

最近の抗菌剤の前房水内移行に関する検討—全身投与—

宮尾 益也¹⁾, 田沢 博¹⁾, 本山まり子¹⁾, 鈴木 明子²⁾, 大石 正夫¹⁾

¹⁾新潟大学医学部眼科学教室, ²⁾県立がんセンター新潟病院眼科

要 約

1980年～1990年において、新潟大学眼科学教室で行った白色家兎眼における抗菌剤の眼内移行の成績をまとめ、前房水内濃度に対する血清中濃度との比(房血比)を用い、比較検討した。対象薬剤は、注射剤23剤、経口剤19剤の計42剤である。注射剤：ペニシリン剤の房血比は5.28～11.6%、セフェム剤は5.95～20.17%、アミノ配糖体剤は13.4～30.27%であった。いずれもピークは1/4～1時間以内であった。経口剤：ペニシリン剤の房血比は8.52～20.6%、セフェム剤は3.62～20.11%、マクロライド剤は22.8～75.8%、フルオロキノロン剤は6.38～23.6%であった。ピーク値時間は1～4時間内であった。マクロライド剤の房血比が最も高く、眼内移行が良好であり、セフェム剤、アミノ配糖体剤、フルオロキノロン剤は、ほぼ類似の移行を示した。注射剤は経口剤に比べて、より速くピーク値に達し、房血比はやや高く、消失も速い傾向にあった。(日眼会誌 97: 318—323, 1993)

キーワード：抗菌剤, 眼内移行, 前房水内濃度, 房血比

Intraocular Penetration of Current Antibiotics

Masuya Miyao¹⁾, Hiroshi Tazawa¹⁾, Mariko Motoyama¹⁾,
Akiko Suzuki²⁾ and Masao Ooishi¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

²⁾Eye Clinic, Niigata Cancer Center Hospital

Abstract

We studied the intraocular penetration of 42 antibiotics in white rabbit eyes between 1980 to 1990 in our department. The parenteral route (intravenous, intramuscular): the ratios of maximum aqueous humor to serum level were 5.28～11.6% in penicillins (PCs), 5.95～20.17% in cepheems and 13.4～30.27% in aminoglycosides (AGs). The aqueous concentration of antibiotics reached a peak within 1/4～1 hour after injection. Oral administration: the ratios of aqueous to serum level were 8.52～20.6% in PCs, 3.62～20.11% in cepheems, 22.8～75.8% in macrolides (MLs) and 6.38～23.6% in quinolones. The aqueous concentration of antibiotics reached a peak within 1～4 hours after oral administration. The ratio of aqueous to serum level was the highest in MLs. The aqueous level reached a peak faster and the ratio of aqueous to serum level was higher by injection than by oral administration. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 318—323, 1993)

Key words: Antibiotics, Intraocular penetration, Aqueous level, Ratio of aqueous to serum level

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 宮尾 益也

(平成3年12月27日受付, 平成4年9月7日改訂受理)

Reprint requests to: Masuya Miyao, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine, Ichibancho, Asahimachidōri, Niigata 951, Japan

(Received December 27, 1991 and accepted in revised form September 7, 1992)

I 緒 言

最近の抗菌剤の開発にはめざましいものがあり、それとともに眼感染症の原因菌も変貌している。眼科抗生剤療法において、効率良く化学療法効果をあげるには、抗菌剤の眼内動態の良否が重要な条件となる。さらに眼内に移行した薬剤が、原因菌に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 以上の病巣内濃度になることが必要である。また、全身投与における眼組織への薬剤移行は、他の組織と比較した場合一般に低く、その移行濃度を知ることは、投与方法を選択する上に大切である。そこで今回、1980年～1990年に新潟大学眼科学教室において行った各種抗菌剤の前房水内移行の成績をまとめ、これを総括的に検討した。

II 実験方法

1. 実験動物

体重2.5～3.0 kgの成熟家兎(日本白色種、雄)を用いた。

2. 使用薬剤

1) 注射剤

ペニシリン系 [aspoxicillin (ASPC), ticarcillin (TIPC)], セフェム系 [cephaloridine (CER), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX), cefpiramide (CPM), ceftriaxone (CTRX), cefpimizole (CPIZ), cefmetazole (CMZ), cefotetan (CTT), cefminox (CMNX)], その他のβラクタム系 [latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX), imipenem/cilastatin (IPM/CS), aztreonam (AZT), carumonam (CRMN)], アミノグリコシド系 [netilmicin (NTL), dibekacin (DKB), amikacin (AMK), sisomicin (SISO), fortimicin, arbekacin (ABK)] の23剤を対象とした。

2) 経口剤

ペニシリン系 [amoxicillin (AMPC), lenampicillin (LAPC), sultamicillin (SBTPC)], セフェム系 [cefroxadine (CXD), cefadroxil (CDX), cefdinir (CFDN), cafprozil (CFPZ), cefuroxime axetil (CXM-AX), cefotiam hexetil (CTM-HE), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)], マクロライド系 [midecamycin (MDM), clarithromycin (CAM)], テトラサイクリン系 [minocycline (MINO), doxycycline (DOXY)], キノロン系 [ofloxacin (OFLX),

enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX)] の19剤を対象とした。

3. 投与方法

注射は静脈注射、筋肉注射で投与した。経口はネラトンカテーテルにより、直接胃腔内に投与した。投与量は、静注では50 mg/kg、筋注では20 mg/kgであった。経口では、大部分が50 mg/kg投与で、最低で20 mg/kg、最高で200 mg/kgであった。

4. 検体採取法

薬剤投与後に前房水は1眼につき1回のみ(1次房水)、27 G針で角膜輪部より吸引、採取した。血液は耳静脈より採取した。注射では1/4～6時間、経口では1/2～6時間で経時的に採取した。

5. 濃度測定

濃度測定はバイオアッセイならびにHPLC (high pressure liquid chromatography) 法によって行った。バイオアッセイは、*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Micrococcus lutens* 等を検定菌とし、寒天培地を用いた拡散法によって行った。

HPLCは以下の条件によって行った。

カラム：Nucleosil 10_{C18} (ナーゲル社製)

流速：1.5 ml/min

移動相：アセトニトリル：0.05 Mクエン酸水溶液：1 M酢酸アンモニウム水溶液=22：77：1

検出：励起波長280 nm、蛍光波長455 nm

測定された前房水内濃度のピーク値をとり、その時間の血清内濃度との比、房血比を求めて眼内移行を比較検討した。成績は1時点に家兎2～3匹を用い、2～3眼の平均値で示した。

III 結 果

1. 注射剤 (表1)

ペニシリン系薬剤は2剤を検査し、50 mg/kg静注において、前房水内濃度は1/2時間でピークに達し、房血比はASPCで5.28%、TIPCで11.6%であった。セフェム系薬剤10剤では、50 mg/kg静注で、CERとCMNXで1/4時間、CPIZで2時間、他の7剤では1/2時間でピークに達した。房血比は5.95%～20.17%の間にあり、CER、CPZ、CTRX、CMZでは10%以下で、CTX、CMX、CPM、CPIZ、CMNXで10%台、CTTでは20.17%であった。その他のβ-ラクタム系薬剤では5剤を検査し、50 mg/kg静注で、ピークには1/4～1時間で達し、3.4%～23.2%の房血比であっ

表1 抗菌剤(注射剤)の眼内動態

	薬 剤 (注 射 剤)	投与量 (mg/kg)	投与方法	時間 (h)	前房水内濃度 (ピーク値・ $\mu\text{g/ml}$)	血清濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	房血比 (%)
ペ ニ シ ン 系	aspicillin(ASPC)	50	i.v.	1/2	6.0	113.6	5.28
	ticarillin(TIPC)	50	i.v.	1/2	4.4	38.0	11.6
	〃	50	i.m.	1	3.2	35.3	9.1
セ フ エ ム 系	cephaloridine(CER)	50	i.v.	1/4	5.0	84.0	5.95
	cefoperazone(CPZ)	50	i.v.	1/2	3.2	48.7	6.57
	cefotaxime(CTX)	50	i.v.	1/2	3.33	28.0	11.89
	cefmenoxime(CMX)	50	i.v.	1/2	6.3	34.0	18.53
	cefpiramide(CPM)	50	i.v.	1/2	2.94	20.15	14.59
	ceftriaxone(CTRX)	50	i.v.	1/2	3.4	36.0	9.44
	cefpimizole(CPIZ)	50	i.v.	1	7.1	46.0	15.4
	cefmetazole(CMZ)	50	i.v.	1/2	4.1	43.0	9.53
	cefotetan(CTT)	50	i.v.	1/2	4.6	22.8	20.17
	cefminox(CMNX)	50	i.v.	1/4	11.1	64.7	17.2
そ の 他 の タ ム 系	latamoxef(LMOX)	50	i.v.	1/2	6.07	30.0	20.2
	flomoxef(FMOX)	50	i.v.	1/2	2.2	64.5	3.4
	imipenem/ cilastatin(IPM/CS)	50	i.v.	1/4	3.4	92.0	3.7
	aztreonam(AZT)	50	i.v.	1/4	7.0	62.2	11.3
	carumonam(CRMN)	50	i.v.	1	7.32	31.5	23.2
ア ミ ノ グ リ コ シ ド 系	netilmicin(NTL)	20	i.m.	1	2.6	14.1	18.44
	dibekacin(DKB)	20	i.m.	2	3.5	22.3	15.7
	amikacin(AMK)	20	i.m.	2	5.46	22.7	24.05
	sisomicin(SISO)	20	i.m.	1	4.73	36.0	13.14
	fortimicin	20	i.m.	1	4.1	30.5	13.4
	arbekacin(ABK)	20	i.m.	1	7.87	26.0	30.27

た、アミノグリコシド系6剤では、20 mg/kg 筋注で、ピーク時間はDKBとAMKで2時間、他の4剤では1時間であった。房血比は最低でSISOの13.14%、最高でABKの30.27%で、10%以下の薬剤はみられなかった。

2. 経口剤(表2)

ペニシリン系薬剤では3剤を検査し、50 mg/kg 投与で、前房水内濃度はすべて1時間でピークに達した。房血比はSBTPCで8.52%、LAPCで14.4%、AMPCで20.6%であった。セフェム系薬剤7剤では、50 mg/kg 投与で、すべて2時間でピークに達した。房血比は3.62%~20.11%の範囲にあり、CFPZ、CXM-AX、CTM-HE、CPDX-PRでは10%以下、CXDとCFDNでは10%台、CDXでは20.11%であった。マクロライド系薬剤では2剤を検査し、100および200 mg/kg 投与で、ピークにはいずれも2時間で達し、MDMで22.8%、CAMで75.8%の房血比だった。テトラサイクリン系は2剤を検査し、40 mg/kg 投与で、MINOでは2時間、DOXYでは3時間のピーク値を示した。房

血比はいずれも7.69%だった。キノロン系薬剤5剤では、20~50 mg/kg 投与で、CPFXで1時間、TFLXで4時間、他の3剤では2時間でピーク値に達した。房血比は、6.38%~23.6%であった。

3. 注射剤と経口剤との比較

以上の成績を表3にまとめた。注射剤では前房水内濃度は1/4~2時間以内でピーク値に達し、経口剤と比較して速くピークに達している。房血比はペニシリン系では5.28%~11.6%、セフェム系5.95%~20.17%などであった。アミノグリコシド系薬剤が他剤より、ピーク時間が遅くなっている。これは投与方法の差異によると思われる。すなわち、アミノグリコシド系では筋注であったが、他剤では静注によるものが大部分であった。経口投与ではピーク時間は1~4時間で、注射剤よりピーク時間がおそく、房血比はペニシリン系で8.52%~20.6%、セフェム系で3.62%~20.11%、キノロン系で6.38%~23.6%であった。マクロライド系薬剤は2剤のみの結果だが、経口剤の中でも22.8%、75.8%と眼内移行が良好であった。

表2 抗菌剤(経口剤)の眼内動態

	薬 剤 (経 口 剤)	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	前房水内濃度 (ピーク値・ $\mu\text{g/ml}$)	血清濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	房血比 (%)
ペ ニ シ ン 系	amoxicillin(AMPC)	50	1	3.46	16.8	20.6
	lenampicillin(LAPC)	50	1	1.97	13.7	14.4
	sultamicillin(SBTPC)	50	1	0.78	9.16	8.52
セ フ エ ム 系	cefroxadine(CXD)	50	2	1.54	14.82	10.39
	cefadroxil(CDX)	50	2	1.73	8.6	20.11
	cefdinir(CFDN)	50	2	1.39	10.1	13.8
	cefprozil(CFPZ)	50	2	0.73	20.14	3.62
	cefuroxime axetil (CXM-AX)	50	2	0.37	4.33	8.55
	cefotiam hexetil (CTM-HE)	50	2	0.37	7.23	5.12
	cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)	50	2	1.56	25.7	6.07
マ ク ロ ラ イ ド 系	midecamycin(MDM)	200	2	0.48	2.1	22.8
	clarithromycin(CAM)	100	2	0.75	0.99	75.8
テ ト リ サ イ ク リ ン	minocycline(MINO)	40	2	0.11	1.43	7.69
	doxycycline(DOXY)	40	3	0.2	2.6	7.69
キ ノ ロ ン 系	ofloxacin(OFLX)	20	2	0.34	3.8	8.95
	enoxacin(ENX)	20	2	0.34	3.64	9.34
	ciprofloxacin(CPFX)	50	1	0.26	1.10	23.6
	lomefloxacin(LFLX)	20	2	0.33	2.54	13.0
	tosufloxacin(TFLX)	50	4	0.12	1.88	6.38

表3 抗菌剤の眼内動態

	薬 剤	前 房 水 ピーク時間(h)	内 濃 度 ピーク値($\mu\text{g/ml}$)	房 血 比 (%)
注 射 剤	ペニシリン系	1/2, 1	3.2~6.0	5.28~11.6
	セフェム系	1/4~1	2.8~11.1	5.95~20.17
	その他の β -ラクタム系	1/4~1	2.2~7.32	3.4~23.2
	アミノグリコシド系	1, 2	2.6~7.87	13.14~30.27
経 口 剤	ペニシリン系	1	0.78~3.46	8.52~20.6
	セフェム系	2	0.37~1.73	3.62~20.11
	マクロライド系	2	0.48, 0.75	22.8, 75.8
	テトラサイクリン系	2	0.11, 0.2	7.69
	キノロン系	1~4	0.12~0.34	6.38~23.6

注射および経口剤の各薬剤の房血比を図1に示した。マクロライド系薬剤の経口投与における移行が良好なことが特徴的であった。注射剤においては、アミノグリコシド系薬剤が、比較的高い房血比を示した。

セフェム系薬剤を例にとり、注射、経口別による前房水内濃度のピーク時間および房血比の比較を図2に示した。ピーク時間は注射剤では1/2時間以内で、経口剤ではすべてが2時間にあり、静注による投与は経口投与に比べ、速く、ピークに達するという結果で

あった。房血比は注射剤、経口剤ともほぼ5%~20%の間に集中しているが、比較的注射剤のほうが高い傾向にあるように思われた。

投与方法別の前房水内移行の状態を比較するために、cefotiam (CTM)の前房水内濃度の経時的変化を図3に示した。これまでの結果と同様に注射によるほうが、より速くピーク値に達し、房血比も高かった。また、注射剤のほうが消失も速く、6時間では測定不能であった。

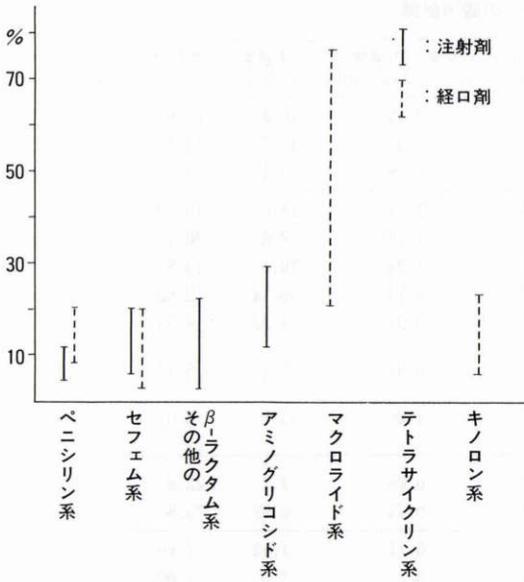


図1 各種抗菌剤における房血比の比較 (家兎眼).
グラフ内の実線は注射剤の, 点線は経口剤の房血比における最大値と最小値の範囲を示す.

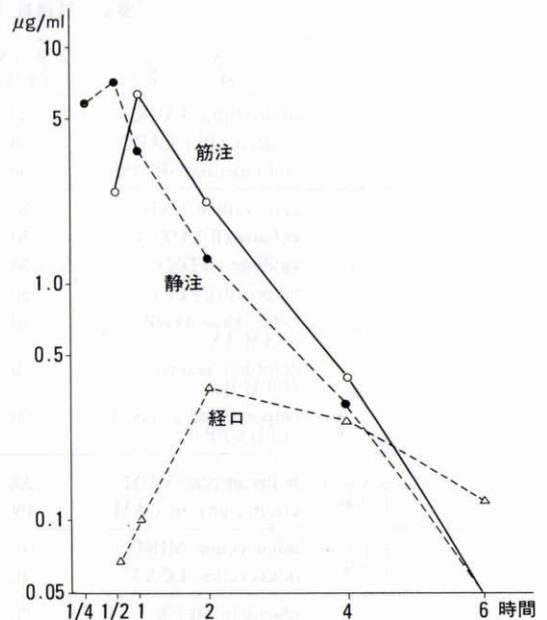


図3 Cefotiam (CTM) の前房水内濃度.
CTM 50 mg/kg を家兎に経口, 静注, 筋注投与し, 投与方法による前房水内濃度を比較した. n=4

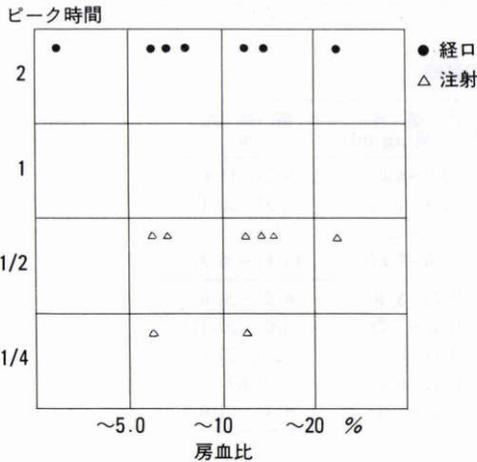


図2 セフェム系薬剤の前房水内濃度 (家兎眼).
ピーク時間と房血比について経口剤と注射剤の比較を示す.

IV 考 按

全身投与時の薬剤の眼内移行は, 血液房水柵の存在により制限されている. この血液房水柵の通過には, 膜透過性が関与し, 透過性の良い薬剤は良好な眼内移行が得られる. 透過性を決定する因子には, 物質の脂溶性, 分子量, 蛋白結合性などがあげられ, 肺溶性が

高く, 分子量が小さく, 血清蛋白との結合率の低い薬剤ほど眼内移行を有利にする¹⁾.

これらの因子に加え, 最近ではフルオロキノロン剤の眼内移行におけるメラニンの関与が問題となっている. ある種の薬剤ではメラニン色素に強い親和性を有し, これは眼組織への移行に影響を与える. 福田ら²⁾は lomefloxacin を白色および有色家兎に経口投与し, 眼内移行の検討を行っている. その成績によると, 虹彩毛様体, 網脈絡膜において有色家兎では白色家兎と比較して, より高い lomefloxacin 濃度を示したと報告している. 今回の我々の成績は白色家兎によるものであるが今後抗生剤, 特にフルオロキノロン剤の眼内移行の検討には有色家兎による実験が必要である.

眼化学療法には局所療法と全身療法があり, 局所療法は点眼, 眼局所注射などがもちいられ, 全身療法には経口および注射による投与が行われる. 一般に局所投与は全身投与に比べ, 眼内移行が良好であり, 全身投与においては静注が最も移行が良く, 次いで筋注, 経口の順である³⁾. 今回, 注射剤と経口剤との房血比における比較を行った. その成績では, 全体的には注射剤のほうがやや良いように思われたが, 値にかなりのバラツキがみられ, はっきりした結果は得られなかつ

た。しかし、セフェム系薬剤、cefotiamの投与方法別の前房水内濃度の比較では、注射による投与が経口投与より、前房内濃度は速くピーク値に達し、高濃度であった。

一般にマクロライド剤は眼内移行が良いことが知られている。chloramphenicol, erythromycin, spiramycinなどの房血比は30%~70%で、眼内移行が良好であり、benzylpenicillin, tetracyclineは10%またはそれ以下を示し移行が不良である。そして、streptomycin, kanamycin, lincomycinなどはこれらの中間に位置していると言われる³⁾⁴⁾。

近年における抗菌剤の開発はめざましく、これらの薬剤別の眼内移行は、最近の10年間に変化しているのか比較検討してみた。今回、マクロライド系薬剤は、MDM, CAMの2剤であるが、経口投与により22.8%、75.8%の房血比が得られ、眼内移行は良好であった。また、ペニシリン系では、静注で5.28~11.6%、テトラサイクリン系薬剤は、経口投与で7.69%と、やはり比較的眼内移行が悪い結果であった。しかし、同一系の薬剤の中でも、房血比にはかなりのバラツキがみられている。同一薬剤でも誘導体など剤型により眼内への移行は異なることが知られており⁵⁾、また、薬剤の脂溶性、分子量、血清蛋白との結合

率の差異が関係していると思われた。

眼感染症に対する化学療法の効果をあげるには、疾患別の原因菌の検出頻度を知った上で、その菌にあった抗菌剤を使用することが大切である。さらには、各種抗菌剤の眼内移行の動態を把握し、いかに病巣組織において有効濃度に到達させるかが重要な因子となる。

今回、1980年~1990年に新潟大学眼科学教室において検査した抗菌剤の眼内移行の成績をまとめ、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 大石正夫, 中枝武豊, 西塚憲次, 本山まり子: 抗菌剤の眼内移行に関する最近の知見. 眼臨 68: 815-822, 1974.
- 2) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与. 日眼会誌 92: 1839-1843, 1988.
- 3) 大石正夫: 抗菌剤の眼内移行—理論と実際—. 眼科 31: 49-55, 1989.
- 4) 大石正夫: 眼感染症の臨床. 金原出版, 東京, 35-37, 1983.
- 5) 石田一夫: Erythromycinならびにその誘導体に就いての研究. III. 眼組織内移行. 臨眼 17: 731-734, 1963.