眼科領域における cefozopran 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*

> 今 井 男 水原郷病院眼科

藤原 隆明:石川 和男・吉 野 啓 杏林大学医学部眼科

河 合 佳 江 菊池眼科病院

佐々木一之・北川 和子・福田 正道 金沢医科大学眼科

> 渡 辺 のり子 弥生病院眼科

新しい注射用セフェム剤, cefozopran(CZOP)の眼科臨床応用のための基礎的, 臨床的検討を行った。

- 1) 本剤は Staphylococcus aureus を含むグラム陽性球菌および Pseudomonas aeruginosa を含むグラム陰性桿菌に幅広くすぐれた抗菌作用を示して, ceftazidime に類似していた。
- 2) 臨床分離の S. aureus 20 株は $0.39\sim50~\mu g/ml$ に感受性分布を示し, $0.78~\mu g/ml$ に分布の山がみられた。P. aeruginosa 20 株は $0.78\sim12.5~\mu g/ml$ に分布し, $6.25~\mu g/ml$ に分布の山を示した。
- 3) 白色成熟家兎に CZOP 50 mg/kg 1 回静注して 30 分後に,家兎眼前房水内へ peak 値 $7.0\,\mu\rm g/ml$ の移行濃度が認められた。以後は漸減して 6 時間後は $0.85\,\mu\rm g/ml$ となった。peak 時の房血比は $5.9\,\%$ であった。注射 30 分後の眼組織内濃度は,外眼部で $11.0\sim70.6\,\mu\rm g/g$,眼球内部では $0.45\sim28.9\,\mu\rm g/g$ or ml であった。

同様に、家兎に 20 mg/kg 1 回静注して 5 分後に、涙液内に $3.28 \mu\text{g/ml}$ の CZOP 濃度が認められ、 180 分後にも $1.95 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度が証明された。 涙血比は $3 \sim 17$ %であった。

- 4) ヒトに CZOP 500 mg を 1 回静注した際, 涙液内には 1 時間後 $4.0~\mu$ g/ml が検出され, 6 時間後は $0.4~\mu$ g/ml であった。 涙血比は 17.7~%, 18.2~%であった。
- 5) 涙嚢炎 (2), 眼瞼膿瘍 (2), 角膜潰瘍 (15), 全眼球炎 (4), 眼窩蜂巣炎 (4) の計 27 症例に,本剤 1 回 0.5 g ~ 2.0 g を 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して,著効 15,有効 9,やや有効 3,無効 0 の臨床効果がえられた。有効率は 88.9%であった。副作用は 1 例にもみられなかった。臨床検査値の異常変動は,血小板数,GOT,GPT の上昇,赤血球数,Hb,Ht の減少が計 4 例に認められた。

Key words: cefozopran,抗菌力,家兎眼組織移行,ヒト涙液移行,眼科領域感染症

Cefozopran (CZOP) は、武田薬品工業株式会社で開発された注射用セファロスポリン剤である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌にバランスのと

れた幅広い抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。セファロスポリナーゼ高度産生菌である Citrobacter freundii および Enterobacter cloacae に対して、既存のセフェム

Table 1.	Antimicrobial	spectrum
----------	---------------	----------

 10^{8} cells/ml(μ g/ml)

Organism	No. of strains	Cefozopran	Ceftazidime	Flomoxef	Cefpirome
H. aegyptius	4	0.78~1.56	0.39~0.78	6.25	0.39
M. lacunata	7	< 0.2	0.78	0.2	< 0.2
S. pneumoniae	8	0.39~3.13	1.56~25	1.56~3.13	<0.2~0.78
C. diphtheriae	4	≤0.2~0.39	1.56	0.78	0.39
N. gonorrhoeae	1	< 0.2	< 0.2	0.2	< 0.2
S. haemolyticus	2	< 0.2	0.2	0.39	< 0.2
S. viridans	2	3.13, 12.5	25, 50	50	1.56
S. aureus	4	0.78~1.56	0.39~1.56	≤0.2~0.39	0.39~0.78
P. aeruginosa	2	3.13, 12.5	6.25, 25	>100	3.13, 6.25
S. aureus 209 p	1	0.78	3.13	0.2	0.39

剤よりすぐれた抗菌力をあらわすい。また、臨床第I相試験により、安全性ならびに臨床効果が期待されている 2 。

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. 抗菌スペクトラム

教室保存菌株に対する CZOP の抗菌力を,日本化学療法学会標準法³¹により検査した。接種菌量は triptosov 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 Pseudomonas aeruginosa 20 株の感受性を, 前記と同様に検査した。

3. 眼内移行

1) 白色成熟家兎(体重 2.5~3.0 kg)を用いて、本 剤 50 mg/kgを1回耳静脈に one shot 静注し、経時的 に前房水および血液を採取して移行濃度を測定した。 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 NIHJを検定菌とするアガーウエル法によった。

また,同様白色成熟家兎に 20 mg/kg を 1 回静注し て,経時的に涙液を毛細管を用いて $5 \sim 10 \, \mu l$ 採取し,同時に採血して HPLC にて濃度測定した。

2) 治験症例に本剤 500 mg を静注して,経時的に 涙液および血液を採取して,ヒト涙液内への移行濃度 を HPLC にて測定した。

4. 臨床治験

症例は、涙嚢炎2例、眼瞼膿瘍2例、角膜潰瘍15例、全眼球炎4例、眼窩蜂巣炎4例の計27例である。

本剤を $1 回 0.5 g \sim 2.0 g$, 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して、臨床効果と安全性を検討した。

効果判定は、日本眼感染症学会制定の判定基準"を参考として、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。

なお,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,尿検査を実施した。

II. 実 験 成 績

1. 抗菌スペクトラム

Table 1 に示した。

Haemophylus aegyptius (4) $0.78\sim1.56 \,\mu\text{g/ml}$, Moraxella lacunata (7) < $0.2 \,\mu\text{g/ml}$, Streptococcus pneumoniae (8) $0.39\sim3.13 \,\mu\text{g/ml}$, Corynebacterium diphtheriae (4) ≤ $0.2\sim0.3 \,\mu\text{g/ml}$, Neisseria gonorhoeae (1) < $0.2 \,\mu\text{g/ml}$, Streptococcus hemolyticus (2) < $0.2 \,\mu\text{g/ml}$, Streptococcus viridans (2) 3.13, 12.5 $\,\mu\text{g/ml}$, Staphylococcus aureus (4) $0.78\sim1.56 \,\mu\text{g/ml}$, Pseudomonas aeruginosa (2) 3.13, 12.5 $\,\mu\text{g/ml}$, Staphylococcus aureus 209P $0.78 \,\mu\text{g/ml}$ $\sim 50.2 \,\mu\text{g/ml}$

従って、グラム陽性菌、陰性菌に対して広く抗菌作用を示した。

これは併記のceftazidime (CAZ)⁵), flomoxef (FMOX)⁵), cefpirome (CPR)⁶)と比べると, CAZ, CPR と類似の抗菌スペクトラムを示し, *P. aeruginosa* には CAZ より強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) S. aureus の感受性 (Table 2)

CZOP の $0.39\sim50~\mu g/ml$ に分布し、 $0.78~\mu g/ml$ に 12 株、60.0~%があって分布の山をなした。同時に検査

Table 2. Sensitivity distribution against Staphylococcus aureus

									(20)	strains)
μg/ml Drugs	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Cefozopran		2 (10.0)	12 (60.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)			1 (5.0)	
Ceftazidime						7 (35.0)	10 (50.0)		2 (10.0)	1 (5.0)
Flomoxef	7 (35.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	2 (10.0)					1 (5.0)	1 (5.0)
Cefpirome	1 (5.0)	8 (40.0)	9 (45.0)	1 (5.0)		1 (5.0)				

(): % Inoculum size: 108cell/ml

Table 3. Sensitivity distribution against Pseudomonas aeruginosa

									(20 :	strains)
μg/ml Drugs	≦0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Cefozopran			1 (5.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	8 (40.0)	3 (15.0)			
Ceftazidime			1 (5.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	3 (15.0)		
Flomoxef										20 (100.0)
Cefpirome					3 (15.0)	11 (55.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	

(): % Inoculum size: 10⁸cell/ml

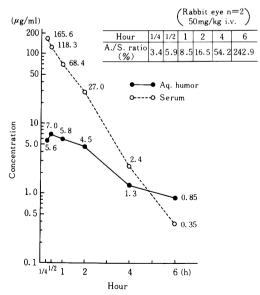


Fig. 1. Aqueous humor and serum level of cefozopran

した FMOX, CPR に比べてやや低感度で CAZ より高感受性域に分布した。

2) P. aeruginosa 感受性(Table 3)

CZOP の $0.78\sim12.5\,\mu\text{g/ml}$ に分布して、 $6.25\,\mu\text{g/ml}$ に 8 株、 $40.0\,\%$ があって分布の山をなした。

CAZ, CPR より 1, 2 段階, FMOX より数段階すぐれた感受分布を示した。

3. 眼内移行

1) 家兎眼における成績

成績はすべて2ないし4眼の平均値で示した。

(1) 前房水内移行(Fig. 1)

50 mg/kg を静注して 15 分後に $5.6 \mu g/\text{ml}$ の移行 濃度を認め,30 分後に peak 値 $7.0 \mu g/\text{ml}$ が測定された。以後は漸減して, 1 時間後 $5.8 \mu g/\text{ml}$, 2 時間後 $4.5 \mu g/\text{ml}$, 4 時間後 $1.3 \mu g/\text{ml}$, 6 時間後 $0.85 \mu g/\text{ml}$ であった。

血中濃度は 5 分後に $165.6 \mu g/ml$ の peak 値がえられて,以後すみやかに減少し, 4 時間後 $2.4 \mu g/ml$, 6 時間後 $0.35 \mu g/ml$ に減少した。

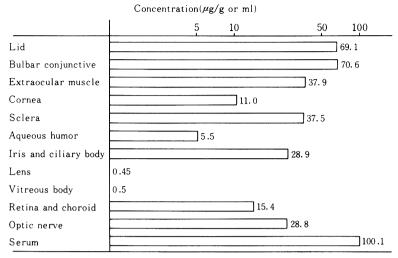


Fig. 2. Ocular tissue concentration of cefozopran (Rabbit eye, 50 mg/kg, i.v. 1/2 hr)

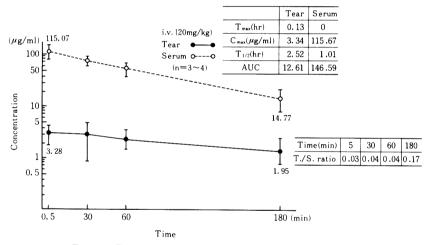


Fig. 3. Tear and serum levels of cefozopran in rabbit

房水血清比(房血比)は,30分値で5.9%であった。

(2) 眼組織内濃度 (Fig. 2)

本剤 50 mg/kg を投与して 30 分後の眼組織内濃度は,外眼部組織へは $11.0\sim70.6~\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。球結膜でもっとも高濃度がえられ,次いで眼瞼,外眼筋,強膜,角膜の順であった。眼球内部組織では $0.45\sim28.9~\mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度で虹彩毛様体>視神経>網脈絡膜>前房水>硝子体>水晶体の順であった。血清には $100.1~\mu\text{g/ml}$ の移行濃度であった。

(3) 涙液内移行 (Fig. 3)

20 mg/kg 静注して,5 分から 180 分までの 4 時点で涙液,血清中の薬剤濃度を測定した。涙液中の最高濃度値は,5 分後の $3.28\pm1.25\,\mu\text{g/ml}$,180 分値は $1.95\pm0.93\,\mu\text{g/ml}$ であった。

涙血比は30分値で4.0%であった。

と) ヒト涙液への移行(Fig. 4)

症例は43歳,男性,左眼辺縁性角膜潰瘍で, CZOP 500 mg 点滴静注して60分,360分の時点で涙 液,血清中の薬剤濃度を測定した。

60 分時点でそれぞれ $4.0 \mu g/ml$, $22.6 \mu g/ml$, 360

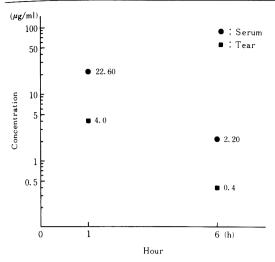


Fig. 4. Tear and serum levels of cefozopran in human

分時点で $0.4 \mu g/ml$, $2.2 \mu g/ml$ であった。

臨床成績

臨床成績はTable 4に示すようである。

症例1は慢性涙嚢炎の急性増悪、症例2は急性涙嚢炎である。いずれも高度の眼痛を伴って涙嚢部の発赤、腫脹と、 涙嚢膿性分泌物の逆流を認めた。本剤を1回1g、1日1ないし2回点摘静注して治療を開始した。膿性分泌物の菌培養でcoagulase negative Staphylococcus (CNS)、Serratia marcescens がそれぞれ検出された。投与2~4日目より眼痛は軽減し、他覚所見も減少して、6、7日間の注射により自他覚症状は改善し有効であった。治療後の菌検査は陰性であった。

症例 3 および 4 は眼瞼膿瘍である。いずれも強い眼痛と眼瞼の発赤,腫脹があり,症例 3 では 38° Cの発熱をみた。分泌物より *Propionibacterium acnes*,S. aureus がそれぞれ検出された。本剤 1 回 1 g,1 日 1 ないし 2 回投与して 3 ないし 4 日で症状の著明な改善がみられて著効を示した。投与終了後菌は陰性化した。

症例 $5\sim$ 19 は角膜潰瘍である。症例 5 はソフトコンタクトレンズ装用眼の角膜潰瘍,症例 18, 19 は角膜深層異物,症例 16 はツキメが誘因であり,他の症例は誘因不明で眼の異物感を訴えて眼痛に進行し,毛様充血が強く,角膜浮腫と細胞浸潤を伴ってフルオレスチンに好染の角膜潰瘍を認めた。虹彩炎(症例 10, 12, 16),前房蓄膿(症例 9, 13, 15) も認められた。潰瘍部の擦過検体からの菌培養で,S. aureus, S. pneumoniae, Staphylococcus haemolyticus, CNS, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(Acinetobacter calcoaceticus, Achromobacter xylosoxidans, Pseudomonas 属

など)が分離された。

全例 1% atropine 点眼を行ない,CZOP 1 回 0.5 g または 1.0 g, 1 日 2 回点摘静注を開始した。

治療開始して $3\sim5$ 日目までに眼痛は消褪ないし軽減し, 角膜潰瘍は $3\sim10$ 日目までに消失または縮小して,自他覚 所見に改善がみられた。

前房蓄膿を伴った症例 9, 13, 15 では蓄膿の消失または減少が認められた。

症例 15 は緑内障手術眼で、高度の前房蓄膿と易穿孔性の 角膜潰瘍であった重篤例であり、1回3.0g1日2回を2 日間、その後1回2.0g1日2回5日間投与して、全眼球炎 への進行を阻止しえた。

以上の15例で, 著効9例, 有効4例, やや有効2例 の臨床効果がえられ, 有効率86.7%であった。

症例 20~23 は全眼球炎である。

症例 20, 23 の 2 症例は眼内手術 (緑内障, 白内障) の晩期感染, 21, 22 は角膜潰瘍, 角膜膿瘍の進行増悪によるもので, 眼痛, 充血を伴い前房水混濁, 前房蓄膿を認めた。1% atropine 点眼を行ない, CZOP 1回1.0g, 1日2回点摘静注による治療で, 眼痛は3~5日目に消失, 前房蓄膿は5~9日までに消褪して症状の改善がみられた。症例 14 で認められた硝子体混濁は, 1日目に消失した。

病巣部より分離された Staphylococcus epidermidis, CNS, P. acnes, Eubacterium lentum は本剤投与によりすべて消失した。

著効1,有効3の臨床効果がえられた。

症例 24~27 は眼窩蜂巣炎である。

症例 24, 26 は網膜剝離手術後, 27 は涙嚢周囲炎の波及によるもので, ともに眼瞼の発赤, 腫脹が高度で, 眼痛が強く眼球運動で疼痛を訴えた。症例 27 は MRI 画像で明らかな眼窩内陰影を認めた。

眼脂分泌物の培養で、S. epidermidis、CNS、E. lentum, P. aeruginosa, Proteus mirabilis が検出された。本剤1回1.0g, 1日2回投与により、症例25, 26, 27 では眼痛は $3\sim6$ 日目それぞれ消失または軽減し、眼瞼の発赤、腫脹は $3\sim9$ 日までには消褪して著効を示した。分離された細菌はいずれも投与後消失した。

症例 24 は本剤を5日間投与して中止したのち,シリコンバンド除去手術を施行して症状の改善がみられたもので,やや有効と判定された。

以上,全 27 症例を治療して,著効 15 例,有効 9 例, やや有効 3 例の臨床効果成績で,有効率 88.9 %であった(Table 5)。

副作用は1例もなく,臨床検査値では4例(症例3, 8,17,27)に血小板数増加,GOT,GPT上昇,赤血球数,Hb,Ht減少がみられた(Table 6)。

_	Notes	Notes			PLT †					GPT ↑							
	Bacteriological	response	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Unknown	_	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	Eradicated	
	Clinical	effect	Good	Good	Excellent	Excellent	Excellent	Good	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Good	Fair	Excellent	
			(0.39)	(0.1)	(0.05)	(0.78)	(0.78)				(0.025)	(0.78)	(0.025)	(0.2)	(0.39)	(0.05) (0.39) (0.025) (0.1)	
Clinical results of cefozopran treatment (1)	Organism	(MIC µg/ml)	C. N. S.	S. marcescens (-)	P. acnes ↓ (−)	S. aureus	A. calcoaceticus P. vesicularis (−)	A. xylosoxidans (-)	(-)	C. N. S.	S. pneumoniae (-)	S. aureus	Corynebacterium sp. \downarrow $(-)$	C. N. S. ← (-)	S. haemolyticus (-)	S. pnuemoniae C. N. S. Corynebacterium sp. H. influenzae	
sults of cefox		Total dose	9	7	13	5	6	5.5	5	80	12	6	10	18	13	13	
Clinical re	Dosage	Duration	ကက	7	7	5	S	9	5	4	7	5	5	6	7	7	
Table 4.		Daily dose	1 g × 2 1 g × 1	1 g×1	1 g×2	l g×1	1g×2	0.5g×2	0.5g×2	1 g×2	1 g×2	1 g×2	lg×2	1 g×2	1 g×2	1 g×2	
	<u>.</u>	Eye	24	Я	Ж	×	×	×	T	æ	ı	1	æ	1	J	æ	
	Diamosis	Diagnosis	Chronic dacryocystitis	Acute dacryocystitis	Palpebral abscess	Palpebral abscess	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	Corneal ulcer	C. N. S.: coagulase-negative Staphylococci
	Soc	yex 2	ĹΤ	দ	ĹΤ	×	Z	×	H	×	Σ	ഥ	ഥ	×	Σ	×	rulase-r
	Δπο	Age.	62	63	17	20	34	29	53	34	39	57	53	82	65	81	S.: coag
	Case	No.	1	2	က	4	5	9	7	∞	6	10	11	12	13	14	S.

Duration Total dose (MIC µg/ml) effect response 3		Dismocis	(T		Tabl	e 4.	Clinical re Dosage	sults of cefoz	Clinical results of cefozopran treatment (2) Dosage Organism	Clinical	Bacteriological	Notes
L 1g×2 3 34 P. cepacia (3.13) Fair Eradicated	Age Sex Diagnos		Diagnos	SIS	гуе	Daily dose	Duration	Total dose	μg/ml)	effect	response	IAOLCO
L 1g×2 5 10 P. stateeri (1.56) Good Eradicated (-) (-) Excellent Unknown L 1g×2 5 14 S. aarens (0.78) Good Eradicated (-) Good Good Eradicated (-) Good Eradicated (-) Good Good Good Eradicated (-) Good G	90 F Corneal ulcer		Corneal ulce	_	æ	2 gg × 1 2 gg × 2 2 gg × 2	1 3 5	34		Fair	Eradicated	
L 1g×2 8 14 (-) Excellent Unknown L 1g×2 8 14 (-) Excellent Unknown L 1g×1 4 14 Saureus (0.78) Good Eradicated L 1g×2 7 13 E. lentum (0.025) Excellent Eradicated L 1g×2 7 14 C. N. S. (0.39) Good Eradicated L 1g×2 7 14 C. N. S. (0.78) Good Eradicated L 1g×2 7 14 C. N. S. (0.78) Good Eradicated L 1g×2 7 14 C. N. S. (0.78) Good Eradicated L 1g×2 8 5. epidermidis (0.78) Good Eradicated L 1g×2 1 C. N. S. (0.78) Excellent Eradicated L 1g×2 2 2. epidermidis (0.78)	67 F Corneal ulcer		Corneal ulce	L	T	1g×2	2	10		Good	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	43 M Corneal ulcer		Corneal ulcer	_	T	0.5g×2	6	6	(-)	Excellent	Unknown	RBC ↓ Hb ↓ Ht ↓
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	21 M Corneal ulcer		Corneal ulce	L	T	$1\mathrm{g}{\times}2$	8	14	(-)	Excellent	Unknown	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	61 M Corneal ulcer		Corneal ulce	L	T	1 g×2 1 g×1	5	14		Good	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	64 F Panophthalmitis		Panophthalmi	tis	T	1 g×2	7	13	$P.\ acnes \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \$	Good	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	48 F Panophthalmitis		Panophthalmi	tis	æ	1g×2	7	14		Excellent	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	86 M Panophthalmitis	_	Panophthalmi	tis	Т	1g×2	7	14		Good	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	64 M Panophthalmitis		Panophthalmit	is	J	1g×2	11	22		Good	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	48 M Orbital cellulitis		Orbital celluli	tis	Т	$\begin{array}{c} 1\mathrm{g}\times 1\\ 1\mathrm{g}\times 2\end{array}$	3	8		Fair	Replaced	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	52 M Orbital cellulitis		Orbital celluli	tis	П	1.5 g/day 3 g/day 1 g×2	1 2 1	9.5		Excellent	Eradicated	
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	70 F Orbital cellulitis		Orbital celluli	itis	R	1g×2	6	18		Excellent	Eradicated	
	65 F Orbital cellulitis		Orbital cellul	itis	×	2 g × 1 1 g × 2 1 g × 3	1 7 4	28		Excellent	Eradicated	GOT î GPT î

C. N. S.: coagulase-negative Staphylococci

Diagnosis	No. of		Effic	асу		Efficacy rate
Diagnosis	cases	Excellent	Good	Fair	Poor	(%)
Dacryocystitis	2		2			2/ 2
Palpebral abscess	2	2				2/ 2
Corneal ulcer	15	9	4	2		13/15 (86.7)
Panophthalmitis	4	1	3			4/4
Orbital cellulitis	4	3		1		3/ 4
Total	27	15	9	3		24/27 (88.9)

Table 5. Clinical efficacy of cefozopran classified by clinical diagnosis

CZOP の投与日数は $4 \sim 12$ 日間,総投与量は $5 \sim 34$ g であった。

分離菌別臨床効果では、S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae などグラム陽性球菌の症例には17例中15例に有効で有効率88.2%であった(Table 7)。

S. marcescens, P. cepacia などの非発酵菌には 3/4 に有効であった (Table 7)。

分離菌別細菌学的効果は、全株が消失しており、消 失率 100 %であった(Table 8)。

III. 考 按

CZOP の眼科領域における基礎的,臨床的検討を行ってえられた成績を,従来のセファロスポリン剤と比較し検討してみたい。

本剤の抗菌スペクトラムはグラム陽性球菌および P. aeruginosa を含むグラム陰性桿菌に幅広くすぐれた抗菌作用を示した。これらは、CAZ⁵¹、CPR⁶¹と類似の抗菌スペクトラムで、P. aeruginosa にはCAZより強い抗菌力が認められた。

臨床分離の S. aureus は $0.39\sim50~\mu g/ml$ に感受性分布を示し、FMOX、CPR よりやや低感受性、CAZ より高感受性側に分布していた。新薬シンポジウム"の全国集計によれば S. aureus (methicillin-sensitive S. aureus) では、FMOX、cefuzonam(CZON)より 1段階低感受性、CAZ より約 3段階高感受性側に分布してみられた。P. aeruginosa は $0.78\sim12.5~\mu g/ml$ に分布して、CAZ、CPR よりやや強く、FMOX よりはるかに強い抗菌力が認められた。同様全国集計 n によれば、CZOP は CAZ より 1段階強く、CZON より約 4段階強い感受性域に分布していた。以上、眼科領域の臨床分離菌である S. aureus、P. aeruginosa の CZOP 感受性は、全国集計の成績に類似するものであった。

本剤の眼内移行については、家兎に 50 mg/kg one shot 静注して、前房水内には、30 分後に peak 値 $7.0 \mu\text{g/ml}$ の CZOP の濃度がえられ、房血比は 5.9 %であった。先に私どもが報告した CPR 6 1, FMOX 5 1の成績と

比べると、同様家兎に 50 mg/kg 静注して CPR では 30 分後 $6.05 \mu\text{g/ml}$ の前房水内 peak 値で、房血比は 5.8%であった。FMOX では 30 分後 $2.2 \mu\text{g/ml}$ の前房内 peak 値、3.4%の房血比がえられている。従って CZOP の家兎眼における前房水内移行の peak 値は、FMOX より良好で、CPR と類似の結果であった。

眼組織内濃度では、30分後に外眼部組織には $11.0\sim70.6\,\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では $0.45\sim28.9\,\mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度が認められた。これは CPR $^{\circ}$ における成績に類似するものであった。

ヒト眼についての本剤の眼組織内移行動態について は、試料採取が難しいこともあり未だ詳細な検討はない。微量の涙液採取には若干の経験を要するが、これ から検出される薬剤の濃度は、投与薬剤の眼組織移行 動態を知るうえで極めて有用な情報となる。

今回のヒト涙液への移行成績は、CZOPが十分な有 効濃度で結膜嚢内に存在していることを証明したもの であった。

また、家兎における眼内動態を直接ヒトと比較する ことはできないが、得られた結果はヒトでの検討の解 析に役立つものと考えたい。

以上,基礎的検討の成績から,CZOP は広域性の抗菌スペクトラムを有しており,S.~aureus,P.~aeruginosa に強い抗菌力が認められた。そして家兎に静注して,眼組織内への良好な移行が示された。

S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, P. aeruginosa, P. mirabilis, 非発酵菌など, グラム陽性菌, 陰性菌が原因菌として分離された, 角膜潰瘍, 全眼球炎, 眼窩感染の計 27 症例を治療して, 著効 15 例, 有効 9 例, やや有効 3 例の結果がえられた。有効率は88.9 %であった。P. aeruginosa が原因菌の眼窩感染症(症例 27) は1回1.0 g, 1日2回投与により著効を

Ξ
treatment
cefozopran
after
and
before
findings
Laboratory
9
able

OL. 41		5-4	4					7 円只・	-3. V	_ 40	V) %	<i></i>	2102	zop	Ian	(0)	李 1/2	 Enj	, щ	III // N	山	人口门								44
C1 (mEq/1)	104	105	107	105	105		100	108	100	103	106	100		106	106	102	103	108	107	106	104	105	106	104	109	1111	108	105	106	106
K (mEq/1)	4.6	4.3	4.1	4.4	4.3		4.6	4.4	4.1	4.3	4.0	4.0		3.4	4.4	4.3	4.2	4.4	4.1	4.0	5.1	4.3		3.6	4.2	3.7	4.1	3.9	4.7	4.1
Na (mEq/1)	143	141	141	142	141		136	142	143	144	141	135		136	145	142	140	146	145	144	144	144	144	145	142	143	140	140	136	139
S-Cr (mg/dl)	6.0	6.0	1.0	1.1	0.7		1.0	1.0	1.0	1.0	0.71	0.65	and the same of th	0.52	8.0	8.0	1.0	6.0	0.5	0.5	9.0		0.7	9.0	9.0	9.0	0.7	0.62	0.82	0.63
BUN (mg/dl)	15.9	16.5	12.9	17.8	6.7		8.4	13.5	12.3	13.0	12.0	13.0	11.0	11.0	11.0	14.0	12.7	18.1	20.0	21.0	24.0		30.0	15.0	12.0	10.0	14.0	16.0	18.0	17.0
LAP (IU/l)	30	29			59		39	36							70	-mana	49	45												
(O)															380	383		393	342	367	489	485	436				370	343	297	
T-bil. (mg/dl)	0.4	0.3	0.5	0.7	0.5		6.0	8.0	1.3	1.4	0.4	0.4	9.0	0.4	9.0	8.0	7.0	0.5	0.4	0.4	1.0	0.5	7.0		0.4	0.4	0.7	9.0	8.0	0.7
D-bil. (mg/dl)	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2		0.3	0.3	0.4	0.4	0.2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2		0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
ALP (IU)	128	114	131	133	120		165	166	7.8*	6.7*	264	243	155	140	129		163	158					216		168		228	248	506	184
γ-GTP (IU/l)	∞	6	∞	∞	6		12	12	14	15	10	11	13	13	29	-	82	52							24		6	10	œ	2
GPT (IU/1)	9	7	10	10	9		13	13	92	21	15	18	13	13	38	52	32	51	19	24	14	24	12	11	39	34	7	14	9	∞
GOT (IU/l)	14	16	17	15	10		14	13	21	50	18	22	21	22	28	35	19	31	13	18	27	24	27	22	41	29	19	22	24	20
Platelets (×10'/mm³)	13.4	13.2	24.7	24.6	34.9	49.3	22.8	19.7	22.0	22.0	37.3	38.2	35.9	34.1	19.3	20.4	29.4	34.7	22.9	18.6		20.5	18.4	18.2	19.3		28.9	22.1	23.7	20.5
Eosino. (%)		3.0	3.0	8.0	1.0	1.0	4.0			2.0	16.0	17.0	5.0	1.0			0.0				1.0	1.5	2.0				3.0	0.9	1.0	0.0
WBC (/mm³)	8700	4900	0089	2500	11500	7900	9100	2100	0026	4900	7300	0069	7300	10200	4400	3300	10400	9100	5400	5200	0069	5100	5500	3200	2600	2800	6400	5100	4300	4400
# (%	35.1	33.3	39.2	38.1	38.3	39.5	45.6	44.1	50.5	48.5	42.5	43.9	38.0	34.2	47.5	45.2	47.1	46.2	39.1	37.5	43.4	39.4	36.6	28.9	41.6	37.7	44.9	41.5	34.6	32.4
(lp/g)	11.8	11.2	13.2	12.9	12.9	13.4	15.4	15.1	17.4		14.3	14.6	12.5	11.3	16.1	15.6	16.1	15.5	12.9	12.6	14.3	12.6	12.1	9.6	13.9	12.5	14.1	14.2	11.4	10.6
RBC (104/mm³)	361	343	413	403	407	422	495	481	573	545	460	479	432	385	530	518	473	466	417	402	485	429	389	305	427	384	481	452	360	336
a)	В	Α	В	A	В	A	В		В	∢	В	⋖	В	A	В	A	В	V	В	V	В	А		Ą	-	A	В	A	В	
Case No.	-	1	c	7	۰	0	•	.	u	c	٥	0	1	-	0	10		'n	10	10	=	11	1.9	77		13	-	14	15	CT

_
$^{\circ}$
treatment
cefozopran
after
and
before
findings
Laboratory
ble 6.
Ф

Harrow H		-							0												
Harrown	Cas	يو	RBC	HP		WBC			GOT	GPT	γ -GTP	ALP	D-bil.	T-bil.	LDH	LAP	BUN	S-Cr	Na	×	2
B 416 14.5 38.2 8800 10.0 29.4 25 24 17 212 0.0 0.8 382 B 427 13.4 38.8 7600 7.0 30.6 24 25 16 16 20.8 0.1 0.0 316 318 32 0.1 0.0 316 316 316 0.1 0.0 28 17 316 0.1 0.0 28 18 19 216 0.1 0.0 316	ž	_	(104/mm³)					(×104/mm³)	(I/\(\)	(I//II)	(I/\(\)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)	(U)	(I/NI)	(lp/gm)	(mg/dl)	(mEq/l)	(mEq/1)	(mEq/l)
A 427 13.4 38.8 7600 7.0 30.6 24 22 16 208 0.1 0.6 316 B 500 16.3 48.4 7800 7.0 26.5 19 18 19 216 0.2 0.6 286 1 A 342 11.2 34.7 7000 4.0 25.0 15 14 8.3* 0.2 0.6 150 16 286 1 B 523 16.2 45.7 6500 10.0 25.0 16 14 8.3* 0.2 0.6 150 B 528 16.0 4.0 25.0 25.0 16 14 8.4* 0.2 0.6 150 16 150 18 19 18 19 18 19 18 19 18 19 18 19 18 19 11 11 11 11 11 11 11 11	16		416	14.5	38.2		10.0	29.4	25	24	17	212	0.2	8.0	382		21.0	0.61	141	4.2	107
B 500 16.3 48.4 7800 4.6.5 19 18 19 216 0.2 0.6 286 1 A 342 11.2 34.7 7000 4.0 25.0 20 15 14 20 215 0.1 0.3 259 1 A 528 16.0 45.7 6500 4.0 25.0 20 16 19 8.4* 0.2 0.6 150 160 10.0 25.0 20 16 19 8.4* 0.2 0.6 150 160 160 10.0 25.0 20 16 19 8.4* 0.2 0.6 150 160 160 160 160 25.0 26.0 16 19 8.4* 0.2 0.5 160 160 160 26.0 160 26.0 160 26.0 160 26.0 160 26.0 160 26.0 160 26.0 26.0 26.0 26.0 <td>1</td> <td>-</td> <td>427</td> <td>13.4</td> <td>38.8</td> <td></td> <td>7.0</td> <td>30.6</td> <td>24</td> <td>22</td> <td>16</td> <td>208</td> <td>0.1</td> <td>9.0</td> <td>316</td> <td></td> <td>13.0</td> <td>0.55</td> <td>138</td> <td>3.9</td> <td>103</td>	1	-	427	13.4	38.8		7.0	30.6	24	22	16	208	0.1	9.0	316		13.0	0.55	138	3.9	103
A 342 11.2 34.7 7000 4.0 23.0 25 44 20 215 0.1 0.3 259 1 A 528 16.2 45.3 8000 4.0 23.0 20 15 14 8.3* 0.2 0.6 150 B 528 16.0 45.7 6500 10.0 25.0 16 19 8.4* 0.2 0.6 150 A 545 19.0 53.4 790 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 0.8 344 11 A 545 19.0 53.4 790 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 11 432 11 432 11 432 11 453 11 453 14 44 570 45 63 14 14 14 453 14 14 14 453 45 63	17		200	16.3	48.4			26.5	19	18	19	216	0.2	9.0	586	113	11.8	1.0	140	4.2	106
B 523 16.2 45.3 8000 4.0 23.0 20 15 14 8.3* 0.2 0.6 150 A 528 16.0 45.7 6500 10.0 25.0 20 16 19 8.4* 0.2 0.5 160 A 545 19.0 53.4 7900 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 0.8 344 1 B 435 14.3 41.4 5700 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 0.8 344 1 B 435 14.3 41.4 5700 4.0 25.0 13 14 14 70.* 0.3 0.3 0.8 344 1 B 435 14.0 3700 23.0 23.4 18 14 14 0.2 0.3 0.8 36 B 331 10.8 35.0 3	-		342	11.2	34.7			16.5	22	44	20	215	0.1		529	118	14.4	1.1	140	4.4	103
A 528 16.0 45.7 6500 10.0 25.0 16 19 8.4* 0.2 0.5 160 A 535 18.4 53.2 8100 4.0 26.0 25 21 147 7.9* 0.3 0.8 344 1 A 545 19.0 53.4 790 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 0.8 344 1 A 435 14.3 41.4 5700 4.0 25.0 16 14 7.9* 0.3 0.8 344 1 A 417 13.6 39.0 23.4 18 19 141 0.2 0.3 1.1 453 1 45 63 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1 453 1	2		523	16.2	45.3		4.0	23.0	20	15	14	8.3*	0.2	9.0	150	78	16.1	1.0	144	4.2	105
B 535 18.4 53.2 8100 4.0 26.0 25 21 147 7.9* 0.3 0.8 344 1 A 545 19.0 53.4 7900 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 0.8 344 1 A 435 14.3 41.4 5700 4.0 25.0 16 14 7.9* 0.3 0.8 344 1 B 435 14.0 3700 23.4 18 19 7 7 6.6 4400 32.4 18 19 7 7 6.6 430 36.0 36.3	-		528	16.0	45.7		10.0	25.0	20	16	19	8.4*	0.2		160	9/	12.3	1.2	143	4.3	100
A 545 19.0 53.4 7900 4.0 25.0 45 39 156 10.2* 0.3 1.1 432 1 B 435 14.3 41.4 5700 23.4 16 14 7 453 13 14 10.2* 0.3 453 13 14 141 0.2 0.6 365	10		535	18.4	53.2		4.0	26.0	25	21	147	*6.7	0.3	8.0	344	108	15.2	1.1	143	3.9	106
B 435 14.3 41.4 5700 29.4 16 14 14 14.1 570 41.2 18.1 23.4 18 19 7 41.2 41.3 41.4	:		545	19.0	53.4	_	4.0	25.0	45	39	156	10.2^{\bullet}	0.3	1.1	432	118	12.5	1.0	144	3.7	103
A 417 13.6 39.9 390 23.4 18 19 36 365 B 484 15.0 44.0 3700 18.1 23 13 14 141 0.2 0.6 363 A 407 12.7 36.6 4400 18.6 45 63 8 0.2 0.6 436 B 351 11.8 35.1 3600 25.1 26 12 13 267 0.2 0.3 489 A 4318 10.8 32.1 3600 23.3 28 19 0.1 0.2 0.3 489 A 455 14.8 43.9 7400 31.0 29 32 84 194 0.1 0.5 414 A 456 14.8 43.9 7400 36.8 4 6 0.4 0.1 0.5 144 A 466 15.5 45.0 4.0 21.1 <td>20</td> <td></td> <td>435</td> <td>14.3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>29.4</td> <td>16</td> <td>14</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>453</td> <td></td> <td>9.0</td> <td>0.5</td> <td>145</td> <td>4.2</td> <td>107</td>	20		435	14.3				29.4	16	14					453		9.0	0.5	145	4.2	107
B 484 15.0 44.0 3700 18.1 23 13 14 141 0.2 0.6 363 A 407 12.7 36.6 4400 18.6 45 63 14 141 0.2 0.6 0.6 363 B 407 11.2 36.6 4400 18.6 45 63 12 13 267 0.2 0.3 489 A 318 10.8 32.1 3600 23.3 28 19 0.1 0.2 0.3 489 A 454 14.8 43.4 7600 28.0 32 84 194 0.1 0.2 452 A 456 14.8 43.9 7400 28.0 31.0 29 32 84 194 0.1 0.5 433 B 509 14.8 600 6.0 21.7 21 12 12 0.3 0.3 0.5 433 </td <td>3 </td> <td></td> <td>417</td> <td>13.6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>23.4</td> <td>18</td> <td>19</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>365</td> <td></td> <td>13.0</td> <td>0.5</td> <td>144</td> <td>4.2</td> <td>107</td>	3		417	13.6				23.4	18	19					365		13.0	0.5	144	4.2	107
A 407 12.7 36.6 4400 18.6 45 63 9 436 B 351 11.8 35.1 500 25.1 26 12 13 267 0.2 0.3 489 A 318 10.8 32.1 3600 23.3 28 19 0.1 0.2 452 B 455 14.8 43.4 7600 28.0 31.0 29 32 84 194 0.1 0.2 452 B 509 15.8 47.7 11700 38.8 4 6 0.4 0.1 0.5 433 B 509 15.5 45.5 7900 5.0 21.7 21 16 28 199 0.3 0.5 433 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 0.9 1.1 48 A 408 14.0	91	В	484	15.0	44.0			18.1	23	13	14	141	0.2	9.0	363		15.0	7.0	147	4.8	115
B 351 11.8 35.1 500 25.1 26 12 13 267 0.2 0.3 489 A 318 10.8 32.1 3600 23.3 28 19 0.1 0.2 0.3 452 A 455 14.8 44.4 7600 28.0 31.0 29 32 84 194 0.1 0.2 452 B 509 15.8 4 6 4 6 0.4 0.1 0.5 414 A 486 15.5 7900 38.4 25 17 15 0.3 0.5 433 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 0.3 0.5 433 A 408 14.3 42.8 600 6.0 23.0 23 16 23 192 0.9 1.1 48 11 A <td< td=""><td>5</td><td>4</td><td>407</td><td>12.7</td><td>36.6</td><td></td><td></td><td>18.6</td><td>45</td><td>63</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>436</td><td></td><td>12.0</td><td>0.5</td><td>142</td><td>4.1</td><td>110</td></td<>	5	4	407	12.7	36.6			18.6	45	63					436		12.0	0.5	142	4.1	110
A 318 10.8 32.1 3600 23.3 28 19 0.1 0.2 B 455 14.8 44.4 7600 28.0 31.0 29 32 84 194 0.1 0.5 B 509 15.8 47.7 11700 36.8 4 6 146 0.4 0.7 0.5 A 486 15.5 45.5 7900 38.4 25 17 154 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 0.1 A 408 14.3 43.9 4800 6.0 21.7 21 16 23 192 0.9 A 408 14.3 43.9 4800 6.0 23.0 23 16 23 192 0.9 B 312 9.4 28.5 67.7 25 40 0.6 1.8 <td>99</td> <td></td> <td>351</td> <td>11.8</td> <td>35.1</td> <td></td> <td></td> <td>25.1</td> <td>56</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>267</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>489</td> <td>46</td> <td>15.0</td> <td>1.0</td> <td>141</td> <td>4.3</td> <td>106</td>	99		351	11.8	35.1			25.1	56	12	13	267	0.2	0.3	489	46	15.0	1.0	141	4.3	106
B 455 14.8 44.4 7600 28.0 32 84 194 0.1 0.5 B 454 14.8 43.9 7400 31.0 29 32 84 194 0.1 0.5 B 509 15.8 47.7 11700 36.8 4 6 146 0.4 0.7 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 192 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 192 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 600 6.0 23.0 23 16 23 192 0.9 B 312 9.4 28.5 67.7 25 40 0.6 1.7 B 405 13.0 13.0 28.5 67.7 25 40 0.3	3		318	10.8	32.1			23.3	28	19			0.1	0.2	452		11.0	8.0	144	3.7	106
A 454 14.8 43.9 7400 31.0 29 32 84 194 0.1 0.5 B 509 15.8 47.7 11700 36.8 4 6 146 0.4 0.7 B 486 15.5 45.5 7900 38.4 25 17 154 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 0.5 B 408 14.3 4800 6.0 23.0 23 16 23 192 0.9 B 312 9.4 28.5 5700 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 520 67.7 25 40 0.6 1.8 B 405 13.0 10.0 28.0 28 16 10 38 0.3 0.5	93		455	14.8	44.4			28.0													
B 509 15.8 47.7 11700 36.8 4 6 146 0.4 0.7 A 486 15.5 45.5 7900 38.4 25 17 154 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 1.1 A 408 14.3 4800 6.0 23.0 23 16 23 192 7.1 B 312 9.4 28.5 5700 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 0.6 1.8 B 405 13.0 40.2 11000 10.0 28.0 28 16 10 3.8 0.3 0.5	C3	$-\dagger$	454	14.8	43.9			31.0	53	32	84	194	0.1				12.0	8.0	145	4.5	110
A 486 15.5 45.5 7900 38.4 25 17 154 0.3 0.5 B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 1.1 A 408 14.3 43.9 4800 6.0 23.0 23 16 23 192 1.1 B 312 9.4 28.5 5700 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 0.6 1.8 B 405 13.0 40.2 1100 10.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 426 13.6 42.0 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	9.4	В	209	15.8	47.7			36.8	4	9		146	0.4	0.7	414		10.9		140	4.3	100
B 404 14.3 42.8 6000 6.0 21.7 21 16 28 199 1.1 A 408 14.3 43.9 600 6.0 23.0 23 16 23 192 9.9 B 312 9.4 28.5 570 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 9.6 1.8 B 405 130 40.2 1100 10.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 256 13 6 27 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	5	A	486	15.5	45.5			38.4	25	17		154	0.3	0.5	433		8.5		141	4.2	103
A 408 14.3 43.9 4800 6.0 23.0 23 16 23 192 0.9 B 312 9.4 28.5 5700 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 0.6 1.8 B 405 13.0 40.2 11000 10.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 426 13.6 42.0 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	25		404	14.3	42.8		0.9	21.7	21	16	28	199		1.1			22.0	0.7	141	4.1	86
B 312 9.4 28.5 5700 1.0 88.5 22 33 187 0.6 1.7 A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 9.6 1.8 B 405 13.0 40.2 11000 10.0 28.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 426 13.6 42.0 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	3		408	14.3	43.9		0.9	23.0	23	16	23	192		6.0			21.0	7.0			
A 275 8.6 26.1 5200 5.5 67.7 25 40 0.6 1.8 B 405 13.0 40.2 11000 10.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 426 13.6 42.0 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	96		312	9.4	28.5		1.0	88.5	22	33		187	9.0	1.7	448			0.5	141	4.6	110
B 405 13.0 40.2 11000 10.0 28.0 28 16 10 328 0.3 0.5 A 426 13.6 42.0 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	3		275	8.6	26.1	_	5.5	67.7	25	40			9.0	1.8	451			0.5	143	4.5	110
A 426 13.6 42.0 7800 15.0 34.8 51 44 13 376 0.1 0.4	27		405	13.0	40.2		10.0	28.0	28	16	10	328	0.3	0.5	417		20.0		142	3.9	105
F:0 1:0 0:0 0:0 0:0 0:0 0:0 0:0 0:0 0:0 0	5		426	13.6	42.0	7800	15.0	34.8	51	44	13	376	0.1	0.4	522		15.0	0.43	141	5.2	103

Table 7. Clinical efficacy of cefozopran classified by organisms

	Taalotod	o man niomo	No. of		Clinical effe	ct Efficacy		Efficacy rate
	isolated	organisms	patients	Excellent	Good	Fair	Poor	(%)
		S. aureus	3	2	1			3/3
		S. epidermidis	2		1	1		1/2
		C. N. S.	5	2	3			5/5
c		S. haemolyticus	1			1		0/1
tio	G(+)	S. pneumoniae	1	1				1/1
ıfec		Corynebacterium sp.	1	1				1/1
<u>.</u> =		E. lentum	2	2				2/2
obia		P. acnes	2	1	1			2/2
Monomicrobial infection		Sub total	17	9	6	2		15/17 (88.2)
nor		S. marcescens	1		1			1/1
Ĭ		P. cepacia	1			1		0/1
	G(-)	S. stutzeri	1		1			1/1
		A. xylosoxidans	1		1			1/1
		Sub total	4		3	1		3/4
	Polymicro	bial infection	3	3				3/3
	7	Total	24	12	9	3		21/24 (87.5)

* : Excellent + Good/Patients

Table 8. Bacteriological response to cefozopran

		No. of strains	Eradicated	Replaced	Eradicated rate (%)
Organism		No. of strains	Eradicated	Кергасец	Eladicated late (70)
G(+)	S. aureus	3	3		3/ 2
	S. epidermidis	2	1	1	2/ 2
	C. N. S.	6	6		6/ 6
	S. haemolyticus	1	1		1/ 1
	S. pneumoniae	2	2		2/ 2
	Corynebacterium sp.	2	2		2/ 2
	E. lentum	2	2		2/ 2
	P. acnes	2	2		2/ 2
	Sub total	20	20	1	20/20 (100)
G(-)	S. marcescens	1	1		1/ 1
	P. aeruginosa	1	1		1/ 1
	P. cepacia	1	1		1/ 1
	P. vesicularis	1	1		1/ 1
	P. stutzeri	1	1		1/ 1
	P. mirabilis	1	1		1/ 1
	A. calcoaceticus	1	1		1/ 1
	A. xylosoxidans	1	1		1/ 1
	H. influenzae	1	1		1/ 1
	Sub total	9	9		9/ 9
Total		29	28	1	29/29 (100)

示し、投与終了後、菌は消失した。分離された P. aer-uginosa に対する CZOP の MIC は $1.56~\mu g/ml$ であった。

副作用は1例にも認められなかった。臨床検査で、血小板数増加、GOT、GPTの上昇、赤血球、Hb、Ht減少が4例に認められた。新薬シンポジウムⁿでは、GOP、GPTの上昇は、それぞれ6.1%(89/1458)、7.0% (102/1458) に認められている。

以上の結果より、CZOP はグラム陽性菌、陰性菌に幅広い細菌性眼感染症に対して、有用性を期待しうるセファロスポリン系注射剤であると考えられた。

文 献

 Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: In vitro and in vivo activites of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spec trum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1358 \sim 1366, 1992

- 山本俊夫,足立幸彦,長峯保郎,諏訪雅男,南野達夫:cefozopranの臨床第I相試験。診療と新薬30(2):281~304,1993
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定改定委員会:最小発育 阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29:76~79, 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) 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 Antibiot 42:1194~1198, 1989
- 6) 大石正夫,坂上富士男,本山まり子,田沢 博,宮 尾益也: Cefpirome の眼科臨床応用のための基礎 的,臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 430~437, 1991
- 7) 大森弘之,原 耕平,守殿貞夫:第40回日本化学療 法学会西日本支部総会,新薬シンポジウム I。Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992

Basic and clinical studies on cefozopran in ophthalmology

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

Akira Imai

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Takaaki Fujiwara, Kazuo Ishikawa and Kei Yoshino Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

Yoshie Kawai

Kikuchi Eye Hospital

Kazuyuki Sasaki, Kazuko Kitagawa and Masamichi Fukuda Department of Ophthalmogy, Kanazawa Medical University

Noriko Watanabe

Department of Ophthalmology, Yayoi Hospital

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

- 1) CZOP had broad spectrum against gram-positive and negative bacteria, resembling that of ceft-azidime.
- 2) The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ranged from $0.39\sim50~\mu g/ml$ with peak at $0.78~\mu g/ml$. The susceptibility of 20 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from $0.78\sim12$. $5~\mu g/ml$ with peak at $6.25~\mu g/ml$.
- 3) Penetration of CZOP into aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of 7.0 μ g/ml, a ratio of 5.9% against blood level, at 30min after intravenous injection 50 mg/kg to mature white rabbits, and thereafter the level gradually decreased to 0.85 μ g/ml at 6 h after administration. Ocular tissue concentration at 30min after administration were 11.0 \sim 70.6 μ g/g in extraocular tissues and 0.45 \sim 28.9 μ g/g or ml in intraocular tissues.

Penetration of CZOP into tear reached 3.28 μ g/ml at 5min after, and 1.95 μ g/ml at 180min after intravenous injection of 20 mg/kg to mature white rabbits. The rate of tear to blood concentration were 3 \sim 17%.

- 4) Penetration of CZOP into human tear reached $4.0 \,\mu\text{g/ml}$ at 1h after, and $0.4 \,\mu\text{g/ml}$ at 6 h after intravenous injection of 500 mg. The rate of tear to blood concentration were 17.7% at 1h after, and 18.2% at 6 h after administration.
- 5) We treated 27 patients (dacryocystitis 2, palpebral abscess 2, corneal ulcer 15, panophthalmitis 4, orbital cellulitis 4) with CZOP drip infusion at a dose of 0.5~2.0 g one to two times a day. Clinical responses were excellent in 15, good in 9 and fair in 3, the efficacy rate was 88.9%.

No side effects were observed. Abnormal laboratory changes were observed in four cases, that were elevation in platelets, GOT, GPT and decrease in red blood cells, Hb and Ht.