

Cefdinir の臨床的検討

武部和夫

弘前大学医学部第三内科*

田村豊一・遠藤勝実・笠井富貴夫・工藤研二

北秋中央病院内科

相楽衛男・岡本勝博

弘前市立病院内科

増田光男

青森市民病院第一内科

今村憲市

今村クリニック

川岸隆彦・宮澤 正

板柳中央病院内科

Cefdinir (CFDN) を急性咽頭炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例, 急性気管支炎 8 例, 慢性気管支炎 1 例, 肺炎 5 例, 急性腎盂腎炎 1 例に投与して臨床効果と安全性の検討を行った。

臨床効果は, 急性咽頭炎 1 例が著効, 急性扁桃炎 1 例が著効, 急性気管支炎は 1 例が著効, 7 例が有効, 慢性気管支炎 1 例が有効, 肺炎は 2 例が著効, 2 例が有効, 1 例がやや有効, 急性腎盂腎炎 1 例が著効であった。臨床効果の有効率は 94.1% であった。

副作用はみられず, 臨床検査値異常変動として GOT・GPT の軽度上昇が 2 例にみられた。

Key words : Cefdinir, 臨床試験, 呼吸器感染症, 尿路感染症

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社研究所で開発された経口セフェム剤である。化学構造は先に同研究所で開発された cefixime (CFIX, FK027) と類似しており, 7 位に CFIX のカルボキシメトキシイミノ基がヒドロキシイミノ基に変わったものである。本剤の抗菌スペクトルは広く, グラム陽性菌と陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 特にメチシリン感性 *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を示し, 陰性菌には CFIX と同様に *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* などに強い抗菌力を示す。また嫌気性菌にも広範囲な抗菌スペクトルを有しているとされている²⁾。CFDN の 1 回投与時の血中濃度のピークは投与後約 4 時間にみられ, ピーク濃度は CFIX のそれより若干低く, 血漿中での半減期は約 1.7 時間で CFIX (約 2.5 時間) のそれより短い。本剤の尿中排泄は約 30% とされている²⁾。血漿, 尿および糞便中に活性代謝物は認められなかったと報告されている。また CFIX と同様に β -lactamase に安定である。

以上の様な特徴のある本剤を内科領域の感染症患者に投与し, 本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。

I. 対象および方法

1987年12月より1988年3月までの4ヵ月間に弘前大学医学部の第三内科関連病院で感染症と診断され, 本剤投与の同意, また未成年者には保護者の同意を得た18例にCFDNを投与した。投与患者の年齢は16歳から73歳までであった。性別は男性10例, 女性8例であった。感染症の内訳は急性咽頭炎1例, 急性扁桃炎1例, 急性気管支炎8例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, 肺炎5例, PAP1例, 急性腎盂腎炎1例であった。PAPはセフェム剤の適応疾患ではないので, 臨床効果から除外し, 副作用, 臨床検査値異常の発現率には加えて計算した。感染症の重症度は軽度11例, 中等度7例であった。合併症および基礎疾患の合併しているのは6例であり, その内訳は糖尿病2例, 心室性期外収縮1例, アルコール性肝障害1例, 慢性気管支炎と陳旧性胸膜炎の合併1例, 糖尿病, 脳梗塞後遺症, 胃癌と高血圧症の合併1例であった。全

* 〒036 青森県弘前市在府町5

Table 1. Results of clinical investigation of RTI and UTI cases treated with CFDN

No.	Sex Age	Diagnosis (underlying disease) or complication	Daily dosage Duration	Organism	MIC (10 ⁶ cfu)	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effects
1	M 31	acute pharyngitis	100 mg×3 5 days	not done		excellent	unknown	GOT ↑ GPT ↑
2	F 47	acute tonsillitis	100 mg×3 5 days	<i>S. pyogenes</i>	≤0.025	excellent	eradicated	(-)
3	F 37	acute bronchitis (DM)	100 mg×3 8 days	normal flora		good	unknown	(-)
4	M 53	acute bronchitis	100 mg×3 8 days	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	good	eradicated	(-)
5	F 51	acute bronchitis	100 mg×3 15 days	(-)		good	unknown	(-)
6	M 63	acute bronchitis (DM, cerebral infarction) sequela, gastric cancer hypertension	100 mg×2 10 days	normal flora		good	unknown	(-)
7	M 30	acute bronchitis	200 mg×3 7 days	<i>H. haemolyticus</i>		good	eradicated	(-)
8	F 56	acute bronchitis	100 mg×3 7 days	<i>H. haemolyticus</i>		good	eradicated	(-)
9	M 68	acute bronchitis (DM)	100 mg×3 7 days	(-)		excellent	unknown	(-)
10	M 43	acute bronchitis	100 mg×3 8 days	normal flora		good	unknown	(-)
11	M 70	chronic bronchitis	100 mg×3 11 days	(-)		good	unknown	(-)
12	M 30	acute pneumonia (ventricular extrasystole)	200 mg×3 13 days	normal flora		good	unknown	GOT ↑ GPT ↑
13	F 63	acute pneumonia	100 mg×3 14 days	normal flora		excellent	unknown	(-)
14	F 59	acute pneumonia	100 mg×3 7 days	normal flora		good	unknown	(-)
15	M 46	acute pneumonia (alcoholic hepatopathy)	100 mg×3 11 days	not done		excellent	unknown	(-)
16	F 62	PAP (chronic bronchitis) old pleurisy	100 mg×3 8 days	(-)		poor	unknown	(-)
17	M 73	acute pneumonia	200 mg×3 8 days	(-)		fair	unknown	(-)
18	F 16	acute pyelonephritis	100 mg×2 8 days	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	0.1	excellent	eradicated	(-)

PAP: primary atypical pneumonia

Table 2. Clinical efficacy of CFDN

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Acute pharyngitis	1	1				100%
Acute tonsillitis	1	1				100%
Acute bronchitis	8	1	7			100%
Chronic bronchitis	1		1			100%
Acute pneumonia*	5	2	2	1		80.0%
Acute pyelonephritis	1	1				100%
Total	17	6	10	1		94.1%

*except PAP

例アレルギー歴はなかった。本剤の投与は100mg(力価)カプセルを用い、1日投与量は200mg(分2)投与2例、300mg(分3)投与13例、600mg(分3)投与3例であり、投与期間は5日より15日であった。服薬時間は全例食後投与である。併用薬剤はピソルボン®、フスタギン®などの鎮咳剤や去痰剤使用8例、インダシン®使用1例であった。

臨床効果判定は咽頭炎、扁桃炎では咽頭痛、発熱、咽頭・扁桃の発赤・膿栓、血沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を、気管支炎、肺炎では発熱、咳嗽、喀痰量および症状、ラ音、胸部レ線写真、赤沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を判定した。1例の腎盂腎炎では発熱、排尿痛、腰痛、尿所見、尿中細菌・白血球数、CRP値、赤沈などの消長からいずれも著効、有効、やや有効、無効の4段階に臨床効果判定を行った。

II. 成績

各症例の概要をTable 1に示した。本剤投与前に検出された分離菌は症例2の急性扁桃炎例より *S.pyogenes*、症例4の急性気管支炎例より *K.pneumoniae*、症例7、8の急性気管支炎例より *Haemophilus haemolyticus*、症例18の急性腎盂腎炎例より *E.coli* が検出されたが、本剤投与後にすべて消失した。これらの分離菌のうち *S.pyogenes*、*K.pneumoniae*、*E.coli* の本剤に対するMIC (10⁸cfu/ml) はそれぞれ0.025以下、0.1、0.1μg/mlであり、それぞれ感受性菌であった。本剤の臨床効果のま

とめをTable 2に示した。急性咽頭炎、急性扁桃炎の各1例は著効であり、急性気管支炎の8例中1例が著効、有効7例、慢性気管支炎の1例は有効、肺炎の5例では著効2例、有効2例、やや有効1例であった。肺炎のやや有効の1例は、本剤投与後下熱し、咳嗽も少なくなり、CRPは4(+)より1(+)に改善されたが、白血球数は未だ軽度増加しており、胸部レ線で陰影が残っていた。急性腎盂腎炎の1例は著効であった。PAPの1例は無効であった。PAPを除いた本剤の有効率は94.1%であった。本剤の副作用は1例もみられなかった。本剤投与による臨床検査値異常(Table 3)は、症例1で本剤投与後にGOT(29→52)、GPT(34→64)の軽度上昇がみられた。また症例12でもGOT(26→85→77)、GPT(29→126→168)の軽度上昇がみられ、本剤投与終了後約2週間でGOTは35、GPTは53と低下した。

III. 考察

CFDNは藤沢薬品株式会社研究所で開発された経口セフェム剤であり、β-lactamaseに対する安定性ではセファロsporinナゼ la₁ (*Serratia marcescens*)、la₂ (*Enterobacter cloacae*) および lb (*E.coli*) に対していずれもCFIXと同様に高い安定性を示すが³、*Bacteroides fragilis* のβ-lactamaseには極めて不安定である³⁾。本剤の抗菌力はグラム陽性菌・陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有しており、臨床分離株についてグラム陽性菌・陰性菌共にCFDNの抗菌力はCCLより明らかに増大し

ており、CFIX に比べて本剤の抗菌力はグラム陽性菌について増強している。グラム陰性菌については本剤の抗菌力が CFIX と同等の抗菌力を示す菌種は *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*

などであり、本剤の抗菌力が CFIX のそれより劣るものとして *H.influenzae*, *Proteus vulgaris*, *P.mirabilis*, *S.marcescens*, *Morganella morganii* などがあるが、しかし、*H.influenzae*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris* については充

Table 3. Laboratory findings

No.	Sex Age		RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Eos. (%)	Plts ($\times 10^4$ / mm^3)	GOT	GPT	Al-P	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	M 31	before after	484 447	16.9 15.4	49.9 46.1	16,700 6,100	0 1		29 52	34 64	125 133			
2	F 47	before after	429	13.0	40.9	10,500 6,600	2		17 17	17 8	153 132		10 11	0.7 0.8
3	F 37	before after	462 451	11.1 13.0	40.4 39.8	7,900 9,200	1 2	20.2 21.5	12 10	6 7	106 95	0.2 0.2	11 10	0.6 0.5
4	M 53	before after	467 474	14.5 14.6	43.0 42.6	10,470 8,550	1.3 1.0	20.8 21.7	30 29	17 27	5.1 5.2		10.5 11.0	0.8 0.8
5	F 51	before after	514 512	14.4 14.6	41.4 41.9	7,680 5,860	0.8 0.4	25.0 24.2	50 43	55 56	6.4 7.4		6.6 8.7	0.6 0.6
6	M 63	before after	433 432	14.0 13.9	41.5 40.9	12,500 8,800	2 3	17.8 24.4	26 24	41 34	112 117	1.0 0.5	12 12	0.8 0.9
7	M 30	before after	476 488	14.0 14.5	42.9 43.6	13,160 8,040	0.5 1.8	25.9 37.0	42 25	47 44	7.7 10.1		10.5 9.5	1.0 0.8
8	F 56	before after	420 407	12.8 12.6	37.5 36.7	7,730 6,290	1.8 1.8	18.9 21.3	20 18	8 8	6.6 5.8		14.4 14.1	0.6 0.7
9	M 68	before after	437 420	12.2 11.8	40.6 39.7	11,800 6,700	0 6	22.1	92	73			14.1	1.0
10	M 43	before after	518 489	15.5 14.5	48.3 45.5	13,900 6,100	0 1	22.3 30.6	20.5 28.0*	15.6 25.3*	4.2 4.6	0.6 0.5*	22.9 16.7	1.0 1.4
11	M 70	before after	423	13.4	42.2	8,500 6,500	3		15 12	12 13	124 114			
12	M 30	before after	486 517	14.8 15.3	42.7 47.8	5,590 6,480	1.6 3.5	31.4	26 77	29 168	5.3 5.7	0.24 0.23*	13.4 10.2*	0.8 0.8*
13	F 63	before after	437 434	13.6 13.1	40.6 37.9	12,300 4,700	5 2	23.0 25.8	16 13	44 15	252 147	0.5 0.7	13 15	0.7 0.6
14	F 59	before after	461 439	13.2 12.7	40.0 37.6	3,430 3,870	1.2 0.9	24.4 21.6	25 25	13 13	8.0 8.3		14.1 13.0	0.6 0.6
15	M 46	before after	459 441	14.5 13.9	43.2 41.3	8,200 5,200	0 0	20.5 38.4	37 26	27 20	458 346		16 18	0.8 0.8
16	F 62	before after	427 429	12.7 13.3	40.6 41.7	13,200 8,000	0 6	25.3 43.5	22 22	22 19	163 141	0.3 0.3	12.5 18.5	0.8 0.8
17	M 73	before after	451 431	14.1 13.6	44.7 41.7	8,000 8,500	0 5	37.0 33.6	43	32	238	0.2	12.6	1.0
18	F 16	before after	527 508	14.0 13.2	44.5 42.9	13,400 7,200	0 3	23.0	20 12*	11 15*		0.6	10.2 5.6*	0.7 0.7*

* during

分な抗菌力を本剤も持っている²⁾。

著者らはCFDNを内科領域の感染症18例に投与した。感染症の主なものは急性上気道炎と肺炎であった。なお投与症例の中にPAPが1例含まれていたが、本疾患にはセフェム剤が無効であるので臨床効果の判定から除外した。本剤の臨床効果は著効6例、有効10例、やや有効1例であり、やや有効の1例は肺炎例であった。有効率は94.1%であった。本剤による副作用は認められず、本剤投与後の臨床検査値異常はGOT・GPT上昇が2例にみられたが、いずれも軽度であり、その発現率は11%であった。

以上の著者らの本剤の成績を新薬シンポジウムにおける内科領域の成績²⁾との比較を試みた。新薬シンポジウムの内科領域での効果判定症例数は491例で、臨床効果は上気道炎で88.2%、急性気管支炎で81.9%、慢性気管支炎で68.1%、肺炎で81.4%であり、全体で76.8%であった。著者らの症例は主に急性気管支炎と肺炎であり、急性気管支炎については新薬シンポジウムの成績より優れているが、肺炎例では新薬シンポジウムのそれとほぼ等しかった。副作用については新薬シンポジウムにおける

全科の副作用出現例は1474例中45例で3.1%であった。臨床検査値異常は新薬シンポジウムの全体でのそれは6.2%の出現であり、特に他の経口抗菌剤に比べて多いものではなかった。臨床検査値異常で多いものはGOT、GPTの上昇、好酸球の増多であった。

以上、CFDNは内科領域での感染症に対して臨床的有効性が高く、副作用、臨床検査値異常発現頻度は他の経口セフェム剤と等しく、有用性の高いセフェム剤と考えられる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK027, 横浜, 1984
- 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) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J Antibiotics 41: 1873~1887, 1988

CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hirosaki University,
5 Zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan

TOYOKAZU TAMURA, KATSUMI ENDO, FUKIO KASAI and KENJI KUDO

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital, Akita

MORIO SAGARA and KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital, Aomori

MITSUO MASUDA

First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital, Aomori

KENICHI IMAMURA

Imamura Clinic, Aomori

TAKAHIKO KAWAGISHI and TADASHI MIYAZAWA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital, Aomori

We investigated the clinical efficacy and safety of cefdinir (CFDN) in 18 patients with respiratory tract infection (acute pharyngitis 1, acute tonsillitis 1, acute bronchitis 8, chronic bronchitis 1, pneumonia 5 and PAP 1), and 1 with acute pyelonephritis.

Clinical response was excellent in 3 with acute pharyngitis, acute tonsillitis and acute pyelonephritis, excellent in 1 and good in 7 with acute bronchitis, excellent in 2, good in 2 and fair in 1 with pneumonia and poor in 1 with PAP. The overall efficacy rate was 94.1% (except one patient with PAP).

No side effects related to the drug were observed. Laboratory findings revealed slight elevation of GOT and GPT in 2 cases.

Consequently, we find CFDN to be a useful antibiotic in treating patients with bacterial respiratory and urinary tract infections.