

## 眼科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討

大石正夫・永井重夫  
新潟大学医学部眼科学教室

新しい Cephamycin 系抗生剤, T-1982 の眼科的応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行なった。本剤の抗菌作用は, グラム陽性球菌には Cefmetazole, Cefazolin より低感受性であるが, グラム陰性桿菌にはすぐれた抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20株の感受性は6.25~25 µg/ml に分布し, 12.5 µg/ml に15株 (75%) があって分布の山をなした。白色成熟家兎に 50 mg/kg 1 回筋注または静注して, 眼内移行の動態を検討した。筋注によれば注射 1 時間後に 2.7 µg/ml の前房水内濃度の peak 値がえられて, 房血比は8.44%であった。静注では1/2時間後で 4.27 µg/ml の peak 値で, 房血比は11.86%であった。眼組織内へは, 外眼部, 眼内部組織へそれぞれ高い移行濃度が見とめられた。臨床的に, 麦粒腫, 急性涙囊炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 角膜膿瘍の全16症例に対して, 本剤 1 回0.5 g 筋注, 1.0 g を 1 日 1 回静注または点滴静注して効果を観察した。著効 4 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で有効率81.3%の結果がえられた。副作用としてみとむべきものはなく, 血液検査, 肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

T-1982 は富山化学工業(株)および科研化学(株)で共同開発中の新しい注射用 Cephamycin 系抗生剤である。その特長は, 各種細菌の産生する β-lactamase に安定で, グラム陽性, 陰性菌に広い抗菌スペクトルを示し, とくに *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Bacteroides* にすぐれた抗菌力をあらわす。筋注または静注により各種組織内移行は良好で, 血中半減期は約100分である。

本剤の眼科領域における基礎的, 臨床的検討を行なったので, 以下にその成績を報告する。

### I. 実験方法

#### 1) 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を, 日本化学療法学会標準法に準じて検査した。接種菌量は, Tryptosoy broth に 37°C 1 夜培養した原液である。

#### 2) 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者から分離した *Staphylococcus aureus* 20株に対する感受性を検査した。実験方法は 1) と同様である。

#### 3) 眼内移行

白色成熟家兎(体重 2.5~3.0 kg)を用いて, 本剤の眼内移行の動態を検討した。すなわち, 本剤 50 mg/kg を 1 回筋注, または静注して経時的に前房水を採取して前房水内濃度を測定した。同時に血中濃度も測定した。ついでそれぞれ前房水内濃度の peak 値がえられた時間で眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検

定菌として, *Klebsiella* 用培地 (pH 6.5~6.6) を用いて薄層平板カップ法により, 標準曲線の作成ならびに検体の希釈には 1/15M phosphate buffer solution (pH 6.0) を用いた。

#### 4) 臨床治験

症例は, 外麦粒腫 3 例, 内麦粒腫 2 例, 急性涙囊炎 3 例, 角膜浸潤 2 例, 角膜潰瘍 5 例および角膜膿瘍 1 例の計16例である。

投与方法は, 比較的軽症例には 1 回 0.5 g 1 日 1 回筋注, 中等症以上には 1 回 1.0 g を静注または点滴静注により臨床効果を検討した。

なお角膜感染症には, 本剤の 1% 水溶液を 1 日 4~6 回点眼併用した。

### II. 実験成績

#### 1) 抗菌スペクトル

Table 1 に示すようである。

*Haemophilus aegyptius* 6.25 µg/ml, *Moraxella lacunata* 0.19~0.39 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 12.5~25 µg/ml, *Corynebacterium diphtheriae* 1.56~6.25 µg/ml, *Streptococcus hemolyticus* 1.56~3.13 µg/ml, *Streptococcus viridans* 25~100 µg/ml, *Staphylococcus aureus* 6.25~12.5 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* >100 µg/ml であった。*S. aureus* 209 P は 6.25 µg/ml である。

これは並記の Cefmetazole (CMZ)<sup>1)</sup>, Cefazolin (CEZ)<sup>2)</sup> に類似的の抗菌スペクトルである。抗菌力は *S. pneumoniae*, *S. hemolyticus*, *S. aureus* などのグラム陽性球菌に対しては CMZ, CEZ より低感受性であるが, グ

Table 1 Antimicrobial spectrum 10<sup>8</sup> cells/ml (μg/ml)

Organism	No. of strains	T-1982	CMZ	CEZ
<i>H. aegyptius</i>	4	6.25	12.5	10
<i>M. lacunata</i>	7	0.19 ~0.39	0.39	0.025 ~0.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	12.5 ~25	0.78 ~1.56	0.025 ~0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	1.56 ~6.25	1.56	0.025
<i>S. hemolyticus</i>	2	1.56 ~3.13	0.39 ~0.78	0.025
<i>S. viridans</i>	2	25~100	50~100	0.1~10
<i>S. aureus</i>	4	6.25 ~12.5	0.78 ~1.56	0.025 ~1
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209p	1	6.25	0.78	0.1

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (20 strains)

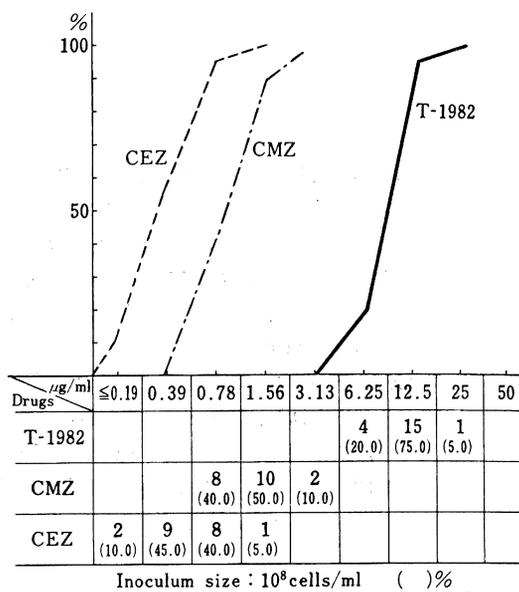
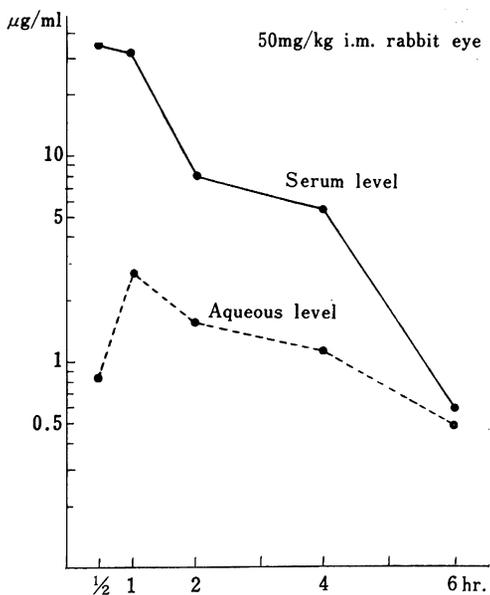
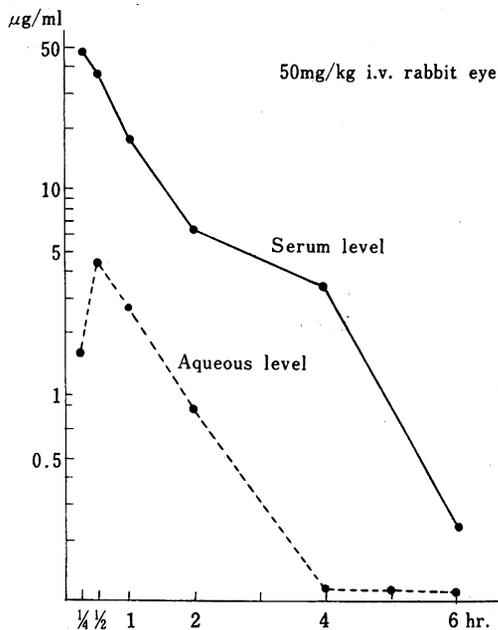


Fig. 2 Aqueous and serum level of T-1982



Tissues	Hour	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		0.83	2.7	1.56	1.16	0.5
Serum		35.0	32.0	8.0	5.3	0.6
Aqueous/Serum ratio (%)		2.37	8.44	19.5	21.8	83.3

Fig. 3 Aqueous and serum level of T-1982



Tissues	Hour	1/4	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		1.6	4.27	2.6	0.87	0.12	0.08
Serum		48.0	36.0	17.7	6.4	3.33	0.23
Aqueous/Serum ratio (%)		3.33	11.86	14.69	13.59	3.60	34.78

Fig. 4 Ocular tissue concentration of T-1982

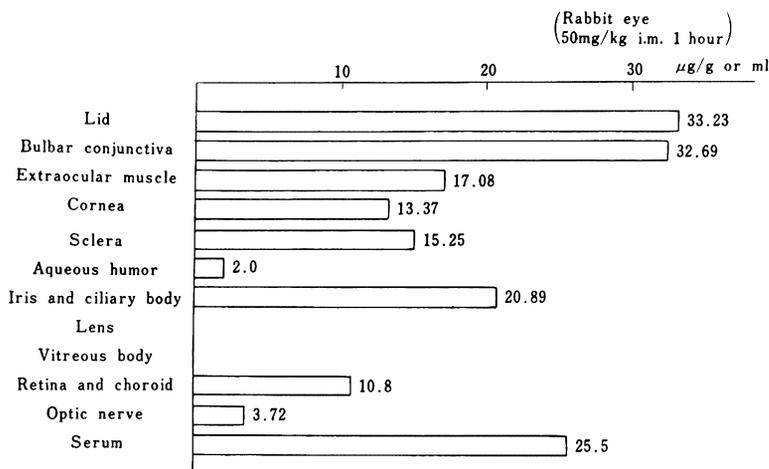
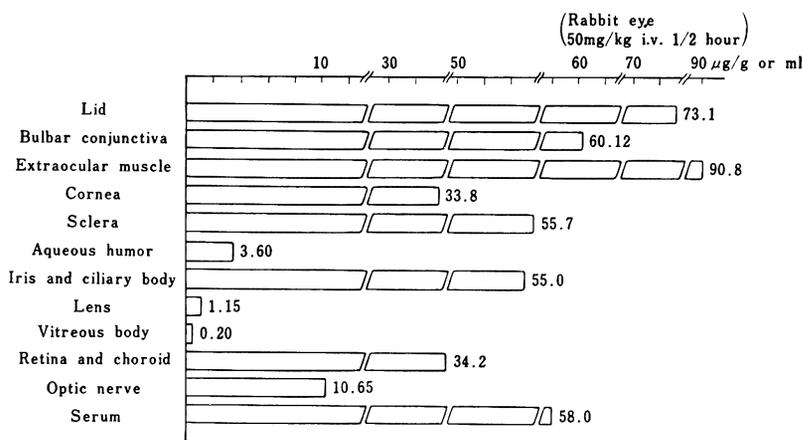


Fig. 5 Ocular tissue concentration of T-1982



ラム陰性桿菌の *H. aegyptius* には、よりすぐれた感受性を示した。

## 2) 臨床分離の *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すごとくである。

T-1982 の 6.25~25 µg/ml に感受性分布を示して、12.5 µg/ml に15株 (75.0%) があって分布の山を示した。同時に検査した CMZ, CEZ より高い MIC 値にあった。

## 3) 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値であらわした。

### (1) 前房内移行

#### ① 筋注 (Fig. 2)

注射して1/2時間後に0.83 µg/ml の移行濃度を見とめ、1時間で peak 値 2.7 µg/ml に達した。以後は漸減

して2時間 1.56 µg/ml, 4時間 1.16 µg/ml, 6時間後は 0.5 µg/ml の移行濃度を見とめた。血中濃度は1/2時間が peak で 35 µg/ml を示し、以後漸減して6時間後は 0.6 µg/ml である。

房水血清比 (房血比) は1時間で8.44%であった。

#### ② 静注 (Fig. 3)

静注によれば、前房水内へは1/4時間後にすでに1.6 µg/ml の移行濃度を示し、1/2時間に 4.27 µg/ml の peak 値がえられた。以後は比較적すみやかに減少して、1時間 2.6 µg/ml, 2時間 0.87 µg/ml, 4時間で 0.12 µg/ml, 6時間では 0.08 µg/ml であった。血中濃度は、注射1/4時間に 48.0 µg/ml の peak 値を示し、以後すみやかに減少して6時間で 0.23 µg/ml であった。

房血比は1/2時間で11.86%であった。

Table 2 Clinical results of T-1982

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administra- tion	Total dose(g)	Effect	Side effect
1	63 F	External hordeolum	Both	<i>S. aureus</i>	1.0×1 i. v.	4	4.0	+	-
2	42 M	//	OD	<i>S. aureus</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	-
3	27 M	//	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	-
4	33 F	Internal hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	-
5	27 F	//	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.5×1 i. m.	3	1.5	++	-
6	46 F	Acute dacryocystitis	OS	GNR <i>S. epidermidis</i>	1.0×1 d. i.	5	5.0	++	-
7	72 F	//	OS	<i>S. aureus</i>	1.0×1 d. i.	5	5.0	+	-
8	70 F	//	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0×1 d. i.	5	5.0	+	-
9	63 M	Corneal infiltration	OD	GNR	1.0×1 i. v.	5	5.0	+	-
10	17 M	//	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.5×1 i. m.	5	2.5	+	-
11	68 M	Corneal ulcer	OS	<i>P. morgani</i>	1.0×1 d. i.	7	7.0	++	-
12	46 F	//	OS	GNR	1.0×1 i. v.	5	5.0	++	-
13	67 F	//	OS	GNR	1.0×1 d. i.	5	5.0	±	-
14	71 M	//	OS	GNR	1.0×1 i. v.	5	5.0	+	-
15	63 F	//	OD	GNR	1.0×1 d. i.	7	7.0	-	-
16	46 F	Corneal abscess	OS	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.0×1 d. i.	7	7.0	-	-

## (2) 眼組織内濃度

## ① 筋注

注射1時間後の眼組織内濃度をFig. 4に示す。

外眼部では眼瞼、球結膜が30 µg/g以上でもっとも高濃度の移行がみられた。ついで、外眼筋、強膜、角膜の順で10 µg/g 台の移行濃度であった。眼球内では、虹彩毛様体に20.89 µg/g でかなりの高濃度の移行がみられ、網脈絡膜にも10.8 µg/g を示したが、水晶体、硝子体には移行がみられなかった。

血中へは25.5 µg/ml の移行濃度がみとめられた。

## ② 静注

注射1/2時間後における眼組織内濃度の分布状態をFig. 5に示した。

外眼部—眼瞼、球結膜、外眼筋に60~90 µg/g の高濃度がみられた。強膜には55.7 µg/ml、角膜には33.8 µg/g の移行濃度を示した。眼球内部では、虹彩毛様体に55.0 µg/g の高濃度をみとめ、網脈絡膜にも34.2 µg/g の移行をみた。視神経には10.65 µg/g で、水晶体、硝子体への移行は低濃度であった。

血中濃度は58.0 µg/ml であった。

## 4) 臨床成績

T-1982の臨床成績をTable 2に表示した。

外麦粒腫は *S. aureus* および *S. epidermidis* によるもので、本剤 0.5 g 1日1回筋注または1.0 g 1回静注して、4日間に2.0 g ないし4.0 g 投与により化膿巣は吸収されて治癒している。内麦粒腫の2例はともに *S. epidermidis* が検出されたもので、0.5 g 1日1回、3ないし4日間筋注して著効、有効であった。急性涙囊炎は3例で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, GNR が証明された。1.0 g 1日1回点滴静注して、5日間に5.0 g 投与で1例に著効、2例には有効に作用している。

角膜浸潤の症例は、結膜嚢内から GNR および *S. epidermidis* が検出された。0.5 g 1回筋注または1.0 g 1回静注して5日間にそれぞれ2.5 g, 5.0 g 投与した。なお、本剤の1%水溶液の点眼を併用した。2例とも約10日間の経過で、浸潤巣は消失、治癒している。

角膜潰瘍は5例である。潰瘍部の菌培養で、1例に *P. morgani* が、他の4例は GNR が検出された。1% Atropine と本剤の1%水溶液の点眼を併用し、1日1回1.0 g 静注または点滴静注して、5~7日間に5.0 g ないし7.0 g を投与した。*P. morgani*, GNR が検出された各1例は、潰瘍はすみやかに消褪して著効を示した。その他は、有効、やや有効、無効が各1例であった。

角膜膿瘍の症例は、角膜ヘルペスが基礎疾患で、*S. aureus*, *S. epidermidis* による細菌混合感染である。1回1.0 g 点滴静注して7日間に7.0 g を投与したが、角膜ヘルペスの病像と重なり膿瘍に改善はみられず、無効であった。

全症例、本剤の皮内反応は陰性で、注射によるアレルギー反応はみられず、注射前後に行なわれた血液検査、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

## III. 考 按

眼科領域における T-1982 の臨床応用のために検討した成績を、従来の Cephem 系薬剤と比較してみた。

本剤の抗菌スペクトルは CMZ<sup>2)</sup>, CEZ<sup>2)</sup> に類似しており、グラム陽性菌に対する抗菌力はこれらより劣っているが、グラム陰性桿菌の *H. aegyptius* にはよりつよい抗菌力を示した。

これは、第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム<sup>3)</sup> で報告された本剤の抗菌作用に類似するものであった。

臨床分離の *S. aureus* の感受性は 6.25~25 µg/ml に分布して、CMZ, CEZ より低感受性側にあった。新薬シンポジウムの全国集計では、707株の検査で3.13~>100 µg/ml に分布し、12.5 µg/ml に分布の山がみられて、

CMZ, CEZ より3~5段階低感受性側にあった。私どもの成績も同様の傾向を示すものである。

すなわち、本剤はグラム陰性菌には高感受性を示すが、グラム陽性菌には多少よわいといえることができる。

本剤の眼内移行の成績はまだみられないようである。私どもが検討したところによれば、家兎に50 mg/kg 1回筋注して、前房水内には1時間後に2.7 µg/ml の peak 値がえられ、房血比は8.44%であった。また、50 mg/kg 静注時では、1/2時間後に4.27 µg/ml の peak 値がえられ、11.86%の房血比であった。そしていずれも注射6時間後にも前房水内移行濃度が証明されている。

これを CMZ<sup>2)</sup> の成績と比べると、CMZ 50 mg/kg 筋注では前房水内濃度の peak は1時間で2.6 µg/ml、房血比は9.29%であり、静注時では1/2時間で4.1 µg/ml、房血比9.53%であった。そして、筋注、静注とも4時間後には房水内に CMZ がみとめられていない。

従って、T-1982 の前房水内移行は、peak 時の動態は筋注、静注とも CMZ のそれに類似しているが、持続時間が T-1982 でより長いことが明らかであった。

眼組織内へは、外眼部、眼内部組織ともかなり高い移行濃度がみとめられ、同量筋注、静注時の CMZ<sup>2)</sup> と比べてより高濃度を示す傾向がみられた。

以上の基礎的検討から、本剤はグラム陰性菌、陽性菌による眼感染症に対して筋注、静注のいずれも眼内移行が良好でかつ持続性がよいことから、臨床上1日1ないし2回投与で効果が期待できるものと考えられた。

臨床的に、*P. morgani*, GNR のグラム陰性桿菌の症例に著効ないし有効に作用したのみならず、*S. aureus*, *S. epidermidis* などグラム陽性球菌の症例にも有効であった。今回は全例に1日1回0.5 g 筋注または1.0 g 静注したもので、やや有効などの症例を含めた重篤な症例には、1日2回投与が検討されるべきものと思われる。

副作用としてとくに認むべきものはなく、血液検査 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plat., Eosino.), 肝 (GOT, GPT, Al-p), 腎 (BUN, S-Cr.) 機能検査で異常値はみとめられなかった。

以上、T-1982 はグラム陰性桿菌、陽性球菌による各種の眼感染症に対して、臨床上有用な Cephamycin 系注射剤であると考えられた。

供試剤の提供をうけた科研化学株式会社にお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫, 小林 司: Cefmetazole の眼科的応用の

- ための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29 (6) : 631~635, 1981
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子, 滝沢元 : Cefazolin の眼科的応用—基礎的並びに臨床的検討—。Chemotherapy 18 (5) : 805~811, 1970
- 3) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982抄録集, 1981

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

T-1982, a new cephamycin antibiotic, was fundamentally and clinically studied in the field of ophthalmology.

T-1982 proved to be very active against gram-negative bacilli but less active than cefmetazole and cefazolin against gram-positive cocci.

Susceptibility of 20 clinical isolates of *S. aureus* ranged 6.25 ~ 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and the peak noted in 15 strains (75%) was 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

To examine intraocular penetration of the drug, a dose of 50 mg/kg was intramuscularly or intravenously administered to white mature rabbits. By intramuscular injection, the peak aqueous humor level of 2.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was achieved at 1 hour and the ratio of aqueous level to blood level was 8.44%. By intravenous injection, the peak level of 4.27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was achieved at 1/2 hour and the ratio was 11.86%. High concentrations of the drug were observed in both outer and inner parts of the eye.

A total of 16 cases with hordeolum, acute dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer or corneal abscess were treated with intramuscular injection of 0.5 g once a day or intravenous injection or intravenous drip infusion of 1.0 g once a day. The therapeutic responses were excellent in 4, good in 9 and fair in 1 and poor in 2 cases. Thus, the efficacy rate was 81.3%.

Neither appreciable side effects nor abnormal findings in hematology and hepatic and renal function were noted.