+	〃
13	42	♀	左 〃	<i>Staph. aur.</i>	4	5	4.0	-	〃
14	64	♀	左 急 性 涙 囊 炎	〃	4	7	5.6	+	軟 便
15	48	♀	左 慢 性 〃	〃	4	6	4.8	±	-
16	41	♂	左 化 膿 性 上 強 膜 炎	〃	8	5	8.0	+	〃
17	34	♀	右 角 膜 潰 瘍	<i>Strept. faecalis</i>	8	5	13.6	+	〃
18	57	♀	右 〃	<i>Staph. epiderm.</i>	4	7	11.2	+	〃
19	58	♂	左 〃	-	8	5	8.0	+	〃
20	50	♀	右 辺 縁 角 膜 潰 瘍	<i>Staph. epiderm.</i>	8	6	4.8	+	〃
21	26	♂	左 角 膜 異 物	-	4	5	4.0	+	〃
22	46	♂	左 〃	〃	4	5	4.0	+	〃

(新潟大眼科)

600 mg, 成人には1回1または2カプセル, 1日4回, 計4または8カプセル, 800 mg, 1,600 mg を服用させた。なお, 症例に応じて本剤の1%水溶液を点眼または涙嚢洗浄に用いた(表5)。

外麦粒腫は大部分 *Staph. aur.* 株のものである。本剤を4~7日間, 総量 3.0~8.0 g 投与して, 10 例中7例に有効であった。

内麦粒腫の3例には5日間に 4.0 g を用いて, 2例に有効であった。

急性涙嚢炎は7日間 5.6 g を内服して, 左涙嚢部皮膚の発赤, 腫脹は著しく, すみやかに消退して著効を示した。

慢性涙嚢炎には, 1%本剤水溶液により涙嚢洗浄を併用して6日間に 4.8 g を投与し, 涙嚢貯留液は多少とも透明となつた。

化膿性上強膜炎の症例は, 左眼の耳側球結膜の発赤, 腫脹が著しく, 小膿瘍部を認め一部潰瘍を形成している。自発痛, 圧痛がはげしい。膿瘍部の培養で, *Staph. aur.* を証明した。本菌の SF-837 感受性は 3.13 mcg/ml である。

本剤1%水溶液の点眼に, 1日8カプセル4回分服させると, 5日までに自他覚所見は改善されて有効であった。

角膜潰瘍の3例中2例から, それぞれ *Strept. faecalis* および *Staph. epiderm.* を検出した。1% SF-837 水溶液の点眼, アトロピン点眼を併用して, 5~12 日間に総量 8.0~13.6 g を内服させて, 全例角膜潰瘍は角膜片雲をのこして消失, 治癒している。

辺縁角膜潰瘍は, 結膜囊内からの培養で *Staph. epiderm.* を証明したもので, 本剤の点眼, 内服併用療法によつてすみやかに改善, 治癒した。

角膜異物の2例は, いずれも異物除去後, 感染防止の

ために本剤の点眼に, 5日間 4.0 g を服用させて, 全例外傷後感染予防に有効であった。

以上, 全22例中, 著効3, 有効14, やや効3および無効2の成績が得られた(表6)。

副作用として, 22例中1例に軟便を訴えたものがあるが, 投薬を中止するほどではなく, その他にはアレルギー反応等, 重篤なものは全くみられなかつた。

以上の臨床成績から, SF-837 は各種外眼部化膿症に対して, 1回1または2カプセル, 1日4回, 計4ないし8カプセル, 800~1,600 mg の内服により十分な効果が得られることがわかつた。眼球内部感染症には局所投与を併用して臨床効果を期待できるものと考えられる。

む す び

SF-837 を眼感染症に用いるための基礎的ならびに臨床実験成績を要約すれば, 下のとおりになる。

1) SF-837 の最小発育阻止濃度は, K-W 菌 0.19 mcg/ml, M-A 菌 0.78 mcg/ml, 肺炎球菌 0.19~3.13 mcg/ml, デフテリー菌 0.39~1.56 mcg/ml, 淋菌 1.56 mcg/ml, レンサ球菌 0.39~6.25 mcg/ml, ブドウ球菌 0.78~3.13 mcg/ml および緑膿菌 >100 mcg/ml で, *Staph. aur.* 209P は 0.78 mcg/ml であつた。

2) *Staph. aur.* 100 株に対する感受性は, 0.78~ \geq 100 mcg/ml の範囲に分布し, 1.56 mcg/ml に 51 株が占めて分布の山をなしていた。 \geq 100 mcg/ml 耐性は3株認められた。他の Macrolide 系薬剤と交叉耐性を示した。

3) 本剤 400 mg 1 回経口投与後の人血中濃度は2時間後 0.3~0.5 mcg/ml を認めたが, 他の 1, 4, 8 時間値はいずれも <0.2 mcg/ml であつた。

4) 家兎眼における眼内移行の実験では, 経口投与により外眼部組織への移行はかなり良好であつたが, 眼球内部へはあまり良くなかつた。点眼によれば外眼部へわずかに移行するだけであつた。結膜下注射によつて外眼部組織に高濃度の移行を示し, 眼球内部の組織にも良好な移行が認められた。

5) 外麦粒腫 10 例, 内麦粒腫 3 例, 急性および慢性涙嚢炎各 1 例, 化膿性上強膜炎 1 例, 角膜潰瘍 3 例, 辺縁角膜潰瘍 1 例および角膜異物 2 例の計 22 例に対し, 本剤 1 回 1 または 2 カプセル, 1 日 4 回, 計 800~1,600 mg を内服して 17 例に有効であつた。

6) 副作用としての軟便を訴えたものが 1 例あつたが, その他に特記すべきものは認められなかつた。

本論文の要旨は, 第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

表 6 SF-837 臨床成績

病 名	例数	効 果			
		++	+	±	-
外 麦 粒 腫	10	2	5	2	1
内 麦 粒 腫	3		2		1
急 性 涙 嚢 炎	1	1			
慢 性 涙 嚢 炎	1			1	
化膿性上強膜炎	1		1		
角 膜 潰 瘍	3		3		
辺縁角膜潰瘍	1		1		
角 膜 異 物	2		2		
計	22	3	14	3	2

文 献

- 1) TSURUOKA, T.; T. SHOMURA, N. EZAKI, H. WATANABE, E. AKITA, S. INOUE & T. NIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. I. The producing microorganism and isolation and characterization of the antibiotic. J. Antibiotics 24: 452~459, 1971
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子: Josamycin の眼科的応用。Chemotherapy 17: 739~745, 1969
- 3) 周田茂雄, 大石正雄, 今井正雄, 高橋篁子: ブドウ球菌の感受性検査成績。眼科 13: 167~175, 昭 46

OPHTHALMIC USE OF SF-837 (MYDECAMYCIN)

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, MASAO IMAI, TAKETOYO NAKATSUE
and TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University
(Director: M. MIKUNI)

Abstract

The bacteriological and clinical experiments for ophthalmic use of SF-837 were performed. These results were summarized as follows.

1) Minimum inhibitory concentrations of SF-837 for various organisms concerning in ocular infection were 0.19 mcg/ml for Koch-Weeks *bacillus*, 0.78 mcg/ml for Morax-Axenfeld *diplobacillus*, 0.19~3.13 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.39~1.56 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 1.56 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.39~6.25 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.78~3.13 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The sensitivity for 100 strains of *Staphylococcus aureus* was in the range of 0.78~ \geq 100 mcg/ml of SF-837 and 51 strains were in 1.56 mcg/ml.

Cross resistance was recognized between SF-837 and the other macrolide drugs: EM, OL, SPM and JM.

3) The peak of blood level (0.3~0.5 mcg/ml) was attained at 2 hours after oral administration of 400 mg SF-837 in a single dose.

4) The ocular penetration of SF-837 into the rabbit eye was investigated.

After oral administration of 200 mg/kg, the concentrations into the tissue of outer parts of the eye were observed relatively higher while in the inner parts of the eye almost not recognized. After instillation of 1% SF-837 solution, the tissue level was proved merely in the outer parts of the eye. After subconjunctival injection of 5 mg/0.5 ml, the remarkable penetration was shown in the outer parts of the eye and also good penetration in the inner parts of the eye.

5) Various ocular suppurative diseases, such as external hordeolum, internal hordeolum, acute and chronic dacryocystitis, episcleritis purulenta, corneal ulcer and foreign body of the cornea, were well cured by SF-837 treatment, oral administration of 1 or 2 capsules in a dose 4 times a day.

6) Side effects: A patient complained of gastrointestinal disorder, but any other serious one was not noticed.