

T-3262 の眼科領域における検討

葉 田 野 博

いわき市立常磐病院眼科*

若 松 和 代

いわき市立常磐病院中央検査室

1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Enterobacter agglomerans* (*E. agglomerans*) の3種の菌それぞれ30株に対するT-3262のMIC分布をみると、*S. aureus* に対して $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にて100%の感受性を示した。また、*S. epidermidis* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ に分布し $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ にて93.3%の感受性を示した。一方、*E. agglomerans* に対しては $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $3.12 \mu\text{g/ml}$ まで分布し $0.78 \mu\text{g/ml}$ にて63.3%の感受性を示した。

2. 家兎に50 mg/kgを経口投与し、その後の血清内、房水内および涙液内移行をみると、血清濃度のピークは投与後60分にあり、 $0.45 \mu\text{g/ml}$ を示し、房水内移行は認められず涙液内移行では60分後に $0.88 \mu\text{g/ml}$ を示した。この涙液内移行の良好なことは本剤の特長と思われた。

3. T-3262を1回75 mg、1日2~3回投与と、1回150 mg、1日2~3回投与の2群に分けて効果を検討した。1回75 mg投与群の対象症例は麦粒腫5例、眼瞼縁炎1例、急性涙囊炎1例、角膜浸潤1例にて有効6例、やや有効1例、無効1例、有効率75%であった。1回150 mg投与群の対象症例は麦粒腫5例にて有効2例、やや有効2例、無効1例、有効率40%であった。また投与期間は3~6日間にて大半は3日間で効果が認められた。副作用については自覚的には何等の症状も認められなかった。他覚的には検査をしていないので不明である。

Key words : T-3262, 眼科領域, 感受性, 涙液内移行, 臨床的検討

T-3262は新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質でグラム陽・陰性菌、および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、殺菌作用を示すと言われている。また血中濃度は持続的で主に尿中に排泄され安全性も高い一方、中枢神経作用や関節毒性は弱いとされている¹⁾。今回、この新しい抗菌剤を使用する機会を得たのでここに眼科領域における検討成績を報告する。

I. 実験方法

1. 外眼部感染症からの分離菌に対する抗菌力の検討
昭和61年眼科外来を訪れた外眼部感染症の患者の病巣より分離した菌のうち、当科にて分離頻度の多い*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Enterobacter agglomerans* (*E. agglomerans*) の3種の菌それぞれ30株に対する本剤の抗菌力を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法を用い、菌液 10^8 cells/ml 1エーゼを使用した。

2. 家兎の血清、房水および涙液内濃度の検討
体重3 kg前後の白色家兎に本剤50 mg/kgを経口投

与し房水は経時的に、涙液は一時的にて同一家兎の同一眼から1回だけ採取し同一家兎につき二時点を、血清は同一家兎より二時点につき心臓穿刺より採血し、遠心分離により得たものを試料とした。また涙液の採取には測定時間1分前に家兎の下結膜嚢にペーパーディスク(東洋濾紙 No.5, 直径6 mm)を挿入し涙液を吸収せしめ測定時間に取り出して使用した。

これらの血清、房水、涙液内のそれぞれの移行濃度の測定は*Escherichia coli* kpを検定菌とし、血清、房水は、薄層カップ法にて行い、これらの濃度の算定には1/15 M リン酸緩衝液(pH 8.0)にて標準液を作成し、これによる標準曲線法によった。この方法による最小測定可能濃度は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。また涙液内移行濃度の測定には前述の検定菌による薄層ペーパーディスク法により測定し、やはり標準曲線法により濃度の算定を行った。

3. 臨床的検討

昭和61年9月より昭和62年4月までに当病院眼科を訪れた外眼部感染症13例を対象に、本剤を1回75 mg,

* 〒972 いわき市常磐上湯長谷町上ノ台 2

1日 2~3 回投与と、1回 150 mg 1日 2~3 回投与の 2群に分け、食後 30 分投与を原則とした。その効果判定基準は投与期間は 7 日以内を原則とし、その間臨床症状の消失、または緩解、軽快したものを有効⁺、一部臨床症状の軽快するものをやや有効⁺、大半の症状が消褪しなかったもの、または症状の悪化しなかったものを無効⁻、本剤の投与により症状の悪化したものを悪化とした。

II. 成績

1. 眼病巣より分離した菌、特に分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. agglomerans* に対する本剤の感受性成績は Fig. 1 のとおりである。*S. aureus* に対する MIC 分布は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 100% 集中し、*S. epidermidis* に対する MIC 分布は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ までに分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 73.3%, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ まで 93.3% が集中した。一方、*E. agglomerans* に対する MIC 分布をみると $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ までにその 63.3% が集中している。本剤は特に *S. aureus* に強い抗菌力のあることが知られた。

2. 家兎に 50 mg/kg を経口投与した後の血清、房

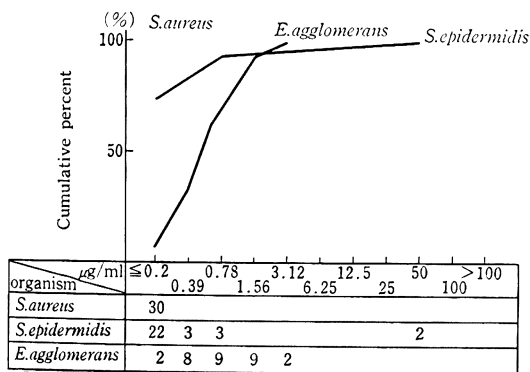


Fig. 1. MICs of T-3262.

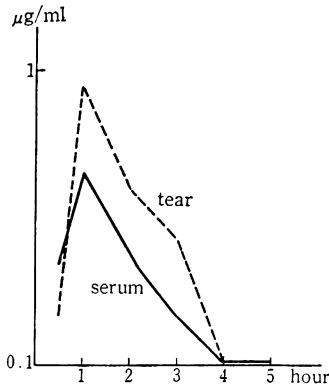


Fig. 2. Concentration of T-3262.

水、涙液内濃度の成績は、Table 1, Fig. 2 のとおりである。

すなわち血清内濃度のピークは投与後 60 分にて $0.45 \mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後には $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ となり血清内移行はさほど良好とは思われぬ成績であった。また房水内移行は認められなかった。一方、涙液内濃度は血清内濃度より高く投与後 60 分にてピークとなり、 $0.88 \mu\text{g/ml}$ を示し、本剤の良好な涙液内移行が知られた。

3. 臨床成績

本剤の臨床成績は Table 2 のとおりである。対象症例は 1 回 75 mg, 1日 2 回投与群では麦粒腫 4 例、角膜浸潤 1 例に対して 3~5 日間の投与にて有効 5 例であった。また 1 回 75 mg, 1日 3 回投与群では麦粒腫 1 例、眼瞼縁炎 1 例、急性涙囊炎 1 例に対しては 3 日間の投与にて有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。1 回 150 mg 1日 2~3 回投与群では麦粒腫 5 例に対して 3~6 日間の投与期間にて有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。総症例数 13 例中有効 8 例、やや有効 3 例、無効 2 例にて有効率 61.5% であった。

また副作用はいずれも自覚的には忌むべき症状は認められなかった。

Table 1. Concentration of T-3262 after oral administration of 50 mg/kg to rabbits

hour	$\mu\text{g/ml}$	serum	aqueous humor	tear	aqueous humor	tear
					serum	serum
0.5	0.22	—	0.15	—	0.682	
1	0.45	—	0.88	—	1.956	
2	0.24	—	0.40	—	1.666	
3	0.15	—	0.27	—	1.800	
4	<0.1	—	—	—	—	
5	<0.1	—	—	—	—	

(n = 3)

Table 2. Clinical results of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Clinical effect	Side effects
1	K. I.	66	F	Hordeolum int.	OD	75×2	3	+	-
2	T. S.	34	F	Hordeolum ext.	OS	75×2	5	+	-
3	M. I.	23	F	Hordeolum ext.	OD	75×2	3	+	-
4	M. N.	77	F	Hordeolum ext.	OS	75×2	3	+	-
5	T. S.	41	M	Corneal infection	OD	75×2	3	+	-
6	S. H.	27	F	Hordeolum ext.	OD	75×3	3	+	-
7	A. O.	78	M	Blepharitis ciliaris	OD OS	75×3	3	+	-
8	R. S.	70	F	Acute dacryocystitis	OD	75×3	3	-	-
9	T. S.	55	F	Hordeolum int.	OD	150×2	3	+	-
10	H. S.	20	M	Hordeolum ext.	OD	150×3	6	+	-
11	G. Y.	70	M	Hordeolum ext.	OS	150×3	3	+	-
12	S. O.	54	F	Hordeolum ext.	OD	150×3	3	+	-
13	M. N.	28	F	Hordeolum ext.	OD	150×3	3	-	-

int.: internal ext.: external +: Good +: Fair -: Poor

III. 考 案

1. 分離菌に対する抗菌力

当科外来で眼病巣より分離された菌の中で分離頻度の多い3種の菌, すなわち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. agglomerans* それぞれ 30 株に対する本剤の抗菌力を検討した。

S. aureus に対する本剤の MIC 分布をみると $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にて 100% が感受性を示し, きわめて強い抗菌力を有することが知られた。また *S. epidermidis* に対する MIC 分布をみると $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ までに菌の 100% が感受性を示し, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 73.3% が感受性を示し, 6% 程度に $50 \mu\text{g/ml}$ を示すものもあったが, *S. aureus* について高い感受性を有することが知られた。一方, *E. agglomerans* に対する MIC 分布をみると $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ から $3.12 \mu\text{g/ml}$ まで認められ, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ では菌の 6.7% にしか感受性が認められず $0.78 \mu\text{g/ml}$ では菌の 63.3% に感受性が認められたが, *S. aureus* や *S. epidermidis* に対する感受性より低いものであった。

2. 家兎の血清, 房水および涙液内濃度

家兎に 50 mg/kg を経口投与し, その後の血清内, 房水内および涙液内濃度を一定時間毎に測定した。まず血清内濃度であるがピークは投与後 60 分にあり, $0.45 \mu\text{g/ml}$ を示し以後漸減し 4 時間後には $< 0.1 \mu\text{g/ml}$, 5 時間後も $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ を示し, 血清内移行はさほど良好なものとは思われない。また房水内移行をみると,

本剤の移行は認められず, これは本剤が正常眼の aqueous barrier を通過しにくいことを示唆するものと思われた。一方涙液内移行をみると血清内移行より良好にてピークは投与後 60 分にあり $0.88 \mu\text{g/ml}$ を示し, 3 時間まで $0.27 \mu\text{g/ml}$ と移行を示した。この事は, 本剤は眼科領域には結膜および角膜を中心とする外眼部細菌感染症に, より有効であることを示唆させるものであった。

3. 臨床成績

本剤を 1 回 75 mg , 1 日 2~3 回投与群と 1 回 150 mg , 1 日 2~3 回投与群に大別して臨床成績をみたが, 1 回量の多い 1 回 150 mg 投与症例は 1 回 75 mg 投与症例に対して比較的重症度が強いいため効果の方は投与量に比例して良いものではなかった。すなわち 1 回 75 mg , 1 日 2 回投与症例は, 麦粒腫 4 例, 角膜浸潤 1 例に対して 3~5 日間の投与にて 5 例とも全例有効で, 有効率は 100% であった。また 1 回 75 mg , 1 日 3 回投与症例は, 麦粒腫 1 例, 眼瞼縁炎 1 例, 急性涙囊炎 1 例に対して 3 日間の投与にて有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 1 例にて有効率 33.3% であった。さらに 1 回 150 mg , 1 日 2~3 回投与症例, 麦粒腫 5 例に対して 3~6 日間の投与にて有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 1 例にて有効率 40% であった。総症例数 13 例にて有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 2 例にて有効率は 61.5% であった。以上より本剤の眼科領域における投与量は初期の麦粒腫, 角膜浸潤等に対し 1 回 $75\sim 150 \text{ mg}$, 1 日 2~3 回にて, 3~6 日間

の投与にて充分と思われた。また副作用については自覚的に何等の症状も認められなかった。

文 献

- 1) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987

T-3262 IN OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital
2 Kaminodai, Nagaya-machi, Jobankamiyu, Iwaki-shi 972, Japan

KAZUYO WAKAMATSU

Clinical Laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital

We performed basic and clinical studies on T-3262 in the field of ophthalmology with the following results.

1) The MICs of T-3262 for 100% of *Staphylococcus aureus* were $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, those for 93.3% of *Staphylococcus epidermidis* were between $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ and $0.78 \mu\text{g/ml}$, and those for 63.3% of *Enterobacter agglomerans* were between $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ and $0.78 \mu\text{g/ml}$.

2) A high concentration of T-3262 in tear and no concentration in aqueous humor was measured after oral administration of 50 mg/kg in rabbits.

3) T-3262 was administered orally at a daily dose of 150-450 mg to patients with eye infection, including 10 cases of hordeolum, 1 of blepharitis ciliaris, 1 of acute dacryocystitis, and 1 of corneal infection. The efficacy rate obtained was 61.5%. As to side effects, no clinical symptoms were observed.