

眼感染症に対する Cefotiam (SCE-963) 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学教室

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で創製された新しい cephalosporin 系薬剤である。

本剤は, グラム陰性桿菌に対して従来の cephalosporin 系注射剤の数倍の抗菌力を有することが特徴である。

私共は本剤の眼感染症に対する臨床応用のために, 2~3の基礎的検討ならびに臨床治験を行ったので, 以下にその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を, 日本化学療法学会標準法にしたがって検査した。接種菌は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

眼感染症患者より分離した *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

白色成熟家兔 (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査した。

50 mg/kg 1回筋注または耳静脈より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。

各前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して, 眼組織内濃度も測定した。

濃度測定は, *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法により, 検体の希釈ならびに standard curve 作製には1/15 M phosphate buffer (pH 6.6) を用いた。

4. 臨床治験

化膿性眼感染に対して, 本剤を1回 1~2 g drip infusion と1回0.5 g 1日2~3回筋注を併用して, 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 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Morax-Axenfeld* 菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* 0.19~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. hemolyticus* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. viridans* 50 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 0.19~0.78 $\mu\text{g/ml}$ および *P. aeruginosa* >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これを先に私共が報告した Cefazolin (CEZ)¹⁾, Cepha-

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

Organism	No. of strains	CTM	CEZ	CER
<i>Koch-Weeks</i> bacillus	4	6.25	20~50	10
<i>Morax-Axenfeld</i> diplobacillus	7	0.78	0.1	0.025~0.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	1.56~3.13	0.1~1.56	0.025~0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.19~0.78	0.2~0.39	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.1	0.25
<i>S. hemolyticus</i>	2	0.78	0.1	0.025
<i>S. viridans</i>	2	50	12.5~50	0.1~10
<i>S. aureus</i>	4	0.19~0.78	0.1~0.78	0.025~1
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209 P	1	0.39	0.1	0.1

Inoculum size : 10^6 cells/ml

loridine (CER)²⁾と比較するに、本剤の抗菌スペクトルはこれら2剤に類似しており、グラム陽性菌ならびに緑膿菌を除くグラム陰性菌に広く抗菌作用をあらわすことが分かる。Koch-Weeks 菌に対してはこれら3剤中もっともつよい抗菌力を示していた。

2. 臨床分離菌の感受性

S. aureus 20株は本剤の $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の比較的低濃度側に狭い範囲に分布して、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布の山があって9株45.0%がここにあった (Fig. 1)。

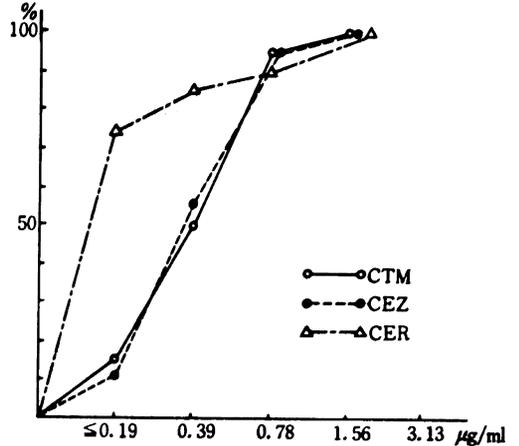
これを CEZ¹⁾, CER²⁾ の成績と比べると、CEZ の20株に対する感受性は $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布して $0.39 \mu\text{g/ml}$ に9株、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に8株と大部分がこれを占めており、CER の20株では $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲で peak は $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ にあって15株が占めていた。

従って、本剤の *S. aureus* 感受性分布はおおよそ CEZ に類似するものようで、CER より低感受性であることが知られた。

3. 眼内移行

成績は2~3眼の平均値で示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* 20 strains



CTM	3 (15.0)	7 (35.0)	9 (45.0)	1 (5.0)	0
CEZ	2 (10.0)	9 (45.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	0
CER	15 (75.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Fig. 2 Aqueous humor and serum level of CTM

(Rabbit eye 50 mg/kg, i.m.)

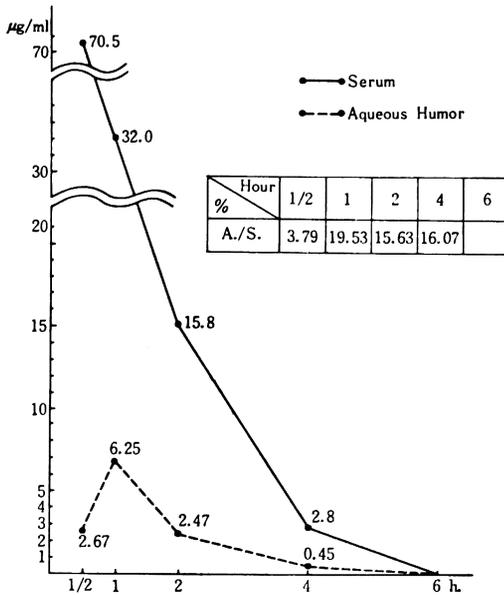


Fig. 3 Aqueous humor and serum level of CTM

(Rabbit eye 50 mg/kg, i.v.)

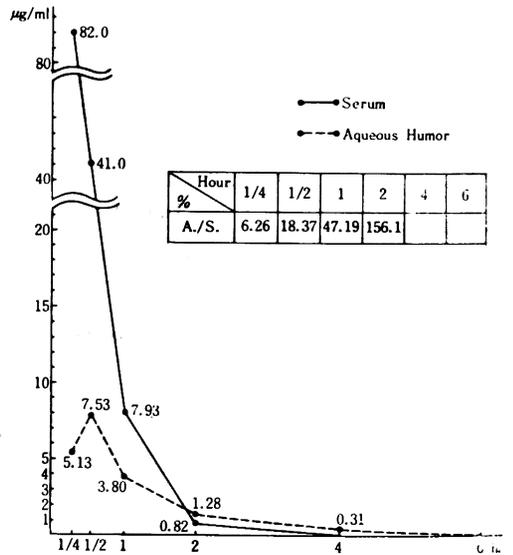


Fig. 4 Ocular tissue concentration of CTM
Rabbit eye 50 mg/kg, i.m. 1 hr.

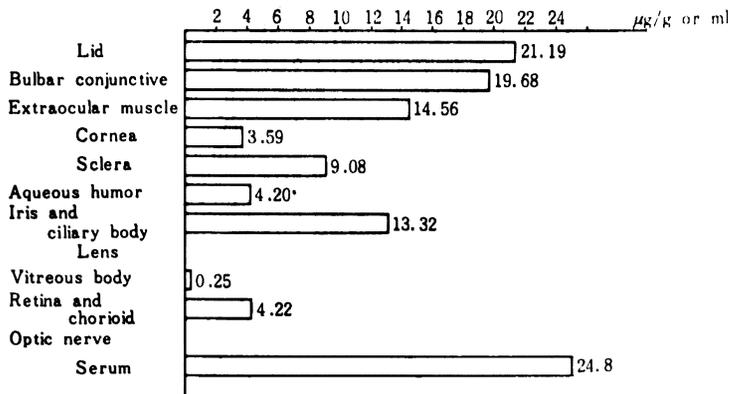
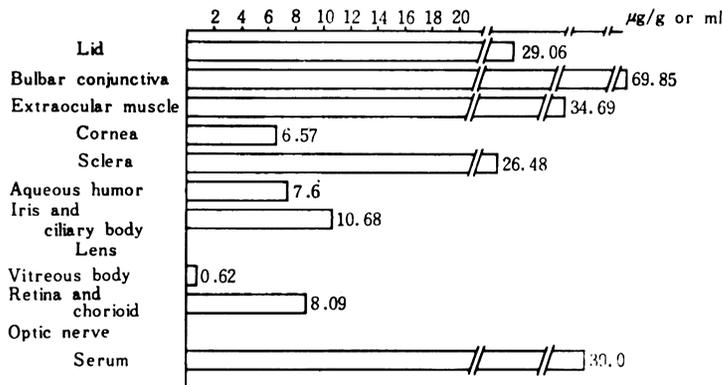


Fig. 5 Ocular tissue concentration of CTM
Rabbit eye 50 mg/kg, i.v. 1/2 hr.



1) 前房内移行

(1) 筋注

注射後 $\frac{1}{2}$ 時間では $2.67 \mu\text{g/ml}$ の前房水内濃度が示され、1時間後に $6.25 \mu\text{g/ml}$ のpeak値に達し、以後減少して2時間 $2.47 \mu\text{g/ml}$ 、4時間 $0.45 \mu\text{g/ml}$ で6時間後は測定不能であった。

同時に測定した血中濃度は、 $\frac{1}{2}$ 時間後にpeak値 $70.5 \mu\text{g/ml}$ がえられて以後急速に減少し、4時間後 $2.8 \mu\text{g/ml}$ で6時間では証明できない。房血比は前房水内濃度のpeak時、1時間で 19.53% であった。

(2) 静注

静注によれば $\frac{1}{4}$ 時間にすでに $5.13 \mu\text{g/ml}$ の移行がみとめられて $\frac{1}{2}$ 時間後に $7.53 \mu\text{g/ml}$ のpeak値がえられた。以後1時間 $3.80 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $1.28 \mu\text{g/ml}$ で、4時

間後も $0.31 \mu\text{g/ml}$ を示したが、6時間後は測定不能であった。

血中濃度をみるに、 $\frac{1}{4}$ 時間後 $82.0 \mu\text{g/ml}$ のpeak値に達して以後すみやかに減少し、2時間後 $0.82 \mu\text{g/ml}$ で4時間後は測定不能である。

房血比は $\frac{1}{2}$ 時間で 18.37% であった。

以上の房水内移行の動態は、従来のcephalosporin系薬剤と大きな相異はなく、CEZ¹⁾にやや類似するものであった。

2) 眼組織内濃度

(1) 筋注

注射1時間後の成績はFig. 4に示すようである。

外眼部では眼瞼に $21.19 \mu\text{g/g}$ でもっとも高濃度がみとめられ、以下球結膜 $19.68 \mu\text{g/g}$ 、外眼筋 $14.56 \mu\text{g/g}$ 、

Table 2 Clinical results of CTM

No.	Age, Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	24 f	Orbitalphlegmone	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>Anaerobic GPR</i>	1.0×1 drip 0.5×2 i.m.	4	8.0	+	-
2	38 m	Orbitalphlegmone	OD	<i>Anaerobic GPR</i>	1.0×1 drip 0.5×2 i.m.	5	10.0	±	-
3	51 m	Iridocyclitis purulenta	OS	GNR	2.0×1 drip 0.5×2 i.m. 0.5×3 i.m.	6 4) 10	24.0	++	-
4	47 m	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>S. epidermidis</i>	2.0×1 drip 0.5×2 i.m.	6	18.0	+	-
5	69 f	Postoperative infection	OS	<i>S. epidermidis</i>	2.0×1 drip 0.5×2 i.m.	5	15.0	+	-
6	42 m	Panophthalmitis	OS	<i>B. subtilis</i>	2.0×1 drip 0.5×2 i.m.	5	15.0	-	-

強膜 9.08 µg/g, 角膜 3.59 µg/g とつづいている。眼球内部では虹彩毛様体 13.32 µg/g とかなりの高濃度を示し、網脈絡膜 4.22 µg/g, 前房水 4.20 µg/ml で硝子体には 0.25 µg/ml がみつめられた。

(2) 静注

静注後½時間の成績を Fig. 5 にて示した。

静注によれば球結膜に 69.85 µg/g の高い移行濃度を示し、以下外眼 34.69 µg/g, 眼瞼 29.06 µg/g, 強膜 26.48 µg/g である。角膜には 6.57 µg/g で低濃度であった。眼内部では虹彩毛様体に 10.68 µg/g が移行し、網脈絡膜 8.09 µg/g, 前房水 7.6 µg/ml で、硝子体には 0.62 µg/ml の移行を示している。

筋注時と比べて静注時では一般的に外眼部組織でより高濃度が移行する傾向がみられた。

これらの成績は従来の cephalosporin 剤と類似の傾向を示すものである。

以上の基礎的検討成績から、CTM は CEZ, CER に類似して広い抗菌スペクトルを有して、*S. aureus* に対する感受性は CEZ と同様の範囲に分布した。筋注、静注による眼内移行は良好で、外眼部、眼球内部組織に比較的高い移行濃度が示されたものである。

従って各種の細菌性感染症に本剤を投与して、臨床効果が期待できるものである。

4. 臨床成績

症例は眼窩蜂窩織炎 2 例、化膿性虹彩毛様体炎 2 例、眼内術後感染 1 例および全眼球炎 1 例の計 6 例である。

症例 1 は眼窩蜂窩織炎で、結膜囊内培養で *S. epidermidis*, *Anaerobic Gram positive rod (GPR)* が検出された。眼痛、眼瞼腫脹つよ球結膜浮腫もある。眼球突出 (17 mm) もみつめられた。CTM を午前中 1.0 g を生食水 200 ml に溶解して約 30 分で点滴静注し、

午後 0.5 g を 2 回筋注追加して治療するに、4 日間で 8.0 g を投与して、眼病巣は切開を必要とせず消滅、治癒した。有効例である。

症例 2 の眼窩蜂窩織炎は、眼球突出が高度 (19 mm) で眼痛はなはだしい。眼窩切開、排膿を行い、本剤を午前中 1.0 g 点滴、午後 0.5 g を 2 回筋注して、5 日間 10 g を注射して症状改善をみた。膿培養で *Anaerobic GPR* を証明できた。

症例 3 は眼内鉄片飛入による穿孔性眼外傷である。前房水混濁 (++) で、視力は手動弁に低下している。鉄片除去手術を施行して本剤を午前中 2.0 g を生食水 500 ml に溶解して約 1 時間で点滴静注、午後 0.5 g を 2 回筋注追加による化学療法を開始した。化膿性虹彩毛様体炎は著明に消炎、軽減して、のち外傷性白内障に対して手術施行し、視力は 0.05 (0.5) に著しい増進をみた。著効例である。なお、本症例の手術時に硝子体培養で GNR が証明された。CTM は 10 日間に 24 g が投与された。

症例 4 は鉄片飛入の穿孔性眼外傷により発症した化膿性虹彩毛様体炎である。眼内鉄片除去術を施行、この際の硝子体の培養では *S. epidermidis* が証明された。視力は光覚弁に著しく障害されている。本剤を午前中 2.0 g 点滴、午後から 0.5 g 2 回筋注して、6 日間に総量 18 g を投与、化膿性炎症々は軽減して有効であった。視力は硝子体混濁がのこったため光覚弁で改善をみなかった。

症例 5 は、網膜剥離に対するシリコンプロンベ縫着術を施行して 4 日後に発症した術後感染例である。眼痛はなはだしく球結膜浮腫がつよい。シリコンプロンベを除去してこの培養にて *S. epidermidis* が検出された。本剤を午前中 2.0 g 点滴、午後から 0.5 g 2 回筋注して、

Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^2$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		AL-P (U)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	383	394	115	47	11.3	11.6	34.1	35.7	33.6	31.7	15	9	9	4	4.6	4.2	13	8
2	462	428	80	76	14.8	13.2	44.5	40.5	39.0	32.2	12	10	9	8	3.0	3.2	6	8
3	485	478	98	86	15.1	14.2	44.6	41.5	12.8	13.2	15	14	8	7	7.3	5.2	21	18
4	517	491	84	64	16.3	15.2	47.1	44.4	29.2	34.1	15	18	12	14	7.0	6.6	13	15
5	493	492	104	79	14.7	14.2	44.3	44.1	16.6	18.2	17	16	12	10	6.2	6.6	10	11
6	438	441	102	82	14.2	14.0	41.7	40.1	19.7	19.2	10	16	6	10	4.0	4.2	11	12

(B : before, A : after)

5日間に総量 15 g を投与した。化膿性炎症は消褪して有効に作用している。

症例 6 は眼内鉄片外傷後の全眼球炎である。初診時すでに病変は高度で、眼内出血もある。本剤の 2.0 g 点滴と 0.5 g 2 回筋注を開始したが化膿症状の進行を阻止しえず、2 日目に眼球内容除手術を施行した。この際の前房水、硝子体の培養で *B. subtilis* が検出された。無効例である。術後も本剤投与をつづけて 5 日間に 15 g を注射し、術後感染は予防しえた。

以上、6 症例の臨床治験で著効 1、有効 3、やや有効 1 および無効 1 の結果がえられた。

副作用としてとくにみとむべきものはなく、アレルギー反応もみられなかった。また注射前後に施行された血液像、肝腎機能検査の結果は Table 3 に示すとおり、異常値を示したものはなかった。

以上、基礎的、臨床的検討から、CTM は細菌性眼感染症に対して有用な cephalosporin 剤であると考えられた。

む す び

Cefotiam (CTM, SCE-963) の眼科的応用のために行った基礎的、臨床的検討成績を要約すれば以下のごとくである。

1. 本剤の抗菌作用は、*Koch-Weeks* 菌 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Morax-Axenfeld* 菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*C. diphtheriae* 0.19 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*N. gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. hemolyticus* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. viridans* 50 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* 0.19 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ お

よび *P. aeruginosa* >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離の *S. aureus* 20 株は $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示して、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に 9 株 45.0% があって分布の山をなした。

3. 家兎眼における前房水内移行は、50 mg/kg 筋注 1 時間後に peak 値 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がみられ、4 時間まで測定可能であった。1 時間値の房血比は 19.53% であった。50 mg/kg 静注して 1/2 時間後に 7.53 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内 peak 値がみられた。この際の房血比は 18.37% であった。

筋注後 1 時間ならびに静注後 1/2 時間における眼組織内濃度は、外眼部、眼球内部組織ともかなり高い移行がみられた。

4. 眼窩蜂窩織炎、化膿性虹彩毛様体炎、術後感染および全眼球炎の各症例に対して、本剤を 1.0 ~ 2.0 g 点滴静注に 0.5 g 2 回筋注追加して治療し臨床効果を検討した。全眼球炎の症例を除き、他の症例には有効に作用した。

副作用として特記すべきものはなく、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

文 献

- 1) 三国政吉：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：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

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES FOR OPHTHALMIC USE OF CEFOTIAM (SCE-963)

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA
and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Bacteriological and clinical experiments for ophthalmic use of cefotiam (CTM, SCE-963) were performed, and the results were summarized as follows.

1. Minimum growth inhibitory concentration of CTM was 6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *Koch-Weeks* bacillus, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Morax-Axenfeld* diplobacillus, 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *S. pneumoniae*, 0.19~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *S. hemolyticus*, 50 $\mu\text{g/ml}$ for *S. viridans*, 0.19~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and >100 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*.

2. The distribution of sensitivity for clinical isolated *S. aureus* 20 strains was in the range of ≤ 0.19 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ with peak at 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 9 strains (45.0%).

3. Ocular penetrations were examined in the rabbit eye. After intramuscular injection of 50 mg/kg, the aqueous level reached the peak of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ at one hour, and a trace after 6 hours. Aqueous serum ratio at one hour was 19.53%. After intravenous injection of 50 mg/kg, a peak value of 7.53 $\mu\text{g/ml}$ was obtained after 30 minutes with aqueous serum ratio of 18.37%.

The ocular tissue concentrations at one hour after intramuscular injection and 30 minutes after intravenous injection showed relatively high levels in both outer and inner parts of the eye.

4. The combined therapy with drip infusion of 1.0~2.0 g and intramuscular injection of 0.5 g twice a day was performed against several kind of ocular infections.

Good or excellent effects were obtained in orbitalphlegmone, iridocyclitis purulenta and postoperative infection, but no effect in a case of panophthalmitis.

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