

Cefroxadine (CGP-9000) の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・山本まり子・小川 武

新潟大学眼科

新しい経口用合成 Cephalosporin 剤, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の眼科的応用のために、基礎的、臨床的検討を行った。本剤の抗菌スペクトルは、CEX に類似しており、抗菌力はグラム陰性菌で CEX よりすぐれていた。臨床分離の *Staph. aureus* は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。健康成人に 500 mg を早朝空腹時に内服させたときの血中濃度は、1 時間後に peak 値 $7.19 \mu\text{g/ml}$ がえられ、以後漸減して 6 時間後は $0.53 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。家兎眼における眼内移行の動態は、 50 mg/kg 経口投与後 2 時間に $1.54 \mu\text{g/ml}$ の前房水内 peak 値がえられた。この際の前房血比は 10.39% であった。眼組織内濃度は外眼部への移行が良好で、眼球内部へは低濃度の移行であった。臨床的に、外麦粒腫、内麦粒腫、急性結膜炎、慢性涙囊炎、角膜浸潤および角膜潰瘍の全 22 症例に対して、本剤 1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 2～3 回投与した。著効 3 例、有効 13 例、やや有効 4 例、無効 2 例の結果がえられた。副作用として 1 例に下痢様症状をみとめた。その他、アレルギー反応などはみられなかった。

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、1972 年スイス CIBA-GEIGY 社で研究開発された新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質である。

本剤は従来の Cephalosporin 系薬剤と同様、グラム陽性、陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。その特長として CEX よりつよい殺菌、溶菌作用を示して、感染動物に対する予防効果が CEX よりすぐれていることがみとめられている¹⁾。

私どもは感染眼症における本剤の臨床応用のための基礎的、臨床的検討を行ったもので、以下にそれらの成績を報告する。

実験方法

1. 抗菌スペクトル：教室保存菌株を用いて、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 Tryptosoybroth に 18～24 時間培養の菌原液である。

2. 臨床分離菌株における感受性分布：眼感染症患者より分離した *Staph. aureus* 20 株について、上記同様の方法により MIC を測定した。同時に CEX についても検査した。

3. 血中濃度：健康成人 3 名に、早朝空腹時に本剤 500 mg を 1 回内服せしめて、経時的に採血して血中濃度を測定した。

濃度測定には、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌として

薄層カップ法によった。培地は pH 6.6 の合成培地、検体の希釈および標準曲線の作製には pH 6.6 の 1/15 M Phosphate Buffer Solution を用いた。

4. 眼内移行：白色成熟家兎 (体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$) によって、本剤の眼内移行につき検討した。本剤 50 mg/kg を懸濁液となし、ネラトンカテーテルを用いて直接腹腔内に投与した。その後経時的に前房水を採取して、前房水濃度を測定した。同時に血中濃度についても検査した。さらに前房水濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度についても検討した。

濃度測定は、3. におけると同様である。

5. 臨床検討：症例は、外麦粒腫 8 例、内麦粒腫 2 例、急性結膜炎 4 例、慢性涙囊炎 4 例、角膜浸潤 1 例および角膜潰瘍 3 例、計 22 症例である。

これらに対して、本剤を 1 回 250 mg または 500 mg 、1 日 2～3 回内服せしめて臨床経過を検討した。

実験成績

1. 抗菌スペクトル

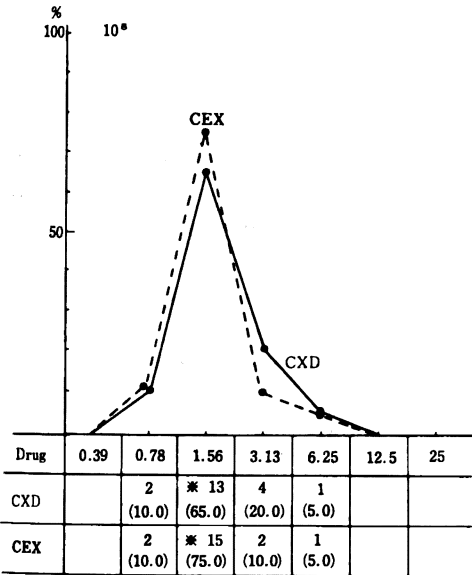
Table 1 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 $3.13 \mu\text{g/ml}$, Morax-Axenfeld 菌 $0.2 \mu\text{g/ml}$, *Strept. pneumoniae* $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, *Cory. diphtheriae* $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* $0.2 \mu\text{g/ml}$, *Strept. hemolyticus* $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *Strept. viridans* $6.25 \mu\text{g/ml}$, *Staph. aureus* $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ お

Table 1 Antimicrobial spectrum

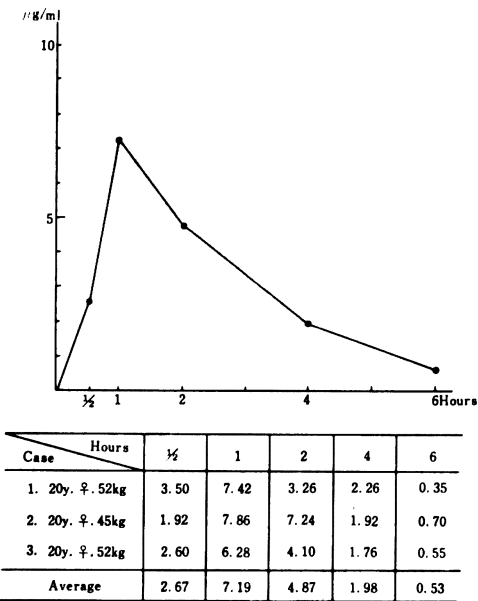
Organism	No. of strains	(μg/ml)		
		CXD	CEX	CER
Koch-Weeks bacillus	4	3.13	50	10
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.2	0.2	0.025~0.25
Strept. pneumoniae	8	1.56~6.25	1.56~6.25	0.025~0.1
Cory. diphtheriae	4	0.2 ~0.39	0.39~1.56	0.025
N. gonorrhoeae	1	0.2	0.2	0.25
Strept. hemolyticus	2	0.2 ~0.39	0.39~1.56	0.025
Strept. viridans	2	6.25	50	0.1~10
Staph. aureus	4	0.78~3.13	0.78~1.56	0.025~1
Ps. aeruginosa	2	>100	>100	>100
Staph. aureus 209P	1	1.56	1.56	0.1

Fig. 1 Sensitivity distribution of Staph. aureus (20 strains)



* Staph. aureus 209p

Fig. 2 Serum levels of CXD healthy adults 500 mg without food



および *Ps. aeruginosa* >100 μg/ml であった。

これを並記した CEX²⁾ および CER³⁾ と比べると、抗菌スペクトルは類似しており、Koch-Weeks 菌などグラム陰性桿菌では本剤がよりつよい抗菌力を示すことが分かった。

2. 臨床分離 Staph. aureus 感受性

Fig. 1 に示すように、本剤の0.78~6.25 μg/ml に分布して、1.56 μg/ml に13株 65.0%が分布の山をなしている。同時に検査した CEX は、同様に0.78~6.25 μg/ml の間にあって、分布の山も1.56 μg/ml にみられているから、本剤の *Staph. aureus* に対する感

受性は CEX に類似するものであった。

3. 血中濃度

3名とも内服後1時間に6.28~7.86 μg/ml、平均7.19 μg/ml の peak 値がえられて、以後は漸減して、2時間4.87 μg/ml、4時間1.98 μg/ml で、6時間では0.53 μg/ml であった (Fig. 2)。

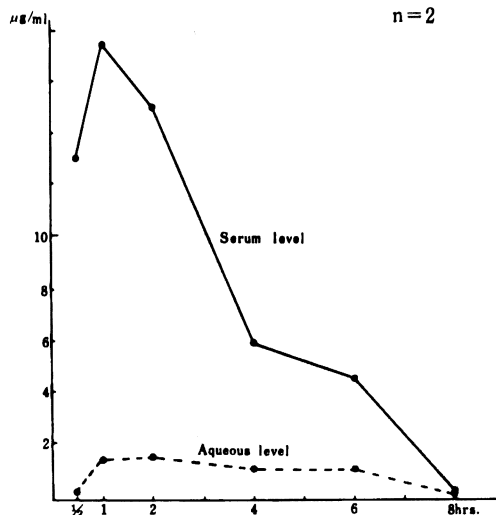
4. 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値で示した。

1) 前房水内移行 (Fig. 3)

1/2時間後0.17 μg/ml の移行を示し、1時間は1.42 μg/ml、2時間がpeak 値で1.54 μg/ml に達した。以後

Fig. 3 Aqueous and serum level of CXD
50 mg/kg p.o. rabbit eye
n = 2



Tissue	Hour	1/2	1	2	4	6	8
Aqueous humor		0.17	1.42	1.54	1.21	1.21	0.11
Serum		13.2	17.47	14.82	5.93	4.57	0.16
Aqueous/Serum ratio %		1.29	8.13	10.39	20.40	26.48	68.75

漸減して4時間1.21 µg/ml, 6時間も1.21 µg/mlで, 8時間後もなお0.11 µg/mlの移行濃度を証明した。

血中濃度は1時間後に17.47 µg/mlのpeak値がえられて, 8時間では0.16 µg/mlであった。

房水血清比は, 房水内濃度のpeak時, 2時間で10.39%であった。

2) 眼組織内濃度 (Fig. 4)

経口投与後2時間における成績で, 球結膜に9.88 µg/gでもっとも高濃度が移行してみられた。以下, 外眼筋7.66 µg/g, 眼瞼6.48 µg/g, 強膜5.04 µg/g, 角膜3.76 µg/gで, 外眼部の組織に比較的良好な移行を示した。眼球内部ではこれらに劣り, 虹彩毛様体3.04 µg/g, 前房水2.23 µg/ml, 網脈絡膜1.18 µg/gで, 硝子体, 水晶体には移行濃度はみとめられなかった。

血清内へは, 14.7 µg/mlの移行濃度を示した。

5. 臨床成績

Table 2 に示すごとくである。

外麦粒腫は *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* が検出されたもので, 本剤を1日250 mg×2または3回内服により, 2例は投与3日以内に眼瞼の発赤, 腫脹が著明に改善されて5日間に3.75 gを用いて治療して著効を示した。のこり5例は7日までに症状は軽減して有効に作用し, 1例は自潰排膿して消褪し, やや有効の結果であった。

内麦粒腫は *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* によるもので, 1日750 mg 3回分服して1例に自他覚症状の改善をみたが, のこり1例は無効であった。

Fig. 4 Ocular tissue concentration of CXD
(rabbit eye 50 mg/kg p.o. 2 hours n=2)

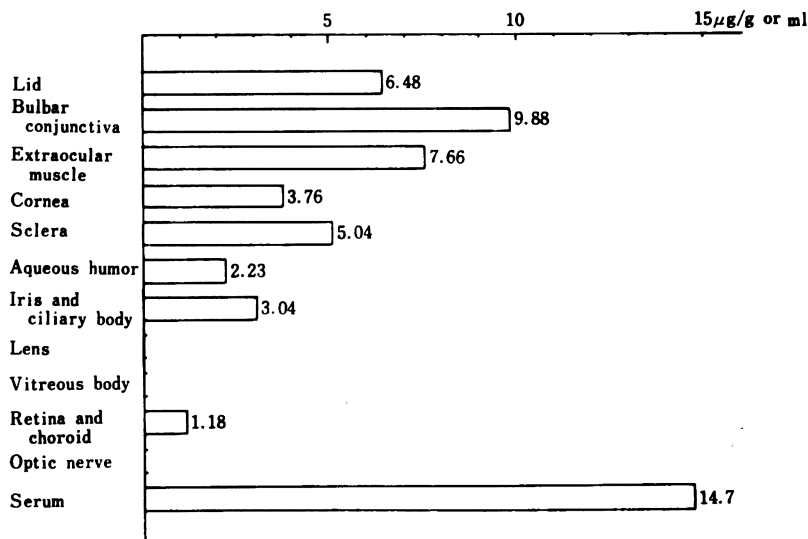


Table 2 Clinical results of CXD

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	22, f	External hordeolum	OD	<i>Staph. aureus</i>	250×3	5	3.75	+	—
2	41, m	External hordeolum	OS	<i>Staph. epidermidis</i>	250×3	5	3.75	++	—
3	15, f	External hordeolum	OS	<i>Staph. epidermidis</i>	250×3	5	3.75	+	—
4	7, f	External hordeolum	OS	<i>Staph. aureus</i>	250×2	6	3.0	+	—
5	27, m	External hordeolum	Both	<i>Staph. aureus</i>	250×3	5	3.75	+	—
6	69, f	External hordeolum	OS	<i>Staph. aureus</i>	250×3	5	3.75	++	—
7	28, m	External hordeolum	OD	<i>Staph. aureus</i>	250×3	6	4.5	±	—
8	43, m	External hordeolum	OS	<i>Staph. aureus</i>	250×3	5	3.75	+	—
9	11, m	Internal hordeolum	OS	<i>Staph. aureus</i> <i>Staph. epidermidis</i>	250×3	5	3.75	++	—
10	51, m	Internal hordeolum	OS	<i>Staph. aureus</i>	250×3	4	3.0	—	—
11	8, m	Acute conjunctivitis	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250×2	4	2.0	+	—
12	20, f	Acute conjunctivitis	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250×3	5	3.75	+	—
13	39, m	Acute conjunctivitis	OD	<i>Staph. epidermidis</i>	250×3	6	4.5	+	—
14	36, f	Acute conjunctivitis	Both	<i>Staph. aureus</i>	250×3	4	3.0	+	—
15	73, f	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Str. viridans</i> G.P.R.	250×3	6	4.5	+	—
16	57, f	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Str. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i> , G.N.R.	250×3	6	4.5	±	—
17	68, f	Chronic dacryocystitis	OS	G.N.R. G.P.R.	250×3	7	5.25	±	—
18	47, f	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Str. viridans</i> Anaerobic G.P.R.	250×3	7	5.25	+	Diarrhea
19	42, f	Corneal infiltration	OD	<i>Str. viridans</i> G.P.R.	500×3	7	10.5	+	—
20	29, m	Corneal ulcer	OD	<i>Staph. epidermidis</i> G.P.R.	500×3	5	7.5	+	—
21	43, m	Corneal ulcer	OS	G.N.R.	500×3	7	10.5	±	—
22	19, f	Corneal ulcer	OD	Anaerobic G.P.R.	500×3	7	10.5	—	—

急性結膜炎は4例で、いずれもウイルス性結膜炎の混合感染例である。結膜囊内または眼脂分泌物の培養で、*Staph. aureus* または *Staph. epidermidis* を証明した。眼局所にハイドロコチゾンの点眼を行い、本剤1日500 mg または750 mg 投与するに、全例とも眼瞼の発赤、腫脹と流涙、異物感が軽減して菌の陰性化がみられ、有効であった。

慢性涙嚢炎からは、*Staph. aureus*, *Str. hemolyticus*, *Str. viridans*, GPR GNR および Anaerobic GPR など多種多様の細菌が検出された。すべて流涙と涙嚢部の指圧により、膿性分泌物の逆流がみられた。涙嚢部を生食水で洗滌し、本剤1日750 mg を内服せしめ、4例中2例に涙嚢部からの逆流液は水様透明となり有効であっ

た。のこり2例には膿性分泌物の減少がみられてやや有効であった。

角膜浸潤は、眼の異物感を伴い、充血と角膜周辺部に浸潤巣をみとめた。結膜囊内の培養で *Str. viridans*, GPR を証明している。本剤カプセル粉末より0.5%水溶液を自製して眼局所に点眼し、1回500 mg、1日3回内服せしめて、7日までに炎症々状は消褪、浸潤巣は消失、治癒した。有効例である。

角膜潰瘍の3例中2例は、角膜ヘルペスで加療中の細菌混合感染である。3例とも眼痛、充血を伴い、角膜中央部または周辺部に潰瘍をみとめた。潰瘍部擦過物の培養で、*Staph. epidermidis*, GPR, GNR, Anaerobic GPR を検出している。本剤の0.5%水溶液の点眼に、1回500

Table 3 Clinical effects of CXD

Diagnosis	Case No.	Effect			
		++	+	±	-
External hordeolum	8	2	5	1	
Internal hordeolum	2	1			1
Acute conjunctivitis	4		4		
Chronic dacryocystitis	4		2	2	
Corneal infiltration	1		1		
Corneal ulcer	3		1	1	1
Total	22	3	13	4	2

mg 1日3回内服せしめて、1例は潰瘍の縮小、消失がみられて有効に作用し、のこり2例はやや有効および無効の各1例であった。

これら全22症例の臨床結果を一括表示するに、Table 3 のようになる。

著効3例、有効13例、やや有効4、無効2の成績であった。

副作用として、症例18で内服2日目に下痢様症状を訴えたものがあり、胃腸薬内服用で3日後回復して、治療は継続できた。その他の症例では、アレルギー反応などなく副作用の発現はみられなかった。

なお、今回は肝、腎機能、血液検査は施行しなかった。

考 按

経口用合成 Cephalosporin 剤、Cefroxadine の基礎的、臨床的実験を行ってえられた成績を、従来の Cephalosporin 剤について私どもが検討して報告した成績と比較検討してみたい。

まず、本剤の抗菌スペクトルは、CEX²⁾、CER³⁾ と類似しているが、一部のグラム陰性桿菌(Koch-Weeks 菌)では、本剤がすぐれていることが分かった。

臨床分離の *Staph. aureus* の感受性分布では、CEX のそれに類似するものであった。

本剤の抗菌作用について、O. ZAK ら¹⁾によればグラム陽性菌、陰性菌に対して CEX に類似した広い抗菌スペクトルを示し、その抗菌力はグラム陰性桿菌で CEX より強力であると報告されている。

私どももこれに同様の結果がえられたものであった。

本剤の血中濃度についてみると、健康成人に早朝空腹時に500 mg 1回投与後、1時間後に peak 値平均7.19 $\mu\text{g/ml}$ がえられ、6時間後は0.53 $\mu\text{g/ml}$ であった。同量の CEX 投与では、peak は1時間にあつて平均18.7

$\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後は0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち、本剤の血中濃度の peak は、CEX と同じで1時間後にあり、以後の時間的推移も類似しているが、各時間における濃度は CEX に比べて低濃度を示すものであった。

H. WIRZ ら⁴⁾によれば、本剤500 mg 内服後の血中濃度は1時間後に peak 値14 $\mu\text{g/ml}$ がえられており、同量の CEX 内服時の peak 値も1時間にあつて15 $\mu\text{g/ml}$ を示している。

私共の成績ではこれらに比べて全般的に低濃度の傾向にあったが、peak 時その他時間的推移には類似の傾向がみとめられた。

本剤の眼内移行について、家兎に50 mg/kg 経口投与した際の前房水内濃度は2時間が peak で1.54 $\mu\text{g/ml}$ を示し、8時間後も0.11 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がみとめられた。peak 時における房水血清比は10.39%であった。

本剤の眼内移行に関する成績はまだないようである。

先に私どもが2～3の Cephalosporin 剤についてその眼内移行を検討したところでは、家兎に50 mg/kg を経口投与して前房水内濃度の peak 値は、CEX²⁾では2時間後2.8 $\mu\text{g/ml}$ がえられ房水血清比は15.91%であり、6時間後には移行濃度がみとめられず、Cefatrizine⁵⁾では2時間後に peak 値0.92 $\mu\text{g/ml}$ で8.76%の房水血清比を示した。従って CXD の前房水内移行の peak は CEX と Cefatrizine の中間に位置し、CEX に比べて持続性のよい傾向がうかがわれた。

次に経口投与後2時間における眼組織内濃度は、外眼部組織へはいずれも本剤のグラム陽性、陰性菌に対する抗菌力を上まわる移行濃度が示されたが、眼球内部へは抗菌力以下の低濃度の移行であった。これは CEX²⁾ におけると類似の傾向を示すものであった。

以上の基礎的実験成績から、CXD は従来の CEX と同様、経口用 Cephalosporin 剤として眼感染症に対する臨床効果が期待できるもので、とくに眼内移行で前房水内濃度がより長時間持続することは、臨床上有利であると考えられた。

臨床応用は、各種眼化膿症に対して本剤を通常は1回250 mg を1日2～3回、角膜炎には1回500 mg、1日3回内服せしめて臨床効果を検討した。

外麦粒腫、内麦粒腫、急性結膜炎、慢性涙囊炎の各症例には4～7日間に総量2.0～5.25 g を内服せしめ、角膜炎、角膜炎には5～7日間に総量7.5～10.5 g を投与して、全22例中、著効3例、有効13例、やや有効4例および無効2例の結果がえられた。細菌学的効果についてみると、*Staph. aureus*、*Staph. epidermidis*、*Strept. hemolyticus* などのグラム陽性球菌、ならびに GNR、嫌

気性菌にも広く有効に作用していた。

副作用として、1例のみに下痢様症状をみたが、投薬を中止するほどではなく治療をつづけることができた。

その他、アレルギー反応などは1例にもみられていない。

以上の基礎的、臨床的検討から、CXDは1回250 mg または500 mg、1日3回内服で各種の眼感染症に充分の臨床効果を期待しうる経口用抗生剤であると考えられたものである。

供試剤の提供をうけた日本チバガイギー K.K. にお礼申し上げます。

文 献

- 1) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER: CGP-

9000: A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29: 653~655, 1976

- 2) 三國政吉, 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: 985~990, 1970
- 3) 三國政吉, 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: 298~301, 1965
- 4) WIRZ, H.; W. A. VISCHER, J. FULLHAAS & P. R. IMHOF: Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. Am. Soc. for Microbiology 827~829, 1978
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼科領域における Cefatrizine の基礎的、臨床的検討. Chemotherapy 24: 1962~1968, 1976

OPHTHALMIC USE OF CEFROXADINE (CGP-9000)

MASAO OHISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOMYAMA
and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacteriological and clinical experiments were performed on Cefroxadine (CGP-9000, CXD) in ophthalmological field and the results obtained were as follows:

1. Minimum growth inhibitory concentration of CXD was 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for Koch-Weeks bacillus, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for Morax-Axenfeld diplobacillus, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. pneumoniae*, 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Cory. diphtheriae*, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. hemolyticus*, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. viridans*, 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aureus* and $>100 \mu\text{g/ml}$ for *Ps. aeruginosa*.

2. The sensitivity distribution for 20 strains of *Staph. aureus* was in the range of 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, and almost of them (13 strains, 65.0%) were in 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

3. The peak of serum level (7.19 $\mu\text{g/ml}$) was attained 1 hour after oral administration of 500 mg CXD in healthy adults, then decreased gradually until 6 hours (0.53 $\mu\text{g/ml}$).

4. Intraocular penetration was examined in rabbit eye.

After oral application of 50 mg/kg, the peak level of aqueous humor was obtained at 2 hours (1.54 $\mu\text{g/ml}$). The ratio of aqueous humor level to serum level at 2 hours was 10.39%.

The ocular tissue concentration at 2 hours were high in outer parts of the eye, such as bulbar conjunctiva, extraocular muscle, lid, sclera, cornea, and low in inner parts of the eye.

5. Clinical results: Oral administration of 250 mg or 500 mg in a single dose twice or 3 times a day revealed excellent or good effect in 16 of 22 cases, such as hordeolum, conjunctivitis, dacryocystitis, corneal infiltration and corneal ulcer.

A case of diarrhea was recognized, but no other severe side effect was observed.