

眼科領域における Cephapirin の検討

徳田久弥・葉田野博

杏林大学眼科学教室

(主任：徳田久弥教授)

萱場忠一郎

いわき市立常盤病院眼科

はじめに

1945年、イタリアの Brorzu によつて発見された *Cephalosporium aremonium* から 1951年 cephalosporin N が分離され、さらに 1955年 Cephalosporin N から cephalosporin C の分離が成功し、これが Cephalosporin 系抗生剤の端緒となり、次々と新しい抗生剤が登場してきた。

今回新しく開発された Cephapirin は、これら cephalosporin 系抗生剤の中ではもつとも新しい薬剤で、分子量 445.42、淡黄色の結晶性粉末で、水にきわめて良く溶け、注射剤として用いられるものである。本剤の眼科領域における応用に関し検討したので、その成績を以下に報告する。

実験方法および成績

1) 病原性ブドウ球菌に対する感受性

昭和 48 年度に眼病巣から分離した 30 株に病原性ブ

Table 1 MICs of CER and CEP against 30 strains of pathogenic *Staphylococci* (mcg/ml)

Strain No.	CER	CEP	Strain No.	CER	CEP
1	≤0.2	≤0.2	16	≤0.2	≤0.2
2	≤0.2	≤0.2	17	≤0.2	≤0.2
3	≤0.2	≤0.2	18	0.39	≤0.2
4	0.78	≤0.2	19	≤0.2	≤0.2
5	≤0.2	≤0.2	20	≤0.2	≤0.2
6	≤0.2	≤0.2	21	≤0.2	≤0.2
7	≤0.2	≤0.2	22	≤0.2	≤0.2
8	≤0.2	≤0.2	23	≤0.2	≤0.2
9	≤0.2	≤0.2	24	≤0.2	≤0.2
10	≤0.2	0.39	25	≤0.2	≤0.2
11	≤0.2	≤0.2	26	≤0.2	≤0.2
12	≤0.2	≤0.2	27	≤0.2	≤0.2
13	≤0.2	0.39	28	≤0.2	≤0.2
14	≤0.2	≤0.2	29	≤0.2	≤0.2
15	≤0.2	≤0.2	30	≤0.2	≤0.2

菌に対する CEP の感受性を CER と比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従がい、寒天平板希釈法を用いた。その成績は Table 1 のとおりである。

2) 家兎の血清および眼組織内濃度

2 kg 前後の白色成熟家兎を用い CEP 50 mg/kg を i.m. にて投与し、その後一定時間毎に血液および房水を採取し、CEP の移行濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を指示菌とする薄層カップ法を用いた。その成績は Table 2, Fig. 1 のとおりである。また標準曲線の作成には 1/10 M 磷酸緩衝後 pH 7.0 を用いた。また眼組織内濃度は 50 mg/kg 投与後房水内および血清

Fig. 1 CEP levels in serum and aqueous humor (50 mg/kg i.m.)

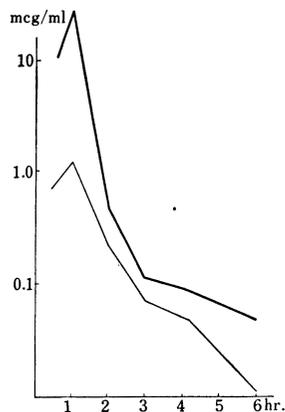


Table 2 Concentrations of CEP in serum and aqueous humor of rabbits after 50 mg/kg i.m.

hour	mcg/ml	serum concent.	aqueous humor concent.	ratio (%)
30 min.		11.0	0.73	66.3
1 hr		31.0	1.25	40.3
2 "		0.50	0.21	42.0
3 "		1.11	0.07	63.6
4 "		0.09	<0.05	—
6 "		<0.05	trace	—

内濃度がピークとなる1時間目に眼球を摘出し、各組織毎に分離し、ホモジナイズ後、薄層カップ法により測定した。その成績は Fig. 2 のとおりである。また、CEPの涙液内濃度については、3.6~4 kg の白色成熟家兎を用い 50 mg/kg 投与後 1, 2, 3 時間の3時点につき、血液および涙液を採取した。涙液の採取はペーパーディスクを家兎の結膜嚢にさし込み、涙液をしみこませた。これを寒天平板上にのせ +4℃ 10時間拡散、37℃、10時間培養後生じた阻止円を測定した。標準曲線の作成は前記と同様である。その成績は Table 3 のとおりである。

3) CEP 5% 液 0.2 ml 結膜下注射後の家兎房水内濃度

成熟白色家兎を用い、1家兎1眼に CEP 5% 液 0.2 ml を結膜下に注射し結膜の刺激症状と房水内移行を検

Table 3 Concentrations of CEP in serum and tear in rabbits after administration of 50 mg/kg

Rabbit	No. 1 4.0 kg		No. 2 3.6 kg		No. 4 3.7 kg	
	mcg/ml		mcg/ml		mcg/ml	
hour	tear	serum	tear	serum	tear	serum
0 (control)	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
1	<0.2	10.3	<0.2	33.0	<1.1	20.3
2	<0.2	13.8	<0.2	13.6	<0.2	10.0
3	<0.2	5.2	<0.2	4.2	<0.2	3.6

Table 4 Concentrations of CEP in rabbit serum after subconjunctival injection of 5% liquid 0.2 ml

hour	mcg/ml		aqueous humor concent.
	tear	serum	
30 min.			15.8
1 hr			11.0
2			1.72
3			1.0

Table 5 Serum concentrations of CEP in adults after i.m. (cross over) (mcg/ml)

Case	Y ♀ 27 y 45 kg		Y ♀ 22 y 52 kg		Y ♀ 23 y 43 kg		K ♀ 25 y 43 kg		A ♀ 21 y 55 kg		M ♂ 25 y 55 kg		M ♀ 36 y 46 kg	
	0.5 g	10 g	0.5 g	10 g	0.5 g	10 g	0.5 g	1.0 g	0.5 g	1.0 g	0.5 g	1.0 g	0.5 g	10 g
1									2.7	4.70	2.8	4.20	1.56	4.50
2	0.56	1.38	0.60	3.90	0.43	2.48	0.82	3.60						
3									0.24	0.86	0.16	0.68	0.08	0.55
4	0.05	0.30	0.06	0.39	<0.05	0.25	0.10	0.55						
5									<0.05	0.16	<0.05	<0.05	<0.05	0.09
6	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	trace	<0.05	<0.05	0.18						

討した。結膜下注射は角膜輪部に近く、12時の方向にて行ない、その後30分、1, 2, 3時間に房水を採取した。測定方法は前記と同様の方法である。その成績は Table 4 のとおりである。

Fig. 2 CEP concentrations in rabbit's eye tissues after i.m. 50 mg/kg

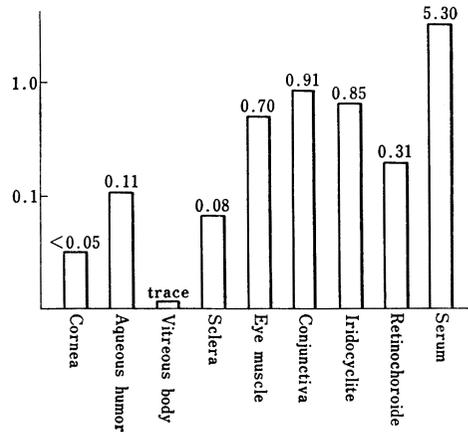


Fig. 3 CEP concentrations in adult's serum after i.m. (average)

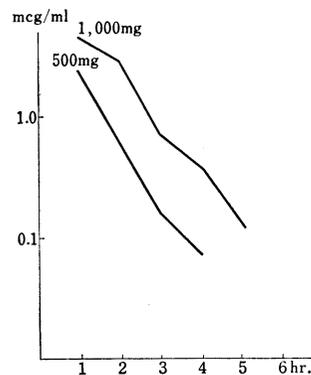


Table 6 Serum concentrations of CEP in adults after i.m. (average, mcg/ml)

dose \ hour	1	2	3	4	5	6
500 mg	2.35	0.60	0.16	0.07	<0.05	<0.05
1,000 mg	4.46	2.84	0.69	0.37	0.12~<0.05	0.18~<0.05

Table 7 Clinical results with CEP

	case	age, sex & b.w.	diagnosis	dose	period	total dose	effect	remarks
1	K	12 y ♂ 36 kg	phlegmon (left eye)	1 day 500 mg	3 days	1,500 mg	excellent	ineffective with DKB 50 mg × 2 days
2	K	10 y ♂ 24 kg	external hordeolum (left)	1 day 500 mg	2 days	1,000 mg	excellent	ineffective with JM dry syrup 480 mg × 3 days

4) 成人の血清内濃度

健康な成人 (Volunteer) 7 名に CEP 0.5 g と 1.0 g を i.m. にて cross over を行ない、その血清内濃度を測定した。測定にあつては投与後 2, 46 時間に採血したグループ (4 名) と投与後 1, 3, 5 時間に採取したグループ (3 名) の 2 グループに分けた。測定方法は家兎の場合と同様である。その成績は Table 5, Fig. 3 のとおりである。さらに 0.5 g と 1.0 gr 投与後 1~6 時間の血清内濃度の値を平均し、その経時的な血清内移行濃度を検討した成績は Table 6 のとおりである。

5) 臨床治験

CEP の臨床治験はわずかに 2 例だけである。この 2 例はいずれも他の抗生剤は無効の例であつたが、CEP 1 日 500 mg 1 回筋注により著効を示した。その成績は Table 6 のとおりである。

考按および小括

1) 病原性細菌に対する抗菌力

昭和48年度に眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性細菌 30 株に対する CEP の感受性分布は 0.39 mg/ml の MIC を有するものは 2 株、他の 28 株は 0.2 mcg/ml かまたはそれ以下を示した。また、CER は 0.78 mcg の MIC を有するのは 1 株、0.39 mcg/ml のもの 1 株、他は CEP 同様 0.2 mcg/ml かまたはそれ以下であつた。CEP は CER と同様の抗菌力を有し、 ≤ 0.2 mcg/ml 以下に 93.3% 強が集中することが知られた。また病原性細菌に対する耐性菌は認められなかつた。このことから CEP は病原性細菌に対しては CER と同様にかなりよい抗菌力をもつものと評価することができよう。

2) 家兎の血清内および眼組織内濃度

家兎に CEP 50 mg/kg を投与し、その後 30 分から 1,

2, 3, 4, 5, 6 時間に血液および尿水を採取し (房水は 1 眼 1 回 1 時点だけ採取する)、その移行濃度を測定した。血清内濃度は投与後 1 時間でピークとなり 31.0 mcg/ml となり、2 時間では 0.5 mcg/ml、4 時間で 0.09 mcg/ml、6 時間では 0.05 mcg/ml 以下となり、CEP 投与後の血清内濃度は急速に上昇し 1 時間でピークとなり下降も急で、持続が短かいことが知られた。また、房水内移行はやはり投与後 1 時間にピークがあり 1.25 mcg/ml を示し 4 時間後には 0.05 mcg/ml 以下となりやはり持続時間は短かい。この値は以前私どもの行なつた CER, CET, CEZ の Cephalosporin 系抗生剤 50 mg/kg 投与後の家兎の血清内濃度 (文献上)¹⁾ と比較すると、持続の点では、CER > CET > CEZ > CEP と CEP が 1 番短かい。また、ピーク時の血清内濃度を比較すると、CER (87.5 mcg/ml)、CEP (31.0 mcg/ml)、CEZ (21.1 mcg/ml)、CET (15.5 mcg/ml) と 2 位に位置する。また房水内濃度は、持続時間の長い順に記すと、CER > CET > CEZ > CEP となり、やはり CEP は 1 番短かい。ピーク時の房水内濃度を比較すると、CER (18.3 mcg/ml)、CEZ (3.6 mcg/ml)、CEP (1.25 mcg/ml)、CET (0.8 mcg/ml) と 3 位の位置を占めている。この点では他の Cephalosporin 系抗生剤に比し、とくに変わった薬剤とは思われない。また眼組織内濃度をみると、血管の豊富な組織の CEP の濃度は高く、房水、強膜、角膜、硝子体等の無血管または血管に乏しい組織への移行濃度は低く、他の抗生剤の眼組織内移行とはほぼ同様のパターンを示した。また涙液内の CEP の移行をみると、50 mg/kg 投与では 0 時間のもの、すなわち、CEP 投与前の涙液の抗菌力 (涙液内の Lysozyme の抗菌力で家兎の場合、*B. subtilis* PCI 219 を指示菌とした時に平板寒天上にわずかに阻止内認められる) をコントロールとすると、投与後 1, 2, 3 時間では移行は認められなかつた。また、CER²⁾ などは私

どもの実験にては、涙液内に移行が認められ、このことは角膜感染症の使用にあつては CER より CEP の効果がやや劣るのではないかと推定された。

3) 結膜下注射による家兎の房水内濃度

眼科領域にては感染症に対し、とくに局所療法が奏効することが多い。CEP の 5% 液 0.2 ml 結膜下注射による房水内移行をみると、30 分でピークとなり 15.8 mcg/ml を示し、3 時間にては 1.0 mcg/ml となり 50 mg/kg 投与後の家兎の房水内移行よりはるかに高濃度が移行し結膜の刺激症状も少なく、その有意性が知られた。しかし、CEP も Cephalosporin 系の抗生剤であり、アレルギーの反応の発現については他の Cephalosporin 系抗生剤と同様の注射が必要であり、本剤もなるべく局所投与は避けるべきと考へている。

4) 人の血清内濃度

家兎に 50 mg/kg 投与した場合の血清内濃度は投与後急速に上昇し、下降も早く持続時間は短かつた。人の場合 0.5 g 1 回 i.m. にて投与して検討してみると、1 時間にピークがあり 7 名平均にて 2.35 mcg/ml を示し、5 時間後にはすでに 0.05 mcg/ml 以下と血清内濃度は下降し、やはり家兎の場合と同様のパターンを示した。1.0 g 投与にてはその傾向が認められ、投与後 1 時間にてピークとなり 4.46 mcg/ml を示し持続に関しても 6 時間後で 0.18 mcg/ml を示すものもあつたが 0.05 mcg/ml 以下のものもあり持続はあまり良好ではなかつた。しかし、1.0 g 投与の場合 0.5 g 投与より 2 時間後では約 5 倍ほど血清内濃度が高く持続も良好であつた。また、家兎の実験から得られた投与後 1~2 時間の房水比から人の房水比を 40% と推定すると、0.5 g 投与量の 1~2 時間後の房水内濃度は 0.94~0.24 mcg/ml、1.0 g 投与時 1~2 時間後の房水内濃度は 1.78~1.13 mcg/ml であると思われる。この濃度は、いずれも病原性ブ菌に対し有効濃度であり、1.0 g 投与の場合より血清内および房水内濃度は低く持続も短かいが、0.5 g 投与でも病原性ブ菌に対する CEP の MIC 分布からみて臨床的に有効と思われた。

臨床治験例は現在わずかに 2 例だけしか検討していない

ので眼科領域における感染症の評価は明らかでない。私どもの治験例は 10~12 才の 2 少年の例で投与量は 1 日 500 mg で 3 日間投与し、いずれも著効であつた。これら 2 症例の特長は、いずれも他剤では無効の場合で、1 例は DKB 50 mg×2 日で無効なもの、他の 1 例は TM dry syrup 480 mg×3 日にて無効なものが本剤の投与により卓効を示したことである。またこの 2 症例は化膿せず治癒したことから起炎菌の検出は不能であつた。

結 論

1. 病原性ブドウ球菌 30 株に対する CEP の MIC 分布は、0.39 mcg/ml に 2 株、他の 28 株はすべて 0.2 mcg/ml またはそれ以下であつた。

2. 家兎に 50 mg/kg を i.m. にて投与し、その後の血清内および房水内移行をみると、両者ともピークは 1 時間に認められ、移行濃度は、投与後急速に上昇し、6 時間後ではわずかに認められるにすぎなかつた。

3. CEP 50 mg/kg 投与後の家兎の眼組織内移行は、結膜、虹彩毛様体、眼筋、網脈絡膜などの血管の富んだ組織に多く認められ、房水強膜、角膜、硝子体などの無血管または血管の乏しい組織への移行は悪く、これは他の抗生剤と同様なパターンを示した。

4. 50 mg/kg 投与後の家兎の涙液内には 3 時間までは CEP 移行は認められなかつた。

5. 5% 液 0.2 ml の結膜下注射後の家兎の房水内濃度は 50 mg/kg 投与後の房水内濃度よりはるかに高い。

6. 成人 7 名に 0.5 g および 1.0 g を 1 回筋注し、cross over にて血清内濃度を測定した。いずれも 1 時間後にピークがみられ、それぞれ 2.35 mcg/ml、4.46 mcg/ml を示した。また家兎の実験値から房水比を 40% と推定すると、0.5 g 投与では成人の場合 1 時間後の房水内濃度は 0.94 mcg/ml、1.0 g 投与では 1.78 mcg/ml を示し、いずれも病原性ブ菌に対し、有効濃度を示した。

文 献

1. 葉田野博他、臨眼 25:351, 1971
2. 徳田久弥他、日眼 (投稿中)

STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, CEPHAPIRIN,
IN OPHTHALMIC FIELD

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine
(Director: Prof. H. TOKUDA)

CHUICHIRO KAYABA

Joban Hospital, Iwaki City

Laboratory and clinical studies on a new antibiotic, cephapirin, were made with the results as follows:

1. Minimum inhibitory concentration against coagulase positive Staphylococci (30 strains) isolated from ocular suppurative lesions was in a range of 0.39 mcg/ml and 0.2 mcg/ml.
2. Penetration of the drug into rabbit aqueous humor was measured simultaneously with the measurement of serum concentration. Aqueous humor concentration of cephapirin reached maximum (1.25 mcg/ml) 1 hour after an intramuscular administration of 50 mg/kg, and the maximum serum concentration (31.0 mcg/ml) was obtained 1 hour after the injection.
3. Two patients of ocular suppurative disease were successfully treated by a daily dose of 500 mg cephapirin.