

眼科領域における Cefatrizine の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武

新潟大学眼科教室

Cefatrizine (以下, CFT) は米国 Bristol 研究所で開発された新しい経口 Cephalosporin 系抗生剤で, グラム陽性, 陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し, 経口投与によって消化管からの吸収が良好で, しかも低毒性である等の特長を有する^{1,2)}。

本剤の眼科的応用のために, 2, 3 の基礎的ならびに臨床的検討を行なったので, 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に対する CFT の MIC を, 化学療法学会標準法によって測定した (Table 1)。

KOCH-WEEKS 菌 25 µg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.39 µg/ml, *D. pneumoniae* 0.39~3.13 µg/ml, *Coryne. diphtheriae* 0.78 µg/ml, *N. gonorrhoeae* 0.2 µg/ml, *Strept. hemolyticus* 0.39 µg/ml, *Strept. viridans* 12.5~25 µg/ml, *Staph. aureus* 0.78~1.56 µg/ml および *Ps. aeruginosa* >100 µg/ml である。*Staph. aureus* 209 P は 0.39 µg/ml であった。したがって CFT は, グラム陽性菌および *Ps. aeruginosa* を除くグラム陰性菌にそれぞれ感受性を示して, 広域性であることが知られた。

これを先に私共が報告した Cephalosporin 系抗生剤と比較すると, Cephalexin (CEX)³⁾ とは菌種により多少相異なるが, おおよそ CFT のほうが 2~3 倍つよい抗菌力を示す傾向がみられた。Cephaloridine (CER)⁴⁾ に比べては一般により低感受性であった。

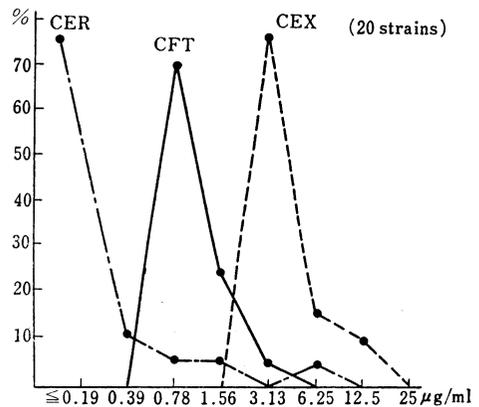
2. *Staphylococcus aureus* 感受性

眼化膿症患者から分離した *Staph. aureus* 20 株の

CFT, CEX および CER 感受性を検査した。

CFT には 0.78~3.13 µg/ml の範囲に分布して, 分布の山は 0.78 µg/ml にあり 14 株, 70% がここにあった。同時に検査した CEX に比べて, CFT は約 2 段階低い MIC 側において感受性がよりすぐれていることがわかった。CER とは, CFT のほうが低感受性側に分布していた。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus*



Drugs	µg/ml	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
CFT			*	14	5	1			
CEX					*	15	3	2	
CER		*15	2	1	1		1		

* *Staph. aureus* 209 P

Table 1 Antimicrobial spectrum

MIC : µg/ml

Tested organisms	No. Strain	CFT	CEX	CER
KOCH-WEEKS <i>bacillus</i>	4	25	50	25
MORAX-AXENFELD <i>diplobacillus</i>	7	0.39	0.2	0.05~0.1
<i>D. pneumoniae</i>	8	0.39~3.13	1.56~6.25	0.025~0.5
<i>Coryne. diphtheriae</i>	4	0.78	0.39~1.56	0.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.2	0.2	0.25
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.39	0.39~1.56	0.25
<i>Strept. viridans</i>	2	12.5~25	50	0.1~10
<i>Staph. aureus</i>	4	0.78~1.56	0.78~1.56	0.05~1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	0.39	1.56	0.1

Fig. 2 Cross resistance

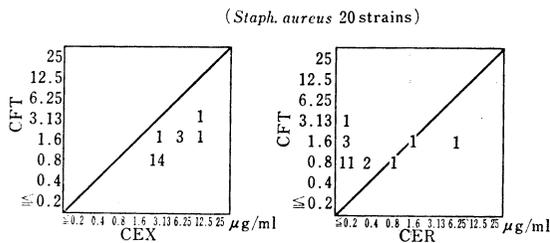
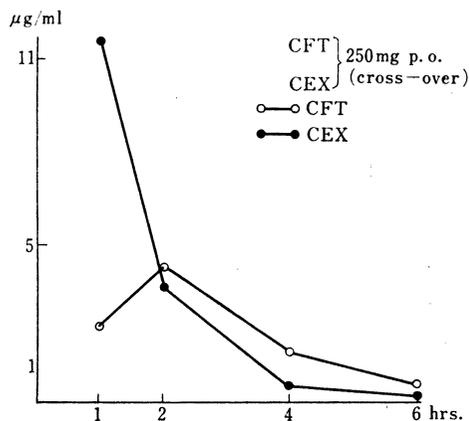


Fig. 3 Blood Level



Case	Drug	Hour							
		1		2		4		6	
1.	20 y ♀	3.2	11.4	6.4	3.0	1.0	0.6	0.26	0
2.	20 y ♀	2.6	12.3	3.6	3.8	1.2	0.32	0.72	0.48
3.	20 y ♀	1.45	10.6	2.75	4.2	2.4	0.32	1.05	0
Average		2.42	11.44	2.53	3.67	1.53	0.41	0.68	0.16

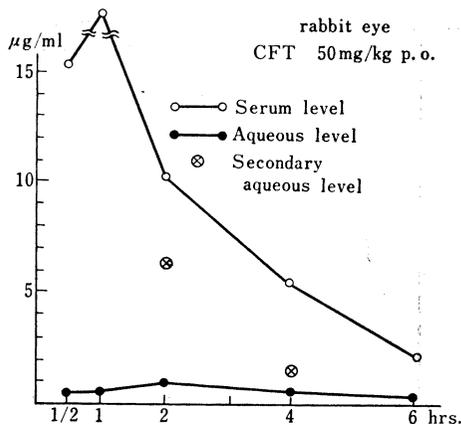
これら3剤間の交叉関係をみたものが Fig. 2 である。CFT の *Staph. aureus* に対する感受性は、CEX よりすぐれており、CER よりは高濃度側に分布することがわかる。

3. 血中濃度

健康成人3名に、CFT および CEX を各 250 mg 内服させて、cross over で血中濃度を測定した。濃度測定には CFT 体液内濃度測定小委員会により、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。なお、CFT 標準液は pH 6.0 の 1/15 M Phosphate buffer で作製し、検体は同 buffer で4倍に希釈した。成績は Fig. 3 に示すとおりである。

CFT は、内服後3名とも2時間に peak 値、2.75~6.4 µg/ml、平均 4.25 µg/ml に達し、以後は漸減して4時間では 1.0~2.4 µg/ml、平均 1.53 µg/ml を示し、

Fig. 4 Aqueous humor and serum level of CFT



Tissue	Hour	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		0.25	0.31	0.92 (6.25)	0.36 (1.52)	0.16
Serum		15.2	21.9	10.5	5.4	2.0
Aqueous/Serum ratio (%)		1.64	1.42	8.76 (59.5)	6.67 (28.15)	8.0

() Secondary aqueous

6時間後は 0.26~1.05 µg/ml、平均 0.68 µg/ml であった。CEX では1時間後に平均 11.6 µg/ml の peak 値がえられ、以後は急速に減少して6時間では3名中1名だけ 0.48 µg/ml の濃度を示し、他の2名では測定不能であった。

すなわち、CFT の血中濃度は CEX に比べておくれで peak 値に達し、持続はより長くみられる。各時間値では、1時間で CEX の約 1/5 の濃度であるが、2時間以降では CEX を上まわる濃度を示したものであった。

4. 眼内移行

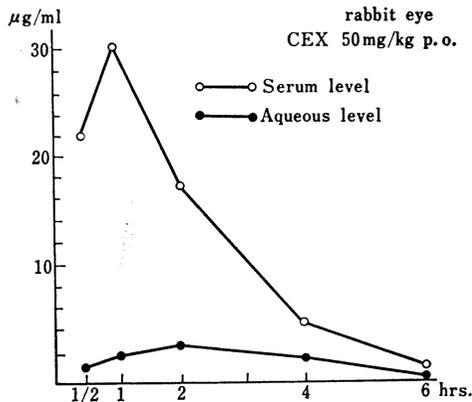
白色成熟家兎眼を用いて CFT の眼内移行について検討した。濃度測定は先に述べた血中濃度測定時におけると同様、小委員会により行なった。成績はいずれも4眼の平均値であらわした。

1) 前房水内移行

CFT 50 mg/kg を経口投与した際の前房水内濃度の推移は、Fig. 4 に示すとおりである。

房水濃度の peak は2時間後に 0.92 µg/ml がえられ、以後は漸減して6時間では 0.16 µg/ml をみとめた。同時に測定した血中濃度は1時間後に 21.9 µg/ml の最高値に達し、以後比較的すみやかに減少して6時間では 2.0 µg/ml を示した。房水/血清比をみると、房水の peak 時で 8.76% であった。なお、図中の ⊗ および () は2次房水濃度を示したもので、これでは2時間

Fig. 5 Aqueous humor and serum level of CEX



Tissue	Hour				
	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor	1.2	1.8	2.8	1.75	0.2
Serum	22.0	30.2	17.6	4.7	1.4
Aqueous/Serum ratio (%)	5.45	5.96	15.91	37.23	14.29

で1次房水のその約7倍、4時間では約4倍の高値がみとめられている。

次に同家兎に cross over で CEX 50 mg/kg 経口投与した際に得られた成績を Fig. 5 に示した。

CEX では房水の peak は CFT 同様2時間後にあって 2.8 µg/ml の濃度を示し、6時間では 0.2 µg/ml であった。血中濃度は1時間後 30.2 µg/ml の peak に達し以後急減して、6時間後は 1.4 µg/ml であった。房水/血清比は、房水濃度の peak 時で 15.91% である。

すなわち、前房水内、血中濃度とも CEX のほうが CFT より高濃度を示し、房水/血清比も高い傾向がみとめられたものであった。

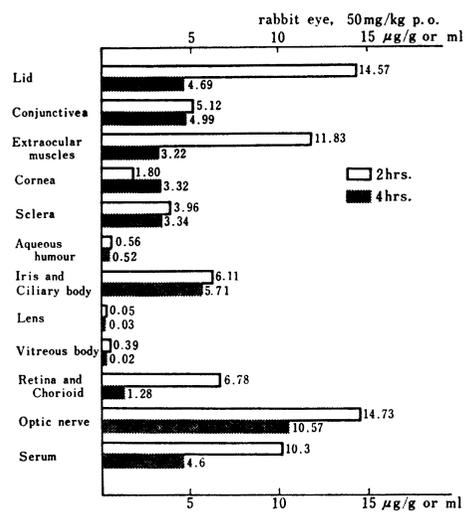
2) 眼組織内濃度

CFT 経口投与による前房水内濃度の peak 時すなわち2時間と、4時間後における眼組織内濃度を測定した成績は Fig. 6 のとおりである。

2時間値では、眼瞼、外眼筋、結膜、強膜および角膜の順に外眼組織によく移行しており、眼球内部組織では視神経、網脈絡膜および虹彩毛様体にかなり高濃度がみとめられたが、硝子体、水晶体にはいずれも低濃度であった。4時間後でも各組織ともそれぞれ充分な移行濃度がみとめられ、眼瞼、外眼筋、網脈絡膜では2時間値の1/3~1/5程度であるが、その他の組織では2時間値にほぼ匹敵する移行をあらわしている。

この成績は、先に私共が報告した CEX 50 mg/kg 経口投与時の眼組織内濃度³⁾に類似し、組織により濃度の

Fig. 6 Ocular tissue concentration of CFT



高低はあるが一般に4時間値における減少程度は CFT のほうが少なく、濃度の持続が多少とも良好の傾向がみられた。

以上、基礎的検討成績から、CFT は広域性抗菌スペクトルを有し、CEX よりはすぐれた抗菌力をあらわし、*Staph. aureus* にも高感受性を示した。経口投与後の血中濃度は、peak 時では CEX よりおくれ、かつ低濃度であるが、以後の時間値では CEX より高濃度で持続性がみられた。眼内移行にも同様の傾向で、外眼組織とも良好な持続性の移行濃度がみとめられた。

したがって、CFT は外眼組織、眼球内部感染症に臨床応用して期待すべき効果の得られる抗生剤と考えられる。

以下に臨床成績について述べる。

5. 臨床成績

症例は、外麦粒腫5例、内麦粒腫5例、急性霰粒腫2例、急性カタル性結膜炎6例、急性涙嚢炎2例、慢性涙嚢炎3例、角膜浸潤3例、角膜潰瘍6例、眼窩蜂窩織炎、化膿性虹彩毛様体炎各1例の計34例である。

CFT の投与方法は、外麦粒腫など比較的軽症例には125 mg カプセル1日4回、計 0.5g を、重篤症例には1回 250 mg または 500 mg、1日4回、計 1.0~2.0g を内服させた。投与日数は4日から14日間にわたっており、投与総量は 2.0g から 28.0g までとなる。

臨床経過および結果は Table 2 に示すとおりである。外麦粒腫は大部分 *Staph. aureus* によるもので、本剤1日 0.5g 投与の4例では、2例に有効、1例にやや有効で、のこり1例は無効である。1日 1.0g 投与の1例には有効に作用した。

内麦粒腫の1日 0.5g 投与2例では1例だけに効果

Table 2 Clinical effects of CFT

Case	Age, Sex	Diagnosis	Organism	Daily dosis	Duration	Total dosis	Effect	Side effect
1	53 ♀	Right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125mg × 4	5 days	2.5g	+	—
2	32 ♂	Right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125 × 4	4	2.0	±	—
3	26 ♀	Right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125 × 4	5	2.5	—	—
4	19 ♂	Left external hordeolum	<i>Staph. epidermidis</i>	125 × 4	5	2.5	+	—
5	28 ♀	Left external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	5	5.0	+	—
6	34 ♂	Right internal hordeolum	<i>Staph. epidermidis</i>	125 × 4	5	2.5	±	Anorexia
7	29 ♂	Right internal hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
8	31 ♀	Left internal hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
9	24 ♀	Left internal hordeolum	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
10	39 ♀	Left internal hordeolum		125 × 4	4	2.0	+	Anorexia
11	33 ♀	Right acute chalazion	<i>Staph. epidermidis</i>	125 × 4	4	2.0	+	Anorexia
12	23 ♂	Left acute chalazion	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	5	5.0	+	Anorexia
13	31 ♀	Right acute conjunctivitis	<i>D. pneumoniae</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
14	28 ♀	Right acute conjunctivitis	<i>D. pneumoniae</i>	250 × 4	5	5.0	+	Anorexia
15	41 ♂	Right acute conjunctivitis	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
16	33 ♂	Right acute conjunctivitis	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	4	4.0	+	Anorexia
17	59 ♂	Left acute conjunctivitis	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	5	5.0	+	Anorexia
18	65 ♀	Left acute conjunctivitis	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	5	5.0	+	Anorexia
19	54 ♀	Right acute dacryocystitis	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	10	10.0	+	Anorexia
20	6 ♂	Right acute dacryocystitis	<i>Staph. aureus</i>	250 × 4	7	7.0	+	Anorexia
21	53 ♀	Right chronic dacryocystitis	<i>Klebsiella</i>	250 × 4	7	7.0	+	Anorexia
22	70 ♀	Right chronic dacryocystitis	<i>D. pneumoniae</i>	250 × 4	7	7.0	+	Anorexia
23	56 ♀	Left chronic dacryocystitis	GNB	250 × 4	5	5.0	—	Anorexia
24	57 ♀	Right corneal infiltration	<i>D. pneumoniae</i>	250 × 4	10	10.0	+	Anorexia
25	34 ♂	Left corneal infiltration	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	7	7.0	+	Anorexia
26	25 ♂	Left corneal infiltration	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	5	5.0	+	Anorexia
27	66 ♀	Right corneal ulcer	<i>Strept. faecalis</i>	250 × 4	5	5.0	—	Anorexia
28	64 ♂	Right corneal ulcer	<i>Staph. epidermidis</i>	250 × 4	14	14.0	+	—
29	56 ♀	Left corneal ulcer	<i>Corynebacterium</i>	250 × 4	7	7.0	+	—
30	28 ♂	Left corneal ulcer	GNB	250 × 4	7	7.0	+	—
31	46 ♀	Left corneal ulcer	GNB	250 × 4	8	8.0	+	—
32	42 ♀	Left corneal ulcer	GNB	250 × 4	7	7.0	+	—
33	49 ♂	Right orbital phlegmon	<i>Staph. aureus</i>	500 × 4	10	20.0	+	—
34	53 ♀	Right iridocyclitis purulenta	<i>Staph. epidermidis</i>	500 × 4	14	28.0	+	Eruption

がみられ、1日 1.0g の3例は全例効果的であった。

急性霰粒腫は *Staph. epidermidis* を検出したもので、1日 0.5g 投与で有効であり、1.0g 投与例では明らかに著効がみとめられた。

急性カタル性結膜炎の症例は、*D. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* などが検出されたものである。全例に本剤カプセル内粉末から0.5%水溶液を自製して、0.5% CFT液を点眼および全身投与を行なったもので、1日 1.0g 投与により有効に作用した。

急性涙嚢炎は *Staph.* 性のもので、1日 1.0g を内服させて7日、10日間投与で充分の効果がえられた。

慢性涙嚢炎には、0.5% CFT 水溶液による涙嚢洗浄を併用した。5~7日間に5~7gを投与して *Klebsiella*, *D. pneumoniae* 性の症例では涙嚢内貯溜液は水様透明となったが、GNB 性のものには効果がみられなかった。

角膜浸潤の3例とも、0.5% CFT 水溶液を点眼して、1日 1.0g を内服させた。いずれも浸潤巣は消褪、治癒している。

角膜潰瘍6例には、0.5% CFT 水溶液の点眼に本剤1日 1.0gを投与したもので、*Strept. faecalis* 性の1例が無効であったが、のこり5例には5~14日間に5.0~

14.0g を内服させて有効に作用している。

眼窩蜂窩織炎は *Staph. aureus* 性で、眼瞼の発赤、腫脹が高度で眼球突出があり、眼痛はなほだしい。本剤を1日2.0g 内服に非ステロイド消炎剤を併用すると、治療3日目までに自他覚症状の軽減がみられ、10日間に10.0g を投与して症状の改善がみとめられたものである。

化膿性虹彩毛様体炎の症例は、毛様充血と前房水濁濁および前房蓋膿をみとめる。1% Atropine 点眼に0.5% CFT 水溶液を点眼して、本剤1日2.0g を内服させ、緑膿菌感染も考慮して Sulbencillin (SBPC) 1日10.0g の点滴静注を併用した。結膜囊内からは *Staph. epidermidis* が培養証明されたが、眼球内部感染症の場合ではこれが原因菌とは決め難く、SBPC 点滴静注は併用したまま治療を継続すると、5日目までに前房蓋膿は消失、前房水の濁濁も軽減した。投与7日目、全身に発疹があらわれ、皮膚科診断では PC 系による薬疹とのことで SBPC を直ちに中止し、CFT はそのまま投与を継続した。発疹は増悪することなく皮膚科治療により消褪した。CFT は14日間、28.0g を投与して虹彩毛様体炎は消失、治癒した。

Table 3 Clinical effects of CFT

Diagnosis	Case No.	Effect			
		++	+	±	-
External hordeolum	5		3	1	1
Internal hordeolum	5	1	3	1	
Acute chalazion	2	1	1		
Acute conjunctivitis	6	2	4		
Acute dacryocystitis	2	1	1		
Chronic dacryocystitis	3		2		1
Corneal infiltration	3		3		
Corneal ulcer	6		5		1
Orbital phlegmon	1		1		
Iridocyclitis purulenta	1		1		
Total	34	5	24	2	3

Table 5 Clinical laboratory findings before and after CFT administration

Case	Diagnosis	Total dosis	GOT		GPT		Al-P		BUN	
			B	A	B	A	B	A	B	A
24	Corneal infiltration	10.0g	15	19	10	12	6.2	5.6	12	15
28	Corneal ulcer	14.0	21	20	13	10			8	10
33	Orbital phlegmon	20.0	24	23	8	11	5.6	5.8	15	21
34	Iridocyclitis purulenta	28.0	19	18	7	10	11.9	6.8	10	14

B : before A : after

以上の臨床効果を一括すると、Table 3 のようである。

著効 5, 有効 24, やや有効 2, 無効 3 の成績で、著効、有効あわせると 29 例で有効率 85.3% となる。

細菌別の効果をみたものが Table 4 である。*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *D. pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Klebsiella* および GNB のグラム陽性、陰性菌に広く有効に作用していることがわかる。

副作用として、2例に食欲不振を、1例に発疹がみられた。食欲不振例は投薬を中止する必要はなく、継続治療が可能であった。発疹例は先に述べたように、併用薬剤の SBPC によるものと考えられたものである。

その他、GOT, GPT, Al-P, BUN など肝腎機能検査で、投与前後に異常値を示したものはなかった。

む す び

CFT の眼感染症に対する臨床応用のために行なった基礎的検討ならびに臨床成績を要約すれば、以下のようである。

1) CFT の抗菌力は、KOCH-WEEKS 菌 25 μ g/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.39 μ g/ml, *D. pneumoniae* 0.39~3.13 μ g/ml, *Coryne. diphtheriae* 0.78 μ g/ml, *N. gonorrhoeae* 0.2 μ g/ml, *Strept. hemolyticus* 0.39 μ g/ml, *Strept. viridans* 12.5~25 μ g/ml, *Staph. aureus* 0.78~1.56 μ g/ml, *Ps. aeruginosa* >100 μ g/ml であった。

Table 4 CFT effects against causative organisms

Organism	No.	Effect			
		++	+	±	-
<i>Staph. aureus</i>	10	3	5	1	1
<i>Staph. epidermidis</i>	12	1	10	1	
<i>D. pneumoniae</i>	4	1	3		
<i>Strept. faecalis</i>	1				1
<i>Corynebacterium</i>	1		1		
<i>Klebsiella</i>	1		1		
GNB	4		3		1

2) *Staph. aureus* 20 株の感受性は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、分布の山は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあって 14 株、70.0% がこれを占めていた。

3) 健康成人 3 名に 250 mg 1 回経口投与後の血中濃度は、2 時間後 peak 値 4.25 $\mu\text{g/ml}$ に達して以後漸減し、6 時間後 0.68 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 経口投与後、前房水内へは 2 時間後 peak 値 0.92 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を見とめ、以後漸減して 6 時間後 0.16 $\mu\text{g/ml}$ を示した。Peak 時の房水/血清比は 8.76% であった。

同量投与後、2 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が見とめられた。

5) 外麦粒腫、内麦粒腫、急性霰粒腫、急性カタル性結膜炎、急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、眼窩蜂窩織炎および化膿性虹彩毛様体炎など計 34 例に対して、CFT を 1 日 0.5 g, 1.0 g または 2.0 g を内服させた。

著効 5, 有効 24, やや有効 2, 無効 3 の成績がえられた。

6) 副作用として、食欲不振 2 例、発疹 1 例がみられた。その他アレルギー反応など重篤なものは 1 例もみら

れなかった。また、肝腎機能検査、血液検査で異常値を示したものはなかった。

供試剤の提供をうけた萬有製薬(株)にお礼申し上げます。本論文の要旨は、昭和 50 年 9 月新潟で開催された第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会で報告した。

文 献

- 1) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 2) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 306~310, 1975
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋箕子: Cephalexin の眼科的応用. Chemotherapy 18: 985~990, 1970
- 4) 三国政吉, 大石正夫, 林日出人, 周田茂雄, 今井正雄: 合成 Cephalosporin C について, 眼科領域における応用. J. Antibiotics, Ser. B 18: 298~301, 1965

BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF CEFATRIZINE FOR OCULAR INFECTIONS

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA
and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University
(Director: Prof. K. IWATA)

Laboratory and clinical experiments were performed on cefatrizine(CFT) in ophthalmological field, and the results obtained were as follows.

1. Antimicrobial activity of CFT against various organisms was 25 $\mu\text{g/ml}$ for KOCH-WEEKS *bacillus*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *D. pneumoniae*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Coryne. diphtheriae*, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. hemolyticus*, 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. viridans*, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aureus* and >100 $\mu\text{g/ml}$ for *Ps. aeruginosa*.

2. The distribution of the sensitivity for 20 strains of *Staph. aureus* was in the range of 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, and most of them (14 strains, 70.0%) were in 0.78 $\mu\text{g/ml}$.

3. The peak of serum level was attained 2 hours (4.25 $\mu\text{g/ml}$) after oral administration of 250 mg CFT, then decreased gradually until 6 hours (0.68 $\mu\text{g/ml}$).

4. After oral application of 50 mg/kg in rabbit, the peak level of aqueous humor was obtained at 2 hours (0.92 $\mu\text{g/ml}$). Aqueous/serum ratio was 8.76%.

The ocular tissue concentrations at 2 and 4 hours after oral application of 50 mg/kg were high in both outer and inner parts of the eye.

5. Clinical results

Oral administration of 0.5, 1.0 or 2.0 g daily revealed good effects in 29 of 34 cases, such as exter-

nal hordeolum, internal hordeolum, acute chalazion, acute conjunctivitis, acute dacryocystitis, chronic dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer, orbital phlegmon and iridocyclitis purulenta.

6. Side effects

Two cases of anorexia and a case of eruption were experienced, but no other severe side effects, such as allergic reaction and abnormality of hepatorenal function, were noticed.