

耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefdinir の臨床的検討

荻野 仁・肥塚 泉・松永 亨
大阪大学医学部耳鼻咽喉科*

仙波 治・野竹敬子
市立川西病院耳鼻咽喉科

古田 浩
東大阪市立中央病院耳鼻咽喉科

新しく開発されたセフェム系経口抗生剤 cefdinir (CFDN) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1) 急性陰窩性扁桃炎 4 例、慢性陰窩性扁桃炎急性増悪 1 例、急性咽頭炎 4 例、急性中耳炎 1 例、慢性中耳炎急性増悪 7 例、急性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 1 例、急性外耳炎 3 例、急性耳下腺炎 1 例、耳癬 1 例の計 27 例に CFDN 100mg~200mg を 1 日 3 回、3~21 日間投与した結果、その臨床効果は著効 15 例、有効 12 例で全例有効以上であった。

2) 細菌学的検討では、グラム陽性菌に対しては 93.8% の除菌率、グラム陰性菌に対しては 87.5% の除菌率で全体としては 91.7% の除菌率を示した。

3) 副作用として、投与期間終了直後に下痢が 1 例認められ、また臨床検査値異常として GPT の上昇、好酸球の増多が各 1 例認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

Key words : Cefdinir, 経口用セフェム剤, 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業㈱研究所で開発された新しい経口セフェム剤であり、Fig.1 に示す化学構造式を有する。

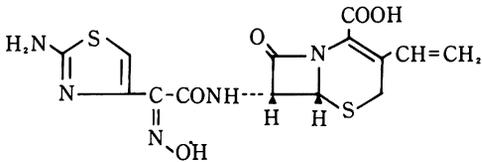


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

本剤は、新経口セフェム剤と呼ばれる cefixime (CFIX) の 7 位 carboxymethoxyimino 基を hydroxyimino 基に置換することにより、新経口セフェム剤の弱点と言われるブドウ球菌属をもカバーするよう工夫されており、グラム陽性菌、陰性菌をはじめとして嫌気性菌に対しても広範な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示す¹⁾。本剤の吸収・排泄動態は健康成人で確認されており²⁾、空腹時経口投与した際の最高血中濃度は、100mg 投与で 1.1 μ g/ml、200mg 投与で 1.6 μ g/ml を示し、体内動態の面では cefaclor (CCL)、cefroxadine (CXD) に比べ見劣りがするもののその優れた抗菌力でカバーされている。さらに扁桃等の各組織への移行も良好³⁾で、耳鼻咽喉科領域感染症

に対しても優れた臨床効果が期待される。また本剤投与後の血中半減期も約 1.7 時間と他剤に比べ長いことから持続性も期待できる。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対する CFDN の有効性、安全性を臨床的に検討する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

投与対象は、1987年4月から1988年2月までの11ヵ月間に大阪大学医学部耳鼻咽喉科、市立川西病院耳鼻咽喉科、東大阪市立中央病院耳鼻咽喉科の3施設を受診した外来患者 27 名 (男性 16 名、女性 11 名) である。その年齢構成は 15~71 歳、平均 40.4 歳で、疾患別内訳をみると急性陰窩性扁桃炎 4 例、慢性陰窩性扁桃炎急性増悪 1 例、急性咽頭炎 4 例、急性中耳炎 1 例、慢性中耳炎急性増悪 7 例、急性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 1 例、急性外耳炎 3 例、急性耳下腺炎 1 例、耳癬 1 例の計 27 例であった。

なお、対象患者にはあらかじめ本試験の内容を説明し、本人もしくは保護者から同意を得て実施した。

2. 投与方法, 投与期間

試験薬剤は1カプセル中CFDN 100mg (力価) を含有するカプセル剤で1回1~2カプセルを1日3回, 3~21日間経口投与した。なお, 原則として他の抗菌性薬剤, ステロイド剤, 消炎鎮痛剤および消炎酵素剤など, 本剤の効果判定に影響を与えると考えられる薬剤の併用は避けた。併用処置としては通常の外来処置のみとし, 局所の切開・穿刺は必要な場合に限って認めることとした。

3. 検査および経過観察

1) 臨床症状

各感染症特有の症状(咽頭痛, 耳痛, 鼻漏, 鼻閉, 鼻汁量など)および他覚的所見(分泌物の量・性状, 局所の発赤, 膿苔, 腫脹など)の程度について可能な限り毎日観察, 記録することとした。副鼻腔炎症例ではX線所見でも経過観察することとした。

2) 細菌学的検査

原則としてCFDN投与前および投与終了後の臨床材料(膿苔, 咽頭粘膜ぬぐい液, 中耳分泌物など)を, TCSポーター®またはシードスワブ®を用いて東京総合臨床検査センター研究部へ郵送し, 起炎菌の分離・同定, およびCFDN, CCL, amoxicillin (AMPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) およびCFDNでの最小殺菌濃度 (MBC) を測定した³⁾。

3) 臨床検査

原則としてCFDN投与前および投与終了後に下記の検査を可能な限り実施することとした。

- (1)血液: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類, 血小板数など
- (2)肝機能: S-GOT, S-GPT, Al-Pase など
- (3)腎機能: BUN, 血清クレアチニンなど
- (4)尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など
- (5)その他: 赤沈値, CRP, クームス反応など

CFDN投与開始後に異常値がみられ, これが投与前値よりも悪化の傾向にあると判定された場合は直ちに再検を行い, 原則として正常値あるいは投与前のレベルに回復するまで追跡調査することとした。

4) 副作用

CFDN投与開始後に生じた随伴症状について, その症状, 程度, 発現日, 対症療法, 転帰を調査票に記録した。原則としてこれら症状は消失するまで追跡調査した。また, 本剤との因果関係を, 患者の状態, 既往歴, 併用薬, 投薬と発症との時間的關係などを勘案して, 「確実」, 「多分あり」, 「可能性あり」, 「多分なし」, 「なし」の5段階で判定した。

4. 効果判定

1) 臨床効果

自覚症状, 他覚所見の改善度を指標として, 担当医の判断により「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定した。

2) 細菌学的効果

起炎菌と推定された分離菌について, 担当医の判断により「消失」, 「菌交代」, 「不変」, 「不明」の4段階で判定した。なお, 臨床検査材料が消失, または発赤などの炎症症状が消失した例では「消失」と判定した。

II. 結 果

1. 臨床効果

Table 1に今回の試験対象とした耳鼻咽喉科領域感染症27例の症例一覧表を示した。

全27例での臨床効果は著効15例, 有効12例で無効例はなく, 有効率100%の成績であった。

疾患別に臨床効果をみると, 咽喉頭疾患9例では著効6例, 有効3例, 中耳疾患8例では著効2例, 有効6例, 副鼻腔疾患5例では著効3例, 有効2例であった。その他外耳炎3例では著効2例, 有効1例であり, 急性耳下腺炎, 耳癬の各1例はともに著効であった (Table 2)。これらの疾患群を, 急性中耳炎, 急性陰窩性扁桃炎などの急性疾患と慢性中耳炎急性増悪, 慢性副鼻腔炎などの慢性疾患に分けてその臨床効果を比較すると, いずれの疾患群でも有効率は100%であったが, 急性疾患群17例では著効11例64.7%, 有効6例35.3%であったのに対し, 慢性疾患群10例では著効4例40%, 有効6例60%と急性疾患群で著効例が多かった。

X線所見による副鼻腔炎の経過観察は1例(症例No18)でしか実施できなかったが, 本剤投与により所見の改善が認められた。

2. 推定起炎菌別臨床効果

対象症例27例中, 起炎菌が推定できた症例は24例あり, グラム陽性菌 (G(+)) 単独感染15例, グラム陰性菌 (G(-)) 単独感染6例, 混合感染3例であった。起炎菌別の臨床効果を Table 3に示すが, いずれの感染群においても100%の有効率であり, 単独菌感染群では60%以上が著効例であった。

3. 細菌学的効果

推定起炎菌の細菌学的効果を Table 4に示す。対象症例27例中24例からグラム陽性菌19株, グラム陰性菌8株の計27株が分離された。グラム陽性菌では19株中消失15株, 不変1株, 不明3株で93.8%の除菌率を示した。Staphylococcus aureus 7株では6株 (85.7%) が消失した。一方, グラム陰性菌8株では消失7株, 不変1株で87.5%の除菌率であった。

Table 1-1. Clinical results of CFDN

No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms [MIC (μg/ml), 10 ⁶ cells/ml]	Effect		Side effects
									bacteriological	clinical	
1	58 M	/	chronic tonsillitis acute exacerbation	moderate	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (0.2)	eradicated	excellent	—
2	27 M	/	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (0.025)	eradicated	good	GPT ↑
3	56 F	53	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	6	1.8	<i>S. pneumoniae</i> (0.025)	eradicated	excellent	—
4	62 F	57	acute tonsillitis	mild	100 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (0.2)	eradicated	excellent	—
5	24 M	/	acute tonsillitis	mild	100 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
6	41 F	55	acute pharyngitis	mild	100 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (0.39)	eradicated	good	diarrhea
7	37 M	70	acute pharyngitis	moderate	100 × 3	7	2.1	normal flora	unknown	good	—
8	48 M	/	acute pharyngitis	moderate	100 × 3	4	1.2	normal flora	unknown	excellent	—
9	28 M	58	acute pharyngitis	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> (0.2)	eradicated	excellent	—
10	47 M	/	acute otitis media	moderate	100 × 3	7	2.1	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.025)	eradicated	good	—
11	60 M	/	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200 × 3	14	8.4	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.025)	eradicated	excellent	—
12	66 F	50	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	100 × 3	6	1.8	<i>S. aureus</i> (0.2)	eradicated	good	—
13	32 M	64	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	100 × 3	5	1.5	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.025) <i>Corynebacterium</i> (0.05)	unknown	good	—
14	38 M	58	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	100 × 3	6	1.8	<i>Corynebacterium</i> (0.05)	eradicated	excellent	—

Table 1-2. Clinical results of CFDN

No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms [MIC (μg/ml), 10 ⁶ cells/ml]	Effect		Side effects
									bacteriological	clinical	
15	45 M	/	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200×3	7	4.2	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (0.05) <i>P. putida</i> (>100)	partially eradicated	good	—
16	31 M	/	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200×3	21	12.6	<i>S. epidermidis</i> (6.25)	eradicated	good	—
17	31 F	/	chronic otitis media acute exacerbation	moderate	200×3	20	12	<i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	good	—
18	33 F	48	acute paranasal sinusitis	moderate	100×3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (0.025)	unknown	good	—
19	35 M	59	acute paranasal sinusitis	moderate	100×3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	eradicated	excellent	—
20	23 M	/	acute paranasal sinusitis	moderate	100×3	7	2.1	<i>S. morbillorum</i> (1.56)	eradicated	excellent	—
21	71 F	/	chronic paranasal sinusitis acute exacerbation	mild	200×3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
22	18 M	/	chronic paranasal sinusitis	moderate	200×3	15	9	<i>B. catarrhalis</i> (0.1) <i>S. aureus</i> (0.1)	partially eradicated	good	—
23	34 F	52	acute otitis externa	moderate	100×3	6	1.8	<i>S. aureus</i> (0.2)	eradicated	excellent	eosino- philia
24	15 F	44	acute otitis externa	moderate	100×3	3	0.9	<i>S. aureus</i> (0.2)	eradicated	excellent	—
25	47 F	78	acute otitis externa	moderate	100×3	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	eradicated	good	—
26	19 M	53	acute parotitis	moderate	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
27	65 F	/	acute otofuruncle	moderate	200×3	7	4.2	NT	unknown	excellent	—

NT: not tested

Table 2. Clinical response to CFDN

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Fair	Poor
Tonsillitis	acute	4	3	1		
	chronic	1	1			
	sub-total	5	4	1		
Pharyngitis	acute	4	2	2		
Otitis media	acute	1		1		
	chronic	7	2	5		
	sub-total	8	2	6		
Paranasal sinusitis	acute	3	2	1		
	chronic	2	1	1		
	sub-total	5	3	2		
Otitis externa	acute	3	2	1		
Parotitis	acute	1	1			
Otofuruncle	acute	1	1			
Total	acute	17	11	6		
	chronic	10	4	6		
	total	27	15	12		

Table 3. Clinical response to CFDN classified by species of bacterial isolates

Isolate		Total	Clinical response		
			excellent	good	
Monobacterial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	6	4	2
		<i>S. epidermidis</i>	1		1
		coagulase (-) staphylococci	2	1	1
		<i>S. pneumoniae</i>	4	2	2
		<i>S. morbillorum</i>	1	1	
		<i>Corynebacterium</i>	1	1	
		sub-total	15	9	6
	G (-)	<i>B. catarrhalis</i>	1	1	
		<i>H. influenzae</i>	4	3	1
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1
sub-total		6	4	2	
Polybacterial infection		3		3	
Unidentified		3	2	1	
Total		27	15	12	

Table 4. Bacteriological response to CFDN

	Isolate	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
G (+)	<i>S. aureus</i>	7	6	1		6/7 (85.7)
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
	coagulase (-) staphylococci	4	3		1	3/3
	<i>S. pneumoniae</i>	4	3		1	3/3
	<i>S. morbillorum</i>	1	1			1/1
	<i>Corynebacterium</i>	2	1		1	1/1
	sub-total	19	15	1	3	15/16 (93.8)
G (-)	<i>B. catarrhalis</i>	2	2			2/2
	<i>H. influenzae</i>	4	4			4/4
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
	<i>P. putida</i>	1		1		0/1
	sub-total	8	7	1		7/8 (87.5)
Total		27	22	2	3	22/24 (91.7)

Table 5. Susceptibility of organisms

Case No.	Organism	Cefdinir		Cefaclor	Amoxicillin
		MIC	MBC	MIC	MIC
1	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	1.56	3.13
2	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.025	0.39	0.025
3	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.05	0.2	0.025
4	<i>H. influenzae</i>	0.2	0.39	3.13	12.5
5	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.78	1.56	0.39
6	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.39	3.13	0.78
9	<i>B. catarrhalis</i>	0.2	0.39	1.56	6.25
10	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	0.025	0.05	0.39	3.13
11	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	0.025	0.05	0.39	<0.025
12	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	1.56	12.5
13	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	0.025	0.025	0.39	0.025
	<i>Corynebacterium</i>	0.05	0.1	0.2	0.025
14	<i>Corynebacterium</i>	0.05	0.05	0.39	0.025
15	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	0.05	0.05	0.78	1.56
	<i>P. putida</i>	>100	>100	>100	25
16	<i>S. epidermidis</i>	6.25	—	50	>100
17	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	1.56	3.13
18	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.05	0.2	0.025
19	<i>S. pneumoniae</i>	0.05	0.05	0.39	0.025
20	<i>S. morbillorum</i>	1.56	1.56*	6.25	0.2
21	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.78	1.56	0.39
22	<i>B. catarrhalis</i>	0.1	0.39	0.39	1.56
	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	1.56	3.13
23	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	3.13	50
24	<i>S. aureus</i>	0.2	—	1.56	6.25
25	<i>P. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100
26	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	3.13	25

Inoculum size: 10⁶ cells/ml
(*10⁸ cells/ml)

CFDN, CCL, AMPCの各菌株に対するMICおよびCFDNのMBCをTable 5に示した。*Pseudomonas putida*および*Pseudomonas aeruginosa*各1株でのMICは各薬剤とも高い値を示したが、それを除く他の菌株ではいずれにおいてもCFDNの方が比較薬剤より優れたMIC値を示した。またCFDNのMICとMBCを比較してみると、CFDNのMBCは*Branhamella catarrhalis*の1株でMICと2管の違いがあったのを除いて、全菌株でMICと同等もしくは1管の違いであった。

4. 副作用, 臨床検査値異常

CFDN投与27例中1例に副作用として下痢を認めた。本剤の1週間投与終了翌日に中等度の下痢が出現したが、何ら対症療法を行うことなくその翌日には消失した。臨床検査は21例で実施され、GPT上昇(41KU→68KU)および好酸球増多(1%→10%, $87/\text{mm}^3 \rightarrow 360/\text{mm}^3$)がそれぞれ1例ずつ認められ、他に原因となるものはなく、本剤による可能性が考えられた。しかし、いずれも軽度の変化であった。

III. 考 察

近年種々の新経口セフェム剤の開発があいつぎ、臨床に応用されている。これらの新経口セフェム剤は、従来のセフェム剤と比べてグラム陰性菌にまで抗菌力が拡大され、 β -ラクタマーゼにも安定であるため、耳鼻咽喉科領域感染症に対して優れた有用性が報告されている。耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌は、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *B. catarrhalis*などが代表的であり、新経口セフェム剤はこれらの細菌に対して優れた抗菌力を有しているため、新経口セフェム剤が耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性を示すのは首肯できる。しかしこれらの薬剤は、*S.aureus*に対する抗菌力がやや劣るという共通の欠点を有している。

今回我々が検討を行ったCFDNは、新経口セフェム剤のひとつであるcefiximeの7位carboxymethoxy-imino基をhydroxyimino基に置換することにより、*S. aureus*にも抗菌力が拡大された。*S. aureus*は耳鼻咽喉科領域感染症の中で、現在もなお重要な起炎菌のひとつであり、従来の新経口セフェム剤と比較して抗菌力が*S. aureus*にまで拡大されたCFDNは、耳鼻咽喉科領域感

染症に対して、より一層の有用性が期待された。

実際に、今回のCFDNの臨床検討において、急性陰窩性扁桃炎をはじめとする耳鼻咽喉科領域感染症27例に対し、著効15例、有効12例と、全例有効以上の臨床効果が認められ、CFDNの有効性は極めて高いものと想定された。特に急性疾患群17例では著効64.7%、慢性疾患群10例では著効40%で、急性疾患群において、その効果は著明であった。

細菌学的効果も、グラム陽性菌19株中消失15株、不変1株、不明3株で93.8%の除菌率を示した。*S. aureus* 7株についても6株(85.7%)が除菌された。一方グラム陰性菌8株では消失7株、不変1株で87.5%の除菌率であり、CFDNはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有することが示された。またこれらの起炎菌に対するCFDNのMICは、*P. putida*, *P. aeruginosa*を除き低い値を示し、CCL, AMPCに対するMICと比較し優れていた。MICとMBCを比較してみると、CFDNのMBCは*B. catarrhalis*の1株でMICと2管の違いがあったのを除いて、全菌株でMICと同等もしくは1管の違いであった。これらの強い抗菌力、幅広い抗菌スペクトルにより、極めて良好な臨床効果が得られたと言える。

副作用は1例に下痢を認めたが、何ら対症療法を加えることなく速やかに消失した。また臨床検査値異常はGPT上昇および好酸球増多が1例ずつ認められたが、いずれも軽度のものであり、安全性に特に問題は認めなかった。

以上のことより、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して、極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics* 41: 1873~1887, 1988
- 2) 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
- 3) 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

CEFDINIR IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HITOSHI OGINO, IZUMI KOIZUKA and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

OSAMU SENBA and NORIKO NOTAKE

Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi Municipal Hospital, Kawanishi

HIROSHI FURUTA

Department of Otorhinolaryngology, Higashi-Osaka Municipal
Central Hospital, Higashi-Osaka

We conducted a clinical study on cefdinir (CFDN), a newly developed oral cephem antibiotic, with the following results.

1. CFDN was administered orally at a single dose of 100 or 200mg three times a day for 3~21 days to 27 patients with otorhinolaryngological infections: 4 with acute tonsillitis, 1 with acute exacerbation of chronic tonsillitis, 4 with acute pharyngitis, 1 with acute otitis media, 7 with acute exacerbation of chronic otitis media, 3 with acute paranasal sinusitis, 1 with chronic paranasal sinusitis, 1 with acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, 3 with acute otitis externa, 1 with acute parotitis and 1 with acute otofuruncle.

Clinical results were evaluated as excellent in 15 patients and good in 12 patients, with an efficacy rate of 100%.

2. Bacteriologically, 27 strains were isolated from 24 patients. The eradication rate was 93.8% in Gram-positive bacteria, 87.5% in Gram-negative bacteria and 91.7% in total.

3. As for adverse reactions, diarrhea was noted in one patient after the end of the treatment. In laboratory tests, eosinophilia and elevation of GPT were observed in one patient each.