

眼科学領域における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的・基礎的検討

矢田浩二・清水千尋・宮崎美子・徳田久弥

杏林大学医学部眼科学教室

キノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤である BAY o 9867 を18例の外眼部感染症に経口投与し、全例8日以内に効果を認め、有効率は著効の8例を含め100%であった。副作用としては1例に軽度の胃部不快感を認めたが、投与中止によりすみやかに消失した。

また本剤200 mg を健康成人に1回経口投与した際のヒト涙液内濃度は1.5時間付近にピークがあり、ピーク値は0.75 $\mu\text{g/ml}$ 、ピーク時の涙血比は64.7%となり良好な涙液内移行を示した。本剤の *S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であることから考え、瞼板腺炎(麦粒腫)、涙嚢炎、眼窩蜂巣炎、角膜潰瘍などの眼感染症に対する有用性は非常に高いものと思われる。

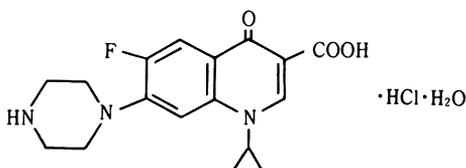
BAY o 9867 は Fig. 1 に示したような化学構造式を有するキノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く、優れた抗菌力を有し、経口剤として眼科領域では期待されている薬剤の一つである。今回、私共は BAY o 9867 を外眼部感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告すると共に、ヒトでの涙液内移行についても検討したので併せて報告する。

I. 試験方法

当科を訪れた外来患者を対象とし、BAY o 9867 1回100~200 mg を1日2~3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外した。臨床効果の判定基準としては、3日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを著効、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、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、健康成人に BAY o 9867 200 mg を1回経口投与し、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間後に涙液と血液を同時に採取した。1人の被検者からは0.5~6時間のいずれか2~3点を選び採取を行った。また涙液の採取にはマイクロピペットを用い、1回の採取で約0.5 ml を得るようにした。測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とした Agar well 法によった。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



II. 臨床試験成績

BAY o 9867 を18例の外眼部疾患(瞼板腺炎、麦粒腫)に使用した。その内訳と、投与方法、総投与量、臨床効果、副作用は Table 1 及び 2 に示す通りである。瞼板腺炎(麦粒腫)18例中8例が著効で(44.4%)他は全例有効であった。投与量は300 mg~600 mg/日で、最も多いのは200 mg \times 3 (600 mg) /日(18例中11例)であった。副作用は1例に軽度の胃部不快感を認めたが、投与中止によりすみやかに消失している。

III. ヒト涙液内移行成績

BAY o 9867 を200 mg 1回経口投与した際の涙液内濃度と血清内濃度を測定し、比較検討した。経口投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6時間の値を平均したものが Table 3 で、各時間における n は2~5である。コントロールとして投与前の涙液も採取^{2,4)}、測定したが阻止円の形成は認められなかった。BAY o 9867 は投与後30分で血液、涙液に移行しはじめ、血液、涙液共に6時間まで移行がみられた。濃度のピークは血清で1.5時間(1.16 \pm 0.40 $\mu\text{g/ml}$)、涙液では1.5時間(0.75 \pm 0.25 $\mu\text{g/ml}$)であり、これらの値は本剤の *S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ である0.78 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾と比較して、十分な効力を発揮できる濃度といい得る。

各時間の値を one compartment open model で解析したものを Fig. 2 に示す。シミュレーションカーブより血清中、及び涙液中へは早期より移行しはじめ、その後も高い涙血比を示し涙液へ良好な移行が持続することが明らかとなった。最高値、その出現時間、半減期などのパラメーターも同時に Fig. 2 に示した。

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

Table 1 Clinical summary of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	24	M	Meibomitis	OD	200 × 3	4	2.4	Good	(-)
2	27	F	Meibomitis	OS	200 × 2	7	2.8	Good	(-)
3	24	F	Meibomitis	Both	200 × 3	4	2.4	Excellent	(-)
4	20	F	Meibomitis	OS	100 × 3	7	2.1	Good	(-)
5	21	F	Meibomitis	OS	100 × 3	14	4.2	Excellent	(-)
6	41	F	Meibomitis	OD	100 × 3	3	0.9	Excellent	(-)
7	19	F	Meibomitis	OS	100 × 3	7	2.1	Good	(-)
8	19	M	Meibomitis	OS	200 × 3	8	4.8	Excellent	(-)
9	23	F	Meibomitis	OS	200 × 3	8	4.8	Excellent	(-)
10	31	M	Meibomitis	OD	200 × 3	3	1.8	Excellent	(-)
11	30	F	Meibomitis	OS	200 × 3	6	3.6	Excellent	(-)
12	13	F	Meibomitis	OD	200 × 3	8	4.8	Excellent	(-)
13	18	F	Meibomitis	OD	200 × 3	3	1.8	Good	(-)
14	18	M	Meibomitis	OS	200 × 3	6	3.6	Good	(-)
15	19	M	Hordeolum	OD	200 × 2	3	1.2	Good	(-)
16	34	F	Hordeolum	OD	100 × 3	3	0.8	Good	Stomach discomfort
17	45	F	Hordeolum	OS	200 × 3	8	4.8	Good	(-)
18	26	M	Hordeolum	OD	200 × 3	8	4.8	Good	(-)

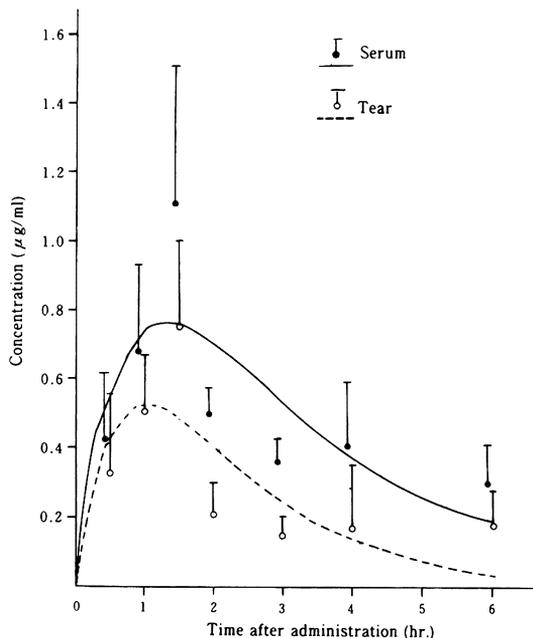
Table 2 Clinical summary of BAY o 9867

Diagnosis	Doses (mg × time)	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Meibomitis	100 × 3	2	2			100.0
	200 × 2		1			100.0
	200 × 3	6	3			100.0
	Sub total	8	6			100.0
Hordeolum	100 × 3		1			100.0
	200 × 2		1			100.0
	200 × 3		2			100.0
	Sub total		4			100.0
Total		8	10			100.0

Table 3 Tear levels and serum levels of BAY o 9867 after a single oral administration at a dose of 200mg in healthy subjects

Time after administration (hr)		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6
Tear level (μg/ml)	n	2	4	3	2	3	4	5	3
	Mean ± S.D.	—	0.33 ±0.22	0.51 ±0.16	0.75 ±0.25	0.21 ±0.09	0.15 ±0.05	0.16 ±0.19	0.18 ±0.10
Serum level (μg/ml)	n	2	4	3	2	3	4	5	3
	Mean ± S.D.	—	0.42 ±0.19	0.68 ±0.25	1.16 ±0.40	0.50 ±0.07	0.36 ±0.06	0.40 ±0.19	0.30 ±0.11

Fig. 2 Tear levels and serum levels of BAY o 9867 after a single oral administration at a dose of 200mg in healthy subjects



Sample	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/ml)
Serum	0.757	1.32	1.87	3.33
Tear	0.515	1.04	1.03	1.54

を主とするため、抗菌剤の剤型は経口用であることが望ましい。しかし従来より用いられてきたセフアレキシンは耐性株急増のため有効性はかなり失われている。したがって BAY o 9867 が臨床治験で前述のごとく100%の有効性を示し、しかも副作用が極めて少ないこと、ヒト涙液内移行も優れてい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32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 2) 徳田久弥, 葉田野博: 抗菌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: 抗菌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: 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

THE CLINICAL EXPERIMENT OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN) IN EXTERNAL EYE DISEASES AND THE PENETRATION INTO THE TEAR OF HUMAN EYES

KOJI YATA, CHIHIRO SHIMIZU, YOSHIKO MIYAZAKI and HISAYA TOKUDA
Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

Eighteen cases of external eye diseases (meibomitis, hordeolum) were cured all after 3 ~ 14 days by BAY o 9867 treatment.

The penetration of BAY o 9867 into the tear and the serum of 11 human cases were examined simultaneously at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 and 6 hours after a single oral administration at a dose of 200 mg. The peak of tear level was $0.75 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ (1.5 hours after) and this level was considered effective to the external eye infections both *S. aureus* and *P. aeruginosa*.