

Cefoxitin の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武

新潟大学医学部眼科

Cefoxitin (CFX) は、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により研究開発された半合成 cephamycin 系抗生剤である。化学構造上、従来の cephalosporin とは異なり、母核 7- α 位にメトキシ基 ($\text{CH}_3\text{O}-$) を有することが特長である¹⁾。

本剤は cephalosporin 感性菌に対して有効で、さらに β -lactamase に高度の抵抗性をもつので、cephalosporin 耐性菌にもすぐれた抗菌力をあらわす。すなわち、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis*, cephalosporin 耐性の *E. coli*, *Klebsiella* に感受性である²⁾。

静注により投与されて、Cephalothin (CET) より高い血中濃度と長い持続を示し、尿中排泄も良好である。安全性は CET と同程度である³⁾。

私共はこのたび、本剤の眼科的臨床応用のために、2~3 の基礎的実験と臨床的検討を行なったので、以下それらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株で眼感染症の原因菌の主なるものに対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法によって検査した。なお、接種菌は Trypto-soy broth に 18~24 時間培養した菌液を用いた。

2. 臨床分離菌に対する感受性

眼科膿症患者より分離した *Staph. aureus* 20 株に対する本剤感受性を、上記と同様に MIC にて測定した。

3. 血中濃度

健康成人 2 名に、本剤 1.0 g を one shot にて静注した際の血中濃度の時間的推移を検査した。

濃度測定には、*Staph. aureus* MB-2786 を検定菌として Heart infusion agar (pH 7.4) を用いる薄層平板カップ法により、検体の希釈および standard curve 作製には 1/15 M phosphate buffer (pH 7.4) を用いた。

4. 眼内移行

白色成熟家兎 (2.5~3.0 kg 体重) を用いて本剤投与による眼内移行の動態を検討した。

家兎耳静脈より CFX 50 mg/kg 1 回静注して経時的に前房水を採取し、同時に採血して前房水内および血中濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は前記の方法によった。

5. 臨床治験

各種眼感染症に対して、CFX を 1 回 2.0 g, 1 日 2~3 回静注または点滴静注して、臨床効果を検討した。

II. 実験成績ならびに考按

1. 抗菌スペクトル

成績は Table 1 に示すとおりである。

KOCH-WEEKS 菌 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MORAX-AXENFELD

Table 1 Antimicrobial spectrum ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	No. of strains	CFX	CEZ	CER
KOCH-WEEKS bacillus	4	3.13	20~50	10
MORAX-AXENFELD diplobacillus	7	0.78~1.56	0.1	0.025~0.25
<i>D. pneumoniae</i>	8	12.5~50	0.1~1.56	0.025~0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78	0.2~0.39	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.1	0.25
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.39~0.78	0.1	0.025
<i>Strept. viridans</i>	2	25~50	12.5~50	0.1~10
<i>Staph. aureus</i>	4	1.56~3.13	0.1~0.78	0.025~1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209P	1	0.78	0.1	0.1

inoculum size : 10^8 cells/ml

菌0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *D. pneumoniae* 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Strept. hemolyticus* 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Strept. viridans* 25~50 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. aureus* 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ および *Ps. aeruginosa* >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Staph. aureus 209 P は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。

すなわち、本剤は従来の cephalosporin 系薬剤に類似の抗菌スペクトルをあらわし、*Ps. aeruginosa* をのぞくグラム陰性菌にそれぞれ感受性を示すが、グラム陽性菌には多少とも低感受性であることが知られた。

2. 臨床分離 *Staph. aureus* 感受性

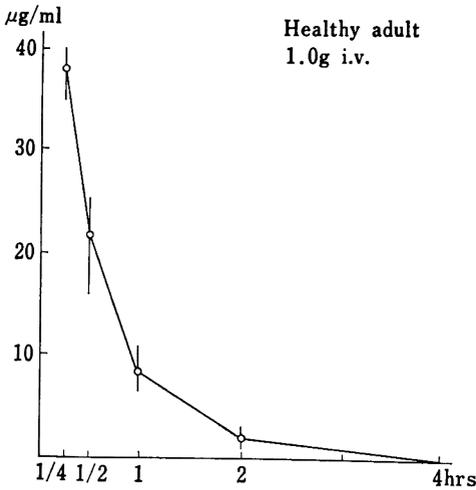
眼感染症からの分離菌20株は、本剤の1.56および3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、前者に9株、45%が、後者に11株、

Table 2 Sensitivity of *Staph. aureus* (20 strains)

$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
Drug						
CFX				9 (45.0)	11 (55.0)	
CEZ	1 (5.0)	9 (45.0)	8 (40.0)	1 (5.0)		
CER	15 (75.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)		

inoculum size : 10^8 cells/ml

Fig. 1 Serum level of CFX



Hour NO.	1/2	1	2	4	6
1. 55kg	36.0	17.6	7.0	1.25	0
2. 58kg	40.0	25.0	10.3	2.04	0
Average	38.0	21.3	8.65	1.65	0

55%が占められていた。

同時に検査した Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) に比べて、高濃度側においてより低感受性を示した (Table 2)。

3. 血中濃度

成績は Fig. 1 のとおりである。

注射後15分で38.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達して、以後30分21.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間以降には急速に減少して8.65 $\mu\text{g/ml}$ となり、2時間で1.65 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間以後は証明できなかった。

4. 眼内移行

1) 前房内移行

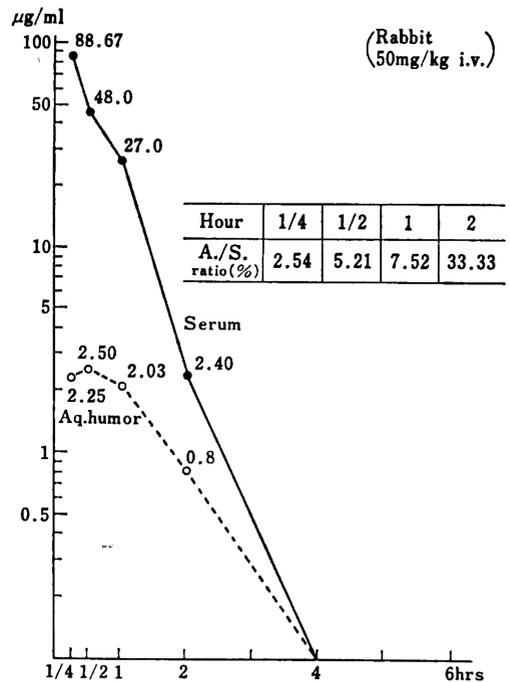
注射15分後に2.25 $\mu\text{g/ml}$ が移行して、30分後に peak 値2.50 $\mu\text{g/ml}$ に達した。以後1時間2.03 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間0.8 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後は測定不能であった。

血中濃度は15分後に peak 値88.67 $\mu\text{g/ml}$ がえられて、以後は急減して2時間後2.40 $\mu\text{g/ml}$ であったが、4時間後は証明できない。

房水・血清比 (房血比) をみると、2.54~33.33%で、前房水・内濃度の peak 時すなわち30分値では5.21%であった (Fig. 2)。

これを先に私共が CET について検討した成績と比べると、CET 50 mg/kg 静注時には前房水内へは30分後に1.18 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、血中濃度は15分後

Fig. 2 Aqueous humor and serum level of CFX



12.47 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値であり、30分値における房血比は11.23%であった¹⁾。

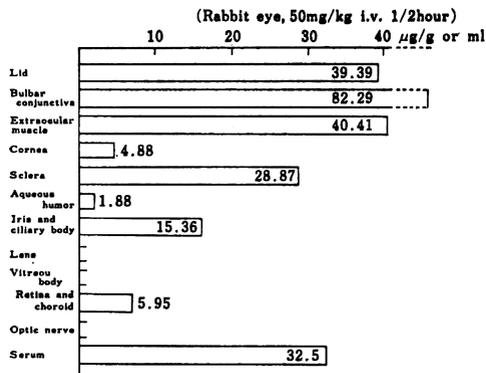
従って、CFX の家兎眼における前房水内および血中濃度ともに CET より高濃度を示したが、房血比は約 $1/2$ であった。

2) 眼組織内移行

注射後30分における眼組織内濃度は、Fig. 3 に示すとおりである。

外眼部では球結膜に 82.29 $\mu\text{g/g}$ ともっとも高濃度が

Fig. 3 Ocular tissue concentration of CFX



移行してみられ、次いで外眼筋 40.41 $\mu\text{g/g}$ 、眼瞼 39.39 $\mu\text{g/g}$ 、強膜 28.87 $\mu\text{g/g}$ および角膜 4.88 $\mu\text{g/g}$ であった。眼球内部には虹彩毛様体に 15.36 $\mu\text{g/g}$ 、網脈絡膜 5.95 $\mu\text{g/g}$ 、前房水 1.88 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示した。硝子体、水晶体には証明できなかった。

この移行濃度は CET 50 $\mu\text{g/kg}$ 静注時⁴⁾ に比べて、いずれの組織でもより高濃度を示すものであった。

5. 臨床成績

症例は、眼瞼膿瘍 1 例、急性涙囊炎 2 例、慢性涙囊炎、角膜浸潤 1 例、角膜潰瘍 2 例、眼窩蜂窩織炎 2 例および全眼球炎 1 例の計 10 例である。

眼瞼膿瘍の症例は、嫌気性グラム陽性球菌が検出されたものである。はじめ 1 回 2.0 g、1 日 3 回点滴静注を行ない、症状は著明に軽減の傾向をみたので 5 日目より 1 回 2.0 g、1 日 2 回 one shot 静注して治癒している。本例は切開排膿をせずに CFX の化学療法に有効であった著効例である。

急性涙囊炎は、GNB、*H. influenzae*、*Staph. epidermidis* がそれぞれに証明されたもので、本剤 1 日 4.0 g 2 回分割静注して、5 日間に 20.0 g を投与し 2 例とも有効に作用した。

慢性涙囊炎は、涙嚢部からの逆流膿性分泌物の培養で

Table 3 Clinical effect of CFX

No.	Diagnosis	Age, Sex	Organism	Daily dosis (g)	Duration (day)	Total dosis (g)	Effect	Side effect
1	Lid abscess	o.s. 28 ♂	Anaerobic GPC	2.0×3 drip 2.0×2 i.v.	4 } 8 4 }	24.0 } 16.0 } 40.0	+	—
2	Acute dacryocystitis	o.d. 64 ♂	GNB	2.0×2 i.v.	5	20.0	+	"
3	"	o.s. 46 ♂	<i>H. influenzae</i> <i>S. epidermidis</i>	2.0×2 i.v.	5	20.0	+	"
4	Chronic dacryocystitis	o.d. 62 ♀	<i>S. epidermidis</i> GNB	2.0×2 i.v.	4	16.0	±	"
5	Corneal infiltration	o.s. 81 ♂	GNB <i>S. epidermidis</i>	2.0×2 i.v.	4	16.0	+	"
6	Corneal ulcer	o.s. 26 ♀	<i>S. epidermidis</i> GNB	2.0×1 i.v.	6	12.0	±	"
7	"	o.d. 27 ♂	GNB <i>S. epidermidis</i>	2.0×2 i.v.	5	20.0	+	"
8	Orbitalphlegmone	o.s. 62 ♀	Anaerobic GPB	2.0×3 i.v.	6	36.0	+	"
9	"	o.s. 64 ♀	GNB	2.0×2 i.v.	7	28.0	±	"
10	Panophthalmitis	o.s. 21 ♀	<i>Str. hemolyticus</i>	2.0×3 i.v.	5	30.0	—	"

Staph. epidermidis, GNB が検出された。生食水により涙囊洗滌を併用して、本剤を1日4.0g 2回分割静注により、涙囊逆流液はやや清浄化されたが菌の消失はみられなかった。

角膜浸潤は GNB, *Staph. epidermidis* を結膜囊内より検出したものである。本剤の0.5%水溶液の点眼に、本剤の静注投与を行なったもので、4日前に16.0gを注射して角膜浸潤巣は消褪して有効であった。

角膜潰瘍からはそれぞれ GNB, *Staph. epidermidis* が培養された。本剤0.5%水溶液の点眼を行ないながら、2.0g 1日1~2回静注により、7日までに潰瘍は縮小、消失して効果のみとめた。

眼窩峰窩織炎は、嫌気性グラム陽性桿菌と GNB が証明されたものである。1例には2.0g 1日3回静注により、眼瞼の発赤、腫脹は著しく軽減して著効を示した。他の1例には1日4.0g 2回分割静注で、多少とも自覚症状は軽減したかにみえたが、のち切開排膿を行ない治癒した。

全眼球炎の症例は、以前に眼内手術が行なわれた眼に発症した後発感染例である。眼痛甚だしく、充血、分泌物もつよくて、*Strept. hemolyticus* を証明した。本剤2.0gを1日3回静注により自覚症状の改善のみとめず、3日目眼球内容除去術を施行した。無効例である。

以上、10症例の臨床効果をまとめると、著効2、有効4、やや有効3、無効1の成績であった。

副作用としてとくにみとめるようなものはなく、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

以上、CFX について検討してえられた結果から、本剤は従来の cephalosporin 系薬剤に加えられるべき薬剤で、とくに菌種によっては眼感染症においても有用な抗生剤であると考えられた。

む す び

1. 本剤の抗菌作用は、KOCH-WEEKS 菌 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MORAX-AXENFELD 菌 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Pneumococcus* 12.5~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *C. diphtheriae* 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *N. gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Strept. hemolyticus*, 0.39~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Strept. viridans* 25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

Staph. aureus 1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および *Ps. aeruginosa* >100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2. 臨床分離の *Staph. aureus* 20株は、本剤の1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性を示し、前者に9株45%、後者に11株55%が占めていた。

3. 健康成人に1.0gを one shot 静注すると、血中濃度は15分後 peak 値38.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達して、以後はすみやかに減少し、4時間後は証明できなかった。

4. 白色成熟家兎に50 mg/kg 1回静注して眼内移行を検討した。

注射30分後に前房内へ2.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のpeak 値に達して、4時間後は測定不能であった。この際の房血比は5.21%であった。

眼組織内へは注射30分後、外眼部組織に高い移行濃度を示し、眼球内部にもかなりの移行濃度がみとめられた。

5. 臨床的に、本剤1回2.0g、1日1~3回静注または点滴静注を行ない、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍、眼窩峰窩織炎および全眼球炎の各症例に対する臨床効果を検討した。全眼球炎の症例を除き他の症例にはそれぞれ有効に作用した。

6. 副作用としてとくにみとめられるようなものはなく、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム "Cefoxitin". 第25回日本化学療法学会総会, 昭和52年6月, 岐阜市
- 2) ONISHI, H.R.; D.R. DAoust, S.B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: Resistance to beta-lactamase inactivation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 (1): 38, 1974
- 3) ZIMMERMAN, S.B. & E.O. STAPLEY: Relative morphological effects induced by cefoxitin and other beta-lactam antibiotics *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 (2): 318, 1976
- 4) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 抗生剤大量投与の眼内移行に関する研究(続報)—CET における成績—。 *Chemotherapy* 23: 2613, 1975

OPHTHALMIC USE OF CEFOXITIN:
CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA,
MARIKO MOTOYAMA and TAKESHI OGAWA
Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacterial and clinical experiments for ophthalmic use of cefoxitin (CFX) were performed, and the results were summarized as follows:

1. Minimum growth inhibitory concentration of CFX was 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for KOCH-WEEKS bacillus, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for MORAX-AXENFELD diplobacillus, 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ for *pneumococcus* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Gonococcus*, 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. hemolyticus*, 25~50 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. viridans*, 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aureus* and >100 $\mu\text{g/ml}$ for *Ps. aeruginosa*.

2. The distribution of sensitivity for 20 strains of *S. aureus* isolated from ocular lesions was in the range of 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, 9 strains at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 11 strains at 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

3. The serum concentration after an intravenous injection of 1.0g reached the peak level of 38.0 $\mu\text{g/ml}$ in 15 minutes, and decreased quickly until 4 hours.

4. Ocular penetrations were examined in the rabbit eye. After an intravenous injection of 50 mg/kg, the aqueous level reached the peak level of 2.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, and a trace after 4 hours. Aqueous serum ratio at 30 minutes was 5.21%. The ocular tissue concentrations at 30 minutes showed relatively high levels in both outer and innerparts of the eye.

5. The intravenous injection or drip infusion of a single dose of 2.0g once or 3 times a day revealed good results in ocular infections, such as lid abscess, acute and chronic dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer and orbitalphlegmone. No effect was observed in a case of panophthalmitis.

6. No abnormal findings in hepatic and renal tests were recognized, and no severe side effects such as allergic reactions were observed.