

T-1220 の眼科領域における検討

徳田久弥・葉田野博

杏林大学医学部眼科学教室

萱場 忠一郎

いわき市立常盤病院眼科

近年 β -ラクタム系抗生物質が次々と登場し、その発展は目覚ましいものがある。今回登場した β -ラクタム系抗生物質 (T-1220) は、富山化学で開発された新抗生物質でアンピシリン誘導体の一つである。その特長は、グラム陰・陽性菌に対し抗菌性を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* に対しては CBPC, SBPC よりも強い抗菌力を示すといわれている。また本剤は経口投与ではほとんど吸収されず皮下、筋注または静注により速やかに吸収され、尿中にその大部分はそのままの形で排泄されるといわれている¹⁾。私共はこの新抗生剤の眼科領域における応用につき検討したのでその成績を報告する。

I. 実験方法および成績

1) 病原性ブドウ球菌に対する感受性の検討

昭和51年度、眼科外来を訪れた眼感染症の患者より分離した44株の病原性ブドウ球菌に対する T-1220 の抗菌

力を CBPC, SBPC と比較しながら検討した。測定方法は、日本化学療法学会標準法に従い菌液は原液 (10^8 /ml) を用いた。その成績は Table 1 のとおりである。

2) 家兎の血清、房水、涙液内濃度の検討

3 kg 前後の白色成熟家兎に T-1220 50 mg/kg を筋注または静注にて投与し、一定時間後に採血あるいは房水を採取し、その移行濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* PC 1219 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。また涙液内の移行濃度の測定は T-1220 投与後、一定時間ごとに家兎の下結膜嚢に直径 7 mm の円形紙を30秒ほど留置し涙液を吸収せしめ、前述と同一の検定菌にて薄層ペーパーディスク法にて測定した。またこれらの標準曲線の作成には 1/10 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。その成績は Table 2, 3, Fig. 1, 2 のとおりである。

3) 家兎の眼組織内濃度の検討

本剤 50 mg/kg を静注または筋注にて投与し、投与30

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total	
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100		>100
T-1220				1	1		8	5	7	10	2	10	44
SBPC					3	15	17	6	1				42
CBPC					2	1	12	13	8	3	1	2	42

Table 2 Concentrations of T-1220 in serum, aqueous humor and tear of rabbits after 50 mg/kg i. m.

Time	$\mu\text{g/ml}$	Serum	Aqueous humor	Tear	Aqueous humor / Serum
30 min.		16.0	0.3	—	0.018
1 hr.		11.3	1.0	—	0.088
2 "		1.9	0.4	—	0.210
3 "		0.6	0.3	—	0.500
4 "		0.5	0.2	—	0.400
6 "		<0.2	—	—	—

Table 3 Concentrations of T-1220 in serum, aqueous humor and tear of rabbits after 50 mg/kg i. v.

Time	$\mu\text{g/ml}$	Serum	Aqueous humor	Tear	Aqueous humor / Serum
15 min.		58.0	1.2	—	0.020
30 "		11.5	1.7	—	0.147
1 hr.		6.8	0.7	—	0.102
2 "		3.2	0.2	—	0.062
3 "		2.5	—	—	—
4 "		1.0	—	—	—
6 "		0.6	—	—	—

Fig. 1 T-1220 levels in serum and aqueous humor after 50 mg/kg i. m. administration

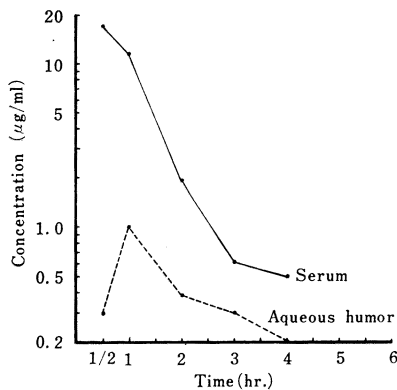


Fig. 2 T-1220 levels in serum and aqueous humor after 50 mg/kg i. v. administration

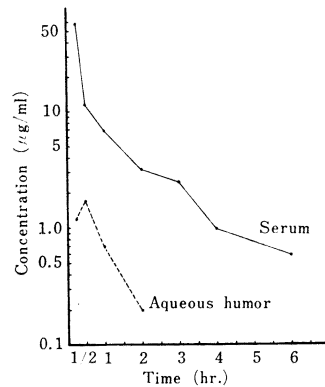


Table 4 Concentrations of T-1220 in rabbit eye tissues after 50mg/kg i. m. or i. v.

Tissues	Route	
	i. m.	i. v.
Cornea	0.6	0.8
Iris and Ciliary body	0.6	0.9
Retina and Chorioidea	0.5	1.0
Sclera	0.5	1.2
Extra ocular muscle	0.8	2.0
Conjunctiva	1.3	2.0
Aqueous humor	0.8	1.5
Vitreous body	trace	0.4

Table 5 Concentrations of T-1220 in aqueous humor of rabbits after five times instillations every one minute

µg/ml	min.			
	5	15	30	
Aqueous humor	0	0	0	

II. 考按および総括

1) 病原性ブ菌に対する抗菌力

昭和51年度に眼科外来を訪れた眼感染症の患者より分離した病原性ブ菌に対する感受性分布をみると MIC の大部分が 6.25~50 µg/ml に集中し、また 100 µg/ml 以上の MIC を示す菌も認められ、耐性菌の存在も知られた。これを SBPC, CBPC の感受性分布と比較すると病原性ブ菌に対する抗菌力は CBPC の抗菌力のパターンに類似するものと思われる。SBPC よりやや劣るものと思われる。いっぽう、*Ps. aeruginosa*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* に対する抗菌力の検討は、当科における眼感染症からはこれらの菌が分離されないため未検討であるが、第23回日本化学療法学会東日本支部総会における本剤のシンポジウムにおいて検討され、CBPC, SBPC よりも抗菌力の強いことが確認されている¹⁾。

2) 家兎の血清、房水および涙液内濃度

50 mg/kg を筋注すると血清内濃度は30分でピークとなり、16.0 µg/ml を示し、その時の房水内濃度は 0.3 µg/ml を示し、1時間後には血清内濃度は 11.3 µg/ml と減少し、房水内濃度は 1.0 µg/ml とピークを示した。血清内および房水内濃度は投与後4時間までは測定可能であったが、6時間になると、血清内濃度は trace となり、房水内移行は認められなくなった。本剤の筋注による

分後に眼球を摘出、各組織ごとに分離し、ホモジナイズ後薄層カップ法により測定した。その成績は Table 4 のとおりである。

4) 点眼液としての検討

本剤の5%液を生食水にて作製し、これを点眼液として家兎の一眼に1分ごと5回点眼し、この房水内移行濃度を点眼後5分、15分、30分の時点で測定した。その成績は Table 5 のとおりである。

また健康な成人9名に1分ごと5回点眼し、その刺激性を検討した。その成績は Table 6 のとおりである。

なお本剤を生食水に溶解した5%溶液の pH は 5.4 であった。

5) 臨床治験

眼瞼蜂窩織炎1例、麦粒腫5例、角膜浸潤感染症3例、術後感染症1例の計10例に対し本剤を使用しその効果を検討した。その成績は Table 7 のとおりである。

Table 6 Eye-symptom after five times instillations of 5% T-1220 solution every one minute

Case	Age	Sex	Instillation	Symptom			
				edema corneae	erosio corneae	hyperemia conjunctivae	subjective symptom
1	23	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
2	23	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
3	36	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	+
4	17	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
5	21	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	+
6	24	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
7	21	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
8	22	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—
9	22	F	before	—	—	—	—
			after	—	—	—	—

Table 7 Clinical results of T-1220 treatment

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Dosage			Clinical effect	Side effect
						Route	Daily (g × time)	Duration (day)		
1	17	F	58	Lid-phlegmone	<i>Staph. aureus</i>	i. v.	1 × 1	4	Good	—
2	18	M	52	Hordeolum ext.	<i>Staph. aureus</i>	i. v.	1 × 1	3	Poor	—
3	29	M	63	Hordeolum ext.	<i>B. subtilis</i> <i>Klebsiella</i>	i. v.	1 × 1	3	Good	—
4	43	M	58	Hordeolum int.	GNB	i. v.	1 × 1	4	Good	—
5	45	M	60	Hordeolum int.	<i>Enterobacter</i>	i. v.	2 × 1	3	Good	—
6	49	F	49	Hordeolum int.		i. v.	1 × 1	4	Good	—
7	55	M		Infiltratio corneae		i. v.	1 × 1	3	Excellent	—
8	39	M	62	Infiltratio corneae		i. v.	2 × 1	3	Good	—
9	38	M	62	Corneal abscess		i. v.	4 × 1	8	Poor	—
10	51	F	43	Post operative infection		i. v.	4 × 1	7	Excellent	—

房水内移行はさほど良好なものではなく、投与後30分の房血比は1.8%、房水内濃度のピークとなる1時間で8.8%にすぎない。またピーク時における血清内濃度16 $\mu\text{g/ml}$ は、われわれの検討した病原性ブ菌の34%強を殺菌するにすぎない。また涙液には全く移行は認められなかった。いっぽう、50mg/kgを静注すると15分で血清内濃度はピークとなり、58 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その時の房水内濃度は1.2 $\mu\text{g/ml}$ と筋注の時より移行濃度が高く、投与後30分では血清内濃度は11.5 $\mu\text{g/ml}$ と減少するも、房水内濃度は1.7 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示したが、3時間以後の房水内移行濃度は測定不能であった。また血清内への移行は6時間まで認められ測定可能であった。ピーク時における血清内濃度58 $\mu\text{g/ml}$ は、われわれの検討した病原性ブ菌の72.7%強を殺菌するもので、投与量が同一の場合、筋注よりも静注によるほうが血清内濃度も高く、房血比も房水内濃度のピーク時で14.7%と静注のほうが移行が良く、このことは臨床的に筋注より静注の方がより効果であることを示唆するものであった。いっぽう、涙液内移行は静注でも認められず、これらの現象はセフアロソリンやアミノ配糖体の抗生剤と異なり、大部分のペニシリン系抗生剤の一つのパターンと思われる。

3) 眼組織内濃度

投与後30分にて眼組織内移行を検討した。大部分の眼組織内には移行が認められ、血管の豊富な組織に良く移行し、角膜などの無血管組織にも移行が認められ、房水内移行も認められることから、これは角膜感染症に対する本剤のメリットの一つと思われた。一般に血管の豊富な組織に移行が良く、無血管組織には移行が少なく、この傾向は一般の抗生剤のパターンと同様であった。投与方法による移行を検討すると、やはり筋注より静注の方が移行が良いことが知られた。この成績は、やはり臨床的に筋注より静注の方がより有効であることを示唆している。

4) 5%溶液の点眼液としての検討

本剤を生食水にて5%溶液となし、点眼液としての応用に関して検討した。家兎眼に1分ごと5回点眼し、その後5分、15分、30分の三時点にて房水を採取し、点眼による房水内移行を測定すると、いずれの時点にても房水内には移行しなかった。これは、一般にペニシリン系抗生剤は点眼によって房水内移行が悪く、本剤も同一のパターンを示したものである。刺激試験として健康な成人9名に1分ごと5回点眼し、その前後の角膜および結膜の変化を細隙灯顕微鏡で検査を行なったところ、いずれの場合も角膜および結膜には刺激症状は認められなかった。また自覚症状を検討すると、9名中2名に点

眼後しみるという症状が認められたが、他覚的には特に病的所見は認められなかった。このように眼に対する刺激作用がないので、本剤の抗菌スペクトラムの範囲内にある細菌によって発症した眼疾患に対し本剤は点眼液としても充分使用し得るものと思われるが、アレルギー反応の発現には注意すべきであろう。

5) 臨床治験

眼内移行や血清内移行について調べた基礎的な実験で筋注より静注の方が臨床的により有効であろうとの示唆より、臨床例10例にすべて静注にて投与した。対象症例は眼瞼の感染症6例で、これらに対しては1日1g(1例のみ2g)1回の静注3~4日間の投与で5例が有効、1例がやや有効であった。また角膜感染症3例に対しては1日1g~4g、3~8日間の投与で著効1例、有効1例、やや有効1例であった。その他術後の感染症例に対して1日1回、4g7日間使用で著効を得た。臨床的効果は概ね良好であり、とくに術後感染症に著効を示したことは臨床医にとっては好感の持てる薬剤であった。

なお本剤はペニシリン系なので、過敏症に対しては皮内反応はもとより既往歴、家族歴をよく聴取し対象例を選択した故か特に忌むべき自覚的副作用は認められなかった。

結 論

1) 51年度眼感染症より分離した病原性ブドウ球菌44株に対するMIC分布は6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ に大部分が集中し、そのパターンはCBPCに類似するものであった。

2) 50mg/kg静注後の家兎の血清内濃度のピークは15分後で58.0 $\mu\text{g/ml}$ 、房水内濃度は30分後で1.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。50mg/kg筋注では血清内濃度のピークは30分後で16.0 $\mu\text{g/ml}$ 、房水内濃度のピークは1時間後で1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。静注投与群の方が筋注投与群よりも血清内および房水内に高濃度に移行した。

3) T-1220 50mg/kg投与後30分値における家兎の眼組織内濃度では筋注投与群より静注投与群の方が眼組織内濃度が高かった。

4) 5% T-1220溶液による、1分ごと5回点眼後の家兎房水内移行は5分、15分、30分の三時点にて認められなかった。健康な成人9名への点眼による刺激症状は認められず、点眼剤として使用し得ると思われる。

5) 眼瞼の感染症6例、角膜感染症3例、術後感染1例に本剤を静注にて、1日1回1g~4gを4~8日間投与し、概ね良好なる成績を得た。

文 献

1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムI、T-1220抄録集、1976

STUDIES ON T-1220 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

CHUICHIRO KAYABA

Department of Ophthalmology, Iwaki Joban Hospital, Iwaki

1) Most of the minimum inhibitory concentrations against 44 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from ophthalmological infectious patients in 1976 were distributed to 0.25~50 $\mu\text{g/ml}$ and the distribution pattern was similar to that of CBPC.

2) The peak of serum level in the rabbits intravenously injected at the dosis of 50 mg/kg was 58.0 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after injection and the concentration in aqueous humor was 1.7 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after administration. In the cases injected muscularly at the dosis of 50 mg/kg the peak of the serum level was found at 30 minutes after injection and the concentration was 16 $\mu\text{g/ml}$; the peak of the level in aqueous humor was found at 1 hr. after injection and the concentration was 1.0 $\mu\text{g/ml}$.

These results suggest that the serum level and aqueous humor level might be higher in the group of intravenous administration than in the group administered muscularly.

3) In the tissue concentration of the eye of the rabbit at 30 minutes after administration the level in the group administered intravenously was higher than that in the group of intramuscular administration.

4) The concentration in aqueous humor of the rabbit dropped the solution 5 times at 1 minute's interval to the eye was studied. But it could not be detected at 3 points, such as 5, 15 and 30 minutes after application. Any irritating activity by dropping the solution to the eye was not observed in healthy 9 adults and it might be useful as the eye drop drug.

5) By intravenous injection of the drug at 1.0~4.0 g once a day for 4~8 days to 6 cases of infectious diseases in eyelid, 3 cases of ophthalmological infectious diseases and 1 case of postoperative infectious disease favourable results were obtained.