

Cefotiam の結膜下注射による人眼各組織への 移行について (図8, 表6)

杉原いつ子・生田 泰治・林田 康宏・永谷 学
 中村 旭男・青木さとみ・永末 智子・伊藤 忍 (山口大学眼科)
 芳野 秀男・長谷川 靖・緒方 睦代・高橋 秀児
 砂金 玲子・安部 泰雄・寺西 秀人・小林 俊策
 菅 順 子 (山口済生会病院眼科)
 柴 山 義 信・今 田 直 基 (宇部興産中央病院眼科)

Cefotiam Level in Human Eyes after Subconjunctival Injection

Itsuko Sugihara, Yasuhiro Ikuta, Yasuhiro Hayashida,
 Manabu Nagaya, Teruo Nakamura, Satomi Aoki,
 Noriko Nagasue, Shinobu Ito, Hideaki Yoshino,
 Yasushi Hasegawa, Mutsuyo Ogata, Shuji Takahashi,
 Reiko Sunago, Yasuo Abe, Hideo Teranishi,
 Shunsaku Kobayashi, Yoriko Suga*, Yoshinobu Shibayama**,
 and Naoki Imada

Department of Ophthalmology Yamaguchi University

**Department of Ophthalmology Yamaguchi Saiseikai Hospital*

***Department of Ophthalmology Ube Kosan Chuo Hospital*

要 約

結膜下注射による CTM の眼内移行を検査するため、白内障および緑内障患者32例37眼の術前に、10、20及び40mg/0.2ml 蒸留水の3群に分けて投与した。1) 前房水への移行濃度は、投与量依存性に増加し、結膜下注射10、20、40mg では各々、6.0~13.0 μ g/ml、7.0~57.4 μ g/ml、3.3~83.7 μ g/ml の範囲にあった。2) 虹彩への移行濃度は、同様に、投与量依存性に増加し、結膜下注射10、20、40mg では各々、ND~0.13 μ g/ml、ND~0.63 μ g/ml、ND~1.8 μ g/ml の範囲にあった。3) CTM 1g 静注の場合の房水移行は0.27~5.5 μ g/ml で、結膜下注射より低値であった。4) 副作用としては、8~14%に結膜浮腫、充血及び注射時の痛みがみられたが、いずれも軽度な症状であった。しかし投与量を増量すると刺激症状が増加する傾向があった。以上の結果より、房水移行で比較した場合、CTM 1g 静注に比べ結膜下注射は10~40mg でも、より高濃度に前房水に移行し、しかも十分な眼感染症抑制効果を得られると考えられ、また、20mg 以下の投与であれば副作用は少ない。(日眼 91: 785—793, 1987)

キーワード：セフトリアム、眼内移行、結膜下注射、副作用、抗生物質

Abstract

In order to investigate the intraocular penetration of a new Cephem type antibiotic: Cefotiam (CTM) by the subconjunctival injection, we injected doses of 10, 20, and 40mg/0.2ml water to 37eyes in 32patients with cataract or open-angle glaucoma. The results were as follows: 1) The penetration

別刷請求先：775 宇部市西区小串1144 山口大学医学部眼科学教室 杉原いつ子

Reprint requests to: Itsuko Sugihara, M.D. Dept. of Ophthalmol., Yamaguchi Univ. School of Med.
 1144 Kogushi, Nishi-ku, Ube 755, Japan

(昭和62年 3 月28日受付) (Accepted March 28, 1987)

level of CTM into both aqueous humor and iris tissue was increased dose-dependently in proportion to the concentration volume of injection. 2) The penetration level of CTM into aqueous humor by subconjunctival injection with any dose was significantly higher than that of CTM by intravenous injection. 3) The rate of patients who suffered a minor local side-effect also increased (0~26%) in proportion to the injection dose, within a week after the subconjunctival injection. These results suggested that the subconjunctival injection of CTM under 20mg may be a clinically useful and safe method, since effective bacteriostatic concentration in aqueous humor could be obtained and few patients suffered minor side-effects. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 785-793, 1987)

Key words: Cefotiam, Intraocular penetration, Subconjunctival injection, Side effect, Antibiotics

I 緒 言

眼感染症の薬剤を選択する場合、優れた抗菌力があるかどうか、また眼内にその有効濃度が移行するかどうか、臨床的に重要な問題である。

ところで、Cefotiam (CTM, Pansporin®, 武田薬品) は、近年、第2世代 Cephem 系抗生物質として開発され、第1世代 Cephem 剤に比べ、グラム陽性菌だけではなくグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示し¹⁾²⁾、今日、眼科領域でも、広く臨床的に使用されている。CTM の眼内移行に関して、文献的には、大石ら³⁾により家兎眼において、筋注と静注での研究が報告されている。しかし、CTM の結膜下注射に関する研究は、実験的にも臨床的にも行われていない。CTM の結膜下注射による前眼部への濃度移行を測定することは、それ故に今日的意義があると考えられる。

そこで今回、我々は、CTM を人の非炎症眼に結膜下注射を施行し、1) その前房水と虹彩への移行濃度を測定し、投与量の差による移行濃度の違いを検討し、2) 静脈注射の場合の眼内移行⁴⁾と結膜下注射の場合の眼内移行の差を比較検討し、また、3) CTM の結膜下注射による副作用についても検討した。

II 方 法

対象 対象症例は、老人性白内障または開放隅角緑内障の手術予定患者32例37眼である。患者はCTM の結膜下注射投与量によって3群に分けた。CTM 10mg 投与群は7例7眼で、年齢は43歳から84歳(62±14歳: Mean±SD)で、男性5例、女性2例である。疾患は開放隅角緑内障4例4眼、白内障2例2眼である。CTM 20mg 投与群は9例11眼で、年齢は62歳から93歳(78±9歳)で、男性3例、女性6例である。疾患はすべて白内障であった。CTM 40mg 投与群は17例19眼で、年齢は51歳から79歳(65±11歳)で、男性9例、

女性8例である。疾患はすべて白内障であった。対象患者の術前の白血球数、CRP、A/G比をTable 1に示す。白血球数は2,700~8,800/mm³ですべて正常範囲であった。CRPは1例に(±)を認めたのみで、他のすべては(-)であった。また、A/G比は0.85~1.76で、すべて正常範囲内であった。32例中2例は軽症糖尿病であったが、いずれもコントロールは良好であった。患者は術前1週間には抗生物質の投与を受けておらず、またCTM の皮内テストが陰性であることを確認した。

結膜下注射と検体採取 結膜下注射は、術前に2% Lidocaine で点眼麻酔を行った後、CTM の投与量10, 20, 40mg の3群に分けて、いずれも6時の角膜輪部より3mm 離れた球結膜に、輪部と平行になるように、ま

Table 1 Subjects

Patient No.	Disease	Age & Sex	WBC	CRP	A/G ratio	Dose of s.c.i.
1	glaucoma	52 F	4900	-	0.88	10 mg
2	"	55 M	8800	±	1.03	"
3	"	72 M	5700	-	0.91	"
4	"	43 M	5800	-	1.20	"
5	cataract	69 F	4700	-	0.97	"
6	"	84 M	6000	-	1.13	"
7	"	60 M	4500	-	1.21	"
8	"	72 F	7000	-	1.76	20 mg
9	"	62 M	8000	-	1.74	"
10	"	88 F	5200	-	1.41	"
11	"	74 F	4750	-	1.41	"
12	"	78 F	7000	-	1.12	"
13	"	74 F	3100	-	0.85	"
14	"	93 M	6400	-	1.13	"
15	" +DM	85 F	5300	-	1.03	"
16	"	71 M	6200	-	1.41	40 mg
17	"	65 M	5080	-	1.67	"
18	"	55 M	4500	-	1.44	"
19	"	72 M	4600	-	1.21	"
20	" +DM	65 F	8000	-	1.00	"
21	"	73 M	4500	-	1.17	"
22	"	72 F	2700	-	1.25	"
23	"	53 F	3900	-	0.97	"
24	"	68 F	5000	-	1.26	"
25	"	78 F	4200	-	1.50	"
26	"	70 F	3300	-	1.10	"
27	"	79 F	4350	-	1.23	"
28	"	41 M	5900	-	1.15	"
29	"	54 M	7000	-	0.97	"
30	"	51 F	5200	-	1.16	"
31	"	61 M	5000	-	1.03	"
32	"	79 M	6500	-	1.12	"

Abbreviations: DM=Diabetes mellitus, R=Right eye, L=Left eye.

WBC=White blood cell, A=Albumin, G=Globulin

s.c.i.=subconjunctival injection

た血管には触れないように注意深く、27G 針を刺入し結膜下注射を行なった。注射量は0.2ml とし、溶解液は蒸留水を用いた。CTM 投与量10, 20, 40mg での結膜下注射液の pH は、各々6.3, 6.3, 6.5で、浸透圧は、各々約2, 3, 6 (生理食塩水に対する比) であった。そして、術中に前房水または虹彩を採取し、同時に結膜下注射直後より検体採取までの時間 (結膜下注射後採取時間) を測定した。この採取時間は、30分後を目標としたが、手術進行を第一義として多少のばらつきは止む得ないものとした。前房水は、白内障手術中に四面切開の第三面を完成させた後か、または Trabeculectomy 術中に強膜弁を形成した後に、できるだけ血液の混入を避けて、27G 針を前房内に刺入して、約0.1~0.2ml 採取した。虹彩は、白内障摘出術中または Trabeculectomy 術中に切除し、房水や血液の付着を避けるため、Cellulose Sponge の上で、充分に拭いたものを検体とした。前房水、虹彩は速やかに-20℃以下で、測定時まで凍結保存した。

静脈注射と検体採取 共同研究者の中山ら⁴⁾の CTM 1g 静注の対象症例は、22例24眼であった。年齢は60歳から81歳 (74±6歳) で、男性5例、女性17例である。疾患はすべて白内障であった。術前に CTM 1g を20ml 生理食塩水に溶解し静注した。前記と同様に、術中に前房水を採取し、同時に肘静脈より採血し、また静注直後より検体採取までの時間 (静注後採取時間) を測定した。同様に、この時間は30分後を目標としたが、多少のばらつきは止む得ないものとした。静脈血は、同じく-20℃以下で速やかに凍結保存し、測定時に解凍の後、血清分離したものを検体とした。

濃度測定 CTM 濃度測定は、Agar well 法⁵⁾を用いて検査をした。検定菌としては、前房水および虹彩組織中の濃度測定には Proteus rettgeri ATCC 9,250株を用い、また血清中濃度の測定は Proteus mirabilis ATCC 21,100株を用いた。標準曲線作成のため、先に

CTM を1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) に溶解し、800 µg/ml の標準原液を作成した。前房水と虹彩組織中の濃度測定用には、その標準原液をさらに1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて溶解して、標準希釈溶液を作成した。また、血清中の濃度測定用には、同じく標準原液を保存血清で希釈した血清標準希釈溶液を作成した。前房水は解凍後、2,500回転15分間遠心分離の後、その上ずみを検査した。虹彩組織の場合は、検体の乾燥度の差異による重量の差が移行濃度のばらつきを生じさせるため、それを最小限にするために検体を解凍後1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 0.2ml を加え、粉碎均質化し、同じく2,500回転15分間遠心分離の後、その上ずみを検査した。血清検体は、保存血清で希釈し濃度測定を行った。

前房水、虹彩組織及び血清いずれも移行濃度は、[µg/ml] で表示した。最小測定限界濃度は、0.0313µg/ml で、それ以下の濃度の場合は測定限界以下 (non-detectable, ND) とした。

副作用 副作用は、全身症状としてはショック、全身の皮疹や掻痒などをとりあげ、眼局所の症状としては、結膜浮腫、充血、疼痛などとした。結膜浮腫は注射部位の6時から12時に向かって上方1/2象限以上に拡大したものを、結膜充血は手術操作を加えた部位の充血と比べて、6時で同程度かそれ以上のものを、また疼痛は、結膜下注射施行時の痛みは採りあげず、注射後に持続する不快感を採りあげた。これらの症状は結膜下注射後より1週間まで観察した。

統計処理 CTM 濃度計測値の平均値の計算は、ND を0値として、各濃度値の加算平均値とした。

III 結果

1. CTM 10mg の結膜下注射の場合 10mg 結膜下注射は7例7眼に施行した。房水移行は3例3眼で測定し、結膜下注射後採取時間は30分から100分の範囲

Table 2 CTM 10mg s.c.i.

Patient No.	Age & Sex	Aqueous Humor		Iris	
		Time after s.c.i. (min)	concentration (µg/ml)	Time after s.c.i. (min)	concentration (µg/ml)
1	72 M	30	13.0	65	ND
2	69 F	57	6.01	62	ND
3	84 M	100	7.67	105	0.128
4	52 F	—	—	30	ND
5	55 M	—	—	47	ND
6	60 M	—	—	100	ND
7	43 M	—	—	120	ND

ND : nondetectable

s.c.i. : subconjunctival injection

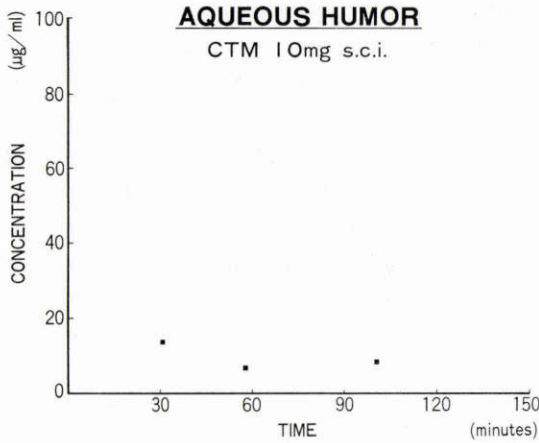


Fig. 1 The penetration level into an aqueous humor by subconjunctival injection of 10mg with Cefotiam (CTM).

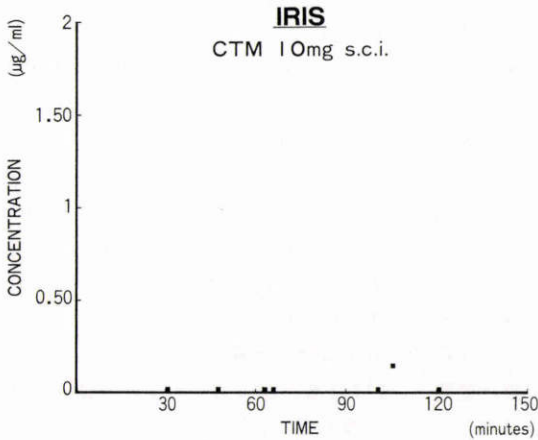


Fig. 2 The penetration level into an iris tissue by subconjunctival injection of 10mg with Cefotiam (CTM).

で、平均62.3分であった。房水移行濃度は6.01~13.0 µg/mlの範囲にあり、30分値が peak 値を示し、平均8.89µg/mlであった (Table 2, Fig. 1)。虹彩への移行は7例7眼で測定し、結膜下注射後採取時間は30分から120分の範囲で、平均75.6分であった。虹彩移行濃度は6例6眼がNDで、1例1眼のみに0.128µg/ml (105分値)で、平均0.018µg/mlであった (Table 2, Fig. 2)。

2. CTM 20mg の結膜下注射の場合 20mg 結膜下注射は9例11眼に施行した。房水移行は4例4眼で測定し、結膜下注射後採取時間は11分から56分で平均30.3分であった。房水移行濃度は7.0~57.0µg/mlの範囲にあり、56分値が peak 値を示し、平均21.98µg/mlであった (Table 3, Fig. 3)。虹彩への移行は7例10眼で測定し、結膜下注射後採取時間は6分から63分

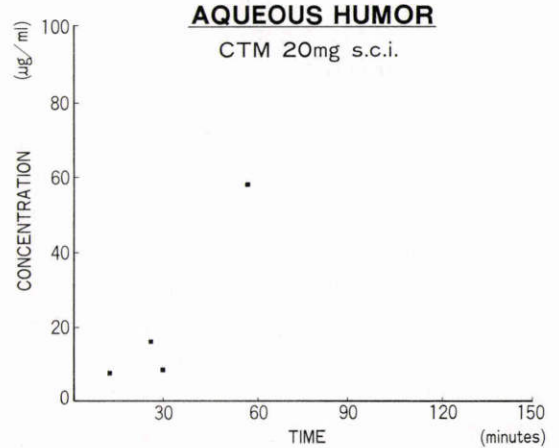


Fig. 3 The penetration level into an aqueous humor by subconjunctival injection of 20mg with Cefotiam (CTM).

Table 3 CTM 20mg s.c.i.

Patient No.	Age & Sex	Aqueous Humour		Iris	
		Time after s.c.i. (min)	concentration (µg/ml)	Time after s.c.i. (min)	concentration (µg/ml)
1	74 F	11	7.00	42	0.068
2	79 M	25	15.5	32	0.454
3	85 F	29	8.01	—	—
4	93 M	56	57.4	63	0.244
5	72 F	—	—	6	0.037
6	62 M	—	—	12	ND
7	72 F	—	—	29	0.629
8	88 F	—	—	33	0.045
9	74 F	—	—	37	0.061
10	88 F	—	—	38	ND
11	78 F	—	—	40	ND

ND : nondetectable

s.c.i. : subconjunctival injection

Table 4 CTM 40mg s.c.i.

Patient No.	Age & Sex	Aqueous Humor		Iris	
		Time after s.c.i. (min)	concentration (μg/ml)	Time after s.c.i. (min)	concentration (μg/ml)
1	65 M	18	3.29	21	0.533
2	79 M	29	83.7	34	1.60
3	73 M	35	43.1	38	0.326
4	72 F	38	12.4	42	0.134
5	70 F	48	54.9	57	ND
6	51 F	50	11.0	100	0.216
7	71 M	—	—	16	0.596
8	55 M	—	—	25	1.84
9	72 M	—	—	35	0.368
10	65 F	—	—	35	ND
11	53 F	—	—	42	ND
12	71 M	—	—	44	ND
13	68 F	—	—	45	0.063
14	78 F	—	—	50	ND
15	68 F	—	—	50	0.040
16	79 F	—	—	58	0.033
17	41 M	—	—	63	ND
18	54 M	—	—	83	0.534
19	61 M	—	—	133	ND

ND : nondetectable s.c.i. : subconjunctival injection

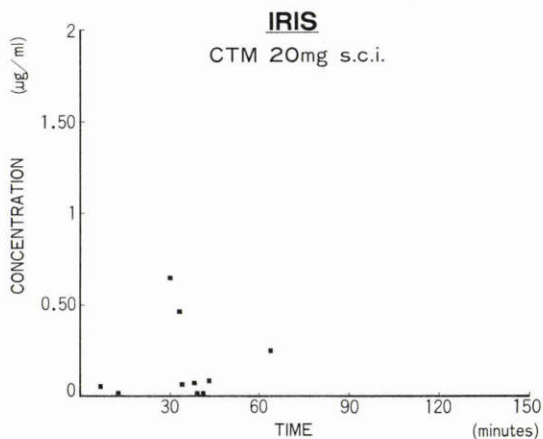


Fig. 4 The penetration level into an iris tissue by subconjunctival injection of 20mg with Cefotiam (CTM).

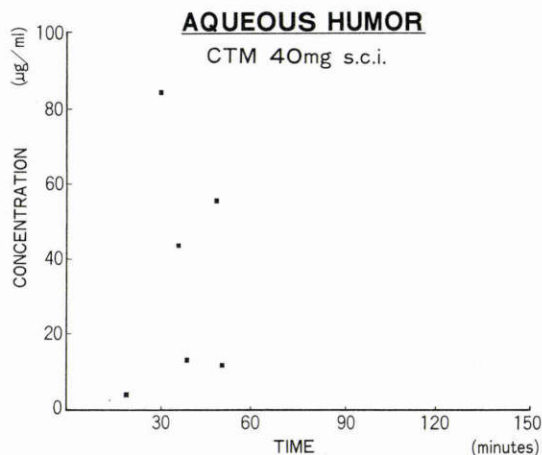


Fig. 5 The penetration level into an aqueous humor by subconjunctival injection of 40mg with Cefotiam (CTM).

の範囲で、平均33.2分であった。虹彩移行濃度は3例3眼がNDで、その peak 値が0.629μg/ml (29分値)で、平均0.154μg/mlの移行を認めた (Table 3, Fig. 4).

3. CTM 40mg の結膜下注射の場合 40mg 結膜下注射は17例19眼に施行した。房水移行は6例6眼で測定し、結膜下注射後採取時間は18分から50分の範囲で、平均36.3分であった。房水移行濃度は3.29~83.7μg/mlの範囲にあり、29分値が peak 値を示し、平均34.73μg/mlであった (Table 4, Fig. 5)。虹彩への移行は17例19眼で測定し、結膜下注射後採取時間は16分から133分の範囲で、平均51.1分であった。虹彩移行濃度は7例7眼がNDで、その peak 値が1.84μg/ml (25分

値)で、平均0.33μg/mlの移行を認めた (Table 4, Fig. 6)。

4. 結膜下注射と1g静注との房水移行の比較 CTM 1g 静注は22例に施行した。房水移行は22例24眼で測定し、静注後採取時間は13分から46分で、平均25.7分であった。房水移行濃度は0.27~5.5μg/mlの範囲で、18分値が peak 値を示し、平均1.87μg/mlであった。これらの値は、ほとんどが結膜下注射による房水移行値に比べ、著明に低値だった (Table 5, Fig. 7)。また、前房水採取時と同時に22例24回採血し、静注後採取 (採血) 時間は13分から46分の範囲で、平均26.3分であった。CTMの血中濃度は、41.4~155.0μg/mlの範囲にあり、平均84.1μg/mlで、目標とした30分値

Table 5 CTM 1g i.v.i.

Patient No.	Age & Sex	Body Weight (kg)	Aqueous Humor		Serum	
			Time after i.v.i. (min)	concentration (μg/ml)	Time after i.v.i. (min)	concentration (μg/ml)
1	73 F	42.5	13	0.7	13	114
2	65 F	66	15	0.27	15	124
3	79 F	53	15	0.81	15	108
4	80 F	59	17	0.67	18	87.4
5	80 F	37.5	17	1.05	18	155
6	79 M	61	18	0.94	18	76.5
7	81 M	45	21	1.06	21	68.0
8	74 F	49	22	0.94	22	95.1
9	77 F	39	23	3.53	23	96.6
10	75 F	40	23	3.01	23	114
11	81 M	45	24	0.95	24	54.7
12	79 F	37	25	2.21	25	81.6
13	73 F	39	26	1.16	26	82.2
14	71 F	55	26	0.47	29	53.1
15	77 F	37.5	27	1.92	27	112
16	73 M	41	28	3.32	30	74.2
17	73 F	42.5	30	0.78	30	75.0
18	70 F	53	30	1.09	32	70.0
19	61 F	37.2	31	5.50	31	90.8
20	80 F	44.5	32	4.04	33	76.3
21	75 F	44.5	35	1.56	37	57.1
22	73 M	60	37	5.44	37	57.6
23	72 M	58	37	1.49	37	53.0
24	60 F	45.5	46	1.90	46	41.4

i.v.i. : intravenous injection

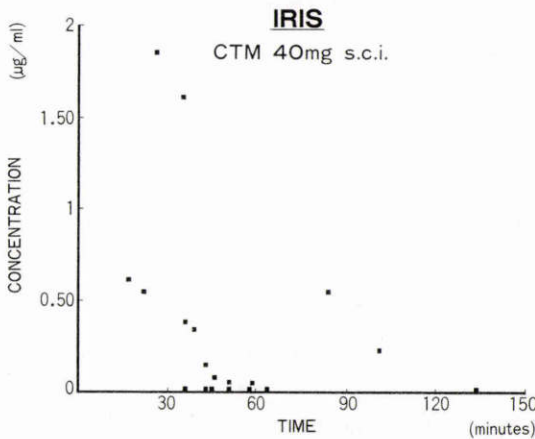


Fig. 6 The penetration level into an iris tissue by subconjunctival idjection of 40mg with Cefotiam (CTM).

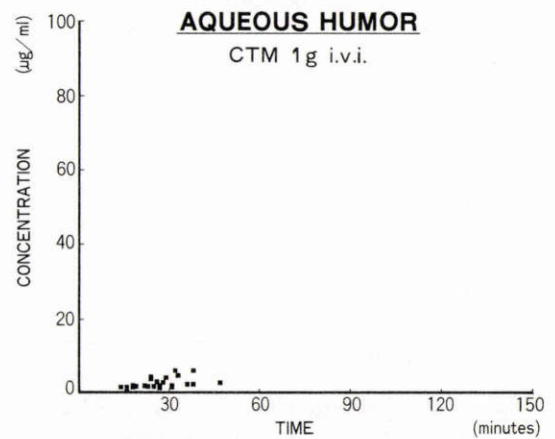


Fig. 7 The penetration level into an aqueous humor by intravenous injection of 1.0g with Cefotiam (CTM).

は約70.0μg/ml前後の値を示した(Table 5, Fig. 8).

5. 結膜下注射の副作用 全身症状は、全くみられなかった。局所症状については、40mg 投与群の19例中5例(26%)に、20mg 投与群の11例中1例(5%)にみられた。疼痛を訴えた例では、結膜浮腫または充血が重複していた。そのうちわけは、結膜浮腫の例が40mg 投与群の5例(26%)にみられ、疼痛を訴えた例が20mg 投与群の1例(5%)に、40mg 投与群の3例(25%)にみられた。また、結膜充血を認めた例は、20mg 投与群の1例(5%)に、40mg 投与群の2例(10%)にみられた。これらの局所症状は、いずれも比較的軽微で、

結膜下注射を困難にするものではなかった。また結膜下注射の際、結膜下出血をひきおこした例はなかった。結膜下注射によると思われるような浮腫、充血などは、手術翌日には全例において消失し、以後全く出現しなかった。いずれも性差、年齢差及び基礎疾患の差による副作用の差異は認められなかった (Table 6).

IV 考 按

この研究では、10, 20および40mg の CTM の結膜下注射を行い、その眼内移行濃度を測定した。その結果は、CTM の眼内移行が、投与量依存性に投与量増量と

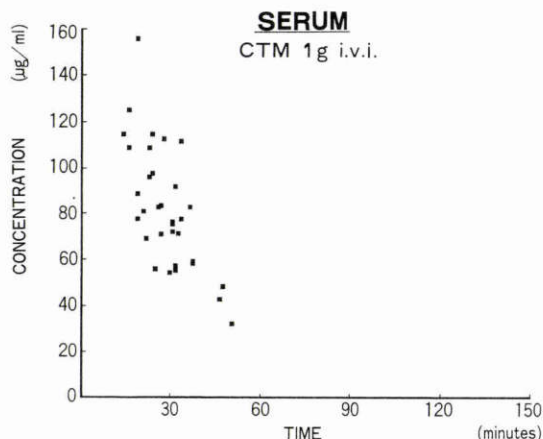


Fig. 8 The penetration level into serum by intravenous injection of 1.0g with Cefotiam (CTM).

Table 6 Side-effects

結膜下注射濃度 (mg)		10	20	40	合計
全 症 例 数		7	11	19	37
副作用の種類	結膜浮腫	0	0	5 (26%)	5 (14%)
	注射の痛み	0	1 (5%)	3 (25%)	4 (11%)
	結膜充血	0	1 (5%)	2 (10%)	3 (8%)

ともに増加する傾向をみ、20mg 以上の投与で、臨床的に有用な眼内移行をみた。また静脈注射と比較して、結膜下注射で CTM はより高濃度に眼内移行した。副作用としては、8~14%の例に、眼局所の軽微な症状をみ、臨床的に結膜下注射を困難とする副作用でなかったが、40mg 投与では増加する傾向をみた。

文献的考察 結膜下注射による眼内移行についての研究は、Cephem系抗生物質ではCephaloridine (CER)⁶⁾、Cephacetrile (CEC)⁷⁾⁸⁾があり、また、最近では、Oxacephem系でのLatamoxef (LMOX)⁹⁾での研究がある。これらのうち、生井らのCERの研究⁶⁾では、家兎にて、2.5mg、5mg 結膜下注射を行い、10、20mg/kg 筋注の際よりも結膜下注射のほうがより早く房水中に移行していた。結膜下注射の peak 値は各々1時間値で1.4µg/ml、3.7µg/mlの移行を認め、以後徐々に減少し4時間後にも0.3µg/ml、1.0µg/mlの移行が認められた。また、中村らのCECの研究⁷⁾では、同様に、家兎眼へ10、20mgの結膜下注射を行い、

注射30分後と1時間後の眼内濃度を測定している。10、20mg 投与後、各々30分値で、5.0µg/ml、22.0µg/ml、1時間値で、9.5µg/ml、17.0µg/mlの値が得られたが、100mg/kg 筋注にくらべ結膜下注射のほうが短時間で高濃度に移行していたことを示している。さらに、大石ら⁸⁾の、同じくCECでの報告では、家兎眼に50mgの結膜下注射を行い、30分値で44~54µg/mlと高い移行濃度が得られ、その後は急減するものの4時間後も5~10µg/mlの移行がみられたと結論している。同様のことは、葉田野ら⁹⁾が、LMOX 25mg 結膜下注射した結果では、1時間値で4.0µg/ml、4時間値で6.2µg/mlで、peakは4時間値であった。しかし、50mg/kg 筋注にくらべ、結膜下注射のほうが漸減することなく持続移行していたと報告している。これらの研究は、Cephem系もOxacephem系抗生物質いずれも、全身投与にくらべて結膜下注射のほうがより短時間により高濃度に移行し、臨床的にも有用であることを示している。しかも眼内移行濃度は投与量依存性に増加し、また、その減衰変化が緩徐に低下し比較的長時間、眼内にとどまる傾向を示していた。

眼内移行 我々は、人眼にCTM 10、20、40mgの結膜下注射を行ない、眼内移行を検討した。その結果は、上記の研究報告と同じように、CTM 10mgから40mgと投与量が多くなるほど、房水あるいは虹彩への移行濃度も高くなる傾向がみられた。房水移行の peak 値は、CTM 10、20、40mg 投与で各々13.0、57.4、83.7 µg/mlで、また、平均値も各々8.89、21.98、34.73 µg/mlと投与量依存性に増加していた。反対に、最低値は各群を通じて3.3µg/mlであったが、その最低値でも臨床分離された主な病原細菌に対するCTMの最小発育阻止濃度¹⁾²⁾を十分に上回っていると考えられた。また peak 値と平均値だけをみれば、虹彩移行濃度の10、20、40mgの場合の peak 値も、各々0.13、0.63、1.84 µg/mlであり、また平均値も各々0.018、0.21、0.523 µg/mlと投与量依存性に増加していた。各群ともばらつきはあるが、CTM 20mgの投与では虹彩への、また40mgの投与では房水および虹彩への移行は、およそ結膜下注射後30分前後で peak 値が得られている。このことも、上記の研究報告と同じであった。しかしながら、虹彩への移行は測定限界以下の例が各群とも3割以上に認められた。虹彩組織への移行経路は、虹彩血管からの移行によると考えられるが、他に前房水からの虹彩表層細胞への吸着¹⁰⁾も考えられる。しかし、虹彩毛細血管内皮細胞は tight junction で結合されてお

り、透過性も不良である¹¹⁾¹²⁾こと、また、もう一方の経路は前房水を介することからも、虹彩への移行濃度の低値は今回の結果から推定できる。

CTMの眼内移行の研究で、静脈注射による房水移行に関する大石ら³⁾の報告では、家兎への50mg/kg静注で、15分後で5.13 μ g/mlの房水移行がみられ、30分後に7.53 μ g/mlのpeak値が得られ、4時間後も0.31 μ g/ml移行していたと報告している。また、共同研究者の中山ら⁴⁾が人眼にCTM 1g静注し、13分後から46分後まで房水移行濃度を報告した結果では、移行濃度は0.27~5.5 μ g/mlの範囲にあり、peak値は30分前後であった。これらは、局所投与にくらべて、全身投与では移行濃度自体が低値であることを示している。全身的に投与された薬剤は血行を介してのみ眼内に移行し、また、その薬剤の移行濃度は血漿中濃度や血漿蛋白結合率に影響される¹³⁾。さらに、房水への移行濃度はblood-aqueous barrierに対する透過性にも依存するので¹³⁾、薬剤の眼内への移行は全身投与量にくらべて、極めて微量であると考えられる。このことは、ほとんどの抗生物質にいえることで、共同研究者の中山ら⁴⁾の結果も、大石らの実験結果³⁾と同様に、眼内移行濃度は低値であった。

臨床的制約 今回の研究では、以下の臨床的制約が考えられる。1) 対象症例、2) 測定対象、3) 測定方法、4) 測定時間。まず第一に、対象症例はすべて40歳以上で、男女比は1:1にした。全身状態は、WBC、A/G比がすべて正常範囲で、CRPは1例に疑陽性を認めるのみで、他のすべては陰性であった。また、10mg投与群においてのみ開放隅角緑内障4例4眼が含まれており、他はすべて白内障であった。両疾患ともに非炎症眼であるが、緑内障の場合は房水の循環障害があると考えられる。10mg投与群7例7眼のうち、緑内障4例4眼は、1例1眼で房水と虹彩を採取し、他の3例3眼で虹彩のみを採取している。房水移行では、残り3例3眼の白内障よりも高濃度で、虹彩移行は測定限界以下であった。虹彩移行に関しては緑内障も同じような移行濃度を示したと考えられるが、房水移行に関しては循環障害の影響がないとは言えない。できれば、もう少し例数を増やし疾患別による違いを検討すれば結論できると思われる。

次に測定対象について、今回の検体採取では、前房水は虹彩に比べ検体数が少なく約4割であった。これは白内障嚢内摘出術の場合には房水採取したが、しかし多くの場合が白内障嚢外摘出術を施行し、穿刺針に

よる縮瞳を避けるため、無理な検体採取を行なわなかったことによる。一方、虹彩は、続発緑内障予防のための術中切除が施行されるため、全例に検体採取された。虹彩は、術中に切除の後、Cellulose Spongeの上で十分に拭き、前房水をとりさったものを検体としたので、房水や血液の影響は少ないものと考えている。第三の制約として測定方法については、前房水はたとえ微量でもそのまま[ml]当たりの濃度の測定は可能であった。しかし、虹彩組織は、前房水に比べ検体量が量的に制限され極く微量しか採取できず、しかも冷凍保存容器内での乾燥の程度により重量の差を生じやすいと考えられる。水分の蒸発があっても、移行濃度は虹彩の切除片の容量に依存すると考えられ、また、術者がかわっても肉眼的には、どの症例も切除片の大きなばらつきはないと考えられる。このため、重量はとくに測定せず、一定量の0.2mlのリン酸緩衝液を加えて[ml]当たりの虹彩移行濃度を測定した。ところで、第四番目の制約としての測定時間について、今回の結果は、検体の結膜下注射後採取時間が大きくばらついていた。注射直後30分前後を目標としたが、手術の進行具合や症例の難易度により時間差を生じ、厳密にすることは手術の進行を妨げ、かつ手術予後を不良にする可能性もあった。そのため結膜下注射後採取時間のばらつきはやむえなかったと考えている。

副作用 この研究では、副作用の問題を充分比較できるように、性差、年齢差および全身状態や眼以外の基礎疾患の違いなどに、大きな差異の認められない症例を選んだ。その結果は、副作用として、CTM 20mg以下では小数例に眼の刺激症状がみられたが、40mg投与で副作用が増加しているため、20mg投与が示適濃度ではないかと考えられる。実際に臨床使用の難点としては、皮内テストを要することがあげられる。

臨床的応用 結局、我々の測定結果では、前房水および虹彩への移行は濃度依存性に増加していた。共同研究者の中山ら⁴⁾のCTM 1g静注の場合の房水移行にくらべ、結膜下注射では少量投与でも眼内に高濃度の移行を示していた。虹彩への移行濃度は、前房水にくらべて極めて低値であった。しかし、前房水に十分な移行濃度を得られれば、前房水に含まれた虹彩にも十分な感染抑制効果をもつと期待される。大石ら¹⁴⁾によると、結膜下注射の示適濃度は、CERとCefazolin(CEZ)では50~100mgと提唱されているが、今回の結果からは、CTMでは20~40mgの結膜下注射でも、有効な眼内濃度移行が得られたと考えられる。

本研究に際し、御協力をいただいた武田薬品工業株式会社の御厚情に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第34回日本化学療法学会西日本支部総会で、共同研究者の一人、生田が発表した。

文 献

- 1) 清水善八郎, 五島瑳智子: 新薬シンポジウム1, SCE-963, 1) 抗菌力. *Chemotherapy* 26: 878-880, 1978.
- 2) 村瀬光春, 新家敏之, 片山善章他: 臨床分離菌の Cefotiam に対する感受性について. *Jap J Antibiotics* 35: 1004-1007, 1982.
- 3) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子他: 眼感染症に対する Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27: 687-688, 1979.
- 4) 中山富蔵, 中島武志, 杉原いつ子他: Cefotiam の人眼各組織への移行. 第30回日本化学療法学会西日本支部総会講演, 1982.
- 5) Bell SC, Grundy WE: Penetration of agar wells for antibiotic assay. *Appl Microbiol* 16: 1611-1612, 1968.
- 6) 生井 浩, 鬼木信乃夫, 野中吉郎: 眼科領域における Cephaloridine の基礎的および臨床的検討. *臨床眼科* 20: 1339-1343, 1966.
- 7) 中村晋作, 三島恵一郎, 井上隆史他: Cephacer-

trile の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 24: 393-396, 1976.

- 8) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子他: Cephacetrile の眼科的応用に関する基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 24: 385-391, 1976.
- 9) 葉田野博, 有本啓三, 柴田嵩志: 6059-S の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 28: 977-981, 1980.
- 10) Eiferman RA, Stagner JI: Intraocular penetration of amikacin iris binding and bioavailability. *Arch Ophthalmol* 100: 1817-1819, 1982.
- 11) Raviola G: The structural basis of the blood ocular barriers. *Exp Eye Res* 25(Suppl): 27-63, 1977.
- 12) Anders B: Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 55: 383-417, 1975.
- 13) 新家 真: 全身投与と薬物の眼内移行. 三島濟一編: 新臨床眼科全書, 薬物療法総論, 東京, 金原出版, 15-32, 1983.
- 14) 大石正夫, 水流恵子, 坂上富士男他: 眼薬物療法 3. 抗生物質, 2) 新しい抗生物質. *眼科* 27: 943-954, 1985.