

呼吸器感染症に対するCefdinirの治療効果の検討

戸島洋一・鈴木光

都立府中病院呼吸器科*

栗山喬之・河野典博

千葉大学医学部呼吸器内科

菊池典雄

千葉市立海浜病院内科

新しい経口セフェム剤 cefdinir (CFDN) を呼吸器感染症12例 (男性7, 女性5, 年齢28~75歳, 平均54.8歳) に投与し, 臨床効果について検討した。投与量は1回100~200mg, 1日3回食後内服で, 疾患の内訳は肺炎5例, 急性気管支炎3例, 慢性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 胸膜炎1例であった。臨床効果は著効3例, 有効4例, やや有効3例, 無効2例, 有効率58%であった。喀痰分離菌は normal flora 以外では *Haemophilus influenzae* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 1株であり, 慢性気管支炎の *H. influenzae* に対しては無効だったが, 急性増悪例の *H. influenzae* は消失した。*S. pneumoniae* 例は臨床症状は改善したが7日間投与で除菌できなかった。

CFDNによる副作用は特に認められず, 臨床検査値で GOT, GPT, AL-P の軽度上昇が1例に認められた。

CFDNは比較的軽症の呼吸器感染症に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

Key words: Cefdinir, 呼吸器感染症

Cefdinir (CFDN) 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する新しい経口セフェム剤である (Fig.1)。本剤を呼吸器感染症に使用し, その臨床効果, 安全性について検討したので報告する。

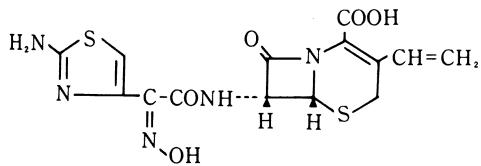


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 対象と方法

対象症例は1988年9月より1989年3月までに著者らの施設を受診し, 試験参加の同意の得られた成人12例 (男性7例, 女性5例) でその平均年齢は54.8歳 (28歳~75歳) である。疾患の内訳は肺炎5例, 急性気管支炎3例, 慢性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 胸膜炎1例であり, 全例外来通院で治療した。

CFDNの投与方法は, 100mg (力価) カプセルを使用し, 1回100~200mg で1日3回食後内服とした。治療効

果の判定は投与前後で, 咳, 痰, 発熱などの自他覚症状, 胸部X線所見, 白血球数, CRP, 赤沈により行った。一部の症例では喀痰細菌検査を施行し, 効果判定の基準とした。安全性の検討としては, 自他覚的副作用を観察するとともに臨床検査として血算, 血液像, 肝機能, 腎機能検査を施行した。

II. 成績

1. 臨床効果

CFDNの投与期間は6~14日間, 総投与量は2.1~6.3g であった。全例で他の抗生物質の併用は行わなかった。Table 1に対象症例の診断名, 重症度, CFDNの投与量, �喀痰分離菌および臨床効果の判定を示した。臨床効果は著効3例, 有効4例, やや有効3例, 無効2例であった。無効例は慢性気管支炎1例, 胸膜炎1例であった。

肺炎5例はいずれも比較的軽症の気管支肺炎で外来治療が可能な症例であった。喀痰検査は5例中2例のみで施行されたが, いずれも normal flora であった。著効2例は自覚症状, 胸部X線所見, CRPなどの炎症反応所見が速やかに改善した。有効2例は自覚症状, 胸部X線所見にかなりの改善を認めた。やや有効1例は自覚症状にある程度の改善を認めたが, 胸部X線所見上の改善が著

Table 1. Clinical efficacy of CFDN

Patient	Sex	Age	Diagnosis Underlying disease	Severity	CFDN dosage daily dose	CFDN dosage duration	Isolated organism (): MIC(ug/ml)10 ⁶ cells/ml	Efficacy bacteriological	Efficacy clinical	Side effects	Remarks
1	F	62	pneumonia	moderate	200×3 100×3	7 7	NF	unknown	excellent	none	
2	F	28	pneumonia	mild	100×3	7	ND	unknown	excellent	none	
3	F	51	pneumonia bronchiectasis	mild	200×3 100×3	7 7	NF	unknown	good	none	
4	M	57	pneumonia DM	mild	200×3	7	ND	unknown	good	none	
5	M	52	pneumonia SC	mild	100×3	7	ND	unknown	fair	none	GOT↑ GPT↑ Al-P↑
6	M	58	acute bronchitis	mild	200×3	10	NF	unknown	good	none	
7	M	44	acute bronchitis	mild	200×3	7	NF	unknown	fair	none	
8	F	70	acute bronchitis RA	mild	200×3	6	NF	unknown	fair	none	
9	M	75	old cerebral infarction hypertension	mild	200×3	7	<i>H. influenzae</i> (0.78) <i>H. influenzae</i>	unchanged	poor	none	
10	M	66	acute exacerbation of CB old pulmonary TB	mild	200×3	7	<i>H. influenzae</i> NF	eradicated	excellent	none	
11	M	55	acute exacerbation of CB bronchiectasis	mild	200×3	7	<i>S. pneumoniae</i> (≤0.025) <i>S. pneumoniae</i> (≤0.025) <i>B. catarrhalis</i> (0.1)	unchanged	good	none	
12	F	40	pleurisy myasthenia gravis	moderate	200×3	7	(-)	unknown	poor	none	

DM: diabetes mellitus, SC: stomach cancer, RA: rheumatoid arthritis, CB: chronic bronchitis, TB: tuberculosis, NF: normal flora, ND: not done

明ではなかった。

急性気管支炎3例では全例で喀痰細菌検査が施行され、いずれもnormal floraであった。有効1例、やや有効2例という結果であったが、これは自覚症状の改善の程度の差により、投与終了時に咳嗽、喀痰が消失したものが有効、症状に改善がみられるも咳嗽、喀痰が残存したものがやや有効であった。

慢性気管支炎1例は喀痰細菌検査で、*Haemophilus influenzae*が検出された症例であったが、自覚症状の改善が認められず、無効であった。

慢性気管支炎の急性増悪2例では著効1例、有効1例という結果であった。著効例は喀痰中の*H.influenzae*が消失し、自覚症状も著明に改善した。有効例は喀痰中の*Streptococcus pneumoniae*は消失しなかったが、自覚症状、CRPの改善を認めた。

胸膜炎1例は非結核性の細菌性胸膜炎と考えられる症例であったが、胸水の細菌検査は陰性であった。CFDN投与により胸痛、発熱の自他覚症状、胸部X線所見のいずれも改善が認められず、無効と考えられた。本例は入院後imipenem/cilastatin sodiumを点滴静注し改善し

た。

2. 細菌学的効果

喀痰（1例では胸水）細菌検査は12例中9例で施行されたが、normal flora以外の細菌が検出されたのは、3例のみであった。2例が*H.influenzae*で1例は消失、1例は不变で、不变例のMICは0.78μg/mlであった。*S.pneumoniae*が1例より検出され、MICは0.025μg/ml以下であったが、除菌できなかった。しかし、本剤の臨床症状は改善しており、臨床効果は有効であった。

3. 安全性

CFDN投与中および投与終了時において、副作用と考えられる症状の出現は認められなかった。1例（Table 2のpat. 5）で投与後に臨床検査上GOT, GPT, Al-Pの上昇が認められた。本例では投与前よりGOT, GPT, Al-Pの上昇があったが投与後さらに上昇し、他の併用薬がないことから本剤との因果関係は「可能性あり」と判定した。2週間後の検査ではGOT 30 IU/l, GPT 51 IU/l, Al-P 215 IU/lと改善した。

Table 2. Laboratory findings before and after CFDN administration

Patient		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Eos (%)	PLTS ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	475	12.0	39.4	7,800	1	22.9	105	78	292	0.4	13	0.7
	A	463	11.7	38.4	6,200	5	27.1	23	21	223		21	0.7
2	B	400	12.4	38.6	6,500		30.1	10	18	178		6	0.65
	A	429	13.1	40.8	6,700		30.9	13	10	153	0.4	14	0.67
3	B	469	13.5	42.6	6,300	1		15	12	289	0.3	14	0.9
	D	469	13.7	42.4	5,700	1		19	10	294	0.3	12	0.8
4	B	524	15.5	48.6	4,600	0	23.6	62	50	298	0.5	13	0.9
	A							37	31	301		13	1.0
5	B	311	8.5	28.3	5,700	1	72.4	61	61	178	0.3	11	0.72
	A	335	9.3	31.2	6,800	+	60.2	70	133	229		19	0.71
6	B	514	15.6	47.2	8,600	0	22.6	28	24				
	A	489	14.7	45.1	7,200	0	17.1	29	26				
8	B	544	16.0	48.6	7,100	0	10.5	116	135	234		11	0.9
	A	513	15.2	46.0	5,800	0	19.9	90	67	231		13	1.0
9	B	457	14.1	44.0	7,800		20.4					12	0.9
	A	440	13.8	42.4	6,000	0	19.1	16	14				
10	B	532	16.3	50.9	6,700	1		29	26	209	0.5	10	
	A	521	16.0	50.0	6,900			37	30			10	1.0
11	B	397	12.6	39.6	5,400	1		22	17	165	0.4	12	1.0
	A	390	12.7	38.7	5,700	0		22	16	165	0.4	11	0.9

B: before, A: after, D: during

underlined: abnormal value

III. 考 索

CFDNは7-アミノセファロスボラン酸の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ミノ基を有する、経口セフェム剤である。本剤は *in vitro* でメチシリン感性 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*などのグラム陽性菌および *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*などのグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、また既存の経口用セフェム剤に感受性の低いメチシリン耐性 *S.aureus*, *Enterococcus faecalis*, indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*にも中等度以上の抗菌力を示すことが知られている。しかし、*H.influenzae*に対する抗菌力は cefixime に比べやや劣り、*Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*に対しては抗菌力はほとんど認められないとされている¹⁾。

今回、症例数は少ないが、経口抗生剤の対象となる比較的軽症の呼吸器感染症全般12例に対し CFDN を投与し、著効3例、有効4例、やや有効3例、無効2例、有効率58%という結果であった。細菌学的検討では軽症の外来症例ということもあり、肺炎、急性気管支炎など有意菌を検出することは出来なかったが、一般臨床の場ではこのような症例も多い。起炎菌が検出された *S.pneumoniae* 例では臨床的には改善がみられたが、7日間の投与で除菌できなかった。*H.influenzae* の2例では

1例で除菌できたが、もう1例では MIC 0.78 μ g/ml で除菌できず、臨床的にも改善が認められなかった。

呼吸器感染症に対する CFDN の臨床効果については有効率76.6%という報告¹⁾があり、今回の検討ではそれよりも低値であった。その理由として、胸膜炎が1例含まれていること、12例中9例で投与日数が7日以内であり、最終観察時点が短期間のためやや有効という結果になった可能性などが考えられる。

本剤の呼吸器感染症に対する適応を考えると、経口剤という性質上比較的軽症の市中感染の症例が中心になる可能性が高い。その場合、主要病原菌の1つである *S.pneumoniae*²⁾に対する菌消失率は従来の報告では89.5%と高いが、もう1つの主要病原菌である²⁾ *H.influenzae* の菌消失率は59.3%にすぎない点が問題であろう。しかし *H.influenzae* に対する MIC は cefaclor より優っており、今回対象となった肺炎5例中4例で有効以上の成績であり、臨床的には第一選択薬として十分に使用しうる薬剤と考えられた。

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) 菊池典雄、小野崎郁史、白沢卓二：一般病院における community acquired pulmonary infection。日胸疾会誌、27：166～172、1989

CLINICAL STUDIES OF CEFIDINIR ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROKAZU TOJIMA and AKIRA SUZUKI

Department of Respiratory Disease, Metropolitan Fuchu Hospital
2-9-2 Musashidai, Fuchu, 183, Japan

TAKAYUKI KURIYAMA and NORIHIRO KOHNO

Department of Respiratory Disease, School of Medicine,
University of Chiba

NORIO KIKUCHI

Department of Internal Medicine, Chiba Kaihin Municipal Hospital

Cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, was administered in 12 patients with respiratory tract infection(7males and 5 females, ranging from 28 to 75 with an average of 54.8years). A daily dose of 300-600mg was administered in 3 divided doses after meals.

The subjects consisted of 5 patients with pneumoniae, 3 with acute bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis and 1 with pleurisy. The clinical effect was excellent in 3, good in 4, fair in 3, and poor in 2, and the efficacy rate was 58%.

As to bacteriological effect, one of two strains of *Haemophilus influenzae* was eradicated, while the other persisted. One strain of *Streptococcus pneumoniae* persisted, but clinical effect of the patient infected with this strain was good.

No side effects were observed. In laboratory data, a slight elevation of GOT, GPT, and Al-P was noted in one patient.

We consider CFDN to be useful for mild respiratory tract infections.