

呼吸器感染症に対する Cefdinir の臨床的検討

山口悦郎・岡崎 望・阿部庄作・川上義和
北海道大学医学部第一内科*

呼吸器感染症に cefdinir (CFDN) を使用し、臨床上の有効性、安全性ならびに有用性を検討した。投与量は、1 回100～200mg、1 日 3 回経口投与し、投与期間は原則として 7～14 日間とした。臨床効果は、著効 1 例、有効 10 例、やや有効 2 例であり、無効例は認められなかった。有効以上の臨床効果が 13 例中 11 例 (84.6%) に認められた。起炎菌と考えられた *Streptococcus pneumoniae* と *Klebsiella* sp. は治療後消失した。本剤によると思われる副作用および臨床検査所見の異常値はみられなかった。以上 CFDN は軽症～中等症の呼吸器感染症に対して有効率が高く、有用な薬剤になると考えられた。

Key words : Cefdinir, 呼吸器感染症, 臨床試験

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である。CFDN はグラム陽性菌、グラム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* などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す¹⁾。また、各種細菌が産生する β -lactamase に対しても比較的安定である²⁾。

本剤を健康成人に空腹時経口投与した際の体内動態は、投与後約 4 時間でピークに達し、その血漿中濃度は、100mg 投与時で $1.10\mu\text{g/ml}$, 200mg 投与時で $1.59\mu\text{g/ml}$ 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 時間迄で約 30% が未変化体のまま排泄される。また、連続投与による蓄積性は認められていないと報告されている³⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対する本剤の臨床的な有用性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

北海道大学医学部第一内科呼吸器疾患外来 (症例 12 のみ入院) を 1987 年 4 月～1988 年 7 月迄に受診し、細菌感染症と思われる患者のうち同意の得られた 13 症例に対し、本剤を投与し、その臨床効果ならびに安全性を検討した。対象患者の概要を Table 1 に示した。男性 7 名、女性 6 名、年齢は 34 歳から 66 歳までで、平均 53.4 歳であった。呼吸器の基礎疾患は 13 例中 10 例において気管支拡張症、気管支喘息、び慢性汎細気管支炎などが認められた。感染症の診断名は細菌性肺炎 1 例、急性気管支炎 7 例、慢性気管支炎 2 例、び慢性汎細気管支炎 2 例、気管支拡張症の二次感染 1 例である。感染症の重症度は軽症 9 例、中等症 4 例であった。

CFDN の投与方法は、100mg (力価) 含有カプセルを 1 日 6 カプセル分 3 で食後経口投与した (症例 11 のみ 1 日 300mg 分 3)。投与期間は原則として 7 日間あるいは 14 日間としたが症例に応じて適宜変更した。

なお、本剤投与に際しては十分な問診を行い、薬剤等に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。但し、症例 4 においてピリン系薬剤、アスベリン®、フスタギン®に対しアレルギー歴を有していた。また、本剤投与中の抗生剤の併用投与は行われなかったが、効果判定に支障のない範囲で、鎮咳祛痰剤、消炎剤を使用した。

II. 臨床効果の判定基準

臨床効果の判定は、種々の所見を参考に総合的に行った。肺炎では、胸部 X 線像の改善に重きをおいた。気管支炎などの気道感染では咳嗽、喀痰などの自覚症状の改善、特に喀痰量の減少、喀痰の色調が黄色から白色への変化、それに伴う息切れの改善に重きをおいた。その他、赤沈値、末梢血白血球数、CRP などの検査値を十分考慮の上、効果判定を実施した。以上の所見のうち、全てが改善された場合を著効、喀痰、咳嗽、息切れなどの自覚症状の改善がみられ、日常生活が従来通りに出来るようになった場合を有効、自覚症状の改善が十分ではないがある程度改善した場合をやや有効、自覚症状、検査所見の変化のみられない場合を無効とした。

また、CFDN の投与前・後に喀痰を採取できた症例では、細菌学的検査を実施し、その細菌の消長より、細菌学的効果を「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」の 4 段階で判定した。

なお、本剤投与に伴う随伴症状および臨床検査値の異

* 〒060 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

Table 1. Clinical effects of CFDN in patients with respiratory tract infection

Case No.	Sex	Age (years)	Diagnosis	Symptoms day of disappearance : ()	CRP (mm)	ESR (mm/h)	Severity of illness	Complication and/or underlying disease	Dosage of CFDN		Organism detected in sputum	Clinical effect	Side effects
									daily dose (mg × times)	duration (days)			
1	M	39	acute pneumonia	cough (22) sputum (22)	3.5→0	23→6	moderate	bronchiectasis sinusitis	200×3	22	<i>Klebsiella</i> sp. → (—)	excellent	—
2	F	53	acute bronchitis	cough sputum	2→0	63→31	mild	interstitial pneumonia	200×3	7	NF	good	—
3	F	34	acute bronchitis	cough sputum(7)	1→0	7→8	mild	—	200×3	7	NF	good	—
4	M	58	acute bronchitis	cough(3) sputum(3)	0→0	6→5	mild	bronchial asthma nasal allergy	200×3	14	NF	good	—
5	M	60	acute bronchitis	cough sputum	0.5→0	10→9	mild	silicosis	200×3	14	NF	good	—
6	F	55	acute bronchitis	cough sputum	0→0	11→7	mild	aortic aneurysm	200×3	10	NF	good	—
7	F	47	acute bronchitis	cough sputum	0.5→0.5	25→24	mild	sarcoidosis	200×3	7	NF	fair	—
8	F	66	acute bronchitis	cough(8) sputum	—	3→2	mild	hypertension	200×3	6	NF	fair	—
9	M	48	chronic bronchitis	fever(3) cough sputum	1→1.5	39→12	moderate	eosinophilic granuloma mitral regurgitation	200×3	7	NF	good	—
10	M	66	chronic bronchitis	cough sputum rales	0→0	1→2	mild	—	200×3	14	ND	good	—
11	M	57	DPB	cough sputum	0.5→0	12→10	moderate	sinusitis	100×3 200×3	6 1	NF	good	—
12	F	51	DPB	cough sputum	1.5→0	? →22	moderate	—	200×3	7	<i>S.pneumoniae</i> →NF	good	—
13	M	60	secondary infection with bronchiectasis	cough sputum	1.5→0.5	2→2	mild	bronchiectasis	200×3	7	NF	good	—

DPB : diffuse panbronchiolitis NF : normal flora ND : not done

常変動を調査し、異常のあった場合は本剤との因果関係を検討した。

III. 成績

各症例の臨床成績を、Table 1に示す。

症例1の肺炎の患者はいわゆる副鼻腔気管支症候群の症例で、5年前より気道感染症を反復するようになり、当院外来にて通院加療をしていたが、今回は喀痰、発熱、鼻汁などの感冒様症状を訴えて来院した。胸部X線写真にて右中肺野に広範な浸潤影を認め、肺炎と診断した。喀痰培養にても *Klebsiella* sp. が分離されたためCFDNの投与を開始した。本剤1回200mg 1日3回投与し、2回目の経過観察は患者の都合により13日目となったが、この時点で喀痰、咳嗽、ESR値、CRP値の改善を認め、X線写真上の陰影も著明に縮小したため、著効と判定した。反復する気道感染の既往があるため、念のためさらに9日間の投与を行い、自覚症状、炎症所見の消失、および肺炎陰影の完全消失を認めた。

症例2～8までの急性気管支炎7例においては膿性痰の喀出などを指標として細菌感染症と判断したが、軽症であったため白血球数の増多あるいは核の左方移動を示す症例はなかった。本剤200mg×3回/日投与に対する7例の臨床効果は「有効」5例、「やや有効」2例であった。また、投与前の喀痰培養により起炎菌と推定される細菌を分離し得なかった。

症例9～13の慢性の気道感染症5例（慢性気管支炎2例、び慢性汎細気管支炎2例、気管支拡張症の二次感染1例）における本剤1日100～200mg 3回投与の臨床効果は5例とも「有効」であった。喀痰培養により症例12からは *S.pneumoniae* を分離し、本剤投与終了時の培養では検出されず、細菌学的効果は「消失」とした。その他の症例の起炎菌は同定し得なかった。

以上13症例における臨床効果は「著効」1例、「有効」10例、「やや有効」2例であり、「著効」と「有効」を合わせた有効率は11/13（84.6%）となり、著しい炎症反応を示す症例はなかったが、患者の基礎疾患を考慮すると高い有効率が得られた。また、本剤投与に先立ち抗生剤が投与されていたが無効であった2例（症例4：ジョサマイシン、症例11：エリスロマイシン）に対する本剤の臨床効果は2例とも有効であった。本剤投与に伴う随伴症状は、全例において認められず（Table 1）、また、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動も認められなかった（Table 2）。

IV. 考察

慢性呼吸器疾患を有する患者は、長期間にわたり外来

通院加療がなされており、細菌感染症に罹患する機会も多い。その経過中におこす急性増悪は病態を悪化させ、長年の間に次第に日常生活の面で制限を受けるようになる。従って、外来診療の場においては、患者の喀痰量、性状等の変化により細菌感染の発症には十分な注意を払い、増悪の場合には早期に適切な抗生物質の選択・使用が必要となる。その際、患者は仕事などにより日常生活において制約を受けているため、重篤な呼吸不全を呈するか、全身状態が悪い場合を除いては、経口抗生剤の投与で対処することとなる。

諸家らの検討によると、外来患者の呼吸器感染症の起炎菌は *S.pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella* spp.、*S.pyogenes* が多いと報告されている³⁾。しかし、一般に呼吸器感染症においては喀痰からの起炎菌の分離は必ずしも容易ではなく、起炎菌の種類に基づく抗生物質の選択は全症例に可能ではない。特に外来通院加療中の患者では、その選択は一層困難である。従って、抗生物質の選択・使用に際しては、呼吸器感染症から分離される可能性の高い細菌に対し、幅広く強い抗菌力を有し、安全性の高い薬剤が望まれる。

そのような要求に応えるため、経口抗生物質の最近の発展はめざましく合成抗菌剤をはじめとして β -lactam系薬剤では、第3世代セフェム系の注射剤に匹敵する抗菌力を示す薬剤が開発されている。その端緒として、藤沢薬品のセフェム系抗生剤 cefixime（開発コードFK027、販売名 cefspan[®]、略号 CFIX）が開発され、我々は慢性呼吸器疾患の二次感染症13例に100mg×2回/日を投与し、その臨床上的有用性を検討した結果、臨床効果は9/13例（69.2%）において認められ、ほぼ期待通りの成績が得られた⁴⁾。今回、我々はCFIXに引き続き開発されたCFDNについて呼吸器感染症に対する検討を行った。

CFDNの特徴は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対する広範な抗菌スペクトラムを保持し、特に、*S.aureus* や *S.epidermidis* などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示す点である。また、先述のような外来呼吸器感染症の主要起炎菌に対する抗菌力も、MIC₅₀において *S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*Klebsiella* spp.、*S.pyogenes* それぞれに対し ≤ 0.05 、0.39、0.2、 ≤ 0.05 と優れている²⁾。

今回の検討では、13例中起炎菌の分離された2例での菌種は *Klebsiella* sp.、*S.pneumoniae* 各1株であり細菌学的効果はともに消失ではあったが、本剤の特徴を示すブドウ球菌の分離は認められなかった。

臨床検討に際しての投与量は、基礎的検討より1回100mg または200mg を1日3回経口投与することで従来の薬剤と同等もしくはそれ以上の効果が期待されると思わ

Table 2. Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		GOT (IU)		GPT (IU)		A.P. (IU)		T-bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	487	487	14.5	14.5	44.0	43.4	27.8	21.9	8,300	6,000	17	20	14	19	223	208	0.3	0.3	24	27	0.6	0.6
2	376	374	10.3	10.2	34.0	33.1	—	26.4	4,400	5,300	18	13	9	10	137	132	0.2	0.2	10	12	0.5	0.4
3	442	403	14.1	12.5	41.3	37.3	23.0	28.8	3,500	4,200	18	18	13	22	172	141	0.3	0.5	12	16	0.5	0.6
4	473	459	14.6	13.5	42.5	41.1	26.6	25.3	6,500	6,000	19	36	19	31	238	208	0.5	0.5	17	12	0.9	1.0
5	498	513	14.6	15.5	45.5	46.0	18.6	19.4	8,200	7,200	16	25	17	26	197	203	0.4	—	17	20	0.6	0.5
6	—	478	—	14.1	—	43.3	—	—	—	6,400	12	11	8	8	197	188	0.4	0.4	19	11	0.5	0.5
7	419	464	13.8	15.7	40.9	45.2	37.0	34.0	7,400	5,700	15	17	11	16	210	184	0.3	0.3	9	11	0.5	0.5
8	388	398	12.2	12.5	35.7	36.9	32.2	27.1	3,200	3,800	19	25	13	16	288	—	0.4	0.5	11	13	0.5	0.4
9	528	476	15.6	14.5	49.7	44.1	27.0	19.0	6,400	7,000	33	27	21	14	339	300	0.5	0.4	11	9	0.5	0.4
10	454	506	13.9	15.0	42.0	47.4	23.0	25.0	4,900	5,700	14	—	10	—	195	—	0.4	—	11	—	0.7	—
11	461	455	14.3	14.2	43.2	42.6	18.0	21.7	5,300	5,900	15	18	12	16	211	194	0.2	0.5	16	16	0.7	0.9
12	419	396	12.8	11.9	37.6	35.3	24.0	—	5,600	4,700	17	22	7	14	217	211	0.5	0.5	4	8	0.5	0.4
13	505	503	14.9	15.6	44.9	45.7	35.0	—	6,500	7,000	18	28	13	17	154	193	0.5	0.4	6	9	0.6	0.6

B : before treatment A : after treatment

れた。しかし、当科では慢性の呼吸器疾患を有する患者の二次感染症が含まれることが予想されたため、喀痰中への薬剤移行を考慮して、本剤 1 回 200mg, 1 日 3 回経口投与し、臨床効果、安全性ならびに有用性を検討する方針とした。結果的に軽症の気管支炎例が多く含まれることとなったが、「有効」以上の臨床効果は 11/13 例 (84.6%) に認められた。

また、本剤投与直前の先行抗生物質が無効であった症例 4, 11 は、ともにマクロライド系の内服剤であるジョサマイシンとエリスロマイシン服用例であったが、本剤の投与により症例 4 では、咳嗽、喀痰の消失、症例 11 では CRP 陰性化、喀痰色調の変化 (黄色→白色) および喀痰量の減少を認め、ともに「有効」と判定される臨床効果が得られた。近年マクロライド系抗生剤については、グラム陽性菌の中に耐性菌が増加しており、もとより作用機序は静菌的である。今回の 2 例については起炎菌が同定されず、薬剤感受性の面から正確なことは不明であるが、この 2 剤に比較して CFDN の抗菌力が明らかに勝っていたことがうかがわれる。

安全性に関して問題となる所見は認められなかった。

以上の成績より CFDN は呼吸器感染症の外来診療において 1 回 200mg 1 日 3 回投与で十分な臨床効果が得られ、安全性においても特に問題なく、従来の抗生物質と同様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) 今野 淳, 青沼清一: 難治性呼吸器感染症の化学療法剤の選択と使い方 a. グラム陰性桿菌感染症. 日本臨床 45 (3): 514~519, 1987
- 4) 阿部庄作, 棟方 充, 常田育宏, 川上義和: 慢性呼吸器疾患の二次感染に対する cefixime (CFIX) の臨床効果. Chemotherapy 33 (S-6): 185~189, 1985

CEFDINIR IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

ETSURO YAMAGUCHI, NOZOMU OKAZAKI, SHOUSAKU ABE, YOSHIKAZU KAWAKAMI

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University
Nishi-7, Kita-15, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of cefdinir (CFDN) in the treatment of respiratory tract infections. A dose of 100mg or 200mg was administered orally t.i.d. and the period of administration was 7 to 14 days, in principle.

The overall clinical effect was excellent in 1 case, good in 10 and fair in 2, with an efficacy rate of 84.6%. The causative organisms of *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella* sp. were isolated from 2 patients. Two strains were eradicated after CFDN treatment. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were noted in any of the patients.

We considered CFDN to be effective for mild to moderate respiratory tract infections.