

NY-198 (Lomefloxacin) 点眼液の

眼内動態に関する研究 (図4, 表4)

大石 正夫・大桃 明子・坂上富士男
 田沢 博・宮尾 益也・栗山 裕* (新潟大学眼科, *千寿製薬伊丹研究所)
 池尻 芳文*・鮫島 昭悟*

Studies on Intraocular Penetration of
 NY-198 (Lomefloxacin) Eye Drops

Masao Ooishi, Akiko Oomomo, Fujio Sakaue,
 Hiroshi Tazawa, Masuya Miyao, Hiroshi Kuriyama
 Yoshifumi Ikejiri and Shōgo Sameshima

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

**Senju Pharmaceutical Co., Ltd, Research Laboratory*

要 約

0.3%NY-198 (Lomefloxacin), 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, 次の結果が得られた。1. 正常眼に連続2回点眼して, 5分後から24時間にわたり結膜嚢内滞留液中にNY-198濃度が証明された。点眼して5分から6時間にわたって, 緑膿菌および黄色ブドウ球菌に対するMIC₈₀を超えるNY-198濃度が持続した。2. 炎症眼における結膜嚢内滞留濃度は, 正常眼に比べてすみやかに減少する傾向がみられた。3. 5分毎5回点眼して, 正常眼で角膜に高いNY-198濃度がみとめられた。これはNY-198の各種細菌に対するMIC₈₀を超えるものであった。炎症眼では眼瞼, 角膜, 前房水に各種細菌に対するMIC₈₀以上のNY-198濃度をみとめた。4. 炎症眼では正常眼に比べて, より高い移行濃度を示し, 眼瞼, 前房水, 虹彩毛様体でこの傾向が著明であった。(日眼 92:1825-1832, 1988)

キーワード: NY-198点眼液, 結膜嚢内滞留時間, 眼組織内濃度, MIC₈₀

Abstract

NY-198 (Lomefloxacin) a new quinoline compound with a broad antibacterial spectrum. The present studies were carried out to evaluate the effectiveness useful of local application of NY-198 as eye drops. 0.3% NY-198 eye drops were instilled into rabbit eyes, and concentration of NY-198 in the Cul-de-Sac (tear fluid) and in ocular tissue were measured by high performance liquid chromatography. 1. After two instillations into the normal eye, NY-198 was detected in the cul-de sac for over 24 hours, beginning 5 minutes after instillation. Furthermore, during the period of 5 minutes to 6 hours after instillation, the NY-198 concentration was persistently higher than the MIC₈₀ values against *P. aeruginosa* and *S. aureus*. 2. The cul-de-sac residence time in the inflamed eye tended to be shorter than in the normal eye. 3. When 0.3% NY-198 eye drops was instilled 5 times at 5 minutes intervals, a high NY-198 concentration was found in the cornea of the normal eye. This concentration was above the MIC₈₀ values of NY-198 against various bacteria. In the eyelids, cornea, and aqueous humor

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
 (昭和63年6月28日受付, 昭和63年8月18日改訂受理)

Reprint requests to: Masao Ooishi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Niigata Univ., School of Med.
 Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(Received June 28, 1988 and accepted in revised form August 18, 1988)

of the inflamed eye, NY-198 was detected in concentrations greaser than the MIC_{80} values. 4. In comparison to the ocular tissue levels of normal and inflamed eyes, the ocular tissue concentrations in the inflamed eyes were higher than those of the normal eyes, and this tendency was remarkable in the eyelids, aqueous humor, iris, and ciliary body. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1825—1832, 1988)

Key words: NY-198 eye drops, Cul-de-sac, Resistance time, Ocular tissue concentration, MIC_{80}

I 緒 言

NY-198 (Lomefloxacin)は、北陸製薬株式会社において合成された新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。キノリン骨格の6, 8位にそれぞれフッ素原子を、7位の piperazine 基の3位に C-methyl 基を有している(図1)。

本剤はグラム陽性球菌、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を示し、経口投与により、すみやかに血中及び各組織へ移行することが知られている¹⁾。

今回私どもは、本剤の眼局所応用として、点眼液としての有用性を知る目的で、点眼による結膜囊内滞留時間ならびに眼組織内への移行動態につき、家兎を用いて実験した。

以下にそれらの成績を報告する。

II 実験方法

1. NY-198点眼液

実験に供したNY-198点眼液は、1ml中にNY-198 3.0mg(力価)を含有する、無色澄明～微黄色澄明の水溶性点眼剤である。pHは約5.3、浸透圧は約300mOsm/kg H_2O である。安定性は苛酷試験において、高温条件では安定であるが、光に対してやや不安定である。

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. 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)をつくりることができる。

4. 結膜囊内滞留時間

正常家兎の片眼または角膜に炎症を惹起した家兎の片眼(アルカリ腐蝕16時間後)にNY-198点眼液を50 μ lずつ連続2回点眼した。正常家兎眼では点眼後1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 6, 24時間後に、アルカリ腐蝕眼では点眼して3, 6時間後に micro-pipette (Drummond scientific Co., USA製, "Microcaps")でそれぞれ結膜囊内滞留液を5 μ l採取し、これを0.05Mクエン酸緩衝液/1M酢酸アンモニウム(77:1)にて適宜希釈し、測定用試料とした。各時点とも5～7眼を試料として、各々のNY-198濃度を測定した。

5. 眼組織内濃度

正常家兎の片眼および角膜に炎症を惹起した家兎の片眼にNY-198点眼液を5分毎5回点眼し、最終点眼時すなわち点眼開始20分後より、1/4, 1/2, 1, 2, 6, 24時間後に眼球を摘出して、各眼組織の重量およびNY-198濃度を測定した。同時に耳静脈より採血して、血中のNY-198濃度を測定した。各時点とも3～5眼の各々につき測定した。

測定用試料調製のため各眼組織に内部標準液(KK-123)0.2mlと0.2Mリン酸緩衝液(pH7.0)1.0mlを加え、小剪刀にて細切した。血清は0.3mlに内部標準液0.2mlとリン酸緩衝液0.7mlを加えた。以上のように処理した試料に5%イソアミルアルコール含有クロロホルム6mlを加えて、30分間振盪後、2000rpmで5分間遠心分離して抽出し有機層5mlを採取、減圧留去した。残渣を後述するHPLCの移動相0.5mlに溶解して測定用試料とした。但し、前房水は内部標準液を添加する抽出操作は施さず、そのまま測定試料とした。

6. NY-198濃度測定法

結膜囊内滞留液、各眼組織および血中のNY-198濃度の測定は、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて行った。



図1 NY-198 (Lomefloxacin)の化学構造式

HPLCのカラムはNucleosil 10 C₁₈ (Nagel社製)を用い、移動相として結膜嚢内滞留液の場合はアセトニトリル/0.05Mクエン酸/1M酢酸アンモニウムの混液(18:77:1)を、各眼組織および血清の場合は同じくアセトニトリル/0.05Mクエン酸/1M酢酸アンモニウムの混液(22:77:1)を用い、注入量は20 μ lとした。流速は1.2ml/minに設定、NY-198の検出には分光蛍光光度計(島津RF-530, Ex280nm, Em455nm)を用いた。

III 結果

1. 結膜嚢内滞留濃度

成績は表1, 図2に示した。

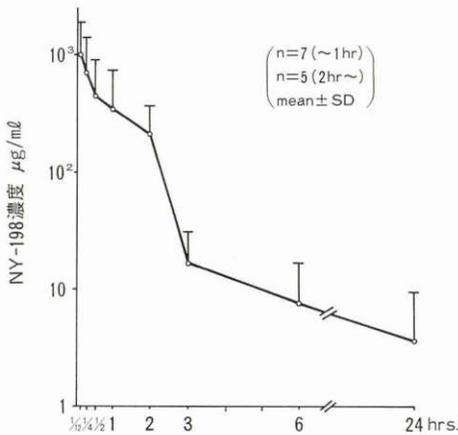


図2 0.3%NY-198点眼液の結膜嚢内滞留濃度(正常眼)

点眼5分後で1047.7 \pm 905.5 μ g/mlの高いNY-198濃度がみとめられ、15分後には795.0 \pm 623.5 μ g/mlに減少し、30分後には436.0 \pm 481.4 μ g/mlと半減した。以後は1時間341.5 \pm 407.7 μ g/ml, 2時間207.9 \pm 162.6 μ g/mlと漸減した。3時間後は急速に減少し16.5 \pm 14.8 μ g/mlとなり、6時間後には7.5 \pm 9.0 μ g/ml, 24時間後も尚3.5 \pm 5.5 μ g/mlのNY-198濃度が検出された。

炎症眼における3時間後では12.5 \pm 9.6 μ g/mlの濃度がみとめられ、6時間後には3.0 μ g/mlを示した。すなわち、同時点における正常眼の結膜嚢内滞留濃度より低濃度の傾向がみとめられた。

2. 眼組織内濃度

1) 正常眼における成績

表2, 図3に示した。

外眼組織では1/4時間に眼瞼に平均5.45 μ g/g, 球

表1 0.3%NY-198点眼液局所投与による家兎結膜嚢内滞留濃度

経過時間	NY-198濃度 (μ g/ml)			
	正常眼	N	炎症眼	N
5 min.	1047.7 \pm 905.5	7	—	
15 min.	795.0 \pm 623.5	7	—	
30 min.	436.0 \pm 481.4	7	—	
1 hr.	341.5 \pm 407.7	7	—	
2 hr.	207.9 \pm 162.6	5	—	
3 hr.	16.5 \pm 14.8	5	12.5 \pm 9.6	5
6 hr.	7.5 \pm 9.0	5	3.0	5
24 hr.	3.5 \pm 5.5	5	—	

表2 家兎眼組織内および血清中NY-198濃度の時間的推移(正常眼)

組織	最終点眼後からの経過時間(hr)					
	1/4	1/2	1	2	6	24
眼瞼	5.45 \pm 3.56 ^{c)}	1.81 \pm 1.71	4.32 \pm 5.31 ^{c)}	1.21 \pm 1.05 ^{c)}	2.27 \pm 2.13	1.92 \pm 0.618 ^{b)}
球結膜	8.36 \pm 0.84 ^{b)}	4.34 \pm 4.22	1.80 \pm 1.22	0.561 \pm 0.295	0.503 \pm 0.358	0.995 \pm 0.656 ^{c)}
外眼筋	1.90 \pm 1.07 ^{c)}	2.52 \pm 2.00	4.05 \pm 3.39 ^{c)}	0.694 \pm 0.372	0.421 \pm 0.205	0.146 \pm 0.113 ^{c)}
角膜	37.82 \pm 7.30 ^{c)}	30.08 \pm 20.31	19.65 \pm 2.16	10.70 \pm 5.30	3.75 \pm 1.65	0.979 \pm 1.263 ^{c)}
強膜	10.46 \pm 3.48 ^{c)}	4.36 \pm 1.85	4.34 \pm 3.62	0.894 \pm 0.432	0.839 \pm 1.428	0.334 \pm 0.332 ^{c)}
虹彩毛様体	3.93 \pm 2.90 ^{c)}	3.49 \pm 2.29	2.57 \pm 0.44	2.15 \pm 1.28	0.289 \pm 0.115	0.147 \pm 0.157 ^{c)}
水晶体	0.030 \pm 0.020 ^{c)}	0.030 \pm 0.012	0.077 \pm 0.038	0.105 \pm 0.044	0.071 \pm 0.043	0.016 \pm 0.011 ^{c)}
硝子体	0.015 \pm 0.018 ^{c)}	0.097 \pm 0.036	0.135 \pm 0.035	0.598 \pm 0.601	0.052 \pm 0.038	0.019 \pm 0.017 ^{c)}
網脈絡膜	1.202 \pm 0.781 ^{c)}	1.03 \pm 0.52	1.01 \pm 0.68	0.542 \pm 0.282	0.472 \pm 0.598	0.089 \pm 0.104 ^{c)}
視神経	0 ^{c)}	2.35 \pm 2.73	1.65 \pm 2.12 ^{c)}	0	0.425 \pm 0.950	0 ^{b)}
前房水	2.40 \pm 0.52 ^{b)}	4.34 \pm 1.25 ^{c)}	7.17 \pm 1.89 ^{c)}	3.50 \pm 1.89 ^{c)}	0.538 \pm 0.454	0 ^{c)}
血清	0.020 \pm 0.025 ^{c)}	0.030 \pm 0.021 ^{c)}	0.022 \pm 0.010	0.015 \pm 0.014	0 \pm	0 ^{c)}

単位: μ g/ml or g (tissue) 数値は平均 \pm 標準偏差を示す(n=5, 但し^{b)}: n=3, ^{c)}: n=4)

表3 家兎眼組織内および血清中 NY-198濃度の時間的推移 (炎症眼)

組織	最終点眼後からの経過時間 (hr)					
	1/4	1/2	1	2	6	24
眼 瞼	19.10 ± 9.33	5.76 ± 6.01 ^{d)}	6.87 ± 7.61	3.74 ± 2.58	1.43 ± 2.05	1.24 ± 0.83
球結膜	4.92 ± 1.59	4.92 ± 3.68 ^{d)}	1.26 ± 0.90	0.787 ± 0.919	0.042 ± 0.085	0.116 ± 0.137
外眼筋	2.42 ± 1.33	4.92 ± 4.65 ^{d)}	1.47 ± 1.12	0.238 ± 0.278	0.929 ± 1.542	0.248 ± 0.377
角 膜	22.22 ± 4.73	20.62 ± 7.96 ^{d)}	20.10 ± 5.30	10.35 ± 5.42	0.927 ± 0.196	0.301 ± 0.162
強 膜	2.44 ± 0.54	3.26 ± 0.96 ^{d)}	2.97 ± 0.96	1.009 ± 0.485	0.553 ± 0.427	0.388 ± 0.277
虹彩毛様体	4.95 ± 0.81	8.98 ± 2.36 ^{d)}	7.71 ± 2.13	2.37 ± 1.33	0.313 ± 0.302	0.397 ± 0.734
水晶体	0.114 ± 0.031	0.398 ± 0.137 ^{d)}	0.398 ± 0.129	0.281 ± 0.226	0.200 ± 0.023	0.028 ± 0.023
硝子体	0.300 ± 0.004	0.283 ± 0.136 ^{d)}	0.273 ± 0.234	0.055 ± 0.032	0.036 ± 0.039	0.006 ± 0.013
網脈絡膜	1.73 ± 0.64	1.37 ± 0.49 ^{d)}	1.50 ± 0.69	0.475 ± 0.491	0.267 ± 0.188	0.232 ± 0.346 ^{b)}
視神経	0.112 ± 0.225	1.08 ± 0.60 ^{d)}	0.618 ± 0.438	0.156 ± 0.192	0 ^{a)}	0
前房水	3.41 ± 2.29	13.90 ± 11.80 ^{d)}	21.32 ± 14.04	6.95 ± 3.23	0.079 ± 0.093	0
血 清	0.032 ± 0.008	0.027 ± 0.016 ^{d)}	0.026 ± 0.017	0.007 ± 0.014	0	0

単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\text{g}(\text{tissue})$ 数値は平均±標準偏差を示す(n=4, 但し ^{a)}: n=2, ^{b)}: n=3, ^{d)}: n=5)

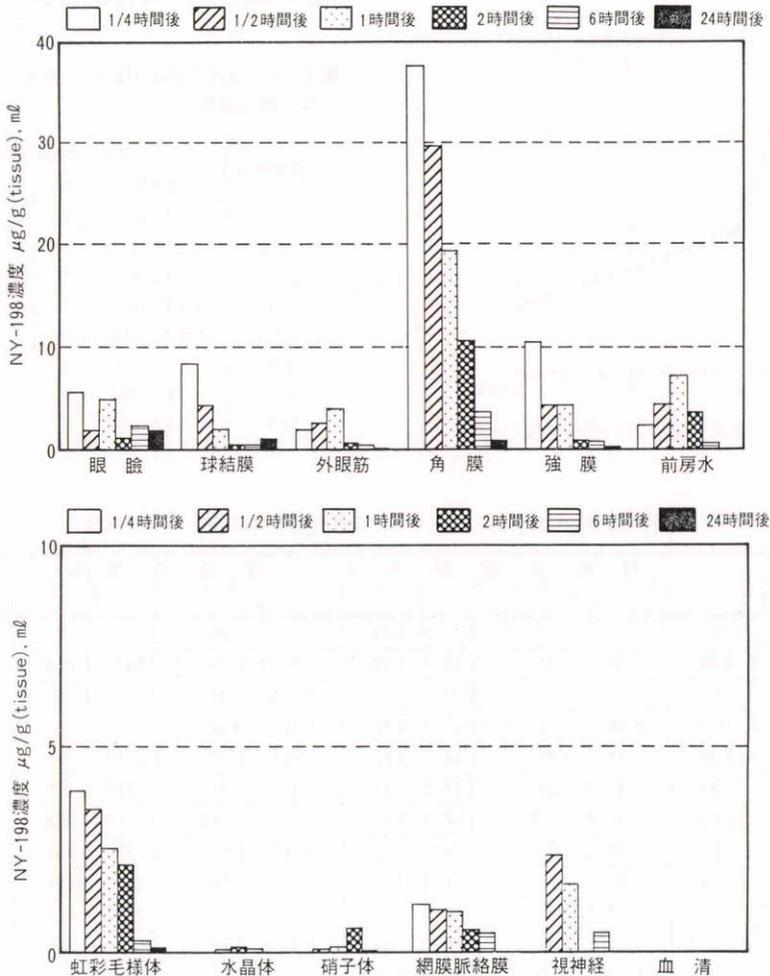


図3 家兎眼組織内および血清中 NY-198濃度の時間的推移 (正常眼)

結膜に $8.36\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 $1.90\mu\text{g/g}$ 、角膜には $37.82\mu\text{g/g}$ と高い濃度がみとめられた。強膜は $10.46\mu\text{g/g}$ のNY-198濃度を示した。1/2時間後には眼瞼 $1.81\mu\text{g/g}$ 、球結膜 $4.34\mu\text{g/g}$ 、角膜 $30.08\mu\text{g/g}$ 、強膜 $4.36\mu\text{g/g}$ といずれも減少したが、外眼筋では $2.52\mu\text{g/g}$ とむしろ増加した。1時間後には球結膜 $1.80\mu\text{g/g}$ 、角膜 $19.65\mu\text{g/g}$ 、強膜 $4.34\mu\text{g/g}$ とさらに減少したが、眼瞼 $4.32\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 $4.05\mu\text{g/g}$ と1/2時間値より増加していた。2時間後になっていずれの組織でも減少してみられ、6時間後では眼瞼でやや増加したがその他の組織はいずれも減少していた。24時間後も眼瞼 $1.92\mu\text{g/g}$ の濃度を示し、他の組織でも $0.1\sim 0.9\mu\text{g/g}$ のNY-198濃度が測定された。

以上の外眼部組織のうちで、角膜にもっとも高いNY-198濃度が移行してみとめられたことは注目すべき所見であった。次いで強膜、球結膜、眼瞼、外眼筋の順であった。

眼球内部では、前房水へは1/4時間に $2.40\mu\text{g/ml}$ のNY-198濃度がみとめられ、1/2時間 $4.34\mu\text{g/ml}$ 、1時間で $7.17\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。以後は減少して2時間 $3.50\mu\text{g/ml}$ 、6時間 0.538 で24時間後には検出されなかった。虹彩毛様体には1/4時間後に $3.93\mu\text{g/g}$ が証明され、以後は漸減して6時間後は $0.29\mu\text{g/g}$ で、24時間後も $0.147\mu\text{g/g}$ のNY-198濃度が検出された。水晶体には $0.02\sim 0.1\mu\text{g/g}$ 、硝子体には $0.02\sim 0.6\mu\text{g/ml}$ といずれも微量がみとめられた。網脈絡膜には1/4時間から

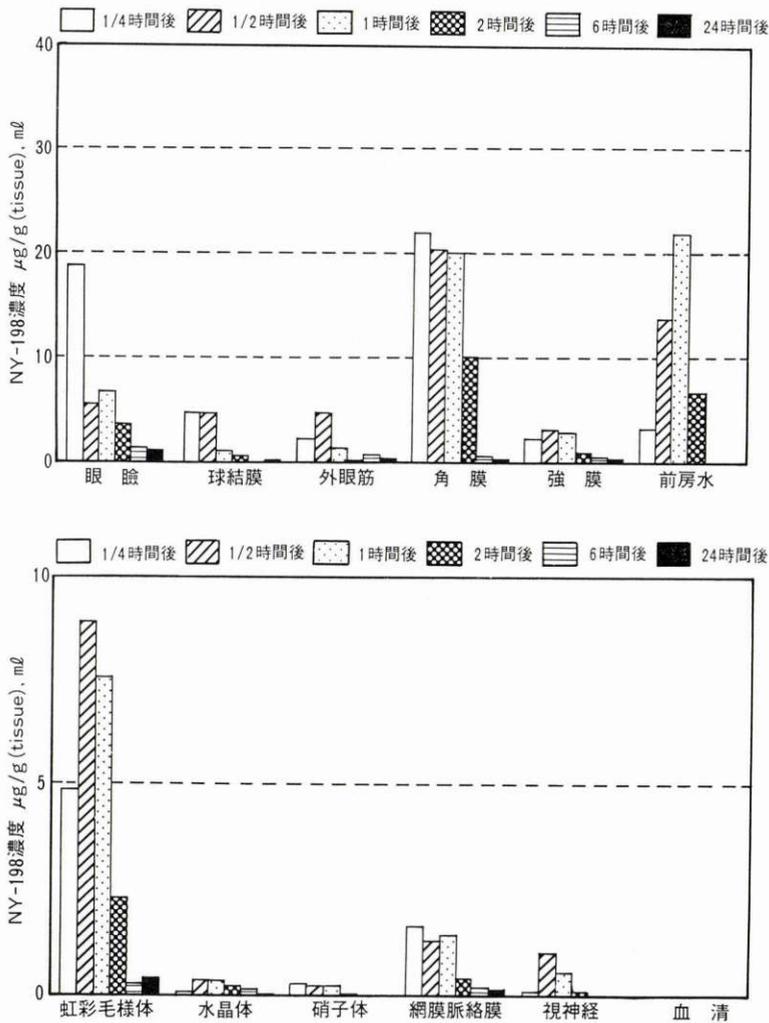


図4 家兎眼組織内および血清中 NY-198濃度の時間的推移 (炎症眼)

1時間まで1.0~1.2 $\mu\text{g/g}$, 以後は0.5 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。24時間後は0.09 $\mu\text{g/g}$ であった。視神経は1/4時間では検出されなかったが、1/2, 1時間, 6時間にそれぞれ2.35, 1.65, 0.425 $\mu\text{g/g}$ がみとめられた。

血清中にはきわめて微量で、1/4時間から2時間まで0.015~0.030 $\mu\text{g/ml}$ のNY-198濃度が証明された。

以上、正常眼にNY-198点眼液を点眼した際の眼組織内濃度は、角膜にもっとも高濃度がえられ、次いで強膜、球結膜、前房水、眼瞼、外眼筋の順で、虹彩毛様体、網脈絡膜、視神経の眼内部組織へも移行濃度がみとめられた。水晶体、硝子体への移行は微量であった。

2) 炎症眼における成績

表3, 図4に示した。

外眼組織へは点眼1/4時間に、角膜に22.22 $\mu\text{g/g}$ のpeak値を示すNY-198濃度がえられ、次いで眼瞼19.10 $\mu\text{g/g}$, 球結膜4.92 $\mu\text{g/g}$, 強膜2.44 $\mu\text{g/g}$, 外眼筋2.42 $\mu\text{g/g}$ の順であった。1/2時間でも角膜に20.62 $\mu\text{g/g}$ ともっとも高い移行濃度を示し、眼瞼5.76 $\mu\text{g/g}$, 外眼筋4.92 $\mu\text{g/g}$, 球結膜4.92 $\mu\text{g/g}$, 強膜3.26 $\mu\text{g/g}$ であった。1時間後も角膜では20.10 $\mu\text{g/g}$ で1/2時間と同様最高値を示した。眼瞼では6.87 $\mu\text{g/g}$, 次いで強膜2.97 $\mu\text{g/g}$, 外眼筋1.47 $\mu\text{g/g}$, 球結膜1.26 $\mu\text{g/g}$ であった。2時間後には角膜では10.35 $\mu\text{g/g}$ と最高値の約1/2に減少した。以下、眼瞼3.74 $\mu\text{g/g}$, 強膜1.009 $\mu\text{g/g}$, 球結膜0.787 $\mu\text{g/g}$, 外眼筋0.238 $\mu\text{g/g}$ の順であった。6時間になると角膜では0.927 $\mu\text{g/g}$ と急速に減少して2時間値の約1/10, peak値の約1/20となった。眼瞼では1.43 $\mu\text{g/g}$, 球結膜は0.042 $\mu\text{g/g}$ でそれぞれpeak値の1/10, 1/100に減少した。外眼筋0.929 $\mu\text{g/g}$, 強膜0.553 $\mu\text{g/g}$ で、peak値の1/5, 1/6であった。24時間後も眼瞼ではなお1.24 $\mu\text{g/g}$ と6時間値と同程度のNY-198濃度をみとめたが、その他の組織ではいずれも0.5 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

眼球内部では、前房水内にもっとも高濃度がみとめられた。1/4時間後3.41 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示し、以後次第に増量して1/2時間13.90 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で21.32 $\mu\text{g/ml}$ のpeak値がえられた。2時間後は6.95 $\mu\text{g/ml}$ でpeak値の約1/3に減少し、6時間には急減して0.079 $\mu\text{g/ml}$ でpeak値の約1/250となった。24時間では定量限界以下であった。虹彩毛様体には1/4時間に4.95 $\mu\text{g/g}$, 1/2時間がpeak値で8.98 $\mu\text{g/g}$ を示した。以後は減少して1時間7.71 $\mu\text{g/g}$, 2時間2.37 $\mu\text{g/g}$ となり、6時間後には0.313 $\mu\text{g/g}$ でpeak時の約1/30に

表4 NY-198点眼液の眼組織内濃度比

時間(時) 組織	(炎症眼/正常眼)				
	1/4	1/2	1	2	6
眼 瞼	3.5	3.2	1.6	3.1	0.6
球 結 膜	0.6	1.1	0.7	1.4	0.1
外 眼 筋	1.3	2.0	0.4	0.3	2.2
角 膜	0.6	0.7	1.0	1.0	0.2
強 膜	0.2	0.7	0.7	1.1	0.7
前 房 水	1.4	3.2	3.1	2.0	0.1
虹彩毛様体	1.3	2.6	3.0	1.1	1.1
網脈絡膜	1.4	1.3	1.5	0.9	0.6

減少した。24時間は0.397 $\mu\text{g/g}$ であった。網脈絡膜には1/4時間から1時間は1.37~1.73 $\mu\text{g/g}$, 2時間から24時間では0.23~0.48 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度をみとめた。視神経では1/4時間から2時間の間に0.11~1.08 $\mu\text{g/g}$ のNY-198濃度を示したが、6時間以降は定量限界以下であった。水晶体、硝子体にはそれぞれ0.03~0.398 $\mu\text{g/g}$, 0.006~0.3 $\mu\text{g/ml}$ の微量がみとめられた。

血清中へは1/4時間から2時間の間に0.01~0.03 $\mu\text{g/ml}$ がみとめられた。

以上、炎症眼においても角膜にもっとも高いNY-198濃度が移行してみられ、前房水にもこれにほぼ匹敵する濃度を証明した。次いで眼瞼、虹彩毛様体、球結膜、外眼筋、強膜、網脈絡膜の順であった。前房水、虹彩毛様体にかかなり高濃度がみとめられたことが注目された。

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主なる眼組織の濃度比を表4に示した。

外眼組織では眼瞼で1/4時間から2時間の間では炎症眼での濃度は正常眼の1.6~3.5倍高い値を示したが、6時間以降は炎症眼で低値を示した。球結膜、外眼筋、角膜、強膜では、常に炎症眼で高値を示すとはかぎらず、とくに角膜、強膜ではむしろ炎症眼の方が低値を示す傾向であった。

眼球内部組織では、1/4時間から2時間の濃度比をみるに、炎症眼における虹彩毛様体、網脈絡膜、前房水のいずれにおいても、正常眼に比べて高値を示す傾向がみとめられた。

しかし6時間値についてみるに、外眼筋、虹彩毛様体を除く他の組織でいずれも炎症眼の方が低濃度で、炎症眼内のNY-198濃度が正常眼のそれに比べてよすみやかに減少することがうかがわれた。

IV 考 按

近年、研究開発が盛んな新キノロン剤（フルオロキノロン）は、広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を示して、専ら経口抗菌剤として広く臨床応用されている。

この眼科的応用として、Ofloxacin (OFLX) 点眼剤（商品名、タリビッド点眼剤）が開発されてすでに臨床に供されている²⁾。

今回私どもが実験した0.3%NY-198点眼液もフルオロキノロン剤の一つであり、この基礎的検討として、家兎眼に点眼した際の眼内動態について実験したものである。

まず、結膜嚢内滞留時間については、家兎正常眼に点眼して、5分後には $1,047.7 \pm 905.5 \mu\text{g/ml}$ の高濃度が測定された。NY-198点眼液の濃度は0.3%すなわち $3,000 \mu\text{g/ml}$ であるので、点眼されたNY-198は涙液による希釈や鼻涙管からの排出等により5分後には約35%に減少したことになる。以後も漸減して30分後には $436.0 \pm 481.4 \mu\text{g/ml}$ と点眼濃度の約15%となった。さらに3時間後は $16.5 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ で、約0.6%となり、6時間後には $7.5 \pm 9.0 \mu\text{g/ml}$ 、0.3%に減少した。24時間後には $3.5 \pm 5.5 \mu\text{g/ml}$ 、約0.1%となった。

すなわち、0.3%NY-198点眼液を家兎正常眼に点眼して、点眼5分後には点眼濃度の35%に減少し、30分後には15%、さらに3時間後は0.6%となり、24時間後には0.1%のNY-198濃度が結膜嚢内に滞留することが分かった。

次にアルカリ腐蝕による炎症眼に同様点眼して、3時間後には $12.5 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ で、点眼濃度の0.4%がみてもられ、6時間後は $3.0 \mu\text{g/ml}$ 、0.1%のNY-198濃度が証明された。

正常家兎眼に比べて、炎症眼ではよりすみやかに減少して、結膜嚢内滞留時間が短縮される傾向がみとめられた。

フルオロキノロン点眼剤の一つである0.3%OFLX点眼液による同様の実験成績³⁾では、正常家兎眼に2滴点眼して、結膜嚢内には30分後までOFLX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。0.3%Norfloxacin (NFLX) について先に私どもが実験した成績では⁴⁾、同様正常家兎眼に $50 \mu\text{l}$ 2回点眼して、5分後には点眼濃度の約50%に減少し、15分後にはさらに半減し、30分後には約10%

に、3時間後には0.2%、6時間後には点眼濃度の0.3%のNFLX濃度が結膜嚢内に滞留してみとめられた。

すなわち、0.3%NY-198点眼液による結膜嚢内滞留の時間的推移は、0.3%OFLX点眼液よりも永く結膜嚢内に滞留して、0.3%NFLX点眼液の場合に類似して長時間結膜嚢内に滞留することが知られたものであった。

この理由についてはあきらかではないが、薬物自体の組織親和性、基剤の粘性の相異など、また濃度測定法にもよることなどが考えられる。

いずれにしても、0.3%NY-198点眼液が結膜嚢内に長時間滞留することは、それだけ原因菌に作用する時間が長くなるもので、臨床上有利な条件となる。

次に炎症眼における滞留濃度が正常眼におけるよりもすみやかに減少する傾向がみられたことは、炎症眼では眼脂、涙液その他分泌物による点眼液の稀釈、排泄が多くなり、また一方では炎症眼では薬物の眼組織内への吸収、移行が促進されることなどが、結膜嚢内滞留時間が短くなる原因と考えられる。

以上、0.3%NY-198点眼液の結膜嚢内滞留濃度を、NY-198の各種細菌に対する80%発育阻止濃度(MIC₈₀)の面から検討してみたい。臨床分離株の緑膿菌に対するMIC₈₀は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、その他のグラム陰性桿菌は大凡 $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、黄色ブドウ球菌に対するMIC₈₀ $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、その他のグラム陽性球菌に対しては、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ である⁵⁾。従って、0.3%NY-198点眼により結膜嚢内に滞留するNY-198は、点眼して5分から6時間にわたって、緑膿菌および黄色ブドウ球菌の80%に有効な濃度を維持することになる。その他のグラム陰性桿菌に対しても点眼6時間後も有効濃度がえられ、グラム陽性球菌では点眼3時間後まで有効なNY-198濃度が結膜嚢内に滞留することが明らかであった。

次に眼組織内へのNY-198の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1/4~24時間にわたり、すべての時間にNY-198濃度が測定されて、 $0.13 \sim 37.81 \mu\text{g/g}$ を示した。なかでも角膜にもっとも高濃度が移行して、 $0.98 \sim 37.81 \mu\text{g/g}$ であった。以下、強膜、球結膜、眼瞼、外眼筋の順であった。眼球内部ではより低濃度で $0 \sim 7.17 \mu\text{g/g}$ or ml であり、1/4~6時間まですべての眼組織にNY-198濃度が測定されたが、24時間には前房水、視神経で定量限界以下であった。

炎症眼では、外眼部組織へは $0.04 \sim 22.21 \mu\text{g/ml}$ の

NY-198濃度が1/4~24時間にわたり測定された。正常眼と同様、角膜で0.366~22.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ともっとも高濃度がみとめられた。次いで眼瞼、球結膜、外眼筋、強膜の順であった。眼球内部では前房水で0~21.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と角膜内濃度に匹敵する高い移行濃度が証明された。また虹彩毛様体にも0.313~8.97 $\mu\text{g}/\text{g}$ の高濃度がえられた。その他の組織では2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下であった。

炎症眼と正常眼における眼組織内濃度の比較では、濃度比(表4)でみるように組織により、測定時間によって多少相異なるが、おおよそ炎症眼の方がより高値を示して、正常眼の1.3~3.5倍高い移行濃度を示した。

この成績は先に私どもが0.3%NFLX点眼液の実験でえられた結果⁴⁾に類似するもので、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、炎症眼に点眼して治療効果をあげるうえに有利な点である。

次に、眼組織内濃度の時間的推移についてみるに、点眼して6時間後のNY-198濃度を各最高濃度と比較すると、正常眼では眼瞼で約1/2、結膜で1/17、強膜で1/12、角膜で1/10、前房水1/13、虹彩毛様体で1/14に減少している。一方炎症眼では眼瞼で1/15、角膜で1/25、結膜で1/100、前房水では1/200、虹彩毛様体は1/30に減少している。すなわち、炎症眼では正常眼に比べて、よりすみやかに濃度が減少する傾向がうかがわれた。

このことは、炎症眼では眼組織内への移行が促進される一方、眼外への排泄もまたはよくなることを示唆

するものと思われる。従って炎症眼の治療効果をあげるには、点眼回数を増やすことも考慮される点である。

以上、NY-198の眼組織内濃度を、抗菌力の面から検討してみたい。

先に述べたようにNY-198の各種細菌に対するMIC₈₀は0.2~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であるから、正常眼では角膜のみに緑膿菌、黄色ブドウ球菌を含む陰性桿菌、グラム陽性球菌のすべてに有効濃度がみとめられた。炎症眼では眼瞼、角膜、前房水にMIC₈₀以上のNY-198濃度をみとめた。

以上、0.3%NY-198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を含むグラム陽性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、すぐれた臨床効果が期待できるものであると考えられた。

文 献

- 1) Hirose T, Okezaki E, Kato H, et al: In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31(6): 854-859, 1987.
- 2) 三井幸彦他: Ofloxacin点眼液(DE-055)の外眼部感染症に対する治療効果: 多施設二重盲検法による検討. *眼臨* 80: 1813-1828, 1986.
- 3) 福田正道他: 局所投与された化学療法剤(CER, OFLX)の結膜囊内濃度測定法の検討. *あたらしい眼科* 2: 1450-1453, 1985.
- 4) 大石正夫他: Norfloxacin点眼液の結膜囊内滞留時間ならびに眼内動態に関する研究. *日眼* 91: 161-167, 1987.
- 5) 広瀬 徹, 三橋 進, 井上松久: NY-198の細菌学的評価. *Chemotherapy* 36(s-2): 1-24, 1988.