

眼科領域における SY5555 の基礎的・臨床的検討

大石 正夫・宮尾 益也・田沢 博・本山まり子・阿部 達也

新潟大学医学部眼科学教室*

今 井 晃

水原郷病院眼科

SY5555 は広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌には cefuroxime (CXM), cefaclor (CCL) より強い抗菌力を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20株に対する本剤の MIC は 0.025~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲に分布し、MIC₅₀は0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀は0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。白色成熟家兎に20mg/kgを1回静脈内投与した時の前房水中濃度は30分後に0.80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の peak 値を示し、以後は漸減し3時間後は0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Peak 時の房血比は3.81%であった。ヒトに300mgを1回経口投与後、2時間に瞼板腺組織内へ1.95 $\mu\text{g}/\text{g}$ および0.15 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行濃度が認められた。

臨床的には、眼瞼炎4例、麦粒腫13例、瞼板腺炎7例、眼瞼膿瘍2例、慢性涙嚢炎10例、角膜炎16例、角膜潰瘍10例の計62症例に、本剤を1回150mgまたは200mg、1日3回経口投与して、臨床効果と安全性を検討した。その結果、著効9例、有効45例、やや有効6例、無効2例で、有効率は87.1%であった。分離菌は、*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* などグラム陽性球菌、*Pseudomonas cepacia* などグラム陰性桿菌で、74株中65株が消失し、87.8%の菌消失率が得られた。副作用は1例に掻痒感、発赤がみられた以外は特に問題となるものはみられず、臨床検査値異常を示したものもなかった。

Key words : SY5555, ペネム系抗菌剤, 分離菌感受性, 眼内移行, 眼科領域感染症

SY5555 は、サントリー(株)生物医学研究所で合成され、サントリー(株)と山之内製薬(株)により共同開発がすすめられている新しい経口用ペネム系抗菌剤である。本剤は、好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌や嫌気性菌に対しては、従来の経口セフェム剤より優れた抗菌力を示す。

今回我々は、外眼部感染症に対する本剤の有用性を評価するために、基礎的・臨床的検討を行ったので以下に報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法²⁾により、菌原液接種でMICを測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *S. aureus* 20株に対する抗菌力を、前記と同様の方法にて測定した。同時に imipenem (IPM), cefpodoxime (CPDX), ceftoram (CFTM) および cefaclor (CCL) についても試験し

た。

3. 眼内移行

1) 家兎における眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)にSY5555原末を滅菌生理食塩水に溶解して水溶液とし、この20mg/kgを耳静脈より one shot 注射した。投与後経時的に前房水および血液を採取して、それぞれのSY5555濃度を測定した。

濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とする bioassay 法により行った。

2) ヒトにおける眼内移行

白内障の症例で、事前に本試験に対する同意の得られた手術予定患者に、本剤300mg 1回経口投与して、術中に得られた前房水中のSY5555濃度を測定した。同時に採血して血漿中濃度も測定した。また、霰粒腫の症例で、同様に同意の得られた摘出予定患者に、本剤300mg 1回経口投与し、摘出された瞼板腺組織内および血漿中のSY5555濃度を測定した。測定は前記同様に bioassay 法により行った。

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism (No. of strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	SY5555	CXM	CCL
<i>Haemophilus aegyptius</i> (4)	1.56	6.25	25
<i>Moraxella lacunata</i> (7)	<0.1	$\leq 0.2 \sim 6.25$	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (8)	0.2~1.56	$\leq 0.2 \sim 12.5$	1.56~12.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (4)	<0.1~0.78	$\leq 0.1 \sim 0.39$	0.39~0.78
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (1)	<0.1	<0.1	0.2
<i>Streptococcus haemolyticus</i> (2)	<0.1	<0.1	0.39
<i>Streptococcus viridans</i> (2)	12.5	12.5, 100	12.5, 50
<i>Staphylococcus aureus</i> (4)	≤ 0.1	0.78~3.13	0.78~3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P (1)	0.1	0.78	0.78

Inoculum size : 10^8 cells/mlTable 2. Antibacterial activity of SY5555 and reference compounds against *S. aureus*

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (20)	SY5555	0.025~1.56	0.05	0.39
	IPM	$\leq 0.0125 \sim 0.025$	≤ 0.0125	0.025
	CPDX	1.56~50	3.13	25
	CFTM	0.78~25	3.13	25
	CCL	0.78~12.5	1.56	12.5

Inoculum size : 10^8 cells/ml

4. 臨床治験

対象は、1991年10月より1992年10月までに新潟大学医学部附属病院および関連病院（水原郷病院）の眼科外来を受診し、本剤の使用に同意の得られた外眼部感染症患者71例である。しかし、9例については投与後来院せず解析から除外し、62例を対象とした。年齢は15~89歳にわたり、男性28例、女性34例であった。

症例の内訳は、眼瞼炎4例、麦粒腫13例、瞼板腺炎7例、眼瞼膿瘍2例、慢性涙嚢炎10例、角膜炎16例、角膜潰瘍10例である。

本剤1回150mgまたは200mgを1日3回（うち2例は途中で投与量の変更あり）を毎食後に投与した。4日間から14日間にわたり投与がなされたが、大部分が投与期間は7日以内であった。

効果判定は、自覚的所見を主体に、起炎菌の消長を参考として、日本眼感染症学会制定（1985）³⁾の判定基準に準じて行った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すごとく、SY5555のMICは*Haemophilus aegyptius* (4株) 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Moraxella lacunata* (7株) <0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pneumoniae*

(rabbit eye, 20mg/kg i.v.)

Hour	1/4	1/2	1	2	3
A/S (%)	0.87	3.81	12.0	73.5	200.0

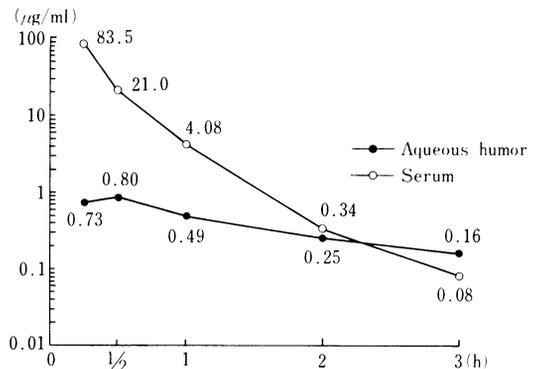


Fig. 1. Aqueous humor and serum levels of SY5555

(8株) 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Corynebacterium diphtheriae* (4株) <0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Neisseria gonorrhoeae* (1株) <0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus haemolyticus* (2株) <0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus viridans* (2株) 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* (4株) $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudo-*

Table 3. Aqueous humor and plasma levels of SY5555 in humans

Case No.	Sex	Age (y)	Dose (mg)	Time (h)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor ($\mu\text{g/ml}$)	A/P (%)
1	F	70	300	2	1.26	ND*	—
2	F	73	300	2	1.88	ND	—
3	F	75	300	2	4.98	ND	—
4	M	62	300	2	1.20	ND	—
5	F	74	300	2	6.10	ND	—
6	F	66	300	2	0.80	ND	—
7	F	82	300	2	8.42	ND	—
8	F	62	300	2	1.58	ND	—

ND: not detected

Table 4. Tarsal gland and plasma levels of SY5555 in humans

Case No.	Sex	Age (y)	Dose (mg)	Time (h)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tarsal gland ($\mu\text{g/g}$)	T/P (%)
1	F	63	300	2	2.64	1.95	73.9
2	M	80	300	2	1.20	0.15	12.5

monas aeruginosa (2株) $>100\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209P $0.1\mu\text{g/ml}$ であった。

私どもがすでに報告した CXM⁴⁾, CCL⁵⁾の成績と比べると、抗菌スペクトルは類似して広範囲であった。個々の菌種についてみると、グラム陽性菌およびグラム陰性菌ともに CXM, CCL より強い抗菌作用を示す傾向がみられたが、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

結果を Table 2 に示した。

SY5555 は $0.025\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ の範囲に感受性分布を示し、MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ $0.05\mu\text{g/ml}$, $0.39\mu\text{g/ml}$ であった。同時に測定した CPDX, CFTM, CCL よりは $32\sim 64$ 倍低い MIC を示し、これら経口セフェム剤より優れた抗菌力を有することが認められた。注射用カルバペネム系抗菌剤である IPM に比べるとやや高い MIC 値に分布していた。

3. 眼内移行

1) 家兎眼の成績

成績はすべて 3 眼の平均値で示した。

静脈内投与後の成績を Fig. 1 に示した。前房水中濃度は静注後 15 分に $0.73\mu\text{g/ml}$ を示し、30 分に $0.80\mu\text{g/ml}$ の peak 値が認められた。以後は漸減して 1 時間 $0.49\mu\text{g/ml}$, 2 時間 $0.25\mu\text{g/ml}$, 3 時間 $0.16\mu\text{g/ml}$ であった。

同時に測定した血清中濃度は、15 分後に peak 値 $83.5\mu\text{g/ml}$ に達し、以後急速に減少して 1 時間後 4.08

$\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $0.34\mu\text{g/ml}$ となり、3 時間後では $0.08\mu\text{g/ml}$ であった。

前房水中濃度の血中濃度に対する比、房血比は、前房水中濃度の peak の値を示した 30 分で 3.81% であった。

2) ヒト眼の成績

(1) 前房水中濃度

本剤 300mg 経口投与後 2 時間に測定された成績を Table 3 に示した。

前房水中濃度は 8 例全例が測定限界以下であった。同時に測定した血漿中濃度は $0.80\sim 8.42\mu\text{g/ml}$ を示した。

(2) 瞼板腺組織内濃度

本剤 300mg 経口投与後 2 時間に測定された成績を Table 4 に示した。

2 例の瞼板腺組織内には $1.95\mu\text{g/g}$ および $0.15\mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められた。血漿中濃度はそれぞれ $2.64\mu\text{g/ml}$, $1.20\mu\text{g/ml}$ を示し、組織内濃度の血漿中濃度に対する比はそれぞれ 73.9% および 12.5% であった。

4. 臨床成績

臨床成績の一覧表を Table 5 に示した。

眼瞼炎は 4 例 (症例 1~4) で、瞼縁の発赤、腫脹と眼脂分泌および眼痛を認めた。眼脂分泌物より、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. cepacia* が検出された。SY5555 を 1 日 450mg 分 3 で 5~7 日間投与し、全例に有効に作用した。

麦粒腫は 13 例 (症例 5~17) である。眼痛を訴え眼

Table 5. Clinical effects of SY5555

Case No.	Pt. Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side reaction
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
1	S.M. M 31	Blepharitis	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	\leq 0.025 0.05	150 \times 3	5	2.25	Good	Eradicated	(-)
2	K.M. F 39	Blepharitis	<i>S. aureus</i>	0.10	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
3	K.Y. F 81	Blepharitis	(-)		150 \times 3	7	3.15	Good	Unknown	(-)
4	H.Y. F 66	Blepharitis	<i>P. cepacia</i> <i>S. aureus</i>	1.56 0.05	150 \times 3	5	2.25	Good	Reduced	(-)
5	S.H. F 71	External hordeolum	GNF-GNR <i>A. calcoaceticus</i>	6.25 6.25	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
6	I.H. M 22	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	0.05	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
7	S.R. F 15	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	0.05	150 \times 3	7	3.15	Excellent	Unchanged	(-)
8	F.E. F 17	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	\leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
9	S.K. F 53	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	0.05	150 \times 3	7	3.15	Good	Unchanged	(-)
10	S.T. F 39	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	0.20	150 \times 3	7	3.15	Excellent	Eradicated	(-)
11	K.K. M 17	External hordeolum	<i>P. acnes</i>	\leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
12	M.T. M 23	External hordeolum	(-)		150 \times 3	7	3.15	Good	Unknown	(-)
13	I.K. F 33	External hordeolum	<i>P. cepacia</i>	3.13	150 \times 3	5	2.25	Good	Eradicated	(-)
14	H.S. F 54	External hordeolum	<i>P. cepacia</i>	0.78	150 \times 3	5	2.25	Good	Eradicated	(-)
15	S.S. F 55	External hordeolum	<i>P. cepacia</i> <i>S. aureus</i>	3.13 0.10	150 \times 3	5	2.25	Excellent	Eradicated	(-)
16	F.S. M 40	External hordeolum	<i>P. cepacia</i>	6.25	200 \times 3	5	3.0	Excellent	Eradicated	(-)
17	N.H. F 57	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	0.20	200 \times 3	5	3.0	Good	Eradicated	(-)
18	Y.N. F 68	Meibomianitis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	0.05 0.39	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
19	T.T. M 38	Meibomianitis	(-)		150 \times 3	7	3.15	Good	Unknown	(-)
20	T.H. F 63	Meibomianitis	<i>P. cepacia</i>	6.25	150 \times 3	5	2.25	Good	Eradicated	(-)
21	T.A. M 42	Meibomianitis	<i>P. cepacia</i>	1.56	200 \times 3	5	3.0	Good	Unchanged	(-)

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 5. (Continued)

Case No.	Pt. Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side reaction
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
22	S.K. F 63	Meibomianitis	<i>P. cepacia</i>	3.13	200 \times 3	4	2.4	Good	Eradicated	itching and redness
23	Y.K. M 80	Meibomianitis	<i>P. cepacia</i>	0.78	200 \times 3	4	2.4	Good	Eradicated	(-)
24	S.S. M 62	Meibomianitis	<i>P. cepacia</i>	3.13	200 \times 3	8	4.8	Good	Eradicated	(-)
25	W.S. M 40	Lid abscess	<i>P. cepacia</i>	3.13	200 \times 3	5	3.0	Good	Eradicated	(-)
26	H.F. M 44	Lid abscess	<i>S. aureus</i>	0.39	200 \times 3	5	3.0	Good	Eradicated	(-)
27	S.S. F 86	Chronic dacryocystitis	(-)		150 \times 3	7	3.15	Poor	Unknown	(-)
28	W.Y. F 57	Chronic dacryocystitis	<i>S. epidermidis</i>	0.10	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
29	E.H. M 68	Chronic dacryocystitis	<i>P. acnes</i>	\leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
30	K.M. F 49	Chronic dacryocystitis	<i>P. acnes</i>	\leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
31	S.K. F 72	Chronic dacryocystitis	<i>P. cepacia</i>	1.56	150 \times 3	7	3.15	Good	Unknown	(-)
32	H.H. F 83	Chronic dacryocystitis	<i>P. cepacia</i>	3.13	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
33	I.U. F 78	Chronic dacryocystitis	<i>S. aureus</i>	0.10	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
34	Y.I. F 89	Chronic dacryocystitis	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.10 0.05	150 \times 3	9	4.2	Good	Eradicated	(-)
35	S.S. F 86	Chronic dacryocystitis	<i>γ-streptococcus</i> <i>P. acnes</i>	0.20 \leq 0.025	200 \times 3	7	4.2	Good	Eradicated	(-)
36	T.T. F 69	Chronic dacryocystitis	<i>S. epidermidis</i>	0.05	150 \times 3 200 \times 3	5 7	6.45	Fair	Changed	(-)
37	K.T. M 58	Keratitis	<i>S. epidermidis</i>	0.05	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
38	O.N. M 30	Keratitis	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.05 \leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Unchanged	(-)
39	S.Y. F 51	Keratitis	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.20 \leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
40	I.K. M 78	Keratitis	<i>S. epidermidis</i> CNS	0.10 0.39	150 \times 3	6	2.7	Fair	Changed	(-)
41	K.S. M 49	Keratitis	(-)		150 \times 3	7	3.15	Excellent	Unknown	(-)
42	S.Y. M 56	Keratitis	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.05 0.05	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5. (Continued)

Case No.	Pt. Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side reaction
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
43	I.Y. M 22	Keratitis	<i>P. cepacia</i>	3.13	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
44	M.M. M 68	Keratitis	GNF-GNR	1.56	150 \times 3	7	3.15	Excellent	Eradicated	(-)
45	I.M. M 62	Keratitis	<i>S. epidermidis</i>	0.10	150 \times 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
46	T.H. F 47	Keratitis	<i>P. cepacia</i>	3.13	150 \times 3	7	3.15	Excellent	Eradicated	(-)
47	Y.H. M 58	Keratitis	GNF-GNR <i>Propionibacterium</i> sp	1.56 0.05	200 \times 3	7	4.2	Good	Eradicated	(-)
48	Y.M. M 40	Keratitis	GNF-GNR	1.56	200 \times 3	4	2.6	Excellent	Eradicated	(-)
49	I.Y. M 66	Keratitis	<i>S. epidermidis</i>	0.10	200 \times 3	5	3.0	Good	Eradicated	(-)
50	H.Y. F 67	Keratitis	<i>S. aureus</i> GNF-GNR <i>P. cepacia</i>	0.10 3.13 3.13	200 \times 3	7	4.2	Good	Reduced	(-)
51	K.S. M 72	Keratitis	<i>P. putida</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	>100 1.56	200 \times 3	6	3.6	Good	Eradicated	(-)
52	U.H. M 66	Keratitis	GNF-GNR <i>S. aureus</i>	3.13 0.10	200 \times 3	10	6.0	Fair	Reduced	(-)
53	M.A. F 71	Corneal ulcer	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.39 \leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Poor	Changed	(-)
54	N.N. F 39	Corneal ulcer	<i>P. acnes</i>	\leq 0.025	150 \times 3	7	3.15	Fair	Changed	(-)
55	S.H. M 71	Corneal ulcer	<i>S. epidermidis</i>	0.10	150 \times 3	5	2.25	Good	Eradicated	(-)
56	T.H. F 57	Corneal ulcer	<i>E. aerogenes</i>	0.78	150 \times 3	5	2.25	Excellent	Eradicated	(-)
57	W.T. F 84	Corneal ulcer	<i>P. cepacia</i>	6.25	150 \times 3	8	3.6	Good	Eradicated	(-)
58	M.A. F 23	Corneal ulcer	<i>P. acnes</i>	\leq 0.025	200 \times 3	7	4.2	Fair	Eradicated	(-)
59	S.Y. M 64	Corneal ulcer	GNF-GNR	3.13	200 \times 3	7	4.2	Good	Unchanged	(-)
60	T.T. M 43	Corneal ulcer	GNF-GNR	1.56	200 \times 3	7	4.2	Good	Eradicated	(-)
61	I.S. F 45	Corneal ulcer	<i>P. cepacia</i>	3.13	200 \times 3	5	3.0	Good	Eradicated	(-)
62	K.R. F 50	Corneal ulcer	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.05 \leq 0.025	200 \times 3 150 \times 3	7 7	7.35	Fair	Changed	(-)

Table 6. Clinical efficacy of SY5555

Diagnosis	No.	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	4		4			4/4
External hordeolum	13	4	9			13/13 (100)
Meibomianitis	7		7			7/7
Lid abscess	2		2			2/2
Chronic dacryocystitis	10		8	1	1	8/10 (80.0)
Keratitis	16	4	10	2		14/16 (87.5)
Corneal ulcer	10	1	5	3	1	6/10 (60.0)
Total	62	9	45	6	2	54/62 (87.1)

Table 7. Clinical efficacy of SY5555 classified isolated organism

Organism	No.	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	5	1	4			5/5
<i>S. epidermidis</i>	10	1	8	1		9/10 (90.0)
<i>P. acnes</i>	5		3	2		3/5
Sub total	20	2	15	3		17/20 (85.0)
<i>E. aerogenes</i>	1	1				1/1
<i>P. cepacia</i>	15	2	13			15/15 (100)
GNF-GNR	4	2	2			4/4
Sub total	20	5	15			20/20 (100)
G(+)+G(+)	10		7	2	1	7/10 (70.0)
G(+)+G(-)	4	1	2	1		3/4
G(-)+G(-)	2		2			2/2
G(+)+G(-)+G(-)	1		1			1/1
Sub total	17	1	12	3	1	13/17 (76.5)
Total	57	8	42	6	1	50/57 (87.7)

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

G(+): gram-positive bacteria G(-): gram-negative rod

眼、瞼結膜に充血、腫脹があった。検出菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. cepacia* 等であった。1日450~600mg分3で5~7日間投与して、著効4例、有効9例と有効率100%の結果が得られた。

眼板腺炎の7症例(症例18~24)は、*S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *P. cepacia* が検出された。1日450~600mg分3で4~8日間投与して全例有効に作用した。うち1例(症例22)で投与2日目に掻痒感と発赤が副作用として出現したが、軽度でありそのまま投与を継続した。

眼瞼膿瘍は2例(症例25, 26)である。いずれも高度の眼瞼の発赤、腫脹と強い疼痛を訴えた。細菌検査により *P. cepacia*, *S. aureus* がそれぞれ検出されて、本剤1日600mg分3で5日間投与により、重症例であったにもかかわらず2例とも有効に作用した。

慢性涙囊炎での10例(症例27~36)は涙道狭窄が基

礎疾患にある例が多く、眼脂分泌、流涙があり、また涙囊部の生食水による洗浄で多量の膿性分泌物の逆流が認められた。細菌検査では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, γ -streptococcus, *P. cepacia*, *Propionibacterium acnes* などが検出されている。本剤を1日450~600mg分3(症例36は途中から1日450mg分3を1日600mg分3に増量)7~12日間投与により、8例には膿性分泌物の逆流は改善して有効に作用したが、1例については投与量を増やしたにもかかわらずやや有効、1例には臨床所見の改善をみず、無効であった。慢性涙囊炎は難治性の場合が多いが、本剤を使用した結果、有効率80.0%と良好な成績であった。

角膜炎の16例(症例37~52)は、いずれも眼痛、眼脂、流涙を伴い、角膜上皮に小浸潤巣を認めた。眼脂から *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. cepacia*, glucose non-fermenting gram-negative rod (GNF-GNR) 等

Table 8. Bacteriological efficacy

Organism	No.	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	11	8 (72.7)	3
<i>S. epidermidis</i>	19	17 (89.5)	2
CNS	1	1	
<i>γ-streptococcus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	1	1	
<i>P. acnes</i>	11	10 (90.9)	1
<i>Propionibacterium</i> sp.	1	1	
Sub total	45	39 (86.7)	6
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>P. cepacia</i>	17	16 (94.1)	1
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
GNF-GNR	8	6	2
Sub total	29	26 (89.7)	3
Total	74	65 (87.8)	9

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods

が検出されている。本剤を1日450~600mg分3で4~10日間投与し、著効4例、有効10例、やや有効2例の成績であった。

角膜炎は10例(症例53~62)である。眼痛があり、眼脂分泌、流涙、充血を伴って角膜に浅い潰瘍を認めている。細菌培養で、*S. epidermidis*、*P. cepacia*、GNF-GNR等が検出された。本剤を1日450~600mg分3(症例62は途中から1日600mg分3を1日450mg分3に減量)5~14日間投与し、著効1例、有効5例、やや有効3例、無効1例の成績であった。

以上、全62症例で副作用は掻痒感と発赤が1例(症例22)に認められた以外特に問題となるものは認められなかった。また、可能な限り投与前後に血液、肝腎機能等の全身検査を行ったが、臨床検査値異常は認められなかった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 6のようになる。著効9例、有効45例、やや有効6例、無効2例で、著効、有効併せて54例、有効率87.1%であった。

次に分離菌ごとに臨床効果をまとめたものがTable 7である。*S. aureus*、*S. epidermidis*などグラム陽性菌、および*P. cepacia*等のグラム陰性桿菌の単独、複数菌感染に広く有効に作用して、57例中著効8例、有効42例、やや有効6例、無効1例で、有効率は87.7%であった。

細菌学的効果のまとめをTable 8に示す。グラム陽性菌は45株分離されそのうち39株が消失し消失率

86.7%、グラム陰性菌は29株分離されそのうち26株が消失し消失率89.7%、全体でまとめると74株中65株が消失し、87.8%と高い菌消失率を示した。

III. 考 察

新しく開発された経口用ベネム系抗菌剤であるSY5555の眼科臨床応用のために、基礎的・臨床的検討を行って得られた成績を経口セフェム剤および一部については注射用カルバベネム系およびセフェム系抗菌剤の成績と比較検討したい。

抗菌作用については、本剤は近年開発された多くの経口セフェム剤と同様にグラム陽性菌ならびに*P. aeruginosa*を除くグラム陰性菌におよぶ広い抗菌スペクトルを示し、抗菌力はCXM⁹⁾、CCL⁹⁾より強い傾向が認められた。これは新薬シンポジウム¹⁰⁾における報告に類似するものであった。

臨床分離の*S. aureus* 20株に対する本剤の感受性は、0.025~1.56μg/mlに分布し、これはCPDX、CFTM、CCLなどの経口セフェム剤より32~64倍低いMIC域にあって、優れた抗菌力が認められた。新薬シンポジウム¹⁰⁾での報告では、メチシリン感受性*S. aureus* 389株の本剤のMICは≤0.025~>100μg/mlに分布し、MIC₅₀は0.1μg/ml、MIC₉₀は0.78μg/mlで私どもの成績と2倍の差が認められたが、CFTM、CCLよりはやはり32~64倍低いMIC域に分布しており、今回の私どもの成績と新薬シンポジウムの報告は類似しているものと考えられた。

本剤の眼内移行について、白色成熟家兔を用いて検討した。経口剤であるので、予備試験的に本剤の20mg/kgおよび50mg/kgを1回経口投与し、前房水中および血清中濃度を測定したところ、それぞれの血清中濃度のpeakは1~3μg/ml程度にしか達せず、前房水中濃度はほとんど測定限界値以下であった。この原因としては、家兔では絶食条件のコントロールが困難であることや胃内に薬剤が滞留しやすいことなどが考えられるが、はっきりしたことは不明であった。いずれにしろ、経口投与での検討は本剤に不適当であると判断されたので、投与方法を静脈内投与に変更した。20mg/kgを1回静脈内にone shot注射して、前房水中へは30分後に0.80μg/mlのpeak値が得られた。このときの房血比は3.81%であった。以後は漸減して、3時間後には0.16μg/mlの濃度が認められた。先に私どもが静脈内投与により報告した注射用カルバベネム系抗菌剤meropenem (MEPM)⁹⁾では、投与量は異なるが前房水中のpeak値は静注後15分にあり、房血比は12.5%で、以後はすみやかに減少する傾向であった。また注射用セフェム剤cefclidin (CFCL)¹¹⁾では、peak

値は30分後で、房血比は5.17%、以降ゆるやかに減少する傾向であった。本剤の前房水中への移行動態はMEPMよりやや移行率は低いが、CFCLによく似ており、セフェム剤と同程度であることが示された。

ヒトにおける眼内移行の検討は、前房水と瞼板腺組織について行った。

本剤300mg 経口投与後2時間に測定した8例の前房水中濃度はすべて測定限界以下であった。ここでは本剤の濃度測定法⁹⁾を検討したところ、従来用いられてきた方法(以下直接法とする)では、本剤は蛋白結合率が約90%と高いため、この影響を受けて緩衝液による検量線を用いて濃度を求める場合、実際より低値に測定されることが明らかとなった。よって、蛋白の影響を排除した測定法(以下抽出法とする)が適切であることが判明したが、今回の測定には間に合わず、これら8例は直接法にて測定された。また、家兎における検討では本剤の移行動態はセフェム剤と同程度であると予想されるので、抽出法による測定を行ってれば経口投与時に前房水中濃度が検出されたことも推察され、今後再検討を行う必要があろう。

一方、同じく300mgを投与してやはり2時間後に測定した2例の瞼板腺組織では直接法により1.95 μ g/gおよび0.15 μ g/gの移行濃度が認められ、*S. aureus*の感受性検査でのMIC₉₀(0.39 μ g/ml)を上回る例がみられた。血漿中濃度に対する移行率はそれぞれ73.9%、12.5%で、私どもが検討したcefditoren pivoxil(CDTR-PI)⁹⁾の移行率と類似しており、本剤は経口セフェム剤と同程度の移行を示すと思われるが、今後抽出法による検討を行う必要があろう。

眼感染症に対する臨床試験では、1回150mgまたは200mg、1日3回経口投与して、外眼部感染症62症例中、著効9例、有効45例、やや有効6例、無効2例の成績が得られた。有効率は87.1%と本剤の強くまた幅広い抗菌力を反映した良好な結果が得られた。また、投与量別に有効率を比較すると、1日450mg分3投与では有効率は90.2%(37/41)、1日600mg分3投与では有効率は89.5%(17/19)と投与量毎の有効率に差はみられず、1回150mg 1日3回経口投与で十分な効果が得られた。検出菌は*S. aureus*、*S. epidermidis*などのグラム陽性球菌、および*P. cepacia*、GNF-GNRなどのグラム陰性桿菌で、菌消失率は87.8%とやはり良好な成績であり、本剤の特長を十分に反映していると思われた。

思われた。

副作用は1例に掻痒感、発赤が認められたが軽度であり、その他とくに問題となる症状は発現しなかった。また、臨床検査値の異常を示したのもなかった。

以上、SY5555の基礎的・臨床的検討の結果、本剤は軽症ないし中等症までの眼感染症の治療に安全性が高く、1回150mg 1日3回経口投与で十分な臨床効果を期待しうる経口ペネム系抗菌剤であると考えられた。

また、経口ペネム系抗菌剤は本邦では本剤が初めて臨床応用にまで進んだものであり、今後眼科領域における感染症治療に新たな選択の幅が広がることが予想される。

文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY5555, 東京, 1993
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準. *日眼会誌* 90: 511~515, 1986
- 4) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 水流恵子: 眼感染症に対するCefuroxime axetil (CXM-AX)の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34(S-5): 1096~1103, 1986
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対するCefaclorの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-7): 711~717, 1979
- 6) 大石正夫, 坂上富士男, 田沢 博, 宮尾益也, 阿部達也, 大桃明子, 藤原隆明, 石川和男, 三木大二郎, 林洋一, 他: 眼科領域におけるMeropememの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-1): 689~700, 1992
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 田沢 博, 宮尾益也, 藤原隆明, 矢田浩二, 石綿丈嗣, 三木大二郎, 原 二郎, 小澤孝好 他: 眼科領域におけるCefclidinの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-4): 667~677, 1992
- 8) 諸住なおみ, 宮田幸代, 金井 靖, 米本儀之, 杉田修, 大沼規男, 菊地康博, 小林寅詰, 佐藤弓枝, 松田静治, 他: SY5555の組織内濃度測定法. *Chemotherapy* 42(S-1): 235~242, 1994
- 9) 大石正夫, 宮尾益也, 田沢 博, 本山まり子, 阿部達也, 今井 晃, 大桃明子: 眼科領域におけるME1207の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-2): 651~659, 1992

Laboratory and clinical studies on SY5555 in ophthalmology

Masao Ooishi, Masuya Miyao, Hiroshi Tazawa,
Mariko Motoyama and Tatsuya Abe

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University
757 Ichibancho, Asahimachidori Niigata 951, Japan

Akira Imai

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

SY5555 has a broad antibacterial spectrum with more potent activity against gram-positive bacteria than cefaclor (CCL) and cefuroxime (CXM). The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* to SY5555 ranged from ≤ 0.025 to $1.56 \mu\text{g/ml}$, the MIC_{50} was $0.05 \mu\text{g/ml}$, and the MIC_{90} was $0.39 \mu\text{g/ml}$.

The concentration in the aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of $0.80 \mu\text{g/ml}$ 30 minutes after intravenous injection of 20 mg/kg to mature white rabbits, and the ratio of aqueous humor to blood concentration was 3.81%, the concentration decreased to $0.16 \mu\text{g/ml}$ after 3 hours. The concentrations in human tarsal glands were 1.95 and $0.15 \mu\text{g/g}$ 2 hours after a single oral administration of 300 mg.

In the clinical efficacy and safety studies, SY5555 was administered orally at dose of 150 mg or 200 mg three times a day to 62 patients with blepharitis (4 patients), external hordeolum (13 patients), meibomianitis (7 patients), lid abscess (2 patients), chronic dacryocystitis (10 patients), keratitis (16 patients), and corneal ulcer (10 patients). Clinical response was excellent in 9 cases, good in 45, fair in 6 and poor in 2, the overall efficacy rate being 87.1%. Bacteriologically, 74 causative organisms (gram-positive cocci including *S. aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and gram-negative rods like *Pseudomonas cepacia*) were isolated from clinical specimens and 65 were eradicated. The eradication rate was 87.8%. No side effects were observed except for 1 case of itching and redness. No abnormal laboratory findings were observed.