

# 角膜真菌症に対する1%ピマリシン眼軟膏の

## 効果の検討 (図2, 表6)

三井 幸彦<sup>1)</sup>・北野 周作<sup>2)</sup>・内田 幸男<sup>3)</sup>・田中 直彦<sup>4)</sup>・小林 俊策<sup>5)</sup>  
 徳田 久弥<sup>6)</sup>・大石 正夫<sup>7)</sup>・嶋田 孝吉<sup>8)</sup>・原 二郎<sup>9)</sup>・塩田 洋<sup>10)</sup>

(眼感染症研究会)

- |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|
| 1) 徳島大学名誉教授, 眼感染症研究会会長     | 6) 杏林大学眼科客員教授, 眼感染症研究会幹事   |
| 2) 日本大学眼科教授, 眼感染症研究会副会長    | 7) 新潟大学眼科助教授, 眼感染症研究会幹事    |
| 3) 東京女子医科大学眼科教授, 眼感染症研究会幹事 | 8) 自治医科大学眼科講師, 眼感染症研究会幹事   |
| 4) 横浜市立大学眼科教授, 眼感染症研究会幹事   | 9) 近畿中央病院眼科部長, 眼感染症研究会幹事   |
| 5) 山口大学眼科教授, 眼感染症研究会幹事     | 10) 徳島大学眼科助教授, 眼感染症研究会庶務主任 |

## Effect of 1% Pimaricin Ophthalmic Ointment in the Treatment of Keratomycosis

Yukihiko Mitsui, Shusaku Kitano, Yukio Uchida,  
Naohiko Tanaka, Shunsaku Kobayashi, Hisaya Tokuda,  
Masao Ooishi, Kohkichi Shimada, Jiro Hara  
and Hiroshi Shiota

*Japanese Association for Research in Infectious Diseases of the Eye*

### 要 約

角膜真菌症は失明をきたしやすい難治の眼疾患である。現在その治療薬として市販されているのは、ピマリシンの5%懸濁液だけである。この製剤は優れた臨床効果があるが、点眼時にやや刺激がある。1%眼軟膏にはそのような刺激が殆どない。それでその臨床効果を検討した。12例の角膜真菌症およびその近似疾患(*Streptomyces* および *Nocardia* 感染各1例)に、1日4~6回の点眼で使用した結果、80%以上の症例に有効で、半数以上の患者に有用な視力を回復させることができた。副作用は1例においても認められなかった。従って、その有用性は5%懸濁液よりむしろすぐれている可能性のあることを論じた。(日眼 91:304-311, 1987)

キーワード：真菌，角膜真菌症，ピマリシン，眼軟膏，治療効果

### Abstract

So far a 5% water suspension of pimaricin is available in the market for the treatment of keratomycosis, which is a stubborn disease very often resulting in blindness. Although 5% suspension shows a good effect in the treatment of keratomycosis, it is slightly irritating at the time of instillation, whereas a 1% ointment has little irritation. Thus the effect of 1% ointment was tested in 12 patients with keratomycosis and allied conditions, including corneal infection with *Streptomyces* and *Nocardia sp.* The ointment was applied 4 to 6 times a day in these patients. A good result was seen in more than 80% of patients, and in more than half the patients a useful vision was restored. Side-effects were seen in none of the patients. It was thus concluded that a 1% ointment of this agent may be more useful in most instances in the treatment of keratomycosis than a 5% suspension of the same

別刷請求先：〒770 徳島市蔵本町2-50 徳島大学医学部眼科学教室 三井 幸彦

Reprint requests to: Yukihiko Mitsui, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Tokushima Univ.  
2-50 Kuramoto-cho, Tokushima 770, Japan

(昭和61年10月31日受付) (Accepted October 31, 1986.)

agent. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91 : 304—311, 1987)

**Key words : Fungus, keratomycosis, pimaricin, ointment, treatment**

## I 緒 言

私共はさきにピマリシンの角膜真菌症に対する効果を検討して発表した<sup>1)</sup>、治験例の大部分は5%懸濁液によって治療されており、1%懸濁液や軟膏単独で治療された者は極めて少なかった。5%懸濁液の効果は優れていたが、点眼時に稍々刺激がある症例が若干ある。そのことはピマリシンの前臨床研究に於いてもわかっていた<sup>2)</sup>。1%懸濁液<sup>2)</sup>及び軟膏<sup>3)</sup>には殆ど眼障害作用が無いので、1%製剤でも十分有効な作用があれば実用化されることが望ましい。このような見地から私共は今回まず1%眼軟膏が単独でどの程度角膜真菌症に有効であるかを実験し、その有効性が確認されれば更に最も眼障害性の少ない1%懸濁液<sup>2)</sup>の開発を実施することにした。本論文に於てはまず1%眼軟膏の効果についての実験結果を報告する。

## II 実験法

### I. 実施施設 および 実施期間

日本大学、東京女子医科大学、横浜市立大学、山口大学、杏林大学、新潟大学、自治医科大学、近畿中央病院、および徳島大学の眼科に1985年7月から1986年7月までの間に来院した患者。

### II. 対 象

角膜真菌症。真菌検査または臨床所見から角膜真菌症がうたがわれる症例とする。特に除外基準は無いが、医師が対象として不適当と判断した患者は対象から除外する。妊婦および小児に対しては慎重に投与する。治療開始に先立ち、治験の内容、本剤の治療効果ならびに副作用などについて患者に説明し、治療に同意を得るものとする。

### III. 診断基準

前報<sup>1)</sup>に述べた如く、本症は特有の臨床所見と経過とを示すため、臨床所見による診断が熟練者にとっては凡そ90%の正確度を持っている。後述する真菌の検出は、潰瘍部の biopsy 検査を行えばその陽性度は高くなるが、潰瘍の部位や程度によっては、治癒後の視力に対して好ましくない結果を来すおそれが大きい。それで臨床診断を第一義とし、真菌の証明を第二義とした。これは角膜ヘルペスの診断における、臨床診断と、

蛍光抗体法および培養試験との関係と同じである。

### IV. 試験方法

- 1) 投与薬剤：1%ピマリシン眼軟膏
- 2) 用法・用量：1回適量（チューブから圧出した約1cmの軟膏）を1日4～6回点眼する。但し症状に応じて適宜回数を増減してよいものとする。
- 3) 投与期間：潰瘍消失後およそ2週間まで、原則として通算3カ月以内とする。
- 4) 併用薬剤：細菌の混合感染を防ぐため、原則として刺激の少ない抗細菌性抗生物質点眼薬を併用する。また虹彩炎併発に対してアトロピン類を点眼する事、および疼痛に対する対症療法として、表面麻酔剤の点眼はこれを認めたが、他の抗真菌剤の全身ならびに局所の併用は認めないものとした。
- 5) 投与中止：治療中に副作用のため投与が継続出来なくなった場合、凡そ2～4週間投与しても効果のあらわれない場合、およびその他担当医が投与を中止するのが妥当と判断した場合には投与を中止するものとした。

### V. 観察項目

- 1) 視力：裸眼および矯正視力を治療開始前および経過中 適時 測定するものとした。
- 2) 臨床所見：薬剤投与前と治療中少なくとも週1回経過を観察して、特に下記の項目について、症状著明(++)、明らか(+)、なし(-)の3段階で記載するものとした。但し、特に重篤な場合(+++), および極めて軽微な場合(±)の表現も可とした。  
自覚症状：眼痛、羞明、異物感など。  
他覚症状：角膜潰瘍、角膜実質所見（浮腫、混濁）、虹彩炎、前房蓄膿など。

3) 真菌検査：薬剤投与前に潰瘍面擦過標本をグラム染色し（生体由来のものはすべてグラム陰性、真菌はすべてグラム陽性）、菌体を検査する。また検体からの真菌の分離培養を行う。検体は100 $\mu$ g/gの割合でアミノ配糖体系抗生物質を加えた葡萄糖加寒天培地に採取して培養を行う。成育した菌は阪大微生物病研究会に送って、菌の同定ならびにピマリシンなどに対する感受性試験を行うものとした。

### VI. 副作用

本剤によると考えられる副作用が起こった場合に

は、その症状、発現および消失の時期、処置などについて詳細に病歴用紙に記載し、本剤投与との因果関係について検討する。

### VII. 効果判定

1) 臨床効果：前回の治験のガイドラインを参考として角膜潰瘍を主とした総合的な判定を次の4段階にわけて主治医が行う事とした。

(1) 著効, (2) 有効, (3) 無効, (4) 悪化

2) 安全性：副作用記載欄の内容を検討した上で、次の4段階で評価する事とした。

(1) 副作用を認めなかった, (2) 軽い副作用があったが、治療継続に支障は無かった, (3) 副作用のため治療を中止した, (4) 副作用をおこし、その治療を必要とした。

3) 有用性：臨床効果と副作用を勘案し、眼感染症研究会制定の汎用性抗生物質点眼薬の有用性判定基準<sup>4)</sup>に準じて本剤の有用性を次の5段階で評価することにした。

(1) 極めて有用, (2) かなり有用, (3) 少々有用, (4) 無用, (5) 有害

なお、ガイドラインは次の如くであった。

角膜真菌症に対する効果判定は、外眼部細菌感染症に対する抗生物質点眼薬の効果判定基準のように画一的に定めることは困難である。よって担当医の総合判定によるものとするが、次のガイドラインを一応の参考とする。

1) 角膜潰瘍の消退を第一の指標とし、角膜潰瘍が1カ月以内にフルオレンスセインで染色しなくなった場合（潰瘍消失）は著効、1カ月以内に半減した場合は有効とする。

2) 角膜真菌症は抗真菌剤以外の治療では視力の改善はほとんど期待できない疾患であるから、視力の改善度も効果判定の資料とする。

視力が著明改善であると判定する目安は次のとおりとする。

(初診時視力)		(最終視力)
視力測定不能	→	視力測定可能
0.1まで	→	0.3以上
0.3まで	→	0.5以上
0.5まで	→	0.7以上
0.7まで	→	1.0以上

しかし、重症例では真菌症が治癒しても視力の改善が認められないこともある。また、潰瘍が瞳孔領にある場合には、比較的軽症でも治癒後の視力の改善が十

分でない場合もある。したがって効果判定には潰瘍の消失を第一義とする。

### III 治験例

1. 症例数：担当機関において1%ピマリシン眼軟膏によって治療された角膜真菌症の症例は14例あった。その一覧を表1に示す。14例中1例（症例6）は *Fusarium sp.* と *Pseudomonas aeruginosa* との混合感染であり、後者による眼内炎をおこして、13日目に眼球摘出を余儀なくされたので、ピマリシンの効果判定からは除外された。また他の1例（症例10）は他の抗真菌剤（ミコナゾール）が併用されているので、実験計画にもとずき除外症例とした。残りの12例に就いて、ピマリシン眼軟膏の治療効果を解析した。

解析対象の12例の内訳は、男性5例、女性7例、年齢は最低20歳、最高83歳であった。発病の誘因と推定されるものは、外傷5件、コンタクトレンズ（CL）装着2件、特に誘因と考えられるものが無いもの5件であった。

なお採用例中1例（表1、症例7）は病巣から *Streptomyces sp.* が分離された。本菌は涙小管の感染をしばしばおこし、角膜感染をおこすことは稀である。かつ本菌は現在真菌としては扱われておらず、細菌として扱うのが普通である。したがって厳密な意味では角膜真菌症に含めるのは妥当ではないが、一般臨床においては塗抹標本だけの所見では真菌症として扱われる公算の大きいことを考え、またピマリシンが殆ど効果を示さなかったことも配慮して今後の臨床の参考上今回の報告では採用例として扱うことにした。

また、症例9は病巣から *Nocardia sp.* が分離された。 *Nocardia* はこれを真菌として扱う人とそうでない人とがあるが、ピマリシンが奏効したこと、および臨床所見が一般の角膜真菌症とやや異なるためその臨床所見の写真を含めて（図2）、本報告に採用した。

2. 治療効果：12例の患者の内、症状が重症のものが5例、中等症のものが6例、軽症のものが1例あった。治療はその開始時点において、1日6回点眼2例、5回点眼4例、4回点眼6例であったが、3例においては経過に応じて点眼回数が1日2回ないし1回まで減量された（症例9、13、14）。1例では効果不良のため1日12回点眼まで増量された（症例7）。

12例中11例においてはピマリシン眼軟膏の点眼により、角膜潰瘍は消失した。潰瘍消失までの期間は、最短4日から最長91日に及んだが、11例中6例では10日



症例 番号	施設 名	患者名 年齢 性別	診断名 程度・誘因	*1 投与回数 /日	投与 期間 日数	真菌検査		状														角膜潰瘍 消失日	臨床効果 判定	副 作用	有用性 判定	併用薬剤 補助療法 その他							
						検出菌*2	治療 日数	角 膜 潰 瘍	実 質 浮 腫	実 質 混 濁	虹 彩 炎	前 房 蓄 膿	眼 痛	羞 明	異 物 感	そ の 他											矯 正 視 力						
																角 膜 後 面 沈 着	K S D	霧 視	充 血	搔 痒 感	角 膜 腫 瘍							眼 脂	流 涙				
8	T S	T・M 44歳 男	右 角膜真菌症 (中等症) 誘因：外傷	5	21	Fusarium sp.	0	+	+	+	+	-	-	++	+								0.3	7 日	著 効	な し	極 めて 有 用	併用薬剤：サルベリン点眼					
							7	-	-		-	-	-	-																1.5			
							21	-	-	+	-	-	-	-																	1.5		
							(10)	-	-	+	-	-	-	-																	1.5		
9	T S	T・K 55歳 女	右 角膜真菌症 (中等症) 誘因：外傷	5-1	32	Nocardia sp.	0	+	++	++	++	+	+	+	+								0.06	4 日	著 効	な し	極 めて 有 用	併用薬剤：アトロピン点眼 セボラン眼軟膏					
							4	-	++	++	+	-	-	+	+																0.3		
							32	-	-	-	-	-	-	-																		0.5	
10	T S	A・O 67歳 女	左 角膜真菌症 (重症) 誘因：不明	5-3	43	ND	0	++	++	++	++	++	++	++	++								m.m.	19 日	な し		併用薬剤：セボラン眼軟膏 エタリシン眼軟膏 タリビット内服 タケスリン筋注 アトロピン点眼 ミコナゾール 400mg/日 (7日目より点滴)						
							19	-	+	+	+	-	-	+	-															m.m.			
							44	-	-	+	+	-	-	+	-																0.04		
11	J C	Y・N 68歳 女	左 角膜真菌症 (重症) 誘因：外傷	4	25	培養(+)	0	++	++	++	++	+	++	++	++								1m/nd	9 日	有 効	な し	か な り 有 用	併用薬剤：シセブチン点眼 タリビット内服 併用療法：病巣を掻爬					
							9	-	+	+	-	-	+	±	±																0.3		
							(14)	-	-	+	-	-	+	-																		0.3	
12	J C	K・I 58歳 男	左 角膜真菌症 (中等症) 誘因：外傷	4	7	培養(+)	0	+	+	+	+	-	++	++	++								0.4	7 日	有 効	な し	か な り 有 用	併用薬剤：シセブチン点眼 セファレキシン 内服					
							7	-	-	-	-	-	-	-																	0.8		
13	J C	S・N 63歳 女	左 角膜真菌症 (重症) 誘因：不明	5-2	117	検出せず	0	++	++	++					+	+	++							m.m.	91 日	有 効	な し	か な り 有 用	併用薬剤：ケフラール内服 サルベリン点眼 トブラシン点眼 テラマイシン眼 軟膏 既往症：角膜ヘルペス、 全眼球炎 合併症：角膜ヘルペス				
							91	-	+	++					-	-	-															m.m.	
							117	-	+	+					-	-	-																m.m.
14	J C	K・N 83歳 女	右 角膜真菌症 (重症) 誘因：不明	4-2	49	検出せず	0	++	++	++	++	++	++	++	++								m.m.	35 日	有 効	な し	か な り 有 用	併用薬剤：ケフラール内服 ミノマイシン内服 ゾビラックス眼軟膏 サンテマイシン点眼 合併症：白内障・角膜ヘルペス					
							35	-	++	++	+	-	+	±	+																		
							49	-	++	++	+	-	-	+	+																		0.1

\*1 1日投与回数(5-1)は初期1日5回、軽快後は1日1回にまで減量したことを示す。  
の、 \*3 (-)の記号は治療開始までの日数、( )内の数字は治療終了後日数

\*2ND=Not Done 培養(+)は真菌培養(+)であるが、菌種の同定ができなかったも

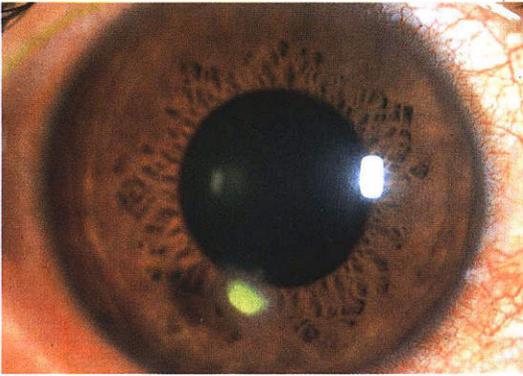


図1A 症例8. T.M. 44歳, 男子, 右眼角膜真菌症, 感染菌 *Fusarium* sp. 治療前臨床所見, 視力 0.3.

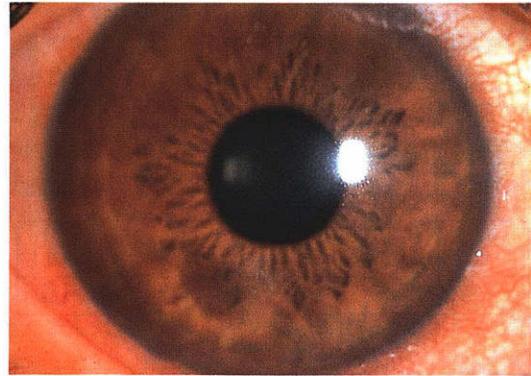


図1B 症例8, 1%ピマリンン眼軟膏1日5回点眼で21日治療, 治療終了後の臨床所見, 角膜潰瘍は7日で消失, 最終視力 1.5.



図2A 症例9. T.K. 55歳, 女子, 右眼角膜真菌症, 感染菌 *Nocardia* sp. 治療前臨床所見, 視力 0.06.

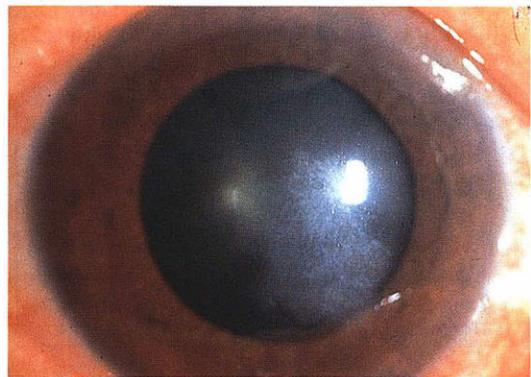


図2B 症例9. 1%ピマリンン眼軟膏最初1日5回, 漸減して最終1日1回, 通算32日投与, 角膜潰瘍は4日でフルオレスセインに染まらなくなり, 25日治療後の臨床所見, 視力 0.5.

以内であり, 全症例の平均値は19.4日であった.

治験症例として採用された12例における臨床効果を総括して表2 Aに示す. 12例中著効4例(33.3%), 有効7例(58.3%), 無効1例(8.3%)で, 累積有効率は91.7%に達する. あとで述べるように(表4)副作用のあったものは1例もないので, 有用率に就いても全く同じ数値になる(表2 B).

採用12例中真菌の検出された診断確定例5例について, その臨床効果をまとめてみると表3に示すようになる. すなわち5例中著効2例(40%), 有効2例(40%), 無効1例(20%)で, 有効率は80%に達し, 全体の治験成績と矛盾しない.

なお主治医の効果判定はガイドラインより全般的に極めてきびしいものであったが, 前回の治験<sup>1)</sup>との均衡上すべてそのまま採用した. ガイドラインをそのま

ま採用して判定すれば症例1, 2, 4, 11, 12の有効性は潰瘍消失日数からも視力改善度からも著効と判定されるので, 全12例中著効9例(75.0%)有効2例(16.7%)無効1例(8.3%)ということになる.

真菌(その関連菌を含む)が証明された代表的症例2例の治療前後の臨床所見の比較を図1, 2に示す.

3. 副作用: 治験に採用された12例および治験成績からは除外された2例を含め, 1%ピマリンン眼軟膏を投与された合計14例の患者において, 本剤の使用によると思われる副作用は1例に於いてもその発生を見なかった(表4). なお, 副作用の中には, 点眼時の刺激のごとき自覚的なもの, および角膜糜爛の発生, 結膜充血の増加, アレルギー反応等の他覚的症狀の発生

表2 採用症例12例におけるピマリシン眼軟膏の臨床効果等総括

## A. 有効性

著効	有効	無効	悪化	計
4	7	1	0	12

## B. 有用性

極めて有用	かなり有用	やや有用	無用	有害	計
4	7	0	1	0	12

表3 採用12例中真菌および関連菌検出症例(5例)における臨床効果

著効	有効	無効	悪化	計
2	2	1	0	5

表4 投与全例(14例)における副作用発現

副作用を認めなかった	軽い副作用を認められたが治療は継続できた	副作用を認め治療を中止した	その治療を必要とした副作用をおこした	計
14	0	0	0	14

を含む。

4. 視力改善効果：角膜真菌症が治った後で、視力がどのくらい改善されるかは、治療開始の時期と関係する。重篤な真菌症になれば治癒後も強い瘢痕(角膜混濁)が残って、良好な視力を回復することは出来ない。従って視力の回復は臨床効果の1つの参考資料にとどまるけれども、視力が著しく改善された場合には優れた治療効果が有ったことを示唆する。治療した14例の治療前後の視力の変化を表5に示す。

治験成績から除外された2例(症例6, 10)を除いた12例について見ると、最終視力が0.5以上になったものが7例(58.3%)あり、そのうち6例では0.8以上の視力を得ている。治療効果が無効と判定された症例7について見ると、この例からは前述したようにStreptomyces sp. が分離されており、本来の真菌ではないがそのピマリシンに対する感受性はMICが100 $\mu$ g/mlであった。最初1日5回点眼で治療したが、効果が不十分であったため、最後には1日12回まで増量してい

表5 治療前後の視力の変化

症例番号	潰瘍消失日	治療前視力	治療後最終視力	備考
1	12	m.m.	0.01	有効判定
2	16	1.2	1.5	有効判定
3	4	0.08	1.0	著効判定
4	21	0.1	0.9	有効判定
5	7	0.08	1.2	著効判定
6		m.m.	s.l.	除外例*1
7	消失せず	0.15	0.4	無効判定
8	7	0.3	1.5	著効判定
9	4	0.06	0.5	著効判定
10	(19)	(m.m.)	(0.04)	除外例*2
11	9	1m/nd	0.3	有効判定
12	7	0.4	0.8	有効判定
13	91	m.m.	m.m.	有効判定
14	35	m.m.	0.1	有効判定、白内障のため視力障害

\*1 緑膿菌混合感染による除外

\*2 他の抗真菌剤併用による除外

る。眼痛は消失し、羞明および異物感は半減し、視力も0.15からは0.4まで回復したが、効果判定のガイドラインで潰瘍が1カ月以内に半減しないと有効と認めないことになっているため無効と判定された次第である。他に有効な抗生物質に変更するか、または5%ピマリシン懸濁液に変更すれば有効になった公算が高い。このような症例のあることは、5%懸濁液と1%眼軟膏とが共に市販され、症例に応じて両者を使い分ける事ができるようになることが望ましいことを示唆する。

5. 検出真菌の薬剤感受性：本治験中に病巣から分離培養された真菌は6株あった。そのうち4株が同定された。このほか本治療中に真菌による眼内炎の患者1例があった。眼内炎は点眼剤による治験対象ではないので表1には含まれていないが、この症例からはCandida tropicalisが分離されたので、ピマリシンに対する感受性試験にはこれを含めた。これらの真菌に対するピマリシンおよびミコナゾールのMICを測定したので、その結果を表6に示す。ピマリシンの涙液内濃度(水に対する溶解度)はおおよそ50~100 $\mu$ g/mlと言われている<sup>5)</sup>、懸濁液の結膜囊内滞留時間は数時間以上に達することが推定されているが<sup>5)</sup>、軟膏の滞留時間も非常に長いのが一般である。従って1%眼軟膏

表6 検出真菌および関連菌の薬剤感受性

症例 番号	真菌名	MIC( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )		有効性
		ピマリシン	ミコナゾール	
6	Fusarium sp.	50	50	除外例
7	Streptomyces sp.	100	25	無効
8	Fusarium sp.	25	100	著効
9	Nocardia sp.	12.5	3.13	著効
11	Not identified	ND	ND	有効
12	Not identified	ND	ND	有効
番外*	Candida tropicalis	6.25	25	適応外

\*この期間に真菌による眼内炎患者の1例から分離されたもの

の有効性は極めて高いと考えられる。

#### IV 考 按

角膜真菌症は難治の疾患で今まで適当な治療薬が無く失明の大きな原因になっていたが、5%ピマリシン点眼液が市販されるようになってから、およそ80%の症例が救われるようになった。しかし5%点眼液は使用時に若干の刺激がある。ドイツでは1971年以来1%のピマリシンと1%のクロラムフェニコールとの合剤軟膏が市販され(Pima-Bicron)広く使用されている。私共の基礎実験でも1%眼軟膏は眼障害性が少ないので、臨床効果が十分であるならば1%眼軟膏も市販

されることが望ましい。

このような見地から今回1%眼軟膏による角膜真菌症の治験を実施した。その結果は1%軟膏の治療成績は5%点眼液に劣らず、また点眼時の刺激等の副作用が殆ど見られないことがわかった。よって5%点眼液は重症例または低感受性菌の感染例用とし、1%軟膏を一般には使用する事が望ましいと思われる。

1%軟膏の使用量は1日4~6回の点眼で十分であり、臨床効果が不十分な時、初めて点眼回数を増すか、または5%点眼液に切り替える事で十分であることが推定された。

#### 文 献

- 1) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原 二郎, 塩田 洋: ピマリシンの角膜真菌症に対する効果の検討. 日眼 86: 2213-2223, 1982.
- 2) 小川剛史, 塩田 洋, 三井幸彦: ピマリシン懸濁液の前臨床研究. 眼臨 77: 608-610, 1983.
- 3) 小川剛史, 塩田 洋, 三井幸彦: 1%ピマリシン眼軟膏の眼障害性. 眼紀 34: 1156-1159, 1983.
- 4) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準, 1985, 日眼 90: 510-515, 1986.
- 5) 三井幸彦, 緒方一美: ピマリシン水性懸濁点眼液とその結膜囊内滞留性. 眼臨 77: 440-443, 1983.