

肺炎に対する Cefdinir の臨床的検討

金森一紀・藤村政樹・西 耕一・松田 保
金沢大学医学部第三内科*南 真司・新谷博元・橋本明久
井波厚生病院内科岡藤和博
福井県済生会病院内科

新しい経口用セフェム剤 cefdinir を肺炎患者10例に投与し、本剤の有効性、安全性について検討した。

1 回投与量100~200mg を1日3回食後、経口にて5~13日間投与した。

臨床効果は著効3例、有効6例、やや有効1例で、有効以上の有効率は90%であった。

自覚症状に副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常として白血球数の減少が1例に認められた。

Key words : Cefdinir, 肺炎, 臨床的検討

近年の呼吸器感染症の起炎菌としては、*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* などグラム陽性菌が減少し、*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* などグラム陰性桿菌の増加が指摘されている。とりわけ、nosocomial pneumonia や慢性下気道感染症においてグラム陰性桿菌の増加が著しいが、community acquired pneumonia でも *H.influenzae* の増加が指摘されている^{1,2)}。

しかし、community acquired pneumonia の起炎菌としてはグラム陽性菌がなお重要な地位を占め、また第3世代セフェム系抗生剤の頻用とも関連して1980年以降はグラム陽性菌の分離頻度が増加する傾向を示している³⁾。

このような状況下で、グラム陽性菌に対する抗菌力を維持しつつ、 β -lactamase に安定でグラム陰性菌にも強い抗菌力をもつ経口セフェム剤の開発が進んできた。

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品の開発した経口セフェム剤であり、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する⁴⁾。私達は、肺炎の患者を対象に本剤の有効性・安全性について検討したので、その知見を報告する。

1. 対象および方法

1. 対象

1988年5月から1988年12月までに金沢大学医学部付属病院第3内科、井波厚生病院内科および福井県済生会病院内科に外来受診または入院した肺炎患者10例で、治験

の同意が得られたものを対象とした。患者の性別は男性3例、女性7例であった。また、年齢構成は26歳から66歳(平均49.7歳)で、入院4例、外来6例であった。本疾患の重症度としては軽症7例、中等症3例で軽症例が多く、また薬物アレルギーの既往を持つものはいなかった。

なお、重篤な基礎疾患あるいは合併症を有するものは対象外とした。

2. 用法・用量

試験薬剤はCFDNを1カプセル中に100mg力価を含有するカプセル製剤を用い、1回100mgまたは200mgを1日3回毎食後に経口投与した。投与量の内訳は1日300mg投与が7例、1日600mg投与が3例であった。投与期間は5~13日間で、総投与量は1.5gから6.4gであった。

3. 効果判定

臨床効果は、咳嗽、喀痰量、最高体温などの臨床症状、胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈などの検査所見の改善度を指標とし、担当医の判断により著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定を行った。

細菌学的効果は、本剤投与前に喀痰から分離された起炎菌の消長により消失(eradicated)、減少(decreased)、不変(persisted)、菌交代(replaced)の4段階で判定した。なお、投与前に菌が検出され、投与後に喀痰が消失し、菌の分離が不能であった場合は消失と判定した。

4. 臨床検査

臨床検査として末梢血液像（赤血球数，血色素量，ヘマトクリット，白血球数，白血球分類，プロトロンビン時間），腎機能（血中尿素窒素，血清クレアチニン），および尿検査（糖，タンパク，ウロビリノーゲン）を薬剤投与前，投与中，および投与終了後に可能な限り実施し，その検査値について担当医の判断により，正常あるいは異常の判定を行った。薬剤投与後に異常値がみられ，それが投与前値に比べて悪化の傾向にあると判定された場合は，その悪化傾向について患者の状態，既往歴，併用薬，異常値の発現時期などを勘案し，薬剤との因果関係を判定した。

5. 副作用

本剤投与後に臨床的に副作用と認められる症状が発現した場合は症状，程度，発現日，経過，処置など可能な限り詳細に調査を行うこととした。また，これらの症状は原則として，消失するまで追跡調査し，消失日を確認することとした。

II. 成 績

1. 臨床効果

本剤を投与した10例の概要をTable 1に示した。臨床効果は著効3例，有効6例，やや有効1例で，有効以上の有効率は90%であった。

2. 細菌学的効果

10例中2例に3株の起炎菌が分離された。その内訳は *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* の各1株でいずれも本剤の投与により消失した。他の8例では起炎菌を分離し得なかった。

3. 副作用および臨床検査

全症例において自覚的副作用は認められなかった。臨床検査は全症例に対して薬剤投与前後に実施されたが，症例1に白血球数の減少（投与前4,800→投与終了時2,100）が認められたのみで，他の症例では本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった（Table 2）。

以下に3例の症例について経過概要を示す。

Case 2

1988年10月末より咳・痰を認めるようになり，11月15日頃より全身倦怠，鼻汁，微熱出現。11月19日に来院し，胸部X線で右 S_{10} に浸潤影を認めたため，本剤を1回200mg 1日3回7日間投与した。投与後3日には浸潤影の改善が認められ，7日後にはほぼ消失し，投与前に喀痰から分離された *H.influenzae* や *H.parainfluenzae* も消失した。検査所見や自覚症状の改善も投与後3日から速やかに認められたため著効と判定した。

Case 9

1988年5月6日頃より咳・頭痛，16日頃より黄色の喀痰が認められ，18日より悪心，食欲不振，20日より左胸痛，全身倦怠感，40°Cの発熱，血痰も認められるようになり，21日入院，入院した。胸部X線上，左 S_6 , S_{10} に肺炎像があり，本剤1回200mg，1日3回投与開始した。翌日より解熱し，胸痛，食欲不振は2～4日後に，咳，痰は6～8日後に消失。7日後わずかに残っていた肺炎像は11日後に消失した。起炎菌は検出できなかったが，有効と判定した。

Case 10

1988年5月20日すぎより鼻水，咳があったが薬なしで様子を見ていた。29日より悪寒，咽頭痛を認め始め，市販の薬を服用したが，効果なく，40°C近くに熱発することもあり6月3日入院，入院した。胸部X線にて右下肺に浸潤影を認めたため，本剤1回100mg，1日3回投与開始した。投与6日後，浸潤影は少し残存するのみであったが，咳・痰は軽減するも消失せず，また微熱も続いていたため，さらには5日間投与を続けた。投与終了後，無投薬で観察を行った結果，浸潤影は4日後消失したが，咳・痰は続いていた。本症例は検査所見の改善に時間を要し，自覚症状の改善は充分でなかったため，やや有効と判定した。

III. 考 察

今回の対象患者のうち起炎菌が同定されたのは2例（20%）のみであった。Case 4では *Pseudomonas maltophilia* が分離されたが，本剤は慢性気管支炎合併症であり，CFDNに *P.maltophilia* は感受性を有していないとされているにもかかわらず，肺炎陰影が改善したことから，*P.maltophilia* は起炎菌ではなかったものと考えられた。他の7例では喀痰から菌陰性またはnormal floraしか分離できなかった。マイコプラズマ抗体は検索しえた症例では陰性であったが，白血球増多が認められずウイルス肺炎が疑われる症例が1例（case 6）あった。起炎菌不明の肺炎は21%から72%と報告されており²⁾，今回の起炎菌検出率は低い方であるが，通常の喀痰培養だけでは施行しなかったことや，外来加療が大半で1回の喀痰培養しか施行し得なかったことなどが原因と考えられる。起炎菌が同定されたものは，case 1では *S.pneumoniae* であり，case 2では *H.influenzae* および *H.parainfluenzae* であった。CFDNのMICは，*S.pneumoniae* では0.025 μ g/ml以下，*H.parainfluenzae* では0.20 μ g/mlであり，2症例とも外来加療であったが，CFDN投与3～4日で発熱，咳，痰の自覚症状の改善が得られ，5～8日でX線上の肺炎陰影の消失を認め，投

Table 1. Clinical results of CFDN

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease & complication	Severity	Treatment			Isolated organisms (MIC: µg/ml)	Clinical findings			Effect		Side effects
					daily dose (mg x times)	duration (day)	total dose (g)		WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	bacteriological	clinical	
1	63	F	pneumonia hypothyroidism	mild	100 x 3	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> (≤0.025) (-)	4,800 2,100	4.2 0.5	18	eradicated	excellent	WBC ↓
2	43	F	pneumonia (-)	mild	200 x 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> (0.20) (-)	9,100 7,200	4.5 0.2	60 20	eradicated	excellent	(-)
3	26	F	pneumonia (-)	mild	200 x 3	7	4.2	NF (-)	8,700 4,600	2.5 0.4	24 10	unknown	excellent	(-)
4	53	M	pneumonia chronic bronchitis diabetes mellitus	moderate	100 x 3	13	3.9	NF (-)	9,100 6,800	2.9 0.3	— 50	unknown	good	(-)
5	59	F	pneumonia (-)	mild	100 x 3	7	2.1	NF (-)	8,900 5,500	1.2 —	26	unknown	good	(-)
6	66	F	pneumonia old pulmonary tuberculosis	mild	100 x 3	7	2.1	NF (-)	5,000 5,900	3.1 0.8	50 20	unknown	good	(-)
7	65	F	pneumonia hypertension	mild	100 x 3	12	3.6	NF (-)	9,500 9,600	4.0 0.7	145 60	unknown	good	(-)
8	60	M	pneumonia (-)	moderate	100 x 3	12	3.6	NF (-)	5,800 4,000	3.1 0.1	105 78	unknown	good	(-)
9	30	F	pneumonia ITP	moderate	200 x 3	11	6.4	NF (-)	10,600 4,400	0.2 0.1	4	unknown	good	(-)
10	32	M	pneumonia (-)	mild	100 x 3	11	3.1	(-) (-)	14,000 9,600	10.4 3.1	13 21	unknown	fair	(-)

I T P : idiopathic thrombocytopenic purpura, NF : normal flora

Table 2. Laboratory findings

No.	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	Pt. (second)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	B	412	11.7	36.7	0	1.0	88.0	5.0	6.0	18.6		13.0	8.0	* 7.4		10.6	0.60
	A	371	10.5	33.3	0	2.0	68.0	25.0	5.0	19.1		19.0	10.0	* 6.7			
2	B	337	12.3	34.9	0	2.0	64.0	30.0	4.0	26.5	12.1	21.0	13.0	206.0	0.3	16.0	0.80
	A	355	11.3	35.2	0	2.0	57.0	33.0	8.0	32.5	12.6	24.0	16.0	192.0	0.3	20.0	0.80
3	B	402	12.9	37.3	1.0	2.0	65.0	18.0	14.0	26.8	12.3	13.0	9.0	121.0	0.5	10.0	0.50
	A	412	13.2	38.6	0	1.0	60.0	31.0	8.0	25.8	12.1	16.0	12.0	142.0	0.5	12.0	0.60
4	B	443	14.7	43.9	0	0	69.0	31.0	0	25.7	14.2	17.0	12.0	300.0		17.9	0.92
	A	424	14.2	41.2	0	0	62.0	32.0	6.0	23.2	12.7						
5	B	394	12.5	39.3	1.0	2.0	71.0	18.0	8.0	25.8	11.4	17.0	17.0	* 9.8		12.8	0.80
	A	425	13.6	41.9	1.0	3.0	56.0	36.0	4.0	32.1		30.0	19.0	* 11.4			
6	B	390	11.8	37.7	0	0	38.0	50.0	12.0	12.6		21.0	14.0	* 8.4			
	A	370	11.0	36.2	0	0	41.0	56.0	2.0	13.5		19.0	12.0	* 8.2			
7	B	431	12.8	37.0	0	3.0	59.0	36.0	2.0	27.7	13.8	17.0	13.0	205.0	0.58	14.2	0.70
	A	455	12.8	39.2	0	3.0	59.0	37.0	1.0	34.0		24.0	15.0	225.0		20.0	1.20
8	B	405	13.1	39.5						31.4	10.9	20.0	19.0	* 8.3	0.36	14.8	0.90
	A	412	13.7	40.9						28.0							
9	B	445	11.7	36.2	0	3.0	79.0	18.0	0	1.1	11.5	17.0	18.0	108.0	0.22	8.4	0.88
	A	461	12.0	37.0	0	4.0	31.0	62.0	3.0	1.9				0.38			
10	B	451	14.6	43.7	0	0	81.0	18.0	2.0	18.6		15.0	18.0	131.0	1.00	10.9	0.93
	A	476	16.0	46.6	0	2.0	58.0	40.0	1.0	36.3	16.2	21.0	28.0			11.7	0.89

B: before treatment, A: after treatment

*KAU

与後の喀痰培養でも菌消失を認めたことより著効と判定された。

外来加療患者が多いこともあって、10日以上服薬患者が5例あったが、このうち4例は服薬後10日以内に自覚症状や白血球数、CRPなどは改善していたものの、胸部レ線浸潤陰影がわずかに残存するために投薬を継続したものである。残る1例(case10)は、本剤投与によって咳、痰は徐々に減少し、7日目のレ線像でも浸潤影は減少したものの、微熱が続いたために11日間の投与がなされ、やや有効と判定されたものである。

全体として、CFDNが著効または有効であったのは10例中9例で有効率は90%であった。CFDNの肺炎における有効率は81.4%と報告されており、私達の結果もこれに相当する成績であった。さらに投与症例10例中6例は外来加療であるが、特に問題なく肺炎の改善が得られた。

副作用は全例に認められず、臨床検査値の異常として

白血球数の軽度減少を1例に認めたのみであった。

以上の結果から、CFDNは肺炎の治療においてその有効性、安全性に加え、外来加療も可能であったことから有用であると結論した。

文 献

- 1) 池本秀雄, 他 (19施設): 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1985年)。Jpn.J.Antibiot. 40: 1669~1697, 1987
- 2) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 鈴木幹三, 立花昭夫, 中田祐一郎, 岡野 弘, 谷本晋一, 松岡ひろ子: 急性肺炎204例の起炎微生物の種類と年次別推移。日本胸部疾患学会雑誌 20: 89~95, 1982
- 3) 重野芳輝, 斉藤 厚: グラム陽性菌による肺炎。日本臨床 S-43: 359~366, 1985
- 4) 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

CEFDINIR IN PNEUMONIA

KAZUNORI KANAMORI, MASAKI FUJIMURA, KOUICHI NISHI
and TAMOTSU MATSUDA

The Third Department of Internal Medicine, School of Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

SHINZI MINAMI • HIROMOTO SHINTANI and AKIHISA HASHIMOTO
Department of Internal Medicine, Inami Kousei Hospital, Toyama

KAZUHIRO OKAFUJI
Department of Internal Medicine, Fukui Saiseikai Hospital, Fukui

Cefdinir (CFDN), a new oral cephem, was evaluated for its clinical efficacy and safety in 10 cases of pneumonia.

CFDN was administered orally at daily doses of 300-600mg for 5-13days in three divided doses. The total dose ranged from 1.5g-6.4g.

The clinical effect was excellent in 3 patients, good in 6, and poor in 1, and the clinical efficacy rate was 90%.

No side effects were observed, but mild leukocytopenia was noted in one patient.