

## 呼吸器感染症に対する Cefdinir の臨床的検討

松本博之・秋葉裕二・長内 忍・石田 栄・川辺淳一

大崎能伸・藤兼俊明・佐々木信博・小野寺壮吉  
旭川医科大学第一内科\*中野 均  
市立土別総合病院内科

新しい経口用セファロsporin系抗生物質 cefdinir (CFDN) を用いて臨床的検討を行い、次の結果が得られた。

1) CFDNは17例の呼吸器感染症例に投与された。その診断名は細菌性肺炎15例、気管支拡張症＋感染1例、急性扁桃炎1例であり、臨床効果は16例において検討され、著効7例、有効5例、やや有効1例、無効3例で有効率は75%であった。

2) 副作用は1例において軟便が認められた。臨床検査値では17例中3例で一過性のトランスアミンナーゼ上昇が認められた。

3) CFDNは一次性肺炎に対して1回100～200mg 1日3回投与で有効であると推測された。

**Key words:** 呼吸器感染症, 肺炎, Cefdinir, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セフェム剤である。本剤の構造式は Fig.1の如く7-アミノセファロsporin酸の3位にビニル基を、7位にアミノチアゾリル基とヒドロキシイミノ基を有する。

本剤はグラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。また、各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対しても安定である。

本剤を経口投与した時の血漿中濃度は投与後約4時間でピークに達し、その濃度は100mgで1.10 $\mu$ g/ml, 200mg1.59 $\mu$ g/mlであり、その半減期は約1.7時間である。尿中には投与後12時間で約30%が未変化体のまま排泄され、連続投与による蓄積性は認められていないことが報告されている<sup>2)</sup>。

今回、本剤を使用する機会を得たので、若干の臨床的検討を行い、その結果を報告する。

## I. 対象および方法

対象は1988年7月～1989年2月までに当科およびその関連病院内科を受診し、試験の同意の得られた呼吸器感染症17例であり、本剤投与に際し、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がないことの確認を得た。診断名は細菌性肺炎15例、気管支拡張症＋感染1例、急性扁桃炎1例であり、疾患の重症度は軽症15例、中等症2例であった。年齢は18～85歳(平均

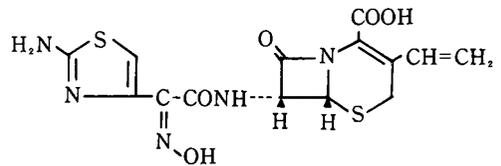


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

56.8歳), 男11例, 女6例で、基礎疾患は9例において呼吸器系疾患を、2例において全身性の疾患を有していた。なお、細菌性肺炎のうち1例は投与前より感染所見が乏しかったため安全性のみの判定に止めた。また、本剤投与直前に抗生物質が投与されていた症例は2例(症例7, 11)あり、その薬剤名はセフィキシムとスルタミシリンであり臨床効果はともに無効であった。

本剤の投与は100mg(力価)カプセルを用い、その投与方法は原則として1回100～200mgを1日3回食後経口投与にて行った。その結果、1日100mg 3回投与は8例、200mg 3回投与は9例、投与期間は5～15日間(平均9日間)、総投与量は2.1～6.6g(平均4.0g)であった。なお、併用薬としては、消炎鎮痛剤および消炎酵素剤などが一部の症例で用いられたが、抗生物質が併用された症例はなかった。

経過観察は投与期間中における体温、自覚症状(咳嗽、喀痰)、臨床検査(白血球数、赤沈値、CRP、血液検

\* 〒078 北海道旭川市西神楽4線5号3-11

Table 1. Clinical results of CFDN

No.	Age	Sex	Severity	Diagnosis	Underlying disease	Organisms		Dosage (mg × times × days)	Total doses (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
						before	after					
1	62	M	mild	pneumonia	bronchiectasis	normal flora	normal flora	100 × 3 × 11	3.3	excellent	unknown	(-)
2	42	M	mild	pneumonia	(-)	ND	ND	100 × 3 × 10	3.0	excellent	unknown	(-)
3	57	M	mild	pneumonia	(-)	ND	ND	200 × 3 × 7	4.2	excellent	unknown	elevation of GOT, GPT, LAP, γ-GTP
4	85	F	mild	pneumonia	(-)	○ <i>E. coli</i>	ND	200 × 3 × 7	4.2	excellent	eradicated	elevation of GOT
5	23	F	mild	pneumonia	(-)	G.P.B.	ND	200 × 3 × 9	5.4	excellent	unknown	(-)
6	41	M	mild	pneumonia	(-)	ND	ND	200 × 3 × 11	6.6	excellent	unknown	(-)
7	57	F	mild	pneumonia	bronchiectasis	○ <i>K.pneumoniae</i>	○ <i>K.pneumoniae</i>	200 × 3 × 7	4.2	good	unchanged	(-)
8	73	M	mild	pneumonia	COLD	normal flora	ND	100 × 3 × 15	4.5	good	unknown	elevation of GOT, GPT
9	67	M	mild	pneumonia	old TB	○ <i>S. pneumoniae</i>	ND	100 × 3 × 7	2.1	good	unknown	(-)
10	72	M	mild	pneumonia	COLD	ND	ND	200 × 3 × 9	5.4	good	unknown	(-)
11	35	F	moderate	pneumonia	bronchiectasis	○ <i>K.pneumoniae</i>	normal flora	200 × 3 × 7	4.2	fair	eradicated	loose stools
12	71	M	mild	pneumonia	lung cancer	normal flora	ND	100 × 3 × 10	3.0	poor	unknown	(-)
13	81	M	mild	pneumonia	DM	normal flora	ND	200 × 3 × 11	6.6	poor	unknown	(-)
14	72	F	mild	pneumonia	cardiomyopathy alcoholic hepatitis	normal flora	ND	200 × 3 × 5	3.0	poor	unknown	(-)
15	66	M	mild	pneumonia	chronic bronchitis	normal flora	normal flora	100 × 3 × 12	3.6	unknown	unknown	(-)
16	43	F	mild	secondary infection	bronchiectasis	normal flora	normal flora	100 × 3 × 8	2.4	good	unknown	(-)
17	18	M	moderate	acute tonsillitis	(-)	normal flora	ND	100 × 3 × 7	2.1	excellent	unknown	(-)

COLD : chronic obstructive lung disease  
 G.P.B. : Gram-positive bacillus

TB : tuberculosis

DM : diabetes mellitus

○ : causative organisms

(-) : none

ND : not done

査, 肝機能, 腎機能, 尿所見) 成績および胸部X線などを中心に行った。

臨床効果は咳嗽, 喀痰などの臨床症状の改善度, 胸部X線像の推移, 検査所見などを指標とし, 主治医の判断により「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「不明」の5段階に分け判定した。また, 本剤投与前, 中, 後に喀出した痰を材料として, 細菌学的検査を行い, 起炎菌と推定される検出菌については主治医の判断により「消失」, 「減少」, 「菌交代」, 「不変」, 「不明」の5段階で判定した。

## II. 成績

### 1. 臨床効果

臨床成績の概略を Table 1 に示した。

全例で著効7例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例であり, 有効以上の有効率は75%であった。臨床効果不明の1例 (No.15) は咳嗽, 黄色痰の増加および胸部X線で両側肺野線状索状影を認めたため, 細菌性肺炎を疑い本剤の投与を開始したが, 検査所見では炎症所見を認めず臨床効果は不明と判定し, 安全性の判定のみに止めた。

疾患別では, 肺炎は著効6例, 有効4例, やや有効1例, 無効3例, 気管支拡張症+感染の1例は有効, 急性扁桃炎の1例は著効であった (Table 2)。

今回検討した症例の大部分は肺炎であり, その肺炎症例の基礎疾患・合併症有無別の臨床効果は, 無の5例はすべて著効, 有の9例では著効1例, 有効4例, やや有効1例, 無効3例であり, 有効率は“無”100%, “有”55.6%であった (Table 3)。

基礎疾患の内容では, 全身性疾患を有する2例 (糖尿病, 心筋症・アルコール性肝炎) はともに無効であった。前薬無効例2例の臨床効果は有効とやや有効であった。

### 2. 細菌学的効果

細菌学的検査では, 投与前の喀痰培養により起炎菌と考えられた細菌が, 肺炎の4症例より4株分離し得た。その細菌学的効果は *Klebsiella pneumoniae* 2株中1株消失, 1株不変, *Escherichia coli* 1株は消失, *S. pneumoniae* 1株は不明であった。

### 3. 安全性 (Table 4)

本剤が原因と考えられた自覚的な副作用として軟便 (No.11) が1例に認められた。投与6日目より症状出現し, その症状は軽度, 本剤の継続投与が可能であり, 対症療法はなく8日目に消失した。本症例は併用薬なく, 前薬のスルタミシリン投与時には便性状に変化を認めなかったため, 本剤との可能性があると考えられた。

また, 本剤投与前後において17例全例の臨床検査を実施した。臨床検査値異常としてトランスアミナーゼの上

Table 2. Clinical effect of CFDN treatment

Diagnosis	No.of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Pneumonia	15	6	4	1	3	1	71.4
Infection with bronchiectasis	1		1				
Acute tonsillitis	1	1					
Total	17	7	5	1	3	1	75.0

Table 3. Clinical effect of CFDN classified by underlying disease on pneumonia

Underlying disease	No.of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Absence	5	5					100
Presence	10	1	4	1	3	1	55.6
Total	15	6	4	1	3	1	71.4

Table 4. Laboratory findings before and after CFDN treatment

Case No.	B	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	Plts. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L,KAU*)	D-Bil. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B(0)	407	12.7	38.4	11,700	0.2	24.2	10.0	5.0	299.0	0.40	0.80	13.0	0.80
	A(0)	388	12.6	39.1	6,600	2.0	21.9	16.0	11.0	282.0	0.20	0.50	13.0	0.90
2	B(-1)	422	14.1	41.2	7,500	2.7	18.7							
	A(0)	430	14.2	41.8	6,000	4.4	27.8	52.0	99.0	193.0	0.30	0.50	19.0	0.80
3	B(0)	531	14.6	46.8	24,800	3.0	36.1	20.0	25.0	*9.5	0.28	0.63	19.6	0.90
	A(2)	484	14.1	42.9	8,200	2.0	38.1	34.0	52.0	*9.2	0.26	0.52	14.1	0.80
4	B(0)	445	13.8	42.2	14,800	0	23.4	32.0	23.0	*9.3		1.26	14.5	1.20
	A(2)	430	14.2	42.6	6,800	0	27.3	28.0	26.0	*8.2	0.14	0.32	14.2	1.10
5	B(0)	403	13.6	42.1	24,400	3.0	22.9	13.0	6.0	*5.7		0.59	10.0	0.80
	A(-5)	390	13.1	40.6	7,100	3.0	23.6	14.0	7.0	*6.4		1.05	8.6	0.80
6	B(0)	483	13.7	43.7	8,900	0	54.0	16.0	23.0	*9.8		0.46	10.3	0.80
	A(-4)	507	14.4	45.8	9,300	1.0	48.0	13.0	20.0	*7.6		0.39	9.6	0.90
7	B(0)	352	12.1	36.1	8,200	2.1	20.7	27.0	18.0	343.0	0.30	0.50	13.0	0.70
	A(1)	331	11.4	34.6	4,800	2.2	26.8	23.0	12.0	330.0	0.30	0.50	13.0	0.90
8	B(0)	413	14.3	43.0	10,800	0.7	17.8	20.0	17.0	278.0	0.60	1.50	14.0	1.00
	A(0)	410	14.3	44.9	9,000	1.2		38.0	26.0	264.0			16.0	0.80
9	B(0)	376	12.7	37.9	15,600	1.0	14.7	17.0	26.0	152.0	0.50	1.60	20.0	1.40
	A(1)	391	13.1	38.9	4,700	2.8	20.7	18.0	19.0	124.0	0.20	0.70	16.0	1.10
10	B(0)	444	13.5	41.0	11,500	2.0	20.7	19.0	17.0	*8.1	0.19	0.28	16.4	1.10
	A(1)	411	12.3	37.8	8,900	1.0	15.0	21.0	22.0	*6.8	0.21	0.50	16.5	1.10
11	B(0)	478	13.1	40.1	10,400	2.9	29.4	31.0	19.0	273.0	0.30	0.70	12.0	0.90
	A(1)	407	11.2	33.9	8,300	3.2		28.0	26.0	244.0	0.30	0.60	8.0	0.70
12	B(0)	399	13.8	40.6	11,800	0.9	29.8	26.0	23.0	317.0	0.20	0.40	16.0	0.80
	A(-2)	366	12.1	37.2	9,000	1.4	30.3	22.0	19.0	277.0	0.20	0.40	9.0	0.80
13	B(0)	341	11.1	33.5	10,300	1.0	25.7	15.0	17.0	*7.6	0.25	0.49	14.1	1.00
	A(3)	343	11.2	33.1	6,200	1.0	31.2	22.0	25.0	*8.1	0.47	0.84	13.6	1.10
14	B(-2)	408	13.7	43.0	6,800	1.0	13.1	110.0	37.0	*7.2	0.16	1.83	8.6	1.00
	A(1)	326	11.1	33.9	4,400	1.0	17.9	96.0	85.0	*5.6		0.29	12.4	1.20
15	B(-1)	438	15.6	42.9	7,200	6.7	24.7	26.0	17.0	177.0			18.0	1.00
	A(2)	443	15.0	42.9	8,100	3.7	26.0	25.0	17.0	155.0			14.0	1.00
16	B(1)	396	12.0	37.6	5,400	7.2	22.2	15.0	9.0	174.0	0.30	0.90	15.0	0.60
	A(0)	370	11.6	35.7	4,600	12.4	24.0	25.0	10.0	170.0	0.20	0.70	21.0	0.50
17	B(0)	537	17.6	50.7	17,100	0.1	17.8	30.0	42.0	164.0	0.50	1.70	8.0	1.00
	A(2)	492	16.0	44.9	7,700	0.8		34.0	57.0	160.0			9.0	0.80

昇が3例および好酸球増多が1例に認められた。

症例3は投与前 GOT 20 IU/L, GPT 25 IU/Lが投与6日目45 IU/L, 71 IU/Lと上昇, 8日目より薬剤投与を中止し対症療法はなく翌日の再検にて34 IU/L, 52 IU/Lと改善していた。LAP(145→216→209),  $\gamma$ -GTP(43→98→87)も上昇しており, 本剤の関連性が示唆された。

症例4は投与前 GOT 32 IU/Lが, 4日目50 IU/Lと上昇, 投与終了2日後の再検で28 IU/Lと前値に回復した。他の要因がなく, 本剤との可能性はありとした。

症例8は投与前 GOT 20 IU/L, GPT 17 IU/Lが8日目86 IU/L, 44 IU/Lに上昇15日目38 IU/L, 26 IU/Lと投与終了時には改善していたが, 他の要因はなく本剤との可能性ありとした。なお, 3例とも併用薬剤はなかった。

症例16において好酸球増多が認められ, 投与前18日前5.8% (272/mm<sup>3</sup>), 2日目7.2% (388/mm<sup>3</sup>), 4日目9.8% (582/mm<sup>3</sup>), 投与終了時12.4% (570/mm<sup>3</sup>), 終了7日後16.7% (870/mm<sup>3</sup>)と変動した。本症例は薬剤終了後も増加しており, 本剤との因果関係は多分ないものと考えられた。

### III. 考 察

細菌性肺炎の治療に関しては, 近年経口剤の有用性が高まっており, 特に基礎疾患のない症例では外来での管理が可能となっている。

薬剤では経口用  $\beta$ -lactam 系抗生物質がその抗菌スペクトラム, 抗菌力,  $\beta$ -lactamase 安定性および体内動態の顕著な進歩により最も有用性が高い。ニューキノロン系は抗菌力, 体内動態とも優れ, 慢性気道感染症に対する適応性は高いものの, 急性肺炎の起炎菌である *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に抗菌力が不十分なことと安全性を考えると若干劣るものと考えられる。今回, 新経口セフェム剤CFDNを用いた検討では肺炎に対し, 71.4%の有効率を認め, 全例では75%の有効率を認めた。

1日投与量別臨床効果では, 100mg 3回投与で4/5 (80%)の有効率, 200mg 3回投与で6/9 (66.7%)の有効率であった。肺炎症例の重症度はNo11の中等症を除けば全例軽症であり, 中等症の1例はやや有効と十分な臨床効果が得られなかった。

肺炎症例の基礎疾患有無別で見ると, 基礎疾患の無い症例では5例とも著効であり, その有用性の高さがうかが

われた。

一方, 基礎疾患を有する症例では5/9 (55.6%)の有効率であり, さらに基礎疾患の重症度別で見ると気道系疾患7例では, 軽症・中等症の5例とも有効以上の臨床効果を認めたが, 重症の2例 (No11, 12) ではやや有効と無効であり, 全身性疾患2例では2例とも無効であった。

少数例の検討ではあるが軽症・中等症の基礎疾患を有する症例での臨床効果は良好であったが, 重症および全身性疾患を有する症例では効果を認めなかった。つまり, 感染症自体の重症度, 基礎疾患の程度ならびに患者の感染防御能の程度を勘案した上で, 使用すれば本剤は有用な薬剤であることが示唆された。以上1日投与量別の臨床成績では, 用量相関は認められず, 基礎疾患の有無とその重症度において薬剤効果に差が認められた。

細菌学的効果は, 本剤の特徴であるグラム陽性菌は, *S. pneumoniae* 1株しか認められなく, その細菌学的効果も不明であったが, グラム陰性菌の *E. coli* 1株は消失, *K. pneumoniae* 1株は消失, 1株は不変であった。

副作用は, 軟便1例を認めたが, 継続投与にても回復した。

また, 本剤による臨床検査値異常はトランスアミナーゼ3例を認めたが, いずれも軽度の変動であった。17例中3例において上昇と頻度は幾分か高かったが, 自覚的症状はなく, 特に問題となることはなかった。本剤の新薬シンポジウムの集計<sup>2)</sup>ではGOT上昇34/905 (3.8%), GPT上昇39/901 (4.3%)であり, 本剤が特に頻度が高いとは思えなかった。

CFDNは, 基礎疾患の軽度な肺炎を中心とした急性の呼吸器感染症に対して, 1回100~200mg 1日3回投与で安全性も特に問題なく, 有用な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

---

## CEFDINIR IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

HIROYUKI MATSUMOTO, YUJI AKIBA, SHINOBU OSANAI, SAKAE ISHIDA,  
JUNICHI KAWABE, YOSHINOBU OSAKI, TOSHIAKI FUJIKANE  
NOBUHIRO SASAKI and SOUKICHI ONODERA

The first Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College  
4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

HITOSHI NAKANO

Internal Medicine, Shibetsu Hospital, Shibetsu

We performed clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, with the following results.

1. CFDN was administered to 17 patients with respiratory tract infections: 15 with pneumonia, 1 with secondary infection with bronchiectasis and 1 with acute tonsillitis. Clinical efficacy was excellent in 7, good in 5, fair in 1 and poor in 3, with an efficacy rate of 75%.

2. As to side effects, loose stools were noted in one patient. In laboratory findings, an elevation of transaminase due to CFDN was noted in 3 of 17 patients.

3. We considered CFDN to be effective for primary pneumonia in doses of 100mg or 200mg t.i.d..