

CS-807の眼科臨床応用に関する基礎的、臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・大桃明子・田沢 博・本山まり子

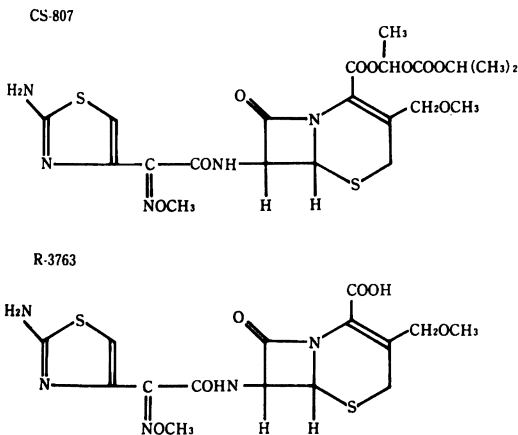
新潟大学医学部眼科

CS-807はR-3763として抗菌作用をあらわし、その抗菌スペクトルは cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), cefroxadine (CXD)と同様、グラム陽性菌、陰性菌に対して広域性であった。臨床分離の *S. aureus* 20株は R-3763の1.56~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布の山があった。白色成熟家兎に CS-807を50mg/kg経口投与して、前房水内へ2時間後に $1.56 \mu\text{g/ml}$ の peak 値の移行濃度がみとめられ、房血比は6.07%であった。以後は漸減して6時間後は $0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。投与2時間後の眼組織内濃度は、外眼部で $6.05 \sim 12.43 \mu\text{g/g}$ 、眼球内部で $0.02 \sim 13.8 \mu\text{g/g}$ or mlであった。眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼腺癌、急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の計42症例に対して、本剤を1回50mg~200mg 1日2回内服させて臨床効果を検討した。著効7例、有効28例、やや有効7例、無効0の結果がえられ、83.3%の有効率がえられた。副作用は1例にもみられなかった。

CS-807は三共株式会社で研究開発された、新しい経口用セファロスポリン剤である。

グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示す R-3763の4位カルボン酸に、イソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させて経口吸収性がたかめられている。従って、CS-807を経口投与すると、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、R-3763として抗菌活性をあらわす¹⁾(Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763



その抗菌作用は従来この種の経口剤に加えて、*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, インドール陽性 *Proteus* 属菌にも活性を示す。

本剤を眼感染症に臨床応用するために、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌種8菌種に対する抗菌力(MIC)を日本化学療法学会標準法により測定した。

接種菌量は、Trypto soy brothに18~24時間培養の菌原液(10^8cfu/ml)を用いた。

なお、*in vitro*の測定にはR-3763のNa塩であるR-3746を用いた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者から分離された *S. aureus* 20株について、前記同様の方法でMICを測定した。同時に cefaclor (CCL), cephalixin (CEX)および cefroxadine (CXD)についても検討した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重3.5~4.0kg)を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。CS-807にポリエチレングリコールを加えて懸濁液とし、1回50mg/kgを経口投与し

たのち、経時的に前房水および血液を採取して、それぞれ R-3763 濃度を測定した。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検査した。濃度測定には *P. rettgeri* IFO 3850 を検定菌とし、寒天平板拡散法により測定した。血清濃度については血清を standard として standard curve を、眼組織については、pH6.0 の 1% phosphate buffer solution を用いて希釈ならびに standard curve を作成した。

4. 臨床治験

昭和61年2月～11月に受診した計42例について検討した。

症例は眼瞼炎3例、外麦粒腫10例、瞼板腺炎13例、眼瞼膿瘍1例、急性涙囊炎3例、慢性涙囊炎6例、角膜炎3例および角膜潰瘍3例である。

これらに対して、本剤50mg錠を1日2回あるいは100mg錠を1回1錠1日2回、症例により1回2錠200mg1日2回、食後に内服させて、臨床効果と安全性につき検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

R-3763の各種細菌に対する MIC は、*H. aegyptius* 0.39 μ g/ml, *M. lacunata* <0.2 μ g/ml, *S. pneumoniae* 0.39～0.78 μ g/ml, *C. diphtheriae* 0.78～3.13 μ g/ml, *N. gonorrhoeae* <0.2 μ g/ml, *S. haemolyticus* <0.2 μ g/ml, *S. mitior* (*viridans*) 1.56 μ g/ml, *S. aureus* 1.56～3.13 μ g/ml, *P. aeruginosa* >100 μ g/ml, 標準株 *S. aureus* 209P 1.56 μ g/ml であった (Table 1)。すなわち、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌 (*P. aeruginosa* を除く) に抗菌力をあらわして、広い抗菌スペクトルを示すことがわかった。これは並記の CCL²⁾, CEX³⁾, CXD⁴⁾ に類似するものであるが、グラム陰性桿菌 *H. aegyptius*, *M. lacunata* には本剤の方がより強い抗菌力を示す傾向がみられた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

S. aureus 20株は R-3763 の 1.56 μ g/ml の感受性分布を示して、3.13 μ g/ml に 11 株、55% があって分布の山をなした (Fig. 2)。

同時に測定した CCL, CEX との中間的な感受性分布域にあり、CXD より低い MIC に分布する傾向であった。

3. 眼内移行

成績はすべて家兎眼の 2～3 眼の平均値であらわした。

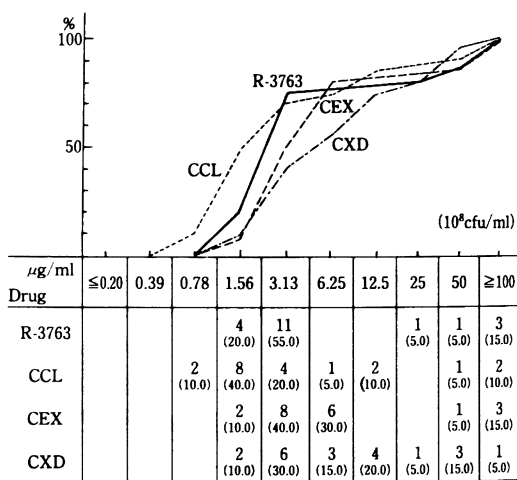
1) 前房水内移行

前房水内濃度を Fig. 3 に示した。本剤 50mg/kg 1 回経口投与して 30 分後に、前房水内へ 0.05 μ g/ml の R

Table 1 Antimicrobial activity of R-3763 (10⁶ cfu/ml)

Organism	No. of strains	R-3763	CCL	CEX	CXD
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.39	25	50	3.13
<i>Moraxella lacunata</i>	7	<0.20	0.39	0.20	0.20
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.39～0.78	1.56～12.5	1.56～6.25	1.56～6.25
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.78～3.13	0.39～0.78	0.39～1.56	0.20～0.39
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.20	0.20	0.20	0.20
<i>S. haemolyticus</i>	2	<0.20	0.39	0.39～1.56	0.20～0.39
<i>S. mitior</i> (<i>Viridans</i>)	2	1.56	12.5～50	50	6.25
<i>S. aureus</i>	4	1.56～3.13	0.78～3.13	0.78～1.56	0.78～3.13
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209p	1	1.56	0.78	1.56	1.56

Fig. 2 Drug susceptibility of *S. aureus* (20 strains)



(): %

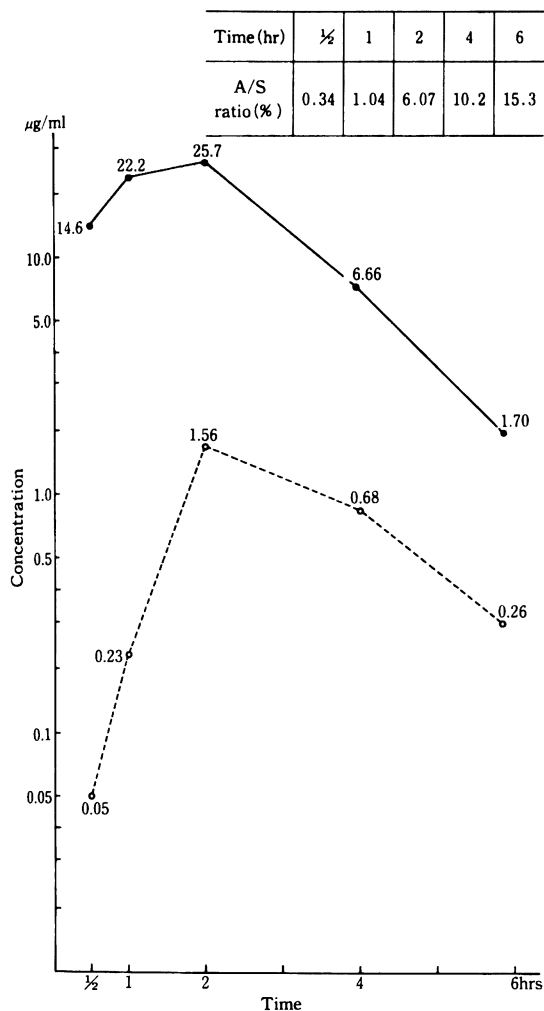
-3763濃度をみとめ、1時間後0.23 μ g/ml、2時間後が peak で1.56 μ g/mlの移行濃度を示した。以後は漸減して4時間後0.68 μ g/ml、6時間後0.26 μ g/mlであった。

同時に測定した血清中濃度は2時間後に25.7 μ g/mlを示して、6時間後1.70 μ g/mlであった。

房水血清比(房血比)は、2時間値で6.07%を示した。

2) 眼組織内濃度

Fig.3 Aqueous humor and serum levels of CS-807
(rabbit eye, 50mg/kg p.o.)



成績は Fig.4 に示した。

経口投与 2 時間で、外眼部に $6.05 \sim 12.43 \mu\text{g/g}$ の R-3763 の移行がみられ、球結膜に $12.43 \mu\text{g/g}$ でもっとも高濃度を示した。眼球内部では $0.02 \sim 13.8 \mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度で、虹彩毛様体には $6.74 \mu\text{g/g}$ の高い濃度がえられた。これらの眼組織内濃度は、外眼部では血清濃度の約 $1/2 \sim 1/4$ 、眼内部は約 $1/4 \sim 1/10$ であった。

4. 臨床成績

臨床成績を Table 2 に示した。

眼瞼炎の 3 例中 1 例に *S. aureus* が検出されて、本剤 100mg 1 日 2 回内服で著効を示した。その他は有効、やや有効各 1 例であった。外麦粒腫は 10 例で、分離菌は *S. aureus*, *S. epidermidis* が多く、1 日 $50 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ を 2 回投与して 2 例に著効、7 例に有効であった。

瞼板腺炎の 13 例では、*S. aureus*, *S. haemolyticus* などが検出された。1 日 100 または 200mg 2 回分服で著効 2 例、有効 8 例であった。

眼瞼膿瘍の 1 例は *S. hominis* によるもので、1 日 200mg 投与 7 日間で化膿巣の吸収がみられて有効であった。

急性涙嚢炎は 3 例で、*S. aureus*, *K. pneumoniae* が検出された。1 日 200mg 投与 7～10 日で全例に有効に作用した。

慢性涙嚢炎の 6 例は、*S. epidermidis*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Peptostreptococcus* などが検出された。 100mg 2 回 7～14 日間投与で著効 1 例、有効 4 例であった。

角膜炎の 3 例は表層糜爛で異物感を強く訴えた症例である。1 日 200mg 7 日間で 2 例に角膜所見の改善をみた。

角膜潰瘍はカタル性の 3 例で、*S. epidermidis*, *Peptostreptococcus* などが分離された。1 日 200mg , 7

Fig.4 Ocular tissue concentration of CS-807

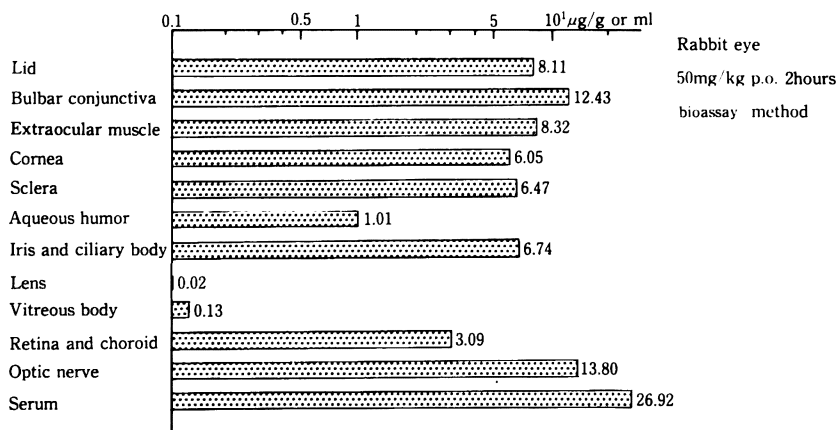


Table 2 Clinical results of CS-807 treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side-effect
1	16 F	Blepharitis	OS	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Excellent	—
2	40 M	Blepharitis	OS	(—)	100×2	7	1.4	Fair	—
3	12 F	Blepharitis	Both	(—)	100×2	7	1.4	Good	—
4	35 F	External hordeolum	OD	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Fair	—
5	16 M	External hordeolum	OS	(—)	100×2	7	1.4	Good	—
6	29 F	External hordeolum	OS	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
7	13 M	External hordeolum	Both	<i>S.aureus</i>	50×2	7	0.7	Good	—
8	34 F	External hordeolum	OD	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
9	16 F	External hordeolum	OD	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Good	—
10	53 F	External hordeolum	OD	<i>A.calcoaceticus</i> <i>S.ochonil</i> <i>S.sanguis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
11	32 M	External hordeolum	OD	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Excellent	—
12	56 F	External hordeolum	OS	<i>S.hominis</i> <i>S.haemolyticus</i>	100×2	7	1.4	Excellent	—
13	51 M	External hordeolum	OS	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	200×2	7	2.8	Good	—
14	30 F	Meibomianitis	OD	<i>Corynebacterium</i>	100×2	7	1.4	Fair	—
15	76 F	Meibomianitis	OD	<i>S.epidermidis</i> <i>Torulopsis glabrata</i>	100×2	7	1.4	Good	—
16	18 M	Meibomianitis	OD	(—)	100×2	7	1.4	Fair	—
17	61 M	Meibomianitis	OS	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
18	10 F	Meibomianitis	OS	<i>S.epidermidis</i>	50×2	7	0.7	Fair	—
19	32 F	Meibomianitis	OD	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
20	16 M	Meibomianitis	OD	<i>S.haemolyticus</i> <i>Bacillus</i> <i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Excellent	—
21	11 F	Meibomianitis	OS	<i>S.aureus</i>	50×2	7	0.7	Excellent	—
22	41 F	Meibomianitis	OD	<i>Propionibacterium acnes</i>	100×2	5	1.0	Good	—
23	29 M	Meibomianitis	OD	<i>S.epidermidis</i>	200×2	8	3.2	Good	—
24	40 M	Meibomianitis	OS	<i>Staphylococcus</i>	100×2	4	0.8	Good	—
25	39 F	Meibomianitis	OS	<i>S.aureus</i>	100×2	10	2.0	Good	—
26	67 F	Meibomianitis	OS	<i>S.aureus</i> <i>Corynebacterium</i>	100×2	8	1.6	Good	—
27	32 F	Lid abscess	OD	<i>S.hominis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
28	50 F	Acute dacryocystitis	OD	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Good	—
29	70 F	Acute dacryocystitis	OS	<i>K.pneumoniae</i>	100×2	10	2.0	Good	—
30	63 F	Acute dacryocystitis	OD	(—)	100×2	7	1.4	Good	—
31	37 F	Chronic dacryocystitis	OS	GPR <i>Peptostreptococcus</i> <i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
32	67 F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Good	—
33	78 F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Streptococcus</i>	100×2	7	1.4	Good	—

Table 2 Clinical results of CS-807 treatment

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
34	85 F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>Pseudomonas</i> GNF GNR	100×2	7	1.4	Good	—
35	53 F	Chronic dacr,	OS	<i>S.haemolyticus</i> <i>P.cepacia</i> GPR	100×2	14	2.8	Excellent	—
36	63 F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S.epidermidis</i>	100×2	7	1.4	Fair	—
37	70 M	Keratitis	Both	GNF GNR <i>S.hominis</i>	100×2	7	1.4	Excellent	—
38	36 M	Keratitis	OS	(—)	100×2	7	1.4	Good	—
39	34 F	Keratitis	OD	Unnamed IV.C2 GNR	100×2	7	1.4	Fair	—
40	38 M	Corneal ulcer	OD	(—)	100×2	7	1.4	Good	—
41	32 M	Corneal ulcer	OD	<i>S.epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus</i>	100×2	7	1.4	Good	—
42	60 M	Corneal ulcer	OD	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	100×2	10	2.0	Good	—

Table 3 Clinical effects of CS-807

Diagnosis	No.	Effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Blepharitis	3	1	1	1	
External hordeolum	10	2	7	1	
Meibomianitis	13	2	8	3	
Lid abscess	1		1		
Acute dacryocystitis	3		3		
Chronic dacryocystitis	6	1	4	1	
Keratitis	3	1	1	1	
Corneal ulcer	3		3		
Total	42	7	28	7	

Table 4 Clinical effect of CS-807 classified by isolated organisms

Organism	No.	Effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S.aureus</i>	7	2	4	1	
<i>S.epidermidis</i>	9	1	6	2	
<i>Staphylococcus</i>	2		2		
<i>Streptococcus</i>	1		1		
<i>K.pneumoniae</i>	1		1		
<i>Corynebacterium</i>	1			1	
<i>Propionibacterium acnes</i>	1		1		
Polymicrobial	2 strains	9	2	6	1
	3 strains	4	2	2	
Total	35	7	23	5	

～10日内服で、全例に有効に作用した。
以上の全42例の臨床成績を Table 3 に一括表示した。
著効7例、有効28例、やや有効7例、無効0で、著効、有効合わせて35例、有効率83.3%であった。
副作用は1例もみとめられなかった。
検出細菌別の臨床効果をまとめたのが Table 4 である。グラム陽性菌に広く有効例がみられて、有効率は35例中30例、85.7%であった。

III. 考 案

新セファロスポリン剤の経口剤、CS-807の眼科臨床応用のために検討してえられた基礎的、臨床的成績を、

先に私どもが報告した経口セファロスポリン剤の成績と比較して述べてみたい。
抗菌作用はR-3763として発揮されるもので、CCL²⁾、CEX³⁾、CXD⁴⁾に類似してグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して広い抗菌スペクトルを示したが、*H.aegyptius*、*M. lacunata*ではCCLより強い抗菌力を示した。このようにグラム陰性桿菌に対しては、CCLよりすぐれた抗菌作用をあらわす傾向がみられたことは、新薬シンポジウムの報告⁵⁾に類似するものであった。また、臨床分離の *S. aureus* の感受性分布では、CCLとCEXの中間的な位置にあり、CXDより高感受性側に

分布する傾向も、新薬シンポジウムの全国成績に類似していた。

本剤の眼内移行について検討したところによれば、家兎に本剤50mg/kg経口投与して前房水内に2時間後peak値1.56 μ g/mlのR-3763濃度が証明されて、6時間後は0.26 μ g/mlの前房水内濃度がえられた。房血比は2時間値で6.07%であった。先に私どもが検討したCCL²⁾では、同様家兎に50mg/kg経口投与して、前房水内への移行濃度は1時間後1.08 μ g/mlのPeak値に達し、房血比は6.97%であった。従って、CS-807を投与した際の前房水内濃度は、CCLより多少おくれて、より高濃度を示したが、房血比はやや低値を示した。

一方、6時間後の前房水内濃度をみると、CS-807では0.26 μ g/mlの移行濃度がみとめられたのに対して、CCLのそれは0.09 μ g/mlであった。従ってCS-807の前房水内濃度はCCLに比べて、より長時間持続する傾向がみられた。このことは実際临床上、投与回数を少なくして有効性が期待できることを予想させるものであった。

眼組織内濃度では外眼部には6.05~12.43 μ g/g、眼球内部には0.02~13.8 μ g/g or mlのR-3763濃度がえられて、血清濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{10}$ を示した。この成績はCCL²⁾のそれに類似するものであった。

眼感染症に対する臨床的検討では、各種細菌性外眼部化膿症に、CS-807を1回100mg 1日2回計200mg、症例によって1回50mgまたは200mg 1日2回に増減して内服させて、臨床効果と安全性とを検討した。

その結果、眼瞼炎、外麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例42例で、著効7例、有効28例、やや有効7例の成績が

えられた。これら症例から検出された原因菌の細菌別臨床効果は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*などのグラム陽性球菌、および*K. pneumoniae*のグラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌、複数菌に広く有効に作用して、35例中30例、有効率85.7%であった。

副作用は1例もみとめられなかった。

以上、CS-807は、従来の経口セファロスポリン剤に比べて、より少量の1日2回投与により軽症から中等症の眼感染症に有効で、安全性と有用性の高い抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) KOMAI, T.; K. FUJIMOTO, M. SEKINE, H. MASUDA; CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. II. Absorption-Excretion Studies in Experimental Animals. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 2) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対するCefaclorの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(S-7): 711~717, 1979
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋童子: Cephalexinの眼科的応用。Chemotherapy 18: 985~990, 1970
- 4) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: Cefroxadine (CGP-9000)の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3): 526~531, 1980
- 5) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。CS-807, 盛岡, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OOISHI, FUJIO SAKAUE, AKIKO OOMOMO, HIROSHI TAZAWA and MARIKO MOTOYAMA

Department of Ophthalmology, school of Medicine, Niigata University, Niigata

CS-807, in its active form R-3763, showed antimicrobial effect against a spectrum of Gram-positive and -negative bacteria, as did cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) and cefroxadine (CXD).

Susceptibility of 20 clinical isolates of *S. aureus* to R-3763 ranged from 1.56 to $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, showing a peak at $3.13 \mu\text{g/ml}$. Penetration into the aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of $1.56 \mu\text{g/ml}$ 2 h after oral administration of 50mg/kg CS-807 to white mature rabbits, and the rate of anterior chamber to blood concentration was 6.07%. The concentration began to decrease thereafter, and was $0.26 \mu\text{g/ml}$ after 6 h. Ocular tissue concentrations 2 h after administration were 6.05-12.43 $\mu\text{g/g}$ in extraocular tissues and 0.02-13.8 $\mu\text{g/g}$ (or per ml) in intraocular tissues. To determine the clinical effect of CS-807, 42 patients with blepharitis, external hordeolum, meibomianitis, lid abscess, acute or chronic dacryocystitis, keratitis or corneal ulcer were given CS-807 orally at a dose of 50-200mg twice a day. Clinical response was excellent 7, good 28, and fair 7, the efficacy rate being 83.3%. No adverse reactions or side-effects were found in any of the patients.

These results indicate that CS-807 administered twice daily in smaller doses than those of conventional oral cepheems is not only effective for mild to moderate ocular infections, but also a safe and useful antibiotic.