

緑膿菌性眼疾患に対する Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討

大石正夫・本山まり子・西塚憲次・小川 武

新潟大学眼科学教室

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は武田薬品中央研究所で開発された新しい半合成 cephalosporin 系薬剤である。

本剤は従来の cephalosporin 剤にみられなかった細菌学的特徴として、緑膿菌に対してアミノ配糖体とほぼ同等の抗菌力を有し、かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌にも感性菌と同等の抗菌活性を示す。

私共はこのたび、本剤の眼感染症に対する臨床応用のため2～3の基礎的検討を行い、臨床的には緑膿菌性眼感染症に使用して効果を検討したもので、以下に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り検査した。接種菌は tryptose broth に18～24時間培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌に対する感受性

眼病巣由来の *P. aeruginosa* 20株、ならびに *S. aureus* 20株の感受性を、上記と同様に MIC にて測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重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。

すなわち、50 mg/kg を1回筋注または静注して、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、本剤の0.5%水溶液を5分毎5回点眼、および50 mg/0.5 ml を1回結膜下注射して、局所投与時の前房内移行を検査した。

各投与法における前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。

濃度測定には、*P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とす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 6.6) を用いた。

4. 臨床試験

緑膿菌性角膜潰瘍の症例に、本剤の1%水溶液の点眼と1回250 mg または 500 mg 1日2回筋注して、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 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 50 μ g/ml, Morax-Axenfeld 菌 0.78 μ g/ml, *S. pneumoniae* 12.5～50 μ g/ml, *C. diphtheriae* 3.13 μ g/ml, *N. gonorrhoeae* 6.25 μ g/ml, *S. haemolyticus* 3.13 μ g/ml, *S. viridans* >100 μ g/ml, *S. aureus* 3.13～6.25 μ g/ml および *P. aeruginosa* 1.56～3.13 μ g/ml であった。

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μ g/ml)		
		CFS	CEZ	CER
Koch-Weeks bacillus	4	50	25～50	10
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.78	0.1	0.025～0.25
<i>St. pneumoniae</i>	8	12.5～50	0.1～1.56	0.025～0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	3.13	0.2～0.39	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	6.25	0.1	0.25
<i>S. haemolyticus</i>	2	3.13	0.1	0.025
<i>S. viridans</i>	2	>100	12.5～50	0.1～10
<i>S. aureus</i>	4	3.13～6.25	0.1～0.78	0.025～1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56～3.13	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209 P	1	3.13	0.1	0.1

Table 2 Sensitivity distribution to CFS

Organism	No. of strains	(μg/ml)									
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>P. aeruginosa</i>	20			2	4	7	4	2			1
<i>S. aureus</i>	20				6	13	1				

S. aureus 209 P は 3.13 μg/ml である。

すなわち、本剤は先に私どもが検討した Cefazolin (CEZ)²⁾、Cephaloridine (CER)²⁾ に比べて抗菌スペクトルが狭く、とくに緑膿菌に対してつよい抗菌力を示すことが特徴的である。その他のグラム陰性、陽性菌には、CEZ、CER に比べて劣る成績であった。

2. 臨床分離菌に対する感受性

1) *P. aeruginosa* 感受性

本剤の 0.78~≥100 μg/ml に広く感受性分布を示し、3.13 μg/ml に分布の山があって 7 株、35.0% がこれを占めていた (Table 2)。

先に私どもが報告した *P. aeruginosa* の各種薬剤に対する感受性成績によれば³⁾、TOB での 16 株は 0.39~3.13 μg/ml にあって 0.78 μg/ml に 8 株を占めており、Gentamicin (GM) の 24 株では ≤0.19~3.13 μg/ml で 1.56 μg/ml に 20 株の peak を占め、Amikacin (AMK) の 20 株は 1.56~50 μg/ml に分布して、分布の山は 3.13 μg/ml にあって 12 株がここにみられている。Carbenicillin (CBPC)、Sulbenicillin (SBPC) はともに 12.5~≥100 μg/ml にあって、≥100 μg/ml 株がもっとも多い。

従って、CFS の *P. aeruginosa* に対する抗菌作用は GM、Tobramycin (TOB) に比べてよわいが、CBPC、SBPC よりははるかにすぐれており、AMK にほぼ類似の抗菌力を示していることになる。

すなわち、本剤はアミノ配糖体系薬剤に匹敵する抗緑膿菌作用を有することが明らかにみとめられた。

2) *S. aureus* 感受性

S. aureus は 1.56~6.25 μg/ml の感受性分布を示して、3.13 μg/ml に 13 株、65.0% があって分布の山をなした (Table 2)。

これは、CER、CEZ に対する感受性に劣り、先に私どもが報告した Cephalexin (CEX)⁴⁾ に対する感受性分布に類似するものようであった。

3. 眼内移行

成績はすべて 2~3 眼の平均で示した。

1) 前房内移行

(1) 筋注

成績は Fig. 1 に示すごとくである。

注射後 30 分で 1.17 μg/ml の前房水内濃度を示し、1

Fig. 1 Aqueous humor and serum level of CFS (Rabbit eye 50 mg/kg i.m.)

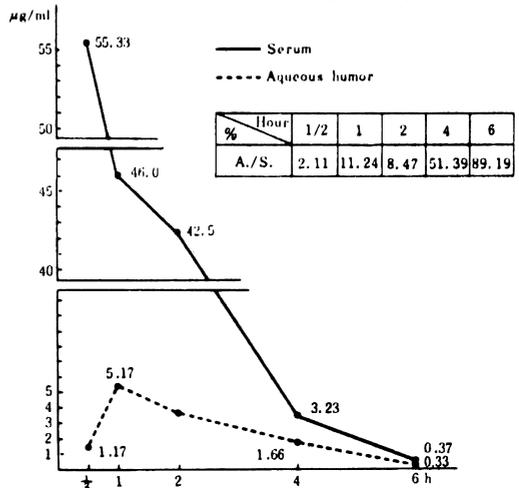
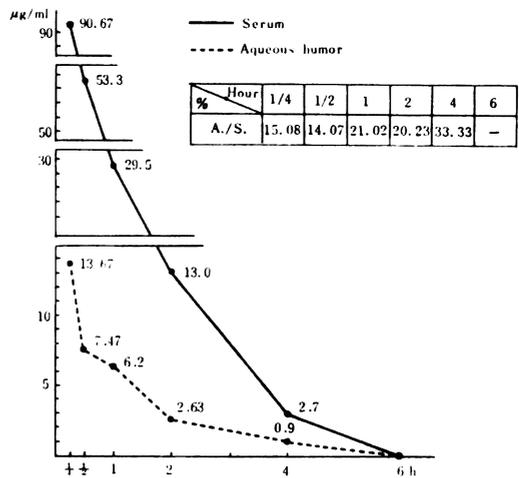


Fig. 2 Aqueous humor and serum level of CFS (Rabbit eye 50 mg/kg i.v.)



時間後 peak 値 5.17 μg/ml に達して以後は漸減し、6 時間後も 0.33 μg/ml をみとめた。同時に測定した血中濃度は、30 分後 55.33 μg/ml の peak がえられて、以後ゆるやかに減少して 6 時間後 0.37 μg/ml であった。

房血比は、前房水内濃度の peak 時すなわち 1 時間値で 11.24% であった。

Table 3 Aqueous humor levels of CFS after local application

(rabbit eye)

Route	Tissue	Hour				
		1/2	1	2	4	6
Instillation 5 mg/ml solution every 5 min. 5 times	Aqueous humor		<0.25	<0.25		
Subconjunctival injection 50 mg/0.5 ml	Aqueous humor	7.0~15.6	9.4~11.0	10.0~13.0	3.0~7.6	0.44~0.72

($\mu\text{g/ml}$)

この成績は従来の cephalosporin 剤におけるとほぼ類似の傾向であった。

(2) 静注

静注によれば、15分後にすでに前房水内濃度の peak 値 $13.67 \mu\text{g/ml}$ がえられて以後は比較的すみやかに減少し、4時間後は $0.9 \mu\text{g/ml}$ を示したが6時間では測定不能であった。

血中濃度は15分後 $90.67 \mu\text{g/ml}$ の peak に達して4時間まですみやかに減少し、6時間はみとめられなかった。房血比は15分値で15.08%である。

この前房水内濃度の peak 値は CET⁵⁾ に比べて高いが、房血比は類似するものであった。

(3) 点眼、結膜下注射

成績は Table 3 に示すごとくである。

点眼により1, 2時間後の前房水内への移行は測定限界値以下であった。

結膜下注射によれば、30分に $7.0\sim 15.6 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示し、1, 2および4時間後も $10 \mu\text{g/ml}$ 前後の高値がみとめられ、6時間では $0.44\sim 0.72 \mu\text{g/ml}$ であった。

これらの前房水内濃度は静注時の peak 値に匹敵するものであった。

2) 眼組織内濃度

(1) 筋注

注射1時間後の眼組織内濃度は Fig. 3 のごとくである。

外眼部では球結膜 $71.97 \mu\text{g/g}$ でもっとも高濃度がみとめられ、次いで眼瞼 $45.61 \mu\text{g/g}$ 、外眼筋 $22.64 \mu\text{g/g}$ で以下強膜 $14.55 \mu\text{g/g}$ 、角膜 $8.01 \mu\text{g/g}$ である。眼球内部では虹彩毛様体 $25.77 \mu\text{g/g}$ でかなり高濃度の移行をみとめたが、その他は網脈絡膜、前房水および硝子体に低濃度が証明された。

(2) 静注

静注して30分後の成績を Fig. 4 にて示した。

Fig. 3 Ocular tissue concentration of CFS (Rabbit eye, 50 mg/kg i.m. 1 hour)

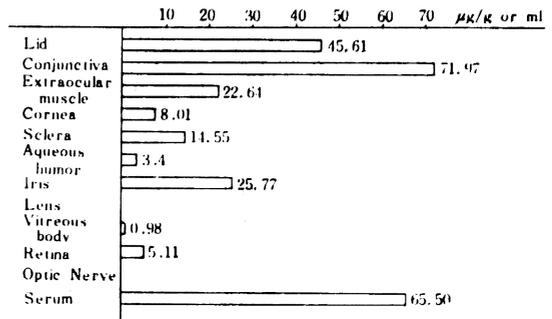
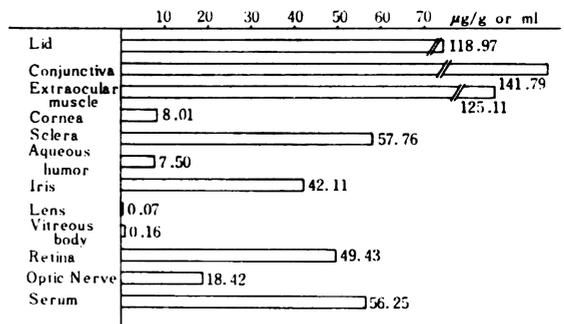


Fig. 4 Ocular tissue concentration of CFS (Rabbit eye, 50 mg/kg i.v. 1/2 hour)



それによれば、外眼部では球結膜、外眼筋、眼瞼とも $100 \mu\text{g/g}$ 以上の高濃度を示し、以下強膜 $57.76 \mu\text{g/g}$ 、角膜 $8.01 \mu\text{g/g}$ の順である。眼球内部では網脈絡膜、虹彩毛様体に $40 \mu\text{g/g}$ 台の高濃度が移行してみられ、視神経にも $18.42 \mu\text{g/g}$ の移行を示し、前房水内へは $7.50 \mu\text{g/ml}$ であった。

以上、全身投与では静注時の方が筋注時に比べてより高濃度の眼内移行がみられたことは、他の抗生剤と同様の傾向である。

Fig. 5 Ocular tissue concentration of CFS
(Rabbit eye, instillation of 1% CFS, 1 hour)

	10	20	30	μg/g or ml
Lid	□	2.02		
Conjunctiva	□	2.30		
Extraocular muscle	□	1.45		
Cornea	□	2.99		
Sclera				
Aqueous humor				
Iris				
Lens				
Vitreous body				
Retina				
Optic Nerve				
Serum				

(3) 点眼, 結膜下注射

成績は Fig. 5 および 6 に示すようである。

点眼 1 時間後では前眼部組織に 1~3 μg/g の移行濃度を示したにすぎなかった (Fig. 5)。

結膜下注射して 30 分後では, 外眼部組織で球結膜, 外眼筋には 2,800~12,000 μg/g のきわめて高濃度の移行が示された。これは局所注射部位に相当するものである。眼瞼, 強膜にも高濃度がみとめられ, 角膜にも 125.83 μg/g の移行を示した。眼球内部には網脈絡膜, 虹彩毛様体に高濃度を示したが, 視神経にはさらに高い移行濃度を示した。

以上, 結膜下注射時では全身投与時におけるよりも高濃度の眼組織内移行がみとめられたことは, 従来の抗生剤の眼内移行における態度に一致するものであった。

以上の基礎的検討から, CFS は緑膿菌にすぐれた抗菌作用をあらわし, その抗菌力はアミノ配糖体系薬剤の AMK, GM に匹敵するものであることが知られた。眼内移行では, 筋注, 静注により眼組織の各部への移行はかなり良好であり, 結膜下注射によればきわめて高濃度の移行が期待できるものであった。

緑膿菌性眼感染症でもっとも多いのは角膜潰瘍であることから, とくに角膜内濃度についてみるに, 全身投与によって有効濃度の移行がみとめられて結膜下注射でさらに高濃度がえられたことから, 緑膿菌性角膜炎の治療に本剤の有効性が充分期待されるものと考えられた。

以下に臨床成績について述べる。

4. 臨床治験

症例 12歳, 男児である (Table 4, Fig. 7)。

右眼の外傷後に発症した角膜潰瘍で, 右眼痛をつよく訴え, 毛様充血が高度で角膜中央やや下方部に潰瘍と, 前房水濁濁, 前房蓄膿をみとめる。右視力は 0.01 (n.c) である。

潰瘍部の擦過物から *P. aeruginosa* が純培養状に培養陽性であった。本菌の血清型別は H 型で, elastase,

Fig. 6 Ocular tissue concentration of CFS
(Rabbit eye, subconjunctival injection of 50 mg/0.5 ml, 1/2 hour)

	100	200	300	400	500	600	μg/g or ml
Lid							730.18
Conjunctiva							12437.85
Extraocular muscle							2882.37
Cornea							125.83
Sclera							645.34
Aqueous humor							15.0
Iris							176.71
Lens							0.53
Vitreous body							3.92
Retina							567.48
Optic Nerve							878.9
Serum							26.75

Table 4

Case : T. K. 12 year-old-boy

Diagnosis : Right corneal ulcer

Organism : *P. aeruginosa*

Serotype H

Elastase (+), Protease (+)

Drug sensitivity :

CFS	SB PC	GM	AB PC	TC	DO TC	CP	CEZ	CEI	KM	DKB	CL
μg/ml	100	3.13	-	+	+	+	-	-	+	+	+
6.25											

Treatment : Instillation of 1% Atropine, 1% CFS solution

CFS 500 mg × 2/day 5 days i.m.

250 mg × 2/day, 8 days i.m

Total dose 9.0 g

Progress : Corneal ulcer → Nebulae

Visual acuity 0.01 → 0.8

Effect : excellent

Side effect : (-)

protease ともに陽性である。その薬剤感受性は Table 4 のようで, CFS には 6.25 μg/ml の MIC であった。

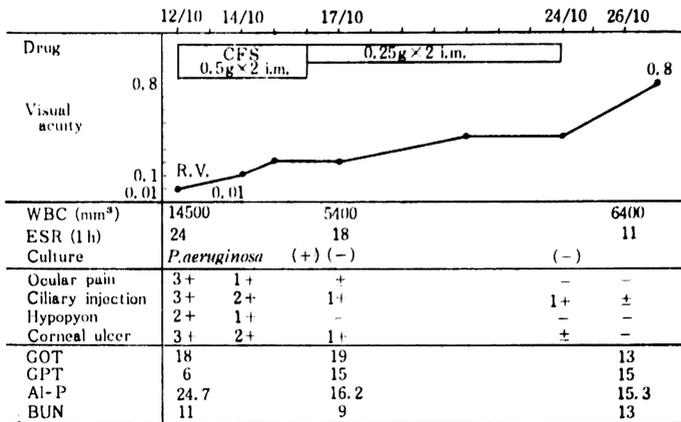
治療は眼局所には 1% Atropine 点眼, 1% CFS 水溶液を 1 時間毎頻回点眼し, 全身的にははじめ 5 日間は 500 mg 1 日 2 回計 1.0 g を, のち 8 日間は 1 回 250 mg に減量して 1 日 2 回計 0.5 g を筋注, 13 日間に総量 9.0 g を筋注投与した。

経過は Fig. 7 のようである。

治療開始後, 自覚症状は著明に軽減して角膜潰瘍は縮小し, 菌は 5 日目に陰性となる。潰瘍は約 2 週後に消失し, 視力は 0.8 (n.c) に増進した。著効例である。

本剤投与前後に行った肝・腎機能検査では, とくに異常値をみとめていない。その他の副作用もみられなかった。

Fig. 7 *Pseudomonas* corneal ulcer (o.d.),
T. K. 12 year-old-boy



通常、本症例のような緑膿菌性角膜潰瘍の治療には、抗緑膿菌性アミノ配糖体系薬剤を使用し、ことに結膜下注射の併用を必要とすることが多いものである。本症例は今回 CFS の点眼、筋注のみでこのような著しい臨床効果がえられたことは注目に値するものである。緑膿菌が原因菌と確定した眼感染症には、本剤のように緑膿菌にすぐれた抗菌力を有する薬剤ですぐれた治療効果を期待できるものと考えられた症例であった。

む す び

Cefsulodin (SCE-129, CFS) の眼科的応用のために検討した 2~3 の基礎的実験、ならびに臨床実験の成績を要約すれば、以下ようになる。

1. 本剤の抗菌作用は、Koch-Weeks 菌 50 µg/ml, Morax-Axenfeld 菌 0.78 µg/ml, *S. pneumoniae* 12.5~50 µg/ml, *C. diphtheriae* 3.13 µg/ml, *N. gonorrhoeae* 6.25 µg/ml, *S. haemolyticus* 3.13 µg/ml, *S. viridans* >100 µg/ml, *S. aureus* 3.13~6.25 µg/ml, *P. aeruginosa* 1.56~3.13 µg/ml であった。

2. 臨床分離の *P. aeruginosa* 20 株は、本剤の 0.78~≥100 µg/ml に分布し、3.13 µg/ml に分布の山を示した。

S. aureus 20 株では 1.56~6.25 µg/ml に感受性分布を示し、3.13 µg/ml に分布の山があった。

3. 家兎眼における前房水内移行は、50 mg/kg 筋注によれば 1 時間後 5.17 µg/ml, 50 mg/kg 静注後は ¼ 時間で 13.67 µg/ml のそれぞれ peak 値がえられた。この際の房血比は、筋注は 11.24%, 静注時は 15.08% であった。

0.5% CFS 水溶液の 5 分毎 5 回点眼では、前房水内に

移行濃度を証明できなかった。

50 mg/0.5 ml 結膜下注射によれば、½~6 時間にわたって高濃度の前房水内移行をみとめた。

筋注 1 時間、静注 ¼ 時間、点眼 1 時間および結膜下注射 30 分後の眼組織内濃度を検査した。

結膜下注射によれば、外眼部、眼球内部ともきわめて高濃度の移行がみられ、次いで静注、筋注の順に移行濃度がみとめられた。点眼では外眼部組織のみわずかの移行を示した。

4. 臨床的に、12 歳の男児の緑膿菌性角膜潰瘍の症例に、本剤の 1% 水溶液の点眼に 1 回 250 mg~500 mg 1 日 2 回筋注して治療して著効がみられた。

副作用としてとくにみとめられるものはなく、肝・腎機能検査で異常値はみられなかった。

文 献

- 1) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋薫子, 滝沢 元: Cefazolin の眼科的応用—基礎的並びに臨床的検討—. *Chemotherapy* 18(5): 805~811, 1970
- 2) 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(4): 298~301, 1965
- 3) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対する Tobramycin の効果. *眼臨* 69(7): 798~803, 昭 50
- 4) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋薫子: Cephalexin の眼科的応用. *Chemotherapy* 18(7): 985~990, 1970
- 5) 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(8): 2613, 1975

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFSULODIN (SCE-129) AGAINST *PSEUDOMONAS* OCULAR INFECTIONS

MASAO OISHI, MARIKO MOTOYAMA, KENJI NISHIZUKA and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

The basic and clinical experiments for ophthalmic use of Cefsulodin (SCE-129, CFS) were performed. The results were summarized as follows.

1. Minimum growth inhibitory concentration of CFS was 50 $\mu\text{g/ml}$ for Koch-Weeks *bacillus*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for Morax-Axenfeld *diplobacillus*, 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ for *S. pneumoniae*, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *S. haemolyticus*, >100 $\mu\text{g/ml}$ for *S. viridans*, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*.

2. The distribution of sensitivity for 20 strains of *P. aeruginosa* was in the range of 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$, and peak of them was in 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (7 strains, 35.0%).

The sensitivity of 20 strains of *S. aureus* was distributed in 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ with peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

3. Ocular penetrations were examined in the rabbit eye.

1) The aqueous level

After intramuscular injection of 50 mg/kg, the aqueous level reached the peak level of 5.17 $\mu\text{g/ml}$ at one hour. Aqueous serum ratio at one hour was 11.24%. After intravenous injection of 50 mg/kg, the peak level of aqueous humor (13.67 $\mu\text{g/ml}$) was obtained at $\frac{1}{4}$ hour with aqueous serum ratio of 15.08%.

When 0.5% solution of CFS was instilled every 5 minutes 5 times, no aqueous level was noticed. With subconjunctival injection of 50 mg/0.5 ml, high aqueous levels were observed during from $\frac{1}{2}$ hour to 6 hours.

2) Ocular tissue concentration

The ocular tissue concentration was highest by subconjunctival injection, then intramuscular injection, intravenous injection and instillation in decreasing order.

4. Clinical result

Twelve year-old boy suffered from right *Pseudomonas* corneal ulcer was treated with eye drops of 1% CFS solution and intramuscular injection of a single dose 250 mg or 500 mg twice a day.

The remarkable effect was obtained as follows; corneal ulcer disappeared and visual acuity was improved into 0.8 from 0.01 at beginning of treatment.

No side effect was noticed.