

耳鼻咽喉科領域における Cefdinir の臨床的検討

森 望・宮口 衛・守田雅弘・酒井俊一
香川医科大学耳鼻咽喉科*

新しく開発された経口用セフェム系抗生物質である cefdinir の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性と安全性とを検討した。

対象は中耳炎 2 例, 副鼻腔疾患 5 例, 扁桃炎 11 例の計 18 例であった。投与量は 1 日 300mg または 600mg とし, 分 3 にて投与を行った。臨床効果は有効以上の症例が, 慢性中耳炎 2 例中 1 例, 急性副鼻腔炎 1 例中 1 例, 慢性副鼻腔炎 2 例中 2 例, 術後性頬部嚢胞 2 例中 2 例, 急性扁桃炎 11 例中 11 例であり, 全体として著効 13 例, 有効 4 例, 無効 1 例であり, 有効率は 94.4% という成績であった。

分離された細菌は, *Staphylococcus aureus* 5 株, *Staphylococcus epidermidis* 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 4 株を含めてグラム陽性菌 12 株であり, *Branhamella catarrhalis* 1 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, *Haemophilus influenzae* 1 株のグラム陰性菌 4 株であり, また, 嫌気性菌 *Peptostreptococcus prevotii* 1 株の計 17 株であった。細菌学的効果は消失 12 株, 菌交代 1 株, 不変 2 株, 不明 2 株であり, 不明を除いた消失率は 86.7% であった。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常として 1 例に GPT・ γ -GTP の軽度上昇がみられた。副作用のために投与を中止せざるをえない症例はなかった。

以上より, 本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な抗生剤と考えられた。

Key word : Cefdinir, 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セファロスポリン剤で, Fig.1 に示す化学構造を有している。本剤は幅広い抗菌スペクトルを示し, グラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌にも強い抗菌力を有することが特徴である。ヒトに経口投与後の血漿中濃度は既存の経口セファロスポリン剤に比し低いが, その強い抗菌力のため従来の経口用セファロスポリン剤と同等以上の効果が期待される。

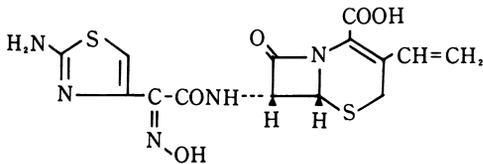


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

著者らは今回, CFDN の提供を受け, 耳鼻咽喉科領域の感染症に対する有効性および安全性の検討を行ったので, その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1988年6月から9月まで香川医科大学耳鼻咽喉科において感染症症例 18 例に CFDN を投与した。その疾患別内訳は, 慢性中耳炎急性増悪 2 例, 急性副鼻腔炎 1 例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 2 例, 術後性頬部嚢胞 2 例, 急性扁桃炎 11 例であった。年齢構成は 19 歳から 59 歳にわたり, 男 11 例, 女 7 例であった。全ての患者から試験開始前に本治療について説明し, 同意を得た。薬物アレルギーの既往歴は抗生物質 (薬剤名不明) に対する 1 例 (症例 4) のみで認められた。

2. 試験薬剤, 投与量および投与方法

試験薬剤として 1 カプセル中 CFDN を 100mg (力価) 含有するカプセル剤を用い, 1 回 100mg または 200mg を 1 日 3 回食後に経口投与した。投与期間は原則として 3 日以上 7 日間以内とした。

3. 併用薬剤

症例 16 においてのみ鎮痛・解熱剤 (ロキソプロフェンナトリウム 2 T/日, 2 日間) を投与したが, 他の症例においては他剤の併用は行わなかった。

4. 局所処置

抗生物質・副腎皮質ホルモンなどの局所使用は行わないこととした。症例 14 において上顎洞穿刺および生理食

塩水にて上顎洞の洗浄を行った。また、症例17・18においては上顎洞穿刺を行った。

5. 症状・所見の観察項目

中耳炎については耳痛、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆、腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量、中耳分泌物性状の各観察項目について4段階評価を行って、臨床症状の推移をみた。

副鼻腔炎については自覚症状では鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、悪臭感を、術後性頬部嚢胞ではさらに頬部腫脹・圧痛を、他覚所見では鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量を、さらにX線所見では上顎洞と篩骨洞の陰影濃度を、それぞれ4段階評価で判定した。扁桃炎では咽頭痛、嚥下痛、扁桃発赤、扁桃腫脹、膿苔・膿栓、膿汁分泌物量の各項目について同様に観察し、4段階評価で判定した。

臨床効果の判定は主治医の判定により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。

6. 細菌学的検査

検体の採取は、中耳炎では中耳分泌物より、副鼻腔炎では上顎洞穿刺液より、術後性頬部嚢胞では嚢胞穿刺液より、また扁桃炎では扁桃腺窩より行った。

本試験の細菌学的検査は投与開始前に検体を採取し、シードスワブ1号またはTCSポーターにて東京総合臨床検査センター研究部に送付し細菌の分離、同定した後、MICを測定した。なお、投与終了後に検査材料の得られる場合には再度同様の方法で採取した。MICは日本化学療法学会標準法²⁾に従い測定した。起炎菌は、当施設で分離、同定した菌と同研究部での分離、同定菌の両方を勘案して判定した。

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、消失、一部消失、菌交代、不変、および不明の5段階で判定を行った。なお中耳炎および副鼻腔炎において分泌物を認めなくなったとき、そして、扁桃炎において膿苔、膿栓の消失したときには、菌は陰性化したものとした。

7. 一般臨床検査

本試験に伴う臨床検査は、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、Ht、Hb、GOT、GPT、ALPase、ビリルビン、BUN、血清クレアチニンおよび赤沈などを原則として薬剤投与前および投与終了後に可能な限り実施することとした。

8. 副作用

副作用に関しては、臨床的に副作用と認められる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現の時期、投薬の中止の有無、経過および処置、薬剤との因果関係などをできる限り詳細に記載することとした。

II. 成績

1. 臨床成績

対象となった18例の診断名、原因菌、投与量、臨床効果および副作用をTable 1に示した。

このうち1回100mg 1日3回投与例は16例であり、1回200mg 1日3回投与例は2例であった。投与期間の平均は 5.6 ± 1.7 (平均 \pm S.D.) 日で、平均投与量は 1.83 ± 0.74 (平均 \pm S.D.) gであった。

Table 2には疾患別の臨床効果一覧を示した。

慢性化膿性中耳炎急性増悪では2例に投与され、著効1例、無効1例であった。急性扁桃炎では11例に投与され、著効11例であり、100%の有効率であった。急性副鼻腔炎では1例に投与され、有効であり、慢性副鼻腔炎急性増悪では2例に投与され、2例とも有効であり、また、術後性頬部嚢胞では2例に投与され、著効1例、有効1例であった。全症例における有効率は94.4%であった。なお、急性副鼻腔炎の1例(症例14)は上顎洞の有陰影の所見に改善が認められず、馬場³⁾らのX線所見からみた改善度では不変であった。

2. 細菌学的効果

全症例を感染分類別にみると、単独菌検出例15例、2菌種検出例1例、菌種不明例2例であった。細菌学的効果をTable 3に示した。*S.aureus* 5株、*S.epidermidis* 1株、*S.pneumoniae* 4株、*K.pneumoniae* 1株、*P.aeruginosa* 1株、*H.influenzae* 1株などが検出された。これらのうち、不明を除き除菌されなかった株は、*P.aeruginosa* で1株、*H.influenzae* 1株であった。Table 4には疾患別細菌学的効果を示した。不明例を除き、除菌率は85.7%であった。

3. 副作用

本剤に起因すると考えられる自覚的副作用は、全例に認められなかった。

4. 臨床検査値

投与前後の臨床検査は17例において施行された。その結果、症例5においてGPT(投与前37→投与終了時51、正常範囲1~35)と、 γ -GTP(投与前65→投与終了時118、正常範囲10~51)の軽度上昇が認められた。本症例は急性扁桃炎であり、これらの上昇が本疾患によるものとは考え難く、また他剤も使用していないので、本剤との因果関係が示唆された。他の症例では、臨床検査値の異常はみられなかった。

III. 考察

CFDNの耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は94.4%という非常に優れた成績が得られた。*P.aer-*

Table 1-1. Clinical study of CFDN

No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment			Bacteriology		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
						daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	before	after			
1	F	45	unknown	acute exacerbation of chronic otitis media	mild	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.05	replaced	excellent	(-)
2	M	52	51	acute exacerbation of chronic otitis media	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>100 >100	unchanged	poor	(-)
3	M	19	53	acute tonsillitis	mild	100 × 3	3	0.9	<i>S. aureus</i> (-)	≤0.025	eradicated	excellent	(-)
4	F	34	43	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	3	0.9	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05	eradicated	excellent	(-)
5	F	54	56	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	4	1.2	group G <i>Streptococcus</i> (-)	0.05	eradicated	excellent	GPT ↑ γ-GTP ↑
6	M	31	75	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05	eradicated	excellent	(-)
7	M	28	65	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> (-)	unknown	eradicated	excellent	(-)
8	M	29	52	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.025	eradicated	excellent	(-)
9	M	59	55	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. agalactiae</i> (-)	0.2	eradicated	excellent	(-)
10	M	26	unknown	acute tonsillitis	moderate	200 × 3	7	4.2	<i>B. catarrhalis</i> (-)	0.39	eradicated	excellent	(-)
11	F	39	unknown	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	4	1.2	unknown		unknown	excellent	(-)
12	F	35	53	acute tonsillitis	moderate	200 × 3	3	1.8	<i>K. pneumoniae</i>	unknown	unknown	excellent	(-)

Table 1-2. Clinical study of CFDN.

No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment			Bacteriology		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
						daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	before	after			
13	F	23	unknown	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	7	2.1	unknown	unknown	unknown	excellent	(-)
14	M	32	64	acute sinusitis	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (-)	0.05	eradicated	good	(-)
15	M	40	57	acute exacerbation of chronic sinusitis	moderate	100 × 3	4	1.2	<i>S. aureus</i>	≤ 0.025	unknown	good	(-)
16	F	41	46	acute exacerbation of chronic sinusitis	moderate	100 × 3	6	1.8	<i>H. influenzae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i>	unknown unknown	partially eradicated	good	(-)
17	M	43	67	postoperative buccal cyst	mild	100 × 3	7	2.1	<i>P. prevotii</i> (-)	0.1	eradicated	excellent	(-)
18	M	47	55	postoperative buccal cyst (chronic hepatitis)	mild	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	≤ 0.025	eradicated	good	(-)

Table 2. Clinical effect of CFDN

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute exacerbation of chronic otitis media	2	1			1	
Acute tonsillitis	11	11				100
Acute sinusitis	1		1			
Acute exacerbation of chronic sinusitis	2		2			
Postoperative buccal cyst	2	1	1			
Total	18	13	4		1	94.4

Table 3. Bacteriological effect of CFDN

Organism	No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	replaced	unchanged	unknown	
<i>S.aureus</i>	5	3	1		1	
<i>S.epidermidis</i>	1	1				
<i>S.pneumoniae</i>	4	4				
Group G <i>Streptococcus</i>	1	1				
<i>S.agalactiae</i>	1	1				
<i>B.catarrhalis</i>	1	1				
<i>K.pneumoniae</i>	1				1	-
<i>P.aeruginosa</i>	1			1		
<i>H.influenzae</i>	1			1		
<i>P.prevotii</i>	1	1				
Total	17	12	1	2	2	86.7

Table 4. Bacteriological effect classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate (%)
		eradicated	replaced	partially eradicated	unchanged	unknown	
Acute exacerbation of chronic otitis media	2		1		1		
Acute tonsillitis	9	8				1	100
Acute sinusitis	1	1					
Acute exacerbation of chronic sinusitis	2			1		1	
Postoperative buccal cyst	2	2					
Total	16	11	1	1	1	2	85.7

uginosa が検出された症例 2 のみ無効であったが、他の 17 症例で 13 例著効、4 例有効であった。疾患別にみると、急性扁桃炎 11 例全例が著効と極めて満足する結果が得られた他、副鼻腔疾患 5 症例は著効 1 例、有効 4 例で、慢性中耳炎急性増悪 2 症例は著効 1 例、無効 1 例であった。

CFDN は、他のセフェム系内服剤 cefixime (CFIX) および cefaclor (CCL) と比べてみると、グラム陽性菌である、*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S.pneumoniae* に対しては明らかに強い抗菌力を示し、また、グラム陰性菌である *Branhamella catarrhalis*, *K.pneumoniae* に対しては、CFIX と同等で、CCL よりも明らかに強い抗菌力を示す¹⁾。耳鼻咽喉科領域での急性感染症ではグラム陽性菌の占める役割が大きいので CFDN は他のセフェム系内服剤に比べて有用性が高いものと思われる。今回の試験では、分離された 17 株のうちグラム陽性菌は 12 株と約 70% を占め、本剤の MIC が測定された 10 株では、すべて 0.2 μ g/ml 以下とすぐれた抗菌力を示し、本剤の細菌学的効果も 100% の消失率であった。

これらの結果は、今回の優れた臨床成績を裏付けるものであると言える。また、本剤は *B.catarrhalis*, *K.pneumoniae* などのグラム陰性菌に対しても CFIX と同等の抗菌力を持っており、上気道感染症では first choice とされている ampicillin (ABPC) が β -lactamase を産生する *B.catarrhalis* を増加させていると報告されてい

るので²⁾、本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力から考えると ABPC に代わる新しい上気道感染症治療薬として有用な薬剤と考えられる。

副作用については CFDN 投与時に報告されている下痢や他の胃腸症状・発疹・口内炎など、本剤によると考えられる副作用はみられなかった。副作用のため投与を中止せざるを得ない症例はなかった。

臨床検査値については 1 日 300mg 投与症例の 1 例に GPT および γ -GTP の軽度上昇が認められたのみであった。

以上から、優れた有効性、安全性のため本剤は 1 回 100 mg 1 日 3 回投与で軽～中等症の耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

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) 馬場駿吉, 他 (7 施設)：副鼻腔炎に対する Lenampicillin (KBT-1585) の薬効評価。耳鼻と臨床 31: 123~134, 1985
- 4) 馬場駿吉：咽頭炎, 喉頭炎, 扁桃炎。感染症学 (基礎と臨床), 上田 泰, 五島瑛智子, 板崎利一, 清水喜八郎, 松本文夫編：pp.585~587, メディカルビュー社, 1982

CEFDINIR IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

NOZOMU MORI, MAMORU MIYAGUCHI, MASAHIRO MORITA and SHUN-ICHI SAKAI

Department of Otorhinolaryngology, Kagawa Medical School
1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-07, Japan

We studied the clinical efficacy and safety of cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, in 18 patients with otorhinolaryngological infections. The results are as follows:

1. Clinical efficacy was excellent in 13 cases, good in 4, and poor in 1, with an efficacy rate of 94.4%.
2. Bacteriologically, 13 strains were eradicated and 2 strains persisted. The eradication rate was 86.7%.
3. A slight increase in serum GPT and γ -GTP was observed in one case.

We conclude that CFDN is useful for the treatment of otorhinolaryngological infections.