

Cefaclor の眼科領域における応用

葉田野博・早川美津子・徳田久弥
(杏林大学眼科主任 徳田久弥教授)

Cefaclor (CCL) を検討した結果、眼科領域からみた特長は、黄色ブドウ球菌に対する MIC 分布は、0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあって、強い抗菌力を有すること、房水内移行濃度が低く、持続も短いこと、涙液内移行濃度は高く、有効濃度が移行すること、眼組織内移行をみると、結膜に一番多く移行し、角膜への移行はきわめて少ないこと、人に対しては 500 mg 1 回投与の方が、250 mg 1 回投与にくらべ血清内の移行濃度も高く、持続も長いことであることが判明した。これらの実験成績から CCL は、眼球そのものの感染症よりは、眼瞼などの軟部組織の感染症に対して、より有効と思われた。また涙液内濃度も高いので、軽度の角膜感染症に対してもある程度有効であろうと推定された。そこで麦粒腫の患者に対し CCL 500 mg $\times$ 3 回/日 を投与し、その成績をみると、やはり効果的な成績を得た。また 1 例であるが、軽度の角膜感染症に対しても有効で、基礎実験の成績と臨床効果が一致する成績を得た。

I. は じ め に

Cefaclor (以後 CCL と略) はアメリカ Eli Lilly 社で開発された経口用、Cephalosporin 系抗生物質で、白色ないし淡黄色の粉末である。製剤はカプセルで、その安定性は庶光室温保存で 1 年間以上は安定と考えられている。本剤の特性はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に抗菌力を有し、特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に Cefalexin (以後 CEX と略) よりすぐれた抗菌力を有すること、経口投与後すみやかに吸収され、投与量にほぼ比例した血中濃度が得られるこ

と、尿中への排泄は速く空腹時投与の場合には投与量の約 70% が 4 時間以内に回収されること、また安全性が高く大量投与時の肝・腎毒性は CEX より低いとされている。^{1-3,5-7)} 今回われわれは、本剤の使用機会を得たので眼科領域における検討をおこない、臨床的に使用し得るものであることを確認したので、ここにその成績を報告する。

II. 実験方法および成績

1) ブドウ球菌に対する抗菌力

1978 年、眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離

Table 1 Sensitivity distribution of cefaclor (CCL) and cephalixin (CEX) against clinically isolated staphylococci

Staphylococcus aureus (21 strains)

MIC Drugs	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
CCL		1	4	13	3						
CEX					14	7					

MIC ($\mu\text{g/ml}$); One loopful of 10^8 cells/ml

Staphylococcus epidermidis (26 strains)

MIC Drugs	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
CCL	1	3	13	7	2						
CEX	2	1	3	4	13	2	1				

MIC ($\mu\text{g/ml}$); One loopful of 10^8 cells/ml

した黄色ブドウ球菌 および 表皮ブドウ球菌 に対する CCL の抗菌力を CEX と比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法にもとづき、接種菌量は 10^8 cells/ml 白金耳を使用した。黄色ブドウ球菌 21 株に対する MIC 分布は $0.2\sim 1.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.78\text{ }\mu\text{g/ml}$ に 62% が集中した。一方、CEX の MIC 分布は $1.56\sim 3.13\text{ }\mu\text{g/ml}$ と比較的せまい範囲にあり $1.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ に 66% 強が集中し、CCL が CEX より 1 段階抗菌力が強いことを示した。また表皮ブドウ球菌 26 株に対する CCL の MIC 分布は $\leq 0.1\sim 1.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ にあり、 $0.39\text{ }\mu\text{g/ml}$ に 50% が集中した。CEX の MIC 分布は $\leq 0.1\sim 6.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し $1.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ にやはり 50% が集中した。表皮ブドウ球菌に対しても CCL は、CEX より 2 段階抗菌力の強いことが認められた。その成績は Table 1 のとおりである。

2) 家兎血清 房水 涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成熟家兎に CCL 50 mg/kg を経口投与し経時的に血液、房水、涙液を採取（1 時点につき、1 家兎 1 眼の房水、涙液）し、CCL の移行濃度を測定した。測定方法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。この方法による最小測定可能濃度は $0.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。また涙液内移行濃度の測定は CCL 投与後経時的に家兎の結膜嚢にディスク（東洋濾紙 No. 5, 直径 6 mm）を 60 秒間挿入して涙液を吸収させてから前述の検定菌による薄層ペーパーディスク法で測定した。この方法による最小測定可能濃度は、 $0.2\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。これらの標準曲線の作成には $1/10\text{ M}$ 磷酸緩衝液 pH 6.5 を用いた。その成績は Table 2 のとおりである。血清、房水、涙液内濃度のピークは、血清および涙液では 30 分であり、それぞれ $23.0\text{ }\mu\text{g/ml}$, $3.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示し、房水では 60 分にピークがあり、 $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示した。

3) 家兎の眼組織内濃度

CCL 50 mg/kg を体重 3 kg 前後の白色家兎に経口投与し、房水内濃度がピークとなる投与後 30 分に眼液を摘出し、その眼組織内濃度を測定した。測定方法は、前述の血清、房水内濃度測定法と同様である。その成績は Fig. 1 のとおりである。眼組織内移行濃度は結膜に一番多く認められた。

4) 人の血清内濃度

健康なる成人 6 名の volunteers に空腹時に CCL 250 mg と 500 mg を 1 週間の間隔をおいて cross over にて経口投与し、その血清内濃度を測定した。測定方法は、家兎血清内移行濃度を測定した方法と同様である。

Volunteer 6 名中 3 名に対しては、投与後 1, 3, 5 時間に採血し、他の 3 名に対しては、2, 4, 6 時間に採血し、その血清内濃度を測定し、各時点における血清内濃度の平均値を算出した。その成績は、Table 3, 4 のとおりである。

250 mg 1 回投与群では 1 時間にピークがあり、 $1.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示した。しかし持続をみると 4 時間以後は痕跡程度を示すにすぎず、持続は良好ではなかった。一方、500 mg 1 回投与群では、やはり 1 時間にピークがあり $5.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後にも $0.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ を示した。

5) 臨床成績

CCL に対する対象疾患は麦粒腫 28 例（内麦粒腫 17 例、外麦粒腫 11 例）、急性霰粒腫 3 例、急性涙嚢炎、角膜浸潤、各 1 例の計 33 例である。

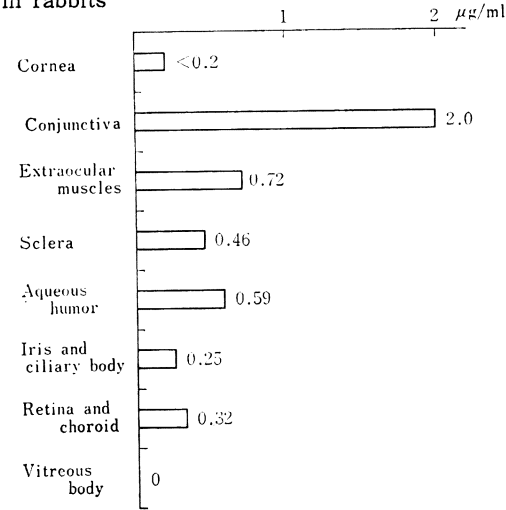
投与量は 1 日 $750\sim 1,500\text{ mg}$ で投与法は、250 mg を 1 日 3~4 回投与したもの 13 例、500 mg を 1 日 3 回投与したもの 16 例、500 mg 1 回他の 2 回は 250 mg ずつの 1 日量 $1,000\text{ mg}$ 3 回投与法が 4 例であっ

Table 2 Concentrations of cefaclor in serum, aqueous humor and tear after oral administration of 50 mg/kg in rabbits

Specimen	Time	Time after administration					
		0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.
Serum		23.0	22.8	5.3	1.8	0.5	< 0.2
Aqueous humor		< 0.2	0.5	0.3	—	—	—
Tear		3.5	3.2	< 0.2	—	—	—
Aqueous humor Serum ratio (%)		< 0.9	2.2	5.7	—	—	—
Tear Serum ratio (%)		15.2	14.0	< 3.8	—	—	—

— : Not done

Fig. 1 Ocular tissue concentrations of cefaclor 30 minutes after oral administration of 50 mg/kg in rabbits



た。

効果判定基準は、麦粒腫に対しては投与期間 3 日以上で治癒したものを有効；そのうち投与後 1 日目の病状が著明に改善されたものを著効；投与期間 4 日以上で治癒したものをやや有効；本剤を投与したにもかかわらず病状の悪化したものを無効と判定した。また、急性霰粒腫、角膜浸潤、急性涙囊炎に対しては、投与期間が 3 日以内で病状の改善をみたものを有効とした。その成績は Table 5 のとおりである。

CCL の有効率をみると、内麦粒腫では 17 例中著効 7 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、外麦粒腫では 11 例中著効 1 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、麦粒腫 28 例に対する有効率は著効、有効含めて 79% を示した。また急性霰粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤に対しては数少ないが、1 例をのぞきいずれも有効以上であった。また全例にわたって膿あるいは眼分泌物を培養したが、菌の認められたのは 15 例

Table 3 Serum levels of cefaclor after oral administration of 250 mg in healthy volunteers

Volunteer	Age	Sex	Body weight	Time after administration					
				1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
YOSHINO	24	F	47 kg	1.5		1.0		<0.2	
MITSUI	25	F	55 kg	1.5		0.8		<0.2	
MATSUI	25	F	48 kg	2.2		0.4		<0.2	
SATO	23	F	43 kg		1.3		<0.2		<0.2
NARITA	23	F	43 kg		1.6		<0.2		<0.2
YOSHINO	21	M	64 kg		1.1		<0.2		<0.2
Average			48.8 kg	1.7	1.3	0.7	<0.2	<0.2	<0.2

(µg/ml)

Table 4 Serum levels of cefaclor after oral administration of 500 mg in healthy volunteers

Volunteer	Age	Sex	Body weight	Time after administration					
				1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
YOSHINO	24	F	47 kg	5.4		2.0		0.4	
MITSUI	25	F	55 kg	3.4		1.9		0.8	
MATSUI	25	F	48 kg	7.3		0.4		0.3	
SATO	23	F	43 kg		2.6		0.5		0.4
NARITA	23	F	43 kg		3.0		0.8		0.3
YOSHINO	21	M	64 kg		3.2		0.4		0.4
Average			48.8 kg	5.4	2.9	1.4	0.6	0.5	0.4

(µg/ml)

Table 6 Results of disk sensitivity test with clinically isolated organisms

Case No.	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Disk sensitivity test										Cefaclor	Clinical effect		
			CEX	CET	CEZ	ABPC	SBPC	CBPC	KM	GM	TOB	CP	EM		TC	Daily dose
1	Internal hordeolum	<i>S. aureus</i>	++	++	++	++	++	++							750 mg	Good
4	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++	++	++	++	++	++							1,000 mg	Good
6	Internal hordeolum	Gram positive rod	++			+		+						+	1,000 mg	Good
13	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++			++			++	++	++	++	++		1,500 mg	Excellent
14	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++			++			++	++	++	++	++		1,500 mg	Excellent
16	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>				++	+		++	++	++	++	+		1,500 mg	Excellent
17	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++			++			++		++	++	++	++	1,500 mg	Excellent
20	External hordeolum	<i>S. aureus</i>		++	++	-	++	++							1,000 mg	Poor
22	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	+	-	-	++	++	++	++	++					1,000 mg	Good
		<i>Enterobacter</i>	-	-	-	++	++	++	++	++					1,000 mg	Good
24	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>		++	++	++	++	++							1,000 mg	Fair
25	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++			++	++		++	++	++	++	++		1,500 mg	Good
26	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	++			++	++		+	+	+	-	-		1,500 mg	Fair
27	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	++			++	++			+		++	++	++	1,500 mg	Fair
28	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	++			+			++	++		-	-	±	1,500 mg	Excellent
32	Acute dacryocystitis	<i>S. aureus</i>	++			++	++	++	++	++	++	++	++	++	1,500 mg	Good

Table 5 Clinical results of cefaclor treatment

Case				Clinical diagnosis	Cefaclor			
No.	Initial	Age	Sex		Daily dose		Days	Total dose
1	K.S.	14	F	Internal hordeolum	250 mg × 3	750 mg	3	2.25 g
2	Y.K.	11	F	Internal hordeolum	250 mg × 3	750 mg	3	2.25 g
3	T.T.	17	F	Internal hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	2	2.0 g
4	T.S.	31	M	Internal hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	3	3.0 g
5	H.S.	18	M	Internal hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	3	3.0 g
6	M.K.	16	F	Internal hordeolum	500 mg × 1 250 mg × 2	1,000 mg	3	3.0 g
7	S.K.	38	F	Internal hordeolum	500 mg × 1 250 mg × 2	1,000 mg	6	6.0 g
8	K.K.	18	M	Internal hordeolum	500 mg × 1 250 mg × 2	1,000 mg	3	3.0 g
9	H.K.	51	M	Internal hordeolum	500 mg × 1 250 mg × 2	1,000 mg	3	3.0 g
10	M.S.	26	F	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
11	Y.Y.	25	F	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	2	3.0 g
12	J.T.	25	F	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
13	T.U.	49	M	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	2	3.0 g
14	M.T.	40	M	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
15	Y.I.	24	F	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	2	3.0 g
16	Y.K.	17	F	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
17	J.K.	16	M	Internal hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
18	J.S.	25	F	External hordeolum	250 mg × 3	750 mg	3	2.25 g
19	S.K.	34	F	External hordeolum	250 mg × 3	750 mg	3	2.25 g
20	M.S.	35	M	External hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	1	1.0 g
21	M.F.	15	F	External hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	2	2.0 g
22	S.K.	49	F	External hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	3	3.0 g
23	K.M.	6	F	External hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	3	3.0 g
24	T.K.	22	F	External hordeolum	250 mg × 4	1,000 mg	6	6.0 g
25	N.S.	21	F	External hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
26	S.S.	61	F	External hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	6	9.0 g
27	T.O.	19	F	External hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	4	6.0 g
28	F.K.	17	F	External hordeolum	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
29	Y.I.	25	F	Acute tarsal cyst	250 mg × 4	1,000 mg	4	4.0 g
30	T.S.	54	F	Acute tarsal cyst	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
31	N.K.	16	F	Acute tarsal cyst	500 mg × 3	1,500 mg	4	6.0 g
32	S.T.	53	F	Acute dacryocystitis	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g
33	T.M.	48	M	Infiltration corneae	500 mg × 3	1,500 mg	3	4.5 g

Isolated organism	Clinical effect	Side effect
<i>S. aureus</i>	Good	—
	Good	—
	Good	—
<i>S. epidermidis</i>	Good	—
	Good	—
	Good	—
Gram positive rod <i>S. epidermidis</i>	Good	—
	Fair	—
	Poor	—
	Good	—
	Excellent	—
	Good	—
<i>S. epidermidis</i>	Excellent	—
	Excellent	—
	Excellent	—
<i>S. epidermidis</i> Gram positive rod	Excellent	—
	Excellent	—
	Excellent	—
<i>S. epidermidis</i>	Excellent	Gastric discomfort (3rd day)
<i>S. epidermidis</i>	Excellent	—
<i>S. aureus</i>	Good	—
	Good	—
	Poor	—
<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i>	Good	—
	Good	—
	Good	—
<i>S. epidermidis</i>	Fair	—
<i>S. epidermidis</i>	Good	—
<i>S. aureus</i>	Fair	—
<i>S. aureus</i>	Fair	—
<i>S. epidermidis</i>	Excellent	—
	Good	—
	Excellent	—
	Poor	—
<i>S. aureus</i>	Good	—
	Good	—

で菌陽性率は 45% であった。分離菌の内訳は黄色ブドウ球菌 6 株、表皮ブドウ球菌 9 株、*Enterobacter* 1 株であり、ブドウ球菌が圧倒的に多かった。また、Penicillin 系および Cephalosporin 系抗生剤に対する感受性試験を 3 濃度 ディスク法で行なった。その成績は Table 6 のとおりである。CCL の感受性試験は検討していないが、Penicillin 系や、他の Cephalosporin 系抗生剤に対して大部分は高い感受性を有していた。なお、今回の対象症例 33 例中、1 例(症例 No. 16)で投与終了日の 3 日目に軽度の胃部不快感を訴えたものがあつたが、他の症例では副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考按および総括

1) ブドウ球菌に対する抗菌力

黄色ブドウ球菌 および 表皮ブドウ球菌に対する CCL と CEX との抗菌力を検討すると表皮ブドウ球菌に対しては 2 段階黄色ブドウ球菌に対しては 1 段階 CCL のほうが抗菌力が強いことが知られた。前眼部感染症からの分離菌のうち、その 55% を占める⁴⁾ブドウ球菌に対し、CCL が CEX より強い抗菌力を有することは、細菌学的効果からみて眼科領域にても有用な抗生剤と思われる。

2) 家兎の血清、房水および涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色家兎に CCL 50 mg/kg を経口投与し、その後の血清内、房水内、涙液内濃度を測定した。血清内濃度の推移をみると、投与後 30 分でピークとなり、23.0 μg/ml を示し、1 時間では 22.8 μg/ml と高濃度を有し、2 時間では 5.3 μg/ml となり、以後 4 時間まで急速に減少し、6 時間では痕跡を示した。一方、房水内移行をみると、投与後 2 時間までしか移行が認められない。またその濃度も血清のそれにくらべ低く、房血比にて 0.9~5.7% である。このことは、眼内感染症よりは眼瞼等の軟部組織の感染症により適する薬剤であることを示唆するものと思われる。一方、涙液内移行濃度の推移をみると房水内移行と同じように投与後 2 時間まで認められるが、2 時間では痕跡程度しか認められず、30 分、1 時間ではそれぞれ 3.5 μg/ml 3.2 μg/ml と房水内濃度の 6 倍強を示す。このことは、臨床的には軽度の角膜炎感染症に対し有意義なものと思われる。これは CCL の特長の一つであるといえるだろう。

3) 家兎の眼組織内濃度

CCL 投与後、房水内移行濃度がピークとなる 30 分に眼球摘出を行ない眼組織内移行濃度を検討したが、結膜に多く移行し、次いで眼筋、房水、強膜、網脈絡膜、虹彩毛様体、角膜の順で移行濃度が低くなった。

この時点の CCL の眼組織内移行濃度の特長は結膜に

多く移行すること、角膜、硝子体に移行が悪いこと、虹彩毛様体や網脈絡膜等の血管の豊富な組織に移行が比較的少ないこと等である。この最後の事項は従来の抗生物質と異なる点である。血清内濃度や房水内濃度のピークが30分であるところから、同じ時間に測定した組織内濃度のうちで、一般には血管に富む虹彩毛様体や網脈絡膜は移行濃度がもっと高いのが普通であるからである。従ってこのことはCCLとこれら虹彩毛様体と網脈絡膜等との組織親和性が低いことによるのではないかと推測される。

4) 人の血清内濃度

健康成人6名のvolunteersにおけるCCL 250 mgおよび500 mg投与後の血清内濃度の平均値をみると、250 mg 1回投与では投与後3時間までしか移行が認められない。また、そのピーク濃度も $1.7 \mu\text{g/ml}$ であり、3時間後は $0.7 \mu\text{g/ml}$ を示すにすぎない。これに対し、CCL 500 mg 1回投与では投与後6時間まで移行が認められ、その移行濃度もピークで $5.4 \mu\text{g/ml}$ と250 mg投与時の約3倍程度高く、これを仮りに家兎の実験から得た投与後1時間の房血比2.2%を基準とすると、人の房水内には約 $0.12 \mu\text{g/ml}$ が移行することになる。血清内濃度は500 mg投与時は勿論、250 mg投与でもそのピーク時ではブドウ球菌に対し、CCLのMIC分布からみて十分な濃度を有するが、房水内移行濃度については500 mg投与であっても、 $0.12 \mu\text{g/ml}$ 以下と推定され、この濃度はブドウ球菌に対して無効である。この点からみても、CCLは眼内感染症よりはむしろ眼瞼などの軟部組織感染症等に適應すると考えられる。また、1回250 mgよりは1回500 mg投与の方が血清内濃度が高くかつ持続も良好であり、臨床的には有用と考えられる。

5) 臨床成績

動物実験からみたCCLの血清内濃度、房水内濃度、涙液内濃度および眼組織内濃度に加え、人における血清内濃度の推移からみて、本剤は眼瞼の感染症である麦粒腫が一番適応と思われたので、麦粒腫28症例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。CCLの投与方法別に次の3群に分けてその臨床効果を比較検討すると、1回250 mg、1日3~4回投与群は麦粒腫で12例あり、有効10例、やや有効1例、無効1例であった。また、500 mg 1回と250 mgを2回という投与群は4例で症例数は少なかったが、その効果をみると有効2例、やや有効1例、無効1例で、前記の投与方法にくらべてさほどの効果は認められない。これらの投与方法に比して、1回500 mg、1日3回投与した麦粒腫12例では、1日投与量が多いためか、著効8例、有効2例、

やや有効2例と、明らかに優れた成績が得られた。前述したvolunteersでの血清中濃度推移から1回当たり500 mgの投与方法の優れることが予測されたが、その期待どおり1回500 mg、1日3回投与方法の方が臨床的に有用であった。さらに、500 mg $\times$ 3回/日投与方法によった急性霰粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤の各1例でも、いずれも有効以上の成績を得た。

CCLの細菌学的効果については、1978年度のブドウ球菌保存株に対して有効であることは前述したとおりであるが、今回の臨床例からの分離菌については検討していない。今回の臨床例からの分離菌における各種抗生剤のDisk感受性検査結果はTable 6に示したとおりであった。臨床効果と対比しながら検討すると、CEXにかなり感受性があると思われる菌の分類例でやや有効が2例(Case No. 26, 27)、CETとCEZにきわめて感受性のある菌の分離例で無効が1例(Case No. 20)認められている反面、CETとCEZに耐性と思われる菌の分離例でも有効症例(Case No. 22)があり、CCL類縁他剤の*in vitro*感受性成績と*in vivo*でのCCLの臨床的效果とは必ずしも一致しない結果を得た。

また、本剤に起因すると考えられる副作用は軽度の胃部不快感1例のみであった。

IV. 結 論

1) 1978年眼科外来を訪れた眼感染症患者の病巣から分離したブドウ球菌に対するMIC分布は、黄色ブドウ球菌に対しては $0.2\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に約62%が集中する。また、表皮ブドウ球菌に対しては $\leq 0.1\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.56 \mu\text{g/ml}$ に約50%が集中する。

この抗菌力はCEXより1段階ないし2段階優れていた。

2) 家兎にCCL 50 mg/kg経口投与時の血清内濃度のピークは投与後30分にあり $23.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。房水内濃度は投与後1時間にピークに達し、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。また、涙液内濃度は投与後30分に $3.5 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。その持続については、血清内濃度は4時間まで、房水内移行は3時間まで、涙液内移行は2時間まで検出可能であった。

3) 家兎の眼組織内濃度をみると、50 mg/kg経口投与後30分では、結膜に一番多く移行し $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、次いで眼筋、房水、強膜、網脈絡膜、虹彩毛様体、角膜の順に移行濃度が低くなり、硝子体には移行が認められなかった。

4) 健康成人volunteers 6名に1回250 mgと1回500 mgをcross overにて空腹時経口投与し、その

後の血清内濃度をみると、250 mg 投与では投与後 1 時間がピークとなり、1.7 $\mu\text{g/ml}$ を示すが 3 時間までしか明らかな移行は認められないのに対し、500 mg 投与では投与後 1 時間に同じくピークがあり 5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示しその後 6 時間まで明らかな移行が証明された。

5) 麦粒腫 28 例、急性霰粒腫 3 例、急性涙囊炎 1 例、角膜浸潤 1 例の合計 33 例に本剤を投与した。麦粒腫 28 例では、3 種類に投与法を変えて効果を比較したところ、1 回 250 mg、1 日 3~4 回投与群では 12 例のうち、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。また、500 mg 1 回と 250 mg 2 回を投与した群では、4 例という少数例であったが、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。これに対し、1 回 500 mg、1 日 3 回投与群では麦粒腫 12 例中、著効 8 例、有効 2 例、やや有効 2 例の成績が収められた。

また、急性霰粒腫、急性涙囊炎、角膜浸潤に対しては、1 回 500 mg 1 日 3 回投与した症例では有効以上の成績が得られた。

なお、投与 3 日目に軽度の胃部不快感を訴えた 1 例が認められたが、他の症例では自覚的副作用は認められなかった。

文 献

- 1) LAVERDIERE, M.; D. WELTER & L. D. SABATH: Use of a heavy inoculum in the *in vitro* evaluation of the anti-staphylococcal activity of 19 cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(4): 669~675, 1978
- 2) SHADOMY, S.; G. WAGNER & M. CARVER: *In vitro* activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12(15): 609~613, 1977
- 3) NEU, H. C. & K. P. FU: Cefaclor: *In vitro* spectrum of activity and beta-lactamase stability. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(4): 584~588, 1978
- 4) 葉田野 博, 他: 外眼部感染症の分離菌の変遷と抗生剤感受性について。眼科紀要 29: 1798~1805, 1978
- 5) MEYERS, B. R.; S. Z. HIRSCHMAN, G. WORMSER, G. GARTENBERG & E. SRULEVITCH: Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *J. Clin. Pharmacol.* 18(4): 174~179, 1978
- 6) FOGLESONG, M. A.; J. W. LAMB & J. V. DIETZ: Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13(1): 49~52, 1978
- 7) Cefaclor の概要。塩野義製薬

STUDIES ON CEFACLOR IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, MITSUKO HAYAKAWA and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine, Mitaka, Tokyo

Fundamental and clinical studies on cefaclor, a new oral cephalosporin, were carried out in the field of ophthalmology and following results were obtained.

1) The MICs of cefaclor against *Staphylococcus aureus* (21 strains) isolated from specimens obtained from eye infections in 1978, ranged from 0.2 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ with the majority of strains inhibited at 0.78 $\mu\text{g/ml}$. The antibacterial activity of cefaclor seems to be stronger than that of cephalexin.

2) Low concentrations in aqueous humor and high concentrations in lacrimal fluid were measured after oral administration of 50 mg/kg cefaclor in rabbits. Penetration of cefaclor into eye tissue seems to be not so good, but higher concentrations of cefaclor were detected in conjunctiva.

3) Serum concentration of cefaclor in rabbits reached its peak at 30 minutes after oral administration of 50 mg/kg and the peak serum level was 23.0 $\mu\text{g/ml}$.

4) Serum concentration of cefaclor in human reached its peak at 1 hour after oral administration. The peak serum level was 1.7 $\mu\text{g/ml}$ after the administration of 250 mg, and 5.4 $\mu\text{g/ml}$ after the administration of 500 mg.

5) Cefaclor was administered to a total of 33 patients with eye infections including 28 with hordeolum, 3 with acute tarsal cyst, 1 with acute dacryocystitis and 1 with corneal infection. Cefaclor dosage regimen of 500 mg three times daily seems to be good enough to obtain sufficient clinical response.

No side effect or adverse reaction was found except one case of mild gastric discomfort.