

Azthreonam (SQ 26,776) の眼科領域における検討

葉田野 博・馬場 安彦

いわき市立常磐病院眼科

大西 人実

いわき市立常磐病院中央検査室

Azthreonam は単環系 β -ラクタム抗生物質でモノバクタムと呼ばれる新しい薬剤である。その抗菌力はグラム陽性菌よりグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有し、本剤は全化学合成品であるためアレルギー反応の発現はほとんど認められないといわれている。

今回、眼科領域に関して検討した。まず抗菌力であるが臨床分離株に対してやはり *S. aureus*, *S. epidermidis* のグラム陽性菌に対する抗菌力は弱く、グラム陰性菌である *E. cloacae*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は強かった。

また本剤の体液内移行をみるため家兎に 50 mg/kg を静注し、その血清内、房水内、涙液内移行をみると、血清内濃度は投与後 2 時間まで高濃度に移行が認められたが、房水内および涙液内濃度は低く持続も短く、涙液内移行は 2 時間まで、房水内移行は 4 時間までしか認められなかった。

一方、本剤の家兎眼における 1 mg/0.1 ml, 5 mg/0.1 ml の結膜下注射による房水内濃度をみると、極めて高い濃度が移行することが認められた。

これらの基礎的検討より原則的に本剤の眼感染症における適応は、血清内濃度が治療に大きな役割を占める眼瞼、涙器、眼窩などにおける感染症と思われる。また、角膜感染症には房水内移行からみる限り結膜下注射による方法が効果的と思われる。

本剤の臨床的效果をみると、1 日 1 回 1 g を 5% glucose 250 ml に溶解して 60 分にて点滴し、眼瞼蜂窩織炎 2 例、急性涙囊炎 1 例、角膜感染症 1 例、計 4 例を対象として投与したが、いずれも 3 日間以内の投与にて効果が認められ、自覚的に何らの忌むべき副作用もなかった。

Azthreonam (以後 AZT と略) は、1980 年米国スクイブ社で開発された新しい単環系 β -ラクタム抗生物質で、モノバクタムと呼ばれるものである。AZT は全化学合成品であるためアレルギー反応の発現はほとんど認められず、成人男子における静脈内投与にて血中濃度の半減期は 1.63~1.85 時間で、生体内では代謝を受けず、大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、投与後 24 時間までの尿中回収率は 60~70% といわれている。

また AZT は各種 β -ラクタマーゼおよびデヒドロペプチダーゼに対して極めて安定とされ、*in vitro* における検討ではグラム陰性菌である緑膿菌、大腸菌、プロテウス、エンテロバクター、シトロバクター、セラチアなどに対して強い抗菌力を有するが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては抗菌力が弱いとされ、さらに各種グラム陰性桿菌による実験的感染症に対する治療では *in vitro* より *in vivo* に効果が優れているといわれている。¹⁾

今回、われわれはこのモノバクタムと命名されている新抗生物質 AZT を使用し眼科領域における基礎的・臨

床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 実験方法および成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

昭和 58 年度当科外来を訪れた眼感染症患者の病巣より分離した菌のうち、分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌と、*E. cloacae*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対する AZT 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従い接種菌量は 10^8 cells/ml 1 白金耳を使用した。その成績は Table 1 のとおりである。

S. aureus 20 株に対する AZT の MIC 分布はすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。また *S. epidermidis* 20 株に対しては $100 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、やはり AZT はグラム陽性菌に対し抗菌力が弱いことが認められた。

一方、*K. pneumoniae* 20 株に対する AZT の MIC 分布は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に散在し、その 90% は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中した。また *E. cloacae* に対する

Table 1 MIC of Azthreonom (10⁸ cells/ml)

	Strain	MIC										
		≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>K. pneumoniae</i>	20	18	1								1	
<i>E. cloacae</i>	20	8	8	3				1				
<i>S. epidermidis</i>	20										3	17
<i>S. aureus</i>	20											20

MIC 分布をみると ≤0.2 μg/ml~12.5 μg/ml に散在し、≤0.2 μg/ml~0.39 μg/ml の間に 80% が占め、やはり AZT はグラム陰性桿菌に抗菌力の強いことが認められた。

2. 家兎の血清内、房水内および涙液内濃度

AZT を生理的食塩水に溶解し 50 mg/kg/ml を 3 kg 前後の白色家兎の耳静脈より one shot にて投与し、その後一定時間ごとに家兎から血液、房水、涙液を採取した。家兎からの採取は同一家兎の同一眼からの房水および涙液の採取は 1 回だけとし、血液は心臓穿刺にて 2 時点 2 回採取し、その AZT の移行濃度を測定した。

測定方法は血液と房水については *E. coli* ATCC 27166 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 AZT の標準品を 0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) 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 0.1 μg/ml であった。涙液内移行濃度の測定は AZT 投与後、測定時間 1 分前に家兎の結膜嚢にディスク (東洋濾紙 No. 5, 直径 6 mm) を挿入し、涙液を吸収せしめ、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。その成績は Table 2, Fig. 1 のとおりである。

血清内濃度は投与後 30 分にてピークがあり、25.5 μg/ml を示したが 3 時間後には急激に減少し、0.87 μg/ml を示し、6 時間では <0.1 μg/ml にて痕跡を示すにすぎなかった。また房水内濃度をみると投与後 30 分にてピークがあり 0.66 μg/ml を示し、房水比は 2.5% にて、房水内移行は低く 4 時間では 0.18 μg/ml、6 時間では <0.1 μg/ml であった。一方、涙液内濃度をみると、やはり投与後 30 分にてピークがあり 0.68 μg/ml を示し、そのときの涙血比は 2.6% にて房水内移行よりやや良好であったが、以後 2 時間までしか移行が認められず、またその濃度は房水内濃度より低いものであった。

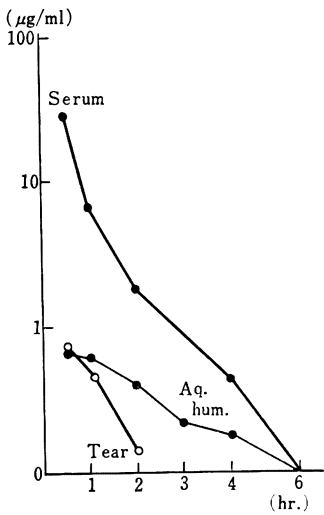
3. 結膜下注射後の家兎房水内移行濃度

AZT を生理的食塩水に溶解し 5 mg/0.1 ml, 1 mg/0.1 ml を、それぞれの家兎の 1 眼に特に上直筋附着部に結膜下注射を行ない注射後 30 分、1、2、3 時間の

Table 2 Concentration of Azthreonom in rabbit after 50mg/kg i.v. administration

μg/ml	Serum	Aq. hum.	Tear	Aq. hum. serum ratio	Tear serum ratio
Hour					
0.5	25.5	0.66	0.68	0.025	0.026
1	6.7	0.62	0.46	0.092	0.068
2	1.8	0.41	0.14	0.227	0.077
3	0.87	0.23		0.264	
4	0.43	0.18		0.418	
6	<0.1	<0.1			

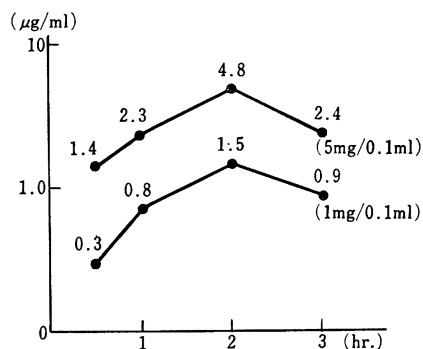
Fig. 1 Concentration of Azthreonom in rabbit after 50 mg/kg i. v. administration



4 時点にて房水を採取し、その移行濃度を測定した。房水の採取は同一家兎の同一眼から 1 回のみとした。測定方法は前述の薄層カップ法と同様である。その成績は Fig. 2 のとおりである。

1 mg/0.1 ml 投与では房水内濃度は 2 時間にてピークとなり 1.5 μg/ml、3 時間後にはなお 0.9 μg/ml を示した。また 5 mg/0.1 ml 投与では 30 分にて房水内濃度は 1.4 μg/ml と、1 mg/0.1 ml 投与におけるピーク時の房水内濃度に匹敵し、2 時間では 4.8 μg/ml とピー

Fig. 2 Aqueous humor concentration after subconjunctival injection of Azthreonom to rabbit



クを示し、なお3時間にて 2.4 μg/ml を示した。

注射部位における刺激症状をみると投与後3時間にも結膜充血が強く、5 mg/0.1 ml 投与の方が 1 mg/0.1 ml 投与より著明に認められた。

4. 臨床成績

昭和 58 年眼科外来を訪れた眼感染症患者 4 例を対象に、すなわち眼瞼蜂窩織炎 2 例、角膜感染症 1 例、急性涙嚢炎 1 例の中等度感染症に AZT 1 g を 5% glucose 250 mg に溶解し、1 日 1 回、60 分にて点滴した。

効果判定基準は投与期間が 2 日以内に治癒または治癒傾向の著明なものを著効、3 日間の投与にて治癒または治癒傾向の著明なものを有効、3 日以上投与しても病状の改善のみないものを無効とした。その成績は Table 3 のとおりである。

4 例ともすべて効果が認められ、角膜感染症に対しては著効、眼瞼蜂窩織炎、急性涙嚢炎に対しては有効であった。

II. 考察および総括

Azthreonom の抗菌力についてみると、臨床分離菌に対する MIC 分布においては、グラム陽性菌で眼感染症の起炎菌として重要な位置を占め、かつ分離頻度の多い

S. aureus や、瞼結膜から常在菌としても、また感染症の病巣からも検出され、その分離頻度が最も多い *S. epidermidis* に対しても抗菌力は弱く、これらの菌によっておこる眼感染症には *in vitro* の成績では無効と思われた。一方、われわれの施設で細菌性結膜炎から多く分離される *E. cloacae*, *K. pneumoniae* に対しては AZT の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に集中し、抗菌力の強さを思わせ、AZT の特徴であるグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有することが眼科領域にても確認できた。

一方、AZT の眼内移行をみるため、家兎に 50 mg/kg を one shot にて静脈内投与し眼内移行の目安として房水内濃度を測定し、また同時に涙液内濃度と血清内濃度を測定して検討すると、血清内移行は投与後 30 分で 25.5 μg/ml を示し 2 時間まで比較的高濃度移行するのが認められたが、房水内移行は良好なものではなく房水内移行のピーク時の房血比は 2.5% にすぎなかった。また涙液内移行をみると投与後 30 分にてピークとなり 0.68 μg/ml と、房水内移行より、わずかに高濃度を示したが、以後房水内濃度より低くなり、投与後 2 時間にて移行が認められなくなり、AZT の涙液内移行は房水内移行より劣るものであった。

一方、家兎眼の結膜下に 1 mg/0.1 ml, 5 mg/0.1 ml をそれぞれ注射すると、その房水内濃度は極めて高いもので投与後 2 時間でピークとなり、1 mg/0.1 ml 投与では 1.5 μg/ml, 5 mg/0.1 ml 投与では 4.8 μg/ml を示し、この方法によれば投与量が少なく、より効果があるものと思われ、角膜感染症には AZT の全身投与より有効であることが示唆された。しかし臨床的にこの方法を利用するには結膜下注射部の刺激症状が強いため、局所投与の安全性についてなお検討の余地があると思われる。

AZT の基礎的検討から眼科領域感染症における適応をみると、グラム陰性菌によって発症した感染症において、血清内移行の高いことから眼瞼、涙器、眼窩などに発症した感染症に有効と思われる。

臨床的には 4 例の中等度感染症に 1 日 1 回 1 g を 5% glucose 250 ml に溶解して 60 分にて点滴した。その

Table 3 Clinical results of Azthreonom

Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (g)	Duration (day)	Organism	Effect
1	H.Y.	31	M	82	Lid phlegmone	1.0	3	<i>S. epidermidis</i>	Good
2	S.S.	25	F	58	Lid phlegmone	1.0	3	<i>E. cloacae</i>	Good
3	T.O.	37	M	68	Corneal infection	1.0	2	<i>S. epidermidis</i>	Excellent
4	T.S.	66	F	48	Acute dacryocystitis	1.0	3	<i>S. aureus</i>	Good

成績をみると症例1, 2は眼瞼蜂窩織炎にて病巣からの分離菌は症例1は *S. epidermidis*, 症例2は, *E. cloacae*であったが, 3日間の投与にて症例2は当然ながら症例1も治癒あるいは治癒傾向が著明で有効であった。また症例3は角膜感染症で病巣からの分離菌は *S. epidermidis*であったが2日間の投与にて治癒傾向がやはり著明で著効を示した。症例4は急性涙囊炎で分離菌は *S. aureus*であったが, 3日間の投与にて治癒傾向が著明にて有効であった。

AZTの細菌学的効果からみて, *S. epidermidis*, *S. aureus*を分離した症例の臨床効果は, 矛盾するものであった。これは分離菌と起炎菌が異なるものであったのか, あるいはAZTの効果が *in vitro* より *in vivo* に対して極めて優れていたためか, この点に関して現在のところ不明である。

AZTの副作用であるが, これら4例にて検討すると, 自覚的には何らの忌むべき症状は認められなかった。

III. 結 論

1. 1983年, 眼科領域からの臨床分離菌のうち, 分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* それぞれ20株に対するAzthreonamのMIC分布をみると *S. aureus* に対しては, すべて $>100 \mu\text{g/ml}$ に, *S. epidermidis* に対しては $100 \mu\text{g/ml}$ $\sim >100 \mu\text{g/ml}$ にすべて分布した。

また *E. cloacae* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に95%が集中し, *K. pneumoniae* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に95%集中した。

2. 家兎に 50 mg/kg 静脈内投与しその後血清内濃度, 房水内濃度, 涙液内濃度を測定すると, 血清内濃度は投与後30分にてピークとなり $25.5 \mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し, 以後急減し4時間後では $0.43 \mu\text{g/ml}$ を示した。一方, 房水内濃度は投与後30分にてピークとなり, $0.66 \mu\text{g/ml}$ にて4時間後では $0.18 \mu\text{g/ml}$ となり房水内移行は良好なものではなかった。また涙液内濃度はやはり投与後30分にてピークとなり $0.68 \mu\text{g/ml}$ を示した。2時間後では $0.14 \mu\text{g/ml}$ となり, 以後測定不能にて涙液内移行も良好なものではなかった。

3. Azthreonamを生理的食塩水に溶解し, $5 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$, $1 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$ を家兎眼の結膜下に注射したときの房水内濃度を測定すると, $5 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$ 投与ではピークは2時間後にあり $4.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。また $1 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$ 投与でもピークは, やはり2時間後にて $1.5 \mu\text{g/ml}$ を示し, いずれの投与群も房水内濃度は 50 mg/kg 静脈内投与による房水内濃度より高かった。

4. Azthreonamを1日1回 1 g を5% glucose 250 ml に溶解し, 60分にて点滴し眼瞼蜂窩織炎2例, 角膜感染症1例, 急性涙囊炎1例に投与し, いずれも3日以内の投与にて効果が認められた。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Azthreonam(SQ 26, 776), 東京, 1983

STUDIES ON AZTHREONAM IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, YASUHIKO BABA and HITOMI ŌNISHI

Department of Ophthalmology Iwaki Municipal Jōban Hospital

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

1. The MIC of Azthreonam against *E. cloacae* and *K. pneumoniae* from infectious eye disease ranged from $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ and $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$, and the MIC of Azthreonam against *S. aureus* and *S. epidermidis* was $100 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$.

2. Low concentrations of Azthreonam in tear and aqueous humor were detected after intravenous administration of 50 mg/kg Azthreonam in rabbits.

3. Serum concentrations of Azthreonam in rabbits peaked 30 minutes after intravenous administration of 50 mg/kg .

4. Azthreonam was administered 1 g d.i. 4 patients with eye infections including 2 cases with lid phlegmone, 1 case with corneal infection and 1 case with acute dacryocystitis. The effectiveness rate obtained was 100% in all cases.