

Norfloxacin 点眼液の結膜嚢内滞留時間ならびに 眼内動態に関する研究 (図3, 表4)

大石 正夫・大桃 明子 (新潟大学眼科)
坂上富士男・田沢 博
草嶋 久生・内田 広 (杏林製薬中央研究所)

Studies on NFLX Levels in Cul-de-sac and Intraocular Penetration of NFLX Eye Drops

Masao Ooishi, Akiko Oomomo, Fujio Sakaue
and Hiroshi Tazawa

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Hisao Kusajima and Hiroshi Uchida

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

要 約

0.3%NFLX 点眼液を家兎眼に点眼して、結膜嚢内滞留時間ならびに眼内移行の動態を検討して、次の結果がえられた。

1. 正常眼に1回点眼して5分後から6時間にわたり、結膜嚢内において各種細菌に対する MIC_{90} を超えるNFLX 濃度が持続して証明された。2. 5分毎5回点眼して、正常眼では外眼部組織に高いNFLX 濃度がみとめられた。炎症眼では外眼部、眼球内部組織にそれぞれ高濃度の移行が証明された。3. 炎症眼では正常眼に比べて、より高い移行濃度を示し、とくに前房水、角膜、眼瞼、虹彩毛様体にこの傾向が著明であった。(日眼 91: 161—167, 1987)

キーワード: Norfloxacin 点眼液, 結膜嚢内滞留時間, 眼組織内濃度

Abstract

Norfloxacin (NFLX) is one of new quinoline compounds having a broad antibacterial spectrum. The present studies were carried out to evaluate usefulness of local application as eye drops. 0.3% NFLX eye drops were instilled into rabbit eye, and concentration of NFLX in Cul-de-sac (tear fluid) and in the ocular tissue were measured with high performance liquid chromatography. The results obtained were as follows. 1. NFLX levels in Cul-de-sac: Cul-de-sac levels of NFLX after instillation of 0.3% NFLX two drops once a time were maintained during 5 minutes to 6 hours in the range of the MIC for 90% of various organisms including *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* sp., *H. influenzae* and *Staphylococcus*. 2. NFLX levels in ocular tissue: Ocular tissue levels of NFLX were measured after instillation five times every five minutes. 1) Normal eyes; NFLX eye drops showed high ocular tissue levels of NFLX in all of outer parts of the eye. 2) Inflamed eyes induced by alkali burn; In the inflamed eyes, the remarkably high ocular tissue levels were recognized in the outer parts of the eye, and relative high levels in the inner parts of the eye. 3. In comparison with the ocular tissue levels of normal and inflamed eyes, the ocular concentrations in the inflamed

別刷請求先: 951 新潟市旭町通一番町 新潟大学医学部眼科学教室 大石 正夫

Reprint requests to: Masao Ooishi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Niigata Univ., School of Med.

Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(昭和61年9月3日受付) (Accepted September 3, 1986.)

eyes were about several to 200 times higher than those of the normal eyes. Particularly, aqueous humor levels of the inflamed eye were 2.1~259 times higher than those of the normal eye. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 161—167, 1987)

Key words: Norfloxacin eye drops, NFLX levels in Cul-de-sac, NFLX levels in ocular tissue

I 緒 言

Norfloxacin (以下 NFLX) は杏林製薬 K.K. 中央研究所で開発された、新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、いわゆる new quinolone compounds (新キノロン剤) である。

本剤は従来のピリドンカルボン酸系薬剤に比して抗菌活性が一段と強く、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌のみならず、ブドウ球菌にもすぐれた抗菌力を示す。経口投与により組織内移行が良好であるなどの特徴を有している¹⁾²⁾。

今回私どもは、本剤の局所応用として点眼液としての有用性を知る目的で、点眼による結膜嚢内滞留時間ならびに眼内移行の動態について家兎を用いて検討した。以下にそれらの成績を報告する。

II 実験方法

1. NFLX 点眼液

実験に供した NFLX 点眼液は、1ml 中に NFLX 3.0mg (力価) を有する、無色、透明の水性点眼液で、pH 5.0~5.6、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約 1.0 である。

2. 実験動物

体重 2~3kg の日本白色種、正常成熟家兎を用いた。

3. 結膜嚢内滞留時間

正常家兎眼に NFLX 点眼液を 2 滴 1 回点眼して、1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 6 時間後 micro-pipette (Drummond scientific Co., USA 製, "Microcaps") でそれぞれ結膜嚢内滞留液を 5 μ l 採取し、これに 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 1ml を加え試料とした。各時間とも 3 羽 (6 眼) をサンプルとして各々につき NFLX 濃度を測定した。

4. 炎症眼惹起法

10%NaOH 液に浸した径 4mm のシリコンスポンジチューブを、家兎眼角膜中央部に約 5 秒間押しあてて腐蝕後、生食水で約 30 秒間洗浄してアルカリ腐蝕角膜炎を作製した。この方法によれば、スポンジチューブ径に略等大、同程度の腐蝕創(角膜上皮欠損)をつくることができた。

5. 眼組織内濃度

正常角膜眼ならびに炎症眼(アルカリ腐蝕 12~16 時間後)に、それぞれ NFLX 点眼液を 5 分毎 5 回点眼した。点眼終了後、すなわち点眼開始して 25 分後より、1/4, 1/2, 1, 2, 6 時間後に眼球を摘出し、各時点とも 2 乃至 4 眼について眼組織内濃度を測定した。各眼組織に 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 1ml を加えホモジネートした後、遠心分離を行ない、その上清を試料とした。同時に血中濃度についても検討した。

尚、正常眼における点眼に際しての刺激症状は全くみとめられなかった。

6. NFLX 濃度測定法: 結膜嚢内滞留濃度および眼組織内濃度とも、高速液体クロマトグラフ法 (high-performance liquid chromatography (HPLC)) により行った。試料 0.5ml に内部標準溶液 (PPA) および 0.5M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え、クロロホルムで 2 回抽出後、有機層を濃縮乾固した。次にその残渣をアセトニトリル/0.04M リン酸 (1:1) に溶解し、その一部を HPLC に注入した。カラムは TSK gel ODS-120T (東洋曹達工業)、移動相には 0.005% 1-octanesulfonate sodium を含むアセトニトリル/0.01 M KH₂PO₄ (20:80, リン酸により pH 3.0 に調整) を用い、流速 1.5ml/min、検出は分光ケイ光光度計(日立 650-10LC 形, ex 290nm, em 460nm) を用いた。

III 実験結果

1. 結膜嚢内滞留濃度

表 1 NFLX 点眼液の結膜嚢内滞留濃度

Time (h)	1/12	1/4	1/2	1	2	3	6
Concentration	1340 $\pm$ 791	628 $\pm$ 543	314 $\pm$ 418	89.0 $\pm$ 87.8	19.9 $\pm$ 12.7	6.1 $\pm$ 3.9	8.3 $\pm$ 9.9

Mean $\pm$ S.D., n=6, μ g/ml, 家兎眼, 0.3% NFLX, 2 滴 1 回点眼投与

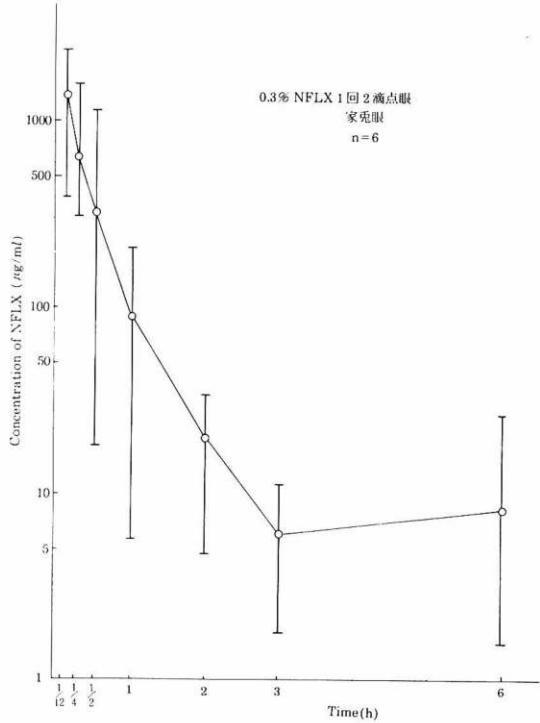


図 1 NFLX の結膜囊内滞留濃度

成績は表 1, 図 1 に示した。
点眼 5 分後では $1,340 \pm 791 \mu\text{g/ml}$ の高い NFLX 濃

度を示したが, 15 分後には $628 \pm 543 \mu\text{g/ml}$ と略々半減し, 30 分後には $314 \pm 418 \mu\text{g/ml}$ と約 1/4 に減少した. 以後は比較的すみやかに減少して, 1 時間後には $89.0 \pm 87.8 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後は $19.9 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$, 3 時間後は $6.1 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ および 6 時間後には $8.3 \pm 9.9 \mu\text{g/ml}$ の NFLX 濃度が検出された.

2. 眼組織内濃度

1) 正常眼における成績 (表 2, 図 2)

外眼部組織では, 1/4 時間後に眼瞼には平均 $2.41 \mu\text{g/g}$, 球結膜に $5.76 \mu\text{g/g}$, 外眼筋 $4.48 \mu\text{g/g}$, 角膜 $7.84 \mu\text{g/g}$, 強膜 $1.19 \mu\text{g/g}$ の NFLX 濃度が証明された. 1/2 時間後には眼瞼で $6.55 \mu\text{g/g}$ と増加したが, 球結膜では $4.63 \mu\text{g/g}$, 外眼筋 $2.05 \mu\text{g/g}$, 角膜 $6.84 \mu\text{g/g}$ と減少し, 強膜では $1.23 \mu\text{g/g}$ であった. 1 時間には眼瞼 $4.65 \mu\text{g/g}$, 球結膜 $1.16 \mu\text{g/g}$, 外眼筋 $1.33 \mu\text{g/g}$, 角膜 $3.18 \mu\text{g/g}$, 強膜 $0.69 \mu\text{g/g}$ となり, いずれも各組織の 1/4 時間乃至 1/2 時間後の最高濃度の 1/2~1/5 に減少していた. 2 時間後ではさらに減少して, 眼瞼では $2.91 \mu\text{g/g}$ であったが 6 時間後には再び増加して $5.01 \mu\text{g/g}$ が証明された. 球結膜, 外眼筋では, 2 時間, 6 時間で減少し, それぞれ $0.55 \mu\text{g/g}$, $0.38 \mu\text{g/g}$ および $1.05 \mu\text{g/g}$, $0.47 \mu\text{g/g}$ であった. 角膜では 2 時間後も $2.58 \mu\text{g/g}$ を示し, 6 時間後で $1.01 \mu\text{g/g}$ であった. 強膜では 2 時間 $0.74 \mu\text{g/g}$, 6 時間で $0.69 \mu\text{g/g}$ の NELX 濃度を示し

表 2 NFLX 点眼液の眼組織内濃度^{a)} (正常眼)

Ocular tissue	Time (h)				
	1/4	1/2	1	2	6
Eyelid	2.41±1.64	6.55±3.75	4.65±4.93	2.91±0.14	5.01±0.32
Conjunctiva	5.76±3.03	4.63±3.38	1.16±0.69	0.55±0.06	0.38±0.35
Extraocular muscles	4.48±1.29	2.05±1.66	1.33±0.12	1.05±0.59	0.47±0.13
Cornea	7.84±3.44	6.84±4.40	3.18±1.48	2.58±0.99	1.01±0.18
Sclera	1.19±0.22	1.23±0.65	0.69±0.22	0.74±0.30	0.69±0.30
Aqueous humor	0.33±0.30	0.16±0.14	0.30±0.12	0.68±0.37	0.17±0.04
Iris and ciliary body	0.64±0.21	0.65±0.45	0.42±0.04	0.20±0.18	0.08±0.00
Lens	0.02±0.01	0.03±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Vitreous body	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01
Retina and choroid	0.26±0.07	0.20±0.10	0.14±0.04	0.08±0.08	0.08±0.04
Optic nerve	0.15±0.01	0.24±0.03	0.25±0.05	0.21±0.30	0.65±0.38
Serum	0.020±0.018	0.014±0.007	0.013±0.001	0.004±0.004	0.002 ^{b)}

a) Mean±S.D., n=2, $\mu\text{g/g}$ or ml, 家兎眼, 0.3% NFLX, 5 分毎 5 回点眼
b) n=1

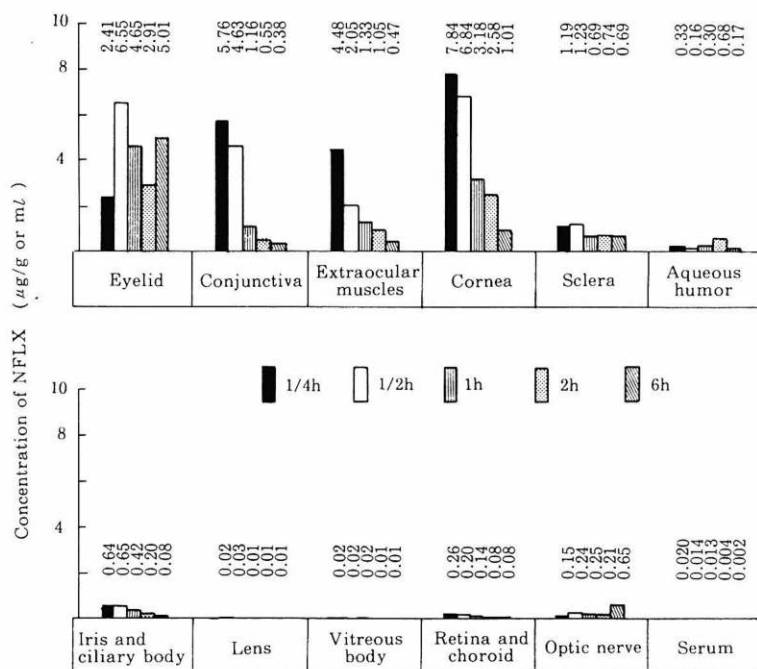


図2 NFLX点眼液の眼組織内濃度(正常眼)

た。

全般的に角膜にもっとも高い移行濃度が証明され、
次いで眼瞼、球結膜、外眼筋の順で強膜に最も低濃度

であった。

眼球内部組織では、前房水内へ1/4時間後に0.33μg/mlのNFLX濃度をみとめ、以後6時間まで0.16～

表3 NFLX点眼液の眼組織内濃度^{a)}(炎症眼)

Ocular tissue	Time (h)				
	1/4	1/2	1	2	6
Eyelid	14.7 ± 15.0	13.4 ± 9.3	21.5 ± 21.9	6.59 ± 11.12	1.28 ± 0.28
Conjunctiva	3.44 ± 1.47	1.75 ± 0.80	1.15 ± 1.03 ^{b)}	0.94 ± 0.71	0.39 ± 0.54
Extraocular muscles	4.01 ± 5.22	3.06 ± 2.00	1.74 ± 1.61 ^{b)}	0.96 ± 0.36 ^{b)}	0.23 ± 0.11 ^{b)}
Cornea	39.8 ± 15.8	31.1 ± 11.3	22.7 ± 4.2	12.7 ± 4.9	1.30 ± 0.94
Sclera	1.99 ± 0.39	3.18 ± 1.72	1.79 ± 0.58	2.75 ± 1.38	0.33 ± 0.11
Aqueous humor	23.8 ± 7.2	41.5 ± 17.8	22.3 ± 5.5	14.8 ± 7.3	0.35 ± 0.28
Iris and ciliary body	5.85 ± 1.97	9.36 ± 4.91	3.22 ± 0.31	3.59 ± 2.34	0.16 ± 0.09
Lens	0.05 ± 0.02	0.15 ± 0.05	0.10 ± 0.03	0.24 ± 0.09	0.08 ± 0.04
Vitreous body	0.10 ± 0.05 ^{b)}	0.09 ± 0.05	0.05 ± 0.02	0.08 ± 0.05	0.01 ± 0.01
Retina and choroid	1.00 ± 0.48	1.13 ± 0.33	0.94 ± 0.50	0.84 ± 0.41	0.10 ± 0.06
Optic nerve	0.79 ± 0.57 ^{b)}	0.98 ± 0.65	1.04 ± 0.40	1.39 ± 0.74	0.46 ± 0.58
Serum	0.015 ± 0.004	0.016 ± 0.009	0.006 ± 0.002	0.011 ± 0.006	0.001 ± 0.001

a) Mean ± S.D., n=4, μg/g or ml, 家兎眼, 0.3% NFLX, 5分毎5回点眼

b) n=3

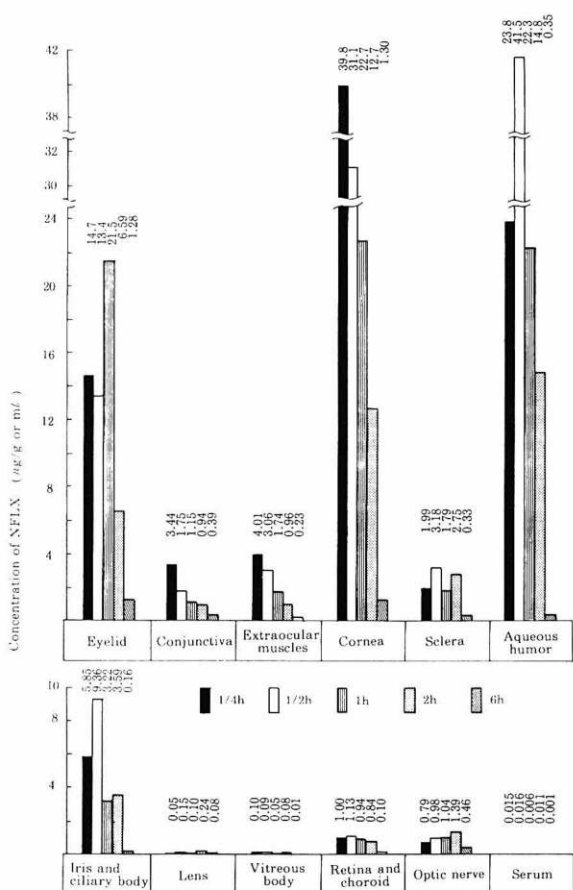


図3 NFLX 点眼液の眼組織内濃度 (炎症眼)

0.68 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の増減を示した。虹彩毛様体では1/4時間後0.64 $\mu\text{g}/\text{g}$ が証明され、以後漸減して6時間後は0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。水晶体では0.01~0.03 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、硝子体へは0.01~0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ といずれも微量の移行を示した。網脈絡膜には1/4時間後0.26 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行を示し、以後は漸減して6時間後は0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。視神経には0.15~0.65 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度範囲で、6時間後が最高濃度を示した。

血清中にはきわめて微量で、0.002~0.020 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のNFLX濃度が証明された。

2) 炎症眼における成績 (表3, 図3)

外眼部組織へは、点眼1/4時間後に角膜に39.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ でpeakを示すNFLX濃度が証明され、眼瞼で14.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、外眼筋4.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、球結膜3.44 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、強膜1.99 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。1/2時間でも角膜31.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ともっとも高い移行濃度を示し、眼瞼13.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、強膜3.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、

外眼筋3.06 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、球結膜1.75 $\mu\text{g}/\text{g}$ の順であった。1時間後も角膜が最高で22.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、peak値の57.0%であった。眼瞼には21.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ でpeakのNFLX濃度をみとめた。強膜、外眼筋、球結膜はそれぞれ1.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.74 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.15 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。2時間値もなお角膜に12.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ の高い濃度がえられ、以下眼瞼6.59 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、強膜2.75 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、外眼筋0.96 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、球結膜0.94 $\mu\text{g}/\text{g}$ の順であった。6時間では角膜、眼瞼とも1.30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ と略類似し、球結膜0.39 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、強膜0.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、外眼筋0.23 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

眼球内部では、前房水に最高濃度が証明された。1/4時間で23.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の移行をみとめ、1/2時間がpeakで41.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のNFLXが証明された。以後1時間22.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と約半減し、2時間14.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間で急減して0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。虹彩毛様体には1/4時間5.85 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1/2時間後に9.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ のpeakに達し、以後1時間3.22 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、2時間3.59 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、6時間0.16 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。他の組織では網脈絡膜に1/4時間から6時間の間に0.10~1.13 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、視神経には0.46~1.39 $\mu\text{g}/\text{g}$ をみとめた。水晶体、硝子体にはそれぞれ0.50~0.24 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.01~0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で微量であった。

3) 正常眼と炎症眼における眼組織内濃度の比較

正常眼と炎症眼における眼組織内濃度の比を表4に示した。

前房水では2.1~259倍と最高値を示し、次いで水晶体2.5~24.0倍、虹彩毛様体2.0~18.0倍、網脈絡膜1.3~10.5倍、硝子体1.0~8.0倍、角膜1.3~7.1倍であった。その他の組織ではいずれも数倍の値で炎症眼に高い移行濃度を示すことが知られた。

IV 考 按

近年、new quinolone compounds (新キノロン剤) が従来の抗生剤に加わって臨床の場で盛んに検討されており、その臨床評価のもとにこれからの細菌感染症での化学療法に占める位地に大きな注目をあびている。NFLXはその最初の新キノロン剤であり、その抗菌スペクトルはかなり広域性で緑膿菌を含むグラム陰性桿菌群のみならず、ブドウ球菌にも抗菌力をあらわす¹⁾。組織内移行も良好で、肺、脾、副腎、リンパ腺、骨等の全身組織には血中濃度より高い組織濃度がえられる²⁾。

今回、本剤の局所応用として、点眼液としての有用性を検討するために、本剤の0.3%水性点眼液の点眼による眼内移行の動態について実験したものである。

表4 NFLX 点眼液の眼組織内濃度 (炎症眼/正常眼比)

Time(h) Tissues	1/4	1/2	1	2	6
Eyelid	6.1	2.0	4.6	2.3	0.3
Conjunctiva	0.6	0.4	1.0	1.7	1.0
Extraocular muscles	0.9	1.5	1.3	0.9	0.5
Cornea	5.1	4.5	7.1	4.9	1.3
Sclera	1.7	2.6	2.6	3.7	0.5
Aqueous humor	72.1	259	74.3	21.8	2.1
Iris and ciliary body	9.1	14.4	7.7	18.0	2.0
Lens	2.5	5.0	10.0	24.0	8.0
Vitreous body	5.0	4.5	2.5	8.0	1.0
Retina and choroid	3.8	5.7	6.7	10.5	1.3
Optic nerve	5.3	4.1	4.2	6.6	0.7
Serum	0.8	1.1	0.5	2.8	0.5

まず、結膜嚢内滞留時間について調べたところによれば、正常家兎眼に点眼して、5分後には $1,340 \pm 791 \mu\text{g/ml}$ の高濃度が測定された。通常点眼液1滴量は 0.05ml であり、今回は2滴点眼したので 0.1ml の点眼量となる。0.3%NFLX点眼液は 1ml 中に 3mg のNFLXを含有しているから、 0.1ml 中には略々 $300\mu\text{g}$ のNFLX濃度となり、 $3,000\mu\text{g/ml}$ に相当する。従って点眼されたNFLXは、5分後には約50%に減量したことになり、15分後にはさらに半減し($628 \pm 543\mu\text{g/ml}$)、30分後には点眼量の約10% ($314 \pm 418\mu\text{g/ml}$)の濃度となった。以後は比較的すみやかに減少して、1時間後は約3% ($89.0 \pm 87.8\mu\text{g/ml}$)、2時間後0.6% ($19.9 \pm 12.7\mu\text{g/ml}$)、3時間後には0.2% ($6.1 \pm 3.9\mu\text{g/ml}$)に減少し、6時間後も尚点眼量の0.3% ($8.3 \pm 9.9\mu\text{g/ml}$)のNFLX濃度が残存していた。

NFLXの点眼による結膜嚢内濃度については、Mazuel/Clairの実験成績がある³⁾。それによれば、家兎眼に0.3%NFLX水溶液を 0.05ml 1回点眼して、15分後に $355 \pm 136\mu\text{g/ml}$ 、30分後 $150\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $147 \pm 15\mu\text{g/ml}$ で、2時間後には $55 \pm 29\mu\text{g/ml}$ であったが、3時間には尚 $104 \pm 40\mu\text{g/ml}$ のNFLX濃度が証明された。以後は減少して4時間後 $39 \pm 7\mu\text{g/ml}$ 、6時間後は $31 \pm 14\mu\text{g/ml}$ がみとめられている。私どもの成績は実験方法の違いで多少の相異はあるが、いずれも6時間後もNFLX濃度が結膜嚢内にみとめられたことは、同様の結果であった。

NFLXと同系薬剤の一つである ofloxacin (OFLX) 点眼による成績では、0.3%液2滴を家兎眼に点眼して、結膜嚢内には30分までOFLX濃度が検出されたが、1時間以降ではtraceであった。また0.5%1滴および2滴点眼によれば、3時間後もOFLX濃度が測定可能であった⁴⁾。

従って、私ども(およびMazuel/Clairの0.3%NFLX点眼液についてえられた)の成績は、0.3%点眼液のときOFLXよりもNFLXの方が長時間結膜嚢内に滞留する可能性を示した。

この理由は不明であるが、薬物自体の組織親和性の相異かまたは基剤の粘性などによるものか推測の域を出ないが、今後の検討を要するところである。

いずれにしても、0.3%NFLX点眼液の結膜嚢内滞留時間が長いことは、作用時間の長いことを示すもので、臨床上有用に作用するものである。

次にこれら結膜嚢内のNFLX濃度を、各種細菌に対する90%発育阻止濃度(MIC_{90})の面から検討してみたい。臨床分離株の緑膿菌に対する MIC_{90} は $3.13\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌、大腸菌、エンテロバクター、プロテウス属、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌およびコアグラゼ陰性ブドウ球菌に対する MIC_{90} はそれぞれ0.78, 0.39, 1.56, 0.20~6.25, 0.10, 3.13および $3.13\mu\text{g/ml}$ である²⁾。従ってNFLX点眼により結膜嚢内に滞留するNFLXは、点眼して5分から6時間にわたり上記すべての細菌に90%有効な濃度を持続すること

になる。セラチアの MIC_{90} は $25\mu\text{g/ml}$ であるから、セラチアに関しては点眼して1時間値まで90%有効な濃度がみとめられている。

以上のことから0.3%NFLX 点眼液は有効作用時間が長いことが明らかであり、臨床上きわめて有利な点である。また点眼回数にも関連するもので、通常の1日3乃至4回点眼を1日2回に減量することの可能性をも示唆するものと考えられた。

次に眼組織内へのNFLX 移行濃度について検討したところによれば家兎正常眼に5分毎5回点眼して外眼部組織には1/4～6時間にわたってすべての時間でNFLX 濃度が測定され、 $0.38\sim 7.84\mu\text{g/g}$ を示した。なかでも角膜にもっとも高濃度 ($1.01\sim 7.84\mu\text{g/g}$) がえられ、以下眼瞼、球結膜、外眼筋、強膜の順であった。眼球内部への移行はきわめて低濃度で、すべて $1.0\mu\text{g/g}$ or ml 以下 ($0.01\sim 0.68\mu\text{g/g}$ or ml) であった。

炎症眼では、外眼部組織へは $0.23\sim 39.8\mu\text{g/g}$ と高濃度の移行を示し、角膜で $1.30\sim 39.8\mu\text{g/g}$ ともっとも高いNFLX 濃度が証明された。眼球内部では前房水で $0.35\sim 41.5\mu\text{g/ml}$ の高い移行濃度がみとめられ、虹彩毛様体にも $0.16\sim 9.36\mu\text{g/g}$ が証明された。その他の組織では $1.0\mu\text{g/g}$ or ml 前後の低濃度であった。

炎症眼と正常眼の眼組織内濃度の比較では、各組織とも炎症眼におけるNFLX 濃度は正常眼のそれに比べて高値を示し、とくに前房水、角膜、眼瞼、虹彩毛様体でこの傾向が著明にみとめられた。

このように炎症眼において眼内移行が促進されたことは、先に私どもが *micronomicin* 点眼液⁵⁾、*sisomicin* 点眼液⁶⁾について家兎眼にて実験してえられた成績と全く同様の傾向をしめしたもので、アルカリ腐蝕角膜眼における角膜上皮障害では、点眼された薬剤が容易に角膜内から眼内へ浸透、移行することが明らかであった。

このことは臨床上、眼感染症とくに角膜感染症に点

眼治療して、治療効果をあげる上に有利な点である。

次に以上の眼組織内濃度を、NFLX の抗菌力の面から検討してみたい。

先に述べたように各種細菌に対するNFLX の MIC_{90} は $0.20\sim 25\mu\text{g/ml}$ であるから、正常眼では外眼部組織にセラチア (MIC_{90} $25\mu\text{g/ml}$) を除いて緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌、ブドウ球菌のすべてに90%有効濃度がみとめられた。炎症眼では外眼部、前房水、虹彩毛様体にも90%有効濃度が移行してみられた。とくに角膜、前房水内にはセラチアの MIC_{90} を上まわるNFLX 濃度がみとめられた。これは細菌性角膜感染症で重要な緑膿菌、セラチア感染の治療にきわめて有利に作用することが示唆された。硝子体へは MIC_{90} 以下の濃度であった。

以上、0.3%NFLX 点眼液は、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌およびブドウ球菌による細菌性眼感染症、とくに角膜感染症に対して点眼治療して、十分な臨床効果を期待できるものである。

また、点眼により結膜嚢内に有効濃度が長時間滞留することも、点眼液の治療効果をあげるのに好影響をもたらすものと考えられた。

文 献

- 1) Ito A, et al: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents & Chemother* 17: 103—108, 1980.
- 2) 第28回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム III, AM-715, 東京, 1980.
- 3) Mazuel/Clair Notebook MCPRL054. pp11—17, April, 1983.
- 4) 福田正道他: 局所投与された化学療法剤 (CER, OFLX) の結膜嚢内濃度測定法の検討。あたらしい眼科 2: 1450—1453, 1985.
- 5) 大石正夫他: DE-020 点眼液に関する研究。第1報。眼内移行。日眼 83: 405—409, 1979.
- 6) 大石正夫他: *Sisomicin* 点眼液の眼内移行。日眼 87: 335—340, 1983.