Cefdinirの耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討

廣田常治・渡辺荘郁・鶴丸浩士・花田武浩

今給黎泰二郎・河野もと子・福田勝則

深水浩三・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

大野郁夫

県立大島病院耳鼻咽喉科

飯田富美子・新納えり子

市比野温泉病院耳鼻咽喉科

花牟礼 豊・清田隆二

垂水中央病院耳鼻咽喉科

経口用セファロsporin系抗生物質の cefdinir (CFDN) を耳鼻咽喉科領域の感染症30例に使用し、その有効性と安全性を検討した。

1) 対象疾患としては急性扁桃炎、急性外耳道炎、急性中耳炎、慢性化膿性中耳炎の急性増悪、急性副鼻腔炎および化膿性顎下腺炎である。

2) CFDNは50~200mgを1日3回3~15日(平均6.3日)経口投与した。

3) 臨床効果の判定し得た29例の臨床的効果は、急性扁桃炎6例では著効2例、有効4例、急性外耳道炎2例では著効1例、有効1例、慢性中耳炎の急性増悪11例では著効3例、有効4例、やや有効3例、無効1例、急性中耳炎4例では著効2例、やや有効1例、無効1例、慢性中耳炎3例では著効2例、有効1例、急性副鼻腔炎2例では著効1例、やや有効1例、化膿性顎下腺炎1例は有効であった。

全体では29例中、著効11例、有効11例、やや有効5例、無効2例で有効以上の有効率は75.9%であった。

4) 細菌学的には、菌消失率85.7%であった。

5) 副作用として、口内炎1例、胃のもたれ1例が認められ、臨床検査値の異常としては、好酸球の増多、GPTの上昇が1例にみられた。

以上より本剤は耳鼻咽喉科領域感染症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Cefdinir, 臨床的検討, 扁桃炎, 外耳炎, 中耳炎

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セファロsporin剤である。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¹⁾。今回、我々は耳鼻咽喉科領域の感染症に対するCFDNの有効性と安全性を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1. 研究対象

本剤の投与対象は、1987年5月~1988年1月までに鹿児島大学医学部付属病院耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した29名、30疾患で、男性11名、女性18名、年齢は13~84歳(平均52.1歳)であった。対象症例の年齢分布および男女別一覧はTable 1に示す通りである。

なお、本剤の投与に際しては、本研究の内容を患者または保護者に説明し、同意を得ることとした。また、下記項目に該当する症例は使用対象より除外した。

- 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
- 2) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、本

Table 1. Sex and age of cases treated with CFDN

Age (yrs) \ Sex	Male	Female	Total
13-19	1		1
20-29		1	1
30-39	3	6	9
40-49		2	2
50-59	2	2	4
60-69	3	3	6
70-84	2	4	6
Total	11	18	29

剤の有効性・安全性の判定が困難なもの

- 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・腎機能障害を有するもの
- 7) 妊婦・授乳中のもおよび本治療中に妊娠を希望するもの
- 8) その他担当医が不適当と認めたもの

これら症例の疾患別内訳は急性扁桃炎6例、急性外耳道炎3例、慢性中耳炎の急性増悪11例、急性中耳炎4例、慢性中耳炎3例、急性副鼻腔炎2例、化膿性顎下腺炎1例であった。

2. 併用療法

原則として他の抗菌性薬剤(局所投与を含む)、ステロイド剤、消炎鎮痛剤および消炎酵素剤など、CFDNの効果判定に影響を与える薬剤の併用は行わないこととした。止むを得ずこれらの薬剤の併用ならびに他の特別な処置を行った場合は必ず調査票に、薬剤名および処置などを記入することとした。

3. 薬剤および投与方法・投与量

CFDNの投与は、50mg(力価)カプセルまたは100mg(力価)カプセルを用い、原則として1回50~200mg(力価)を1日3回経口投与した。その内訳は、1日150mgを3分割内服例が1例、300mg 3分割内服例が27例(うち1例は効果不十分のため、5日めより600mgに増量)、600mg 3分割内服例が1例であり、投与日数は3~15日(平均6.3日)であった。

4. 臨床的検索および検査

1) 臨床症状

各感染症特有の症状および他覚的所見の程度について可能な限り毎日観察、記録した。

2) 細菌学的検査

CFDN投与前・(中)・終了後に細菌学的検査用の検体(膿苔、咽頭粘膜ぬぐい液、中耳分泌物、中鼻道分泌物など)を採取し、シードスワブ®1号および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検索を行った。すなわち同研究部において一括して細菌の分離、同定および最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法²⁾に従い測定した。一方、各施設においても可能な限り、投与前・(中)・終了後に菌検索を行い、細菌の分離、同定を行った。

起炎菌は鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室において、上記研究部での検索結果を参考に、施設で分離された菌の中から判定を行った。

5. 一般臨床検査

本研究に伴う臨床検査は、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、Ht、Hb、GOT、GPT、Al-Pase、ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、赤沈などを原則としてFK482投与前・(中)・終了後に可能な限り実施した。

6. 副作用の検索

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、発現日、対症療法、転帰を調査票に記録した。原則としてこれらの症状は消失するまで追跡調査し、消失日を記録した。また、本剤と副作用との因果関係を、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。

7. 効果判定

臨床効果判定は、自他覚所見の改善度を指標とし、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。細菌学的効果は、起炎菌と推定される分離菌について、担当医の判断により消失、一部消失(減少)、菌交代、不変の4段階で判定した。なお、分泌物や膿苔など検体が消失した例および局所の炎症症状が消退した例では消失と判定した。

II. 研究成績

対象となった30例の詳細はTable 2に示す通りであり、またTable 3はそれらを総括したものである。

1. 臨床的効果

疾患別臨床効果はTable 3でみるごとく、急性扁桃炎の6例では、著効2例、有効4例であった。急性外耳道

Table 2-1. Clinical effect of CFDN

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organism (MIC10 ⁶ cells/ml;µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects	Remarks
					daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)					
1	75 F	55	acute otitis externa	moderate	100×3	3	0.9	<i>Aspergillus</i>	unknown	unknown	—	
2	13 M	48	acute otitis externa	moderate	50×3	5	0.75	<i>S. marcescens</i> (6.25)	eradicated	excellent	—	
3	65 F	52	acute otitis externa	moderate	100×3	5	1.5	<i>S. aureus</i> (>100)	eradicated	good	—	
4	63 F	unknown	acute otitis media	mild	100×3	8	2.4	<i>S. aureus</i> (0.025)	eradicated	excellent	—	
5	38 M	68	acute otitis media	moderate	100×3 200×3	4 4	3.6	<i>S. aureus</i> (3.13)	unknown	poor	—	
6	84 F	52	acute otitis media	moderate	100×3	8	2.1	<i>Enterobacter</i> sp.	eradicated	excellent	—	
7	37 F	unknown	acute otitis media	moderate	100×3	15	4.2	<i>S. aureus</i>	unchanged	fair	—	
8*	59 M	unknown	chronic otitis media	mild	100×3	5	1.5	unknown	unknown	excellent	—	
9	68 M	45	chronic otitis media	moderate	100×3	10	2.8	<i>Klebsiella</i> sp.	unchanged	good	stomatitis	
10	49 F	unknown	chronic otitis media	moderate	100×3	4	1.2	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	excellent	—	

* the same case : the clinical efficacy for each diagnosis was evaluated at the same time.

Table 2-2. Clinical effect of CFDN

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organism (MIC10 ⁶ cells/ml; µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects	Remarks
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose(g)					
11	71 M	52	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	4	1.2	<i>C. diversus</i> (0.1)	unknown	fair	—	
12	57 F	unknown	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	7	2.1	<i>Enterobacter</i> sp.	eradicated	excellent	—	
13	62 M	75	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> (3.13)	eradicated	excellent	—	
14	62 F	43	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	6	1.5	<i>S. aureus</i> (0.05)	eradicated	good	—	
15	38 F	48	chronic otitis media (acute exacerbation)	mild	100 × 3	9	2.4	<i>P. vulgaris</i>	reduced	good	—	
16	31 F	43	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	7	1.8	<i>S. epidermidis</i>	eradicated	excellent	—	
17	79 F	54	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	unknown	fair	—	
18	65 M	unknown	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	8	2.1	<i>S. aureus</i> (0.2)	unknown	good	—	
19	54 M	55	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>P. aeruginosa</i>	unknown	poor	—	
20	55 F	unknown	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	10	2.8	<i>S. aureus</i> (0.05)	eradicated	good	—	

Table 2-3. Clinical effect of CFDN

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Severity	Dosage			Isolated organism (MIC10 ⁶ cells/ml; µg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects	Remarks
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose(g)					
21	72 M	45	chronic otitis media (acute exacerbation)	moderate	100 × 3	3	0.8	GNB**	unknown	fair	—	
22	30 M	53	acute paranasal sinusitis	moderate	100 × 3	10	3.0	<i>S. aureus</i> (0.1)	eradicated	excellent	—	
23	32 F	46	acute paranasal sinusitis	moderate	100 × 3	6	1.5	<i>S. epidermidis</i>	unknown	fair	—	
24*	59 M	unknown	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	eradicated	good		
25	40 F	53	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	3	0.6	<i>S. sanguis</i>	eradicated	excellent	—	
26	34 F	51	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	4	1.2	<i>β-Streptococcus</i>	eradicated	good	—	Eo. ↑ GPT ↑
27	34 M	58	acute tonsillitis (acute exacerbation)	mild	200 × 3	5	3.0	<i>Haemophilus</i> sp.	eradicated	good	heavy feeling in the stomach	
28	38 F	56	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	6	1.7	<i>S. anginosus</i> (0.2)	eradicated	excellent	—	
29	28 F	41	acute tonsillitis	moderate	100 × 3	4	0.9	<i>Enterobacter</i> sp.	eradicated	good	—	
30	77 F	55	acute sialoadenitis	moderate	100 × 3	5	1.5	<i>α-Streptococcus</i>	eradicated	good	—	

** GNB : Gram-negative bacillus

Table 3. Clinical effect of CFDN

Diagnosis	Cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute otitis externa	2	1	1			
Acute otitis media	4	2		1	1	
Chronic otitis media	3	2	1			
Chronic otitis media (acute exacerbation)	11	3	4	3	1	63.6
Acute paranasal sinusitis	2	1		1		
Acute tonsillitis	6	2	4			
Acute sialoadenitis	1		1			
Total	29	11	11	5	2	75.9

炎3例のうち、症例1は真菌 (*Aspergillus*) が検出されたため、効果判定から除外した。残る2例の臨床効果は著効1例、有効1例であった。慢性中耳炎の急性増悪11例では、著効3例、有効4例、やや有効3例、無効1例で有効率63.6%であった。急性中耳炎4例では、著効2例、やや有効1例、無効1例であった。慢性中耳炎3例では、著効2例、有効1例であった。急性副鼻腔炎2例では、著効1例、やや有効1例であった。著効例においては、レ線学的にも上顎洞陰影が++から-へと著明な改善³⁾の所見が得られた。化膿性顎下腺炎の1例は有効であった。以上29例を合計すると著効11例、有効11例、やや有効5例、無効2例で有効率75.9%であった。

2. 菌種別の臨床効果

29症例の中、投与前に起炎菌を判定し得なかった不明1例を除く28例全例が単独感染症で、著効10例、有効11例、やや有効5例、無効2例で有効率75.0%であり、グラム陽性、グラム陰性の両菌に広く効果がみられることがわかった。その詳細は Table 4 に示す通りである。

3. 細菌学的効果

不明の7例を除く21例について細菌学的効果を検討した (Table 5)。*S. aureus* をはじめグラム陽性、グラム陰性菌に広く感受性を有し、全体の菌消失率は、85.7%と高値を示した。

4. 副作用および臨床検査値異常

全29症例の経過を通じて、本剤によると思われる副作用は症例9の口内炎 (投与10日目) と症例27の胃のもたれ (投与5日目) の2件のみであった。いずれも軽度であり、特に処置を施すことなく投与中止により消失した。両症例とも他の併用薬がなく、服薬中止で消失したこと

から本剤との因果関係は多分にありと判定された。

一方、本剤投与前後において臨床検査を実施し得た13例について、本剤による影響の有無を検討した。その結果、症例26において好酸球の増多 (投与前4→投与終了時10) およびGPTの上昇 (投与前20→投与終了時43, 正常範囲1~28) を認めた。本症例は急性扁桃炎であり、他の既往もないことから本剤との因果関係は可能性ありと判定された。その他の症例では副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域は解剖学的に特異な構築を示し、かつ感染症においては、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで種々の起炎菌が関与する特徴がある。そのため、ときに感染症の遷延化や難治例に遭遇することも稀ではない。したがって、日常診療においては、広い抗菌スペクトルをもった適切な抗生物質や抗菌剤を第一選択薬として用いることが少なくない。今回開発された経口用セファロスポリン系抗生剤CFDNは、グラム陽性、陰性菌に広範囲なスペクトルを有し、特にメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, viridans group *Streptococcus* 等の陽性菌には強い抗菌力を示す⁴⁾。また、最近問題となっているメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) あるいは *Enterococcus faecalis* にも中等度の抗菌力を示す^{5,6)}。 *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* などの陰性菌にも強い抗菌力を示し、さらに、cefaclor等に感受性の低い indole-positive *Proteus*, *Citrobacter*, *Enter-*

Table 4. Clinical effect classified by organism

Organisms	Strains	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	3	4	1	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2		1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1		1			
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1				
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1				
<i>α-Streptococcus</i>	1		1			
<i>β-Streptococcus</i>	1		1			
<i>Citrobacter diversus</i>	1			1		
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1			
<i>Enterobacter</i> sp.	3	2	1			
<i>Serratia marcescens</i>	1	1				
<i>Proteus vulgaris</i>	1		1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			1	1	
<i>Haemophilus</i> sp.	1		1			
GNB	1			1		
Total	28	10	11	5	2	75.0

Table 5. Bacteriological effect of CFDN

Organisms	Strains	Eradicated	Replaced	Reduced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	6			1	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2				1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1					
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1					
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1					
<i>α-Streptococcus</i>	1	1					
<i>β-Streptococcus</i>	1	1					
<i>Citrobacter diversus</i>	1					1	
<i>Klebsiella</i> sp.	1				1		
<i>Enterobacter</i> sp.	3	3					
<i>Serratia marcescens</i>	1	1					
<i>Proteus vulgaris</i>	1			1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2					2	
<i>Haemophilus</i> sp.	1	1					
GNB	1					1	
Total	28	18		1	2	7	85.7

obacter にもかなりの抗菌力を持っていることが知られている¹⁾。一方、嫌気性菌に対しても広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すとされている。近年、副鼻腔炎の起炎菌の一つとして嫌気性菌の役割が見直されている²⁾ので、これら症例に対する格好の薬剤として有望である。また、本剤は、ペニシリナーゼに対しても極めて安定である上に、セファロスポリナーゼに対しても高い安定性を呈するという。これらの問題は、上気道や中耳の感染症における起炎菌が多剤耐性株として多く同定されている最近の傾向³⁾からみて、その効果が大きいと期待される。事実、今回の耳鼻咽喉科感染症である中耳炎で従来の成績⁸⁻¹⁰⁾と同等またはそれ以上の好成績がみられ、また、外耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、顎下腺炎に臨床応用し十分な臨床効果が得られた事でも本剤の有用性が立証されたといつて良い。自・他覚的副作用の認められた2例はいずれも重篤なものではなく、投与の継続または中止により回復している。臨床検査値についても1例に好酸球の増多、GPTの上昇を認めたのみであり、本剤に起因すると思われる異常は他に認められず、本剤の安全性について特に問題とすべき点はないと考えられた。以上のことより本薬剤は耳鼻咽喉科領域のあらゆる感染症に対して有用であると考えられた。

参 考 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) SAKAMOTO H, HIROSE T, NAKAMOTO S, HATANO K, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, MINE Y: Pharmacokinetics of FK482, A New Orally Active Cephalosporin, in Animals, *The Journal of Antibiotics*. Vol. XLI No12: 1896~1905, 1988
- 5) NISHINO T, HATANO K: *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities of FK482, A New Orally Active Cephem Antibiotics, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Abstract No.521, 1988
- 6) GOTO S, OGAWA M, KANEKO Y, KUWAHARA S: Antibacterial Activity of FK482, A New Orally Active Cephalosporin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Abstract No.516, 1988
- 7) 大山 勝: 上気道粘膜の生化学-診断と治療への結びつき-. 斯文堂, 1984
- 8) 大堀八洲一, 内園明裕, 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
- 9) 前山拓夫, 古田 茂, 森山一郎, 松崎 勉, 廣田常治, 内園明裕, 村野建三, 大山 勝: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34 (S-5): 1078~1089, 1986
- 10) 深水浩三, 他 (4施設): 耳鼻咽喉科領域における CS-807の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-1): 1067~1073, 1988

CEFDINIR IN OTORHINOLARYNGOLOGY

JOJI HIROTA, SOUICU WATANABE, HIROSHI TSURUMARU, TAKEHIRO HANADA
TAJIROU IMAKIIRE, MOTOKO KOUNO, KATSUNORI FUKUDA, KOUZO FUKAMI and MASARU OHYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine,
Kagoshima University
1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890, Japan

IKUO OHNO

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital, Naze

FUMIKO IIDA and ERIKO NIIRO

Department of Otorhinolaryngology, Ichihino Onsen Hospital, Kagoshima

YUTAKA HANAMURE and RYUJI KIYOTA

Department of Otorhinolaryngology, Tarumizu Central Hospital, Tarumizu

We evaluated the efficacy of cefdinir (CFDN) on infections in the otorhinolaryngological field with the following results.

1. CFDN was administered orally to 29 patients with infectious diseases in doses of 50mg or 200mg three times a day after meals. The duration of administration ranged from 3 to 15 days.

2. The efficacy rate was 100% for tonsillitis, 100% for otitis externa, 50% for acute otitis media, 63.6% for chronic otitis media, 50% for paranasal sinusitis, and 100% for sialoadenitis (submandibular gland).

3. The bacteriological efficacy rate was as high as 85.7%.

4. As to side effects, stomatitis was noted in one case and heavy feeling in the stomach in one. As abnormal laboratory findings, eosinophilia and elevated GPT were observed in one case.

From these results, we consider CFDN to be one of the most useful chemotherapeutic drugs for infections in the otorhinolaryngological field.