眼科領域における Cefatrizine (CFT) の基礎的および臨床的検討

松鵜嘉文・三島恵一郎・中村晋作
井上隆史・高久功
長崎大学医学部眼科学教室

経口セファロスポリン系抗生剤である Cefatrizine は広域スペクトラムを有し，その抗菌力は Cephalexin (CEX)に優るとされている[1]。今回，われわれは，本剤の眼科領域感染症に対する臨床効果の検討と，若干の基礎的検討を行なったので，その成績を報告する。

基礎実験

1) 家兎血清および房水内濃度

約 2.5kg の成熟白色家兎3羽を1groupとし，それぞれに Cefatrizine 100mg/kg または 50mg/kg を経口投与し，投与後 30 分から6時間までのあいだ，経時的に房水，血液を採取した。房水の採取は，1group 3羽の6眼につき，順次行なったので，すべて1次房水であるが，比較のために，少数眼では，2次房水の採取も行なった。検体中の Cefatrizine 濃度の測定は，同日，薄層平板カップ法により行なった。検定菌は，*Sarcina lutea* ATCC 9341 標準液は，1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を使用した。

成績：Table 1 に，100mg/kg 投与の 2group と，50mg/kg 投与の 2group から得られた測定値の，それぞれの平均値を示した。表のうち( )内は2次房水の濃度である。血清濃度は 100mg/kg 投与では2時間目に 11.5μg/ml，50mg/kg 投与でも2時間目に 8.7μg/ml と，それぞれピークを示すが，100mg/kg 投与の場合6時間目に，なお 6.7μg/ml の濃度が認められた。房水内濃度の上昇は，これよりゆるやかで，100mg/kg 投与群ではピークが4時間目の 1.0μg/ml，50mg/kg 投与群では2時間，3時間目の値で 0.6μg/ml と同じであるが，2次房水を参考にすると，3時間目にピークがみられる。いずれも血清濃度のピークから下降するころから，房水内濃度が最高値に達する傾向がうかがわれた。このような血清濃度と，房水内濃度のピークのずれは，CEX, CED に類似した成績である[2)3)]。

2) 健康成人における血清内濃度

健康成人に Cefatrizine 250mg または 125mg を1

Table 1 Concentration of cefatrizine in serum and aqueous humor in rabbit

Dosage	Distribution \ Time	30 min.	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
100mg/kg p.o.	Serum	3.3μg/ml	4.4	11.5	10.4	8.4	6.7
	Aqueous humor	0.1	0.1	0.8 (2.0)	0.8 (2.7)	1.0	0.4
50mg/kg p.o.	Serum	0.15	2.9	8.7	3.6	2.8	0.9
	Aqueous humor	0.1	0.1	0.6 (1.5)	0.6 (2.7)	0.25 (2.3)	0.2 (0.8)

Table 2 Concentration of cefatrizine in serum and aqueous humor in the cases of cataract

No.	Name	Sex	Age	Weight	Oral dose	Time	Serum	Aqueous humor
1	K.Y.	M	67	49	250 mg	1 hr.	1.6 μg/ml	0.15μg/ml
2	T.H.	M	28	46	250 mg	1	2.1	0.1
3	H.H.	F	47	47.5	250 mg	1	—	0.2
4	T.O.	F	63	55	250 mg	2	1.25	0.1
5	Y.T.	F	70	51	250 mg	2	2.1	0.5
6	G.S.	M	75	52	250 mg	2	5.6	0.3
7	T.Y.	F	67	42.5	250 mg	2	0.5	0.1
8	I.M.	M	50	56	250 mg	3	1.4	0.1
9	E.A.	M	85	50	250 mg	3	3.4	0.4
10	M.T.	M	51	52.5	250 mg	4	1.5	0.4
11	S.S.	M	72	55	250 mg	4	5.6	0.4

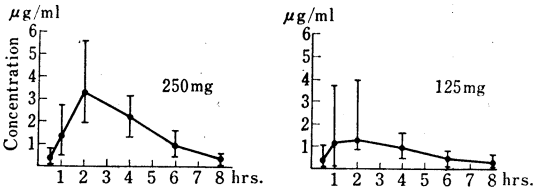
Table 3 Clinical results

Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteriological examination	Daily dose	Duration	Response	Side effect
1	48	M	Hordeolum	*Staph. epidermidis*	250mg×4	3 days	Good	—
2	34	F	Hordeolum	*Staph. epidermidis*	250×4	3	Good	—
3	58	F	Blepharitis marginalis	*Staph. aureus*	250×4	3	Good	—
4	25	M	Lid abscess	Negative	250×3	3	Failed	—
5	50	M	Internal hordeolum	Negative	250×3	3	Good	—
6	18	F	Internal hordeolum	Negative	250×4	3	Good	—
7	50	F	External hordeolum	*Staph. epidermidis*	250×3	3	Good	—
8	35	M	Corneal infiltration	Negative	250×4	3	Good	—
9	27	F	Infected chalazion	*Staph. epidermidis*	250×3	3	Good	—
10	70	F	Acute dacryocystitis	Negative	250×3	3	Good	—
11	23	M	External hordeolum	*Staph. epidermidis*	250×3	3	Fair	—
12	20	M	External hordeolum	*Staph. epidermidis*	250×3	3	Good	—
13	25	M	Internal hordeolum	*Staph. aureus*	250×2	2	Fair	—
14	59	F	External hordeolum	Negative	125×4	3	Fair	—
15	44	F	Acute dacryocystitis	Negative	250×3	3	Fair	—
16	38	M	External hordeolum	*Staph. aureus*	250×4	3	Good	—
17	46	M	Blephalitis	Negative	250×4	6	Good	—
18	22	M	Hordeolum	Negative	250×4	3	Good	—
19	48	M	Blephalitis marginalis	*Staph. epidermidis*	250×4	3	Fair	—
20	21	M	Hordeolum	G(−) *bacillus*	250×4	3	Good	—
21	23	M	Internal hordeolum	Negative	250×2	3	Good	—
22	27	F	Hordeolum	*Staph. aureus*	125×4	3	Failed	—
23	30	M	Subacute dacryocystitis	Negative	250×3	3	Good	+
24	47	F	Infected chalazion	*Staph. epidermidis*	250×4	3	Good	—
25	67	F	Corneal ulcer	Negative	250×4	7	Good	—
26	28	F	Lid abscess	*E. cloacae*	250×4	3	Good	—
27	64	M	Hordeolum	*Staph. aureus*	250×3	3	Good	—
28	71	M	Erosion of conjunctiva Anophthalmus	*Klebsiella Staphylococcus*	250×4	6	Good	—
29	22	F	Internal hordeolum	Negative	250×4	3	Good	—
30	20	F	Internal hordeolum	Negative	250×4	3	Good	—
31	51	F	Internal hordeolum	Negative	250×3	3	Good	—
32	25	M	Internal hordeolum	*Staphylococcus*	250×4	3	Good	—
33	68	M	Internal hordeolum	G(+) *bacillus*	250×3	3	Failed	—
34	9	F	External hordeolum	Negative	125×4	3	Good	—
35	7	F	Internal hordeolum	Negative	125×4	3	Fair	—
36	5	M	Internal hordeolum	Negative	125×3	3	Good	—

回経口投与し，30分後から8時間後に至る間，6回の採血を行ない Cefatrizine の血清内濃度を測定した。測定法は 1)と同じく薄層カップ法を用いた。250mg の投与例は 26 歳から 31 歳の男3例，女1例の計4例，125mg 投与例は 28 歳から 41 歳の男4例，女2例の計6例である。

成績：血清内濃度の時間的推移は，Fig. 1に示すとおりである。250mg 投与例では，ピークが2時間目にあ

Fig. 1 Concentration of cefatrizine in serum in healthy adults



り，平均値 3.3μg/ml であるが，1例では 5.6μg/ml まで上昇がみられた。125mg 投与例でもピークは2時間目の平均値 1.2μg/ml であるが1例は 3.85μg/ml まで上昇した。薬剤の内服は全例，午前9時に行なったが被検者の約半数が，習慣的に朝食をとらないためか，血清内濃度にややばらつきが大きいようである。

3) 白内障眼における房水内濃度

白内障患者の術前に Cefatrizine 250mg を1回経口投与し，手術直前に房水を採取した。房水採取は，角膜輪部から 27G 針を用いて行ない，血液の混入はなかった。同時に血液も採取し，血清内濃度も測定した。測定法は，1)と同様である。

成績：内服後 1～4 時間目の結果を Table 2 に示した。1時間目のものは 0.1～0.2μg/ml，2時間目のものは 0.1～0.5μg/ml，3時間目で 0.1～0.4μg/ml であるが，4時間目の2例は，いずれも 0.4μg/ml であった。

臨床成績 (Table 3)

本剤の臨床効果の検討のために，菌検出，臨床効果の判定が比較的容易な前眼部疾患を主な対象とした。

1) 投与方法：Cefatrizine 1cap. (250mg)を1日3～4回食後に内服させた。少数例には，250mg 1日2回，125mg 1日3～4回の投与も行なった。全例に菌の検索を行ない，ほとんどの例で3日後に効果判定を行なった。

2) 効果判定基準：麦粒腫については，硬結を残さず治癒したものを有効，硬結を残して治癒したものをやや有効，発赤，腫脹を残すものを無効とし，眼瞼縁炎，涙嚢炎では，著明な症状の改善または治癒したものを有効，症状の改善はみられるが未だ治療を要するものをやや有効，症状の改善しないものを無効とした。化膿性霰粒腫では，炎症所見が消失，切開掻爬可能となったものを有効とし，角膜疾患では上皮再生の促進，浸潤の著明な減少，前房内炎症所見の改善をみたものを有効とした。

3) 成績：全例 36 例中，有効 27 例 (75%)，やや有効6例 (17%)，無効3例 (8%) である。

麦粒腫は23例中有効17例であるが，無効の2例は，腫脹発赤，圧痛が残り，切開を行なった。それぞれ *Staph. aureus*，グラム陽性桿菌が検出されているが，前者は投与量が 125mg を1日4回と少ない。眼瞼縁炎，眼瞼炎の3例はいずれも有効またはやや有効であり，*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* 各1例を検出している。眼瞼膿瘍の1例は，労災火傷後に数回の眼瞼形成術を行なった患者で，あまり自覚症を伴わない膿瘍を下眼瞼に認めたが，穿刺膿汁から菌が検出できなかった。所見に変化がないため無効とした。角膜疾患の2例は有効であったが，角膜潰瘍の 67 歳女性は，翼状片術後の感染が疑われ，3日目の判定で潰瘍の軽度縮少を認めたため投与を継続し，7日目に潰瘍の著明な浅化をみたものである。急性，亜急性涙嚢炎は嫌気性培養を行なわなかったためか，いずれも菌を検出できていないが，全例有効，またはやや有効であった。化膿性霰粒腫の2例は，いずれも3日後に炎症所見が消失しており，切開掻爬を行ない得た。結膜びらんとした1例は，眼球摘出後数年を経た老人で，結膜嚢内一面に，びらんと出血を認め *Klebsiella* と，*Staphylococcus* を検出した。3日目に，びらんの消失があり，さらに3日間継続投与して菌が陰性化し，著効であった。なお，副作用としては，1例だけ軽度の下痢を訴えたが，以前から習慣的に下痢をくりかえしていると患者自身も述べ，投与を継続した。本剤との因果関係は判然としないが，いちおう副作用として，とりあげた。

最後に，菌の検出率は 36 例中 18 例陽性 (50%) であった。

ま と め

Cefatrizine (CFT) の眼科的応用を検討するため，若干の基礎的実験と臨床的検討を行ない，次の結果を得た。

1) 成熟白色家兎に Cefatrizine 100mg/kg を投与した時，血清濃度では2時間目に 11.5μg/ml，房水内濃度では4時間目に 1.0μg/ml とそれぞれピークを示した。50mg/kg の投与では血清濃度で2時間目に 8.7μg/ml のピーク，房水濃度で，2時間，3時間値とも 0.6μg/ml のピークを示した。

2) 健康成人の血清濃度の時間的推移をみると，Cefatrizine 250mg 投与例の平均値で，2時間目 3.3μg/ml のピーク，125mg 投与例の平均値で 1.2μg/ml のピークがみられた。

3) 白内障患者 11 例に Cefatrizine 250mg を経口投与し，手術直前に房水を採取した結果，房水内濃度は，内服後1時間目 0.1～0.2μg/ml，2時間目 0.1～0.5μg/ml，3時間目 0.1～0.4μg/ml であり，4時間目は2例とも 0.4μg/ml であった。

4) 臨床効果では，主に，前眼部の感染疾患を対象に，多くの例で1日 750～1,000mg の Cefatrizine 投与を行ない，ほぼ3日目の判定で，36 例中有効 27 例(75%)，やや有効6例 (17%)，無効3例 (8%) であった。副作用としては，1例だけ軽度の下痢を訴えた。

なお，本研究に用いた Cefatrizine は萬有製薬㈱から提供をうけたものである。

文　　献

1) 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
2) 三国政吉，大石正夫：眼科化学療法の実際，92，金原出版，京都，1974
3) 三島恵一郎，中村晋作，松鵜嘉文，高久　功：眼科領域における Cephradine の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 23 (1)：498～501，1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC APPLICATION OF CEFATRIZINE

Yoshifumi Matsuu, Keiichiro Mishima, Sinsaku Nakamura, Takashi Inoue and Isao Takaku

Department of Ophthalmology, Nagasaki University School of Medicine

To investigate the possibility of the application of cefatrizine (CFT) in the field of ophthalmology, some basic and clinical studies were carried out, and following results were obtained :

1) When 100 mg/kg of CFT were given orally to the mature white rabbits, the peak serum level of 11.5 μg/ml was observed 2 hours after dosing, while the peak aqueous humor level of 1.0 μg/ml was noted 4 hours after the administration. When given 50 mg/kg of CFT, each peak level was 8.7 μg/ml 2 hours after dosing, and 0.6 μg/ml 2 or 3 hours after the administration.

2) In the healthy adults, the changes of the drug concentration in serum were examined. The average peak level of 3.3 μg/ml and 1.2 μg/ml was noted 2 hours after dosing when administered 250 mg and 125 mg of CFT, respectively.

3) Eleven patients with cataract were given orally 250 mg of CFT, and aqueous humor was taken just before the operation. The aqueous humor level was 0.1～0.2 μg/ml, 0.1～0.5 μg/ml and 0.1～0.4 μg/ml, 1, 2 and 3 hours after the oral administration, and 0.4 μg/ml was observed in 2 patients 4 hours after dosing.

4) As to the clinical effect, the patients with external ophthalmic infections were treated by CFT at daily oral doses of mainly 750～1,000 mg. The evaluation on the 3 rd day after dosing resulted in 27 (75%) effective, 6 (17%) slightly effective and 3 (8%) ineffective out of 36 patients. The side effect of diarrhea was noted in one patient, though it was slight.