

眼科領域における Cefoperazone (T-1551) 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・永井重夫

新潟大学医学部眼科学教室

新しい合成 cephalosporin 系薬剤, cefoperazone (CPZ, T-1551) の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行なった。

本剤の抗菌力はグラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示し、とくに *P. aeruginosa* には従来の cephalosporin 剤に比べてすぐれた抗菌力がみとめられた。臨床分離の *P. aeruginosa* 20株は 3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、分布の山は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり 9 株 (45%) がこれを占めた。*S. aureus* 20株は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に 12 株 (60%) で分布の山がみられた。本剤 1.0g を健康成人に筋注した際の血中濃度は、1 時間後に平均 84.7 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達して、以後漸減して 6 時間後も 18.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。白色成熟家兎に 50mg/kg 1 回筋注および静注して、前房水内濃度は筋注時 1 時間後 2.8 $\mu\text{g/ml}$ 、静注で 1/2 時間後 3.2 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられた。房水比は、筋注で 7.0%、静注では 6.57% であった。眼組織内への移行は、外眼部、眼球内部ともに高濃度がみとめられた。静注時では筋注時より高値を示した。臨床的に、緑膿菌性角膜潰瘍、化膿性毛様体炎、術後感染、全眼球炎の各症例、全 12 例に対して本剤を 2.0g 1 回点滴静注と 1.0g 2 回筋注を併用投与して、著効 5、有効 5、やや有効 2 の結果がえられた。副作用として 3 例に全身発疹をみたが、注射中止後すみやかに消褪している。その他、血液、肝・腎機能検査で、異常値を示したものはなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦で開発された新しい cephalosporin 系抗生剤である。その特長としては、グラム陽性、陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有しており、とくに *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, indole(+) *Proteus* に対しては、cefazolin, cephalothin よりすぐれた抗菌力を示し、各種細菌産生の β -lactamase に強い抵抗性を有することにある¹⁾。筋注、静注により投与されて、高い血中濃度がえられる²⁾。

私どもは本剤の眼科臨床応用のために、二、三の基礎的ならびに臨床的検討を行なったので、以下にそれらの成績を報告する。

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 tryptosoy broth に一夜培養の原液を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性：眼感染症患者より分離した *S. aureus* 20 株および *P. aeruginosa* 20 株の感受性を、前記同様により検査した。

3. 血中濃度：健康成人 3 名に 1.0g、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、標準曲線ならびに検体の希釈には human serum

を用いた。平板培地は pH 6.6 の自家製合成培地によった。

4. 眼内移行：白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0kg) を用いて本剤の眼内移行の動態を検討した。50mg/kg を 1 回筋注および静注して経時的に前房水を採取して、前房水内移行濃度を測定した。また前房水内濃度の peak 時にそれぞれ眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。この際の標準曲線ならびに検体の希釈には、1/15M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

5. 臨床治験：症例は、角膜潰瘍 7 例、化膿性虹彩毛様体炎 2 例、術後感染 2 例および全眼球炎 1 例の計 12 例である。これらに対して本剤 2.0g を 1 回または 2 回点滴静注と、0.5g または 1.0g 1 回または 2 回筋注を併用投与して、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行なった。

症例はすべて CPZ 皮内反応は陰性であった。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

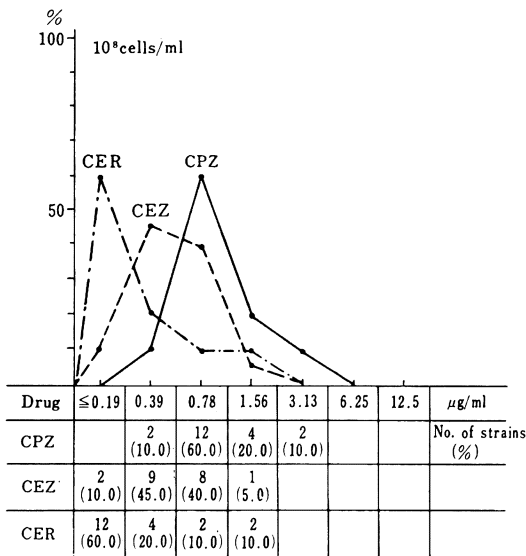
Table 1 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Morax-Axenfeld* 菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* <0.1 $\mu\text{g/ml}$, *S. hemolyticus*

Table 1 Antimicrobial spectrum

| Organism | No. of strains | (μg/ml) | | |
|-------------------------------------|----------------|---------------|--------------|----------------|
| | | CPZ | CEZ | CER |
| <i>Koch-Weeks bacillus</i> | 4 | 0.39~ 0.78 | 20~50 | 10 |
| <i>Morax-Axenfeld diplobacillus</i> | 7 | 0.78 | 0.1 | 0.025~ 0.25 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8 | 1.56~25 | 0.1~ 1.56 | 0.025~ 0.1 |
| <i>C. diphtheriae</i> | 4 | 1.56 | 0.2~ 0.39 | 0.025 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 1 | <0.1 | 0.1 | 0.25 |
| <i>S. hemolyticus</i> | 2 | 0.19 | 0.1 | 0.025 |
| <i>S. viridans</i> | 2 | 25, 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 | 6.25, 25 | >100 | >100 |
| <i>S. aureus</i> 209P | 1 | 0.78 | 0.1 | 0.1 |

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



0.19 μg/ml, *S. viridans* 25~50 μg/ml, *S. aureus* 0.39~1.56 μg/ml, *P. aeruginosa* 6.25~25 μg/ml であった。
S. aureus 209P は 0.78 μg/ml であった。

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。*P. aeruginosa* には本剤がよりすぐれた抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* 感受性 : Fig. 1 に示すごとくである。

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

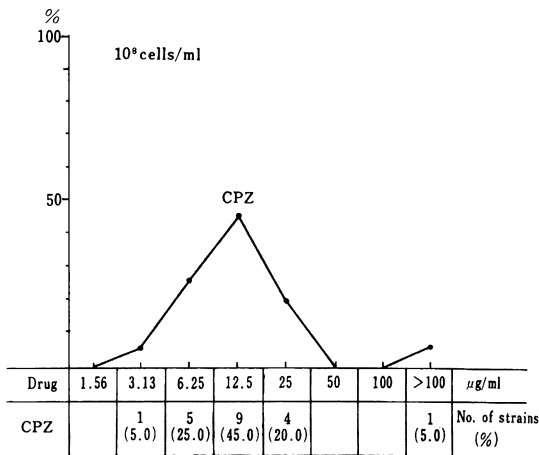
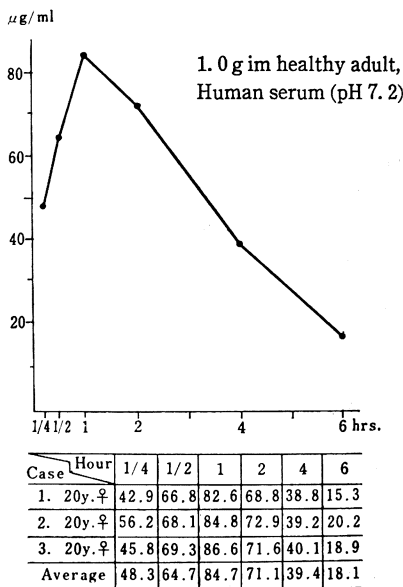


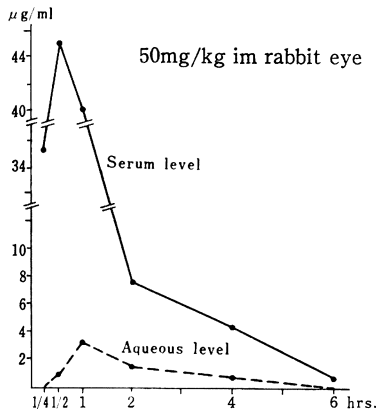
Fig. 3 Blood level of CPZ



0.39~3.13 μg/ml に分布して、0.78 μg/ml に分布の山がみられ12株、60.0%がこれを占めている。同時に検査した CEZ, CER は、いずれも ≤0.19~1.56 μg/ml に分布し、分布の山は CEZ では、0.39 μg/ml, CER では ≤0.19 μg/ml にあるから、本剤はこれら両剤よりやや低感受性側に分布している。

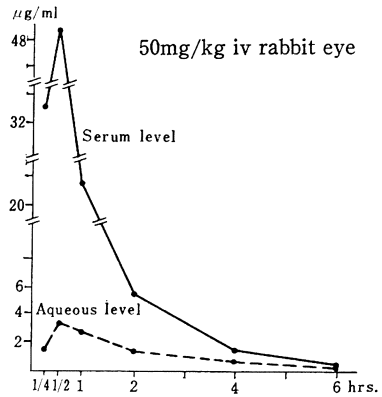
2) *P. aeruginosa* 感受性 : Fig. 2 に示すように、3.13~>100 μg/ml の範囲にあって、12.5 μg/ml に9株、

Fig. 4 Aqueous and serum level of CPZ



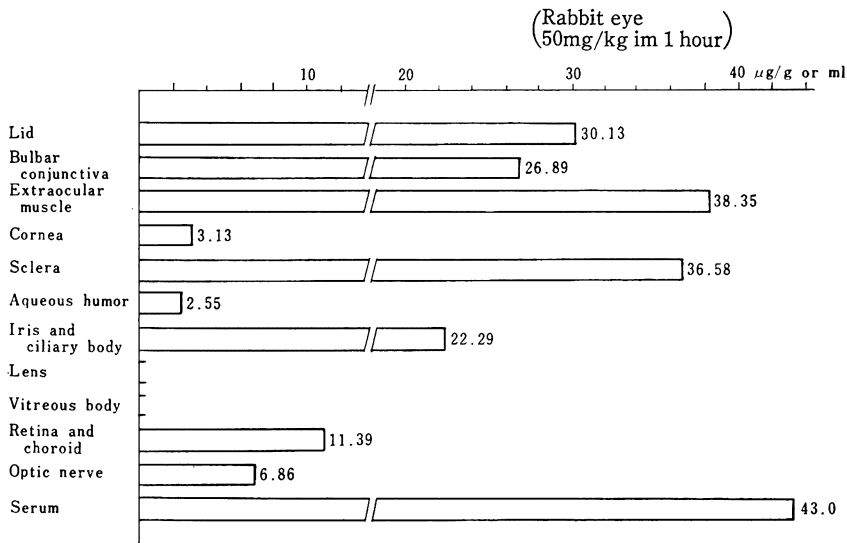
| Tissue | Hour | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Aqueous humor | 0 | 0 | 0.78 | 2.8 | 1.6 | 0.72 | 0 |
| Serum | | 35.3 | 45.0 | 40.0 | 7.5 | 4.2 | 0.72 |
| Aqueous/Serum ratio(%) | | - | 1.7 | 7.0 | 21.3 | 17.1 | - |

Fig. 5 Aqueous and serum level of CPZ



| Tissue | Hour | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Aqueous humor | | 1.7 | 3.2 | 2.4 | 1.2 | 0.34 | 0.08 |
| Serum | | 33.0 | 48.7 | 21.6 | 5.5 | 1.7 | 0.35 |
| Aqueous/Serum ratio(%) | | 5.06 | 6.57 | 11.1 | 21.7 | 20.6 | 22.9 |

Fig. 6 Ocular tissue concentration of CPZ



45.0%を占め分布の山をなした。そして、19株、95.0%が25 µg/ml以下に感受性分布を示していた。

3. 血中濃度

成績は Fig. 3 のようである。

注射1時間後に82.6~86.6 µg/ml、平均84.7 µg/mlのpeak値に達し、以後は漸減して6時間後15.3~20.2 µg/ml、平均18.1 µg/mlを示した。各時間の平均血中濃

度は、1/4時間48.3 µg/ml、1/2時間64.7 µg/ml、1時間84.7 µg/ml、2時間71.1 µg/ml、4時間39.4 µg/mlおよび6時間18.1 µg/mlであった。

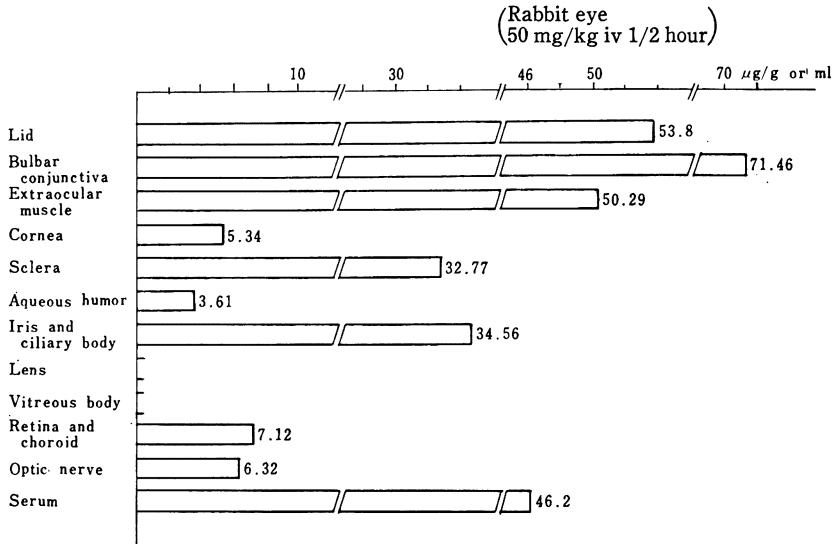
4. 眼内移行

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)

Fig. 7 Ocular tissue concentration of CPZ



1時間後2.8 µg/mlのpeakに達し、以後4時間で0.72 µg/mlを示したが、6時間後は測定不能であった。血中濃度は1/2時間でpeak値45.0 µg/mlがえられ、6時間後0.72 µg/mlを示した。房水血清比(房血比)は1時間で7.0%であった。

(2) 静注 (Fig. 5)

1/2時間がpeakで3.2 µg/mlを示し、以後漸減して6時間後も0.08 µg/mlがみとめられた。血中濃度は1/2時間で48.7 µg/mlのpeak値を示し、6時間後は0.35 µg/mlであった。房血比は1/2時間で6.57%であった。

2) 眼組織内濃度

(1) 筋注 (Fig. 6)

注射1時間で、外眼部へは外眼筋、強膜、眼瞼および球結膜にそれぞれ30 µg/g前後の移行濃度を示した。角膜には3.13 µg/gであった。眼球内部へは、虹彩毛様体に22.29 µg/g、網脈絡膜11.39 µg/g、視神経6.86 µg/gであった。水晶体、硝子体には移行はみとめなかった。

血中濃度は43.0 µg/mlであった。

(2) 静注 (Fig. 7)

1/2時間では、外眼部で球結膜、眼瞼、外眼筋には50~70 µg/g前後の高い移行濃度をみとめ、強膜には32.77 µg/gであった。角膜は5.34 µg/gである。眼球内部へは、虹彩毛様体に34.56 µg/gで高濃度がえられたが、その他は低濃度で網脈絡膜7.12 µg/g、視神経6.32 µg/gであった。水晶体、硝子体には移行を証明しなかった。

血清中へは46.2 µg/mlの濃度をみとめた。

5. 臨床成績

臨床成績はTable 2に示すごとくである。

症例1~7は角膜潰瘍で、潰瘍部の培養で5例から*P. aeruginosa*を、2例からanaerobic GPRを検出した。0.5%本剤水溶液の点眼を併用して、本剤の点滴、筋注を施行し、4~10日間に総量14.0~30.0gを投与した。緑膿菌性の3例とanaerobic GPR 2例では、潰瘍はすみやかに縮小、消失して、視力の改善がみとめられて著効を示した。残り2例にも有効に作用して潰瘍は縮小した。これら症例から分離された*P. aeruginosa*の本剤に対するMICは、6.25~25 µg/mlであった。

症例8, 9は化膿性虹彩毛様体炎である。症例8は*S. pneumoniae*を証明したもので、2.0gの点滴に1.0g 2回筋注を行ない、8日間に32.0gを投与した。前房切開、前房洗滌を行ない、眼球内容除去術を必要とせず消炎して、やや有効の結果がえられた。視力の改善はみられなかった。症例9は眼外傷後のもので、強い前房混濁がみとめられた。眼脂の培養でanaerobic GPRを検出したもので、本剤の点滴静注に筋注を併用して、前房混濁の減少と視力改善(指数弁→0.3)がみとめられた有効例である。4日間に16.0gを投与した。症例10, 11は眼内手術(白内障、網膜剝離)後の感染である。*S. epidermidis*, anaerobic GPRがそれぞれ検出された。本剤の点滴、筋注により、2例とも自・他覚症状の改善がみられて有効に作用した。投与量は4, 8日間に16.0,

Table 2 Clinical result of CPZ

| No. | Age, Sex | Diagnosis | Eye | Organisms | MIC ($\mu\text{g/ml}$) $\frac{10^6}{10^6}$ | Daily doses (g \times times, route) | Days of Adminis- tration | Total dosis (g) | Effect | Side effect | Invalid previous antibiotics |
|-----|----------|-------------------------|-----|-----------------------|--|--|---|-----------------------|--------|----------------|------------------------------------|
| 1 | 29 ♂ | Corneal ulcer | O D | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{25}{25}$ | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 1 \text{ im} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | $\left. \begin{array}{l} 6 \\ 3 \end{array} \right\}$ 9 | 24.0 | ± | — | CEX |
| 2 | 17 ♀ | Corneal ulcer | O D | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{12.5}{6.25}$ | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 2 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | $\left. \begin{array}{l} 2 \\ 3 \end{array} \right\}$ 5 | 14.0 | ± | — | CEX |
| 3 | 69 ♂ | Corneal ulcer | O D | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{6.25}{6.25}$ | 2.0 \times 2 di | 4 | 16.0 | ± | — | |
| 4 | 62 ♂ | Corneal ulcer | O D | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{12.5}{12.5}$ | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 7 | 28.0 | + | Rash | |
| 5 | 20 ♂ | Corneal ulcer | O S | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{6.25}{6.25}$ | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 1 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 10 | 30.0 | + | Rash | OL |
| 6 | 36 ♂ | Corneal ulcer | O S | Anaerobic GPR | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 1 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 9 | 27.0 | ± | — | CEX |
| 7 | 62 ♂ | Corneal ulcer | O S | Anaerobic GPR | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 6 | 24.0 | ± | — | CEX |
| 8 | 48 ♀ | Iridocyclitis purulenta | O S | <i>S. pneumoniae</i> | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 8 | 32.0 | ± | — | CEX |
| 9 | 25 ♂ | Iridocyclitis purulenta | O S | Anaerobic GPR | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 4 | 16.0 | + | — | |
| 10 | 69 ♀ | Postoperative infection | O D | <i>S. epidermidis</i> | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 4 | 16.0 | + | — | CEX |
| 11 | 42 ♂ | Postoperative infection | O S | Anaerobic GPR | | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \\ 1.0 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | $\left. \begin{array}{l} 5 \\ 3 \end{array} \right\}$ 8 | 26.0 | + | — | CEX |
| 12 | 53 ♀ | Panophthalmitis | O D | <i>P. aeruginosa</i> | $\frac{6.25}{3.13}$ | $\left. \begin{array}{l} 2.0 \times 1 \text{ di} \\ 0.5 \times 2 \text{ im} \end{array} \right\}$ | 6 | 18.0 | ± | Rash | |

26.0g であった。

症例12は、全眼球炎の症例である。眼痛がつよく、前房混濁と多量の膿性眼脂分泌物があり、培養で *P. aeruginosa* を証明した。2.0g 点滴静注に 0.5g 2回筋注を追加併用したが、病状は進行して角膜穿孔を生じ、眼球内容除去術を施行、失明した。手術時の眼組織の培養では *P. aeruginosa* は極少数に減少しているの、やや有効と判定した。投与総量は、6日間に18.0g である。

副作用としては、3例(症例4, 5, 12)に注射開始後6日ないし10日目に全身発疹をみたが、特に処置せず注射中止後すみやかに消褪した。その他、アレルギー反応などはみられていない。また、血液、肝・腎機能検査で異常値を示したものは1例もなかった。

III. 考 察

以上、CPZの基礎的、臨床的検討を行なってえられた成績を、私どもがこれまでに報告した cephalosporin 系薬剤の諸剤と比較してみた。

まず、抗菌スペクトルでは、CEZ²⁾、CER³⁾よりも広域で、*P. aeruginosa* に対しては、これら3剤中もっとも強い抗菌力を示している。臨床分離菌株に対しては、*P. aeruginosa* では 3.13~>100 µg/ml に感受性分布を示し、≥100 µg/ml は全20株中わずか1株で、19株は 25 µg/ml 以下にあり、12.5 µg/ml に9株、45.0%を占めていた。従来の cephalosporin 系薬剤では *P. aeruginosa* における感受性はすべて >100 µg/ml であり、本剤がこの種の抗生剤として特異的にすぐれた抗菌力を示すことが明らかであった。*S. aureus* については、0.39~3.13 µg/ml に感受性分布を示し、0.78 µg/ml に全20株中12株、60.0%を占めていた。これは同時に検査した CEZ、CER より多少とも低感受性の傾向にあったものである。

本剤の抗菌力について第27回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I¹⁾ における全国集計成績によれば、グラム陽性菌で *S. aureus* 209P JC 株は 1.56 µg/ml (10⁸ 接種)を示し、*S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *C. diphtheriae* には 0.1~3.13 µg/ml, *S. faecalis*, *S. viridans* で >100 µg/ml の抗菌力であり、グラム陰性菌では *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* にはそれぞれ 0.006~6.25 µg/ml の範囲にあった。臨床分離の *P. aeruginosa* 798 株では 0.39~>100 µg/ml の感受性分布で、12.5 µg/ml に196株、25 µg/ml に169株が大部分を占めていた。*S. aureus* 518株は ≤0.2~>100 µg/ml に分布し、1.56~3.13 µg/ml に309株が分布の山をなしていた。

私どもの成績で、抗菌スペクトルは以上の成績に類似

するものであり、*P. aeruginosa* および *S. aureus* の感受性分布もほぼ同様の傾向を示すものであった。

本剤の血中濃度については、1.0g 筋注により1時間後に peak 値 84.7 µg/ml がえられて以後漸減して、6時間後には 18.1 µg/ml をみとめた。

全国集計成績¹⁾によれば、1.0g 筋注時の peak は1時間後にあって 73.9±8.6 µg/ml を示し、6時間後 16.6±3.0 µg/ml, 8時間後 8.9±1.7 µg/ml であった。

私どもの成績もこれに類似するものであった。

本剤の眼内移行に関する報告はまだみられない。

私どもの検討によれば、家兎に 50 mg/kg を筋注して、1時間後に前房水内に 2.8 µg/ml の peak 値がえられ、房血比は 7.0% であった。また、同量を静注した際には、1/2時間後に 3.2 µg/ml の前房内 peak 値に達し、6.57%の房血比を示した。

これらの成績を、先に私どもが報告した各種 cephalosporin 剤の注射による成績で、とくに前房水内濃度の peak 時における房血比で比較するに、CEZ²⁾ の同量筋注では 5.8%, CET⁴⁾ のそれは 6.8%, CER³⁾ は 30.9% であるから、本剤はほぼ CET に類似するようであった。また、静注では、cefoxitin (CFX)⁵⁾ の房血比は 5.21%, cephacetrile (CEC)⁶⁾ は 10.7% であるから、両剤に類似の傾向であった。

眼組織内移行については、外眼部、眼球内部組織ともかなりの高濃度を示し、静注時で筋注時に比べてより高値を示したものであった。

これは従来の cephalosporin 剤 (CEZ, CFX) と同様の傾向にあった。

以上の基礎的検討から、CPZ は従来の cephalosporin 剤より広範囲の抗菌スペクトルを有し、とくに *P. aeruginosa* にはすぐれた抗菌力を示す特長が明らかにされた。ヒトに筋注した際の血中濃度は高値を示し、家兎眼における眼内移行も良好なことから、眼感染症に臨床応用して効果を期待できることが予想されたものである。

臨床的には、本剤を1回 2.0g 1日 1~2回点滴静注と、1回 1.0g 1日 1~2回筋注を併用して検討された。その結果、*P. aeruginosa* を原因菌とする角膜潰瘍 5例には全例有効に作用し、全眼球炎 1例にやや有効であったことは、本剤が緑膿菌性眼感染症に対する有力な抗生剤の一つになりうるものと考えられた。その他、*S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, anaerobic GPR による角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎ならびに術後感染にもそれぞれ有効に作用している。

副作用としては、12症例中3例に全身発疹をみたが、注射中止後すみやかに消褪している。その他のアレルギー

一反応はなく、血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plat., Eosin.), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr) 機能検査, クームス試験で異常値を示したものはなかった。

本剤の眼感染症における臨床報告はこれまで若干みられるが、私どもが行なった基礎的検討を基にした臨床経験から、本剤は *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌、陽性菌による眼感染症に対して、きわめて有用な注射用 cephalosporin 剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子, 滝沢 元: Cefazolin の眼科的応用 —基礎

的並びに臨床的検討一。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. Antibiotics, Ser. B, 18: 298~301, 1965
- 4) 三国政吉, 大石正夫, 林日出人, 周田茂雄, 今井正雄: 合成 Cephalosporin C (Cephalothin) の眼科的応用。臨床眼科 20: 439~444, 1966
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: Cefoxitin の眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26(S-1): 600~604, 1978
- 6) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: Cephacetrile の眼科的応用に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 24: 385~392, 1976

OPHTHALMIC USE OF CEFOPERAZONE (T-1551)

MASAO OHISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA,
TAKESHI OGAWA and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Bacteriological and clinical studies of cefoperazone (CPZ, T-1551) in the field of ophthalmology were performed and the results obtained were as follows.

1) Minimum growth inhibitory concentration of CPZ was 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Koch-Weeks* bacillus, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Morax-Axenfeld* diplobacillus, 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ for *S. pneumoniae*, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, <0.1 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ for *S. hemolyticus*, 25~50 $\mu\text{g/ml}$ for *S. viridans*, 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*.

2) The distribution of sensitivity for 20 strains of *S. aureus* was in the range of 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ and the peak of them was at 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in 12 strains (60.0%). Twenty strains of *P. aeruginosa* were sensitive at 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$, and the peak at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ in 9 strains (45.0%).

3) The serum level after intramuscular injection of 1.0 g in a single dose reached the peak level (84.7 $\mu\text{g/ml}$) after one hour, and decreased gradually until 6 hours (18.1 $\mu\text{g/ml}$).

4) Ocular penetration was examined in the rabbit eye.

(1) Intramuscular injection of 50 mg/kg; The aqueous level reached the highest after one hour, 2.8 $\mu\text{g/ml}$. The ratio of aqueous level to blood level in one hour was 7.0%.

(2) Intravenous injection of 50 mg/kg; The peak of aqueous level revealed after 1/2 hour, 3.2 $\mu\text{g/ml}$, and the ratio of aqueous level to blood level was 6.57%.

(3) The ocular tissue concentrations at one hour after intramuscular injection and 1/2 hour after intravenous injection showed high levels in both outer and inner parts of the eye.

5) Clinical results; The combined therapy with drip infusion of 2.0 g and intramuscular injection of 1.0 g twice a day was performed against several kind of ocular infections.

Good or excellent effects were obtained in *Pseudomonas* corneal ulcer, iridocyclitis purulenta, postoperative infection, and fair in *Pseudomonas* panophthalmitis.

6) Side effect; Rash was encountered in 3 cases, and no other severe side effect and no abnormal findings in hepatic and renal tests were observed.