

呼吸器感染症における Cefdinir の臨床的検討

工藤宏一郎・芝崎 太・可部順三郎
 国立病院医療センター呼吸器科*

藤沢薬品工業株式会で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 cefdinir を呼吸器感染症14例に投与した。投与量は1回100～300mgを1日2～3回とし、6～15日間使用した。

対象の内訳は、肺炎6例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、マイコプラズマ肺炎1例の計14例で、マイコプラズマ肺炎を除いた臨床効果は、有効7例、やや有効3例、無効2例、不明1例で、有効率は58.3%であった。

細菌学的には *Haemophilus influenzae* の1例および *Streptococcus pneumoniae* の2例は消失し、*Pseudomonas aeruginosa* の1例は存続した。

副作用としては1例に軽度の蕁麻疹が出現し、投与中止により消失した。

臨床検査値異常は全例に認められなかった。

Key words : Cefdinir, 臨床評価, 呼吸器感染症

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社研究所で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質で、好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有している。

特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌に関しては amoxicillin (AMPC) とほぼ同等、cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) より強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。また、各種 β -lactamase に対しても安定であることが報告されている^{1,2)}。ヒトに単回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、半減期は約1.7時間と cefroxadine (CXD), CCL に比べて2～3倍長いことが報告されている^{1,3)}。

われわれは本剤を呼吸器感染症14例に使用し、本剤の有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1988年1月から1988年8月までに当センター呼吸器科外来を受診した14例を対象とした。疾患の内訳は、肺炎6例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、マイコプラズマ肺炎1例であった。全例外来症例であり、性別では男8例、女6例、年齢別では30歳代3例、40歳代3例、60歳代4例、70歳代4例であった。体重は44kgから83kgであった。病型別では急性11例、慢性2例、慢性の急性増悪1例で、感染症の重症度別では軽症11例、中等症3例であった。基礎疾患、合併症の有無では無し3例、有り11例で、その内訳は基礎疾患としては陳旧性肺結核6例、気管支拡張症、肺気腫、肋膜炎各2例など、合併症

としては慢性肝炎2例などがあった。アレルギー既往歴においては、1例に薬剤アレルギー歴のある患者があった他はアレルギー既往歴を有する患者はなかった。また、試験に際し、すべての患者に同意を得た上で投与を開始した。

投与方法はCFDN 100mg (力価) カプセルを1回1～3カプセル、1日2～3回食後に経口投与した。投与期間は6～15日間で、総投与量は2.1gから8.4gであった。

CFDN以外の抗生物質の併用は全例におこなわなかった。

II. 効果判定基準

効果判定は細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は、喀痰を検査材料とし、細菌学的検査を投与前後に実施し、消失、減少、菌交代、不変の4段階で判定した。臨床効果は体温、白血球数、赤沈値、CRP、胸部X線像、咳嗽、喀痰の量、性状、呼吸困難、疼痛の有無など自他覚所見の改善を指標として次のような基準により判定した。

著効：投薬開始後3日以内に自他覚症状が改善し、投与中止後も症状の再燃をみないもの。

有効：4～14日以内に改善を認めたもの、あるいは投与中止後症状の再燃をみたもの。

やや有効：自他覚症状の一部に改善が認められるが、効果が充分でないもの。

無効：効果の認められないもの。

Table 1-1. Clinical results of CFDN treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (underlying disease and complication)	Severity	Dose			WBC before ↓ after	CRP before ↓ after	ESR (lh) before ↓ after	Causative organism before → after	Effects		Side effects
					daily (mg/day)	days	total (g)					bacteriological	clinical	
1	73	M	bronchopneumonia (old pulmonary tbc, bronchiectasis, emphysema, chronic hepatitis, paroxysmal tachycardia)	moderate	200×3	14	8.4	6,500 ↓ 6,000	0.3 ↓ 0.3	12 ↓ 12	<i>S. pneumoniae</i> (+) → (-)	eradicated	good	(-)
2	32	F	pneumonia	mild	200×3	7	4.2	13,300 ↓ 7,000	2.0 ↓ 0.8	37 ↓ 15	normal flora	unknown	good	(-)
3	74	M	pneumonia (emphysema)	mild	200×3	6	3.4	8,900 ↓ 8,000	15.0 ↓ 3.0	123 ↓ 109	normal flora	unknown	good	urticaria
4	73	M	pneumonia (bronchiectasis, intestinal polyposis)	mild	100×3	7	2.1	11,000 ↓ 9,000	5.9 ↓ 1.0	30 ↓ 20	<i>P. aeruginosa</i> (a few) → (a few)	persisted	good	(-)
5	68	M	pneumonia (old pulmonary tbc, thoracoplasty)	mild	200×3 100×3	8 7	6.5	12,500 ↓ 11,800	1.1 ↓ 2.3	32 ↓ 40	<i>H. influenzae</i> (+) → (-)	eradicated	fair	(-)
6	71	F	pneumonia (old pulmonary tbc)	moderate	300×2 100×3	8 7	6.9	5,000 ↓ 12,700	ND ↓ ND	ND ↓ 80	ND	unknown	fair	(-)
7	46	F	acute bronchitis	mild	100×3	7	2.1	6,300 ↓ 5,200	0.2 ↓ 0.3	30 ↓ 15	<i>S. pneumoniae</i> (+) → (-)	eradicated	good	(-)
8	41	F	acute bronchitis (old pulmonary tbc, pneumoresection)	mild	200×3 100×3	7 7	6.1	12,100 ↓ 9,900	8.1 ↓ (-)	56 ↓ 30	normal flora	unknown	good	(-)
9	38	M	acute bronchitis (bronchial asthma, cervical syndrome, chronic hepatitis)	mild	200×3	7	4.2	7,000 ↓ 6,900	1.3 ↓ 0.5	27 ↓ 14	normal flora	unknown	good	(-)

tbc: tuberculosis, before: before treatment, after: after treatment, ND: not done

Table 1-2. Clinical results of CFDN treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis [underlying disease and complication]	Severity	Dose			WBC before ↓ after	CRP before ↓ after	ESR(1h) before ↓ after	Causative organism before → after	Effects		Side effects
					daily (mg/day)	days	total (g)					bacterio- logical	clinical	
10	40	M	acute bronchitis (chronic hepatitis)	mild	200×3	7	4.2	6,600 ↓ 7,000	0.3 ↓ 0.3	1 ↓ 3	normal flora	unknown	fair	(-)
11	65	F	acute bronchitis (DM, osteoarthritis, albuminuria)	moderate	100×3	7	2.1	7,200 ↓ 7,400	0.4 ↓ 0.4	46 ↓ 48	normal flora	unknown	poor	(-)
12	69	M	chronic bronchitis (old pulmonary tbc, pleurisy, rheumatoid arthritis)	mild	200×3	7	4.2	4,900 ↓ 4,900	0.2 ↓ 0.3	5 ↓ 5	normal flora	unknown	poor	(-)
13	68	M	chronic bronchitis (old pulmonary tbc, pleurisy, sinusitis)	mild	200×3	12	7.0	6,400 ↓ 6,700	0.3 ↓ 0.2	2 ↓ 6	normal flora	unknown	unknown	(-)
14	34	F	mycoplasmal pneumonia	mild	200×3	7	4.2	7,400 ↓ 4,500	0.3 ↓ 0.2	32 ↓ 29	normal flora	unknown	fair	(-)

DM: diabetes mellitus, tbc: tuberculosis

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Case No.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)					PLTS ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (BLU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						baso.	eosino.	neutro.	lympho.	mono.							
1	B	424	14.0	41.5	6,500	0	3	41	51	4	19.1	30	27	80	0.6	15	1.0
	A	416	13.8	40.3	6,000	1	1	51	39	8	18.4	18	17	79	0.6	18	1.0
2	B	473	14.0	41.7	13,300	0	0	75	19	6	31.3	11	14	87	0.6	13	1.1
	A	470	14.3	41.7	7,000	3	3	60	23	10	33.7						
3	B	382	12.6	36.4	8,900	0	2	68	18	12	34.7	83	101	459	1.0	13	0.7
	A	414	13.5	39.7	8,000	0	2	79	15	4	56.4	52	68	262	0.6	13	0.9
4	B	434	13.7	41.2	11,000	0	2	67	26	5	24.2	16	19	88	0.8	14	1.0
	A	419	13.2	39.7	9,000	0	1	66	30	3	24.5	22	23	90	0.5	16	1.2
5	B	483	15.6	46.0	12,500	0	0	67	26	7	22.3	19	10	120	0.4	18	1.0
	A	467	14.6	44.5	11,800	0	4	79	15	2	23.5	18	17	107	0.3	16	1.1
6	B	370	11.2	33.0	5,000	0	0	77	11	12	29.3	49	45	101	0.3	13	1.0
	A	371	11.1	32.5	12,000	0	0	80	15	5	44.3	32	32	96	0.2	13	0.8
7	B	393	12.1	35.3	6,300	0	4	59	31	6	41.2	17	25	82	0.2	13	0.7
	A	399	12.2	35.8	5,200	1	1	53	41	4	29.5	23	35	78	0.5	10	0.7
8	B	405	13.0	37.9	12,100	0	8	72	14	6	33.7	13	18	65	0.6	14	0.7
	A	389	12.2	36.5	9,900	2	9	62	22	5	31.4	19	18	67	0.4	15	0.7
9	B	445	14.2	42.7	7,000	2	6	54	33	5	33.4	26	50	35	0.6	17	0.7
	A	465	14.6	42.1	6,900	0	1	40	56	3	29.8	30	43	65	0.5	14	0.9
10	B	493	15.5	45.5	6,600	1	0	55	41	3	29.4	29	58	56	0.3	14	1.0
	A	483	14.9	44.6	7,000	0	3	52	35	10	28.0	28	53	58	0.3	14	1.0
11	B	433	14.0	41.2	7,200	1	3	62	26	8	20.7	31	32	105	0.6	16	0.8
	A	443	14.4	42.3	7,400	0	1	55	37	7	20.0	30	30	109	0.7	16	0.8
12	B	472	15.4	45.5	4,900	0	5	59	28	8	19.0	21	26	95	0.4	16	1.1
	A	450	14.4	43.5	4,900	0	7	56	29	7	19.1	20	25	81	0.4	16	1.2
13	B	479	15.8	47.3	6,400	0	2	58	32	8	25.5	26	17	78	0.5	20	1.3
	A	500	16.7	49.0	6,700	0	3	72	19	6	21.9	30	23	99	0.5	21	1.4
14	B	456	10.3	32.1	7,400	0	0	68	26	6	39.3	28	25	74	0.5	13	0.9
	A	442	10.0	30.8	4,500	1	0	55	41	3	26.3	23	15	75	0.4	13	0.8

B: before treatment, A: after treatment

副作用については皮疹、食欲不振、腹痛、下痢等の自覚症状の発現の有無を、また臨床検査についてはRBC、Hb、Ht、WBC、WBC分画、血小板、GOT、GPT、Al-P、総bilirubin、BUN、血清クレアチニン等の異常変動の有無について判定した。

III. 成 績

検討した14例の概要をTable 1に示す。臨床効果を疾患別にみると、肺炎6例中有効4例、やや有効2例であった。急性気管支炎5例では有効3例、やや有効1例、無効1例であった。やや有効、無効の2例(症例10, 11)はいずれも自覚所見の改善があまり認められず、かつ投与前より白血球数、CRPには異常が認められず炎症所見の乏しいものであった。慢性気管支炎2例(症例12, 13)では無効1例、不明1例で、いずれの症例も臨床症状における炎症所見が乏しく、1例は咳嗽、喀痰量不変のため無効と判定したが、残り1例は臨床症状のみでは効果判定は困難と考え不明とした。マイコプラズマ肺炎の1例は、細菌性肺炎として、投与開始したが、マイコプラズマ抗体価が64倍であることよりマイコプラズマ肺炎と判断し臨床効果はやや有効と判定したが本剤の有効性の評価からは除外した。

マイコプラズマ肺炎の1例および炎症所見が乏しく臨床効果を不明とした1例の計2例を除いた12例での臨床効果は有効7例、やや有効3例、無効2例で有効以上の比率は58.3%であった。

細菌学的効果については、肺炎3例、急性気管支炎1例の計4例に起炎菌と考えられる細菌が検出され *Haemophilus influenzae* 1例、*Streptococcus pneumoniae* 2例はいずれも消失し、*Pseudomonas aeruginosa* 1例は存続した。

副作用としては1例(症例3)に軽度の蕁麻疹が出現した。本症例はアレルギー既往歴なく、投与開始3日目に蕁麻疹(とくに軀幹、背に著明)が出現し、対症療法なしで本剤中止により発現後3日目に消失したもので、本剤との関係を多分ありと判定した。この症例以外には自覚的な副作用は認められなかった。

臨床検査値については本剤の投与によると考えられる異常変動は1例も認められなかった(Table 2)。

IV. 考 察

CFDNは新しい経口用セファロsporin系抗生物質で、各種細菌の産生する β -lactamase に対して安定¹⁾で、既存の経口用セファロsporin系抗生物質が抗菌力を示すグラム陰性菌に加えて、*S.aureus*、*E.faecalis* などのグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示し幅広い抗菌スペクトラムを有する特徴がある²⁾。

われわれの成績でも *H.influenzae*、*S.pneumoniae* の起炎菌に対し優れた抗菌力を示し、これらの報告と一致した成績を得た。

しかし、臨床効果においては有効率が58.3%とあまり良好な成績は得られなかった。この原因としては基礎疾患に陳旧性肺結核、肺気腫など難治性の呼吸器疾患を有する症例が多いため、また感染症としての炎症所見の乏しいものが含まれていたためと考えられる。

副作用としては1例に軽度の蕁麻疹が出現した他は特に認められず、また臨床検査値についても全例に異常変動は認められず、安全性に関しても特に問題ないと考えられた。

以上の成績より本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

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) 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
- 3) SHIMADA K, SOEJIMA R: FK482, a new orally active cephalosporin: Pharmacokinetics and tolerance in healthy volunteers. 27th ICAAC, Abstract No655, New York, 1987

CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOHICHIRO KUDO, FUTOSHI SHIBAZAKI and JUNZABURO KABE

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Cefdinir (CFDN) was given orally to 14 patients with bronchopulmonary infections with the following results.

Clinical response (except in 1 patient with mycoplasmal pneumonia) was good in 7 patients, fair in 3, poor in 2 and unknown in 1.

Causative organisms were *Haemophilus influenzae* (1 patient), *Streptococcus pneumoniae* (2), and *Pseudomonas aeruginosa* (1). After CFDN treatment, *H.influenzae* and *S.pneumoniae* were eradicated, but *P.aeruginosa* persisted.

As to adverse reactions, urticaria was noted in one patient.

No other adverse reactions or abnormal changes in laboratory data were observed.