

Pazufloxacin の眼科感染症に対する基礎的・臨床的検討

鈴木明子

秋田赤十字病院眼科*

新しく開発されたキノロン系抗菌薬 pazufloxacin(PZFX) を麦粒腫 2 例、瞼板腺炎 6 例、涙囊炎 1 例、角膜潰瘍 2 例の計 11 例に、1 回 100mg または 200mg、1 日 3 回経口投与して、著効 3 例、有効 8 例の良好な治療成績が得られた。全例において副作用は認められなかった。

また、白内障手術患者 15 名、霰粒腫手術患者 13 名、翼状片手術患者 5 名に PZFX を 200mg 単回経口投与してヒトにおける本剤の眼組織内移行を検討したが、前房水には、投与後 2 時間前後で $0.13\sim0.19\mu\text{g}/\text{ml}$ 、瞼板腺には、投与後 1 時間前後で $0.117\sim8.8\mu\text{g}/\text{g}$ 、結膜には投与後 1 時間前後で $2.18\sim10.81\mu\text{g}/\text{g}$ の移行濃度が得られた。

Key words : PZFX, キノロン系抗菌薬, 眼組織内移行, 眼科領域感染症

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業株式会社により合成され、株式会社ミドリ十字との二社により共同開発が進められている新しいキノロン系経口抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、嫌気性菌に対しても良好に作用する¹⁾。

この度、私共は本剤の眼科臨床応用の為、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので以下にその成績を報告する。

I 実験方法

1. 眼組織内移行

1) 前房水移行

事前に本試験参加の同意を得た白内障手術予定患者 15 例に、本剤 200mg を単回経口投与し、投与 40~180 分後、術中に得られた前房水中の PZFX 濃度を測定した。

同時に採血を行い同時点での血清中濃度を求めその比率についても検討した。

症例の内訳は、年齢 41~86 歳で、男性 5 例、女性 10 例の 15 例である。

濃度測定は富山化学工業株式会社総合研究所において、HPLC 法により行った。

2) 睫板腺移行

1) と同様に同意の得られた霰粒腫摘出術予定患者 15 例に本剤 200mg を単回経口投与して投与 40~150 分後、摘出された瞼板腺組織および同時に採血して得られた血清中の PZFX 濃度を HPLC 法により測定した。2 例については年齢違反により解析から除外し、13 例を対象とした。

症例は、年齢 16~59 歳で、男性 9 例、女性 4 例の計 13 例である。

3) 結膜移行

前記と同様、術前に同意の得られた翼状片切除術予定患者 5 例に本剤 200mg を経口単回投与し、投与 50~80 分後に切除された結膜および同時に採血して得られた血清中の PZFX 濃度を測定した。症例は 57~79 歳、男性 4 例、女性 1 例で、濃度測定は同じく HPLC 法により行った。

2. 臨床試験

対象は、1992 年 8 月より 1993 年 6 月までに秋田赤十字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 11 例である。

年齢は 31~66 歳にわたり、男性 5 例、女性 6 例で、疾患の内訳は麦粒腫 2 例、瞼板腺炎 6 例、涙囊炎 1 例、角膜潰瘍 2 例である。

投与方法は、10 例において 1 回 100mg を、1 例において 1 回 200mg を 1 日 3 回経口投与した。投与期間は 3~8 日間で総投与量は 900~4200mg であった。

効果判定は、日本眼感染症学会制定(1985)の判定基準²⁾に準じて行い、本剤の有効性、安全性および有用性を検討した。

II. 結 果

1. 眼組織内移行

1) 前房水移行

本剤 200mg 単回経口投与し、投与 40~180 分後に採取して得られた前房水中濃度・血清中濃度、15 症例の成績を Table 1 に示した。

前房水濃度は投与後 1~2 時間前後に最高値を示し、投与後 2 時間前後には $0.13\sim0.19\mu\text{g}/\text{ml}$ の移行濃度が認められた。この時の血清中濃度は、 $2.56\sim3.65\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、前房水中濃度の血清中濃度に対する比いわゆる房血比は 4.2~5.4% であった。

*〒010 秋田市中通一丁目 4 番 36 号

2) 瞼板腺移行

本剤 200mg 単回経口投与後、40~150 分間に測定された成績を Table 2 に示した。

瞼板腺内濃度は投与後 1 時間前後で最高値を示し、この時の値は 0.117~8.8 μg/g であった。また、同時に得られた血清中濃度は 0.044~4.570 μg/ml で、瞼板腺組織内濃度の血清中濃度に対する比は 65.5~266% であった。

3) 結膜移行

本剤 200mg 単回経口投与 50~80 分後に測定された成績を Table 3 に示した。

この時、結膜には 2.18~10.81 μg/g の移行濃度が認められ、同時点での血清中濃度は 0.07~2.39 μg/ml であり、結膜組織内濃度の血清中濃度に対する比は 3.07~36.9 倍であった。

2. 臨床試験

症例の一覧表を Table 4 に示す。

麦粒腫の 2 例(症例 1・2)は本剤 1 回 100mg 1 日 3 回の投与でいずれも 4 日以内に自他覚的症状の消失をみており有効と考えられた。瞼板腺炎の 6 例(症例 3~8)では、すべて本剤 1 回 100mg 1 日 3 回の投与で 3~7

Table 1. Aqueous and serum levels of pazufloxacin in humans after oral administration

No.	Age (yr)	Sex	Dose (mg)	Time	Aqueous (μg/ml)	Serum (μg/ml)	Aqueous/serum rate (%)
1	78	F	200	39 m	0.06	1.55	3.9
2	59	M	200	52 m	<0.01	0.063	—
3	65	M	200	53 m	0.12	0.363	33.1
4	64	F	200	57 m	<0.01	0.083	—
5	63	M	200	58 m	0.052	1.41	3.7
6	69	F	200	59 m	0.017	0.254	6.7
7	73	F	200	1 h 03 m	0.106	0.512	20.7
8	84	F	200	1 h 09 m	0.012	0.339	3.5
9	73	M	200	1 h 12 m	0.225	4.19	5.4
10	86	F	200	1 h 15 m	<0.01	0.012	—
11	68	F	200	1 h 59 m	0.13	3.09	4.2
12	57	F	200	2 h 00 m	0.15	2.79	5.4
13	67	F	200	2 h 08 m	0.13	2.56	5.1
14	77	F	200	2 h 11 m	0.19	3.65	5.2
15	41	M	200	2 h 57 m	0.10	1.47	6.8

Table 2. Tarsus and serum levels of pazufloxacin in humans after oral administration

No.	Age (yr)	Sex	Dose (mg)	Time	Tarsus (μg/g)	Serum (μg/ml)	Tarsus/serum rate (%)
1	16	M	200	39 m	0.800	0.328	244
2	48	F	200	40 m	0.149	<0.01	—
3	19	M	200	55 m	0.266	0.299	89.0
4	29	F	200	55 m	0.408	0.307	133
5	48	M	200	57 m	0.141	0.184	76.6
6	33	M	200	1 h 05 m	0.117	0.044	266
7	20	F	200	1 h 12 m	8.800	4.570	193
8	20	M	200	1 h 13 m	1.100	1.680	65.5
9	21	M	200	1 h 55 m	2.50	2.50	100
10	59	F	200	2 h 00 m	3.08	3.22	95.7
11	22	M	200	2 h 03 m	1.62	1.46	111
12	23	M	200	2 h 20 m	3.00	2.21	136
13	24	M	200	2 h 25 m	2.80	2.84	98.6

Table 3. Conjunctival and serum levels of pazufloxacin in humans after oral administration

No.	Age (yr)	Sex	Dose (mg)	Time	Conjunctiva (μg/g)	Serum (μg/ml)	Conjunctiva/serum
1	60	M	200	55 m	10.81	2.39	4.52
2	66	F	200	1 h 02 m	5.89	1.19	4.95
3	79	M	200	1 h 03 m	2.18	0.71	3.07
4	57	M	200	1 h 16 m	5.23	0.18	29.1
5	57	M	200	1 h 19 m	2.58	0.07	36.9

日後には自他覚的症状の改善をみており、1例で著効、5例で有効であった。涙嚢炎の1例(症例9)では、1回200mg 1日3回を投与して、3日後には症状著明に改善し7日後には自他覚的症状も消失した。また、初診時検出された *Haemophilus influenzae* も除菌されて著効とした。角膜潰瘍の2例(症例10~11)においては、本剤1回100mg 1日3回投与して、投与3日後・5日後には各々症状の改善を認めており、1例で著効、1例で有効であった。

全体の臨床効果成績をまとめるとTable 5のようになる。全症例とも有効以上の成績で有効率100%と良好な結果であった。

また、初診時に起炎菌が検出された症例はグラム陽性菌3株、グラム陰性菌1株、嫌気性菌1株の5例あり、そのすべてで菌の消失を認めた。

さらに、副作用は全例で認められなかった。臨床検査については患者の同意が得られず、PZFXの投与前後に臨床検査の施行された症例はなかった。

Table 4. Clinical results of pazufloxacin treatment

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Eye	Severity	Treatment		Organism (before/after)	MIC 10^6 CFU/ml (μ g/ml)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
					daily dose	duration (days)					
1	50 M	hordeolum	OD	moderate	100 mg × 3	4	(—) (—)		good	unknown	—
2	36 F	hordeolum	OD	mild	100 mg × 3	3	(—) (—)		good	unknown	—
3	57 F	meibomitis	OD	moderate	100 mg × 3	6	<i>S. epidermidis</i> (—)	0.20	good	eradicated	—
4	41 M	meibomitis	OD	moderate	100 mg × 3	3	(—) (—)		good	unknown	—
5	43 F	meibomitis	OD	moderate	100 mg × 3	5	<i>Corynebacterium</i> sp. (—)	0.20	good	eradicated	—
6	53 F	meibomitis	OD	moderate	100 mg × 3	7	<i>S. epidermidis</i> (—)	0.20	excellent	eradicated	—
7	36 M	meibomitis	OS	mild	100 mg × 3	5	(—) (—)		good	unknown	—
8	31 M	meibomitis	OD	moderate	100 mg × 3	4	(—) <i>P. acnes</i>	1.56	good	unknown	—
9	54 F	acute dacryocystitis	OS	moderate	200 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> (—)	≤0.025	excellent	eradicated	—
10	49 M	corneal ulcer	OS	moderate	100 mg × 3	8	<i>P. acnes</i> (—)	0.39	excellent	eradicated	—
11	66 F	corneal ulcer	OS	moderate	100 mg × 3	5	(—) (—)		good	unknown	—

OD: oculus dexter OS: oculus sinister

Table 5. Clinical effects of pazufloxacin

Diagnosis	No. of cases	Effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Hordeolum	2		2			2/2
Meibomitis	6	1	5			6/6
Acute dacryocystitis	1	1				1/1
Corneal ulcer	2	1	1			1/1
Total	11	3	8			11/11 (100)

III. 考 察

PZFX は、グラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し¹⁾、また、従来のキノロン系抗生物質で報告されている中枢毒性ならびに光毒性の少ない安全性の高い¹⁾抗菌薬である。

その幅広い抗菌スペクトルは、外眼部感染症からの多くの分離菌³⁾に対して有効に作用する。

私共の臨床的検討においては、麦粒腫・瞼板腺炎・角膜潰瘍に 1 回 100mg 1 日 3 回を 3~8 日間投与して、また涙嚢炎に 1 回 200mg 1 日 3 回、7 日間投与して、著効 3 例、有効 8 例で有効率 100% であったこと、さらに、治療前に細菌が検出された 5 例では本剤投与によりすべて菌の陰性化を認めていることなどより、これを支持する臨床成績が得られたと思われる。

これまで、cefuroxime axetil(CXM-AX)⁴⁾、cefdinir(CFDN)⁵⁾、SY5555⁶⁾、lomefloxacin(LFLX)⁷⁾、fleroxacin(FLRX)⁸⁾ 等の経口抗生物質において瞼板腺移行における検討がなされているが、これらの成績を比べると β-ラクタム系抗生物質の CXM-AX、CFDN、SY5555 に比し、LFLX、FLRX のキノロン系抗生物質において良好な成績が得られている。本剤における瞼板腺移行濃度は、最高値を示すと考えられる投与後 1 時間前後で 0.117~8.8 μg/g で、この時の血清中濃度が 0.044~4.570 μg/ml あり、瞼板腺組織内濃度の血清中濃度に対する比が 65.5~266% と、他のキノロン系抗生物質と同様良好な瞼板腺移行を示唆する成績であった。

また、これまで経口抗生物質のヒトにおける前房水中移行について検討した成績は、SY5555⁶⁾に関するもののみであるが、この時、前房水中濃度はいずれも測定限界値以下である。本剤は最高移行濃度を示すと考えられる投与後 2 時間前後で 0.13~0.19 μg/ml の前房水中濃度が得られ、この時の前房水中濃度の血清中濃度に対する比、すなわち房血比は 4.2~5.4% であり、これまでヒトでの前房水中移行が検討されている注射用抗生物質、cefprirome⁹⁾、meropenem¹⁰⁾ の前房水中移行と比較してもこの房血比は優れた成績である。

各種抗生物質においてヒト結膜に対する移行をみた成績はこれまでみられていないが本剤は投与 50~80 分後で同時点での血清中濃度の 3.07~36.9 倍と高い移行濃度が得られた。

以上の成績は、本剤の優れた眼組織内移行を示すものであり、良好な臨床効果はこれを反映するものと思われ

る。

私共は、PZFX の眼組織内移行および臨床成績について検討したが、その結果は本剤の眼感染症の治療における有用性の高さを示唆するものであった。

文 献

- 1) 熊澤淨一、小林宏行：第 42 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 2) 三井幸彦、北野周作、内田幸男、田中直彦、小林俊作、徳田久弥、大石正夫、嶋田幸吉、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
- 3) 武田秀利、北川和子、山村敏明、佐々木一之、池端隆：金沢医大受診患者を対象とした外眼部感染検出菌の検討－1985~1988 年の検討－。眼科 32: 415~420, 1990
- 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、坂上富士男、本山まり子、大桃明子、田沢博、宮尾益也、横田好子、池田文昭、波多野和男、峯靖弘：眼科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 1101~1111, 1989
- 6) 大石正夫、宮尾益也、田沢博、本山まり子、阿部達也、今井晃：眼科領域における SY5555 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42(S-1): 629~638, 1994
- 7) 大石正夫、他：眼科領域における新合成抗生物質 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
- 8) 大石正夫、他：眼科領域における Fleroxacin (FLRX) の基礎的検討ならびに臨床的評価。あたらしい眼科 8:1627~1645, 1991
- 9) 大石正夫、坂上富士男、本山まり子、田沢博、宮尾益也、大桃明子：Cefpirome の眼科臨床応用のための基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 39(S-1): 430~437, 1991
- 10) 大石正夫、他：眼科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1): 689~698, 1992

Basic and clinical studies of pazufloxacin in ophthalmologic infections

Akiko Suzuki

Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

1-4-36, Nakadori Akita 010, Japan

A newly developed quinolone antimicrobial, pazufloxacin (PZFX), was administered to a total of 11 patients, 2 with hordeolum, 6 with meibomianitis, 1 with dacryocystitis, and 2 with corneal ulcer.

The efficacy was excellent in 3 patients and good in 8, and no side effects were observed.

In addition, a single dose of PZFX, 200 mg, was administered to 15 patients treated with cataract extraction, 15 patients with chalazion excision, and 5 patients with pterygium excision, to investigate the penetration of the drug into ocular tissue. The level in the aqueous was 0.13~0.19 µg/ml about two hours after medication. The level in the tarsus was 0.117~8.8 µg/g about one hour after medication. The level in the conjunctiva was 2.18~10.81 µg/g about one hour after medication.