

抗微生物薬

Ocular Antimicrobial Therapy

望月清文*

はじめに

抗微生物薬、特に抗菌薬における開発の現状と将来への展望を論ずる際、冒頭にあげるべきはペニシリンの登場である。1928年に発見、そして1940年代に実用化され抗菌化学療法幕開けとなった薬剤であり、わが国では第二次世界大戦後の1946年から使用され数多くの感染症治療に貢献した。しかし残念ながら眼科領域ではその子孫であるペニシリン系点眼薬（サルベリン®：スルベニシリン）は先ごろ途絶えてしまった。テラマイシン眼軟膏®（オキシテトラサイクリン：テトラサイクリン系）およびサンテマイシン点眼液0.3%®（ミクロノマイシン：アミノ配糖体系）も販売中止となった。

新規抗微生物薬、特に抗菌薬や抗真菌薬の開発に関しては、抗ウイルス薬に比し現在低迷期といえる（開発が進められている抗ウイルス薬の多くは抗HIV薬）^{1,2)}。しかしながら高度先進医療の発達に伴い抗微生物薬の果たす役割は眼科領域においてもますます重要となっている。たとえば、悪性腫瘍、臓器移植あるいは自己免疫疾患に生じる日和見感染症としての内因性細菌性眼内炎、内因性真菌性眼内炎、サイトメガロウイルス網膜炎あるいは眼トキソプラズマ症などに時として遭遇する。各抗微生物薬投与により失明から救うことができる一方で、薬剤の耐性化を生じる可能性があり、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、フルコナゾール耐性 *Candida*

albicans あるいはガンシクロビル耐性サイトメガロウイルスなどによる眼感染症も最近では珍しくない。すなわち、抗微生物薬の開発とそれに対する耐性微生物の出現との関係は永遠に終わることはない。

このような状況下では、既存ならびに新規抗微生物薬の適正使用および新規抗微生物薬に関するエビデンスの速やかな把握がきわめて大切である。それは新規抗菌薬に対する耐性菌の出現を未然に防ぐ第一歩ともいえる。

ところで、眼感染症の治療では眼血液関門を考慮すると多くの場合眼局所での抗微生物薬の投与を選択せざるをえない。本稿で取り上げた点眼薬あるいは眼軟膏以外で市販されている抗微生物薬を眼局所に用いる際にはほとんどの場合適応外使用（投与方法も含めて：点眼、結膜下注射、前房内投与および硝子体内投与など）となるので、現在の医療事情では使用する際に、各施設での倫理委員会の承認と十分な患者への説明を要する。

抗微生物薬として、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬あるいは抗原虫薬などがある。本稿において、抗菌薬のうち全身投与薬剤では最近上市された薬剤の眼局所投与への応用について、また点眼薬では日本未認可の薬剤について述べる。ついで抗真菌薬ではおもに眼局所投与量を、さらに抗ウイルス薬では上市された薬剤の眼科領域での展望を中心に紹介する。

* Kiyofumi Mochizuki: 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座眼科学分野

〔別刷請求先〕 望月清文: 〒501-1194 岐阜市柳戸1-1 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座眼科学分野

I 抗 菌 薬

1. 全身投与薬

a. リネゾリド (linezolid : LZD, ザイボックス®)

オキサゾリジノン系合成抗菌薬でその作用機序はリボソーム 50S サブユニットに結合し、70S 開始複合体の形成を阻害する。蛋白合成過程のきわめて初期段階で抑制するので、従来の蛋白合成阻害薬とは異なった作用機序を有し、その作用は静菌的である。LZD の対象となる菌種はグラム陽性菌で、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属あるいは *Streptococcus* 属に抗菌力を発揮するが、グラム陰性菌に対してはほとんど無効である。

適応疾患はバンコマイシン耐性 *E. faecium* による各種感染症および MRSA による敗血症、深部性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創などの二次感染ならびに肺炎である。各種組織移行性に優れ、経口薬でも吸収は非常に良好である。

全身的な投与量では 1 回 600 mg を 12 時間ごとに点滴静注あるいは経口投与する。また耐性菌の出現に十分な注意を行い投与する。投与期間の上限は原則として“28 日を超えないことが望ましい”とされている。

副作用として骨髄抑制による血小板減少、貧血あるいは白血球減少などが 2 週間以上の投与で発現頻度が高くなる傾向が認められている。末梢神経障害、乳酸アシドーシスあるいは視神経症なども報告されている。特に視神経症では 28 日を越える場合注意を要する。

全身投与による眼内への移行性は比較的良好で LZD 600 mg 単回経口投与で前房内および硝子体内最高濃度はそれぞれ $6.8 \mu\text{g/ml}$ および $5.3 \mu\text{g/ml}$ という^{3,4)}。しかしながら十分な眼局所濃度を得るためには点眼あるいは硝子体内投与となる。ヒトで使用された報告は調べた限りないが、白色家兎を用いた角膜炎モデルで 0.2% LZD 点眼後の結膜、角膜および前房内濃度はそれぞれ $3 \mu\text{g/g}$ 以上、 $4 \mu\text{g/g}$ 以上および $2.17 \mu\text{g/ml}$ であったという⁵⁾。また、Duke ら⁶⁾ は有色家兎を用い LZD 300 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ 硝子体内投与では網膜への影響はみられなかったという。

b. ピペラシリン/タゾバクタム (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC, ゾシン®)

β ラクタマーゼの TAZ と、ペニシリン系抗生物質 PIPC を 1 : 8 の力価比で配合した注射製剤で、適応症は敗血症、肺炎、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎である。各種グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa* を考慮すべき状況下で選択されることが多い。また ESBL (extended-spectrum β -lactamase, 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ) を不可逆的に阻害する。

眼科領域では従来の薬剤では難治の *P. aeruginosa* による角膜炎症例に 10% TAZ/PIPC 点眼を行い有効であったという⁷⁾。また、*P. aeruginosa* による眼内炎を想定して家兎を用い安全な硝子体内投与量を検討したところ TAZ/PIPC 250 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ であったという^{8~10)}。

2. 点 眼 薬 (日本未認可)

a. アジスロマイシン 1% 点眼薬 (azithromycin

hydrate : AZM, AzaSite®)^{11~13)} (表 1~3)

海外で上市されたアジスロマイシン 1% 点眼薬 (アジスロマイシン水和物) はマクロライド系抗菌薬である。日本では現在内服薬のみが発売され、呼吸器感染症、*Chlamydia trachomatis* による子宮頸管炎および AIDS (後天性免疫不全症候群) に伴う播種性 *Mycobacterium avium* complex 症などの治療に用いられている。

AZM 点眼液は 2007 年 4 月に米国 FDA (食品医薬品局) に承認され AzaSite® (InSite Vision 社) として上市された。徐放化技術である DuraSite® (polycarbophil, edentate disodium および sodium chloride) により点眼薬に製剤化され、AZM の半減期は長くなり、組織内に特に角膜表面での滞留時間を増加させた。そのため、従来の抗菌点眼薬に比し低用量でかつ 1 日の点眼回数を減らすことが可能となった。適応疾患は CDC coryneform group G, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus mitis* group および *S. pneumoniae* などに起因した細菌性結膜炎である。用法・用量として最初の 2 日間は 8~12 時間ごとに 1 回 1 滴、つぎの 5 日間は 1 日 1 回点眼とされている。小児でも使用可能で、1 歳以上の細菌性結膜炎患者に対して適応が取得されている。

表 1 1%アジスロマイシン点眼液 1 滴点眼後の有色家兎各眼組織における薬物動態パラメータ

	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim 144\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
結膜	108	0.083	63	737
角膜	40.4	0.083	67	837
涙液	10,539	0.083	15	3,016
前房水	0.076	0.083	80	0.689

(文献 11 より改変)

表 3 1%アジスロマイシンおよび 0.5%モキシフロキサシン点眼液 1 滴点眼後の健常ヒト結膜への薬物動態パラメータ

	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
1%アジスロマイシン	131	0.50	24.4	2,310
0.5%モキシフロキサシン	3.77	2.00	2.73	24.0

(文献 12 より改変)

従来の点眼薬に比べ、少ない点眼回数で効果が得られるということからコンプライアンスの向上が期待されている。

b. ベシフロキサシン 0.6%点眼液 (besifloxacin, Besivance[®])^{14,15)} (表 4, 5)

これまでのフルオロキノロン系抗菌薬と異なり、全身用に開発された経口薬や注射薬を点眼薬に発展したものではなく最初から点眼薬として開発されたもので、全身用の剤型はない。

2009 年 5 月に米国 FDA に承認されたベシフロキサシン点眼薬はエスエス製薬で創製され AZM 点眼液と同様な徐放化技術 DuraSite[®] を用い Bausch & Lomb で開発された。適応疾患 (菌種) は CDC coryneform group G, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium striatum*, *H. influenzae*, *Moraxella lacuna-*

表 2 1%アジスロマイシン点眼液 7 日間点眼後の有色家兎各眼組織における薬物動態パラメータ

	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{\max} (h)	$AUC_{144\sim 288\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	$AUC : MIC_{90}$ 比
結膜	177.39	0.083	3,101	194
角膜	252.00	1	16,402	1,025
眼瞼	180.30	0.25	8,147	509
前房水	0.41	0.083	9.19	—

MIC_{90} には AZM 点眼液にて細菌性結膜炎を治療した際に検出された 496 菌から得られた MIC 値 $16\mu\text{g}$ を用いている。

(文献 11 より改変)

ta, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *S. mitis* group, *Streptococcus oralis*, *S. pneumoniae* および *Streptococcus salivarius* などによる細菌性結膜炎である。用法・用量は 1 日 3 回各 1 滴を 7 日間投与とされている。おもな副作用として結膜充血 (2%) がある。1 歳以下の乳児での安全性は確立されていない。塩化ベンザルコニウムを 0.01% 含有している。

フルオロキノロン系抗菌薬の中で最も MRSA に有効な点眼薬として注目されている¹⁶⁾。

c. レボフロキサシン 1.5%点眼液 (levofloxacin : LVFX, IQUIX[®])

LVFX の高用量化された抗菌点眼薬 (高濃度抗菌点眼薬) で、2004 年 3 月に米国 FDA に承認 (参天製薬の米国子会社サンテン・インク社) された。元来、LVFX は中性 pH 域における水溶性が高いので、既存製剤の 3 倍の 1.5% という高濃度点眼液の製剤化が可能となった。

広範囲のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し効果を発揮し、適応疾患は *Corynebacterium* sp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, Viridans

表 4 0.6%ベシフロキサシン点眼液 1 滴点眼後の有色家兎およびサル各眼組織ならびにヒト涙液への薬物動態パラメータ

	有色家兎			サル			ヒト		
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim 24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim 24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim 24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
結膜	62.8	6.0	92.8	6.43	13.9	29.4	—	—	—
角膜	7.21	6.1	8.56	2.10	7.8	12.4	—	—	—
涙液	2,760	6.1	3,240	2,310	7.4	6,440	610	3.4	1,232
前房水	1.69	12.1	2.08	0.796	5.3	2.14	—	—	—

(文献 14 より改変)

表 5 3種のフルオロキノロン点眼液 1 滴点眼後の健康ヒト結膜への薬物動態パラメータ

	点眼 15 分後 ($\mu\text{g/g}$)	AUC _{0~24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	平均滞留時間 (h)
0.6%ベシフロキサシン	2.30	6.65	4.7
0.5%モキシフロキサシン	10.7	11.1	3.0
0.3%ガチフロキサシン	4.03	6.10	2.9

(文献 15 より改変)

group streptococci, *P. aeruginosa* および *Serratia marcescens* などによる細菌性角膜潰瘍である。なお、本点眼薬には塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を含んでいない。6 歳以下の小児での使用に関してはその安全性は確立されていない¹⁷⁾。

1.5% LVFX の眼内移行性の特徴 (白色家兎) は点眼 1 時間後に最高濃度 (T_{\max}) に達し、他の点眼薬 (0.5% モキシフロキサシンおよび 0.3% ガチフロキサシン) に比し移行濃度が高く、また LVFX のみが点眼 12 時間後においても前房内濃度を測定可能であった¹⁷⁾ (表 6)。よって LVFX の AUC (area under the curve) は他の抗菌薬に比し大きいので、より高い臨床ならびに抗菌効果とともに耐性化抑制効果が期待される。

d. トブラマイシン 0.3% およびデキサメタゾン 0.1% 配合点眼液 (TobraDex[®])

米国 Alcon 社から発売されている。多糖類の一つであるキサンタンガム (xanthan gum) を用いたデキサメタゾン 0.05% 配合の TobraDex ST[®] が開発中である¹⁸⁾。

適応は表在性の細菌性眼感染症あるいは細菌感染が疑われ、ステロイド治療も要する症例とされ、眼瞼結膜炎や白内障術後点眼薬として用いられている¹⁸⁾。塩化ベンザルコニウムを 0.01% 含有している。禁忌として、単純ヘルペス角膜炎、その他多くのウイルス性角膜炎あるいは結膜炎、*Mycobacterium* による眼感染症および真菌性角膜疾患などがある。副作用として眼瞼の掻痒感、腫脹あるいは結膜充血 (トブラマイシン: アミノ配糖体系) および眼圧上昇、後囊白内障あるいは創傷治癒遅延 (デキサメタゾン) などがある。

このような抗菌薬とステロイド薬との配合点眼薬は欧米では臨床試験で数種検討されている。

表 6 3種のフルオロキノロン点眼液 1 滴点眼後の白色家兎前房内への薬物動態パラメータ

	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _{0~∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1.5% レボフロキサシン	0.736	1.0	2.61	2.6628
0.5% モキシフロキサシン	1.0037	0.5	0.69	2.0419
0.3% ガチフロキサシン	0.437	1.0	1.99	1.0080

(文献 16 より改変)

3. 眼 軟 膏

バンコマイシン眼軟膏 1%

グリコペプチド系抗生物質製剤で、2009 年 10 月に厚生労働省から承認された。適応菌種はバンコマイシン感受性の MRSA および MRSE の 2 菌種のみとされ、眼科領域で初めて MRSA および MRSE を適応とした抗菌薬である。適応疾患は既存治療で効果不十分な結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎および涙囊炎などである。使用上の注意として“感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で投与すること”と記載されている。用法・用量は適量を 1 日 4 回塗布、投与期間は 14 日間以内を目安とされている。副作用として眼瞼浮腫および結膜充血などを生じることがある。小児に対する安全性は確立されていない。

耐性菌を発生させないために濫用は避けるべきである。

II 抗 真 菌 薬

従来、抗真菌薬は抗菌薬より種類が少なくその選択肢が限られていたが、最近新しい薬剤が次々に登場しその選択に幅が広がった。具体的に抗真菌薬としてポリエン系ではビマリシン (別名ナタマイシン, PMR)、アムホテリシン B (AMPH-B, ファンギゾン[®]) およびリボゾーム化アムホテリシン B (L-AMB, アムビゾーム[®])、ピリミジン系ではフルシトシン (5-FC, アンコチル)、トリアゾール系ではフルコナゾール (FLCZ, ジフルカン[®]) とその FLCZ をリン酸エステル化したプロドラッグであるホスフルコナゾール (F-FLCZ, プロジフ[®])、ミコナゾール (MCZ, フロリード[®])、イトラコナゾール (ITCZ, イトリゾール[®]) およびポリコナゾール (VRCZ, プイフェンド[®])、カンディン系ではミカファ

ンギン (MCFG, ファンガード®) などがある。そのなかでわが国において眼局所に使用が認められている抗真菌薬はポリエン系のピマリシン (5%点眼および1%眼軟膏) のみで、他は全身投与薬である。ほとんどの薬剤が眼血液関門のため眼内、特に硝子体内への移行性は不良である。そこで感染部位や菌種に応じて薬剤ならびに投与法を選択する必要がある¹⁹⁾。しかし使用に際しては倫理委員会の承認および十分なインフォームド・コンセントを要する。点眼あるいは結膜下投与における注意すべき点は、副作用としての結膜刺激症状、上皮障害あるいは眼瞼炎や薬剤そのものの安定性である。また、前房内あるいは硝子体内投与では薬剤による角膜あるいは網膜への影響および手技による白内障、網膜出血あるいは網膜剥離などの発生に留意すべきである。

VRCZ は幅広い抗真菌スペクトラムを有しかつ 3.0~4.0 mg/kg 12 時間毎の投与で眼内移行性が良好な薬剤ではある²⁰⁾ が、肝機能障害や視覚障害 (投与開始 1 週間以内に 30~50%) などの副作用に注意を要する。特に真菌性眼内炎では投与期間が長期に及ぶことがあるので、投与期間中の血中モニタリングが望ましい。

キャンディン系薬剤の MCFG は細胞壁合成阻害作用という新しい作用機序を有し副作用の少ない抗真菌薬であるが、その有効な全身投与量に関しては定まっていない。また眼内、特に硝子体内への移行は不良である。Suzuki ら²¹⁾ は白色家兎を用い MCFG 10 mg/kg 静脈内投与後の眼内移行性を検討したところ網脈絡膜には最大 20.18 $\mu\text{g/g}$ に達したが硝子体内では検出限界以下であったという。

AMPH-B は毒性が強いのので第一選択として眼局所に使用されることはわが国では少ない。近年副作用を軽減

する目的で開発された L-AMB が上市された。家兎を用いた全身投与モデルで L-AMB は AMPH-B に比し角膜および前房水への移行が良好であった²²⁾。また白色家兎を用いた結膜下投与では 1.5 mg/0.3 ml が眼毒性を認めず角膜組織に対し有効濃度が得られている²³⁾。一方、臨床的に 0.5% L-AMB 点眼²⁴⁾ あるいは 5 μg /0.1 ml 硝子体内投与²⁵⁾ などに用いられその有効性が報告されている。

真菌性眼内炎では術中に眼内灌流液中への抗真菌薬の添加あるいは術後硝子体内投与が併用されることがある^{26~31)} (表 7)。なお、家兎を用いた VRCZ 前房内および硝子体内投与による半減期はそれぞれ 22 分および 2.5 時間であったという³²⁾。

つぎに現在開発中で近い将来臨床応用が期待される抗真菌薬を 2, 3 紹介する²⁾。

a. イサブコナゾール (isavuconazole)

広域抗真菌スペクトルを有する新規アゾール系抗真菌薬で、注射薬および経口剤の両剤形で開発が進められている。FLCZ や ITCZ に耐性の真菌にも有効という。A water-soluble pro-drug にて体内で速やかにエラスターゼにより分解され、イサブコナゾールに変換される。高いバイオアベイラビリティ (生物学的利用率) を有し、血清中の薬剤濃度半減期は長い。副作用として頭痛、鼻炎様症状および刺入部痛などがある。

侵襲型 *Aspergillus* 症および *Candida* 血症を対象とし第 3 相臨床試験が米国、欧州などにおいて実施されている。

b. Corifungin

水溶性でポリエン系に属する。 *Candida* 属に対して AMPH-B や VRCZ と同等の *in vitro* での抗真菌活性を

表 7 抗真菌薬の眼局所投与量

抗真菌薬 (商品名)	点眼 (%)	結膜下注射	前房内投与 ($\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$)	硝子体内投与 ($\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$)	眼内灌流 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
AMPH-B (ファンギゾン)	0.1	—	5~35	5	10
MCZ (フロリード)	0.1	0.1~0.2%/0.3 ml	—	40	10
FLCZ (ジフルカン)	0.1~0.2	0.2%/0.3 ml	—	100	20
ITCZ (イトリゾール)	1.0	—	—	10	—
MCFG (ファンガード)	0.1	—	—	5	—
VRCZ (ブイフェンド)	0.1~1.0	—	10~200	100	—

有し、また *Aspergillus* 属、*Alternaria* 属、*Cladosporium* 属および *Scopulariopsis* 属などの糸状菌に対しても AMPH-B と同等の抗真菌活性を有する。

c. カスポファンギン (casposfungin, Cancida[®])

キャンディン系薬剤の一つで 2001 年 1 月に米国で承認されている。L-AMB、ITCZ に不応性もしくは継続不能例の侵襲型 *Aspergillus* 症のサルベージ療法として位置付けられている。

MCFG と同じく眼内移行 (硝子体内) は不良で³³⁾、0.5 % 点眼液が臨床試用された報告³⁴⁾ がある。マウスを用いた実験結果からヒトへの安全な硝子体内投与量は 20 μg という³⁵⁾。

III 抗ウイルス薬

1. 全身投与薬

ファムシクロビル (famciclovir, ファムビル[®])

2008 年わが国で発売されたファムシクロビルはペンシクロビルの吸収性を高めたプロドラッグである。経口投与後、肝代謝によりペンシクロビルに変換され、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染細胞内で活性型であるペンシクロビル 3 リン酸となり VZV の増殖を阻害する。適応は帯状疱疹とされているが、欧米では単純ヘルペスウイルス感染にも使用されている。1 回 500 mg 1 日 3 回経口投与を原則とし、効果はバラシクロビルと同等という。

ファムシクロビル内服 (500 mg \times 3) 後の平均硝子体内濃度は 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で血清比は 0.28% であった³⁶⁾ という。急性網膜壊死におけるアシクロビル点滴静注後の内服療法の選択肢の一つとして注目されている³⁷⁾。

2. ゲル化点眼薬

Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% (Zirgan[®])

ガンシクロビルのゲル化点眼薬で 2009 年 9 月に単純ヘルペス角膜炎の治療薬として FDA から承認された。用法・用量は 1 回 1 滴 1 日 5 回を角膜潰瘍治癒まで、その後 7 日間 1 日 3 回投与とされている。副作用として視力障害、眼刺激症状、点状角膜炎および結膜充血などがある。2 歳以下の乳幼児への安全性は確立されていない。pH は 7.4 で、塩化ベンザルコニウム 0.075 mg を含有し

ている³⁸⁾。

適応外ではあるが、サイトメガロウイルスによる角膜内皮炎への効果が期待される。

3. アデノウイルスに対する抗ウイルス薬

アデノウイルスに対する特異的抗ウイルス薬の研究および開発が進められ、核酸系逆転写酵素阻害薬、レセプター阻害薬、抗菌ペプチド、生理活性物質およびインターフェロンなどがアデノウイルス結膜炎起炎の型に抗アデノウイルス作用を有するという。具体的にはザルシタビン (ハイビット[®]: 抗 HIV 薬)、スタブジン (ゼリット[®]: 抗 HIV 薬)、N-chlorotaurine、hCAP-18 (human cationic antimicrobial protein 18)、INF (インターフェロン)- β および INF- γ などがある³⁹⁾。しかしながら臨床例に対する評価は今後の課題という。

4. ワクチン療法

子宮頸癌を予防するためにヒトパピローマウイルス (HPV) に対するワクチンが開発された。HPV-16 と HPV-18 に対する 2 価ワクチン (Cervarix[®]: 2009 年日本承認) と HPV-6 と HPV-11 を加えた 4 価ワクチン (GARDASIL[®]: 2009 年米国 FDA 承認、日本未認可) がある。眼科領域でも結膜乳頭腫などでは HPV-6 と HPV-11 が、結膜上皮内新形成 (CIN) や扁平上皮癌など悪性腫瘍では HPV-16 と HPV-18 が検出されることが多いので、将来的にこれらのワクチンによる結膜腫瘍発生予防が期待される⁴⁰⁾。

IV その他: 角膜クロスリンキング

リボフラビン・長波長紫外線治療

本来は円錐角膜・角膜拡張症 (keratectasia) の進行を停止させる治療法であるが、病原微生物への殺傷効果による感染性角膜炎への応用が提言されている^{41,42)}。

おわりに

抗微生物薬の使用に際し重要なことは適正な薬剤使用 (既存あるいは新規薬剤) と適切な感染管理である。そして、われわれ眼科医は各々の薬剤において常に眼内組織移行性ならびに眼局所投与における有効性と安全性の

検証および把握に努める姿勢を忘れてはならない。

一方で、従来の抗微生物薬によらない、たとえばワクチン療法 (HPV 以外) や分子標的治療薬など (広義では抗微生物薬として取り扱われるかもしれないが) を用いた新たな治療法の開発が望まれる。

文 献

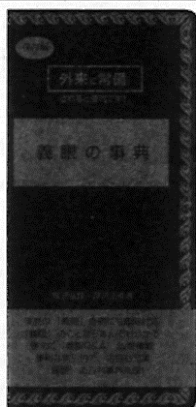
- 1) 八木澤守正 : 抗菌薬開発の現状と展望. 日化療誌 **52** : 761-770, 2004
- 2) 掛屋 弘, 河野 茂 : 現在開発中の抗真菌薬. 化学療法の領域 **26** : 608-616, 2010
- 3) Prydal JI, Jenkins DR, Lovering A et al : The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. *Br J Ophthalmol* **89** : 1418-1419, 2005
- 4) Horcajada JP, Atienza R, Sarasa M et al : Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. *J Antimicrob Chemother* **63** : 550-552, 2009
- 5) Saleh M, Jehl F, Dory A et al : Ocular penetration of topically applied linezolid in a rabbit model. *J Cataract Refract Surg* **36** : 488-492, 2010
- 6) Duke SL, Kump LI, Yuan Y et al : The safety of intraocular linezolid in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51** : 3115-3119, 2010
- 7) Chew FL, Soong TK, Shin HC et al : Topical piperacillin/tazobactam for recalcitrant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Ocul Pharmacol Ther* **26** : 219-222, 2010
- 8) Ozkırış A, Evereklioglu C, Kantaş O et al : Determination of nontoxic concentrations of piperacillin/tazobactam for intravitreal application. An electroretinographic, histopathologic and morphometric analysis. *Ophthalmic Res* **36** : 139-144, 2004
- 9) Ozkırış A, Evereklioglu C, Akgün H et al : A comparison of intravitreal piperacillin/tazobactam with ceftazidime in experimental *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis. *Exp Eye Res* **80** : 361-367, 2005
- 10) Singh TH, Pathengay A, Das T et al : Enterobacter endophthalmitis : treatment with intravitreal tazobactam - piperacillin. *Indian J Ophthalmol* **55** : 482-483, 2007
- 11) Akpek EK, Vittitow J, Verhoeven RS et al : Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation. *J Ocul Pharmacol Ther* **25** : 433-439, 2009
- 12) Torkildsen G, O'Brien TP : Conjunctival tissue pharmacokinetic properties of topical azithromycin 1% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions : a single-dose, randomized, open-label, active-controlled trial in healthy adult volunteers. *Clin Ther* **30** : 2005-2014, 2008
- 13) 若尾岳洋, 塚本 仁, 政田幹夫 : 外用抗菌薬・点眼抗菌薬. 医薬ジャーナル **45** : 541-544, 2009
- 14) Proksch JW, Granvil CP, Siou-Mermet R et al : Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans. *J Ocul Pharmacol Ther* **25** : 335-344, 2009
- 15) Torkildsen G, Proksch JW, Shapiro A et al : Concentrations of besifloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in human conjunctiva after topical ocular administration. *Clin Ophthalmol* **26** : 331-341, 2010
- 16) Sanders ME, Moore QC 3rd, Norcross EW et al : Efficacy of besifloxacin in an early treatment model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* **26** : 193-198, 2010
- 17) McDonald MB : Research review and update : IQUIX (levofloxacin 1.5%). *Int Ophthalmol Clin* **46** : 47-60, 2006
- 18) Scoper SV, Kabat AG, Owen GR et al : Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of Tobradex ST ophthalmic suspension compared with Tobradex ophthalmic suspension. *Adv Ther* **25** : 77-88, 2008
- 19) Kaur IP, Rana C, Singh H : Development of effective ocular preparations of antifungal agents. *J Ocul Pharmacol Ther* **24** : 481-493, 2008
- 20) Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER et al : Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* **122** : 42-47, 2004
- 21) Suzuki T, Uno T, Chen G et al : Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother* **14** : 204-207, 2008
- 22) Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE et al : Corneal concentrations following systemic administration of amphotericin B and its lipid preparations in a rabbit model. *Ophthalmic Res* **36** : 172-176, 2004
- 23) Kaji Y, Yamamoto E, Hiraoka T et al : Toxicities and pharmacokinetics of subconjunctival injection of liposomal amphotericin B. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **247** : 549-553, 2009
- 24) Touvron G, Denis D, Doat M et al : Successful treatment of resistant *Fusarium solani* keratitis with liposomal amphotericin B. *J Fr Ophtalmol* **32** : 721-726, 2009. [Article in French]
- 25) Koç A, Onal S, Yenice O et al : Pars plana vitrectomy and intravitreal liposomal amphotericin B in the treatment of Candida endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010 Mar 9 : 1-3. [Epub ahead of print]
- 26) 矢野啓子 : 眼科領域. 深在性真菌症の診断・治療のガイドライン 2007. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 協和企画, p112-118, 2007
- 27) Shen YC, Wang MY, Wang CY et al : Pharmacokinetics of intracameral voriconazole injection. *Antimicrob Agents Chemother* **53** : 2156-2157, 2009
- 28) Shen YC, Wang CY, Tsai HY et al : Intracameral voriconazole injection in the treatment of fungal endophthalmitis resulting from keratitis. *Am J Ophthalmol* **149** : 916-921, 2010
- 29) 鈴木 崇 : 抗真菌薬の使い方. 臨眼 **57** : 311-316, 2003
- 30) Thomas PA : Fungal infections of the cornea. *Eye* **17** : 852-862, 2003
- 31) 宇野敏彦 : 抗真菌薬 : 眼科プラクティス 28. 眼感染症の謎

- を解く (大橋裕一編), 文光堂, p434-435, 2009
- 32) Shen YC, Wang MY, Wang CY et al : Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48** : 2238-2241, 2007
 - 33) Goldblum D, Fausch K, Frueh BE et al : Ocular penetration of caspofungin in a rabbit uveitis model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **245** : 825-833, 2007
 - 34) Hurtado-Sarrió M, Duch-Samper A, Cisneros-Lanuza A et al : Successful topical application of caspofungin in the treatment of fungal keratitis refractory to voriconazole. *Arch Ophthalmol* **128** : 941-942, 2010
 - 35) Mojumder DK, Concepcion FA, Patel SK et al : Evaluating retinal toxicity of intravitreal caspofungin in the mouse eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 May 26. [Epub ahead of print]
 - 36) Chong DY, Johnson MW, Huynh TH et al : Vitreous penetration of orally administered famciclovir. *Am J Ophthalmol* **148** : 38-42, 2009
 - 37) Tibbetts MD, Shah CP, Young LH et al : Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology* **117** : 818-824, 2010
 - 38) Colin J : Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15% : a valuable tool for treating ocular herpes. *Clin Ophthalmol* **1** : 441-453, 2007
 - 39) 金子久俊 : どこまで進んだ? アデノウイルス特効薬. 眼科プラクティス 28. 眼感染症の謎を解く (大橋裕一編), 文光堂, p442-443, 2009
 - 40) Hughes DS, Powell N, Fiander AN : Will vaccination against human papillomavirus prevent eye disease? A review of the evidence. *Br J Ophthalmol* **92** : 460-465, 2008
 - 41) 加藤直子 : 角膜クロスリンキング. 眼科手術 **21** : 455-457, 2008
 - 42) Makdoui K, Bäckman A, Mortensen J et al : Evaluation of antibacterial efficacy of photo-activated riboflavin using ultraviolet light (UVA). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **248** : 207-212, 2010



アツザワ義眼

国産義眼の元祖
我が国最古の歴史
「手仕事の名人」に選出



<新刊>

義眼の事典 完成!!

著者: 厚沢弘陳・厚沢正幸

- 突然の『義眼』症例にも即時対応
- 『義眼』のことならなんでも分かる
- 巻末に『義眼Q&A』50問掲載
- 便利な索引付きで、内容も充実
- 『義眼』の百科事典完成!

外来に常備されると便利です

定価 1,200円

株式会社 アツザワ・プロテーゼ

URL http://www.medweb.ne.jp/atsuzawa_prosthesis

E-mail atsuzawa-p@medweb.ne.jp

〔本社〕 東京 〒113-0033 東京都文京区本郷4-2-1
 北海道 〒060-0042 札幌市中央区大通西11-4
 仙台 〒981-3212 仙台市泉区長命ヶ丘3-28-1
 横浜 〒231-0064 横浜市中区野毛2-101
 静岡 〒420-0033 静岡市葵区昭和町3-1
 名古屋 〒460-0008 名古屋市中区栄2-1-12
 大阪 〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-1-4
 岡山 〒700-0901 岡山市本町2-4
 広島 〒732-0807 広島市南区荒神町5-5
 九州 〒812-0011 福岡市博多区博多駅前4-31-1

芙蓉堂第2ビル6F (本郷三丁目交差点角)
 半田ビル4F (地下鉄1丁目駅前)
 (株)トラストメディカル内
 ネオキャッスル野毛4F
 静岡昭和町ビル9F
 ダイアパレス伏見11F
 栄豊建設興業ビル7F
 若林ビル1F 光めがね内
 ライブタウン荒神町703号
 グランピア博多駅前8F

フリーダイヤル 0120-606-039
 TEL. 011(271)3591
 フリーダイヤル 0120-606-039
 TEL. 045(243)0322
 TEL. 054(273)3632
 TEL. 052(201)8692
 フリーダイヤル 0120-140-296
 フリーダイヤル 0120-140-296
 フリーダイヤル 0120-140-296
 TEL. 092(475)5621