

眼科領域における DL-8280 の臨床的、実験的検討

徳田久弥・有本啓三・清水千尋

杏林大学医学部眼科学教室

ナリジクス酸系の新経口抗菌剤である DL-8280 を 18 例の外眼部感染症に投与し、2 例を除き (9~10 日) 7 日以内に効果を認め、有効率は 100% であった。副作用は 1 例にふらつきを認めただけであった。経口剤である点からも、眼科疾患に対する有用性は極めて大きいものと考えられる。なお本剤 200 mg 1 回投与時のヒト涙液中濃度は 2 時間付近にピークがあり、 $1.36 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ という平均値が得られ、本剤の *S. aureus* および *P. aeruginosa* の MIC のピーク値である $0.39 \mu\text{g/ml}$ および $1.56 \mu\text{g/ml}$ から考えて、角膜潰瘍などに対する有効性は非常に高いものと思われる。

DL-8280 は経口剤であるため、瞼板腺炎 (麦粒腫)、涙囊炎、眼窩蜂巣炎、角膜感染症などに対し非常に使用し易い新抗菌物質であり、セファレキシン耐性株の出現している現在、その使用価値は高いものと考えられる。

I. 臨床治験成績

DL-8280 を 18 例の外眼疾患に使用した。その内訳と検出菌、投与方法、総投与量、臨床効果、副作用は Table 1 に示す通りである。瞼板腺炎では 3 日以内に治癒したものを著効、7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを有効、その他の疾患では 7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものをそれぞれ著効または有効とし、7 日以後になっても症状の改善をみないものは無効とした。

瞼板腺炎は全例有効以上であって、45% は著効であった。涙囊炎は治癒に 10 日を要したが、慢性疾患であり、菌消失に 1 週間以上を要するのは当然と思われる。眼窩蜂巣炎が 7 日で治癒しているが、重症疾患であることを考えると、本剤の切れ味の良さがうかがわれる。角膜炎 (浸潤) と角膜潰瘍についても、全例が 6 日以内に改善をみており、80% は著効であった。これらの成績は、昭和 57 年 12 月 10 日に行われた第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム¹⁾での、眼科領域における 37 例の治験成績のまとめと比較してみると、角膜潰瘍の成績が異なる (有効率 40%) だけで、他の疾患に対しては 100% と同成績である。投与量は 200~600 mg/日と幅があるが、最も多いのは 200 mg×3 (600 mg)/日であった。検出菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Flavobacterium*, *A. propionica* などであるが、すべて消失している。副作用は、1 例に 5 日目にはふらつきが起こっているが、投与中止には至っていない。

II. ヒト涙液内移行成績^{2~4)}

健康な男子および女子に DL-8280 を 200 mg 1 回経口

投与した際の涙液中濃度を 22 例について測定し、血清中濃度と比較検討した。測定は *B. subtilis* ATCC 6051 または *E. coli* Kp を検定菌としたペーパーディスク法によった。クロスオーバーでは行っていないので、経口投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間の 1 例ずつ、涙液および血清中濃度のペアの値を平均したものが Table 2 である。各時間における n 数は 1~4 である。

DL-8280 は 200 mg の 1 回経口投与により、30 分後に血清および涙液内に移行しはじめ、30 分値では涙液中の方がやや高濃度であった。1 時間後もなお涙液中濃度が高く $0.96 \mu\text{g/ml}$ に達していた。2 時間値からは血清中濃度が高くなった。涙液中濃度は 8 時間後も $0.57 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、本剤はヒト涙液内にかなり良く移行し、しかも持続することが判明した。2 時間後における最高値 $1.36 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ は、*S. aureus* の MIC の最多値である $0.39 \mu\text{g/ml}$ ¹⁾ と、*P. aeruginosa* の MIC の最多値である $1.56 \mu\text{g/ml}$ ¹⁾ と比較し、十分な効力を発揮できる移行濃度という。このことは、本剤の内服により、角膜潰瘍などの重症感染症をはじめとして、最も多い感染症である瞼板腺炎、涙囊炎、眼窩蜂巣炎、眼瞼結膜炎の治療が容易であることを示すものである。また血清中濃度が 200 mg 1 回の投与で 2~3 時間後 $2.0 \mu\text{g/ml}$ を越え、8 時間後にも $1.0 \mu\text{g/ml}$ 近い値を維持していることは、術後および外傷後の眼内感染に対し有効であることを意味している。

III. 考 察

重篤な眼感染症 (角膜潰瘍、全眼球炎、眼窩蜂巣炎など) を除くと、その他の眼感染症は外来治療を主とするため、抗菌剤の剤型が経口用であることが望ましい。しかし従来から用いられてきたセファレキシンは耐性株の急増のため以前の有効性はかなり失われている。われわれは新しいセファロsporin 剤ではセファクロール、

Table 1 Clinical results of DL-8280

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Daily dosage (mg×time)	Duration (day)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	23	M	Meibomitis		200×3 200×2 200×1	3 5 3	4.4	Excellent	(-)
2	24	F	Meibomitis		200×3 200×2	3 3	3.0	Excellent	Dizziness (5th day)
3	29	F	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i> <i>Flavobacterium</i>	200×3 200×2	3 3	3.0	Excellent	(-)
4	12	F	Meibomitis	<i>S. aureus</i>	100×3	4	1.2	Excellent	(-)
5	24	F	Meibomitis		200×2	4	1.6	Excellent	(-)
6	48	F	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	Good	(-)
7	23	M	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i>	200×2 200×3	3 4	3.6	Good	(-)
8	24	F	Meibomitis		200×3	7	4.2	Good	(-)
9	32	F	Meibomitis		200×2	9	3.6	Good	(-)
10	36	M	Meibomitis		200×3	4	2.4	Good	(-)
11	49	M	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i>	100×3	6	1.8	Good	(-)
12	70	F	Dacryocystitis	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	200×3	10	6.0	Good	(-)
13	37	M	Orbital cellulitis		200×3	7	4.2	Good	(-)
14	44	M	Keratitis		200×3	6	3.6	Excellent	(-)
15	32	M	Keratitis	<i>A. propionica</i>	200×3 200×2	5 3	4.2	Excellent	(-)
16	26	M	Keratitis		100×3	7	2.1	Excellent	(-)
17	61	F	Keratitis	<i>S. aureus</i>	200×3 200×2	3 3	3.0	Good	(-)
18	75	M	Corneal ulcer		200×3	4	2.4	Excellent	(-)

その他ではホスホマイシンを持つだけというのが現況である。したがって DL-8280 が臨床試験で前述のごとく 100%の有効性を示し、しかも副作用が極めて少ないこと、ヒト涙液内移行が長時間にわたり良好であることなどを考えあわせると、眼科感染症治療において用いるべき第一選択の抗菌剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 30 回 日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 2) 徳田久弥, 葉田野博: 抗生剤の涙液内移行に関する研究。日眼 77: 1168~1174, 1973
- 3) 徳田久弥, 葉田野博: 抗生剤の涙液内移行に関する研究 (2)。日眼 78: 342~351, 1974
- 4) 徳田久弥, 有本啓三, 戸塚とし子, 天野一: 抗生物質のヒト眼内移行に関する実験的研究 (その 1)。眼臨 76: 1057~1060, 1982

Table 2 Tear levels and serum levels of DL-8280 after a single oral administration at a dose of 200 mg in human subjects

Time after administration (hr)		0.25	0.5	1	2	3	4	6	8
Tear level ($\mu\text{g/ml}$)	n	1	2	2	4	3	3	3	4
	Mean $\pm$ S.D.	0.00	0.14 ± 0.19	0.96 ± 0.25	1.36 ± 0.32	1.07 ± 0.43	1.26 ± 0.49	0.66 ± 0.13	0.57 ± 0.21
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	n	1	2	2	4	3	3	3	4
	Mean $\pm$ S.D.	0.00	0.11 ± 0.16	0.60 ± 0.85	2.07 ± 0.77	2.24 ± 0.44	1.81 ± 0.50	1.37 ± 0.33	0.80 ± 0.24

THE CLINICAL EXPERIMENT OF DL-8280 IN EXTERNAL EYE DISEASES AND THE PENETRATION INTO THE TEAR OF HUMAN EYES

HISAYA TOKUDA, KEIZO ARIMOTO and CHIHIRO SHIMIZU

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

Eighteen cases of external eye diseases (meibomitis, dacryocystitis, orbital cellulitis and corneal infections) were cured all after 3~10 days by DL-8280 treatment.

The penetration of DL-8280 into the tear and the serum of 22 human cases were examined simultaneously at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hours after a single oral administration at a dose of 200 mg. The peak of tear level was $1.36 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ (2 hours after) and this level was considered effective to the corneal infections by *S. aureus* and *P. aeruginosa*.