

Cefdinir に関する基礎的、臨床的検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・武内俊彦
名古屋市立大学第一内科*花木英和・伊藤 剛・黒木秀明
名古屋市立東市民病院第四内科管 栄
かいせい病院内科

Cefdinir (CFDN) について基礎的、臨床的に検討した。

基礎的検討：CFDNの臨床分離株に対するMICを測定しcefaclor (CCL), cephalixin (CEX), ampicillin (ABPC)のそれと比較した。*Staphylococcus aureus* に対してCFDNはABPCと同等ないし若干優れた、CCL, CEXより3～4段階優れた抗菌力を示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対してCCLより2～3段階、CEXより5～7段階程度優れた抗菌力を示した。*Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* に対してCCL, CEX, ABPCがほとんど抗菌力を示さないのに対してCFDNは優れた抗菌力を示した。*Serratia marcescens* に対するCFDNの抗菌力はCCL, CEX, ABPCより優れてはいるがMICが $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下のものは33%程度であった。

臨床的検討：肺炎29例、急性気管支炎2例、慢性気道感染症急性増悪6例、急性扁桃炎1例、急性咽頭炎1例の各種呼吸器感染症患者39例にCFDNを使用した。有効率は肺炎が79%、急性気管支炎が100%、慢性気道感染症急性増悪が80%、急性扁桃炎が100%、急性咽頭炎が100%であり、全体では82%の高い有効率が得られた。肺炎例では1日投与量が300mgと600mgとの間に有効率に差はみられなかった。細菌学的効果は*Streptococcus pneumoniae* 3例は除菌1例、菌交代1例、持続1例。*Haemophilus influenzae* の1例は持続、*E.coli* の1例は消失、*Pseudomonas aeruginosa* の1例は不明。菌交代を含めた菌消失率は60%であった。自覚的な副作用として消化器症状が2例みられたが服薬中止翌日には改善した。臨床検査値異常は認めなかった。

Key words : Cefdinir, 経口セファロsporin剤, 抗菌力, 呼吸器感染症

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質である。その化学構造式はFig.1のごとく7-アミノセファロsporin酸の3位にビニル基を、7位にアミノチアゾル基とヒドロキシイミノ基を有している。CFDNはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、特に*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し他の経口用セフェム系抗生物質より強い抗菌力を示すのが特徴である。健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中濃度は投与約4時間後にピークに達し、その半減期は約1.7時間と報告されている¹⁾。

私たちはCFDNについて基礎的、臨床的に検討したので報告する。

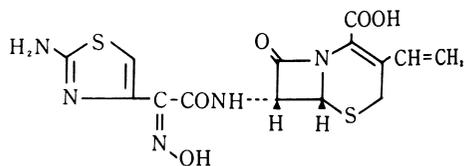


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

1983年1月から1984年9月までに当科で分離された*S.aureus*27株、*Escherichia coli*27株、*Klebsiella pneumoniae* 27株、*Proteus mirabilis*27株、*Proteus vulgaris*27株、*Morganella morganii* 27株、*Serratia*

marcescens 24株について日本化学療法学会標準法²⁾によりCFDNのMICを測定し, cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), ampicillin (ABPC) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/mlである。なお, MICが $25\mu\text{g/ml}$ 以上の菌を耐性菌と判定した。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症39例にCFDNを投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

1) 対象症例

投与対象は1987年3月から1988年3月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院第四内科およびかいせい病院内科に外来通院または入院し, 試験参加の同意を得た39例である。男性23例, 女性16例で年齢は29~82歳(平均51.7歳)である。疾患の内訳は肺炎29例, 急性気管支炎2例, 慢性気道感染症急性増悪6例(気管支拡張感染時4例, 慢性気管支炎2例), 急性扁桃炎1例, 急性咽頭炎1例である。

2) 投与量および投与方法

CFDNの投与は100mg(力価)カプセルを用い, 1日投与量は600mg分3が16例, 300mg分3が22例, 200mg分2が1例でありいずれも食後30分後に経口投与した。投与日数は2~14日(平均8.8日), 総投与量は0.5~8.4g(平均3.78g)であった。なお, 他の抗菌剤の併用は行なわれなかった。

3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。臨床効果は体温, 咳嗽, 喀痰の量および性状, 胸部レ線像, 白血球数, CRP, 赤沈値などの改善を指標として, 次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (Fair): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown): 臨床効果を判定できないもの。

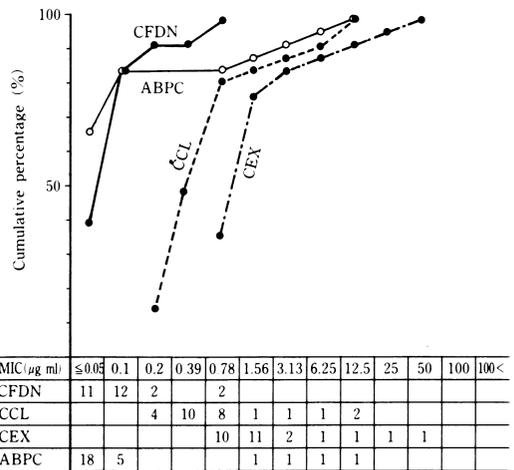
細菌学的効果は分離菌の動向により除菌 (Eradicated), 減少 (Decreased), 菌交代 (Replaced), 不変 (Unchanged), 不明 (Unknown) に判定した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

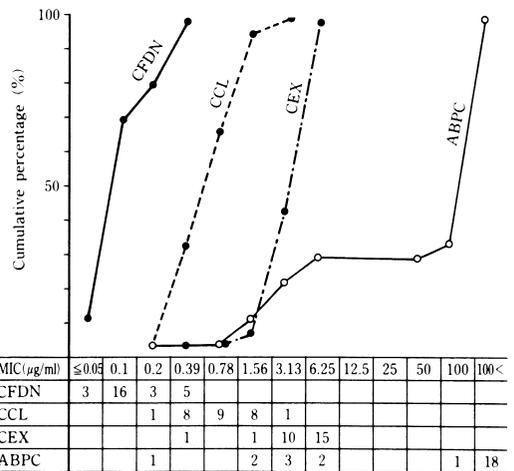
1) *S.aureus*

Fig.2に示すようにCFDNのMICは $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下~ $0.78\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $0.1\mu\text{g/ml}$ にあった。CCLは $0.2\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $0.39\mu\text{g/ml}$ にあった。CEXは $0.78\sim 50\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあった。ABPCは $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下~ $12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下にあった。CFDNはCCLより3段階程度, CEXより4段階程度優れた抗菌力を示した。またCFDNはABPC



CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (27 strains).



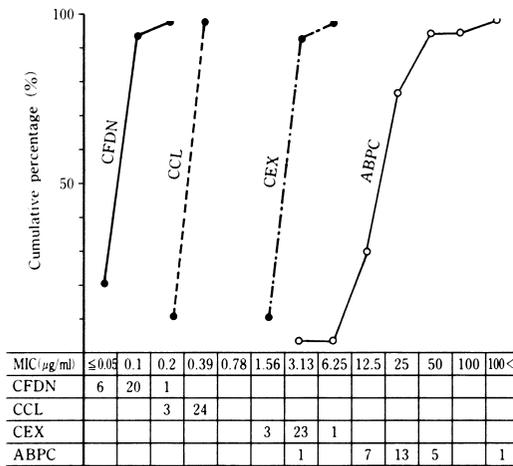
CCL: cefaclor, CEX: cephalixin, ABPC: ampicillin

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (27 strains).

とほぼ同等の抗菌力であるが、ABPCで1.56~12.5 μ g/mlに分布した菌株がCFDNでは0.2~0.78 μ g/mlに分布した。

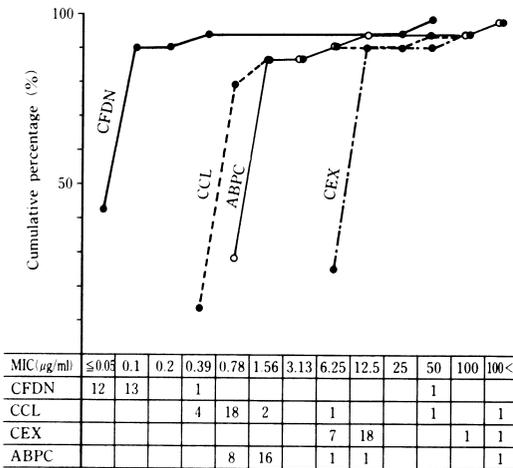
2) *E. coli*

Fig.3に示すようにCFDNのMICは0.05 μ g/ml以下~0.39 μ g/mlに分布し、そのピークは0.1 μ g/mlにあった。CCLは0.2~3.13 μ g/mlに分布し、そのピークは0.78 μ g/mlにあった。CEXは0.39~6.25 μ g/mlに分布し、そのピークは6.25 μ g/mlにあった。ABPCは0.2~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CFDNはCCLより3段階程度、CEXより



CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin

Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (27 strains).



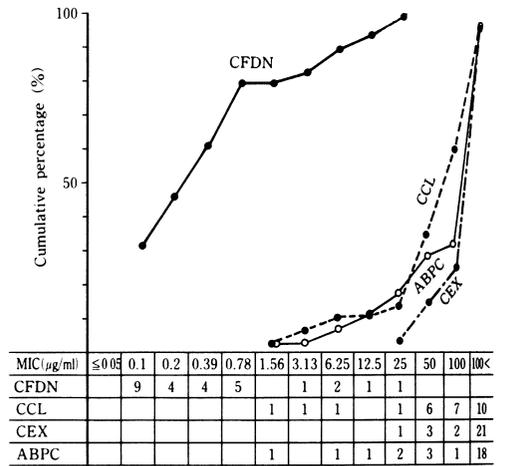
CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin

Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis* (27 strains).

り6段階程度優れた抗菌力を示した。本菌群の約70%はABPC耐性菌であった。

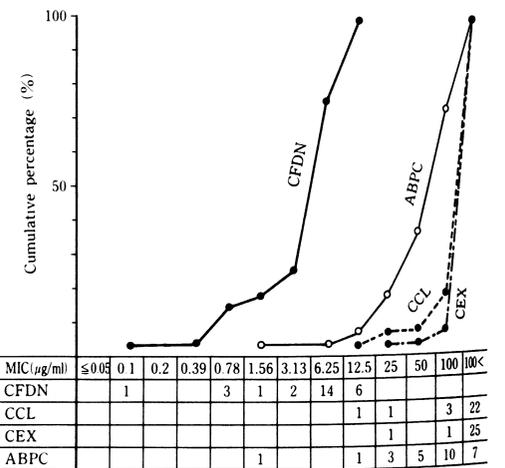
3) *K. pneumoniae*

Fig.4に示すようにCFDNのMICは0.05 μ g/ml以下~0.2 μ g/mlに分布し、そのピークは0.1 μ g/mlにあった。CCLは0.2~0.39 μ g/mlに分布し、そのピークは0.39 μ g/mlにあった。CEXは1.56~6.25 μ g/mlに分布し、そのピークは3.13 μ g/mlにあった。ABPCは3.13~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは25 μ g/mlにあった。CFDNはCCLより2段階程度、CEXより5段階程度優れた抗菌力を示した。本菌群の約70%はABPC



CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin

Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris* (27 strains).



CCL : cefaclor, CEX : cephalixin, ABPC : ampicillin

Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Morganella morganii* (27 strains).

耐性菌であった。

4) *P.mirabilis*

Fig.5に示すようにCFDNのMICは0.05 μ g/ml以下~50 μ g/mlに分布し、そのピークは0.1 μ g/mlにあった。CCLは0.39~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは0.78 μ g/mlにあった。CEXは6.25~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは12.5 μ g/mlにあった。ABPCは0.78~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは1.56 μ g/mlにあった。CFDNはCCLより3段階程度、CEXより7段階程度、ABPCより4段階程度優れた抗菌力を示した。

5) *P.vulgaris*

Fig.6に示すようにCFDNのMICは0.1~25 μ g/mlに分布し、そのピークは0.1 μ g/mlにあった。CCLは1.56~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CEXは25~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/mlにあった。ABPCは1.56~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CCL, CEX, ABPCは本菌の89~100%に対して抗菌力を示さなかったが、CFDNは本菌に対して比較的よい抗菌力を示した。

6) *M.morganii*

Fig.7に示すようにCFDNのMICは0.1~12.5 μ g/mlに分布し、そのピークは6.25 μ g/mlにあった。CCLは12.5~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CEXは25~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。ABPCは1.56~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/mlにあった。

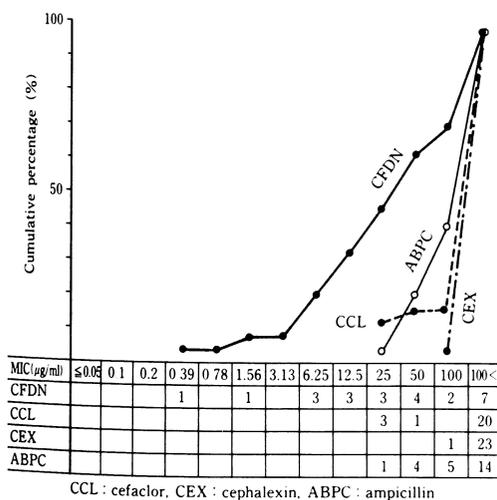


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* (24 strains).

CCL, CEX, ABPCは本菌の93~100%に対して抗菌力を示さなかったが、CFDNは本菌に対して比較的よい抗菌力を示した。

7) *S.marcescens*

Fig.8に示すようにCFDNのMICは0.39~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CCLは25~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CEXは全株100 μ g/ml以上に分布した。ABPCは25~100 μ g/ml以上に分布し、そのピークは100 μ g/ml以上にあった。CCL, CEX, ABPCは本菌の全てに対して抗菌力を示さなかったが、CFDNは本菌の33%に対して抗菌力を示した。

2. 臨床的検討 (Table 1, 2)

1) 臨床効果

肺炎29例は著効7例, 有効16例, やや有効3例, 無効3例であり有効率は79%であった。急性気管支炎2例は共に有効であった。慢性気道感染症急性増悪6例は, 有効4例, やや有効1例, 判定不能1例であり有効率は80%であった。判定不能の1例は, 副作用のため本剤を2日間しか投与出来なかった症例である。急性扁桃炎の1例は著効, 急性咽頭炎の1例は有効であった。全体の有効率は82%であった。

肺炎例をCFDNの1日の投与量別に検討すると, 1日600mg投与の15例の臨床効果は著効1例, 有効11例, やや有効3例であり有効率は80%であった。1日300mg投与の14例の臨床効果は著効6例, 有効5例, 無効3例であり有効率は79%であった。

2) 細菌学的効果

Case 2で分離された*S.pneumoniae*は臨床効果は有効であったが除菌されず持続した。Case 17で分離された*E.coli*は除菌された。この*E.coli*に対するCFDNのMICは0.2 μ g/mlであった。Case 23で分離された*S.pneumoniae*は*Alcaligenes faecalis*に菌交代した。この*S.pneumoniae*に対するCFDNのMICは0.05 μ g/mlであった。Case 27では*Pseudomonas aeruginosa*が分離されたがCFDN投与後の検査が行われておらず判定不能とした(臨床効果は無効)。Case 33で分離された*S.pneumoniae*は除菌された。Case 34で分離された*Haemophilus influenzae*は除菌されず持続した。この*H.influenzae*に対するCFDNのMICは0.78 μ g/mlであった。菌交代を含めた菌消失率は60%であった。

3) 副作用

CFDN投与による自覚的な副作用として, Case 34で服用2日目より下痢, 腹痛がみられた。その程度は比較的軽く患者は7日間服用後自分で服用を中止した。処置なく, 中止翌日で症状は改善した。なお, 便の性状は泥状

Table 1-1. Clinical results

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1*	29 F	pneumonia	—	NF	200×3	7	4.2	excellent	unknown	—
2	82 M	pneumonia	pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	200×3	7	4.2	good	unchanged	—
3*	29 M	pneumonia	—	NF	200×3	4	2.4	good	unknown	—
4*	34 F	pneumonia	cerebral palsy	NF	200×3	14	8.4	good	unknown	—
5*	32 F	pneumonia	—	NF	200×3	6	3.4	good	unknown	—
6*	35 M	pneumonia	—	NF	200×3	14	8.4	good	unknown	—
7*	44 F	pneumonia	—	NF	200×3	14	8.2	good	unknown	—
8*	57 F	pneumonia	—	NF	200×3	14	8.4	good	unknown	—
9*	36 M	pneumonia	—	NF	200×3	10	6.0	good	unknown	—
10*	44 M	pneumonia	—	NF	200×3	14	8.4	good	unknown	—
11*	47 M	pneumonia	—	NF	200×3	8	4.8	good	unknown	—
12*	63 M	pneumonia	myocardial infarction	NF	200×3	11	6.6	good	unknown	—
13*	53 F	pneumonia	—	NF	200×3	14	8.4	fair	unknown	—
14*	49 M	pneumonia	—	NF	200×3	6	3.6	fair	unknown	—
15*	59 F	pneumonia	sinusitis	not done	200×3	7	4.2	fair	unknown	—
16*	50 M	pneumonia	—	NF	100×3	14	4.2	excellent	unknown	—
17*	33 M	pneumonia	—	<i>E. coli</i> (++) ↓ NF	100×3	7	2.1	excellent	eradicated	—
18*	35 F	pneumonia	—	NF	100×3	11	3.1	excellent	unknown	—
19*	36 M	pneumonia	—	NF	100×3	12	3.4	excellent	unknown	—
20*	51 M	pneumonia	hypertension	NF	100×3	8	2.4	excellent	unknown	—
21*	63 F	pneumonia	—	NF	100×3	5	1.5	excellent	unknown	—
22	64 F	pneumonia	old T.B. hypertension	NF	100×3	14	4.2	good	unknown	—
23	66 M	pneumonia	pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>A. faecalis</i> (+)	100×3	7	2.1	good	replaced	—
24*	69 M	pneumonia	hypertension	NF	100×3	7	1.9	good	unknown	—

*Patients in dose-finding study

Table 1-2. Clinical results

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
25*	30 F	pneumonia	—	NF	100×3	14	4.2	good	unknown	—
26*	75 M	pneumonia	bronchiectasis	NF	100×3	7	2.1	good	unknown	—
27*	68 M	pneumonia	hypertension	<i>P. aeruginosa</i> (#+) ↓ not done	100×3	7	2.1	poor	unknown	—
28*	41 M	pneumonia	—	NF	100×3	3	0.9	poor	unknown	—
29*	49 F	pneumonia	—	NF	100×3	8	2.4	poor	unknown	—
30	53 M	acute bronchitis	hepatic dysfunction	NF	100×3	7	2.1	good	unknown	—
31	79 M	acute bronchitis	pulmonary emphysema	not done	100×3	7	2.1	good	unknown	—
32	73 M	acute exacerbation	chronic bronchitis	NF	100×3	14	4.2	good	unknown	—
33	70 F	acute exacerbation	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (#+) ↓ NF	100×2	7	1.4	good	eradicated	—
34	64 F	acute exacerbation	bronchiectasis, hypertension, sinusitis	<i>H. influenzae</i> (#+) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	200×3	7	4.0	fair	unchanged	diarrhea, abdominal pain
35	55 M	acute exacerbation	bronchiectasis	NF	100×3	7	2.1	good	unknown	—
36	64 F	acute exacerbation	bronchiectasis	NF	100×3	7	2.1	good	unknown	—
37	72 M	acute exacerbation	bronchiectasis	NF	100×3	2	0.5	unknown	unknown	nausea
38	32 M	acute tonsillitis	—	NF	100×3	3	0.8	excellent	unknown	—
39	33 F	acute pharyngitis	bronchiectasis	NF	100×3	7	2.1	good	unknown	—

*Patients in dose-finding study

Table 2. Overall clinical efficacy of CFDN

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Pneumonia	200mg t.i.d.	15	1	11	3	
	100mg t.i.d.	14	6	5	3	
	Sub-total	29	7	16	3	3
Acute bronchitis	2		2			
Acute exacerbation of chronic respiratory tract infection	6		4	1		1
Acute tonsillitis	1	1				
Acute pharyngitis	1		1			
Total	39	8	23	4	3	1

Table 3-1. Laboratory findings

Case No.	ESR (mm/h)	CRP	RBC ($\times 10^4$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4$)	GOT (KU IU [*])	GPT (KU IU [*])	A.P. (KAU IU [*])	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1 B A	48 20	2+ -	357 340	12.5 12.7	36.0 36.1	8,800 6,400	6 2	25.4 36.2	13 22	8 12	5.3 7.2	8.7 12.0	1.0 1.0
	2 B A	\pm -	561 597	16.5 17.9	49.5 52.8	11,000 11,000	1 0	23.9 22.6	11 17	11 19	155* 155*	25.8 30.4	1.0 1.0
3 B A		54 36	3+ +	505 476	15.8 14.2	47.0 42.0	9,600 8,200	3 2	21.5	16 22	14 18	8.6 7.9	12.6 14.3
	4 B A	64 20	3+ -	472 455	14.6 12.5	42.0 38.7	12,300 5,700	2 1	25.5 26.0	26 16	12 12	7.0 6.8	19.4 12.0
5 B A		32	3+	430	12.2	37.3	9,200	1	20.0	12	6	7.2	11.5
	6 B A	56 18	6+ \pm	505 452	15.5 12.6	44.5 38.6	10,200 7,600	0 8	24.0 26.2	18 24	11 22	7.1 6.8	10.4 14.2
7 B A		75 12	4+ \pm	412 398	12.8 12.3	38.5 37.5	9,600 6,400	1 3	26.6 28.5	29 32	15 20	12.0 11.2	5.0 7.0
	8 B A	72	4+	510 450	14.8 13.0	44.2 38.0	10,600 7,800	1 2	36.0 24.0	24 16	26 8	10.0 8.2	13.6 13.0
9 B A		42	4+	493	15.2	46.2	9,200	0	32.5	16	12	7.6	12.6
	10 B A	31 14	3+ -	488 446	17.2 14.8	49.2 43.5	7,700 4,200	1 1	38.2 21.3	19 22	9 14	6.2 7.6	13.6 10.2
11 B A		30 12	2+ \pm	448 452	14.2 14.8	43.2 42.2	9,200 6,400	1 2	28.0 26.0	19 22	16 24	7.2 8.8	12.6 13.6
	12 B A	91 20	3+ +	408 380	12.6 11.8	37.9 35.3	10,800 4,700	1 0	38.6 42.4	28 23	34 32	198* 179*	10.3 6.8
13 B A		40 16	5+ \pm	446 418	13.2 12.4	41.0 38.0	9,600 7,400	2 2	31.0 24.5	16 22	12 18	10 8.2	11.0 13.0

Table 3-2. Laboratory findings

Case No.	ESR (mm/1h)	CRP	RBC ($\times 10^9$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4$)	GOT (KU (IU*))	GPT (KU (IU*))	Al-P (KAU (IU*))	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
14 B A	28	+	418	13.7	40.8	9,200	0	34.6	37	34	9.0	19.0	1.0
15 B A	61 50	\pm \pm	415 392	12.8 12.3	38.3 36.2	5,300 4,500	2 4	19.8 21.4	19 22	16 17	132* 118*	18.1 17.2	0.7 0.6
16 B A	105 26	6+ \pm	456 416	14.2 12.8	41.0 37.0	10,600 6,600	5 4	39.3 16.4	18 16	22 24	7.9 7.8	17.5 15.2	1.0 1.0
17 B A	68 12	4+ -	468 446	14.2 13.2	41.3 36.2	13,200 8,200	1 3	22.2 19.2	17 24	13 16	4.1 5.2	13.7 12.0	1.0
18 B A	54 20	5+ +	492 435	14.2 12.2	39.0 36.1	12,000 6,400	2 1	29.0 23.0	22	26	8.2	12.0	1.0
19 B A	62	2+	462	14.2	38.6	10,600	0	32.5	12	7	6.2	8.2	1.0
20 B A	41 24	5+ +	460 440	16.7 15.0	48.6 42.6	11,600 7,200	0 1	40.0 33.0	22 18	16 9	6.4 7.2	12.0 13.0	0.8 0.6
21 B A	50 46	2+ +	343 326	11.0 10.2	33.2 34.2	9,800 8,800	3 2	20.5 23.0	28	32	10.2	12.6	1.0
22 B A	17	3+ -	432	14.2	42.6	9,700	0	29.9	18 15	10 11	132* 145*	21.8 10.8	1.0 0.7
23 B A	48 34	4+ +	463	13.5	40.1	7,200	1	34.4	15	17	210*	8.6	0.8
24 B A	44 38	3+ \pm	540 452	16.2 13.8	50.0 42.2	8,800 6,900	2 8	27.0 20.1	16 24	24 26	7.2 7.6	12.6 12.8	1.0 1.0
25 B A	62 20	3+ \pm	416 379	12.0 11.5	38.6 34.3	9,200 6,400	2 2	19.4 13.6	22 28	16 18	7.2 7.0	14.6 12.0	1.0 1.0
26 B A	23 11	2+ -	417 421	13.1 12.9	38.4 38.7	5,500 4,000	1 4	14.2 14.6	21 22	11 12	177* 170*	21.2 22.9	1.2 1.3

Table 3-3. Laboratory findings

Case No.	ESR (mm/1h)	CRP	RBC ($\times 10^4$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	WBC	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4$)	GOT (IU*)	GPT (IU*)	Al-P (KAU (IU*))	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
27 B A	24	2+	459	14.4	44	8,900	2	25.2	21	11	4.3	15.6	1.0
28 B A	44 66	4+ 4+	526 514	16.0 14.2	48.0 44.0	13,200 12,600	4 6	32.0	18	22	5.7	17.1	0.8
29 B A	42 32	2+ +	412 402	12.4 12.1	38.6 34.5	7,400 6,800	6 2	24.0 26.0	22 19	16 7	7.2 6.2	12.2 14.2	1.0 1.0
30 B A	50 43	+ ±	420 427	13.8 14.1	41.2 42.1	4,300 4,300	8 6	21.5 23.3	75* 45*	66* 37*	260* 273*	7.0 11.0	1.2 1.1
31 B A	64 130	6+ 3+	443 404	12.7 12.1	40.3 36.5	8,400 6,500	0 2	17.6 24.7	19* 27*	6* 20*	219* 215*	11.0 11.0	1.0 0.9
32 B A	6 6	- -	465 477	14.7 15.1	44.0 44.8	8,100 8,500	0 0	19.1 17.1	19* 23*	17* 14*	131* 145*	12.0 14.0	1.1 1.2
33 B A	104 160	5+ +	370 394	10.2 10.8	32.2 34.1	5,400 4,400	0 0	19.5 23.7	17* 24*	6* 11*	142* 154*	10.0 11.0	0.7 0.8
34 B A	16 33	2+ +	455 464	12.3 12.6	37.4 38.1	6,600 7,700	1 1	24.1 41.7	20 14	12 8	188* 212*	18.5 10.5	0.7 0.6
35 B A	153 115	3+ ±	373 377	9.8 10.0	30.3 30.8	6,600 7,200	0 0	37.6 40.6	16* 16*	8* 12*	271* 271*	16.0 19.0	1.0 1.0
36 B A	34	3+ ±	393 421	11.8 11.8	34.5 36.7	11,200 8,400	1 2	35.5 31.4	20	11	174*	12.7	0.8
37 B A	45 74	6+ 2+	511 490	14.7 13.8	45.0 42.5	11,700 10,400	1 3	31.8 42.9	15 17	10 11	206* 189*	22.1 14.9	1.1 1.0
38 B A	17	+	497	13.2	40.5	11,600	1	21.3	13	14	159*	10.7	1.0
39 B A		3+ +	421 436	11.0 11.3	34.5 35.7	12,600 10,500	0 3	36.2 45.9	13 13	9 10	201* 193*	5.3 6.3	0.5 0.6

便程度であり回数は1日1回であった。Case 37では服用1日目から嘔気が出現し2日間で服用を中止した。処置なく、中止翌日で症状は改善した。

CFDN投与による臨床検査値異常は認めなかった (Table 3)。

代表例の紹介

Case 12 63歳, 男性, 肺炎

陳旧性心筋梗塞にて経過観察中, 数日前から発熱, 咳嗽, 膿性痰あり当科来院, 胸部X-Pにて左中肺野に浸潤影を認めCFDNを投与した。1回200mg, 1日3回, 11日間投与により自覚症状改善し, 白血球数10,800→4,700, CRP 3+++, 赤沈の1時間値91mm→20mm, 胸部X-P浸潤影の改善がみられ有効と判定した。喀痰からは口腔内常在菌のみが分離され細菌学的効果は不明とした。CFDN投与による自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

Case 17 33歳, 男性, 肺炎

数日前から発熱, 咳嗽, 膿性痰あり当科来院, 胸部X-Pにて右下肺野に浸潤影を認め入院, CFDNを投与した。1回100mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状改善し, 白血球数13,200→8,200, CRP 4+→-, 赤沈の1時間値68mm→12mm, 胸部X-Pの浸潤影の改善がみられ著効と判定した。喀痰からはCFDN投与前 *E.coli* が分離されたが, 投与終了時には口腔内常在菌のみが分離され細菌学的効果は除菌と判定した。この *E.coli* に対するCFDNのMICは0.2μg/mlであった。CFDN投与による自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

Case 23 66歳, 男性, 肺炎

塵肺症にて経過観察中, 2日前から発熱, 咳嗽, 膿性痰あり当科来院, 胸部X-Pにて両下肺野に浸潤影を認めCFDNを投与した。1回100mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状改善しCRP 4+→+, 胸部X-Pの浸潤影の改善がみられ有効と判定した。喀痰からはCFDN投与前 *S.pneumoniae* が分離されたが, 投与終了時には *A.faecalis* が分離され細菌学的効果は菌交代と判定した。CFDN投与による自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

Case 33 70歳, 女性, 慢性気道感染症急性増悪

慢性気管支炎にて治療中, 数日前より微熱とともに咳嗽, 喀痰が増強したためCFDNを投与した。1回100mg 1日2回, 7日間投与により自覚症状改善し, 喀痰も粘膿性痰から粘性痰となり, またCRP 5+→+となり有効と判定した。CFDN投与前喀痰から *S.pneumoniae* が分離されたが, 投与終了時には口腔内常在菌のみが分離され細菌学的効果は除菌と判定した。CFDN投与による自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

III. 考 察

経口抗菌剤の開発はセフェム系と新キノロン系とが中心となっている。新キノロン系の抗菌剤は *S.aureus* をはじめとする各種グラム陽性菌から腸内細菌群や *P.aeruginosa* などのグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトラムを有したものが開発されているが, 安全性という意味ではキノロン系抗菌剤は若干の不安がある。その点セフェム系抗生剤の安全性はすでに確立している。一昨年来, 市販されている cefixime³⁾ や ceftoram pivoxil⁴⁾ などの新経口セフェム剤は従来の経口セフェム剤と比較すると, 各種グラム陰性桿菌に対しては第三世代の注射用セフェム剤に匹敵する強い抗菌力を有している反面 *S.aureus* に対する抗菌力は低下した。 *S.aureus* は耳鼻科領域を含めた各種呼吸器感染症の原因菌として比較的分離頻度が高いため, これら新経口セフェム剤の臨床面での応用にはある程度の制限が生じてくる。

CFDNは藤沢薬品研究所で開発されたセフェム系経口抗生物質である。その抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く及んでいる。 *S.aureus* に対して既存のセフェム系経口抗生物質より優れた抗菌力を示し, また *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. などに対しては cefixime と同等の優れた抗菌力を示すと報告されている¹⁾。

私共もCFDNの各種細菌に対するMICを測定し, 既存のセフェム系経口抗生物質であるCCLおよびCEX, さらに既存のペニシリン系経口抗生物質であるABPCのそれと比較した。 *S.aureus* に対してCFDNはABPCと同等ないし若干優れ, CCL, CEXより3~4段階優れた抗菌力を示した。 *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* に対してはCCLより2~3段階, CEXより5~7段階程度優れた抗菌力を示した。 *P.vulgaris*, *M.morganii* に対してはCCL, CEX, ABPCがほとんど抗菌力を示さないのに対しCFDNは優れた抗菌力を示した。しかし *S.marcescens* に対するCFDNの抗菌力はCCL, CEX, ABPCより優れてはいるがMICが12.5μg/ml以下のものは33%程度であった。

このような優れた抗菌力を有するCFDNの臨床面での有用性を検討するため私たちは肺炎29例, 急性気管支炎2例, 慢性気道感染症急性増悪6例, 急性扁桃炎1例, 急性咽頭炎1例の各種呼吸器感染症患者39例にCFDNを使用した。その結果肺炎で79%, 急性気管支炎で100%, 慢性気道感染症急性増悪で80%の有効率であり, 全体では82%の高い有効率が得られた。

CFDNは空腹時に経口投与されると, 約4時間後に最高血漿中濃度に達し100mg投与で1.10μg/ml, 200mg投

与で1.59 μ g/mlと報告されている¹⁾。この1回100mg投与と200mg投与との差がどの様に臨床に反映するかを29例の肺炎例で検討すると1回200mg, 1日3回投与の15例の有効率は80%, 1回100mg, 1日3回投与の14例の有効率は79%であり両者間に差はみられなかった。この結果からCFDNは1日300mg, 分3投与で十分な臨床効果が得られると考えられた。

原因菌が決定できたのは6例であり, その細菌学的効果は *S.pneumoniae* 3例は除菌1例, 菌交代1例, 持続1例であった。 *H.influenzae* の1例は持続, *E.coli* の1例は除菌, *P.aeruginosa* の1例は不明であった。全体で菌交代を含めた菌消失率は60%であった。

CFDN投与による自覚的な副作用として, 消化器症状が2例みられたが共に服薬中止翌日には改善した。

CFDN投与による臨床検査値異常は認めなかった。

以上, 各種呼吸器感染症に対してCFDNは高い臨床効

果を示し, かつ安全性の高いものと思われる。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy29: 76~79, 1981
- 3) 加藤政仁, 加藤錠一, 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本素子, 林 嘉光, 都筑瑞夫, 山本俊幸, 武内俊彦, 花木英和, 宇佐美郁治, 黒木秀明: Cefixime (CFIX) に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy33 (S-6): 367~376, 1985
- 4) 加藤政仁, 加藤錠一, 林 嘉光, 都筑瑞夫, 多代友紀, 山本俊幸, 武内俊彦, 南條邦夫: T-2588に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 440~447, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA, TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Nagoya City University
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

HIDEKAZU HANAKI, GOH ITO, HIDEAKI KUROKI

4th Department of Internal Medicine,
Nagoya Higashi Municipal Hospital, Nagoya

SAKAE KAN

Department of Internal Medicine, Kaisei Hospital

We investigated fundamental and clinical studies on cefdinir (CFDN).

1. Antibacterial activity: The MICs of CFDN against clinically isolated organisms were measured and compared with those of cefaclor (CCL), cephalexin (CEX) and ampicillin (ABPC). Against *Staphylococcus aureus*, the antibacterial activity of CFDN was equal or superior to that of ABPC and was superior to that of CCL and CEX by 3 and 4 dilution steps, respectively. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*, CFDN was more active than CCL by 2 to 3 and CEX by 5 to 7 steps. CCL, CEX and ABPC were inactive against *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*, but CFDN had potent antibacterial activity. CFDN was superior to CCL, CEX and ABPC against *Serratia marcescens*. However, MICs were $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ in only 33% of the strains.

2. Clinical study: CFDN was given to 39 patients; 29 with pneumonia, 2 with acute bronchitis, 6 with acute exacerbation of chronic respiratory tract infections, 1 with acute tonsillitis and 1 with acute pharyngitis.

The efficacy rates of CFDN were 79% in pneumonia, 80% in acute exacerbation of chronic respiratory tract infections and 100% in acute bronchitis, acute tonsillitis and acute pharyngitis. CFDN showed high clinical response with an efficacy rate of 82%. There was no difference in clinical efficacy in pneumonia between the 300 mg/day and 600 mg/day groups. Bacteriologically, of three strains of *Streptococcus pneumoniae*, one was eradicated, one was replaced by *Alcaligenes Faecalis* and one persisted. One of *Haemophilus influenzae* persisted, one of *E. coli* was eradicated and one of *Pseudomonas aeruginosa* was unknown. The bacteriological eradication rate, including replaced strains, was 60%.

As to side effects, diarrhea plus abdominal pain and nausea developed in one patient each, but subsided the day after withdrawal of CFDN. No abnormal laboratory findings were noted in any of the cases.