

## 眼科領域におけるcefclidinの基礎的・臨床的検討

大石正夫, 坂上富士男, 田沢 博, 宮尾益也  
新潟大学医学部 眼科\*

藤原隆明, 矢田浩二, 石綿丈嗣, 三木大二郎  
杏林大学医学部 眼科

原 二郎, 小澤孝好, 荒木かおる  
近畿中央病院 眼科

大桃明子  
新潟県立がんセンター新潟病院 眼科

新しい注射用セフェム剤cefclidin(CFCL)の眼科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

1) 本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広い抗菌スペクトルをあらわして, ceftazidimeに類似の抗菌力を示した。臨床分離の*Staphylococcus aureus* 20株は $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し,  $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。*Pseudomonas aeruginosa* 20株では $\geq 0.19\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ に分布して $0.78\mu\text{g/ml}$ に分布の山を示した。

2) 白色成熟家兔にCFCL 50mg/kgを1回静注した時の前房水中濃度は投与30分後に $9.44\mu\text{g/ml}$ のピーク値濃度に達し, 以後は漸減して6時間後は $1.48\mu\text{g/ml}$ となった。房水血清比(房血比)は, 30分値で5.17%であった。ピーク時に測定した眼組織内濃度は, 外眼部組織で $12.3\sim 105.3\mu\text{g/g}$ , 眼球内部ではN.D. $\sim 21.6\mu\text{g/g}$  or mlであった。

3) 眼瞼膿瘍(4), 急性涙囊炎(11), 角膜炎(7), 角膜潰瘍(20), 全眼球炎(含, 眼内炎)(4), 眼窩感染(9)の計55症例に, 本剤を1回1.0g 1日1ないし2回, または1回2.0g 1日1回点滴静注した。各症例からの検出菌は, *S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*, 嫌気性菌などであった。3~18日間の治療により, 著効14, 有効37, やや有効2, 無効2の結果が得られた。有効率は92.7%であった。副作用は2例(3.6%)に発疹が発現したが, いずれも中等度で, 1例は投与中止して発疹は消褪し, 他の1例は投与終了後に消失した。臨床検査値の異常変動はGOT, GPTの上昇および好塩基球増多が各1例に認められた。

4) 全科領域の症例で眼科学的検査として, 眼圧測定が476例に, 瞳孔検査が424例に施行された。いずれも異常所見は全く認められなかった。また, 緑内障患者に投与された8例においても, 眼圧, 瞳孔に異常所見は認められなかった。

**Key words** : 細菌性眼感染症, Cefclidin, 分離菌感受性, 眼組織内移行

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社で開発された, 新しい半合成の注射用セファロsporin剤である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く, 強い抗菌力を有する。各種細菌産生の $\beta$ -

lactamaseに対して安定で, とくに*Pseudomonas aeruginosa*や第3世代セフェムに高度耐性の*Enterobacter*, *Citrobacter*に対して, すぐれた抗菌力を示し, 実験的感染症に優れた効果が認められている<sup>1)</sup>。また,

\*〒951 新潟市旭町通一番町

臨床第一相試験からヒトでの安全性が確認されている<sup>2)</sup>。

本剤の眼感染症に対する臨床的有用性を評価する目的で、基礎的ならびに臨床治験を行ったので、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

教室保存菌株に対するCFCLの抗菌力(MIC)を、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>により検査した。接種菌量は triptosoy broth に一夜培養の原液を用いた。

#### 2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20株および *P.aeruginosa* 20株の感受性を、前記同様に検査した。

#### 3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)を用いて、本剤を投与した際の眼内移行の動態を検討した。CFCL 50 mg/kgを1回耳静脈にone shot投与し、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た。また、前房水内濃度のピーク時に眼球を摘出して、各眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は、*Escherichia coli* E01174を検定菌とする薄層ディスク法によった。

#### 4. 臨床治験

症例は、眼瞼膿瘍4例、急性涙囊炎11例、角膜炎8例、角膜潰瘍20例、全眼球炎4例、眼窩感染症9例の計56例である。本剤を1回1.0g 1日1ないし2回、または1回2.0g 1日1回点滴静注した。うち、角膜炎の1例は投与開始後、授乳中であることが判明したので投与を中止した。従って55例について解析検討した。

効果判定は、日本眼感染症学会制定の判定基準<sup>4)</sup>を

参照して、主治医の判定により著効、有効、やや有効、無効、不明で判定した。とくに角膜潰瘍、全眼球炎では主要症状として「前房蓄膿」をとりあげ、これが4日以内に消失し再び出現しない場合に効果ありと判定した<sup>5)</sup>。

尚、本剤投与前、投与中および投与終了後に全身検査として血液、肝腎機能検査、尿検査を、また可能な症例で眼科的検査(眼圧、瞳孔検査など)を施行した。

### II. 実験成績

#### 1. 抗菌スペクトル

Table 1に示す。

*Haemophilus aegyptius* (4) 0.78 $\mu$ g/ml, *Moraxella lacunata* (7)  $\leq$ 0.19 $\mu$ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8) 0.78~1.56 $\mu$ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4)  $\leq$ 0.19~0.78 $\mu$ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1)  $\leq$ 0.19 $\mu$ g/ml, *Streptococcus haemolyticus* (2)  $\leq$ 0.19 $\mu$ g/ml, *Streptococcus viridans* (2) 12.5, 25 $\mu$ g/ml, *S. aureus* (4) 3.13~12.5 $\mu$ g/ml, *P.aeruginosa* (2) 0.39, 0.78 $\mu$ g/ml, *S.aureus* 209P (1) 3.13 $\mu$ g/mlであった。

グラム陽性菌、陰性菌に対して広く抗菌作用を示し、とくに *P.aeruginosa* に強い抗菌力を認めた。

これは併記の ceftazidime (CAZ)<sup>6)</sup>, cefotiam (CTM)<sup>7)</sup>, cefoperazone (CPZ)<sup>8)</sup>の抗菌スペクトルに類似しているが、抗菌力はCAZのそれに最も類似していた。

#### 2. 臨床分離菌株に対する感受性

##### 1) *S.aureus* 感受性 (Table 2)

CFCLの3.13~50 $\mu$ g/mlに分布して、6.25 $\mu$ g/mlに13株、65.0%であって分布の山をなした。MIC<sub>50</sub>は6.25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は25 $\mu$ g/mlであった。

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	( $\mu$ g/ml)			
		Cefclidin	Ceftazidime	Cefotiam	Cefoperazone
<i>H. aegyptius</i>	4	0.78	0.78	6.25	0.39~0.78
<i>M. lacunata</i>	7	$\leq$ 0.19	$\leq$ 0.19	0.78	0.78
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.78~1.56	0.78~1.56	1.56~3.13	1.56~25
<i>C. diphtheriae</i>	4	$\leq$ 0.19~0.78	3.13~6.25	$\leq$ 0.19~0.78	1.56
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	$\leq$ 0.19	$\leq$ 0.19	0.39	$\leq$ 0.19
<i>S. haemolyticus</i>	2	$\leq$ 0.19	0.39, 0.78	0.78	$\leq$ 0.19
<i>S. viridans</i>	2	12.5, 25	6.25, 12.5	50	25, 50
<i>S. aureus</i>	4	3.13~12.5	6.25~12.5	$\leq$ 0.19~0.78	0.39~1.56
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.39, 0.78	1.56, 3.13	>100	6.25, 25
<i>S. aureus</i> 209p	1	3.13	3.13	0.39	0.78

これは同時に検査したCAZより一段階優れた感受性域にあったが、CTM, CPZのそれより低感受性側に分布した。

2) *P.aeruginosa*感受性 (Table 3)

CFCLの $\leq 0.19 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に9株、45.0%があつて分布の山をなした。MIC<sub>50</sub>は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であつた。

同時に検査したCAZより1、2段階、cefsulodin (CFS), CPZよりも数段階優れた感受性分布を示した。

3. 眼内移行

成績はすべて2ないし3眼の平均値で示した。

1) 前房水内移行 (Fig.1)

静注した15分後に $6.91 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度を認め、30分後にはピーク値 $9.44 \mu\text{g/ml}$ を示した。以降は比較的ゆるやかに減少して、1時間後 $8.53 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $5.69 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $3.18 \mu\text{g/ml}$ で、6時間後も $1.48 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。

血中濃度は15分後にピーク値 $214.5 \mu\text{g/ml}$ に達して以後速やかに減少し、4時間後 $5.59 \mu\text{g/ml}$ となり、6時間後は $0.81 \mu\text{g/ml}$ に減少した。

房水血清比 (房血比) は、30分値で5.17%であつた。

2) 眼組織内濃度 (Fig.2)

投与して30分後に摘出した眼球の各眼組織内への移行濃度は、外眼部では $12.3 \sim 105.3 \mu\text{g/g}$ のCFCL濃度が認められた。眼瞼に最も高濃度が得られ、次いで球

結膜、外眼筋、強膜、角膜の順であつた。眼内部組織へは $0.8 \sim 21.6 \mu\text{g/g}$  or mlの移行濃度で、視神経が最高で以下虹彩毛様体、網脈絡膜、前房水、硝子体の順であつた。水晶体では証明できなかった。血漿は $197.3 \mu\text{g/ml}$ であつた。

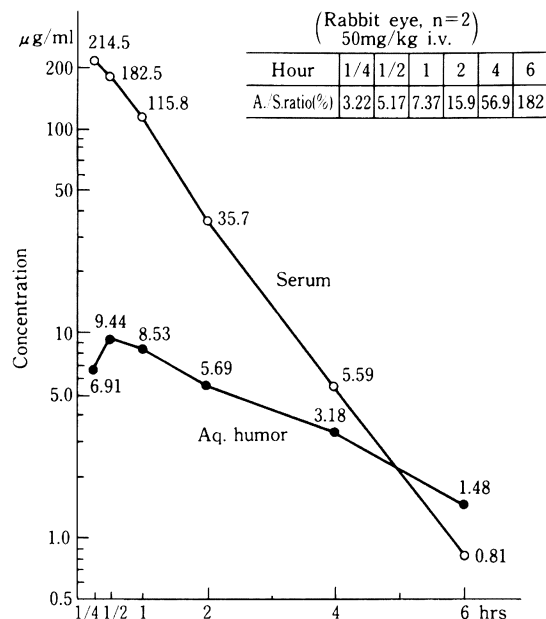


Fig. 1. Aqueous humor and serum level of cefclidin

Table 2. Sensitivity distribution against *Staphylococcus aureus* (20 strains)

Drugs	$\mu\text{g/ml}$	$\leq 0.19$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
Cefclidin						4 (20.0)	13 (65.0)		1 (5.0)	2 (10.0)	
Ceftazidime							7 (35.0)	10 (50.0)		2 (10.0)	1 (5.0)
Cefotiam			4 (20.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (5.0)				1 (5.0)
Cefoperazone				3 (15.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)

( ) : % Inoculum size :  $10^8$  cell/ml

Table 3. Sensitivity distribution against *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains)

Drugs	$\mu\text{g/ml}$	$\leq 0.19$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
Cefclidin		3 (15.0)	8 (40.0)	9 (45.0)							
Ceftazidime				3 (15.0)	8 (40.0)	5 (25.0)		3 (15.0)	1 (5.0)		
Cefsulodin					1 (5.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	7 (35.0)			
Cefoperazone						2 (10.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.0)

( ) : % Inoculum size :  $10^8$  cell/ml

#### 4. 臨床成績

臨床成績はTable 4に示すようである。

症例1～4は眼瞼膿瘍で、眼痛、眼脂分泌を伴い眼瞼の発赤、腫脹が高度に認められた。眼脂分泌物の菌培養で、*Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative *staphylococcus* (CNS), *Propionibacterium acnes*, 嫌気性 gram positive rod (GPR)などが検出された。

本剤1.0gまたは2.0gを1日1回、症例1ではのち1.0g 1日2回に増量して点滴静注にて3～7日間投与した。いずれも眼痛は注射開始して3日目までに消失し、眼瞼の発赤、腫脹は5～7日後には消褪して、全例有効に作用した。

症例5～15は急性涙囊炎または慢性的急性増悪した涙囊炎である。眼痛、眼脂、流涙を伴い涙囊部皮膚の高度発赤、腫脹が認められた。大部分の症例で鼻涙管狭窄を伴って、涙囊洗浄により膿性分泌物の逆流をみた。分泌物からは、*S.aureus*, *S.epidermidis*, *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Xanthomonas maltophilia*, 嫌気性 GPRなどが検出された。

本剤を1.0g 1日1ないし2回、または2.0g 1日1回点滴静注し、3～10日間投与した。

症例5を除く他の10例には、本剤投与により、自他覚所見の速やかな軽減がみられて、著効3例、有効7例の結果が得られた。

著効であった症例14の経過を示す。

症例14は28歳、男性で、数日前に右涙囊部に発症し、近医にて涙囊周囲炎と診断されて切開、排膿が施行された。チェナムを点滴静注したが症状改善せず、CFCL

に変更して1日1.0g 1回点滴静注を開始した。4日目までに自他覚症状は著しく改善されて著効を示した。膿の培養で*S.aureus*が検出され、治療終了時には陰性化した。

症例16～22は角膜炎である。全例がソフトコンタクトレンズ装用眼(うち症例19を除いた全てが白内障手術眼)に発症したもので、眼痛、充血、眼脂分泌があり、角膜浸潤が認められた。眼脂分泌物の検査で1例に*S.aureus*, *Streptococcus mitis*, *Corynebacterium* sp.の複数菌が証明された。

1.0g 1日1回、3～8日間投与して4例に著効、3例に有効であった。

症例23～42は角膜潰瘍である。

ソフトコンタクトレンズ装用眼(症例23, 38), ツキ目, 異物飛入など角膜外傷(症例24, 29, 32, 36, 40), その他により眼痛, 眼脂, 流涙を伴って, 角膜周擁充血と角膜潰瘍, および前房蓄膿(症例24, 27, 28, 32, 33)を認めた。角膜潰瘍部および眼脂分泌物より, *S.epidermidis*, CNS, *S.pneumoniae*, *Pseudomonas* sp., *X.maltophilia*, その他の非醗酵菌が検出された。

本剤1回1.0g, 1日1ないし2回点滴静注して, 自覚症状の軽減化と, 角膜潰瘍は3～7日までに縮小または消失し, 前房蓄膿は2～6日に消褪して, 著効4例, 有効14例の結果が得られた。症例27では潰瘍の縮小をみたが前房蓄膿は消失せずやや有効, 症例42では自他覚所見の改善がみられず無効であった。

症例43～46は全眼球炎(眼内炎)である。3例が眼内手術(白内障, 緑内障, 網膜剝離)施行眼に発症

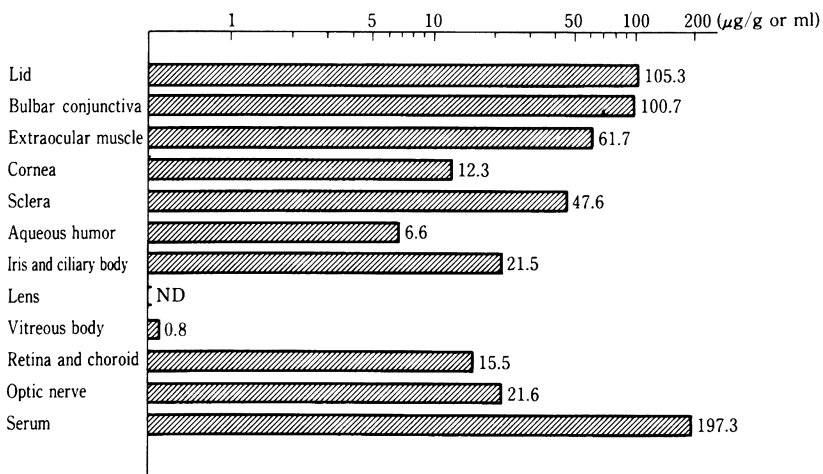


Fig. 2. Ocular tissue concentration of cefclidin (Rabbit eye, 50 mg/kg. i. v. 1/2hr)



Table 4-2. Clinical efficacy of cefclidin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$ )	Clinical effect	Bacteriological response	Notes
					Daily dose	duration	total dose				
29	49	M	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2	7	14	<i>S. epidermidis</i>	good	eradicated	GOT 27-41 GPT 28-53
30	75	F	Corneal ulcer	R	1g $\times$ 1	4	4	(-)	good	unknown	-
31	52	M	Corneal ulcer	R	1g $\times$ 2	9	17	NF-GNR	good	eradicated	-
32	76	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2	5	10	(-)	good	unknown	-
33	59	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2	15	30	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.39)	good	eradicated	-
34	72	M	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2	6	12	<i>Propionibacterium</i> sp. (6.25)	good	eradicated	-
35	61	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2 1g $\times$ 1	4 7	15	(-)	good	unknown	-
36	29	M	Corneal ulcer	R	1g $\times$ 1	4	4	<i>P. acnes</i> (6.25)	excellent	eradicated	Baso. 1-8
37	60	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 1	4	4	<i>S. pneumoniae</i> (0.2)	good	eradicated	-
38	86	F	Corneal ulcer	R	1g $\times$ 1	7	7	<i>E. faecalis</i> (100)	good	eradicated	-
39	56	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 1	5	5	(-)	good	unknown	-
40	62	M	Corneal ulcer	R	1g $\times$ 1	7	7	<i>S. epidermidis</i> (3.13)	good	eradicated	-
41	50	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 1	8	8	(-)	good	unknown	-
42	79	F	Corneal ulcer	L	1g $\times$ 2	6	12	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>X. maltophilia</i>	poor	unknown	-
43	39	M	Panophthalmitis	R	1g $\times$ 1	7	7	(-)	good	unknown	-
44	83	M	Endophthalmitis	R	1g $\times$ 2	7	14	<i>S. pneumoniae</i>	good	eradicated	-
45	86	M	Endophthalmitis	R	1g $\times$ 2	12	23	Anaerobic GPR	good	eradicated	-
46	62	M	Endophthalmitis	R	1g $\times$ 1	11	11	<i>S. hominis</i>	excellent	eradicated	-
47	78	M	Orbital cellulitis	L	1g $\times$ 2	6	12	(-)	fair	unknown	-
48	72	F	Orbital cellulitis	L	1g $\times$ 1 1g $\times$ 2	3 15	33	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ Anaerobic GPR	good	replaced	-
49	46	F	Orbital cellulitis	R	1g $\times$ 1	10	10	(-)	good	unknown	eruption
50	66	M	Orbital cellulitis	R	1g $\times$ 1 1g $\times$ 2	5 2	9	<i>P. acnes</i> (1.56)	excellent	eradicated	-
51	28	M	Orbital cellulitis	R	1g $\times$ 1	8	8	(-)	good	unknown	-
52	28	M	Orbital cellulitis	L	1g $\times$ 1 2g $\times$ 1	1 7	15	<i>S. epidermidis</i> <i>Propionibacterium</i> sp. (3.13) (0.39)	good	eradicated	-
53	66	M	Orbital cellulitis	L	2g $\times$ 1	5	10	<i>E. coli</i> <i>Tatumella</i> sp. (0.2) (0.1)	excellent	eradicated	-
54	77	M	Orbital cellulitis	L	1g $\times$ 1	8	8	<i>S. aureus</i>	good	eradicated	-
55	60	M	Orbital cellulitis	R	1g $\times$ 2	13	25	(-)	good	unknown	-
56	41	F	Keratitis	R	1g $\times$ 1	1	1	unknown	unevaluated	unknown	dropped out

GPR : gram positive rod CNS : coagulase negative *staphylococcus*  
 NF-GNR : non-fermenting gram negative rod

した晚期感染であり、他の1例は異物飛入により発症したものであった。いずれも激しい眼痛と眼脂分泌、流涙を伴って、毛様充血と前房水混濁、前房蓄膿が認められた。眼脂分泌物の培養で、*S.pneumoniae*, *Staphylococcus hominis*, 嫌気性GPRが検出された。

本剤を1回1.0g, 1日1ないし2回, 7~12日間投与して、自覚症状は3~7日までに軽快し、前房蓄膿は4日までに減少または消失して、1例に著効, 3例に有効の結果が得られた。

著効例を以下に示す。

症例46 62歳, 男性, 基礎疾患に糖尿病があり, 両眼の糖尿病性網膜症と緑内障の加療中である。2日前, 右眼に異物が飛入して次第に眼痛, 眼脂分泌が強くなって受診した。右毛様充血を伴って角膜膿瘍と前房混濁が著しく, 眼内炎と診断された。眼脂分泌物より*S.hominis*が検出された。本剤1回1.0g, 1日1回投与を開始するに, 眼痛は3日目に消失し, 7日までに前房水混濁は消褪した。毛様充血, 角膜所見は14日までに消失して著効と判定された。治療終了後は菌陰性化した。

症例47~55は眼窩蜂巣炎である。

いずれも眼痛を伴い, 眼瞼に高度の発赤, 腫脹と眼球突出を認めた。症例48は涙囊炎の急性増悪より波及したものであった。

眼脂分泌物より, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, *Tatumella* sp., *P.acnes*などが検出された。

本剤1回1.0gないし2.0g, 1日1ないし2回点滴静注して, 症例47の1例を除いて他の症例では, 7日~18日間の投与で著効2例, 有効6例の効果が得られた。症例47では, 1日1.0g×2投与で眼瞼腫脹は軽減したが, 眼球運動障害は改善せず, やや有効の判定であった。全症例に本剤投与中, 2例, 3.6%に発疹が発現した(症例10, 49)。いずれも中等度で, 投与10日目に

あらわれた1例は投与中止して14日目に消失, 本剤と多分関連ありと判定された。他の1例は10日間の投与終了後にあらわれて, 5日後に消失しており関係あるかもしれないと判定されている。その他の副作用は認められなかった。臨床検査値では, 症例29にGOT(27→41), GOT(28→53)の上昇, 症例36に好塩基球(1→8)が認められ, 前者は本剤と多分関連あり, 後者は関係あるかもしれないと判定された。

眼科的検査(眼圧, 視力, 瞳孔, 眼球運動, 眼底)が投与前, 投与終了後に行われたが, 全例に異常所見は認められなかった。

以上の臨床効果をTable 5にまとめて示した。著効14例, 有効37例, やや有効2例, 無効2例の成績で, 有効以上は51例となり, 有効率は92.7%であった。

分離菌別臨床効果をみたものがTable 6である。*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumoniae*などグラム陽性球菌の症例で92.3%(12/13)の有効率が得られた。*H.influenzae*, *S.marcescens*, *P.aeruginosa*など各1例には全て有効に作用した。嫌気性菌の症例にも全て有効に作用しており, 複数菌では8例中7例が有効以上であった。

分離菌別細菌学的効果をTable 7に示した。*S.aureus*などグラム陽性球菌は20株中18株, 90.0%の消失率を示した。*E.coli*, *S.marcescens*, *X.maltophilia*, *H.influenzae*, GNRの各1株はいずれも消失したが, *P.aeruginosa* 1株は不変で, グラム陰性桿菌での菌消失は5/6であった。嫌気性菌は全株消失であった。全体で91.2%の菌消失率であった。

### III. 考 按

CFCLの眼科領域における臨床応用のための基礎的, 臨床的検討成績を, 先に私どもが報告したセファロsporin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広域性で, グラム陽性菌,

Table 5. Efficacy of cefclidin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Palpebral abscess	4		4			4/4
Dacryocystitis	11	3	7		1	10/11(90.9)
Keratitis	7	4	3			7/7
Corneal ulcer	20	4	14	1	1	18/20(90.0)
Panophthalmitis (include endophthalmitis)	4	1	3			4/4
Orbital infection	9	2	6	1		8/9
Total	55	14	37	2	2	51/55(92.7)

グラム陰性菌に広く抗菌作用を示した。これは、CAZ<sup>6)</sup>、CTM<sup>7)</sup>、CPZ<sup>8)</sup>のそれに類似しており、個々の菌種に対する抗菌力はCAZに近似のMICを示した。

臨床分離の*S.aureus*は3.13~50 $\mu$ g/mlの感受性分布を示し、6.25 $\mu$ g/mlに分布の山がみられた。CAZより一段階優れていたが、CTM、CPZより低感受性であった。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>の全国集計によれば、*S.aureus* 491株の感受性は0.78~100 $\mu$ g/mlに分布して、6.25 $\mu$ g/mlに182株、37.1%があつて分布の山をなし、CAZの分布に類似して、CPZより低感受性側に分布していた。私どもの成績も同様の結果であった。*P.aeruginosa*は $\leq$ 0.19~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、0.78 $\mu$ g/mlに分布の山がみられて、CAZ、CFSより優れた抗菌力が認められた。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>では、*P.aeruginosa* 1505株は $\leq$ 0.05 $\mu$ g/ml~100 $\mu$ g/mlに分布し、0.39 $\mu$ g/mlに446株、29.6%あり、分布の山を示した。CAZ、CFS、CPZより優れた抗菌力を示したことは、私どもの成績もこれに類似するものであった。

本剤の眼内移行に関する報告はまだない。私どもの成績では、家兎にCFCL 50mg/kg one shot静注した時の、前房水中濃度は投与30分後に9.44 $\mu$ g/mlのピーク値濃度に達した。以後は比較的緩やかに減少して、6時間後も1.48 $\mu$ g/mlの移行濃度が認められた。ピーク値の房血比は5.17%であった。これまでに私どもが報告したCTM<sup>7)</sup>、CPZ<sup>8)</sup>の成績では同様に50mg/kgを静注した時の、前房水内移行濃度のピーク値はいずれも投与後30分に得られて、それぞれ7.53 $\mu$ g/ml、3.2 $\mu$ g/mlであり、房血比は18.37%、6.57%であった。6時間後はCTMは測定不能、CPZでは0.08 $\mu$ g/mlを示した。

従つて、CFCLの前房水内移行の動態は、ピーク時濃度はCTM、CPZより高値を示すが、房血比はこれら2剤に比して低率であった。これは30分時のCFCL血中濃度が、他の2剤に比べて高値(約4倍)を示したことによる相対的な結果であった。さらに6時間後の前房水内濃度はCFCLでより高値を示したことから、CFCLの前房水内移行はCTM、CPZに比べて良好であ

Table 6. Clinical efficacy classified by separative organism

Separative organisms		Cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor		
monomicrobial infection	G	<i>S. aureus</i>	3	1	1		1	2/3
		<i>S. epidermidis</i>	2		2			2/2
		<i>Staphylococcus</i> sp.	3	2	1			3/3
	P	<i>S. pneumoniae</i>	2		2			2/2
		<i>E. faecalis</i>	1		1			1/1
	C	the others	2	1	1			2/2
		Sub total	13	4	8	0	1	12/13 ( 92.3)
	G	<i>H. influenzae</i>	1		1			1/1
		<i>S. marcescens</i>	1	1				1/1
		N	<i>P. aeruginosa</i>	1		1		
the others			1		1			1/1
R		Sub total	4	1	3	0		4/4
anaerobius	<i>P. acnes</i>	3	2	1			3/3	
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1		1			1/1	
	the others	2		2			2/2	
	Sub total	6	2	4	0		6/6	
polymicrobial infection	with two species	6	1	4		1	5/6	
	with three species	2		2			2/2	
	Sub total	8	1	6	0	1	7/8	
Total		31	8	21	0	2	29/31 ( 93.5)	

GPC : gram positive cocci GNR : gram negative rod



Table 7. Bacteriological response of cefclidin

	Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	4	3	1	3/4
	<i>S. epidermidis</i>	5	5		5/5
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3		3/3
	<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2		2/2
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	GPR	4	3	1	3/4
	sub total	20	18	2	18/20 (90.0)
G (-)	<i>E. coli</i>	1	1		1/1
	<i>S. marcescens</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0/1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1		1/1
	<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
	GNR	1	1		1/1
	sub total	6	5	1	5/6
anaerobius	<i>P. acnes</i>	3	3		3/3
	<i>Propionibacterium</i> sp.	2	2		2/2
	<i>S. intermedius</i>	1	1		1/1
	Anaerobic GPR	2	2		2/2
	sub total	8	8		8/8
	Total	34	31	3	31/34 (91.2)

GPR: gram positive rod GNR: gram negative rod

ると考えられた。

眼組織内濃度については、CFCLを注射して30分後に外眼部には12.3~105.3 $\mu$ g/g、眼内部に0.8~21.6 $\mu$ g/g or mlの移行濃度が認められた。このときの血清濃度は197.3 $\mu$ g/mlであったから、外眼部組織では血清濃度の6.2~53.4%、外内部では0.41~10.9%の移行を示した。

以上の基礎的検討の結果から、CFCLは広域性の抗菌スペクトルを有して、その抗菌力にも優れていることが知られた。そして静注により眼組織内へ良好な移行濃度が認められた。

臨床的には、本剤を1回1.0gまたは2.0gを1日1ないし2回点滴静注して、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, 嫌気性菌などが原因菌として検出された眼瞼膿瘍、急性涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍、全眼球炎および眼窩蜂巣炎の計55例を治療した。14例が著効、37例が有効、2例がやや有効、2例が無効の結果が得られて、有効率92.7%であった。*P. aeruginosa*症例は急性涙嚢炎で、1日1.0g $\times$ 2回投与して症状は軽減して有効であったが、*P. aeruginosa* (MIC: CFCL 1.56 $\mu$ g/ml)は投与終了時も不変であった。これは本症例が涙道狭

窄の基礎疾患を有している病態に起因するものと考えられた。

副作用は2例、3.6%に発疹が認められた。いずれも中等度で1例は投薬中止、他の1例は投与終了後とくに処置を行わずに消褪した。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>の集計では、全1540例中58例、3.8%に副作用が発現しており、その内訳は発疹、皮疹などアレルギー症状が46例で、その他、消化器症状が少数に認められていた。

臨床検査値異常は私どもの症例で2例に認められた(GOT, GPTの軽度上昇, 好塩基球増加)。新薬シンポジウム<sup>9)</sup>では、GOT, GPTの上昇は69/1338 5.2%, 88/1338 6.6%に認められていた。

投与前、投与終了後に施行された眼科的検査で、とくに異常所見を示したものはなかった。

以上の結果より、CFCLはグラム陽性菌、陰性菌にわたる幅広い細菌感染による眼感染症に対して、有用性が期待できるセファロスポリン剤の注射剤であると考えられた。

#### 補遺：眼科学的安全性の検討

ラットにCFCL 1000mg/kgを4週間静脈投与すると眼圧が徐々に上昇し、休薬後に正常に復することが

Table 8. Ophthalmological findings

Items	Term (days)			
	≤7	8~14	15≤	Total
Ocular tension	0/318*	0/126	0/32	0/476
Pupil	0/290	0/112	0/22	0/424

\*number of cases with abnormal change/total number of cases determined

認められた。またビーグル犬にCFCL 1000mg/kgを4週間投与すると縮瞳・眼瞼下垂などのホルネル様症状が出現し、休薬後に正常に復することが認められた<sup>9)</sup>。投与量および投与期間との関係より、ヒトでこのような副作用が出現する可能性はほとんどないものと考えられたが、従来のセフェム剤に報告されていない現象であるため、臨床試験での安全性を十分に確保するために全国治験施設で眼科医の参画のもとに、投与開始前、(投与中)、投与終了後に眼圧測定および瞳孔検査

を可能な限り実施することとした。その結果は以下のごとくである。

#### 1) 眼圧測定結果

眼圧測定は476例において実施されて、異常出現は全く認められなかった (Table 8)。

#### 2) 瞳孔検査結果

瞳孔検査は424例において実施されて、異常出現例は全く認められなかった (Table 8)。

#### 3) 緑内障患者での検討

本剤の投与対象患者選択基準のもとに、緑内障患者には投与しないこととして治験が行われたが、結果として8例の緑内障患者に投与された。8例とも眼圧への影響は認められず、また瞳孔にも異常所見はみられなかった (Table 9)。

以上の眼科的安全性検討より、CFCLの通常用量を通常期間投与した場合には、眼圧上昇や縮瞳などの眼科学的異常が出現する可能性はないものと判断された。

Table 9. Administration to cases with glaucoma

Case No.	Name Age	Department	Administration			Abnormal changes in ocular tension and pupil
			dose (g) × times	term (days)	total doses (g)	
1	M. U. 89	Internal medicine	1×2	3	5	—
2	T. S. 84	Internal medicine	1×2	8	16	—
3	M. S. 71	Internal medicine	1×2	14	27	—
4	E. S. 85	Internal medicine	1×2	6	12	—
5	H. U. 64	Internal medicine	1×2	7	14	—
6	N. S. 81	Internal medicine	2×2	8	30	—
7	W. H. 83	Ophthalmology	1×2	7	14	—
8	E. S. 86	Ophthalmology	1×2	12	23	—

### 文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K: *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 693~701, 1988
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N: Phase I study of E1040, a

new parenteral cephem antibiotic. *J Clin Pharmacol* 29: 144~150, 1989

- 3) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 4) 三井幸彦, 北野周作, 他: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準. 1985. *日眼会誌* 90: 511~515, 1986
- 5) 徳田久弥, 葉田野博: 麦粒腫など眼感染症に対する

- 抗生物質の効果判定基準。眼科 14 : 636~640, 1972
- 6) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢博 : Flomoxefの細菌学的並びに眼内移行に関する検討。J Antibiotics 42 : 1194-1198, 1989
- 7) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武 : 眼感染症に対するcefotiam (SCE-963)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27(S-3) : S683~S688, 1979
- 8) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武, 永井重夫 : 眼科領域におけるcefoperazone (T-1151)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7) : 897~903, 1980
- 9) 斎藤 玲, 島田 馨 : 第38回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。cefclidin (E1040), 札幌, 1991

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFCLIDIN IN OPHTHALMOLOGY

Masao Ohishi, Fujio Sakaue, Hiroshi Tazawa and Masuya Miyao  
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University  
757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Takaaki Fujiwara, Koji Yada, Takatsugu Ishiwata and Daijiro Miki  
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo

Jiro Hara, Takayoshi Ozawa and Kaoru Araki  
Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

Akiko Ohmomo  
Department of Ophthalmology, Prefectural Cancer Center, Niigata Hospital

We conducted a basic and clinical evaluation on a newer injectable cephalosporin, cefclidin (CFCL) in the ophthalmological field.

1) CFCL had broad spectra against Gram-positive and -negative bacteria. The susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (20 strains) stayed with in 3.13~50 $\mu$ g/ml, showing the maximum distribution at 6.25 $\mu$ g/ml. The susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains) stayed between 0.19~0.78 $\mu$ g/ml.

2) When CFCL was administered intravenously to matured white rabbits at a dose of 50 mg/kg, the peak aqueous humor level was 9.44 $\mu$ g/ml after 30 minutes. At the time of 30 minutes after dosing, the ocular tissue levels were 12.3~105.3 $\mu$ g/g in extraocular tissue and 0~21.6 $\mu$ g/g or ml in intraocular tissue.

3) CFCL was administered intravenously 1g once or twice a day, or 2g once a day to 55 cases consisting of 4 cases with eyelid abscess, 11 cases with acute dacryocystitis, 7 cases with keratitis, 20 cases with corneal ulcer, 4 cases with panophthalmitis and 9 cases with orbital infections. Clinical responses were excellent for 14 cases, good for 37 cases, fair for 2 cases and poor for 2 cases, showing an efficacy rate of 92.7%. Adverse drug reactions were noted in 2 cases (3.6%) as skin rash. As for abnormal laboratory changes, an elevation in GOT, and basophilia were noted in each 2 cases and 1 cases, respectively.

4) In order to evaluate ophthalmological safety, measurements of ocular tension were performed in 476 cases and also a pupil test was performed in 424 cases. In all cases, no abnormal findings were not noted. Furthermore, CFCL was administered to 8 cases with glaucoma and no abnormal change in ocular tension and pupil size were observed.