

## 眼科領域における Cefdinir 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\*

横田好子・池田文昭・波多野和男・峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社開発研究所

Cefdinir (CFDN) は cefaclor, amoxicillin に類似した広域性抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を示した。

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は、CFDN に対して  $\leq 0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し、9 株、45% が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあって分布の山を示した。

白色成熟家兎に  $50 \text{mg/kg}$  を 1 回経口投与して、前房水内へは、2 時間後に  $1.39 \mu\text{g/ml}$  の peak 値がえられ、房水比は 13.8% であった。2 時間値の眼組織内濃度は、外眼部組織で  $0.39 \sim 3.52 \mu\text{g/g}$ 、眼内部で  $0.41 \sim 1.97 \mu\text{g/g}$  or  $\text{ml}$  であった。しかし、水晶体および硝子体濃度は測定限界以下であった。

人に  $200 \text{mg}$  1 回経口投与後、4 時間で眼板腺組織内に  $0.37 \sim 0.77 \mu\text{g/g}$  の濃度がえられた。

臨床的に、眼瞼炎 (7)、麦粒腫 (11)、眼板腺炎 (5)、慢性涙囊炎 (4)、角膜炎 (6) および角膜潰瘍 (10) の計 43 症例に、CFDN を 1 回  $100 \text{mg}$  または  $200 \text{mg}$  1 日 3 回経口投与して、臨床効果と安全性を検討した。

著効 10 例、有効 26 例、やや有効 5 例、無効 1 例の成績がえられて、有効率は 83.7% であった。

副作用は 1 例にもみとめられなかった。

**Key words** : Cefdinir, 眼科感染症, 分離菌感受性, 眼組織移行, 眼板腺内移行

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム剤で、その構造式は Fig. 1 のようである。

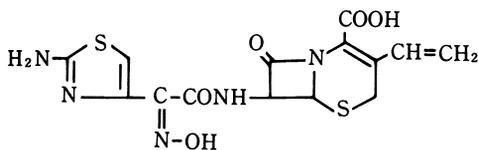


Fig. 1. Structural formula of CFDN.

本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有しており、既存の経口セフェム剤に低感受性のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* にも中等度以上の抗菌力を示す。*Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力は弱い<sup>1)</sup>。

本剤の眼科臨床応用のために検討してえられた、基礎的ならびに臨床成績について報告する。

## I. 実験方法

## 1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により、菌原液接種で MIC を測定した。

## 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 *S. aureus* 20 株に対する抗菌力を、前記同様の方法にて測定した。同時に cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) についても検査した。

## 3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重  $2.25 \sim 3.5 \text{kg}$ ) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。本剤に 0.5% メチルセルロースを加えて  $20 \text{mg/ml}$  の懸濁液を調製し、この  $50 \text{mg/kg}$  をネラトンカテーテルを用いて直接胃腔内に投与した。投与後経時的に前房水および血液を採取して、前房水内および血清内への CFDN の移行濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時 (2 時間目) に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定は *Providencia stuartii*

ATCC 43664を検定菌とした寒天平板希釈法 (disc 法) に行なった。

#### 4. 人瞼板腺組織移行

霰粒腫の症例で、摘出手術予定の患者の同意を得て、手術前に本剤200mg 1回内服せしめて、摘出された霰粒腫につき移行濃度を測定した。同時に採血して血清中濃度も測定した。

濃度測定は前記と同じ方法によった。

#### 5. 臨床治験

症例は、1987年3月から9月までに新潟大学医学部附属病院および関連3施設 (新潟県立がんセンター新潟病院、新潟県立小出病院、水原郷病院) の眼科外来を受診し、本剤投与の同意の得られた外眼部感染症患者である。年齢は15歳~87歳にわたり、男13例、女30例、計43例であった。

症例の内訳は、眼瞼炎 (7)、麦粒腫 (11)、瞼板腺炎 (5)、慢性涙囊炎 (4)、角膜炎 (6) および角膜潰瘍 (10) である。

これらに対して、本剤の100mg (力価) カプセルを大部分の症例には1回100mg 1日3回計300mg、少数例に1回200mg 1日3回、計600mg、食間または食後に経口投与した。1例には、はじめ100mg×3、のち200mg×3に増量して投与した。投与期間は7日までが38例で大部分を占め、最長は14日で4症例に投与された。また、他の抗生剤を含め併用薬は投与されなかった。

効果判定は、自覚的所見を主体に、起炎菌の消長も参考にして、眼感染症研究会制定3・7・14方式<sup>3)</sup>に準じて行い、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で総合的に判定した。

細菌学的効果については、分離された細菌の消長を、「消失」「菌交代」「減少」「不変」の4段階で判定した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すごとくである。

*Haemophilus aegyptius* (4) 0.39 $\mu$ g/ml, *Moraxella lacunata* (7) 0.2 $\mu$ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8) 0.2~1.56 $\mu$ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4) 0.2 $\mu$ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1) 0.2 $\mu$ g/ml, *Streptococcus haemolyticus* (2) 0.2 $\mu$ g/ml, *Streptococcus viridans* (2) 3.13, 6.25 $\mu$ g/ml, *S.aureus* (4) 0.2~0.78 $\mu$ g/ml, *P.aeruginosa* (2) >100 $\mu$ g/ml, *S.aureus* 209P 0.2 $\mu$ g/ml であった。

私どもがすでに報告した CCL<sup>4)</sup>, AMPC<sup>5)</sup> の成績と比べると、抗菌スペクトルは類似して広域性であり、菌種別ではグラム陽性菌、陰性菌とも CCL より強く AMPC と同等の抗菌力を示すことが知られた。

*P.aeruginosa* には CCL, AMPC 同様に弱い抗菌力であった。

### 2. 臨床分離の *S.aureus* 感受性

Fig. 2 に示した。すなわち、 $\leq 0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  の広い範囲に分布して、分布の山は 0.39 $\mu$ g/ml にあり 9 株、45.0% が占めた。20 株中 16 株、80% が 0.39 $\mu$ g/ml 以下に分布した。 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性株は 2 株であった。

同時に測定した AMPC の感受性分布に類似して、CCL, CFIX より高感受性を示す傾向がみられた。

### 3. 眼内移行

成績はすべて 3 ないし 4 眼の平均値であらわした。

Table 1. Antimicrobial spectrum of CFDN and reference drugs ( $\mu$ g/ml)

Organism	No of strains	CFDN	CCL	AMPC
<i>H.aegyptius</i>	4	0.39	25	1.56
<i>M.lacunata</i>	7	0.2	0.39	<0.2
<i>S.pneumoniae</i>	8	0.2~1.56	1.56~12.5	<0.2~0.78
<i>C.diphtheriae</i>	4	0.2	0.39~0.78	<0.2~0.39
<i>N.gonorrhoeae</i>	1	0.2	0.2	<0.2
<i>S.haemolyticus</i>	2	0.2	0.39	<0.2
<i>S.viridans</i>	2	3.13, 6.25	12.5, 50	1.56, 3.13
<i>S.aureus</i>	4	0.2~0.78	0.78~3.13	0.2~1.56
<i>P.aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100
<i>S.aureus</i> 209P	1	0.2	0.78	<0.2

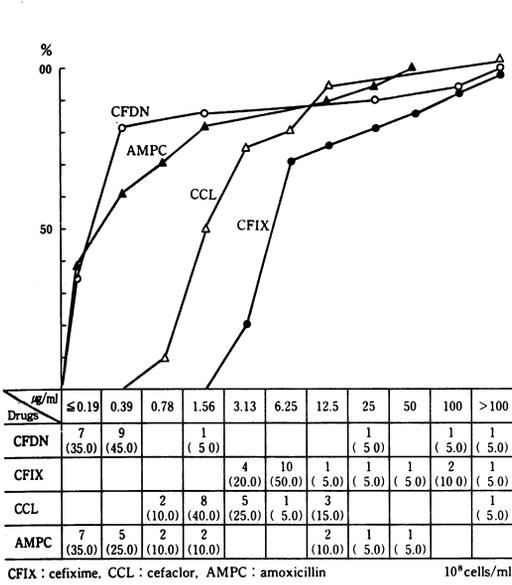


Fig. 2. Sensitivity distribution of *S.aureus* (20 strains).

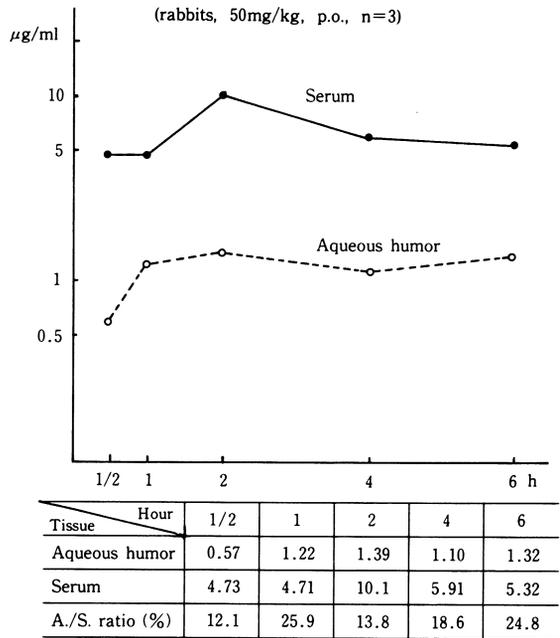


Fig. 3. Aqueous humor and serum level of CFDN.

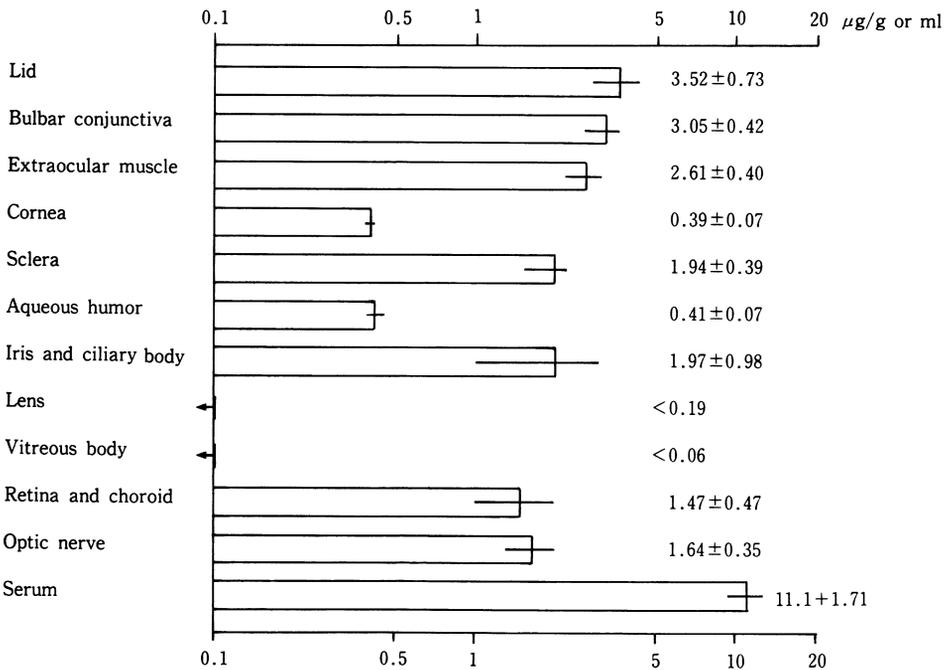


Fig. 4. Ocular tissue concentration of CFDN (rabbit eye, 50mg/kg, p.o. 2h n=4).

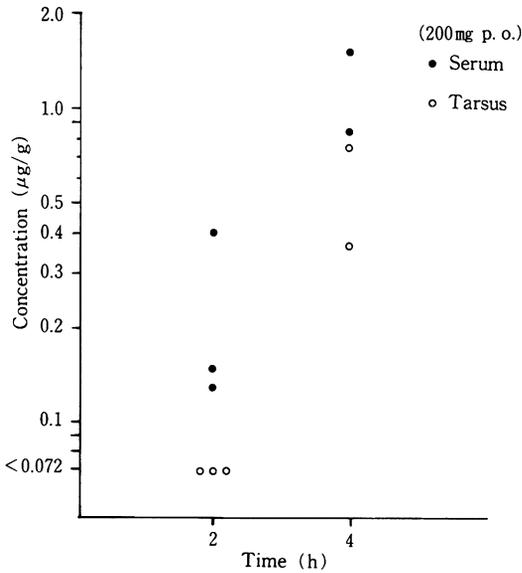


Fig. 5. Tarsus and serum levels of CFDN in humans.

Table 2. Tarsus and serum levels of CFDN in humans

Case no.	Sex	Age (y)	Dose (mg)	Time (h)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tarsus ( $\mu\text{g/g}$ )	Tarsus/Serum ratio (%)
1	F	25	200	2	0.403	<0.093	—
2	M	36	200	2	0.131	<0.072	—
3	F	27	200	2	0.129	<0.072	—
4	M	16	200	4	1.55	0.77	49.68
5	F	18	200	4	0.85	0.37	43.53

#### 1) 前房水内濃度 (Fig. 3)

経口投与後2時間に peak 値1.39 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内移行濃度がえられた。以後も4時間後1.10 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後1.32 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で、peak 値とほぼ同程度の移行がみとめられた。

血清中濃度は投与後2時間に peak 値10.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は漸減して4時間後5.91 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後5.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比は、房水内濃度の peak 時で13.8%であった。

#### 2) 眼組織内濃度 (Fig. 4)

経口投与して2時間後の眼組織内移行濃度は、外眼部

組織に0.39~3.52 $\mu\text{g/g}$ のCFDN濃度がみとめられ、眼瞼>球結膜>外眼筋>強膜>角膜の順であった。眼球内部へは0.41~1.97 $\mu\text{g/g}$  or mlの移行濃度がみとめられた。しかし、水晶体および硝子体へは測定限界以下であった (<0.19 $\mu\text{g/g}$ )。

#### 4. 人瞼板腺組織移行

Fig. 5, Table 2に示すごとくである。

200mg 1回経口投与して2時間後に摘出した3症例の瞼板腺には、<0.072, <0.093 $\mu\text{g/g}$ の濃度測定限界以下であった。同量投与して4時間後の2症例では0.37, 0.77 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度が証明された。この際の血清比は43.53, 49.68%で高値を示した。

#### 5. 臨床成績

臨床成績の一覧表をTable 3-1, 2, 3に示した。

眼瞼炎の7例は潰瘍性眼瞼縁炎の症例で、眼脂分泌物、睫毛根の培養で*S.aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS),  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus*などが検出された。6例には7日間、症例1には14日投与して1例に著効、4例に有効、2例やや有効の結果がえられた。投与総量は2.1g~4.2gであった。

麦粒腫は11例で、大部分の症例からCNS, *Staphylococcus epidermidis*が検出された。本剤を4~7日間投与して、著効3, 有効8で全例に効果がみとめられた。

瞼板腺炎の5例からは、CNS, *Acinetobacter lwoffii*が検出された。2例には1日300mg (3 $\times$ 1), 3例に1日600mg (3 $\times$ 1)を投与して、600mg投与例では3例中2例に有効、300mg投与では2例ともやや有効の結果であった。

慢性涙囊炎の4例は、眼脂分泌と流涙を伴い、涙囊部より膿性分泌物の逆流をみた。分泌物の培養で、*Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas alcaligenes*が検出された2例には、7日間投与で著効、有効の結果がえられた。*Candida albicans*が検出された症例および原因菌が検出されなかった例では効果がみられなかった。

角膜炎は6例で、*S.epidermidis*, CNS, *Acinetobacter calcoaceticus*, *A.lwoffii*が検出された。全例1日300mg (3 $\times$ 1) 7日間投与で、角膜所見に改善がみられて、著効2, 有効4で有効に作用した。

角膜潰瘍は10例である。眼痛、流涙と充血を伴い、角膜に潰瘍がみとめられた。潰瘍部の擦過物または分泌物から、*S.aureus*, CNS, *Alcaligenes dentrificans*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas cepacia*などが検出された。6例には1日300mg (3 $\times$ 1), 3例は1日600mg (3 $\times$ 1), 1例には1日300mg 7日間投与して後1日600mgに増量してさらに7日間、計14日間に6.3gを投与した。

Table 3-1. Clinical results of CFDN

No	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	MIC 10 <sup>6</sup> CFU/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dosage (mg)	Duration of administration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effects
										clinical	bacterial	
1	58	F	blepharitis	OS	CNS <i>A. lwoffii</i>	0.39 0.39	100×3	14	4.2	good	unknown	-
2	30	F	blepharitis	OD	(-)		100×3	7	2.1	fair	unknown	-
3	67	F	blepharitis	OS	<i>S. aureus</i>	0.39	100×3	7	2.1	good	unknown	-
4	87	F	blepharitis	both	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	0.39 $\leq 0.025$ 0.20	100×3	7	2.1	good	eradicated	-
5	67	F	blepharitis	both	(-)		100×3	7	2.1	excellent	unknown	-
6	81	F	blepharitis	both	CNS	0.20	100×3	7	2.1	fair	eradicated	-
7	74	F	blepharitis	OS	$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	0.20	100×3	7	2.1	good	eradicated	-
8	15	F	external hordeolum	OS	(-)		100×3	7	2.1	good	unknown	-
9	15	M	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	0.10	100×3	7	2.1	good	eradicated	-
10	36	F	external hordeolum	OS	(-)		100×3	7	2.1	excellent	unknown	-
11	57	F	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.10	100×3	5	1.5	good	eradicated	-
12	20	F	external hordeolum	OD	CNS	$\leq 0.025$	100×3	4	1.2	good	persisted	-
13	22	M	external hordeolum	OS	CNS <i>P. vesicularis</i>	0.10 1.56	100×3	7	2.1	good	eradicated	-
14	20	F	external hordeolum	OS	CNS	1.56	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	-
15	25	F	external hordeolum	OD	CNS	$\leq 0.025$	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	-

OS : oculus sinister, OD : oculus dexter, CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-2. Clinical results of CFDN

No	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	M I C 10 <sup>6</sup> CFU/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dosage (mg)	Duration of administration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effects
										clinical	bacterial	
16	18	M	external hordeolum	O S	CNS	0.05	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
17	25	F	external hordeolum	OD	(-)		100×3	7	2.1	good	unknown	—
18	33	M	external hordeolum	O S	CNS	25	100×3	5	1.5	good	replaced	—
19	78	F	meibomianitis	OD	(-)		100×3	7	2.1	fair	unknown	—
20	66	F	meibomianitis	OD	CNS	0.10	100×3	7	2.1	fair	eradicated	—
21	17	F	meibomianitis	OD	(-)		200×3	14	8.4	poor	unknown	—
22	15	M	meibomianitis	O S	<i>A. lwoffii</i>	0.05	200×3	8	4.2	good	eradicated	—
23	20	M	meibomianitis	OD	CNS	0.05	200×3	7	4.2	good	unknown	—
24	66	F	chronic dacryosystitis	OD	<i>S. agalactiae</i>	$\leq 0.025$	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
25	54	F	chronic dacryosystitis	O S	<i>C. albicans</i>		100×3	7	2.1	poor	unknown	—
26	68	F	chronic dacryosystitis	OD	<i>P. alcaligenes</i>	$\leq 0.025$	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	—
27	57	F	chronic dacryosystitis	OD	(-)		100×3	7	2.1	fair	unknown	—
28	67	M	keratitis	O S	CNS	$\leq 0.025$	100×3	7	2.1	good	unknown	—
29	40	F	keratitis	OD	<i>A. calcoacetivus</i>	6.25	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
30	74	F	keratitis	OD	CNS	0.05	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	—

OS : oculus sinister, OD : oculus dexter, CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-3. Clinical results of CFDN

No	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	M I C 10 <sup>6</sup> CFU/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dosage (mg)	Duration of administration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effects
										clinical	bacterial	
31	17	F	keratitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	0.05	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
32	78	F	keratitis	OS	<i>A. lwoffii</i>	6.25	100×3	7	2.1	good	replaced	—
33	47	F	keratitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	0.05	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	—
34	72	M	corneal ulcer	OD	<i>P. cepacia</i>	6.25	100×3 200×3	7 7	6.3	good	persisted	—
35	33	F	corneal ulcer	OS	(—)		100×3	7	2.1	good	unknown	—
36	62	F	corneal ulcer	OS	<i>E. aerogenes</i> <i>P. cepacia</i>	0.20 6.25	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
37	58	M	corneal ulcer	OD	<i>P. cepacia</i>	0.39	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
38	34	M	corneal ulcer	OD	CNS	≤0.025	100×3	14	4.2	good	unknown	—
39	67	F	corneal ulcer	OD	CNS	0.05	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	—
40	41	M	corneal ulcer	OD	<i>S. aureus</i>	0.39	100×3	7	2.1	good	eradicated	—
41	57	M	corneal ulcer	OD	CNS <i>A. denitrificans</i>	0.05 200	200×3	6	3.6	excellent	eradicated	—
42	64	M	corneal ulcer	OS	CNS	0.05	200×3	7	4.2	excellent	eradicated	—
43	16	F	corneal ulcer	both	(—)		200×3	3	1.8	good	unknown	—

OS : oculus sinister, OD : oculus dexter, CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 4. Clinical efficacy of CFDN

Diagnosis	No.	efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	7	1	4	2		71.4
External hordeolum	11	3	8			100
Meibomianitis	5		2	2	1	40.0
Chronic dacryosystitis	4	1	1	1	1	50.0
Keratitis	6	2	4			100
Corneal ulcer	10	3	7			100
Total	43	10	26	5	2	83.7

Table 5. Clinical efficacy of CFDN classified by isolated organisms

Organism	No.	efficacy			
		excellent	good	fair	poor
<i>S.aureus</i>	2		2		
<i>S.epidermidis</i>	4	1	3		
CNS	13	5	6	2	
<i>S.agalactiae</i>	1		1		
$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1		1		
<i>A.calcoaceticus</i>	1		1		
<i>A.lwoffii</i>	2		2		
<i>P.cepacia</i>	2		2		
<i>P.alcaligenes</i>	1	1			
{ <i>S.aureus</i> <i>S.agalactiae</i> $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1		1		
{ CNS <i>A.lwoffii</i>	1		1		
{ CNS <i>A.dentrificans</i>	1	1			
{ CNS <i>P.vesicularis</i>	1		1		
{ <i>E.aerogenes</i> <i>P.cepacia</i>	1		1		
<i>C.albicans</i>	1				1
Total	33	8	22	2	1

Efficacy rate 30/33 (90.9%)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 6. Bacteriological effect of CFDN

Organism	No	Effect			
		eradicated	replaced	persisted	unknown
<i>S. aureus</i>	2	1			1
<i>S. epidermidis</i>	4	4			
CNS	13	8	1	1	3
<i>S. agalactiae</i>	1	1			
$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1			
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			
<i>A. lwoffii</i>	2	1	1		
<i>P. cepacia</i>	2	1		1	
<i>P. alcaligenes</i>	1	1			
{ <i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1			
{ CNS <i>A. lwoffii</i>	1				1
{ CNS <i>A. dentrificans</i>	1	1			
{ CNS <i>P. vesicularis</i>	1	1			
{ <i>E. aerogenes</i> <i>P. cepacia</i>	1	1			
<i>C. albicans</i>	1				1
Total	33	23	2	2	6

Eradication rate 25/27 (92.6%)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

結果は3例に著効, 7例に有効で, 全例に有効であった。

以上, 全43症例で, 副作用は1例にもみとめられず, アレルギー反応もみられなかった。

以上の臨床成績をまとめると, Table 4 のようである。

著効10例, 有効26例, やや有効5例, 無効2例で, 著効, 有効合わせて36例, 有効率83.7%であった。

次に分離菌別の臨床効果をまとめると Table 5 のようになる。グラム陽性菌, グラム陰性菌の単独, 複数菌感染に広く有効に作用して, 有効率は33例中30例, 90.9%の高値を示した。

細菌学的効果では Table 6 に示すごとくで, 全27株中25株, 92.6%に菌消失がみとめられた。

### III. 考 察

新しい経口用セフェム剤, CFDNの眼科的応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行ってえられた成績を, 先に私どもが報告した経口セフェム剤の成績と比較検討したい。

抗菌作用については, グラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa* を除いたグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを示して, その抗菌力はほぼ AMPC に類似するものであった。これは新薬シンポジウム<sup>6)</sup>における報告に一致するものであった。

臨床分離の *S. aureus* の感受性分布では, AMPC に類似して, CFIX, CCL より高感受性側に分布することが知られた。

新薬シンポジウム<sup>6)</sup>における全国集計の成績では, メチシリン感受性 *S. aureus* 201株はCFDNの $\leq 0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し,  $0.39 \mu\text{g/ml}$ に86株, 42.8%で分布の山をなした。そして, CFIX, CCL よりも高感受性側にあつて, AMPC に類似の感受性分布域にあつた。私どもの成績もこれに類似するものであった。

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50mg/kg 経口投与して前房水内に2時間後 peak 値  $1.39 \mu\text{g/ml}$  のCFDN濃度がえられて, 以後もほぼ同程度の濃度を持続して6時間で  $1.32 \mu\text{g/ml}$  が測定された。房水血清比は2時間値で13.8%であった。先に私どもが検討した CCL<sup>4)</sup>では, 同様家兎に50mg/kg 経口投与し

て、前房水濃度は1時間後1.08 $\mu$ g/mlのpeak値に達して、その房血比は6.97%であった。従ってCFDNの前房水内移行はCCLに比べておそくpeak値に達して、その濃度、房血比ともCCLより高値を示した。またCCLでは投与6時間後は0.09 $\mu$ g/mlと急減しているのに対して、本剤は6時間後もpeak値に匹敵する濃度をみとめたことは、本剤の持続性がよいことを示すものであった。

眼組織内濃度は2時間値で、外眼部には0.39~3.52 $\mu$ g/g、水晶体、硝子体を除く眼球内部で0.41~1.97 $\mu$ g/g or mlのCFDN濃度がえられて、他のセフェム剤と同程度の移行を示した。

人の瞼板腺組織では、200mg 1回投与して4時間後に0.37~0.77 $\mu$ g/gの移行濃度をみとめた。これは既述の*S.aureus*の感受性検査で、80%の菌株のMICを上まわるものであった。

眼感染症に対する臨床的検討では、CFDNを1回100mg 1日3回、計300mg、症例により1回200mg 1日3回投与して、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、慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の症例、計43例で、著効10例、有効26例、やや有効5例、無効1例の成績で、有効率は83.7%であった。

検出菌は*S.aureus*、*S.epidermidis*、その他のCNSなどのグラム陽性菌、*A.lwoffii*、*P.cepacia*などのグラム陰性菌で、92.6%の消失率がえられた。

副作用は1例にもみとめられなかった。

新薬シンポジウム<sup>6)</sup>における全国集計によれば、全

1474症例中副作用は45例、3.1%に発現しており、消化器症状が大部分を占めていた。

以上、CFDNの基礎的・臨床的検討の成績から、本剤は軽症から中等症の眼感染症の症例に対して、安全性がたかくて臨床効果を期待しえる、有用な経口セフェム剤の一つであると考えられた。

## 文 献

- 1) TAKAYA T, KAMIMURA T, WATANABE Y, MATSUMOTO Y, TAWARA S, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, MINE Y, KUWAHARA S: FK482, a new orally active cephalosporin: *in vitro* antibacterial activity, 27th ICAAC, New York, 1987
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 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, 島田孝吉, 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等点眼薬の評価基準. *日眼会誌*, 90: 511~515, 1986
- 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) 大石正夫, 高橋篁子, 本山まり子: Amoxicillin の眼科的応用のための基礎的および臨床的実験成績. *Chemotherapy*, 21: 1817~1824, 1973
- 6) 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, FUJIO SAKAUE, MARIKO MOTOYAMA, AKIKO OOMOMO, HIROSHI TAZAWA and MASUYA MIYAO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University

1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

YOSHIKO YOKOTA, FUMIAKI IKEDA, KAZUO HATANO, and YASUHIRO MINE

Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Cefdinir (CFDN), a new oral cephem, is a broad-spectrum antibiotic similar to cefaclor and amoxicillin with potent antibacterial activity against both Gram-positive and -negative bacteria.

The MIC distribution against *Staphylococcus aureus* isolated clinically from ocular patients was  $\leq 0.2$  to  $> 100$   $\mu\text{g/ml}$  with a peak value of 0.39  $\mu\text{g/ml}$ .

Concentrations of CFDN in aqueous humor and ocular tissue were determined after oral administration of 50 mg/kg to rabbits.

CFDN peaked at 1.39  $\mu\text{g/ml}$  in aqueous humor 2 h after administration with a ratio of 13.8% to the serum level. Levels of CFDN in external and internal ocular tissues were 0.39 - 3.52  $\mu\text{g/g}$  and 0.41 - 1.97  $\mu\text{g/g}$  or ml 2 h after administration, respectively, but no activity greater than 0.19  $\mu\text{g/ml}$  was found in the lens and vitreous body. The CFDN levels in human tarsal gland tissues were 0.37 - 0.77  $\mu\text{g/g}$  at 4 h after a single dose of 200 mg.

In the clinical study, CFDN was administered orally in a dose of 100 or 200 mg t.i.d. to a total of 43 patients: 7 with blepharitis, 11 with hordeolum, 5 with meibomianitis, 4 with chronic dacryocystitis, 6 with keratitis and 10 with corneal ulcer.

The clinical efficacy was evaluated as excellent in 10 patients, good in 26, fair in 5 and poor in 1. The clinical efficacy rate was 83.7%.

No adverse reactions were observed.