

MT-141 の眼科的応用のための基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫

新潟大学医学部眼科学教室

MT-141 を眼感染症に臨床応用するために、基礎的・臨床的検討を行なった。本剤は、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示し、特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20 株は 3.13~12.5 μ g/ml に感受性分布を示し、6.25 μ g/ml に分布の山があった。白色成熟家兎に 1 回 50 mg/kg を静注して眼内移行を検討した。1/4 時間後に 11.1 μ g/ml の前房水内濃度の peak 値が得られて、この房血比は 17.2% であった。1/2 時間後の眼組織内へは、外眼部、眼内部組織ともにそれぞれ良好な移行濃度を示した。臨床的に、急性涙囊炎、角膜潰瘍、角膜膿瘍、化膿性虹彩毛様体炎、眼窩感染の全 14 症例に、本剤を 1 回 0.5g または 1.0g、2.0g を 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して臨床効果を検討した。著効 3、有効 9、やや有効 1、無効 1 の結果が得られた。副作用としてアレルギー反応はみられず、臨床検査値で異常値を示したものはなかった。

MT-141 は、明治製薬 K K 研究所で開発された新しい Cephamycin 系抗生物質である。グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、各種細菌産生の β -lactamase に対して安定である。その抗菌作用機序は、特異な Bulge formation をあらわして強力な殺菌作用を示し、*in vitro* より *in vivo* における効果がすぐれているという特長をもつ。

子どもは本剤の眼科的応用のために、2~3 の基礎的検討を行ない、さらに臨床効果について検討したので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株に対する抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は、Tryptic soy broth に一夜培養した菌液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

S. aureus 20 株に対する本剤の感受性を、前記同様に測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行を検討した。1 回 50mg/kg の MT-141 を静注して、経時的に前房水および血液を採取し、前房水内および血中濃度を測定した。濃度測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とし、Penassay agar (共栄) を用いる薄層平板カップ法によった。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、pH 7.0 の phosphate buffer solution を用いた。

4. 眼組織内濃度

静注して 1/2 時間後に眼球を摘出して、眼組織内濃度を前記同様に測定した。

5. 臨床治験

症例は、急性涙囊炎 1 例、角膜潰瘍 7 例、角膜膿瘍 2 例、化膿性虹彩毛様体炎 2 例および眼窩膿瘍 2 例の計 14 例である。本剤を 1 回 0.5g、1.0g または 2.0g を生理食塩液 500 ml に溶解し 1 日 1 ないし 2 回 60 分かけて点滴静注して臨床効果を検討した。角膜疾患、虹彩毛様体炎の症例には、本剤の 1% 水溶液の点眼を併用した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

本剤の抗菌力を測定して、Cefmetazole (CMZ) および Cefazolin (CEZ) のそれと比較した成績を、Table 1 に示した。

MT-141 の抗菌力は、*H. aegyptius* 3.13 μ g/ml、*M.*

Table 1 Antimicrobial spectrum

10⁸ CFU/ml (μ g/ml)

Organisms	No. of strains	MT-141	CMZ	CEZ
<i>H. aegyptius</i>	4	3.13	12.5	20~50
<i>M. lacunata</i>	7	0.19	0.39	0.1
<i>S. pneumoniae</i>	8	6.25~12.5	0.78~1.56	0.1~1.56
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.19~3.13	1.56	0.1
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.19	0.39	0.1
<i>S. hemolyticus</i>	2	3.13~6.25	0.39~0.78	0.1
<i>S. viridans</i>	2	25, >100	50, 100	12.5, 50
<i>S. aureus</i>	4	3.13~12.5	0.78~1.56	0.1~0.78
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209p	1	6.25	0.78	0.1

lacunata 0.19 µg/ml, *S. pneumoniae* 6.25~12.5 µg/ml, *C. diphtheriae* 0.19~3.13 µg/ml, *N. gonorrhoeae* 0.19 µg/ml, *S. hemolyticus* 3.13~6.25 µg/ml, *S. viridans* 25, >100 µg/ml, *S. aureus* 3.13~12.5 µg/ml, *P. aeruginosa* >100 µg/ml であった。*S. aureus* 209p は、6.25 µg/ml であった。

この成績は、先に私どもが報告した CMZ¹⁾, CEZ²⁾ の抗菌スペクトルに類似しており、抗菌力はグラム陽性球菌には CMZ, CEZ に劣るが、*H. aegyptius* のグラム陰性桿菌では、より強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離の *S. aureus* の感受性

Fig. 1 に示すように、*S. aureus* 20 株は MT-141 の 3.13~12.5 µg/ml に分布して、6.25 µg/ml の MIC を示す株が 10 株 (50%) で分布の山をなした。同時に測定した CMZ は 0.78~3.13 µg/ml, CEZ は ≤0.19~1.56 µg/ml に感受性分布を示して、分布の山は CMZ で

1.56 µg/ml, CEZ は 0.39 µg/ml にあった。したがって MT-141 の *S. aureus* 感受性は両剤より 2 ないし 3 段階低い感受性側に分布した。

3. 眼内移行

成績はすべて 2~3 眼の平均値であらわした。

Fig. 2 に示すように、前房水内には注射 1/4 時間後に 8.2~15.2 µg/ml, 平均 11.1 µg/ml の peak 値が移行してみられ、以後は漸減して 6 時間後は 0.32~0.52 µg/ml, 平均 0.43 µg/ml の MT-141 濃度が認められた。血中濃度は、1/4 時間後に 54.0~76.0 µg/ml, 平均 64.7 µg/ml の最高値が得られて、以後は急速に減少して 6 時間後は 2.8~4.4 µg/ml, 平均 3.2 µg/ml であった。

前房水内濃度と血中濃度との比 (以下、房血比, A/S) は、1/4 時間値で 17.2% であった。

4. 眼組織内濃度

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (10⁹ CFU/ml)

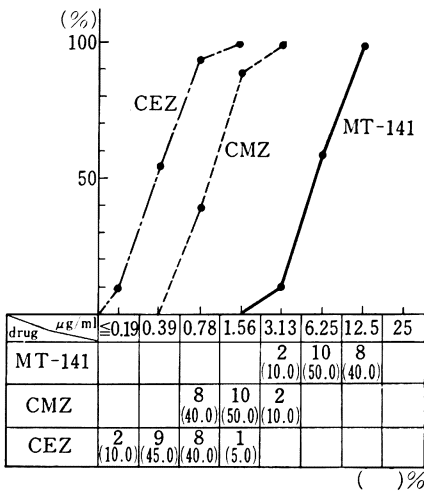


Fig. 2 Aqueous and serum level of MT-141 (50mg/kg i. v. rabbit eye)

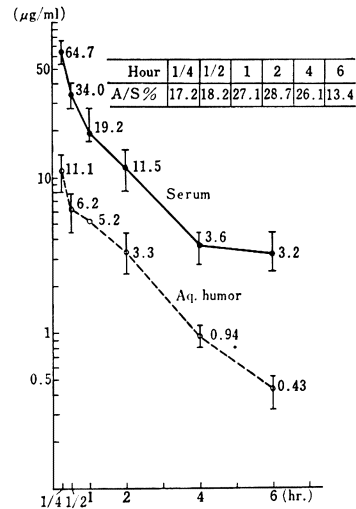
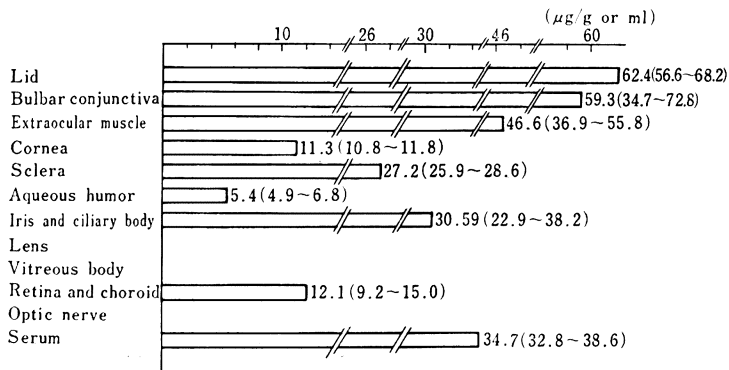


Fig. 3 Ocular tissue concentration of MT-141 (Rabbit eye 50mg/kg i. v. 1/2hr)



注射して1/2時間後における2~3眼の平均値の成績を、Fig. 3に示した。

眼瞼、球結膜、外眼筋、強膜に27.2~62.4 $\mu\text{g/g}$ の高い移行濃度を示した。角膜には10.8~11.8 $\mu\text{g/g}$ 、平均11.3 $\mu\text{g/g}$ の濃度を認めた。眼球内部では、虹彩毛様体に22.9~38.2 $\mu\text{g/g}$ 、平均30.59 $\mu\text{g/g}$ の高い濃度が移行してみられ、網脈絡膜にも9.2~15.0 $\mu\text{g/g}$ 、平均12.1 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。水晶体、硝子体、視神経には検出されなかった。

血中濃度は34.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5. 臨床成績

成績はTable 2に示すようである。

症例1は急性涙囊炎で、左涙囊部皮膚の発赤、腫脹が高度に認められ、自発痛も強い。皮膚切開、排膿を行ない、本剤1回2.0gを点滴静注した。5日間に10gを投与して自覚症状は軽減して、有効に作用した。

症例2~8は角膜潰瘍で、潰瘍部から*S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. viridans*, *P. cepacia*, 嫌気性菌が

それぞれ検出された。1% Atropine に、本剤の1%水溶液を1日6回点眼して、1回1gまたは2.0gを1日1ないし2回点滴静注した。症例8の嫌気性Gram positive rod (GPR) が証明された症例では、1.0g 1日1回、5日間投与で潰瘍は著明に消失して、著効を示した。症例7は*P. cepacia* が検出されて、本剤を1回1.0g、1日2回注射して7日までに潰瘍、前房蓄膿に著変なく無効であった。のち、他抗生剤に変更投与して症状改善をみた。その他の症例ではそれぞれ有効に作用した。

角膜膿瘍は2例ある。症例9は*S. epidermidis*, GPR が検出されたもので、1日2.0g 1回注射により、膿瘍は速やかに消失して著効を示した。他の1例は*S. epidermidis* を検出したもので、1日0.5g 2回注射により有効であった。

症例11は角膜びらんから発症した化膿性虹彩毛様体炎で、前房水濁濁が(卅)に認められた。充血、眼痛も強い。本剤の水溶液の点眼に1% Atropine 点眼し、1日1.0gを投与して5日目までに前房水濁濁は消失し、角

Table 2 Clinical results of MT-141

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of Administ- ration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	46 ♀	Acute dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	+	-
2	69 ♀	Corneal ulcer	OS	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 × 2 d.i.	5	10.0	+	-
3	55 ♂	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	12	24.0	+	-
4	61 ♀	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	+	-
5	59 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	±	-
6	54 ♂	Corneal ulcer	OS	<i>S. viridans</i> GPR	1.0 × 2 d.i.	6	12.0	+	-
7	68 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>P. cepacia</i>	1.0 × 2 d.i.	7	14.0	-	-
8	46 ♀	Corneal ulcer	OS	Anaerobic GPR	1.0 × 1 d.i.	5	5.0	+	-
9	45 ♂	Corneal abscess	OS	<i>S. epidermidis</i> GPR	2.0 × 1 d.i.	6	12.0	+	-
10	60 ♀	Corneal abscess	OS	<i>S. epidermidis</i>	0.5 × 2 d.i.	7	7.0	+	-
11	25 ♀	Iridocyclitis purulenta	OD	Anaerobic GPR	1.0 × 1 d.i.	5	5.0	+	-
12	56 ♀	Iridocyclitis purulenta	OD	Anaerobic GPR	0.5 × 2 d.i.	5	5.0	+	-
13	73 ♀	Orbital abscess	OS	<i>S. pyogenes</i>	1.0 × 1 d.i.	6	6.0	+	-
14	73 ♀	Orbital abscess	OS	<i>P. mirabilis</i> <i>S. pyogenes</i>	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	+	-

膜びらんも消退した。著効例であった。結膜嚢内分泌物から嫌気性 GPR が証明された。症例 12 は右眼異物飛入により発症したもので、嫌気性 GPR が検出された。1 回 0.5g, 1 日 2 回注射で 5 日目に症状の軽減がみられて有効であった。

症例 13, 14 は同一症例の再発例である。初発時、眼窩部からの瘻孔形成があり、これより膿汁分泌がみられて、*S. pyogenes* が培養された。本剤 1 日 1.0g を点滴静注して 6 日目までに膿汁分泌は消退して有効であった。2 か月後、再び分泌物がみられて再来し、このときの培養では *P. mirabilis* と *S. pyogenes* の複数菌が検出された。1 日 2.0g に増量して注射し、5 日目で膿汁分泌は消失して有効に作用した。

以上全症例の分離菌別の臨床効果をみたものが Table 3 である。*S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* のグラム陽性球菌、ならびに *P. mirabilis*, 嫌気性 GPR にはそれぞれ有効であった。*P. cepacia* には、無効であった。有効以上は 14 例中 12 例 (85.7%), やや有効以上は 13 例 (92.9%) であった。

全 14 症例の効果を一括表示すると、Table 4 のとおりである。すなわち著効 3, 有効 9, やや有効 1, 無効 1 の成績であった。

副作用は全例に認められず、アレルギー反応もみられず、注射前後に行なわれた肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr) 機能検査, 血液検査 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plat, Eosin) で異常値を示したものは 1 例もみられなかった。

III. 考 按

以上、MT-141 について検討して得られた成績を、従来のセフェム系薬剤と比較して考按を加えてみたい。

抗菌スペクトルでは、本剤は CMZ¹⁾, CEZ²⁾ に類似しており、*H. aegyptius* ではこれら 2 剤より強い抗菌力をあらわしたが、グラム陽性球菌には劣る成績であった。これは本剤について第 31 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム³⁾として検討された成績に類似するものであった。

臨床分離の *S. aureus* の感受性では CMZ, CEZ に比べて低感受性側に分布していた。これも先のシンポジウムにおける全国集計に同様の傾向であった。

本剤の眼内移行の報告はまだないようである。

私どもの検討によれば、家兎に 1 回 50mg/kg を静注して、前房水内には 1/4 時間に peak 値 11.1 μ g/ml が得られて、6 時間後も測定可能な移行濃度が認められた。房血比は 1/4 時間で 17.2% であった。これを先に

Table 3 Clinical effects classified by isolated organisms

Organism	No. of strains	Clinical effect					Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Excellent ~Good	Excellent ~Fair
<i>S. epidermidis</i>	5		4	1			80.0	100
<i>S. pneumoniae</i>	1		1				100	100
<i>S. pyogenes</i>	1		1				100	100
<i>P. cepacia</i>	1				1		0	0
Anaerobic GPR	3	2	1				100	100
<i>S. epidermidis</i> +GPR	1	1					100	100
<i>S. viridans</i> +GPR	1		1				100	100
<i>P. mirabilis</i> + <i>S. pyogenes</i>	1		1				100	100
Total	14	3	9	1	1		85.7	92.9

Table 4 Clinical effects classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate(%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Excellent ~Good	Excellent ~Fair
Acute dacryocystitis	1		1				100	100
Corneal ulcer	7	1	4	1	1		71.4	85.7
Corneal abscess	2	1	1				100	100
Iridocyclitis purulenta	2	1	1				100	100
Orbital abscess	2		2				100	100
Total	14	3	9	1	1		85.7	92.9

私どもが CMZ について検討した成績¹⁾と比較してみた。CMZ 50mg/kg 静注した際は、前房水内へは 1/2 時間後に 4.1 μ g/ml の peak 値が得られて、房血比は 9.53% であった。また、CMZ は 4 時間後に房水移行濃度は測定不能であった。

以上のことから、MT-141 の眼内動態は CMZ に比べて、より速やかに高い前房水内濃度に達して、しかも持続が長いことが知られた。

眼組織内濃度では、外眼部、眼球内部とも良好な移行が認められた。これは CMZ 50mg/kg 静注時の成績¹⁾に類似していた。

このように MT-141 の眼内移行が良好のことは、眼感染症に臨床応用したときの効果に好影響を与えるものである。

臨床的に、各種眼感染症に 1 回 0.5g, 1.0g または 2.0g を 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して、*S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. viridans*, *P. mirabilis*, 嫌気性 GPR などグラム陽性、陰性菌が分離された症例に、それぞれ著効または有効に作用した。*P. cepacia* の症例には無効であった。

本剤の抗菌力はグラム陽性球菌に従来のセフェム系薬剤に比べて若干劣ることが知られているが、私どもの今

回の臨床治験でこれらグラム陽性球菌の症例にも有効例が多くみられたことは、先に述べた本剤の眼内移行が良好な点と、抗菌作用機序に特有な Bulge formation と強い殺菌作用によるものとも考えられる。副作用としてとくに認めるべきものはなく、血液(RBC, Ht, Hb, WBC, Plat, Eosin), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr) の機能検査で、異常値を示したものはない。

以上の成績から、MT-141 はグラム陰性桿菌をはじめ、グラム陽性球菌による眼感染症に投与して、有用性のある注射用セファマイシン系抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫, 小林 司: Cefmetazole の眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29: 631~635, 1981
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋箕子, 滝沢 元: Cefazolin の眼科的応用—基礎的並びに臨床的検討。Chemotherapy 18: 805~811, 1970
- 3) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。MT-141, 大阪, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION ON MT-141 FOR OPHTHALMOLOGICAL APPLICATION

MASAO OOISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

We did fundamental and clinical studies on MT-141 for treatment of ocular infections. The drug widely exhibited antibacterial activity against both gram-positive and-negative organisms, and was especially strong against gram-negative bacilli. The sensitivity distribution to 20 clinically isolated strains of *S. aureus* was from 3.13 to 12.5 μ g/ml, with a peak of 6.25 μ g/ml. Ocular penetration of the drug in a single intravenous dose of 50 mg/kg was investigated using matured white rabbits. The aqueous humor level reached the peak of 11.1 μ g/ml at 15 min. after injection and the ratio of the aqueous humor level to the serum level was 17.2% at this time. The drug also penetrated well into the extra- and intraocular tissues 30 min. later.

To evaluate the clinical efficacy of the drug, single doses of 0.5, 1.0 or 2.0 g were administered by intravenous drip infusion once or twice daily to 14 patients with acute dacryocystitis, corneal ulcers, corneal abscesses, iridocyclitis purulenta and orbital abscesses. In 3 cases the efficacies were excellent; in 9 they were good; in 1, fair; and in 1, poor. No patients were observed allergic reaction and had abnormal clinical laboratory test values.