

眼科領域における propionylmaridomycin の基礎的ならびに臨床的検討

大石正夫・今井正雄・中枝武豊・高橋篤子

滝沢 元・西塙憲次

新潟大学医学部眼科学教室

Propionylmaridomycin (PMDM) は、武田薬品工業株式会社において研究開発された新しいマクロライド系抗生剤である。本剤は 6 つの component から成つており、main component は III で 70% 以上を占め、これが抗菌力の大部分を示すといわれる。

私どもは今回、本剤の眼科的応用に関し、2~3 の基礎的実験を行なうとともに、臨床的検討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主なる起炎菌、8 菌種 84 株に対する抗菌力を、日本化学会標準法によつて検査した (Table 1)。

これら菌株の抗菌力は Koch-Weeks 菌 (K-W 菌) 0.39~0.78 mcg/ml, Morax-Axenfeld 菌 (M-A 菌) 6.25~12.5 mcg/ml, 肺炎球菌 0.39~3.13 mcg/ml, ジフテリア菌 0.39~3.13 mcg/ml, 淋菌 1.56 mcg/ml, レンサ球菌 0.78~3.13 mcg/ml, ブドウ球菌 0.78~6.25 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml である。Staph. aureus 209 株は 0.78 mcg/ml の MIC を示した。

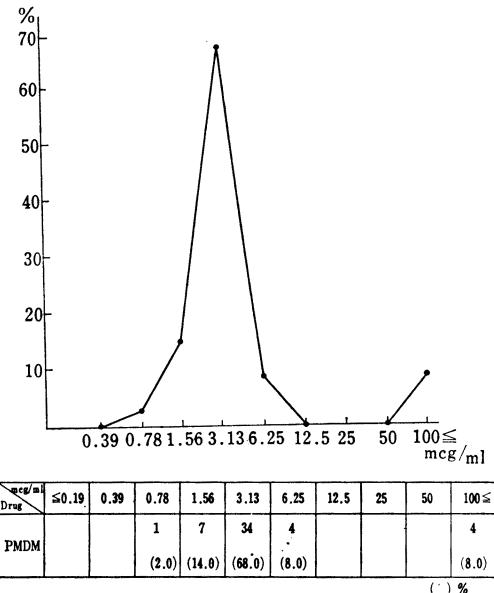
以上のように PMDM はグラム陽性菌に好感受性を示すことが知られた。

これを同時に検査した他の macrolide 系薬剤の抗菌力と比較すると、PMDM は従来のこれら薬剤と類似した抗菌作用を示している。

II. Staph. aureus に対する感受性

眼瞼腫瘍患者から分離した Staph. aureus 50 株に対する本剤の感受性分布を調べた (Fig. 1)。

Fig. 1 Sensitivity distribution of Staph. aureus (Clinical isolates 50 strains)



PMDM の感受性は 0.78~≥100 mcg/ml の広い範囲に分布し、分布の山は 3.13 mcg/ml にあつて 34 株。

Table 1 Antibacterial spectrum (MIC : mcg/ml)

Organisms	No. of strain	PMDM	JM	EM	LM	OM	SPM
Koch-Weeks bacillus	4	0.39~0.78	0.1	2	2~2.5	0.5~20	0.5~1
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	6.25~12.5	0.5~1	1~4	2.5~4	0.63~4	1~2.5
Pneumococcus	8	0.39~3.13	0.25~1	0.01~0.08	0.03~0.31	0.13~0.5	0.08~0.31
C. diphtheriae	4	0.39~3.13	0.5	0.003~0.2	0.02~0.04	0.05~0.1	0.31
Gonococcus	1	1.56	0.5	0.08	0.08	1	0.16
Streptococcus	4	0.78~3.13	0.25~1	0.005~0.01	0.03~0.05	0.25~2	0.63
Staphylococcus	4	0.78~6.25	0.5~2.5	0.04~0.16	0.04~0.5	0.1~1.25	1.6~3.12
Ps. aeruginosa	2	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Staph. aureus 209 P	1	0.78	0.5	0.04	0.2	0.1	1.6

68.0%がこれを占めている。 $\geq 100 \text{ mcg/ml}$ の高度耐性株は 4 株、8.0%に認められた。本剤の耐性限界値を OM, LM, JM と同じく 6.25 mcg/ml とすれば、PMDM の耐性株は 8 株、16%にみられる。次に、本剤の代謝物の大部分を占める 4''-deacyl-propionylmaridomycin (PMDM-M) の感受性を *Staph. aureus* 20 株について検査し、これを PMDM と比較検討した。

Fig. 2 に示すとおり、PMDM-M の *Staph. aureus* に対する感受性は PMDM に較べて約 2 段階低い成績が得られた。Fig. 3 はこれらの交叉関係をみたもので、 $>100 \text{ mcg/ml}$ の高度耐性株で明らかな交叉耐性を示し

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* (20 strains)

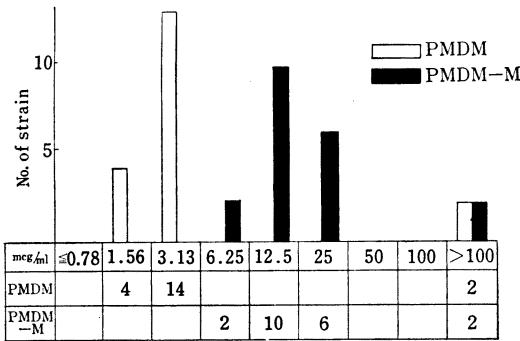
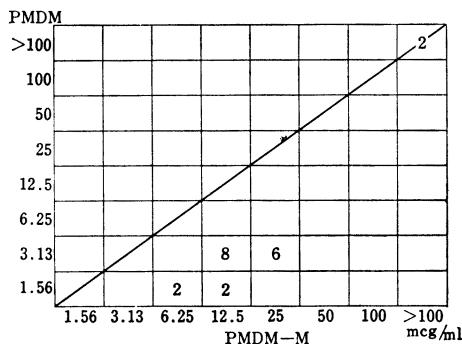


Fig. 3 Cross-sensitivity of PMDM and PMDM-M (*Staph. aureus*)



た。

III. Macrolide 系薬剤との交叉関係

前記の *Staph. aureus* 50 株について、JM, EM, OM および SPM の 4 剤の macrolide 系薬剤の感受性と比較したものが Table 2 である。

これによれば、PMDM の *Staph. aureus* に対する感受性分布は、JM に類似し、EM, OM に劣るが SPM

Fig. 4 Cross-sensitivity of PMDM and EM (*Staph. aureus* 50 strains)

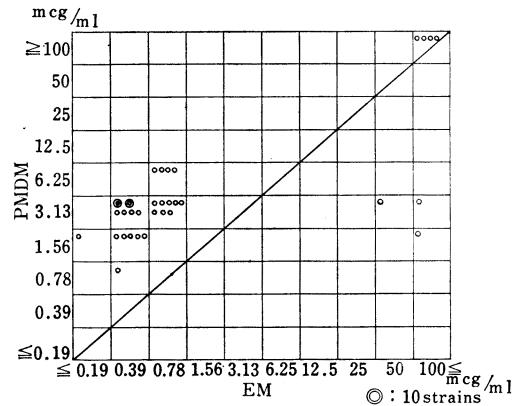


Fig. 5 Cross-sensitivity of PMDM and OM (*Staph. aureus* 50 strains)

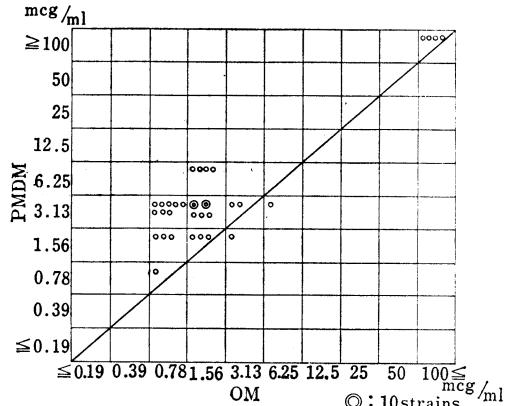


Table 2 Sensitivity of *Staph. aureus* to PMDM and other macrolide antibiotics (Clinical isolates 50 strains)

Drug	mcg/ml	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
PMDM				1	7	34	4				4
JM		1			17	29					4
EM		30		12						1	6
OM			12		30	3	1				4
SPM						5	19	22			4

Fig. 6 Cross-sensitivity of PMDM and JM
(*Staph. aureus* 50 strains)

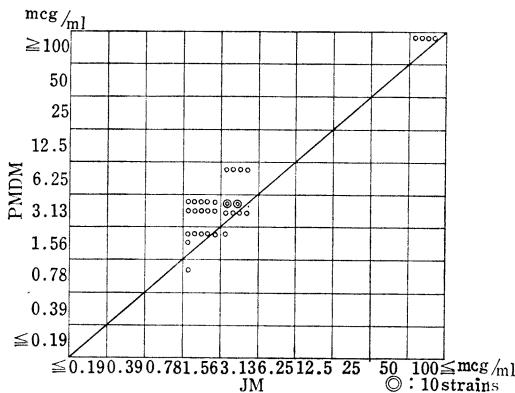
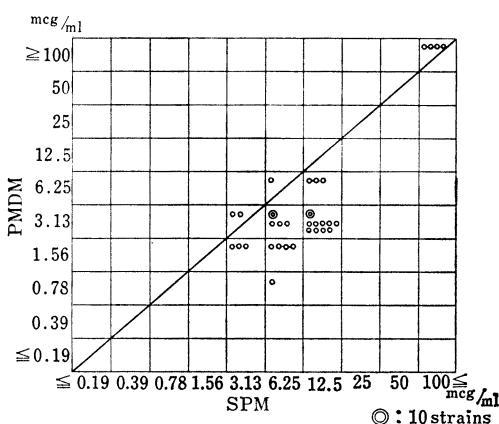


Fig. 7 Cross-sensitivity of PMDM and SPM
(*Staph. aureus* 50 strains)



よりすぐれていることが分かる。

これらとの交叉関係を示したもののが Fig. 4, 5, 6 および 7 である。

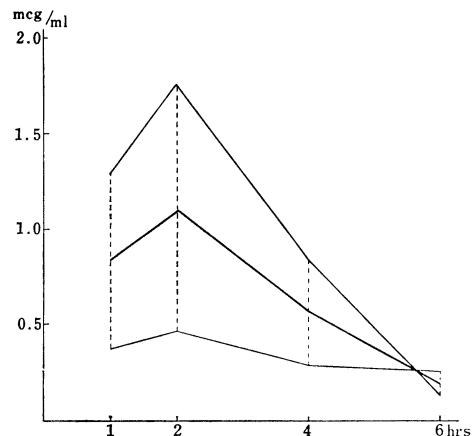
いずれも PMDM とは $\geq 100 \text{ mcg/ml}$ の高度耐性株で交叉耐性が認められる。EM との間には、EM に $\geq 100 \text{ mcg/ml}$ および 50 mcg/ml の高度耐性株も PMDM の 3.13 mcg/ml 以下で感受性を示す株のあることがわかる。

IV. 血 中 濃 度

健康成人 2 例に、PMDM 1000 mg を 1 回内服せしめて、血中濃度の時間的推移を検討した。濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カッブ法によつた。成績は Fig. 8 のとおりである。

Peak は投与 2 時間後にあつて $0.46\sim 1.77 \text{ mcg/ml}$ 、平均 1.11 mcg/ml を示し、以後は漸減して、6 時間後

Fig. 8 Blood level of PMDM following oral administration of 1000 mg
(healthy adult)



Case	Hours	1	2	4	6
No. 1	0.37	0.46	0.28	0.24	
No. 2	1.3	1.77	0.84	0.12	
Mean	0.84	1.11	0.56	0.18	

(mcg/ml)

も平均 0.18 mcg/ml の濃度を認めた。

平均血中濃度は、1 時間 0.84 mcg/ml 、2 時間 1.11 mcg/ml 、4 時間 0.56 mcg/ml および 6 時間 0.18 mcg/ml であった。

V. 眼 内 移 行

PMDM の眼内移行の実験には、すべて白色成熟家兎(体重 2~2.5 kg) を用いた。成績は 3 羽、3 眼の平均値で示した。

1) 前房水内濃度

(1) 点眼、結膜下注射

PMDM のカプセルを開き、粉末を生食水に溶解して濾紙で濾過して得られた 1% 液を家兎眼に点眼および結膜下注射して得られた前房水内の PMDM 濃度は、Table 3 に示した。

1% 液を 5 分毎に 5 回点眼することにより、1/2 時間後にすでに $0.5\sim 0.84 \text{ mcg/ml}$ の移行濃度を示し、1 時間後が peak 値 $0.72\sim 1.0 \text{ mcg/ml}$ で、以後 6 時間後も $0.15\sim 0.36 \text{ mcg/ml}$ の濃度を証明した。

1% 液の $0.5 \text{ ml}(5 \text{ mg}/0.5 \text{ ml})$ を 1 回結膜下注射することにより、1/2 時間後に peak 値 $0.72\sim 12.4 \text{ mcg/ml}$ が得られ、6 時間後も $0.3\sim 0.6 \text{ mcg/ml}$ を示した。

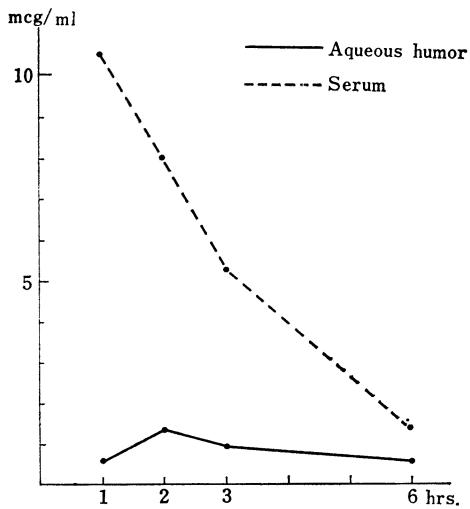
Table 3 Aqueous humor level of PMDM following local administration in the rabbit
(mcg/ml)

Route	Hours	1/2	1	2	4	6
1% PMDM eye-drops 5 times instillation every 5 minutes		0.5 ~ 0.84	0.72~1.0	0.42~0.5	0.18~0.42	0.15~0.36
Subconjunctival injection 5 mg/0.5 ml		0.72~12.4	1.0 ~2.0		0.8 ~2.4	0.3 ~0.6

(2) 経口投与

PMDM の 200 mg/kg を、ゾンデを用いて直接家兎胃腔内に投与した際の、前房水内濃度および血中濃度は、Fig. 9 のとおりである。

Fig. 9 Aqueous humor level of PMDM following oral administration of 200 mg/kg in rabbit



Hours	1.	2	3	6
Aqueous humor	0.5	1.4	1.0	0.6
Serum	10.5	8.0	5.2	1.4
Aqueous/Serum %	4.8	17.5	19.2	42.9

(mcg/ml)

前房水内へは 2 時間後 1.4 mcg/ml の peak 値を示し、以後漸減して 6 時間後は 0.6 mcg/ml の移行濃度を認めた。同時に測定した血中濃度は、1 時間後すでに peak 値 10.5 mcg/ml に達し、6 時間まで漸減してみられた。この際の前房水血清比は、4.8~42.9% で、前房水の peak 時では 17.5% であった。

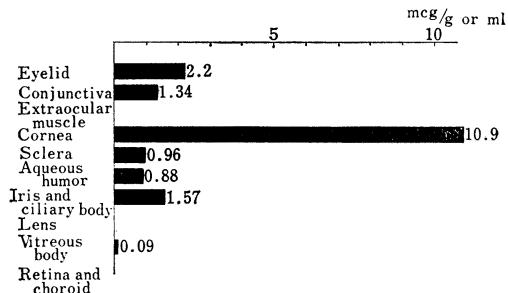
この前房水血清比を従来の macrolide 系薬剤と比較すると、PMDM は EM, OM および LCM に類似しており、眼内移行は比較的良好であることが知られた。

2) 眼組織内濃度

(1) 点眼

1% PMDM 水溶液を 5 分毎に 5 回点眼して、前房水内濃度の peak 時、すなわち 1 時間後に眼球を摘出して、各眼組織内濃度を調べた (Fig. 10)。

Fig. 10 Tissue concentrations of PMDM following instillation of 1% eye-drops in the rabbit (1 hr. after 5 times instillation every 5 minutes)

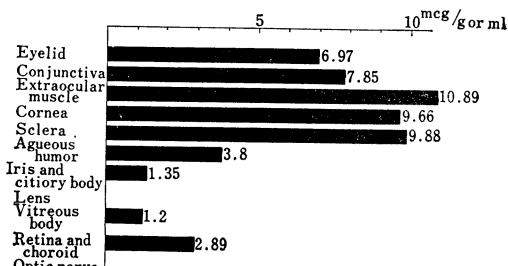


角膜にもつとも高濃度を証明し、眼瞼、球結膜および強膜にもかなり移行するが、虹彩毛様体にも移行をみたことは、本剤の点眼による眼内移行が比較的良好であることを示すものと考えられる。

(2) 結膜下注射

5 mg/0.5 ml を 1 回結膜下に注射後の前房内濃度の peak 時 1/2 時間の眼組織内移行の状況は Fig. 11 のとおりである。

Fig. 11 Tissue concentrations of PMDM following subconjunctival injection of 5 mg in the rabbit (1/2 hr. after dosing)

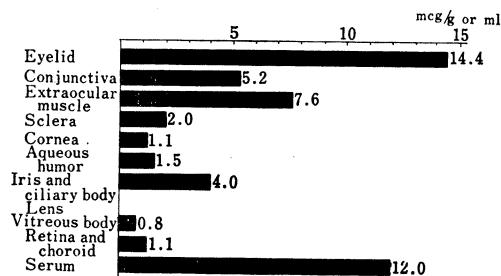


外眼筋にもつとも高く、角膜、強膜にもこれに近い高濃度が得られ、球結膜および眼瞼にもかなり良く移行している。眼球内部組織では、網脈絡膜、虹彩毛様体および硝子体にも移行しており、本剤結膜下注射によれば、外眼部組織ならびに眼球内部にもよく移行することがわかつた。

(3) 経口投与

200 mg/kg 経口投与後、2時間目(前房内濃度 peak 時)の眼組織内濃度を検討した(Fig. 12)。

Fig. 12 Tissue concentrations of PMDM following oral administration of 200 mg/kg in the rabbit (2 hr. after dosing)



眼瞼に最高濃度が得られ、外眼筋、結膜など外眼部に移行濃度を示したほか、眼球内部(虹彩毛様体>網脈絡膜>硝子体)にも移行することがわかつた。

以上、各種投与法別による眼組織内濃度を比較すると、結膜下注射によれば外眼部組織にもつとも高濃度が移行してみられる。次いで経口投与、点眼の順となる。しかし角膜においては、点眼によつて結膜下注射を上まわる高濃度の移行がみられたことは、本剤の点眼療法が、細菌性角膜疾患に有利であることを示すものとして興味深い。

次に、眼球内部組織についてみると、組織により多少相異するが、およそ結膜下注射=経口投与>点眼の順となる。

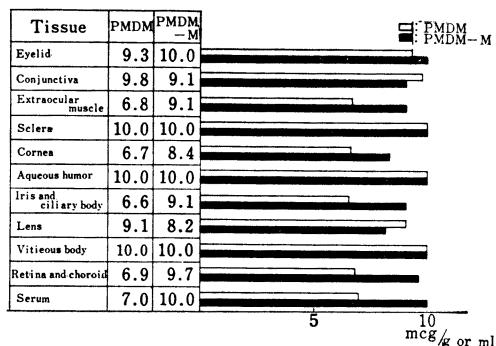
VI. 眼組織による不活性化

各眼組織に PMDM および PMDM-M のそれぞれ 10 mcg/ml 液を混合して乳化液をつくり、氷室内に 3 時間放置した後、遠心して上澄を検体とし、各薬剤の組織回収率を測定して、不活性化を検討した(Fig. 13)。

理論値を 10 mcg/ml or g とした場合における回収率(活性率)は PMDM では 66.0~100%，平均 85.2%，PMDM-M においては 82.0~100%，平均 93.6% であった。血清では PMDM は 70%，PMDM-M では 100% の回収率を示した。

PMDM における組織不活性化が、PMDM-M におけるより大きい傾向がみられた。

Fig. 13 Rate of recovery in ocular tissues (10 mcg/ml or g : 1 g)



VII. 臨床成績

症例は、外麦粒腫 8 例、内麦粒腫 6 例、慢性涙嚢炎 3 例、角膜潰瘍 3 例および眼窩膿瘍 2 例の計 22 例である。これらに本剤 1 回 1~2 カプセル、1 日 3~4 回計 3~8 カプセル(600~1600 mg)を内服せしめて経過を観察した(Table 4)。

Staph. aureus による外麦粒腫は総量 3.2~6.0 g を投与し、7 例には 4~5 日で化膿巣は硬結をのこさずに吸収、治癒している。

Staph. epidermidis を証明した内麦粒腫には 5~7 日間に総量 4.0~8.4 g を用いて 5 例に有効であった。

慢性涙嚢炎は、*Staph. epiderm.*, gram negative bacillen および *Klebsiella* を起炎菌としたもので、これらには 1% 本剤水溶液による涙嚢洗滌の局所療法を併用して、6.0~8.4 g を投与した。*Staph. epiderm.* の 1 例のみ涙嚢貯溜液の水様透明化をみたが、他の 2 例には症状の改善はみられなかつた。

角膜潰瘍の症例は、潰瘍部の擦過培養で *Pneumococcus*, gram negative bacillen および *Staph. epiderm.* を証明したものである。1% 本剤水溶液の点眼と本剤を全身投与して、1 週間後潰瘍部の菌は、gram negative bacillen を除く他の 2 例に陰転化を認めて有効に作用した。

眼窩膿瘍の 2 例はともに *Staph. aureus* を培養し得たものである。7~10 日間に総量 8.4~16.0 g を投与して、1 例に有効、他の 1 例はやや有効の成績が得られた。

以上の成績を一括表示するに、Table 5 のとおりになる。

著効 2，有効 14，やや有効 3 および無効 3 の成績で、有効、著効例合わせて 16 例、有効率 72.7% である。

Table 4 Clinical results with ophthalmic use of PMDM

Case	Age・Sex	Diagnosis	Causal organism	Dose			Effect	Side effect
				Daily cap. × time	Days	Total (g)		
1	54 ♀	Right hordeolum externum	<i>Staph. aur.</i>	1×4	4	3.2	+	-
2	35 ♂	Right "	"	2×3	5	6.0	+	"
3	30 ♀	Right "	"	2×3	5	6.0	++	"
4	22 ♀	Right "	"	1×4	5	4.0	±	"
5	32 ♂	Left "	"	1×4	5	4.0	+	"
6	31 ♀	Left "	<i>Staph. epid.</i>	2×3	4	4.8	+	"
7	26 ♀	Left "		2×3	5	6.0	+	"
8	49 ♀	Left "		2×3	5	6.0	+	anorexia
9	67 ♂	Left hordeolum internum	<i>Staph. epid.</i> <i>Klebsiella</i>	2×3	5	6.0	+	-
10	23 ♀	Left "	<i>Staph. epid.</i>	1×4	7	5.6	+	"
11	29 ♀	Left "		2×3	5	6.0	+	"
12	19 ♂	Left "		1×4	5	4.0	+	"
13	32 ♀	Left "		1×4	6	4.8	±	"
14	66 ♂	Both "	<i>Staph. epid.</i>	2×3	7	8.4	++	anorexia
15	35 ♂	Left chronic dacriocystitis	"	2×3	7	8.4	+	-
16	48 ♂	Left "	Gram(-) <i>Bacill.</i>	2×3	5	6.0	-	"
17	61 ♀	Right "	<i>Klebsiella</i>	2×3	7	8.4	-	"
18	50 ♀	Right corneal ulcer	<i>Pneumococc.</i>	2×4	7	11.2	+	"
19	21 ♂	Right "	Gram(-) <i>Bacill.</i>	2×4	5	8.0	-	"
20	43 ♀	Left "	<i>Staph. epid.</i>	2×3	7	8.4	+	"
21	68 ♂	Right orbital abscess	<i>Staph. aur.</i>	2×4	10	16.0	+	"
22	62 ♀	Left "	"	2×3	7	8.4	±	"

Table 5 Clinical results with ophthalmic use of PMDM

Diagnosis	No. of case	Dose			Effect			
		Daily cap. × time	Days	Total (g)	++	+	±	-
Hordeolum externum	8	1×4 2×3	4~5	3.2~6.0	1	6	1	
Hordeolum internum	6	1×4 2×3	5~7	4.0~8.4	1	4	1	
Chronic dacriocystitis	3	2×3	5~7	6.0~8.4		1		2
Corneal ulcer	3	2×3 2×4	5~7	8.0~11.2		2		1
Orbital abscess	2	2×3 2×4	7~10	8.4~16.0		1	1	
Total	22				2	14	3	3

副作用として、2例に食欲不振を訴えたものがあるが、投薬を中止する必要はなく、その他重篤な副作用は1例も認められなかつた。

以上の成績から、PMDMは経口投与によつて *Staph.*

aureus, *Staph. epiderm.* ならびに *Pneumococcus*などグラム陽性球菌による眼感染症に投与し、すぐれた臨床効果を期待できる新 macrolide 系薬剤の1つと考えられる。

むすび

Propionylmaridomycin を用いて基礎的ならびに臨床的検討を行なつて得られた成績を要約すれば、下記のとおりになる。

- 1) 本剤の抗菌力は、K-W 菌 0.39~0.78 mcg/ml, M-A 菌 6.25~12.5 mcg/ml, 肺炎球菌 0.39~3.13 mcg/ml, ジフテリア菌 0.39~3.13 mcg/ml, 淋菌 1.56 mcg/ml, レンサ球菌 0.78~3.13 mcg/ml, ブドウ球菌 0.78~6.25 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml である。
- 2) *Staph. aureus* に対する感受性は 0.78~ \geq 100 mcg/ml の広い範囲に分布し、分布の山は 3.13 mcg/ml にあつて 34 株 68.0% がこれを占めていた。
- 3) *Staph. anreus* に対する感受性において、本剤は EM, OM, JM および SPM と交叉耐性が認められた。
- 4) 本剤 1000 mg 1 回経口投与後の血中濃度は、1 時間値 0.84 mcg/ml, 2 時間値 1.11 mcg/ml, 4 時間値 0.56 mcg/ml および 6 時間値 0.18 mcg/ml であった。
- 5) 本剤を家兎に投与して、眼組織内濃度を検討した。5 mcg/0.5 ml 結膜下注射によつて外眼部組織にもつとも高濃度が移行し、次いで 200 mg/kg 経口投与、1% 液点眼の投与法順であつた。眼球内部組織では、結膜下注射 \geq 経口投与 > 点眼の順であつた。

6) 眼組織による本剤の不活性化を検討するに、活性率(回収率)は 66.0~100%, 平均 85.2% であつた。

7) 本剤を 1 日 600~1600 mg, 3~4 回分服させて、外麦粒腫 8 例中 7 例、内麦粒腫 6 例中 5 例、慢性涙嚢炎 3 例中 1 例、角膜潰瘍 3 例中 2 例および眼窩膿瘍 2 例中 1 例、計 22 例中 16 例に効果が認められ、72.7% の有効率が得られた。

8) 副作用として 2 例に食欲不振をみたが、投薬を中止するほどでなかつた。その他重篤なものはみられなかつた。

擱筆に臨み、三国名誉教授の御指導、御校閲を感謝し、厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は昭和 47 年 6 月 10 日、大阪で開催された第 20 回日本化学療法学会総会にて報告した。

文献

- 1) 石田一夫：*Erythromycin* ならびにその誘導体についての研究 III、眼組織内移行。臨眼 17 : 731~734, 1963
- 2) 三国政吉、他：*Spiramycin* について。臨眼 17 : 1159~1165, 1963
- 3) 三国政吉、他：*Josamycin* の眼科的応用。Chemotherapy 7 : 739~745, 1969

OPHTHALMIC USE OF PROPIONYLMARIDOMYCIN

MASAO OISHI, MASAO IMAI, TAKETOYO NAKATSUE, TAKAKO TAKAHASHI,
HAJIME TAKIZAWA and KENJI NISHIZUKA

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacterial and clinical experiments concerning ophthalmic use of propionylmaridomycin revealed following results.

1) The minimum growth inhibitory concentrations of propionylmaridomycin were 0.39~0.78 mcg/ml for Koch-Weeks *bacillus*, 6.25~12.5 mcg/ml for Morax-Axenfeld *bacillus*, 0.39~3.13 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.39~3.13 mcg/ml for *Corynebact. diphtheriae*, 1.56 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.78~3.13 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.78~6.25 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The distributions of sensitivity for 50 strains of *Staph. aureus* were in the range of 0.78~ \geq 100 mcg/ml, and 34 strains (68%) of them were in 3.13 mcg/ml.

3) Cross resistance was recognized between propionylmaridomycin and the other macrolide antibiotics EM, JM, OM and SPM.

4) The blood concentration by oral administration of 1000 mg propionylmaridomycin at a single dose reached the highest level after 2 hours (1.11 mcg/ml), and decreased gradually until 6 hours.

5) After instillation of 1% propionylmaridomycin solution, the ocular tissue level was proved merely in outer parts of the eye. Particularly, the concentration in cornea was remarkably high at one hour after instillation.

After subconjunctival injection of 5 mg/0.5 ml propionylmaridomycin, the tissue level at 1/2 hour was high in extraocular muscles, sclera, cornea, bulbar conjunctiva and lid. Moreover, in the inner parts of the eye, such as iris and ciliary body, vitreous body and retina and choroid, the relatively high concentration was recognized.

After oral administration of 200 mg/kg propionylmaridomycin, the tissue concentration was found not only in the outer parts of the eye, but also in the inner parts of the eye.

Compared with that local and systemic application, the tissue levels in the outer parts of the eye were as follows in the decreasing order : subconjunctival injection>oral administration>instillation. In the inner parts of the eye, the tissue level was in the order of : subconjunctival injection \geq oral administration>instillation.

6) The influence of the ocular tissue and fluids on the potency of propionylmaridomycin and its metabolite were examined. The potencies of both of them were slightly reduced by the ocular tissues and the aqueous humor.

7) The oral application of propionylmaridomycin against suppurative ocular infection revealed excellent effects on 7 cases of external hordeolum, 2 cases of internal hordeolum, a case of chronic dacryocystitis, 2 cases of corneal ulcer and a case of orbital abscess.

8) Side effects : 2 cases out of all 22 cases complained anorexia, but any other serious one was not noticed.