

Cefdinir の呼吸器感染症に対する臨床的検討

中川義久・二木芳人・日野二郎
岸本寿男・川根博司・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口セフェム系抗生物質 cefdinir (CFDN) について細菌学的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の *Staphylococcus aureus* に対する CFDN の抗菌力は $0.39\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認め、cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) に比し、最も優れた抗菌性を示した。また *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* に対する MIC のピークはそれぞれ 0.18 , 0.1 , 1.56 , 3.13 , 0.1 , $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、CFIX, CFTM とほぼ同等の抗菌活性を示し、*Enterobacter cloacae* に対する MIC のピークは比較薬剤と同様、 $200\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症19例に本剤を使用し、有効15例、やや有効3例、無効1例であり、有効率は78.9%であった。副作用は1例で嘔気、胸やけ、腹痛を認め、臨床検査値では1例で軽度の好酸球増多、1例で GOT, GPT の軽度上昇を認めたのみであった。

Key words : Cefdinir, 呼吸器感染症, MIC, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セフェム系抗生物質であり、Fig.1に示すような構造式を有する。

本剤は幅広い抗菌スペクトルを示し、その特長はグラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌にも強い抗菌力を有することである。本剤の安全性についても基礎的検討ならびに第 I 相試験においても確認されているところであり、今回我々は、呼吸器感染症例を対象として本剤の有効性ならびに安全性について検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

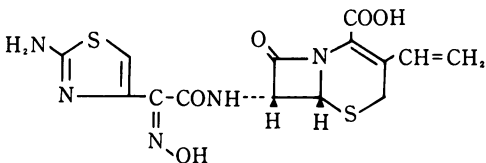


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 研究方法

1. 抗菌力

標準菌株 *S.aureus* 209PJC-1株, Terajima 株, *Escherichia coli* NIHJ JC-2株, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736株および患者分離の *S.aureus*, *E.coli*, *Klebsiella*

spp., *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* に対する CFDN の抗菌力を測定した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、pH7.4の Mueller Hinton agar を用いた平板希釈法で行い、同時に amoxicillin (AMPC), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftam (CFTM) の MIC を測定し比較した。

2. 臨床的観察

本剤使用症例は1987年2月から1988年3月の間に当科を受診した19例で、その内訳は急性扁桃炎1例、肺炎2例、慢性気管支炎の感染増悪5例、慢性副鼻腔気管支炎症候群2例、肺気腫の感染増悪1例、下気道感染を伴う気管支喘息3例、感染を伴う気管支拡張症3例、陳旧性肺結核ならびに肺非定型抗酸菌症の混合感染各1例である。性別は女性11例、男性8例、年齢分布は25歳~87歳、平均年齢57.8歳である。使用製剤はCFDN 100mgカプセルで、使用量は1回100~200mgを1日3回毎食後投与とし、5~15日間使用した。なお、効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は、治療上止むを得ない場合を除き行わなかった。

効果判定は、発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰などの自覚症状および胸部ラ音、胸部X線所見、赤沈値、白血球数などの臨床検査所見の改善の程度、ならびに起炎菌の消失

の有無により著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。さらに、本剤使用前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても検討した。なお、本剤投与に際しては、患者の同意を得た。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 下段に示すごとく、*S.aureus* 209PJC-1株、*S.aureus* Terajima株、*E.coli* NIHJ JC-2株、*K.pneumoniae* ATCC 27736株に対するCFDNのMICはそれぞれ0.05, 0.05, 0.18, 0.1 μ g/mlであった。臨床分離の各種菌株に対する本剤および比較薬のMIC分布はTable 1に示した。

S.aureus 50株については本剤のMICのピークは0.39 μ g/mlであり、比較薬剤中最も優れており、CFIXより5段階、CFTMより3段階、CCLより2段階、AMPCより1段階優れた抗菌力を示していた。また、*A.cal-coaceticus* 44株についても本剤のMICピークは3.13 μ g/mlであり、比較薬剤中最も優れていた。*E.coli*、*Klebsiella* spp.、*S.marcescens*、*P.mirabilis*に対する本剤のMICのピークはそれぞれ0.18, 0.1, 1.56, 0.1であり、CFIX、CFTMとほぼ同等で、良好な抗菌活性を示していた。インドール陽性 *Proteus* では、本剤のMICのピークは0.39 μ g/mlであり、CFIXより4段階、CFTMより2段階劣っていた。*E.cloacae* に対する本剤のMICのピークは比較薬剤と同様200 μ g/ml以上であった。

2. 臨床的観察

本剤使用19症例の性、年齢、診断名、分離菌、薬剤投与量および臨床的・細菌学的効果の一覧をTable 2に示した。

症例1の急性扁桃炎は1日300mg、6日間の投与で自覚症状の改善が認められ有効であった。

症例2、3の肺炎例は、*Haemophilus influenzae* が起炎菌と考えられた症例2において、1日600mg、14日間の投与で解熱、赤沈値、CRP値、胸部X線所見等の改善も明らかで、菌陰性化も得られ有効であった。しかし、起炎菌不明の症例3では、1日600mg、15日間の投与で、解熱、CRP値の改善傾向は得られたが、胸部X線を含めて自覚症状の改善は明らかでなく、やや有効と評価した。

症例4~8の慢性気管支炎の感染増悪5例は、いずれも1日600mg投与で、7~13日間使用したが、全例有効であった。起炎菌と考えられた *H.influenzae*、*Pasturella multocida*、*Klebsiella* sp.はいずれも消失し *Salmonella arizonae* のみ存続していた。

症例9、10の慢性副鼻腔気管支炎症候群の2例は、いずれも1日600mg投与で、8日間使用したが、自覚症

状の改善傾向が得られたが十分でなく、やや有効とした。起炎菌も存続していた。

症例11の肺気腫の感染増悪例は、1日300mg、5日間の使用で、自覚症状の明らかな改善を認め有効であった。

症例12~14の下気道感染を伴う気管支喘息3例は、2例で1日300mg、1例で1日600mgを使用し、いずれも有効であった。

症例15~17の感染を伴う気管支拡張症3例は、いずれも1日600mgを使用し、有効2例、無効1例であった。無効であった症例16は、*S.aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染であり、8日間の使用で *S.aureus* は菌陰性化した。が *P.aeruginosa* は存続し自覚症状の改善が認められなかった。その後 ceftoram pivoxil に変更し有効であった。

症例18、19の感染を伴う陳旧性肺結核、肺非定型抗酸菌症は、それぞれ1日600mg、300mgを使用し、いずれも有効であった。

以上19症例における臨床効果は、有効15、やや有効3、無効1で、全体の有効率は78.9%であった (Table 3)。なお分離菌別の臨床効果ならびに細菌学的効果をTable 4、5に示した。

副作用は症例7において、投与7日目より胸やけ、腹痛、嘔気の出現をみ、本剤中止により速やかに消失したことより、本剤の副作用と考えられた。

本剤使用前後の臨床検査成績では、症例11で本剤投与後軽度の好酸球増多、症例14でGOT、GPTの軽度上昇を認め、本剤の関与が考えられた。症例15ではGOT、GPT、総ビリルビン (0.9→1.4mg/dl) の上昇を認めた。これらの変動は今回の感染に伴う変化と考えられ、薬剤との関係は多分ないものと考えた。その他、肝・腎機能検査に異常を呈したものは認めなかった (Table 6)。

III. 考察

CFDNは藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セフェム系抗生物質であり、その特徴はグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルに加え、グラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有することで、特に *S.aureus* に対する抗菌力が優れている。

我々がこれまでに報告してきたCFIX²⁾、CFTM³⁾は従来の経口セフェム系抗生剤に比較して、より広範囲なグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有している。しかしグラム陽性菌、特に *S.aureus* に対する抗菌力は弱く、不十分といわざるを得ない。本剤はグラム陰性菌に対しては *H.influenzae* に対する抗菌活性がやや低いが、その他はCFIX、CFTMとほぼ同等の抗菌活性を示し、*S.aure-*

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to CFDN and related antibacterial agents

Organism [Number of strains]	Drug	MICs ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>S. aureus</i> [50]	CFDN		1		9	34	2	1	2	1						
	CFIX									6	37	3	1	2	1	
	CFTM							1	37	9	1	1		1		
	CCL					2	1	23	20	2				2		
	AMPC				6	4	23	14				2	1			
<i>E. coli</i> [50]	CFDN		4	9	24	12			1							
	CFIX	4	2	5	18	18	2			1						
	CFTM	1	3	5	16	23	2									
	CCL						6	10	26	5	2			1		
	AMPC			1			2	3	10	21	1			2	1	
<i>Klebsiella</i> spp. [50]	CFDN		1	31	12	3	3									
	CFIX	17	22	6		3	2									
	CFTM		1	4	22	15	6	2								
	CCL					1	28	14	4		1	2				
	AMPC										1	8	19	13	3	
<i>S. marcescens</i> [50]	CFDN					1	3	11	3	2	5	5	9	8	3	
	CFIX		5	8	7	9	9	8	4							
	CFTM				1	14	9	12	8	2	2	2				
	CCL													1	4	45
	AMPC									4	5	5	4	4	9	23
<i>A. calco- aceticus</i> [44]	CFDN					5	5	10	13	9	1			1		
	CFIX					4	3	7	8	7	12	2			1	
	CFTM						3	2	9	3	7	7	9	3	1	
	CCL							1	2	2		6	8	10	14	1
	AMPC							5	1	2	12	15	8			1
<i>E. cloacae</i> [24]	CFDN				1	1	7	1	1		1				1	11
	CFIX				4	3	3	1	1							12
	CFTM			1	3	3	4		1						3	9
	CCL											2	4	4	1	13
	AMPC											1	4	4	2	17
<i>P. mirabilis</i> [47]	CFDN		7	40												
	CFIX	46	1													
	CFTM	2	19	25	1											
	CCL						6	11	25	5						
	AMPC					1	18	25	1						1	
Indole- positive <i>Proteus</i> [27]	CFDN	2	1	4	3	6	2		3	2	1	2	1			
	CFIX	21	1	1	1		2					1				
	CFTM	1	9	12	4							1				
	CCL											2	1	13	1	10
	AMPC									3	1			7	3	13

S. aureus 209 P JC-1; 0.05 $\mu\text{g/ml}$ *S. aureus* Terajima; 0.05 $\mu\text{g/ml}$ *E. coli* NIHJ JC-2; 0.18 $\mu\text{g/ml}$ *K. pneumoniae* ATCC 27736; 0.1 $\mu\text{g/ml}$

CFIX : cefixime CFTM : cefteteram CCL : cefaclor AMPC : amoxicillin

Table 2. Clinical efficacy of CFDN

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organisms	Daily dose and duration (mg×times×days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	57 F	acute tonsillitis (chronic bronchitis)	mild	<i>S. aureus</i>	100×3×6	eradicated	good	—
2*	39 F	pneumonia (diabetes mellitus, bronchiectasia)	mild	<i>H. influenzae</i>	200×3×14	eradicated	good	—
3*	62 F	pneumonia (aneurysm of the thoracic aorta)	moderate	unknown	200×3×15	unevaluable	fair	—
4	56 M	exacerbation of chronic bronchitis (sinusitis)	moderate	<i>S. arizonae</i>	200×3×13	decreased	good	—
5	61 F	exacerbation of chronic bronchitis	mild	<i>H. influenzae</i>	200×3×8	eradicated	good	—
6	62 F	exacerbation of chronic bronchitis (old lung tuberculosis)	mild	<i>P. multocida</i>	200×3×8	eradicated	good	—
7	63 F	exacerbation of chronic bronchitis (renal cancer post op. middle lobe syndrome)	mild	<i>Klebsiella</i> sp.	200×3×7	eradicated	good	heartburn, nausea, abdominal pain
8	66 F	exacerbation of chronic bronchitis	mild	unknown	200×3×8	unevaluable	good	—
9	55 M	chronic sino-bronchitis	mild	<i>H. influenzae</i>	200×3×8	persisted	fair	—
10	61 F	chronic sino-bronchitis (middle lobe syndrome)	mild	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×8	persisted	fair	—
11	87 M	pulmonary emphysema with infection	mild	unknown	100×3×5	unevaluable	good	—
12	37 M	bronchial asthma with infection	mild	<i>Klebsiella</i> sp.	100×3×7	persisted	good	—
13	56 M	bronchial asthma with infection	mild	unknown	100×3×7	unevaluable	good	—
14	70 M	bronchial asthma with infection (heart failure)	mild	<i>Klebsiella</i> sp.	200×3×15	eradicated	good	—
15	25 M	bronchiectasis with infection (sinusitis)	mild	unknown	200×3×8	unevaluable	good	—
16	64 F	bronchiectasis with infection	mild	<i>S. aureus</i>	200×3×8	<i>P. aeruginosa</i>	poor	—
17	65 F	bronchiectasis with infection (old lung tuberculosis)	mild	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×8	eradicated	good	—
18	59 M	old lung tuberculosis with infection	mild	<i>H. influenzae</i>	200×3×8	eradicated	good	—
19	53 F	atypical mycobacteriosis of the lung with infection	mild	<i>S. pneumoniae</i>	100×3×8	eradicated	good	—

* Patients in dose-finding study

Table 3. Overall clinical efficacy of CFDN in respiratory tract infection

Diagnosis	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute tonsillitis	1		1			100
Pneumonia	2		1	1		50.0
Chronic bronchitis	5		5			100
Chronic sino-bronchitis	2			2		0
Pulmonary emphysema with infection	1		1			100
Bronchial asthma with infection	3		3			100
Bronchiectasis with infection	3		2		1	66.7
Other chronic RTI	2		2			100
Total	19	0	15	3	1	78.9

Table 4. Overall clinical efficacy of CFDN in respiratory tract infection classified by causative organisms

Organism	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	2		2			100
<i>S. pneumoniae</i>	1		1			100
<i>H. influenzae</i>	4		3	1		75.0
<i>Klebsiella</i> spp.	3		3			100
Others	3		2	1		66.7
Mixed infection	1				1	0
Unknown	5		4	1		80.0
Total	19	0	15	3	1	78.9

Table 5. Bacteriological response to CFDN

Organisms	Number of strains	Evaluation			Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	persisted	
<i>S. aureus</i>	3	3			100
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	4	3		1	75.0
<i>Klebsiella</i> spp.	3	2		1	66.7
<i>P. aeruginosa</i>	2			2	0
<i>P. multocida</i>	1	1			100
<i>S. arizonae</i>	1		1		0
Total	15	10	1	4	66.7

Table 6. Laboratory findings of patients treated with CFDN

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($10^4/mm^3$)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		S-GPT (IU)		S-GOT (IU)		Al-Pase (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	34.4	34.0	11.3	11.2	376	369	4,700	4,500	—	2	8	6	11	10	61	58	14	15	0.6	0.7
2	37.8	36.4	12.4	12.3	424	421	7,100	7,000	1	3	7	10	9	11	35	45	13	13	0.6	0.5
3	39.6	37.6	12.2	12.1	414	396	6,700	4,400	0	1	11	6	13	9	89	73	13	10	0.7	0.8
4	42.7	45.8	14.7	15.6	459	491	6,500	6,300	6	7	7	8	12	11	57	58	16	19	1.0	0.8
5	34.5	36.3	11.8	11.6	394	409	6,300	5,100	0	2	9	14	13	17	67	75	20	22	1.0	1.2
6	39.9	39.6	13.1	13.1	427	423	5,600	4,100	3	2	10	8	14	13	53	48	17	20	0.8	0.8
7	35.9	35.3	11.4	10.9	405	397	7,100	6,600	0	1	16	16	17	11	37	38	22	21	1.1	1.1
8	37.2	39.7	13.1	13.6	386	414	6,600	7,700	2	1	15	15	14	15	71	75	18	21	0.8	0.6
9	38.4	38.7	13.0	13.1	434	438	11,900	9,100	2	3	22	16	14	12	108	80	16	21	0.9	0.8
10	40.3	40.5	13.3	13.7	462	462	8,500	8,400	0	2	7	7	10	11	75	82	12	15	0.7	0.7
11	41.8	39.9	13.5	12.6	427	409	8,200	7,200	0	8	10	12	17	17	76	76	27	36	1.1	1.1
12	44.8	45.6	16.6	16.5	490	502	7,200	7,100	6	1	10	9	14	11	64	67	6	12	1.0	1.2
13	44.5	42.3	15.5	14.0	488	461	8,500	5,400	1	6	9	10	13	15	59	50	12	11	1.0	0.8
14	40.7	40.7	13.6	13.8	442	448	8,900	7,500	1	2	21	32	18	25	68	65	22	17	0.9	0.9
15	46.7	47.8	16.1	16.6	531	537	7,400	7,000	1	1	41	77	25	37	54	63	10	10	0.9	0.9
16	34.6	33.2	11.9	10.6	363	341	6,200	4,600	0	1	8	8	12	13	48	—	15	14	0.7	0.7
17	37.4	38.7	12.6	12.7	437	445	9,000	5,600	0	0	15	—	17	—	62	—	—	—	0.7	—
18	37.6	39.1	12.4	13.0	368	385	4,900	5,200	3	1	20	18	36	33	360	346	10	15	0.8	0.9
19	38.7	—	12.5	—	401	—	4,700	3,300	1	2	7	8	13	12	64	58	—	—	—	—

us に対する MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ と最も優れた抗菌活性を有していた。

本剤 100mg ないし 200mg 内服後の最高血中濃度も十分 MIC を超える濃度が得られており¹⁾、臨床的にも十分期待できる薬剤であると考えられた。

我々の今回の臨床的検討では、Table 3 に示すごとく、全体の有効率は 78.9% であり、経口剤の有効率としては優れたものといえることができる。また投与量は、Table 7 に示すごとく、1回 100mg 、1日3回の投与でも十分効果が期待できるものと考えられた。

副作用としては1例で嘔気、胸やけ、腹痛が認められたが軽度であり、有効と判断し、投与中止にて速やかに症状改善が認められた。また、臨床検査値異常も少なく、安全性は高いものと考えられた。

以上の結果より、CFDNは臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Table 7. Overall clinical efficacy of CFDN in respiratory tract infection classified by daily dose

Dose/day	Clinical evaluation				Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	
300 mg		5			100
600 mg		10	3	1	71.4

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) 二木芳人, 角 優, 守屋 修, 中川義久, 日野二郎, 岸本寿男, 渡辺正俊, 副島林造: Cefixime (CFIX) に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-6): 408~417, 1985
- 3) 副島林造, 川根博司, 二木芳人, 矢木 晋, 梅木茂直, 中浜 力, 渡辺正俊, 日野二郎, 中川義久: T-2588に関する研究. *Chemotherapy* 34 (S-2): 477~482, 1986

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

YOSHIHISA NAKAGAWA, YOSHIHITO NIKI,
JIRO HINO, TOSHIO KISHIMOTO, HIROSHI KAWANE
and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephem, and obtained the following results.

- 1) The antimicrobial activity of CFDN against clinically isolated *Staphylococcus aureus* was superior to that of amoxicillin, cefaclor, cefixime and cefteram, the peak MIC value being $0.39 \mu\text{g/ml}$. CFDN was highly active against *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Proteus mirabilis* and indole positive *Proteus* spp., the peak MIC value being $0.18, 0.1, 1.56, 3.13, 0.1$ and $0.39 \mu\text{g/ml}$. But CFDN was less active against *Enterobacter cloacae*, the peak MIC value being $>200 \mu\text{g/ml}$.
- 2) CFDN was administered to 19 patients with respiratory tract infections. The clinical effect was good in 15, fair in 3, poor in 1 and the efficacy rate was 78.9% . As to side effects, nausea, heartburn and abdominal pain was observed in one case, and slight eosinophilia and slight elevation of GOT and GPT in one case each.