

Cephalexin の眼科的应用

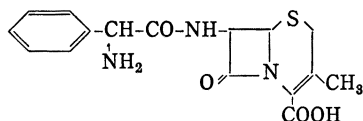
三国政吉・大石正夫・周田茂雄

今井正雄・高橋 篁子

新潟大学眼科教室(主任:三国政吉教授)

(昭和 44 年 7 月 9 日受付)

Cephalexin (7 β - (D- α -Aminophenylacetamido)-3-methyl-ceph-3-em-carboxylic acid (以下, CEX) は, 7-Amino-cephalosporanic acid を母核として合成された新しい Cephalosporin 系抗生剤で, 次の構造式であらわされる。



グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し, 広い抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である。ブドウ球菌(ブ菌)産生ペニシリンナーゼに耐性で, 感受性を示す。経口投与により速やかに高い血中濃度が得られる。体内で分解されることなく安定で, 排泄がはやく, 数時間内に尿中にほとんど排泄されるという。

本剤は内服用の Cephalosporin 製剤として登場したもので, 英国 Glaxo 社および米国 Lilly 社によつてほぼ同時に開発され, 現在両社の製剤がある。

私共は今回, 本剤の眼科的应用に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得たので, 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起炎菌, 8 菌種 34 株に対する本剤の抗菌力を, 化学療法学会標準法に従つて測

定した。

Table 1 に示すように, 本剤の最小発育阻止濃度は, K-W 菌 500 mcg/ml, M-A 菌 0.2 mcg/ml, 肺炎球菌 1.56~5 mcg/ml, ジフテリー菌 0.39~1.56 mcg/ml, 淋菌 0.2 mcg/ml, 溶血性レンサ球菌 0.39~1.56 mcg/ml, 緑色レンサ球菌 50 mcg/ml, ブ菌 0.78~1.56 mcg/ml, 緑膿菌 >100 mcg/ml で, 黄色ブ菌 209 p 株は 1.56 mcg/ml であつた。すなわち, CEX はグラム陽性, 陰性菌に広く作用し, とくにブ菌, 溶血性レンサ球菌, 淋菌, M-A 菌, ジフテリー菌, 肺炎球菌に対して強力で, K-W 菌, 緑色レンサ球菌には弱く, 緑膿菌には抵抗性であることが知られた。

本剤の抗菌作用について Glaxo Research の Report によれば, ブ菌 1.6~250 mcg/ml, 溶血性レンサ球菌 0.3 mcg/ml, 淋菌 0.1 mcg/ml, ジフテリー菌 0.6~2.5 mcg/ml, 肺炎球菌 0.6 mcg/ml, 緑色レンサ球菌 12.5~25 mcg/ml, インフルエンザ菌 4~125 mcg/ml, 緑膿菌 1,000 mcg/ml である。私共の成績とくらべると, ブ菌を除いてほぼ類似した成績である。ブ菌については, Glaxo Research では低感受性を示す株が含まれているが, このなかには Methicillin に高度耐性株が含まれているためで, これについては次項のブ菌感受性の成績のところでもたのべる。

次に私共の成績を, 同時に検査した Cephaloridine (以下, CER) および Cephalothin (以下, CET) のそれと比較すると, 抗菌スペクトルは CEX, CER, CET とも同様の傾向を示すが, 抗菌力は CER, CET にくらべて劣るようである。

これは Glaxo Research の Report によつても同様の傾向である。

2. *Staph. aur.* 感受性

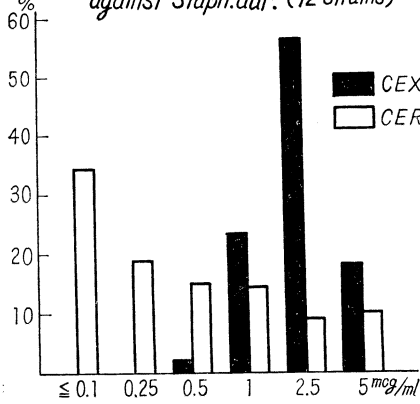
眼化膿症患者から分離した Coagulase 陽性黄色ブ菌 92 株について, CEX の感受性を検査した。

CEX の 0.5~5 mcg/ml の範囲に分布し, 分布の山は 2.5 mcg/ml にあつて 53 株(57.6%) がこれを占めている。同時に検査した

Table 1. Sensitivity of various organisms to CEX, CER, CET (mcg/ml)

Tested organisms	No. strain	CEX	CER	CET
K-W bacillus	4	50	10	25
M-A diplobacillus	7	0.2	0.025~0.25	0.05~0.1
<i>Pneumococcus</i>	8	1.56~5	0.025~0.1	0.025~0.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39~1.56	0.025	0.25
<i>Gonococcus</i>	1	0.2	0.25	0.25
<i>Strepto-(hemolyticus coccus) viridans</i>	2	0.39~1.56	0.025	0.1
	2	50	0.025~10	0.1~10
<i>Staphylococcus</i>	4	0.78~1.56	0.025~1	0.05~1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staph. aur.</i> 209 p	1	1.56	0.05	0.1

Fig.1 Sensitivity of CEX, CER against *Staph.aur.* (92 Strains)



Antibiotics	MIC (mcg/ml) ≤0.1	0.25	0.5	1	2.5	5
CEX			2 (2.2)	21 (22.8)	53 (57.6)	16 (17.4)
CER	32 (34.8)	17 (18.5)	14 (15.3)	11 (13.0)	8 (8.7)	10 (10.9)

Table 2. Sensitivity of various antibiotics against *Staph. aur.* (92 strains)

Antibiotics	mcg/ml, PC u/ml ≤0.1	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	≥100
CEX				2	21	53	16				
CER	32	17	14	11	8	10					
PC-G	16	1	3	1	7	12	18	10		8	16
DMP-PC			1		40	50		1			
SM						12	40	29	4	1	6
CP					1		21	52	3	10	5
EM	1			53	30			2	1	1	4
TC	2	16	37	27	5	1					
KM					23	52	12	2		1	2
NM			1	13	41	34	2			1	
SPM						5	51	29	3	4	

CER では ≤0.1~5 mcg/ml に分布して、≤0.1 mcg/ml に分布の山 (32 株, 34.8%) がみられる。すなわち、CEX のブ菌感受性は CER にくらべてやや高濃度側に移動して、好感受性株が少なくなっている。

また同株について PC-G 以下 9 剤の抗生剤の感受性を調べて比較したものが Table 2 である。

これによれば、PC-G, SM, CP, EM, TC, KM, NM および SPM にみられた耐性株、とくに高度耐性株は、すべて CEX に 5 mcg/ml 以下の発育阻止濃度で、感受性を示している。従がつて、CEX のブ菌感受性は CER より

多少劣るが、従来の各種抗生剤耐性株には好感受性を示すことが知られたものである。

ブ菌感受性について Glaxo Research の Report によれば、19 株の成績で 1.6~250 mcg/ml の広い範囲に分布して 1.6 mcg/ml 2 株, 2 mcg/ml 1 株, 4 mcg/ml 2 株, 6.2 mcg/ml 1 株, 8 mcg/ml 6 株で最も多く、16 mcg/ml 1 株, 62.5 mcg/ml 1 株, 125 mcg/ml 3 株および 250 mcg/ml 1 株である。これは同時に検査した CER にくらべて劣る感受性である。いつぼう、Ampicillin, TC にそれぞれ 250 mcg/ml, >31 mcg/ml の高度耐性を示した菌株には、CEX は 4~8 mcg/ml で好感受性を示している。CEX に 62.5~250 mcg/ml の菌株はすべて Methicillin (DMP-PC) に 1,000~>2,000 mcg/ml の高度耐性株であつたものである。

私どもの今回の実験では、DMP-PC 耐性株がなく、CEX 耐性株がみられなかつたものであるが、このようにいゆる耐性ブ菌用 PC である Methicillin (DMP-PC) に高度耐性の株には CEX にも、また高度耐性を示すことは注意すべきである。

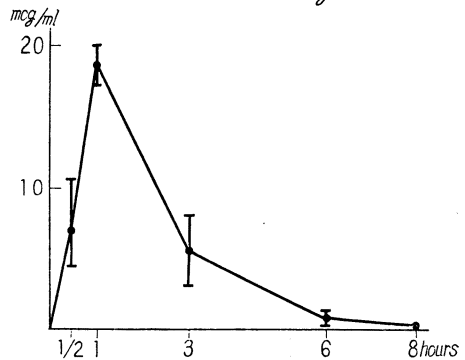
3. 血中濃度

本剤経口投与後の血中濃度を、枯草菌 PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法により測定した。

健康成人 3 名に CEX 500 mg を 1 回内服させた後の成績は Fig. 2 に示した。

Peak は 3 名とも 1 時間後にあらわれて 17.0~20.0 mcg/ml, 平均 18.7 mcg/ml に達し、以後比較的速やかに減少して 6 時間後は 0.6~0.9 mcg/ml, 平均 0.8 mcg/ml

Fig.2 Serum level of CEX following oral administration of 500mg



No.	1/2	1	3	6	8
1	10.4	17.0	3.0	0.6	0
2	7.0	20.0	5.3	0.9	0
3	4.5	19.1	8.4	0.9	0
Mean	7.3	18.7	5.6	0.8	0

ml で、8時間では測定不能であつた。

Glaxo Research の Report によれば、健康成人6名に0.5g 1回経口投与後の血中濃度は、1時間後に Peak 値 >3~14.1 mcg/ml, 平均 8.9±2.0 mcg/ml が得られ、4時間後 2.7~7.1 mcg/ml, 平均 3.6±0.5 mcg/ml となり、6時間後は <3 mcg/ml である。

すなわち、本剤経口投与後の血中濃度は、すみやかに最高濃度に達し、以後比較的急減している傾向は類似するもので、私どものほうが多少とも高濃度を示した。

これを先に私どもが報告した CER 500 mg 1回筋注後の血中濃度と比較すると、CER では Peak は 1/2 時間に得られ 6~14 mcg/ml, 平均 11.5 mcg/ml で以後急減して、6時間後平均 0.26 mcg/ml, 8時間後平均 0.21 mcg/ml である。従がつて、CEX は経口投与により、CER 筋注時に類似する血中濃度を示したものである。

4. 眼内移行

白色成熟家兎(体重 2~2.5 kg)に本剤 50 mg/kg を、ネラトン・カテーテルを用いて直接腹腔内に投与した際の眼内移行の状況について検討した。

経時的の前房内および血中濃度は Fig. 3 に示すとおりである。

前房内濃度は 1/2 時間後 0.6 mcg/ml が得られ、2時間後に Peak 値 2.3 mcg/ml に達し、以後漸減して4時間後 1.2 mcg/ml となるが、6時間後は証明できない。同時に測定した血中濃度は、1時間後 Peak 値 15.6 mcg/ml が得られ、6時間後も 1.8 mcg/ml の濃度を認めている。この際の前房/血清比は 6.4~39.8%、前房

内濃度の Peak 時で 25.1% となる。従がつて、本剤の眼内移行は従来の抗生剤のうち、移行不良の PC, TC 系薬剤と、移行の良好な CP, OL の中間に位置するもので、比較的良好的成績である。

これを先に私共が CER について検討した成績と比較すると、CER 50 mg/kg 1回筋注時で、前房内へは 1/2 時間後 1.6 mcg/ml, 1時間後 Peak 値 4.8 mcg/ml に達し、以後漸減して6時間後には 1.9 mcg/ml を証明し、この際の前房/血清比は 9.1~82.6%、前房内濃度の Peak 時で 30.9% で、かなり高率を示している。従がつて、CEX の経口投与による前房内移行は、CER 筋

Table 3. Tissue concentration of CEX in rabbit following oral administration of 50 mg/kg

Organ	Time (hours)	
	2	4
Eyelid	13.7 mcg/g	3.9 mcg/g
Conjunctiva	8.3	4.0
Extraocular muscles	7.5	3.6
Cornea	3.3	trace
Sclera	3.7	1.6
Aqueous humour	2.3 mcg/ml	1.2 mcg/ml
Iris and Ciliary body	9. mcg/g	6.3 mcg/ml
Crystalline lens	0	0
Vitreous body	0.5	0.5
Retina and Chorioid	7.6	3.6
Serum	15.6	3.1

Fig.3 Aqueous humour level of CEX following oral administration of 50mg/kg in rabbit

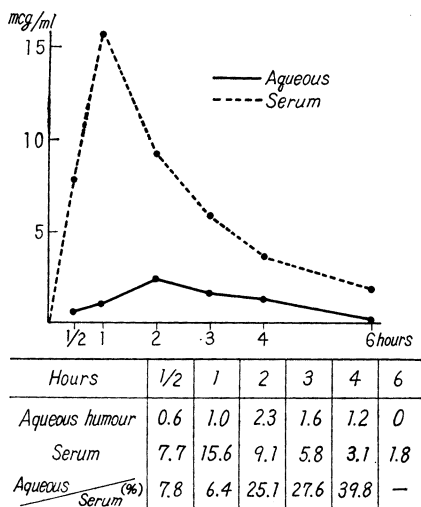


Fig.4 Tissue concentration of CEX 50mg/kg per os in rabbit

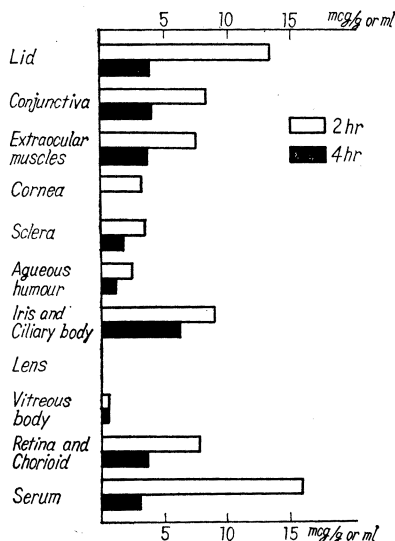


Table 4. Clinical effect of cephalaxsn

Case	Age, Sex	Diagnosis	Organism	Dosis/day	Dura- tion	Total dosis	T : CEX-Glaxo S : CEX-Lilly	
							Effect	Side effect
1	20. ♂	External hordeolum	<i>Staph. aur.</i>	T 2.0 g (4×1)	4	8.0 g	+	—
2	21. ♀	"	"	T "	5	10.0	+	—
3	10. ♂	"	"	S 1.0 g (4×1)	5	5.0	+	—
4	30. ♂	"	"	S 2.0 (4×1)	4	8.0	+	—
5	41. ♀	"	"	T "	5	10.0	±	—
6	25. ♂	"	"	T "	5	10.0	+	—
7	20. ♂	"	"	T "	4	8.0	+	—
8	18. ♂	"	"	S "	4	8.0	+	—
9	8. ♂	"	"	S 1.0 g (4×1)	4	4.0	+	—
10	22. ♂	Internal hordeolum	"	T 2.0 "	5	10.0	+	—
11	13. ♂	"	"	S 1.0 "	4	4.0	+	—
12	9. ♀	"	"	S "	5	5.0	—	—
13	50. ♂	"	"	S 2.0 "	5	10.0	+	Anorexia
14	31. ♀	"	"	T "	6	12.0	±	—
15	26. ♀	"	"	T "	5	10.0	+	—
16	36. ♀	Chronic dacryocystitis	<i>Pneumococcus</i>	T 2.0 (4×1)	6	12.0	+	—
17	44. ♂	"	<i>Staph. aur.</i>	S "	7	14.0	+	—
18	40. ♂	Acute dacryocystitis	"	T "	7	14.0	±	—
19	30. ♂	Foreign body on the cornea	"	S "	5	10.0	+	—
20	27. ♂	"	"	S "	5	10.0	+	—
21	46. ♂	Corneal ulcer	<i>Staph. aur.</i>	T "	7	14.0	+	Anorexia
22	32. ♀	"	Gram(-), <i>bacillus</i>	S "	5	10.0	—	—

注時に多少劣るものである。

次に CEX 50 mg/kg 経口投与後、2時間ならびに4時間に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。

2時間後では、眼瞼に最も高濃度 (13.7 mcg/g) が得られ、次いで虹彩毛様体 (9.0 mcg/g)、結膜 (8.3 mcg/g)、網脈絡膜 (7.6 mcg/g)、外眼筋 (7.5 mcg/g)、強膜 (3.7 mcg/g)、角膜 (3.3 mcg/g)、前房水 (2.3 mcg/ml) および硝子体 (0.5 mcg/g) の順である。すなわち、前眼部、眼内部組織によく移行することがわかる。

4時間後では、角膜には証明できないが、その他の眼組織には、2時間値の約 1/2 の移行濃度を認めている。

この成績は、CER 50 mg/kg 筋注時の眼組織内濃度に類似するものであつた。

以上の基礎的実験から、CEX は CER, CET に類似して広い抗菌スペクトルを有し、他剤耐性菌にも有効で、経口投与後の血中濃度は CER 筋注時に匹敵して、すみやかに高い Peak 値が得られたもので、眼内移行も比較的良好なことから、前眼部、眼内部感染症に用いてすぐれた臨床効果が期待されるものである。

以下に臨床成績について述べる。

5. 臨床成績

実験症例は Table 4 に示す 22 例である。

これらに対して、CEX を成人には1日 2.0 g、小児には 1.0 g をそれぞれ4回分服させて経過を観察した。

Staph. aur. による外麦粒腫は 4~5 日間、総量 4.0~10.0 g を投与して、2例著効、6例有効、1例やや効の成績を得た。

内麦粒腫に対しては、4~6 日間に 4.0~12.0 g 内服させて、著効 1、有効 3、やや効 1 および無効 1 の効果を示した。

慢性涙囊炎は *Pneumococcus* と *Staph. aur.* を証明したもので、涙囊洗滌を併用しながら本剤を 6~7 日間、12.0~14.0 g 投与して、2例とも涙囊貯溜液は水様透明となり、有効に作用している。

急性涙囊炎の1例は *Staph. aur.* 性のもので、CEX を7日間、14.0 g 使用してやや効の成績が得られた。

角膜異物の2例は異物除去後感染防止のため本剤を投与したもので、5日間、10.0 g を投与して術後感染防止に有効であつた。

角膜潰瘍 2 例中、*Staph. aur.* を検出した1例には局所にアトロピン、CER 点眼を併用して、CEX を7日間、

14.0 g 使用で、潰瘍部はうすい角膜混濁をのこして治癒している。他の1例はグラム陰性桿菌によるもので、本剤投与により潰瘍の縮少はみられず、Gentamicin に代えて治癒させたもので、本剤無効例である。

以上全22例中、著効3例、有効14例、やや効3例、無効2例の成績である。

副作用として、2例に食欲不振がみられたが、その他アレルギー反応等重篤なものは1例もなかった。

以上により、CEX は前眼部、眼内部感染症、とくに耐性ブ菌感染症に対して、有効な抗生剤と考える。

む す び

CEX につき、基礎的実験を行ない、臨床実験して得られた成績を要約すれば、下のとおりになる。

1) CEX の抗菌力は、K-W 菌 50 mcg/ml, M-A 菌 0.2 mcg/ml, 肺炎球菌 1.56~5 mcg/ml, デフテリー菌 0.39~1.56 mcg/ml, 淋菌 0.2 mcg/ml, レンサ球菌 0.39~50 mcg/ml, ブ菌 0.78~1.56 mcg/ml および緑膿菌 >100 mcg/ml である。

2) ブ菌 92 株の感受性は 0.5~5 mcg/ml の範囲に分布し、分布の山は 2.5 mcg/ml にあつて 53 株、57.6% がこれを占めている。

他剤耐性ブ菌にも感受性を示す。

3) 500 mg 1 回経口投与後の血中濃度は1時間後に Peak 値 18.7 mcg/ml に達し、以後急減して6時間 0.8

mcg/ml を示し、8時間後は測定できない。

4) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 1 回経口投与後の前房内濃度は2時間後 Peak 値 2.3 mcg/ml が得られ、4時間まで漸減してみられた。房水/血清比は 6.4~39.8% となる。

同様投与後、2時間および4時間の眼組織内濃度は、前眼部、眼内部とも良好な移行を示した。

5) 外麦粒腫9例、内麦粒腫6例、慢性涙囊炎2例、急性涙囊炎1例、角膜異物2例および角膜潰瘍2例に対し、CEX を1日成人に 2.0 g, 小児に 1.0 g, 4 回分服させ、著効3, 有効14, やや効3および無効2の成績が得られた。

6) 副作用として、食欲不振が2例みられたが、アレルギー反応その他重篤なものは1例にもみられなかった。

拙筆に臨み、貴重な供試剤の提供をうけた塩野義 K. K. ならびに烏居薬品 K. K. にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Cephalixin (Cephalosporin Analogue 26/68): Glaxo Research, July, 1968
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 林日出人, 周田茂雄, 今井正雄: 合成 Cephalosporin について, 眼科領域における応用. J. Antibiotics, Ser. B 18: 298, 1965

OPHTHALMIC USE OF CEPHALEXIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SCHIGEO SUDA, MASAO IMAI
and TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University (Director: Prof. M. MIKUNI)

Abstract

Bacteriological and clinical experiment on ophthalmic use of cephalixin were performed. Results were as follows.

1) Antimicrobial activity of cephalixin against various organisms were 50 mcg/ml for KOCH-WEEKS *bacillus*, 0.2 mcg/ml for MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 1.56~5 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.39~1.56 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 0.2 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.39~1.56 mcg/ml for *Strept. hemolyticus*, 50 mcg/ml for *Strept. viridans*, 0.78~1.56 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The distribution of the sensitivity for 92 strains of *Staph. aur.* was in the range of 0.5~5 mcg/ml and most of them (57.6%) were in 2.5 mcg/ml. Resistant strains to the other antibiotics were sensitive to cephalixin.

3) The maximum serum level was reached 1 hour after oral administration of 500 mg CEX, in a single dose, then decreased fast, and found up to 6 hours.

4) After oral administration of 50 mg/kg in rabbit, the aqueous levels were recognized from 1/2 to 4 hours, and the peak level was obtained after 2 hours. Aqueous/serum ratio were 6.4~39.8%. The concentrations of the ocular tissue at 2 hours after oral administration of 50 mg/kg were high in eyelid, iris and ciliary body, conjunctiva, retina and choroid, extraocular muscles and low in cornea, sclera, vitreous body and lens. Measurable quantities of cephalixin in the ocular tissue were found after 4

hours.

5) Oral administration of 250~500 mg cephalexin 4 times daily revealed good effects in 22 cases of ocular infection, such as hordeolum, dacryocystitis, corneal ulcer and corneal injury.

6) Side effects : Slight gastrointestinal disorder was experienced in 2 of 22 cases, but no other severe side effects were noticed.