

眼科領域における TA-058 の基礎的、臨床的検討

大石 正夫・永井 重夫
新潟大学眼科

徳田 久弥・有本 啓三
杏林大学眼科

新しい半合成ペニシリン剤, TA-058 を眼感染症に臨床応用するために, 基礎的, 臨床的検討を行った。本剤の抗菌スペクトルは, ABPC, CBPC および PIPC に類似して広域性であった。*S. aureus* 20 株は 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあってそれぞれ 5 株, 25.0% が占めた。*P. aeruginosa* 10 株は 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布して, 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 5 株, 50% がみられた。白色成熟家兎に 50 mg/kg 1 回静注して, 家兎眼前房水内へは注射 30 分後に 6.0 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内濃度の peak 値がえられた。以後はすみやかに減少して 6 時間後は 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。30 分時の房水・血清比は 5.28% であった。眼組織内濃度は注射 30 分後に測定した。外眼部組織には高い移行濃度を示し, 眼内部にもかなり良好な移行がみとめられた。臨床的には, 外麦粒腫, 瞼板腺炎, 急性涙囊炎, 角膜潰瘍, 角膜膿瘍, 化膿性虹彩毛様体炎, 眼窩感染の全 14 症例に対し, 1 回 1.0 g または 2.0 g を 1 日 1 回ないし 2 回静注または点滴静注して臨床効果を検討した。著効 5, 有効 8, 無効 1 の成績がえられた。全例に副作用はみとめられなかった。

はじめに

TA-058 は, 田辺製薬株式会社に開発された penicillin 系抗生物質で, 6 位側鎖に N^4 -メチル-D-アスパラギンを有する構造式であらわされる。

本剤は, グラム陽性菌, グラム陰性菌に広く抗菌作用を示し, 殺菌作用は比較的つよい。とくに *in vitro* におけるよりも *in vivo* の効果に優れた実験治療効果がみとめられている。

私共は眼感染症に臨床応用するための, 基礎的ならびに臨床的検討を行ったので, 以下にその成績を報告する。

I 実験方法

1. 抗菌作用

教室保存菌株に対する本剤の MIC を, 日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は, Tryptic soy broth に一夜培養した菌液を用いた。

2. 臨床分離株に対する感受性

S. aureus 20 株および *P. aeruginosa* 10 株に対する感受性を, 前記同様にして測定した。

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

眼内移行を検討した。1 回 50 mg/kg を静注して, 経時的に前房水および血液を採取し, 前房水内および血中濃度の時間的推移を調べた。また, 前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, トリプトソイ寒天培地を用いる薄層平板カップ法によった。検体の希釈ならびに standard curve 作成には, pH 7.0 の phosphate buffer solution を用いた。

4. 臨床治療

症例は, 外麦粒腫 1 例, 瞼板腺炎 1 例, 急性涙囊炎 1 例, 角膜潰瘍 6 例, 角膜膿瘍 2 例, 化膿性虹彩毛様体炎 2 例および眼窩感染 1 例の計 14 例である。これらの症例に対して, 本剤を 1 回 1.0 g ないし 2.0 g を 1 日 1, 2 回 one shot 静注または点滴静注して臨床効果を検討した。角膜感染症には本剤の 1% 水溶液の点眼を併用した。

すべての症例で, 本剤の皮内反応は陰性であった。

II 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すようである。数値はすべて分布域であらわした。

H. aegyptius 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *M. lacunata* 0.19 $\mu\text{g/ml}$,

Table 1 Antimicrobial spectrum (μg/ml)(10⁸cells/ml)

Organisms	No. of strains	TA-058	ABPC	CBPC	PIPC
<i>H. aegyptius</i> (K-W)	4	1.56	2.5	3.12	6.25
<i>M. lacunata</i> (M-A)	7	0.19	<0.19	<0.19	0.39~0.78
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.78~1.56	<0.19~0.78	0.19~25	1.56~6.25
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78~1.56	0.19~0.39	0.78~1.56	0.78~6.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	0.01	0.02	0.19
<i>S. hemolyticus</i>	2	0.19	0.05	0.19	0.78, 1.56
<i>S. viridans</i>	2	8.13, 6.25	1.56	25	1.56, 6.25
<i>S. aureus</i>	4	0.78~6.25	0.38~100	0.39~6.25	0.78~6.25
<i>P. aeruginosa</i>	2	25, 50	>100	25, 50	6.25, 25
<i>S. aureus</i> 209 P	1	0.78	0.39	0.39	0.39

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates TA-058

Organisms	No. of strains	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	20			5	3	5	3	4				
<i>P. aeruginosa</i>	10								1	4	2	3

S. pneumoniae 0.78~1.56 μg/ml, *C. diphtheriae* 0.78~1.56 μg/ml, *N. gonorrhoeae* <0.19 μg/ml, *S. hemolyticus* 0.19 μg/ml, *S. viridans* 3.13~6.25 μg/ml, *S. aureus* 0.78~6.25 μg/ml, *P. aeruginosa* 25~50 μg/ml であった。 *S. aureus* 209 P は 0.78 μg/ml であった。

これは並記の Aminobenzyl PC(ABPC)¹⁾, Carbenicillin (CBPC)²⁾, および Piperacillin (PIPC)³⁾ に類似の抗菌スペクトルである。 *P. aeruginosa* に対しては, CBPC に類似した抗菌力を示した。

2. 臨床分離の *S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* 感受性

Table 2 に示すごとくである。

S. aureus は 0.78~12.5 μg/ml に感受性分布を示し, 0.78 μg/ml および 3.13 μg/ml に分布の山がありそれぞれ5株, 25.0%を示した。

P. aeruginosa は 25~>100 μg/ml に分布して, 50 μg/ml 以下に5株, 50.0%がみられた。

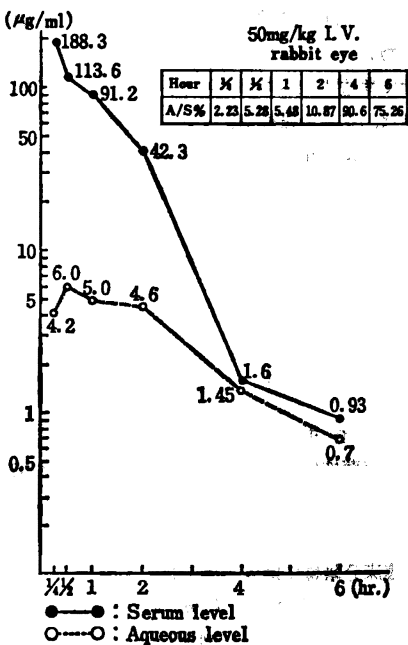
3. 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値であらわした。

1) 前房水内移行 (Fig. 1)

注射して 1/4時間では 4.2 μg/ml の移行濃度を示し,

Fig. 1 Aqueous and serum level of TA-058



½時間後に peak 値 6.0 $\mu\text{g/ml}$ がえられた。以後は漸減して1時間 5.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 1.45 $\mu\text{g/ml}$, 6時間 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度は½時間が peak で 188.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後は比較的すみやかに減少して, 6時間後 0.93 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比 (以下, 房血比) は, ½時間で 5.28 % であった。

2) 眼組織内濃度

注射 ½時間後の眼組織内濃度は, Fig. 2 に示すごとくである。

外眼部組織では眼瞼, 球結膜に 40 $\mu\text{g/g}$ 台の高濃度を示した。次いで, 外眼筋, 強膜, 角膜の順であった。眼球内では, 虹彩毛様体に 29.49 $\mu\text{g/g}$ とかなり高濃度がみられ, 網脈絡膜にも 11.86 $\mu\text{g/g}$ を示した。硝子体

には 0.43 $\mu\text{g/ml}$ で, 水晶体には移行はみとめられなかった。

Fig. 2 Ocular tissue concentration of TA-058

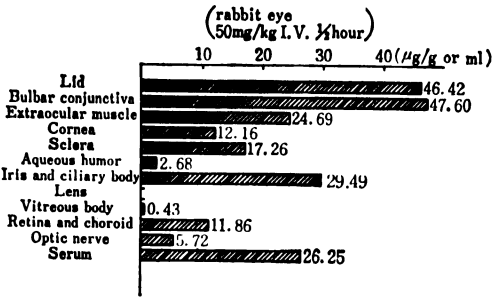


Table 3 Clinical Results of TA-058

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosis (g×times, route)	Days of administ- ration	Total dosis (g)	Effect	Side effects
1	27 ♂	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	1.0×1 I. V.	3	3.0	+	—
2	42 ♀	Meibomianitis	OD	<i>S. pneumoniae</i>	1.0×1 I. V.	3	3.0	++	—
3	46 ♀	Acute dacryocystitis	OS	GNR ◦ <i>S. epidermidis</i>	1.0×1 I. V.	4	4.0	+	—
4	68 ♀	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0×2 D. I.	7	14.0	++	—
5	63 ♀	Corneal ulcer	OS	<i>S. pneumoniae</i>	2.0×1 D. I.	5	10.0	+	—
6	78 ♀	Corneal ulcer	OD	Non fermenta- tive GNR	2.0×1 D. I.	6	12.0	+	—
7	66 ♂	Corneal ulcer	OD	GNR	2.0×2 D. I.	5	20.0	++	—
8	40 ♂	Corneal ulcer	OS	GNR	2.0×2 D. I.	5	20.0	—	—
9	25 ♂	Corneal ulcer	OS	—	1.0×1 I. V.	6	6.0	++	—
10	47 ♂	Corneal abscess	OS	GNR	1.0×1 I. V.	4	4.0	+	—
11	62 ♂	Corneal abscess	OD	GPR	2.0×1 D. I.	7	14.0	++	—
12	58 ♂	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>S. epidermidis</i>	1.0×2 I. V.	7	14.0	+	—
13	47 ♂	Iridocyclitis purulenta	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0×2 D. I.	7	14.0	+	—
14	58 ♀	Orbital infection	OS	◦ <i>S. nonhemolyticus</i> ◦ <i>S. epidermidis</i>	2.0×2 D. I.	5	20.0	+	—

◦ Causative organism

4. 臨床成績

TA-058 の臨床成績を Table 3 に示した。

外麦粒腫の症例は、右眼瞼に高度の発赤、腫脹と自発痛を訴えたもので、穿刺排膿の膿培養で、*S. aureus* を検出した。

本剤 1 日 1 回 1.0 g を静注、3 日間に 3.0 g を投与して化膿性炎症は消褪、治癒した。瞼板腺炎の症例からは *S. pneumoniae* が検出された。1.0 g 1 日 1 回静注して、3 日間投与した。検出菌が 3 日目に消失し、自覚症状は 7 日目に消失した。

急性涙囊炎は、約半年前に発症、抗生剤投与により治癒したが、今回再発して涙囊部皮膚の発赤、腫脹と疼痛がみとめられた。本剤 1.0 g 静注、4 日間に 4.0 g を注射して、自覚所見は軽減した。

角膜潰瘍の症例は、潰瘍部の擦過培養で *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, 非発酵菌および GNR が検出された。1% Atropine 点眼と本剤 1% 水溶液の 1 日 4 回点眼を併用して、1.0 g または 2.0 g を 1 ないし 2 回点滴静注した。5~7 日間に 10~20 g を投与して、5 例中 4 例に潰瘍の縮小、消失がみられて著効ないし有効に作用した。

角膜潰瘍の症例からは GNR および GPR が検出された。2.0 g 1 日 1 回点滴静注して 7 日間に 14 g を注射した。潰瘍はすみやかに消失して著効を示した。1.0 g 静注した症例では 4 日間に 4.0 g を注射して、潰瘍に縮小傾向がみられて、有効の結果であった。

化膿性虹彩毛様体炎の 2 例は、眼内異物および角膜外傷後に発症したもので、前房水混濁が強くみとめられた。結膜囊内分泌物から、ともに *S. epidermidis* が証明された。本剤 1.0 g を 1 日 2 回静注または点滴静注して、7 日までに前房水混濁は消褪して、有効に作用している。

眼窩感染の症例は、眼瞼の発赤、腫脹がつよく、chemosis もみとめられて眼窩蜂窩織炎の所見を呈した。分泌物からは *S. epidermidis*, *S. nonhemolyticus* が培養、検出された。本剤 2.0 g, 1 日 2 回点滴静注して、自覚症状の軽減がみられ、5 日間に 20 g を投与して 10 日後に炎症症状は消褪、治癒した。

全例、副作用としてアレルギー反応はみられず、注射前後に行われた血液検査、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

Ⅲ 考 察

眼感染症に対して TA-058 を臨床応用するために検討してえられた成績を、従来の PC 剤と比較してみた。

本剤の抗菌スペクトルは、ABPC¹⁾, CBPC²⁾ および

PIPC³⁾ に類似しており、*P. aeruginosa* に對しては、CBPC に類似した抗菌力を示した。これは、第 30 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム⁴⁾ 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 0.78~12.5 µg/ml に分布しており、*P. aeruginosa* では 25~>100 µg/ml の感受性分布であった。先に私共が報告した CBPC²⁾ の成績では、*S. aureus* 100 株で 0.5~25 µg/ml に分布し、*P. aeruginosa* 15 株では 25~>100 µg/ml の分布であったことより、本剤の両菌種に対する抗菌力は、ほぼ CBPC に類似していた。そして、*S. aureus* では ABPC¹⁾ より低感受性側に分布し、*P. aeruginosa* は ABPC¹⁾ より高感受性側に、PIPC³⁾ より低感受性側に分布してみられた。この成績は、新薬シンポジウム⁴⁾ におけるものと類似の傾向を示すものであった。

すなわち、本剤はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示して、*P. aeruginosa* にもある程度の抗菌力を示すことが知られた。

本剤の眼内移行についての成績はまだみられていない。

私共が検討したところによれば、家兎に 50 mg/kg 1 回静注して、前房水内には ½ 時間後に 6.0 µg/ml の peak 値がえられ、房血比は 5.28% であった。これは、先に私共が報告した CBPC³⁾ では、50 mg/kg 静注して ½ 時間に 4.5 µg/ml の peak 値で、6.2% の房血比がえられていることから、CBPC と同様の傾向を示すものであった。

眼組織内濃度については、本剤は外眼部、眼内部組織ともかなり良好で、高い移行濃度がみとめられた。そして CBPC³⁾ の同量静注時の成績にほぼ類似するものであった。

以上の基礎的検討から、本剤はグラム陽性球菌、陰性桿菌による眼感染症に静注投与して、眼内移行が良好であることから、臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床的に、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. nonhemolyticus* のグラム陽性球菌、および GNR、非発酵菌のグラム陰性桿菌が検出された眼瞼、涙囊、角膜の各外眼部感染症、ならびに化膿性虹彩毛様体炎の眼内部感染症に 1 例を除いて著効または有効に作用した。投与量は、1 回 1.0 g または 2.0 g, 1 日 1 ないし 2 回、one shot 静注または点滴静注したもので、重篤例では 1 回 2.0 g 1 日 2 回投与が適当と考えられた。

副作用として特記すべきものはみられず、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, TA-058 はグラム陽性球菌, 陰性桿菌による各種の眼感染症に対して, 臨床上有用な合成 PC 剤であると考えられた。

供試剤の提供をうけた田辺製薬株式会社にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 三国政吉, 田中幹人: Aminobenzyl penicillin (Viccillin) の眼科的応用. J. Antibiotics Ser, B, 15(6): 393~396, 1962
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 岡田茂雄, 今井正雄, 高橋眞子: Carbenicillin の眼科的応用. Chemothe-

rapy 17(7): 1297~1306, 1969

- 3) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 黒沢明光: T-1220 の眼科的応用のための基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 25(5): 1528~1533, 1977
- 4) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III, TA-058, 1982 (東京)
- 5) 大石正夫, 本山まり子, 西塚憲次, 小川 武: 全眼球炎の化学療法, 特に抗生剤大量投与療法—Carbenicillin 大量投与による眼内移行ならびに臨床効果—。臨眼30: 385, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC USE OF TA-058

MASAO OHISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

HISAYA TOKUDA and KEIZOU ARIMOTO

Department of Ophthalmology, Kyohrin University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies of TA-058, a new penicillin antibiotic, were performed in the field of ophthalmology, and the results obtained were as follows.

1) The bacteriological activities of TA-058 was similar to that of ABPC, CBPC and PIPC.

The distribution of the sensitivity for 20 clinical isolates of *S. aureus* was in the range of 0.78 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ and the peak were at 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 3.13 $\mu\text{g/ml}$, and each number of strains were 5 (25%) respectively.

Ten strains of *P. aeruginosa* were sensitive at 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ and of these five were distributed under 50 $\mu\text{g/ml}$.

2) Ocular penetrations were examined in the rabbit eye. After intravenous injection of 50 mg/kg the aqueous level reached the peak of 6.0 $\mu\text{g/ml}$ after $\frac{1}{2}$ hours. Aqueous serum ratio at 30 minutes was 5.28%. The ocular tissue concentrations at 30 minutes after intravenous injection showed high levels in outer parts of the eye and relatively high levels in inner parts.

3) In the clinical study, the intravenous injection or drip infusion of 1.0 g~2.0 g once or twice a day was performed in 14 cases, such as external hordeolum, meibomianitis, acute dacryocystitis, corneal ulcer, corneal abscess, iridocyclitis purulenta, orbital infection. The result obtained was excellent in 5 cases, good in 8 cases and poor in 1 case.

4) No abnormal findings were recognized and no severe side effects were observed.