

Cefmetazole 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・本山まり子
小川武・永井重夫・小林司

新潟大学眼科

(昭和55年8月14日受付)

Cefmetazole の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行なった。本剤は、グラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示し、グラム陰性菌には Cefazolin よりすぐれた抗菌力を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株の感受性は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられ、これは Cefazolin, Cephaloridine より高濃度側に分布するものであった。白色成熟家兔に 1 回 50 mg/kg を筋注および静注した際の眼内移行の動態を検討した。筋注後、1 時間に前房水内には peak 値 2.6 $\mu\text{g/ml}$ が移行してみられ、4 時間後は測定不能であった。1 時間値での前房水と血中濃度との比 (以下、房血比) は 9.29% である。静注によれば、1/2 時間後に 4.1 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内濃度の peak 値がえられて、この房血比は 9.53% であった。眼組織内濃度は、筋注、静注ともに外眼部、眼球内部組織にそれぞれ良好な移行濃度を証明した。臨床的に、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜潰瘍、眼窩感染および晚期感染 (術後感染) の全 10 症例に対して、本剤を 1 回 0.5 g, 1 日 1~2 回筋注、または 1 回 1.0 g, 2.0 g を静注あるいは点滴静注して臨床効果を検討した。著効 2, 有効 5, やや有効 2, 無効 1 の結果がえられた。副作用として、アレルギー反応はみられず、血液、肝、腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

Cefmetazole (CMZ) は、三共株式会社で開発された Cephamycin 系に属する新抗生剤である¹⁾。本剤は、セファロスポリン骨格の 7- α 位にメトキシ基を有しており、従来のセファロスポリン剤と同様に広域スペクトルを示すが、 β -lactamase にとくに強い抵抗性を示し、セファロスポリン耐性菌、およびペニシリン耐性菌にも有効であるなどの特性を有している²⁾。

私どもは本剤の眼科的応用のために、2~3 の基礎的検討を行ない、さらに臨床効果についても検討したもので、以下に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

教室保存の菌株 8 菌種に対する抗菌力 (MIC) は、日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は、Tryptic soy broth に一夜培養した菌株を用いた。

2. 臨床分離株に対する感受性

Staphylococcus aureus 20 株に対する本剤の感受性は、前記同様にして測定した。同時に、Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) についても測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兔 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行を検討した。1 回 50 mg/kg を筋注あるいは静

注して、経時的に前房水および血液を採取し、前房水内および血中濃度の時間的推移を調べた。また、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、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、Heart infusion agar を用いる薄層平板カップ法によった。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、pH 6.0 の phosphate buffer solution を用いた。

4. 臨床治験

症例は、外麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 2 例、角膜潰瘍 3 例、眼窩感染 1 例および晚期感染 (術後感染) 1 例の計 10 例である。これらの症例に対して、本剤を 1 回 0.5 g 1 日 1~2 回筋注、または 1 回 1.0 g ないし 2.0 g を one shot 静注あるいは点滴静注して臨床効果を検討した。角膜潰瘍、晚期感染の症例には、本剤の 0.5% 水溶液の点眼を併用した。

すべての症例で、本剤の皮内反応は陰性であった。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

教室保存の各種グラム陽性および陰性細菌に対する CMZ の *in vitro* 抗菌力を、CEZ および CER のそれと比較した成績は、Table 1 に示すとおりである。

KOCH-WEEKS 菌 12.5 $\mu\text{g/ml}$, MORAX-AXENFELD 菌

Table 1 Antimicrobial spectrum

($\mu\text{g/ml}$)

Organism	No. of strains	Cefmetazole	CEZ	CER
KOCH-WEEKS bacillus	4	12.5	20~50	10
MORAX-AXENFELD diplobacillus	7	0.39	0.1	0.025~0.25
<i>Strept. pneumoniae</i>	8	0.78~1.56	0.1~1.56	0.025~0.1
<i>Cory. diphtheriae</i>	4	1.56	0.2~0.39	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.1	0.25
<i>Strept. hemolyticus</i>	2	0.39~0.78	0.1	0.025
<i>Strept. viridans</i>	2	50~100	12.5~50	0.1~10
<i>Staph. aureus</i>	4	0.78~1.56	0.1~0.78	0.025~1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209p	1	0.78	0.1	0.1

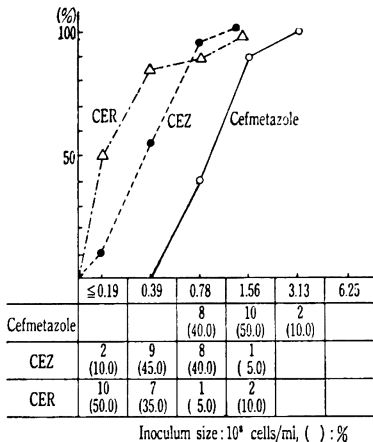
0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus hemolyticus* 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* 50~100 $\mu\text{g/ml}$, *Staphylococcus aureus* 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus aureus* 209 p は、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

この成績は、先に私どもが報告した CEZ³⁾, CER⁴⁾ の抗菌スペクトルに類似しており、KOCH-WEEKS 菌では CEZ より強い抗菌作用を示したが、グラム陽性菌では、CEZ あるいは CER より抗菌力は弱い傾向であった。

2. 臨床材料より分離した *S. aureus* の感受性

Fig.1 に示すように、*S. aureus* に対する MIC は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す株が 10 株 (50.0%) 認められた。同時に測定した CEZ, CER ではいずれも $\leq 0.19\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し

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



て、分布の peak は、CEZ では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CER では $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ にあるから、本剤の *S. aureus* 感受性は、両剤より低い感受性の側に分布していることになる。

3. 眼内移行

成績はすべて 2 眼の平均値で表わした。

1) 前房水内移行

(1) 筋注 Fig.2 に示すように、注射 1/2 時間後には 1.1 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を認め、1 時間後に peak 値 2.6 $\mu\text{g/ml}$ に達した。以後は 2 時間後に 0.6 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、4 時間後では測定不能であった。血中濃度は、1/2 時間後に 36.0 $\mu\text{g/ml}$ の最高値がえられて、以後は急速に減少して 4 時間後 0.66 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後には 0.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

前房水内濃度と血中濃度との比 (以下、房血比, A./S.) は、1 時間値で 9.29% である。

Fig.2 Aqueous humor and serum level of cefmetazole (Rabbit eye 50 mg/kg, i. m.)

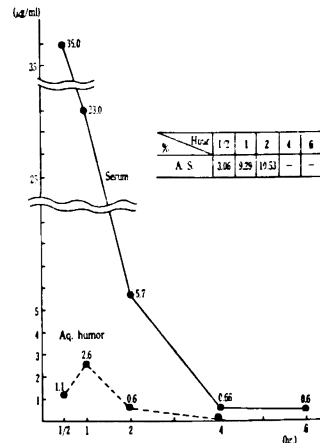


Fig. 3 Aqueous humor and serum level of cefmetazole (Rabbit eye 50 mg/kg, i. v.)

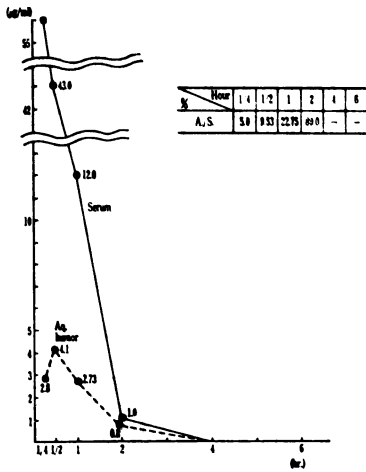


Fig. 4 Ocular tissue concentration of cefmetazole (Rabbit eye 50 mg/kg, i. m. 1 hr.)

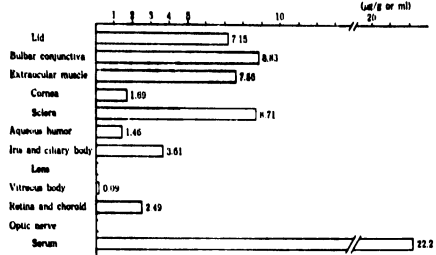
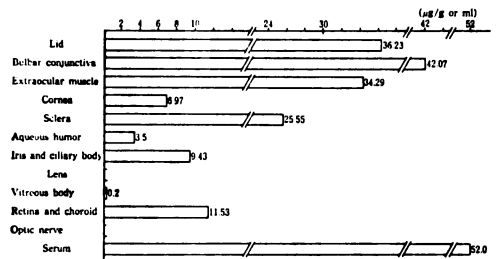


Fig. 5 Ocular tissue concentration of cefmetazole (Rabbit eye 50 mg/kg, i. v. 1/2 hr.)



(2) 静注 Fig. 3 に示すように、前房水内濃度は 1/4 時間後には 2.8 µg/ml を示し、peak は 1/2 時間後において 4.1 µg/ml であった。以後は漸減して、1 時間後 2.73 µg/ml、2 時間後 0.8 µg/ml で、4 時間後には測定不能であった。血中濃度は、1/4 時間後が peak で 56.0 µg/ml に達して、以後急減して 2 時間後は 1.0 µg/ml、4 時間後には測定不能である。

房血比は、1/2 時間値で 9.53% であった。

2) 眼組織内濃度

(1) 筋注 注射 1 時間後の眼組織内濃度は、Fig. 4 に示すとおりである。

外眼部組織で、眼瞼、球結膜、外眼筋、強膜にそれぞれ 7~9 µg/g の範囲の移行濃度を示し、角膜は 1.69 µg/g で低濃度であった。眼球内部では 2~4 µg/g であり、前房水は 1.46 µg/ml、硝子体にはわずかに移行が認められたが、水晶体、視神経には移行はみられなかった。

血中へは、22.2 µg/ml の移行濃度を示した。

(2) 静注 1/2 時間における成績は Fig. 5 のごとくである。

眼瞼、球結膜、外眼筋、強膜には高い移行濃度が認められて、25~40 µg/g を示した。角膜は 6.97 µg/g であった。眼球内部では、虹彩毛様体、網脈絡膜に 10 µg/g 前後の濃度が認められ、前房水は 3.5 µg/ml、硝子体は 0.2 µg/ml の移行が認められた。

水晶体、視神経には証明されなかった。

血中濃度は 52.0 µg/ml であった。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すようである。

症例 1~3 は外麦粒腫で、うち 2 例は *S. aureus*、1 例は *S. epidermidis* が検出された。本剤 1 回 0.5 g を 1 日 1 回筋注して、3 例とも 4 日間に 2.0 g を投与して 7 日目までに化膿巣は吸収、消失して有効であった。

症例 4, 5 は眼瞼膿瘍である。ともに眼痛と眼瞼の発赤、腫脹が強い。結膜嚢内分泌物の培養で、それぞれ *Klebsiella pneumoniae* ならびに *S. aureus* を証明した。*Klebsiella* 症例には 1 回 0.5 g、1 日 2 回筋注して、注射 3 日目までに自覚症状の著しい改善がみられて、菌は陰性となり著効を示した。*S. aureus* 症例には 1 日 1.0 g 静注で、4 日間に 4.0 g 注射して 7 日目までに炎症症状は徐々に軽減して治癒に至った。

症例 6~8 は角膜潰瘍で、潰瘍部からグラム陰性桿菌 (GNR)、*S. epidermidis* がそれぞれ検出された。1% Atropine 点眼に、本剤の 0.5% 水溶液を 1 日 4 回点眼して、本剤を 1 回 1.0 g 点滴静注した。症例 7 には、さらに 1 回 0.5 g 筋注を追加した。症例 7 では治療 3 日までに、眼痛、炎症症状は著しく減少して、6 日間に 9.0 g を投与して潰瘍は消失し菌は陰性となり、著効を示した。他の 2 例は、5 日ないし 6 日間に 5.0 g および 6.0 g を注射して、約 2 週間までに潰瘍の縮小と菌の陰性化を認めて、有効と判定した。

症例 9 の眼窩感染では、眼窩分泌物の培養で *S. fecalis*

Table 2 Clinical result of Cefmetazole

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of adminis- tration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	28 ♂	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	—
2	20 ♀	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	—
3	37 ♂	External hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	0.5×1 i. m.	4	2.0	+	—
4	49 ♂	Lidabscess	OD	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5×2 i. m.	4	4.0	++	—
5	32 ♂	Lidabscess	OS	<i>S. aureus</i>	1.0×1 i. v.	4	4.0	+	—
6	28 ♂	Corneal ulcer	OD	GNR	1.0×1drip	5	5.0	±	—
7	46 ♂	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0×1drip 0.5×1 i. m.	6	9.0	++	—
8	26 ♂	Corneal ulcer	OS	GNR	1.0×1drip	6	6.0	±	—
9	70 ♀	Orbital infection	OS	<i>Str. fecalis</i>	1.0×1 i. v.	5	5.0	—	—
10	40 ♀	Late infection	OS	<i>S. epidermidis</i>	2.0×1drip	5	10.0	+	—

が検出された。本剤 1.0 g を 1 日 1 回静注して 5 日間に 5.0 g を投与したが、膿分泌には変化なく無効であった。

症例 10 は、白内障手術後に発症した晚期感染である。眼痛と充血、前房水濁濁が高度に認められた。結膜囊内分泌物から *S. epidermidis* が培養された。1% Atropine の点眼と、本剤の 0.5% 水溶液の点眼を行ない、本剤 2.0 g を 1 日 1 回点滴静注して、5 日間に総量 10.0 g を投与した。治療開始後、自覚症状は次第に軽減して、充血、前房水濁濁は消褪し、視力の改善がみられて、有効に作用した。

副作用としてはとくに認めるべきものはなく、アレルギー反応は 1 例もみられなかった。また、本剤注射前、治療終了時に行なった血液検査 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plat, Eosin), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr.) 機能検査で異常値を示したものはなかった。

III. 考 按

CMZ については、昭和 52 年第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会において、新薬シンポジウムとして検討されたところである²⁾。

私どもは今回、眼科領域における本剤の臨床的評価を行なうべく、基礎的、臨床的検討を行なった。それらの成績を、以下に従来のセファロスポリン剤と比較して考察を加えてみたい。

抗菌スペクトルでは、本剤は CEZ³⁾, CER⁴⁾ に類似しており、Koch-Weeks 菌では CEZ に比べややすぐれた抗菌作用を示すが、グラム陽性菌には劣る成績であった。これは、西野ら³⁾の成績に類似するものであり、本剤はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示し、とくにグラム陰性菌群に対してすぐれた抗菌力を有しており、グラム陽性菌にはやや劣ることが知られたものである。

臨床分離の *S. aureus* の感受性では、CEZ, CER に比べ低い感受性の側に分布していた。これは、五島ら⁴⁾の *S. aureus* 40 株の検査成績で、0.78~6.25 µg/ml の間に分布して 1.56 µg/ml に MIC の peak があって、CER, CEZ より劣るとする報告に類似するものであった。

本剤の眼内移行に関しては、まだ報告がないようである。

私どもの検討によれば、家兎に 1 回 50 mg/kg を筋注して、前房水内には 1 時間後 2.6 µg/ml の peak 値が証明されて房血比は 9.29% であった。同量を 1 回静注した際には、1/2 時間後に 4.1 µg/ml の peak 値がえられて、9.53% の房血比を示した。これを私どもが報告したセファロスポリン剤の眼内動態と比較検討してみたい。筋注においては、CEZ³⁾ を 50 mg/kg 注射した際の前房水内の peak 濃度は 1.07 µg/ml で、房血比は 7.15% であった。従って、本剤の筋注時の移行は、CEZ より良

好であることが知られた。静注では、Cephacetrile⁷⁾ 50 mg/kg 1回注射で前房水内には 3.53 µg/ml の peak 値と、10.7% の房血比がえられているから、CMZ はこれにおおよそ類似するものであった。

眼組織内濃度では、筋注、静注いずれにおいても、外眼組織には眼球内部組織に比べてより高濃度が移行してみられた。投与方法別では、静注時の方が筋注時に比べて、外眼部で3~5倍、眼球内部組織では2~3倍高い移行濃度が認められた。

これらの傾向は、従来のセファロsporin剤と同様であった。

以上の基礎的検討から、CMZ は広い抗菌スペクトルを有して、グラム陽性、陰性菌に対して抗菌作用を示し、*S. aureus* には多少とも低い感受性を示したが、グラム陰性菌にはすぐれた抗菌力を表わすことが知られた。また全身投与による眼内移行は比較的良好で、本剤は眼感染症に臨床応用して、効果が期待できるものと考えられた。

臨床的には、本剤を1回 0.5 g、1日1~2回筋注、または1回 1.0 g ないし 2.0 g を静注あるいは点滴静注して治療した。*S. aureus*、*S. epidermidis* による外麦粒腫には有効、*Klebsiella pneumoniae* による眼瞼膿瘍には著効を示した。*S. epidermidis*、GMR を検出した角膜潰瘍、眼手術後の晩期感染の症例にも、それぞれ有効に作用した。*S. fecalis* による眼窩感染例には無効であった。

副作用としては認めるべきものはなく、血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Plat, Eosin)、肝 (GOT, GPT, ALP)、腎 (BUN, S-Cr.) の機能検査で異常値を示したものはない。

本剤の眼感染症における臨床報告はこれまでにみられ

ないようであるが、私どもの今回の検討してえられた成績から、グラム陰性桿菌をはじめ、グラム陽性球菌による眼感染症に投与して、有用な注射用セファマイシン系薬剤であると考えられた。

供試剤の提供を受けた、三共株式会社にお礼申し上げます。

文 献

- 1) NAKAO, H.; H. YANAGIBAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin. CS-1170: 7 β -[[[cyanomethyl]thio]acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[1-methyl-1 H-tetrazol-5-yl]thio] methyl]-3-cehem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics, 29: 554~558, 1976
- 2) 第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II, CS-1170, 1977, 岡山
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋薫子, 滝沢 元: Cefazolin の眼科的応用-基礎的並びに臨床的検討. Chemotherapy 18: 805~811 1970
- 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 について, 眼科領域における応用. J. Antibiotics. Ser. B 18: 298~301, 1965
- 5) 西野武志, 宇津井幸男, 故中沢昭三: CS-1170 に関する細菌学的研究. Chemotherapy 26, S-5: 40~56, 1978
- 6) 五島瑛智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: Cephamycin 系の新物質 CS-1170 の細菌学的評価: Cephalosporin 剤および Cefoxitin との抗菌作用の比較. Chemotherapy 26, S-5: 1~20, 1978
- 7) 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: 385~391, 1976

OPHTHALMIC USE OF CEFMETAZOLE

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA, TAKESHI OGAWA,
SHIGEO NAGAI and TSUKASA KOBAYASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

Bacteriological and clinical studies of cefmetazole in the field of ophthalmology were performed and the results obtained were as follows.

1. Minimum growth inhibitory concentration of cefmetazole was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for KOCH-WEEKS bacillus, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for MORAX-AXENFELD diplobacillus, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. pneumoniae*, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Cory. diphtheriae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. hemolyticus*, 50~100 $\mu\text{g/ml}$ for *Strept. viridans*, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Staph. aureus* and >100 $\mu\text{g/ml}$ for *Ps. aeruginosa*.

2. The distribution of the sensitivity for 20 strains of *Staph. aureus* isolated from ocular infections was in the range of 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ and the peak of them was seen at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in 10 strains (50%).

3. Ocular penetration was examined in the rabbit eye.

1). Intramuscular injection of 50 mg/kg : The aqueous humor level reached the peak value of 2.6 $\mu\text{g/ml}$ after one hour, and the ratio of aqueous level to blood level was 9.29%. The ocular tissue level at one hour was relatively high in both outer and inner parts of the eye.

2). Intravenous injection of 50 mg/kg : A peak aqueous level of 4.1 $\mu\text{g/ml}$ was obtained after 1/2 hour, and the ratio of aqueous level to blood level was 9.53%. The ocular tissue level was high in both outer and inner parts of the eye.

4. Clinical results : The intramuscular injection of 0.5g once or twice daily, and 1.0g intravenously, 1.0g or 2.0g drip infusion once a day were performed.

Excellent or good efficacy was obtained in cases of external hordeolum, lid abscess, corneal ulcer and late infection.

5. Side effects : No allergic reactions were noticed and no abnormal findings in blood, hepatic and renal tests were observed.