

Cefuzonam sodium の静脈注射と結膜下注射による 人眼内組織への移行 —Cefotiam との比較—

杉原いつ子*, 植田 喜一*, 斉木 裕*, 花田 美穂*, 土井はるみ*
石橋 健*, 中山 昌子*, 沼 利栄子*, 山内 一彦*, 川田 礼治*
長谷川 靖*, 安部 泰雄*, 寺西 秀人*, 栗本 晋二*, 石津 衛**
永末 智子**, 青木さとみ**, 米谷 純子***, 中山 富蔵***, 平野 剛史***
柴山 義信****, 砂金 玲子****, 菅 順子*****

*山口大学医学部眼科学教室, **山口県立中央病院眼科, ***山口赤十字病院眼科

****宇部興産中央病院眼科, *****済生会山口総合病院眼科

要 約

Cefuzonam sodium (CZON) の静脈注射と結膜下注射による眼内移行を検索するため、白内障および緑内障患者36例39眼において、手術中に前房水、虹彩および血清を採取し、移行濃度を測定した。静脈注射(IV群)は26例28眼で、1g CZON を術前に one shot 静注した。結膜下注射 (SCI) 群は10例11眼で、20mg/0.2ml 蒸留水を術前に注射した。CZON 濃度はアガーウェル法により測定した。1) IV 群の房水移行濃度は0.025以下~3.35 $\mu\text{g/ml}$ 、虹彩移行濃度は0.0025以下~0.315 $\mu\text{g/mg}$ 、血清濃度は2.7~157.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。房水/血清濃度比のピークは25分値で4.57%であった。2) SCI 群の房水移行濃度は0.0025以下~12.8 $\mu\text{g/ml}$ 、虹彩移行濃度は0.0025以下~0.0426 $\mu\text{g/mg}$ 、血清濃度は1.03~18.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。3) 房水の平均移行濃度では、IV 群より SCI 群のほうが短時間に高い移行を示した。4) CZON と Cefotiam (CTM) を比較すると、房水、血清濃度ともに CTM のほうが高かった。以上の結果より、CZON は表皮ブドウ球菌以外の眼内炎のおもな起炎菌の最小発育阻止濃度を上回っていた。CTM との移行の違いは、血漿蛋白結合率が高いことを反映していると推定される。(日眼会誌 94:211-218, 1990)

キーワード：セフゾナム・ナトリウム、眼内移行、静脈注射、結膜下注射、セフォチアム

Comparison of Intraocular Penetration Level of Cefuzonam Sodium and Cefotiam after Intravenous and Subconjunctival Injection

Itsuko Sugihara*, Kiichi Ueda*, Hiroshi Saiki*,
Miho Hanada*, Harumi Doi*, Takeshi Ishibashi*,
Masako Nakayama*, Rieko Numa*, Kazuhiko Yamauchi*,
Reiji Kawata*, Yasushi Hasegawa*, Yasuo Abe*,
Hideto Teranishi*, Sinji Kurimoto*, Mamoru Ishizu**,
Tomoko Nagasue**, Satomi Aoki**, Junko Kometani***,
Tomizou Nakayama***, Tsuyoshi Hirano***, Yoshinobu Sibayama****,
Reiko Sunago**** and Yoriko Suga*****

別刷請求先：755 宇部市西区小串1144 山口大学医学部眼科学教室 杉原いつ子
(平成元年4月28日受付, 平成元年8月25日改訂受理)

Reprint requests to: Itsuko Sugihara, M.D. Dept. of Ophthalmol., Yamaguchi Univ. School of Med.
1144 Kogushi, Nishi-ku, Ube 755, Japan

(Received April 28, 1989 and accepted in revised form August 25, 1989)

*Department of Ophthalmology, Yamaguchi University

**Department of Ophthalmology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital

***Department of Ophthalmology, Yamaguchi Red Cross Hospital

****Department of Ophthalmology, Ube Kosan Central Hospital

*****Department of Ophthalmology, Yamaguchi Saiseikai Hospital

Abstract

We investigated the intraocular penetration of a new Cephem type antibiotic : Cefuzonam sodium (CZON) following intravenous and subconjunctival injection. CZON was administered to 28 eyes in 26 patients by 1g intravenous injection (IV) and to 11 eyes in 10 patients by 20mg/0.2ml subconjunctival injection (SCI). The penetration level of CZON by the IV method was from less than 0.0025~3.35 μ g/ml into aqueous humor, from less than 0.0025~0.315 μ g/mg into iris tissue and 2.7~157.5 μ g/ml into serum. The penetration level of CZON by the SCI method was from less than 0.0025~12.8 μ g/ml into aqueous humor, from less than 0.0025~0.0426 μ g/mg into iris tissue and 1.03~18.5 μ g/ml into serum. The penetration level of CZON into aqueous humor by SCI was higher than by IV administration. In comparison with the penetration level of CZON and Cefotiam (CTM), both aqueous humor and serum leveln of CTM were higher than those of CZON. These results suggested that therapeutic levels in aqueous humor effective against gram-positive and gram-negative pathogens were achieved with the 1g IV and 20mg SCI of CZON. However levels effective against Staphylococcus epidermidis were only erratically attained. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94 : 211-218, 1990)

Key words: Cefuzonam sodium, Intraocular penetration, Intravenous injection, Subconjunctival injection, Cefotiam

I 緒 言

Cefuzonam sodium (CZON, コスモシン[®])は、新しく開発されたセフェム系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範なスペクトルと強い殺菌力を有している^{1)~3)}。すでに、眼科領域においても広く臨床的に使用されている。

CZONの眼内移行に関しては、葉田野⁴⁾や大石⁵⁾が動物実験で静脈注射により検討した。そこで、眼内炎の予防や治療における本剤の有用性を知る目的で、人眼における静脈注射や結膜下注射による眼内移行を検討する必要がある。今回、我々はCZONを非炎症眼に静脈注射および結膜下注射を施行し、その前房水と虹彩への移行濃度を測定した。そして、CZONの結果を検討し、以前報告⁶⁾したCefotiam(CTM, パンスポリン[®])の結果と比較検討した。

II 方 法

対象:対象症例は、表1、2のように白内障または開放隅角緑内障の患者36例39眼で、手術中に検体を採取し、眼内移行濃度を測定した。静脈注射(Intravenous injection)群は、表1に示すように26例28眼で、年齢は33歳から84歳(66.1 \pm 13.0歳: Mean \pm SD)で、男

性12例女性14例である。基礎疾患は白内障21例、開放隅角緑内障5例である。結膜下注射(Subconjunctival injection)群は、表2に示すように10例11眼で、年齢は56歳から83歳(71.7 \pm 8.2歳)で、男性3例女性7例である。基礎疾患はすべて白内障である。全症例とも肝・腎臓機能はすべて正常範囲内、心疾患、低蛋白血症は除外した。血清蛋白のAlbumin/Globulin比は0.88~1.80で、すべて正常範囲内であった。患者は術前1週間以上抗生物質の投与はうけておらず、CZONの皮内テスト陰性を確認した。

検体採取:静脈注射群は、術前にCZON 1gを10ml蒸留水に溶解し、肘静脈よりone shot 静注した。結膜下注射群は、4% Lidocaineで点眼麻酔の後、CZON 1gを10ml蒸留水に溶解して、その0.2mlつまり20mgを結膜下注射した。結膜下注射の投与量は、以前の報告⁶⁾のCTM結膜下注射での眼内移行量と副作用の頻度から、20mgの投与量が最適と考えられたため、CZONも20mgの結膜下注射で検討した。方法は、角膜輪部より約3mm離れた6時方向の球結膜に、輪部と平行になるように、また血管に触れないように、27G針を刺入し、結膜下注射した。

各群とも術中に前房水、虹彩を採取した。前房水は、白内障手術中に四面切開の第3面を完成させた後か、

表1 静脈注射 (CZON 1g) 群の対象症例と移行濃度

No.	Age (yrs)	Sex	BW (kg)	Aqueous Humor		Iris		Serum		A/S ratio (%)	Average Conc			
				Time (min)	Conc ($\mu\text{g/ml}$)	Time (min)	Conc ($\mu\text{g/mg}$)	Time (min)	Conc ($\mu\text{g/ml}$)		Aqueous Humor	Iris	Serum	
1	84	M	51	7	1.22	14	<0.0025	12	157.0	0.77	(Approximately 15min)	0.36	0.08	87.4
2	75	F	43	9	0.06	—	—	10	51.6	0.11				
				—	—	—	—	17	48.1	—				
3	62	M	64	12	0.09	20	<0.0025	20	69.9	—				
4	76	F	54	14	1.04	—	—	18	82.8	1.25				
5	70	M	41	14	0.22	—	—	14	117.0	0.19				
6	81	F	39	16	0.31	—	—	17	110.0	0.28				
				—	—	20	0.005	23	86.8	—				
7	70	F	49	17	<0.0025	—	—	18	53.8	0.0				
8	79	F	37	17	0.49	—	—	18	103.0	0.47				
9	71	M	42	17	0.42	—	—	20	96.3	0.43				
10	69	M	70	18	0.18	—	—	18	98.1	0.18				
11	62	M	55	18	0.16	—	—	21	40.1	0.40				
12	50	F	85	20	0.18	—	—	—	—	—				
13	84	F	37	—	—	20	0.315	21	108.0	—				
14	79	F	39	—	—	22	<0.0025	22	88.5	—				
15	64	F	40	25	3.35	29	0.020	27	73.2	4.57	(Approximately 30min)	1.34	0.01	33.03
16	76	M	44	30	0.13	—	—	—	—	—				
17	45	F	40	31	0.54	—	—	—	—	—				
18	50	F	85	—	—	25	<0.0025	25	19.5	0.92				
19	64	M	41	—	—	—	—	35	6.4	—				
20	47	F	60	42	0.05	—	—	50	9.8	—	(Approximately 60min)	0.46	—	32.83
21	33	F	60	55	0.83	—	—	55	67.7	1.23				
22	45	F	40	66	0.67	—	—	—	—	—				
23	46	M	57	75	0.21	—	—	78	10.1	2.68				
24	73	F	55	75	0.57	—	—	75	20.8	2.75				
25	70	M	41	—	—	72	0.0175	72	50.3	—				
26	70	F	49	—	—	—	—	51	21.7	—				
27	69	M	70	—	—	—	—	53	22.5	—				
28	70	F	33	—	—	—	—	58	53.3	—				
29	59	M	69	—	—	—	—	60	39.3	—				
30	66	M	55	95	0.14	—	—	96	9.5	1.41	(Approximately 100min)	—	0.005	19.44
31	70	F	33	—	—	82	<0.0025	82	18.9	—				
32	33	F	60	—	—	91	0.0098	91	53.9	—				
33	46	M	57	—	—	—	—	83	8.9	—				
34	65	M	54	—	—	—	—	118	6.0	—				
35	33	F	60	—	—	165	0.0087	—	—	—	(Approximately 200min)	—	0.004	—
36	59	M	69	—	—	220	<0.0025	220	2.7	—				

IV = intravenous injection ; yrs = years old ; BW = body weight ; min = minutes ; Time = time after intravenous injection ; Conc = concentration ; M = male ; F = female

または、Trabeculectomy 術中に強膜弁を形成させた後、27G 針を前房内に刺入し、約0.1~0.2ml 採取した。虹彩は、術中に10時から2時方向の虹彩周辺部を切除し、房水や血液の付着を避けるため、Cellulose Sponge の上で十分に拭いたものを検体とした。前房水や虹彩の採取時間は各々CZON 注射後15分、30分を目標としたが、手術進行を第一義として、多少の時間のずれは

やむを得ないものとした。房水や虹彩の採取時、ほぼ同時に反対側の肘静脈より採血し、血清を分離した。これらの検体は速やかに-20℃以下で、測定時まで凍結保存した。

濃度測定 : CZON 濃度は、前報⁶⁾と同様に Agar well 法により測定した。検定菌として、前房水・虹彩の移行濃度測定には *Proteus rettgeri* ATCC 9250株

表2 結膜下注射 (CZON 20mg) 群の対象症例と移行濃度

No.	Age (yrs)	Sex	BW (kg)	Aqueous Humor		Iris		Serum		Average Conc			
				Time (min)	Conc ($\mu\text{g/ml}$)	Time (min)	Conc ($\mu\text{g/mg}$)	Time (min)	Conc ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous Humor	Iris	Serum	
1	77	F	37	8	0.03	—	—	—	—	(Approximately 15min)	2.42	—	6.76
2	83	F	43	9	0.46	—	—	—	—				
3	64	M	88	10	<0.0025	—	—	—	—				
4	68	F	51	11	3.46	—	—	—	—				
5	80	F	46	12	0.03	—	—	—	—				
6	66	M	50	15	1.44	—	—	15	10.4				
7	66	M	50	15	<0.0025	—	—	15	8.86				
8	56	M	59	18	12.8	23	0.0098	—	—				
9	76	F	38	20	3.56	—	—	20	1.03				
10	56	M	59	—	—	—	—	27	1.39	(Approximately 30min)			
11	66	M	50	—	—	—	—	30	5.98	—	—	3.68	
12	72	F	45	58	0.05	—	—	58	8.64	(Approximately 60min)	0.05	0.013	7.02
13	83	F	43	—	—	44	0.0211	—	—				
14	64	M	88	—	—	42	<0.0025	—	—				
15	66	M	50	—	—	40	0.0200	40	10.9				
16	68	F	51	—	—	56	0.0058	—	—				
17	80	F	46	—	—	59	<0.0025	—	—				
18	77	F	37	—	—	71	<0.0025	—	—				
19	75	F	37	—	—	77	0.0426	—	—				
20	76	F	38	—	—	—	—	66	1.53				
21	72	F	45	—	—	—	—	103	18.5				

SCI=subconjunctival injection; yrs=years old; BW=body weight; min=minutes; Time=time after subconjunctival injection; Conc=concentration; M=male; F=female

を用い、血清濃度測定には *Proteus mirabilis* ATCC 21100株を用いた。前房水は、解凍後2,500回転15分間遠心分離を行い、その上ずみを検査した。虹彩組織は、解凍後、組織重量を測定し、検体0.1mg 当り0.1ml のリン酸緩衝液を加え粉砕均質化した。房水と同様に2,500回転15分間遠心分離の後、その上ずみを検査し、組織重量当りの移行濃度を測定した。組織重量の測定限界は0.02mg である。採取した虹彩組織が、0.02mg 以下の場合には、測定から除外した。血清検体は、解凍後、保存血清で希釈し濃度測定をおこなった。移行濃度は [$\mu\text{g/ml}$] または [$\mu\text{g/mg}$] で表示した。今回の最小測定限界濃度は、以前の報告⁶⁾より感度が高く、0.0025 $\mu\text{g/ml}$ である。

結膜下注射の副作用：副作用は、前報⁶⁾と同様に、全身症状としてはショック、全身の皮疹や搔痒などをとりあげ、眼局所の症状としては、結膜浮腫、充血、疼痛などとした。結膜浮腫は結膜注射部位の6時から12時方向に向かって上方1/2象限以上に拡大したものをとりあげ、充血は手術操作を加えた部位の充血と比べ、6時方向で同程度かそれ以上のものをとりあげた。ま

た、疼痛は結膜下注射時の痛みではなく、注射後に続く不快痛とした。これらの症状は注射後より1週間まで観察した。これらの症状は注射後より1週間まで観察した。

統計処理：Axelrod ら⁷⁾の方法に準じ、平均移行濃度を算出して比較検討した。検体採取時間を7分～23分24分～37分、40分～80分、81分～120分、165分～220分の5群に分け、各々を15分値、30分値、40分値、60分値、100分値、200分値の平均移行濃度とした。平均移行濃度値の計算は、0.0025 $\mu\text{g/ml}$ 以下を0値として、各濃度値の加算平均とした。各群中で1例のみしか測定していない場合は、平均値の算出をおこなっていない。また、房水/血清比 (A/S ratio) は房水採取後5分以内に採血された場合にのみ算出した。

III 結 果

1. CZON 1g 静脈注射の場合：房水移行濃度は、表1と図1 (左図) に示すように、20例21検体で測定し、静脈注射後採取時間は7分から95分で、移行濃度は0.0025以下～3.35 $\mu\text{g/ml}$ の範囲であった。平均移行濃

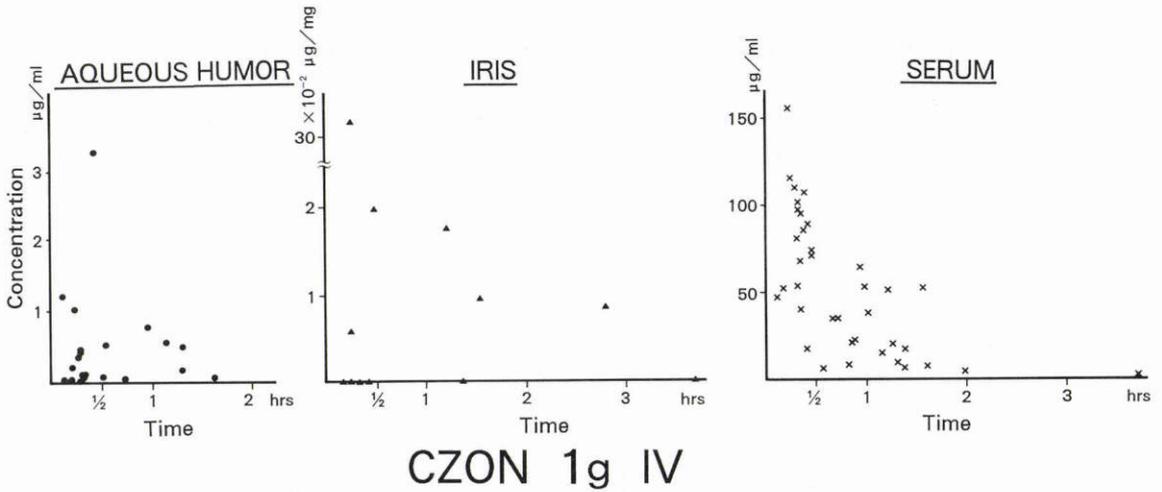


図1 CZON 1g 静脈注射での房水，虹彩，血清への移行濃度

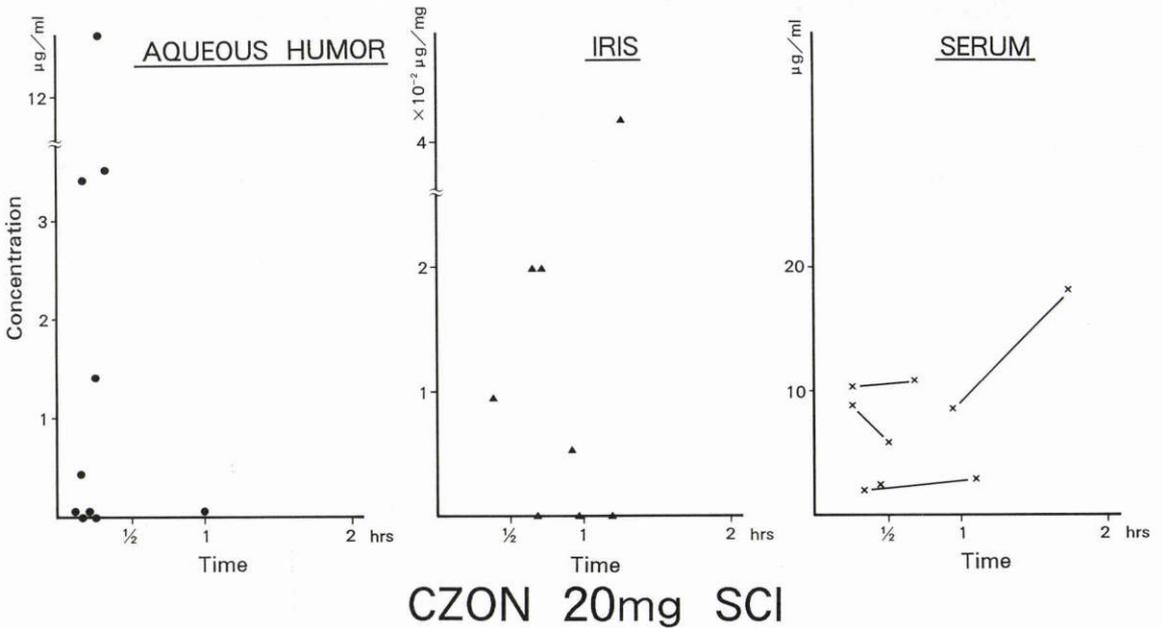


図2 CZON 20mg 結膜下注射での房水，虹彩，血清への移行濃度．2回採血した症例の血清移行濃度は直線でつないで示す．

度では30分値の $1.34\mu\text{g/ml}$ がピークであった．虹彩組織は，17例18眼で採取したが，6検体が重量測定不能であった．このため，表1と図1（中図）に示すように，11例12検体で検討した．虹彩組織の重量は， 0.1mg から 1.0mg ($0.41\pm 0.31\text{mg}$)であった．静脈注射後採取時間は14分から220分で，移行濃度は 0.0025 以下～ $0.315\mu\text{g/mg}$ の範囲であった．ほぼ同じ採取時間でも，検体によりばらつきがみられた．平均移行濃度で

は15分値の $0.08\mu\text{g/ml}$ がピークであった．血清濃度は，表1と図1（右図）に示すように，房水や虹彩の採取時に症例によって，1回または2回採血し，その合計26例33検体で測定した．静脈注射後採血時間は10分から220分で，移行濃度は $2.7\sim 157.7\mu\text{g/ml}$ の範囲であった．平均移行濃度では15分値の $87.4\mu\text{g/ml}$ がピークであった．また，表1に示すように，A/S ratioの算出可能であったのは16例16眼である．ピークは25

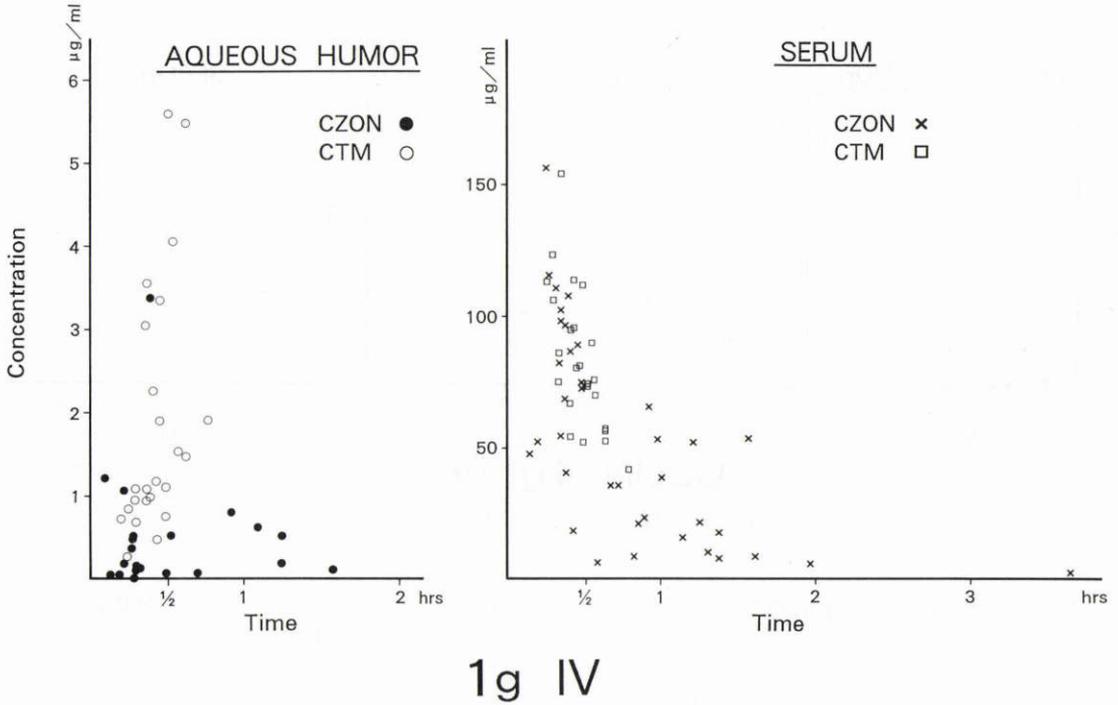


図3 CZON と CTM の比較(1g 静脈注射の場合). CTM の移行濃度は前報⁶⁾より引用した.

分値の4.57%であった.

2. CZON 20mg 結膜下注射の場合：房水移行濃度は、表2と図2（左図）に示すように、9例10検体で測定し、結膜下注射後採取時間は8分から58分で、移行濃度は0.0025以下～12.8µg/mlの範囲であった。平均移行濃度では15分値の2.42µg/mlがピークであった。虹彩組織は、10例10眼で採取したが、2検体が重量測定不能であった。このため、表2と図2（中図）に示すように、8例8検体で検討した。虹彩組織の重量は、0.03mgから2.2mg（0.5±0.68mg）であった。結膜下注射後採取時間は23分から77分で、移行濃度は0.0025以下～0.0426µg/mgの範囲であった。結膜下注射による血清への移行濃度は、表2と図2（右図）に示すように、4例9検体で測定した。結膜下注射後採取時間は15～103分で、移行濃度は1.03～18.5µg/mlの範囲であった。図2に示すように、術中2回採血した症例は、直線でないで示す。時間経過とともにやや増加する症例が多かった。

3. 副作用：静脈注射による副作用は、全例に認められなかった。結膜注射による副作用は、1例のみ注射部位局所の充血を認めるのみで、注射部位をこえる著

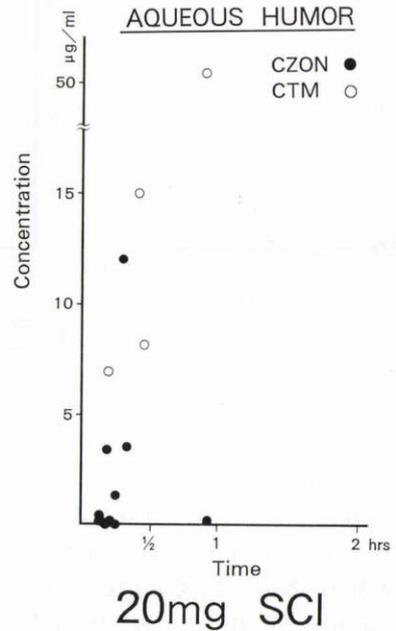


図4 CZON と CTM の比較(20mg 結膜下注射の場合). CTM の移行濃度は前報⁶⁾より引用した.

明な浮腫、疼痛などを訴える例は全く認めなかった。

4. CZON と CTM の比較：前報⁶⁾に記載した CTM 1g 静脈注射および20mg 結膜下注射の結果と、今回の CZON の結果とを、房水と血清濃度について比較検討した。測定方法は前報⁶⁾と全く同じである。1g 静脈注射の結果は、房水濃度では、図3(左図)に示すように、CTM のほうがより高濃度であった。血清濃度でも、図3(右図)に示すように、CTM のほうがやや高濃度の移行であった。20mg 結膜下注射の結果は、図4に示すように、同様に CTM のほうが高い房水移行濃度であった。

副作用として、1g 静脈注射では CTM、CZON いずれも全症例とも出現しなかった。20mg 結膜下注射では、充血は CZON が1/10例(10%)、CTM が1/11例(9%)と同程度の頻度であった。疼痛は CZON では出現しなかったが、CTM で1/11例(9%)の頻度であった。結膜下注射の副作用としては、CZON、CTM いずれも同程度に少ない頻度であった。

IV 考 按

我々は、CZON の静脈注射または結膜下注射を行い、前房水と虹彩の移行濃度を測定した。その結果、房水では静脈注射群よりも結膜下注射群の方が高濃度に移行していた。虹彩では、静脈注射群も結膜下注射群も、房水よりも低い移行濃度であった。房水移行濃度は CZON と CTM で比べてみると、静脈注射群も結膜下注射群も、いずれも CTM の方が高かった。

静脈注射：CZON の眼内移行については、家兎に50 mg/kg 静脈注射して測定した報告がある。葉田野ら⁴⁾によると、房水移行濃度のピークは30分値で1.7 μ g/ml、血清移行濃度のピークは30分値で36.0 μ g/ml で、この時の A/S ratio は4.4%であった。また、大石ら⁵⁾によると、房水移行濃度のピークは15分値で2.80 μ g/ml、血中移行濃度のピークは15分値で229.0 μ g/ml で、この時の A/S ratio は1.22%であった。眼内各組織への移行では、虹彩毛様体が一番高い濃度で、網脈絡膜、視神経、硝子体、前房水の順に移行していた。

我々の静脈注射群で房水の平均移行濃度のピークは、30分値の1.34 μ g/ml であった。また、A/S ratio のピークは静注後25分で4.47%であった。A/S ratio のピーク値、ピーク時間ともに葉田野ら⁴⁾と同じような結果であった。房水と虹彩への移行濃度を比べると、房水のほうが高く、大石らの動物実験⁵⁾とは異なった結果であった。これは、虹彩組織がごく微量しか採取

できないためかもしれない。

結膜下注射：結膜下注射での房水と血清移行を検討した報告では、Boyle ら⁸⁾の研究がある。Boyle ら⁸⁾は、人眼に Lincomycin 75mg/0.25ml の結膜下注射をおこない、前房水と血清の移行濃度を測定している。房水移行濃度のピークは、結膜下注射後約2時間で135 μ g/ml のピーク値であったが、血清移行濃度のピークはみられず、5 μ g/ml 以下の移行濃度であった。

我々の結膜下注射群での房水の平均移行濃度のピークは、15分値の2.42 μ g/ml であった。血清濃度では、今回の15分～103分での採取時間内に明確なピークはみられず、最終103分値の18.5 μ g/ml が一番高値であった。房水と血清濃度を比較すると、血清濃度より房水移行濃度のほうが全体に低値である。結膜下注射された CZON は、眼循環によって眼局所より全身循環へかなり移行していると考えられる。

臨床的制約：今回の研究では、以下のような制約が考えられる。1. 検体採取時間、2. 測定検体、まず、第一に検体採取時間は大きくばらついている。注射直後15分または30分を目標としたが、手術進行の具合や難易度によりやむを得ず時間差を生じた。このため、Axelrod ら⁷⁾の方法に準じて、各時間ごとの平均移行濃度を算出し検討した。

次に、測定検体について、房水、血清移行濃度については、そのまま [ml] 当りの移行濃度が可能である。しかし、虹彩組織はごく微量しか採取できない。重量を測定できない0.02mg 以下の検体は除外した。約1/4の検体が重量測定不能であった。測定できた虹彩移行濃度の結果では、約半数が0.0025 μ g/ml 以下の移行濃度であった。また、検体採取時間が近似していても症例ごとに大きく異なった移行濃度であった。理由は明確ではないが、微量の切除片であることや切除片内の虹彩血管の有無により、ばらついたと考えられる。結局、虹彩組織は微量しか採取できないことやばらつきを生じやすいため、移行濃度を比較検討するには、不相当と考えられる。

CZON と CTM の比較：房水と血清濃度を、CZON と CTM で比較した結果では、いずれも CTM のほうが高い移行濃度であった。CTM の眼内移行に関する動物実験では、大石らの報告⁹⁾がある。それによると、家兎への50mg/kg 静脈注射で、房水移行濃度のピークは30分後で7.53 μ g/ml であった。CZON に関する大石ら⁹⁾の動物実験結果では、房水移行濃度のピークは15分値で2.80 μ g/ml である。我々の結果もこれらの報

告⁹⁾と同様に, CZONのほうがCTMより低濃度の房水移行であった. 一般に薬物の眼内移行は, 血漿中濃度, 血漿蛋白結合率, blood-ocular barrierの透過性, 眼外への能動輸送, メラニン色素への吸着などによるとされている. 血漿蛋白結合率以外の条件が同じであれば, 血漿蛋白結合率の高いものほど, 房水への移行が低いと報告されている¹⁰⁾. CZONとCTMの構造式は類似し, 分子量はそれぞれ535.58²⁾, 598.54¹¹⁾である. また, 健康成人男性へ500mg静注時の半減期はそれぞれ0.97時間¹²⁾, 0.72時間¹³⁾で, 尿中6時間排泄率はそれぞれ67.7%¹²⁾, 78.8%¹³⁾である. CZONの方が, CTMより体内での減少・排泄がやや遅い傾向がみられるが, 概してほぼ似た値である. 大きく異なっているのは, ヒト血清蛋白結合率で, CZONは87%¹⁴⁾, CTMは8%¹⁵⁾である. 両者の前房水の移行の違いは, 血清蛋白結合率の差によるのではないかと推定される.

臨床的応用: 今回我々は, 眼内炎の予防や治療におけるCZONの有用性を知る目的で, 人眼における眼内移行を測定した. 眼内炎の原因菌としては, 分離できた起炎菌のうち, 約79%がグラム陽性菌, 15%がグラム陰性菌と報告されている¹⁶⁾. また, 最近増加傾向にあるといわれる眼内レンズ挿入術後の眼内炎では, 表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌が多い¹⁷⁾. 今回の結果から, 前房水の移行濃度は, 表皮ブドウ球菌以外のおもな起炎菌であるグラム陽性菌やグラム陰性菌に対するCZONの最小発育阻止濃度(MIC)¹¹⁻³⁾を上回っており, 臨床的に有用と考えられる. 表皮ブドウ球菌に対するCZONのMICは3.13 $\mu\text{g/ml}$ ³⁾で, ほかの主な起炎菌より高い濃度を必要とする. 静脈注射群, 結膜下注射群いずれも, 房水の平均移行濃度は下回っていた. しかし, 静脈注射と結膜下注射を併用することにより, 房水にも高い移行濃度が得られると推測される. とくに, 黄色ブドウ球菌に対し強い抗菌力を発揮するCZONは, 今後臨床的に必要性が高まると考えられる.

本研究に際し, ご協力をいただいた武田薬品工業株式会社の厚情に厚くお礼申し上げます. 本論文の要旨は, 第36回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した.

文 献

- 1) 疋田宗生, 三橋 進, 井上松久: L-105の細菌学的

- 評価. *Chemotherapy* 34(S-3): 1-16, 1986.
- 2) 西野武志, 尾花芳樹, 後藤季美他: L-105のin vitroおよびin vivo抗菌作用について. *Chemotherapy* 34(S-3): 79-95, 1986.
- 3) 渡辺邦友, 沢 赫代, 青木 誠, 他: L-105の嫌気性菌に対する抗菌作用. *Chemotherapy* 34(S-3): 69-78, 1986.
- 4) 葉田野博, 若松和代: L-105の眼科領域における検討. *Chemotherapy* 34(S-3): 721-723, 1986.
- 5) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 他: 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.
- 6) 杉原いつ子, 生田泰治, 林田康宏, 他: Cefotiamの結膜下注射による人眼各組織への移行について. *日眼会誌* 91: 785-793, 1987.
- 7) Axerlrod JL, Kochman RS: Cefaclor levels in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 98: 740-742, 1980.
- 8) Boyle GL, Lichtig ML, Leopold IH: Lincomycin levels in human ocular fluid and serum following subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol* 71: 1303-1306, 1971.
- 9) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 他: 眼感染症に関するCefotiam (SCE-963)の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-3): 683-688, 1979.
- 10) 新家 真: 全身投与と薬物の眼内移行. 三島濟一編: 新臨床眼科全書, 薬物療法総論, 東京, 金原出版, 15-32, 1983.
- 11) 板倉紘一, 尾上 正, 神戸正幸, 他: Cefotiam (7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl) acetamido]-3-[[[1-(2-dimethylaminorthyl)-1H-tetrazol-5-yl] thio] methyl] cep-3-em-4-carboxylic Acid, SCE-963) Dihydrochlorideの物性および安定性. 武田研究所報 37: 286-296, 1978.
- 12) 中島光好, 橋本久邦, 滝口祥令, 他: L-105の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 34(S-3): 133-148, 1986.
- 13) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 他: Cefotiam (SCE-963)の体内動態および臨床効果. *Chemotherapy* 27(S-3): 192-201, 1979.
- 14) 井之川芳之, 山下憲昭, 武井啓司, 他: L-105の動物実験における体内動態. *Chemotherapy* 34(S-3): 105-118, 1986.
- 15) 土屋皖司, 近藤正照, 喜多八州男, 他: Cefotiam (SCE-963)のマウス, ラット, ウサギおよびイヌにおける吸収・体内分布および排泄について. *Chemotherapy* 27(S-3): 121-132, 1979.
- 16) Rowsey JJ, Newsom DL, Sexton DJ, et al: Endophthalmitis, current approaches. *Ophthalmology* 89: 1055-1066, 1982.
- 17) Driebe WT Jr, Mandelbaum S, Forster RK, et al: Pseudophakic endophthalmitis, diagnosis and management. *Ophthalmology* 93: 442-448, 1986.