

眼科領域における Cefatrizine (S-640 P) 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、われわれが検討した経口 Cephalosporin 系抗生剤 Cefatrizine (S-640 P) は、米国ブリストル研究所において開発されたものである^{1),2)}。

本剤の抗菌力は Cephalexin と比較してグラム陽性菌に対しては2～4倍、グラム陰性菌では4～8倍とすぐれているとされている^{1),2)}。

また、経口投与によって消化管からよく吸収され、大部分がそのまま尿中に排泄される等の特長も知られている³⁾。

われわれは今回、萬有製薬(株)から Cefatrizine (CFT と略) の提供を受け、眼科的应用に関し検討し、臨床的に充分使用し得るものであることを確かめたので、ここにその成績を報告する。

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50年度に眼科外来を訪れた患者から分離した21株の病原性ブドウ球菌に対する CFT の感受性を CEX

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (21 strains)

	MIC (μ g/ml)										
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
CFT	0	0	18	1	0	2	0	0	0	0	0
CEX	0	0	6	1	6	7	0	0	1	0	0
CER	1	2	1	0	11	1	5	0	0	0	0

Table 2 Concentration of cefatrizine in the serum and aqueous humor after oral administration of 50 mg/kg in rabbits

min.	μ g/ml	Serum	Aqueous humor	Aqueous humor / Serum (%)
30		9.8	0.1	1.0
60		16.8	0.5	2.9
120		12.9	0.9	6.9
180		5.2	0.7	13.4
240		2.8	0.2	7.1
360		1.6	<0.1	—

および CER と比較した。

測定方法は、日本化学療法学会標準法にしたがい、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。

2. 家兎の血清内および房水内濃度

2kg 前後の白色成熟家兎を用い、CFT 50mg/kg を経口的に投与し、その後一定時間毎に血液および房水(1時点、1家兎、1眼の房水)を採取し、CFT の移行濃度を測定した。

測定方法は、CFT の生物学的定量法にもとずき、試験菌は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用い、検定法は薄層カップ法を用いた。また、CFT の標準液は pH 7.0, 1/15 M phosphate buffer を用いた。その成績は、Table 2, Fig. 1 のとおりである。

Table 3 Serum concentration of cefatrizine after oral administration of 250 mg in human

min.				30	60	120	180	240	360
Name	Sex	Age	Body weight (kg)						
H	F	20	51	<0.1		3.3		1.8	
W	F	21	48	1.8		3.9		1.8	
K	F	21	51		1.5		4.5		0.3
N	F	20	54		3.3		2.4		0.5
Average				0.9	2.4	3.6	3.5	1.8	0.4

Table 4 Serum concentration of cefatrizine after oral administration of 500 mg in human

min.				30	60	120	180	240	360
Name	Sex	Age	Body weight (kg)						
M	F	38	46	1.1		7.2		4.5	
T	F	28	44	2.0		4.9		3.6	
S	F	20	52		2.3		4.0		1.8
F	F	20	54		3.7		5.7		1.9
Average				1.6	3.0	6.1	4.9	4.1	1.9

Table 5 Clinical results of cefatrizine (a)

Case	Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Drugs combinedly used
1	S	M	16	External styte	500×2 250×2	3	+	—	—
2	N	M	7	External styte	125×3	3	++	—	—
3	E	M	53	External styte	250×3	5	+	—	—
4	I	F	33	External styte	250×3	3	++	—	—
5	O	M	45	External styte	250×4	3	++	—	—
6	T	F	26	External styte	250×4	3	++	—	—
7	I	F	5	Internal styte	125×3	3	++	—	—
8	M	M	25	Internal styte	250×3	3	+	—	—
9	Y	F	8	Internal styte	125×3	3	++	—	—
10	Y	M	44	Internal styte	250×3	6	+	—	—
11	G	F	50	Internal styte	500×2 250×3	5	+	—	—
12	M	M	40	Internal styte	250×3	3	++	—	—
13	H	M	29	Internal styte	500×2 250×3	5	+	—	—
14	H	F	47	Internal styte	500×2 250×3	6	+	—	—
15	S	M	61	Lid-phlegmon	250×4	4	—	—	—
16	S	M	73	Acute dacryocystitis	500×2 250×3	5	+	—	—
17	S	M	66	Coroneal infection	250×4	7	+	—	—

Table 6 Clinical results of cefatrizine (b)

Case	Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect	Drugs combinedly used
1	A	M	32	External styte	500×3	2	++	—	—
2	S	M	36	External styte	500×3	3	++	—	—
3	K	M	18	External styte	500×3	3	++	—	—
4	O	F	17	External styte	500×3	3	+	—	—
5	N	F	26	External styte	500×3	3	++	—	—
6	M	F	24	Internal styte	500×3	3	++	—	—
7	M	F	22	Internal styte	500×3	3	+	—	—
8	Y	F	23	Internal styte	500×3	3	+	—	—
9	N	F	23	Internal styte	500×3	3	++	—	—

3. 健康成人の血清内濃度

健康な成人 (Volunteer) 8名を4名ずつの2群に分け、1群には CFT 250 mg, 他の群には 500 mg を1回投与し、1群4名中2名に対しては 30 分, 120 分, 240 分, 他の2名に対しては 60 分, 180 分, 360 分において採血し、その移行濃度を測定した。測定方法は、家兎の場合と同様である。その成績は、Table 3, 4, Fig. 2 のとおりである。

4. 臨床治験

主に麦粒腫等の外眼感染症に使用した。使用方法は1日量 750~1,000mg, 1日3~4回投与および1日量

1,500mg, 1日3回投与の2群に分け、1日投与量による効果を検討した。

効果判定基準は投薬後、外科的処置をせず、また自然排膿もなく治癒したものを著効++, 病状の軽快は認められたが、排膿切開したものを有効+とし、病状の悪化したものを無効-とした。その成績は、Table 5, 6 のとおりである。

考按および小括

昭和 50 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 21 株に対する CFT, CEX, CER の MIC 分布を比較検討すると、CFT の MIC 分

Fig. 1 Concentration of cefatrizine in the serum and aqueous humor after oral administration of 50 mg/kg in rabbits

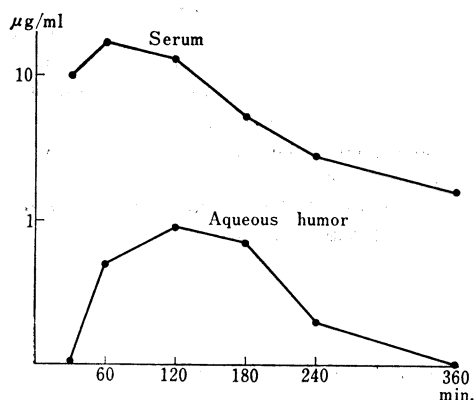
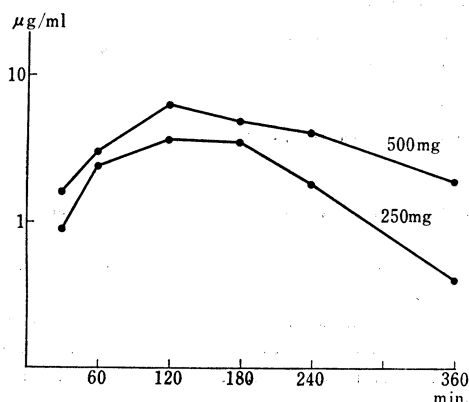


Fig. 2 Serum concentration of cefatrizine after oral administration



布は、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に集中し、MIC の最も高いところで $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。この MIC 分布は、CEX の MIC 分布 $0.39 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に大部分が集中し、 $25 \mu\text{g/ml}$ にも 1 株認められることからみて、CEX より抗菌力の強いことを示唆するものである。

いっぽう、CER の MIC 分布は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ を山とする $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にわたる範囲にあり、菌株により種々多様で CFT との抗菌力の比較は断言し得ない。

家兎に CFT 50 mg/kg を経口投与し、その後 30 分から 60, 120, 180, 240, 360 分に血液および房水を採取し、その移行濃度を測定したが、血清内濃度は投与後 60 分でピークとなり $16.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、360 分においてもなお $1.6 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い濃度を維持し、持続の良好であることを思わせた。いっぽう、房水内移行濃度は、2 時間でピークとなり $0.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、240 分では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、360 分では痕跡を示すにすぎなかった。この点からみて房水内移行は、あまり良好なもので

はないと思われた。

CFT を家兎に投与した場合、血清内濃度は 60 分でピークとなり、下降はゆるやかで漸減し、持続時間も長かった。人の場合は、1 回 250 mg を経口投与するとそのピークは 120 分にあり $3.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、360 分後にも $0.4 \mu\text{g/ml}$ となり、家兎の場合とほぼ同様のパターンを示すように思われた。また、1 回 500 mg を投与するとピークは、やはり 120 分にあり $6.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、360 分で $1.9 \mu\text{g/ml}$ となり、 250 mg 投与同様のパターンを示した。これらのピーク時の血清内濃度は、われわれの検討したすべての病原性ブドウ球菌に対して、発育を阻止し得る濃度であり、その有意性が知られた。いっぽう、房水内移行濃度は、家兎の実験から得られた投与後 120 分の房血比を約 7% とすると 250 mg 投与後の 120 分の房水内濃度は約 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 500 mg 投与後 120 分の房水内濃度は約 $0.42 \mu\text{g/ml}$ と推定される。この濃度は 250 mg 投与の場合では、病原性ブドウ球菌のすべての株に対し発育阻止することはできない。いっぽう、 500 mg 投与の場合では、85.7% の病原性ブドウ球菌に対し発育を阻止し得る濃度である。したがって、臨床的には、1 回 250 mg 投与よりも 500 mg 投与のほうが房水内移行の点からみても有意義と思われた。

CFT の臨床治験に関して、投与法を 2 つに分けその効果を検討した。すなわち、1 回 250 mg を原則とし 1 日 3～4 回投与した群と、1 回 500 mg を原則とし 1 日 3 回投与した群との 2 つに分けた。

Table 5 は 250 mg 1 回投与したもので、その効果は麦粒腫を対象とすると、著効 7 例、有効 7 例である。その他、眼瞼蜂窩炎に対しては無効、急性涙管炎、角膜感染症に対しては有効であった。いっぽう、Table 6 のように 1 回 500 mg 投与群では、麦粒腫 9 例中 6 例が著効、3 例が有効であった。両群の著効率をみると、1 回 250 mg 投与群では 50%、1 回 500 mg 投与群では 66.6% である。また、治癒するまでの投与期間をみると、 250 mg 投与群では 5 日間以上の投与を必要としたものは 5 例認められたが 500 mg 投与では投与期間 3 日以内に治癒し、1 回 500 mg 1 日 3 回投与が臨床的にすぐれていると思われた。

結 論

1. CFT の病原性ブドウ球菌に対する MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に集中し、CEX より若干抗菌力が強い。
2. 50 mg/kg 経口投与後の家兎血清内濃度は、ピークが 60 分で $16.8 \mu\text{g/ml}$ 、360 分で $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。また房水内濃度は 120 分でピークとなり $0.9 \mu\text{g/ml}$ を示し、房血比は 60 分で 2.9%、120 分で 6.9% であった。

3. 人に 250mg 経口投与した時の血清内濃度は 120 分でピークとなり 3.6 μ g/ml, 360 分で 0.4 μ g/ml, 500mg 経口投与では 120 分でピークとなり 6.1 μ g/ml, 360 分では 1.9 μ g/ml であった。

4. 麦粒腫, 眼瞼蜂窩織炎, 角膜感染症に使用し, 大部分は有効であったが 1 回 250mg 3~4 回投与より, 1 回 500mg 3 回投与のほうが効果はシャープであった。

文 献

1) LEITNER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI,

G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicrob. Agents & Chemother. 7: 306~310, 1975

2) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 7: 381~385, 1975

3) Cefatrizine 研究会報告, 第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1975

STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, CEFATRIZINE IN OPHTHALMIC FIELD

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

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

CHUICHIRO KAYABA

Clinic of Ophthalmology, Iwaki City Jyoban Hospital

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

1. Minimum inhibitory concentration against coagulase positive *Staphylococci* (21 strains) isolated from ocular suppurative lesions was in a range of 0.39~3.12 μ g/ml.

2. Penetration of the drug into rabbits aqueous humor was measured simultaneously with the measurement of serum concentration. Aqueous humor concentration of cefatrizine reached maximum (0.5 μ g/ml) 2 hours after an oral administration of 50 mg/kg, and the maximum serum concentration (16.8 μ g/ml) was obtained 1 hour after the injection.

3. Single oral administration of cefatrizine (500 mg to adults) produced serum concentration of 6.1 μ g/ml after 2 hours in volunteer.

4. Twenty-six patients with ocular suppurative disease were successfully treated by cefatrizine at a daily dose of 750 mg~1,500 mg.