

6059-S の眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

有本 啓三

杏林大学眼科

柴田 崇志

金沢医科大学眼科

新抗生物質 6059-S について、眼科領域における基礎的、臨床的検討を行ない下記の結論を得た。

- 1) 1979 年眼科外来を訪れた急性結膜炎患者から分離した *Staphylococcus epidermidis* 8 株に対する 6059-S の MIC は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus* 1 株に対して 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* 1 株に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 家兎に 6059-S 50 mg/kg 筋注時の血清内濃度と涙液内濃度のピークは、投与後 30 分にあり、それぞれ 80.0 $\mu\text{g/ml}$, 14.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。房水内濃度のピークは投与後 1 時間にあり 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また持続性をみると、血清内濃度および房水内濃度は 6 時間まで測定可能で、特に房水内移行の持続の良さを示した。一方、涙液内移行は 4 時間までは測定可能であるが、6 時間では検出できず、持続時間は房水内移行より短い、投与後 4 時間まででは房水内移行濃度より高い値を示した。
- 3) 家兎の眼組織内移行濃度をみると、50 mg/kg 投与後 60 分では角膜、硝子体をのぞくと、いずれの組織も房水内濃度より高く、特に結膜、虹彩、毛様体、外眼筋には高濃度に移行した。
- 4) 25 mg/0.2 ml 結膜下注射後の家兎の房水内濃度は、投与後 4 時間にもすべて吸収されず投与部位に残り、房水内濃度は投与後 1 時間、2 時間、3 時間の場合より 4 時間の濃度が高い値を示した。
- 5) 比較的重篤な眼瞼蜂窩織炎 5 症例、角膜膿瘍 1 症例、比較的軽度な麦粒腫 1 症例に対し、6059-S 0.5 g 1 日 1 回を筋注しその成績を検討したところ、有効 4 例、やや有効 3 例で有効率 57.1% となり、効果はあまりシャープなものではなかった。これらの中程度の重篤度を有する疾患に対しては、1 日 1 g 以上で 1 日 2 回以上の投与が必要であると思われた。副作用は 1 例も認められなかった。

I. はじめに

6059-S は 1976 年塩野義製薬研究所で開発された新抗生物質で化学構造上セファロスポリンと類似し、セファマイシン様の構造も有するユニークな抗生物質である。本剤は白色～黄白色の粉末で水に極めて溶け易く、水溶液の pH は 5.0~7.0 で、その製剤は注射用バイアルとして遮光冷所保存で 2 年以上、遮光室温保存では 1 年以上安定とされ、極めて安定な薬剤である。今回われわれは、本剤の使用機会を得たので眼科領域における基礎的検討を行ない、臨床的に中等度の重篤度を有する眼感染症に使用し、効果のあることを確認したのでここにその成績を報告する。

II. 実験方法および成績

1) 結膜炎分離菌に対する抗菌力

1979 年眼科外来を訪れた細菌性結膜炎の患者から分

離した菌 10 株に対する本剤の抗菌力を検討した。測定方法は、日本化学療法学会標準法にもとづき、接種菌量は 10^8 cells/ml 1 白金耳を使用した。*Staphylococcus* 9 株に対する MIC は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Proteus mirabilis* に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。その成績は Table 1 のとおりである。

2) 家兎の血清・房水・涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成熟家兎に 6059-S 50 mg/kg を筋注し、経時的に血液・房水・涙液を採取し、6059-S の移行濃度を測定した。同一家兎の同一眼からの房水・涙液の採取は 1 回だけとした。測定方法は、血液と房水については *E. coli* 7437 を検定菌とする薄層カップ法によって行なった。標準溶液は、6059-S の標準品を 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) に溶解して作製した。この方法による最小測定可能濃度は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。涙液内移行濃度の測定は、6059-S 投与後経

時的に家兔の結膜嚢にディスク（東洋濾紙 No. 5, 直径 6 mm）を 60 秒間挿入して涙液を吸収させてから、前述の検定菌による薄層ペーパーディスク法で測定した。成績は Table 2, Fig. 1 のとおりで、値は 2 家兔の 2 眼の平均値である。われわれの検討では、血清内濃度と涙液内濃度のピークは 30 分にあり、それぞれ 80.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 14.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、房水内濃度のピークは 1 時間に認められ、4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

3) 家兔の眼組織内濃度

6059-S 50 mg/kg を体重 3 kg 前後の白色家兔に筋注し房水内濃度がピークとなる投与後 60 分に眼球を摘出し、その眼組織内濃度を測定した。各組織をホモジナ

イトし試料とした。測定方法は前述の血清、房水内濃度測定法と同様である。成績は Fig. 2 のとおりで、値は 2 家兔 2 眼の平均値である。眼組織内移行は、結膜、外眼筋、虹彩、毛様体等血管の豊富な組織に良好で、その濃度は 5.4~6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

4) 結膜下注射後の房水内移行濃度

6059-S を生理的食塩水に溶解し、25 mg/0.2ml を 3 kg 前後の白色成熟家兔の 1 眼に、特に上直筋の附着部に結膜下注射を行ない、注射後 1, 2, 3, 4 時間の 4 時点の房水を採取、その移行濃度を測定した。同一家兔の同一眼からの房水採取は 1 回だけとした。測定方法は前述の薄層カップ法と同様である。成績は Table 3, Fig. 3 のとおりで、値は 2 家兔 2 眼の平均値である。結膜下注射後 1 時間から 4 時間までの測定では、時間がたつにつれて房水内移行濃度は高く、4 時間にピークがあり 6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。注射部位における刺激症状をみるとやや発赤があり、投与後 4 時間になっても注射部位には薬剤が残り、吸収が極めておそかった。

5) 臨床成績

1979 年眼科外来を訪れた眼感染症患者のうち特に眼瞼蜂窩織炎を主体とし、その他麦粒腫、角膜炎を対象とし、全症例 7 例に使用した。

投与量は外来患者であるため 1 日 1 回 0.5 g を筋注した。効果判定基準は、投与期間が 3 日間以内で治癒あるいは治癒傾向を示したものを有効 (+)、本剤の投与期間中に症状は変わらず、他剤の併用(系統的投与)により治癒したものをやや有効 (\pm)、投与にもかかわらず症状の増悪したものを無効 (-) とした。その成績は Table 4 のとおりである。対象例を外来患者に限定

Table 1 Sensitivity distribution of organism isolated from conjunctivitis (1979)

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1 <i>S. epidermidis</i>	6.25
2 <i>S. epidermidis</i>	12.5
3 <i>S. epidermidis</i>	12.5
4 <i>S. epidermidis</i>	12.5
5 <i>S. epidermidis</i>	12.5
6 <i>S. epidermidis</i>	12.5
7 <i>S. epidermidis</i>	25.0
8 <i>S. epidermidis</i>	25.0
9 <i>S. aureus</i>	12.5
10 <i>P. mirabilis</i>	0.39

Table 2 Concentration of 6059-S in serum, aqueous humor and tear after i.m. administration of 50 mg/kg in rabbit

Hour	$\mu\text{g}/\text{ml}$				
	Serum	Aqueous humor	Tear	Aqueous humor-serum ratio (%)	Tear-serum ratio (%)
1/2	80.0	3.2	14.0	4.0	17.5
1	32.0	4.0	5.2	12.5	16.2
2	13.5	3.7	4.2	27.4	31.1
3	3.0	2.6	4.0	88.6	133.3
4	1.4	1.2	2.1	85.7	150.0
6	0.7	0.8	-	114.2	-

Fig. 1 Concentration of 6059-S in serum, aqueous humor and tear after i. m. administration of 50 mg/kg in rabbits

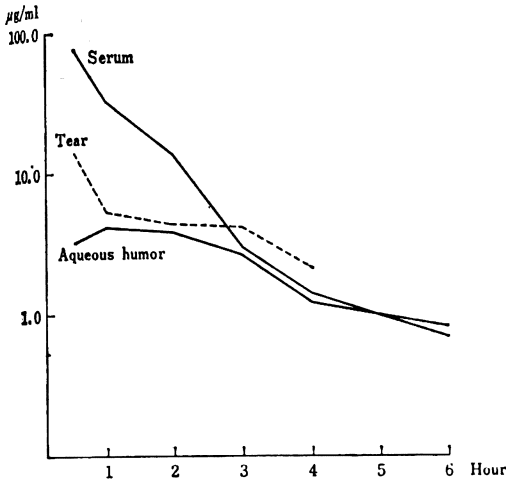


Fig. 2 Ocular tissue concentration of 6059-S after i. m. administration of 50 mg/kg in rabbits (µg/ml)

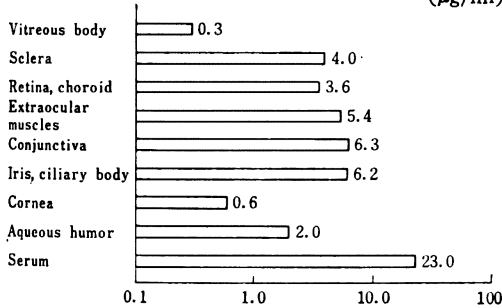
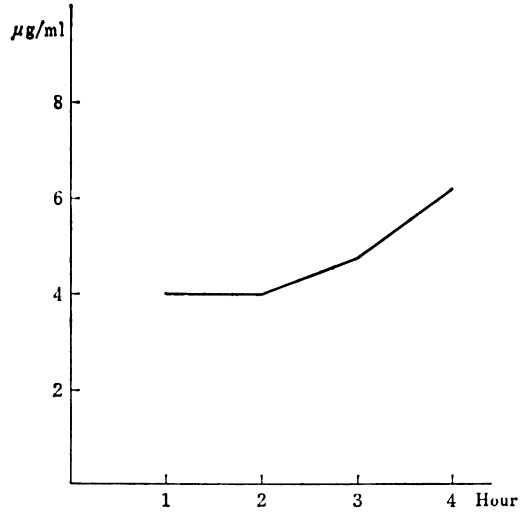


Table 3
Concentration of 6059-S in aqueous humor after subconjunctival injection of 25 mg/0.2 ml in rabbit

Hour	µg/ml	Aqueous humor
1	4.0	4.0
2	4.0	4.0
3	4.8	4.8
4	6.2	6.2

Fig. 3 Concentration of 6059-S in aqueous humor after subconjunctival injection administration of 25 mg/0.2 ml in rabbits



したため投与法は筋注で、投与量はすべて 0.5 g/回/日としたが、対象例 7 例中 4 例が有効、3 例はやや有効で、有効率 57.1% であった。7 症例中 6 例において膿あるいは眼分泌物を培養したが、菌の検出をみたものは 3 例で、いずれも *Staphylococcus aureus* で本剤に対する感受性は検討できなかったが、CEX に対してはいずれも 3 濃度ディスク法にて卍の感受性を示した。その成績は Table 5 のとおりである。また副作用については投与前本剤の皮内反応を行ない陰性の者にもみ投与した故か、自覚的に特に忌むべき作用は認められなかった。

Ⅲ. 考按および総括

1) 細菌性結膜炎患者から分離した菌に対する抗菌力

結膜炎患者から分離した 10 株中、*Staphylococcus* 9 株の MIC 分布は 6.25~25 µg/ml であった。この値は *Staphylococcus* に対する抗菌力がやや劣ることを示唆するものであり、一方、*Proteus mirabilis* は 1 株にすぎないが、その MIC は 0.39 µg/ml で低値を示し高い感受性を示した。

第 27 回の日本化療学会西日本支部総会の本剤のシンポジウムの報告¹⁾では、*Staphylococcus aureus* の 6059-S に対する感受性分布をみると、ピークは 12.5 µg/ml にあり、CEZ, CMZ, CPZ より抗菌力は弱く、また *Staphylococcus aureus* の標準株である 209P, ATCC-25923, NEUMANN, SMITH, TERAJIMA の各株に対する MIC も、前 2 者が 6.25 µg/ml、後 3 者が 12.5 µg/

Table 4 Clinical results of 6059-S

Case	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Dose × time/day	Duration (day)	Effect	Side effect
1	H.T.	47	F	56	Lid-phlegmone	0.5 g × 1	2	±	-
2	K.A.	24	F	62	Lid-phlegmone	0.5 g × 1	3	+	-
3	Y.A.	27	F	51	Lid-phlegmone	0.5 g × 1	3	+	-
4	K.S.	17	M	64	Lid-phlegmone	0.5 g × 1	5	±	-
5	M.K.	14	M	50	Lid-phlegmone	0.5 g × 1	2	+	-
6	Y.I.	54	M	50	Corneal abscess	0.5 g × 1	8	±	-
7	S.K.	18	F	57	Hordeolum	0.5 g × 1	2	+	-

Table 5 Sensitivity of organism isolated from clinical cases

Case	Name	Sex	Clinical diagnosis	Organism	Sensitivity for CEX
3	Y.A.	F	Lid-phlegmone	<i>S. aureus</i>	+++
4	K.S.	M	Lid-phlegmone	<i>S. aureus</i>	+++
6	Y.I.	M	Corneal abscess	<i>S. aureus</i>	+++

ml を示し抗菌力がやや劣るものであった。また、*Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ で、この値は CEZ, CMD, CFX の抗菌力よりやはり劣る結果を示している。一方、*Proteus mirabilis* 1287 に対しては、その MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し CEZ, CMD, CFX, CXM より低値を示し、われわれの結膜炎患者から分離した菌の MIC パターンはこれらの報告と同一であった。すなわち、本剤は前眼部感染症から分離される菌の約 55% を占める *Staphylococcus*²⁾ に対しては MIC が高いことが知られたが、一方、前眼部感染症から分離される *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*²⁾ に対する MIC が低いのでこれらの菌による眼感染症に対しては有効な薬剤と思われる。

2) 家兎の血清・房水・涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色家兎に 6059-S 50 mg/kg を筋注し、その後血清内・房水内・涙液内濃度を測定した。まず血清内濃度の推移をみると、投与後 30 分でピークとなり 80.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1 時間で 32.0 $\mu\text{g/ml}$ と

やはり高濃度を維持し、2 時間で 13.5 $\mu\text{g/ml}$ と以後減少し、6 時間で 0.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また房水内移行をみると移行濃度のピークは 1 時間にあり 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後、徐々に減少し、6 時間でなお 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と移行の良さを示した。一方、涙液内濃度をみるとそのピークは 30 分で 14.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間までは房水内移行濃度より高いことが知られたが、6 時間では移行は認められなかった。われわれの検討では、6059-S の体液内移行に関しては血清内濃度が高いこと、房水内移行は房水内濃度のピーク時でもその房血比は 12.5% で、血清内濃度に比べ房水内移行濃度の比率はやや低いが、投与後 6 時間まで移行が認められ、移行の持続が良好であった。涙液内移行に関しては移行は投与後 4 時間までしか認められないが、房水内移行より高い。特に涙液内濃度の高いことは 6059-S の特長の 1 つと思われ、房水内移行の持続の良好さと共に、角膜感染症に対する治療上これらの移行態度は極めて有利な点と思われる。

3) 家兎の眼組織内濃度

6059-S 50 mg/kg 筋注後、房水内濃度がピークとなる1時間に眼球摘出を行ない移行濃度を測定した。その成績では結膜、外眼筋、虹彩、毛様体等の血管豊富な眼組織に比較的多く移行し、抗生物質の眼組織内移行の一般的なパターンを示したが、特異的なのは、これらの組織は網脈絡膜、強膜も同様であるが、房水内移行より濃度が高く、また硝子体内にも若干であるが移行が認められることである。これらの性状は6059-Sの眼組織内移行が良好であることを示すもので、臨床面に有利な点と思われる。

4) 家兎の結膜下注射後の房水内濃度

3 kg 前後の白色家兎の1眼の結膜下、特に上直筋の附着部に、6059-S 25 mg/0.2 mlの結膜下注射を行ない、その後の房水内移行を検討したが、投与後1時間から4時間までの房水内移行は時間がたつにつれて高い移行濃度が認められた。結膜下に注射された6059-Sの吸収は極めて緩慢で、4時間を経ても結膜下の注射部位が薬液によりふくれており、1回の結膜下注射で少なくとも4時間以上は注射部位に薬剤の残存が認められ、結膜下からの吸収が遅い薬剤であることが認められた。このことは刺激性が多少あることをさしひいても、眼球の感染症に対する治療薬として極めて有用なものと思われる。

5) 臨床成績

眼科外来を訪れた麦粒腫から進行した眼瞼蜂窩織炎5例、麦粒腫1例、角膜異物後角膜膿瘍をきたした1例の計7例に6059-Sを0.5 g 1回筋注を原則として投与しその成績を検討した。

家兎の実験で認められた6059-Sの血清内移行のピーク時濃度が高いことおよび*Staphylococcus*に対するMICが高いこと等の性質が臨床にどのような影響を与えるのかは、これらの感染症の治療上極めて重大なことである。

前述の効果判定に従えば7例中4例が有効、3例がやや有効であった。やや有効の例は他剤との系統的投与を併用したものである。これら7症例中炎症菌と思われるものを分離した症例はNo. 3, 4, 6の症例で、No. 1, 2, 5, 7の症例ではいずれも分離できなかった。分離菌はいずれも*Staphylococcus aureus*であった。これらの菌が分離された症例における6059-Sの臨床効果を見るとやや有効2例、有効1例で、やはり*Staphylococcus aureus*による感染症に対する効果はもの足りなく、これは0.5 g 1回の筋注投与では*Staphylococcus aureus*に対する有効濃度まで感染部位の薬剤濃度が達せず、投与量増加の必要性を示唆するものと思われた。一方、6059-Sの0.5 g筋注時の人の血中濃度は、ピークが1時間で $21.0 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ で、投与後15分で $13.6 \mu\text{g/ml}$ 、8時間で $3.7 \mu\text{g/ml}$ ¹⁾と比較的高濃度を示し、*Staphylococcus aureus*に対する6059-SのMICは $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがあるとされている¹⁾ことから、細菌学的効果からみれば0.5 g筋注投与で充分と思われるが、われわれの臨床経験ではその臨床効果はシャープさに欠けるもので、特に角膜膿瘍の例に対し効果は不十分で、1日投与量を1.0 g以上にし1日2回以上投与すべきであると思われた。

6059-S使用にあたってはあらかじめ皮内反応を行ない、アレルギー反応陰性を確かめて使用した故か忌むべき副作用は自覚的には何等認められなかった。その他副作用に関する臨床検査については外来患者のため実施できなかった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム, 6059-S, 1979
- 2) 葉田野 博, 有本啓三, 平山信隆: 外眼部感染症の分離菌の変遷と抗生剤感受性について。眼紀29:1798~1805, 1978

STUDIES ON 6059-S IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

KEIZO ARIMOTO

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

TAKASHI SHIBATA

Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

Fundamental and clinical studies on 6059-S, a new antibiotic, were carried out in the field of ophthalmology and following results were obtained.

1. The MIC of 6059-S against *Staphylococcus* isolated from conjunctivitis acuta in 1979, ranged from 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$.

2. High concentration in tear and low concentration in aqueous humor were measured after intramuscular administration of 50 mg/kg 6059-S in rabbits. Penetration of 6059-S into eye tissues seems to be good, and higher concentrations of 6059-S were detected in conjunctiva, extraocular muscles, iris and ciliary body.

3. Serum concentration of 6059-S in rabbits reached peak at 30 minutes after i.m. administration of 50 mg/kg and the peak serum level was 80.0 $\mu\text{g/ml}$.

4. Aqueous humor concentration of 6059-S in rabbits reached peak at 4 hours after subconjunctival injection of 25 mg/0.2 ml and the peak aqueous humor level was 6.2 $\mu\text{g/ml}$.

5. 6059-S was administered to 7 patients with eye infections including 5 with lid-phlegmone, 1 with hordeolum, and 1 with corneal abscess. 0.5 g of 6059-S was administered intramuscularly once a day. This dosage regimen did not seem to be enough to obtain sufficient clinical response. No side effect was observed.