

眼科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究

森山穂積・堀 知子・西 素子

笹岡厚子・大橋裕一・真鍋禮三

大阪大学医学部眼科学教室

T-1220 は β -ラクタム系の抗生物質で Ampicillin の誘導体であり、水溶性で生体内ではほとんど代謝を受けない。この薬剤の特徴はペニシリン系薬剤の抗菌力に加えて *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などのグラム陰性菌に優れた抗菌力を有していることにあるといわれている¹⁾。

眼科領域でも最近グラム陰性菌感染が増加する傾向にある。この原因は広範囲スペクトルを有する抗生物質の点眼や全身療法での乱用につながっていることも考えられる。そこでこれらグラム陰性菌感染症を含めて十分な MIC を得ることができる薬剤が望まれるわけである²⁾。

今回私達は T-1220 を入手し、眼科領域における使用を試みるための基礎的実験とこの実験をもとに臨床的に使用した経験について報告する。

I. 実験方法

T-1220 の眼内移行の実験には体重 2~2.5 kg の白色成熟家兎を使用した。

1) 点眼

1 g 注射用バイアルに 8 ml の蒸留水を加えると、この粘性のある溶液は pH 5.5~7.0、浸透圧比は生理食塩液と同じになる。この溶液を家兎眼に 5 分毎に 1 滴ずつ点眼し、6 回点眼終了後 15 分後に頸動脈を切断して放血致死させ眼瞼および眼周囲組織、眼組織、血清について移行濃度を測定した。

2) 結膜下注射

T-1220 50 mg を 0.5 ml の注射用蒸留水に溶解し結膜下注射を行なった。肝臓、腎臓、血清への移行も検討した。

3) 筋注

T-1220 50 mg/kg を家兎大腿部に筋注し、眼組織、血清、肝臓、腎臓への移行を検討した。

4) 静注

T-1220 50 mg/kg を静注し、静注後 15 分、60 分で眼組織、血清、肝臓、腎臓への移行を検討した。

5) 測定方法³⁾⁴⁾

組織内濃度と血中濃度を *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌としてペーパーディスク法によって測定した。前房水、硝子体、血中濃度はそのまま測定し、その他の眼

組織、肝臓、腎臓については 19 倍の 1/15 M リン酸バッファー (pH 7.0) を加え、ホモジネートした後、遠心し、その上澄液中の濃度を測定した。

検量線は T-1220 を 1/15 M リン酸バッファー (pH 7.0) を用いて 100 μ g/ml から 0.2 μ g/ml まで 10 段階に倍数希釈した溶液を作製し、この各溶液の阻止円から検量線を得た。

II. 臨床実験

基礎実験より T-1220 は前眼部への移行がややよいことがわかったので、角膜潰瘍および眼周囲炎、全眼球炎、眼内手術前投薬に使用した。使用した症例は Table 4 のとおりである。T-1220 の使用量は 1 g 筋注を主として行なった。重症例には点滴静注も使用した。前眼部疾患、とくに角膜の潰瘍に対しては点眼を併用した。これら角膜潰瘍の症例は以前に各種の広域スペクトルの抗生物質点眼を行なっていた例である。

判定基準は細隙灯顕微鏡検査、視力検査、角膜潰瘍ではフルオレスチン染色検査を行なってその改善を総合的に判定した。また結膜嚢内および分泌物、手術時の前房水などの細菌検査を行ない、検出菌の消失を一つの判定基準とした。この理由は結膜嚢内の細菌検出がすぐに現在の病態の起炎菌ということができないと思われる症例もあり、現在臨床上細菌感染による病変があるにもかかわらず以前の治療や病巣部の採取が困難なため細菌が証明できなかった例もあったためである。

眼科手術の術中、術後感染予防の目的で術前 1 時間前に T-1220 を 1 g 筋注した例の前房水中および血中の濃度を測定した。眼窩血管腫の摘出術前に 2 g 筋注し、1 時間後の腫瘍塊 0.2 g に含まれる T-1220 の量と血清中濃度を測定した。糖尿病性網膜症の腎障害高度な例についても T-1220 を 1 g 2 回筋注し、血清中濃度と硝子体中濃度を測定した。T-1220 を投与した症例のうちの数例において臨床検査として血液検査 (RBC, WBC, 白血球分類, Hb, Ht) を行なった。

III. 結果

家兎眼における T-1220 の移行を Table 1 に示した。筋注による前眼部組織への移行が良かった。しかし前房水および硝子体への移行は充分ではなかった。前房水お

Table 1 Ocular tissue concentration of T-1220 in the rabbit

Tissue	1 hr. after intra-muscular injection of 50 mg/kg	intravenous injection of 50 mg/kg		1 hr. after subconjunctival injection of 50 mg/kg	15 min. after instillation (6 drops of 1.25 mg/ml) every 5 minutes
		15 min. after	60 min. after		
Lid	6.7 ± 3.5	41.25 ± 15.75	3.2	920	980
Conjunctiva	9.05 ± 3.25	140.50 ± 49.50	27.50 ± 8.50	>2000	1450 ± 550
Extraocular muscle	6.75 ± 1.65	35.10 ± 9.90	3.60 ± 0.30	1200 ± 420	1030
Cornea	4.53 ± 0.43	5.50 ± 0.80	2.47 ± 0.02	444 ± 6	230 ± 120
Sclera	3.65 ± 0.15	25.50 ± 12.50	11.13 ± 2.63	1490 ± 150	2070 ± 70
Aqueous humor	1.87 ± 0.54	1.48 ± 0.25	0.88 ± 0.26	34.9 ± 7.1	2.38 ± 1.02
Iris and ciliary body	1.65 ± 1.65	12.18 ± 4.58	1.35	322 ± 8.0	97 ± 49
Lens	trace	trace	trace	1.3	2.25
Vitreous body	trace	<0.2	<0.2	5.3 ± 4.5	1.59 ± 1.17
Retina and choroid	2.78 ± 0.18	8.55 ± 2.95	3.39 ± 0.97	405 ± 215	330 ± 10
Serum	7.05 ± 3.85	37.5 ± 23.0	2.45 ± 0.85	4.29 ± 1.87	—

Table 2 Aqueous humor levels of T-1220 following intramuscular injection of 50 mg/kg in the rabbit (µg/ml)

Rabbit No.	Time (min.)		
	30	60	120
1	1.3	7.7	1.2
2		1.3	
3		2.4	
Average		3.8	

Fig. 1 Aqueous humor levels of T-1220 following subconjunctival injection of 50 mg in the rabbit

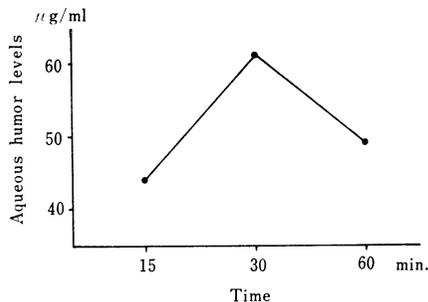


Table 3 Aqueous humor and serum levels of T-1220 following subconjunctival injection of 50 mg in the rabbit (µg/ml)

Tissue	Time (min.)		
	15	30	60
Aqueous humor	40.4	61.0	49.0
Serum	1.72	1.72	0.9

Table 4 Clinical results of T-1220

No. Age Sex	Diagnosis	Organisms	Route	Daily dosis	Duration (days)	Total (g)	Clinical effect
1 32 M	Panophthalmitis (left)	<i>Staph. aureus</i>	d. i.	2 g × 2	7	28	—
2 57 M	Corneal ulcer (right)	—	i. m.	2 g × 1	9	18	—
3 70 M	Panophthalmitis (right)	<i>Klebsiella</i>	i. m.	1 g × 2	7	14	—
4 21 F	Orbital phlegmone (both)	<i>Staph. epidermidis</i>	i. m.	1 g × 1	6	6	+
5 89 F	Acute dacryocystitis (left)	<i>Staph. aureus</i>	i. m.	1 g × 1	1	1	Unjudged
6 17 M	Intraorbial foreign body (right)	<i>Enterobacter</i> <i>Neisseria</i>	i. m.	1 g × 2	9	18	Unjudged
7 35 F	Laceration of eyeball (left)	—	i. m.	1 g × 2	9	18	Unjudged
8 46 M	Interstitial keratitis (left)	—	i. m. i. s.	2 g × 1 6 times	4 14	8 2	+
9 34 M	Corneal ulcer (right)	<i>Corynebacterium</i>	i. m. i. s.	2 g × 1 6 times	6 42	12 6	+
10 2 F	Corneal ulcer (right)	<i>Corynebacterium</i> <i>α-hemolytic Strept.</i>	i. m. i. s.	0.5 g × 1 6 times	3 7	1.5 1	+
11 37 F	Corneal ulcer (left)	—	i. m. i. s.	4 g × 1 6 times	6 14	24 2	+
12 12 M	Corneal ulcer (right)	<i>Acinetobacter</i>	i. s.	6 times	24	4	+
13 54 M	Corneal ulcer (left)	—	i. s.	6 times	7	1	+
14 39 M	Corneal ulcer (right)	—	i. s.	6 times	7	1	+
15 26 M	Corneal ulcer (right)	—	i. s.	6 times	63	9	+
16 26 M	Superficial keratitis (right)	<i>Bacillus</i>	i. s.	6 times	7	1	—

d. i.: drip intravenous infusion
i. m.: intramuscular injection
i. s.: instillation

Table 5 Aqueous humor and serum levels of T-1220 following intramuscular injection of 1.0 g in human

($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	60 min. after administration		Diagnosis
	Aqueous humor	Serum	
1	1.87	15	Cataract
2	0.57	16.25	Cataract

よび硝子体への有効濃度を得るためには結膜下注射および頻回の点眼を行なうことが必要であった。

Table 2 には T-1220 50 mg/kg 筋注後30分, 60分, 120分の前房水中濃度を示した。1時間値が7.7 $\mu\text{g/ml}$ と前房水中に良好な移行を示し, 2時間値は1.17 $\mu\text{g/ml}$ と低下していた。T-1220 の前房水中濃度は1時間値で家兔3眼平均, 3.39 $\mu\text{g/ml}$ となった。この濃度では *Ps. aeruginosa* の MIC を凌駕できないことがわかった。

Fig. 1, Table 3 には T-1220 50 mg 結膜下注射後の前房水および血清の経時的移行濃度を示した。投与30分で61.0 $\mu\text{g/ml}$ の前房水中の濃度を示したが, 血清中濃度は1.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。前房水中の濃度は *Ps. aeruginosa* の MIC をはるかにこえており, この方法が眼組織の感染症, とくに眼内炎などに使用できると思われた。

点眼は眼科独自の治療法であるが, 薬剤の分子の大きさ, 粘度, pH, 浸透圧, 解離状態などの影響で眼内への薬物の浸透が阻止される。ペニシリン系薬剤は前房水への移行がクロラムフェニコール, エリスロマイシンなどに比較して悪いといわれている⁹⁾が, 今回使用した12.5%の点眼液は浸透圧が生理食塩水と同じであり, pH 域はほぼ中性であったため家兎角膜および人眼角膜に障害なく使用できた。また12.5%の高濃度ではこの薬の特徴としてかなりの粘性があり, 結膜滞留時間の延長が期待できた。T-1220, 12.5%液点眼を5分毎6回行ない最終点眼より15分後に眼組織への移行を調べた結果を Table 1 に示した。血清への移行は認められなかったが, 眼組織への移行は期待以上であった。T-1220, 50 mg の結膜下注射に比べて前房水中濃度がやや低い程度で, そのほかの眼組織では同程度の移行濃度を示した。

IV. 臨床成績

Table 4 に示すごとく成人がほとんどであった。投与法は重症例には2 g \times 2回の静注, 軽症例には1 g 筋注を1回ないし2回投与した。

症例1の全眼球炎に対して2 g \times 2回の点滴静注を行ない, 7日間続行したが, 硝子体混濁は減少せず眼内炎の症状は改善しなかった。結膜囊内から黄色ブドウ球菌

菌が検出されていたが, T-1220 投与後も消失しなかった。MIC は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

症例3も緑内障術後感染症で前房蓄膿を認めた。1回1 g の T-1220 を1日2回筋注し7日間連日投与した。前房蓄膿は消失せず, 眼痛のため眼球内容除去術を行なった。T-1220 投与前の結膜囊内からは *Klebsiella* が証明されていた。術中の前房蓄膿からも *Klebsiella* が証明され臨床的にも細菌学的にも改善が認められなかった。

症例2は角膜移植後で移植片に感染が起こったものと思われた。中央部に深い潰瘍を形成すると同時に移植片も白濁した。細菌は結膜囊および潰瘍底から証明できなかった。この症例に対しても1日1回2 g 筋注を9回投与した。角膜潰瘍の進行は阻止しえず眼球瘻になった。

症例5~7は筋注単独使用した例であるが, 他の抗生物質を併用していたので判定を保留したものである。

症例6は大きな木片が眼窩内から取り出されて症状が改善したものであり, T-1220 投与中には眼瞼腫脹, 膿性眼脂が多かったので判定を保留した。細菌学的には, *Enterobacter* と *Neisseria* が認められた。

症例8~11はT-1220 12.5%の点眼1日6回と筋注を併用した群である。この群の治療率は100%であった。

症例10は2歳の女子で角膜潰瘍を右眼に認め, この部分の擦過物から *Corynebacterium*, α -hemolytic *Staphylococcus* を証明した。臨床的に改善を認めたので, T-1220 投与後10日目で治療を打ち切り経過観察したところ潰瘍は14日目で消失し, 細菌も証明されなくなった。

症例12~16は点眼のみの使用群である。症例16を除いてT-1220 点眼の効果を確認した。症例15は角膜移植後に起った角膜潰瘍でT-1220 12.5%点眼とコラゲナーゼ阻害剤を併用して約2週間で潰瘍の消失を認めた。潰瘍底よりの擦過物から細菌を分離できなかった。

白内障手術患者の術前1時間前にT-1220 1 g を筋注した2例の前房水中および血清中の濃度は Table 5 のとおりであった。

糖尿病性網膜症による硝子体出血に対する硝子体置換術の術前1時間前にT-1220, 2 g を筋注した症例の血中

および硝子体中の濃度は血中 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し硝子体中には検出できなかった。眼窩血管腫 0.2 g 中の T-1220 の濃度は 4.57 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、血中濃度は 34.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。臨床検査を行なった 4 例 (症例 3, 6, 8, 12) に異常値を認めなかった。

V. 考 察

T-1220 は Ampicillin の誘導體であるが、とくにその作用域はグラム陰性菌感染症に焦点がむけられているようである。T-1220 の細菌学的検討の結果がそのことを物語っている。眼科領域においても最近難治な角膜潰瘍に遭遇することが多くなっている。この原因の多くがグラム陽性の細菌やビールス、真菌などであるが、グラム陰性菌の感染症も増加している。また弱毒の常在菌が病原性を発揮している例が増加しつつある²⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。このような時期にグラム陽性、陰性菌という広域のスペクトルを有する抗生物質の出現は時期を得たものといえよう。最近とくに問題になっている副作用を含めた毒性の点もペニシリン系の特徴としての細胞毒性が少なく、大量投与も安心して行なえるようである。とくに眼科領域では眼内感染症に対しては抗生物質の移行が悪いために大量投与か局所注射にたよらざるを得ないのが現状である。実際 T-1220 の薬物移行を検討してみると家兎で 50 mg/kg、普通成人で 2 g の量に相当する量で眼内各組織の MIC はグラム陽性、陰性の球桿菌を殺菌するに充分である。T-1220 1 g は普通成人では不足するようである。臨床的に白内障手術に 1 g 筋注すると、前房水移行はかなり良好であったが、緑膿菌感染症には充分な MIC を得られていない。緑膿菌感染症に有効といわれる SBPC にしても大量療法が主体をなしているから T-1220 と SBPC との薬剤上の優劣はないと思われる。

さて眼科領域の特徴としての局所投与が必要となる。T-1220 の結膜下注射は SBPC と同様疼痛が強く、日常臨床上手軽に使用できない⁹⁾。その点水溶液の点眼は pH がほぼ中性域、浸透圧が生理食塩水と同じで、水溶液に粘性があり、結膜嚢内滞留時間の長いことが予想されるうえ 1 日に何回となく投与できることが特徴であろう。家兎の実験で眼組織の MIC は点眼でも充分に高い値を得られることがわかったので、臨床的には点眼を頻用した。この結果 1 例だけが効果を認めなかったが、筋

注単独群よりも効果ははるかに良好であった。点眼単独および併用群の有効率は 88.9% である。T-1220 の点眼溶液は 25°C 室温に放置した場合、4 日で力価が半減する。私達はこの欠点を補うため、できるだけ冷所保存を指示したので点眼液の新調は 7 日ごととした。点眼液はできるだけ 7 日で使い捨てるように指示した。しかし温度変化が大きいと針状結晶を作るようである。今後点眼薬については薬剤の安定化をくふうすることが必要と考える。

ま と め

T-1220 の眼科領域における効果をみるために動物実験による本剤の眼内移行と臨床効果を検討して次の結果を得た。

- 1) 12.5% 水溶液を 5 分毎 6 回点眼により 15 分後に前眼部および眼内への良好な移行を認めた。
- 2) 本剤 50 mg/kg の筋注により 1 時間後に前眼部へは良好な移行を認めたが、眼内へはわずかな移行を認めたにすぎなかった。
- 3) 本剤 50 mg/0.5 ml 結膜下投与で 1 時間後に眼内に非常に高濃度の移行を認めた。
- 4) 臨床的には主に角膜潰瘍に対して筋注と点眼の併用療法で有効な結果を得た。有効率は 88.9% であった。重篤な副作用は認められなかった。

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
- 2) 幸塚悠一, 津村亮次, 中内正海, 田野保雄: 眼科細菌感染症の推移と術後感染症についての 2, 3 の考察。眼紀 26: 709~714, 1975
- 3) 戸田忠雄: 戸田細菌学, 南山堂, 1968
- 4) 細菌学実習提要, 丸善, 1966
- 5) 三国政吉, 大石正夫: 眼科化学療法の実際, 金原出版, 1974
- 6) 大石正夫: 緑膿菌性角膜潰瘍。日本の眼科 47: 87~88, 1976
- 7) 田中直彦: 細菌性角膜潰瘍。日本の眼科 47: 88~90, 1976
- 8) 大石正夫, 西塚憲治, 本山まり子, 小川武: 眼科領域における化学療法の進歩。日本の眼科 47: 96~102, 1976
- 9) Sulfobenzylpenicillin 論文特集号。Chemotherapy 19: 8, 1971

OPHTHALMIC USE OF T-1220

HOZUMI MORIYAMA, TOMOKO HORI, MOTOKO NISHI,
ATSUKO SASAOKA, YUICHI OHASHI and REIZO MANABE
Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

The penetration of T-1220 into albino rabbit eyes and clinical use were examined, and results obtained as follows:

1) After instillation of 12.5% T-1220 eye drops, effective concentration of T-1220 was found in the outer parts of the eye and intraocular tissue.

2) After 50 mg/kg intramuscular injection of T-1220, effective concentration was found in the outer parts of the eye, but non-effective concentration in the inner parts of the eye.

3) Higher concentration of T-1220 in the inner parts of the eye was found in the case of 50 mg/0.5 ml subconjunctival injection than 50 mg/kg intramuscularly.

4) Combined 1.0 g of T-1220 intramuscular injection with 12.5% instilled eye drops were favorably used in cases with infectious corneal ulcer. Effective rate was 88.9%. And as side effects, no severe anaphylactic phenomenon was observed.