

## Cefotiam hexetil の眼感染症に対する 臨床応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・本山まり子

大桃明子・田沢 博・宮尾益也

新潟大学医学部眼科学教室\*

新経口用セフェム剤 cefotiam hexetil (CTM-HE) は、生体内では cefotiam (CTM) となり抗菌力を発揮する。

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は CTM の 0.39~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し、0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山があった。白色成熟家兎に CTM-HE を 50 mg/kg 経口投与して、前房水内へは 2 時間後に 0.37  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値濃度が認められ、房血比は 5.12% であった。以後は漸減して 6 時間後は 0.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。投与 2 時間後の眼組織内濃度は、外眼部で 1.95~7.55  $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部で 0.45~3.30  $\mu\text{g/g}$  or ml であった。

眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、結膜膿胞、急性涙囊炎、慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の計 94 例に対して、本剤を 1 回 100 mg または 200 mg、1 日 3 回経口投与して、臨床効果を検討した。著効 8 例、有効 68 例、やや有効 10 例、無効 8 例の結果が得られ、80.9% の有効率が得られた。

副作用は 4 例、4.26% に消化器症状がみとめられた。いずれも軽度であり、内服中止または終了後症状は回復した。

**Key words** : Cefotiam hexetil, 眼科感染症, 分離菌感受性, 眼組織移行, 臨床検討

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は武田薬品工業 K. K. 中央研究所で研究開発された新しい経口用セファロsporin 剤である。本剤は注射用セファロsporin cefotiam (CTM) のエステル化したもので、経口投与して消化管より吸収されて、血中では CTM として抗菌活性を発揮する<sup>1)</sup>。

本剤の眼科臨床応用のために、基礎的検討を行い、眼化膿症患者に使用して有効性ならびに安全性につき検討した成績を報告する。

### I. 実験方法

#### 1. 臨床分離菌に対する感受性

眼感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20 株に対する感受性を、日本化学療法学会標準法により MIC にて検査した。接種菌量は Tryptosoy broth に 18~24 時間培養の菌原液を用いた。同時に cephalixin (CEX), cefaclor (CCL)

および cefroxadine (CXD) についても同様に検査した。

#### 2. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行の動態について検討した。

CTM-HE を 0.004 N HCl に溶解して、50 mg/kg をネラトンカテーテルを用いて直接家兎腹腔内に投与した。のち経時的に前房水ならびに血液を採取して、それぞれの CTM 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、眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は、眼組織および前房水では *Providencia rettgeri* ATCC 9250、血清は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌としたアガーウェル法により行った。標準希釈液ならびに検体の希釈には、血清では家兎血清、眼組織および前房水では 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

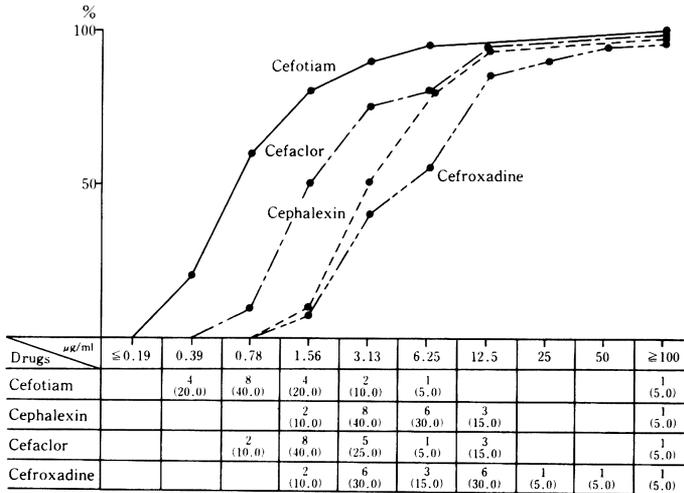


Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains)

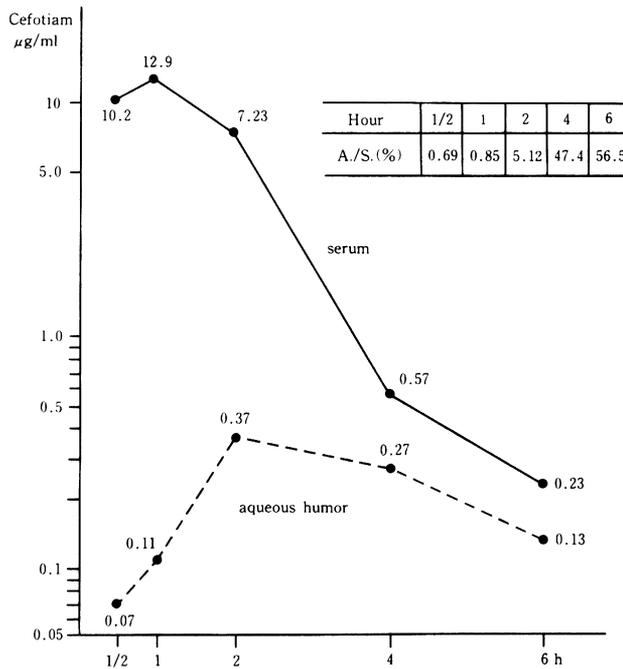


Fig. 2 Aqueous humor and serum cefotiam level after oral administration of cefotiam hexetil (Rabbit eye, 50 mg/kg, p.o. n=3)

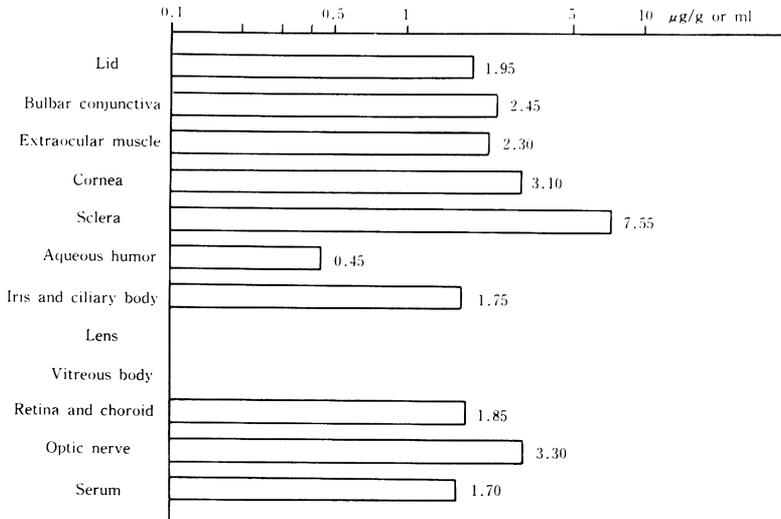


Fig. 3 Ocular tissue cefotiam concentration after oral administration of cefotiam hexetil (Rabbit eye, 50 mg/kg, p.o. n=2, 2 hour)

Table 1 Distribution of sex and age

Age	Male	Female	Total
13~19	5	9	14
20~29	3	10	13
30~39	5	1	6
40~49	11	3	14
50~59	2	11	13
60~69	3	9	12
70~79	8	5	13
80~84	4	5	9
Total	41	53	94

Table 2 Dosage and duration

Daily dosage	Duration		Total
	1~7	8~14	
100 mg × 3	58	1	59
200 mg × 3	27	8	35
Total	85	9	94

II. 実験成績

1. 臨床分離菌に対する感受性 (Fig. 1)

*S. aureus* 20 株の感受性分布を Fig. 1 に示した。CTM の 0.39~≥100 µg/ml に広く分布して、0.78 µg/ml に 8 株、40% があって分布の山をなした。

他の 3 剤と比較すると、CTM は数段階高感受性側において、抗菌力の強さは CTM > CCL > CEX > CXD の順であった。≥100 µg/ml の CTM 高度耐性の 1 株は、他の 3 剤にも高度耐性で交叉耐性がみられた。

2. 眼内移行

成績は、全て 2 ないし 3 眼の平均値であらわした。

1) 前房水内濃度 (Fig. 2)

経口投与後、前房水内には 30 分後に 0.07 µg/ml, 1 時間後に 0.11 µg/ml の CTM 濃度が認められて、2 時間後に 0.37 µg/ml のピーク値に達した。

3. 臨床治験

症例は、昭和 61 年 7 月より昭和 62 年 8 月の期間に眼科外来を受診した外来患者である。内訳は、眼瞼炎 22 例、麦粒腫 24 例、瞼板腺炎 18 例、結膜膿胞 1 例、急性涙囊炎 1 例、慢性涙囊炎 9 例、角膜炎 6 例および角膜潰瘍 13 例の計 94 例である。これらに対して本剤を 1 回 100 mg または 200 mg 錠を 1 日 3 回経口投与して、臨床効果と安全性につき検討した。

Table 3-1 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age and sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	54 • F	Blepharitis	OS	<i>A. denitrificans</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
2	28 • M	Blepharitis	OS	(-)	100 × 3	7	2.1	Unknown	Fair	None
3	54 • F	Blepharitis	OS	<i>S. marcescens</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
4	73 • M	Blepharitis	Both	<i>S. aureus</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
5	58 • M	Blepharitis	Both	<i>S. sanguis</i>	100 × 3	7	2.1	Unchanged	Fair	None
6	82 • M	Blepharitis	Both	<i>M. morgani</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
7	78 • M	Blepharitis	Both	CNS	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Fair	None
8	78 • M	Blepharitis	OD	CNS	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
9	65 • F	Blepharitis	OD	CNS	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
10	82 • F	Blepharitis	Both	<i>B. subtilis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
11	64 • F	Blepharitis	OS	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
12	79 • F	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	200 × 3	7	4.2	Unchanged	Good	None
13	76 • F	Blepharitis	OS	<i>M. osloensis</i>	200 × 3	5	3.0	Eradicated	Poor	None
14	16 • F	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	100 × 3	7	2.1	Unchanged	Good	None
15	42 • M	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	100 × 3	7	2.1	Unchanged	Fair	None
16	72 • M	Blepharitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
17	66 • F	Blepharitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
18	67 • F	Blepharitis	Both	<i>S. sanguis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
19	73 • F	Blepharitis	Both	<i>S. sanguis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Excellent	None
20	74 • M	Blepharitis	Both	<i>S. epidermidis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
21	66 • F	Blepharitis	OS	NF-GNR	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
22	69 • M	Blepharitis	OD	<i>K. pneumoniae</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Fair	None
23	24 • F	External hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None

CNS : Coagulase negative staphylococci

NF-GNR : Glucose nonfermentative gram-negative rods

Table 3-2 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age and Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
24	19・F	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good	None
25	41・F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	200×3	5	3.0	Eradicated	Good	None
26	21・F	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
27	20・F	External hordeolum	OS	CNS	100×3	7	2.1	Unchanged	Good	None
28	17・F	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good	None
29	30・M	External hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Excellent	None
30	15・M	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good	None
31	48・M	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good	None
32	14・M	External hordeolum	OD	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
33	17・F	External hordeolum	OS	<i>Micrococcus</i> sp.	100×3	7	2.1	Unchanged	Good	None
34	44・F	External hordeolum	Both	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Fair	None
35	46・M	External hordeolum	OS	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
36	16・F	External hordeolum	OD	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
37	13・F	External hordeolum	OD	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
38	35・M	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Excellent	None
39	63・F	External hordeolum	OD	CNS	200×3	1	0.6	Eradicated	Good	Gastralgia
40	75・F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	200×3	12	7.2	Eradicated	Good	None
41	15・M	External hordeolum	OD	CNS	200×3	7	4.2	Unchanged	Poor	None
42	26・F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	200×3	9	5.4	Eradicated	Good	None
43	16・M	External hordeolum	OD	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
44	57・F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
45	15・M	External hordeolum	OD	<i>Micrococcus</i> sp.	100×3	3	0.9	Eradicated	Good	None
46	35・M	External hordeolum	OD	CNS	100×3	5	1.5	Eradicated	Good	None

CNS : Coagulase negative staphylococci

Table 3-3 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age and Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
47	49 • M	Meibomianitis	OD	(-)	100 × 3	7	2.1	Unknown	Good	None
48	44 • M	Meibomianitis	OD	(-)	100 × 3	7	2.1	Unknown	Good	None
49	18 • F	Meibomianitis	OD	NT	100 × 3	7	2.1	Unknown	Fair	None
50	24 • F	Meibomianitis	OS	CNS	100 × 3	7	2.1	Unchanged	Fair	None
51	28 • M	Meibomianitis	OS	<i>S. aureus</i>	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
52	13 • F	Meibomianitis	OD	<i>B. catarrhalis</i>	100 × 3	5	1.5	Eradicated	Good	None
53	80 • M	Meibomianitis	OS	CNS	100 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	None
54	76 • F	Meibomianitis	OS	<i>S. sanguis</i>	100 × 3	5	1.5	Eradicated	Good	None
55	18 • F	Meibomianitis	OS	<i>Micrococcus</i> sp.	100 × 3	8	2.4	Eradicated	Good	None
56	65 • M	Meibomianitis	OS	CNS	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
57	35 • M	Meibomianitis	OD	<i>S. aureus</i>	200 × 3	1	0.6	Unchanged	Poor	None
58	25 • F	Meibomianitis	OS	<i>S. mitis</i> <i>S. intermedius</i>	200 × 3	12	7.2	Eradicated	Excellent	None
59	75 • M	Meibomianitis	OD	NT	200 × 3	12	7.2	Unknown	Good	Diarrhea
60	56 • F	Meibomianitis	OS	CNS	200 × 3	5	3.0	Eradicated	Good	None
61	45 • M	Meibomianitis	OD	<i>S. sanguis</i> <i>Micrococcus</i> sp.	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
62	20 • F	Meibomianitis	OD	CNS	200 × 3	10	6.0	Eradicated	Poor	None
63	41 • M	Meibomianitis	OS	CNS	200 × 3	5	3.0	Eradicated	Good	None
64	29 • M	Meibomianitis	OD	(-)	100 × 3	7	2.1	Unknown	Good	None
65	29 • F	Conjunctival pustula	OD	<i>A. calcoaceticus</i>	100 × 3	7	2.1	Unchanged	Poor	None
66	63 • F	Acute dacryocystitis	OD	CNS	200 × 3	5	3.0	Unchanged	Poor	None

CNS : Coagulase negative staphylococci

NT : Not tested

Table 3-4 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age and Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
67	55・F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	Unchanged	Fair	None
68	81・F	Chronic dacryocystitis	OD	CNS	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
69	65・F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>A. calcoaceticus</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
70	53・F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. marcescens</i>	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	Constipation
71	84・F	Chronic dacryocystitis	OS	$\beta$ -Streptococcus A	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	None
72	52・F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>A. anitratus</i> <i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
73	79・M	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	5	1.5	Unchanged	Good	None
74	82・F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. pneumoniae</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Excellent	None
75	53・F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>A. hydrophila</i>	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
76	81・F	Keratitis	OD	<i>S. sanguis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	None
77	21・F	Keratitis	OD	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good	None
78	53・F	Keratitis	OD	NF-GNR	100×3	7	2.1	Eradicated	Good	None
79	20・F	Keratitis	OD	<i>A. hydrophila</i>	100×3	5	1.5	Eradicated	Good	None
80	34・M	Keratitis	OD	(-)	200×3	7	4.2	Unknown	Excellent	None
81	83・M	Keratitis	OS	CNS	200×3	8	4.8	Eradicated	Good	None

CNS : Coagulase negative staphylococci

NF-GNR : Glucose nonfermentative gram-negative rods

Table 3-5 Clinical results of cefotiam hexetil

No.	Age and Sex	Diagnosis	Eye	Organisms	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
82	45 • M	Corneal ulcer	OD	(-)	200 × 3	7	4.2	Unknown	Fair	None
83	54 • F	Corneal ulcer	OS	(-)	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	None
84	45 • M	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
85	80 • M	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
86	64 • M	Corneal ulcer	OD	CNS	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
87	47 • M	Corneal ulcer	OD	<i>A. calcoaceticus</i> CNS	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
88	39 • F	Corneal ulcer	OD	CNS	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	Anorexia
89	54 • F	Corneal ulcer	OS	(-)	200 × 3	14	8.4	Unknown	Poor	None
90	41 • M	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	None
91	48 • F	Corneal ulcer	OS	(-)	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	None
92	50 • M	Corneal ulcer	OD	(-)	200 × 3	4	2.4	Unknown	Excellent	None
93	73 • M	Corneal ulcer	OD	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 3	14	8.4	Unchanged	Poor	None
94	61 • F	Corneal ulcer	OD	<i>S. marcescens</i>	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Excellent	None

CNS : Coagulase negative staphylococci

NF-GNR : Glucose nonfermentative gram-negative rods

Table 4 Clinical effects of cefotiam hexetil

Diagnosis	No.	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Blepharitis	22	1	15	5	1	72.7
External hordeolum	24	2	20	1	1	91.7
Meibomianitis	18	1	13	2	2	77.8
Conjunctival pustula	1				1	0
Acute dacryocystitis	1				1	0
Chronic dacryocystitis	9	1	7	1		88.9
Keratitis	6	1	5			100
Corneal ulcer	13	2	8	1	2	76.9
Total	94	8	68	10	8	80.9

以後は漸減して4時間後0.27  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間後は0.13  $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。

同時に測定した血清内のCTM濃度は, 1時間後に12.9  $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られて, 6時間後は0.23  $\mu\text{g/ml}$ であった。房水/血清比は前房水内濃度のピーク時, すなわち2時間では5.12%であった。

## 2) 眼組織内濃度

成績はFig. 3に示した。

経口投与2時間で, 外眼部に1.95~7.55  $\mu\text{g/g}$ のCTM濃度が移行して認められ, 強膜に7.55  $\mu\text{g/g}$ で最も高濃度を示した。次いで角膜, 球結膜, 外眼筋, 眼瞼の順であった。眼球内部へは, 0.45~3.30  $\mu\text{g/g}$  or  $\text{ml}$ の濃度で, 水晶体, 硝子体には移行濃度を認めなかった。

## 3. 臨床成績

症例の年齢は13歳~84歳にわたり, 男41例, 女53例であった (Table 1)。

1日投与量および投与日数は, 100  $\text{mg} \times 3$ が59例, 200  $\text{mg} \times 3$ が35例であり, 日数は1~7日が大部分で85例, 8~14日が9例であった (Table 2)。

臨床成績をTable 3に示した。

症例1~22は眼瞼炎で, 眼瞼の発赤, 腫脹を伴い眼脂, 結膜充血がみられて, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*などの菌が検出された。本剤100  $\text{mg} \times 3$ 内服, 7日間投与の19例中で16例に症状の改善がみられ, 200  $\text{mg} \times 3$ , 5~7日間投与した3例では2例に症状の改善が

みられた。

症例23~46の麦粒腫は, *S. aureus*, *S. epidermidis*, Coagulase negative staphylococci (CNS) が検出された。19例には100  $\text{mg} \times 3$ , 3~7日間投与して2例に著効, 16例に有効に作用した。5例には200  $\text{mg} \times 3$ , 5~12日間投与して, 4例に有効に作用した。

症例47~64の瞼板腺炎は, 眼瞼結膜の充血, 腫脹があり異物感, 眼痛を訴えた。眼脂分泌物から, *S. aureus*, CNS, *Micrococcus* spp., *Branhamella catarrhalis*などが検出された。10例には100  $\text{mg} \times 3$ , 5~7日間で8例に有効, 8例に200  $\text{mg} \times 3$ , 5~12日間の投与で, 1例に著効, 5例に有効の結果が得られた。

症例65の結膜膿胞からは *Acinetobacter calcoaceticus* が検出された。100  $\text{mg} \times 3$ , 7日間内服で眼球結膜下の膿胞は縮小せず, 無効であった。

症例66は急性涙囊炎でCNSが検出された。200  $\text{mg} \times 3$ , 5日間投与して涙囊部皮膚の発赤, 腫脹は軽減せず, 無効であった。

症例67~75は慢性涙囊炎で, 眼脂, 流涙と涙囊部から膿性分泌物の逆流を認めた。分泌物の培養で, *S. epidermidis*, CNS, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* sp., *S. marcescens*, *Acinetobacter* sp., *Aeromonas* sp.などが検出された。7例には100  $\text{mg} \times 3$ , 5~7日間投与で著効1例, 有効5例の効果がみられ, 2例には200  $\text{mg} \times 3$ , 7日間投与で有効2例の効果がみられた。

Table 5 Clinical effects of cefotiam hexetil classified by daily dose

Daily dose	100 mg					200 mg				
	Effect				Efficacy rate (%)	Effect				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		Excellent	Good	Fair	Poor	
Blepharitis	1	13	5		14/19(73.7)		2		1	2/3 (66.7)
External hordeolum	2	16	1		18/19(94.7)		4		1	4/5 (80.0)
Meibomianitis		8	2		8/10(80.0)	1	5		2	6/8 (75.0)
Conjunctival pustula				1	0/1 ( 0 )					
Acute dacryocystitis									1	0/1 ( 0 )
Chronic dacryocystitis	1	5	1		6/7 (85.7)		2			2/2 (100)
Keratitis		3			3/3 (100)	1	2			3/3 (100)
Corneal ulcer						2	8	1	2	10/13(76.9)
Total	4	45	9	1	49/59(83.1)	4	23	1	7	27/35(77.1)

症例 76~81 の角膜炎は、異物感と角膜表層のびまん性濁濁をみとめた。*Streptococcus sanguis*, CNS, *Acinetobacter* sp., *Aeromonas* sp., NF-GNR が検出されたもので、3 例に 100 mg×3, 3 例に 200 mg×3, 5~8 日間内服せしめて 6 例全例に有効に作用した。

症例 82~94 は角膜潰瘍である。眼痛、充血を伴い、角膜に種々の範囲に潰瘍をみとめた。潰瘍部の菌培養で、*S. epidermidis*, CNS, *S. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* が検出された。全例 200 mg×3 内服、4~14 日間投与して、13 例中 10 例に角膜潰瘍の縮小、消失がみられて有効であった。

副作用として 1 回 200 mg 投与の 4 例 (4.26%) に消化器症状 (胃痛, 食思不振, 便秘, 下痢) がみとめられた。いずれも軽度であり、内服中止または終了後症状は回復している。

以上、臨床成績を一括表示したものが Table 4, 5 である。

全 94 症例中著効 8 例, 有効 68 例, やや有効 10 例, 無効 8 例で、著効・有効合せて 76 例, 有効率 80.9% であった。投与量別では、1 回 100 mg 投与群 59 例中著効 4 例, 有効 45 例, やや有効 9 例, 無効 1 例で有効率 83.1% であり、1 回 200 mg 投与群 35 例中著効 4 例, 有効 23 例, やや有効 1 例, 無効 7 例で有効率 77.1% であった。

次に症例から検出された細菌別臨床効果を Table 6 にまとめて示した。

*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* などグラム陽性球菌, 桿菌に 81.0% の有効率, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* などのグラム陰性球菌, 桿菌には 78.6% の有効率が得られた。

次に細菌学的効果については Table 7 に示すごとくである。グラム陽性菌の消失率は 80.0%, グラム陰性菌のそれは 94.1%, 全体では 82.9% の菌消失率が得られた。

### III. 考 察

新しい経口用セファロsporin 剤 CTM-HE の眼科臨床応用のために行った、基礎的実験ならびに臨床的治験成績につき、従来の経口 CEPs 剤と比較検討してみたい。

本剤の抗菌作用は CTM として発揮されるもので、先に私どもが報告した CTM の成績によれば、本剤はグラム陽性菌ならびに緑膿菌を除くグラム陰性菌に広く抗菌作用をあらわすことが確認されている<sup>2)</sup>。

次に臨床分離の *S. aureus* に対する薬剤感受性をみるに、CTM は CCL, CEX, CXD より数段階高感受性側にあつて、従来の経口 CEPs 剤の中で最も優れた抗菌作用を示した。これは、全国検査機関の集計成績に類似するものであつた<sup>3)</sup>。

本剤の眼内移行について検討したところによれば、家兎に 50 mg/kg 経口投与して前房水内に 2 時

Table 6 Clinical effects of cefotiam hexetil classified by isolated organisms

Organism	No.	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	12	1	9	1	1	83.3
<i>S. epidermidis</i>	10	1	8	1		90.0
CNS	24		18	3	3	75.0
<i>S. pneumoniae</i>	3	1	1		1	66.7
<i>S. sanguis</i>	4	1	2	1		75.0
$\beta$ -Streptococcus A	1		1			
<i>Micrococcus</i> spp.	3		3			100
<i>B. subtilis</i>	1		1			
Subtotal	58	4	43	6	5	81.0
<i>K. pneumoniae</i>	1			1		
<i>M. morgani</i>	1		1			
<i>B. catarrhalis</i>	1		1			
<i>S. marcescens</i>	3	1	2			100
<i>A. hydrophila</i>	2		2			100
<i>A. calcoaceticus</i>	2		1		1	50.0
<i>A. denitrificans</i>	1		1			
NF-GNR	2		2			100
<i>M. osloensis</i>	1				1	
Subtotal	14	1	10	1	2	78.6
<i>S. mitis</i> <i>S. intermedius</i>	1	1				
<i>S. sanguis</i> <i>Micrococcus</i> sp.	1		1			
<i>A. anitratus</i> <i>S. epidermidis</i>	1		1			
<i>S. sanguis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1		1			
<i>A. calcoaceticus</i> CNS	1		1			
Subtotal	5	1	4			100
Total	77	6	57	7	7	81.8

CNS : Coagulase negative staphylococci

NF-GNR : Glucose nonfermentative gram-negative rods

Table 7 Bacteriological effect

Organism	No.	Eradicated	Unchanged
<i>S. aureus</i>	12	8	4
<i>S. epidermidis</i>	11	9	2
CNS	25	21	4
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1
<i>S. intermedius</i>	1	1	
<i>S. mitis</i>	1	1	
<i>S. sanguis</i>	6	5	1
$\beta$ -Streptococcus A	1	1	
<i>Micrococcus</i> spp.	4	3	1
<i>B. subtilis</i>	1	1	
Subtotal	65	52(80.0%)	13
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>B. catarrhalis</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	3	3	
<i>A. hydrophila</i>	2	2	
<i>A. calcoaceticus</i>	4	3	1
<i>A. anitratus</i>	1	1	
<i>A. denitrificans</i>	1	1	
NF-GNR	2	2	
<i>M. osloensis</i>	1	1	
Subtotal	17	16(94.1%)	1
Total	82	68(82.9%)	14

CNS : Coagulase negative staphylococci

NF-GNR : Glucose nonfermentative gram-negative rods

間後ピーク値  $0.37 \mu\text{g/ml}$  の CTM 濃度が得られて、6 時間後には  $0.13 \mu\text{g/ml}$  が測定された。房水血清比は 2 時間値で 5.12% であった。先に私どもが検討した CCL では、同様家兎に  $50 \text{ mg/kg}$  経口投与して前房水内濃度は 1 時間後に  $1.08 \mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られて、房血比は 6.97% であった<sup>4)</sup>。従って、CTM-HE を経口投与した際の CTM の前房水内濃度は、CCL に比べてピーク値は遅れて出現し、濃度・房血比とも低値を示した。

眼組織内濃度は CTM-HE を投与して 2 時間後で、外眼部には  $1.95 \sim 7.55 \mu\text{g/g}$ 、眼球内部に  $0.45 \sim 3.30 \mu\text{g/g}$  or  $\text{ml}$  の CTM 濃度が得られた。こ

れは CCL の 1 時間値に比べて全般的に低値であった。

以上の基礎的検討から、CTM-HE は CTM として抗菌作用をあらわし、眼内移行の動態は CCL に若干劣る傾向を示したが、抗菌力では *S. aureus* で CCL より数倍強いことが知られたものである。

眼感染症に対する臨床検討では、各種細菌性外眼部化膿症に対して、1 回  $100 \text{ mg}$  または  $200 \text{ mg}$ 、1 日 3 回、計  $300 \text{ mg}$  または  $600 \text{ mg}$  内服せしめて、臨床効果と安全性をみた。

その結果、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、結膜膿胞、急性・慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例、計

94例において、著効8例、有効68例、やや有効10例、無効8例の成績が得られた。これを投与量別にみると1回100mg投与では83.1% (49/59)の有効率を示し、1回200mg投与では77.1% (27/35)と1回100mg投与群よりやや低い有効率であった。これは、1回200mg投与例は1回100mg投与例に比し、より重症であったことに因るものである。

これらの症例から得られた検出菌の細菌学的臨床効果では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*などのグラム陽性球菌および*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *B. catarrhalis*などのグラム陰性桿菌、球菌に広い原因菌にわたって効果が認められた。

副作用は、胃痛、食思不振、便秘、下痢が各1例にみられた。その他アレルギー反応等はみられなかった。

全国外科系領域における臨床成績によれば、全614症例に1回100mgまたは200mgを1日3回投与して、82.6%の高い有効率が得られている<sup>5)</sup>。眼感染症における私どもの効果はこれに類似するものであった。

また副作用については、全1734例で61例、3.5%

の発現率で、消化器症状が主なるものであった。私どももこれに類似の発現率であった。

以上CTM-HEは、従来のCEPs剤と同様に眼感染症の軽症から中等症の症例に対して1回100~200mg 1日3回投与で臨床効果を期待しうる、有用な抗生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, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) alkyl ester prodrugs of Cefotiam. *J. Antibiotics* 40: 81~90, 1987
- 2) 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): 683~687, 1979
- 3) 横田 健, 斉藤 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, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対するCefaclorの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-7): 711~717, 1979
- 5) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174の外科系領域における評価。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題233, 盛岡, 1987

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM HEXETIL IN THE OPHTHALMOLOGY

MASAO OOISHI, FUJIO SAKAUE, MARIKO MOTOYAMA, AKIKO OOMOMO,

HIROSHI TAZAWA and MASUYA MIYAO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University,

754, Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Cefotiam hexetil (CTM-HE), a new oral cephem antibiotic, exerts its antibacterial activity in the form of cefotiam (CTM). The distribution of sensitivity of 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus* ranged from 0.39~ $\geq$ 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , with a peak at 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Intraocular penetration was examined after oral administration of 50 mg/kg of CTM-HE in mature white rabbits. The CTM levels in aqueous humor reached a peak of 0.73  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 2 hours after dosing and the rate of concentration in aqueous humor to serum was 5.12%. The aqueous levels of CTM then declined to 0.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 6 hours. The ocular tissue levels at 2 hours after dosing were 1.95~7.55  $\mu\text{g}/\text{g}$  in the extraocular tissues and 0.45~3.30  $\mu\text{g}/\text{g}$  or ml in the intraocular tissues. In a clinical study, CTM-HE was orally administered to a total of 94 patients with blepharitis, hordeolum, meibomianitis, conjunctival pustula, acute dacryocystitis, chronic dacryocystitis, keratitis and corneal ulcer, at a dose of 100 mg or 200 mg three times a day. The clinical efficacy in these cases was assessed as excellent in 8, good in 68, fair in 10 and poor in 8, the efficacy rate being 80.9%. Side effects were observed in 4 cases (4.26%), all being gastrointestinal tract symptoms. In all cases administration could be continued, and after the end of medication these symptoms disappeared.