

Cefdinir に関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫

慶応義塾大学中央臨床検査部*

小川哲平・木崎昌弘

慶応義塾大学内科

藤森一平

大口リハビリテーション病院

新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤である cefdinir (CFDN) に関して基礎的臨床的検討を加えた。本剤の *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は cefaclor および cefixime に比較して優れていた。*Escherichia coli* に対しては CFDN の抗菌力は CFIX とほぼ同等, CCL より優れていた。*Klebsiella pneumoniae* に対しては CFDN は CCL より優れた抗菌力であったが CFIX より抗菌力は劣っていた。

本薬剤を12例に投与した。症例の内訳は急性咽頭炎9例, 肺炎2例, 敗血症1例であったが, 急性咽頭炎では1例著効, 7例有効, 1例が無効, 肺炎2例は無効, 敗血症1例は著効であった。細菌学的効果を検討し得たのは *Enterobacter cloacae* による敗血症例のみで除菌と判定された。本剤投与によると考えられる臨床的副作用, 臨床検査値の異常変動は認めず今後さらに症例を積み重ねて検討する価値のある薬剤と考えられた。

Key words : Cefdinir, MIC, 臨床治験

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会で開発された経口用セファロスポリン系抗生剤であり, その抗菌スペクトルはグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌のいずれにも幅広く及んでいる¹⁾。今回本薬剤の抗菌力の測定ならびに本剤の臨床使用をおこなう機会を得たのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料と方法

1) 供試薬剤

CFDN および cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業株式会社から, cefaclor (CCL) は塩野義製薬株式会社から, また methicillin (DMPPC) は万有製薬株式会社から各々標準品の提供をうけて使用した。

2) 使用菌株

1987年から1988年にかけて慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物および, 関連施設である静岡赤十字病院ならびに日本鋼管病院の細菌検査室で臨床材料から分離された菌株を使用した。

菌種別では *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) 37株, *Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*) 18株, *Streptococcus agalactiae* (*S.agalactiae*) 35株, *Escherichia coli* (*E.coli*)

20株, *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) 23株を使用した。

3) 最小発育阻止濃度の測定法

最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) は日本化学療法学会標準法²⁾に従い Mueller-Hinton Agar (BBL) を使用した寒天平板希釈法でとなった。*S.pyogenes* および *S.agalactiae* に対する MIC の測定には5%馬血添加培地を使用した。なお接種菌液は Mueller-Hinton Broth (BBL) による24時間培養菌液の100倍希釈菌液を用いた。判定は37°C18時間培養後に施行した。

2. 結果

Fig. 1 に *S.pyogenes* に対する CFDN の MIC を CFIX および CCL と比較して示した。本菌に対する CFDN の MIC は18株全株0.025 μ g/ml 以下であった。CFIX の MIC は0.05-0.2 μ g/ml に CCL の MIC は0.1-0.39 μ g/ml に分布し modal MIC は各々 0.1 μ g/ml であった。

Fig. 2 に *S.agalactiae* に対する CFDN の MIC を CFIX および CCL と比較して示した。本菌に対する抗菌力も CFDN が最も強力であった。即ち15株に対して CFDN の MIC は0.025 μ g/ml 以下, 17株に対して0.05

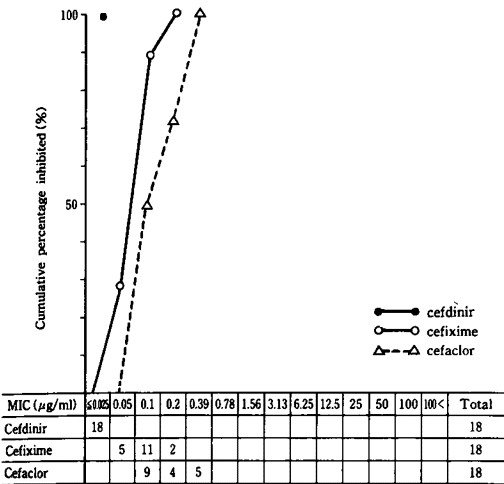


Fig. 1. Comparative MICs of cefdinir, cefixime and cefaclor against *Streptococcus pyogenes* (inoculum size was one loopful of 100-fold dilution of Mueller-Hinton broth overnight culture. Mueller-Hinton agar with 5% horse blood was used for the culture media).

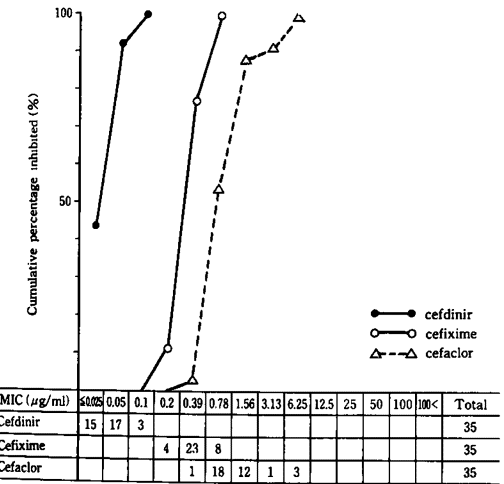


Fig. 2. Comparative MICs of cefdinir, cefixime and cefaclor against *Streptococcus agalactiae* (inoculum size was one loopful of 100-fold dilution of Mueller-Hinton broth overnight culture. Mueller-Hinton agar with 5% horse blood was used for the culture media).

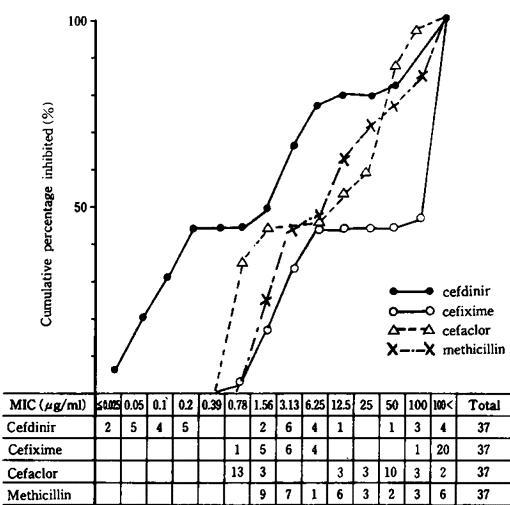


Fig. 3. Comparative MICs of cefdinir, cefixime and cefaclor against *Staphylococcus aureus* (inoculum size was one loopful of 100-fold dilution of Mueller-Hinton broth overnight culture).

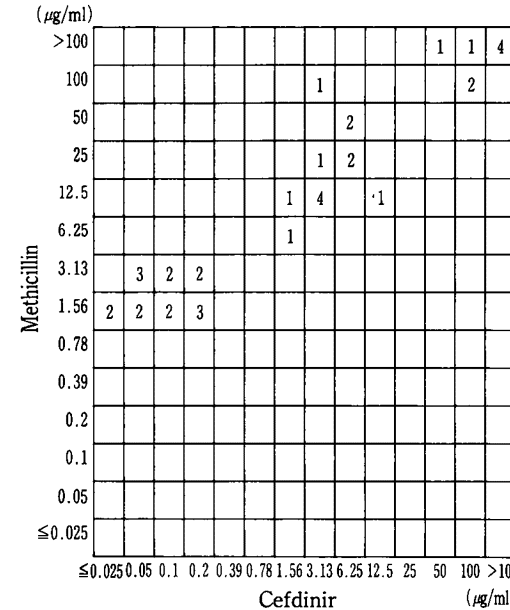


Fig. 4. Correlation of MICs of cefdinir and cefixime against *Staphylococcus aureus* (37 strains).

μg/ml, 3 株に対して0.1μg/mlであったのに対して CFX の MIC は0.2から0.78μg/ml に分布しその modal MIC は0.39μg/ml で23株, CCL の MIC は0.39

μg/ml から6.25μg/ml に分布し modal MIC は0.78 μg/ml で18株であった。

S.aureus に対するこれら 3 薬剤および DMPPC の

MIC を Fig. 3 に、また CFDN と DMPPC の本菌に対する MIC の相関図を Fig. 4 に示した。CFDN の MIC は 3 峰性の分布を示した。即ち 0.025 以下から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に 16 株、1.56 から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 13 株、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 8 株が分布していた。また CFIX では 2 峰性の分布であり 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 16 株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 21 株であった。CCL でも 2 峰性の分布を示したが 0.78 から

1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 16 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 21 株で CFDN には抗菌力が劣ってはいるものの CFIX に比較して優れた抗菌力であった。

DMPPC のこれら菌株に対する MIC は 9 株に対して 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株に 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、残る 20 株には、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。DMPPC と CFDN のこれら菌種に対する抗菌力の相関をみると DMPPC

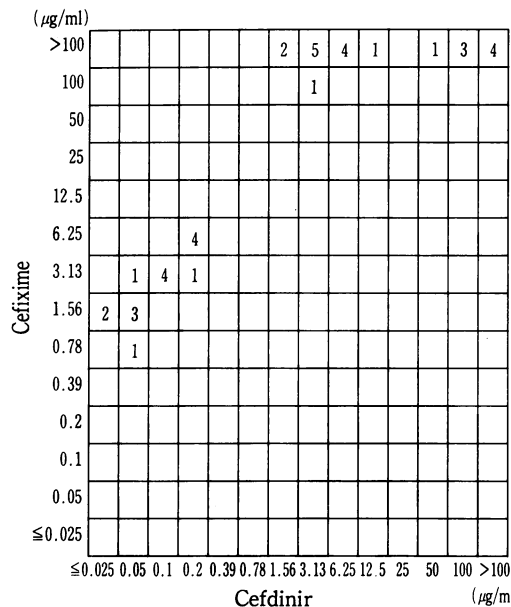


Fig. 5. Correlation of MICs of cefdinir and cefixime against *Staphylococcus aureus* (37 strains).

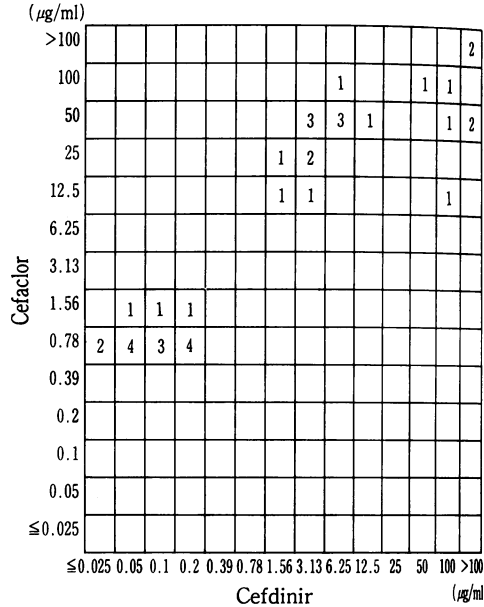


Fig. 6. Correlation of MICs of cefdinir and cefaclor against *Staphylococcus aureus* (37 strains).

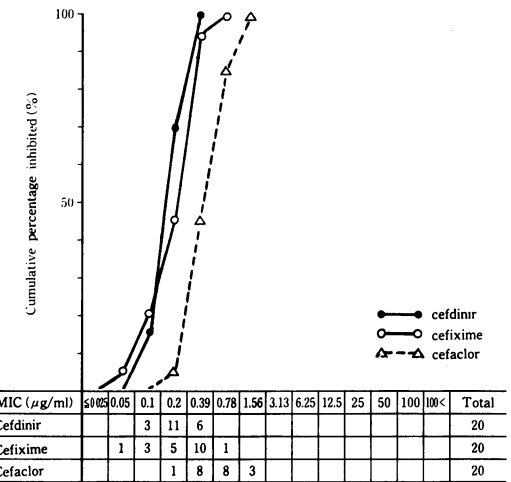


Fig. 7. Comparative MICs of cefdinir, cefixime and cefaclor against *Escherichia coli* (inoculum size was one loopful of 100-fold dilution of Mueller-Hinton broth overnight culture).

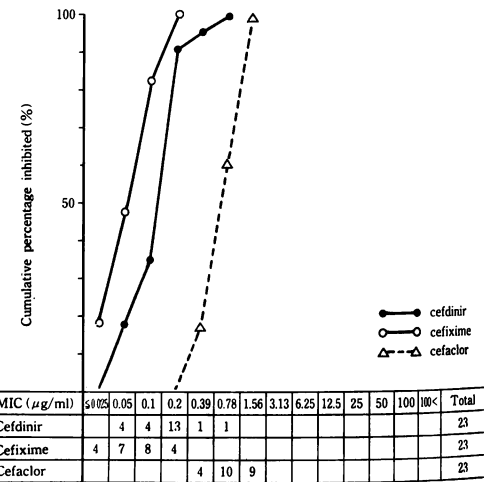


Fig. 8. Comparative MICs of cefdinir, cefixime and cefaclor against *Klebsiella pneumoniae* (inoculum size was one loopful of 100-fold dilution of Mueller-Hinton broth overnight culture).

耐性株に対する CFDN の MIC は感性株に比較して高値であった。

Fig. 5, 6 に は CFDN と CFIX および CCL と の 相 関 図 を 示 し た が CFIX の MIC が 6.25μg/ml 以下, CCL の MIC が 1.56μg/ml 以下 の 16 株 対 する CFDN の MIC は 0.2μg/ml 以下 で あ っ た。

即 ち CFIX, CCL および DMPPC に 耐 性 と 考 え ら れ る 株 対 する CFDN の MIC は 1.56μg/ml 以 上 で あ っ た。

Fig. 7, 8 に *E.coli* および *K.pneumoniae* 対 する CFDN, CFIX および CCL の MIC を 示 し た。ま ず *E.coli* 20 株 対 する CFDN の MIC で あ る が 0.1 から 0.39μg/ml に 分 布 し そ の modal MIC は 0.2μg/ml で あ っ た。ま た CFIX および CCL の MIC は 各 々 0.05 から 0.78μg/ml および 0.2 から 1.56μg/ml に 分 布 し modal MIC は 0.39μg/ml および 0.39μg/ml から 0.78μg/ml で あ っ た。即 ち 本 菌 対 する 抗 菌 力 に 関 し て は CFDN は CCL より 強 く CFIX と ほぼ 同 等 と 言 え る 成 績 で あ っ た。

一 方 *K.pneumoniae* 対 する MIC は CFDN で は 0.05 から 0.78μg/ml に 分 布 し modal MIC は 0.2μg/ml, CFIX は 0.025 以 下 から 0.2μg/ml に, CCL で は 0.39 から 1.56μg/ml, modal MIC は 各 々 0.1μg/ml および 0.78 μg/ml で あ っ た。即 ち *K.pneumoniae* 対 する CFDN の 抗 菌 力 は CFIX に 劣 り CCL より 優 れ て い た。

II. 臨 床 的 検 討

1. 対 象 と 方 法

1987 年 5 月 から 6 月 に け っ て 慶 応 義 塾 大 学 病 院 内 科 に 於 いて 細 菌 感 染 症 が 疑 わ れ た 症 例 に CFDN を 投 与 し た。投 与 量 および 方 法 で あ る が 100mg (力 価) カ プ セ ル を 用 い て 1 回 投 与 200mg を 1 日 3 回 食 後 経 口 投 与 し た。投 与 に あ た っ て は 同 意 を 得 た。

投 与 効 果 の 判 定 は 著 効, 有 効, や や 有 効 および 無 効 の 4 段 階 判 定 と し た。そ の 判 定 基 準 は 下 記 の 通 り で あ る。著 効: 投 与 開 始 後 感 染 症 と し て の 改 善 傾 向 が 速 や か で 48 時 間 以 内 に 完 全 解 熱 が み ら れ か つ そ の 後 自 他 覚 症 状 所 見 の 消 失 し た 症 例。

有 効: 完 全 解 熱 を 得 る の に そ れ 以 上 の 時 間 を 要 し た が 本 剤 投 与 に よ り 感 染 症 の 自 他 覚 症 状 所 見 の 消 失 し た 症 例。

や や 有 効: 自 他 覚 症 状 所 見 の 改 善 傾 向 は み ら れ た も の の 完 全 な 消 失 を み な か っ た 症 例。

無 効: 本 剤 に よ り 感 染 症 と し て の 自 他 覚 症 状 所 見 の 改 善 が 殆 ど 或 い は 全 く み ら れ な か っ た 症 例。

な お 投 与 前 後 に 可 能 な か ぎ り 臨 床 検 査 値 を 検 査 し 本 剤 投 与 に と も な う 異 常 変 動 の 有 無 を 検 討 す る 事 と し た。ま た 同 時 に 可 能 な か ぎ り 観 察 を 行 い 臨 床 的 副 作 用 の 出 現 の 有 無 を 検 討 し た。

Table 1. Clinical results of CFDN

No	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	Dose (mg/day × days)	Clinical isolate (MIC:10 ⁶ cells/ml)	Clinical efficacy	Side effects
1.	18	M	pharyngitis	moderate		600 × 5	NF	good	none
2.	56	M	pharyngitis	moderate	CML	600 × 7	NF	good	none
3.	20	F	pharyngitis	moderate		600 × 6	NF	good	none
4.	21	F	pharyngitis	moderate		600 × 6	NF	excellent	none
5.	40	M	pharyngitis	moderate		600 × 8	NF	good	none
6.	36	F	pharyngitis	moderate	aplastic anemia	600 × 7	NF	good	none
7.	72	M	pharyngitis	moderate	CLL	600 × 5	NF	good	none
8.	31	M	pharyngitis	moderate		600 × 10	NF	good	none
9.	26	F	pharyngitis	moderate		600 × 14	NF	poor	none
10.	44	M	pneumonia	moderate	MDS	600 × 5	NF	poor	none
11*	29	M	pneumonia	moderate	AML	600 × 5	NF	poor	none
12*.	48	F	septicemia	moderate	aplastic anemia	600 × 5	<i>E. cloacae</i> (3.13)	excellent	none

* : Inpatient CML : chronic myeloblastic leukemia CLL : chronic lymphocytic leukemia, MDS : myelodysplasia syndrome AML : acute myeloblastic leukemia NF : normal flora

2. 結果

Table 1 に投与全症例を掲げた。年齢は18歳から72歳に及び、男性7例、女性5例であった。疾患の内訳は急性咽頭炎9例、肺炎2例、敗血症1例であった。このうち咽頭炎9例中特記すべき基礎疾患のない症例は6例で、残る3例は慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、および再生不良性貧血の基礎疾患を各々有していた。これら急性咽頭炎患者9例中1例著効、7例有効で1例無効であった。投与期間は5日から14日であった。

肺炎例の2例は骨髄異形成症候群、および急性骨髄性白血病を各々基礎疾患に有する患者に併発した肺炎であったがいずれも本剤5日間投与後無効と判定された。なおこれら呼吸器感染症の何れも起因菌と推定される菌種は検出されず細菌学的効果は不明であった。

残る1例は再生不良性貧血にて入院中の患者であるが38.2度の発熱を認め血液培養施行後本剤1回200mg 1日3回の経口投与を開始した処、投与3日目より解熱傾向を認め4日目には完全解熱を得た (Fig. 9)。投与前の血液培養検査にて *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) が検出された。本例では筆者の一人小林が常に提唱している敗血症の臨床症状^{3,4)}の幾つかを満たしており、一過性の菌血症と言うより敗血症と診断すべきであると考えられ

た。本 *E. cloacae* に対する CFDN の MIC を藤沢薬品工業株式会社研究所に依頼して測定したがその値は接種菌量が 10^8 CFU/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。臨床的には著効、細菌学的には除菌と判定した。

なお、投与全症例に於いて本剤投与によると考えられる臨床的副作用ならびに臨床検査値の異常変動はみられなかった (Table 2)。

III. 考 案

新しく開発されたCFDNに関してその抗菌力を測定しさらに臨床的検討をも行った。本研究における抗菌力の測定の対象菌種は5菌種に過ぎなかったが従来¹⁾の報告に一致する成績であった。従ってここで論議すべき新知見は特にないがCFDNの主たる対象菌種と考えられる *S. aureus* に関し若干の考察を行う事としたい。即ち、CFDNの *S. aureus* に対する確実な感性域は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であり耐性域は $50 \mu\text{g/ml}$ 以上でありこの中間の濃度は比較的感性と考えるよりむしろ比較的耐性と考える可きではないか、という事である。その理由としてCFDNのMICが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上の21株中20株までがDMPPCのMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のDMPPC耐性株であり、残る1株も $6.25 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、CFDN

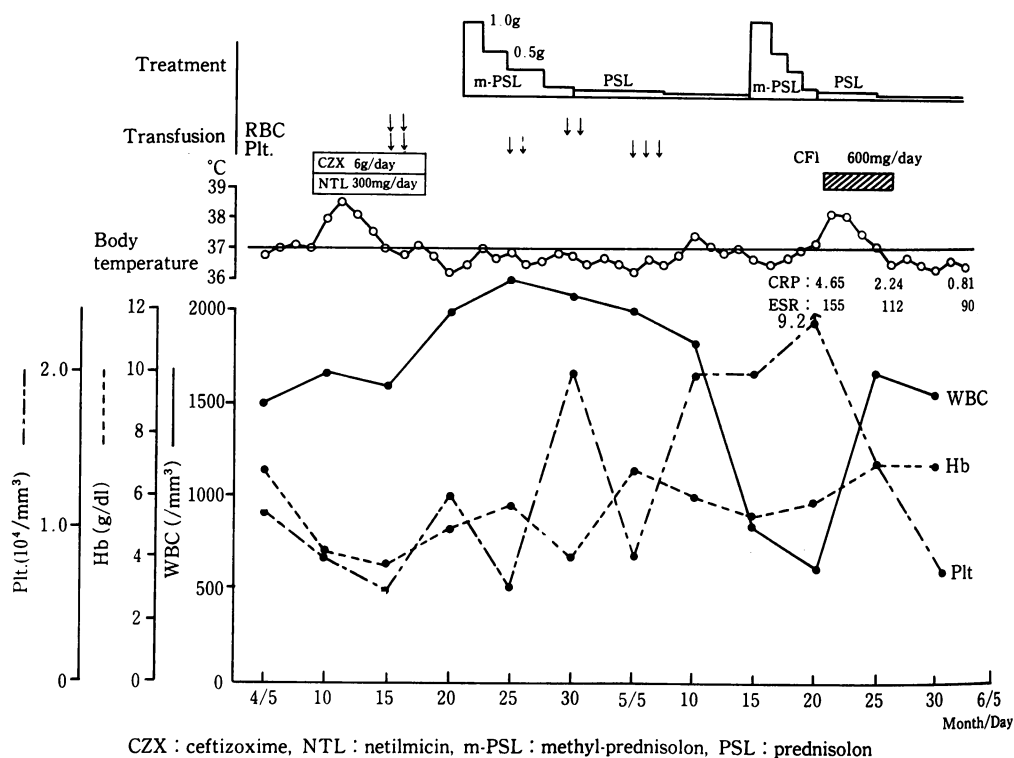


Fig. 9. *Enterobacter septicaemia* (48 y/o, female, aplastic anemia).

Table 2. Laboratory findings before and after administration of CFDN

No		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT [IU/l]	GPT [IU/l]	Al-P [IU/l]	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	B	472	13.9	41.6	2,600	13.9	13	9	140	0.3	13.9	0.9
	A	466	13.4	40.8	3,000	23.5	15	11	146	0.4	16.0	1.0
2	B	378	10.6	34.6	59,900	20.9	21	15	602	0.5	15.7	1.1
	A	364	10.3	33.4	60,200	17.6				0.5	16.9	1.2
3	B	497	14.0	41.9	2,600	15.9	12	6	134	0.4	12.1	1.0
	A	463	12.9	39.4	3,900	20.9	9	5	119	0.6	10.8	1.0
5	B	503	15.4	44.0	7,600	30.5	20	36	174	0.6	12.0	1.2
	A	490	15.0	42.9	7,000	24.8	24	35	160	0.4	11.8	1.2
7	B	405	12.3	39.0	41,000	16.1	18	7	200	0.4	37.1	2.5
	A	399	12.1	38.6	44,900	14.4	17	5	203	0.2	37.6	2.6
9	B	436	10.2	34.1	5,900	36.9						
	A	463	10.7	36.1	6,300	48.3						
11	B	185	5.5	17.1	4,300	4.9	12	18	309	0.5	10.1	1.0
	A	203	6.3	19.1	6,200	3.5	7	11	264	0.5	17.0	1.8
12	B	228	6.8	20.7	1,600	3.7	6	12	75	0.3	13.3	0.7
	A	185	5.5	16.5	1,300	12.3	6	11	88	0.5	17.8	0.8

B : before, A : after

の MIC が $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下の株は全て DMPPC 感性株であること、CFDN と CCL および CFIX の *S.aureus* に対する感受性相関をみてもこれら21株は全て MIC が高値である事があげられよう。即ちこれら薬剤の *S.aureus* に対する MIC でみれば、CCL の感性域は $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下 CFIX のそれは $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下である。即ち CFDN の耐性株に対する MIC がいかに CFIX の感性株に対する MIC を下回っていても耐性と考ええる可きと言う事である。勿論 MIC のみでこのような感性域を設定する事は危険であり、本菌による感染症の治療効果の慎重な検討が必要とされようが抗菌力測定立場からはこのような推論は許されよう。

臨床的検討では上気道炎では満足すべき効果を得たものの肺炎の2症例はいずれも無効であった。血液疾患が基礎疾患にある症例の肺炎に対する経口投与剤の限界を示す成績と考える可きであろう。敗血症例であるが本投与量により得られる血液中濃度⁹⁾では *E.cloacae* の MIC を下回っており本症例を著効と考えるには疑問が残ることとは否定は出来ないが、経過からは敗血症と診断せざる

を得ず著効と判定した。

何れにしても本剤は経口投与薬剤としては今回の検討では満足すべき成績と言えるものであり、今後さらに臨床的検討を行う価値のある薬剤と考えられる。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T : *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J.Antibiot 41 : 1873~1887, 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) 小林芳夫：原因菌不明症例の抗生剤の選択と使い方 d. 敗血症，感染性心内膜炎。内科 48 : 434~439, 1981
- 4) 嶋田甚五郎，大山俊郎，白倉貞夫 編：図説，臨床老年医学講座，第7巻 感染症，免疫・アレルギー疾患，血液疾患，敗血症（小林芳夫）12~21頁，メジカルビュー社，1986

- 5) SHIMADA K, SOEJIMA R : FK482, a new orally active cephalosporin : Pharmacokinetics and tolerance in healthy volunteers. : 27th ICAAC abstract No.655, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDY ON CEFDINIR

YOSHIO KOBAYASHI

Central Laboratories, Keio University Hospital, Tokyo
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

TEPPEI OGAWA and MASAHIRO KIZAKI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo

IPPEI FUJIMORI

Ohguchi Rehabilitation Hospital, Yokohama

We performed basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin antibiotic and obtained the following results. The antibacterial activity of CFDN against *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus*, was superior to that of cefaclor and cefixime, while against *Escherichia coli* it was almost the same as that of cefixime and superior to that of cefaclor. CFDN proved superior to CCL and inferior to CFIX in antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae*.

CFDN was administered to 12 patients; 9 with acute pharyngitis, 2 with pneumonia, and 1 with septicemia. Clinical response was excellent in 1, good in 7 and poor in 1 case of acute pharyngitis, poor in 2 cases of pneumonia and excellent in 1 of septicemia.

Bacteriologically, *Enterobacter cloacae* causing in septicemia was judged to be eradicated.

No side effects or abnormal laboratory values ascribable to CFDN were encountered.