Sparfloxacin (SPFX) の眼科領域における基礎的検討および臨床使用経験

富井隆夫・福田正道・武田秀利・佐々木一之
金沢医科大学眼科学教室*

渡辺のり子
弥生病院眼科

Sparfloxacin (SPFX) の外眼部感染症に対する効果を検討する目的で，家兎眼での眼各組織への移行動態を測定するとともに，各種外眼部感染症への臨床効果を評価した。基礎実験は，家兎に 20 mg/kg の sparfloxacin を内服させた後，経時的に血清，涙液を採取し，眼球を摘出して各部の移行濃度を HPLC 法により測定した。眼組織のうち最も移行が良好であったのは球結膜で，投与後 2 時間時点で 1.62±1.16 μg/g の濃度を認めた。他の眼組織も移行濃度のピークはほぼ 2 時間時点にあり，ピーク濃度は高い順に球結膜，虹彩・毛様体，角膜，房水，涙液であった。水晶体および硝子体は全時点で 0.1 μg/g 未満であった。臨床効果の検討は麦粒腫等の外眼部感染症 25 症例で，200～300 mg/日の薬剤投与を行った。25 症例中 21 例で有効以上の成績を認め，有効率は84.0%であった。今回の検討では，薬剤の投与量，投与方法の違いによる臨床効果の明らかな差はみられなかった。副作用は手掌のしびれと，全身の発疹をそれぞれ 1 例ずつ認めたが，薬剤中止とともに速やかに消失した。

Key words : Sparfloxacin，眼内移行動態，外眼部感染症，臨床評価

新しい経口用キノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の，眼科領域における各種感染症に対する効果を検討する目的で，家兎眼を用いて眼組織への移行濃度を経時的に測定した。また実際の外眼部感染症例に本剤を投与しその臨床効果を評価したので以下に報告する。

I．眼組織内への移行動態

1．実験材料および方法

Sparfloxacin 原末を滅菌生理食塩水で 0.5%溶液に調整し，12 時間絶食させた日本白色種雌性家兎（体重 2.5～3.0 kg）に 20 mg/kg 経口投与した。薬剤投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24 時間の各時点で涙液，球結膜，角膜，房水，虹彩・毛様体，水晶体，硝子体および血清を採取した。

各試料の採取法は，涙液はマイクロピペットを用いて下方結膜嚢より，房水は 0.4%オキシブプロカインで点眼麻酔の後，前房穿刺により採取した。房水採取後，耳静脈から空気注入により屠殺し，眼球摘出後，生理食塩水で洗浄した上で液体窒素で凍結，凍結状態で眼球の各組織を分離採取した。

試料の処理は涙液，房水，硝子体，血清の液体試料は試料 0.2 ml に対し，内部標準物質として sparfloxacin と同じ基本骨格をもつ AT-4117，濃度 6.25 μg/ml を 0.2 ml と phosphate buffer solution (PBS) (pH 7.4) 1 ml を加えた後，dichloromethane : ether (8 : 2) 5 ml を追加して 30 分間抽出し，その下層部 3 ml を取り出し濃縮操作を行った。他の眼組織は湿重量測定後 0.2 M PBS (pH 7.4) 5 ml 中で細切し，細切片を含んだ PBS を 3 時間振盪した後遠心分離 (2000 r. p. m.) を 10 分間行い，その上澄液 3 ml を試料としてその後は液体試料で行ったものに準じた[1]。

濃縮処理した試料中の sparfloxacin の濃度測定は HPLC 法で行った。使用機器は島津 LC-5A で，カラムは Shimpack-CLC-ODS を用い，移動相には 5% AcOH : MeCN : MeOH = 80 : 10 : 10 を使用した。検出は U. V. 364 nm で行った。この条件下での最小測定可能濃度は 0.1 μg/ml であった。

*〒920-02 石川県河北郡内灘町大学 1-1

Table 1. Ocular tissue concentration of sparfloxacin

(rabbit, 20 mg/kg)

Tissues / Time(h)	Serum (μg/ml)	Conjunctiva (μg/g)	Tear fluid (μg/ml)	Cornea (μg/g)	Iris-Ciliary body (μg/g)	Aqueous humor (μg/ml)
0.5	1.08±0.59 (3)	0.64±0.31 (3)	0.11±0.05 (3)	0.32±0.28 (3)	0.44±0.26 (4)	0.16±0.05 (3)
1	1.64±0.58 (3)	1.00±0.12 (3)	0.13±0.04 (3)	0.46±0.29 (4)	0.60±0.22 (3)	0.17±0.09 (4)
2	1.58±1.43 (3)	1.62±1.16 (4)	0.20±0.12 (4)	0.43±0.14 (3)	0.55±0.19 (4)	0.22±0.04 (4)
4	0.75±0.50 (3)	0.66±0.34 (3)	0.14±0.14 (4)	0.41±0.06 (3)	0.47±0.13 (3)	*
6	0.36±0.13 (3)	0.79±0.39 (3)	0.12±0.08 (4)	0.59±0.22 (3)	0.41±0.11 (3)	*
8	0.15±0.06 (3)	0.52±0.17 (4)	0.13±0.06 (4)	0.34±0.15 (4)	0.23±0.10 (4)	*
12	0.20±0.06 (3)	0.36±0.18 (4)	*	0.25±0.11 (4)	0.29±0.14 (4)	*
24	0.11±0.04 (3)	0.21±0.07 (3)	*	*	0.14±0.01 (4)	*

*trace　　( ) : number of samples

2. 結　果

Table 1 は sparfloxacin の各組織中への移行濃度を示したものである。血清中への移行は 0.5 時間後に 1.08±0.59 μg/ml を認め，1 時間でピーク値 1.64±0.58 μg/ml を示した。その後徐々に低下したが，8 時間以後 24 時間まで 0.11～0.20 μg/ml 程度が認められた。涙液中への移行は投与後 2 時間で 0.20±0.12 μg/ml のピーク値を示したが，その値は血清中濃度に比べ約 1/8 であった。その後 8 時間まで 0.1 μg/ml 以上の薬剤濃度が認められた。Sparfloxacin の移行が最も良好であった眼組織は球結膜で，ピーク時点の 2 時間値は 1.62±1.16 μg/g を示した。角膜内へは薬剤投与後 1～6 時間まで 0.40 μg/g 以上の移行を認めたが，房水内へは 2 時間値のピークが 0.22±0.04 μg/ml 程度の移行濃度であった。虹彩・毛様体の薬剤濃度のピークは 1 時間値の 0.60±0.22 μg/g であった。硝子体と水晶体への移行は，各時点で最小測定可能濃度である 0.1 μg/g 未満であった。

Ⅱ. 臨床使用成績

Sparfloxacin の臨床効果を検討する目的で，平成元年 2 月から平成 2 年 2 月までに受診し，同意の得られた外眼部感染症 25 例（男性 7 例，女性 18 例，平均年齢 44.8 歳）に対する臨床効果を検討した。薬剤の投与方法は以下の 3 通りで実施した。すなわち，1 錠 150 mg の錠剤を，2 錠（300 mg）1 回/日，1 錠（150 mg）2 回/日，および 1 包が 200 mg の散剤を，1 包/日で経口投与した。

臨床効果の判定は眼感染症研究会制定の判定基準[2]に基づいて行った。Table 2 に年齢，性別，病名，検出菌，薬剤投与方法，投与日数，投与薬剤量，臨床効果判定，副作用を示した。疾患別の内訳では瞼板腺炎が最も多く 9 例で，全例 1 日 1 回 300 mg の内服で 7 例は 1 週間，1 例は 8 日で治癒したが，症例 11 は充血と眼脂が残ったため，やや有効と判定した。麦粒腫は 5 例あり，全例 1 回 150 mg 1 日 2 回の内服で，2 例が著効，他の 3 例は有効であった。慢性涙嚢炎は 8 例で，3 例は 300 mg 1 回投与を，5 例は 200 mg の散剤を 1 回投与した。8 例中 2 例はやや有効，1 例は無効と評価したが，いずれも涙嚢からの分泌物の減少を認めなかった症例であった。その他の 3 症例はいずれも有効であった。

検討 25 症例全体の有効率は 84.0% であった。疾患別では慢性涙嚢炎が有効率 62.5% と最も低かった。

用法・用量別の臨床効果は，300 mg 1 日 1 回投与が 13 例で有効率 84.6%，1 回 150 mg 1 日 2 回投与は 7 例で有効率 100% であった。200 mg の散剤を 1 日 1 回

Table 2. Clinical results of sparfloxacin

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	56	M	corneal ulcer	*P. acnes*	150×2	18	5.4	good	(−)
2	46	F	corneal ulcer	*S. hominis* *S. epidermidis*	150×2	4	1.2	good	(−)
3	38	M	external hordeolum	(−)	150×2	4	1.2	excellent	(−)
4	21	M	external hordeolum	(−)	150×2	3	0.9	excellent	(−)
5	65	M	meibomitis	*S. epidermdis* *P acnes*	300×1	7	2.1	good	(−)
6	15	M	meibomitis	*S. aureus*	300×1	7	2.1	good	(−)
7	59	F	dacryocystitis	*Bacillus* sp. *Micrococcus* sp.	300×1	13	3.9	good	(+)
8	20	F	meibomitis	(−)	300×1	8	2.4	good	(−)
9	27	F	meibomitis	*S. aureus*	300×1	7	2.1	good	(−)
10	62	F	dacryocystitis	*Corynebacterium* sp. *P. acnes*	300×1	9	2.7	good	(+)
11	38	F	meibomitis	(−)	300×1	7	2.1	fair	(−)
12	26	F	meibomitis	(−)	300×1	7	2.1	good	(−)
13	38	M	meibomitis	*S. epidermidis*	300×1	7	2.1	good	(−)
14	14	M	meibomitis	*S. aureus*	300×1	7	2.1	good	(−)
15	16	F	meibomitis	(−)	300×1	14	4.2	good	(−)
16	48	F	acute conjunctivitis	*Micrococcus* sp. *S. epidermidis*	300×1	4	1.2	good	(−)
17	42	F	external hordeolum	*Corynebacterium* sp.	150×2	5	1.5	good	(−)
18	45	F	external hordeolum	*Corynebacterium* sp.	150×2	6	1.8	good	(−)
19	60	F	external hordeolum	*S. epidermidis* *P. mirabilis*	150×2	8	2.4	good	(−)
20	77	F	dacryocystitis	*S. epidermidis*	300×1	7	2.1	fair	(−)
21*	60	F	dacryocystitis	*P. acnes*	200×1	8	1.6	good	(−)
22*	70	F	dacryocystitis	*C. diversus*	200×1	7	1.4	poor	(−)
23*	49	F	dacryocystitis	*S. epidemidis*	200×1	7	1.4	good	(−)
24*	66	F	dacryocystitis	*Corynebacterium* sp.	200×1	7	1.4	good	(−)
25*	61	F	dacryocystitis	*E. faecalis*	200×1	4	0.8	fair	(−)

* powder preparation

投与は5例で有効率60.0%であった。

分離菌の消長は，*Staphylococccus epidermidis* に対する消失率は6/7株で85.7%，*Staphylococcus aureus* では3/3株で100%，嫌気性菌 *Propionibacterium acnes* は3/4株で75.0%であった。その他のグラム陽性菌は9株検出されたが，それに対する消失率は71.4%で，グラム陰性菌では2株で消失率100%であった。全体では追跡可能17例23株中，消失が19株，存続が4株で消失率82.6%であった。

副作用は25例中2例にみられた。症例7は7日目の

臨床効果判定後も，涙嚢からの膿の逆流を少量認めたため，薬剤投与を継続したが，薬剤投与12日目に全身に発疹を認めた。発現時までの総投与量は3.6gで，投与中止で消失した。症例10は薬剤投与後7日目に手掌の軽いしびれ感を認めた。投薬中止で消失し，発現時までの総投与量は2.1gであった。

Ⅲ. 考　　按

キノロン系抗菌剤sparfloxacinを20 mg/kg経口投与した際の家兎眼内移行に関する検討では，最も良好な移行濃度を示した組織は球結膜であった。今回の検討結果を，他のキノロン系抗菌剤を20 mg/kg家兎に経口投与した際の眼各組織への移行動態と比較すると[3~5]，組織移行のピーク時点である薬剤投与後2時間値で，sparfloxacinは他剤に比べほぼ同等ないしはやや下回る値であった。既報のlomefloxacinでの検討[3]に比べると，結膜と虹彩・毛様体への移行は今回のsparfloxacinの移行がやや良好であり，涙液と角膜ではlomefloxacinがやや上回っていた。房水内移行はほぼ同等であり，全体的には移行濃度値，持続時間ともほとんど差のない結果であった。

外眼部感染症に対するsparfloxacinの治療成績は，25症例中有効以上が21症例で有効率84.0%であり，この結果も既報のlomefloxacinでの有効率86.2%[6]と同等であった。検出菌種はグラム陽性菌が中心で*S. epidermidis*が7株と最も検出率が高かった。この結果は外眼部感染症からの検出菌としては一般的なものである。今回は嫌気培養を行った結果*P. acnes*を4株検出した。検出菌中*P. acnes*の占める割合は4/25株16.0%であり，外眼部感染症からの検出率としてはやや高い値を示した[7]。

薬剤投与方法別の有効率は，1回150 mg 1日2回内服例が100%，1回300 mg 1日1回内服例が84.6%，1日200 mgの散剤を1日1回内服例では60.0%であった。1日1回と，2回の投与法の比較では，共に75%以上の有効率を示していた。散剤での有効率は低かったが，5症例はいずれも慢性涙嚢炎であり，外眼部感染症の中では，有効率の低い疾患である[6]。以上の成績から，今回検討した症例については，投与方法による治療効果の差は明らかではなかったと考える。

副作用は，25例中2例に手掌のしびれ感および発疹がみられた。いずれも薬剤中止とともに速やかに消失したが，300 mg 1回投与群で発現時までの総投与量が2.1g以上であることが注目される。

今回検討したsparfloxacinは，眼組織への移行動態，臨床成績共に，他のキノロン系抗菌剤とほぼ同等のものであった。以上の結果から，各種外眼部感染症の治療薬として有効な一薬剤であると考える。

（本論文の要旨は，第10回眼薬理学会で発表した。）

文　　献

1) Sasaki K, Fukuda M and Murano H : Intraocular dynamic mode of sparfloxacin in rabbit eyes. Proceeding of 3rd Int Symp New Quinolones : Vancouver, 1990

2) 三井幸彦，他：細菌性外眼部感染に対する汎用性抗生物質等点眼液の評価基準，1985。日眼会誌 90：511～515，1986

3) 福田正道，周静聖，佐々木一之：ピリドンカルボン酸系抗菌剤（NY－198）の眼組織内移行動態の検討。眼紀 40：72～79，1989

4) 大石正夫，永井重夫：眼科領域におけるDL-8280の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 32（S－1）：1050～1055，1984

5) 大石正夫，永井重夫，西塚憲次：眼科領域におけるAT－2266の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 32（S－3）：1088～1093，1984

6) 富井隆夫，福田正道，佐々木一之，渡辺のり子，安井紫都子，武田秀利：NY－198の外眼部感染症に対する臨床効果の検討。Chemotherapy 36（S－2）：1349～1352，1988

7) 大石正夫，他：眼科領域における新合成抗菌剤NY－198（Lomefloxacin）の基礎的検討ならびに臨床的評価。あたらしい眼科 6　1041～1065，1989

STUDIES ON INTRAOCULAR PENETRATION OF SPARFLOXACIN INTO RABBIT EYES AND EFFICACY FOR HUMAN INFLAMMATORY EYE DISEASES

Takao Tomii, Masamichi Fukuda, Hidetoshi Takeda and Kazuyuki Sasaki
Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University
1-1, Daigaku, Uchinada-machi, Kawakita-gun 920-02, Japan

Noriko Watanabe
Division of Ophthalmology, Yayoi Hospital

Drug concentration in the ocular tissues was examined in albino rabbits that were administered 20mg/kg of sparfloxacin (SPFX) orally.

Maximum drug concentration was reached in all of the examined tissues two hours after drug administration. The conjunctiva maintained a concentration level over 0.5 μg/g during the period from 30 min. to eight hours.

A daily dose of 200 or 300 mg of sparfloxacin was administered to twenty-five patients with external inflammatory eye diseases. Excellent drug efficacy was seen in two cases, and good, fair and poor efficacies in nineteen, three and one cases, respectively. The efficacy ratio was 84.0 %. The drug efficacy obtained in this study was almost the same as that seen in other quinolone clinical studies. Eruption and palmar palsy were observed as side effects in two cases.