

眼科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の検討

葉田野博・馬場安彦

いわき市立常磐病院眼科

大西人実

いわき市立常磐病院検査室

要 旨

眼病巣より分離した *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* に対する ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の抗菌力をみると, *K. pneumoniae* に対する抗菌力が強く, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC 分布のヒークは, $1.56\mu\text{g/ml}$ であるのに比べ *K. pneumoniae* の MIC 分布のヒークは $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ にあった。

家兔の房水や涙液への移行を検討すると, 房水内移行はヒーク時の房血比をみると, 0.186にて血清内移行に比べ良好とは言えなかった。しかし絶対移行濃度は $4.3\mu\text{g/ml}$ と比較的高い。一方涙液内移行をみるとヒーク時の涙血比は0.586と血清内移行の半分以上が移行し良好で, 絶対移行濃度も $13.5\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した。

次に家兔の結膜下注射による房水内移行をみると $10\text{mg}/0.1\text{ml}$ 投与におけるヒーク時の房水内濃度は, 50mg/kg 静注投与の同時点における房水内濃度の約10倍で $42.0\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床に使用するにあたって本剤 1.0g を点滴静注し, 1日1回の投与にて, 重症例を含む急性角膜炎7例に使用した。その成績は, 著効3例, 有効2例, やや有効2例で, 満足すべき成績が得られた。また副作用については, 皮内反応陰性症例のみに使用した故か, アレルギー反応を生じた例は1例も認められず, また自覚的に何等の症状も認められなかった。

また臨床検査を施行した3例では1例に GPT の軽度上昇が認められたが, 特に投薬を中止するほどのものではなかった。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は, 1978年スイスの Roche 社の研究所にて合成され, 静注用に開発された cephem 系抗生物質である。

CTRX の抗菌スペクトルは幅広く, グラム陽性菌およびグラム陰性菌にまたがり, その作用は殺菌的で, β -lactamase に対し特に cephalosporinase, penicillinase に安定で, cephaloximase に対しやや不安定と言われている。

また CTRX の血中濃度半減期は従来の cephem 系抗生物質より長いとされ, 1日1回の投与でも有効とされ, *in vitro* における効果より, *in vivo* における効果がすぐれていると言われている新抗生物質¹⁾である。

今回我々は, この CTRX を使用し, 眼科領域における基礎的, 臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

1. 実験方法および成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

昭和57年眼科外来を訪れた眼感染症の患者の病巣より

分離した菌のうち分離頻度の比較的多く認められた *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* に対する CTRX の抗菌力を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い接種菌量は 10^8cell/ml , 1白金耳を使用した。その成績は Fig. 1 のとおりである。

S. aureus 16株に対し MIC 分布をみると, ヒークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあり, $0.78\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 耐性株も若干認められた。また *S. epidermidis* に対する MIC 分布をみると, やはり $1.56\mu\text{g/ml}$ にヒークがあり, $0.78\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ に分布が認められた。一方 *K. pneumoniae* に対しては $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ にヒークがあり $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ から $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布があり, これら3種の菌に対する CTRX の抗菌力は *K. pneumoniae* に対し強く認められた。

2. 家兔の血清内, 房水内および涙液内濃度の検討

3 kg 前後の成熟白色家兔に 5% グルコース液に溶解した CTRX 50mg/kg/ml を one shot にて耳静脈より静

注し、一定時間ごとに家兎から血液と房水を採取した。また涙液採取は東洋濾紙 No. 6 を直径 6 mm にくり抜いてヘーハーディスクを作製し、これを房水採取時間 1 分前に房水採取眼の結膜囊内に挿入し涙液を吸収せしめた。これら家兎からの検体採取は 1 家兎 1 眼 1 時点とし、1 家兎につき 2 時点にわたり片眼ずつ施行した。また血液は心臓穿刺により採血し、直ちに遠心し血清を分離した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて、涙液内濃度の測定には涙液を吸収させたヘーハーディスクを使用する薄層ディスク法にて測

定した。標準曲線は、0.067M リン酸緩衝液 (pH7.0) を用いて作製し、検体の CTRX の力価を算定した。その成績は家兎 2 羽 2 眼の平均値で表わし、Table 1, Fig. 2 のとおりである。

血清内濃度は投与後 30 分にヒークがあり、38.0 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間にも 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、持続の良好なることが知られた。一方房水内濃度は投与後 1 時間であり 4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示したが 6 時間では 0.57 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であった。

房血比をみると血清内濃度のヒーク時の房血比は 0.078、房水内濃度のヒーク時の房血比は 0.186 であり、血清内移行に比べ房水内移行はさほど良好なものではなかった。一方涙液内濃度をみると、いずれの採取時点にても房水内濃度より高く、ヒークは投与後 1 時間にあつて 13.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間にも 1.9 $\mu\text{g/ml}$ であつた。涙血比をみると、涙液内濃度のヒーク時の涙血比は 0.586

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of organisms to CTRX

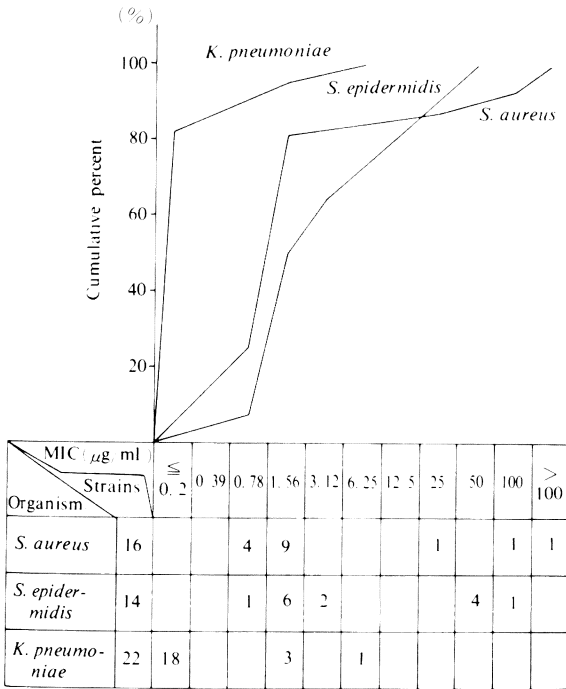


Fig. 2 Concentration of CTRX in rabbit after 50mg/kg iv administration

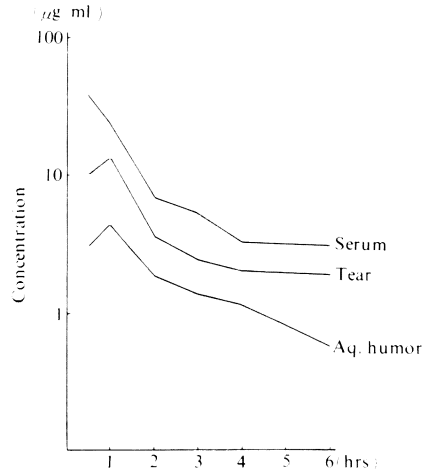


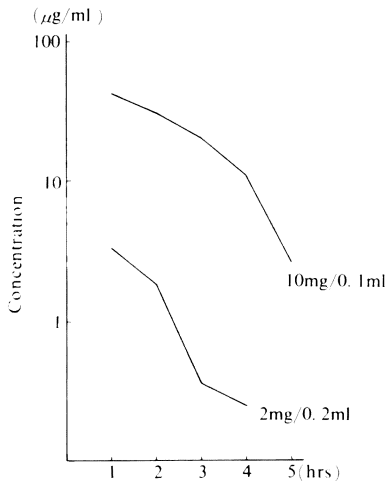
Table 1 Concentration of CTRX in rabbit after 50 mg/kg iv. administration

Time (hr)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor level ($\mu\text{g/ml}$)	Tear level ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor-serum ratio	Tear-Serum ratio
0.5	38.0	3.0	10.0	0.078	0.263
1	23.0	4.3	13.5	0.186	0.586
2	6.8	1.85	3.3	0.272	0.485
3	5.2	1.38	2.4	0.265	0.461
4	3.2	1.10	2.0	0.343	0.625
6	3.0	0.57	1.9	0.190	0.633

Table 2 Aqueous humor concentration after subconjunctival injection of CTRX to rabbit

Time (hr)	Dose	
	2 mg/0.2 ml	10 mg/0.1 ml
1	3.3	42.0
2	1.83	30.0
3	0.36	20.0
4	0.25	11.0
5	—	2.6

Fig. 3 Aqueous humor concentration after subconjunctival injection of CTRX to rabbit



にて涙液内の CTRX の移行の良さを思わせた。

3. 結膜下注射による家兎房水内濃度の検討

3 kg 前後の成熟白色家兎の結膜下に、CTR X を 2 mg/0.2ml と 10mg/0.1ml の 2 投与群に分け施行した。注射部位は、家兎眼の上直筋の附着部位にて角膜輪部に近接した結膜下に行った。房水採取は 1 家兎 1 眼 1 時点にて採取し、CTR X の房水内濃度の測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行った。その成績は、Table 2, Fig. 3 のとおりである。

2 mg/0.2ml 投与群では、房水内移行のピークは投与後 1 時間で 3.3µg/ml を示し、4 時間まで測定可能であった。一方 10mg/0.1ml 投与群では、房水内濃度のピークは投与後 1 時間にあり 42.0µg/ml を示し、5 時間にも 2.6µg/ml の移行濃度が認められた。本法による眼球の刺激症状は、10mg/0.1ml 投与群に著明で、結膜充血が認められたが、2 mg/0.2ml 投与群では軽微であった。

4. 臨床成績

昭和 56 年 11 月より昭和 57 年 6 月にかけて眼科外来を訪れた匍行性角膜潰瘍の 7 症例に対し、CTR X 1g を 5% グルコース液 250ml に溶解し、60 分の点滴静注を原則として 1 日 1 回投与した。

CTR X 投与症例に対する効果判定基準は、投与により病状の改善が著明であるものを著効(≡), 投与により病状の改善が認められたものを有効(+), 投与によって病状の改善はわずかであるか少なくとも増悪しなかったものをやや有効(±), 投与したにもかかわらず増悪したものを無効(-)とした。

この判定基準による成績は Table 3 のとおりである。

その効果は症例 7 例中著効 3 例、有効 2 例、やや有効 2 例であった。また投与前、患眼の病巣より菌が分離さ

Table 3 Clinical results of ulcus corneae serpens treated with CTRX

Case	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Daily dose (g)	Duration (day)	Effect	Side effect	Organism
1	M.S.	F	56	42	1	10	±	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. pneumoniae</i>
2	Y.S.	M	58	61	1	10	±	—	
3	T.Y.	M	46	51	1	10	++	—	<i>K. pneumoniae</i>
4	S.T.	M	54	62	1	7	++	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>
5	T.M.	M	56	53	1	4	++	—	<i>E. cloacae</i>
6	S.S.	M	17	67	1	4	+	—	
7	T.K.	M	44	58	1	4	+	—	<i>S. epidermidis</i>

れた症例は7例中5例で、うち2例が複数菌であった。臨床的に著効であった症例からの分離菌は、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*S. epidermidis*の3種の菌であったが、臨床的効果からみて、CTR Xのこれらの菌に対する細菌学的効果も良好であると推定された。副作用についてであるが、特に自覚的には何等の忌むべき症状は認められなかった。

II. 考察と総括

1. 分離菌に対する抗菌力

眼科外来を訪れた眼感染症患者の病巣から分離した *S. aureus* 16株に対する CTR X の MIC のヒークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、累積感受性分布をみると $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に 81.2% を示した。次に *S. epidermidis* 14株に対する MIC 分布をみるとそのヒークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の累積感受性分布は 50% を示した。一方 *K. pneumoniae* に対する MIC 分布のヒークは $\pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、その時の累積感受性分布は 81.8% を示した。一般に CTR X は、*K. pneumoniae* に強い抗菌力を有することが知られており¹⁾、我々の検討でもその傾向のあることが知られた。また、CTR X の *S. aureus* と *S. epidermidis* に対する抗菌力は累積感受性分布からみると、*S. epidermidis* より *S. aureus* に対してより抗菌力が強いように思われたが耐性菌も若干ながら認められた。

2. 50mg/kg 静注後の家兎血清内、房水内および涙液内濃度の検討

3 kg 前後の成熟白色家兎に CTR X を 50mg/kg one shot にて投与し、その後の血清内、房水内、涙液内濃度を測定すると、ヒークは血清では 30 分に、房水と涙液は 1 時間にあり、その値はそれぞれ $38.0 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $13.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。房水内濃度と涙液内濃度のピーク時における房血比と涙血比はそれぞれ 0.186、0.586 で CTR X の涙液内移行がきわめて良好であり、これは房水内移行以上に角膜感染症の治療に有用なものと思われる。この実験から得られた房血比と涙血比から、人の房水内および涙液内濃度を推定すると、昭和 57 年 CTR X の新薬シンポジウムにおける報告では健康人 CTR X 1 g 静注時の血中濃度は 1 時間で $105.7 \mu\text{g/ml}$ であり²⁾、したがってその時の房水内濃度は $19.6 \mu\text{g/ml}$ 、涙液内濃度は $61.9 \mu\text{g/ml}$ と推定され、人と家兎の移行動態が異なることを考慮してもかなりの高濃度が移行するものと思われる、これは CTR X の角膜感染症に対する有用性を示唆するものであった。

3. 結膜下注射による家兎房水内濃度の検討

眼球に発症した細菌性感染症に対する抗生物質の局所投与方法として結膜下注射は日常茶飯事に行われ、効果の

Table 4 Visual acuity in case of serious ulcer corneae serpens

Case	Name	Sex	Age	Visual acuity	
				Before treatment	After treatment
1	M.S.	F	56	1.s.	0.01
2	Y.S.	M	58	0.04	0.2
3	T.Y.	M	46	m.m.	0.07
4	S.T.	M	54	m.m.	0.2

あることでよく知られているものである。そこで CTR X の家兎における結膜下注射で、その有用性を注射後の房水内移行で検討すると 2mg/0.2ml 投与では投与後 4 時間まで移行が認められ、ヒークはこの実験方法では 1 時間にあり $3.3 \mu\text{g/ml}$ を示し、50mg/kg 静注投与時の房水内濃度よりやや低かった。しかし投与量からみた房水内濃度の比率は、2mg/0.2ml 投与では 0.00165、50mg/kg 静注投与では 0.0000286 (3kg の家兎) となり 2mg/0.2ml の結膜下注射による方法がいかに房水内移行に有利であるかが知られ、さらに 10mg/0.1ml 投与になるとヒーク時 (投与後 1 時間) の房水内濃度は $42.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、50mg/kg 静注投与の場合の約 10 倍の濃度が移行し、その時の投与量に対する房水内濃度の比率は 0.0042 となり、10mg/0.1ml の結膜下注射の有用性が示された。しかし高濃度の投与になると眼組織障害のおそれもあり、至適濃度が必要となるが、本投与量による眼球の刺激症状をみると、2mg/0.2ml の投与では結膜の充血も軽微であり、特に問題はないように思われたが、10mg/0.1ml の投与では注射部位の結膜充血が著明であり、この投与量の臨床的应用にはなお検討の余地があると思われる。

4. 臨床成績

昭和 56 年 11 月より昭和 57 年 6 月まで眼科外来を訪れた副行性角膜潰瘍 7 例に対し、糖尿病の基礎疾患を有する 1 例をのぞき、他のすべては 5% グルコース 250ml に CTR X 1 g を溶解し、糖尿病を有する症例には 5% キシリトール 300ml に溶解して 60 分間にて点滴静注を行った。その結果著効 3 例、有効 2 例、やや有効 2 例で有効率 71% であった。一般に副行性角膜潰瘍は、進行すると角膜膿瘍や硝子体膿瘍あるいは全眼球炎となり失明する重篤な眼感染症であり、また角膜障害の強い時は疾病が治癒しても視力障害が残存し、すなわち機能的障害が残るため厄介な疾患である。我々の症例を重篤度で CTR X の効果をみると、症例 1、2、3、4 の 4 例は重症であったが 4 例中 2 例は著効で、他の 2 例はやや有効であった。

またこれらの4例の視力改善をみると Table 4 のとおりで、いずれも治療前の視力よりも治療後の視力に改善がみられ、本剤の有用性が知られた。一方軽症のものは症例5、7の2例で、1例は著効、他の1例は有効であった。症例6は中等度のもので有効であり、中等症、軽症の症例に対しては有効性が高かった。

次に CTRX の投与期間と疾患の重篤度をみると、重症の症例は7~10日間、中等症、軽症の症例は4日間と、重篤度により投与期間に相異が認められ、重症例は軽症例の2倍以上の投与期間が必要であった。

副作用については皮内反応陰性の症例のみに投与した故か、アレルギー反応を生じた例は1例も認められず、また自覚的に何等の症状も認められなかった。臨床検査を施行した3例では、1例に GPT の軽度上昇のみが認められたにすぎず他の vital sign には異常は認められなかった。

III. 結 論

1) 眼病巣より分離した *S. aureus* に対する CTRX の MIC 分布のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあり累積感受性分布は $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に81.2%を示した。また *S. epidermidis* に対する MIC 分布のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあり累積感受性分布は、 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に50%を示した。一方 *K. pneumoniae* に対する MIC 分布のピークは $\leq 0.2\mu\text{g/}$

ml にあり、その時の累積感受性分布は81.8%であった。

2) 家兎に 50mg/kg を one shot にて静注し、血清内、房水内、涙液内濃度をみると、血清内濃度のピークは投与後30分にあり $38.0\mu\text{g/ml}$ を示し、房水内濃度のピークは投与後1時間にて $4.3\mu\text{g/ml}$ 、涙液内濃度のピークはやはり投与後1時間にあり $13.5\mu\text{g/ml}$ を示した。また家兎の結膜下に $2\text{mg}/0.2\text{ml}$ 投与した時の房水内濃度は 50mg/kg 静注時の房水内濃度より低く、投与後5時間では測定不能であった。一方 $10\text{mg}/0.1\text{ml}$ 投与した時の房水内濃度は 50mg/kg 静注時のそれより高く、投与後1時間にて $42.0\mu\text{g/ml}$ を示し、 50mg/kg 投与時同一時間における房水内濃度の約10倍を示した。

3) 臨床成績をみると匍行性角膜潰瘍7例に対し著効3例、有効2例、やや有効2例で有効率は71.4%であった。投与期間は重症例には10日間、中等症、軽症例には4日間であった。副作用をみると、自覚的に忌むべき症状は認められず、臨床検査を施行した3例のうち1例に GPT の軽度上昇が認められた。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム Ro 13-9904 (Ceftriaxone)。Chemotherapy 31 : 382~386, 1983
- 2) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、Ceftriaxone (Ro 13-9904), 1982

STUDIES ON CEFTRIAXONE IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO and YASUHIKO BABA

Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

HITOMI ONISHI

Laboratory of Test, Hospital attached to Joban Hospital

Fundamental and clinical on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new antibiotic, were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. Susceptibility of CTRX was distributed among $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ with *S. aureus* (16 strains) 81.2% strains were inhibited at $1.56 \mu\text{g/ml}$ or less; $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ with *S. epidermidis*, 50% were at $1.56 \mu\text{g/ml}$ or less and $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ with *K. pneumoniae* (22 strains), 81.8% were at $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ or less.

2. High concentration in tear and low concentration in aqueous humor were measured after i.v. administration of 50 mg/kg CTRX in rabbits.

Tear concentration and aqueous humor of CTRX in rabbits reached peak at 1 hour after i.v. administration of 50 mg/kg and peak tear level was $13.5 \mu\text{g/ml}$, aqueous humor was $4.3 \mu\text{g/ml}$.

3. Aqueous humor concentration of CTRX in rabbits reached peak at 1 hour after subconjunctival injection of 10 mg/0.1 ml and the peak aqueous humor level was $42.0 \mu\text{g/ml}$.

4. CTRX was administered to 7 patients with ulcus corneae serpens. 1.0 g of CTRX was administered by drip infusion once a day. The effectiveness rate obtained was 71.4%. No side effects were observed in any case.