

内科領域における Cefdinir の臨床的検討

小花光夫・松岡康夫・入交昭一郎
川崎市立川崎病院内科*

新しく開発された経口用セファロスポリン剤である cefdinir (CFDN) を各種呼吸器感染症、尿路感染症に使用して、その臨床効果と副作用を検討した。対象は17例で男性8例、女性9例、年齢は15歳から72歳までで、平均42.3歳であった。感染症の内訳は急性扁桃炎3例、急性気管支炎4例、気管支肺炎4例、マイコプラズマ肺炎2例、オウム病肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、急性膀胱炎1例であった。薬剤投与方法としてはCFDN 1回100~200mg を1日3回経口投与した。投与日数は5~14日間、平均10.5日間であった。

臨床効果の判定ではマイコプラズマ肺炎、オウム病肺炎を除いて、急性扁桃炎3例ではいずれも有効、急性気管支炎4例では有効3例、やや有効1例、気管支肺炎4例ではいずれも有効、慢性気管支炎の急性増悪2例ではやや有効1例、無効1例、急性膀胱炎1例では有効であり、計14例中11例が有効以上で、有効率は78.6%であった。細菌学的効果においては菌消失4例、菌減少1例、菌交代2例であった。副作用としては17例中1例(5.9%)で皮疹の出現をみた。本剤投与前後における臨床検査値では肝機能障害が4例(GOT, GPT 値の増加1例, GPT 値のみの増加2例, GPT, Al-P 値の増加1例)で認められた。

Key words : Cefdinir, 呼吸器感染症, 尿路感染症

Cefdinir (CFDN) は近年、藤沢薬品研究所において新たに開発された経口用セファロスポリン剤で、その抗菌力は cefaclor (CCL) をはるかに凌いでおり、また、グラム陰性菌に対しては cefixime (CFIX) とほぼ同程度、メチシリン感性 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しては CFIX より強い優れた抗菌力を示している。さらに、本剤はメチシリン耐性 *S.aureus*, *Enterococcus faecalis* にも中等度の抗菌力を有している。CFDN の化学構造式は Fig. 1 に示した通りであり、*in vitro* における抗菌スペクトラムは好気性菌のみならず、嫌気性菌におもよんでいる^{1,2)}。

我々はこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の各種呼吸器感染症、尿路感染症において本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

投与対象は1987年12月から1988年2月までの間に川崎市立川崎病院内科に通院または入院中の患者で、同意の得られた男性8例、女性9例の計17例で、年齢は15歳から72歳にわたり、平均42.3歳であった。

感染症の内訳は急性扁桃炎3例、急性気管支炎4例、気管支肺炎4例、マイコプラズマ肺炎2例、オウム病肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、急性膀胱炎1例であった。

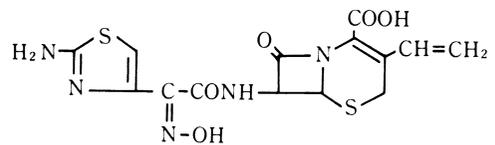


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

薬剤投与方法としてはCFDN 100mg (力価) 含有カプセルを使用し、1回1~2カプセルを1日3回経口投与した。投与日数は5~14日間、平均10.5日間で投与総量は1500mg から8400mg であった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には呼吸器感染症では発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および胸部レントゲン所見、血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善から、また、尿路感染症では尿沈渣所見、血沈、CRP、白血球数などの改善から、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

II. 成績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例1は急性扁桃炎症例で扁桃膿培養にて β -*Streptococcus* が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例2, 3は急性扁桃炎症例で扁桃膿培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を

Table 1-1. Summary of cases treated with CFDN

No.	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism	Treatment			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (mg x times)	duration (days)	total dose (g)			
1	15	F	tonsillitis (-)	<i>β-Streptococcus</i> ↓ normal flora	100 x 3	5	1.5	eradicated	good	(-)
2	21	M	tonsillitis (-)	normal flora ↓ not done	200 x 3	5	3.0	unknown	good	(-)
3	19	F	tonsillitis (-)	normal flora ↓ not done	200 x 3	7	4.2	unknown	good	(-)
4	59	F	bronchitis diabetes mellitus	normal flora ↓ not done	100 x 3	7	2.1	unknown	good	(-)
5	54	M	bronchitis (-)	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+)	100 x 3	7	2.1	diminished	fair	(-)
6	36	F	bronchitis iron deficiency anemia, leukopenia	normal flora ↓ not done	200 x 3	7	4.2	unknown	good	(-)
7	41	M	bronchitis • chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ normal flora	200 x 3	14	8.4	eradicated	good	(-)
8	58	M	bronchopneumonia chronic hepatitis	normal flora ↓ normal flora	200 x 3	7	4.2	unknown	good	(-)
9	71	F	bronchopneumonia anemia	normal flora ↓ normal flora	200 x 3	14	8.4	unknown	good	(-)
10	31	M	bronchopneumonia chronic hepatitis	normal flora ↓ normal flora	200 x 3	14	8.4	unknown	good	(-)
11	67	F	bronchopneumonia postoperation of cancer (tongue), anemia	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>β-Streptococcus</i>	200 x 3	14	8.4	replaced	good	(-)

Table 1-2. Summary of cases treated with CFDN

No.	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism	Treatment			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)			
12	38	F	mycoplasmal pneumonia old tuberculosis	normal flora ↓ normal flora	100 × 3	14	4.2	unknown	not evaluable	(-)
13	26	M	mycoplasmal pneumonia (-)	normal flora ↓ normal flora	200 × 3	14	8.4	unknown	not evaluable	(-)
14	46	F	bronchopneumonia (psittacosis) (-)	normal flora ↓ normal flora	200 × 3	14	8.4	unknown	not evaluable	(-)
15	44	M	acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ normal flora	200 × 3	14	8.4	eradicated	fair	(-)
16	72	M	acute exacerbation of chronic bronchitis bronchial asthma, hypertension, DM, heart failure	normal flora ↓ <i>S. aureus</i>	200 × 3	14	8.4	replaced	poor	skin eruption
17	21	F	cystitis (-)	<i>E. coli</i> (>10 ⁵ /ml) ↓ (-)	100 × 3	7	2.1	eradicated	good	(-)

DM : diabetes mellitus

明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。症例4から症例7は急性気管支炎症例で基礎疾患として症例4は糖尿病、症例6は鉄欠乏性貧血と白血球減少症、症例7は慢性肝炎をそれぞれ有していた。症例4、6は喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であったが、臨床的には有効であった。症例5は喀痰培養にて *S.pneumoniae* が検出されたが、本剤投与にて菌数の減少をみたのみで、臨床的にもやや有効と判定されるにとどまった。症例7は喀痰培養にて *Haemophilus influenzae* が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例8から症例11は気管支肺炎症例で基礎疾患として症例8、10は慢性肝炎、症例9は貧血を有しており、また、症例11は貧血を伴った舌癌術後患者であった。症例8から症例10は喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例11は本剤投与前の喀痰培養では *H.influenzae* が検出されたが、本剤投与後は β -*Streptococcus* が検出され、菌交代をみた。臨床的には有効であった。症例12、13はペアー血清におけるマイコプラズマCF抗体価が有意の上昇を認めマイコプラズマ肺炎と、また、症例14はペアー血清におけるオウム病CF抗体価が4倍から32倍まで上昇を認めオウム病肺炎と診断された。そのため、これら3例は副作用の検討には含めたものの臨床効果の判定からは除外した。症例15は慢性気管支炎の急性増悪症例で喀痰培養では *S.pneumoniae* が検出され、本剤投与にて除菌されたが、微熱が持続して、喀痰量にも変化がなかったため、臨床的にはやや有効と判定された。症例16は気管支喘息を伴った慢性気管支炎の急性増悪症例で、基礎疾患として高血圧、糖尿病、慢性心不全を有していた。本剤投与前の喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、本剤投与後の喀痰培養ではメチシリン耐性 *S.aureus* が検出され、菌交代をみた。臨床症状では咳嗽、喀痰は不変で、無効と判定された。症例17は急性膀胱炎症例で尿培養にて *Escherichia coli* が 10^5 /ml 以上検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。

臨床効果の判定としてはマイコプラズマ肺炎、オウム病肺炎を除いて、急性扁桃炎3例ではいずれも有効、急性気管支炎4例では有効3例、やや有効1例、気管支肺炎4例ではいずれも有効、慢性気管支炎の急性増悪2例ではやや有効1例、無効1例、急性膀胱炎1例では有効であり、計14例中11例が有効以上で、有効率は78.6%であった。細菌学的効果としては菌消失4例、菌減少1例、菌交代2例であった。

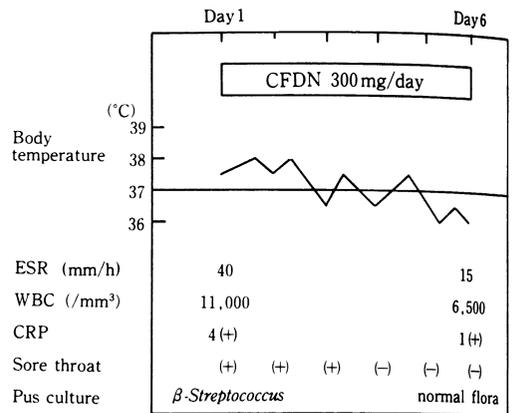


Fig.2. Case 1, 15 y.o. female, : acute tonsillitis.

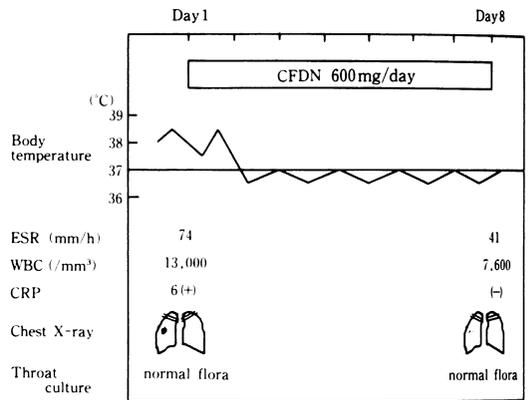


Fig.3. Case 8, 58 y.o. male, : bronchopneumonia. (chronic hepatitis)

以下に代表的な症例を2例示す。

症例1 : 15歳、女 (急性扁桃炎)

1988年1月5日より39°C台の発熱、咽頭痛が出現し、1月8日当院受診。扁桃腫大、発赤、扁桃膿栓を認め、急性扁桃炎と診断された。CFDN 1回100mg、1日3回経口投与で3日後に解熱し、咽頭痛も消失し、有効と判定された。扁桃膿培養では β -*Streptococcus* が検出されたが、本剤投与にて除菌された (Fig. 2)。

症例8 : 58歳、男 (気管支肺炎)

1988年2月10日より38°C台の発熱、咳嗽、喀痰が出現し、2月12日当院受診。胸部レ線上で右中肺野に浸潤影を認め、気管支肺炎と診断された。喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、本剤1回200mg、1日3回経口投与で1日後に解熱し、7日後の胸部レ線では浸潤影もほぼ消失して、有効と判定された (Fig. 3)。

Table 2. Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	444	13.6	39.9	11,000	0	1	71	22	6	28.5	13	9	200	0.52	15.1	0.6
	After	416	13.0	36.4	6,500	0	3	55	37	5	43.5	11	13	185	0.51	11.6	0.5
2	Before	496	16.4	45.9	9,600	0	0	82	15	3	22.2	15	9	134	0.78	11.9	0.8
	After	465	15.2	42.1	8,400	0	1	62	33	4	26.0	13	10	115	0.62	9.0	0.7
3	Before	441	13.5	38.2	5,400	0	2	74	20	4	31.2	15	10	133	0.66	11.1	0.8
	After	441	13.5	37.8	6,800	0	0	62	34	4	44.2	32	52	128	1.07	15.2	0.6
4	Before	461	13.0	38.4	6,300	0	1	56	40	3	32.7	23	34	241	0.80	11.0	0.7
	After	448	13.0	37.5	7,300	0	0	49	48	3	29.4	27	35	218	0.99	12.5	0.6
5	Before	480	14.3	41.6	3,200	0	2	54	40	4	14.6	32	20	152	0.75	21.7	0.9
	After	468	14.2	41.0	4,100	1	5	55	37	2	19.3	22	25	170	0.72	21.3	0.9
6	Before	369	8.7	26.4	3,300	0	1	62	33	4	27.5	19	20	103	0.57	13.2	0.6
	After	361	8.6	26.1	2,900	0	0	60	35	5	28.9	24	26	109	0.96	11.1	0.6
7	Before	501	16.3	46.2	7,500	0	1	56	40	3	15.9	89	143	199	1.26	7.2	0.8
	After	504	16.5	46.3	6,800	0	0	67	27	6	17.2	69	130	224	1.97	9.8	0.8
8	Before	418	14.7	41.8	13,000	0	0	85	11	4	21.2	39	64	203	0.79	14.1	0.8
	After	423	14.8	42.5	7,600	0	0	71	23	6	41.1	78	120	216	1.03	12.1	0.7
9	Before	347	10.8	32.2	12,700	0	0	81	16	3	10.8	35	24	160	0.57	10.8	0.6
	After	341	10.9	31.3	3,400	0	0	38	54	8	23.1	22	14	197	0.56	13.7	0.6
10	Before	413	13.2	38.5	11,800	0	0	83	12	5	37.0	52	86	686	0.96	11.5	0.9
	After	415	13.3	38.6	6,200	0	0	65	29	6	52.4	51	83	251	0.78	10.7	0.8
11	Before	348	9.8	29.1	12,800	0	0	87	11	2	63.7	16	12	184	0.48	7.1	0.5
	After	352	10.2	29.1	4,000	0	1	72	23	4	58.0	17	9	160	0.68	12.9	0.5
12	Before	414	12.8	36.4	5,200	0	3	51	39	7	19.8	15	4	184	0.56	10.5	0.8
	After	403	12.6	35.5	6,400	0	0	75	21	4	18.7	15	6	154	0.87	14.4	0.8
13	Before	477	15.0	42.6	5,700	0	0	72	24	4	15.7	18	21	157	0.75	10.5	0.9
	After	509	15.8	46.0	5,200	0	0	66	30	4	20.9	29	40	174	1.18	16.8	0.9
14	Before	409	13.0	36.3	6,100	1	0	74	22	3	16.6	12	10	104	0.76	8.3	0.6
	After	428	13.3	37.5	4,700	0	0	66	31	3	36.8	29	27	152	0.66	12.5	0.5
15	Before	506	15.9	45.3	6,100	0	6	59	34	1	26.7	19	19	361	1.08	9.9	0.8
	After	486	15.5	43.5	7,500	0	0	64	32	4	23.9	32	44	500	0.96	11.7	0.8
16	Before	412	13.8	39.2	5,200	0	0	77	19	4	20.6	14	13	216	0.82	17.5	1.1
	After	395	13.2	37.8	6,300	0	0	89	8	3	23.8	30	13	196	0.82	16.9	1.1
17	Before	472	14.0	40.5	11,200	0	2	78	15	5	31.8	19	20	140	1.07	12.9	0.6
	After	429	13.0	36.4	7,600	0	0	72	25	3	28.6	9	8	131	0.84	8.5	0.6

III. 副作用と臨床検査値異常

本剤投与中に本剤によると思われる副作用が17例中1例(5.9%)にみられた。副作用出現例は症例16の高血圧, 糖尿病, 心不全を有して, 気管支喘息を伴った慢性気管支炎の急性増悪症例で, 本剤14日間投与するも症状不変のため投与中止した症例である。後日患者の訴えにより本剤投与中止日より前胸部, 背部, 両前腕などに掻痒感を伴った発疹が出現したことが判明し, 対症療法として外用剤を使用しながら経過をみたところ, 投与中止から18日後に発疹はほぼ消失した。本例は以前にも薬剤アレルギーの既往があるとのことであったが, 原因薬剤名は不明であった。その他の症例では本剤によると思われる副作用はみられなかった。

本剤投与前後に施行した末梢血, 肝機能, 腎機能などの臨床検査値は Table 2 に示したとおりである。症例3, 13では本剤投与後に GPT のみの増加(GPT 10→52→23 IU, GPT 21→40→28 IU), 症例8では GOT, GPT の増加 (GOT 39→78→36 IU, GPT 64→120→48 IU), また, 症例15では GPT, Al-P の増加(GPT 19→44→20 IU, Al-P 361→500→378 IU)がみられたが, いずれもその後投与前値または正常値に復した。

IV. 考 察

CFDNは殺菌的に作用する経口用セファロsporin剤であり, これまでの基礎的検討から極めて中広い抗菌スペクトルを有し, グラム陰性菌のみならず, メチシリン感性 *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を有している^{1,2)}ことが知られている。

今回, 我々はこのような基礎的評価をふまえた上で,

CFDNを急性扁桃炎3例, 急性気管支炎4例, 気管支肺炎4例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 急性膀胱炎1例, 計14例の各種内科領域呼吸器および尿路感染症に投与して, その結果として78.6%という有効率を得た。このことは本剤が経口剤であるために, 投与症例が全て軽症または中等症であったことを考慮しても, 満足できる臨床効果を有する薬剤であったといえる。

なお, 本剤投与中に本剤によると思われる副作用が1例(5.9%)で認められた。この症例は多くの基礎疾患を有しており, 本剤投与中に多種類の薬剤を併用内服していたが, いずれも継続投与中であり, 新規に内服した薬剤は本剤のみであったため, 皮疹は本剤と関連した可能性があるものと考えられる。

また, 本剤投与中における臨床検査値の異常は17例中4例(23.5%)でみられたが, いずれも軽度でその後投与前値または正常値に復していた。なお, 症例8は基礎疾患として慢性肝炎を有していたため, GOT, GPTの増加が本剤と関連したものであるか否かは不明である。

以上, CFDNは内科領域の各種感染症において十分有用と考えられ, 今後更なる検討に値する抗生剤であると思われた。

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

CLINICAL STUDY ON CEFDINIR IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

MITSUO OBANA, YASUO MATSUOKA and SHOICHIRO IRIMAJIRI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

12-1, Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki 210, Japan

We administered a new antibiotic, cefdinir, for 5-14 days at daily doses of 300-600mg to 17 patients; 3 with acute tonsillitis, 4 with acute bronchitis, 4 with bronchopneumonia, 2 with mycoplasmal pneumonia, 1 with psittacosis, 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis and 1 with acute cystitis.

The overall clinical response was good in 11 cases, fair in 2, poor in one and not evaluable in 3, with an efficacy rate of 78.6%.

Skin eruption was observed in one patient. Laboratory findings revealed slight elevation of s-GOT and s-GPT in 1, of s-GPT in 2 and of s-GPT and Al-P in 1 patient.