

## 眼感染症に対する TE-031の基礎的、臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・大桃明子・田沢 博

新潟大学医学部眼科学教室

TE-031の抗菌スペクトルは Erythromycin(EM)に類似して、グラム陽性球菌に強い抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20株は0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  および12.5  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれ分布の山があった。

白色成熟家兔に TE-031を100 mg/kg 経口投与して、前房水内へは2時間後に0.75  $\mu\text{g/ml}$  のpeak 値が移行し、房血比は75.8%であった。以後は漸減して6時間後も0.54  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度を見とめた。投与2時間後の眼組織内濃度は、外眼部で0.48~1.38  $\mu\text{g/g}$ 、眼内部で0.03~3.02  $\mu\text{g/g}$  or ml が認められた。

眼瞼炎(6)、外麦粒腫(5)、瞼板腺炎(16)、眼瞼膿瘍(1)、急性結膜炎(5)、急性涙囊炎(1)、慢性涙囊炎(7)、角膜炎(12)、角膜潰瘍(1)の計54症例に、本剤1回100 mg, 150 mg, 200 mg, 1日2回経口投与して、臨床効果と安全性を検討した。その結果、著効11例、有効31例、やや有効7例、無効5例の成績で、有効率77.8%であった。

分離菌別臨床効果は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, 非発酵菌、嫌気性菌などで82.6%の有効率が得られた。

副作用は1例にも認められなかった。

TE-031は、大正製薬(株)総合研究所で開発された、Erythromycin(EM)から合成された新しいマクロライド系抗生剤である。グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマおよびグラム陰性菌のインフルエンザ、ナイセリア等に抗菌スペクトルを有している。本剤は酸にきわめて安定で、経口投与して高い臓器内移行濃度を示すことが特徴とされる。

私どもは、本剤の眼科領域における有用性につき、基礎的、臨床的の面から検討する機会を得たので、以下にそれらの成績を報告する。

### I. 実験方法

#### 1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株について、本剤の抗菌力(MIC)を日本化学療法学会標準法により検査した。

接種菌量は Tryptosoy broth に18~24時間培養の菌原液を用いた。

#### 2. 臨床分離菌に対する感受性

眼感染症患者より分離した *S. aureus* について、上記と同様方法にて MIC を測定した。同時に EM, Josamycin(JM)についても検査した。

#### 3. 眼内移行

白色成熟家兔(体重2.5~3.0 kg)を用いて、本剤の眼内移行の動態について検討した。

TE-031に5%アラビアゴムを加えて懸濁液となし、

この100 mg/kg をネラトンカテーテルを用いて家兔胃腔内に直接投与したのち経時的に前房水ならびに血液を採取して、それぞれの TE-031濃度を測定した。

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、Heart Infusion Agar (栄研)を用いてペーパーディスク法により行った。Standard curve 作製および検体の希釈には 1/15M Phosphate Buffer Solution(pH 7.2)を用いた。

#### 4. 臨床治験

症例は眼瞼炎(6)、外麦粒腫(5)、瞼板腺炎(16)、眼瞼膿瘍(1)、急性結膜炎(5)、急性涙囊炎(1)、慢性涙囊炎(7)、角膜炎(12)、角膜潰瘍(1)の計54例である。これらに対して1回100 mg, 150 mg, 200 mg をそれぞれ1日2回経口投与して、臨床効果と安全性につき検討した。

### II. 実験成績

#### 1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すごとくである。

*H. aegyptius* (4) 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *M. lacunata* (7) 0.19~0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae* (8) <0.19~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *C. diphtheriae* (4) <0.19~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *N. gonorrhoeae* (1) <0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *S. haemolyticus* (2) <0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *S. viridans* (2) 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* (4) 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ ,

*P. aeruginosa* (2) > 100  $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* 209 P は0.39  $\mu\text{g/ml}$ であった。

すなわち、TE-031はグラム陽性球菌に優れた抗菌作用を示して、並記のEM<sup>2)</sup>、JM<sup>3)</sup>と類似の抗菌スペクトルであるが、菌株よりTE-031が高い抗菌活性を示す傾向が認められた。

## 2. 臨床分離の *S. aureus* 感受性

*S. aureus* 20株の感受性はFig. 1のごとくである。TE-031の0.39~25  $\mu\text{g/ml}$ に分布して、0.39  $\mu\text{g/ml}$ (7株, 35.0%)および12.5  $\mu\text{g/ml}$ (10株, 50.0%)にそれぞれ分布の山がみられた。同時に検査したEM, JMより低いMIC側に分布して、より高感受性であった。

## 3. 眼内移行

成績は2~3眼の平均値であらわした。

### 1) 前房水内濃度(Fig. 2)

経口投与後、前房水内へは30分で0.39  $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示し、2時間後に0.75  $\mu\text{g/ml}$ のpeak値に達した。以後きわめてゆるやかに減少して、6時間後も0.54  $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。同時に測定した血中濃度は1時間後にpeak値1.13  $\mu\text{g/ml}$ が得られて、以後は漸減して6時間後は、0.74  $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比は前房水濃度のpeak時、すなわち2時間で75.8%であった。

### 2) 眼組織内濃度(Fig. 3)

経口2時間で、外眼部組織に0.48~1.38  $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められて、外眼筋>強膜>眼瞼>球結膜>角膜

の順であった。眼球内部へは0.03~3.02  $\mu\text{g/g}$  or mlの濃度で、網脈絡膜>視神経>虹彩毛様体>硝子体>水晶体>前房水の順であった。

## 4. 臨床成績

成績をTable 2に示した。

眼瞼炎の症例は6例で、睫毛根の培養で*S. epidermidis*, *Staphylococcus* sp., *S. milleri*のグラム陽性球菌が検出された。うち5例には本剤を1日200~400 mg(分2)を内服せしめて、4~7日間の投与で著効1, 有効4の結果が得られた。症例5は菌陰性で、1日300 mg, 12日間無効であった。

外麦粒腫の5例からは、*S. aureus*, *Staphylococcus* sp., *A. radiobacter*などが検出された。1日200 mg(分2), 6~7日間投与で全例有効に作用した。

睑板腺炎は16例で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, 嫌気性菌などが分離された。1日200~400 mg(分2)内服, 3~14日間投与で、1例に著効, 10例に有効, 5例にやや有効の結果が得られた。

眼瞼膿瘍の1例は混合感染例で、1日400 mg(分2)7日間投与して著効を示した。

急性結膜炎は5例で、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Corynebacterium* sp.などグラム陽性、陰性菌が検出された。全例1日200 mg(分2)内服で、著効, 有効が各1例にみられたが、残り3例は、やや有効または無効であった。

急性涙囊炎の1例は、非発酵菌が認められたもので、

Table 1 Antimicrobial spectrum

| Organisms              | No. of strains | ( $\mu\text{g/ml}$ ) |             |           |
|------------------------|----------------|----------------------|-------------|-----------|
|                        |                | TE-031               | EM          | JM        |
| <i>H. aegyptius</i>    | 4              | 1.56                 | 1.56        | 0.78      |
| <i>M. lacunata</i>     | 7              | 0.19~0.39            | 0.78~3.13   | 0.78~1.56 |
| <i>S. pneumoniae</i>   | 8              | <0.19~0.78           | <0.19       | 0.19~0.78 |
| <i>C. diphtheriae</i>  | 4              | <0.19~6.25           | $\leq$ 0.19 | 0.39      |
| <i>N. gonorrhoeae</i>  | 1              | <0.19                | <0.19       | 0.39      |
| <i>S. haemolyticus</i> | 2              | <0.19                | <0.19       | 0.19      |
| <i>S. viridans</i>     | 2              | 12.5                 | <0.19       | 0.78      |
| <i>S. aureus</i>       | 4              | 0.39~0.78            | 0.19~0.39   | 0.39~1.56 |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 2              | >100                 | >100        | >100      |
| <i>S. aureus</i> 209P  | 1              | 0.39                 | 0.39        | 0.39      |

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

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

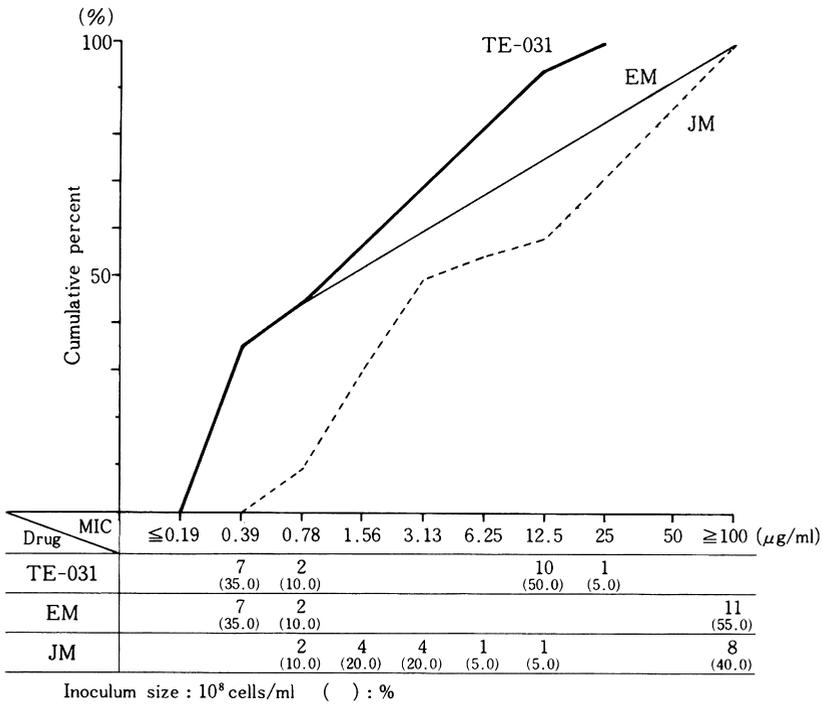
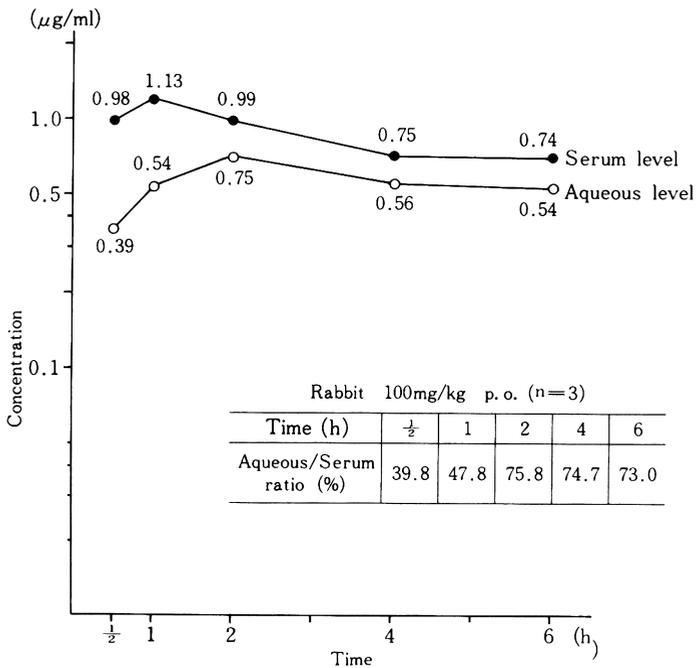


Fig. 2 Aqueous humor and serum levels of TE-031



1日400 mg(分2)内服7日間で効果がみられた。

慢性涙囊炎は7例で、涙囊部からの逆流膿性分泌物から、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. cepacia* およびその他の非発酵菌、嫌気性菌が検出された。生食水による涙囊洗浄を併用して本剤を1日200~300 mg(分2)内服せしめた。7~9日間投与して、1例に著効、3例に有効で、残り3例は無効であった。

角膜炎は12例である。角膜異物、コンタクトレンズ装用における角膜上皮障害が大部分で、眼脂分泌物から *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Alcaligenes*, 嫌気性菌などが検出された。本剤を1日200~400 mg(分2)で投与するに、6~7日間で全例に角膜所見に改善がみられて有効に作用した。

角膜潰瘍の1例は、右眼痛、流涙を併い角膜中央部に潰瘍を認めた。菌培養は陰性であったが、本剤1日400 mg(分2)内服させて7日間投与し、眼痛の消失と角膜潰瘍の消褪がみられて有効であった。

以上の全54症例の臨床治験の結果を一括表示すると、Table 3のようになる。

著効11例、有効31例、やや有効7例、無効5例で、著効、有効合わせて42例、有効率77.8%であった。

副作用は1例にも認められなかった。

分離菌別の臨床効果をまとめてTable 4に示した。グ

ラム陽性菌には85.2%の有効率で、グラム陰性菌は症例が少なく明確でないが80.0%の有効率である。嫌気性菌には100%の有効率であった。混合感染例のそれは66.7%であった。全体として82.6%の有効率が得られた。

### Ⅲ. 考 按

TE-031の眼科的应用における基礎的ならびに臨床的検討を行って得られた成績を、他のマクロライド剤と比較して考按を加えてみたい。

本剤の抗菌作用はEMと同程度、また1~3管程度優れているといわれる<sup>1)</sup>。私どもが保存菌株について抗菌力を検査したところによれば、EMと類似の抗菌スペクトルでグラム陽性球菌に強い抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* では0.39~25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の感受性分布を示し、0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にそれぞれ分布の山がみられた。これはEM, JMより高い感受性を示すものであった。

第35回日本化学療法学会総会における新薬シンポジウムの全国集計<sup>2)</sup>によれば、*S. aureus* 784株に対する感受性は $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  に広く分布し、0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布の山がみられている。そしてEM, JMより1~3段階高い感受性を示したことは、私どもの成績もこれに類似するものであった。

Fig. 3 Ocular tissue concentration of TE-031

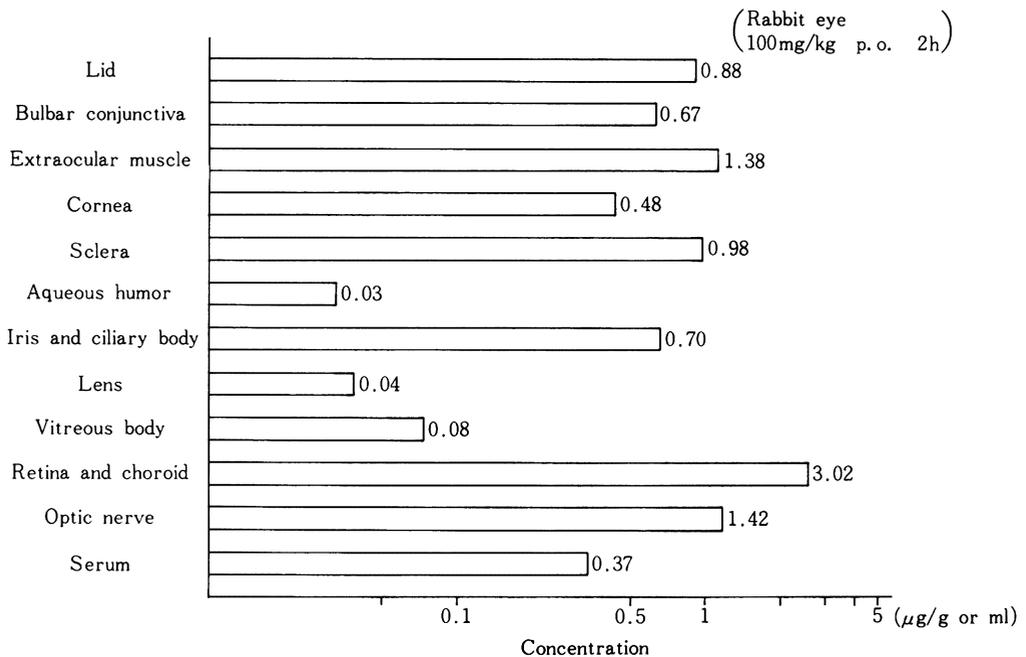


Table 2-1 Clinical results of TE-031 treatment

| No. | Age<br>Sex | Diagnosis          | Eye  | Organism  | Daily<br>dosage<br>(mg) | Days of<br>adminis-<br>tration | Total<br>dose<br>(g) | Effect | Side-<br>effects |
|-----|------------|--------------------|------|---|-------------------------|--------------------------------|----------------------|--------|------------------|
| 1   | 38<br>M    | Blepharitis        | OD   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 2   | 70<br>M    | Blepharitis        | OS   | <i>S. milleri</i>   | 150×2                   | 4                              | 1.2                  | ±      | -                |
| 3   | 20<br>F    | Blepharitis        | Both | <i>S. epidermidis</i>   | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | +      | -                |
| 4   | 20<br>M    | Blepharitis        | OS   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | +      | -                |
| 5   | 69<br>F    | Blepharitis        | OS   | (-)   | 150×2                   | 12                             | 3.6                  | -      | -                |
| 6   | 79<br>F    | Blepharitis        | Both | <i>S. epidermidis</i>   | 200×2                   | 7                              | 2.8                  | +      | -                |
| 7   | 58<br>F    | External hordeolum | OD   | <i>S. aureus</i>  | 100×2                   | 6                              | 1.2                  | ±      | -                |
| 8   | 38<br>M    | External hordeolum | OD   | <i>S. aureus</i>  | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 9   | 51<br>F    | External hordeolum | OD   | <i>S. aureus</i>  | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | ±      | -                |
| 10  | 24<br>F    | External hordeolum | OS   | <i>A. radiobacter</i>   | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 11  | 33<br>M    | External hordeolum | OS   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 12  | 23<br>F    | Meibomianitis      | OS   | <i>S. salivarius</i><br><i>S. aureus</i>                                  | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 13  | 63<br>M    | Meibomianitis      | OS   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 14  | 37<br>F    | Meibomianitis      | OD   | GPR   | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 15  | 52<br>M    | Meibomianitis      | OS   | <i>S. epidermidis</i>   | 100×2                   | 7                              | 1.4                  | +      | -                |
| 16  | 28<br>F    | Meibomianitis      | OD   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 150×2                   | 3                              | 0.9                  | +      | -                |
| 17  | 65<br>F    | Meibomianitis      | OS   | <i>S. epidermidis</i>   | 150×2                   | 6                              | 1.8                  | +      | -                |
| 18  | 39<br>F    | Meibomianitis      | OS   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)<br><i>S. sanguis</i>    | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | ±      | -                |
| 19  | 18<br>F    | Meibomianitis      | OS   | (-)   | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | ±      | -                |
| 20  | 24<br>F    | Meibomianitis      | OD   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)                         | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | +      | -                |
| 21  | 25<br>F    | Meibomianitis      | OS   | Anaerobic GPR   | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | +      | -                |
| 22  | 57<br>M    | Meibomianitis      | OD   | GPR   | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | ±      | -                |
| 23  | 41<br>M    | Meibomianitis      | OS   | <i>S. epidermidis</i>   | 150×2                   | 7                              | 2.1                  | ±      | -                |
| 24  | 22<br>F    | Meibomianitis      | OD   | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)<br><i>Neisseria</i> sp. | 200×2                   | 7                              | 2.8                  | ±      | -                |
| 25  | 38<br>F    | Meibomianitis      | OD   | (-)   | 200×2                   | 7                              | 2.8                  | +      | -                |
| 26  | 32<br>F    | Meibomianitis      | OS   | (-)   | 200×2                   | 14                             | 5.6                  | ±      | -                |
| 27  | 52<br>F    | Meibomianitis      | OD   | <i>P. acnes</i>   | 200×2                   | 14                             | 5.6                  | +      | -                |

Table 2-2 Clinical results of TE-031 treatment

| No. | Age Sex | Diagnosis              | Eye  | Organism  | Daily dosage (mg) | Days of administration | Total dose (g) | Effect | Side-effects |
|-----|---------|------------------------|------|---|-------------------|------------------------|----------------|--------|--------------|
| 28  | 75 F    | Lid abscess            | OS   | <i>M. subgens</i><br><i>A. calcoaceticus</i><br><i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative) | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 29  | 30 M    | Acute conjunctivitis   | Both | <i>Corynebacterium</i> sp.  | 100×2             | 5                      | 1.0            | -      | -            |
| 30  | 64 F    | Acute conjunctivitis   | Both | <i>Staphylococcus</i> sp.<br>(coagulase-negative)<br><i>H. influenzae</i>                         | 100×2             | 7                      | 1.4            | ±      | -            |
| 31  | 52 M    | Acute conjunctivitis   | Both | <i>S. pneumoniae</i>  | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 32  | 55 F    | Acute conjunctivitis   | Both | Anaerobic GPR   | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 33  | 47 M    | Acute conjunctivitis   | Both | (-)   | 100×2             | 7                      | 1.4            | ±      | -            |
| 34  | 70 F    | Acute dacryocystitis   | OS   | Nonfermentative GNR   | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 35  | 66 M    | Chronic dacryocystitis | OS   | <i>S. epidermidis</i><br>Nonfermentative GNR  | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 36  | 52 F    | Chronic dacryocystitis | Both | <i>S. aureus</i><br><i>S. epidermidis</i>   | 100×2             | 7                      | 1.4            | -      | -            |
| 37  | 63 F    | Chronic dacryocystitis | OD   | <i>P. cepacia</i>   | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 38  | 47 F    | Chronic dacryocystitis | OD   | <i>P. cepacia</i>   | 150×2             | 7                      | 2.1            | -      | -            |
| 39  | 25 F    | Chronic dacryocystitis | OD   | (-)   | 150×2             | 7                      | 2.1            | +      | -            |
| 40  | 81 F    | Chronic dacryocystitis | OD   | Anaerobic GPR   | 150×2             | 7                      | 2.1            | +      | -            |
| 41  | 52 M    | Chronic dacryocystitis | OD   | <i>S. aureus</i>  | 150×2             | 9                      | 2.7            | -      | -            |
| 42  | 76 F    | Keratitis              | Both | <i>S. epidermidis</i><br>Nonfermentative GNR  | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 43  | 38 M    | Keratitis              | Both | <i>S. epidermidis</i>   | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 44  | 71 F    | Keratitis              | OS   | <i>Bacillus</i> sp.<br>GPR  | 100×2             | 7                      | 1.4            | +      | -            |
| 45  | 20 F    | Keratitis              | Both | <i>S. epidermidis</i>   | 150×2             | 6                      | 1.8            | +      | -            |
| 46  | 37 M    | Keratitis              | Both | <i>S. epidermidis</i>   | 150×2             | 7                      | 2.1            | +      | -            |
| 47  | 33 F    | Keratitis              | OD   | Anaerobic GPR   | 150×2             | 7                      | 2.1            | +      | -            |
| 48  | 28 F    | Keratitis              | Both | <i>S. pneumoniae</i>  | 150×2             | 7                      | 2.1            | +      | -            |
| 49  | 24 M    | Keratitis              | OS   | <i>S. epidermidis</i>   | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 50  | 52 F    | Keratitis              | OD   | <i>Alcaligenes</i> sp.  | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 51  | 85 M    | Keratitis              | OS   | <i>S. aureus</i>  | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 52  | 79 F    | Keratitis              | OS   | (-)   | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 53  | 61 M    | Keratitis              | OD   | <i>S. haemolyticus</i>  | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |
| 54  | 51 F    | Corneal ulcer          | OD   | (-)   | 200×2             | 7                      | 2.8            | +      | -            |

本剤の特徴の一つとして、動物の感染防禦効果(ED<sub>50</sub>)がEMの約10倍強く、これは本剤の組織内濃度がEMに比して高く、特に肺への移行性が優れていることが知られている<sup>1)</sup>。

私どもが眼内移行について検討したところによれば、家兔に100 mg/kg 経口投与して前房水内へは2時間後0.75 µg/mlのpeak濃度が移行し、この房血比は75.8%

であった。EMについて石田<sup>2)</sup>の報告によれば、家兔に500 mg 経口投与して前房水内に2時間後0.44 µg/mlのpeak値が得られ、房血比は44.0%であった。従ってTE-031の前房水内移行はEMに比べてより高濃度で、より高い房血比を示したことから、眼内移行についても他組織内同様に優れていることが示されたものであった。

眼組織内移行も同様に優れていることが示された。

Table 3 Clinical effects of TE-031

| Diagnosis              | No. | Effect |    |   |   | Efficacy rate (%) |
|------------------------|-----|--------|----|---|---|-------------------|
|                        |     | +      | ±  | - |   |                   |
| Blepharitis            | 6   | 1      | 4  |   | 1 | 83.3              |
| External hordeolum     | 5   | 2      | 3  |   |   | 100.0             |
| Meibomianitis          | 16  | 1      | 10 | 5 |   | 68.8              |
| Lid abscess            | 1   | 1      |    |   |   | 100.0             |
| Acute conjunctivitis   | 5   | 1      | 1  | 2 | 1 | 40.0              |
| Acute dacryocystitis   | 1   |        | 1  |   |   | 100.0             |
| Chronic dacryocystitis | 7   | 1      | 3  |   | 3 | 57.1              |
| Keratitis              | 12  | 4      | 8  |   |   | 100.0             |
| Corneal ulcer          | 1   |        | 1  |   |   | 100.0             |
| Total                  | 54  | 11     | 31 | 7 | 5 | 77.8              |

Table 4 Clinical effect classified by isolated organisms

| Isolated organism          | No. | Effect |    |   |   | Efficacy rate (%) |
|----------------------------|-----|--------|----|---|---|-------------------|
|                            |     | +      | ±  | - |   |                   |
| Gram-positive              |     |        |    |   |   |                   |
| <i>Staphylococcus</i> sp.  | 6   |        | 6  |   |   | 100.0             |
| <i>S. aureus</i>           | 5   | 3      | 1  |   | 1 | 80.0              |
| <i>S. epidermidis</i>      | 9   |        | 8  | 1 |   | 88.9              |
| <i>S. haemolyticus</i>     | 1   | 1      |    |   |   | 100.0             |
| <i>S. milleri</i>          | 1   | 1      |    |   |   | 100.0             |
| <i>S. pneumoniae</i>       | 2   | 1      | 1  |   |   | 100.0             |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | 1   |        |    |   | 1 | 0                 |
| GPR                        | 2   |        | 1  | 1 |   | 50.0              |
| Sub-total                  | 27  | 6      | 17 | 2 | 2 | 85.2              |
| Gram-negative              |     |        |    |   |   |                   |
| <i>P. cepacia</i>          | 2   | 1      |    |   | 1 | 50.0              |
| <i>A. radiobacter</i>      | 1   |        | 1  |   |   | 100.0             |
| <i>Alcaligenes</i> sp.     | 1   |        | 1  |   |   | 100.0             |
| Nonfermentative GNR        | 1   |        | 1  |   |   | 100.0             |
| Sub-total                  | 5   | 1      | 3  |   | 1 | 80.0              |
| Anaerobes                  | 5   | 1      | 4  |   |   | 100.0             |
| Mixed infection            | 9   | 3      | 3  | 2 | 1 | 66.7              |
| Total                      | 46  | 11     | 27 | 4 | 4 | 82.6              |

すなわち投与2時間後の眼組織内濃度は、外眼部組織に0.48~1.38  $\mu\text{g/g}$ 、眼内部へは0.03~3.02  $\mu\text{g/g}$  or ml移行が認められた。

以上の基礎的検討成績から、TE-031は、グラム陽性球菌に対してはEMより強い抗菌力を示し、眼内移行もより良好であることが知られたものである。眼感染症の原因菌としてグラム陽性球菌が約2/3を占めることから<sup>5)</sup>、これら本剤の特性が臨床にきわめて有利に作用するものと考えられた。

臨床的検討は54症例の外眼部感染症に対して行われた。すなわち眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、急性結膜炎、急性淚囊炎、慢性淚囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例、計54例に、本剤1日200~400 mg 2回分割せしめて、著効11例、有効31例、やや有効7例、無効5例、有効率77.8%の臨床結果が得られた。これら症例から分離された細菌別臨床効果をみるに、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*等のグラム陽性球菌、嫌気性菌にそれぞれ85.2%、100%の有効率であった。

新薬シンポジウムにおける全科集計の臨床成績<sup>1)</sup>では、1821例中1402例に有効で有効率77.0%であった。

子どもの眼感染症における成績はこれに類似するものであった。

副作用については、新薬シンポジウム<sup>1)</sup>では全1850症例中42例、2.27%の発現率で、消化器症状がほとんどであった。

子どもの54例では、副作用は1例にもみられなかった。

以上、TE-031の基礎的、臨床的検討成績から、本剤は主としてグラム陽性球菌、嫌気性菌による眼感染症の軽症から中等症の症例に対して臨床効果を期待し得る、有用な抗生剤の一つであると考えられた。

## 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。TE-031、盛岡、1987
- 2) 石田一夫：Erythromycin並びにその誘導体に就ての研究。臨眼.，15：755~764，1961
- 3) 三国政吉、大石正夫、周田茂雄、今井正雄、高橋篁子：Josamycinの眼科的応用。Chemotherapy，17：739~745，1969
- 4) 石田一夫：Erythromycin並びにその誘導体に就ての研究。臨眼.，17：731~734，1963
- 5) 大石正夫、坂上富士男、大桃明子：眼感染症。日本臨床，44：790~794，1986

## TE-031(A-56268) IN THE TREATMENT OF OCULAR INFECTIONS

MASAO OISHI, FUJIO SAKAUE, AKIKO OOMOMO and HIROSHI TAZAWA  
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University, Niigata

The antimicrobial spectrum of TE-031(A-56268) is similar to that of erythromycin, and this new macrolide antibiotic shows potent antibacterial activity against Gram-positive cocci. The sensitivity distribution of TE-031 against 20 clinically isolated strains of *S. aureus* was 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$ , with peaks occurring at 0.39  $\mu\text{g/ml}$  and 12.5  $\mu\text{g/ml}$ .

TE-031 was orally administered to adult white rabbits in a dose of 100 mg/kg, and the concentration in the anterior chamber aqueous humor reached a peak of 0.75  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours, when its ratio to serum concentration was 75.8%. The concentration gradually decreased thereafter to 0.54  $\mu\text{g/ml}$  at 6 hours. At 2 hours, drug levels in the various ocular tissues were 0.48~1.38  $\mu\text{g/g}$  in the external and 0.03~3.02  $\mu\text{g/g}$  (or per ml) in the internal ocular tissues.

TE-031 was also orally administered in 2 daily doses of 100 mg, 150 mg and 200 mg to a total of 54 patients with blepharitis 6, external hordeolum 5, meibomianitis 16, lid abscess 1, acute conjunctivitis 5, acute dacryocystitis 1, chronic dacryocystitis 7, keratitis 12, and corneal ulcer 1. Clinical efficacy and safety were then investigated. The results of evaluation of clinical efficacy were excellent 11, good 31, fair 7, and poor 5, with an overall efficacy rate of 77.8%. This rate was also analyzed as a function of clinically isolated bacteria; the mean efficacy rate was 82.6% for cases infected with *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, non-fermenting and anaerobic bacteria, etc. No patient experienced side-effects due to TE-031 administration.