

眼科領域における Cefotetan (YM09330) の基礎的、臨床的検討

大石正夫・永井重夫
新潟大学医学部眼科

要 旨

新セファマイシン系抗生剤 Cefotetan (CTT, YM09330) の眼科領域における基礎的、臨床的検討を行った。抗菌力は、グラム陽性球菌には Cefazolin, Cephaloridine より高い MIC 値を示したが、グラム陰性桿菌にはより低い MIC であった。臨床分離の *S. aureus* 20 株の感受性は $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。白色成熟家兎に 50mg/kg 1 回静注して、前房水内へは注射後 1/4 時間に $2.2 \mu\text{g/ml}$ の移行を示し、1/2 時間に peak 値 $4.6 \mu\text{g/ml}$ に達した。以後は漸減して 4 時間 $0.55 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間 $0.09 \mu\text{g/ml}$ であった。1/2 時間の房血比は 20.17% であった。眼組織内へは、外眼部、眼内部組織へそれぞれ良好な移行濃度を認めた。臨床的には、麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜浸潤、角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎、晚期感染および眼窩蜂窩織炎の全 18 症例に対して、本剤 1 回 0.5g または 1.0g を 1 日 1 ないし 2 回静注、点滴静注により治療した。著効 4 例、有効 10 例、やや有効 4 例の結果がえられた。副作用として、発疹、下痢が各 1 例に認められた。投与前後の血液検査、肝・腎機能検査では、とくに異常を認めたものはなかった。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は、山之内製薬中央研究所において研究、開発された新しいセファマイシン系注射剤である。その特長は、 β -lactamase に対してきわめて安定であり、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などグラム陰性菌にとくにすぐれた抗菌力を示す。静注投与による血中濃度は、従来のセファロsporin 系薬剤より持続的で、half-life が長いことなどである。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために、2~3 の基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、それらの成績を報告する。

実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株に対する本剤の抗菌力(最小発育阻止濃度, 以下 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 に一夜培養の原液である。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼化膿症患者から分離された *S. aureus* 20 株に対する感受性を検査した。検査方法は 1 と同様である。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重 $2.5 \sim 3.0 \text{kg}$)に、本剤の 50mg/kg を 1 回耳静脈に静注して、経時的に前房水を採取して移

行濃度を測定した。同時に採血して血中濃度を測定した。前房水内濃度の peak 値時に眼球摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定には、*E. coli* NIHJ を検定菌とし、感受性ディスク用培地“栄研”を用いる薄層平板カップ法により、標準曲線の作製ならびに検体の希釈には $1/15 \text{M}$ phosphate buffer solution (pH 6.6) を用いた。

4. 臨床治験

症例は、内麦粒腫 1 例、眼瞼膿瘍 3 例、角膜浸潤 1 例、角膜潰瘍 3 例、化膿性虹彩毛様体炎 5 例、晚期感染 3 例および眼窩蜂窩織炎 2 例の計 18 症例である。これらに対して、本剤を 1 回 0.5g または 1.0g を 1 日 1 ないし 2 回静注、点滴静注して臨床効果を検討した。角膜疾患には本剤の 0.5% 水溶液を 1 日 4~6 回点眼併用した。

実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すようである。

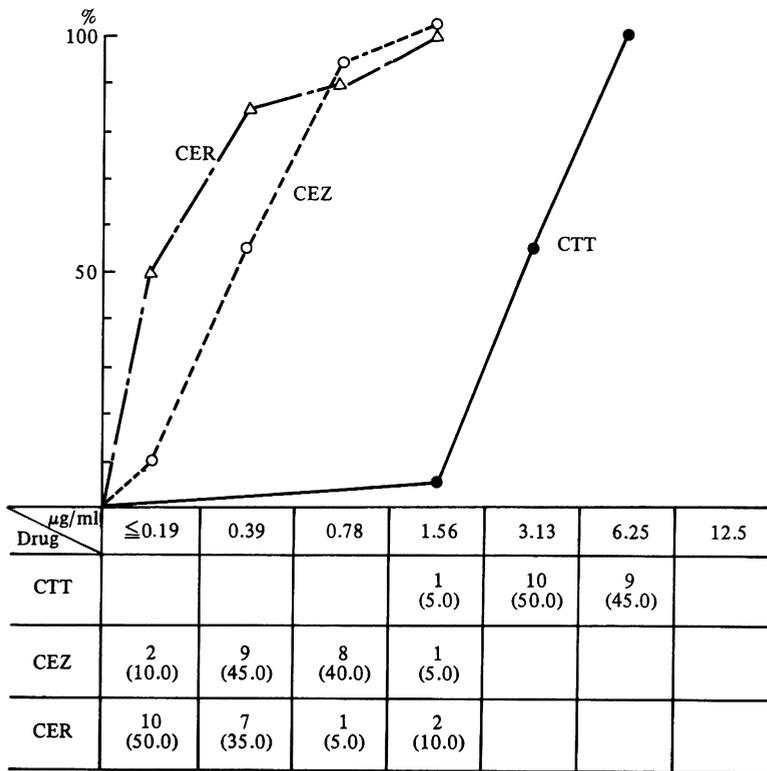
KOCH-WEEKS 菌 $6.25 \mu\text{g/ml}$, MORAX-AXENFELD 菌 $0.2 \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, *C. dipht-heriae* $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* $0.2 \mu\text{g/ml}$, *S. hemolyticus* $3.13 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* $50 \mu\text{g/ml}$, *S. viridans* $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $> 100 \mu\text{g/ml}$ である。*S. aureus* 209P は $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

この成績は、並記の Cefazolin (CEZ)¹⁾, Cephaloridine

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	($\mu\text{g/ml}$)		
		CTT	CEZ	CER
KOCH-WEEKS bacillus	4	6.25	25~50	10
MORAX-A XENFELD diplobacillus	7	0.2	0.1	0.025~0.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	3.13~6.25	0.1~1.56	0.025~0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78~1.56	0.2~0.39	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.2	0.1	0.25
<i>S. hemolyticus</i>	2	3.13	0.1	0.025
<i>S. aureus</i>	2	50	12.5~50	0.1~10
<i>S. viridans</i>	4	1.56~6.25	0.1~0.78	0.025~1
<i>P. aeruginosa</i>	2	> 100	> 100	> 100
<i>S. aureus</i> 209P	1	6.25	0.1	0.1

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



Inoculum size: 10^8 cells/ml, (): %

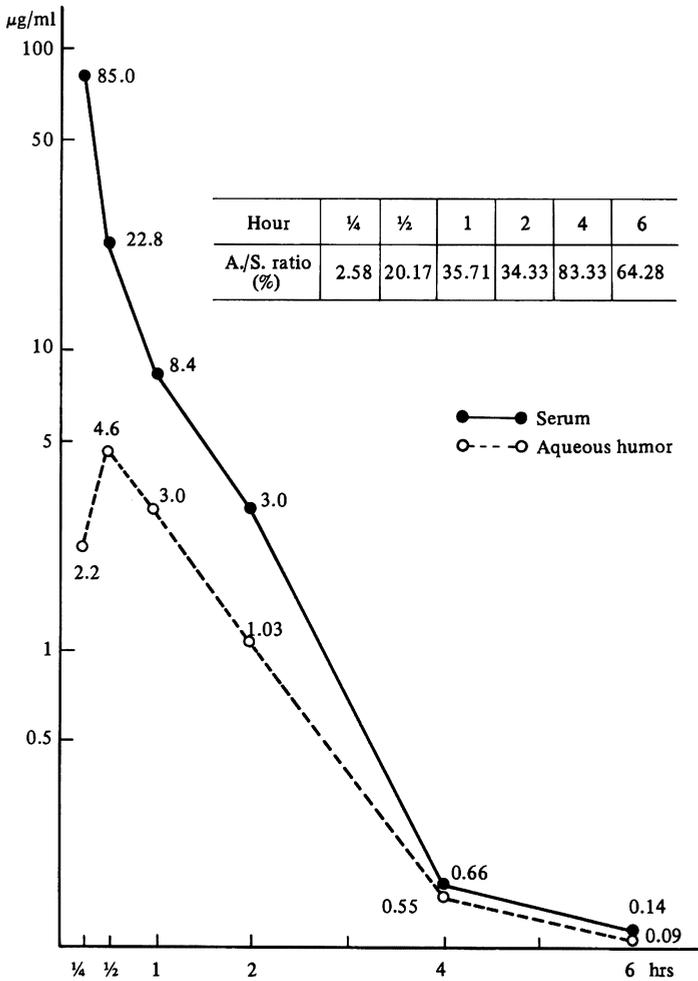
(CER)²⁾に類似の抗菌スペクトルを示した。抗菌力は、*S. pneumoniae*, *S. hemolyticus*, *S. aureus* などのグラム陽性球菌には、CEZ, CER より高い MIC 値を示したが、KOCH-WEEKS 菌のグラム陰性桿菌にはより低い MIC 値であった。

2. 臨床分離の *S. aureus* 感受性

Fig. 1 に示すごとくである。

1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に感受性分布を示して、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に10株、50%があつて分布の山を示した。同時に検査した CEZ, CER に比べてより高濃度の MIC 側に

Fig. 2 Aqueous humor and serum level of CTT
Rabbit 50 mg/kg i.v.



あった。

3. 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値であらわした。

1) 前房内移行

静注後、1/4時間内で2.2µg/mlの前房内移行を示し、1/2時間に peak 値4.6µg/mlを認めた。以後は漸減して、1時間3.0µg/ml、4時間0.55µg/ml、6時間0.09µg/mlを証明した。血中濃度は1/4時間値が peak で85.0µg/mlを示し、以後は比較的すみやかに減少して6時間後は0.14µg/mlであった。

房水血清比は、1/2時間値で20.17%であった(Fig. 2)。

2) 眼組織内濃度

静注して1/2時間後の眼組織内濃度を Fig. 3 に示し

た。

外眼部では球結膜に98.47µg/gともっとも高い移行濃度が認められた。以下、眼瞼に92.19µg/g、外眼筋43.3µg/g、強膜41.34µg/g、角膜7.06µg/gの順となる。眼球内部へは虹彩毛様体に27.47µg/gでかなりの高濃度を示した。視神経、網脈絡膜にも移行濃度を認めたが、水晶体、硝子体へはきわめて低濃度であった。

血清中へは、24.2µg/mlの移行濃度を示した。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すごとくである。

内麦粒腫は *S. aureus* による軽症例で、本剤0.5g 1日1回静注、4日間に2.0gを注射して痕跡をのこすことなく化膿巣は吸収、治癒している。眼瞼膿瘍の症例からは、

Fig. 3 Ocular tissue concentration of CTT
Rabbit eye 50 mg/kg i.v. 1/2 hr

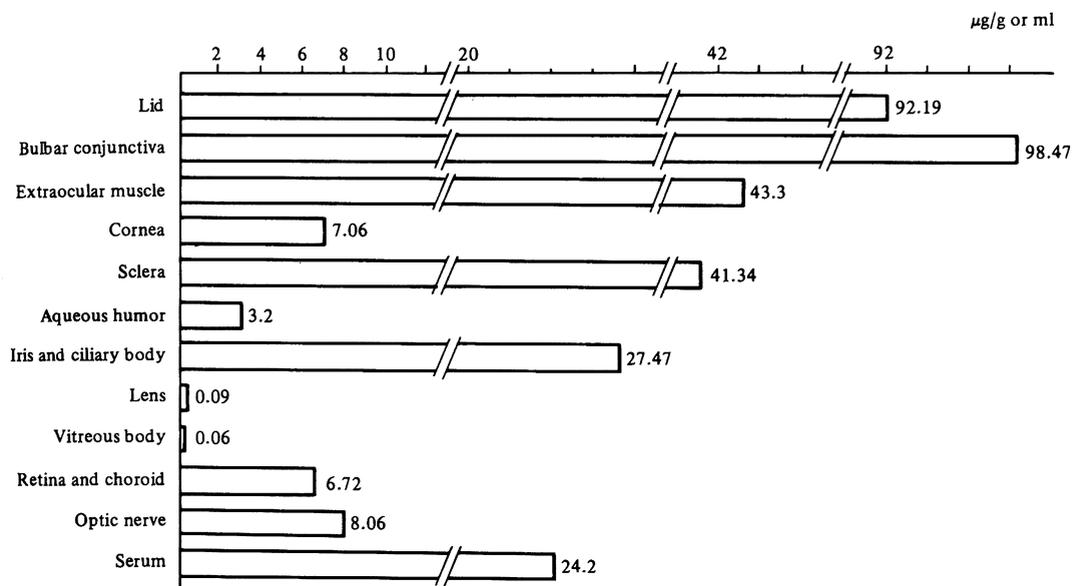


Table 2 Clinical results of CTT

No.	Age, Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	41 F	Internal hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	0.5 × 1 i.v.	4	2.0	+	—
2	63 F	Lidabscess	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.5 × 2 d.i.	5	5.0	+	—
3	71 M	Lidabscess	OD	<i>S. aureus</i>	0.5 × 2 i.v.	3	3.0	±	Rash
4	68 M	Lidabscess	OS	<i>S. epidermidis</i> Anaerobic GPR	1.0 × 1 d.i.	3	3.0	+	—
5	44 M	Corneal infiltration	OS	Anaerobic GPR	0.5 × 2 d.i.	5	5.0	±	—
6	62 M	Corneal ulcer	OD	GNR	0.5 × 2 d.i.	7	7.0	++	—
7	55 M	Corneal ulcer	OD	<i>S. aureus</i>	0.5 × 2 d.i.	5	5.0	+	—
8	82 F	Corneal ulcer	OD	GNR	0.5 × 1 d.i.	5	2.5	±	—
9	28 M	Iridocyclitis purulenta	OD	GNR	0.5 × 1 i.v. 0.5 × 1 d.i.	7	7.0	+	—
10	60 M	Iridocyclitis purulenta	OD	<i>K. pneumoniae</i> , GPR	1.0 × 2 d.i.	3	6.0	+	—
11	51 M	Iridocyclitis purulenta	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	3	6.0	+	—
12	43 F	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	7	14.0	++	—
13	55 F	Iridocyclitis purulenta	OS	Anaerobic GPR	1.0 × 2 d.i.	2	4.0	++	Diarrhea
14	34 F	Late infection	OD	<i>S. epidermidis</i> , GNR	0.5 × 2 d.i.	10	10.0	++	—
15	60 M	Late infection	OS	<i>S. epidermidis</i>	0.5 × 2 d.i.	10	10.0	+	—
16	75 M	Late infection	OD	<i>S. epidermidis</i> Anaerobic GPR	1.0 × 2 d.i.	5	10.0	+	—
17	71 F	Orbitalphlegmone	OS	<i>S. faecalis</i> , GPR	1.0 × 2 d.i.	5	10.0	±	—
18	52 F	Orbitalphlegmone	OS	<i>S. aureus</i>	1.0 × 2 d.i.	6	12.0	+	—

S. aureus, *S. epidermidis* および嫌気性グラム陽性桿菌がそれぞれ単独または複数菌で検出された。うち1例は0.5g 1日2回静注, 2例には0.5g 1日2回または1.0g 1日1回点滴静注を行い, 3~5日間に3.0g ないし5.0gを投与して, 膿瘍は消滅した。症例3は切開排膿を併用したもので, やや有効と判定した。角膜浸潤には0.5g 1日2回点滴静注で, 浸潤巣の縮小がみられた。角膜潰瘍はグラム陰性桿菌(GNR)および*S. aureus* 性の症例で, 本剤の0.5%水溶液を点眼併用して, 0.5gを1日1ないし2回点滴静注した。5ないし7日投与で, 1例に著効, 1例有効で潰瘍は消失している。

化膿性虹彩毛様体炎は5症例ある。いずれも眼内異物飛入, 眼外傷による外因性感染で, 結膜嚢内分泌物の培養では*S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, GNR, グラム陽性桿菌(GPR)および嫌気性GPRが検出された。1% Atropine 点眼に, 本剤1%水溶液を1日6回点眼併用して, 1回0.5g または1.0g, 1日1ないし2回静注または点滴静注した。2例(症例12, 13)は前房水の高度濁濁がすみやかに減少, 消失して著効を示した。他の症例も前房水濁濁は消滅して有効に作用したものであった。

晩期感染の3例はすべて緑内障手術眼に発症したものである。結膜の濾過手術痕跡部に黄白色の化膿がみられ, 前房水濁濁を認めた。*S. epidermidis*, GNR, 嫌気性GPRが単独または複数菌で検出された。本剤の1%水溶液を1日6回点眼して, 1回0.5g, 1.0gを1日2回点滴静注して, 全例に前房水濁濁の消失がみられ有効であった。

眼窩蜂窩織炎の2症例は, *S. faecalis*, *S. aureus*, GPRが検出されたもので, 1.0g 1日2回点滴静注により, 5, 6日間に10g, 12g 投与して, 1例に有効, 他の1例はやや有効の結果がえられた。

以上, 全18症例の臨床成績を一括表示するに Table 3 のようである。著効4, 有効10, やや有効4で無効例はなかった。

Table 3 Clinical effects of CTT

Diagnosis	No.	Effect			
		++	+	±	-
Internal hordeolum	1		1		
Lid abscess	3		2	1	
Corneal infiltration	1			1	
Corneal ulcer	3	1	1	1	
Iridocyclitis purulenta	5	2	3		
Late infection	3	1	2		
Orbital phlegmone	2		1	1	
Total	18	4	10	4	

副作用としては, 症例3で0.5gを1日2回静注, 3日目に両眼瞼皮膚の広範囲にわたる発赤, 腫脹が認められた。注射中止して約7日後消滅している。皮膚科診断で, 本剤の patch-test は陰性, CP軟膏で陽性であったため, 眼局所に塗布したCP軟膏によるアレルギーと考えられた。症例13で注射1回目から下痢様が生じてつづき, 2日間4.0g 投与で臨床所見の改善がみられたので注射を中止した。下痢は注射中止後, すみやかに改善されている。

その他にアレルギー反応はなく, 注射投与前後に施行された血液検査値, 肝・腎機能検査で異常値を示したものはなかった。また, 本剤注射前に行われた皮内反応は, 全症例に陰性であった。

考 按

CTTの眼科臨床応用のために検討してえられた以上の成績を, 従来のセフェム系薬剤と比較して考察を加えてみたい。

本剤の抗菌スペクトルは, CEZ¹⁾, CER²⁾に類似しており, グラム陽性球菌に対する抗菌力はこれらの両剤より多少劣るが, KOCH-WEEKS 菌のグラム陰性桿菌にはよりすぐれていることが知られた。これは, 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム³⁾の細菌学的検討成績の傾向に類似するものであった。

臨床分離の*S. aureus*の感受性は1.56~6.25 μ g/mlにあり, CEZ, CERのそれより低感受性側に分布していた。新薬シンポジウム³⁾の全国集計では1.56~>100 μ g/mlの広い範囲に分布し, Cefmetazole (CMZ), Cefoxitin (CFX), CEZに比べて高濃度側に分布しており, 私どもの成績もこれに類似するものである。すなわち, 本剤はグラム陰性菌にはすぐれているが, グラム陽性球菌には従来のセフェム系薬剤より抗菌力が弱いということが知られた。

本剤の眼内移行の成績はまだない。

私どもの検討によれば, 家兎に50mg/kg 1回静注して前房水内に1/2時間後4.6 μ g/mlのpeak値がえられた。房血比は20.17%である。そして4時間で0.55 μ g/ml, 6時間後もなお測定可能な移行濃度を示した。

従来のセファマイシン系薬剤の眼内移行についてみるに, CMZ⁴⁾50mg/kg 静注時に前房水内濃度は1/2時間にpeak値4.1 μ g/mlがえられ, 房血比は9.53%であり, CFX⁵⁾の同量注射では1/2時間に2.5 μ g/mlのpeak値で, 5.21%の房血比である。そしてこの両剤とも注射4時間では測定不能であった。

したがって, CTTの前房内移行は, CMZに類似しているが, 持続時間がより長いことが知られたもので, 本

剤の特長が眼内移行にも反映しているものといえよう。

眼組織内への移行の動態は、CMZ⁹⁾、CFX⁹⁾に類似して、外眼部、眼内部組織とも良好な移行濃度が認められている。

以上の基礎的検討から、本剤はグラム陰性菌およびグラム陽性球菌による眼感染症に投与され、とくに眼内移行が良好で持続がながいという点、臨床上1日1ないし2回投与で十分の臨床効果が期待されると考えられた。

臨床的には、*K. pneumoniae*、GNRのグラム陰性桿菌のみならず、*S. aureus*、*S. epidermidis*など陽性球菌ならびに嫌気性菌が検出された各種の眼感染症に1日1ないし2回注射でそれぞれ有効に作用している。

麦粒腫のような軽症例では0.5g 1日1回静注で効果が認められている。角膜感染症、化膿性虹彩毛様体炎には、本剤の0.5%、1%水溶液を調製して点眼を併用しながら、0.5g、1g 1日2回投与で有効に作用した。とくに晩期感染のように進行して全眼球炎に至る重篤なものに、0.5g 1日2回投与でも有効例がみられたことは、本剤の眼内移行が良好であることを実証したのもと思う。眼瞼膿瘍、眼窩蜂窩織炎の各症例にも有効であった。

副作用として、1例に眼瞼皮膚の発疹がみられたが、本剤のみによるものと断定できない。他の1例は下痢症状を訴えたが、投与中止により回復している。その他、

血液検査(RBC, Ht, Hb, WBC, Plat., Eosino.)、肝(GOT, GPT, Al-p)、腎(BUN, S-Cr.)機能検査では異常値は認められなかった。

このように、本剤はグラム陰性菌をはじめ、グラム陽性球菌による各種の眼感染症に対して、臨床上有用なセファマイシン系注射剤であると考えられた。

試供剤の提供をうけた山之内製薬株式会社に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 三国政吉, 大石正夫, 岡田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子, 滝沢 元: Cefazolinの眼科的应用——基礎的並びに臨床的検討——. *Chemotherapy* 18: 805~811, 1970
- 2) 三国政吉, 大石正夫, 林 日出人, 岡田茂雄, 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
- 3) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM09330, 1980
- 4) 大石正夫, 永井重夫: Cefmetazoleの眼科应用のための基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 29: 631~636, 1981
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: Cefoxitinの眼科的应用のための基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26(S-1): 600~604, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTETAN (YM09330) IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OHISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, were performed in the field of ophthalmology and the results obtained were as follows.

1. MIC of cefotetan against Gram positive *cocci* was higher but against Gram negative *bacilli* was lower than those of cefazolin and cephaloridine.

The distribution of the sensitivity for 20 clinical isolates of *S. aureus* was in the range of 1.56 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and their peak was at 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

2. Ocular penetration was examined in white rabbit eye by one intravenous injection of 50 mg/kg, it transferred into aqueous humor at a level of 2.2 $\mu\text{g/ml}$ after quarter an hour and revealed peak level of 4.6 $\mu\text{g/ml}$ after half an hour, thereafter the level gradually decreased to 0.55 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hrs and 0.09 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hrs. Ocular tissue levels showed good transference in both outer and inner parts of the eye.

3. In clinical study, a total of 18 patients with hordeolum, lidabscess, corneal infiltration, corneal ulcer, purulent iridocyclitis, late infection or orbital phlegmone received the drug intravenously as a drip or injection at 0.5 g or 1.0 g once or twice daily. Excellent effects were obtained in 4 cases, good in 10 cases and fair in 4 cases.

4. As side effects, rash and diarrhea were observed in each one case. No abnormal laboratory findings were noticed in blood, liver and kidney functions before and after the treatment with cefotetan.