

眼科領域における Cefadroxil の検討

葉田野 博・早川美津子

有本啓三・徳田久弥

杏林大学医学部眼科

(主任 徳田久弥教授)

新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefadroxil について、眼科領域に関する基礎的・臨床的検討を行なった。

抗菌力については、眼感染症からの分離頻度の高い *S. aureus*, *S. epidermidis* について CEX や他の cephalosporin 系抗生物質と比較検討したが、本剤は CEX とほぼ同様かやや強い抗菌力を示すことが知られた。

一方、本剤の家兎による血中および房水への移行、また、健康成人の血中への移行を検討すると、家兎の実験から房水内移行は痕跡程度にしか認められなかった。しかし、家兎や人の血清内移行は比較的良好であった。この成績より本剤は眼瞼や眼窩等の感染症に対して、角膜、硝子体、眼球全体の感染症に対するよりも有効と思われる。

そこで麦粒腫11例に 1回 500 mg 1日 3回投与し、臨床成績をみると有効率は約82%で、投与期間は平均4日弱で、副作用は11例中1例に投与後に一時的に心悸亢進が認められたが中止するほどではなかった。

以上の成績からみて本剤は眼科領域にて十分に使用し得る薬剤と思われる。

I. はじめに

Cefadroxil は米国プリストルの研究所において合成された新しい経口 Cephalosporin 剤である。性状は白色～黄白色の結晶性粉末で、水にやや溶けにくく、製剤は1カプセル 250 mg, 500 mg があり、室温保存で2年間以上は安定であるといわれている¹⁾。また、その抗菌力はグラム陽性、陰性菌に対して本剤は CEX とほぼ同様か2管程度良い抗菌力を示すといわれ、*S. pyogenes* や *K. pneumoniae* に対しては CEX よりすぐれた抗菌力を示し、これが本剤の特徴ともいわれ、また *Klebsiella* の菌量が多い場合には、その効果は CEX より本剤が優れているともいわれている²⁾。今回、私共は本剤の使用機会を得たので眼科領域における検討を行ない、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. 実験材料, 方法

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

眼科外来を訪れた眼感染症患者の病巣より分離された *S. aureus* および *S. epidermidis* に対する本剤の抗菌力を CEX, CER, CET, CEZ の4種の Cephalosporin 系抗生物質の抗菌力と比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量 10^8 cells/ml のものを使用した。

2) 家兎の血清, 房水および涙液内濃度

3 kg 前後の白色家兎に本剤を 50 mg/kg を経口投与し、血液および房水・涙液を採取し、本剤の移行濃度を測定した。血液および房水は一定時間毎に1家兎2時点において、血液は心臓穿刺により、房水は前房より直接注射針にて採取した。採血した血液は遠心分離器(2,000回転, 20分)で血清を分離し、その血清を試料とした。また、房水はそのまま試料とした。涙液の採取は一定時間毎に家兎の下眼瞼の結膜嚢内に房水を採取する以前にディスク(東洋ろ紙 No. 6, 径6 mm)³⁾を1分間挿入し、涙液を採取し、これを試料とした。

測定方法は、血清や房水は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によった。また涙液の場合は前述のディスクを用い、薄層ペーパーディスク法によった。その最小測定可能濃度は、血清・房水では $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、涙液では $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

力価の計算は標準曲線によった。すなわち使用した標準液は pH 7.0, 1/10 M 磷酸緩衝液を用い、 $100 \mu\text{g/ml}$ の濃度より $0.1 \mu\text{g/ml}$ の濃度まで2倍希釈を行なった溶液を用い、*B. subtilis* を検定菌とする薄層カップ法、薄層ペーパーディスク法によって阻止円の大きさにより標準曲線を作成し、これにより試料から得られた阻止円で試料の力価を算定した。

3) 人の血清内濃度

健康なる成人6名の Volunteer に本剤を1回、500mg

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. aureus*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Cefadroxil	19				1	16	2					
CEX	20					13	7					
CER	19	13	4	1		1						
CET	19	9	9	1								
CEZ	19	1	15	3								

Table 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. epidermidis*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Cefadroxil	28			2	20	5	1					
CEX	27	2	1	3	4	13	3	1				
CER	28	22	5			1						
CET	28	25	1	1		1						
CEZ	28	16	9	2		1						

Table 3 Concentration of cefadroxil in serum, aqueous humor and tear after oral administration of 50 mg/kg in rabbits

hour	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor ($\mu\text{g/ml}$)	Tear ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor/Serum ($\mu\text{g/ml}$)
30 min.	5.8	—	—	—
1	9.6	<0.1	—	—
2	1.2	—	—	—
3	0.3	—	—	—
4	0.2	—	—	—
6	0.2	—	—	—

Table 4 Serum levels of cefadroxil in human subjects after a single 500 mg oral dose

Name	Age	Sex	Body weight	30 min.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.
Yoshino	25	F	47	0.6		7.6		3.1	
Nagata	26	M	55	0.9		4.9		3.9	
Seki	27	M	57	0.9		3.2		3.7	
Toyoda	27	M	75		1.7		3.6		1.3
Matsui	26	F	43		0.8		7.0		2.0
Kobayashi	24	F	61		3.3		6.2		2.0
Average			56	0.7	1.9	5.2	5.6	3.5	1.7

Table 5 Clinical results of cefadroxil treatment

Case	Name	Sex	Age	Body weight	Diagnosis	Dosage			Clinically effect	Side effect
						Route	Daily (mg x time)	Duration (day)		
1	Tsutiya	F	13	45	Hordeolum ext.	P.O.	500 x 3	5	+	-
2	Idehara	M	49	60	Hordeolum ext.	P.O.	500 x 3	3	+	-
3	Watanabe	F	37	60	Hordeolum ext.	P.O.	500 x 3	3	+	+
4	Nakamura	M	38	50	Hordeolum ext.	P.O.	500 x 3	2	-	(Palpitation)
5	Tsuboyama	F	30	42	Hordeolum ext.	P.O.	500 x 3	3	±	-
6	Fujikura	F	42	55	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	3	+	-
7	Sakatani	M	71	62	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	8	+	-
8	Ishida	M	31	58	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	3	+	-
9	Murae	F	53	48	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	3	+	-
10	Okahiro	M	61	72	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	3	+	-
11	Miyake	M	34	55	Hordeolum int.	P.O.	500 x 3	3	+	-

経口投与し、その後30分、2時間、4時間の3時点で採血したグループと、投与後1時間、3時間、6時血の3時点で採血したグループとの2グループに分け、その血清内濃度を測定した。測定方法は、家兎の場合と同様である。

4) 臨床成績

対象は麦粒腫で、外麦粒腫5例、内麦粒腫6例の計11例に1回500 mg、1日3回を原則として投与した。

III. 成績

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

眼病巣より分離した *Staphylococcus* に対する本剤および CEX, CER, CET, CEZ の抗菌力の成績は Table 1, 2 のとおりである。Cefadroxil の *S. aureus* に対する抗菌力は CER, CET, CEZ より劣るが、CEX とはほぼ同様の強さであった。

一方、*S. epidermidis* に対する本剤の抗菌力は、CEX よりやや勝る抗菌力を有するが、他の Cephalosporin 系抗生物質より劣り、*S. aureus* に対すると同様のパターンを示した。

2) 家兎の血清、房水および涙液内濃度

本剤 50 mg/kg 経口投与後の家兎の血清、房水、涙液内濃度の成績は Table 3 のとおりである。この値は、2家兎2眼の平均値である。血清内のピークは投与後1時間で 9.6 $\mu\text{g/ml}$ を示したが房水内移行は投与後1時間で痕跡が認められるにすぎず、また、涙液内移行も殆んど認められなかった。

3) 人の血清内濃度

人の血清内濃度の成績は Table 4 のとおりである。

6名の平均値をみると、投与後3時間にピークがあり、5.6 $\mu\text{g/ml}$ と移行し、6時間にもなお 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と移行し家兎の血清内移行とパターンが異なり持続の長いことが知られた。

4) 臨床成績

麦粒腫を対象疾患として1回500 mg、1日3回投与を原則として投与した臨床成績は、Table 5 のとおりである。

効果判定基準は本剤の内服により症状の軽快・治癒したものを有効、症状の軽快はみられなかったが悪化しないものをやや有効、内服したにもかかわらず症状の悪化したものを無効とした。この判定基準によれば有効9例、やや有効1例、無効1例であった。

IV. 考 按

眼感染症の起炎菌として現在に至るまで主要な原因菌として、また分離頻度の高い菌として知られている *S. aureus* および opportunistic infection の起炎菌としても知られている *S. epidermidis*⁴⁾ に対する本剤の MIC 分布を知ることは臨床応用にきわめて重要なことである。本剤の *S. aureus* に対する MIC 分布を他の Cephalosporin 系抗生物質と比較したが、本剤の MIC 分布は 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に散在し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に19株中16株、約84%が集中した。一方、CEX の MIC 分布を検討すると、1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり、やはり1.56 $\mu\text{g/ml}$ に20株中13株、65%が集中し本剤と同様のパターンを示した。一方、CER, CET, CEZ の MIC 分布は、いずれも $\leq 0.1\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の間にあり、本剤や CEX より強い抗菌力を示した。このことから本剤の *S. aureus* に対す

る抗菌力は CEX とほぼ同様であるが、CER, CEZ, CET よりは劣ることが知られた。

一方、眼感染症の病巣よりきわめて分離頻度の高い *S. epidermidis* に対する本剤の MIC 分布をみると、本剤は 0.39~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と *S. aureus* に対する MIC 分布より広く散在し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に28株中20株、約71%が集中した。一方、CEX の MIC 分布をみると、 ≤ 0.1 ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と Cefadroxil よりさらに広く分布し、27株中13株約48%が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に集中した。これよりピーク時の MIC をみると CEX より本剤の方が1管ほど高い抗菌力を示した。

しかし、CER, CET, CEZ 等の MIC 分布は、 ≤ 0.1 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは3者とも ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ にあり、やはり本剤や CEX より強い抗菌力を有することが知られた。以上のことから、本剤の *S. aureus* および *S. epidermidis* に対する抗菌力の強さは CER, CEZ, CET より劣り、CEX に相当するもので、細菌学的評価からみて臨床的にも CEX と同様の効果が得られるものと推定された。

次に本剤の血清および房水内、さらに涙液内移行を測定し、血清内濃度に比し房水や涙液にどの程度移行するかを検討した。50 mg/kg 投与後の家兎の血清内濃度をみると1時間にピークがあり、9.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間まで 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度が持続した。この濃度が *Staphylococcus* に対して有効濃度に達しているのは、私共の検討では1時間までで、3時間以後は急激に移行濃度は低下することが知られた。

一方、房水内移行は、血清内移行のピーク時に痕跡程度しか認められず、これは本剤の眼内移行の不良性を示唆するものである。また、涙液内にも移行が認められなかったが、*B. subtilis* を検定菌とする薄層ペーパーディスク法の感度が悪く、涙液内移行濃度の最小測定可能濃度が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、それ以下の濃度の場合には測定できないため、涙液内移行が悪いかどうかに関して今回の検討からは評価できない。

次に人に1回 500 mg を経口投与し、その後の血清内移行濃度を検討すると、6名の平均では3時間で 5.6 $\mu\text{g/ml}$ とピークになり、家兎の場合と比べピークの時間はおそく、移行濃度も低いが6時間では 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と持続の良好さを示した。本剤の場合、人と家兎では血清内移行のパターンが少し異なるように思われる。いずれにしろ人の場合、投与後2時間から4時間にかけて 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示し、この濃度は *Staphylococcus* に対して殺菌的に作用すると思われ、臨床的に十分役立つ濃度と思われた。しかし、家兎の血清内移行とパターンが若干異なるとしても、家兎の血清内濃度が 5.8~9.6 $\mu\text{g/ml}$ に達するにもかかわらず、房水内移行が痕跡程度であったことは、人の場合の房水内移行も良好でないことを示唆するものである。したがって、本剤の臨床応用に関しては、麦粒腫や眼瞼蜂窩織炎等眼球外の組織の感染症に有効と思われる。

そこで、麦粒腫に対し本剤を1回 500 mg 1日3回、食後30分に投与しその効果をみると、11例中9例が有効で、その有効率は81%強であった。有効例の投与日数は2~8日間で平均4日弱であった。本剤の臨床的効果は満足すべきもので、眼瞼蜂窩織炎などの重篤な疾患、あるいは角膜感染症に関しては大量投与(1日2g以上)が有効と思われた。

文 献

- 1) Cefadroxil (BL-S 578), 日本プリストル・ラボラトリーズ, プリストル萬有製薬, 開発部
- 2) セファドロキシル研究会記録 p. 38, 日本プリストル・ラボラトリーズ, プリストル萬有製薬
- 3) 徳田久弥, 葉田野 博: 抗生剤の涙液内移行に関する研究, 日眼 77: 1168~1174, 昭48
- 4) 葉田野 博, 有本啓三, 平山信隆: 外眼部感染症の分離菌の変遷と抗生剤感受性について, 眼紀29: 1798~1805, 1978

INVESTIGATIONS OF CEFADROXIL IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, MITSUKO HAYAKAWA, KEIZO ARIMOTO
and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, Kyorin University
(Chief: Prof. HISAYA TOKUDA)

1. Against *Staphylococcus aureus* (19 strains) isolated from specimen obtained from eye infections in 1978, the MICs of cefadroxil ranged from 0.78 to 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ with the majority of strains inhibited at 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The antibacterial activity of cefadroxil seems to be same to cephalixin.
2. After oral administration of 50 mg/kg cefadroxil low concentration in aqueous humor and in tear of white rabbits were measured.
3. Serum concentration of cefadroxil reached its peak at 1 hour after oral administration 50 mg/kg in rabbits, and the peak serum level being 9.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
4. Cefadroxil was administered orally once in humans at a dose of 500 mg, and the serum transfer was recognized until 6 hours after the dosing.
5. Cefadroxil was applied clinically at a daily dose of 1.5 g in 11 cases of hordeolum and the effective ratio obtained was 82%.