

## 眼科領域における Ceftriaxone (Ro 13-9904) 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

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行った。本剤はグラム陽性、陰性菌に広く抗菌作用を示した。臨床分離の *S. aureus* 20株の感受性は0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布して、3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山がみとめられた。*P. aeruginosa* 20株は6.25~>100  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示して、50  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山がみられた。白色成熱家兎に1回50mg/kg i. v.にて投与して眼内移行の動態を検討した。前房水内には注射12時間後に3.4  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値の移行濃度に達して、以後は漸減して6時間後は0.76  $\mu\text{g/ml}$  であった。房水・血清比は1/2時間値で9.44%であった。眼組織内濃度は1/2時間で外眼部組織に高い移行濃度を示し、眼球内部にもかなり良く移行した。臨床的に、急性涙囊炎、角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎、全眼球炎および眼高感染の全14症例に、本剤を1回1.0gまたは2.0g、1日1ないし2回点滴静注して臨床効果と安全性につき検討した。著効2、有効9、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。

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、スイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された、cephalosporin 系の注射用抗生物質である。本剤は広い抗菌スペクトルを有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* につよい抗菌力を示す。注射により高い血中濃度かえられ、その半減期は7~8時間で従来のcephalosporin系薬剤の中でもっとも長いという特徴をもっている<sup>1,2)</sup>。

私どもは、本剤の眼科臨床応用のために2~3の基礎的検討を行い、臨床効果と安全性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菌株に対する抗菌力(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に一夜培養した菌液を用いた。

## 2. 臨床分離株に対する感受性

眼感染症患者より分離された *S. aureus* 20株および *P. aeruginosa* 20株について、前記同様にて本剤の感受性を測定した。同時に cefotaxim (CTX) および cefazolin (CEZ) についても測定した。

## 3. 眼内移行

白色成熱家兎(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。1回50mg/kgを耳静脈より one shot で静注した後、経時的に前房水および血液を採取してそれぞれの移行濃度を測定し、時間的推移を検討した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して、眼組織内濃度についても調べた。濃度測定には、*E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし、Antibiotic medium (Difco) を用いる薄層平板カッパ法によった。検体の希釈ならびに standard curve 作製には、pH7.0の1/15M phosphate buffer solution を用いた。

## 4. 臨床治療

症例は、急性涙囊炎4例、角膜潰瘍3例、化膿性虹彩毛様体炎4例、全眼球炎2例および眼高感染1例の計14症例である。本剤を1回1.0gまたは2.0g、1日1ないし2回点滴静注して臨床効果を検討した。角膜潰瘍の症例には、本剤の1%水溶液の点眼を併用した。

投与前、後に血液、尿検査、肝、腎機能検査を行い、本剤の安全性につき検討した。

## II. 実験成績

## 1. 抗菌スペクトル

本剤の *in vitro* 抗菌力を Table 1 に示す。

*H. aegyptius* <0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *M. lacunata* <0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae* 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *C. diphtheriae* 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *N. gonorrhoeae* <0.19  $\mu\text{g/ml}$ , *S. hemolyti-*

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μg/ml)		
		CTRX	CTX	CEZ
<i>H. aegyptius</i>	4	<0.19	0.39	10
<i>M. lacunata</i>	7	<0.19	0.2 ~ 1.56	0.025 ~ 0.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.39 ~ 0.78	0.2 ~ 0.39	0.025 ~ 0.1
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78	0.2 ~ 0.78	0.025
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	0.2	0.1
<i>S. hemolyticus</i>	2	<0.19	0.2, 0.39	0.025
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 100	1.56, 50	0.1, 10
<i>S. aureus</i>	4	1.56 ~ 6.25	0.39 ~ 1.56	0.025 ~ 1
<i>P. aeruginosa</i>	2	6.25, 50	25, 50	>100
<i>S. aureus</i> 209p	1	1.56	1.56	0.1

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

(20 strains)

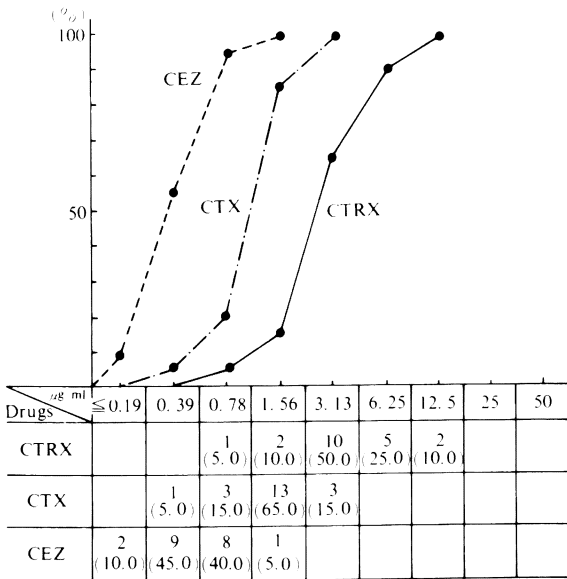
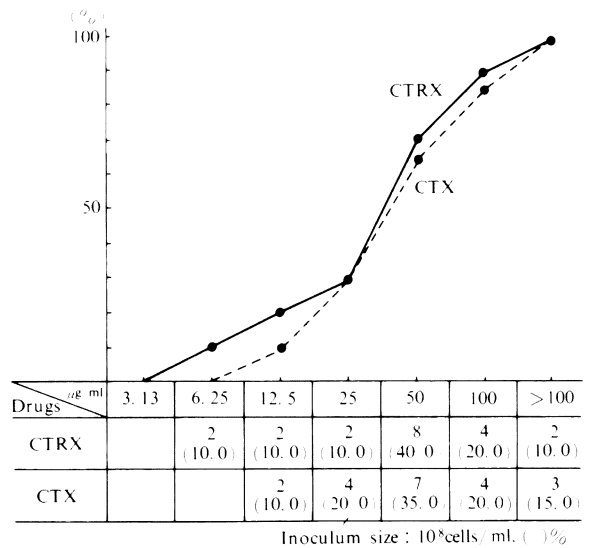


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa*

(20 strains)



よりつよい抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように、0.78~12.5μg/ml の感受性分布を示して、3.13μg/ml に10株、50.0%が占め分布の山をなした。これは CTX の感受性分布より1段階、CEZ のそれより2、3段階低い感受性分布であった。

2) *P. aeruginosa*

6.25~>100μg/ml に分布して、50μg/ml に8株、

*cus* <0.19μg/ml, *S. viridans* 0.78, 100μg/ml, *S. aureus* 1.56~6.25μg/ml, *P. aeruginosa* 6.25, 50μg/ml であった。*S. aureus* 209p は1.56μg/ml であった。

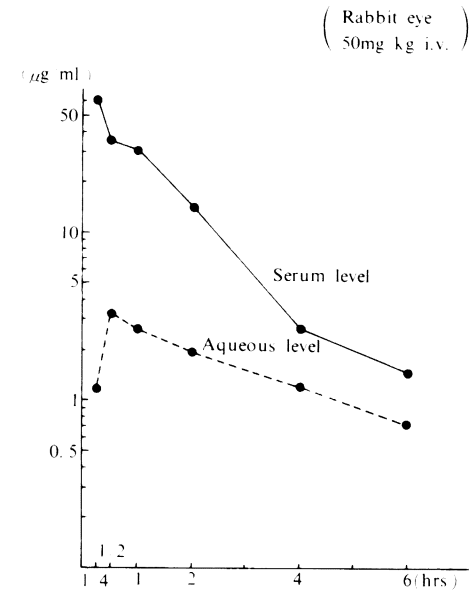
この成績は、先に私どもが報告した CTX<sup>3)</sup>、CEZ<sup>2)</sup> に類似して、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを示したが、グラム陽性菌には CEZ より抗菌力はよわく、グラム陰性桿菌、とくに *P. aeruginosa* には CEZ

40.0%があって分布の山がみられた (Fig. 2)。これは、CTX と類似の感受性分布を示すものであった。

3. 眼内移行

成績はすべて2眼の平均値で表わした。

Fig. 3 Aqueous and serum level of CTRX



Tissue \ Hour	1.4	1.2	2	4	6	
Aqueous humor	1.2	3.4	2.7	2.0	1.25	0.76
Serum	60.7	36.0	31.7	14.3	2.8	1.5
Aqueous Serum ratio %	1.98	9.44	8.52	13.99	44.64	50.67

1) 前房水内移行

Fig. 3 に示すように、注射1.4時間後に1.2µg/mlの移行濃度を見とめ、1.2時間後に peak 値3.4µg/mlに達した。以後は漸減して、1時間後2.7µg/ml、2時間2.0µg/ml、4時間1.25µg/ml、6時間では0.76µg/mlであった。血中濃度は1.4時間後に60.7µg/mlの peak 値がえられて、以後は比較的ゆるやかに減少して6時間後も1.5µg/mlの濃度を証明した。

前房水内濃度と血中濃度との比、房血比は、1/2時間値で9.44%であった。

2) 眼組織内濃度

注射後1/2時間における成績を Fig. 4 に示した。

外眼部組織では、眼瞼、球結膜下、外眼筋、角膜、強膜にそれぞれ7.09~58.2µg/gの範囲の移行濃度を示し、外眼筋でもっとも高濃度であり、角膜では7.09µg/gであった。眼球内部では、虹彩毛様体、網脈絡膜、視神経、前房水および硝子体の順で13.4~0.39µg/g or mlの濃度がみとめられた。水晶体には移行が証明されなかった。

血中濃度は32.6µg/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1~4は急性涙囊炎で、涙囊部の穿刺による膿の培養で、*S. viridans*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, プロウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下、非発酵菌) がそれぞれに証明された。1例には1回2.0g, 3例には1回1.0gを1日1回点滴静注するに、涙囊部・皮膚の発赤腫脹はすみやかに減少、化膿巣は消滅されて、2例に著効、1例に有効であった。非発酵菌の症例には自他覚所見にやや

Fig. 4 Ocular tissue concentration of CTRX

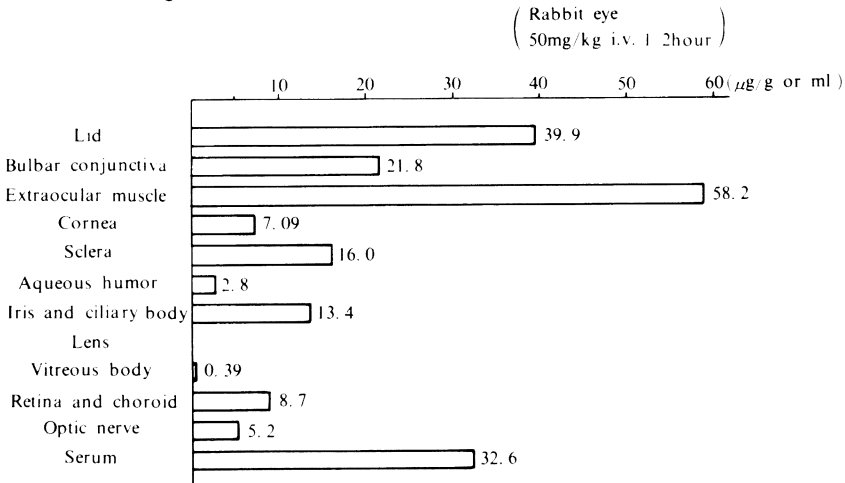


Table 2 Clinical results of CTRX

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (g)	Days of administration	Total dosage (g)	Effect	Side effect
1	61	F	Acute dacryocystitis	OS	<i>S. viridans</i>	2.0 × 1 d.i.	4	8.0	++	-
2	44	F	Acute dacryocystitis	OD	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	1.0 × 1 d.i.	5	5.0	++	-
3	58	F	Acute dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 1 d.i.	6	6.0	+	-
4	46	F	Acute dacryocystitis	OS	NF-GNR	1.0 × 1 d.i.	6	6.0	±	-
5	54	F	Corneal ulcer	OS	GNR	2.0 × 1 d.i.	5	10.0	+	-
6	63	F	Corneal ulcer	OD	GNR	1.0 × 2 d.i.	7	14.0	±	-
7	72	F	Corneal ulcer	OD	(-)	2.0 × 1 d.i.	6	12.0	+	-
8	50	F	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>S. epidermidis</i> , GNR	1.0 × 1 d.i.	7	7.0	+	-
9	73	M	Iridocyclitis purulenta	OS	<i>S. epidermidis</i>	1.0 × 2 d.i.	7	14.0	+	-
10	46	M	Iridocyclitis purulenta	OD	<i>S. epidermidis</i> , GNR	1.0 × 2 d.i.	10	20.0	+	-
11	59	M	Iridocyclitis purulenta	OS	Anaerobic GPR	1.0 × 2 d.i.	7	14.0	-	-
12	48	M	Panophthalmitis	OS	<i>P. cepacia</i>	1.0 × 2 d.i.	10	20.0	+	-
13	33	M	Panophthalmitis	OS	<i>Bacillus</i> sp.	2.0 × 2 d.i.	6	24.0	+	-
14	80	F	Orbital infection	OS	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	2.0 × 1 d.i.	6	12.0	+	-

軽減がみられたが改善せず、Minocycline 投与に切りかえて全治した。やや有効の症例であった。

症例5～7は角膜潰瘍である。潰瘍部から2例にクラム陰性桿菌(以下、GNR)が検出された。本剤の1%水溶液の点眼を併用して、1回1.0g 1日2回、または1回2.0g 1日1回点滴静注して、5～7日間に総量10.0～14.0g 投与した。2例には潰瘍の縮小、消失がみられて有効に作用した。

症例8～11は眼外傷後および角膜膿瘍の増悪による化膿性虹彩毛様体炎である。眼痛を伴いつよい毛様充血と前房水濁濁がみられ、症例9、10で前房蓄膿がみとめられた。結膜囊内分泌物から *S. epidermidis*, GNR, 嫌気性グラム陽性桿菌がそれぞれ検出された。1% Atropine 点眼に本剤の1%水溶液を点眼し、1回1.0g 1日1ないし2回点滴静注して治療した。7～10日間に7.0～20.0g を投与して、3例に臨床所見の改善がみられて有効に作用した。

症例12、13は全眼球炎である。症例12は角膜潰瘍の穿孔後のもので、眼痛、毛様充血と前房水濁濁かつよい分泌物の培養で *P. cepacia* が培養された。1% Atropine 点眼、1% 本剤水溶液の点眼を併用して、1回1.0g 1日2回点滴静注した。投与10日までに症状の軽減がみられて、20.0g 注射して有効であった。症例13は、穿孔性眼外傷で眼内鉄片除去術が施行された。手術時の硝子体膿瘍の培養で、*Bacillus* sp. が証明された。1% Atropine、1%

Table 3 Clinical results of CTRX

Diagnosis	No.	Effect			
		++	+	±	-
Acute dacryocystitis	4	2	1	1	
Corneal ulcer	3		2	1	
Iridocyclitis purulenta	4		3		1
Panophthalmitis	2		2		
Orbital infection	1		1		
Total	14	2	9	2	1

本剤水溶液の点眼に、1回2.0g、1日2回点滴静注して10日頃までに眼痛、毛様充血、前房濁濁の所見はほとんど消退して有効であった。投与総量は6日間に24.0g である。

症例14は眼窩腫瘍で眼窩内容除去術後に発症した眼窩感染である。眼窩内分泌物から *S. marcescens* と *S. epidermidis* が検出された。本剤1回2.0g、1日1回注射して膿性分泌物は減少し、6日間に12.0g を投与して分泌物は消失・治癒した。

副作用として、全14症例で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1例もなかった。

以上の結果を一括表示したものが Table 3 である。著

効2、有効9、やや有効2、無効1の成績で、著効、有効合わせて11例、有効率78.6%であった。

### III. 考 察

CTR<sub>X</sub>については、昭和57年第29回日本化学療法学会東日本支部総会で、新薬シンポジウムとして検討されている<sup>9)</sup>。

以下に、私どもが今回検討してえられた成績を、従来のセフェム系薬剤と比較して考察を加えてみたい。

抗菌スペクトルでは、本剤はCTXに類似して、グラム陽性球菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌に広域性の抗菌力を示した。臨床分離の*S. aureus*の感受性はCTX, CEZより弱く、*P. aeruginosa*はCEZよりつよく、CTXと同等の感受性分布を示した。これらは、新薬シンポジウム<sup>9)</sup>において示された本剤の抗菌作用に類似するもので、本剤はグラム陽性菌にはよわく、CTXに類似した抗菌スペクトルをあらわすことが知られた。

本剤の眼内移行についてみるに、50mg/kg 1回静注して1/2時間後に3.4 $\mu$ g/mlの前房水内濃度のpeak値がえられて、この際の房血比は9.44%であった。そして6時間後も0.76 $\mu$ g/mlがみとめられた。これを先に私どもが検討したCTX<sup>9)</sup>の成績と比較するに、CTX50mg/kg 1回静注時では前房水内に1/2時間後3.33 $\mu$ g/mlのpeak濃度がえられ、房血比は11.89%であり、6時間後は0.14 $\mu$ g/mlであった。したがって、CTR<sub>X</sub>の前房水内移行濃度のpeak値はCTXとほぼ類似するが、6時間値はCTR<sub>X</sub>の方がCTXの約5倍高い濃度を示したことから、CTR<sub>X</sub>の前房水内濃度の持続がCTXより良好の傾向がうかがわれた。このことは、本剤の血中濃度において半減期が従来のcephalosporin系薬剤の中でもっとも長いという特徴を反映するものと考えられた。眼組織内濃度はCTXに類似して、外眼部組織にたかい移行

濃度を示し、眼球内部にもかなり良く移行した。

臨床的には、本剤を1回1.0gまたは2.0g、1日1ないし2回点滴静注して、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*のグラム陽性球菌、*P. mirabilis*, *S. marcescens*, GNRのグラム陰性桿菌が検出された、外眼部ならびに眼内部感染症にそれぞれ臨床効果がみとめられた。これは、本剤の眼組織内濃度で各種細菌に対する有効濃度がえられていることを裏づけるものと考えられた。

副作用として認むべきものはなく、血液(RBC, Ht, Hb, WBC, Eosin)、肝(GOT, GPT, Al-P)、腎(BUN, S-Cr.)の機能検査で異常値を示したものはなかった。

以上の基礎的、臨床的検討成績から、CTR<sub>X</sub>はグラム陽性、陰性菌による眼感染症に投与して、有用な注射用cephalosporin剤であると考えられた。

供試剤の提供をうけた、日本ロシエ株式会社にお礼申し上げます。

### 文 献

- 1) REINER, R. et al. : Ro 13-9904/001, A novel Potent and Long-Acting Parenteral Cephalosporin. J. Antibiot. 33 : 783~786, 1980
- 2) WISE, R. et al. : Ro 13-9904 : A Cephalosporin with a High Degree of Activity and Broad Antibacterial Activity - An In Vitro Comparative Study. J. Antimicrob. Chemother. 6 : 595~600, 1980
- 3) 大石正夫, 西塚憲次, 木山まり子, 小川 武 : Cefotaximeの眼感染症における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S 1) : 857~865, 1980
- 4) 三國政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋翠子, 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
- 5) 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), 仙台, 1982

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN THE OPHTHALMOLOGIC FIELD

MASAO OOISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

The basic and clinical studies on ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) for its ophthalmologic use were performed. CTRX showed an antibacterial activity against a wide range of gram-negative and -positive bacteria.

The distribution of sensitivity to 20 strains of clinically isolated *S. aureus* was in the range from 0.78 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  with a peak at 3.13  $\mu\text{g/ml}$ . Twenty (20) strains of *P. aeruginosa* were sensitive at 6.25 to  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  with a peak at 50  $\mu\text{g/ml}$ . CTRX was administered intravenously at 50 mg/kg into the adult white rabbit and its intraocular transfer was examined. The level in the aqueous humor reached a peak of 3.4  $\mu\text{g/ml}$  30 minutes after the injection and gradually decreased to 0.76  $\mu\text{g/ml}$  after 6 hours. The aqueous/serum ratio at 30 minutes was 9.44%. The ocular tissue concentration at 30 minutes was high in the outer part of the eye and relatively high in the inner part. The clinical efficacy and safety of CTRX were examined in 14 cases with acute dacryocystitis, corneal ulcer, iridocyclitis purulenta, panophthalmitis and orbital infection, giving 1.0 g or 2.0 g once or twice a day by drip intravenous infusion. As results, excellent responses in 2, good in 9, fair in 2 and poor in 1 were obtained. Neither side effects such as allergic reactions nor abnormal findings in hematologic, hepatic and renal examinations were recognized.