

眼科領域における cefluprenam の基礎的・臨床的検討

大石 正夫・阿部 達也・笹川 智幸・本山まり子・宮尾 益也

新潟大学医学部眼科*

今井 晃

水原郷病院眼科

田沢 博

新潟県立新発田病院眼科

鈴木 明子

秋田赤十字病院眼科

田澤 豊・千葉可芽里・高橋久仁子

岩手医科大学眼科

玉井 信・加藤 圭一

東北大学医学部眼科

藤原 隆明・吉野 啓

杏林大学医学部眼科

原 二郎・安田 冬子

近畿中央病院眼科

岡村 良一・堀田 明弘

熊本大学医学部眼科

野村代志子・宮川 真一

熊本市民病院眼科

鎌田 龍二・大蔵 文子

NTT 九州病院眼科

新しい注射用セファロsporin 剤, cefluprenam (CFLP) 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示し, *Pseudomonas aeruginosa* には ceftazidime よりすぐれた抗菌活性を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, $0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。*P. aeruginosa* 20 株では $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布して $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布の山を示した。

2) 白色成熟家兔に CFLP を 50 mg/kg 1 回静注した時の前房水中濃度は, 投与 15 分後にピーク値 $4.2 \mu\text{g/ml}$ の濃度に達し以後は漸減し, 6 時間後は $0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。房水血清比 (房血比) は 15 分値で 2.97% であった。投与 30 分後に測定した眼組織内濃度は, 外眼部組織で $6.8 \pm 0.1 \sim 53.4 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$, 眼球内部では $0.6 \sim 16.6 \pm 1.2 \mu\text{g/g or ml}$ であった。

3) ヒトに 1.0 g を点滴静注して, 60~120 分後に $0.69 \sim 2.7 \mu\text{g/ml}$ の前房水中濃度が証明された。ヒ

* 〒951 新潟市旭町通1番町757

ト涙嚢内へは、1 g 点滴静注して3時間後に 15.6 $\mu\text{g/g}$ の高い移行濃度が認められた。

4) 眼瞼炎1例、急性または慢性の急性増悪の涙嚢炎7例、角膜潰瘍13例、全眼球炎5例および眼窩蜂巣炎3例の計29症例に本剤を1回1g、1日2回点滴静注した。各症例から *S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, α -haemolytic *Streptococcus*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* spp. などが分離された。著効11例、有効13例、無効4例、判定不能1例の結果で、有効率は85.7%であった。副作用は2例(6.9%)に発現して、全身搔痒感の1例は投与中止後、異物感の1例は投与終了後それぞれ消失した。臨床検査値の異常は6例(23.1%)にみられ、GOT, GPTの軽度上昇であった。

Key words: 細菌性眼科感染症, cefluprenam, 眼組織内移行

Cefluprenam (CFLP) 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極めて幅広く、強い抗菌活性を示す。 β -lactamase に対して安定で、*Pseudomonas aeruginosa* に対して ceftazidime (CAZ) の約2倍強い抗菌力を示し、第三世代セフェム剤に高度耐性の *Enterobacter* および *Citrobacter* にすぐれた抗菌力を表す。また、実験的感染症に対しては *in vitro* 効果を反映してすぐれた効果が認められている¹⁾。

さらに臨床第一相試験でヒトでの安全性が確認されている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. 抗菌スペクトル

新潟大学眼科学教室保存菌株に対する CFLP の抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会標準法³⁾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、前記同様の方法で検査した。同時に同菌株について、CAZ, cefotiam (CTM), cefuzonam (CZON) についても検査した。

3. 眼内移行

1) 家兎における眼内移行

白色成熟家兎(体重3.0~3.5 kg)を用いて本剤の眼内動態を検討した。CFLP 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 CFLP 濃度を測定した。また、投与30分後に眼球を摘出して、各眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は *Escherichia coli* ATCC 27166 を検定菌とする薄層ディスク法によった。

2) ヒトにおける眼内移行

治験の説明で同意の得られた白内障手術予定の患者に、術前に本剤1gを30分ないし60分で点滴静注して、術中に採取した前房水および血清中の CFLP 濃度を測定

した。測定は前記同様に行った。

また、同意の得られた急性涙嚢炎の症例での涙嚢摘出予定患者に1gを30分で点滴静注して、摘出された涙嚢内濃度を測定した。

4. 臨床治験

本剤投与の同意の得られた眼瞼炎1例、急性または慢性の急性増悪の涙嚢炎7例、角膜潰瘍13例、眼窩蜂巣炎3例、全眼球炎(眼内炎を含む)5例の計29例に、本剤を1回1g、1日2回、約30~60分かけて点滴静注した。うち2例には投与量を変更(1回0.5g \times 2 \rightarrow 1.0g \times 2, 1.0g \times 2 \rightarrow 1.0g \times 1)したものがあつた。臨床経過を観察して、臨床効果と安全性につき検討した。臨床効果の判定は日本眼感染症学会の「効果判定基準」⁴⁾に従った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示した。

Haemophilus aegyptius (4株) 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Moraxella lacunata* (7株) 0.19~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* (8株) <0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* (4株) 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* (1株) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus haemolyticus* (2株) <0.19 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2株) 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* (4株) 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2株) 0.78, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209 P (1株) 0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。

CFLP はグラム陽性菌、陰性菌に対して広く抗菌作用を示した。

これは併記の CAZ⁵⁾, CTM⁶⁾, CZON⁷⁾ の抗菌スペクトルに類似しているが、グラム陽性菌では CZON に類似し、グラム陰性菌とくに *P. aeruginosa* は CAZ よりすぐれた抗菌活性を示した。

2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus* (Table 2)

CFLP の \leq 0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に20株中13株、65.0%があつて分布の山を示した。同時に検査した CTM, CZON より5段階低い MIC 域に分布して、高感受性を示した。

2) *P. aeruginosa* (Table 3)

Table 1. Antimicrobial spectrum

($\mu\text{g/ml}$)

| Organism | No. of strains | Cefluprenam | Ceftazidime | Cefotiam | Cefuzonam |
|------------------------|----------------|-------------|-------------|-----------|------------|
| <i>H. aegyptius</i> | 4 | 0.39 | 0.78 | 6.25 | 0.39 |
| <i>M. lacunata</i> | 7 | 0.19~3.13 | 0.19 | 0.78 | <0.19 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8 | <0.19~1.56 | 0.78~1.56 | 1.56~3.13 | <0.19~0.39 |
| <i>C. diphtheriae</i> | 4 | 0.19~0.39 | 3.13~6.25 | 0.19~0.78 | <0.19~0.39 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 1 | <0.19 | 0.19 | 0.39 | <0.19 |
| <i>S. haemolyticus</i> | 2 | <0.19 | 0.39, 0.78 | 0.78 | <0.19 |
| <i>S. viridans</i> | 2 | 3.13, 6.25 | 6.25, 12.5 | 50 | 1.56, 25 |
| <i>S. aureus</i> | 4 | 0.19~0.39 | 6.25~12.5 | 0.19~0.78 | 0.39~0.78 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 0.78, 3.13 | 1.56, 3.13 | >100 | 25, 100 |
| <i>S. aureus</i> 209 P | 1 | 0.19 | 3.13 | 0.39 | 0.19 |

Table 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus*

(20 strains)

| Drug \ MIC | MIC | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| | ≤ 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥ 100 |
| Cefluprenam | 4 (20.0) | 13 (65.0) | 2 (10.0) | 1 (5.0) | | | | | | |
| 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) |
| Cefuzonam | | 4 (20.0) | 8 (40.0) | 4 (20.0) | | 2 (10.0) | | 2 (10.0) | | |

() % 10⁶CFU/mlTable 3. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa*

(20 strains)

| Drug \ MIC | MIC | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| | ≤ 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥ 100 |
| Cefluprenam | | 3 (15.0) | 5 (25.0) | 2 (10.0) | 8 (40.0) | 1 (5.0) | | | | 1 (5.0) |
| Ceftazidime | | 1 (5.0) | 1 (5.0) | 6 (30.0) | 5 (25.0) | 6 (30.0) | | | | 1 (5.0) |
| Cefuzonam | | | | | | | 1 (5.0) | 5 (25.0) | 4 (20.0) | 10 (50.0) |

() % 10⁶CFU/ml

CFLP の 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 20 株中 8 株, 40.0% があって分布の山を示した。

CZON よりはるかにすぐれた感受性分布で, CAZ より約 1 段階高感受性を示す傾向が認められた。

3. 眼内移行

1) 家兎眼の成績

成績はすべて 2 ないし 3 眼の平均値で示した。

(1) 前房水中移行

Fig. 1 に示した。

静注して 15 分後に 4.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値濃度を示し, 30 分後に 4.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。1 時間後も 4.0 $\mu\text{g/}$

ml の値が持続して認められ, 2 時間後 2.6 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

血清中濃度は 15 分後に 141.3 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られ, 以後は比較的速やかに減少して, 4 時間後 5.7 $\mu\text{g/ml}$ となり 6 時間後は 1.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比 (房血比) は 15 分で 2.97% であった。

(2) 眼組織内濃度

本剤を静注して 30 分後の眼組織内濃度を Fig. 2 に示した。

外眼部では球結膜に 53.4 ± 0.4 $\mu\text{g/g}$ ともっとも高い CFLP 濃度が認められた。以下, 外眼筋 43.9 ± 12.4 $\mu\text{g/g}$, 眼瞼 31.4 ± 3.4 $\mu\text{g/g}$, 強膜 22.3 ± 0.8 $\mu\text{g/g}$, 角膜 6.8

±0.1 μg/gであった。眼球内部では虹彩毛様体 16.6 ± 1.2 μg/g, 視神経 12.2 ± 1.8 μg/g, 網脈絡膜 11.2 ± 1.8 μg/g, 前房水 4.0 ± 1.2 μg/ml, 硝子体 0.6 ± 0.3 μg/ml, 水晶体 0.6 μg/g の移行濃度を示した。血清中濃度は 110.7 ± 3.5 μg/ml であった。

2) ヒト眼の成績

(1) 前房水中濃度

秋田赤十字病院眼科で施行された 11 例の白内障患者に、本剤 1g を 30 分点滴静注した際の前房水および血清中濃度を測定した成績を Table 4, Fig. 3 に示した。

点滴静注終了後、14 分では前房水に 0.85 μg/ml の移行濃度が認められ、血清中濃度は 63.2 μg/ml であった。58~83 分では前房水中濃度は 0.69~1.08 μg/ml の範囲にあり、血清中濃度は 25.2~38.5 μg/ml であった。房血比は 2.3~3.3% であった。115 分後に採取された 1 例では、前房水中に 1.28 μg/ml, 血清中濃度 18.9 μg/ml で、房血比は 6.8% であった。

近畿中央病院眼科では 11 例に本剤 1g を 60 分で点滴静注して、同様に濃度測定が行われた。注射終了後 20 分, 30 分では前房水中に 1.3, 1.2 μg/ml の移行を示し、血清中には 37.1, 44.8 μg/ml の濃度を認めた。房血比は

3.5, 2.7% であった。60 分~120 分では前房水中に 1.0~2.7 μg/ml, 血清中には 21.5~33.3 μg/ml の移行濃度を認め、房血比は 7.8~11.9% であった。130, 180 分では前房水 1.6, 1.3 μg/ml, 血清中 22.3, 17.8 μg/ml で、

Table 4. Concentration in serum and aqueous humor after treatment of cefluprenam in humans (1 g, 30 min, d.i.v.)

| | Age | B.W. (kg) | Time (min) | Serum (μg/ml) | Aqueous (μg/ml) | A/S (%) |
|---|-----|-----------|------------|---------------|-----------------|---------|
| M | 80 | 48.0 | 14 | 63.2 | 0.85 | 1.3 |
| M | 63 | 72.8 | 58 | 25.2 | 0.75 | 3.0 |
| F | 62 | 59.0 | 61 | 27.7 | 0.88 | 3.2 |
| F | 61 | 58.0 | 65 | 38.3 | 0.90 | 2.3 |
| M | 73 | 70.0 | 65 | 23.2 | 0.69 | 3.0 |
| F | 67 | 47.0 | 67 | 32.3 | 1.08 | 3.3 |
| F | 62 | 59.0 | 69 | 30.8 | 0.78 | 2.5 |
| F | 73 | 63.8 | 78 | 38.5 | 0.95 | 2.5 |
| F | 61 | 58.0 | 80 | 36.9 | 1.06 | 2.9 |
| F | 74 | 52.4 | 83 | 30.5 | 0.82 | 2.7 |
| F | 69 | 56.4 | 115 | 18.9 | 1.28 | 6.8 |

(Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital)

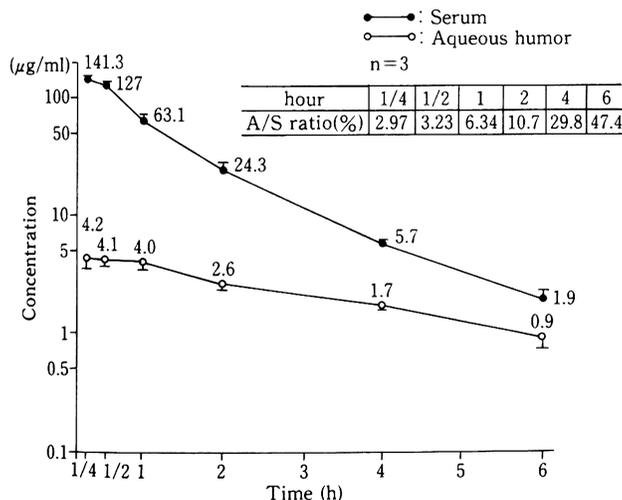


Fig. 1. Concentration in serum and aqueous humor after intravenous administration of cefluprenam (50 mg/kg) in rabbits.

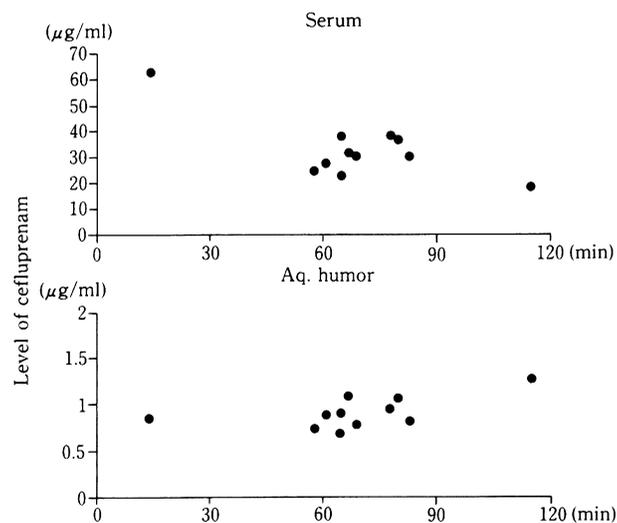


Fig. 3. Concentration in serum and aqueous humor after treatment of cefluprenam in humans (1 g, 30 min, d.i.v.). (Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital)

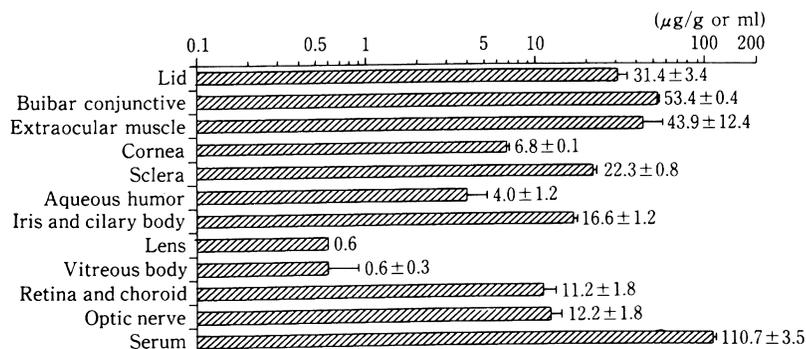


Fig. 2. Concentration in ocular tissue of rabbits after intravenous administration of cefluprenam (50 mg/kg, 1/2 h, n=3).

房血比は7.2, 7.3%であった。250分後の1例では前房水2.2 $\mu\text{g/ml}$, 血清中13.9 $\mu\text{g/ml}$, 房血比15.8%であった (Table 5, Fig. 4)。

静注終了後の検体採取時間にバラツキがあるため正確なピーク時およびピーク値は不明であるが、おおよそ60分~120分の間に前房水中のピーク値に達する傾向は認められた。房血比は2.3~11.9%とかなりの幅を示した。

点滴静注時間が30分例より60分例の方に、前房水中濃度および房血比とも高値を示すようであった。

(2) 涙嚢内移行 (Table 6)

1gを30分で点滴静注したのち、3時間後に採取された涙嚢内濃度は15.6 $\mu\text{g/g}$ の高値を示した。血清中濃度

Table 5. Concentration in serum and aqueous humor after treatment of cefluprenam in humans (1 g, 60 min, d.i.v.)

| | Age | B.W. (kg) | Time (min) | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Aqueous ($\mu\text{g/ml}$) | A/S (%) | |
|----|-----|-----------|------------|----------------------------|------------------------------|---------|------|
| 1 | M | 56 | 63 | 20 | 37.1 | 1.3 | 3.5 |
| 2 | M | 82 | 46 | 30 | 44.8 | 1.2 | 2.7 |
| 3 | F | 74 | 63 | 60 | | 1.0 | |
| 4 | F | 57 | 62 | 70 | 21.5 | 2.0 | 9.3 |
| 5 | F | 70 | 60 | 75 | 22.7 | 2.7 | 11.9 |
| 6 | M | 56 | 63 | 90 | 22.9 | 2.0 | 8.7 |
| 7 | F | 74 | 51 | 105 | 30.5 | 2.5 | 8.2 |
| 8 | F | 77 | 40 | 120 | 33.3 | 2.6 | 7.8 |
| 9 | F | 46 | 57 | 130 | 22.3 | 1.6 | 7.2 |
| 10 | F | 79 | 58 | 180 | 17.8 | 1.3 | 7.3 |
| 11 | M | 73 | 52 | 250 | 13.9 | 2.2 | 15.8 |

(Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital)

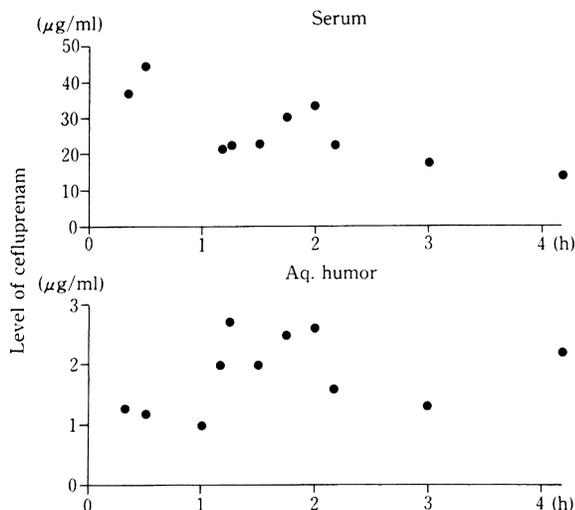


Fig. 4. Concentration in serum and aqueous humor after treatment of cefluprenam in humans (1 g, 60 min, d.i.v.).

は24.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。涙嚢内濃度は血清中濃度の63%であった。

4. 臨床成績

臨床成績はTable 7に示すようである。

症例1は眼瞼炎で、右下眼瞼に中等度の発赤、腫脹があり次第に増強してきた。本剤1g×2回/日投与で2日目に症状は軽減して有効に作用した。

症例2~8は慢性の急性増悪または急性涙嚢炎である。涙嚢部皮膚の発赤、腫脹、眼痛、眼脂、流涙を伴い、涙点より膿性分泌物の逆流が認められた。膿汁の培養で、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Flavobacterium* sp.などが検出された。本剤1回1g, 1日2回, 4~11日間投与して、4例に著効, 2例に無効であった。なお、症例4は本剤投与4日目よりバカンピシリン内服を併用しているため、効果判定不能であった。

症例9~21は角膜潰瘍である。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水混濁、前房蓄膿を認めた。角膜潰瘍部の擦過物および眼分泌物の培養で、*S. aureus*, *Pseudomonas* sp. *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Moraxella* sp.などが検出された。本剤1回1g, 1日2回点滴静注して2日目~11日目までに角膜潰瘍は消失または縮小して、自他覚所見の改善をみた。著効6例, 有効6例で、1例に無効の結果であった。

症例22~26は全眼球炎, 眼内炎である。2例が角膜移植術後の晩期感染, 2例が再発性角膜炎, 角膜潰瘍の増悪により発症したものである。眼分泌物から*S. aureus*, *S. pneumoniae*, α -haemolytic *Streptococcus*が検出された。

症例25は右角膜潰瘍で角膜穿孔をおこして全眼球炎に進行した重篤例である。本剤1日1g×2点滴静注して結膜被覆術を行ったが、経過中に再穿孔をおこした。分泌物から*S. pneumoniae*が検出された。10日間に18gを投与して、角膜潰瘍は不変であったが、自他覚症状、とくに高度の眼瞼腫脹は著明に改善消褪したため有効と判定された。

症例26は基礎疾患に糖尿病を有しており、角膜移植術後約7カ月経って晩期感染で発症した。本剤1日1g×2, 12日間に24g投与して症状の改善はみられず、投与後硝子体より α -haemolytic *Streptococcus*の消失がみられなかったもので、無効と判定された。

他の全眼球炎の症例ではいずれも自他覚所見の改善がみられて、全5例中著効1例, 有効3例, 無効1例の結

Table 6. Concentration in lacrimal sac of human after cefluprenam treatment at a dose of 1 g

| Sex | B.W. (kg) | Time (min.) | Concentration | |
|-----|-----------|-------------|----------------------------|----------------------------------|
| | | | serum ($\mu\text{g/ml}$) | lacrimal sac ($\mu\text{g/g}$) |
| F | 38.5 | 180 | 24.7 | 15.6 |

(Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital)

Table 7-1. Clinical efficacy of cefluprenam

| Case no. | Age | Sex | Diagnosis | Eye | Dorage | | | Organisms (MIC μ g/ml) | Clinical effect | Bacteriological response | Side effects |
|----------|-----|-----|----------------------|-----|---------------|----------|-------------|---|-----------------|--------------------------|--------------------|
| | | | | | daily doses | duration | total doses | | | | |
| 1 | 25 | M | Blepharitis | R | 1g \times 2 | 3 | 6 | (-) | good | unknown | - |
| 2 | 82 | F | Dacryocystitis | R | 1g \times 2 | 4 | 7 | <i>S. agalactiae</i> (≤ 0.025) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 3 | 71 | F | Dacryocystitis | R | 1g \times 2 | 8 | 15 | <i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) ↓ <i>Pseudomonas</i> sp. (0.39) NFR (0.39) | excellent | replaced | - |
| 4 | 65 | F | Dacryocystitis | L | 1g \times 2 | 11 | 22 | <i>S. pyogenes</i> ↓ (-) | unevaluable | unknown | - |
| 5 | 49 | F | Acute dacryocystitis | R | 1g \times 2 | 4 | 7 | <i>S. aureus</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp.(0.10) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 6 | 73 | F | Acute dacryocystitis | L | 1g \times 2 | 7 | 13 | <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05) CNS (0.39) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 7 | 75 | F | Acute dacryocystitis | L | 1g \times 2 | 4 | 8 | <i>Flavobacterium</i> sp. (0.39) ↓ <i>S. aureus</i> (100) | poor | replaced | - |
| 8 | 60 | F | Acute dacryocystitis | L | 1g \times 2 | 7 | 14 | (-) | poor | unknown | - |
| 9 | 73 | F | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 4 | 7 | <i>K. oxytoca</i> (≤ 0.025) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 10 | 55 | F | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 4 | 7 | <i>Pseudomonas</i> sp. (100) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 11 | 78 | F | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 5 | 9 | <i>Pseudomonas</i> sp. (50) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 12 | 17 | M | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 6 | 12 | (-) | excellent | unknown | GOT-GPT \uparrow |
| 13 | 61 | F | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 6 | 12 | <i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 14 | 40 | M | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 7 | 14 | CNS ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 15 | 20 | F | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 1 | 2 | <i>S. marcescens</i> (0.10) ↓ (-) | good | eradicated | Itching |
| 16 | 42 | F | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 4 | 7 | (-) | good | unknown | - |
| 17 | 77 | M | Corneal ulcer | R | 1g \times 2 | 7 | 14 | (-) | good | unknown | GOT-GPT \uparrow |
| 18 | 66 | M | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 13 | 26 | <i>Moraxella</i> sp. ↓ (-) | good | eradicated | - |
| 19 | 59 | M | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 7 | 14 | (-) | good | unknown | - |
| 20 | 69 | M | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 10 | 20 | (-) | good | unknown | - |
| 21 | 59 | M | Corneal ulcer | L | 1g \times 2 | 9 | 18 | (-) | poor | unknown | - |

Table 7-2. Clinical efficacy of cefluprenam

| Case no. | Age | Sex | Diagnosis | Eye | Dorage | | | Organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$) | Clinical effect | Bacteriological response | Side effects |
|----------|-----|-----|--------------------|-----|------------------------------------|----------|-------------|---|-----------------|--------------------------|------------------------------------|
| | | | | | daily doses | duration | total doses | | | | |
| 22 | 70 | M | Endophthalmitis | R | 1 g \times 2 | 5 | 9 | <i>S. aureus</i> ↓ (-) | excellent | eradicated | - |
| 23 | 69 | F | Panophthalmitis | R | 1 g \times 2 | 5 | 9 | (-) | good | unknown | - |
| 24 | 71 | F | Panophthalmitis | L | 1 g \times 2 | 7 | 13 | α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (0.10) <i>Corynebacterium</i> sp. (≤ 0.025) ↓ (-) | good | eradicated | - |
| 25 | 75 | M | Panophthalmitis | R | 1 g \times 2 | 10 | 18 | <i>S. pneumoniae</i> (0.10) ↓ (-) | good | eradicated | GOT·GPT↑ |
| 26 | 70 | M | Panophthalmitis | L | 1 g \times 2 | 12 | 24 | (-) | poor | unknown | GOT·GPT↑ |
| 27 | 29 | M | Orbital cellulitis | L | 1 g \times 2 1 g \times 1 | 5 5 | 15 | (-) | good | unknown | GOT↑ |
| 28 | 34 | M | Orbital cellulitis | L | 0.5 g \times 2 1 g \times 2 | 3 9 | 21 | NT | good | unknown | Foreign body sensation GOT·GPT↑ |
| 29 | 65 | M | Orbital cellulitis | R | 1 g \times 2 | 14 | 27 | α -haemolytic <i>Streptococcus</i> ↓ (-) | good | unknown | - |

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, NFR: non-fermentative gram negative rod, NT: not tested

Table 8. Efficacy of cefluprenam classified by clinical diagnosis

| Diagnosis | No. of cases | Clinical effect | | | | Efficacy rate (%) |
|---|--------------|-----------------|------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Blepharitis | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| Dacryocystitis | 6 | 4 | | | 2 | 4/6 |
| Corneal ulcer | 13 | 6 | 6 | | 1 | 12/13 (92.3) |
| Panophthalmitis (include endophthalmitis) | 5 | 1 | 3 | | 1 | 4/5 |
| Orbital cellulitis | 3 | | 3 | | | 3/3 |
| Total | 28 | 11 | 13 | | 4 | 24/28 (85.7) |

果が得られた。

症例 27~29 は眼窩蜂巣炎である。眼痛を伴い眼瞼の発赤、腫脹と眼球突出が認められ、複視を訴えた(症例 27)のものもある。症例 27 は副鼻腔炎より波及したものであった。眼脂分泌物より、 α -haemolytic *Streptococcus* が検出された。

本剤 1 回 0.5 g ないし 1 g, 1 日 2 回点滴静注を開始し、症例 27 は投与 6 日目より 1 日 1 g \times 1 に減量、症例 28 は 1 日 0.5 g \times 2 を 3 日間投与し、4 日目より 1 日 1 g \times 2 に増量した。10~14 日間に 15~27 g を投与して、全例に有効に作用した。

以上の臨床効果を Table 8 にまとめて示した。全 29 例中著効 11 例、有効 13 例、無効 4 例、判定不能 1 例で、有効以上は 24 例となり、有効率は 85.7% であった。

副作用は 2 例 6.9% に認められた。全身搔痒感を認めた 1 例は投与を中止し、1 例は投与 7 日目に患眼に異物感(糸状角膜炎)を訴えたが、投与を継続して投与後消失している。

臨床検査値異常は 6 例、23.1% に認められた。いずれも GOT, GPT の軽度上昇で投与終了後追跡検査が行われた 3 例では、投与前の正常値に復している。

分離菌別臨床効果をみたものが Table 9 である。*S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus*, *S. pneumoniae*, α -haemolytic *Streptococcus* などグラム陽性球菌が検出された症例では 7 例全てに有効以上に作用した。

Moraxella sp., *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *Pseudomonas* sp. などグラム陰性桿菌の 6 例では 5 例に有効、1 例に無効であった。複数菌の 3 例は全て有効以上であった。

分離菌別細菌学的効果を Table 10 に示した。*S. aureus* などグラム陽性球菌は 12 株全てが消失して、菌消失率 100% であった。*Moraxella* sp. などグラム陰性桿菌 6 株も全株が消失し、全体で 100% の消失率であった。

Ⅲ. 考 按

CFLP の眼科領域における基礎的、臨床的検討成績

Table 9. Clinical efficacy classified by separative organisms

| Separative organisms | Cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate (%) | |
|-------------------------|---------------------------|---|----------------------|------|------|-------------------|-----|
| | | excellent | good | fair | poor | | |
| monomicrobial infection | G P C | <i>S. aureus</i> | 2 | | | | 2/2 |
| | | CNS | 1 | 1 | | | 1/1 |
| | | <i>S. agalactiae</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| | | <i>S. pneumoniae</i> | 2 | 1 | 1 | | 2/2 |
| | | α -haemolytic <i>Streptococcus</i> | 1 | | 1 | | 1/1 |
| | | Sub total | 7 | 5 | 2 | | 7/7 |
| | | G N R | <i>Moraxella</i> sp. | 1 | | 1 | |
| | <i>K. oxytoca</i> | | 1 | 1 | | | 1/1 |
| | <i>S. marcescens</i> | | 1 | | 1 | | 1/1 |
| | <i>Pseudomonas</i> sp. | | 2 | 2 | | | 2/2 |
| | <i>Flavobacterium</i> sp. | | 1 | | | 1 | 0/1 |
| | Sub total | | 6 | 3 | 2 | 1 | 5/6 |
| | G(+)+G(+) | | 3 | 2 | 1 | | 3/3 |
| | Total | 16 | 10 | 5 | 1 | 15/16 (93.8) | |

GPC: gram positive cocci, GNR: gram negative rod, CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, G(+): GPC

Table 10. Bacteriological response of cefluprenam

| Organisms | No. of strains | Eradicated | Persisted | Eradication rate (%) | |
|-------------|---|------------|-----------|----------------------|---------------|
| G P C | <i>S. aureus</i> | 3 | 3 | | 3/3 |
| | CNS | 2 | 2 | | 2/2 |
| | <i>S. agalactiae</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| | <i>S. pneumoniae</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| | α -haemolytic <i>Streptococcus</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| | <i>Corynebacterium</i> spp. | 3 | 3 | | 3/3 |
| | Sub total | 12 | 12 | | 12/12 (100.0) |
| G N R | <i>Moraxella</i> sp. | 1 | 1 | | 1/1 |
| | <i>K. oxytoca</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| | <i>S. marcescens</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| | <i>Pseudomonas</i> spp. | 2 | 2 | | 2/2 |
| | <i>Flavobacterium</i> sp. | 1 | 1 | | 1/1 |
| | Sub total | 6 | 6 | | 6/6 |
| Total | 18 | 18 | | 18/18 (100.0) | |

GPC: gram positive cocci, GNR: gram negative rod, CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

を、先に私どもが報告したセファロスポリン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、グラム陰性菌に広く抗菌作用を示した。これは CAZ⁴⁾、CTM⁵⁾、CZON⁶⁾のそれに類似しており、グラム陽性菌には CZON に、グラム陰性菌とくに *P. aeruginosa* には CAZ より強い抗菌活性を示した。

臨床分離の *S. aureus* は $\leq 0.19 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。CTM、CZON より 1 段階、CAZ より 5 段階すぐれた感受性を示した。新薬シンポジウム⁸⁾の全国集計によれば、Methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) 385 株の感受

性は $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 222 株 (57.7%) があって分布の山をなし、CZON に類似して CAZ より 5 ないし 6 段階低い MIC 域に分布していた。私どもの成績も同様の結果であった。*P. aeruginosa* は $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布の山を示し、CAZ、CZON より高感受性を示した。新薬シンポジウム⁷⁾では *P. aeruginosa* 671 株は $0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に広い感受性分布を示し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 134 株 (20%) があって分布の山をなしていた。CAZ より 1 段階、CZON より 5 段階すぐれた抗菌活性を示した。私どもの成績は分布の山はより高い MIC 値を示したが、CAZ、CZON より高感受性であったことは類似してい

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、白色成熟家兎に CFLP 50 mg/kg one shot 静注して、前房水中には 15 分後 4.2 $\mu\text{g/ml}$ のピーク濃度が得られた。以後は漸減して 6 時間後は 0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。ピーク値の房血比は 2.97% であった。先に私どもが報告した cefclidin (CFCL)⁹⁾, cefoperazone (CPZ)¹⁰⁾ で同様 50 mg/kg を静注した時の前房水中濃度のピーク値はいずれも 30 分後にあり、それぞれ 9.44 $\mu\text{g/ml}$, 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、房血比は 5.17%, 6.57% であった。6 時間値は CFCL は 1.48 $\mu\text{g/ml}$, CPZ は 0.08 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

従って、CFLP の前房水中移行の動態は、ピーク濃度に達する時間は速やかで CFCL より低値で CPZ より高値を示すが、房血比は両剤より低値であった。6 時間後では CFCL より低く、CPZ より高い移行濃度であった。

眼組織内濃度については CFLP を静注して 30 分後に外眼部 6.8 \pm 0.1~53.4 \pm 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 眼球内部には 0.6~16.6 \pm 1.2 $\mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度が認められた。このときの血清中濃度は 110.1 \pm 7.5 $\mu\text{g/ml}$ であったことから、外眼部組織では血清中濃度の 6.2~48.5%, 眼球内部では 0.54~15.1% の移行であった。

ヒト眼における検討では、1 g を 30 分点滴静注して約 2 時間以内に採取された前房水中には 0.69~1.28 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。また、1 g を 60 分点滴静注した際には 4 時間までに 1.0~2.7 $\mu\text{g/ml}$ の前房水中濃度が得られている。ピーク値は点滴終了後およそ 60~120 分の間にみられて、30 分点滴静注時で 0.69~1.28 $\mu\text{g/ml}$, 60 分点滴静注で 1.0~2.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。房血比はそれぞれ 2.3~6.8% および 7.8~11.9% であった。

今回臨床治験が行われた全眼球炎(眼内炎) 5 例中 3 例から、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, α -haemolytic *Streptococcus*, *Corynebacterium* sp. が分離され、MIC は *S. aureus* 0.1 $\mu\text{g/ml}$, α -haemolytic *Streptococcus* 0.1 $\mu\text{g/ml}$ および *Corynebacterium* sp. \leq 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であったことから、本剤の前房水中濃度はこれら分離菌の MIC 値を十分に上回る成績であった。このことから今回の全眼球炎に対する臨床効果(5 例中 4 例に有効以上)を裏付けるものであった。

ヒト眼の涙嚢内へは 1 g を 30 分点滴静注して 3 時間後に 15.6 $\mu\text{g/g}$ の高い移行濃度を示しており、臨床治験で急性涙嚢炎 6 例中 4 例に著効が認められて実証された。

臨床的には、本剤を 1 回 1 g, 1 日 2 回点滴静注して、*S. aureus*, CNS, *S. pneumoniae*, α -haemolytic *Streptococcus*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *Pseudomonas* spp. などが原因菌として分離された眼瞼炎(1), 急性または慢性的急性増悪の涙嚢炎(7), 角膜潰瘍(13), 全眼球炎(5) および眼窩蜂巣炎(3) の計 29 例を治療した。11 例に著

効, 13 例に有効, 4 例に無効, 1 例は判定不能の結果が得られて、有効率 85.7% の成績であった。

分離菌別臨床効果では、グラム陽性球菌が検出された 7 症例の全て有効, グラム陰性桿菌の 6 症例では 5 例に有効であった。複数菌の 3 例には全て有効に作用している。分離菌別細菌学的効果は、分離菌 18 株の全てが菌消失し 100% の消失率であった。

副作用は 2 例, 6.9% にみられ、全身掻痒感の 1 例は投与を中止し、患眼に異物感を訴えた 1 例は投与継続して終了後消失した。新薬シンポジウム⁷⁾ の集計では、全 1170 例中 54 例, 4.6% に副作用が発現しており、その内訳は発疹, 掻痒感, 発熱などアレルギー症状が 43 例で、その他消化器症状が少数であった。

臨床検査値異常は 6 例, 23.1% に認められ、いずれも GOT, GPT の軽度上昇であった。新薬シンポジウム⁷⁾ では全 1,124 例中 118 例, 10.5% に出現して、GOT, GPT 上昇はそれぞれ 4.3% (47/1,100), 5.3% (58/1,097) であった。これらの副作用や臨床検査異常値はいずれも一過性で重篤なものではなく、安全であると考えられるが、十分に注意して経過を観察すべきである。

以上の結果から CFLP はグラム陽性菌, 陰性菌による細菌性眼科感染症に対して有用性が期待できる新しいセファロsporin 剤の注射剤であると考えられた。

文 献

- 1) Watanabe N et al: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 589~597, 1992
- 2) E 1077 説明書: エーザイ株式会社
- 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, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準. *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. Antibiotics* 42: 1194~1198, 1989
- 6) 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): 683~688, 1979
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 水流恵子: 眼科領域における L-105 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 34(S-3): 725~731, 1986
- 8) 熊澤浄一, 島田 馨: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, E 1077, 福岡, 1994
- 9) 大石正夫, 他: 眼科領域における cefclidin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-4): 667~677, 1992
- 10) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫: 眼感領域における cefoperazone (T-1151) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 28(S-7): 897~903, 1980

Basic and clinical studies on cefluprenam in ophthalmology

Masao Ooishi, Tatsuya Abe, Tomoyuki Sasagawa, Mariko Motoyama, Masuya Miyao

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine
1-757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Akira Imai

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Hiroshi Tazawa

Department of Ophthalmology, Prefectural Shibata Hospital

Akiko Suzuki

Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

Yutaka Tazawa, Kagari Chiba, Kuniko Takahasi

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University, School of Medicine

Makoto Tamai, Keiichi Katoh

Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine

Jiro Hara, Fuyuko Yasuda

Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

Takaaki Fujiwara, Kei Yoshino

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

Ryoichi Okamura, Akihiro Hotta

Department of Ophthalmology, Kumamoto University, School of Medicine

Yoshiko Nomura, Shinichi Miyagawa

Department of Ophthalmology, Kumamoto Citizen's Hospital

Ryuji Kamata, Fumiko Okura

Department of Ophthalmology, NTT Kyushu Hospital

We conducted a basic and clinical evaluation on a newly injectable cephalosporin, cefluprenam (CFLP) in the ophthalmological field and results were obtained as follows.

1) CFLP had broad spectrum against Gram-positive and negative bacteria. The susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (20 strains) stayed with $\leq 0.19-1.56\mu\text{g/ml}$, showing the maximum distribution at $0.39\mu\text{g/ml}$. The susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains) stayed between $0.39-\geq 100\mu\text{g/ml}$.

2) When CFLP was administered intravenously to matured white rabbits at a dose of 50mg/kg , the peak aqueous humor level was $4.1-4.2\mu\text{g/ml}$ after 15-30 minutes. At the time of 30 minutes after dosing, the ocular tissue levels were $6.8\pm 0.1-53.4\pm 0.4\mu\text{g/g}$ in extraocular tissues and $0.6-16.6\pm 1.2\mu\text{g/g}$ in intraocular tissues.

3) Penetration of CFLP into human aqueous humor of anterior chamber were detected that the concentrations were $0.69-2.7\mu\text{g/ml}$ at 60-120 minutes after CFLP administration 1g dose d.i.v.. High CFLP

concentration in lacrimal sac of human was obtained as $15.6\mu\text{g/g}$ at 3 hours after CFLP administration 1 g dose d.i.v..

4) CFLP was administered intravenously 1 g twice a day to 29 cases consisting of 1 blepharitis, 7 dacryosystitis, 13 corneal ulcer, 1 endophthalmitis, 4 panophthalmitis and 3 orbital cellulitis. Clinical responses were excellent in 11 cases, good in 13 cases, poor in 4 cases and unevaluable in 1 case showing the efficacy rate of 85.7%. Adverse drug reactions noted in 2 cases and abnormal laboratory findings recognized in 6 case.