

TA-058 の眼科的応用のための基礎的ならびに臨床的検討

松屋 直樹・村田 稔・高久 功

長崎大学医学部眼科学教室

(1) 白色成熟家兔を使った基礎的実験により 50 mg/kg 静注した際の前房内濃度の peak は 15 分で 3.15 $\mu\text{g/ml}$ であった。この時の前房/血漿比は 1.1% であった。15 分値での眼組織内濃度は眼瞼>球結膜>外眼筋>強膜>虹彩毛様体>網脈絡膜>前房水>角膜>硝子体>水晶体の順であった。

(2) 家兔に 50 mg/kg 筋注した際の前房内濃度の peak は 1 時間で 2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。この時の前房/血漿比は 6.0% であった。1 時間値での眼組織内濃度は眼瞼>球結膜>外眼筋>強膜>網脈絡膜>虹彩毛様体>前房水>角膜>硝子体>水晶体の順であった。

(3) 本剤を点滴静注法により角膜潰瘍 4 例、外傷性虹彩毛様体炎 1 例、全眼球炎 1 例に用い 6 例中 2 例に有効であった。

(4) 副作用は 1 例にも認められなかった。

I 緒 言

TA-058 は新しく開発されたペニシリン系抗生物質で、抗菌スペクトルは広域性であり、毒性が低く、臨床的に静注または筋注により使用される。

私共は、今回田辺製薬株式会社より本薬剤の提供をうけ検討する機会を得たので、眼科的応用のための基礎的臨床的研究成績について報告する。

II 実験方法

1. 基礎的実験

実験動物には体重 2~3 kg の白色成熟家兔を用いた。家兔血液の採取は家兔耳動脈よりヘパリン採血を行い 10 分間 3,000 r.p.m. で遠沈し、その上清液をとって検体とした。眼 1 次房水の採取は 2% キシロカイン 2 回点眼麻酔後 27G 針にて前房穿刺し、約 0.2 ml 採取し検体とした。

成熟家兔に TA-058 を 50mg/kg 耳静脈より静注し、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間の計 5 時点で、また、臀筋内へ筋注し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間の計 5 時点で家兔血漿および 1 次房水内濃度を測定した。さらに、静注の場合、房水内濃度がピークとなる 15 分後に、筋注の場合 1 時間後に屠殺し、直ちに眼球摘出、各組織を分離し、濃度測定を行った。

検体中の TA-058 濃度測定には、枯草菌 ATCC-6633 を検定菌とする pH 7.0 の Heart-infusion agar を用いた薄層カップ法で行なった。標準液には PH 8.0 の 0.1 M Phosphate buffer solution を使用した。

2. 臨床的検討

症例は昭和 56 年 6 月から昭和 57 年 1 月までに当科に入院した角膜潰瘍 4 例、外傷性虹彩毛様体炎 1 例、全眼球炎 1 例の計 6 例である。TA-058 を 1 回 1.0 g、1 日 1~2 回点滴静注して臨床効果を検討した。

副作用の検討は、自・他覚所見のほか、血液検査、肝・腎機能検査を行った。

重 成 績

1. 1 次房水内濃度および血漿中濃度

1) 静 注

Fig. 1 に示すように血漿中および房水中濃度は共に 15 分値でピークを示し血漿内濃度 290 $\mu\text{g/ml}$ 、1 次房水内濃度 3.15 $\mu\text{g/ml}$ であり、房水血漿比は 1.1% であった。以後血漿および 1 次房水内濃度は経時的に減少するが 1 次房水内濃度の減少の程度は血漿よりも緩徐なため房水血漿比は徐々に増加し 4 時間値では 40.7% であった。

2) 筋 注

Fig. 2 に示すように最高値は血漿中では 30 分後の 90.3 $\mu\text{g/ml}$ で 1 次房水中では 1 時間後の 2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。房水血漿比は 30 分で 2.1%、1 時間で 6.0% で時間の経過と共に徐々に増加し、6 時間で 22.5% であった。

2. 眼組織内濃度

1) 静 注

Fig. 3 のごとく眼瞼 86.5 $\mu\text{g/g}$ 、球結膜 75.05 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 0.95 $\mu\text{g/g}$ 等の結果を得た。

2) 筋 注

Fig. 1 Concentration of TA-058 in plasma and primary aqueous humor

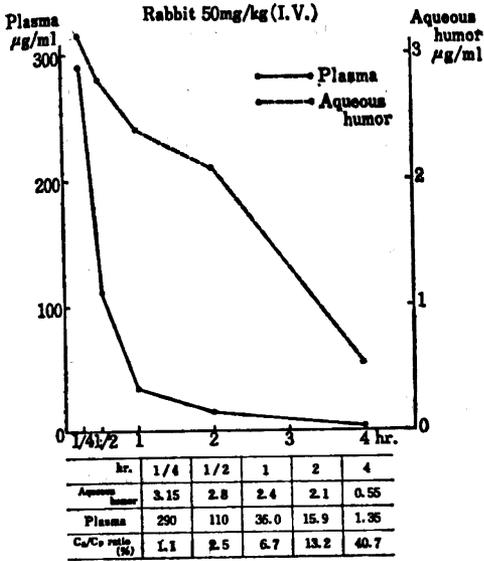


Fig. 2 Concentration of TA-058 in plasma and primary aqueous humor

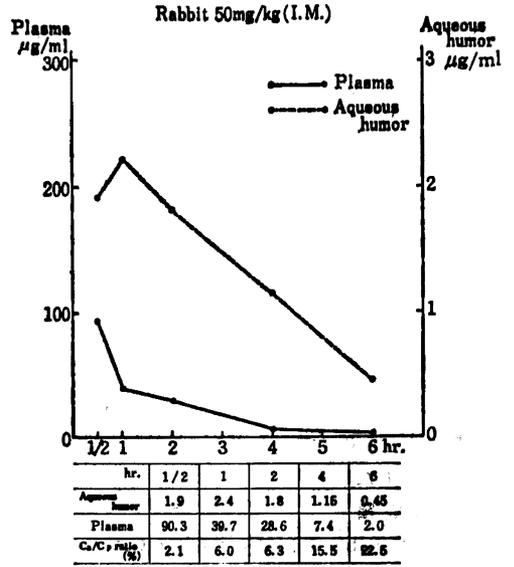


Fig. 3 Concentration of TA-058 in ocular tissues (Rabbit eye, 50 mg/kg, I.V., 15 min.)

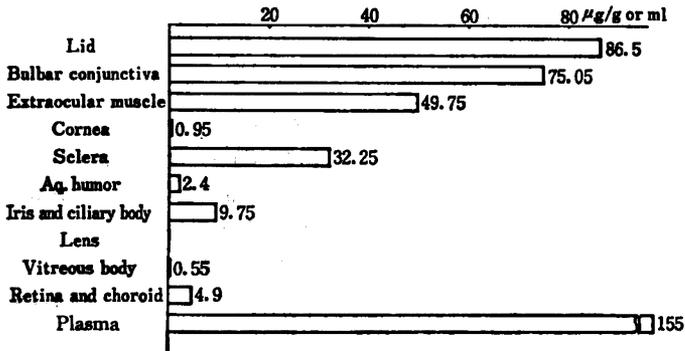


Fig. 4 Concentration of TA-058 in ocular tissues (Rabbit eye, 50 mg/kg, I.M., 1 hour)

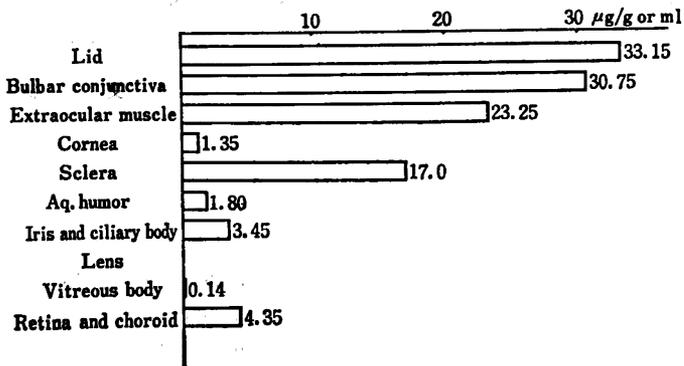


Table 1 Clinical effects of TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Dosis of TA-058 (I.V.)			Clinical effect	Side effect
					Daily (g)	Days	Total (g)		
1	15	F	Ulcer corneae	(-)	1	5	5	Good	(-)
2	23	M	Traumatic iridocyclitis	(-)	1	5	5	Good	(-)
3	78	F	Ulcer corneae	(-)	1	5	5	Fair	(-)
4	53	M	Panophthalmitis	<i>S. epidermidis</i>	2	3	6	Unjudged	(-)
5	64	F	Ulcer corneae	(-)	1	5	5	In-effect	(-)
6	68	F	Ulcer corneae	(-)	2	3	6	Fair	(-)

Fig. 4のごとく眼瞼 33.15 $\mu\text{g/g}$ 、球結膜 30.75 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 1.35 $\mu\text{g/g}$ の結果を得た。ただし、数値は2眼の平均値を示した。

3. 臨床成績

臨床成績は Table 1 に示すごとくである。

角膜潰瘍 4 例中有効例は Case 1 のみであったが、他の 3 例は前医より強力な抗生剤療法を受けていたにも拘らず治癒せず当科を受診した症例である。Case 3 と 6 は TA-058 の使用により眼痛等の自覚症状の軽減を見たが、潰瘍面の範囲等の局所所見の改善が思わしくなくやや有効と判定した。Case 5 は TA-058 使用期間中も明らかに悪化が認められ無効と判定した。Case 2 は穿孔性眼外傷で細菌による汚染が強く疑われた症例であった。TA-058 投与により炎症所見等の改善を見たため有効と判定した。Case 4 は鉄片による穿孔性眼外傷後のもので、TA-058 使用前に約 1 カ月間強力な抗生剤療法を受けていた症例である。自覚症状も他覚所見も変化を認める事ができず、判定不能とした。以上、全 6 例中有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率は 40% であったが難治な症例が対象となる事が多かったため有効率は低い値が出たものと思われた。副作用については、自覚的に変化を認めたものはないが、1 例のみ TA-058 投与後 2 週目の血液検査で、GOT、GPT の軽度の上昇を認めた。しかし、他の抗生剤、消炎剤を使用しており、因果関係は不明であった。5 週目の血液検査では、GOT、GPT は正常値となっていた。

IV 考 察

基礎的実験において、静注および筋注後の家兎眼 1 次房水中への移行濃度をみたが、共に房水内移行は良好であった。筋注時の場合を他のペニシリン系抗生剤と比べてみると、Carbenicillin (CBPC) 50 mg/kg 筋注後 1 時間後 peak 値 0.41 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾ であり Sulfobenzylpe-

nicillin (SBPC) では 50 mg/kg 筋注後 1 時間後 peak 値は 3.8 $\mu\text{g/ml}$ ²⁾ であり、TA-058 の場合は SBPC よりもやや劣るが CBPC の約 5 倍の移行を示していた。眼組織内移行濃度を比べてみると CBPC 50 mg/kg 筋注後 1 時間後の各組織内濃度は、球結膜 20.03 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 5.65 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 10.60 $\mu\text{g/g}$ で、強膜、水晶体等は 0.1 $\mu\text{g/g}$ or ml 以下である。SBPC を用いた同様の実験²⁾ では球結膜 13.0 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 2.7 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 16.10 $\mu\text{g/g}$ であり CBPC は特に blood-aqueous barrier を通過しにくいという特徴をうかがえるが、TA-058 の場合は SBPC とほぼ同様な移行を示すものと考えられた。

臨床的検討は 6 症例に行ったが、Case 1 と 2 は新鮮例で、Case 3, 4, 5, 6 はすでに何らかの抗生剤投与を受けていた例であった。臨床効果は新鮮例の Case 1, 2 で有効であり、他の症例ではやや有効 2 例、判定不能 1 例、無効 1 例と明らかな臨床効果上の差がうかがわれた。この事より難治例に対しては投与量および投与回数を増加させるかまたは、早目に他剤の投与を考慮すべきであると考えられた。

副作用は全例認められなかった。

拙筆に臨み貴重な供試剤の提供をうけた田辺製薬株式会社 に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子: Carbenicillin の眼科的応用。Chemotherapy 17: 1297~1306, 1969
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子, 滝沢 元: Sulfobenzylpenicillin の眼科的応用—基礎的ならびに臨床的検討—。Chemotherapy 19: 1063~1071, 1971

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF TA-058 IN OPHTHALMOLOGICAL FIELD

NAOKI MATSUYA, MINORU MURATA and ISAO TAKAKU
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
Nagasaki University

In order to study the ophthalmological application of TA-058, fundamental and clinical investigations were carried out and the following results were obtained.

1) In rabbits, TA-058 was injected intravenously at the dosis of 50 mg/kg. The concentration of TA-058 in aqueous humor at 15 minutes after administration was 3.15 $\mu\text{g/ml}$ and the ratio of concentration (aqueous humor/plasma) was 1.1 percent.

TA-058 showed very good penetration into ocular tissues, especially lid, bulbar conjunctiva and extraocular muscle at 15 minutes after administration.

2) In rabbits, TA-058 was injected intramuscularly at the dosis of 50 mg/kg. The concentration of TA-058 in aqueous humor at 1 hour after administration was 2.4 $\mu\text{g/ml}$ and the ratio of concentration (aqueous humor/plasma) was 6.0 percent.

TA-058 showed very good penetration into ocular tissues, especially lid, bulbar conjunctiva and extraocular muscle at 1 hour after administration.

3) TA-058 was administered by intravenous infusion to 4 cases of ulcus cornea, 1 case of traumatic iridocyclitis and 1 case of panophthalmitis.

In 2 cases out of totally 6 cases, good clinical results were obtained.

4) No side effects nor abnormalities in laboratory findings were noted.