

## TA-058 の眼科領域における基礎的・臨床的検討

井上 幸次・大橋 裕一・須田 秩史

西田 輝夫・真鍋 禮三

大阪大学医学部眼科学教室

新しい半合成ペニシリン剤 TA-058 の眼科領域での有用性につき基礎的および臨床的検討を行った。家兎に点眼（5%，5分おき6回），結膜下注（300 mg/eye），筋注（100 mg/kg）および静注（100 mg/kg）投与し，経時的に前房水中，血中濃度ならびに一定時間後の眼組織内濃度を測定した。

結膜下注では血中の最高値は，投与後30分で 109.6  $\mu\text{g/ml}$  で，房水中のそれは投与後15分で 76.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。

筋注では血中の最高値は30分で 107.5  $\mu\text{g/ml}$ ，房水中では1時間で 5.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。また，静注では房水中の最高値は1時間で 8.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

結膜下注では本剤の房水移行は比較的大きく，投与後15分で房血比 86.7%と高い値を示した。眼組織内への移行は点眼，結膜下注，筋注および静注のいずれの投与方法でも高い値を示した。

角膜膿瘍4例に対し，本剤を使用したところ有効3例で， *$\alpha$ -hemolytic streptococcus* を起炎菌とする1例は無効であった。

副作用は全例に認められなかった。

## はじめに

TA-058 は新しく開発された半合成ペニシリンで，グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に広く抗菌作用を示し，静注，点注，筋注により速やかに高い血中濃度と組織内濃度が得られる性格を有している。

私達は，今回眼科臨床への TA-058 の応用を目的として基礎的および臨床的検討を加えたので報告する。

## I 実験方法

## ① TA-058 の基礎的検討

(1) 動物…体重 2~3 kg の白色家兎を用いた。

(2) TA-058 の濃度測定

TA-058 の濃度測定は，*E. coli* もしくは *M. luteus* を用いた disc 法により行った。血清および房水は無処理で，その他のサンプルは homogenization 後の上清を測定に用いた。

(3) 血清および房水濃度の経時的変化の測定

家兎に対する TA-058 投与を結膜下注（300 mg/eye），筋注（100 mg/kg），静注（100 mg/kg）にて各々6羽ずつ行い， $\frac{1}{4}$ ， $\frac{1}{2}$ ，1，2，3，4時間後に1羽ずつ前房水および血液を採取して上記方法によりその濃度を測定した。

(4) 眼組織濃度の測定

家兎に，点眼（5%生食溶液5分おき6回），結膜下注（300 mg/eye），筋注（100 mg/kg），静注（100 mg/kg）にて TA-058 を投与し，点眼は投与後15分，他は投与後1時間の眼組織内濃度を上記方法により測定した。

## ② TA-058 の臨床的検討

角膜感染症4例に対して，TA-058 を投与した。投与方法は原則として2g 点注/日2回とし，全例に5%点眼液を1時間毎に点眼した。

## II 結果および考按

## ① TA-058 の基礎的検討

(1) 血清および房水濃度の経時的変化

結膜下注，筋注，静注による TA-058 の血清および房水濃度の経時的変化は Fig. 1~3 の通りであった。

結膜下注では15分，筋注，静注では1時間後に房水濃度はピークに達し，各々平均 76.3  $\mu\text{g/ml}$ ，5.6  $\mu\text{g/ml}$ ，8.4  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。また，房水濃度の減少は，血清中に比して遅いため，房血比のピークはいずれの投与方法にても3時間後にみられた。

結膜下注による房水移行は，他の投与方法に比して非常に大きく，投与後15分で房血比 86.7%と高い値を示した。他の半合成ペニシリンと比較すると，

房水濃度のピーク時における房血比はピペラシリン<sup>(7)</sup>より低くアパルシリン<sup>(8)</sup>よりも高いようである。また、投与後4時間にてピペラシリン<sup>(7)</sup>、メズロシリン<sup>(9)</sup>、アパルシリン<sup>(8)</sup>は房水中より殆んど消失するが、TA-058はある程度の濃度を示しており持続時間は他に比して長いと考えられる。

(2) 眼組織内濃度

Fig. 1 Concentration of TA-058 in serum and primary aqueous humor (300 mg/eye, subconjunctival inj.)

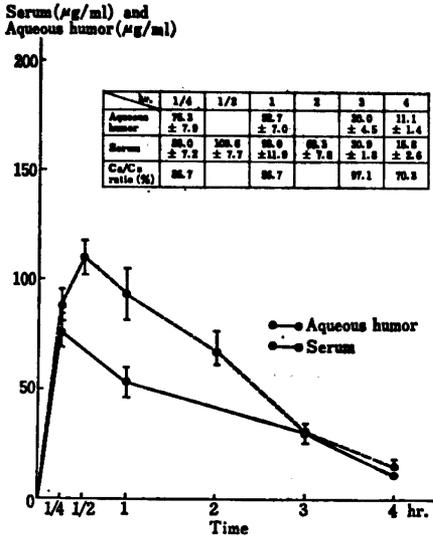
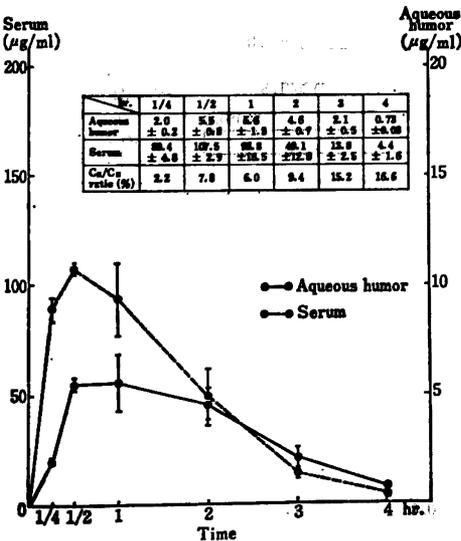


Fig. 2 Concentration of TA-058 in serum and primary aqueous humor (100 mg/kg, i. m.)



点眼、結膜下注、筋注、静注による TA-058 の眼組織内濃度は Fig. 4~6 の通りであった。

結膜下注、点眼にては高い眼内移行を示したが前房水は点眼ではあまり移行していなかった。また、静注、筋注においても十分な眼内移行を示しており、眼科領域においても全身投与が有効であろうと考えられる。

③ TA-058 の臨床的検討

Table 1 のごとく、角膜膿瘍の4症例に用いた。

症例1は、当科初診3カ月前に左眼の視力低下を主訴として近医にて加療を受けていたが、1カ月前に角膜穿孔を来し某病院眼科へ入院し、抗生物質の投与、ソフトコンタクトレンズ装用等を受けるが軽快せず当科へ紹介された。入院後角膜の混濁が増強し、急性重症角膜膿瘍の診断のもとに TA-058 (2g×2回/日) の点滴静注を5日間行った。細菌学的検査では、*S. aureus* が角膜擦過物より検出された。点滴開始4日目に眼瞼の腫脹は消失し、角膜膿瘍も軽快した。投与中、自覚的副作用およびアレルギーあるいはショック等の副作用を認めなかった。

症例2は、4カ月前に左眼に対して全層角膜移植術を施行し、以後経過は順調であったが、1カ月前風邪をひいた後視力が低下した。急性重症の角膜膿瘍がその後認められたので入院し、TA-058 (2g×2回/日) を10日間点滴静注し、その後更に8日間にわたり TA-058 (1g×2回/日) を静注した。投与開始前に角膜擦過物を細菌学的に調べたところ *S. aureus* が検

Fig. 3 Concentration of TA-058 in serum and primary aqueous humor (100 mg/kg, i. v.)

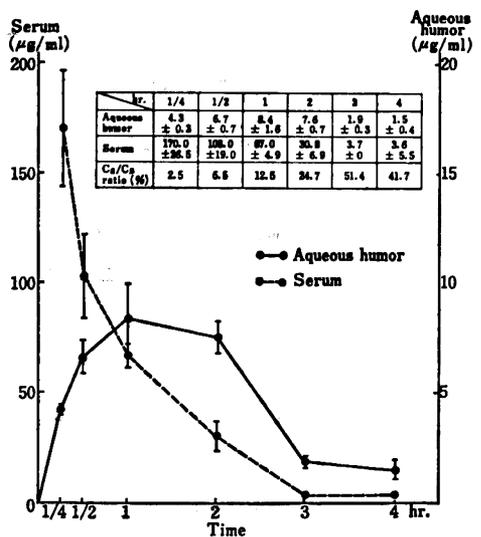


Fig. 4 Concentration of TA-058 in ocular tissues  
(rabbit eye, 5% soln. instillation, 15 min.)

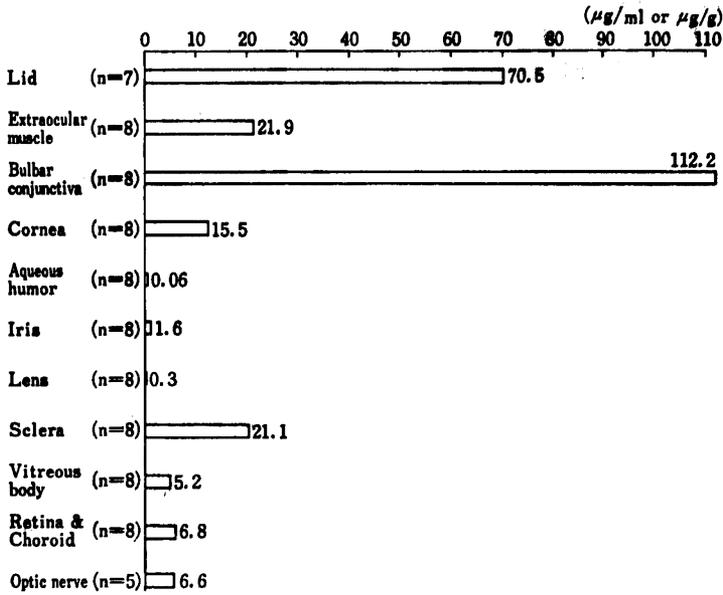


Fig. 5 Concentration of TA-058 in ocular tissues and main organs  
(rabbit, 300 mg/eye subconjunctival inj., 1 hr.)

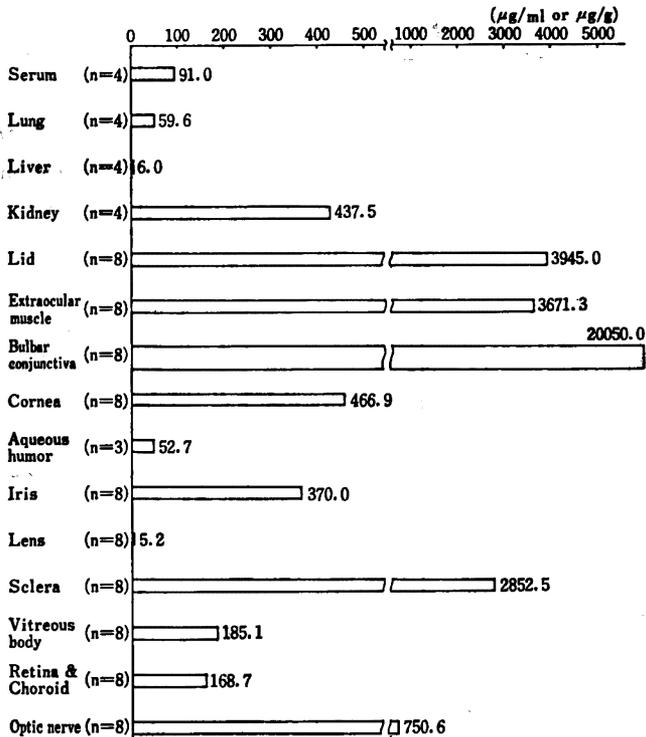


Fig. 6 Concentration of TA-058 in ocular tissues and main organs (rabbit, 100 mg/kg i. v. or i. m., 1 hr.)

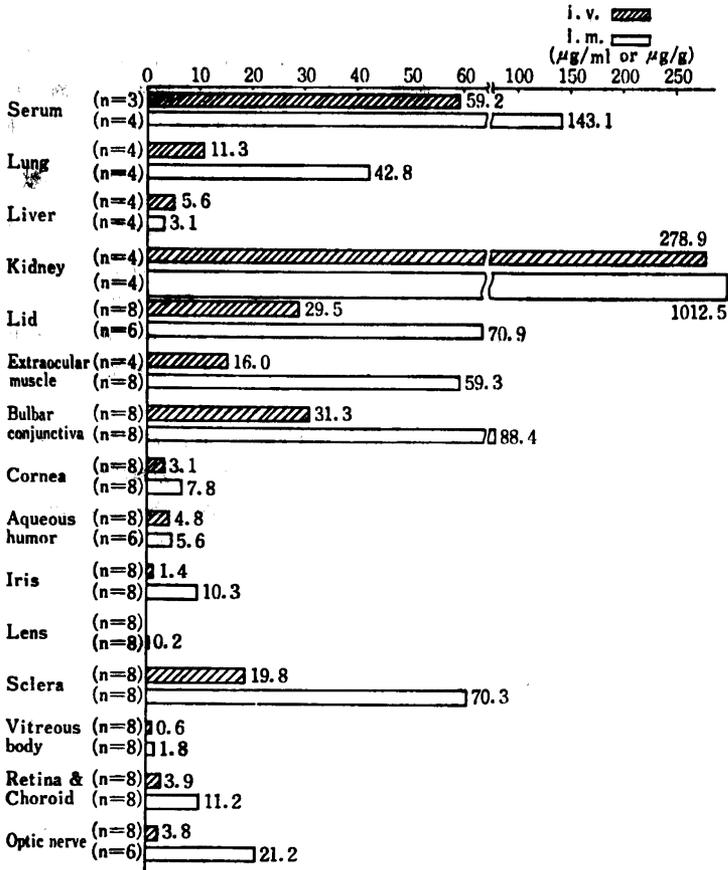


Table 1 Clinical effects of TA-058

Case	Diagnosis	Isolated organism	Dose (g × time × day)	Route	Effect		Side effect
					Bacteriological	Clinical	
1 H. Y. 81	Corneal abscess	<i>S. aureus</i>	2 × 2 × 5	D. I.	Unknown	Good	—
2 S. K. 78	Corneal abscess	<i>S. aureus</i>	2 × 2 × 10 1 × 2 × 8	D. I. I. V.	Eradicated	Good	—
3 M. O. 35	Corneal abscess	Unknown	2 × 2 × 4 1 × 2 × 1	D. I. I. V.	Unknown	Good	—
4 R. K. 67	Corneal abscess	<i>α-hemolytic streptococcus</i>	2 × 2 × 5	D. I.	Unchanged	Poor	—

出された。投与後5日目には、角膜膿瘍部の浮腫は軽減し、流涙、眼瞼腫脹は16日目に、角膜膿瘍および眼痛は17日目に消失し、充血、前房内細胞、眼分泌も改善した。投与開始10日目の細菌学的検査では、細菌を認めなかった。投与中、自・他覚的副作用(血液像、肝・腎機能、尿所見等)を認めなかった。

症例3は、5日前に鉄粉が左眼に飛入し、以後充血、眼痛が増強し当科を受診した。急性中等度の角膜膿瘍の診断で入院し、TA-058(2g×2回/日)を4日間点滴静注し、更にその後1g×2回/日を1日間静注した。角膜擦過物からの細菌分離を2回試みたが菌は分離出来なかった。投与7日目には角膜膿瘍、充血、前房中の細胞が軽減した。投与期間中の血液像、肝・腎機能、尿所見には異常所見が認められず、自覚的副作用も認めなかった。

症例4は、1週間前より風邪をひき、以後視力が低下してきた。急性中等度角膜膿瘍の診断のもとに入院し、TA-058(2g×2回/日)を5日間点滴静注した。角膜膿瘍部擦過物からは *α-hemolytic streptococcus* が検出された。しかしながら、臨床的には、膿瘍の拡大と角膜デスメニジの増強、前房内細胞の増加が5日間の投与にも拘らず認められた。投与中血液像、肝・腎機能、血清電解質には異常所見を認めず、又自覚的副作用も認めなかった。

本報告では角膜膿瘍4症例に TA-058 を使用して3症例において有効であり、高い臨床効果を示した。*α-hemolytic streptococcus* を起炎菌とする1症例では無効であった。

### まとめ

TA-058 の眼科領域での応用を目的として基礎的、臨床的検討を加え、つぎの結果を得た。

1. TA-058 を白色家兎に結膜下注、筋注および静注にて投与した。

房水濃度のピークは結膜下注にて15分後(76.3 μg/ml)、筋注にて1時間後(5.6 μg/ml)、静注にて1時間後(8.4 μg/ml)であった。

また、房血比のピークはいずれも3時間後であり、

比較的長く房水中に存在した。

2. TA-058 の眼組織内移行は点眼、結膜下注、筋注、静注いずれの投与法にても良好であった。但し、点眼によっては房水中へはあまり移行しなかった。
3. TA-058 を角膜感染症に静脈内(1~2g×2回/日)投与し、4例中3例にて有効であった。

### 文 献

- 1) 徳田久弥, 葉田野博, 馬詰良比古, 萱場忠一郎: PC-904 の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 26: 513~519, 1978
- 2) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: PC-904 の眼科領域における基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 26: 520~525, 1978
- 3) 村田 稔, 峰 当典, 三島憲一郎, 高久 功: PC-904 の眼科的応用に関する検討. *Chemotherapy* 26: 526~529, 1978
- 4) 徳田久弥, 葉田野博, 萱場忠一郎: T-1220 の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 25: 1523~1527, 1977
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 黒沢明充: 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: 1528~1534, 1977
- 6) 森山穂積, 堀 知子, 西 素子, 笹岡厚子, 大橋裕一, 真鍋禮三: 眼科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 25: 1535~1540, 1977
- 7) 佐藤安雄, 三島憲一郎, 高久 功: T-1220 の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 25: 1541~1544, 1977
- 8) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対する Mezlocillin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27: 389~395, 1979
- 9) 葉田野博, 徳田久弥, 萱場忠一郎: Mezlocillin の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 27: 396~402, 1979

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC USE OF TA-058

YOSHITSUGU INOUE, YUICHI OHASHI, TSUNEJI SUDA,  
TERUO NISHIDA and REIZO MANABE  
Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Experimental and clinical studies for ophthalmic use of TA-058, a new penicillin, were performed.

1) Rabbits were used for the experimental studies. After subconjunctival injection of TA-058 (300 mg/eye), the peak levels were 109.6  $\mu\text{g/ml}$  at 30 minutes in serum level and 76.3  $\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes in aqueous humor. After intramuscular injection (100 mg/kg), the peak levels were 5.6  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour in aqueous humor and 107.5  $\mu\text{g/ml}$  at 30 minutes in serum. The peak level in aqueous humor after intravenous injection (100 mg/kg) was 8.4  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour. When this drug was given by subconjunctival injection, relatively high level was observed in aqueous humor, and the aqueous humor/serum ratio at 15 minutes was 86.7%.

The concentration of TA-058 in ocular tissues reached to the relatively high level by any route of the administration.

2) 4 patients with corneal abscess were treated with TA-058 to evaluate its clinical efficacy. In 3 cases, TA-058 was effective, while no improvement was found in 1 case with  *$\alpha$ -hemolytic streptococcus* infection.

No side effect was observed with administration of TA-058.