

急性肺炎に対する Cefdinir の臨床治験

菊池典雄・川島辰男
千葉市立海浜病院内科*

主に軽症の急性肺炎11例に対する cefdinir の治療成績につき検討した。対象の年齢は23~85歳であり、基礎疾患は、慢性気管支炎が3例、脳卒中後遺症が1例に認められた。起炎菌は *Haemophilus influenzae* 2例、*Streptococcus pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染が1例、マイコプラズマ肺炎が2例、起炎菌不明が6例であった。本剤の投与法は1日600mg、分3毎食後の投与とした。マイコプラズマ肺炎を除く9例に対する臨床効果は、著効1、有効6、やや有効2であり、本剤の有効率は77.8%であった。細菌学的効果は、*H. influenzae* 検出例が不变および減少であり、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* 混合分離例が消失であった。

Key words: 急性肺炎、Cefdinir、臨床治験

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口セファロスボリン剤である。本剤の構造式は Fig.1 の如く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しており、好気性グラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有している¹⁾。

今回、私たちは、主に軽症の急性肺炎を対象として本剤の臨床効果につき検討したので報告する。

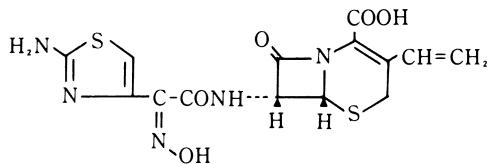


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 対象と方法

1. 対象 (Table 1)

対象患者は、1988年5月から同11月までの間に、千葉市立海浜病院内科において、外来あるいは入院治療を行った急性肺炎11例であり、男性7例、女性4例、年齢は23歳から85歳までであった。投与開始にあたっては、患者の同意を得た。

基礎疾患は、3例に慢性気管支炎、1例に脳卒中後遺症を認めたが、他の7例には認められなかった。

起炎菌は、*Haemophilus influenzae* が2例、*Streptococcus pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染が1例であった。なお、細菌性肺炎を疑って本剤の投与を開始したが、マイコプラズマ肺炎の流行期であったため、症例

10、11の2例が血清診断にてマイコプラズマ肺炎と診断された。起炎菌不明は6例 (54.5%) であった。

2. 方法

CFDNの投与は100mg(力価)カプセルを用い、1回200mg、1日3回の毎食後の経口投与とした。投与期間は、マイコプラズマ肺炎と判明した2症例が2日間と7日間であり、他の9例では、4~14日間、平均8.1日間であった。

併用薬剤は、去痰剤と消化剤以外使用しなかった。

治療効果判定は、臨床症状、胸部X線所見、炎症所見を反映する検査成績(白血球数、赤沈、CRP)、起炎菌の消長を総合して行い、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階に分け判定し、判定が不能の場合には判定不能(unevaluable)とした。

細菌学的効果は、菌の消長により、消失(eradicated)、減少(decreased)、不变(persisted)、不明(unknown)とした。

副作用は臨床症状と、治療前、治療終了時の各種検査成績(赤血球数、血色素量、白血球数、血小板、GOT、GPT、BUN、血清クレアチニン)を比較検討した。

分離された起炎菌の一部分に対して、日本化療法学会標準法に準じて、CFDNのMICを測定した。

II. 成績

1. 臨床効果

11症例の概要をTable 1に一括して示した。症例10、11はマイコプラズマ肺炎例であった。症例10は本剤投与3日目にマイコプラズマ肺炎と判明し、ofloxacinに変更し治癒したが、本剤の投与期間が2日間なので臨床効

Table 1. Clinical results of CFDN in pneumonia

Case No.	Age Sex	Severity	Underlying disease	Chest X-ray	Causative organism (MIC of CFDN)	B.T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Duration of administration (days)	Clinical effect	Bacteriologocal effect	Side effects
1*	59 F	mild	(-)		ND	38.2 ↓ <37.0	12,300 ↓ 5,000	8.0 0.5	7	good	unknown	(-)
2	80 M	moderate	chronic bronchitis		<i>H.influenzae</i> ‡ (0.39μg/ml) <i>H.influenzae</i> §§	39.0 ↓ <37.0	12,900 ↓ 10,100	22.2 1.9	7	fair	persisted	(-)
3	40 M	mild	chronic bronchitis		ND	38.6 ↓ <37.0	8,700 ↓ 5,300	10.9 <0.4	7	good	unknown	(-)
4	30 M	mild	(-)		<i>S.pneumoniae</i> ‡ (0.20μg/ml) <i>H.influenzae</i> ‡ (0.78μg/ml) (-)	38.4 ↓ <37.0	12,100 ↓ 7,200	4.6 <0.4	14	excellent	eradicated	(-)
5	49 M	mild	(-)		ND	38.2 ↓ <37.0	11,300 ↓ 5,600	26.1 0.6	13	good	unknown	(-)
6	23 M	mild	(-)		ND	38.2 ↓ <37.0	11,300 ↓ 6,000	26.1 0.6	4	good	unknown	(-)
7	29 M	mild	(-)		ND	39.2 ↓ <37.0	8,000 ↓ 5,500	6.3 1.4	8	good	unknown	(-)
8	38 F	mild	chronic bronchitis		<i>H.influenzae</i> ‡ <i>H.influenzae</i> +	37.4 ↓ <37.0	6,200 ↓ <0.4	<0.4	7	good	decreased	(-)
9	85 F	mild	CVD		ND	37.3 ↓ <37.0	10,600 ↓ 6,200	15.7 1.9	6	fair	unknown	(-)
10	29 F	moderate	(-)		<i>M.pneumoniae</i>	39.2 ↓ <37.0	5,200 ↓ 38.6	6.4	2	unevaluable	unknown	(-)
11*	35 M	mild	(-)		<i>M.pneumoniae</i>	38.4 ↓ <37.0	9,900 ↓ 8,400	18.8 7.0	7	good	unknown	(-)

* Inpatient, CVD: cerebrovascular disease, ND: not determined

果は判定不能とした。症例11は当初、マイコプラズマ肺炎と診断されず、本剤の投与7日間続行したところ、臨床症状、胸部X線像が改善したため、臨床効果としては有効とした。マイコプラズマ肺炎を除く9症例における臨床効果は、著効1例、有効6例、やや有効2例であり、本剤の有効率は77.8%であった。

細菌学的効果は、症例2の*H.influenzae* (MIC: 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$) が不变であり、症例4の*S.pneumoniae* (MIC: 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と*H.influenzae* (MIC: 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$) の混合感染例は消失、症例8の*H.influenzae* (MIC測定未施行) は減少であった。なお、この3症例の臨床効果は、それぞれ、やや有効、著効、有効であった。

2. 症例呈示

症例1 59歳 女性

1988年5月12日頃より39°C前後の発熱と咳が出現。5月14日、近医を受診し内服薬の投与を受けたが改善傾向なく、5月16日入院となった。胸部X線にて右中肺野に浸潤影を認め、白血球数12,300/ mm^3 、赤沈1時間値62mm、CRP8.0mg/dlであった。細菌性肺炎と考えCFDN 600mg、分3の内服投与を開始したところ、胸部X線、臨床症状の改善がみられ、7日間の投与にて治癒した。喀痰培養では有意義な細菌は検出されず、起炎菌不明例であった。臨床効果は有効であった。

症例2 80歳 男性

以前より慢性気管支炎の感染増悪にて通院していた。1988年6月18日頃より、咳、痰（膿性痰）が多くなり、38~39°Cの発熱と食欲不振を伴い6月20日来院した。胸部X線にて右中下肺野に、斑状陰影を認め、白血球数12,900/ mm^3 、赤沈1時間値116mm、CRP22.2mg/dlであった。感染増悪による気管支肺炎（巣状肺炎）と考え、CFDN 600mg、分3の投与を開始した。6月20日の喀痰より*H.influenzae* (CFDNのMIC: 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$) が検出された。6月27日まで7日間、本剤を投与し、また、食欲不振は強く6月23日、27日の受診日に500ccの補液を施行した。6月23日より平熱に復し、6月27日には白血球数10,100/ mm^3 、赤沈1時間値86mm、CRP1.9mg/dlと炎症反応の改善傾向がみとめられ、胸部X線陰影も軽度の改善がみられたが、喀痰からの*H.influenzae* の検出は持続し、本剤の臨床効果は不充分（やや有効）であると判断し、minocycline 100mg、分1の投与に変更、その後、徐々に臨床症状は改善した。

症例4 30歳 男性

1カ月位前より咳、痰が出現、膿性痰と38.4°Cの発熱をともない1988年8月11日来院した。胸部X線で右下肺野に浸潤影が認められ、白血球数は12,100/ mm^3 、赤沈1時間値44mm、CRP4.6mg/dlであった。細菌性肺炎と考

えCFDN 600mg、分3の投与を開始した。喀痰より、*S.pneumoniae* と*H.influenzae* が検出された。本剤投与開始後、翌日には解熱し、以後順調に胸部X線所見、臨床所見は改善し、本剤の14日間の投与で治癒した。喀痰は経過とともに消失し、臨床効果は著効であった。

症例9 85歳 女性

脳梗塞後遺症（軽症）にて、近医で通院加療を受けていた。1988年11月20日頃より、右胸部痛が出現し11月22日、当院に来院した。胸部X線にて右中肺野に限局性的浸潤影を認め、白血球数は10,600/ mm^3 、CRP15.7mg/dlであった。細菌性肺炎を疑い同日よりCFDN 600mg、分3の投与を開始、11月28日には胸痛の軽減、白血球数6,200/ mm^3 、CRP1.9mg/dlと改善傾向にあったが、胸部X線上の陰影の改善は認められなかつたためclindamycin 450mg/日、分3の内服投与に変更し、12月5日まで投与したところ胸部X線の陰影は改善した。初診時の喀痰培養では常在菌のみであり、起炎菌は不明であった。CFDNの臨床効果については、炎症所見の改善と症状の改善がみられたが、胸部X線像に改善はみられず、効果不充分と判断し、やや有効とした。

3. 副作用

本剤投与によると思われる発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの副作用は全例に認められなかつた。

本剤投与前、終了時（一部の症例は投与中を含む）の臨床検査値をTable 2に示した。症例4は本剤投与中トランスマニナーゼは軽度に上昇したが、投与終了時には正常化していた。症例5は、肺炎と胸膜炎の合併例であり、本剤投与前に既にトランスマニナーゼの上昇を認め、経過中さらに上昇したが、本剤の投与を継続したところ、投与終了時には低下しており、肺炎そのものの経過による肝障害と考えられた。症例11も同様に本剤投与前よりトランスマニナーゼの上昇を認め、一過性にさらに上昇したが、本例はマイコプラズマ肺炎と判明し、これにともなう合併症として肝障害が認められたものと考えられる。表には示さなかつたが症例7で因果関係が否定できない好酸球增多（0→15%）を認めた。その他本剤投与によると思われる臨床検査値異常は認められなかつた。

III. 考 察

CFDNは、臨床分離株の*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*を含む各種グラム陽性菌に対して、極めて強い抗菌力を有し、かつ主要グラム陰性菌にも強い抗菌力を示している。他の経口抗生剤との抗菌力を比較すると、グラム陽性菌に対してはamoxicillin (AMPC) とほぼ同等で、cefixime (CFIX)、cefaclor (CCL) より強い抗菌力を示しており、またグラム陰性

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	435 → 418	12.1 → 11.3	21.3 → 19.3	9 → 16	6 → 13	13 → 15	(-) → (-)
2	418 → 443	12.9 → 13.4	25.8 → 24.6	(-) → 21	(-) → 23	(-) → (-)	(-) → (-)
3	499 → 497	15.4 → 15.1	21.4 → 25.0	19 → 25	21 → 36	13 → 15	0.9 → 1.0
4	451 → 444	13.8 → 13.2	34.1 → [31.9]	21 → [34] → 21	18 → [57] → 26	16 → 15	1.0 → 1.1
5	486 → 505	14.9 → 15.1	27.2 → [40.2] → 38.3	48 → [118] → 36	93 → [218] → 76	12 → 11	1.0 → 1.0
6	535 → (-)	15.6 → (-)	24.6 → (-)	24 → (-)	20 → (-)	13 → (-)	(-) → (-)
7	513 → 541	15.6 → 16.5	21.6 → 22.3	(-) → 40	(-) → 46	(-) → 10	(-) → 1.0
8	476 → (-)	10.4 → (-)	17.8 → (-)	18 → 17	11 → 11	9 → (-)	0.9 → (-)
9	464 → 462	12.5 → 12.3	22.7 → 34.0	194 → 18	123 → 23	16 → 10	0.9 → 0.8
10	492 → (-)	12.9 → (-)	23.2 → (-)	19 → (-)	13 → (-)	11 → (-)	0.9 → (-)
11	447 → 462	14.9 → 15.2	28.0 → 55.0	31 → [33] → 16	71 → [106] → 55	15 → 9	1.1 → 0.9

Before → After. [] during the treatment with CFDN, (-) : not done

菌に対しては CFX と同等かやや弱いが, CCL より明らかに強いことが示されている¹⁾。

外来治療の対象となる呼吸器感染症の主な起炎菌は *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Branhamella catarrhalis* などであるが, これらの臨床分離株に対する本剤の80% MIC は, それぞれ≤0.05μg/ml, 0.39μg/ml, 0.39μg/ml である¹⁾。

今回, 私たちは主に軽症の急性肺炎を対象として本剤の臨床効果について検討したが, 対象となった11例中, 2例がマイコプラズマ肺炎であることが判明し, 残りの9例に対する本剤の有効率は77.8%であり, ほぼ満足する結果が得られた。

急性肺炎の起炎菌の確定は必ずしも容易ではない。著者らによる研究結果²⁾においては, 外来治療の対象となる軽症ないし中等症の community acquired pneumonia (マイコプラズマ肺炎の非流行期において) の中で起炎菌が確定されたのは, 検査施行例の48.6%にすぎず, 今回の臨床治験においても11例中6例 (54.5%) が起炎菌不明例であり, これらの症例の中で5例は本剤が有効であり, 有効率は83.3%と高率であった。

起炎菌確定例についての本剤の有効性については, 症例数も少なく各菌種についての解析は困難であった。起炎菌の判明した3症例について検討してみると, 基礎疾患のない症例9の *H.influenzae* と *S.pneumoniae* の混合感染例においては, 臨床効果, 細菌学的効果とも良好

な結果が得られたが, 80歳で慢性気管支炎の感染増悪を時々起こしていた症例2においては, *H.influenzae* の検出は持続し, 臨床効果も不充分であった。また, 軽度の慢性気管支炎を有し, *H.influenzae* が検出された症例9においては, 臨床効果としては有効であったが, 細菌学的効果としては減少にとどまった。

さて, 軽症の community acquired pneumonia の起炎菌として, 特に基礎疾患に慢性気道疾患を有す時には, *H.influenzae* が検出されることが多い^{2,3)}。これと, 今回の検討結果とを合わせて考えると, 基礎疾患のない患者に発症した軽症の細菌性肺炎には, 本剤の有効性はかなり期待できるものであるが, 慢性気道疾患患者に発症した肺炎例においては, *H.influenzae* が検出されることが多く, 本剤の治療効果が不充分なこともあります, 充分な配慮が必要であるといえよう。

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: 116~172, 1989
- 3) 菊池典雄, 小野崎郁史: Ofloxacinによる急性肺炎の外来治療。Chemotherapy36: 652~656, 1988

CLINICAL EVALUATION OF CEFIDINIR IN ACUTE PNEUMONIA

NORIO KIKUCHI and TATSUO KAWASHIMA

Department of Internal Medicine, Chiba Kaihin Municipal Hospital
3-3-1 Isobe, Chiba 260, Japan

We studied the clinical efficacy of cefdinir (CFDN), a new oral cephalexin, in mild pneumonia. CFDN was given orally at 200mg three times per day to 11 patients, whose ages ranged from 23 to 85.

Four of the 11 patients had underlying diseases; 3 had chronic bronchitis and, 1 had cerebrovascular disease. Causative organisms were determined in 5 cases; *Haemophilus influenzae* in 2, *Streptococcus pneumoniae* with *H.influenzae* in 1, and *Mycoplasma pneumoniae* in 2.

In 9 cases except *M.pneumoniae* pneumonia, the clinical efficacy rate was 77.8% (7/9); "excellent" in 1, "good" in 6, "fair" in 2. The bacteriological effect was less good, eradicated in 1 (*S.pneumoniae* and *H.influenzae*), decreased in 1 (*H.influenzae*) persisted in 1 (*H.influenzae*).

We consider CFDN to be useful for mild bacterial pneumonia in patients with no underlying diseases.