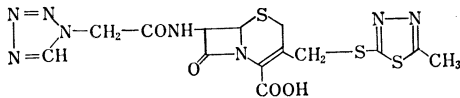


Cefazolin の眼科的応用 —基礎的並びに臨床的検討—

三国政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄・高橋篁子・滝沢 元
新潟大学眼科教室

Cefazolin (CEZ) は、1967年藤沢薬品中央研究所で 7-aminocephalosporanic acid を母核として合成された新しい Cephalosporin 系抗生剤である。7-Aminocephalosporanic acid の 7 位に 1-(1H)-tetrazolacetyl 基を誘導し、3 位の methyl 基に位する acetyl 基を 2-(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazolyl)-thio 基で置換したもので、下の構造式で示される。



Cefazolin (CEZ)

従来の Cephalosporin 誘導体と同様、グラム陽・陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、とくに耐性ブドウ球菌にも好感受性を示し、その作用は殺菌的である。

筋注によつて高い血中濃度が得られ、胆汁中への排泄が良好でしかも体内蓄積が少なく、PC-G, Cephaloridine (CER) との免疫学的交叉耐性が非常に低いという特徴をもっている。

私共は本剤の眼科領域における臨床応用のための基礎的並びに臨床的検討を行なつたので、以下にそれらの成績を報告する。

1. 抗 菌 力

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌に対する本剤の抗菌力を、化学療法学会標準法によつて検査したものは Tab. 1 の如くである。

即ち、Koch-Weeks 菌 25~50 mcg/ml, Morax-Axenfeld 菌 0.01~0.05 mcg/ml, 肺炎球菌 0.05~1.56 mcg/ml, シフテリー菌 0.2~0.39 mcg/ml, 淋菌 0.025 mcg/ml, 溶血性レンサ球菌 0.025~0.05 mcg/ml, 緑色レンサ球菌 12.5~50 mcg/ml, プ菌 0.1~0.78 mcg/ml 及び緑膿菌 >100 mcg/ml である。

CEZ はグラム陽性菌、陰性菌に広く作用して、とくにブ菌、溶血性レンサ球菌、淋菌、M-A 菌、シフテリー菌及び肺炎球菌に対してすぐれた抗菌力を示し、緑色レンサ球菌、K-W 菌、緑膿菌には低感受性であることが分かる。

これを他の Cephalosporin 系抗生剤、CER, Cephalothin (CET) 及び Cephalexin (CEX) の抗菌力と比較するに、抗菌スペクトルはほぼ同様で、抗菌力は CER と CET の中間に位置するものようである。

2. Staph. aur. の感受性

眼化膿症患者から分離した Coagulase 陽性黄色ブ菌

Tab. 1 Sensitivity of various organisms to CEZ, CER, CET, and CEX

(mcg/ml)

ORGANISMS	No. of Strain	CEZ	CER	CET	CEX
Koch-Weeks bacillus	4	25~50	10	25	50
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.01~0.05	0.025~0.25	0.05~0.1	0.2
Pneumococcus	8	0.05~1.56	0.025~0.1	0.025~0.5	1.56~5
C. diphtheriae	4	0.2~0.39	0.025	0.25	0.39~1.56
Gonococcus	1	0.025	0.25	0.05	0.2
Strept. hemolyticus	2	0.025~0.05	0.025	0.1	0.39~1.56
Strept. viridans	2	12.5~50	0.025~10	0.1~10	50
Staphylococcus	4	0.1~0.78	0.025~1	0.05~1	0.78~1.56
Ps. aeruginosa	2	>100	>100	>100	>100
Staph. aur. 209 P	1	0.1	0.05	0.1	1.56

100株について、CEZ の感受性分布を調べた。

CEZ には 0.2~1.56 mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は 0.39 mcg/ml にあつて63株、63%がこれを占めている。

同時に検査した CER では $\leq 0.1 \sim 0.78$ mcg/ml に、CEX は 1.56~12.5 mcg/ml に分布している。即ち CEZ の *Staph. aur.* 感受性は、CEX にまさり、CER より1~2段階低感受性側にあつて、CER と CEX の中間に分布する傾向がみられた。

全株について、PC-G 以下 11 剤の抗生剤の感受性を検査して比較表示するに、Tab. 2 の如くである。

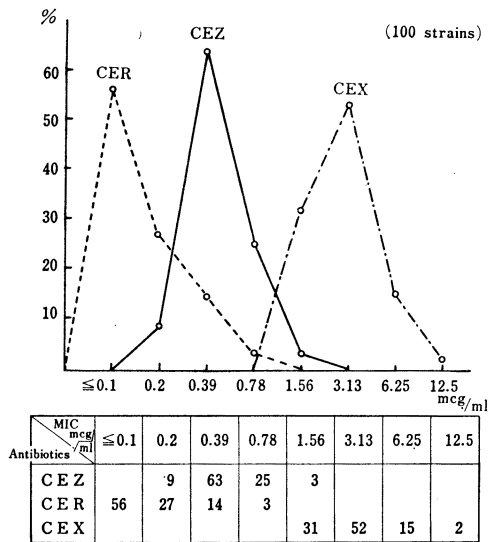


Fig. 1 Sensitivity of CEZ, CER, and CEX against *Staph. aur.*

これによれば、PC-G をはじめとして他の抗生剤にみられる耐性株はすべて CEZ の 1.56 mcg/ml 以下に発育を阻止されているから、本剤のブ菌感受性はすぐれていることが分かる。

3. 交叉関係

Staph. aur. における CEZ と、CER, CEX との交叉関係をみたものが Fig. 2 及び Fig. 3 である。

CEZ と CER, 及び CEZ と CEX との間には、ほぼ交叉関係が認められた。そうして CEZ は、CER よりは低感受性側にあるが、CEX よりは好感受性のことが明らかにされたものである。

4. 血中濃度

本剤筋注後の血中濃度を、*B. subtilis* PCI 219 を検定

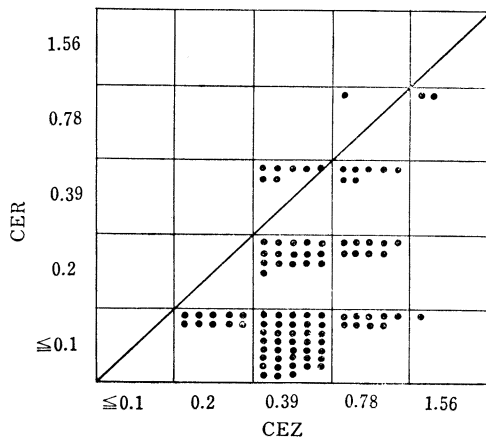


Fig. 2 *Staph. aur.*

Tab. 2 Sensitivity of various antibiotics against *Staph. aur.*

(100 strains)

Antibiotics	mcg/ml ≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CEZ	9	63	25	3						
CER	83	14	3							
CEX				31	52	15	2			
PCG	16	6	7	22	12	11	11	6	2	7
DMP-PC				21	71	8				
SM						21	47	22	8	2
CP					10	39	42	1	7	1
TC		22	54	11	1				4	8
EM		1	57	27	7	1			1	6
FM		1	30	44	19	5			1	
KM			1	29	54	14		1		1
SPM					2	39	55	1		3

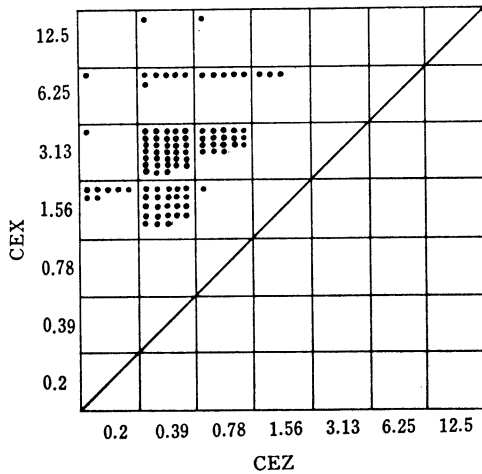
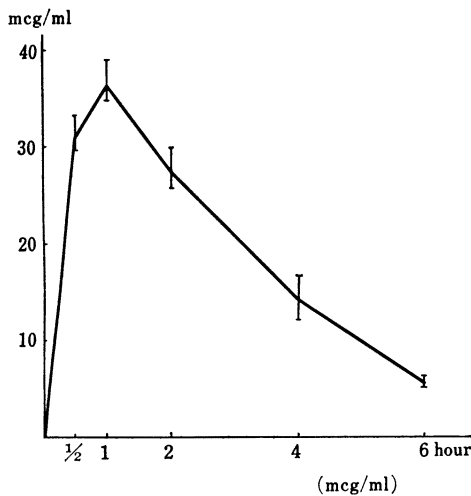


Fig. 3 *Staph. aur.*

菌とする薄層カップ法により測定した。Standardは人血清希釈によつた。健康成人3名にCEZ 1回500mgを筋注した際の血中濃度は Fig. 4 に示す如くである。

Peak は3名とも1時間後にあつて34.7~38.9 mcg/ml, 平均36.3 mcg/ml に達し, 以後ゆるやかに減少して6時間後は4.9~6.4 mcg/ml, 平均5.5 mcg/ml であ



hour	1/2	1	2	4	6
K. M.	29.7	34.7	25.6	12.0	4.9
H. K.	33.4	35.2	30.0	16.8	6.4
M. I.	30.1	38.9	26.4	12.8	5.3
mean	31.1	36.3	27.3	13.9	5.5

Fig. 4 Serum level of CEZ following intramuscular administration of 500 mg

つた。

これを先に私共が報告した CER 500 mg 1回筋注後の血中濃度と比較するに, CER では peak は1/2時間にあつて平均11.5 mcg/ml, 以後急減して6時間後は平均0.26 mcg/ml である。従つて CEZ は CER に比べて, peak は多少おくれるが血中濃度はより高く, peak 時では CER の約3倍, その他の時間値は数倍から10数倍の高値が得られることが知られたもので, 本剤の筋注後の吸収は極めて良好であることが分かる。

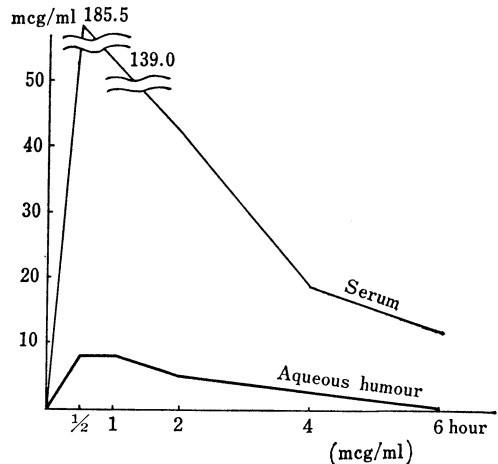
5. 眼内移行

CEZ の全身投与時における眼内移行について検討した。

i) 前房内移行

白色成熟家兎 (体重2~2.5 kg) に本剤 50 mg/kg を筋注して, 経時的に前房内および血中濃度を調べたものが Fig 5 である。

CEZ 筋注後, 前房内濃度はすみやかに上昇して, 1/2時間後7.9 mcg/ml と高濃度が得られ, peak は1時間で8.0 mcg/ml を示し以後漸減して4時間後もなお2.7 mcg/ml の濃度を証明したが, 6時間後は認められない。同時に測定した血中濃度との比, 房水/血清比は4.3~14.3%となる。



hour	1/2	1	2	4	6
Aqueous humour	7.9	8.0	4.9	2.7	trace
Serum	185.5	139.0	42.4	18.9	12.1
Aqueous humour / serum	4.3%	5.8	11.6	14.3	—

(Dept. of Ophth. Niigata Univ.)

Fig. 5 Aqueous humour level of CEZ following intramuscular administration of 50 mg/kg to the rabbit

これを CER の成績と比較するに、CER 50 mg/kg 1回筋注では前房内濃度は 1/2 時間後 1.6 mcg/ml, 1 時間後 peak 値 4.8 mcg/ml に達し, 6 時間後も 1.9 mcg/ml を証明している。この際の前房水/血清比は 9.1~82.6 % でかなり高率であつた。

従つて CEZ の筋注による前房内移行の態度は、房水/血清比は CER に比べ多少低率であるが、これは CEZ の血中濃度が極めて高いことによるもので、前房内濃度そのものは CER の 2~3 倍高かつたものである。
ii) 眼組織内濃度

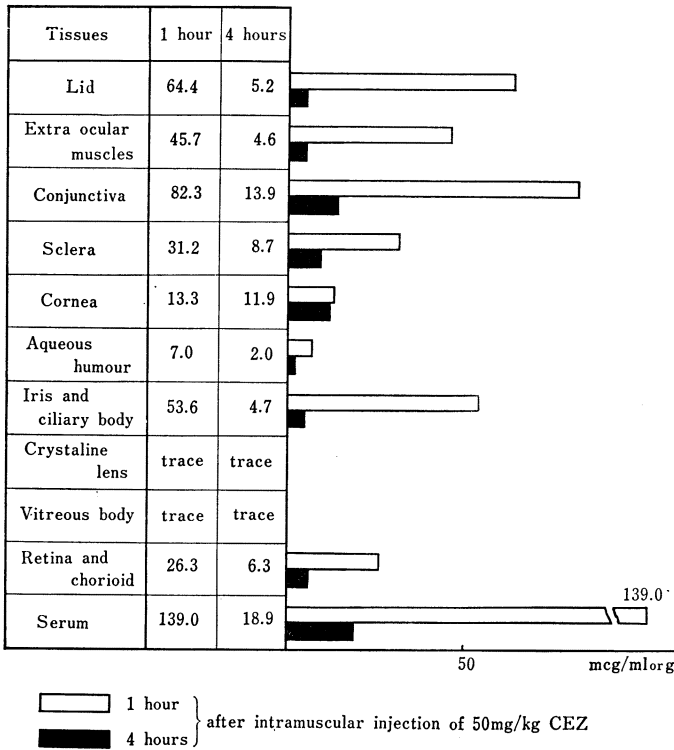


Fig. 6 Concentrations in the ocular tissues of the rabbit

次に家兎に同様 CEZ 50 mg/kg 筋注して、1 時間ならびに 4 時間後に眼球を摘出し、眼組織内濃度を測定した (Fig. 6)。1 時間後では、球結膜に最も高濃度 (82.3 mcg/g) が得られ、眼瞼 (64.4 mcg/g), 外眼筋 (45.7 mcg/g), 強膜 (31.2 mcg/g), 角膜 (13.3 mcg/g) で外眼部組織に高濃度が移行してみられる。一方、眼球内部組織へも、組織によつて良好な移行を示し、虹彩毛様体 (53.6 mcg/g), 網脈絡膜 (26.3 mcg/g) で外眼部組織に匹敵する高い移行濃度が認められた。4 時間後の組織内濃度は、角膜の無血管組織では 1 時間値に略々同じ濃度を維持するが、他の組織ではいずれも急減して、1/3~1/10 に移行濃度は少なくなつてゐる。以上の CEZ の眼組織内濃度の成績は、CER 50 mg/kg 筋注時におけるより数倍高い濃度を示すものであつた。

iii) 人眼における眼組織内濃度

次に眼患者の眼手術時に得られた眼組織における本剤の組織内濃度を調べる機会を得たので、以下に述べる。すべて炎症眼におけるもので、1.0 g 筋注後 1 $\frac{1}{4}$ 時間~2 時間における角膜、ブドウ膜にはかなり高濃度が移行してみられる。

Tab. 3 Concentrations in the ocular tissues from ocular surgical patients

tissues	case	1	2	3	4	5
	dose(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	hour	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	2
cornea			65.0	8.5	94.8	
aqueous humor		0.9	0.6	0.5		
vitreous body				1.5		
uvea				16.1		362.0
serum		36.0	73.5	91.3	49.0	62.0
disease		Cat. traum. (aspiration)	Deg. corneae (keratoplasty)	Glauc. sec. (excentration)	Deg. corneae (keratoplasty)	Panophthalmitis

(mcg/g, ml)

即ち、本剤筋注により外眼部、眼球内部の組織に極めて高濃度が移行することが知られて実際臨床上有利なことが示されたものである。

以上の基礎的実験成績から、CEZ は従来の Cephalosporin 系抗生剤に類似して、広い抗菌スペクトルを

有し、他剤耐性ブ菌にも好感受性を示した。また筋注後の血中濃度は CER に比べて高濃度がより得られ、眼内移行も良好でとくに炎症眼においては高濃度に移行することが知られたものである。

Tab. 4 Clinical effect of CEZ

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Organism	Administration			Result	Side effect
				Dosis/day (g)	Duration (day)	Total (g)		
1	23 ♀	right External Hordeolum	<i>Staph. aur.</i>	1.0×1	4	4	++	—
2	27 ♂	right "	"	1.0×1	5	5	+	"
3	26 ♂	right "	"	1.0×1	5	5	+	"
4	30 ♂	left "	"	1.0×1	3	3	++	"
5	16 ♀	left "	"	1.0×1	4	4	++	"
6	2 M ♂	right "	"	0.2×1	5	1	+	"
7	20 ♂	right Internal Hordeolum	"	1.0×1	5	5	+	"
8	19 ♀	right "	"	1.0×1	8	8	±	"
9	22 ♀	right Chronic Dacryocystitis	<i>Staph. aur.</i>	1.0×1	10	10	±	"
10	61 ♂	left Corneal Ulcer	"	1.0×1	11	11	+	thirst
11	56 ♀	left "	"	1.0×1	12	12	+	—
12	57 ♂	left "	<i>D. pneumoniae</i>	1.0×1	6	6	++	"
13	45 ♂	left Panophthalmitis	<i>K. pneumoniae</i>	1.0×2	3	6	—	"
14	48 ♂	left "	<i>Staph. aur.</i>	{1.0×2 1.0×1	{5 7	10 ¹⁷	++	"
15	31 ♀	right "	<i>B. subtilis</i>	1.0×2	3	6	—	"
16	61 ♀	left Orbital Phlegmone	<i>Staph. aur.</i>	1.0×2	7	14	+	"
17	5 ♂	right "	<i>D. pneumoniae</i>	0.5×2	10	10	±	"
18	22 ♂	right Perforating injury	"	1.0×2	7	14	+	"
19	33 ♂	right "	"	1.0×2	5	10	+	"
20	14 ♂	left "	<i>Staph. aur.</i>	0.5×2	10	10	+	"
21	28 ♂	left "	"	1.0×2	7	14	+	"
22	17 ♂	left "	"	1.0×2	5	10	+	"

Tab. 5 Prevention of postoperative infection

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Operation	Administration			Result	Side effect
				Dosis/day (g)	Duration (day)	Total (g)		
1	27 ♂	right Macula corneae	Keratoplasty	0.5×2	5	5	+	—
2	33 ♂	left Leucoma corneae	"	0.5×2	7	7	+	"
3	43 ♂	right Chronic Glaucoma	SCHIE' opr.	0.5×2	5	5	+	"
4	26 ♂	right "	"	0.5×2	5	5	+	"
5	56 ♂	right Cat. incipiens	Intracapsular extraction	1.0×2	5	10	+	"
6	60 ♀	right "	"	1.0×2	5	10	+	"
7	64 ♂	left "	"	0.5×2	5	5	+	"
8	35 ♂	right Ablatio retinae	Scleral shortening and diathermy	1.0×2	5	10	+	"
9	21 ♀	left "	"	1.0×1	1	1	?	rash
10	41 ♂	left "	"	1.0×2	5	10	+	—

6. 臨床成績

症例は Tab. 4 に示す22例と Tab. 5 の術後感染予防に用いた10例の、計32例である。

投与量は、成人には1回1gを1日1～2回、小児には0.5gを1日2回筋注して経過を観察した。

Staph. aur. を起炎菌とする麦粒腫には、3～8日間、総量1～8gを筋注して8例中7例に有効であった。

慢性涙囊炎は *Staph. aur.* 性のもので、0.5% CEZ 水溶液により涙囊洗滌を併用して、10日間、10gを投与して、涙囊貯留液は水様透明となっている。

角膜潰瘍は潰瘍部から *Staph. aur.* および *Pneumococcus* を証明した。いずれも0.5% CEZ 水溶液の点眼に、筋注を行なったもので、6～12g筋注により全例潰瘍は消失して、種々の程度に角膜溷濁をのこして治癒している。

全眼球炎は3例ある。*Staph. aur.* を起炎菌とする1例は左眼角膜外傷によるもので、眼痛、流涙甚だしく、毛様充血、前房溷濁がつよくて高さ約2mmの前房蓄膿がみられる。細隙燈顕微鏡所見で、角膜深層に異物が認められた。視力は手動弁である。白血球数11,500、血沈20mm/1時間、50mm/2時間。

角膜異物を摘出して眼局所に Atropin 点眼、0.5% CEZ 点眼を行ない全身的に CEZ 1回1g、1日2回筋注、Bromelain 8錠4回分服を併用した。

治療開始3日目迄に眼痛は消失し、眼刺激症状も少なくなり、前房溷濁、蓄膿も減少して、視力0.03となる。5日目自覚症状は殆んど消褪、前房蓄膿も消失して視力は0.1に増進した。白血球数9,800、血沈8mm/1時間、19mm/2時間に改善されている。6日以降は CEZ 1gを1日1回筋注に減量した。10日迄に毛様充血、前房溷濁も殆んど消失して、視力は0.2に増進して、角膜に角膜斑をのこして治癒した。CEZ 筋注の総量は12日間に17gとなる。

他の2例の全眼球炎はそれぞれ *K. pneumoniae* および *B. subtilis* を検出したもので、本剤1日2g、3日間筋注によるも効果なく、眼球内容除去術を施行した。

眼窩蜂窩織炎の2例は、*Staph. aur.* および *D. pneumoniae* を証明したものである。1回0.5～1g、1日2回筋注して10～14日に症状の改善がみられている。

穿孔性外傷は、いずれも眼球内に鉄片異物が飛入したもので、異物を除去した後、CEZ を10～14g筋注し、全例化膿をみることなく有効であった。

眼手術後の感染予防に用いた10例には、5～7日間、5～10gを投与してその目的を達している。

以上の成績を総括すると、全例32例中、著効5、有効21、やや有効3、無効2、不明1の成績となる。

副作用として、1例に口渇様の訴えと、1例に全身発疹をみている。全身発疹をみた症例は、以前AB-PC内服時にも同様発疹を生じた既往歴があり、今回 CEZ 筋注によつて発疹をみたものである。なお CEZ 皮内反応は15分、20分とも陰性であった。

その他の症例には、認むべき副作用はみられなかつた。以上により、CEZ は眼感染症に用いて、従来の Cephalosporin 系抗生剤にまさるとも劣らない臨床効果を期待できる抗生剤であると考えられる。

む す び

CEZ の眼科的応用に関する基礎的並びに臨床的検討を行なつて得られた成績を要約すれば、下の如くなる。

1) CEZ の抗菌力は、K-W 菌 25～50 mcg/ml、M-A 菌 0.01～0.05 mcg/ml、肺炎球菌 0.05～1.56 mcg/ml、ジフテリー菌 0.2～0.39 mcg/ml、淋菌 0.025 mcg/ml、溶血性レンサ球菌 0.025～0.05 mcg/ml、緑色レンサ球菌 12.5～50 mcg/ml、ブ菌 0.1～0.78 mcg/ml および緑膿菌 >100 mcg/ml である。

2) ブ菌 100 株の感受性は0.2～1.56 mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は0.39 mcg/ml にあつて63株(63%)がこれを占めている。

3) 健康成人に本剤 500 mg 1回筋注した際の血中濃度は、1時間後 peak 値 36.3 mcg/ml に達し、以後漸減して6時間後 5.5 mcg/ml を示した。

4) 白色成熟家兎に50 mg/kg 1回筋注後の前房内濃度は1時間後 peak 値 8.0 mcg/ml が得られ、4時間後 2.7 mcg/ml が認められたが、6時間後には証明できない。

同時に測定した血中濃度との比、房水/血清比は 4.3～14.3%であつた。

同様に50 mg/kg 筋注後、1時間および4時間における眼組織内濃度は、外眼部、眼球内部とも良好な移行を示した。

5) 外麦粒腫6例、内麦粒腫2例、慢性涙囊炎1例、角膜潰瘍3例、全眼球炎3例、眼窩蜂窩織炎2例、穿孔性外傷5例および眼手術後感染予防症例10例の計32例に対して、CEZ を成人には1回1gを1日1～2回、小児に1回0.5gを1日2回筋注して、著効5、有効21、やや有効3、無効2、不明1の成績を得た。

6) 副作用として、1例に口渇様訴えと、1例に全身発疹をみたが、重篤なアナフィラキシー様反応、その他は1例にもみられなかつた。

擱筆に臨み、貴重な供試剤の提供をうけた藤沢薬品
K. K. に厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、昭和45年6月7日、岡山で開
催された第18回日本化学療法学会総会シンポジウムにお
いて発表した。

文 献

- 1) 三国政吉, 他: 合成 Cephalosporin C について,
眼科領域における応用. J. Antibiotics, Ser. B
18(4): 298~301, 1965
- 2) 三国政吉, 他: 眼感染症と眼内移行. 医薬の門10
(6): 325~329, 1970

OPHTHALMIC USE OF CEFAZOLIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OHISHI, SHIGEO SUDA, MASAO IMAI,

TAKAKO TAKAHASHI and HAJIME TAKIZAWA

Department of Ophthalmology,

Niigata University, School of Medicine

(Director: Prof. M. MIKUNI)

Bacteriological and clinical experiments on ophthalmic use of Cefazolin (CEZ) were performed, and the results were as follows.

1) The MICs of CEZ against 34 strains of 8 species of bacteria causing ocular infections were 25~50 mcg/ml for KOCH-WEEKS *bacilli*, 0.01~0.05 mcg/ml for MORAX-AXENFELD *diplobacilli*, 0.05~1.56 mcg/ml for *Pneumococci*, 0.2~0.39 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.025 mcg/ml for *Gonococci*, 0.025~0.05 mcg/ml for *Strept. hemolyticus*, 12.5~50 mcg/ml for *Strept. viridans*, 0.1~0.78 mcg/ml for *Staphylococci* and 100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) Sensitivity for 100 strains of *Staph. aureus* ranged between 0.2 and 1.56 mcg/ml, being 0.39 mcg/ml in most of the strains (63%). Resistant strains to other antibiotics were also sensitive to CEZ.

3) The maximum serum level (36.3 mcg/ml) of CEZ was reached 1 hour after a single intramuscular injection of 500 mg. The serum level decreased relatively slowly, and was 5.5 mcg/ml 6 hours after administration.

4) After an intramuscular injection of 50 mg/kg to rabbits, the aqueous humour levels were recognized from 1/2 to 4 hours, and the peak level (8.0 mcg/ml) was obtained 1 hour later. Aqueous humour-serum ratio was 4.3%~14.3%. CEZ concentrations in the ocular tissues of rabbits 1 hour after intramuscular injection of 50 mg/kg were high in conjunctiva, eyelid, iris and ciliary body, extra ocular muscles, sclera, retina and chorioid, and were low in cornea, vitreous body and lens. Assayable concentrations of CEZ in the ocular tissue were found 4 hours after administration.

In comparison with those after an intramuscular injection of 50 mg/kg Cephaloridine (CER), the levels of CEZ were remarkably higher than those of CER in almost all parts of the ocular tissue.

5) An intramuscular injection of 1g CEZ, once or twice daily revealed good effects in 17 of the 22 patients with ocular infection, such as hordeolum, dacryocystitis, corneal ulcer, panophthalmitis, orbital phlegmone, and perforating injury, and in 9 of the 10 patients treated for prevention of post-operative infection of ocular surgery.

6) Systemic rash developed in one of the 32 patients treated, but otherwise no severe side effects were noticed.