

T-1220 の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討

佐藤安雄・三島恵一郎・高久 功

長崎大学医学部眼科学教室

T-1220 は、 β -ラクタム系の新抗生剤で、Ampicillin の Amino 基に 4-Ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩である。グラム陰性、陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を有し、とくに本剤は、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などにくぐれた抗菌性を示し、皮下注、筋注または静注によって速やかに吸収されることが特徴とされている。

今回、私たちは、富山化学より T-1220 の提供をうけ、本剤の投与方法として静注および点滴静注が主であるとのことであったため、その眼科的応用について検討するために、眼科感染症に対する臨床的検討および基礎的検討を行なった。

I. 基礎実験

1. 家兎の血清および房水内濃度

白色家兎 (約 2.5 kg) 4 羽に T-1220 20 mg/kg を筋注

Table 1 Aqueous humor and serum level of T-1220

(Rabbit eye 20 mg/kg, i. m.)

Time Distribution	30 min.	1hr.	1 $\frac{1}{2}$ hr.
	Serum	22	5.5
Aqueous humor	0.68	0.26	0.25

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

し、その後の血清および房水内濃度を経時的に測定した。

測定方法；検定菌は、*Sarcina lutea* ATCC 9341 株を、希釈液は 1/15M phosphate buffer (pH 7.0) を用い、薄層平板カップ法にて測定した。

成績；4 羽の家兎血清および房水内濃度の平均値を Table 1 に示した。血清および房水内濃度の peak は共に 30 分に認められ、peak 時の血清濃度は 22 $\mu\text{g/ml}$ 、房水内濃度は 0.68 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2. 白内障患者の血清および房水内濃度

手術に際し、成人白内障患者 11 人に、術前 T-1220 1 g 静注し、術中に房水および血液を採取してこれらの T-1220 濃度を 1 と同様に薄層平板カップ法にて測定した。その成績を Table 2 に示した。

成績；血清濃度は 30 分が全般に高く、最高 84 $\mu\text{g/ml}$ であった。1 時間値では最高 20 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分値では 1 例のみで 18 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分値で最高 25 $\mu\text{g/ml}$ を示したものがあつたが、他は 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、多少ばらつきが認められたが、体重により影響される点も否定できない。

房水内濃度も 30 分に最高 2.3 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分値 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分値 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分値 0.29 $\mu\text{g/ml}$ であった。120 分値で房水内濃度が 2.9 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した例があつたが、これは房水採取時に血液が混入したことが

Table 2 Serum and aqueous humor concentration of T-1220 after i.v. 1 g administration in the cases of cataract

No.	Name	Sex	Age (year)	Weight (kg)	Time (min.)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor ($\mu\text{g/ml}$)
1	I. Y.	F	68	42	30	84	1.6
2	M. O.	M	66	48	30	58	1.6
3	S. I.	M	26	65	30	32	2.3
4	W. N.	F	70	59	30	28	0.16
5	S. K.	M	60	53.5	60	14	1.6
6	K. Y.	F	77	41	60	17	1.2
7	T. K.	M	64	68	60	19.5	0.8
8	S. Y.	F	71	48.5	60	20	0.8
9	T. M.	M	75	67.5	90	18	0.32
10	K. Y.	F	77	41	120	25	2.9
11	K. F.	F	65	57	120	10	0.29

Table 3 Clinical results of T-1220 treatment

No.	Name	Sex	Age (year)	Clinical diagnosis	Organisms demonstrated	Daily dose	Duration of medication	Clinical response	Side effect
1	A. I.	F	7	Cellulitis orbitae	Gram negative bacillus	1 g (drip infusion)	2 days	Excellent	(-)
2	K. H.	M	48	Abscessus corneae anularis	<i>Enterococcus</i>	2 g (drip infusion)	6 days	Good	Fever
3	T. H.	F	6	Vulnus perforatio corneae Iridocyclitis purulenta		1 g (drip infusion)	3 days	Excellent	(-)
4	K. N.	F	47	Dacryocystitis	α - <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>	1 g (i. v.)	11 days	Good	(-)
5	K. I.	M	84	Abscessus corneae	Gram positive cocci	2 g (drip infusion)	2 days	Unknown	(-)
6	Y. K.	M	67	Postoperative infection on retinal detachment	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 g (i. v.)	11 days	Good	(-)

原因の1つとして考えられる。

II. 臨床成績

眼科領域における感染症で、抗生剤の静注および点滴静注の症例は、今まで比較的少なかったため、今後効果はもちろん、安全性の面からも静注、点滴静注の適応範囲を検討する必要があると考え、症例を選択してみた。各種感染症例には T-1220 1g を1日1回～2回静注あるいは点滴静注投与し、その成績を Table 3 に示した。その内訳は、眼窩蜂窩織炎1例、化膿性虹彩毛様体炎3例、亜急性涙囊炎1例、網膜剝離術後の緑膿菌感染症1例の計6例であった。

細菌検出は、6例中5例に行なわれ Gram-negative rod 1例、*Enterococcus* と α -*Streptococcus* が同時に検出されたもの1例、Gram-positive cocci 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例で、1例を除き5例に検出された。

症例1は発熱および眼球運動障害を伴った眼窩蜂窩織炎で T-1220 1g を200ml ソリタ T₃ に溶解し1日1回点滴静注したところ、2日目には上結膜円蓋部より自壊排膿がみられ、眼球および眼瞼結膜の充血の減少および眼球運動障害の改善が急速に認められ著効とした。症例2は角膜輪状膿瘍で T-1220 1g の1日2回点滴静注および同剤10mg の結膜下注射を6日間行なった。自覚的には疼痛が軽減し、他覚的にも角膜の浮腫および細胞浸潤が軽減したので有効とした。しかし本症例では本剤投与2日目より37°C 前後の微熱を生じ、原因が感染によるものか否か不明であったが、投与終了翌日より解熱した。症例3は外傷性角膜穿孔後に感染をおこした症例で投与2日目には角膜の混濁、前房内の浸出物が著明に減少し著効とした。症例4は亜急性の涙囊炎で本剤1g を毎日外来で静注し自発痛は消失し腫脹も軽減したが11日を要し投与量が1日1g の少量なので有効とした。症例5は角膜膿瘍、絶対緑内障で本剤2g を点滴静注したが眼痛著しいため2日目には眼球摘出術を施行したので症例として適当でなく効果は不明とした。症例6は網膜剝離手術で強膜にプロンペを縫着したところ緑膿菌感染を生じた症例で T-1220 1g を1日2回6日間点滴静注すると排膿は減少したが、なお膿汁が少量流出し緑膿菌が陰性とならないため、プロンペ除去術を施行し、術後5日間 T-1220 2g 投与を続けると、結膜充血は消失し細菌検査にても緑膿菌は陰性となった。従って有効と判定した。

以上より全体の有効率を求めると、著効2例、有効3例、不明1例でその有効率は83%であった。

副作用は症例2に37°C 前後の微熱を生じた以外には認められなかった。なお末梢血液検査 (WBC, RBC,

Hb, Ht), 肝機能検査 (GOT, GPT, ALP) および腎機能検査 (BUN, クレアチニン) においても, 投与前に比し, なんら異常は認められなかった。

III. 考 案

一般に PC 剤の眼内移行は不良であるが, ABPC は他の PC 剤に比し房水内移行が良いことが杉浦ら¹⁾, 徳田ら²⁾, 大石ら³⁾ により示されている。T-1220 の投与方法は筋注および静注であり, 経口投与に比して血清濃度が高いことが予想され, それに従い房水内移行も良好であろうと考えられる。

大石ら⁴⁾ は家兎に ABPC 50mg/kg 筋注し血清濃度 34.4 $\mu\text{g/ml}$, 房水内濃度 2~6 $\mu\text{g/ml}$ を認めており, われわれは T-1220 20mg/kg 筋注にて血清濃度 22 $\mu\text{g/ml}$, 房水内濃度 0.68 $\mu\text{g/ml}$ を認め, 投与量を考慮すればほぼ類似した値と思われる。しかし動物実験では筋注を行なったので静注との比較はできなかった。そこで白内障患者の房水内移行についてみると, T-1220 1g の静注により30分値に 2.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。三島ら⁵⁾⁶⁾ は Amoxycillin 500mg 経口投与で最高 1.0 $\mu\text{g/ml}$ を認め, また Pivampicillin 250mg 経口投与では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めている。投与方法および量に違いはあるが, T-1220 の眼内移行は, 健眼では有効濃度に達していないが他剤に比して比較的良好であり, 感染眼に対しては有効濃度に達すると推測される。

臨床例で症例 6 は網膜剥離術後の緑膿菌感染症例であるにもかかわらず, 眼内に感染は波及せず良好な視力を保ちえたことは T-1220 の効果もさることながら点滴静注としての効果も充分考えられる。縫着プロンベの培養により緑膿菌が検出され, 生体内の異物中には T-1220 が移行しないのは当然であり, プロンベ除去後の再投与によって臨床的に完全に治癒し, 細菌学的検査にても緑膿菌の陰性化が認められ, T-1220 が緑膿菌に対して有効であったことを示している。

結 論

T-1220 の眼科的応用を検討するため, 基礎実験と臨床的検討を行ない, 次のような結果を得た。

1. 家兎に T-1220 20mg/kg 筋注した場合, 血清濃度は 22 $\mu\text{g/ml}$, 房水内濃度は 0.68 $\mu\text{g/ml}$ とそれぞれ30分値に peak を認めた。
2. 手術白内障患者11例に術前 T-1220 1g 静注した場合, 血清濃度は30分に最高 84 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。いっぽう房水内濃度も30分に最高 2.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。
3. 臨床例では, 眼窩蜂窩織炎, 化膿性虹彩毛様体炎, 涙囊炎, 網膜剥離術後の緑膿菌感染症の 6 例に使用し, 不明例 1 例を除き 5 例が有効で有効率は 83% であった。
4. 副作用は, 微熱を生じた例が 1 例認められたが, 本剤との因果関係は, 明らかでなかった。臨床検査値については, なんら異常は認められなかった。

文 献

- 1) 杉浦清治, 近藤有文: Aminobenzylpenicillin, Phenoxypropylpenicillin の眼内移行および眼化膿症に対する効果。J. Antibiotics Ser. B 15: 408~410, 1962
- 2) 徳田久弥, 右田 寛: 眼科領域における合成ペニシリン臨床治験成績。ibid. 16: 73~74, 1963
- 3) 大石正夫, 今井正雄, 高橋篤子, 滝沢 元: Saicilin (Ampicillin) の眼科的応用。眼科臨床医報 65: 1097~1102, 1971
- 4) 大石正夫, 三国政吉: 眼科化学療法の実際。p.84, 金原出版, 1974
- 5) 三島恵一郎, 津田寅雄, 津田尚幸, 中村晋作, 松鶴嘉文, 高久 功: Amoxycillin の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 21(8): 1825~1829, 1973
- 6) 三島恵一郎, 山下壮之助, 井上隆史, 小田隆子, 中村晋作, 高久 功: Pivampicillin の眼科的応用に関する検討。Chemotherapy 22(4): 722~725, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF T-1220
IN OPHTHALMACOLOGICAL FIELD

YASUO SATO, KEIICHIRO MISHIMA and ISAO TAKAHISA

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Nagasaki University

In order to study the ophthalmological application of T-1220 fundamental and clinical investigations were carried out and the following results were obtained.

1) In the rabbits muscularly injected T-1220 at the dosis of 20 mg/kg the blood level was 22 $\mu\text{g/ml}$ and the concentration in aqueous humor was 0.68 $\mu\text{g/ml}$ and the peaks were each at 30 minutes.

2) To 11 cases of cataract operation 1 g of T-1220 was injected intravenously before operation and the blood level at 30 minutes after administration was 84 $\mu\text{g/ml}$ at the highest concentration. The concentration in aqueous humor at 30 minutes after administration was 2.3 $\mu\text{g/ml}$ at the highest concentration.

3) As clinical cases, 6 cases of orbital phlegmon, purulent iridocyclitis, dacriocystitis and infectious diseases by *Pseudomonas aeruginosa* after operation of retinal detachment were used for the test. Among them it was effective to 5 cases, and the effective rate was 83%.