

各種投与方法によるアシクロビル眼内移行動態の検討 (図4)

北川 和子・福田 正道 (金沢医科大学眼科学教室)
周 静聖・佐々木一之

Intraocular Penetration of Acyclovir after Topical
and Systemic Administration

Kazuko Kitagawa, Masamichi Fukuda, Jing Sheng Chou and Kazuyuki Sasaki
Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

要 約

各種投与方法によるアシクロビルの眼内移行の比較検討を高速液体クロマトグラフィー法を用いて行った。実験には白色家兎を使用した。3%眼軟膏40mg点入、1.5%溶液0.1mlの結膜下注射、および5mg/kgの点滴静注の3種の投与方法を用いた。軟膏投与時の角膜内、房水内移行はきわめて良好であり、30分および60分で最高値(角膜内:46.78 μ g/g, 房水内:3.38 μ g/ml)に達した。いずれも本剤の単純ヘルペスウイルスに対するID₅₀値より充分高い値であった。結膜下投与では移行はさらに良好であり、やはり30分、60分で最高値(角膜内:111.97 μ g/g, 房水内:15.32 μ g/ml)に達した。静注後の眼内移行は不良であり、房水の30分値以外は検出限界濃度以下であった。静注時の眼球外組織(三叉神経節等)への移行、および高濃度の薬剤による角膜内皮細胞の障害の検討が今後の課題と考えられた。(日眼 91:1160—1163, 1987)

キーワード: アシクロビル, 高速液体クロマトグラフィー法, 角膜, 房水, 網脈絡膜

Abstract

Intraocular levels of acyclovir after topical or systemic administration were determined in rabbit eyes utilizing high-performance liquid chromatography. The peak levels of acyclovir after topical application of 40mg of 3% acyclovir ointment were 46.78 μ g/g at 30 minutes in the cornea and 3.38 μ g/ml at 60 minutes in the aqueous fluid. Both levels were higher than the levels of ID₅₀ against herpes simplex virus type 1. After subconjunctival administration of 0.1ml of 1.5% acyclovir solution, the intraocular penetration was greater and the peak concentrations were 111.97 μ g/g at 30 minutes in the cornea and 15.32 μ g/ml at 60 minutes in the aqueous fluid. After intravenous administration of acyclovir (5mg/kg), the levels in the cornea, the aqueous and the chorioretinal tissue were lower than the minimum concentration detectable by this method, except for the level in the aqueous fluid at 30 minutes. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91:1160—1163, 1987)

Key words: Acyclovir, High-performance liquid chromatography, Cornea, Aqueous, Chorioretinal tissue

I 緒 言

ヘルペスウイルス感染細胞に対し選択性のある抗ウイルス作用¹⁾²⁾を有するアシクロビルは、正常細胞への

障害が少ないことより局所投与のほか全身投与も可能な薬剤である。局所投与による角膜ヘルペスの効果がわが国でもすでに証明されており³⁾、また眼部帯状疱疹への全身投与も試みられている⁴⁾。本剤の眼内移行

別刷請求先: 920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学眼科学教室 北川 和子

Reprint requests to: Kazuko Kitagawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kanazawa Medical Univ.

1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-02, Japan

(昭和62年6月11日受付) (Accepted June 11, 1987)

動態に関しては radioimmunoassay 法により局所投与時の房水内移行がすでに報告されており^{5)~7)}、従来の抗ウイルス剤に比較し本剤の眼内移行が良好であることが判明している。高速液体クロマトグラフィー法を用いたものとしては血液、尿を試料としての報告がある⁸⁾、著者らもアシクロビルの房水内移行の検討に高速液体クロマトグラフィー法が有用であることを既に紹介している⁹⁾。本剤の局所投与、あるいは全身投与等種々の投与方法による眼内移行動態の比較検討は、眼科領域でのヘルペスウイルス感染症の治療を行う上で重要な問題と考える。今回、本剤の軟膏点入、結膜下注射、および静注後の眼内移行の検討を行ったので報告する。

II 実験方法

実験動物には体重2.5~3.0kgの白色家兎を使用し、アシクロビルの投与は以下の3種の方法で行った。

1. 眼軟膏点入群

市販の眼軟膏(ゾビラックス眼軟膏[®])40mg(力価:1.2mg)を結膜嚢内に1回点入し、投与後30, 60, 120, 180分の各時点で房水および角膜を採取しアシクロビル濃度の測定を行った。

2. 結膜下注射群

点滴静注用ゾビラックス[®]を生理的食塩水で1.5%の濃度に溶解し、その0.1ml(力価:1.5mg)を結膜下に注射した。注射後30, 60, 120, 180分の各時点で房水、角膜を採取し薬剤濃度測定を行った。

3. 静注群

耳静脈より点滴静注用ゾビラックス[®]を5mg/kg 静注し、投与後10~240分内の6時点の房水、角膜、網脈絡膜を採取し濃度測定を行った。

また静注後5分後より480分までの血清内濃度を測定した。

試料の採取、および処理は以下のように施行した。房水は輪部より26ゲージ注射針を挿入し、0.2ml採取、測定まで-20℃で保存した。角膜、網脈絡膜は、測定時点で眼球を摘出の後ただちに凍結し保存した。角膜は、直径9mmのトレパンで切除し、重量測定後細切して燐酸バッファー食塩水に浸漬、3時間振盪したものの遠心上清を試料とした。網脈絡膜は重量を測定の後角膜と同様の処理法により試料を作成した。試料の前処理としての除蛋白操作および高速液体クロマトグラフィー法の条件は前報⁹⁾に準じた。なお一組織、一時点における測定眼数は4~6であった。

III 結果

1. 眼軟膏点入群

3%眼軟膏点入後、房水内濃度は60分で最高値(3.38±2.08μg/ml)となった。180分時には1.07±1.05μg/mlであった(図1)。

角膜内濃度は投与後30分でピークに達し、その値は46.78±19.70μg/gであった。その後180分まで徐々に減少し、180分時点では14.23±6.27μg/gとなった(図1)。

2. 結膜下注射

房水内濃度は30分で既に9.70±3.50μg/mlとなり、60分で最高値15.32±13.81μg/mlを示した。その後急速に減少をみたが、180分時点でも3.75μg/ml±1.46μg/mlであった(図2)。

角膜内移行に関しては、ピークはやはり30分時点に出現したが、その濃度は111.97±40.79μg/gで、180分時点でも20.87±3.56μg/gと高値を持続していた(図2)。

3. 静注群

静注後5分の血清内濃度は7.92±1.17μg/mlで、その後徐々に減少し、120分で検出感度限界0.39μg/ml以下となり、480分までtraceであった(図3)。

眼内移行(図4)は角膜、房水、網脈絡膜内ともに不良であり、房水の30分値の0.50μg/ml以外は検出感

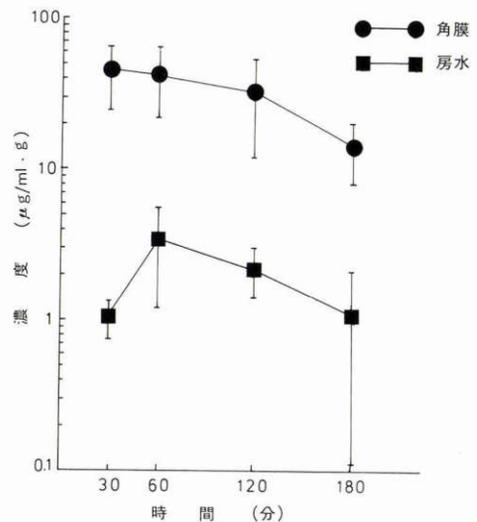


図1 3%眼軟膏投与時の角膜、房水内移行
房水内濃度:30分~60分、120分の間有意差あり(t検定, p<0.05, 以下同様)。角膜内濃度:30分~180分、60分~180分、120分~180分の間有意差あり。

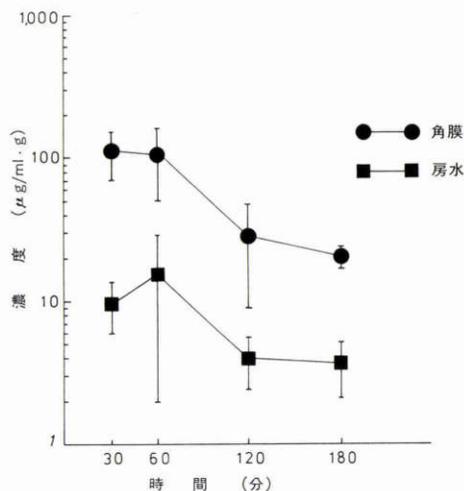


図2 結膜下投与時の角膜, 房水内移行
房水内濃度: 30分~120分, 180分, 60分~120分の間に有意差あり. 角膜内濃度: 30分~120分, 180分, 60分~120分, 180分の間に有意差あり.

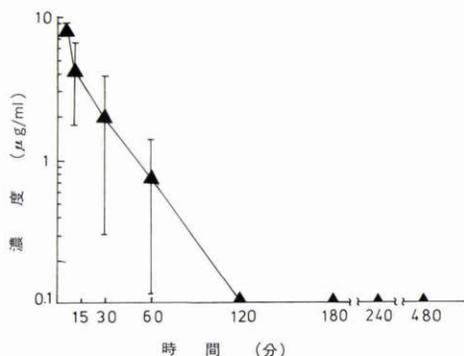


図3 静注時の血清内濃度
120分以後は検出感度限界以下であった.

度限界以下であった.

IV 考 按

アシクロビルの眼科領域におけるヘルペスウイルス感染症に対する薬効について, 単純ヘルペス性角膜炎³⁾¹⁰⁾, 眼部帯状疱疹⁴⁾¹¹⁾, acute retinal necrosis syndrome を含む網脈絡膜炎¹²⁾¹³⁾に関したものが報告されている. 著者らも実質型角膜ヘルペスに対し本剤の点滴静注を試み, 良好な治療結果を得ている¹⁴⁾.

アシクロビルは局所投与のみではなく, 全身投与も可能な薬剤であり, 投与法の差による眼球各組織への薬剤の移行を知ることは, 適切な投与方法を決定する上でも重要な事柄と考える. アシクロビルの薬理的

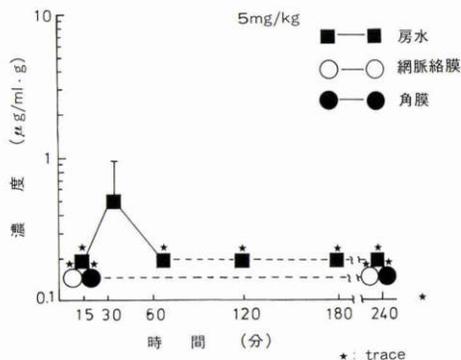


図4 静注時の角膜, 房水, 網脈絡膜内移行
房水の30分値以外は検出感度限界以下であった.

動態に関して現在まで明らかにされていることは, その眼内移行は従来の抗ウイルス剤に比較して良好であり, 軟膏投与後⁵⁾あるいは内服後⁶⁾の房水内移行は, 単純ヘルペスウイルス1型のID₅₀値(0.008~0.079μg/ml)¹⁵⁾¹⁶⁾よりいずれも充分高い値であることなどである. いずれも radioimmunoassay 法により検討されたものであるが, 本剤の検出についての radioimmunoassay 法と高速液体クロマトグラフィー法の比較では, 両者間に良好な相関があることが報告されている¹⁷⁾. 今回 Land らの方法⁸⁾に準じ高速液体クロマトグラフィー法による本剤の眼内移行濃度の測定を試みた. 高速液体クロマトグラフィー法は, radioimmunoassay 法に比較し感度の点で劣ってはいるが¹⁷⁾, 分離は良好で, 再現性も高く, 眼内移行の良好な本剤の検出に関しては特に大きな問題点はなかった. ただし, 静注後の眼内移行のように低レベルの測定には若干困難があった.

3%軟膏投与後の房水内濃度は単純ヘルペスウイルスのID₅₀値を充分上回るものであった. 本実験での結果は Poirier らの軟膏投与後のヒト房水内濃度値(7.5 μM, 1.69μg/ml)⁵⁾あるいは Hung らの内服後のヒト房水内濃度値(3.26μM, 0.73μg/ml)⁶⁾よりもやや高値であったが, これは家兎眼と人眼の差, 投与方法の違い等によるものと思われた. 角膜内への薬剤の移行の検討は, 福田らの方法¹⁸⁾を応用したものであるが, 抗ウイルス剤の検討においても有用な方法と思われた. 角膜内へは房水に比較しさらに大量のアシクロビルの移行がみられ, 本剤の角膜への移行が良好であることを示しているものと考えられた.

アシクロビルの結膜下投与に関しては, Schulman ら⁷⁾が家兎眼にて房水内および硝子体内移行を測定

し、25mgの大量投与時に十分な硝子体内濃度が得られたとしている。その際の房水内濃度の最高値は45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上となっている。

重症の細菌性角膜炎の治療に抗生物質の結膜下注射が奏効することはよく経験することであるが、抗ウイルス剤に関しては臨床的にはほとんど行われていない。著者らの検討では全身投与量(5mg/kg)の約1/10量を結膜下投与に使用した。軟膏投与に比較し房水および角膜内移行はさらに良好であったが、Schulmanら⁷⁾の指摘にもあるように、高濃度の持続による角膜内皮細胞への毒性には留意する必要がある。

アシクロビル静注後の血清内移行は、静注直後の値は $7.92 \pm 1.17 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、ヒトにおける5mg/kg投与後の値(8.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)²²⁾とほぼ同様であった。今回の検討では、角膜、房水、網脈絡膜等の眼球各組織への移行はいずれも不良であり、房水の30分値を除いて検出は痕跡程度で、局所投与に比較し眼内移行は極めて不良であった。しかし、臨床的には著者らも、アシクロビルの静注のみで角膜浮腫が吸収した実質型角膜炎の症例を経験している¹⁴⁾。また、acute retinal necrosis syndromeに対しアシクロビル静注が有効であったとする報告もあり¹²⁾、ヘルペスウイルスによる網脈絡膜炎にも静注での効果も期待されている。単純ヘルペスウイルスに対するアシクロビルのID₅₀値が比較的低い値にあること、また、炎症眼ではより多量の薬剤の眼内移行が予測されること、さらに眼球外組織、たとえば三叉神経節等への組織にも本剤が移行しその部位での抗ウイルス作用が期待出来ることなどが臨床効果に結びつく一因と思われた。

アシクロビル原末の提供を頂きました日本ウエルカム株式会社に感謝します。

文 献

- 1) Schaeffer HJ, Beauchamp L, de Miranda P, et al: 9-(2-Hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 272: 583—585, 1978.
- 2) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, et al: Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5716—5720, 1977.
- 3) 北野周作, 山西政昭, 周藤昌行他: アシクロビル(ACV)とIDU眼軟膏との単純ヘルペス性角膜炎に対する治療効果の二重盲検法による比較検討. *眼臨* 77: 1273—1280, 1983.
- 4) 西田輝夫, 八木純平, 楠部 亨他: 眼部帯状ヘルペ

スに対するアシクロビル点滴静注の治療効果について. *臨眼* 40: 152—153, 1986.

- 5) Poirier RH, Kingham JD, de Miranda P, et al: Intraocular antiviral penetration. *Arch Ophthalmol* 100: 1964—1967, 1982.
- 6) Hung, SO, Patterson A, Rees PJ: Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye. *Br J Ophthalmol* 68: 192—195, 1984.
- 7) Schulman J, Peyman GA, Fiscella R, et al: Intraocular acyclovir levels after subconjunctival and topical administration. *Br J Ophthalmol* 70: 138—140, 1986.
- 8) Land G, Bye A: Simple high-performance liquid chromatographic method for the analysis of 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine (acyclovir) in human plasma and urine. *J Chromatogr* 224: 51—58, 1981.
- 9) 北川和子, 福田正道, 佐々木一之: アシクロビルの眼内移行—測定方法に関する検討—. *あたらしい眼科* 4: 528—530, 1987.
- 10) Collum LMT, Logan P, Ravenscroft T: Acyclovir (Zovirax) in herpetic disciform keratitis. *Br J Ophthalmol* 67: 115—118, 1983.
- 11) Cobo LM, Foulks GN, Liesegang T, et al: Oral acyclovir in the therapy of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 92: 1574—1583, 1985.
- 12) Blumenkranz MS, Culbertson WW, Clarkson JG, et al: Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology* 93: 296—300, 1986.
- 13) Grutzmacher RD, Henderson D, McDonald PJ, et al: Herpes simplex chorioretinitis in a healthy adult. *Am J Ophthalmol* 96: 788—796, 1983.
- 14) 北川和子, 福田正道, 狩野宏成他: 実質型角膜炎ヘルペスに対するアシクロビル点滴静注の効果. *眼紀* 38: 978—985, 1987.
- 15) De Clercq E, Descamps J, Verhelst G, et al: Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. *J Infect Dis* 141: 563—574, 1980.
- 16) Crumacker CS, Schnipper LE, Zaia JA, et al: Growth inhibition by acycloguanosine of herpes viruses isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 15: 642—645, 1979.
- 17) Quinn RP, de Miranda P, Gerald L, et al: A sensitive radioimmunoassay for the antiviral agent BW248U [9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine]. *Anal Biochem* 98: 319—328, 1979.
- 18) 福田正道, 都筑春美, 大山智子他: 化学療法剤の眼組織内移行濃度測定法の検討. *眼紀* 37: 1158—1161, 1986.
- 19) 笹 征史, 内藤 寛, Bye A, 他: 抗ウイルス薬 Acyclovir の薬物動態. *臨床薬理* 14: 471—479, 1983.