

Cefotaxime の眼感染症に対する基礎的・臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川武

新潟大学眼科

新しい注射用 cephalosporin 剤, Cefotaxime の眼感染症に対する臨床応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行なった。本剤の抗菌スペクトルは, Cephaloridine, Cefazolin に類似し, *P. aeruginosa* にもかなりの抗菌力を示した。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, 分布の山は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあった。*P. aeruginosa* 20 株では $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布して, $50 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。本剤 1.0 g 筋注時の人血中濃度は, 1/2 時間に peak 値 $20.27 \mu\text{g/ml}$ に達し, 以後漸減して 6 時間後は $0.77 \mu\text{g/ml}$ であった。白色成熟家兎に 50 mg/kg 筋注, 静注して, 前房水内濃度は筋注時 1 時間後, 静注時は 1/2 時間後にそれぞれ peak 値 $1.45 \mu\text{g/ml}$, $3.33 \mu\text{g/ml}$ を示した。各 peak 時の眼組織内濃度は, 外眼部, 眼球内部ともに高値がみとめられた。静注時では筋注時より数倍たかい移行濃度を示した。眼瞼膿瘍, 急性涙囊炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 化膿性虹彩毛様体炎, 術後感染および眼窩蜂窩織炎の各種眼感染症に対して, 本剤を 1 回 1.0 g ないし 2.0 g を 1 日 1~2 回点滴静注, 1 回 0.5 g ないし 1.0 g を 1 日 2 回筋注をそれぞれ単独または併用投与した。全 14 症例中, 著効 2, 有効 10, やや有効 1 および無効 1 の臨床成績がえられた。副作用として 1 例に GOT の一過性上昇をみた。その他アレルギー反応など重篤なものはみられなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は, ドイツヘキスト社とフランスセル社において研究開発された, 新しい注射用 cephalosporin 剤である。その特性は, 既存の合成 cephalosporin より有効で *P. aeruginosa* に対してもかなりつよい抗菌力を示し, β -lactamase に対してより安定である¹⁾などの点にある。

本剤の眼科的応用のために, 2, 3 の基礎的実験を行ない, 臨床的検討を行なったので, それらの成績につき報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌, 8 菌種に対する本剤の抗菌力 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法により検査した。接種菌量は, Trypto soy broth に 16~24 時間培養の原液を用いた。

2. 臨床分離株に対する感受性

眼化膿症患者より分離した *S. aureus* 20 株ならびに *P. aeruginosa* 20 株の感受性を検査した。検査方法は 1 と同様である。

3. 血中濃度

健康成人に 1.0 g 1 回筋注して, 血中濃度の時間的推移を検討した。濃度測定には *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層平板カップ法により, 標準曲線の作製ならびに検体の希釈には, $1/15 \text{ M}$ phosphate buffer (pH 6.6) を用いた。平板培地は pH 6.6 の合成培地である。

4. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$) を用いて, 本剤の眼内移行の動態を検討した。 50 mg/kg を 1 回筋注, 静注ならびに $50 \text{ mg}/0.25 \text{ ml}$ を球結膜下に注射して, 経時的に前房水を採取および採血して移行濃度を測定した。またそれぞれ前房水内濃度の 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 3 と同じ方法により行なった。

5. 臨床治験

症例は眼瞼膿瘍 2 例, 急性涙囊炎, 角膜浸潤各 1 例, 角膜膿瘍 4 例, 化膿性虹彩毛様体炎 3 例, 術後感染 1 例および眼窩蜂窩織炎 2 例の計 14 例である。これらに対して本剤 1 回 1.0 g ないし 2.0 g を 1 日 1~2 回点滴静注と, 1 回 0.5 g ないし 1.0 g を 1 日 2 回筋注をそれぞれ単独または併用投与して, 臨床効果を検討した。

なお角膜疾患には本剤の 0.5% 水溶液の点眼による局所投与を併用した。

II. 実験成績

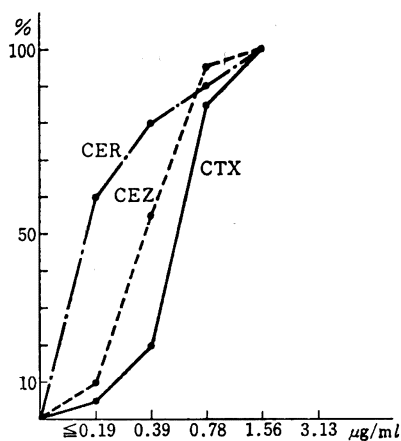
1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 $0.39 \mu\text{g/ml}$, *Morax-Axenfeld* 菌 $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* $0.2 \mu\text{g/ml}$, *S. haemolyticus* $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *S. viridans* $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* 209P は

Table 1 Antimicrobial spectrum

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

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

Drug	$\mu\text{g/ml}$	≤ 0.19	0.39	0.78	1.56
CTX		1 (5.0)	3 (15.0)	13 (65.0)	3* (15.0)
CEZ		2* (10.0)	9 (45.0)	8 (40.0)	1 (5.0)
CER		12* (60.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	2 (10.0)

* *S. aureus* 209p

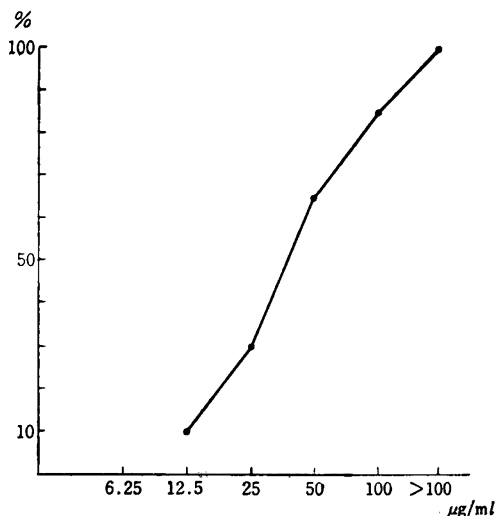
1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。

これは並記の Cefazolin(CEZ)²⁾および Cephaloridine (CER)³⁾の抗菌スペクトルに類似しているが、*P. aeruginosa* に対しては、これらより優れた抗菌力を示していた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すように $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり 20 株中 13 株 65.0% がここにあった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (20 strains)

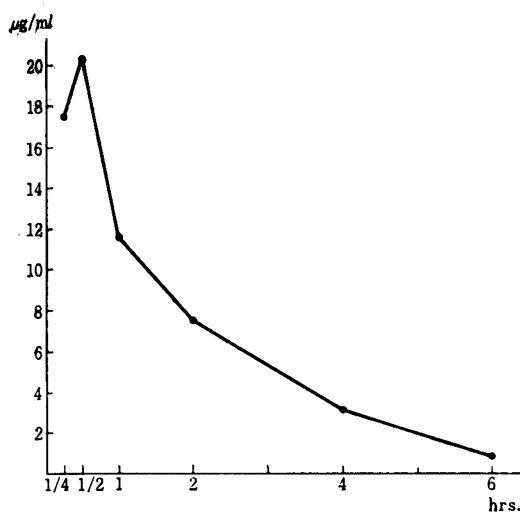
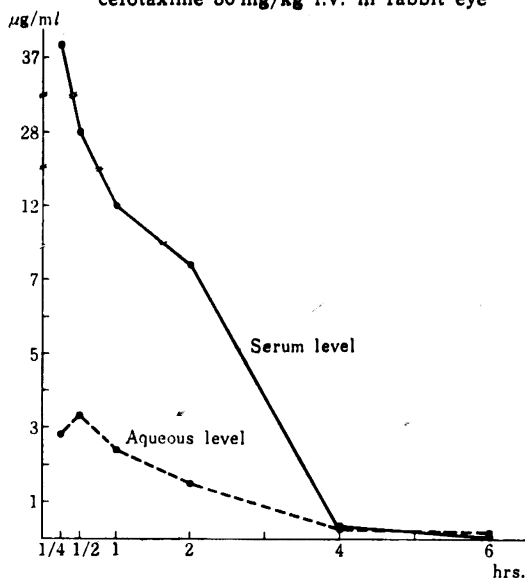
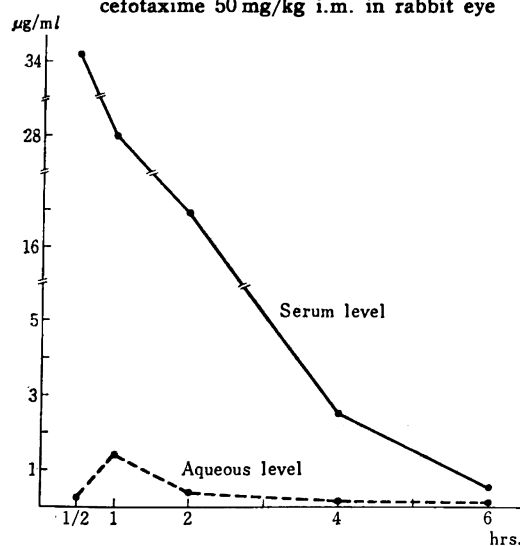
Drug	$\mu\text{g/ml}$	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX			2 (10.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	3 (15.0)

同時に検査した CEZ, CER も同様 $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間に感受性分布を示しているが、本剤は両剤より高濃度側に分布する傾向がみられた。

2) *P. aeruginosa* 感受性

Fig. 2 のように、12.5~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の間にあって、50 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山を示し 20 株中 7 株 35.0% がこれを占め、13 株 65.0% が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で感受性を示した。なお、CEZ, CER では全株が $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 血中濃度

Fig. 3 Blood level of cefotaxime
1g i.m. healthy adultFig. 5 Aqueous humor and serum level of
cefotaxime 50 mg/kg i.v. in rabbit eyeFig. 4 Aqueous humor and serum level of
cefotaxime 50 mg/kg i.m. in rabbit eye

成績を Fig. 3 に示した。

本剤 1.0g 筋注後、1例は 1/4 時間、他の 2 例は 1/2 時間に peak 値に達して、平均では 1/2 時間で 20.27 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。以後は漸減して 1 時間 11.57 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 7.6 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 3.17 $\mu\text{g/ml}$ および 6 時間 0.77 $\mu\text{g/ml}$ の平均血中濃度であった。

4. 眼内移行

成績はすべて 2 眼の平均値であらわした。

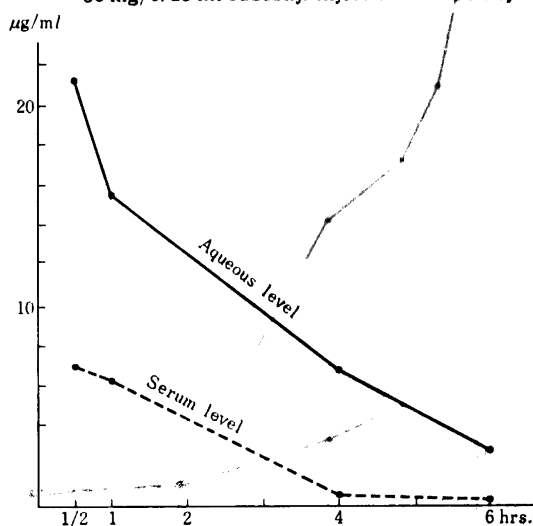
1) 前房水内移行

(1) 筋注 (Fig. 4) : 注射後、前房水へは 1/2 時間に 0.23 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がみられ、1 時間が peak で 1.45 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以後 2 時間 0.38 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度は 1/2 時間が peak 時で、34.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は漸減して 6 時間後は 0.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比は、1 時間で 5.18% であった。

(2) 静注 (Fig. 5) : 1/4 時間後すでに 2.85 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示し、1/2 時間後に peak 値 3.33 $\mu\text{g/ml}$ をみとめた。以後は、1 時間 2.40 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 1.48 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 0.24 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後も 0.14 $\mu\text{g/ml}$ を示した。血中濃度は 1/4 時間が peak で 37.33 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後比較的すみやかに減少して、4 時間は 0.28

Fig. 6 Aqueous humor and serum level of cefotaxime
50 mg/0.25 ml subconj. injection in rabbit eye



µg/ml で6時間は移行濃度がみとめられなかった。

房水血清比は1/2時間で11.89%であった。

(3) 結膜下注射 (Fig. 6) : 1/2 時間後に 21.7 µg/ml の高い前房内濃度の peak 値がみとめられ、以後減少して1時間 15.5 µg/ml、4時間 6.8 µg/ml、6時間 2.89 µg/ml の移行濃度を示した。血中へは1/2時間に 7.0 µg/ml の移行をみとめ、以後6時間まで証明できた。

2) 眼組織内濃度

(1) 筋注 (Fig. 7) : 注射1時間後で球結膜に 14.0 µg/g でもっとも高い移行濃度をみとめ、以下、外眼筋 11.89 µg/g、眼瞼 7.66 µg/g、強膜 6.94 µg/g、角膜 0.52 µg/g の順であった。眼球内部にはより低値で虹彩毛様体が 6.68 µg/g でかなり良好な移行を示したほか、網脈絡膜、硝子体とも 1 µg/g or ml 以下であった。水晶体への移行は証明されていない。

血清中へは 31.2 µg/ml の移行を示した。

(2) 静注 (Fig. 8) : 注射1/2時間で、外眼筋 58.39 µg/g、球結膜 50.3 µg/g、眼瞼 44.19 µg/g と高い移行濃度がみとめられた。その他、強膜 16.77 µg/g および角膜 3.51 µg/ml であった。これらに比べて眼球内部へは低濃度で、虹彩毛様体 12.27 µg/g、網脈絡膜 3.39 µg/g、視神経 2.49 µg/g、前房水 2.1 µg/ml、硝子体 0.14 µg/ml であった。水晶体には移行がみとめられなかった。

血清中には 32.0 µg/ml の移行濃度を示した。

(3) 結膜下注射 (Fig. 9) : 1/2 時間後の眼組織内濃度は、球結膜 697.2 µg/g、外眼筋 660.8 µg/g、眼瞼 151.4 µg/g ときわめて高濃度であった。その他、強膜 69.7 µg/g、角膜 43.1 µg/g であった。眼球内部にもかなりの高値を示して、網脈絡膜 123.5 µg/g、視神経 79.5 µg/g、虹彩毛様体 37.2 µg/g、前房水 20.8 µg/ml の移行をみとめている。硝子体には 3.2 µg/ml と低濃度で、水晶体には 0.41 µg/g であった。

血清中への移行濃度は 8.1 µg/ml であった。

5. 臨床成績

臨床成績は Tabl 2 に示すごとくである。眼瞼膿瘍の症例からは、結膜囊分泌物の培養で *S. aureus*, GNR をそれぞれ検出している。眼瞼の発赤、腫脹が高度で、眼痛がはなはだしい。1例には1回0.5gを1日2回筋注、4日間4.0gを投与して、自覚症状は7日までは

Fig. 7 Ocular tissue concentration of cefotaxime (rabbit eye 50 mg/kg i. m. 1 hour)

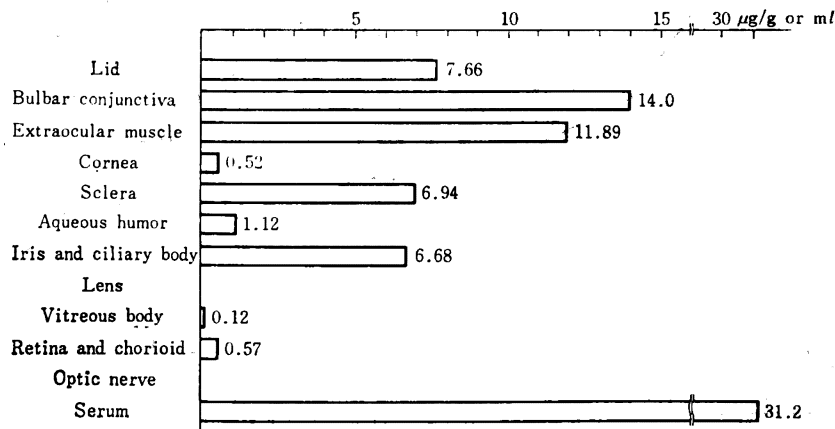


Fig. 8 Ocular tissue concentration of cefotaxime (rabbit eye 50 mg/kg i. v. 1/2 hour)

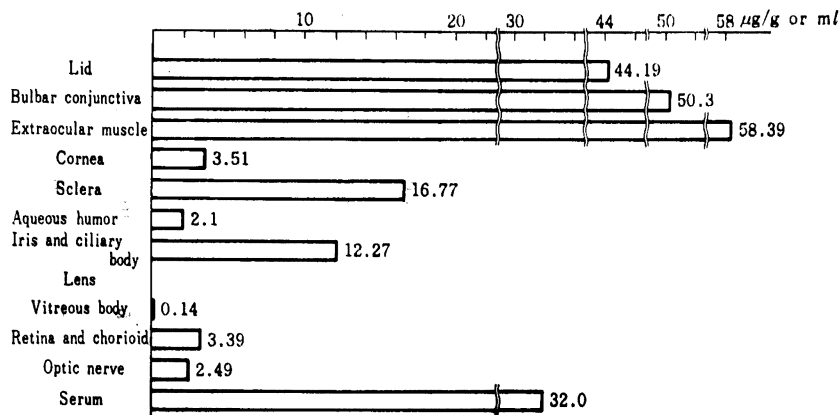
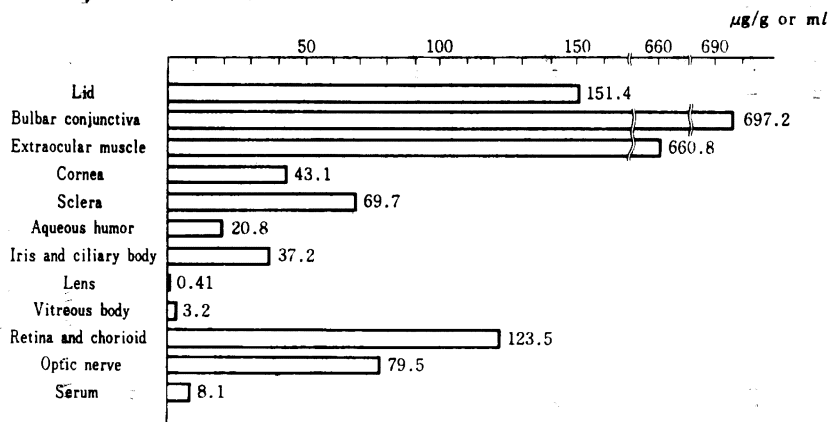


Fig. 9 Ocular tissue concentration of cefotaxime (rabbit eye 50 mg/0.25 ml subconj. injection 1/2 hour)



消退, *S. aureus*, GNR とともに陰性化し, 治療している。他の1例は一部膿点形成をみたものである。本剤1回1g, 1日2回筋注して5日間に10g注射で, 自然排膿を伴って10日目までに膿瘍は消退し菌も消失している。

急性涙囊炎の症例は, 涙囊部皮膚の発赤, 腫脹と自発痛を伴ったもので, 膿の培養では *S. pneumoniae* を証明した。1日1g×2筋注して5日目までに10g投与により, 症状の改善および菌の陰性化をみた。

角膜浸潤は左眼充血と眼痛があり, 角膜に浸潤巣をみとめた。結膜囊内から培養で GNR, *S. epidermidis* を検出している。眼局所に本剤の0.5%水溶液を点眼, 1日1g×2筋注により, 8日までに角膜浸潤巣は軽快し菌も陰性化した。総量8gである。

角膜潰瘍は4例で, いずれも潰瘍部または結膜囊内の培養で GNR を分離している。本剤0.5%水溶液の点眼を併用して, 1日1g×2筋注により, 3例に潰瘍の縮小, 消失がみられて有効, 1例には無効であった。

GNR は2例に陰性化がみられた。

化膿性虹彩毛様体炎は3例である。症例9は左眼の充血と前房水混濁が高度で, 視力は手動弁である。結膜囊内から *S. viridans*, 嫌気性 GPR が証明された。1% Atropine 点眼に, 本剤を初め1回2g, 1日2回点滴静注して3日目より1日1g点滴静注に1g筋注を併用して, 5日間に14gを投与, 治療した。眼所見は著しく改善して7日までに前房水混濁は消退し, 視力は0.7に増進, その後炎症症状の消失とともに1.2に改善され菌も消失した。本剤の著効例である。他の2例は GNR によるもので, それぞれ1日2g点滴静注に1g筋注, または1g静注と筋注を併用して, 1例に有効, 他の1例はやや有効であった。

術後感染例は, 右白内障の囊内摘出後に発症したものである。角膜縫合糸部位に角膜膿瘍を形成している。膿の培養で *S. epidermidis* が検出された。0.5% 本剤水溶液の点眼に, 2g点滴静注ならびに1g筋注を併用して, 5日間に15gを投与して, 角膜膿瘍は消退し, 術

Table 2 Clinical results of cefotaxime

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosis	Days of administration	Total dosis	Effect	Side effect
1	47	F	Lid abscess	R. E.	<i>S. aureus</i>	0.5 g $\times$ 2 i. m.	4	4.0 g	+	—
2	69	F	Lid abscess	L. E.	GNR	1.0 g $\times$ 2 i. m.	5	10.0	+	—
3	25	F	Acute dacryocystitis	L. E.	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 g $\times$ 2 i. m.	5	10.0	+	—
4	53	F	Corneal infiltration	L. E.	GNR, <i>S. epidermidis</i>	1.0 g $\times$ 2 i. m.	4	8.0	+	—
5	43	M	Corneal ulcer	L. E.	GNR	1.0 g $\times$ 2 i. m.	4	8.0	+	—
6	49	M	Corneal ulcer	L. E.	GNR	1.0 g $\times$ 2 i. m.	5	10.0	+	—
7	24	M	Corneal ulcer	L. E.	GNR	1.0 g $\times$ 2 i. m.	4	8.0	—	—
8	53	F	Corneal ulcer	L. E.	GNR	1.0 g $\times$ 2 i. m.	6	12.0	+	—
9	47	F	Iridocyclitis purulenta	L. E.	<i>S. viridans</i>	2.0 g $\times$ 2 drip 1.0 g $\times$ 1 drip 1.0 g $\times$ 1 i. m.	2 ⁵ 3 ⁵	14.0	++	GOT ↑
10	58	F	Iridocyclitis purulenta	R. E.	GNR	2.0 g $\times$ 1 drip 1.0 g $\times$ 1 i. m.	7	21.0	+	—
11	35	M	Iridocyclitis purulenta	R. E.	GNR	1.0 g $\times$ 1 i. v. 1.0 g $\times$ 1 i. m.	5	10.0	±	—
12	65	F	Postoperative infection	R. E.	<i>S. epidermidis</i>	2.0 g $\times$ 1 drip 1.0 g $\times$ 1 i. m.	5	15.0	+	—
13	39	M	Orbital phlegmone	R. E.	GNR, <i>S. epidermidis</i>	1.0 g $\times$ 2 i. m.	6	12.0	++	—
14	63	M	Orbital phlegmone	R. E.	<i>S. aureus</i>	1.0 g $\times$ 2 i. m.	5	10.0	+	—

Table 3 Clinical effect of cefotaxime

Diagnosis	Case No.	Effect			
		++	+	±	-
Lid abscess	2		2		
Acute dacryocystitis	1		1		
Corneal infiltration	1		1		
Corneal ulcer	4		3		1
Iridocyclitis purulenta	3	1	1	1	
Postoperative infection	1		1		
Orbital phlegmone	2	1	1		
Total	14	2	10	1	1

後炎症は軽快した。また、菌の陰性化をみた。

眼窩蜂窩織炎の症例は、眼瞼の発赤、腫脹と眼球突出をみとめ、強い眼痛を訴えた。1回1g、1日2回筋注により、1例は数日後に症状の著しい改善がみられた。他の1例にも有効に作用し投与前に検出された *S. epidermidis* と *S. aureus* も消失した。投与総量は10~12gである。

副作用として、症例9で投与2日目の GOT 値が42uに上昇したが、5日間の投与中止後は6uと正常値に復帰した。その他の症例では、血液検査値、肝腎機能検査でもとくに異常値を示すものはなかった。また皮内反応は全症例とも陰性であった。その他、アレルギー反応など重篤なものはみられなかった。

以上の結果を一括表示すると Table 3 のようである。14症例中、著効2例、有効10例、やや有効1例、無効1例の成績であった。

Ⅲ. 考 按

Cefotaxime (CTX) は、 β -lactamase に対して安定性あるものを目的として合成された新しい 7-Aminocephalosporanic acid 誘導体である。

近年、既存の合成 cephalosporin 系薬剤に対して、 β -lactamase 産生菌の増加が注目されていることから、本剤のように β -lactamase 抵抗性の薬剤は臨床上有用な地位を占めるものと考えられる。

私共は、本剤の眼科的臨床応用のために基礎的、臨床的検討を加えて、その成績を述べてきたものである。

まず、抗菌スペクトルを教室保存菌株について検査したところ、私共が既に報告した CEZ²⁾、CER³⁾ に類似していたが *P. aeruginosa* に対してはこれの3例中もっともすぐれた抗菌力を示すことが知られた。

これらの成績は、J. M. T. HAMILTON-MILLER¹⁾ による本剤の抗菌力検査成績に類似するものであった。

臨床分離菌株に対する感受性分布では、*S. aureus* では $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布して CER、CEZ より低感受性側にあり、*P. aeruginosa* では $12.5 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$

にあって、CER、CEZ に比べはるかに高感受性を示した。また先に私共が報告した Carbenicillin (CBPC) の *P. aeruginosa* 感受性⁴⁾ では $25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布したもので、これと比べても本剤がよりすぐれていることが認められた。

J. M. T. HAMILTON-MILLER¹⁾ による *S. aureus* 20 株における感受性は、 $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ に分布して $2 \mu\text{g/ml}$ に15株が占め分布の山をなしており、Cephalothin より低感受性側にあった。また *P. aeruginosa* 49 株では $4 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ にあって、 $8 \sim 16 \mu\text{g/ml}$ に34株が分布の山を示めて、CBPC に比べより優れた抗菌力をあらわしていた。

私共の成績は、これらに略々類似の傾向を示すものであった。

次に本剤 1g を筋注した際の血中濃度をみるに、1/2 時間後に peak 値 $20.27 \mu\text{g/ml}$ に達し以後は漸減し、6 時間後は $0.77 \mu\text{g/ml}$ であった。

CTX 第 I 相試験成績によれば、本剤 1g 筋注後 15 分に peak 値 $38.1 \mu\text{g/ml}$ が得られ、以後は漸減して 30 分後 $33.9 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $22.0 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $14.3 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 $2.1 \mu\text{g/ml}$ で 8 時間後は $6.6 \mu\text{g/ml}$ であった。私共の成績では peak はこれにややおくれで且つ低濃度であったが、時間的推移は類似の傾向を示したものである。

本剤の眼内移行については、筋注、静注および結膜下注射による全身、局所投与における動態を検討した。これらの成績を、先に私共が報告してきた各種 cephalosporin 剤の眼内移行と比較検討してみたい。

まず、筋注時の前房内移行の peak 時における房血比は 5.18% であった。同量筋注で CEZ²⁾ では 5.8%、CER³⁾ で 30.9% であるから、本剤はおおよそ CEZ に類似していることがわかる。また 6 時間後で CEZ では前房内移行は証明していないが、本剤では $0.1 \mu\text{g/ml}$ がみとめられたことから、本剤の前房内濃度の持続が CEZ

より長いことを示した。

この傾向は静注時においても同様で、本剤の前房内濃度の peak 時の房血比 11.89% は、Ceftazole (CTZ)⁶⁾ の同量静注時の 11.79% に類似しているが、CTZ では 4 時間後はすでに移行濃度が証明できなかったのに比べて、本剤では 6 時間後も 0.14 $\mu\text{g/ml}$ を示したことからやはり本剤で持続が長いことがわかった。

筋注、静注時の眼組織内濃度の動態は、CTZ⁶⁾ に類似の傾向であった。

本剤の筋注、静注を比べると、静注時では筋注時の数倍たかい移行濃度を示し、特に眼球内部でたかいことは、従来の cephalosporin 系薬剤と同傾向にあった。

結膜下注射による前房内移行は CEZ²⁾ における成績に類似していた。眼組織内濃度は、筋注、静注の全身投与に比べて数十倍たかい濃度がみとめられたことは、他の抗生剤の眼内移行における同様の傾向を示すものであった。

以上の基礎的検討から、CTX は、従来の cephalosporin 剤と同様の抗菌スペクトルを有し、*P. aeruginosa* にも抗菌力を示すという特性が明らかにされた。血中濃度は持続が長く、眼内移行では CEZ、CTZ に類似しているが、前房内濃度はこれらより持続が長いことが知られた。また結膜下注射によれば、極めて高濃度が眼組織内に移行してみられた。これらの成績が眼感染症に対する臨床応用上、どのように反映するかは興味あるところである。

臨床的には、眼内部の感染症に対しては本剤の 1 回 1.0~2.0 g 点滴静注を主体とし、症例によっては静注を行ない、これに筋注を併用した。これは先の眼内移行の成績から、眼球内部への移行を期待するには静注による投与方法がより有用性のたかいものと考えられたからである。外眼部感染症には、1 回 1.0 g 1 日 2 回筋注を主体とした。

S. aureus, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌が原因菌と考えられた、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍および

眼窩蜂窩織炎の症例には筋注のみで十分な臨床効果がみとめられた。化膿性虹彩毛様体炎、術後眼内炎には点滴静注を主体として、それぞれ有効に作用している。特に症例 9 の化膿性虹彩毛様体炎の症例は、1 回 2.0 g、1 日 2 回点滴静注して、前房内の混濁は著明に減少し化膿症状の消退と視力の増進(手動弁→1.2)が得られたことは、本剤の著しい効果を示したものであった。

副作用として、私共の 14 症例中、1 例に一過性の GOT 上昇がみられて、本剤投与終了後正常値に復したものがあつた。その他には、アレルギー反応などはみられず、血液、肝腎機能検査値に異常をみとめたものはなかった。

本剤の眼感染症に対する臨床応用の報告はまだみられないが、今回の私共の臨床経験から、本剤はグラム陽性、陰性菌による眼感染症に対して十分な臨床効果を期待しうる cephalosporin 剤であると考えられた。

試供剤の提供を受けたヘキストジャパン社、日本セル社にお礼申し上げます。

文 献

- 1) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756) a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimicrob. Chemother. 4: 437~444, 1978
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋簗子, 滝沢元: Cefazolin の眼科的应用—基礎的並びに臨床的検討—. Chemotherapy 18: 805~811, 1970
- 3) 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. Antibiot. Ser. B. 18: 298~301, 1965
- 4) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋簗子: Carbenicillin の眼科的应用. Chemotherapy 17: 1297~1306, 1969
- 5) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太: HR 756 第 I 相試験成績
- 6) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武: 眼感染症に対する Ceftazole の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 24: 1191~1199, 1976

OPHTHALMIC USE OF CEFOTAXIME

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA
and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacteriological and clinical studies of cefotaxime (HR 765, CTX) were carried out in the field of ophthalmology and the following results obtained were as follows.

1. Minimum inhibitory concentration of cefotaxime were $0.39\mu\text{g/ml}$ for *Koch-Weeks* bacillus, $0.2\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ for *Morax-Axenfeld* diplobacillus, $0.2\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ for *S. pneumoniae*, $0.2\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, $0.2\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, $0.2\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ for *S. haemolyticus*, $1.56\sim 50\mu\text{g/ml}$ for *S. viridans*, $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*.
2. The sensitivity distribution for 20 strains of *S. aureus* was in the range of $\leq 0.19\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ with a peak at $0.78\mu\text{g/ml}$ for 13 strains (65.0%). 20 strains of *P. aeruginosa* were sensitive at $12.5\sim \geq 100\mu\text{g/ml}$ with a peak at $50\mu\text{g/ml}$.
3. The serum concentration by intramuscular injection of 1.0g in a single dose reached the peak level ($20.27\mu\text{g/ml}$) after 1/2 hour, and decreased gradually until 6 hours after administration.
4. Ocular penetration was examined in the rabbit eye.
 - 1) Intramuscular injection of 50mg/kg: The aqueous humor level reached the peak value of $1.45\mu\text{g/kg}$ after one hour. The ratio of aqueous humor level to blood level in one hour was 5.18%. The ocular tissue level at one hour was relatively high in the outer parts of the eye and low in the inner parts of the eye.
 - 2) Intravenous injection of 50mg/kg: A peak aqueous humor level of $3.33\mu\text{g/kg}$ was obtained after 1/2 hour and the ratio of aqueous humor level to blood was 11.89%. The ocular tissue level at 1/2 hour was high in both the outer and inner parts of eye.
 - 3) Subconjunctival injection of 50mg/0.25ml: The peak aqueous humor level was $21.7\mu\text{g/ml}$ at 1/2 hour, and the tissue level was remarkably high in both the outer and inner parts of the eye.
5. Clinical results: The intramuscular injection of 0.5~1.0g twice daily against outer ocular infection, and combined treatment with a 2.0g drip infusion once or twice daily and a 1.0g intramuscular injection once daily against intraocular infection were performed.

Excellent or good efficacy was obtained in cases of lid abscess, acute dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer, iridocyclitis purulenta, postoperative infection and orbital phlegmone.
6. Side effects: Elevation of GOT was observed in one case, but no other severe side effects including allergic reactions were apparent.