

眼科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討

徳田久弥・石綿丈嗣・天野了一・山本 晃

杏林大学医学部眼科学教室

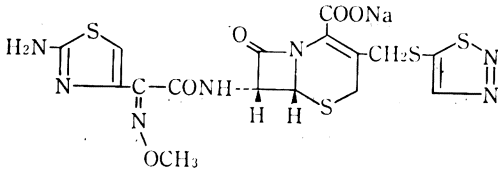
(主任：徳田久弥教授)

新しい半合成セフェム系抗生剤 L-105 の眼感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。本剤 1g を健常男子ボランティア (19~23歳) に 1 回 one shot 静注し、経時的にその涙液中および血中濃度を測定した。涙液中濃度の peak 値は、投与 15~30 分ごろにみられ、15 分平均値 3.80 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分平均値 2.71 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、このときの涙液・血清比は平均値での比較でおおの 5.8%, 10.7% であった。

臨床的検討では、眼窩蜂窩織炎、角膜炎を伴う眼内炎、角膜潰瘍、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎各 1 例ずつ計 5 例の眼疾患に対し、1 回 1g を 1 日 1 回 3~8 日間 one shot 静注した。ただし、眼瞼膿瘍については 1 回 1g を 1 日 2 回、6 日間投与後、1 日 1g を 3 日間計 15g を投与した。その結果、著効 2 例、有効 3 例で有効率 100% であった。また、全症例に副作用は認められなかった。

L-105 は日本レダリー株式会社で開発された新セフェム系抗生剤で、構造的には Fig. 1 のように 3 位側鎖に thiadiazol 基を有することを特徴とする。

Fig. 1 Chemical structure of L-105



本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性と、強い殺菌作用を有している。

また、各種細菌の産生する β -lactamase に対してもきわめて安定である。眼感染症ではグラム陽性球菌の *Staphylococcus* がもっとも高頻度に検出されるが¹⁾、L-105 はこれらに対しても強い抗菌活性を有している。とくに *S. aureus* は、現在その耐性化が問題となっているが、本剤は各種薬剤耐性の *S. aureus* にも有効とされ、眼感染症での臨床的有用性が期待された。

今回われわれは L-105 の眼感染症に対する治療応用を目的に、その基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 実験方法

1. 基礎的検討²⁻³⁾

1) 薬剤投与方法および検体採取法

健常成人男子 volunteer (19~23歳、平均 21歳) に対し、L-105、1.0g を生理食塩水 20ml に溶解させ、one shot 静注した。その後、経時的に涙液および血液を採

取した。涙液は micro pipetter で 1 人 1 回 150~300 μl 採取後直ちに $-50\sim-70^\circ\text{C}$ で凍結し、濃度測定まで保存した。血液は約 5ml 採取し、血清分離の後、同様に凍結保存した。

2) L-105 の濃度測定法

血清中および涙液中の L-105 濃度は、*E. coli* NIHJ を試験菌とする bioassay 法で測定した。ただし、bioassay はいずれの場合も薄層カップ法で行った。

2. 臨床的検討

症例は、眼窩蜂窩織炎、角膜炎併発眼内炎、角膜潰瘍、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、各 1 例の計 5 例である。これらの各種感染症に対し、本剤 1g を 1 日 1 回生理食塩水 20ml に溶解後 one shot 静注し、その臨床効果を検討した。ただし、眼瞼膿瘍症例に対しては、1 回 1g を 1 日 2 回 6 日間、その後 1 回 1g を 1 日 1 回 3 日間の合計 9 日間 15g を投与した。

II. 結果

1. 基礎的検討

皮内反応陰性を確認した被験者に、L-105 1g を one shot 静注したときの涙液中および血清中濃度の測定結果の平均値を Table 1 に示した。また、血清および涙液中濃度と採取時間との関係を、Fig. 2 に示した。涙液中への移行濃度のピークは、投与後 15~30 分にみられた。

各時間での涙液濃度の平均値は、投与 15 分で 3.80 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分で 2.71 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 1.27 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 0.380 $\mu\text{g/ml}$ となった。

おのおの涙血比は 5.8%, 10.7%, 6.9%, 11.4% であった。

Table 1 Tear and serum levels of L-105 after a single intravenous administration to healthy volunteers at a dose of 1.0g

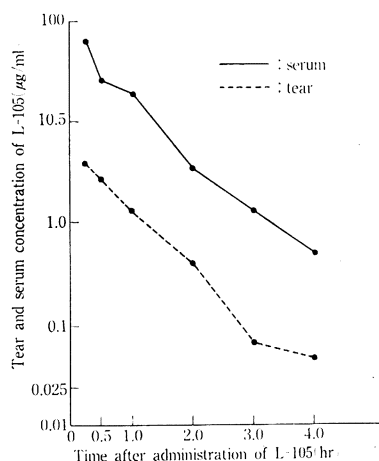
time after administration (hr)		0.25	0.5	1	2	3	4	6
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	n	4	3	4	3	0	3	0
	Mean \pm S.E.	65.9 \pm 11.8	25.3 \pm 2.40	18.5 \pm 2.63	3.34 \pm 0.39	—	0.476 \pm 0.089	—
Tear level ($\mu\text{g/ml}$)	n	3	3	6	3	2	0	3
	Mean \pm S.E.	3.80 \pm 2.30	2.71 \pm 1.86	1.27 \pm 0.582	0.380 \pm 0.219	0.050 \pm 0.022	—	0.041(1) N.D.(2)
Tear/Serum ratio (%)		5.8	10.7	6.9	11.4	—	—	—

N.D.(2) : Not detectable ($<0.025 \mu\text{g/ml}$) in 2 cases

Table 2 Clinical results of L-105

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Daily dosage (g \times time)	Duration (day)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	30	F	Orbital cellulitis	—	1.0 \times 1	3	3.0	Excellent	—
2	80	F	Acute dacryocystitis	—	1.0 \times 1	4	4.0	Good	—
3	73	F	Entophthalmia Keratitis	—	1.0 \times 1	4	4.0	Good	—
4	76	M	Corneal ulcer	—	1.0 \times 1	8	8.0	Good	—
5	42	M	Lid abscess	—	1.0 \times 2 1.0 \times 1	6 3	15.0	Excellent	—

Fig. 2 Tear and serum levels of L-105 after 1g i.v. administration



また、本剤無投与 control 群での bioassay の結果い
ずれも検出限界以下 ($<0.025 \mu\text{g/ml}$) であった。

2. 臨床的検討

臨床成績を Table 2 に示した。眼窩蜂窩織炎、角膜炎併発眼内炎、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、各 1 例ずつ計 5 例の眼疾患に対して本剤を投与した結果、著効 2 例、有効 3 例で有効率は 100% であった。また、今回の症例は急性涙囊炎と角膜炎併発眼内炎の 2 例が中等症で、これら以外はすべて重症の疾患であった。

なお、L-105 の投与中および投与後においても副作用は 1 例も認められなかった。

Ⅲ. 考 察

L-105 の抗菌スペクトルは第三世代のセフェム系抗生剤 cefmenoxime (CMX) や cefoperazone (CPZ) と類似の広域性のものであるが、さらに *S. aureus* などのグラム陽性球菌に対しても強い抗菌活性を有している。

眼感染症では *S. epidermidis* や *S. aureus* などのグラム陽性球菌が、もっとも高頻度に検出される。とくに *S. aureus* についてはその耐性化が問題となっている。本剤は、各種薬剤耐性の *S. aureus* に対しても強い抗菌活性を有しており、眼感染症に対する有用性が期待され

た。

そこで、本剤の眼科領域における臨床応用について、基礎的な面と臨床的な面から検討した。

本剤の眼組織への移行性については昭和60年第33回日本化学療法学会において、葉田野、大石らにより家兎での報告⁶⁾がなされているが、ヒト涙液への移行性についての報告はない。

今回われわれは健康成人男子20名を対象として血清と涙液を採取し検討を行った結果、本剤は静注後15~30分という比較的早期に涙液内最高濃度に達することを確認した。各時間での涙液中濃度の平均値は15分、30分、1時間、2時間の順で、3.80 μ g/ml, 2.71 μ g/ml, 1.27 μ g/ml, 0.38 μ g/ml と、*S. aureus* をはじめとする各種細菌に対する有効濃度を示した。またこのときの涙血比も5.8~11.4%と高値を示した。

このように本剤は静注後速やかに涙液に移行し、かつ移行性にも優れた薬剤であると考えられた。

臨床的には、重症感染症3例を含めて、中等度以上の疾患に対し、本剤を投与したが、著効2例、有効3例と、有効率100%であった。

投与量は、1日1回1gを原則としたが、重篤であった眼瞼膿瘍に対しては、1日2gを2回に分けて6日間

投与し、その後1日1回1gを3日間投与した。その結果、臨床症状の著明な改善が認められた。このように、L-105は1日1~2gの投与量で臨床効果が期待できると考えられた。

また、副作用として特記すべきものもなかった。

以上、基礎的・臨床的な検討結果から、L-105は各種の眼科領域の感染症に対し、臨床上、安全で有用なセフェム系抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 大石正夫, 大桃明子: 感染症の変貌と化学療法, 眼科. 化学療法の領域 1(1): 81~87, 1985
- 2) 徳田久弥, 葉田野博: 抗生剤の涙液移行に関する研究. 日眼会誌 77: 1168~1174, 1973
- 3) 徳田久弥, 葉田野博: 抗生剤の涙液移行に関する研究(第2報). 日眼会誌 78: 342~351, 1974
- 4) 徳田久弥, 有本啓三, 戸塚とし子, 天野一: 抗生物質のヒト眼内移行に関する実験的研究, その1, セフメタゾールの房水, 涙液内移行について. 眼科臨床医報 76: 1057~1060, 1982
- 5) 徳田久弥, 有本啓三, 清水千尋: 眼科領域におけるAT-2266の臨床的・実験的検討. Chemotherapy 32 (S-3): 1084~1087, 1984
- 6) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 東京, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON L-105 IN THE OPHTHALMOLOGIC FIELD

HISAYA TOKUDA, RYOICHI AMANO, TAKETSUGU ISHIWATA and AKIRA YAMAMOTO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

Fundamental and clinical studies on L-105, a new cephamycin antibiotic, for its ophthalmologic use were performed. L-105 was administered intravenously at 1g to healthy volunteers and the serum and tear concentrations of L-105 were detected with time. The peak value of the tear concentration was detected between 15 and 30 minutes after injection. The average of tear concentrations at 15 and 30 minutes were 3.80 μ g/ml and 2.71 μ g/ml respectively.

The tear/serum concentration ratio at 15 and 30 minutes were 5.8% and 10.7% respectively.

The clinical efficacy and safety of L-105 were studied in cases with orbital cellulitis, acute dacryocystitis, endophthalmitis assorted with keratitis, corneal ulcer and lid abscess, treated with intravenous injection of 1.0g once or twice a day.

As a results, the therapeutic responses were excellent in 2 and good in 3 cases. Thus, the efficacy rate was 100%. Also, no side effect was noted.