

眼科領域における SY5555 の基礎的・臨床的研究

原 二郎・川村 俊彦・永原 冬子

近畿中央病院眼科*

新しい経口用ペネム系抗菌剤 SY5555 (150mg) を 1 日 3 回、眼瞼炎・麦粒腫・角膜炎のおのおの 3 例 (計 9 例) に 4 ~ 7 日間投与し、著効 6 例・有効 3 例の優れた治療結果であった。検出菌 (5 株) は全て消失し、副作用は全例でみられなかった。

SY5555 (150mg または 300mg) 内服 30 ~ 120 分後に、固相抽出/bioassay 法により眼瞼皮下組織の薬剤移行濃度を測定した。眼瞼皮下組織から検出された SY5555 濃度は 0.60 ~ 0.67 $\mu\text{g/g}$ で、組織内/血漿中の薬剤濃度比は 13.5 ~ 58.7% であった。

Key words : ペネム系抗菌剤, 前眼部感染症, 組織内薬剤濃度

1985 年新しく合成された経口用ペネム系抗菌剤 SY5555 は、広域抗菌スペクトラムを有し *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性および嫌気性菌に対して優れた抗菌力を持つ。また β -lactamase に対し安定で、酵素産生株にも強い抗菌活性を示すのを特徴とする。

前眼部疾患に対する SY5555 の有効性・安全性を臨床的に検討するとともに、眼瞼への SY5555 の組織移行性を調べたので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1992 年 1 月から 11 月の期間に近畿中央病院眼科を受診した患者を対象とした。なお本試験の開始前に試験参加の同意を得るものとした。

2. 方法

1) 組織内移行

SY5555 の 150mg または 300mg を 1 回投与して、30 ~ 120 分後に眼瞼皮下組織を (約 50mg) 切除して、測定用チューブ内にて冷凍保存した。切除と同時に肘静脈から採血して、血漿中濃度も測定した。薬剤濃度の測定は bioassay 法¹⁾および今回新しく開発した固相抽出 (solid phase extraction)/bioassay 法によった²⁾。対象となったのは、化膿性霰粒腫と眼瞼内反症であった。

2) 臨床的検討

前眼部疾患の治療対象疾患として眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍とし、これらの患者に SY5555 の内服 1 回 150mg を 1 日 3 回行った。投与期間は 3 日以上、14 日以内とした。他の抗菌剤、ステロイド剤など SY5555 の効果に影響を及ぼすと考えられ

る薬剤の使用は局所投与を含めて行わなかった。細菌学的検査としては、SY5555 の投与前・中および終了時に検体を採取して、(株)三菱油化ビーシーエルに郵送し細菌の分離・同定を実施した。

II. 結 果

1) 組織内移行

眼瞼皮下組織の SY5555 の濃度は、bioassay 法では 0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下の検出限界以下であった。固相抽出/bioassay 法では、眼瞼皮下組織から 0.60 ~ 0.67 $\mu\text{g/g}$ の薬剤濃度が検出され、同時に採取した血漿中の本剤濃度は 1.04 ~ 4.83 $\mu\text{g/ml}$ で、組織内/血漿中の濃度比は 13.5 ~ 58.7% であった (Table 1)。

2) 臨床成績

SY5555 を投与した対象患者は 11 例 (男性 3 例、女性 8 例) で、眼瞼炎 3 例、麦粒腫 3 例、涙囊炎 1 例、角膜炎 3 例、角膜潰瘍 1 例であった (Table 2)。年齢は 60 ~ 83 才 (平均年齢 73 才) であり、薬剤の投与期間は 4 ~ 8 日であった。涙囊炎と診断され治療前の菌検査で真菌の検出された第 7 例、SY5555 以外の抗菌剤を併用した角膜潰瘍の第 11 例は、有効性判定からは除外した。

a) 臨床効果

おのおの 3 例あった眼瞼炎・麦粒腫・角膜炎は、いずれも 2 例に著効、1 例に有効であった (Table 2)。副作用は全例で認めなかった。

b) 細菌学的効果

初診時に細菌が検出されたのは 5 例で、検出菌に対する SY5555 の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。治療後の菌消失は 5/5 例で確認され、菌陰性化は、治療開始 2 ~ 3 日 (平均 2.8 日) 後であった。

Table 1. Concentration of SY5555 in plasma and palpebral subcutaneous tissue after administration of SY5555

Case No.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Time after administration (min)	Concentration of SY5555 ($\mu\text{g/ml}$ or g)			Tissue/plasma ratio (%)	
						plasma	tissue (a)	tissue (b)	(a)	(b)
1	7	M	27	150	30	1.04	<0.01	0.61	—	58.7
2	89	F	56	300	90	4.83	<0.01	0.67	—	13.9
					120	4.45	<0.01	0.60	—	13.5

(a) : bioassay method

(b) : solid phase extraction/bioassay method

Table 2. Clinical results of SY5555 treatment

Patient No.	Age Sex	Diagnosis	Organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$, 10^6)	Administration			Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effects
				dose (mg \times /day)	duration (days)	total dose (g)			
1	70 F	blepharitis	<i>E. faecalis</i> (0.78)	150 \times 3	6	2.7	excellent	eradicated	no
2	60 F	blepharitis	<i>S. aureus</i> (0.20)	150 \times 3	5	2.25	excellent	eradicated	no
3	61 F	blepharitis	—	150 \times 3	5	2.25	good	unknown	no
4	77 M	hordeolum	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.10)	150 \times 3	6	2.7	excellent	eradicated	no
5	73 F	hordeolum	—	150 \times 3	4	1.8	good	unknown	no
6	68 F	hordeolum	<i>γ-streptococcus</i> (0.10)	150 \times 3	6	2.7	excellent	eradicated	no
7	79 F	dacryocystitis	<i>Candida</i> sp.	150 \times 3	8	3.6	unknown	unknown	no
8	73 F	keratitis	—	150 \times 3	5	2.25	excellent	unknown	no
9	78 M	keratitis	CNS (0.20)	150 \times 3	5	2.25	excellent	eradicated	no
10	80 M	keratitis	—	150 \times 3	7	3.15	good	unknown	no
11	83 F	corneal ulcer	Not tested	150 \times 3	7	3.15	unknown	unknown	no

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

III. 考 案

SY5555 の150mg \cdot 1日3回経口投与により、眼瞼炎・麦粒腫・角膜炎の各3例は、4～7日(平均5.4日)の短い投与日数で、それぞれ著効2例、有効1例の優れた治療結果を得た(Table 2)。また治療前に細菌が検出された5例では、SY5555投与2～3日(平均2.8日)後には菌陰性となった。さらに今回の固相抽出/bioassay法により、SY5555の投与30～120分後に眼瞼組織内の薬剤濃度が0.60～0.67 $\mu\text{g/g}$ (Table 1)と、治療対象患者の初診時に検出された細菌に対する本剤の平均MIC(0.28 $\mu\text{g/ml}$)以上であったので、前眼部

疾患に対するSY5555の優れた臨床効果は、検出菌のMIC・薬剤の眼瞼組織内移行濃度から考えても妥当なものといえる。

生体に投与された薬物の動態は①体内への吸収 ②薬剤の体内分布(組織内濃度) ③代謝ならびに排泄の三要因に依存している。抗菌剤の経口投与後の眼組織内移行については、大石、福田らによる多くの実験成績があり³⁻⁵⁾、その特徴は眼組織によって移行濃度に差の大きいことである。一般的には、薬剤移行の良好なのは眼瞼、結膜、強膜、外眼筋などであり、水晶体、硝子体、網膜、視神経などへの薬剤移行は少ない。ま

た涙液に比べて前房水への薬剤移行が少ない。臨床的には、検出菌のMIC・薬剤の組織内濃度・AUCなどを考慮して抗菌剤が選択されるべきである。

SY5555 投与後の組織内濃度の測定法を検討した結果、新しく開発した固相抽出/bioassay 法³⁾では従来のbioassay 法に比べ極めて高い測定値を得た (Table 1)。これは産婦人科、耳鼻咽喉科領域の組織中濃度測定と同様の成績である^{6,7)}。測定法により組織内SY5555 濃度に差があるのは、測定時の組織ホモゲネート上清に含まれる蛋白が影響していたためと思われる。薬理作用を発現するのは、非結合型の遊離の薬物とされているが⁸⁾、固相抽出/bioassay 法で0.60~0.67 $\mu\text{g/g}$ の高い薬剤濃度が証明されたのは、経口投与されたSY5555 が眼瞼皮下組織に高濃度に到達したことを意味している。新しく開発された固相抽出/bioassay 法での高いSY5555 測定値の解釈については今後検討を要すると思われる。

文 献

1) 菊地康博, 北崎知子, 斉藤秀之, 柴沼忠夫, 諸住なおみ, 金井 靖, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男: 新規経口ペネム薬 SY5555 の体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 42(S-1): 227~234, 1994

2) 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

3) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博, 本山まり子: NY-198 の眼科的応用のための基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-2): 1341~1347, 1988

4) 福田正道, 景 宇光, 富井隆夫, 佐々木一之: エステル型経口セフェム系抗生剤 S-1108 の眼組織内移行動態. *あたらしい眼科* 10: 141~144, 1993

5) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博, 徳田久弥, 矢田浩二, 清水千尋, 馬詰良比古, 葉田野博, 若松和代, 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

6) 馬場駿吉, 宮本直哉, 永田総一郎, 北條郷明, 田中悦夫, 山本真一郎, 三宅浩郎, 新川 敦, 木村栄成, 坂井 眞, 他: SY5555 の耳鼻咽喉科領域各種組織移行性に関する研究. *耳鼻と臨床* 40(3): 1994

7) 松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 川又千珠子, 長 南薫, 野嶽幸正, 宮川善二郎, 木村武彦, 清水 篤, 国井勝昭, 他: SY5555 の女性性器組織への移行性. *Chemotherapy* 42: 421~429, 1994

8) 遠藤 仁: 腎と薬物のかかわり. *モダンメディスン* 6: 48~52, 1990

Basic and clinical study on SY5555 in ophthalmology

Jiro Hara, Toshihiko Kawamura and Fuyuko Nagahara

Kinki Central Hospital

SY5555, a new penem antibiotic for oral use, was administered to 9 patients with eye infections, including 3 cases with blepharitis, 3 with hordeolum, and 3 with keratitis, in doses of 450 mg t. i. d. for 4~7 days. The clinical efficacy was excellent in 6 cases (67%), and the total clinical efficacy rate was 9/9. The bacteriological eradication rate was 5/5. No side effects attributable to SY5555 were observed.

The concentration of SY5555 in the palpebral subcutaneous tissue 30~120 minutes after a single oral administration of 150mg or 300mg was 0.60~0.67 $\mu\text{g/g}$, and the rate of tissue to plasma concentration was 13.5~58.7%.