

眼科領域における Ceftezole の検討

徳田久弥・葉田野博

杏林大学医学部眼科学教室

(主任: 徳田久弥教授)

萱場忠一郎

いわき市立常磐病院眼科

今回新しく登場した抗生物質 Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の1つとして開発研究された新しい Cephalosporin 系抗生物質である¹⁾。本剤は分子式 $C_{13}H_{11}N_3C_4S_3Na$ で分子量 462.47 の白色〜微黄白色粉末の注射剤である。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49年度に眼病巣から分離した20株の病原性ブドウ球菌に対するMIC分布を他のCephalosporin系抗生剤、すなわちCEZ, CER, CEX, CEPおよびCEDの5種の抗生剤と比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法(旧法)にしたがい、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。またCephalosporin系抗生剤の交差耐性を検討したが、その成績はTable 2のとおりである。

2. ウサギ血清および房水内濃度

2 kg 前後の白色成熟ウサギを用い、CTZ 50 mg/kg を筋肉内投与し、その後一定時間毎に血液および房水を採取し、CTZ の移行濃度を測定した。測定方法は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準曲線は 1/10 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を用いて作成した。その成績は Table 3 および Fig. 1 のとおりである。

3. CTZ 2.5% 液 0.2 ml 結膜下注射後のウサギ房水内濃度

成熟白色ウサギを用い1ウサギ1眼にCTZ 2.5% 液 0.2 ml を結膜下に注射し、結膜の刺激状態と房水内移行を検討した。結膜下注射は角膜輪部に近く、12時の方向に行かない、その後1ウサギ1眼1時点にて注射後30, 60, 120, 180 および 240 分に房水を採取した。房水内濃度の測定は前記と同様の方法で、その成績は Table 4, Fig. 2 のとおりである。

4. 成人の血清内濃度

健康成人 (volunteer) 8名にCTZ 1,000 mg を1回筋注し、4名には投与後30, 120 および 240 分に、他の4名には投与後60, 180 および 360 分にそれぞれ採血し、その血清内濃度を測定した。測定方法はウサギの場合と同様に行ない、その成績は Table 5, Fig. 3 のとおりである。

5. 臨床成績

昭和49年11月より昭和50年2月までに受診した角膜感染症3例、麦粒腫2例、眼瞼膿瘍2例、術後感染予防1例の8例にCTZ 1日1回1,000 mg を原則として筋注しその効果を検討した。成績は Table 6 のとおりである。

考按および小括

1. 病原性ブドウ球菌に対する抗菌力

Table 1 Sensitivity distribution of pathogenic *Staphylococci* (20 strains) in 1974

Drug \ MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
CTZ	0	1	7	9	1	1	0	1	0	0	0
CEZ	0	0	12	5	1	1	0	1	0	0	0
CER	7	3	6	2	3	0	0	1	0	0	0
CEX	0	0	0	0	3	10	6	0	0	0	1
CEP	1	4	7	5	0	1	1	1	0	0	0
CED	0	0	0	0	1	7	11	0	0	0	0

昭和 49 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ブドウ球菌 20 株に対する CTZ の MIC 分布は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌も 1 株認められた。他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると CER, CEP よりやや弱く、CEZ とほぼ同様で CED, CEX よりやや強い傾向を示した。いっぽう、Cephalosporin 系 6 種の抗生剤の交差耐性

をみると (Table 2), No. 11 の株の CTZ, CEZ, CER および CEP の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CED の MIC

Table 2 Cross sensitivity of cephalosporins ($\mu\text{g/ml}$)

Drug Staph. aureus. No.	CTZ	CEZ	CER	CEX	CEP	CED
1	0.39	0.39	0.10	3.12	0.20	3.12
2	0.39	0.39	0.39	3.12	0.20	3.12
3	0.39	0.39	0.39	3.12	0.20	3.12
4	0.20	0.39	0.10	1.56	0.10	3.12
5	0.78	0.39	0.39	6.25	0.39	6.25
6	0.78	0.39	0.10	3.12	0.39	6.25
7	0.39	0.39	0.10	1.56	0.39	6.25
8	0.78	0.39	0.20	3.12	0.39	6.25
9	0.78	0.39	0.78	6.25	0.78	6.25
10	0.78	0.78	1.56	3.12	0.78	6.25
11	12.5	12.5	12.5	100	12.5	50
12	0.39	0.39	0.39	3.12	0.39	3.12
13	0.78	0.78	0.39	6.25	0.39	3.12
14	0.78	0.78	0.39	6.25	0.39	6.25
15	0.78	0.78	0.10	3.12	0.39	6.25
16	0.78	0.78	0.20	6.25	0.78	6.25
17	1.56	1.56	0.78	3.12	6.25	6.25
18	3.12	3.12	1.56	3.12	3.12	6.25
19	0.39	0.39	1.56	6.25	0.78	3.12
20	0.39	0.39	0.20	1.56	0.20	1.56
209P	0.10	0.20	0.10	0.78	0.10	0.78

Fig. 1 Serum and aqueous humor concentration of CTZ in rabbits after 50 mg/kg i. m. dose

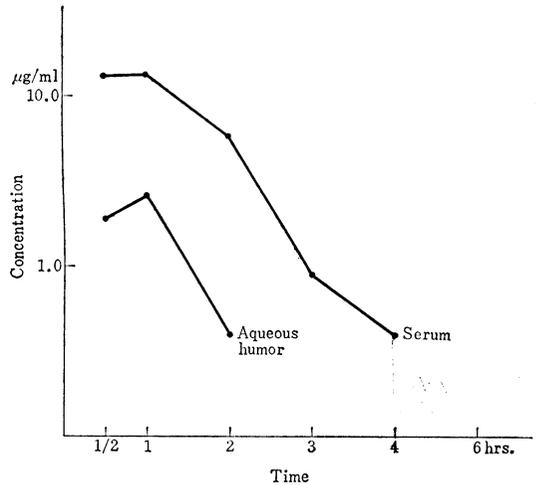


Table 4 Aqueous humor concentration of CTZ in rabbits after 2.5%, 0.2 ml subconjunctival injection

Hour	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor
0.5		4.0
1		19.5
2		6.8
3		1.8
4		—

Table 3 Serum and aqueous humor concentrations of CTZ in rabbits after 50 mg/kg i. m. dose

Hour	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Serum level	Aqueous humor level	Aqueous humor/serum ratio (%)
1/2		13.0	1.9	14.6
1		13.5	2.6	19.3
2		5.9	0.4	6.8
3		0.9	—	—
4		0.4	—	—
6		—	—	—

は 50 $\mu\text{g/ml}$, CEX の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ と交差耐性の傾向を示したが、他の菌はいずれも MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2. ウサギの血清および房水内濃度

ウサギに CTZ 50 mg/kg を筋注後 1/2, 1, 2, 3, 4 および 6 時間目に血清および房水を採取し (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。投与後 1 時間で peak (13.5 $\mu\text{g/ml}$) となり, 2 時間では 5.9 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間では 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間では測定不能であり持続時間が短い。いっぽう, 房水内移行をみると, 1 時間で peak (2.6 $\mu\text{g/ml}$) となり, 2 時

間で 0.4 $\mu\text{g/ml}$ となり, 3 時間以後は移行が認められなかった。他の Cephalosporin 系の抗生剤 50 mg/kg 筋注後のウサギ血清内濃度を peak 時と比較すると (文献上)²⁾³⁾, CER (87.5 $\mu\text{g/ml}$), CEP (31.0 $\mu\text{g/ml}$), CEZ (21.1 $\mu\text{g/ml}$), CET (15.5 $\mu\text{g/ml}$) で, CTZ (13.5 $\mu\text{g/ml}$) はいちばん低い。また peak 時の房水内濃度を比較すると CER (18.3 $\mu\text{g/ml}$), CEZ (3.6 $\mu\text{g/ml}$), CEP (1.25 $\mu\text{g/ml}$), CET (0.8 $\mu\text{g/ml}$) で CTZ (2.6 $\mu\text{g/ml}$) は第 3 番目に位置し, 血清内濃度が低い割には多少とも眼内移行の良好さを思わせる薬剤である。房血比は 19.2% で他の Cephalosporin 系抗生剤に比

Fig. 2 Aqueous humor concentration of CTZ in rabbits after 2.5%, 0.2ml subconjunctival injection

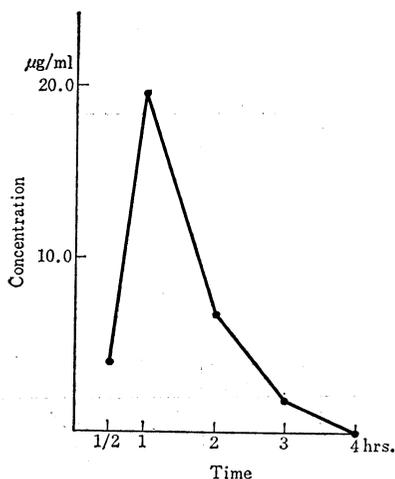


Fig. 3 Serum levels of CTZ in human subjects after a single 1,000 mg i. m. dose (average)

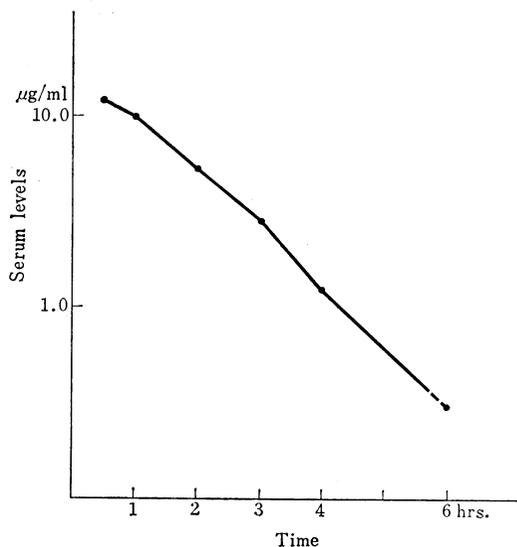


Table 5 Serum levels of CTZ in human subjects after a single 1,000 mg i. m. dose

Name	Sex	Age	Body weight(kg)	Hour						
				1/2	1	2	3	4	6	
Simasaki	F	20	65	10.1		4.3		0.7		
Tsubone	F	27	40	15.0		5.7		1.3		
Matsumoto	F	38	47	10.5		4.5		0.8		
Honda	F	20	53	10.0		6.2		2.0		
Fujii	F	20	53		9.8		2.3			<0.39
Suzuki	F	20	52		11.5		3.6			<0.39
Murakami	F	20	50		8.8		3.4			0.4
Nemoto	F	20	55		8.0		1.9			<0.39
Average			51.9	11.4	9.5	5.2	2.8	1.2		<0.39

Table 6 Cases treated with CTZ

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose (g×time)	Duration (days)	Effect	Side effect
1	Yamazaki	M	25	Corneal infiltration	1×1	3	+	-
2	Sato	M	37	"	1×1	4	+	-
3	Minegishi	F	19	Corneal ulcer serpens	1×1	4	+	-
4	Tanaka	F	19	External hordeolum	1×1	3	+	-
5	Iijima	F	24	Internal "	1×1	3	+	-
6	Numata	M	47	Lid-abscess	1×1	5	+	-
7	Sasajima	F	50	"	1×1	6	+	-
8	Sato	M	72	Prevention of postoperative infection (cataracta)	1×1 0.5×1	4 3	Unknown	-

し、とくに変わった点はみられなかった。また本剤の 2.5%液 0.2 ml の結膜下注射による房水内移行は投与後 3 時間まで持続し、1 時間で 19.5 $\mu\text{g/ml}$ と 50 mg/kg 筋注での投与よりはるかに高い房水内濃度を示した。なおこの濃度では結膜にとくに強い刺激症状は認められずその有用性が知られた。しかし、本剤も Cephalosporin 系抗生剤であり、アレルギー反応の発現には他剤と同様に注意すべきで、ぜひ必要であるという状態以外にはなるべく結膜下投与は避けるべきであると考えている。

3. ヒト血清内濃度

ウサギに 50 mg/kg 投与した時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も短かく、CEP のパターンとよく類似した。ヒトの場合をみると、1 回 1,000 mg 筋注後の血清内濃度は、1/2 時間で 11.4 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 9.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 5.2 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 2.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で痕跡程度であった。ウサギの場合、ヒト (約 20 mg/kg 投与) に比し、血清内移行は良好でこの値は CEP よりすぐれている。

4. 臨床成績

昭和 49 年 11 月昭和 50 年 3 月に受診した角膜感染症 3 例、麦粒腫 2 例、眼瞼膿瘍 2 例、全 7 例の疾患と白内障術後感染予防 1 例に CTZ 1,000 mg を 1 日 1 回筋注で使用した。3~7 日間の使用でおおむね満足すべき効果が得られた。また自覚的に認められる副作用はなかった。

結 論

1. CTZ の病原性ブドウ球菌 20 株に対する MIC 分布は、0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株認められた。その抗菌力の強さは CEZ に類似し、CER, CEP よりやや弱く、CED, CEX よりやや強い。
2. ウサギに 50 mg/kg を筋注し、その後の血清内および房水内移行をみると、両者とも 1 時間に peak が認められ、その持続は短かい。
3. CTZ 2.5%液 0.2 ml をウサギ眼の結膜下に注射した場合の房水内移行は 3 時間まで認められ、1 時間に peak があり 19.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。
4. 成人 8 名に 1,000 mg を 1 日 1 回筋注 (約 20 mg/kg 投与) 後の血清内濃度は、投与後、1/2 時間で peak となり、11.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。4 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間では痕跡を示し、ウサギの場合よりも持続時間の長いことが知られた。
5. 臨床成績では角膜感染症 3 例、麦粒腫 2 例、眼瞼膿瘍 2 例の 7 例の疾患および白内障術後感染予防 1 例に 1 日 1 回 1,000 mg を筋注し、3~7 日間の投与で満足すべき効果が認められた。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 2) 葉田野 博, ほか: 臨床眼科 25: 351, 1971
- 3) 徳田久弥, ほか: Chemotherapy 22: 1390, 1974.

STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, CEFTEZOLE,
IN OPHTHALMIC FIELD

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

(Director: Prof. H. TOKUDA)

Department of Ophthalmology, Kyorin University

CHUICHIRO KAYABA

Jyoban Hospital, Iwaki City

Laboratory and clinical studies on a new antibiotic, ceftezole (CTZ), were made with the results as follows:

- 1) Minimum inhibitory concentration against coagulase positive *Staphylococci* (20 strains) isolated from ocular suppurative lesions in 1974, was in a range of 0.39 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$.
- 2) Penetration of the drug into rabbit aqueous humor was measured simultaneously with the measurement of serum concentration. Aqueous humor concentration of CTZ reached maximum (2.6 $\mu\text{g/ml}$) 1 hour after an intramuscular administration of 50 mg/kg, and the maximum serum concentration (13.5 $\mu\text{g/ml}$) was obtained 1 hour after the injection.
- 3) Aqueous humor concentration of CTZ reached maximum (19.5 $\mu\text{g/ml}$) 1 hour after a subconjunctival injection (2.5% solution, 0.2 ml).
- 4) Seven patients of ocular suppurative disease were successfully treated by a daily dose of 1,000 mg CTZ.