

眼科領域における Cefdinir の臨床的・基礎的検討

川嶋尚平・矢田浩二・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

新しいセファロスポリン系の経口抗生剤 cefdinir を眼瞼炎 3 例, 麦粒腫 7 例, 瞼板腺炎 9 例, 急性涙囊炎 1 例の計 20 例に投与し, その臨床的効果を検討した。投与量は 1 回 100mg を 1 日 3 回食間投与とし, 3 ~ 9 日間使用した。臨床効果は著効 16 例, 有効 3 例, 無効 1 例で有効率は 95% であった。副作用は全例において認められなかった。

また, 本剤 100mg を健康成人に空腹時 1 回投与した場合のヒト涙液中濃度を検討したところ, 投与後 5 時間付近にピークがあり, その平均値は 0.064 μ g/ml であった。これは同時期の血漿中濃度 0.630 μ g/ml の約 10% に相当し, 同じセファロスポリン系の cephalixin, cefuroxime axetil と同程度の涙血比を示した。

Key words : Cefdinir, 涙液移行, 臨床検討, 麦粒腫, 瞼板腺炎

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社研究所で開発された Fig.1 に示したような化学構造式を有する経口用セファロスポリン系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを持ち, グラム陽性菌の中でも特に *Staphylococcus aureus* に対して従来の経口用セファロスポリン系抗生物質より強い抗菌力を持つ薬剤である。今回, 我々は CFDN を外眼部感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告すると共に, ヒト涙液内移行についても検討したので併せて報告する。

I. 試験方法

1987年3月から10月までに当科外来を受診した外眼部感染症患者のうち20例を対象とし, CFDN 100mg (力価) カプセルを1回1カプセル, 1日3回食間経口投与した。対象は16歳から81歳の男性6名, 女性14名で疾患の内訳は眼瞼炎3例, 麦粒腫7例, 瞼板腺炎9例, 涙囊炎1例であった。

重症例もしくは重篤な合併症を有する症例は対象より除外した。また本剤の投与にあたり本人の同意を得てお

り, 未成年者には保護者の同意も得た。なお, 全例直前の抗生物質およびアレルギー既往歴のない症例であった。臨床効果の判定基準としては, 3日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを著効, 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, 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。細菌学的効果については眼脂, 眼分泌物より分離された菌の消長を消失, 減少, 不変, 菌交代の4段階で判定した。

一方, 涙液内移行については同意を得た健康成人に CFDN 100mg (力価) カプセルを空腹時1回投与し, 投与後2, 3, 4, 5, 6, 8時間後に涙液と血液を同時に採取した。1人の被験者からは, 2~4あるいは5~8時間のいずれか3点を選び採取した。また涙液の採取にはマイクロピペットを用い, 1回の採取で約0.5mlを得るようにした。

濃度の測定は *Providencia stuartii* ATCC43664 を検定菌とした disc 法で行なった。

Standard curve は血漿中濃度については新鮮血漿を, 涙液については M/15リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を用いて作成した。

II. 臨床治療成績

CFDNを20例の外眼部疾患に使用した。その内訳と検出菌, 投与方法, 総投与量, 臨床効果, 副作用は Table 1 および 2 に示すとおりである。投与量は全例 100mg \times 3/day で, 投与期間は3日間から9日間であった。臨床

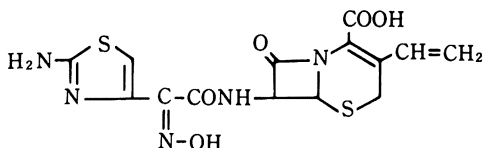


Fig. 1. Structural formula of CFDN.

Table 1. Clinical results of CFDN

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μg/ml)	Effect		Side effects
									clinical	bacteriological	
1	20	F	blepharitis	100×3	7	2.1	<i>S.marcescens</i>	0.78	excellent	unknown	-
2	71	M	blepharitis	100×3	7	2.1	CNS	0.10	good	unknown	-
3	24	F	blepharitis	100×3	4	1.2	<i>K.oxytoca</i>	0.05	excellent	unknown	-
4	50	F	external hordeolum	100×3	8	2.4	(-)		excellent	unknown	-
5	16	F	external hordeolum	100×3	4	1.2	<i>S.epidermidis</i>	≤0.025	excellent	unknown	-
6	20	F	external hordeolum	100×3	7	2.1	<i>S.aureus</i>	0.39	excellent	eradicated	-
7	19	F	external hordeolum	100×3	7	2.1	(-)		excellent	unknown	-
8	20	F	external hordeolum	100×3	6	1.8	CNS	0.05	excellent	eradicated	-
9	16	M	external hordeolum	100×3	8	2.4	<i>S.aureus</i>	0.39	excellent	eradicated	-
10	34	F	external hordeolum	100×3	3	0.9	(-)		excellent	unknown	-
11	23	M	meibomianitis	100×3	7	2.1	(-)		excellent	unknown	-
12	39	F	meibomianitis	100×3	9	2.7	CNS	0.10	excellent	eradicated	-
13	20	M	meibomianitis	100×3	3	0.9	<i>S.marcescens</i>	1.56	excellent	unknown	-
14	19	M	meibomianitis	100×3	7	2.1	CNS	0.05	good	eradicated	-
15	23	F	meibomianitis	100×3	7	2.1	<i>P.putida</i>	100	good	eradicated	-
16	28	M	meibomianitis	100×3	4	1.2	CNS	0.05	excellent	unknown	-
17	20	F	meibomianitis	100×3	3	0.9	(-)		excellent	unknown	-
18	76	F	meibomianitis	100×3	4	1.2	<i>P.aeruginosa</i>	>400	excellent	eradicated	-
19	31	F	meibomianitis	100×3	8	2.4	(-)		excellent	unknown	-
20	81	F	acute dacryocystitis	100×3	5	1.5	<i>α</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	0.20	poor	eradicated	-

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

効果を見ると、眼瞼炎・麦粒腫、瞼板腺炎に対しては著効16例、有効3例で有効率100%であった。全体としては著効率80%、有効率95%であった。

唯一無効であった涙嚢炎の症例は、眼脂分泌と流涙を伴い、涙嚢部より膿性分泌物の逆流を認めた慢性涙嚢炎の急性増悪例と考えられ、本剤投与開始時より、tobramycin点眼の併用を行ったが症状の改善がみられなかった。本疾患の多くは慢性涙嚢炎の経過中に発症するものであり、切開排膿といった外科的処置を必要とする場合が多く、抗生剤の投与のみでは良好な臨床効果が期待出来ないのもやむを得ないと思われる。

検出菌は Table 3 に示す14株で、内訳は *S.aureus* 2株, *Staphylococcus epidermidis* 1株, coagulase (-) *Staphylococcus* 5株, α -haemolytic *Streptococcus* 1株, *Klebsiella oxytoca* 1株, *Serratia marcescens* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株, *Pseudomonas putida* 1

株であった。

細菌学的効果としては再検できた8症例については本剤投与後全例において菌は消失しており、菌消失率100%であった。

なお、副作用は全例において認められなかった。

III. ヒト涙液内移行成績

1988年1月に健康成人にCFDN 100mg空腹時1回経口投与した際のCFDNの涙液中濃度と血漿中濃度を測定し比較検討した。

経口投与後2, 3, 4, 5, 6, 8時間の各点の平均値と涙血比を Table 4 に示す。

濃度のピークは血漿、涙液共に5時間にあり、血漿では $(0.630 \pm 0.082 \mu\text{g/ml})$ 、涙液では $(0.064 \pm 0.026 \mu\text{g/ml})$ を示した。この時の涙血比は10.16%で、同じセファロsporin系のcephalexin, cefuroxime axetilと同程

Table 2. Clinical effect of CFDN

Diagnosis	No.	Effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	3	2	1			100
External hordeolum	7	7				100
Meibomianitis	9	7	2			100
Acute dacryocystitis	1				1	0
Total	20	16	3		1	95.0

Table 3. Bacteriological effect of CFDN

Organism	No.	Effect				
		eradicated	decreased	replaced	persisted	unknown
<i>S.aureus</i>	2	2				
<i>S.epidermidis</i>	1					1
CNS	5	3				2
α -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1				
<i>K.oxytoca</i>	1					1
<i>S.marcescens</i>	2					2
<i>P.aeruginosa</i>	1	1				
<i>P.putida</i>	1	1				
Total	14	8				6

Eradication rate : 8/8 (100%), CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 4. Tear and plasma levels of CFDN after single oral administration of 100mg in healthy subjects

Time after administration		2h	3h	4h	5h	6h	8h
Tear level ($\mu\text{g/ml}$)	mean \pm SE (n=3)	0.022 \pm 0.011	0.022 \pm 0.011	0.044 \pm 0.022	0.064 \pm 0.026	0.021 \pm 0.021	0.023 \pm 0.012
Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	mean \pm SE (n=3)	0.259 \pm 0.057	0.429 \pm 0.106	0.472 \pm 0.100	0.630 \pm 0.082	0.449 \pm 0.050	0.164 \pm 0.025
Tear/plasma ratio(%)		8.49	5.13	9.32	10.16	4.68	14.02

度の涙液移行を示したり。

IV. 考 察

重症感染症を除く外眼部感染症の外來治療においては従来より経口抗生剤が用いられることが多く特に cephalexin, cefaclor 等のセファロスポリン系の薬剤が広く用いられてきた。しかしこれらの薬剤においては耐性株の増加によりその有効性が以前に比べかなり失われてきている。近年、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を持つ新キノロンカルボン酸系の抗菌剤が開発され薬剤選択の幅も広がってはきたが、一方これらの薬剤においては非ステロイド系抗炎症剤との併用による中枢神経系の副作用の報告もなされてお²⁾り、安全性の点でセファロスポリン系の薬剤は未だ捨て難いと言えよう。また、外眼部感染症における分離菌をみるとグラム陽性球菌が多く、特に麦粒腫、眼瞼炎、瞼板腺炎においては *S.aureus*, *S.epidermidis* の検出率が高い³⁾。

以上の点からもグラム陽性球菌に抗菌力の強い新しいセファロスポリン系抗生剤の開発が望まれていた。今回新しいセファロスポリン系抗生剤である CFDN を外眼部感染症20例に使用したところ、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎に対して100%という優れた有効率を示し、また細菌学的効果においても再検できた症例については菌消失率は100%であった。

ヒト涙液内移行についてみると、本剤は新キノロンカ

ルボン酸系の抗菌剤に比べ涙血比、涙液中濃度共に低値を示したり⁴⁾。しかし我々の検討によれば、セフェム系薬剤の涙液内移行は一般に新キノロン系のそれに比べ不良であり、本剤の涙血比はセフェム系薬剤の平均的な値と言えよう。血漿中濃度のピーク値は $0.63\mu\text{g/ml}$ と、本剤の *S.aureus* に対する80%MIC $0.39\mu\text{g/ml}$ を十分に上まわるものであった⁵⁾。このことは、今回対象とした血管に富んだ組織である眼瞼や瞼板腺の感染症に対し本剤が優れた臨床成績を示した一因と考えられる。以上の結果より CFDN は眼科領域における外眼部感染症に対し高い有用性を持つセフェム系抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 矢田浩二, 清水千尋, 徳田久弥: 眼科学領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的・基礎的検討. *Chemotherapy* 34 (S-5): 1104-1107, 1986
- 2) 厚生省薬務局: エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による痺れん発作. 医薬品副作用情報No81: 1986
- 3) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子: 眼感染症. *日本臨床* 44: 790-794, 1986
- 4) 矢田浩二, 清水千尋, 石綿丈嗣, 徳田久弥: 眼科領域における NY-198 の臨床的・基礎的検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 1336-1340, 1988
- 5) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988

CEFDINIR IN EXTERNAL EYE DISEASES AND PENETRATION INTO HUMAN TEAR

SHOHEI KAWASHIMA, KOJI YATA 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

To evaluate its clinical efficacy, we gave cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin antibiotic, to a total of 20 patients: 3 with blepharitis, 7 with hordeolum, 9 with meibomianitis and 1 with dacryocystitis. The drug was given at 100 mg three times a day between meals. The duration of administration ranged from 3 to 9 days. Clinical efficacy was excellent in 16 patients, good in 3 and poor in 1, the efficacy rate being 95%. There were no side effects.

After a single dose of 100 mg of CFDN in fasting healthy volunteers, CFDN levels in tear and plasma were determined. The peak levels in tear were achieved at 5 h after dosing, and the mean peak level was $0.064\mu\text{g/ml}$, which corresponded to about 10% of the mean plasma level of $0.63\mu\text{g/ml}$ obtained at the time.

The ratio of concentrations in tear to those in plasma was similar to that of other oral cephalosporins, cephalexin and cefuroxime axetil.