

## 眼科領域における AT-2266 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

ピリドンカルボン酸系の新抗菌剤である AT-2266 を14例の眼感染症に経口投与し、2例（8, 9日）を除き7日以内に治癒し、有効率はやや有効の2例を含め100%であった。副作用は1例に耳鳴を認めたのみで、経口剤である点から考え、眼科領域における有用性は極めて大きいものと思われる。

なお本剤 200 mg 1 回投与時のヒト涙液内濃度は1/2 時間付近にピークがあり、ピーク値は約0.8  $\mu\text{g/ml}$  で半減期は4時間であった。本剤の *S. aureus* と *P. aeruginosa* の MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$  および 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から考え、瞼板腺炎（麦粒腫）、涙囊炎、眼窩蜂巣炎、角膜潰瘍、眼内炎などの眼感染症に対する有効性は、非常に高いものと考えられる。

AT-2266 は Fig. 1 に示したような化学構造式を有するピリドンカルボン酸系の新抗菌剤で、セファレキシン耐性菌株の増加している今日、経口剤として眼科領域では期待されている薬剤の一つである。

今回、私共は AT-2266 を外眼部感染症に使用する機会を得たので、その成績について報告するとともに、ヒトでの涙液内移行についても検討したので、併せて報告する。

## I. 試験方法

当科を訪れた眼感染症患者を対象とし、AT-2266 1 回100~200 mg を1日3回経口投与した。対象は原則として成人とし、重症例もしくは重篤な合併症を有する患者は対象から除いた。臨床効果の判定基準としては、瞼板腺炎（麦粒腫）では4日以内に、その他の疾患では7日以内に治癒または症状の著しい改善をみたものを著効とし、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。

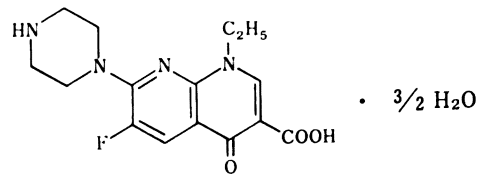
一方、涙液内移行については、健康人にAT-2266 200 mg を1回経口投与し、投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 および8時間のうち、いずれかの時間で涙液および血液を採取し、その夫々の濃度を、大腸菌 Kp 株を指示菌とした薄層カップ法で測定した。各時間における検討例数は2~4例とした。

## II. 臨床治療成績

われわれは昭和57年9月~昭和58年2月にかけて、当科を受診した外来患者14例の外眼部感染症に使用したが、その内訳と投与方法、総投与量、検出菌、成績、副作用は Table 1 に示すとおりである。瞼板腺炎（麦粒腫）11 例中4例が著効で（36.4%）全例有効であった。

涙小管炎は再発を起こし易く治癒し難い疾患であるが、8日で治癒している。角膜炎の2例は7日以内に治癒し

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



有効であった。すなわちやや有効2例を含め全例が有効で、著効率は28.6%という良い成績であった。投与量は300~600 mg で、大部分が600 mg であった。検出菌は *S. epidermidis* 5株 *Moraxella* 1株、計6株であるが、3~9日で全例消失している。副作用は耳鳴の1例のみで使用中止には至っていない。

## III. ヒト涙液内移行成績

AT-2266 を200 mg 1 回経口投与した際の涙液内濃度を22例の健康人について測定し、血清内濃度と比較検討した。測定は大腸菌 Kp 株を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 および8時間の1人ずつペアの値を平均したものが Table 2 の値で、各時間における数は2~4である。

AT-2266 は200 mg 1 回経口投与により、15分後より血清および涙液に移行しはじめ、血清では8時間以上、涙液では6時間まで移行がみられた。ピークは血清で1時間（ $1.62 \pm 0.313 \mu\text{g/ml}$ ）涙液では30分（ $0.769 \pm 0.116 \mu\text{g/ml}$ ）で、これらの最高値は、本剤の *S. aureus* および *P. aeruginosa* に対する MIC の最多値である0.39  $\mu\text{g/ml}$  と0.78  $\mu\text{g/ml}$  に比較して十分な効力を発揮できる移行濃度といえる。

各時間における血清および涙液内濃度はシミュレーション

Table 1 Therapeutic effect of AT-2266

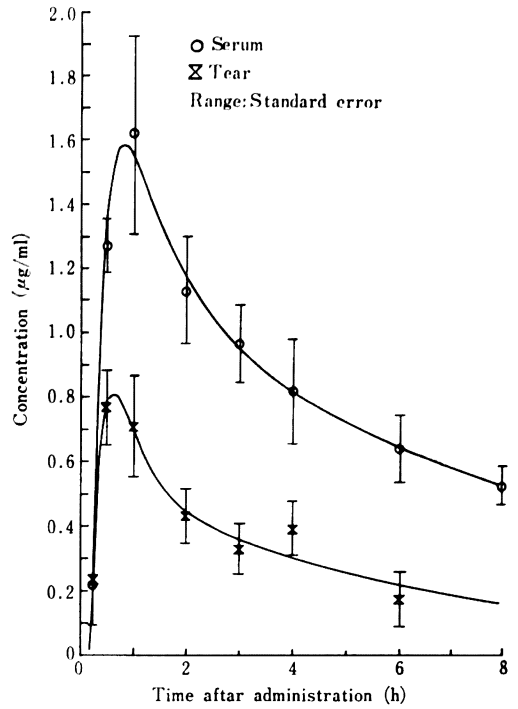
No.	Sex	Age	Diagnosis	Daily Dose mg × time	Duration day	Total dosage mg	Organisms	Effect	Side effect
1	F	34	Meibomitis	200 × 3	4	2,400	<i>S. epidermidis</i>	±	tinnitus
2	M	24	Meibomitis	200 × 3	4	2,400	<i>S. epidermidis</i>	†	—
3	F	45	Meibomitis	200 × 3 100 × 3	4 5	3,900	—	†	—
4	F	20	Meibomitis	200 × 3 100 × 3	2 5	2,700	<i>S. epidermidis</i> <i>Moraxella</i>	+	—
5	F	23	Meibomitis	200 × 3	3	1,800	<i>S. epidermidis</i>	†	—
6	M	35	Meibomitis	200 × 3	9	5,400	<i>S. epidermidis</i>	+	—
7	F	23	Meibomitis	200 × 3 100 × 3	3 4	3,000	—	†	—
8	M	43	Meibomitis	100 × 3	6	1,800	—	+	—
9	M	13	Meibomitis	100 × 3	5	1,500	—	+	—
10	F	27	Meibomitis	200 × 3	3	1,800	—	+	—
11	F	57	Meibomitis	100 × 3	4	1,200	—	+	—
12	F	53	Lacrimal canalculitis	200 × 3	8	4,800	—	±	—
13	M	25	Keratitis	100 × 3 200 × 3	4 2	2,400	—	+	—
14	F	38	Keratitis	200 × 3	7	4,200	—	+	—

Table 2 Serum and tear levels of AT-2266 in healthy subjects given orally at a dose of 200mg

Time (hr.)	Time (hr.)							
	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8
Serum level (µg/ml)	n	4	3	3	2	3	3	2
	mean ±SE	0.22 ±0.127	1.27 ±0.079	1.62 ±0.313	1.13 ±0.167	0.967 ±0.124	0.818 ±0.163	0.637 ±0.104
Tear level (µg/ml)	n	4	3	3	2	2	3	2
	mean ±SE	0.239 ±0.143	0.769 ±0.116	0.709 ±0.160	0.433 ±0.086	0.330 ±0.077	0.391 ±0.080	0.169 ±0.086

nd : not detectable <0.20 µg/ml

Fig. 2 Serum and tear levels of AT-2266 in healthy subjects given orally at a dose of 200mg



Pharmacokinetic parameters

Sample	Cmax	Tmax	T½e	AUC <sub>0-∞</sub>
Serum	1.58	0.807	6.51	11.7
Tear	0.811	0.637	4.03	3.59

Cmax: Maximum serum concentration (µg/ml); Tmax: Time (h) of Cmax; T½e: Elimination half-life (h); AUC<sub>0-∞</sub>: Area under concentration versus time curve (h·µg/ml)

ンカーブとはほぼ一致しており、最高値とその出現時間、半減期などのパラメーターは Fig 2. に示す通りである。これらの結果から AT-2266 の血中移行はかなり長く（半減期約 7 時間）涙液中移行も早くかつ長いことが判明した（15 分後移行しはじめ半減期 4 時間）。

IV. 考 察

角膜潰瘍、全眼球炎（眼内炎）、眼窩蜂巣炎など重篤な眼感染症を除くと、大部分の外眼部感染症は外来治療を主とするため、抗菌剤の剤型は経口用であることがのぞまれる。しかし現在までに多用されてきたセファレキシンは耐性株急増のため有効性はかなり低下し、経口剤としてはケフラールとホスホマイシンのみというのが現

状である。したがって AT-2266 が外眼部感染症の臨床治験で 100% の有効率を示し、しかも副作用が極めて少ないこと、血中移行のみならず涙液内移行も長時間にわたり優れていることなどを考えあわせると、外眼部感染症のみならず術後の眼内感染症にも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) 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

- 2) 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
- 3) 徳田久弥, 有本啓三, 戸塚とし子, 天野了一: 抗生物質のヒト眼内移行に関する実験的研究 その 1; セフメタゾールの房水, 涙液内移行について。眼臨 76: 1057~1060, 1982
- 4) 有本啓三, 打尾とし子, 天野了一: 抗生物質のヒト眼内移行に関する実験的研究。臨眼, 37: 1063~1067, 1983

## THE CLINICAL EXPERIMENT OF AT-2266 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

14 cases of external eye diseases (Meibomitis, lacrimal canaliculitis and keratits) were cured all after 3~9 days (100%).

The penetration of AT-2266 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 hour after the oral administration of 200 mg.

The peak of tear level was  $0.769 \pm 0.116 \mu\text{g/ml}$  (1/2 hour after) and half time was 4 hours. This level was considered effective to the external eye infections both by *S. aureus* and *P. aeruginosa*.