

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefdinir の基礎的・臨床的検討

河村正三・市川銀一郎・渡辺 勲

小野一郎・山川卓也・三島丈和

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

渡辺 洋

武谷病院耳鼻咽喉科

板橋隆嗣

江東病院耳鼻咽喉科

中村美弥子

柳橋病院耳鼻咽喉科

経口用セフェム剤 cefdinir (CFDN) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討した。

基礎的検討では CFDN を 1 回 100mg 空腹時に経口投与し各組織内濃度を測定した。口蓋扁桃組織内濃度は投与 190~320 分後に 0.06~0.30  $\mu\text{g/g}$  を示し、対血漿比は 13.3~29.4% であった。上顎洞粘膜内濃度は投与 245~300 分後に 0.20~0.60  $\mu\text{g/g}$  を示し、対血漿比は 26.1~65.2% であった。耳漏中濃度は検体量不足のため定量的な測定が困難であったが、投与 240~480 分後に 0.02~0.05  $\mu\text{g/ml}$  を示し、対血漿比は 12.5~13.8% であった。

臨床的検討においては中耳炎 6 例(急性 3 例, 慢性の急性増悪 3 例), 急性外耳炎 7 例, 副鼻腔炎 8 例(急性 6 例, 慢性の急性増悪 2 例), 急性扁桃炎 6 例の計 27 例に CFDN を主として 1 回 100mg 1 日 3 回経口投与した。臨床効果は急性感染症 22 例では著効 14 例, 有効 2 例, やや有効 4 例, 無効 2 例で, 有効率は 72.7% であり, 慢性の急性増悪感染症 5 例では, 有効 1 例, やや有効 3 例, 無効 1 例であった。全体 27 例では著効 14 例, 有効 3 例, やや有効 7 例, 無効 3 例で有効率は 63.0% であった。細菌学的効果は単独菌感染症 21 例, 複数菌感染症 2 例の計 23 例について検討された。単独菌感染症では消失 16 例, 不変 5 例で菌消失率は 76.2%, 複数菌感染症では 2 例とも一部消失であった。

本剤によると思われる副作用・臨床検査値異常変動は 1 例も認められなかった。

以上より, CFDN は耳鼻咽喉科領域感染症に対し, 有用性が期待される薬剤であると考えられた。

**Key words :** Cefdinir, 組織内濃度, 臨床的検討, 中耳炎, 副鼻腔炎

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セフェム剤で, その構造式を Fig. 1 に示す。本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に対し, 広範な抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌に対し既存の経口用セフェム剤よりも優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

今回, 我々は本剤の有用性が期待される耳鼻咽喉科領域感染症に対し基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので, その成績について報告する。

## I. 対象および方法

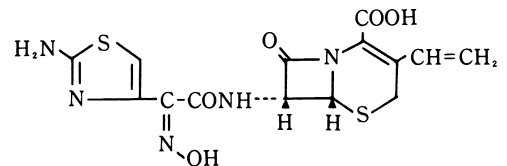


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

1987年3月から1988年6月までに当科および関連病院に受診し, 治験参加の同意の得られた15歳以上の患者を対象とした。

### 1. 基礎的検討

慢性扁桃炎または慢性副鼻腔炎で手術が必要な患者および慢性中耳炎により耳漏の採取が可能な患者を対象とした。

CFDN 100mg (力価) カプセルを空腹時に1回経口投与し、一定時間後に口蓋扁桃または上顎洞粘膜を摘出し、同時に血漿も採取した。また、耳漏は外耳道清払後新たに中耳から分泌する分泌物をペーパーディスクに吸収させて採取し、同時に投与4時間後の血漿も採取した。採取した検体は濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ にて保存した。濃度測定は㈱三菱化学ビーシーエルに依頼し *Providencia stuartii* ATCC 43664を検定菌とする寒天平板拡散法(ディスク法)により行った。標準液は血漿中濃度測定時にはヒト新鮮血漿を、組織、分泌物中濃度測定時にはM/15リン酸塩緩衝液(pH7.0)を用いた。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象

CFDNに感性な菌によると思われる耳鼻咽喉科領域感染症を対象とし、以下の条件に抵触する患者は除外した。

- (1)重症感染症などで経口剤による治療では不十分なものの
- (2)重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、本剤の有効性・安全性の判定が困難なものの
- (3)CFDN投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるものまたは経過不明のもの
- (4)CFDNに耐性の菌種による感染症で、本剤の効果が期待し難いもの
- (5)セフェム系およびペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有するもの
- (6)心・肝・腎臓機能障害を有するもの
- (7)妊婦、授乳中の婦人および本治療中に妊娠を希望する婦人
- (8)その他担当医が不適当と認めたもの

### 2) 薬剤および投与方法

CFDN 100mg (力価) カプセルを1回100~200mg 1日3回、原則として3~14日間経口投与した。なお、本剤の効果判定に影響を与える薬剤(他の抗菌性薬剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤など)の併用は原則として避けることとした。

### 3) 検査および経過観察

#### (1)臨床症状

各感染症特有の下記自覚症状の程度について可能な限り観察した。

中耳炎：耳痛、鼓膜または鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆または腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物の量と性状など

外耳炎：耳痛、外耳道発赤・腫脹、外耳分泌物の量と

性状など

副鼻腔炎：鼻漏、鼻閉、鼻粘膜の発赤と腫脹、鼻汁の量と性状、レ線所見など

扁桃炎：咽頭痛、扁桃の発赤と腫脹、膿苔など

#### (2)細菌学的検査

CFDNの投与前・(中)・後に検査材料(分泌物、咽頭ぬぐい液、膿苔など)を採取した。菌の分離・同定は東京総合臨床検査センターにて実施し、起炎菌と推定される菌株については本剤のMIC(最小発育阻止濃度)を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い測定した。また、参考のためMBC(最小殺菌濃度)も治療標準法に準じた方法(37 $^{\circ}\text{C}$ , 48時間培養、一部はさらに純培養を実施)で測定した。なお、各施設においても可能な限り菌検索を行うこととした。

#### (3)臨床検査

原則として、CFDN投与前・(中)・後に血液、肝機能、腎機能検査などを実施することとした。

#### (4)副作用

CFDN投与後随伴症状が出現した場合は、その症状、程度、発現日、処置、転帰を症状が消失するまで調査し、本剤との因果関係について考察することとした。また、臨床検査値異常変動が出現した場合も同様に対処することとした。

#### (5)効果判定

臨床効果は自他覚症状の改善度を指標とし、主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。細菌学的効果は起炎菌と推定される分離菌の消長により主治医が「消失」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階で判定した。

なお、本剤投与後に臨床材料(分泌物、膿苔など)が消失した場合には「消失」と判定した。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

扁桃組織内濃度を6例について検討した。本剤投与後190~320分に $0.06\sim 0.30\mu\text{g/g}$ となり、同時に測定した血漿中濃度との比は13.3~29.4%であった(Table 1)。

上顎洞粘膜内濃度は4例5検体について検討した。本剤投与後245~300分に $0.20\sim 0.60\mu\text{g/g}$ を示し、血漿中濃度比は26.1~65.2%であった(Table 2)。

耳漏中濃度は3例について投与24時間後まで経時的に測定した。全例とも検体量が不足していたため濃度の測定は困難であったが、1例で本剤投与後4, 6時間で $0.02\mu\text{g/ml}$ 、他の1例で投与8時間後 $0.05\mu\text{g/ml}$ となり、投与4時間後の血漿中濃度との比はそれぞれ12.5%, 13.8%であり、実際はそれ以上の濃度が移行していたと

Table 1. Plasma and tonsil concentrations of CFDN

Case No	Age, Sex	Body weight (kg)	Time after administration (min)	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)		Tonsil/Plasma (%)
				tonsil	plasma	
1	32, M	69.0	190	0.06	0.45	13.3
2	32, F	45.5	200	0.30	1.02	29.4
3	19, F	59.0	240	0.18	0.75	24.0
4	31, F	37.0	240	0.21	1.13	18.6
5	28, F	57.0	300	0.10	0.45	22.2
6	29, M	66.0	320	0.12	0.41	29.3

Administration : CFDN 100mg, p.o., fasting

Table 2. Plasma and mucosa of maxillary sinus concentrations of CFDN

Case No	Age, Sex	Body weight (kg)	Time after administration (min)	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)		Mucosa of maxillary sinus / Plasma (%)
				mucosa of maxillary sinus	plasma	
1	55, M	68.0	245	0.32	0.82	39.0
			265	0.24	0.83	28.9
2	44, M	62.0	265	0.20	0.76	26.3
3	44, F	40.0	275	0.55	2.11	26.1
4	58, M	66.0	300	0.60	0.92	65.2

Administration : CFDN 100mg, p.o., fasting

Table 3. Plasma and otorrhea concentrations of CFDN

Time after administration (h)	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	Case No.1 (26y.o., M, 66.0kg)		Case No.2 (37y.o., F, 50.5kg)		Case No.3 (16y.o., F, 66.0kg)	
	otorrhea	plasma	otorrhea	plasma	otorrhea	plasma
4	0.02	0.16	<0.016	0.36	<0.016	0.56
6	0.02					
8			0.05		<0.016	
8.5	<0.016					
24	<0.016		<0.016		<0.016	
Otorrhea / Plasma (%)	12.5		13.8		-	

Administration : CFDN 100mg, p.o., fasting

These data are no quantitative value because of the lack of sampling volume.

Table 4-1. Clinical summary

Case No	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms before after	MIC/MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Effect		Side effects
			daily dose ( $\text{mg}\times\text{times}$ )	duration (days)	total dose (g)			bacterio- logical	clinical	
1	46 M	acute otitis media	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.2/0.39	eradicated	excellent	-
2	63 M	acute otitis media (acute rhinitis)	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>H. influenzae</i></u> (-)	0.2/0.78	eradicated	excellent	-
3	44 M	acute otitis media	100 $\times$ 3	3	0.9	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. aureus</i>	0.1/0.2 0.1/	unchanged	poor	-
4	15 M	acute exacerbation of chronic otitis media	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.05/0.1 0.05/ >100/	unchanged	fair	-
5	43 M	acute exacerbation of chronic otitis media	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. aureus</i>	0.39/0.78 0.39/	unchanged	fair	-
6	74 F	acute exacerbation of chronic otitis media	100 $\times$ 3	4	1.0	<u><i>P. aeruginosa</i></u>	>100/>100	unknown	poor	-
7	22 M	acute otitis externa	100 $\times$ 3	6	1.8	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.39/0.39	eradicated	excellent	-
8	16 F	acute otitis externa (exudative otitis media)	100 $\times$ 3	6	1.8	<u>CNS</u> (-)	0.025/0.025	eradicated	excellent	-
9	20 F	acute otitis externa	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.05/0.05	eradicated	excellent	-
10	53 M	acute otitis externa	100 $\times$ 3	7	2.1	<u>CNS</u> (-)		eradicated	good	-
11	44 M	acute otitis externa	100 $\times$ 3	3	0.8	<u>CNS</u> (-)	0.1/0.2	eradicated	good	-
12	45 F	acute otitis externa	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S. aureus</i></u> <i>S. aureus</i>	0.05/0.1 0.05/	unchanged	fair	-
13	17 M	acute otitis externa	100 $\times$ 3	3	0.9	<u><i>P. aeruginosa</i></u> <i>P. aeruginosa</i>	>100/>100 >100/	unchanged	poor	-
14	43 M	acute paranasal sinusitis (hypertension)	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>S.pneumoniae</i></u> (-)	0.025/0.05	eradicated	excellent	-
15	27 M	acute paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	7	2.1	<u><i>B. catarrhalis</i></u> (-)	0.78/1.56	eradicated	excellent	-

Table 4-2. Clinical summary

Case No	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms before after	MIC/MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Effect		Side effects
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)			bacterio- logical	clinical	
16	70 F	acute paranasal sinusitis	200 $\times$ 3	5	3.0	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05/0.1	eradicated	excellent	—
17	34 M	acute paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	7	2.1	CNS (-)	0.05/0.05	eradicated	fair	—
18	37 F	acute paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	10	3.0	<i>S. aureus</i> (-)	0.39/0.39	unknown	fair	—
19	46 F	acute paranasal sinusitis (acute otitis media)	200 $\times$ 3	9	5.4	<i>S. pyogenes</i> (-)	0.025/0.025	eradicated	fair	—
20	49 M	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>E. aerogenes</i> <i>S. morbillorum</i> <i>E. aerogenes</i>	6.25/50 0.1 /0.2 6.25/	partially eradicated	good	—
21	58 F	acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis	100 $\times$ 3	13	3.9	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.39/0.78 0.2 /0.39 0.2/	partially eradicated	fair	—
22	21 F	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	group G <i>Streptococcus</i> (-)	0.05/0.05	eradicated	excellent	—
23	26 F	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	group G <i>Streptococcus</i> (-)	0.1/0.2	eradicated	excellent	—
24	66 F	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>S. agalactiae</i> (-)	0.2/0.39	eradicated	excellent	—
25	26 F	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	normal flora		unknown	excellent	—
26	44 F	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	5	1.5	normal flora		unknown	excellent	—
27	36 M	acute tonsillitis	100 $\times$ 3	7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> (-)	0.2/0.39	eradicated	excellent	—

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

思われた。残りの1例は24時間後まで検出限界以下 (< 0.016 $\mu\text{g/ml}$ ) であった (Table 3)。

## 2. 臨床的検討

当科および関連病院を外来受診した中耳炎6例 (急性3例, 慢性の急性増悪3例), 急性外耳炎7例, 副鼻腔炎8例 (急性6例, 慢性の急性増悪2例), 急性扁桃炎6例

の計27例について検討した (Table 4)。

本剤の1日投与量は300mg (分3) 25例, 600mg (分3) 2例で, 投与期間は3~13日, 総投与量は0.8~5.4gであった。

なお, 他の抗菌性薬剤を本剤投与直前に投与あるいは併用されたものはなく, またアレルギー既往歴を有する

ものもなかった。

中耳炎 6 例中急性感染症 3 例は著効 2 例、無効 1 例であった。無効例（症例 3）では耳痛、鼓膜発赤・腫脹は本剤投与 3 日以内ですみやかに消失したが、耳閉塞感、中耳分泌物量および性状の改善が認められなかった。細菌学的効果は著効 2 例から分離された *S.aureus*, *Haemophilus influenzae* の各 1 株は消失したが、無効例の *S.aureus* は不変であった。慢性の急性増悪感染症 3 例はやや有効 2 例、無効 1 例で、分離された *S.aureus* 2 株は不変、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株は投与後検査を実施できず不明であった。

急性外耳炎 7 例では、著効 3 例、有効 2 例、やや有効、無効各 1 例であった。分離された *S.aureus* 3 株中 1 株および *P. aeruginosa* 1 株は不変であったが、その他 *S. aureus* 2 株、coagulase-negative staphylococci (CNS)

3 株は消失した。

副鼻腔炎 8 例中急性感染症 6 例は、著効 3 例、やや有効 3 例であった。細菌学的には *S.aureus*, CNS, *S. pyogenes*, *Branhamella catarrhalis* 各 1 株, *S. pneumoniae* 2 株の内不明の *S.aureus* 1 株を除き全て消失した。本剤投与前後で上顎洞、篩骨洞のレ線陰影を観察し得た症例 16, 症例 18 についてみると、症例 16 は本剤投与により自他覚症状が消失または改善し、レ線異常陰影も消失し著効と判定した。症例 18 は自他覚症状は消失あるいは改善したものの、レ線異常陰影の改善が認められずやや有効と判定した。慢性の急性増悪感染症 2 例は有効、やや有効各 1 例であり、それぞれ *Streptococcus morbillorum* + *Enterobacter aerogenes* および *S.aureus* + *B.catarrhalis* の各 2 菌種が分離され各例とも *S. morbillorum* および *B.catarrhalis* は消失したが他方は

Table 5. Clinical effect of CFDN classified by diagnosis

Diagnosis		No of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Otitis media	acute	3	2			1	66.7
	chronic	3			2	1	0
Acute otitis externa		7	3	2	1	1	71.4
Paranasal sinusitis	acute	6	3		3		50.0
	chronic	2		1	1		50.0
Acute tonsillitis		6	6				100
Total		27	14	3	7	3	63.0

Table 6. Clinical effect of CFDN classified by isolated organisms

Organisms		No of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Mono-bacterial infection	<i>S. aureus</i>	8	3		4	1	37.5
	CNS	4	1	2	1		75.0
	<i>Streptococcus</i> spp.	6	5		1		83.3
	sub-total	18	9	2	6	1	61.1
	<i>B. catarrhalis</i>	2	2				100
	<i>P. aeruginosa</i>	2				2	0
	<i>H. influenzae</i>	1	1				100
	sub-total	5	3			2	60.0
	sub-total	23	12	2	6	3	60.9
	Polybacterial infection		2		1	1	
Unknown		2	2				100
Total		27	14	3	7	3	63.0

CNS : coagulase-negative staphylococci

存続した。

急性扁桃炎6例は全例著効で、分離された group G streptococci 2株、*Streptococcus agalactiae* および *B. catarrhalis* 各1株の全株が消失した。

上記臨床効果のまとめを Table 5 に示した。検討例数27例中著効14例、有効3例、やや有効7例、無効3例で有効率は63.0%であり、その内急性感染症22例では著効14例、有効2例、やや有効4例、無効2例で有効率72.7%、慢性の急性増悪感染症5例は有効1例、やや有効3例、無効1例であった。

分離菌別臨床効果についてみると、単独菌感染症23例においてグラム陽性菌では *S. aureus* 8例中著効3例、やや有効4例、無効1例、CNS 4例では著効1例、有効2例、やや有効1例、*Streptococcus* spp. 6例では著効5例、やや有効1例であり、グラム陰性菌では *P. aeruginosa* 2例は無効であったが、*B. catarrhalis* 2例、*H. influenzae* 1例は著効であった。複数菌感染症2例は有効、やや有効各1例であった (Table 6)。

細菌学的効果は不明の4例を除く単独菌感染21例、複数菌感染2例の計23例について判定した。単独菌感染では消失16例(消失率76.2%)で *S. aureus* が7例中4例、*P. aeruginosa* 1例の計5例が不変であったが、その他のグラム陽性菌、陰性菌は消失した。複数菌感染2例では *S. morbillorum* + *E. aerogenes* および *S. aureus* + *B. catarrhalis* が分離され、それぞれ *E. aerogenes* および *S. aureus* が存続した (Table 7)。

副作用については、本剤によると思われる随伴症状は

全例認められなかった。また、本剤投与前後で臨床検査を行い得た症例において、1例(症例7)に GOT・GPT の上昇が認められたが、当患者は肝エコー検査により脂肪肝が認められ、本剤に起因するものではないと考えられた。その他、本剤によると思われる検査値異常変動は認められなかった (Table 8)。

### III. 考 察

CFDNはグラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を有する経口用セフェム剤であり、これらの菌種の分離頻度が高い耳鼻咽喉科領域感染症に有用性が期待される薬剤である。

基礎的検討では本剤100mg 空腹時単回投与時の扁桃、上顎洞粘膜、耳漏中濃度を測定した。各組織中濃度は扁桃0.06~0.30 $\mu$ g/g(対血漿比13.3~29.4%)、上顎洞粘膜0.20~0.60 $\mu$ g/g(対血漿比26.1~65.2%)であった。耳漏中濃度は検体量の不足のため定量的な測定は困難であったが、少なくとも0.02~0.05 $\mu$ g/ml(対血漿比12.5~13.8%)は移行していると思われた。本剤の各組織移行について他の経口用セフェム剤と比較した場合、cefixime<sup>3)</sup>、cefteram pivoxil<sup>4,5)</sup>、cefuroxime axetil<sup>6)</sup>、cefepodoxime proxetil<sup>7)</sup>、cefotiam hexetil<sup>8,9)</sup> とほぼ同様の移行濃度を示した。

耳鼻咽喉科領域感染症において検出頻度の高い菌種に対する本剤の抗菌力をみると、*S. aureus* は0.39 $\mu$ g/mlで80%、*S. pyogenes* は $\leq$  0.05  $\mu$ g / ml で100%、*S.*

Table 7. Bacteriological effect of CFDN classified by isolated organisms

Organisms	No of cases	Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Eradication rate(%)
Mono-bacterial infection	<i>S. aureus</i>	7	3	4	42.9
	CNS	4	4		100
	<i>S. agalactiae</i>	1	1	100	
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	100	
	<i>S. pneumoniae</i>	2	2	100	
	<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	100	
	sub-total	17	13	4	76.5
	<i>B. catarrhalis</i>	2	2	1	100
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0		0
	<i>H. influenzae</i>	1	1		100
sub-total	4	3	1	75.0	
sub-total	21	16	5	76.2	
Polybacterial infection	2		2		0
Total	23	16	2	5	78.3

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 8. Laboratory findings

Case No.	Age Sex	B A	Hemanalysis					Liver function				Renal function	
			RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-p (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	46 B	501	15.2	46.9	6,000	1.0	17.2	15	12	8.3	0.4	21.6	0.9
	M A	490	15.0	46.7	6,500	1.0	20.4	21	13	7.8	0.4	14.5	1.0
3	44 B	484	14.7	45.3	6,600	5.0	24.1	19	12	4.8	1.0	13.1	0.9
	M A	460	14.4	42.7	6,100	1.5	24.6	17	10	5.1	1.0	13.0	0.7
** 7	22 B	563	16.7	49.6	4,600	4.0	16.7	43*	71*	4.8	0.8	9.9	0.9
	M A	558	16.8	49.7	4,600	1.0	23.1	71*	125*	5.1	0.9	10.5	0.8
14	43 B	464	15.4	46.4	10,000	1.0	27.7	23	19	6.5	0.9	19.5	1.0
	M A	433	14.1	43.3	4,600	3.0	28.3	31	18	4.4	0.9	14.4	0.8
17	34 B	470	14.6	45.5	6,600	6.0	31.1	36	11	4.6	0.2	10.2	0.6
	M A	482	15.1	46.8	7,600	7.5	35.4	30	18	5.2	0.5	9.4	0.7
22	21 B	463	12.2	38.3	5,500	1.5	22.6	98*	90*	7.3	0.3	12.2	0.7
	F A	454	12.0	38.9	5,200	4.5	24.1	31	38*	6.4	0.9	11.3	0.5

B: before treatment, A: after treatment

\* Abnormal value

\*\* Patient with fatty liver

*pneumoniae* は $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ で82%, *B.catarrhalis* は $0.39\mu\text{g/ml}$ で84%, *Klebsiella pneumoniae*は $0.2\mu\text{g/ml}$ で84%, *H.influenzae*は $0.39\mu\text{g/ml}$ で94%の株が発育阻止される<sup>1)</sup>。本剤の主要菌種に対する抗菌力および各組織への移行濃度から各種耳鼻咽喉科領域感染症に対する本剤の臨床的有用性が期待される。

臨床的検討ではCFDNを主として1日300mg(分3)投与したが、検討例数27例中著効14例、有効3例、やや有効7例、無効3例で有効率63.0%と全国で検討された耳鼻咽喉科領域感染症の集計成績<sup>1)</sup>(有効率79.2%)を下回る結果であった。

複数菌感染症2例(有効、やや有効各1例)、分離菌不明2例(著効2例)を除いた単独菌感染症23例における臨床効果をみると、グラム陽性菌18例に対して、著効9例、有効2例、やや有効6例、無効1例で有効率61.1%と全国集計成績の有効率79.6%と比べ低く、特に*S.aureus* 8例に対し著効3例、やや有効4例、無効1例で有効率37.5%と全国集計成績の有効率76.0%を大きく下回った。*S.aureus*を除いたCNS, *Streptococcus* spp.のグラム陽性菌10例に対しては著効6例、有効2例、やや有効2例で有効率80.0%と優れた成績であった。グラム陰性菌5例は著効3例、無効2例で、無効の2例は本剤に耐性

な*P.aeruginosa*が分離された例であり、その他*B.catarrhalis*, *H.influenzae*等のグラム陰性菌に対しては優れた成績であった(Table 6)。

さらに単独菌感染症の内投与後の菌検査ができなかった2例を除く21例について分離菌別細菌学的効果をみると、臨床効果と同様に*S.aureus*が7例中4例存続し、菌消失率が42.9%と全国集計成績の82.2%に比べ低かった。また、本剤の適応菌種でない*P.aeruginosa* 1例も不変であったが、その他のグラム陽性菌、陰性菌16例は全て消失し、本剤の優れた抗菌力を反映した成績であった。

以下成績の良くなかった*S.aureus* 検出症例8例について検討を加えた。今回分離された*S.aureus* 8株に対する本剤のMICは $0.05\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性菌は認められず、MBCも $0.05\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ と本剤の抗菌力は優れていた(Table 4)。症例の内訳は急性感染症6例、慢性の急性増悪感染症2例で、全て中等症であった。なお、慢性例では特記する基礎疾患、合併症は有しなかった。本剤1日300mg(分3)4~11日間投与し、その臨床効果は急性感染症6例中著効3例、やや有効2例、無効1例、慢性の急性増悪感染症2例は共にやや有効であった。また、細菌学的効果は急性感染症6例中消失3例、不変2例、不明1例、慢性の急性増悪感染症2例では共



に不変であった。今回 *S. aureus* 検出症例に対する効果が全国集計に比べ不十分であった原因について明らかにすることはできないが、やや有効例が8例中4例と本剤投与により自覚症状の改善傾向が認められており、場合によっては投与量の増量も必要かと思われる。

以上の成績より、CFDNは幅広い抗菌スペクトルを反映し耳鼻咽喉科領域感染症に対し有用性が期待される薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 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) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 渡辺 勲, 中村美奈子, 浅井俊治, 出口浩一: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する cefixime (CFIX) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-6): 796~806, 1985
- 4) 藤巻 豊, 河村正三, 堀川治久, 渡辺 洋: 耳鼻咽喉科領域における T-2588 の臨床的, 基礎的研究. *Chemotherapy* 34 (S-2): 913~926, 1986
- 5) 大堀八洲一, 内菌明裕, 花牟礼 豊, 小幡悦朗, 深水浩三, 坂本邦彦, 古田 茂, 橋本真実, 大山 勝: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-2588 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-2): 977~983, 1986
- 6) 藤巻 豊, 河村正三, 堀川治久, 板橋隆嗣, 渡辺 洋: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-5): 1037~1048, 1986
- 7) 島田純一郎, 他 (4施設): 耳鼻咽喉科領域における CS-807 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-1): 1056~1063, 1988
- 8) 森 慶人, 他 (4施設): 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-6): 813~821, 1988
- 9) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-6): 805~812, 1988

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTION

SHOZO KAWAMURA, GIN-ICHIRO ICHIKAWA, ISAO WATANABE,  
ICHIRO ONO, TAKUYA YAMAKAWA and TAKEKAZU MISHIMA  
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Juntendo University  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

HIROSHI WATANABE  
Department of Otorhinolaryngology, Taketani Hospital

TAKATSUGU ITABASHI  
Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

MIYAKO NAKAMURA  
Department of Otorhinolaryngology, Yanagibashi Hospital

We performed basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, in otorhinolaryngological infections.

In the basic study, tonsil, mucosa of maxillary sinus and otorrhea concentrations of CFDN were measured after oral administration of 100mg when fasting. Concentrations of CFDN in tonsil, mucosa of maxillary sinus and otorrhea were 0.06~0.30  $\mu\text{g/g}$ , being 13.3~29.3% of plasma levels 190~320 min after dosing, 0.20~0.60  $\mu\text{g/g}$ , 26.1~65.2% of plasma levels 245~300 min after dosing and 0.02~0.05  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5~13.8% of plasma levels 240~480 min after dosing, respectively.

In the clinical study, mainly 100mg of CFDN was administered three times a day to 3 cases with acute otitis media, 3 with acute exacerbation of chronic otitis media, 7 with acute otitis externa, 6 with acute paranasal sinusitis, 2 with chronic paranasal sinusitis and 6 with acute tonsillitis. Clinical efficacy was excellent in 14 cases, good in 3, fair in 7 and poor in 3, with an efficacy rate of 63.0%. Bacteriologically, the eradication rate was 76.2% in 21 cases of monobacterial infection. In 2 cases of polybacterial infection, the causative organisms were partially eradicated.

There were no side effects or abnormal laboratory findings.

From the above results, we consider CFDN to be a useful drug for the treatment of otorhinolaryngological infections.