

眼科領域における Cefotiam hexetil の臨床的研究

矢田浩二・清水千尋・石綿丈嗣・藤原隆明

杏林大学医学部眼科学教室*

徳田久弥

杏林大学医学部

馬詰良比古

公立阿伎留病院

新しいセファロスポリン系の経口抗生剤 cefotiam hexetil を麦粒腫 18 例、瞼板腺炎 15 例、角膜潰瘍 2 例、角膜浸潤 1 例、涙囊炎 6 例の計 42 症例に投与し、その臨床的效果を検討した。本剤を 1 回 100 mg または 200 mg、1 日 3 回、経口投与したところ、著効 10 例、有効 30 例、やや有効 2 例となり、有効率 95.2% と優れた成績が得られた。また、副作用は、全例に認められなかった。

Key words : Cefotiam hexetil, 臨床検討, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 涙囊炎

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は、武田薬品工業株式会社により開発された広域性注射用セファロスポリンの cefotiam (CTM) の 4 位カルボキシル基をエステル化することにより、消化管吸収性を高めた経口剤で、その化学構造式は Fig. 1 の如くである¹⁾。本剤は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して、既存の経口セファロスポリンに比し、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを示すことが知られている^{2,3)}。

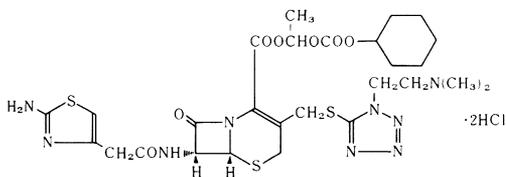


Fig. 1 Chemical structure of cefotiam hexetil

今回我々は、CTM-HE を外眼部感染症に対し使用する機会を得たので、以下にその成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象および方法

昭和 61 年 12 月より昭和 62 年 9 月までの間に、杏

林大学病院眼科および公立阿伎留病院眼科を訪れた外来患者で、19 歳から 75 歳までの男子 17 例、女子 25 例の外眼部感染症 42 例に対し、原則として CTM-HE を 1 回 100 mg、1 日 3 回経口投与した。なお症状に応じ 1 回投与量を 200 mg まで増量した。その内訳は、麦粒腫 18 例、瞼板腺炎 15 例、角膜潰瘍 2 例、角膜浸潤 1 例、涙囊炎 6 例であった。

2. 臨床効果の判定基準

麦粒腫、瞼板腺炎では投与後 3 日以内に治癒したものを著効、7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを有効、その他の疾患では 7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものをそれぞれ著効または有効とし、7 日以後になっても症状の改善をみないものは無効とした。

II. 臨床成績

42 例の内訳と投与方法、総投与量、臨床効果、検出菌、副作用は、Table 1 に示す通りである。

1. 疾患別臨床効果

1) 麦粒腫

Case No. 1~18 の 18 症例である。眼分泌物の培養により、*Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus* spp. が各々 4 例、*Bacillus subtilis*, *Corynebacterium*

Table 1-1 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
				Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	20	F	Hordeolum	100 × 3	6	1.5	(-)		Good	Unknown	-
2	29	F	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	0.78	Good	Eradicated	-
3	37	M	Hordeolum	100 × 3	7	2.1	(-)		Good	Unknown	-
4	23	M	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	(-)		Good	Unknown	-
5	21	M	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	(-)		Good	Unknown	-
6	32	M	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	(-)		Good	Unknown	-
7	70	M	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	<i>B. subtilis</i> <i>Micrococcus</i> sp. <i>S. mitis</i>	0.025 0.39	Good	Replaced	-
8	39	F	Hordeolum	100 × 3	7	2.1	<i>Corynebacterium</i> (-)	0.1	Good	Eradicated	-
9	33	F	Hordeolum	100 × 3	8	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	0.2	Good	Eradicated	-
10	29	F	Hordeolum	100 × 3	7	2.1	(-)		Good	Unknown	-
11	43	M	Hordeolum	100 × 3	5	1.5	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.2	Good	Eradicated	-

Table 1-2 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side effect
				Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
12	53	F	Hordeolum	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Good	Eradicated	-	
13	31	M	Hordeolum	200 × 3	4	0.9	(-)		Excellent	Unknown	-	
14	22	F	Hordeolum	100 × 3	5	3.0	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.2	Excellent	Eradicated	-	
15	24	F	Hordeolum	200 × 3	5	3.0	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Good	Eradicated	-	
16	41	M	Hordeolum	200 × 3	8	4.2	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.39	Good	Eradicated	-	
17	20	M	Hordeolum	200 × 3	4	2.4	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) <i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative)	0.025 0.025	Good	Unchanged	-	
18	27	F	Hordeolum	200 × 3	5	3.0	(-)		Good	Unknown	-	
19	32	M	Meibomitis	100 × 3	8	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.2	Good	Eradicated	-	
20	33	F	Meibomitis	100 × 3	5	1.5	(-)		Good	Unknown	-	
21	32	M	Meibomitis	100 × 3	4	0.9			Good	Unknown	-	

Table 1-3 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side effect
				Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
22	29	F	Meibomitis	100 × 3	5	1.2	<i>B. poraerthensis</i> (-)	0.05	Good	Eradicated	-	
23	35	M	Meibomitis	100 × 3	3	0.9	<i>P. putida</i> (-)	>100	Good	Eradicated	-	
24	19	F	Meibomitis	100 × 3	3	0.7	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.2	Excellent	Eradicated	-	
25	34	F	Meibomitis	100 × 3	3	0.5			Excellent	Unknown	-	
26	64	M	Meibomitis	100 × 3	3	0.9	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Excellent	Eradicated	-	
27	38	M	Meibomitis	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Good	Eradicated	-	
28	33	F	Meibomitis	100 × 3	8	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	0.78	Good	Unknown	-	
29	57	F	Meibomitis	200 × 3	3	1.8	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.39	Excellent	Eradicated	-	
30	39	F	Meibomitis	200 × 3	5	3.0	<i>A. calcoaceticus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	50 50	Good	Unchanged	-	
31	23	M	Meibomitis	100 × 3	5	1.2	NF-GNR NF-GNR	0.05 0.1	Good	Unchanged	-	
32	19	F	Meibomitis	100 × 3	4	0.9	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative) (-)	0.39	Excellent	Eradicated	-	

Table 1-4 Clinical summary of cefotiam hexetil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side effect
				Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
33	67	M	Meibomitis	100 × 3	7	2.1	(-)			Good	Unknown	-
34	45	F	Corneal ulcer	100 × 3	7	2.1	(-)			Excellent	Unknown	-
35	63	F	Corneal ulcer	100 × 3	7	2.1	<i>Micrococcus</i> sp.	<0.025		Excellent	Eradicated	-
36	75	F	Corneal infiltration	100 × 3	7	1.8	<i>S. aureus</i>	0.39		Excellent	Eradicated	-
37	19	M	Dacryocystitis	100 × 3	7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative)	0.2		Good	Eradicated	-
38	36	F	Dacryocystitis	200 × 3	15	8.4	<i>S. pneumoniae</i>	0.2		Good	Eradicated	-
39	46	F	Dacryocystitis	200 × 3	15	9.0	(-)			Good	Unknown	-
40	54	F	Dacryocystitis	200 × 3	36	21.0	<i>Staphylococcus</i> sp. (coagulase negative)	0.2		Fair	Eradicated	-
41	39	F	Dacryocystitis	200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i>	0.2		Fair	Unknown	-
42	68	F	Dacryocystitis	200 × 3	29	17.4	(-)			Good	Unknown	-

NF-GNR : Glucose non-fermenting gram-negative rod

sp. が1例ずつ検出された。症例7では投与により、*B. subtilis* より *Micrococcus* sp., *Streptococcus mitis* へ菌交代が認められた。全例が投薬7日以内に治癒しており、著効2例を含めて有効率は、100%であった。

2) 瞼板腺炎

症例19~33の15症例である。検出菌は、*S. aureus* が2例、*Staphylococcus* spp. が4例、*Bordetella parapertussis*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter calcoaceticus*, NF-GNR が各々1例ずつであった。臨床効果は、著効5例を含めて全例が有効以上で有効率は麦粒腫同様、100%であった。

3) 角膜潰瘍

症例34と35の2例で、症例35より *Micrococcus* sp. が検出されている。いずれも投与7日以内に治癒しており、著効と判定した。

4) 角膜浸潤

症例36の1例で、*S. aureus* が検出されている。投与2日後には著しい症状の改善をみ、6日後には臨床症状は全て消失したので、著効と判定した。

5) 涙嚢炎

症例37~42の6例で、*Streptococcus pneumoniae* と *Staphylococcus* spp. が各々2例ずつ検出されている。臨床効果は、有効4例、やや有効2例、有効率66.7%と他の疾患に比べ劣る成績となった。これはほとんどの症例が、鼻涙管閉塞を基礎にした慢性涙嚢炎の急性増悪と考えられる症例であり、投薬により眼痛、眼瞼腫脹、発赤等の症状は消失したにもかかわらず、膿汁の逆流が持続するという経過をたどったものが多く、従って投薬期間も長期におよんだ症例が多かった。

以上の成績は、本疾患の性質上、やむを得ない面

Table 2 Clinical effect of cefotiam hexetil on diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Hordeolum	18	2	16			100
Meibomitis	15	5	10			100
Corneal ulcer	2	2				100
Corneal infiltration	1	1				100
Dacryocystitis	6		4	2		66.7
Total	42	10	30	2	0	95.2

Table 3 Bacteriological response of cefotiam hexetil on isolated organism

Organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Eradicated rate (%)
		Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	
G(+)-bacteria	<i>S. aureus</i>	7	7			100
	<i>Staphylococcus</i> spp.	10	9	1		90.0
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1			100
	<i>S. pneumoniae</i>	2	1		1	100
	<i>B. subtilis</i>	1		1		100
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1			100
G(-)-bacteria	<i>B. parapertussis</i>	1	1			100
	<i>P. putida</i>	1	1			100
	<i>A. calcoaceticus</i>	1		1		0
	NF-GNR	1		1		0
Total	26	21	3	1	1	88.0

があると考えられた。

以上をまとめて疾患別臨床効果を、Table 2 に示す。

2. 分離菌別細菌学的効果

Table 3 に投与前分離菌の消長を示す。投与前に菌が分離された 26 症例中、投与後も菌の検索が実施された症例は、10 例であった。残りの投与後菌の検索が行われなかった 16 例については、眼脂をはじめとする臨床症状の消長をもとにして、細菌学的効果を判定した。

グラム陽性菌では、*S. aureus* 7 株、*Staphylococcus* spp. 10 株、*Micrococcus* sp., *B. subtilis*, *Corynebacterium* sp. がそれぞれ 1 株、*S. pneumoniae* 2 株が検出された。うち *Staphylococcus* sp. の 1 株、*S. pneumoniae* の 1 株を除き、菌は消失し、消失率は 95.2% であった。但し、*B. subtilis* が検出された 1 例は、薬剤投与後 *Micrococcus* sp. と *S. mitis* への菌交代が見られた。グラム陰性菌では、*B. paraptussis*, *P. putida*, *A. calcoaceticus*, NF-GNR がそれぞれ 1 株ずつ検出され、*B. paraptussis*, *P. putida* は消失したが、*A. calcoaceticus*, NF-GNR は存続し消失率は 50% であった。計 26 株中消失 22 株、不変 3 株、不明 1 株で、消失率は 88.0% であった。

III. 考 察

CTM-HE は、広域性注射用セファロsporin 剤 CTM の 4 位カルボキシル基をエステル化して、腸管の吸収性を高め経口剤としたものである。本剤は、腸管組織内のエステラーゼにより分解されて CTM となり抗菌力を発揮する¹⁾。CTM は、既知の如く、グラム陽性菌に対して強い抗菌力をもち、グラム陰

性菌に対しても抗菌力が強く、広いスペクトルを有する^{2,3)}。

眼科領域における感染症からの検出菌は、グラム陽性球菌が最も多く、次いでグラム陰性桿菌、嫌気性菌とされている⁴⁾。

今回検討した 42 症例より分離された 26 株においても、グラム陽性球菌が 20 株と 80% 近くを占め、その中では、*S. aureus* と *Staphylococcus* spp. が計 17 株と 85% を占めた。一方、グラム陰性桿菌は 4 株で 15% であった。この結果は、CTM の抗菌スペクトルからみて、大部分が感受性菌であり、本領域の感染症に本剤が十分有効性があることを伺わせた。実際に臨床効果をみても、麦粒腫、睑板腺炎では 100%、全体でも 95.2% と、優れた成績を示した。

また副作用も全例に認められなかったことを併せて考えると、CTM-HE は、眼科領域の感染症において、有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NURATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics* 40: 81~90, 1987
- 2) 土屋皖司, 木田 誠, 近藤正熙, 小野英男, 野路弓子, 武内真理子, 西 武: 新広域 cephalosporin, cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 27(S-3): 73~93, 1979
- 3) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用及び体内動態について。第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 4) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃領子: 眼感染症。日本臨牀 44: 790~794, 1986

CEFOTIAM HEXETIL IN OPHTHALMOLOGY

KOJI YATA, CHIHIRO SHIMIZU, TAKETSUGU ISHIWATA and TAKAAKI FUJIWARA

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University,

6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

HISAYA TOKUDA

Medical Department, Kyorin University, Mitaka

YOSHIHIKO UMAZUME

Department of Ophthalmology, Public Akiru Hospital, Akikawa

Cefotiam hexetil (CTM-HE) a new oral cephalosporin antibiotic, was administered to a total of 42 patients, namely 18 patients with hordeolum, 15 with meibomitis, 2 with corneal ulcer, 1 with corneal infiltration and 6 with dacryocystitis, to evaluate its clinical efficacy. CTM-HE was given at 100 mg or 200 mg three times a day after meals, and the duration of administration ranged from 3~35 days. The clinical efficacy was excellent in 10 patients, good in 30 and fair in 2, the efficacy rate being 95.2%. There were no side effects.