

PC-904 の眼科的応用に関する検討

村田 稔・峰 当典・三島憲一郎・高久 功
長崎大学医学部眼科教室

PC-904 は Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した合成ペニシリンで緑膿菌をはじめとする多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、グラム陽性菌にも CBPC と同程度の抗菌力を示すことが知られている。われわれは眼感染症に対する本剤の効果を点滴静注を用いて、基礎的および臨床的検討を行ない、あわせて眼科領域における抗生剤の点滴静注による投与方法について考察したのでその成績を以下に報告する。

I. 基礎的実験

1. One shot 静注法と点滴静注法による PC-904 の家兎前房内への移行

実験方法：白色家兎 (2~3kg) に PC-904 50mg/kg を one shot 静注あるいは点滴静注 (30~45 分間) を行ない、注射後、また点滴静注の場合は注射開始後 30 分、60 分、90 分、120 分、240 分の房水および血液をそれぞれ採取し、それらに含まれる PC-904 の濃度を測定した。

測定方法：検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用い、希釈液は 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、薄層平板カップ法にて測定した。

成績：房水および血清中の PC-904 の濃度は同一家兎での経時的变化をみるができなかったが、それぞれ

の時間に得られた濃度は Table 1 に示したとおりである。すなわち、one shot 静注では 60 分で peak level 2.1 μ g/ml に達し、4 時間後には測定できなかった。一方、点滴静注においては 90 分、120 分で peak level 1.2 μ g/ml を示し、4 時間後においても 0.9 μ g/ml を認め、one shot 静注に比較し、peak level は低いなが長時間有効濃度を維持しうることが推察できた。

2. 白内障患者の房水内濃度

老人性白内障患者 6 名 6 眼に術前 PC-904 を 1,000mg 点滴静注を行ない (点滴時間約 60 分)、水晶体摘出術に先立ち血液が混入しないように輪部から房水を採取し、これらの PC-904 の濃度を 1 と同様に薄層平板カップ法で測定した。

成績：Table 2 に示したように点滴開始から、60~120 分の間で 0.4~1.2 μ g/ml の濃度を認め、60 分、90 分、120 分の間には明らかな差を認めることはできなかった。

II. 臨床成績

対象：昭和 51 年 10 月から昭和 52 年 2 月までの 5 か月間に長崎大学付属病院眼科外来および入院患者のうち感染症を疑わせる患者 9 名を対象とした。

投与方法：PC-904 をソリタ T₃ 200ml に溶解し、120 分位で終了するように点滴静注を行なった。1 回投

Table 1 Aqueous humor and serum level of PC-904

		1/2 hr.	1 hr.	1 1/2 hr.	2 hr.	4 hr.
One shot	Aqueous humor	1.4	2.1	1.0	0.5	—
	Serum	52	30	22	8	4
Drip	Aqueous humor	0.4	0.8	1.2	1.2	0.9
	Serum	20	40	28	18	10

Table 2 Aqueous humor concentration of PC-904 after i. v. 1 g administration in the cases of cataract

No.	Name	Sex	Age (year)	Weight (kg)	Time (min.)	Aqueous humor (μ g/ml)
1	M. M.	F	68	45	60	0.95
2	S. I.	F	64	48	60	0.8
3	T. M.	M	68	54	60	0.4
4	M. K.	F	72	55	90	1.2
5	S. I.	M	56	49	90	0.7
6	Y. N.	F	76	58	120	0.8

与量は疾患の重症度および年齢、体重などを考慮して500~1,500mg とし1日1~2回とした。細菌検査は全例PC-904投与前に行ない角膜潰瘍部あるいは結膜嚢を滅菌綿棒で擦過し血液加ブイオンに接種培養した。1例だけ動脈血および尿の培養も行なった。

効果判定：

著効：3日以内に臨床症状の著明な改善および菌消失が認められたもの。

有効：4日以上を要して症状改善したもの、あるいは他剤を併用し症状改善が認められたもの。

無効：本剤を使用しても症状変わらず他の処置に変更したもの。

ペニシリン過敏症の検査はPC-904投与前に薬剤アレルギー、過敏症の既往について問診し、さらに皮内テストを行ない陰性の者だけに使用した。

副作用の有無は投与中、アレルギー症状など全身状態の観察、生化学検査を行ない、それらを総合して判定した。

成績：PC-904投与各症例の年齢、性、診断名、検出菌、投与方法、効果、副作用についてTable 3に示した。9例中著効5例、有効3例、無効1例で有効率は89%であった。疾患別にはTable 4に示したとおり、角膜潰瘍は6例中4例が著効、2例が有効であった。

眼窩蜂窩織炎は眼瞼の腫脹、発赤がいちじるしかった

が自然排膿で症状が著明に改善したので有効とした。

No. 8の眼窩周囲炎の患者は急激な眼瞼腫脹と38°C位の発熱に加え、頸部のリンパ節腫脹が強いため当科を紹介されたものである。それまでにアミノグリコシド系の抗生剤の筋注とセファロスポリン系の抗生剤を服用していたがまったく効果がなかった患者である。

PC-904点滴静注後、眼瞼腫脹が翌日から急激に減少し平熱となりリンパ節腫脹も8日目で消失し菌検査では動脈血、尿培養とも陰性で臨床的效果がいちじるしかったので著効と判定した。

No. 9は穿孔性角膜損傷で角膜縫合術をうけ、Vistamycin 1,000mgの筋注を受けたが、翌日に眼瞼腫脹、眼球突出し充血著明で前房内は膿で満たされ全眼球炎の症状を呈していた。

PC-904 1,000mgを1日2回点滴静注しPanimycinの結膜下注射も併用したが、症状の改善はなく、またセファロスポリン系抗生剤も投与したが効果なく眼球摘出術を行なった。検出菌は*Bacillus subtilis*でペニシリン系、セファロスポリン系には感受性がまったく認められなかった。

細菌検査は全症例に行なったが菌が検出されたものは9例中5例で菌の検出率は55.5%であった。検出菌の内訳は*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株、*Baci-*

Table 3 Clinical results of PC-904 treatment

No.	Name	Sex	Age (year)	Clinical diagnosis	Organisms demonstrated	Daily dose	Duration of medication (day)	Clinical response	Side effect
1	T. K.	M	33	Corneal ulcer	<i>Staph. aureus</i>	1,000mg×1	4	Excellent	(-)
2	S. K.	F	62	Corneal ulcer	<i>Ps. aeruginosa</i>	500mg×1	6	Excellent	(-)
3	T. Y.	M	28	Corneal ulcer	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,000mg×2	5	Excellent	(-)
4	J. O.	M	65	Corneal ulcer	—	1,000mg×2	6	Good	(-)
5	H. Y.	M	51	Corneal ulcer	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,500mg×1	4	Excellent	(-)
6	M. H.	M	28	Corneal ulcer	—	1,000mg×1	5	Good	(-)
7	H. I.	M	10	Orbital cellulitis	—	750mg×1	6	Good	(-)
8	I. I.	F	27	Periorbitis	—	1,000mg×2	7	Excellent	(-)
9	S. Y.	M	29	Panophthalmitis	<i>Bacillus subtilis</i>	1,000mg×2	3	Poor	(-)

Table 4 Clinical results of PC-904 in ophthalmology

Diagnosis	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Corneal ulcer	6	4	2			100
Orbital cellulitis	1		1			100
Periorbitis	1	1				100
Panophthalmitis	1				1	0
Total	9	5	3		1	89

Table 5 Ocular diseases against various pathogenic organisms

Organisms	Corneal ulcer	Orbital cellulitis	Periorbitis	Panophthalmitis
<i>Staph. aureus</i>	1			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			
<i>Ps. aeruginosa</i>	2			
<i>Bacillus subtilis</i>				1
Unknown	2	1	1	
Total	6	1	1	1

illus subtilis 1株であり、疾患別分離菌頻度は Table 5 のとおりであった。

副作用については投与前、投与中に生化学的検査を行っているが全例とも特記すべき副作用は認めなかった。

III. 考 察

眼科領域における重症あるいは難治性の眼感染症ではグラム陰性菌に遭遇することが多い^{1),2)}。したがって抗生剤もグラム陰性菌にも抗菌力を有する広域スペクトルの薬剤が重要となる³⁾⁻⁵⁾。PC-904 は多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を持つとともに、グラム陽性菌にもCBPCと同程度の抗菌力を示すことが知られている⁶⁾とことから、眼科領域における応用について検討した。また、本剤は点滴静注が好ましいという点についても眼科領域でのメリットについて検討を加えた。

動物実験による房水内移行では点滴静注の場合は one shot 静注の場合より peak 値は低い値を示すが、有効濃度の維持時間が長いことが推察できた。また、ヒト眼での白内障手術時における房水内の PC-904 の濃度も健眼において 90 分で $1.2\mu\text{g/ml}$ 、120 分で $0.8\mu\text{g/ml}$ を示しており、感染眼に対しては十分な有効濃度に達するものと推測される。

しかし、家兎眼に感染を生じさせ、one shot 静注と点滴静注による治療効果を検討する実験を行なったが、一定した感染症が得られず、結果的には one shot 静注と点滴静注の間に差を認めることはできなかった。

PC-904 点滴静注による臨床成績は 9 例中 8 例が有効であり、有効率 89% の良好な結果を得た。疾患別では角膜潰瘍が 6 例と最も多く、いずれも投与後 2~3 日で症状が軽快し 5~6 日で潰瘍が消失した。

外来で点滴静注を行なうことは多くの困難な条件があるが、眼窩蜂窩織炎や全眼球炎のように入院治療をするもの、また、重症の場合は点滴静注も容易に利用でき、多量投与も積極的に利用すべきだと考えられる。

No. 9 の無効例では細菌がペニシリン系に全く感受性なく、臨床効果も認められなかったが、もし本剤に感受

性があるのであれば点滴静注による治療効果を期待できたように思われる。

副作用については、全例とも何らの異常も認めなかった。

種々の条件から考えて PC-904 は第 1 選択の薬剤というよりもむしろ、他の抗生剤で効果のない場合や、重症感染症で起炎菌がグラム陰性菌を疑わせる症例に使用するのをもっとも良い方法ではないかと思われる。そして、そのような場合にはぜひ、必要な薬剤である。

IV. 結 論

PC-904 の眼科的応用を検討するため基礎実験と臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 基礎実験で静注 (one shot ならびに点滴静注) を行ない、房水内濃度は one shot で 60 分値 $2.1\mu\text{g/ml}$ 、点滴静注で 90 分値 $1.2\mu\text{g/ml}$ の peak 値を示した。
2. 白内障手術患者 6 例に術前 PC-904 の点滴静注を行なった場合の房水内濃度は、最高 $1.2\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。
3. 臨床例では、角膜潰瘍 6 例、眼窩蜂窩織炎 1 例、眼窩周囲炎 1 例、全眼球炎 1 例の計 9 例に使用し、8 例に有効で有効率は 89% であった。
4. 副作用は全例ともに認められず、臨床検査値についてもとくに異常は認められなかった。

文 献

- 1) 大石正夫、三国政吉：眼科化学療法の実際。p. 63, 金原出版, 1971
- 2) 徳田久弥、石田寛：眼科領域における合成ペニシリン臨床治療成績。ibid. 16 : 73~74, 1963
- 3) 三島恵一郎：Pivampicillin の眼科的応用に関する検討。Chemotherapy 22(4) : 722~725, 1974
- 4) 杉浦清治：Aminobenzylpenicillin, Phenoxypropylpenicillin の眼内移行および眼化膿症に対する効果。J. Antibiotics, Ser. B 15 : 408, 1962
- 5) 佐藤安雄：Piperacillin の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25 : 1541~1543, 1977
- 6) 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

OPHTHALMIC USE OF PC-904

MINORU MURATA, MASANORI MINE, KEIICHIRO MISHIMA and ISAO TAKAKU
Department of Ophthalmology, Nagasaki University, School of Medicine

Bacterial and clinical experiments for ophthalmic use of PC-904 were performed, and the results were obtained as follows.

1. When 50 mg/kg of PC-904 was administered to rabbits (2~3 kg), the peak concentration in aqueous humor was 2.1 μ g/ml after 60 min. by one shot intravenous injection and 1.2 μ g/ml after 90 min. by drip infusion.
2. The maximal concentration in aqueous humor of 1.2 μ g/ml was observed after drip infusion of 1g of PC-904 in 6 patients of cataract.
3. PC-904 was administered to 6 cases of corneal ulcer, 1 case of orbital cellulitis, 1 case of periorbitis and 1 case of panophthalmitis at the dosage of 0.5~1.5g per day for 3 to 7 days. PC-904 showed excellent or good effects in 8 cases out of totally 9 cases, and efficacy ratio was 89%.
4. No side effects and no abnormalities in laboratory findings were noted.