

Cephacetrile の眼科的应用に関する基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武

新潟大学医学部眼科学教室

Cephacetrile (CEC) は、スイス CIBA-GEIGY 社で研究、開発された新合成セファロsporin系薬剤である。その抗菌作用、吸収排泄様式は Cephalothin (CET) に類似するといわれる¹⁾²⁾³⁾。

私共は、本剤の眼感染症に対する有用性を知る目的で、2～3の基礎的実験を行ない、臨床的に使用する機会をえたので、以下にその成績を報告する。

1. 抗 菌 力

教室保存株である眼感染症の主たる起炎菌、8菌種に対する CEC の MIC を、化学療法学会標準法により測定した。

Table 1 に示すように、グラム陽性菌ならびに *Pseud. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌にそれぞれ比較的高い感受性をあらわすことがわかった。これを先に私共が報告した他のセファロsporin系薬剤のそれと比較すると、CEC の抗菌力は CER よりはやや劣り、CEX より多少ともすぐれており、CET に類似する成績であった⁴⁾⁵⁾。

2. *Staphylococcus aureus* 感受性

眼化膿症から分離した *Staph. aureus* 100株に対する感受性分布を検査したものが Fig. 1 である。

CEC の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ～ $6.25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布して、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に60株、60%が占めて分布の山をなし、

96株、96%が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示している。

これを同時に測定した CER, CEX と比較すると、CEC の感受性は CER より2段階低く CEX よりは

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* (100 strains)

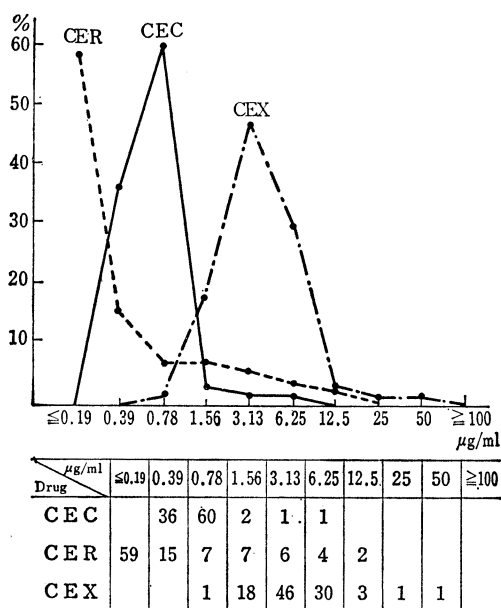


Table 1 Antimicrobial spectrum

($\mu\text{g/ml}$)

Species	No. of strains	CEC	CER	CET	CEX
Koch-Weeks bacillus	4	12.5	10	25	50
Morax-Axenfeld bacillus	7	0.08～0.39	0.025～0.25	0.05～0.1	0.2
<i>Strept. pneumoniae</i>	8	0.19～0.39	0.025～0.1	0.025～0.5	1.56～6.25
<i>Coryne. diphtheriae</i>	4	0.39～0.78	0.025	0.25	0.39～1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.25	0.05	0.2
<i>Strept. haemolyticus</i>	2	0.39	0.025	0.1	0.39～1.56
<i>Strept. viridans</i>	2	25	0.025～10	0.1～10	50
<i>Staph. aureus</i>	4	0.39～0.78	0.025～1	0.05～1	0.78～1.56
<i>Pseud. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	0.39	0.05	0.1	1.56

Fig. 2 Cross sensitivity of CEC and CER, CEX

(Staph. aureus 100 strains)

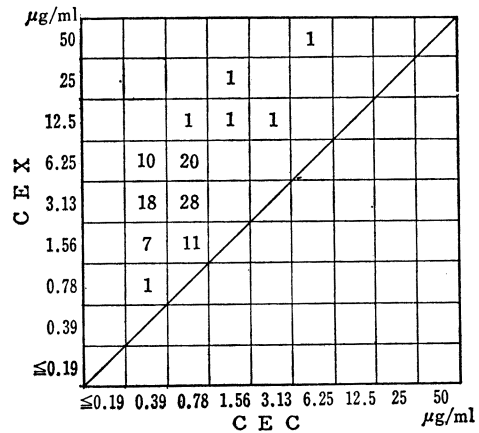
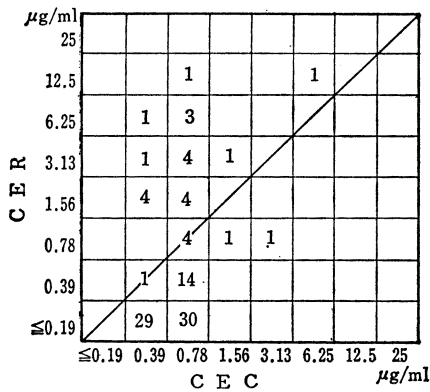
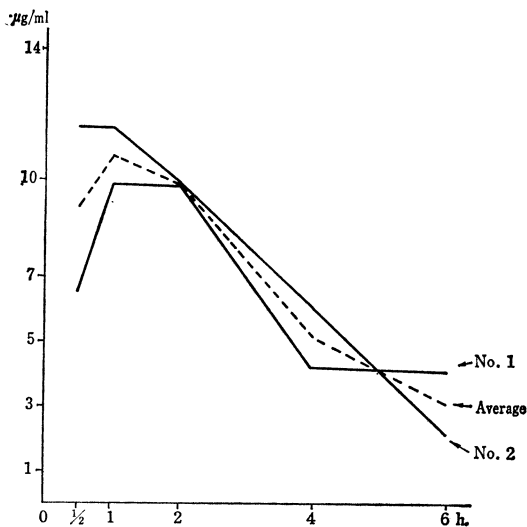
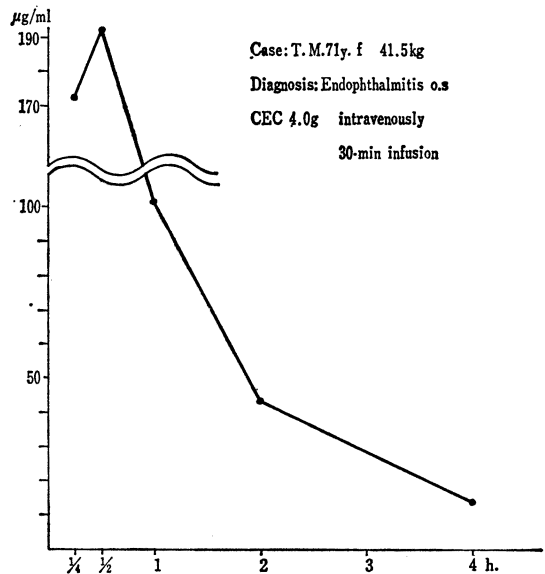


Fig. 3 Serum level of CEC
Healthy adult
1.0 g, in a single dose, i.m.



No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Hours	1/2	1	2	4	6
1	42 m	80	µg/ml	6.5	9.8	9.8	4.2	4.1
2	26 m	65		11.6	11.6	9.9	6.0	2.1
Average				9.1	10.7	9.9	5.1	3.1

Fig. 4 Serum level of CEC



Hours	1/2	1	2	4
Serum (µg/ml)	172	192	108	43

とが明らかである。

3. 血中濃度

血中濃度の測定は、*Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法によった。標準曲線および検体希釈には、pH 6.6 の 1/15M phosphate buffer により行なった。

健康成人 2 例に CEC 1.0 g を 1 回筋注した際の血中

2～3段階すぐれたものであった。

つぎに、*Staph. aureus* の CEC, CER および CEX の 3 者の感受性の相関々係を図示すると、Fig. 2 のようである。

すなわち、CEC の *Staph. aureus* 感受性は、CER にやや劣り、CEX に比べてかなり高い感受性を示すこ

濃度の推移を Fig. 3 に示した。

peak は 2 例とも 1 時間後にあって 9.8, 11.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均 10.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減して 6 時間後も尚平均値 3.1 $\mu\text{g/ml}$ を証明した。

次に CEC 4.0g を点滴静注した際の血中濃度を測定した成績は, Fig. 4 のごとくである。

30分の点滴終了後, 15分に 172 $\mu\text{g/ml}$ の高い濃度に達し 30分後に peak 値 192 $\mu\text{g/ml}$ がえられた。以後すみやかに減少して 4 時間後には 13.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 眼内移行

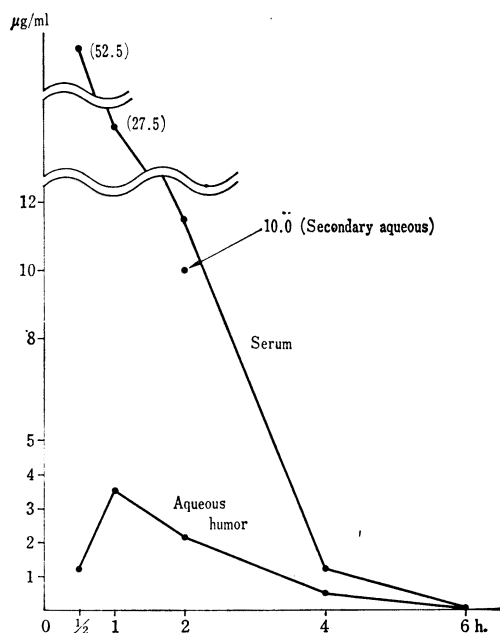
白色成熟家兎を用いて本剤の眼内移行の態度を検討した。体重 2.5~3.0kg の家兎に CEC を筋注および静注した後, 経時的に前房水ならびに血液を採取して移行濃度の推移を調べた。濃度測定は前記の血中濃度と同じ方法により, 成績は 2~3 眼の平均値であらわした。

1) 前房内移行

(1) 筋注

50mg/kg 1 回筋注後の前房内および血清内濃度は,

Fig.5 Aqueous humor and serum level of CEC (Rabbit eye 50mg/kg, i.m.)



Hours	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor	1.12	3.5	2.13 (10.0)	0.45	<0.11
Serum	52.5	27.5	11.5	1.2	<0.11
A./S. %	2.13	12.7	18.5	37.5	

() secondary aqueous

Fig.5 に示すようである。

前房内へは 1 時間後 3.5 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が移行し, 以後は漸減して 6 時間後には <0.11 $\mu\text{g/ml}$ で測定不能であった。血清内濃度は 30 分後に 52.5 $\mu\text{g/ml}$ の最高値がえられ 4 時間までに急減して, 6 時間では測定不能であった。

房水/血清比をみるに, 前房水濃度の peak 時で 12.7 %である。

また二次房水内濃度を 2 時間値で測定するに 10.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これは同時間の一次房水の約 4.7 倍高濃度であり, 房水/血清比も 86.9% の高値を示した。

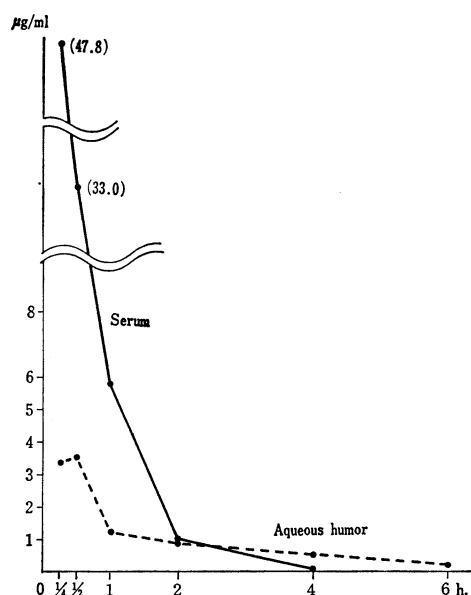
(2) 静注

50mg/kg 1 回静注後の推移を Fig.6 にて示した。

前房内濃度は 1/2 時間後に 3.53 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達し, 以後比較的すみやかに減少して 6 時間後は 0.16 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

血清内濃度は 1/4 時間で 47.8 $\mu\text{g/ml}$ の最高値がえられ, 以後急速に減少して 4 時間後は <0.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig.6 Aqueous humor and serum level of CEC (Rabbit eye 50mg/kg, i.v.)



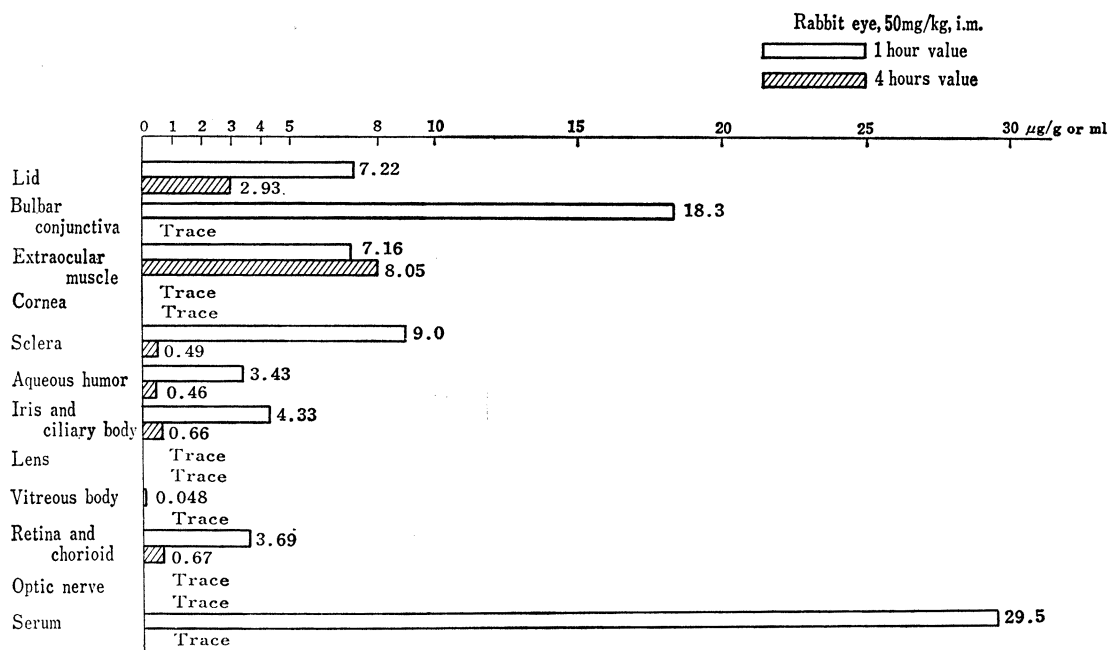
Hours	1/4	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor	3.37	3.53	1.28	0.90	0.50	0.16
Serum	47.8	33.0	5.78	0.96	<0.11	<0.11
A./S. %	7.05	10.7	22.1	93.8	>100	>100

Table 2 Aqueous humor and serum concentrations of CEC after local application
(rabbit eye)

Route	Hour Tissue	1/2	1	4
Instillation 5mg/ml solution every 5min. stims	Aqueous humor	trace	1.12~1.52	trace
	Serum	trace	trace	trace
Subconjunctival injection 50mg/0.5ml	Aqueous humor	44~54	24~36	5~10
	Serum	12~36	0.46~8	trace~0.36

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 7 Ocular tissue concentration of CEC



房水/血清比は1/2時間値で10.7%であった。

(3) 局所投与

本剤を生食水に溶解して5mg/ml液を作製して、5分毎5回点眼し、また50mg/0.5ml液を球結膜下に1回注射した際の前房内移行を検討した (Table 2)。

すなわち、点眼によれば1時間後に1.12~1.52 $\mu\text{g/ml}$ の前房内濃度が証明された。血中への移行は認められなかった。

結膜下注射では1/2時間後すでに44~54 $\mu\text{g/ml}$ の高い前房内濃度がえられ、1時間後も24~36 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示し、4時間後では5~10 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中へは1/2時間後12~36 $\mu\text{g/ml}$ の移行がみられた。

(?) 眼組織内濃度

(1) 筋注

50mg/kg 1回筋注後1時間および4時間における眼組織内濃度は Fig. 7 のごとくである。

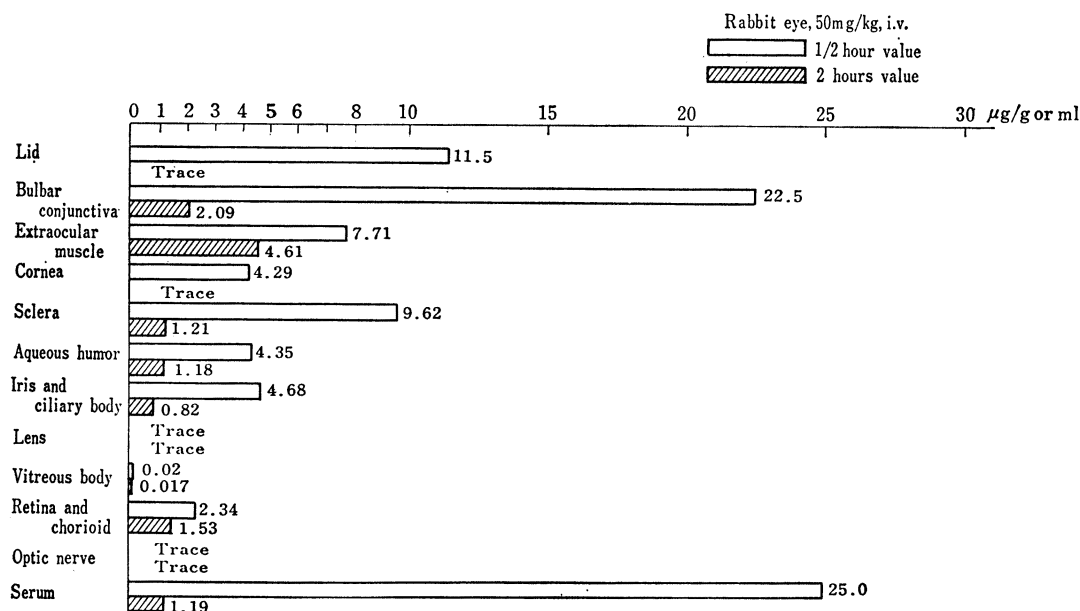
1時間後では球結膜にもっとも高濃度が移行してみられ、以下強膜、眼瞼、外眼筋の順である。角膜への移行は認められなかった。

眼球内部へは虹彩毛様体、網脈絡膜、前房水内に移行を示し、水晶体、視神経には移行濃度を証明しえなかった。

4時間後には外眼筋、眼瞼および強膜の各外眼組織、ならびに網脈絡膜、虹彩毛様体および前房水の眼球内部の組織に移行が認められた。

(2) 静注

Fig. 8 Ocular tissue concentration of CEC



50mg/kg 1回静注後の眼組織内濃度の分布を Fig. 8 にて示した。

1/2時間値では、球結膜、眼瞼、強膜、外眼筋、角膜の順で高濃度の移行を示した。眼球内部へは虹彩毛様体、前房水、網脈絡膜および硝子体の順で移行濃度を証明した。水晶体、視神経への移行はみられなかった。

2時間後では各組織とも急減して、眼瞼および角膜への移行は認められなくなった。

以上、CECの眼内移行の状態を検討したところによれば、前房内への移行は球結膜注射の局所投与時にもっとも高濃度がえられて、30分値では筋注時の40数倍、静注時の13.4倍を示した。眼組織内濃度は、筋注、静注ともに外眼部に高濃度の移行がみられ、眼球内部への移行はこれに劣るものであった。静注によれば全体として筋注時より高値を示す傾向が認められたものである。

5. 臨床成績

症例は、外麦粒腫6例、内麦粒腫4例、急性霰粒腫1例、偽膜性結膜炎1例、急性涙囊炎1例、慢性涙囊炎3例、角膜辺縁潰瘍1例、角膜潰瘍1例、眼窩蜂窩織炎1例および眼内炎1例の計20例である。

これらに対して CEC 1回 1.0g, 1日1乃至2, 3回筋注, または1回 1.0g, 1日1乃至2回静注して治療した。症例20の眼内炎には1回 4.0g を点滴静注した。

治療成績は Table 2 に示すごとくである。

外麦粒腫は大部分が *Staph. aureus* によるものであ

った。本剤の筋注によって 3.0~8.0g を投与して5例に有効であった。

内麦粒腫の症例には1日1~2g を筋注または静注して、*Pseud. aeruginosa* が検出された症例以外の3例に効果が認められた。

急性霰粒腫からは *Staph. epidermidis* が証明されたが、1日1回静注により3日間に3g を投与して著効がみられた。

偽膜性結膜炎も *Staph. epidermidis* が検出されたもので、初日1日 2.0g の静注、翌日より1.0g 筋注により臨床効果が認められた。

急性涙囊炎は GNB を証明したもので、1日 1.0g 筋注、10日間に 10.0g を注射して症状の改善がみられた。

慢性涙囊炎の症例には、本剤の筋注に生食水による涙囊洗滌を併用、治療した。*Staph. epidermidis* によるものには有効に作用したが、*Strept. viridans* および *Enterobacter* の2例には無効であった。

角膜辺縁潰瘍は結膜囊の培養で *Staph. aureus* が検出されたものである。本剤の0.5%水溶液の点眼を併用して、1日 1.0g 筋注により6日間に 6.0g を注射して潰瘍は消失、治癒した。

角膜潰瘍の症例は GNB 性のもので、0.5% CEC 水溶液の点眼に1日 2.0g を筋注して、効果が認められた。

眼窩蜂窩織炎は *Strept. viridans* が起炎菌と考えられたもので、本剤を1日 1.0g 静注3日間および1日 1.0g 筋注5日間、計 8.0g を投与して、やや症状の改善がみ

Table 2 Clinical effects of CEC

Case	Age Sex	Diagnosis	Organism	CEC			Effect	Side effect
				dosis dialy	duration	total dosis		
1	43. f	both External hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	1.0×2 1.0×3 (i. m.)	$1\} 3$ 2} days	8.0 g	++	"
2	25. m	right "	"	1.0×1 (i. m.)	4	4.0	+	"
3	34. m	right "	"	1.0×1 (i. m.)	3	3.0	±	"
4	30. f	right "	"	1.0×1 (i. m.)	4	4.0	+	"
5	21. f	left "	"	1.0×1 (i. m.)	4	4.0	+	"
6	26. m	left "	Gram positive bacillen	1.0×1 (i. v.)	3	3.0	+	"
7	62. m	right Internal hordeolum	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0×1 (i. m.)	3	3.0	++	"
8	49. m	right "	"	1.0×1 (i. m.)	3	3.0	+	"
9	26. f	left "	<i>Pseud. aeruginosa</i>	1.0×2 (i. m.)	2	4.0	-	"
10	41. m	left "	<i>Corynebac. terium</i>	1.0×1 (i. v.)	3	3.0	+	"
11	29. m	right Acute chalazion	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0×1 (i. v.)	3	3.0	++	"
12	66. m	both Pseudomembranous conjunctivitis	"	1.0×2 (i. v.) 1.0×1 (i. m.)	$1\} 4$ 3}	$2.0\} 5.0$ $3.0\}$	+	"
13	61. m	left Acute dacryocystitis	GNB	1.0×1 (i. m.)	10	10.0	+	"
14	36. f	right Chronic "	<i>Strep. viridans</i>	1.0×1 (i. m.)	4	4.0	-	"
15	26. f	right "	<i>Staph. epidermidis</i>	1.0×1 (i. m.)	5	5.0	+	"
16	47. f	left "	<i>Enterobacter</i>	1.0×1 (i. m.)	3	3.0	-	"
17	61. m	right Marginal corneal ulcer	<i>Staph. aureus</i>	1.0×1 (i. m.)	6	6.0	+	"
18	49. m	left Corneal ulcer	GNB	1.0×2 (i. m.)	5	10.0	+	"
19	26. m	left Orbital cellulitis	<i>Strept. viridans</i>	1.0×1 (i. v.) 1.0×1 (i. m.)	$3\} 8$ 5}	$30\} 8.0$ 50}	±	"
20	71. f	left Endophthalmitis	Gram positive bacillen ↓ GNB	4.0 (i. v. drip) 1.0×2 (i. m.) 1.0×3 (i. m.)	$7\} 14$ 7}	$42.0\} 63.0$ 21.0}	+	"

られた。

眼内炎の症例は、数年前に左眼縁内障手術が施行された同眼に、後発感染で発症したものである。濾過手術部の球結膜には膿瘍の形成が認められ、この培養で GNB が証明された。本菌は CER に高度感受性を示した。CEC 4.0 g を生食水 200 ml に溶解して午前中に 1 回点滴静注し、午後 CEC 1 回 1.0 g 1 日 2 乃至 3 回筋注した。眼局所には Atropine 点眼、0.5% CEC 水溶液の点眼を行なった。14 日間に総量 63.0 g 投与して炎症症状はほとんど消褪し、菌培養も陰性となり有効に作用した。

以上、全 20 例中著効 3、有効 12、やや効 2、無効 3 の成績で、著効、有効あわせて 15 例となり有効率 75.0% であ

る。

副作用として、筋注、静注例ともアレルギー反応等はみられず、投与前後に施行された GOT、GPT、Al-P、BUN 等肝、腎機能検査に異常を認めたものは 1 例もなかった。

以上の基礎的ならびに臨床的検討成績から、CEC は従来の Cephalosporin 製剤の適応症である細菌性眼感染症に対して、有用な抗生剤であると考えられた。

む す び

CEC の眼感染症に対する臨床応用のために行なった実験成績を要約すれば、以下のごとくなる。

1) 本剤は眼感染症の主なる起炎菌に対して、グラム

陽性菌ならびにグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。

2) 病巣分離の *Staph. aureus* 100株の感受性は0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布して、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に60株、60%が占めて分布の山をなしていた。

3) 健康成人に1.0g 1回筋注した際の血中濃度は、1時間後に peak 値 10.7 $\mu\text{g/ml}$ を示して6時間後も3.1 $\mu\text{g/ml}$ を証明した。

4.0g の点滴静注により、30分後 192 $\mu\text{g/ml}$ の高い血中濃度がえられ、以後すみやかに減少して4時間後13.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 家兎眼を用いて眼内移行を検討するに、球結膜注射によりもっとも高い前房内濃度が認められ、次いで静注、筋注の順であった。眼組織内へは、静注、筋注とも外眼部組織に高濃度が移行し、眼球内部へはこれに劣る移行濃度を示した。

5) 麦粒腫、結膜炎、涙囊炎、角膜潰瘍、眼窩蜂窩織炎および眼内炎の計20例の各種眼化膿症に対して、CECの筋注ならびに静注投与により、著効3、有効12、やや効2、無効3の成績がえられた。

6) 副作用として、特記すべきものは1例にもみられなかった。

欄筆にのぞみ、供試剤の提供をうけた武田薬品 K. K. および日本バイギー K. K. にお礼申し上げます。本論文の要旨は昭和49年11月東京にて開催の第21回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) KNÜSEL, F. *et. al.* : Antimicrobial studies *in vitro* with CIBA 36,278-Ba, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* —1970 : 140~148, 1971
- 2) HAROLD, C. NEU *et. al.* : *In vitro* evaluation of Cephacetrile, a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 25 : 400~404, 1972
- 3) GLENN, R. HODGES *et. al.* : Cephacetrile : Clinical evaluation in 27 patients. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3(2) : 228~234, 1973
- 4) 三国政吉, 大石正夫 他 : 合成 Cephalosporin C について。 *J. Antibiotics Ser. B* 18 : 298~301, 1965
- 5) 三国政吉, 大石正夫 他 : 合成 Cephalosporin C (Cephalothin) の眼科的应用。 *臨床眼科* 20 : 439~444, 1966

OPHTHALMIC USE OF CEPHACETRILE

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Basic and clinical experiments were performed on Cephacetrile (CEC) in ophthalmological field, and the results obtained were as follows.

1. Antimicrobial activity of CEC against various organisms were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for KOCH-WEEKS bacillus, 0.08~0.39 $\mu\text{g/ml}$ for MORAX-AXENFELD bacillus, 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Pneumococcus*, 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Coryne. diphtheriae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Neisseria gonorrhoeae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. haemolyticus*, 25 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. viridans*, 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aureus* and >100 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseud. aeruginosa*.

2. The distribution of the sensitivity for 100 strains of *Staph. aureus* was in the range of 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$, and most of them (60 strains, 60%) were in 0.78 $\mu\text{g/ml}$.

3. The peak of serum level (10.7 $\mu\text{g/ml}$) was attained 1 hour after intramuscular injection of 1.0g CEC, then decreased gradually up to 6 hours (3.1 $\mu\text{g/ml}$). After drip infusion of 4.0g CEC, the peak level (192 $\mu\text{g/ml}$) was obtained at 30 minutes and decreased quickly to 4 hours (13.4 $\mu\text{g/ml}$).

4. Ocular penetration in rabbit eye :

1) Aqueous humor concentration

The peak level of aqueous humor (3.5 $\mu\text{g/ml}$) was obtained at 1 hour after intramuscular injection of 50mg/kg CEC. Aqueous/serum ratio was 12.7%. After intravenous injection of 50mg/kg CEC, the peak of aqueous level revealed at 30 minutes, 3.53 $\mu\text{g/ml}$, and A./S. ratio was 10.7%.

2) Ocular tissue concentration

The ocular tissue concentration after intramuscular or intravenous injection of 50mg/kg CEC were high in the outer parts of the eye, such as in bulbar conjunctivitis, extraocular muscle, sclera, and low in the inner parts of the eye, iris and ciliary body, retina and chorioid.

5. Clinical results

Intramuscular or intravenous injection of 1.0g CEC one or two times daily revealed excellent or good effects on 15 of 20 cases, such as hordeolum, conjunctivitis, dacryocystitis, corneal ulcer, orbital phlegmone and endophthalmitis.

6. Side effects :

No severe side effects like allergic reactions were observed, and no abnormal findings in hepatic and renal tests were observed.