

PC-904 の眼科領域における基礎的, 臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武

新潟大学医学部眼科学教室

PC-904, sodium(2 S, 5 R, 6 R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0] heptane-2-carboxylate は新しく開発された半合成 penicillin である。

広範囲の抗菌スペクトルをもち, グラム陽性および陰性菌に作用し, とくに多くの抗生物質に耐性の *Ps. aeruginosa* および *Proteus* にも作用することが特徴であり, その作用は静菌的である。

注射によりすみやかに有効血中濃度に達して, 肝, 腎へ良好な移行を示し, 胆汁中に高濃度に移行する。ラット, イヌに対する筋注実験で, 急性, 亜急性毒性は弱い。

本剤の眼科臨床応用のために, 2, 3 の基礎的実験と臨床効果を検討する機会を得たので, 以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌作用

教室保存の眼感染症の主な原因菌に対する本剤の最小発育阻止濃度を, 日本化学療法学会標準法により測定した。なお, 使用した菌液は Broth 培養による原液である。

2. 臨床分離菌に対する感受性

緑膿菌性眼化膿症患者から分離した *Ps. aeruginosa* 20 株, および眼感染症から分離した *Staph. aureus* 20 株について, 本剤感受性分布を検査した。

3. 血中濃度

眼感染症患者(成人, 肝腎機能正常者)に, 本剤 1g

を生食水 200ml に溶解して 30 分で drip infusion した際の血中濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし, 合成培地(ペプトン 10g, 肉エキス 5g, 食塩 2.5g, 寒天 20g, 蒸留水 1 L, pH 6.5~6.6)を用いた薄層平板カップ法により行ない, 検体の希釈および Standard curve には 1/15 M Phosphate buffer (pH 6.6) を使用した。

4. 眼内移行

白色成熟家兎眼を用いて, 本剤の眼内移行の動態について検討した。

すなわち家兎の耳静脈から 50 mg/kg を one shot にて静注したのち, 経時的に前房水を採取して移行濃度を測定した。

房水濃度の peak 時における眼組織内濃度についても検査した。

濃度測定は前記と同様にして行ない, 成績は 2~3 眼の平均値にて表わした。

5. 臨床治験

各種眼感染症に対して, 成人には 1 回 1~2 g を 1 日 1~2 回静注または点滴静注, 小児には 1 回 0.125~0.5g, 1 日 2 回点滴静注して, 臨床経過を観察した。

II. 実験成績ならびに考按

1. 抗菌作用

成績は Table 1 に示すとおりである。

KOCH-WEEKS 菌 0.19 μ g/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.19~0.39 μ g/ml, *Pneumococcus* 0.78~6.25 μ g/ml, *C. diphtheriae* 0.78~1.56 μ g/ml, *Gonococcus* 0.19 μ g/ml, *Strept. hemolyticus* 0.19 μ g/ml, *Strept. viridans* 0.78~6.25 μ g/ml, *Staph. aureus* 0.78~6.25 μ g/ml, *Ps. aeruginosa* 3.13~12.5 μ g/ml である。

すなわち, 本剤はグラム陽性, 陰性菌にわたって広い抗菌スペクトルを有しており, とくに *Ps. aeruginosa* にもかなり高感受性を示すことが特徴的であった。

これを先にわれわれが報告した Sulbenicillin (SB-PC)¹⁾, Carbenicillin (CBPC)²⁾ と比較するに, PC-904 はこれら両剤に類似した抗菌スペクトルを表わすが, グラム陰性桿菌にはより感受性が高く, とくに *Ps. aeruginosa* に対しては 3 剤中もっともすぐれた抗菌力を表わすことがわかる。

2. 臨床分離菌感受性

i) *Ps. aeruginosa* 感受性

Table 1 Sensitivity of various organisms to PC-904

Organisms	No. strain	MIC (μ g/ml)
KOCH-WEEKS <i>bacillus</i>	4	0.19
MORAX-AXENFELD <i>diplobacillus</i>	7	0.19~0.39
<i>Pneumococcus</i>	8	0.78~6.25
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78~1.56
<i>Gonococcus</i>	1	0.19
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.19
<i>Strept. viridans</i>	2	0.78~6.25
<i>Staph. aureus</i>	4	0.78~6.25
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	3.13~12.5
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	0.39

Table 2 Sensitivity of clinical isolated strains

($\mu\text{g/ml}$)

Organism	Drug	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Ps. aeruginosa</i> (20 strains)	PC-904			3	3	6	3	1		2	2
	SBPC						1	6	6	4	3
	CBPC						1	4	6	2	7
<i>Staph. aureus</i> (20 strains)	PC-904	1	2	2	2	6	1	2	2	1	1
	SBPC			4	8	7	1				
	CBPC	2	2	4	6	3	3				

緑膿菌性眼化膿症から分離した 20 株に対する感受性は、1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布して、分布の山は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあって 6 株、30% がこれを占めていた。その他は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に各 3 株、25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株および 100 $\mu\text{g/ml}$ または 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に各 2 株がみられた。

これを SBPC, CBPC の検査成績と比較すると、PC-904 が明らかに高感受性側にあって、抗菌力がすぐれていることが示された。

ii) *Staph. aureus* (Table 2)

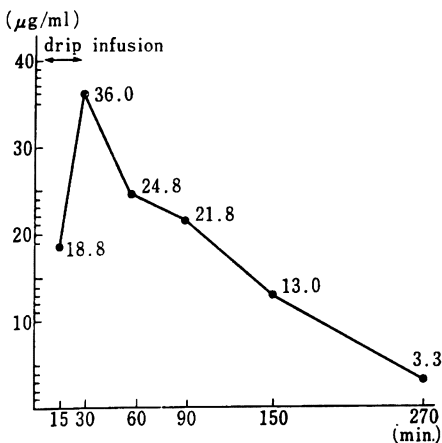
眼化膿症患者から分離した 20 株は、本剤の 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布しており、25 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株、30% があって分布の山をなしている。SBPC, CBPC の感受性に比して、本剤には低感受性側に分布する株がやや多いようである。

3. 血中濃度

成績は Fig.1 に示すとおりである。

点滴開始して 15 分後には 18.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、30 分後すなわち点滴終了時に 36.0 $\mu\text{g/ml}$ の最高値がえられた。以後は減少して 60 分後 24.8 $\mu\text{g/ml}$, 150 分後 13.0 $\mu\text{g/ml}$ で、270 分後には 3.3 $\mu\text{g/ml}$ を示すに至った。

Fig.1 Serum level of PC-904 following drip infusion of 1.0 g



4. 眼内移行

i) 前房水内移行

成績は Fig.2 に示すとおりである。

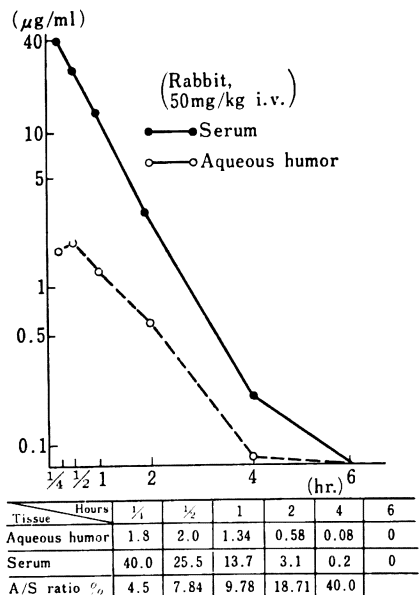
静注後 15 分に 1.8 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示し、30 分が peak で 2.0 $\mu\text{g/ml}$ がえられて、以後は急速に減少して 4 時間後には 0.08 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後には測定不能であった。

同時に測定した血中濃度は、15 分後に 40.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達して以後急減し、4 時間後 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後は測定不能であった。

房水・血清比 (房血比) は、前房内濃度の peak 時、すなわち 30 分値で 7.84% であった。

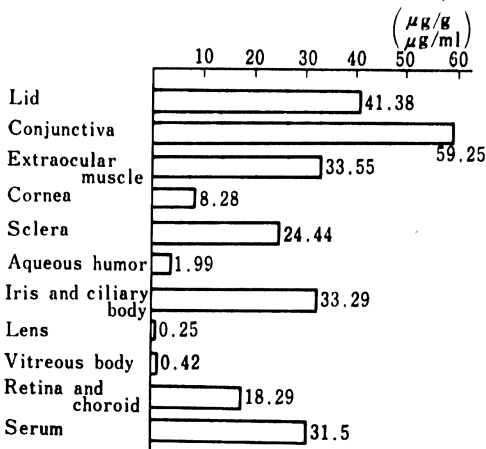
これを先にわれわれが CBPC について検討した成績⁹⁾と比較すると、CBPC 50 mg/kg 静注時では前房内移行は 30 分後 4.5 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達して、この際の血中濃度は 72.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、房血比は 6.2% であった。したがって、PC-904 の前房内移行濃度は 1/2 以

Fig.2 Aqueous humor and serum levels of PC-904



Tissue	Hours	1/4	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		1.8	2.0	1.34	0.58	0.08	0
Serum		40.0	25.5	13.7	3.1	0.2	0
A/S ratio %		4.5	7.84	9.78	18.71	40.0	

Fig.3 Ocular tissue concentraion of PC-904
(Rabbit eye 50 mg/kg i. v. 1/2 hr. value)



下に低いが、房血比では多少とも高い値を示したものであった。

ii) 眼組織内移行

同様に、家兎に静注して、30分後に眼球摘出して眼組織内濃度を測定したものが、Fig.3である。

外眼部組織では、球結膜に 59.25 µg/g の最高濃度を示し、次いで眼瞼 41.38 µg/g、外眼筋 33.55 µg/g、強膜 24.44 µg/g、角膜 8.28 µg/g の移行濃度を示した。眼球内部では、虹彩毛様体に 33.29 µg/g でかなりの高い移行がみられ、次いで網脈絡膜 18.29 µg/g、前房水 1.99 µg/ml、硝子体 0.42 µg/ml、水晶体には 0.25 µg/g の移行をみとめた。

CBPC 50 mg/kg を静注して30分後に検討した眼組織内濃度の成績³⁾と比べると、CBPC では外眼部には 19.5~53.3 µg/g、眼球内部組織には 0.5~44.3 µg/g の移行が示されているから、PC-904 の移行状態は CBPC とほぼ類似するものであった。

5. 臨床成績

症例は、眼瞼膿瘍 2例、急性涙囊炎、角膜浸潤各 1例、角膜潰瘍 6例、眼窩蜂窩織炎 2例、化膿性虹彩毛様体炎、後発感染各 1例および全眼球炎 2例の計 16例である (Table 3)。

Staph. aureus を原因菌とする眼瞼膿瘍には、本剤 1日 2.0g を 2回分割、one shot 静注して 4~5日までに膿瘍は吸収、消褪して有効に作用した。

急性涙囊炎は、*Staph. epidermidis* と嫌気性菌の混合感染である。1日 1.0g 静注で 5日間、5.0g を投与して涙囊部の発赤、腫脹は軽減した。

角膜浸潤の症例は *Ps. cepacia* が分離、同定されたものである。眼痛と毛様充血がつよく、角膜に浸潤巣をみとめる。1% 本剤水溶液を作製して 1時間毎点眼して、

本剤をはじめ 1回 2.0g、1日 2回点滴静注し、3日目から 1回 1.0g、1日 2回に減量した。10日までに自他覚症状は軽減して効果がみとめられた。投与総量は 22.0g である。本症から分離された *Ps. cepacia* は、PC-904 の 1.56 µg/ml に MIC を示した。

角膜潰瘍の 6例は、*Ps. aeruginosa*, GNR, *Corynebacterium*, *Dipl. pneumoniae*, 嫌気性菌, Fungi が検出されている。本剤の 1回 1.0~2.0g を、症状によって点滴静注または one shot 静注した。

小児例 (症例 7) には、1回 0.125~0.25g を点滴静注した。全例に本剤の 1% 水溶液の点眼を併用している。Fungi の 1例に無効であったほかは、それぞれに効果をみている。

Ps. aeruginosa の症例 (症例 5) は、ソフトコンタクトレンズ装用者に発症したもので、レンズの保存液からも *Ps. aeruginosa* が培養 (+) であった。初診時、球結膜浮腫と充血がつよく、前房蓄膿を併せて角膜中央部に潰瘍をみとめる。1% Atropine 点眼に、本剤をはじめ 1回 2.0g 1日 2回点滴静注を 3日間行なうと、自他覚症状はいちじるしく軽減したので、4日目からは 1回 1.0g、1日 2回点滴静注に減量した。治療 7日までに潰瘍はほとんど消褪した。著効例である。本症例から分離された *Ps. aeruginosa* に対する PC-904 の MIC は 3.13 µg/ml であった。感受性ディスクでは CBPC (+), GM (卅), CL (卅) であった。

眼窩蜂窩織炎は、GNR, *Staph. epidermidis* が検出されたもので、1例は 1日 2.0g 静注、他の 1例は 1日 2g 点滴静注、のち 1日 1g 静注を行なって有効に作用している。

化膿性虹彩毛様体炎は 11歳、男児で、右眼外傷後に発症したものである。前房水混濁が高度で前房蓄膿をみとめる。1% Atropine 点眼に本剤の 1% 水溶液を点眼し、1回 0.5g、1日 2回点滴静注により、前房水混濁は著明に減少した。本症例から検出された *Ps. cepacia* の本剤 MIC は 0.78 µg/ml であった。著効例である。後発感染の症例は白内障囊内摘出術を行なった左眼に発症したものである。異物感と毛様充血があり、前房水混濁がみとめられた。1% Atropine 点眼に 1% PC-904 水溶液を点眼して、1回 1.0g、1日 2回 one shot にて静注投与したところ、6日間に 12.0g を注射して炎症症状は消褪治癒した。

全眼球炎は 2例ある。GNR を検出した 1例には、本剤を 1回 2.0g 点滴静注に 1.0g one shot 静注を行ない、炎症症状の軽減がみられた。*Ps. aeruginosa* の 1例には、2.0g 点滴静注と 1回 1.0g 2回静注を追加、1日計 4.0g 注射した。病状の進行を阻止しえず、眼球

Table 3 Clinical results of PC-904

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	28	♂	Lid abscess	OS	<i>Staph. aureus</i>	1.0×2 i. v.	5	10.0	+	—
2	26	♂	Lid abscess	OD	<i>Staph. aureus</i>	1.0×2 i. v.	4	8.0	+	—
3	27	♂	Acute dacryocystitis	OS	<i>Staph. epidermidis</i> Anaerobic GPR	1.0×1 i. v.	5	5.0	+	—
4	51	♂	Corneal infiltration	OD	<i>Ps. cepacia</i>	2.0×2 drip 1.0×2 drip	2 7	8.0 14.0	+	—
5	33	♀	Corneal ulcer	OD	<i>Ps. aeruginosa</i>	2.0×2 drip 1.0×2 drip	3 3	12.0 6.0	++	—
6	49	♀	Corneal ulcer	OD	GNR Fungi	1.0×2 drip	4	8.0	—	—
7	2	♂	Corneal ulcer	OD	<i>Dipl. pneumoniae</i>	0.25×2 drip 0.125×2 drip	2 3	1.0 0.75	+	—
8	66	♂	Corneal ulcer	OS	GNR <i>Corynebacterium</i>	1.0×2 i. v.	7	14.0	±	—
9	68	♂	Corneal ulcer	OD	GNR	1.0×2 i. v.	5	10.0	+	—
10	46	♂	Corneal ulcer	OS	Anaerobic GPR	1.0×1 i. v.	1	1.0	Not determined	Sensation of nasal obstruction
11	21	♂	Orbital phlegmone	OD	GNR	1.0×2 i. v.	6	12.0	++	—
12	64	♀	Orbital phlegmone	OS	GNR <i>Staph. epidermidis</i>	2.0×1 drip 1.0×1 i. v.	6 6	12.0 6.0	+	Diarrhoea
13	11	♂	Iridocyclitis purulenta	OD	<i>Ps. cepacia</i>	0.5×2 drip	6	6.0	++	—
14	49	♂	Late infection	OS	<i>B. subtilis</i>	1.0×2 i. v.	6	12.0	+	—
15	59	♂	Panophthalmitis	OD	GNR	2.0×1 drip 1.0×1 drip	7 7	14.0 7.0	+	—
16	48	♂	Panophthalmitis	OD	<i>Ps. aeruginosa</i>	2.0×1 drip 1.0×2 i. v.	4	8.0 8.0	—	—

GPR : Gram positive rod

GNR : Gram negative rod

Table 4 Clinical effects of PC-904

Diagnosis	No. of cases	Effect				
		++	+	±	-	Not determined
Lid abscess	2		2			
Acute dacryocystitis	1		1			
Corneal infiltration	1		1			
Corneal ulcer	6	1	2	1	1	1
Orbital phlegmone	2	1	1			
Iridocyclitis purulenta	1	1				
Late infection	1		1			
Panophthalmitis	2		1		1	
Total	16	3	9	1	2	1

内容除去術を行なった。無効例である。

以上、全 16 症例の結果を一括表示すると、Table 4 のようになる。

著効 3、有効 9、やや有効 1、無効 2 および不明 1 の成績である。

副作用としては、1 例に軽度の下痢症状を訴えたが中止することなく治療を継続できた。他の 1 例には注射後に鼻閉感を訴えたため、静注 1 回で投与を中止した。本症例は PC-904 の皮内反応は陰性で、その際には何ら症状はみられなかった。

また、症例により適宜施行された注射前後の血圧の変動、肝腎機能検査で GOT, GPT, Al-P, BUN などに異常値を示したものはみられなかった。

以上により、PC-904 は *Ps. aeruginosa* の角膜潰瘍には著効を示し、その他 GNR, *Ps. cepacia*, *Staphylococcus*, *Pneumococcus* ならびに嫌気性菌の混合感染にも広く有効に作用することが認められた。

今後、眼感染症において緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌、グラム陽性菌感染症に有用な抗生剤の 1 つになりうるものと考えられた。

III. む す び

PC-904 の眼科的応用のために行なった基礎的、臨床的検討成績を要約すれば、以下のようになる。

1) 本剤の発育阻止濃度は、*Koch-Weeks* 菌 0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Morax-Axenfeld* 菌 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Pneumococcus* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Gonococcus* 0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Strept. hemolyticus* 0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Strept. viridans* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. aureus* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Ps. aeruginosa* 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臨床分離の *Ps. aeruginosa* 20 株は、1.56~> 100 $\mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示して、分布の山は 6.25

$\mu\text{g/ml}$ にあたって 6 株、30% がこれを占めた。*Staph. aureus* 20 株は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、25 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山を示した。

3) 成人に 1g を 1 回点滴静注した際の血中濃度は、30 分後に 36.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られた。以後減少して 270 分後には 3.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

4) 白色成熟家兎に 50 mg/kg one shot 静注して、眼内移行の動態を検討した。

前房水内へは注射後 30 分にピーク値 2.0 $\mu\text{g/ml}$ が得られて、以後はすみやかに減少して 6 時間後は測定不能であった。

房水、血清比は 30 分値で 7.84% であった。

注射 30 分後の眼組織内濃度は、外眼部、眼球内部ともかなり良好な移行状態を示した。

5) 臨床的に各種眼感染症に、成人には 1 回 1.0~2.0 g を 1 日 1~2 回静注または点滴静注、小児には 1 回 0.125~0.5 g, 1 日 2 回点滴静注して治療した。

眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、眼窩蜂窩織炎、後発感染および全眼球炎の各症例にそれぞれ有効に作用した。

6) 副作用として、下痢様症状、鼻閉感を各 1 例にみとめた。肝腎機能検査、血圧などに異常を示したものはなく、アレルギー反応様の重篤なものはみられなかった。

文 献

- 1) 三国政吉：Sulfobenzylpenicillin の眼科的応用—基礎的ならびに臨床的検討—。Chemotherapy 19: 1063, 1971
- 2) 三国政吉：Carbenicillin の眼科的応用。Chemotherapy 17: 1297, 1969
- 3) 大石正夫：全眼球炎の化学療法、特に抗生剤大量投与療法—Carbenicillin 大量投与による眼内移行ならびに臨床効果—。臨眼., 30: 835, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA and TAKESHI OGAWA
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Fundamental and clinical studies of PC-904 in the field of ophthalmology were performed, and the following results were obtained.

1) MIC of PC-904 was 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against KOCH-WEEKS *bacillus*, 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ against MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Pneumococcus*, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ against *C. diphtheriae*, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *Gonococcus*, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ against *Strept. hemolyticus*, 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Strept. viridans*, 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Staph. aureus* and 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *Ps. aeruginosa*.

2) The distribution of sensitivity against 20 strains of *Ps. aeruginosa* isolated from eye patient was the range of 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$, and the peak of them was seen at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in 6 strains (30%). Twenty strains of *Staph. aureus* were sensitive at 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$, and the peak at 25 $\mu\text{g/ml}$.

3) The serum concentration after drip infusion of 1.0 g reached the peak level (36.0 $\mu\text{g/ml}$) after 0.5 hr and revealed 3.3 $\mu\text{g/ml}$ after 4.5 hr.

4) Ocular penetrations were examined in rabbit eye. After intravenous injection of 50 mg/kg, the aqueous level reached the highest after 0.5 hr, 2.0 $\mu\text{g/ml}$, then decreased gradually until 6 hours. Aqueous serum ratio at 0.5 hr was 7.84%. The ocular tissue concentration at 0.5 hr showed relatively high levels in both of outer parts and inner parts of the eye.

5) The intravenous injection or drip infusion of 1~2 g in a dose once or twice daily in adults, and 0.125~0.5 g in single dose twice a day showed good effects on cases of lid abscess, acute dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer, orbitalphlegmone, iridocyclitis, late infection and panophthalmitis.

6) Each one of diarrhea and sensation of nasal obstruction was experienced, but no abnormal findings in hepatic and renal test were observed, and no severe side effects like allergic reaction were recognized.