

Sulfobenzylpenicillin の眼科的応用
—基礎的ならびに臨床的検討—

三国政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄
高橋篁子・滝沢 元
新潟大学医学部眼科学教室

Sulfobenzylpenicillin(以下, SB-PC)は, 武田薬品化学研究所において研究, 開発した 6-aminopenicillanic acid 誘導体の 1つである。化学名は disodium α -sulfobenzylpenicillin であらわされ, ampicillin (AB-PC) および carbenicillin (CB-PC) と類似し, AB-PC の amino 基ならびに CB-PC の carboxyl 基が sulfo 基に置換された構造を有する。

白色, やや吸湿性の粉末で, 水, エタノールに極めて易溶であるが, 有機溶媒には難溶である。

抗菌スペクトルは, AB-PC 同様広域性であり, かつCB-PC に類似して緑膿菌, 変形菌にも抗菌力を示すことがその特徴である。

毒性はきわめて低く, 臨床的には筋注または静注により使用される。

私共は今回, 本剤の眼科的応用のために, 2, 8の基礎的実験を行なうとともに, 臨床的にも検討する機会を得たので, 以下にその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌に対する本剤の最小発育阻止濃度を, 日本化学療法学会標準法によつて測定した(表1)。

KOCH-WEEKS 菌 3.13 mcg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.09 mcg/ml, 肺炎球菌 1.56~50 mcg/ml, ジフテリア菌 3.13~12.5 mcg/ml, 淋菌 0.09 mcg/ml, 溶血性レンサ球菌 0.78 mcg/ml, 緑色レンサ球菌 50 mcg/ml, ブドウ球菌 3.13~12.5 mcg/ml, および緑膿菌25~50 mcg/ml である。

すなわち本剤はグラム陽性, 陰性菌にわたり広い抗菌スペクトルを有しており, とくに緑膿菌にも感受性を示すことは特徴的である。これを CB-PC および PC-G と比較するに, CB-PC にかかなり類似した抗菌スペクトルをあらわし, 緑膿菌に対しては両剤とも類似の抗菌作用を示すことがわかる。グラム陽性球菌に対しては, PC-G に劣る成績であつた。

II. *Staph. aureus* 感受性

眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* 100株について, 本剤の感受性を検査した成績は, 図1に示すとおりである。

SB-PC の 1.6~12.5 mcg/ml の範囲に分布し, 分布

表1 Sensitivity of various organisms to SB-PC, CB-PC and PC-G

Tested organisms	No. Strain	SB-PC (mcg/ml)	CB-PC (mcg/ml)	PC-G (u/ml)
KOCH-WEEKS <i>bacillus</i>	4	3.13	3.13	3~5
MORAX-AXENFELD <i>diplobacillus</i>	7	0.09	0.005	2.5~5
<i>Pneumococcus</i>	8	1.56~50	0.19~25	0.02~0.63
<i>C. diphtheriae</i>	4	3.13~12.5	0.78~1.56	0.16~0.31
<i>Gonococcus</i>	1	0.09	0.02	0.02
<i>Strept.</i> { hemolyticus viridans	2	0.78	0.19	0.005
	2	50	25	0.005
<i>Staphylococcus</i>	4	3.13~12.5	0.39~6.25	0.02~>100
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	25~50	25~50	>1000
<i>Staph. aur.</i> 209P	1	3.13	0.39	0.02

図1 Sensitivity of *Staph. aureus* to SB-PC, CB-PC and PC-G (100 strains)

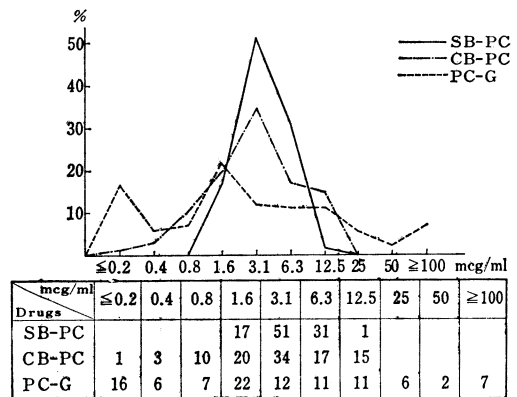


表2 *Staph. aur.* 感受性分布

薬剤	mcg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SB-PC					17	51	31	1				
CB-PC		1	3	10	20	34	17	15				
PC-G		16	6	7	22	12	11	11	6	2	5	2
DMP-PC					21	71	8					
SM							21	47	22	8	1	1
KM				1	29	54	14		1			1
KDM		12	15	43	23	5	1			1		
CP						10	39	42	1	7	1	
TC			22	54	11	1				4	2	6
EM			1	57	27	7	1			1	1	5
FRM			1	30	44	19	5			1		
SPM						2	39	55	1			3
CER		90	3	1	3		3					
MINO		50	33	14	3							

の山は 3.1 mcg/ml にあつて、51株51%がこれを占めている。

同時に検査した CB-PC では、≤0.2~12.5 mcg/ml の比較的広範囲に分布するが、peak は SB-PC 同様 3.1 mcg/ml あつた。PC-G と比較するに、SB-PC は全体としてより高濃度側に分布して、低濃度の感受性を示す株は PC-G のほうが多い。PC-G に 25~≥100 mcg/ml の耐性株は、すべて SB-PC の 12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されているから、PC 耐性菌にも或る程度有効のことが推定される。

その他の抗生剤の感受性分布と比較するに、他剤に高度耐性株にも SB-PC は或る程度の感受性をあらわすことがわかる (表 2)。

次に *Staph. aureus* に対する SB-PC と CB-PC の感受性の相関関係をみたものが図 2 である。

両剤はほぼ完全な相関関係を示すことがわかる。

III. *Ps. aeruginosa* 感受性

緑膿菌性眼感染症患者から分離した *Ps. aeruginosa* 24株に対する本剤の抗菌力を検査した成績を図 3 にて示した。12.5 mcg/ml 1株、25 mcg/ml 6株で、菌株によつてかなりの感受性をあらわしているが、50 mcg/ml 以上、100 mcg/ml 以上の低感受性株も17株みられる。

図 2 *Staph. aureus*

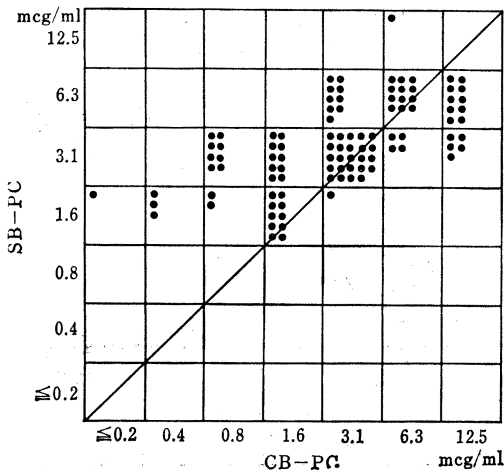
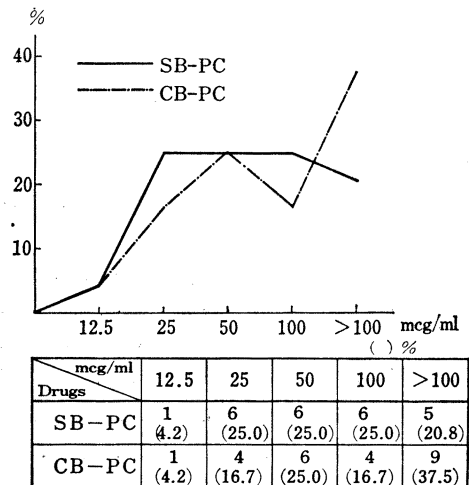
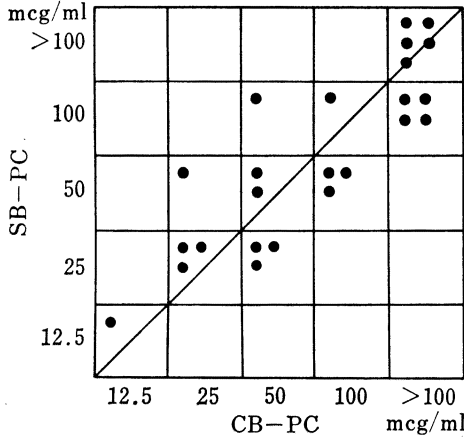


図 3 Sensitivity of *Ps. aeruginosa* to SB-PC and CB-PC (24 strains)



CB-PC の感受性分布との相関をみるに、両剤は明らかに相関関係が認められた (図4)。

図4 *Ps. aeruginosa*

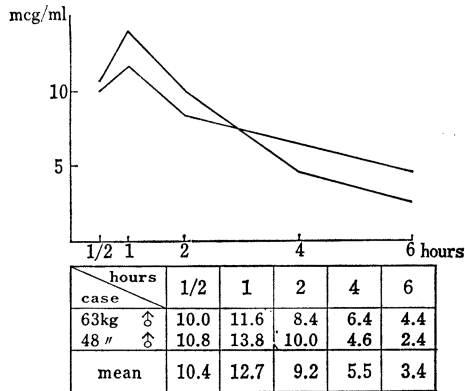


IV. 血中濃度

体液内濃度は、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。

健康成人2例に本剤 1000 mg 1回筋注した際の血中濃度は、図5に示すとおりである。

図5 Serum level of SB-PC following intramuscular injection of 1000 mg



peak は2例とも1時間後にあつて 11.6~13.8 mcg/ml に達し、以下漸減して6時間後は 2.4~4.4 mcg/ml で測定可能であつた。

平均血中濃度は、1/2時間 10.4 mcg/ml、1時間 12.7 mcg/ml、2時間 9.2 mcg/ml、4時間 5.5 mcg/ml、6時間 3.4 mcg/ml である。

V. 眼内移行

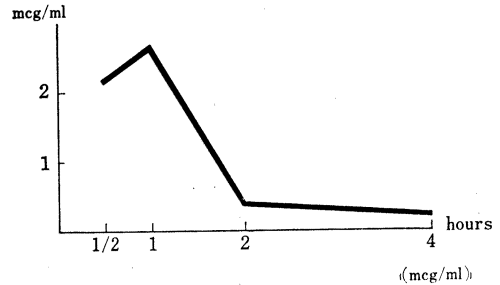
眼内移行の実験には、すべて白色成熟家兎 (体重 2~2.5 kg) を用いた。以下の実験成績は 3羽3眼の平均値である。

(1) 点眼

本剤の生食水加 1%液を、家兎眼に 5分毎、5回点眼した。

a) 前房内濃度：点眼後1/2時間ですでに 2.04 mcg/ml の移行濃度を示し、peakは1時間後にあつて 2.45 mcg/ml に達した。以後急減して2時間後 0.29 mcg/ml、4時間後は 0.17 mcg/ml であつた (図6)。

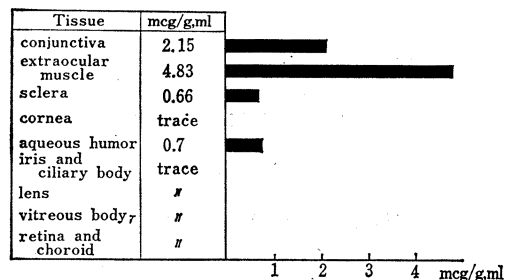
図6 Aqueous humor level of SB-PC following instillation of 1% eye-drops in the rabbit



b) 眼組織内濃度：同様に点眼して、5回目の点眼後1時間で眼球を摘出して組織内濃度を測定した。

外眼筋にもつとも高濃度が得られ、次いで球結膜、強膜、前房水の順である。その他の組織には移行を認めなかつた (図7)。

図7 Tissue concentrations of SB-PC following instillation of 1% eye-drops in the rabbit (1 hr. after dosing)

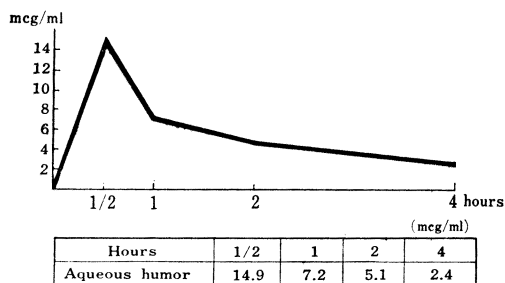


(2) 結膜下注射

生食加 SB-PC 水溶液の SB-PC 5 mg 相当量を球結膜下に1回注射した。

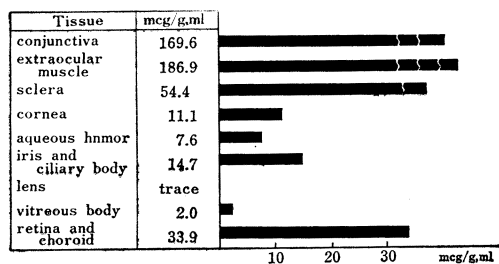
a) 前房内濃度：½時間後に peak 値 14.9 mcg/ml が得られ、次いで比較的急速に減少して、4時間後は 2.4 mcg/ml の移行濃度を証明した (図8)。

図8 Aqueous humor level of SB-PC following subconjunctival injection of 5 mg in the rabbit



b) 眼組織内濃度：同様注射後 ½ 時間の眼組織内濃度は、外眼筋にもつとも高濃度が得られ、次いで球結膜、強膜、網脈絡膜、虹彩毛様体、角膜、前房水および硝子体の順であった。水晶体には移行を証明しない。

図9 Tissue concentrations of SB-PC following subconjunctival injection of 5 mg in the rabbit (1/2 hr. after dosing)



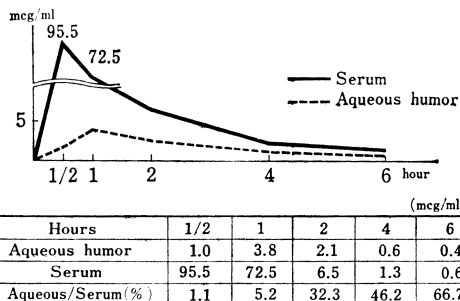
(3) 筋注

本剤 50 mg/kg 1回を家兎臀筋内に注射した。

a) 前房内濃度：1時間後に peak 値 3.8 mcg/ml に達し、以後漸減して6時間後は 0.4 mcg/ml であった。

同時に測定した血中濃度は ½ 時間後 peak 値 95.5 mcg/ml を示し、1時間以後は急減して6時間値は 0.6 mcg/ml であった (図10)。

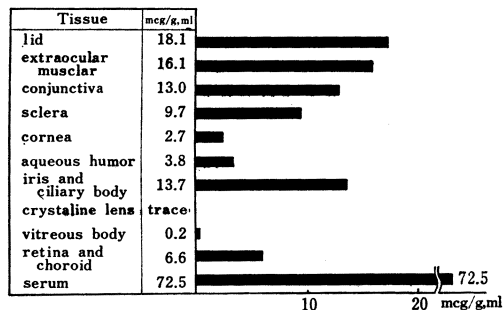
図10 Aqueous humor level of SB-PC following intramuscular injection of 50 mg/kg in the rabbit



前房/血清比は、前房内濃度の peak 時で 5.2 % であつた。

b) 眼組織内濃度：筋注1時間後の眼組織内濃度は図11に示すとおりである。

図11 Tissue concentrations of SB-PC following intramuscular injection of 50 mg/kg(rabbit)



眼瞼にもつとも高濃度が認められ、次いで、外眼筋、虹彩毛様体、球結膜、強膜、網脈絡膜、前房水、角膜、硝子体の順で、水晶体には移行を示さない。

以上の成績であるから、SB-PC は点眼によつては前眼部組織にのみ移行を示す。結膜下注射によれば前眼部へはきわめて高濃度が移行し、眼球内部組織、とくに網脈絡膜組織に良く移行する。筋注では前眼部、眼球内部組織ともほぼ同等に移行することがわかつた。

VI. 水溶液の安定性

SB-PC を生食水で溶解し、4%水溶液を作製し、安定性について検討した。調製した4% SB-PC 液は無色、透明で、pH5.58~5.65である。これを氷室(4°C)、室温(20°C)およびふらん器(37°C)の3カ所に放置し、経日的に力価の推移および性状の変化を調べた。

なお、力価の変化は、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌と

する平板カップ法により検定した。

図12 4% SB-PC 溶液の安定性 (溶媒生食水)

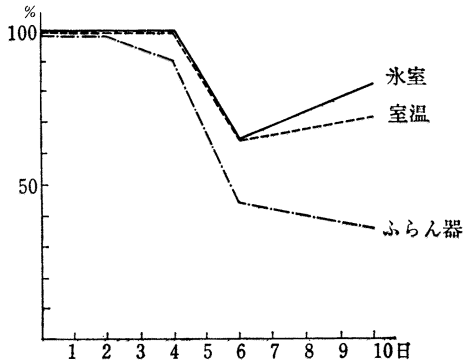


図12に示すとおり、氷室、室温では4日まで全く安定で力価の減少を認めないが、5日目には両者とも62~63%に減少し、10日目には氷室で80%、室温では70%の力価を保っていた。ふらん器内のもは2日までは全く安定であるが、3日目(90%)から力価減少が認められ、6日目42~43%に低下し、10日目に至れば35%の残存力価を示した。

10日目における各溶液の性状は表3のとおりである。

氷室、室温におけるものは色調の変化、混濁および沈澱などを認めない。pHは、調製時より多少とも酸性側に移っている。

ふらん器内では色調に淡黄色の変化を認めたが、水溶

表3 4%SB-PC 溶液の性状

(10日目)

性状 溶液	安定性	色調の変化	混濁	沈澱	pH*
氷室	+	-	-	-	5.0
室温	+	-	-	-	4.67
ふらん器	-	淡黄色	-	-	4.12

* 調製時 pH: 5.58~5.65

液の混濁および沈澱はみられず、pHは前2者同様に酸性側になっている。

以上の成績から、4% SB-PC 水溶液は氷室、室温で10日間は安定であることが分つた。

VII. SB-PC 水溶液の点眼、結膜下注射時の眼障害度

家兎眼を用いて、上記の4% SB-PC 水溶液を1時間毎5回点眼、ならびに5mg/0.5mlを結膜下注射した際の眼障害度を調べた(表4)。

4%水溶液の点眼では、眼症状は全く認められない。結膜下注射では結膜に軽い充血と腫脹をみたものがあるが、いずれも一過性ですみやかに消滅している。

以上により、本剤の眼局所投与により、眼障害はほとんどないといえる。

表4 SB-PC 点眼、結膜下注射による眼障害 (家兎)

投与法	家兎眼	眼脂	閉眼	眼 瞼		瞬 膜			結 膜			虹彩充血	角 膜				
				充 血	腫 脹	充 血	腫 脹	剥 離	充 血	腫 脹	剥 離		周 圍 充 血	混 濁	剥 離	反 射 消 失	
5 mg/0.5ml 結膜下注射	1	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
4%液 1時間 毎5回 点眼	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

結膜下注射6時間後、点眼4時間後

VIII. 眼軟膏について

次に本剤を眼軟膏として局所投与する際の検討を行なった。

まず、既存の抗緑膿菌性抗生剤眼軟膏 (CB-PC, GM, コリマイシンT, テラマイシン) と、白色ワセリンを基剤として調製した SB-PC 軟膏との抗菌力を比較するため、戸紙を用いる寒天平板拡散法により阻止帯を測定した。

表5 SB-PC 軟膏ならびに他剤眼軟膏の抗菌力 (*Ps. aeruginosa*)

軟膏	阻止円径 (mm)
4% SB-PC	26~28
2% "	16~18
1% "	10~12
4% CB-PC	26~27
1% "	13~14
0.3% GM	21~22
コリマイシンT (TC 5 mg/g, CL 15万u/g)	17~18
テラマイシン (OTC 5 mg/g, PL-B 1万u/g)	11~15

なお、検定菌として用いた *Ps. aeruginosa* No. 22 の各薬剤感受性は、SB-PC 50 mcg/ml, CB-PC 50 mcg/ml, GM 1.6 mcg/ml, TC 12.5 mcg/ml, CL 25 mcg/ml, PL-B 12.5 mcg/ml である。

表5に示しとおおり、SB-PC 軟膏は4%濃度の示す発育阻止帯が、既存の各眼軟膏のそれに類似するか、または多少大きくあらわれている。

従つて、SB-PC 眼軟膏は4%濃度が適当と考えられた。4% SB-PC 軟膏を家兎眼に1時間毎5回点眼して、軽い一過性の結膜充血をみたが、眼脂分泌、流涙など刺激症状は認められず、その他角膜にも異常を示さなかった。

以上の基礎的実験から、SB-PC はCB-PC に類似した広い抗菌スペクトルを有し、PC をはじめ各種抗生剤に高度耐性ブ菌にも或る程度の感受性をあらわした。緑膿菌に対しては菌株により感受性に差を示した。筋注による眼内移行は比較的良好で、結膜下注射時では、さらに高濃度の移行が認められた。

本剤の水溶液、および軟膏を眼局所に投与しても眼障害はほとんどない。また、点眼液としての安定性も良好であつたことから、本剤は眼局所用製剤としても充分臨床応用の可能な薬剤であると考えられた。

表6 SB-PC 臨床成績

症例	年齢・性	病名	起炎菌	SB-PC (mcg/ml)	SB-PC 投与量			効果	副作用
					1日量(g)	日数	総量(g)		
1	26 ♂	右 外麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	3.1	1.0×1	4	4.0	+	注射痛
2	15 ♀	右 "	"	3.1	0.5×2	5	5.0	+	"
3	41 ♂	右 "	"	3.1	1.0×1	4	4.0	+	"
4	33 ♂	左 "	"	6.3	"	6	6.0	-	-
5	32 ♂	左 "	"	1.6	1.0×2	3	6.0	+	-
6	50 ♀	右 "	"	3.1	1.0×1	4	4.0	+	注射痛
7	42 ♂	左 "	"	"	"	5	5.0	+	"
8	39 ♂	左 "	"	"	"	4	4.0	+	-
9	21 ♀	右 内麦粒腫	"	"	"	4	4.0	+	-
10	28 ♂	右 "	"	"	"	5	5.0	+	-
11	12 ♂	左 "	"	"	0.5×1	4	2.0	±	注射痛
12	48 ♂	左 涙小管膿漏	<i>Ps. aeruginosa</i>	100	1.0×1	7	7.0	+	-
13	50 ♀	左 急性涙のう炎	<i>Staph. aur.</i>	3.1	"	7	7.0	+	注射痛
14	34 ♂	左 眼瞼膿瘍	<i>Ps. aeruginosa</i>	50	1.0×2	10	20.0	+	"
15	68 ♂	右 眼窩膿瘍	"	100	1.0×1-2	14	20.0	±	-
16	39 ♂	左 角膜潰瘍	"	50	"	9	12.0	+	-
17	65 ♀	左 "	"	50	1.0×2	7	14.0	+	注射痛
18	45 ♂	左 "	Gram(-) <i>Bacillus</i>	100	"	10	20.0	±	"
19	28 ♂	左 全眼球炎	<i>Ps. aeruginosa</i>	50	"	6	12.0	+	-
20	55 ♂	右 "	"	50	"	7	14.0	-	-

他の1例は穿孔性外傷後のもので、本剤投与により症状の改善はみられず、眼球内容除去術を行なった。無効例である。

以上、20例の臨床効果を一括表示したものは表7のとおりである。

表7 SB-PC 臨床効果

病名	例数	効果			
		著効	有効	やや有効	無効
外麦粒腫	8	2	5		1
内麦粒腫	3		2	1	
涙小管膿漏	1		1		
急性涙嚢炎	1		1		
眼瞼膿瘍	1		1		
眼窩膿瘍	1			1	
角膜潰瘍	3	1	1	1	
全眼球炎	2		1		1
計	20	3	12	3	2

著効3, 有効12, やや有効3および無効2で, 著効, 有効あわせて15例, 有効率75.0%である。

副作用として, 筋注時疼痛を訴えたものが10例に認められたが, アレルギー反応その他の重篤なものは1例もみられなかった。また眼局所に投与した4%の点眼, ならびに眼軟膏による刺激症状はなく, アレルギー反応もみられなかった。

以上のとおり, SB-PCはブ菌および緑膿菌による眼化膿症に有効に作用したもので, とくに緑膿菌性感染症に対しては, 従来のCL, PL-B, GM, CB-PC等に加えらるべき有力な抗生剤の1つと考えた。

む す び

SB-PCの眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なつて得られた成績を要約すれば, 下のようになる。

1) 本剤の最小発育阻止濃度は, K-W 菌 3.13 mcg/ml, M-A 菌 0.09 mcg/ml, 肺炎球菌 1.56~50 mcg/ml, ジフテリー菌 3.13~12.5 mcg/ml, 淋菌 0.09 mcg/ml, レンサ球菌 0.78~50 mcg/ml, ブドウ球菌 3.13~12.5 mcg/ml, 緑膿菌 25~50 mcg/ml である。

2) ブ菌 100 株の感受性は 1.6~12.5 mcg/ml の範

囲に分希し, 分布の山は 3.1mcg/ml にあつて, 51株 (51.0%) がこれを占めていた。

3) 緑膿菌 24株に対する感受性は 12.5~>100 mcg/ml の間に分布し, 12.5 mcg/ml 1株, 25 mcg/ml, 50 mcg/ml, 100 mcg/ml がそれぞれ6株, >100 mcg/ml は5株の成績であつた。

4) 健康成人2例に本剤 1000 mg 1回筋注後の血中濃度は $\frac{1}{2}$ 時間 10.4 mcg/ml, 1時間 12.7 mcg/ml, 2時間 9.2 mcg/ml, 4時間 5.5 mcg/ml, 6時間 3.4 mcg/ml であつた。

5) 白色成熟家兎眼を用いて, 本剤の眼内移行を検討した。1%水溶液 5分毎5回点眼により, 前房内濃度は1時間後に peak に達し, 前眼部組織へは移行を証明したが, 眼球内部へは移行を認めなかつた。5mg 1回結膜下注射後では, 前房内に $\frac{1}{2}$ 時間後 peak 値が得られ, 前眼部, 眼球内部組織ともかなり高濃度の移行を認めた。50 mg/kg 1回筋注後の前房内濃度は1時間で peak に達した。1時間値の眼組織内濃度は, 眼瞼>外眼筋>虹彩毛様体>球結膜>強膜>網脈絡膜>前房水>角膜>硝子体の順であつた。

6) 本剤水溶液は10日間の観察では, 氷室, 室温とも安定であつた。ふらん器内では力価の減少がみられた。

7) 家兎眼に本剤水溶液を点眼, 結膜下注射した際に眼障害度はほとんどみられなかつた。

8) 本剤 1回 0.5~1.0g を1日 1~2回筋注して, 外麦粒腫 8例, 内麦粒腫 3例, 涙小管膿漏, 急性涙嚢炎, 眼瞼膿瘍, 眼窩膿瘍各 1例, 角膜潰瘍 3例および全眼球炎 2例の計20例中, 15例に有効に作用した。

9) 副作用として, 筋注時疼痛を訴えたものが10例あるが, アレルギー性反応その他重篤なものは1例にも認められなかつた。

摺筆にのぞみ, 貴重な供試剤の提供をうけた武田薬品に厚くお礼申し上げます。

なお, 本論文の要旨は, 昭46年6月11, 12日東京で開催された第19回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムにて発表した。

文 献

三國政吉他: Carbenicillin の眼科的応用. Chemotherapy 17 (7): 1297~1306, 1969

OPHTHALMIC USE OF SULFOBENZYL PENICILLIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SHIGEO SUDA, MASAO IMAI,
TAKAKO TAKAHASHI and HAJIME TAKIZAWA
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacterial and clinical experiments for ophthalmic use of sulfobenzylpenicillin (SB-PC) were studied and the results were summarized as follows.

1) Minimum growth inhibitory concentration of SB-PC was 3.13 mcg/ml for KOCH-WEEKS *bacillus* 0.09 mcg/ml for MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 1.56~50 mcg/ml for *Pneumococcus*, 3.13~12.5 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.09 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.78~50 mcg/ml for *Streptococcus*, 3.13~12.5 mcg/ml for *Staphylococcus* and 25~50 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The distribution of the sensitivity for 100 strains of *Staphylococcus aureus* was in the range of 1.6~12.5 mcg/ml, and the peak existed in 3.1 mcg/ml.

3) Twenty-four strains of *Ps. aeruginosa* were sensitive at 12.5~>100 mcg/ml : 12.5 mcg/ml for one strain, 25 mcg/ml for 6, 50 mcg/ml for 6, and \geq 100 mcg/ml for 11.

4) The serum level by intramuscular injection of a single dose of 1000 mg reached the highest (12.7 mcg/ml) after 1 hour, and decreased gradually until 6 hours.

5) The penetration of SB-PC into the rabbit eye was examined. After instillation of 1% SB-PC eye drop, the concentration was only obtained in the outer part of the eye, such as conjunctiva, extraocular muscle, sclera and aqueous humor. After 5 mg/0.5 ml subconjunctival injection SB-PC was recognized not only in the tissue of the outer part, but also in the inner part of the eye, such as iris and ciliary body, vitreous body and retina and choroid. After the intramuscular injection of SB-PC in a dose of 50 mg/kg, the concentration was found in the outer and inner parts of the eye.

6) SB-PC eye drop was stable and the antibacterial potency was not decreased for 10 days at room temperature and in refrigerator.

7) No disturbance of the eye was observed by the application of SB-PC eye drop, ointment and subconjunctival injection.

8) Intramuscular injection of SB-PC in 0.5~1.0 g dose once or twice daily revealed good effects in 7 out of 8 cases with external hordeolum caused by *Staph. aureus*, 2 out of 3 with inner hordeolum, each one of blenorrhoea ductuli lacrimals and lid abscess both caused by *Ps. aeruginosa*, one case of acute dacryocystitis caused by *Staph. aureus*, one case of orbital abscess caused by *Ps. aeruginosa*, 2 out of 3 with corneal ulcer caused by *Ps. aeruginosa*, and 1 out of 2 with panophthalmitis caused by *Ps. aeruginosa*.

9) Some of patients experienced pain at the injection site, but any other severe side effects such as allergic reaction were not noticed.