

## Cefoperazone (T-1551) の眼科領域における応用

葉田野 博・上田萬利子・戸塚とし子・徳田久弥

杏林大学医学部眼科学教室

(主任：徳田久弥教授)

萱場忠一郎

いわき市立常磐病院眼科

眼科領域での cefoperazone (CPZ, T-1551) について検討を行なった。

臨床分離の *Staphylococcus aureus* に対する MIC 分布は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  でピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を示し, *S. epidermidis* に対しては  $\leq 0.1$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり比較的強い抗菌力を有していた。

家兎の吸収・排泄および眼組織内濃度をしらべたところ, 静注では房水中濃度が, 筋注では血清中濃度が高く, 眼内感染症では静注を, 外眼部特に軟部組織の感染症では筋注が望ましいと思われる。

実際, 臨床的に効果を見ると 1日 0.5~5 g, 3~13日間の静注で種々の眼感染症に有効で, 副作用も認められなく, 眼科領域感染症に有用な抗生物質と思われた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は新しい合成 caphalosporin系抗生剤であり, 本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含む, グラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトルをもち, また  $\beta$ -lactamase にも抵抗性を有するといわれている<sup>1)</sup>。

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行ない, 臨床的に使用しう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。

## I. 実験方法および成績

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

眼科領域感染症由来の *Staphylococcus aureus* および *S. epidermidis* に対する CPZ の感受性を CEZ, CER, CET, CEX, CDX および CCL 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, 接種菌量は  $10^6$  cells/ml

とした。

その成績は Table 1, 2 の通りである。

CPZ の *S. aureus* に対する抗菌力は, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。この抗菌力は CEZ, CER, CET よりやや劣り, CEX, CDX, CCL とほぼ匹敵するものであった。

一方, *S. epidermidis* に対する CPZ の抗菌力は 0.1~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークが認められた。この抗菌力の強さは CEZ, CEX よりややまさり, CER, CET よりやや劣り, CDX, CCL とほぼ同様であった。

## 2. 家兎の血清および房水中濃度の検討

3 kg 前後の白色成熟家兎に本剤 50 mg/kg を静注および筋注し, 経時的に血液および房水を採取し, 本剤の移行濃度を測定した。

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												Total
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CPZ			1	8	11	1							21
CEZ	4	14	3										21
CER	16	4	1										21
CET	11	9	1										21
CEX					14	7							21
CDX				2	17	2							21
CCL		1	4	13	3								21

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

Table 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												Total
	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$	
CPZ	2	1	9	7	7								26
CEZ	2	1	3	4	13	2	1						26
CER	20	5			1								26
CET	23	1	1		1								26
CEX		2	1	3	4	13	2	1					26
CDX			2	19	4	1							26
CCL	1	3	13	7	2								26

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

Table 3 Concentrations of CPZ in serum and aqueous humor after iv administration of 50 mg/kg in rabbits

Time (hour)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aqueous humor levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aqueous humor/Serum(%)
1/2	19.0	3.0	15.7
1	12.0	1.8	15.0
2	7.1	0.8	11.3
3	2.5	0.6	24.0
4	0.2	0.5	250.0
6	$<0.1$	0.1	—

Table 4 Concentrations of CPZ in serum and aqueous humor after im administration of 50 mg/kg in rabbits

Time (hour)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aqueous humor levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aqueous humor/Serum(%)
1/2	21.8	$<0.1$	—
1	18.0	0.9	5.0
2	8.7	0.6	6.8
3	5.1	0.5	9.8
4	1.5	0.3	20.0
6	1.2	0.1	8.3

測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の芽胞を検定菌とする薄層カップ法によった。また、これらの標準曲線作成には1/15Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。その成績は家兎2羽2眼の平均値であらわし、Table 3, 4, Fig. 1, 2 の通りである。

なお本法の最小可能測定濃度は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  である。

50 mg/kg 静注後の血清内濃度のピークは30分にあり、 $19.0 \mu\text{g/ml}$  を示し、4時間で  $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、6時間では痕跡を示した。*S. aureus* に対する有効濃度を  $1.56 \mu\text{g/ml}$  とするとその持続は投与後3時間までであった。

一方、房水内濃度をみると、やはり30分に  $3.0 \mu\text{g/ml}$

とピークを示し、4時間では  $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、6時間では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  と4時間以後はわずかながら血清内濃度より高く認められたが、*S. aureus* に対する有効濃度を  $1.56 \mu\text{g/ml}$  とすると投与後1時間までであった。

一方、筋注群の場合をみると、血清内濃度は投与後30分でピークとなり、その濃度は  $21.8 \mu\text{g/ml}$  を示し、静注群の場合より高い濃度を示した。また投与後6時間でも  $1.2 \mu\text{g/ml}$  と静注群よりも高い濃度を示した。また房水内濃度は投与後1時間でピークとなり、 $0.9 \mu\text{g/ml}$  を示したが、この濃度は静注群のピーク時  $3.0 \mu\text{g/ml}$ 、また1時間値の  $1.8 \mu\text{g/ml}$  よりも低い濃度であった。

Fig. 1 Concentrations of CPZ in serum and aqueous humor after iv administration of 50 mg/kg in rabbits

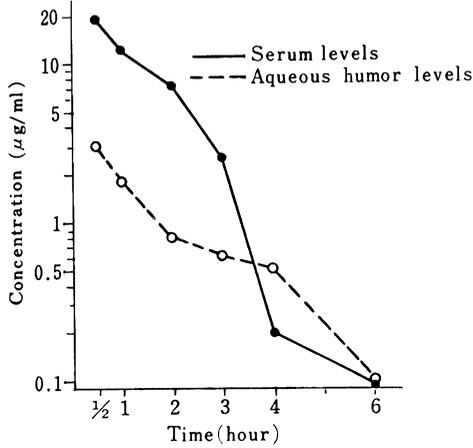


Fig. 2 Concentrations of CPZ in serum and aqueous humor after im administration of 50 mg/kg in rabbits

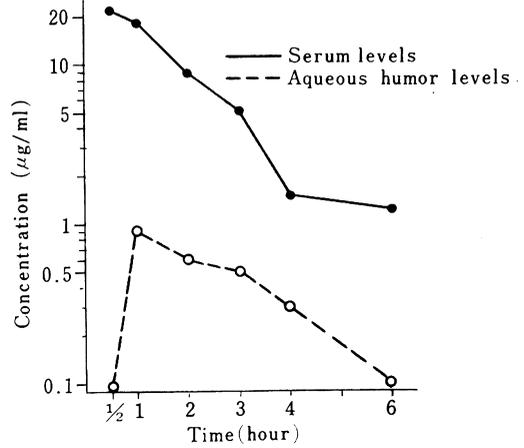


Fig. 3 Ocular tissue concentrations of CPZ after im and iv administration of 50 mg/kg in rabbits (1 hr. after administration)

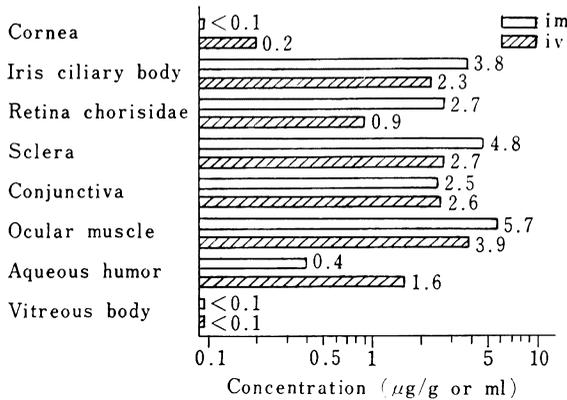


Table 5 Concentrations of CPZ after instillation of 5% solution

(µg/ml)

Time (minutes)	5 times every one minute		5 times every five minutes	
	Aqueous humor levels	Tear levels	Aqueous humor levels	Tear levels
5	<1.56	430	<1.56	450
15	<1.56	185	<1.56	130
30	<1.56	40	<1.56	78

3. 家兎の眼組織内濃度

本剤 50 mg/kg を静注および筋注にて投与後、1 時間にて眼球を摘出し、眼組織（虹彩網脈絡膜、強膜、外眼筋、結膜、角膜、房水）を採取し、移行濃度を測定した。

測定方法は上記と同様の方法で行なった。その成績は Fig. 3 に家兎 2 羽 2 眼の平均で表わした。

Fig. 3 に示すように虹彩、網膜、強膜、結膜および外眼筋では全般に筋注群の方が高い移行を示したが、角膜および房水中へは静注群の方が移行が良かった。

筋注投与 1 時間後の移行は、外眼筋>強膜>虹彩>網膜>結膜>房水の順であり、静注投与では、外眼筋>強膜>結膜>虹彩>房水>網膜の順であった。なお硝子体

Table 6 Clinical results of CPZ

Case No.	Name	Age (y.)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms (Sensitivity)	CPZ administration		Clinical effect	Side effect		
							Daily dose (g × time)	Rou- te (days)				
1	T. K.	9	M	Panophthalmitis	Foreign bodies into the vitreous humor	—	3 × 1 2 × 1 0.5 × 1	di di im	1 3 6	10	Excellent	None
2	M. N.	15	M	Keratitis	Corneal infiltration	—	2 × 1	di	4		Good	None
3	T. O.	35	M	Keratitis	Corneal erosion, Corneal foreign bodies	—	2 × 1	iv	3		Good	None
4	M. H.	33	F	Corneal abscess	—	—	3 × 1 3 × 1	di di	4 7	11	Excellent	None
5	S. S.	30	M	Acute dacryocystitis	Inflammation of the maxillary sinus	<i>Enterobacter</i> sp. → CPZ (H), CEZ (-)	5 × 1	di	5		Excellent	None
6	K. S.	56	F	Acute dacryocystitis	Retinitis diabetica	—	2 × 1 1 × 1	iv iv	2 1	3	Excellent	None
7	S. T.	59	F	Acute dacryocystitis	—	<i>E. aerogenes</i> → CPZ (H), CEZ (-)	2 × 1	iv	13		Excellent	None
8	E. H.	38	F	Orbital phlegmone	Paranasal sinusitis	—	2 × 1	iv	6		Excellent	None
9	T. H.	47	F	Internal hordeolum	Acute conjunctivitis	—	2 × 1	iv	2		Excellent	None
10	T. I.	57	M	Postoperative infection prophylaxis	Cataract	—	2 × 2 2 × 1	di di	1 4	5	Good	None
11	Y. M.	66	F	Postoperative infection prophylaxis	Cataract	—	2 × 1	iv	5		Good	None
12	Y. T.	63	M	Postoperative infection prophylaxis	Cataract	—	2 × 1	iv	5		Good	None
13	M. O.	68	F	Postoperative infection prophylaxis	Cataract	—	2 × 1	iv	4		Good	None
14	T. S.	67	F	Postoperative infection prophylaxis	Cataract	—	2 × 1	iv	5		Good	None
15	E. K.	55	F	Postoperative infection prophylaxis	Graucoma	—	0.5 × 1 1 × 1	iv iv	1 5	6	Good	None

Table 7 Clinical results of CPZ after local administration

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms (Sensitivity)	CPZ administration		Clinical effect	Side effect
						Daily dose	Duration (days)		
1	S. S.	3m	M	Acute dacryocystitis	Gram-positive cocci Gram-negative rods CPZ (H), CEZ (-)	Instillation of 1g/20cc physiological saline solution (1-3 ml/time/day)	3	Excellent	None
2	H. S.	1Y	M	Acute dacryocystitis	<i>Corynebacterium</i> CPZ (H), CEZ (H)	"	5	Excellent	None
3	H. T.	3m	M	Acute dacryocystitis	<i>Enterobacter</i> sp. CPZ (H), CEZ (-)	"	6	Excellent	None
4	S. S.	7m	M	Acute dacryocystitis	<i>S. epidermidis</i> CPZ (H), CEZ (-) Gram-negative bacilli	"	5	Good	None
5	J. S.	3Y	M	Acute dacryocystitis	-	"	5	Good	None
6	I. A.	8days	M	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	"	2	Excellent	None

へはほとんど移行しなかった。

4. 本剤5%溶液点眼後の家兎房水および涙液中への移行

3kg前後の白色成熟家兎の健康なる1眼に本剤を生食液にて溶解した5%溶液1滴0.04mlを1分ごと5回および5分ごと5回点眼し、その後5分、15分、30分と経時的に各家兎より房水を採取した。それと同時に家兎の結膜嚢に直径6mm(円形東洋紙No.6)のディスク1枚を挿入し、CPZの結膜嚢残留濃度を測定した。

測定方法は上記の方法と同様であるが薄層ペーパーディスク法で行なった。

その成績はTable5の通りで家兎2羽2眼の平均として表わした。なお本法による最小可能測定濃度は1.56μg/mlであった。

1分ごと5回および5分ごと5回の点眼による房水内濃度は点眼終了後5分、15分、30分にていずれも1.56μg/ml以下であった。

一方、結膜嚢残留濃度をみると、いずれの投与群にても投与終了後5分では430~450μg/mlを示し、30分後には1分ごと5回の方が5分ごと5回より残留濃度は低いことが知られた。

#### 5. 臨床的検討

杏林大学病院眼科およびいわき市立常磐病院眼科に昭和53年6月から昭和54年2月末日のあいだに入院および外来の患者を対象としてCPZの投与を行なった。

投与した患者は総計21例であり、眼科領域感染症は15例で、のこりは白内障および緑内障手術後の感染予防として使用した。

投与方法は0.5~5gを1回静注または点滴静注投与で行なった。

なお新生児および乳児の涙のう炎に対しては本剤50mg/mlの生食水溶液をつくり、局所投与の涙のう洗浄を行なった。

投与期間は2~11日にわたって投与した。

効果判定基準は初診日の主症状(角膜の糜爛、浸潤、潰瘍および毛様体充血、眼痛、前房内細胞の存在の有無)が改善されたものを有効としたが、特に3日以内で主症状が消失治癒し、起炎菌の明らかなきものが消失したものを著効とした。

本剤の治療効果の判定のため、他の抗生剤の併用を避けた。

本剤の臨床成績はTable6,7の通りである。

成人の眼科領域感染症9例のうちわけは、全眼球炎1例、角膜炎2例、角膜膿瘍1例、急性涙のう炎3例、眼窩蜂窩織炎1例および内麦粒腫1例であり、CPZの効果

は著効7例、有効2例で全例に有効以上の成績を示した (Table 6)。

また局所投与として乳児性急性涙のう炎5例および外麦粒腫1例について使用したところ著効4例、有効2例で有効率は100%であった (Table 7)。

なお感染予防として6例に白内障および緑内障手術時に本剤を投与したところ全例に満足のゆく成績をえた。

分離菌は7例に9株みられたが、とくに *Enterobacter* 3株についてディスク感受性をみるとともにCEZ(-)であったが本剤は(卅)であり臨床効果はともに著効を示した。

## II. 考按および総括

### 1. 細菌学的検討

眼感染症でもっとも重要な起炎菌である *S. aureus* に対するCPZの抗菌力をみると、21株中19株、90.4%が0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にMICが分布することが知られた。この抗菌力は、CEXに匹敵するもので耐性菌も認められなかった。一方、眼感染症の分離菌として頻度の多い *S. epidermidis* に対するCPZの抗菌力をみると0.1  $\mu\text{g/ml}$  から1.56  $\mu\text{g/ml}$  の間にMICが分布し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、この抗菌力はCCLに匹敵し、CEXやCDXよりややすぐれている成績で、*S. aureus* や *S. epidermidis* に対し細菌学的に効果があると思われる。

### 2. 家兎の血清および房水中濃度

50mg/kgを家兎に投与し、静注群と筋注群を比較すると静注群では筋注群に比し血清中濃度は低く持続も短い房水内にはよく移行し、逆に筋注群では血清中濃度は高く、持続も良好であったが、房水中移行は低濃度で *S. aureus* に対する有効濃度には達しない。この成績によれば同量投与の場合には眼瞼や眼窩の感染症には筋注を、眼内の感染症には静注が望ましいことが知られ、疾患によっては投与方法を変えて投与する方が良いことが判明した。

### 3. 5%点眼液による房水中濃度と結膜囊残留濃度

1回1滴0.04mlを1分ごと5回と5分ごと5回点眼し、最後の点眼終了より5分後、15分後、30分後に1家兎ずつ房水を採取し結膜囊残留濃度を検討したが、房水中濃度は両投与方法による5分後、15分後、30分後では特

に大きな相異は認められず、いずれの時点にても1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下でありこのことは点眼による房水中移行があまり良好でないことを示唆するものである。一方、結膜囊残留濃度は30分後では5分ごと5回点眼が1分ごと5回より若干すぐれているように思われた。

### 4. 臨床効果

基礎的検討で眼内の感染症には静注が、軟部組織の感染症には筋注が望ましいことが知られたが、臨床例には大部分を静注または点滴静注で治療を行なった。

角膜炎3例に対しては1回2~3g/日、3~4日間の投与で効果があり、急性涙のう炎3例に対しては1~5g/日、3~13日の投与にて著効を示し、眼窩蜂窩織炎2例に対しては初期より治療したためか0.5~3g/日、6~10日の投与で効果がみとめられ治癒した。また軽症感染症である内麦粒腫1例に対しては2g/日2日で治癒し臨床効果はきわめて良好なものであった。

また乳児涙のう炎に対するCPZ 50mg/ml溶液での涙のう洗浄に対する効果を涙のうからの分離菌の消滅でみると分離菌の確認できた4例ではともに消失しており、このことはCPZの抗菌力の強さを示すもので、これらの疾患から分離された未同定グラム陰性桿菌、未同定グラム陽性球菌、*Corynebacterium*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterobacter* に対して有効であった。

またCPZを術後感染予防として白内障術後5例、緑内障術後1例に対して0.5~2g/日、4~6日の投与で有効であった。

### 5. 副作用

CPZ投与21例に対する自覚的な副作用をみるといずれも忌むべき副作用はみられなかった。

また全眼球炎1例に対する治療(10日間投与)の前後におけるRBC, Hb, Ht, WBC, GOT, GPT, Al-P, BUN, S-Cr.の値をみるとほとんど正常範囲で、副作用と思われるものはなかった。

## 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

STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551) IN THE FIELD OF  
OPHTHALMOLOGYHIROSHI HATANO, MARIKO UEDA, TOSHIKO TOTSUKA  
and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

CHUICHIRO KAYABA

Clinic of Ophthalmology, Iwaki Joban Hospital, Iwaki

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

1) The minimum inhibitory concentrations of CPZ and the other cephalosporins against *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* isolated from ophthalmological infectious patients in 1978 were measured. The sensitivity distributions of CPZ against *S. aureus* and *S. epidermidis* were 0.39–3.13  $\mu\text{g/ml}$  and  $\leq 0.1$ –1.56  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

2) The serum and aqueous humor levels of CPZ in rabbits at a dose of 50 mg/kg were measured. The serum levels of CPZ in the group of intramuscular administration were higher than those of the intravenously injected group, but the aqueous humor levels in the group of im administration were lower than those of iv group.

Therefore, the results suggest the desirability of the route of iv against intra-ocular infections, and the im route against outer-ocular and orbital infections.

3) The aqueous humor levels of CPZ following instillation performed 5 times every one minute and 5 times every 5 minutes in rabbits were less than 1.56  $\mu\text{g/ml}$  at a dose of 1 g of CPZ per 20 ml physiological saline solution. But the tear levels were 430–450  $\mu\text{g/ml}$  at 5 minutes and 40–78  $\mu\text{g/ml}$  at 30 minutes after instillation.

4) The clinical effects of CPZ were good on all cases. CPZ proved to be effective at a daily dose of 2–3 g for 3–4 days against keratitis, 1–5 g for 3–15 days against acute dacryocystitis and 0.5–3 g for 6–10 days against the early stage of orbital phlegmone. No severe side effects were observed.