

PC-904 の眼科領域における検討

徳田久弥・葉田野博・馬詰良比古

杏林大学医学部 眼科教室

萱場忠一郎

いわき市立常磐病院眼科

PC-904は新しく開発された半合成ペニシリンである。この新抗生物質は広範囲抗菌スペクトルを有し、緑膿菌や変形菌にも有効とされている¹⁾。われわれは本剤の眼科領域における応用に関し、基礎的、臨床的検討を行なったので、その成績をここに報告する。

I. 基礎実験

1. 病原性ブドウ球菌に対する感受性

昭和51年度、眼科外来の感染症患者から分離した病原性ブドウ球菌44株に対するPC-904のMIC分布をCBPC、SBPCと比較検討した。

測定方法は日本化学療法学会標準法に従って行ない、接種菌量は 10^8 cells/ml 1白金耳を用いた。

その成績はTable 1に示した。

2. 家兎血清内、房水内および涙液内濃度

2 kg 前後の白色成熟家兎を用い、50mg/kgを筋肉内注射および静脈注射により投与、その後15分から6時間にわたり7時点につき血清内、房水内および涙液内の移行濃度を測定した。血清内、房水内移行濃度測定は*Bacillus subtilis* PCI 219を検定菌とする薄層カップ

法によるbioassayにて行なった。本法の測定最小可能濃度は $0.1 \mu\text{g/ml}$ である。本法の標準液はpH7.0の1/15 M リン酸緩衝液を用いた。また、涙液内移行濃度の測定は東洋ろ紙 No. 6をパンチにて6mmに打ち抜き、これを乾熱滅菌後ペーパーディスクとして家兎の下結膜嚢に約60秒ほど挿入し涙液を吸収させた。測定方法はペーパーディスク法を用い、標準液はpH7.0の1/15 M リン酸緩衝液を用いた。測定値は1時点1家兎1眼にて3家兎の平均値である。

その成績はTable 2, 3, Fig.1, 2に示した。

3. 家兎眼組織内濃度

2 kg 前後の成熟白色家兎に50 mg/kgをcross overして静注および筋注し、30分後に眼球を摘出し、各組織を分離しホモゲナイザーにかけ、その移行濃度を測定した。測定方法は前述と同様に薄層カップ法を用いた。cross overは静注後30分にて1眼を摘出し、その後1週間目に筋注し、他眼を摘出して試料とした。その成績はFig.3に示した。

4. 結膜下注射後の家兎房水内濃度

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Drug	$\mu\text{g/ml}$	MIC											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PC-904 (44 strains)					2	1	6	4	2	5	3	4	17
CBPC (42 strains)						2	1	12	13	8	3	1	2
SBPC (42 strains)						3	15	17	6	1			

Table 2 Serum, aqueous humor and tear concentrations of PC-904 in rabbits after 50 mg/kg I.M. administration

Hour	$\mu\text{g/ml}$ Serum level	Aqueous humor level	Aqueous humor serum ratio (%)	Tear level	Tear serum ratio (%)
15 min.	50.0	<0.1	—	2.0	4.0
30 min.	38.5	0.56	1.45	7.2	18.7
1	18.0	0.90	5.00	6.8	37.7
2	5.0	0.48	9.60	6.0	120.0
3	1.0	0.45	45.00	2.6	260.0
4	0.16	—	—	1.5	937.5
6	<0.10	—	—	—	—

Table 3 Serum, aqueous humor and tear concentrations of PC-904 in rabbits after 50 mg/kg I. V. administration

Hour	$\mu\text{g/ml}$ Serum level	Aqueous humor level	Aqueous humor serum ratio (%)	Tear level	Tear serum ratio (%)
15 min.	60.0	0.65	1.08	3.0	5.00
30 min.	48.0	1.55	3.22	4.3	8.95
1	5.2	0.70	13.46	3.2	61.53
2	0.56	0.68	121.42	2.7	482.14
3	<0.1	0.37	—	1.3	—
4	<0.1	0.30	—	<0.1	—
6	—	—	—	—	—

Fig. 1 Serum, aqueous humor and tear concentrations of PC-904 in rabbits after 50 mg/kg i. m. administration

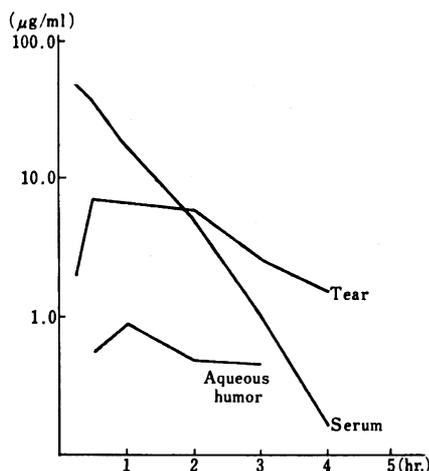
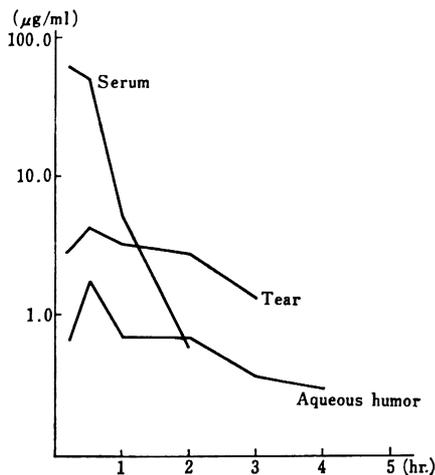


Fig. 2 Serum, aqueous humor and tear concentrations of PC-904 in rabbits after 50 mg/kg i. v. administration



成熟白色家兔の結膜下角膜輪部近くに5%溶液0.2mlを注射し、30分から3時間にわたり4時点にて房水を採取し、その移行濃度を測定した。測定方法は前述のとおりで、測定値は1時点1家兔1眼にて2眼の平均値である。その成績はFig. 4に示した。

5. 家兔前房内注射後の眼球の刺激

PC-904を2.5, 5, 10%の各濃度の溶液を作りその0.2mlを前房内に注射し、その後の虹彩の状態を細隙灯顕微鏡にて検討した。その測定値は1時点1家兔1眼のものである。その成績はTable 4に示した。

6. 5%溶液1分毎5回点眼後の家兔房水内濃度

家兔の右眼に5%溶液1分毎5回点眼し、その後、5分、15分、30分に各家兔から房水を採取しその移行濃度を測定した。測定方法は前述のとおりであり、測定値は1時点1家兔1眼にて2家兔の平均値である。その成績はTable 5に示した。

7. 5%溶液1分毎5回点眼後のヒト眼の刺激症状

5%溶液を健康人ボランティア7名に1分毎5回点眼し、その5分後に眼に対する刺激症状を検討した。他覚的には角膜、虹彩の状態を細隙灯顕微鏡で観察した。その成績はTable 6に示した。

II. 臨床成績

麦粒腫9例、急性霰粒腫3例、眼瞼蜂窩織炎2例、急性涙囊炎1例、角膜浸潤3例、術後感染2例の計20例および術後感染予防6例に対し、1日1回2g静注投与を原則として行なった。その成績はTable 7に示した。

効果判定基準：

(1) 眼瞼皮膚部の感染症

著効(+)：本剤投与3日以内に症状の改善をみたもの。

有効(+): 4日以上投与で症状の改善をみたもの、あるいは他剤の全身的投与と併用し症状の改善をみたもの。

無効(-)：症状改善のまったく認められないもの。

(2) 角膜感染症や術後感染症

著 効(+) : 本剤投与により症状の改善をみたもの。

無 効(-) : 症状の改善されないもの、または悪化したもの。

(3) 術後感染予防

有 効(+) : 予防の目的を達したもの。

III. 結果ならびに考按

昭和 51 年度に眼科外来を訪れた眼感染症から分離した病原性ブドウ球菌に対する PC-904, CBPC, SBPC の MIC 分布を比較検討すると, SBPC の抗菌力が 3 者のうちで 1 番すぐれ, CBPC は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にその大半が集中し, PC-904 は 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し, 3 者の中では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌株が 1 番多く, 耐性菌の多いことが知られた。これは Penicillinase に弱く, *in vitro* における抗菌力が接種菌量の影響を受けやすく, 殺菌作用が比較的弱いとされている²⁾ 本剤の性状によるもので, われわれのところでは接種菌量が 10^8 cells/ml の原液であるため, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が多く出たものと思われる。病原性ブドウ球菌による感染症に対しては, 菌の本剤に対する感受性の分布からみて効果に差が出るものと思われる (Table 1)。

家兎に筋注および静注してその血清内および房水, 涙液内の移行濃度を検討した (Table 2, 3, Fig. 1, 2)。筋注および静注後の血清内移行濃度をみると, 両投与群とも投与後 30 分でピークが認められたが, そのピーク時濃度は静注投与群のほうが高いが, その半減期は短かく, 3 時間後では痕跡を示すにすぎなかった。一方, 筋注投与群はピーク時濃度はやや低いが, 半減期は長く 6 時間後に痕跡程度となった。房水内移行濃度をみると, 静注投与群のほうが筋注投与群よりピーク時濃度も高くその半減期も長かった。また, 本剤の涙液への移行をみると, 筋注投与群のほうが静注投与群より半減期も長く, 濃度も高くこの点では筋注投与のほうが静注投与よりすぐれていると思われる。この両者の移行濃度の差が臨床的効果にどのように差が出るのか現在のところ不明である。また, この投与法の違いによる涙液と房水の移行パターンの違いは, おそらく薬剤の吸収速度や排出速度に関係があると思われるが, この点についてもいまだよく知られていない。

本剤を家兎に静注および筋注投与 (50 mg/kg) 後 30 分にて眼組織の移行濃度を検討したが (Fig. 3), これによるとどの組織も筋注よりも静注による移行濃度のほうが高く, 無血管組織である角膜や硝子体にも比較的多く移行することが認められた。このことは眼内感染症には

Fig. 3 Ocular tissues concentration of 30 min. after administration 50 mg/kg i. v. and i. m.

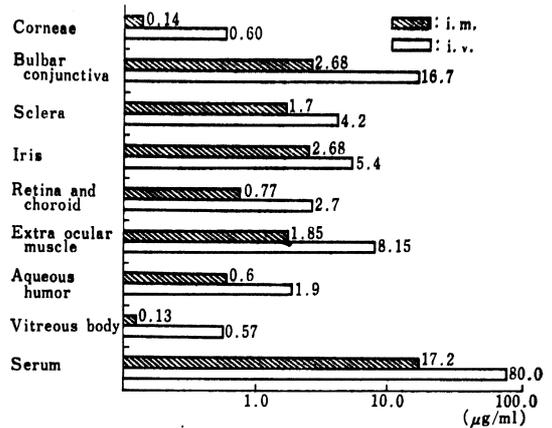
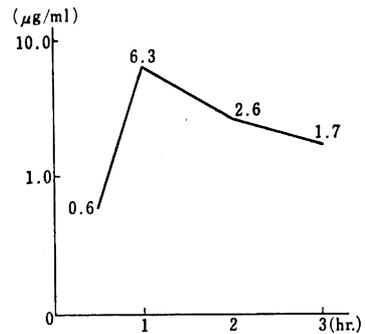


Fig. 4 Aqueous humor concentration after subconjunctival injection of 5% PC-904 solution 0.2 ml to rabbits



筋注より静注によるほうが, 血清内, 房水内移行からみても臨床的により効果的であることを示唆するものである。

PC-904 5% 溶液を 0.2 ml 結膜下注射を行ない, 家兎の前房内移行をみると (Fig. 4), 投与後 1 時間でピークとなり 6.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 3 時間後でなお 1.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 50 mg/kg の静注や筋注によるものより高い濃度を示した。この投与量は臨床的にも応用しうる量なので, この房水内濃度の高さは臨床的にも参考となり得るものである。しかし, その結膜下注射後の結膜はやや充血し, 多少とも刺激症状が強いと思われたが, 24 時間後には充血は消失した。臨床的に本剤をこの方法で利用するには, この点について多少とも考慮する必要があると思われる。

重篤な眼感染症に対しとくに抗生物質の前房内注射が効を奏することがあるので, 前房内注射後の眼の刺激症状を検討した (Table 4)。

本剤を 2.5, 5, 10% の 3 濃度について, その 0.2 ml

Table 4 Eye-symptom after PC-904 0.2 ml injected into the anterior chamber of rabbits

Concentration of PC-904	Eye tissue	Days						
		Before	1	2	3	4	7	8
10%	Cornea	-	+	+	+	+	±	-
	Iris	-	+	+	±	-	-	-
5%	Cornea	-	-	-	-	-	-	-
	Iris	-	+	±	-	-	-	-
2.5%	Cornea	-	-	-	-	-	-	-
	Iris	-	+	-	-	-	-	-

Cornea + : Turbidity of cornea - : Normal
Iris + : Hyperemia - : Normal

Table 5 Aqueous humor level of rabbits after five times every one minute instillations of 5% PC-904 solution

Minute μg/ml	5	15	30
Aqueous humor level	1.2	0.3	0

を家兎の前房内に注射し、その刺激症状をみたところ、10% (力価 20,000 μg) の投与では、角膜に混濁を生じ8日以後に透明となったが、これより少ない濃度では角膜の混濁は認められなかった。一般にセファロスポリン系や他のペニシリン系の薬剤に比し³⁾、本剤の刺激症状は強いと思われるので、本投与方法による治療法を行なうときには、その投与量が少ないほうがよいと思われる。

本剤の5% 溶液を家兎に1分毎5回点眼しその房水内移行をみると (Table 5)、5分後に 1.2 μg/ml、15分後に 0.3 μg/ml 移行し、30分後には移行は認められなかった。しかし、15分後まで前房水内移行が認められることは、角膜上皮を比較的たやすく通過しやすいことを示すもので、本剤の角膜に対する移行性の良さを示すものと思われる。また、ヒトに対する5% 溶液の刺激性をみると (Table 6)、1分毎5回点眼後5分のボランティア7名の角膜状態は点眼前と変わりなく、上皮剥離、混濁は認められなかった。また、球結膜の充血もなかったが、眼脂が少し生ずる例が7例中3例あり、滲みるものや点眼後異物感を感じたものが7例中5例あり、点眼剤として本剤はこれらの症状からみると5% 以下が望ましいものと思われる。以上の実験成績に基き臨床に使用

Table 6 Eye-symptom after times every one minute instillation of 5% PC-904 solution

Case	Age	Sex	Instillation	Symptom			
				Edema corneae	Erosio corneae	Hyperemia conjunctiva	Subjective symptom
1 T. U.	30	F	Before	-	+	-	-
			After	-	+	-	-
2 F. U.	25	F	Before	-	-	-	-
			After	-	-	-	Eye discharge
3 M. A.	23	F	Before	-	-	-	-
			After	-	-	-	-
4 O. K.	23	F	Before	-	-	-	-
			After	-	-	-	Eye discharge
5 S. A.	22	F	Before	-	+	-	-
			After	-	+	-	-
6 Y. O.	23	F	Before	-	-	-	-
			After	-	-	-	Eye discharge
7 N. A.	22	F	Before	-	-	-	-
			After	-	-	-	-

Table 7 Clinical results of PC-904

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Daily dose (g×time)	Duration (days)	Method of administration	Organism	Clinical effect	Side effect	Drugs combinedly used	
1	H. Y.	12	F	External styte	2×1	1	I. V.		+	-	CP+CL Eye drops
2	S. T.	42	F	External styte	2×1	5	I. V.		+	-	-
3	K. T.	36	M	External styte	2×1	2	I. V.	<i>Klebsiella</i>	+	-	-
4	Y. Y.	8	F	External styte	1×1	1	I. V.		+	-	-
5	H. Y.	24	M	Internal styte	2×1	2	I. V.	-	+	-	CP+CL Eye drops
6	H. O.	46	M	Internal styte	2×1	1	I. V.	<i>Str. haemoly.</i> <i>Sta. epid.</i>	+	-	-
7	H. Y.	12	F	Internal styte	2×1	1	I. V.	<i>Sta. aureus</i>	+	-	CP+CL Eye drops
8	M. S.	35	F	Internal styte	2×1	2	I. V.	<i>Sta. epid.</i>	+	-	CP+CL Eye drops
9	M. O.	26	M	Internal styte	1×1	3	I. V.	<i>Enterobacter</i>	+	-	-
10	T. N.	40	M	Acute chalazion	2×1	3	I. V.	<i>Enterobacter</i> <i>Sta. epid.</i>	+	-	EM+CL Eye drops
11	H. T.	22	F	Acute chalazion	2×1	1	I. V.	G(-)bacillen <i>Enterobacter</i>	+	-	CP+CL Eye drops
12	Y. K.	48	F	Acute chalazion	2×1	2	I. V.	G(-)bacillen	+	-	CP+CL Eye drops
13	K. H.	29	M	Lid. phlegmone	2×1	1	I. V.	<i>Enterobacter</i> <i>Sta. epid.</i>	+	-	Other anti- biotics (p. o.)
14	Y. O.	40	M	Lid. phlegmone	2×1	4	D. I.		+	-	CP+CL Eye drops
15	A. O.	51	F	Acute dacryocystitis	2×1	3	I. V.	<i>Enterobacter</i>	+	-	CP+CL Eye drops
16	S. K.	23	M	Coroneal infection	2×1	4	I. V.		+	-	CP+CL Eye drops
17	M. M.	67	M	Coroneal infection	2×1	3	I. V.		+	-	CP+CL Eye drops
18	K. O.	28	M	Coroneal infection	2×1	2	I. V.		+	-	CP+CL Eye drops
19	A. O.	70	F	Infection of post-operative pterygium	2×2 2×1	4) 2)6	I. V.	<i>Sta. epid.</i> <i>Serratia</i>	+	-	Antibiotics Eye drops
20	M. N.	73	F	Infection of post-operative cataracta	2×1	6	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
21	F. I.	42	F	Prophylaxis of infection of postoperative cataracta	2×2 2×1	3) 2)5	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
22	S. M.	64	F	Prophylaxis of infection of postoperative cataracta	1×2	4	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
23	I. D.	61	F	Prophylaxis of infection of postoperative glaucoma	2×1	3	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
24	K. S.	61	F	Prophylaxis of infection of postoperative glaucoma	2×1	4	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
25	T. S.	50	F	Prophylaxis of infection of postoperative glaucoma	2×1	4	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops
26	K. S.	21	M	Prophylaxis of infection of coroneal rupture	2×1	5	I. V.		+	-	Antibiotics Eye drops

した。臨床成績は Table 7 にまとめて示した。

眼瞼皮膚部の感染症に対しては化膿せず症状が治まるのが理想的であるが、初診時すでに化膿しつつある者が多く、本治験例でもその大部分が初診時に切開を行なっている。したがって、本剤の有効性についての評価は多少甘いものとなるのも止むを得ないと考える。

そこで、その膿汁からの分離菌を検討すると、*Enterobacter* が多く、そのほか *Staph. epid.*, G(-) 桿菌, *Klebsiella pneu.*, *Staph. aureus*, *Strept. haemolyticus* などが認められた。これらの菌に対する PC-904 の感受性試験は行っていないが、ABPC や SBPC に対してはいずれも高い感受性を有しており、本剤の投与により病状の改善が認められることは、本剤もこれらの菌に対し有効なものと推定される。

臨床効果は、術後感染予防を含めて、前述の判定基準によれば、 \pm : 17 例, $+$: 19 例で良好な成績を示した。

アレルギー反応など副作用はみられず、また自覚的症状の異常もみとめられなかった。

IV. 結 論

1) 病巣分離の黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は 0.78~100 μg に散在し、3.12 μg と 25 μg と 100 μg 以上の耐性菌にピークがあり、とくに 100 μg 以上を示す耐性菌の存在が著明だった。

2) 家兎に 50 mg/kg を静注、筋注にて投与し血清、房水、涙液内の移行をみると、ピークの時間とその濃度は静注 15 分後で血清レベル 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、筋注でもやはり

15 分後 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、房水では静注 30 分後 1.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、筋注 60 分後 0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、涙液では静注 30 分後 4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、筋注 30 分後 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、房水よりも涙液によく移行することは本剤の特異的な点と思われる。

3) 50 mg/kg 筋注、静注投与後 30 分の眼組織内濃度は、静注によるほうが高い。角膜、硝子体等の無血管組織にもよく移行する。

4) 家兎の前房内注入は、量が 20,000 μg になると角膜混濁や虹彩炎を起こし刺激症状が強い。

5) 本剤の 5% 溶液の 1 分毎 5 回の点眼による房水内移行は、15 分後まで認められた。

その刺激症状を 7 名のボランティアの片眼にやはり 1 分毎 5 回点眼して検討すると、点眼後 3 眼に眼脂が認められた。

6) 1 日 1 回 2g、投与を原則として、外麦粒腫 4 例、内麦粒腫 5 例、急性霰粒腫 3 例、眼瞼蜂窩織炎 2 例、急性涙囊周囲炎 1 例、角膜感染症 3 例、術後感染症 2 例、術後感染予防 6 例に使用し、いずれも有効であった。

アレルギー反応と思われる副作用は認めなかった。

文 献

- 1) PC-904 説明会資料, 第 1 相臨床試験, p.48, 住友化学
- 2) 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. PC-904, 1977
- 3) 葉田野博: 抗生剤の前房内注射による角膜障害に関する研究. 第 25 回日本化学療法学会総会にて講演, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PC-904 IN OPHTHALMOLOGICAL FIELD

HISAYA TOKUDA, HIROSHI HATANO and YOSHIHIKO UMAZUME
Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

TYUITIRO KAYABA

Clinic Ophthalmology, Joban Hospital, Iwaki City

Experimental and clinical studies of PC-904 were shown the following results.

1) The minimum inhibitory concentrations of PC-904 to 44 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the patients of ophthalmological field ranged from 0.78 to 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

2) After intramuscular injection of 50 mg/kg of PC-904 to albino rabbits, peak blood levels of 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 min., peak aqueous humor levels of 0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hr, peak tear levels of 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 min. were obtained.

3) After intravenous injection of 50 mg/kg of PC-904 to albino rabbits, peak blood levels of 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 min., peak aqueous humor levels of 4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 min. were obtained.

4) After subconjunctival injection of 5% PC-904 solution 0.2 ml to albino rabbits, peak aqueous humor levels of 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hr were obtained.

- 5) 20,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of PC-904 injected into the anterior chamber of the rabbit eye have been revealed keratopathy and iridocyclitis.
 - 6) Ocular tissue concentration of PC-904 at 30 min. after intravenous injection 50 mg/kg to albino rabbit were better than that after intramuscular injection.
 - 7) The aqueous humor levels in rabbits after 5 times every 1 min. instillation of 5% PC-904 solution were shown 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 min.
 - 8) PC-904 were used with intravenous injection 2g in a single dose 1 or 2 times daily to 20 cases of ocular infection, including external stye, internal stye, acute chalazion, lid-phlegmone, acute dacryocystitis, corneal infection, postoperative endophthalmitis.
- Clinical effectiveness of 100% was obtained, and no side effect was observed.