

Cefdinir の基礎的, 臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄
石丸敏之・高木宏治
下野信行・仁保喜之
九州大学第一内科, 医療技術短期大学部*

滝井昌英・重岡秀信・向野賢治
福岡大学第二内科

田北 淳
浜の町病院内科

福間道雄
筑豊労災病院内科

山根章敬・林田一洋・鈴木憲明
早良病院内科

二宮 清
九州厚生年金病院内科

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である cefdinir (CFDN) について基礎的, 臨床的検討を行った。

九州大学第一内科入院患者由来の各種臨床分離菌に対する CFDN の MIC を測定したところ, MIC₉₀値は *Staphylococcus aureus* 0.78, *Enterococcus faecalis* 12.5, *Escherichia coli* 0.39, *Klebsiella pneumoniae* 0.78, *Enterobacter* spp. >100, *Serratia marcescens* 50, *Proteus mirabilis* 0.78, *Proteus vulgaris* 12.5, *Citrobacter* spp. 100, *Pseudomonas* spp. >100 µg/ml であった。これらの抗菌力はグラム陽性菌では cefaclor (CCL) より 3~4 段階, cefixime (CFIX) より 5~6 段階優れており, グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* spp. などで CFIX と同等であったが, その他の菌種では CFIX が数段階優れていた。しかし, CCL よりははるかに優れていた。

肺炎 1 例, 気管支炎 18 例, 扁桃炎および咽 (喉) 頭炎 5 例, 腎盂腎炎 4 例, 膀胱炎 3 例, 前立腺炎 1 例, 血栓性静脈炎 1 例の計 33 例に, CFDN を 1 日量 200~600 mg, 2~32 日間使用したところ, 著効 5 例, 有効 18 例, やや有効 8 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例の臨床効果が得られ, 有効率は 71.9% であった。急性上気道炎, 肺炎, 尿路感染症で有効率が高かった。副作用として下痢, 軟便が各 1 例に認められ, 臨床検査値異常変動として好酸球増加が 2 例に, GOT・GPT 上昇 1 例, GPT 上昇 1 例が認められた。

Key words : 抗菌力, 臨床効果, 副作用

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である cefdinir (CFDN) は Fig.1 に示すような構造のものであり, 7-aminocephalosporanic acid の 3 位に vinyl 基, 7 位に aminothiazolyl 基と hydroxyimino 基を有している。このものは既に市販されている cefixime (CFIX) と非常に類似した構造のものであるが, グラム陰性菌のみならず, *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

pneumoniae などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力があるのが特徴とされている。また, CFDN の 100mg 内服時の血漿中濃度のピーク値が 1.10 µg/ml で, その半減期が 1.6 時間であり, 未変化体の尿中回収率が約 30% であることなどから, 臨床応用も十分に可能と考えられている¹⁾。

そこで, われわれは CFDN の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有

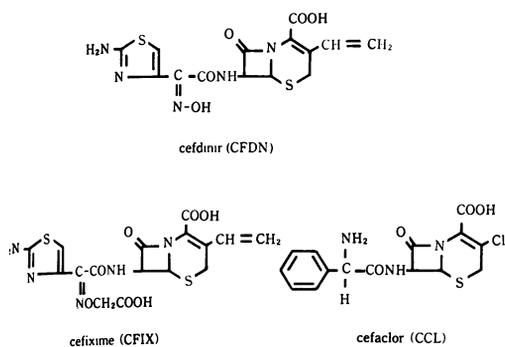


Fig. 1. Chemical structures of CFDN, CFIX, and CCL.

無、有用性について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として1986年6月から1987年8月までの間に分離された *S.aureus* 27株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Enterobacter cloacae* 19株, *Enterobacter aerogenes* 8株, *Serratia marcescens* 26株, *Proteus mirabilis* 15株, *Proteus vulgaris* 13株, *Citrobacter* spp. 26株, *Pseudomonas aeruginosa* 24株, *Xanthomonas maltophilia* 2株, *Pseudomonas cepacia* 1株の計242株について、日本化学療法学会標準法に準じてCFDNと、対照薬としての cefixime (CFIX) と cefaclor (CCL) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、測定培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い、薬剤の最低希釈濃度は0.10μg/mlとした。また、接種菌液は感受性測定用ブイヨン (栄研) にて一夜増菌培養したもの滅菌生理食塩液で100倍に希釈したものを使用した。

2. 臨床効果と副作用の有無の観察

1987年6月から1988年3月までの間に九州大学第一内科および関連施設 (福岡大学第二内科, 浜の町病院, 筑豊労災病院, 早良病院, 九州厚生年金病院) の内科で治療を受けた外来および入院患者のうち、本試験参加の同意を得た肺炎1例, 気管支炎18例, 扁桃炎3例, 咽(喉)頭炎2例, 腎盂腎炎4例, 膀胱炎3例, 前立腺炎1例, 血栓性静脈炎1例の計33例にCFDNを投与して、その臨床効果と副作用の有無を検討した。

CFDNの投与量、投与方法は100mg カプセルの1~2カプセルを1日3回、食後に投与するのを原則としたが、ときに1~2カプセルを朝夕2回、食後投与した。投与

期間は原則として3~14日間とした。

臨床効果の判定は自覚症状の改善および炎症局所所見の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などにより総合的に行った。すなわち、自覚症状および炎症局所所見の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状、局所所見の改善がみられても検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が充分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状や炎症局所所見の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また、ステロイド薬の増量などにより炎症局所所見を正確に捉えにくかった症例は「判定不能」とした。

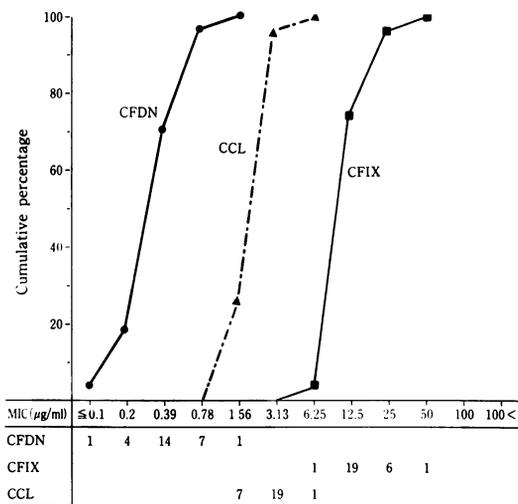
細菌学的効果の判定は起炎菌の消長について「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌が明らかでなく消長のわからなかったものは「不明」とした。また、喀痰の消失のため菌検索ができなくなったときは「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績のCFDN使用前後での変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

S.aureus 27株では、Fig. 2のように、FK482はすべて1.56μg/ml以下であり、その多くが0.20~0.78μg/mlで、なかでも0.39μg/mlが52%と半数を占めていた。こ



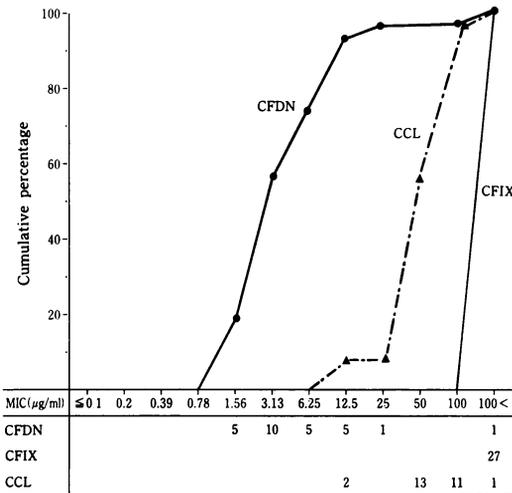
CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (27 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

の成績は CCL より 3 段階、CFIX より 5 段階優れたものであった。

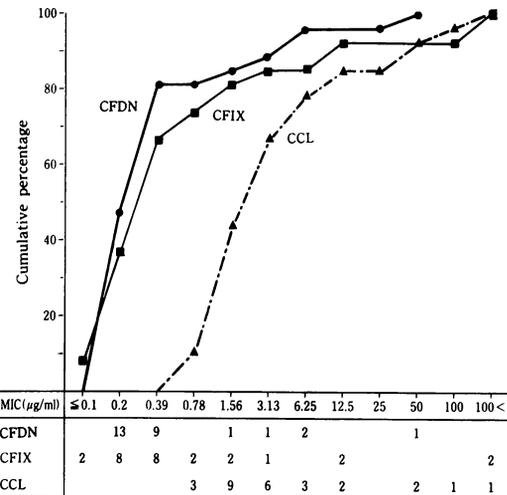
E. faecalis 27 株では、Fig. 3 のように、CFDN は 25 株、93% が 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、そのほかに 25 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 1 株ずつであった。とくに 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ が 56% と多く、比較的優れた抗菌力であった。CFIX はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と抗菌力がなく、CCL も 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 2 株、7% にすぎず、大部分が 50~100 $\mu\text{g/ml}$ で、CFDN が 4 段階以上優れたものであった。

E. coli 27 株では、Fig. 4 のように、CFDN は 26 株、96% が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、残りの 1 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。



CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 3. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* (27 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

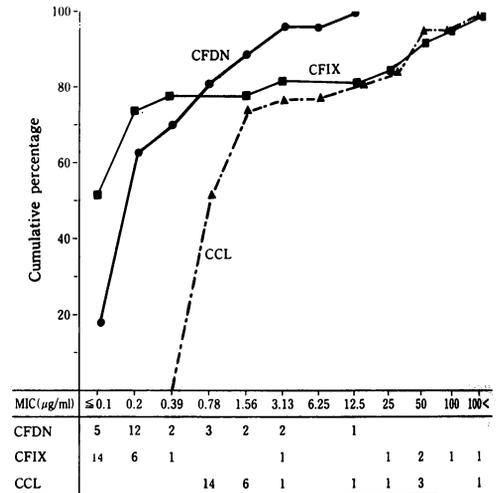


CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 4. Susceptibility of *Escherichia coli* (27 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

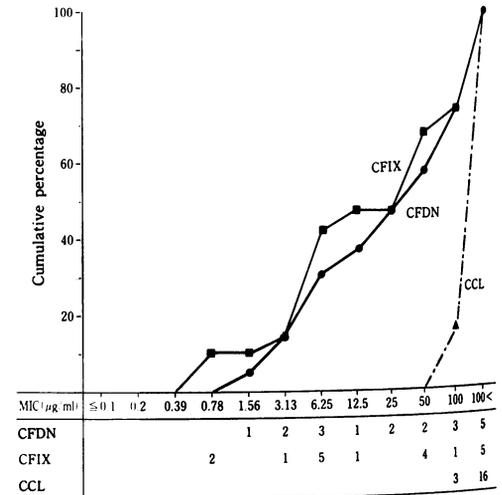
しかも、0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ が 81% と優れた抗菌力であった。これは CFIX より 僅かに優れたものであり、CCL と比較すると 3 段階以上優れたものであった。

K. pneumoniae 27 株では、Fig. 5 のように、CFDN はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その 63% は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、しかも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 81% であった。CFIX は 21 株、78% が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下と CFDN よりも 1 段階優れていたが、残りの株は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株のほかは 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており、CFDN の方が 4 段階近く優れたものであった。CCL は多くが 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、CFDN が 2 段階ないしそれ以上優れた抗菌力であった。



CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 5. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (27 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.



CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 6. Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (19 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

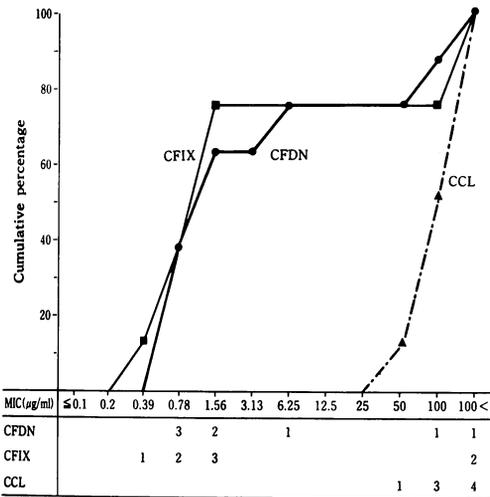
E. cloacae 19株では、Fig. 6のように、CFDNは1.56μg/mlから100μg/ml以上まで幅広く分布し、12.5μg/ml以下は7株、37%にすぎず、100μg/ml以上の耐性株が5株、26%も認められた。この成績はCFIXにやや劣るものの、ほぼ近似したものであり、大部分の株が100μg/ml以上であるCCLよりは優れていた。

E. aerogenes 8株では、Fig. 7のようにCFDNは5株、63%が0.78~1.56μg/mlであり、6.25μg/mlの1株を加えると75%となり、残りの2株が100と100μg/ml以上の耐性株であった。この成績はCFIXに僅かに劣るものの、高度耐性株ではやや優れていた。また、すべてが

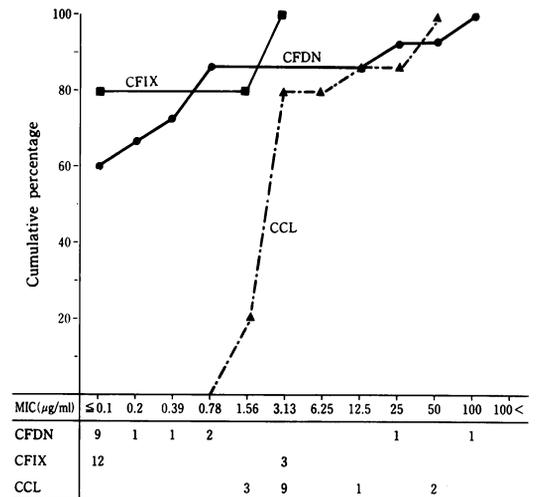
50μg/mlないしそれ以上のCCLよりは6段階優れていた。

S. marcescens 26株では、Fig. 8のように、CFDNは3.13μg/mlから100μg/ml以上まで幅広く分布したが、3.13~25μg/mlに1つの大きな山があり、20株、77%が含まれ、12.5μg/ml以下では58%であった。また、100μg/ml以上が4株、15%と、小さい山を作っていた。この成績はCFIXよりも4~5段階劣っていたが、すべて100μg/ml以上であるCCLよりははるかに優れていた。

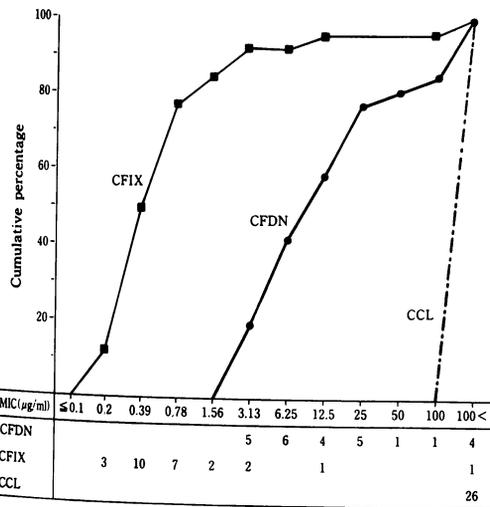
P. mirabilis 15株では、Fig. 9のように、CFDNは0.78μg/ml以下が13株、87%で、残りは25と100μg/mlの1株



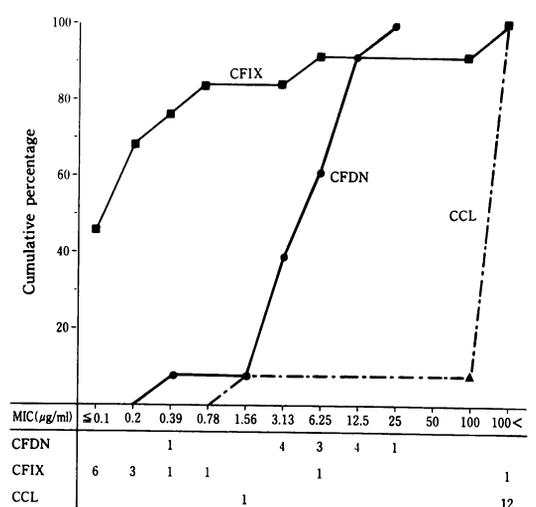
CFIX : cefixime CCL : cefaclor
Fig. 7. Susceptibility of *Enterobacter aerogenes* (8 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.



CFIX : cefixime CCL : cefaclor
Fig. 9. Susceptibility of *Proteus mirabilis* (15 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.



CFIX : cefixime CCL : cefaclor
Fig. 8. Susceptibility of *Serratia marcescens* (26 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

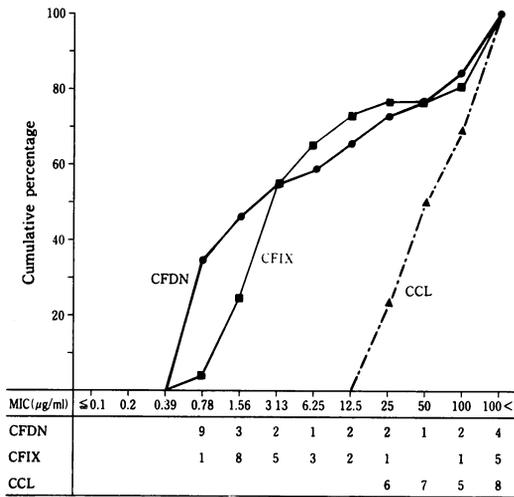


CFIX : cefixime CCL : cefaclor
Fig. 10. Susceptibility of *Proteus vulgaris* (13 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

ずつであった。とくに、0.10 μ g/ml以下が9株、60%と多く、優れた抗菌力であった。しかし、すべてが3.13 μ g/ml以下のCFIXと比較するとやや劣ったが、CCLよりは3段階以上優れていた。

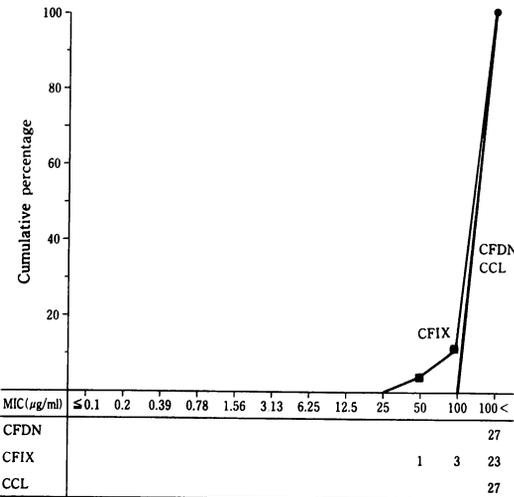
*P. vulgaris*13株では、Fig. 10のように、CFDNはすべて25 μ g/ml以下で、その大部分が3.13~12.5 μ g/mlであった。この成績はCFIXより5段階近く劣っていたが高度耐性株は認められなかった。また大部分が100 μ g/ml以上のCCLよりははるかに優れたものであった。

Citrobacter spp.26株では、Fig. 11のように、CFDNは0.78 μ g/mlから100 μ g/ml以上まで幅広く分布したが、



CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 11. Susceptibility of *Citrobacter* spp. (26 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.



CFIX : cefixime CCL : cefaclor

Fig. 12. Susceptibility of *Pseudomonas* spp. (27 strains) to CFDN, CFIX, and CCL.

12.5 μ g/ml以下は17株、65%で、0.78 μ g/mlが9株、35%と最も多かった。この成績は感受性株であればCFIXよりやや優れており、CCLよりは4~5段階も優れていた。

Pseudomonas spp.27株では、Fig. 12のように、CFDNはすべて100 μ g/ml以上であり、CFIXやCCLと同様に抗菌力が認められなかった。

2. 臨床効果と副作用

CFDNを使用した症例はTable 1に示した15~77歳、平均50.5歳の男子15名、女子18名の合計33名で、体重は37~70kg、平均53kgであった。その疾患は肺炎1例、気管支炎18例(急性6例、慢性的急性増悪6例、慢性6例)の19例の下気道感染症と、急性扁桃炎3例、急性咽喉頭炎2例、計5例の上気道感染症および急性腎盂腎炎4例、膀胱炎3例、前立腺炎1例の尿路感染症8例、血栓性静脈炎の1例であった。これらの症例中の20例には何らかの基礎疾患があったが、気管支炎例には誘因あるいは難治性要因といえる気管支拡張症や塵肺、気管支喘息などの症例が多く、肺癌や肺結核が同時に存在するものもあった。また、糖尿病や自己免疫性肝炎、慢性関節リウマチといった免疫異常のあるものもあった。尿路感染症は急性のものが大部分で、尿路系に基礎疾患のあるものはなかったが、糖尿病やACTH欠損症、血小板減少性紫斑病といった易感染性といえるものがあった。

検出された起炎菌と考えられるものは、呼吸器感染症では *S. aureus* が5例と多く、ついで *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* がそれぞれ2例、*Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella ozaenae* のほか、*E. faecalis* と *K. pneumoniae* の複数菌によるものもあった。これらの菌株のMICが測定できたものでは、*S. aureus* 0.39~0.78, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* $\leq 0.025\mu$ g/mlであった。また、常在菌のみであったり、検査のできなかった症例が11例と多かった。この中には抗体価測定から *Mycoplasma* 感染症と診断されたものや *Candida* がやや多数検出されていたものがあつた。尿路感染症では大部分が *E. coli* で、CFDNのMICは0.20~0.39 μ g/mlであり、前立腺炎ではMIC 0.10 μ g/mlの *P. mirabilis* が検出された。また、*Candida albicans* のみ検出されたものや菌陰性例もあつた。血栓性静脈炎例では起炎菌を検査できなかった。

他の抗生物質が前投薬されていた症例は6例と少なく、CCL, ceftoram pivoxil, 7432-Sといったセフェム系や amoxicillin, minocycline などが使われており、いずれも無効であった。

CFDNの使用量は大部分が1日量300~600mg、1日2~3回の分服で、膀胱炎の1例では1日量200mgと少量であった。投与期間は2~32日間、主として1~2週間

Table 1-1. Clinical results of cases treated with CFDN

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	Antibiotic given before (mg/day \times days)	Dose of CFDN (mg/day \times day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effects
1	33	F	52	pneumonia	—	normal flora	—	300 \times 7	good	unknown	—
2	76	F	57	acute bronchitis	arteriosclerosis	normal flora (<i>Candida</i>)	—	400 \times 2	excellent	unknown	diarrhea
3	67	M	55	acute bronchitis	bronchial asthma	normal flora	—	300 \times 7	good	unknown	—
4	76	M	47	acute bronchitis	lung cancer DM bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025)	—	300 \times 10	good	eradicated	—
5	15	M	66	acute bronchitis	—	normal flora (<i>Mycoplasma</i>)	—	600 \times 12	good	unknown	—
6	32	F	43	acute bronchitis	—	normal flora	EM (800 \times 9) CFTM-PI (300 \times 5)	600 \times 7	fair	unknown	—
7	61	F	60	acute bronchitis	autoimmune hepatitis	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	—	400 \times 5	fair	super-infected (<i>H. influenzae</i>)	soft stool
8	65	F	45	chronic bronchitis	bronchiectasis DM	ND	CCL (1,000 \times 7)	300 \times 14	good	unknown	—
9	65	M	57	chronic bronchitis	pneumoconiosis pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> (0.39)	—	300 \times 15	good	unknown	—
10	62	M	47	chronic bronchitis	pneumoconiosis	normal flora (<i>S. sanguis</i>) (0.20)	—	300 \times 14	fair	unknown	—
11	73	M	?	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. aureus</i> (0.78)	—	300 \times 14	fair	unknown	—
12	59	F	47	chronic bronchitis	bronchiectasis	<i>K. ozaenae</i>	—	300 \times 14	fair	persisted	—
13	77	M	52	chronic (acute)* bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. aureus</i> (0.39)	—	300 \times 7	poor	unknown	—
14	32	M	57	chronic (acute)* bronchitis	bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i>	—	400 \times 15	good	eradicated	—
15	77	F	40	chronic bronchitis	RA	<i>S. aureus</i>	—	400 \times 18	good	eradicated	—
16	32	M	57	chronic (acute)* bronchitis	bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>	—	400 \times 32	good	diminished	—
17	36	F	?	chronic (acute)* bronchitis	—	ND	—	600 \times 10	good	unknown	—

DM: diabetes mellitus

RA: rheumatoid arthritis

ND: not determined

* acute exacerbation of chronic bronchitis

Table 1-2. Clinical results of cases treated with CFDN

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	Antibiotic given before (mg/day \times days)	Dose of CFDN (mg/day \times day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effects
18	50	F	46	chronic (acute)* bronchitis	bronchiectasis	normal flora	—	600 \times 12	good	unknown	—
19	36	M	?	chronic (acute)* bronchitis	—	normal flora (<i>C. parapsilosis</i>)	OFLX (unknown)	600 \times 17	fair	unknown	—
20	50	F	?	acute tonsillitis	—	ND	—	600 \times 3	excellent	unknown	—
21	51	F	50	acute tonsillitis	pancreatitis	<i>S. pyogenes</i>	—	400 \times 7	good	eradicated	—
22	27	M	66	acute tonsillitis	—	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025)	unknown	600 \times 13	good	eradicated	—
23	33	M	65	acute pharyngitis	—	normal flora	—	300 \times 4	good	unknown	—
24	36	M	56	acute pharyngolaryngitis	—	<i>S. aureus</i>	7432-S (400 \times 7)	600 \times 8	fair	eradicated	—
25	54	F	50	acute pyelonephritis	DM	<i>E. coli</i> (0.20)	AMPC (750 \times 2)	300 \times 7	excellent	eradicated	—
26	19	F	37	acute pyelonephritis	—	—	—	300 \times 11	good	unknown	—
27	54	F	61	acute pyelonephritis	ACTH-deficiency	<i>E. coli</i> (0.20)	—	300 \times 10	good	eradicated	—
28	38	M	70	acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> (0.39)	—	600 \times 11	excellent	eradicated	—
29	69	F	48	chronic cystitis	ITP neurosis	<i>E. coli</i>	—	200 \times 8	good	eradicated	—
30	22	F	51	acute cystitis	—	(<i>C. albicans</i>)	—	300 \times 3	excellent	unknown	—
31	57	F	56	acute cystitis	pulmonary fibrosis	<i>E. coli</i> (0.20)	—	300 \times 7	good	eradicated	—
32	73	M	47	prostatitis	—	<i>P. mirabilis</i> (0.10)	—	300 \times 14	fair	super-infected (<i>Pseudomonas</i>)	—
33	59	F	40	thrombophlebitis	SLE	ND	MINO (200 \times 14)	400 \times 4	unknown	unknown	—

DM: diabetes mellitus
 ND: not determined

ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura
 SLE: systemic lupus erythematosus
 *acute exacerbation of chronic bronchitis

Table 2. Clinical efficacy rates of CFDN

Diagnosis	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
RTI	24	2	14	7	1	66.7
pneumonia	1		1			100
acute bronchitis	6	1	3	2		66.7
chronic bronchitis	12		7	4	1	58.3
upper RTI	5	1	3	1		80.0
UTI	8	3	4	1		87.5
pyelonephritis	4	2	2			100
cystitis	3	1	2			100
prostatitis	1			1		0
Total	32	5	18	8	1	71.9

RTI: respiratory tract infection

UTI: urinary tract infection

で、平均10日間であった。

臨床効果は Table 1, 2 のように、肺炎の1例は有効で、急性気管支炎の6例では著効1例、有効3例、やや有効2例、有効率66.7%で、慢性気管支炎12例では有効7例、やや有効4例、無効1例で、有効率は58.3%とやや低率であった。急性扁桃炎と咽(喉)頭炎の5例では著効1例、有効3例、やや有効1例で有効率は80.0%であった。そこで、呼吸器感染症だけの有効率は66.7%であった。つぎに腎盂腎炎の4例では著効2例、有効2例であり、膀胱炎の3例も著効1例、有効2例で、有効率は100%であった。しかし、前立腺炎例ではやや有効にとどまった。また、血栓性静脈炎例は判定不能であった。そこで、全症例の有効率は32例中著効5例、有効18例で、71.9%であった。

これらをCFDNの1日使用量で有効率をみたのが Table 3 であるが、呼吸器感染症では1日量300ないし400mgで有効なものが多く、1日量600mgのとき必ずしも有効率が良好とはならなかった。しかし、慢性気管支炎例の1日量300mgは有効率33.3%と極端に悪く、1日量400~600mgが必要と云えた。前立腺炎以外の尿路感染症ではいずれの投与量でも有効率100%であった。また、他剤無効例の判定不能1例を除く5例中2例が著効ないし有効であった。

起炎菌別臨床効果を見ると、*S. pyogenes*, *S.*

pneumoniae によるものには有効で、*S. aureus* によるものにも有効例があったが、*E. faecalis* と *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *S. aureus* によるものなどにやや有効のものが多く、*S. aureus* (MIC: 0.39 μ g/ml) による慢性気管支炎の1例が無効であった。これらの有効でなかった例はいずれも中等症以上の塵肺症や中等症の気管支拡張症、肝炎といった難治性要因の著しいものがある症例であった。

細菌学的効果は、呼吸器感染症では不明のことが多かったが、*K. ozaenae* 以外の菌種は菌消失ないし菌減少が認められた。また1例で *Haemophilus influenzae* への菌交代が認められた。この *H. influenzae* 株についてのCFDNのMICは測定できていないが、CCLは6.25 μ g/mlであり、CFDNにも相当に耐性度の強い菌株であったと推定される。尿路感染症ではすべて菌消失したが、前立腺炎例では *Pseudomonas* spp. に菌交代がみられた。

副作用として、1例に下痢、1例に軟便が認められ、その出現率は6.1%であった。1例(症例No.2)は投与2日後に出現し、対症療法なく中止2日後に消失、1例(症例No.7)は投与2日後より1日2~5回軟便がみられ、のべ6日間の投与ののち2日後に消失し、いずれも重篤なものではなかった。CFDN使用前後での臨床検査値の変動をみたのが Table 4 であるが、好酸球増加が2例に、GOT・GPT上昇1例とGPT上昇1例とが認められた。

Table 3. Daily doses of CFDN and clinical efficacy

Diagnosis	Daily dose of CFDN (mg)	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	300	1		1			100
Acute bronchitis	300	2		2			100
	400	2	1		1		50.0
	600	2		1	1		50.0
Chronic bronchitis	300	6		2	3	1	33.3
	400	3		3			100
	600	3		2	1		66.7
Upper RTI	300	1		1			100
	400	1		1			100
	600	3	1	1	1		66.7
Pyelonephritis	300	3	1	2			100
	600	1	1				100
Cystitis	200	1		1			100
	300	2	1	1			100
Prostatitis	300	1			1		0

III. 考 察

新しく開発されたCFDNはCFIXとよく似た構造のものであるが、そのグラム陽性菌に対する抗菌力が改善されたCFIXの改良品とも云えるものである。一方、人体に投与されたときの血漿中濃度の上昇の改善はみられておらず、その血漿中半減時間がCFIXより短いといわれており、臨床応用するときの投与量、投与回数が問題となることである^{1,2)}。そこで、われわれもCFDNの臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、臨床応用したときの臨床効果と副作用など、CFDNの有用性を検討した。

九州大学第一内科入院患者由来の最近の臨床分離株に対するCFDNの抗菌力を接種菌量が原則として 10^8 cells/mlのところまで測定した。グラム陽性菌としては*S. aureus*と*E. faecalis*のみについて検討したが、これらに対するCFDNのMIC₅₀は0.78と12.5 μ g/mlであり、CFIXと比較すると5～6段階優れた抗菌力となっており、経口用セファロスポリン系抗生剤の中でグラム陽性菌に最も優れた抗菌力があると考えられているCCLと比較しても3～4段階優れている。とくに最近問題となっているメチシリン耐性*S. aureus* (MRSA)には6.25～12.5 μ g/ml程度の抗菌力が認められるようになっており³⁾。しかし、この程度のものであれば、生体に投与されたときのCFDN血漿中濃度を考えると、未だ十分なものとは云えない。このことは尿路以外の感染症の

原因となっている*E. faecalis*の場合にも問題となる。そのほかのグラム陽性菌として、*S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*などのMIC₅₀が0.05 μ g/mlと非常に優れたものであると報告されており、呼吸器感染症に有用であると云える。しかし、*S. pneumoniae*の中にすでに3.13 μ g/mlと大きなMICのものが存在しており⁴⁾、今後の耐性株の動向に注意する必要がある。

グラム陰性菌では*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*などにはCFDNはCFIXと同様の優れた抗菌力が認められており、しかも耐性株出現頻度が未だ低率であると云える。しかし、*E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *Citrobacter* spp.ではCFDNの抗菌力がやや劣っており、CFIXに及ばないものもある。それでもCCLに比べると抗菌力の増強は明らかである。また、*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *X. maltophilia*といった*Pseudomonas* spp.には全く抗菌力がないことを銘記しておく必要がある。なお、最近の呼吸器感染症の原因菌として増加傾向にある*B. catarrhalis*に対してはすべて1.56 μ g/mlで発育を阻止しており、CFDNの有用性が期待できよう。これらの成績は多施設での全国集計ともよく一致している。また、*H. influenzae*のMIC₅₀は0.39 μ g/mlで、MIC₁₀₀が1.56 μ g/mlという成績が得られている⁵⁾。

CFDNの吸収、排泄については、第I相試験において、CFDNの100mgと200mgの空腹時内服により血漿中濃度が4時間後に1.10と1.59 μ g/mlの最高値となり、徐々

Table 4-1. Laboratory findings of cases treated with CFDN

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis						Plts	ESR (1h)	CRP	Liver function				Renal function		Urinalysis		Immunology		
			Hb	RBC	Ht	WBC	N%	E%				GOT	GPT	Al-P (KAU)	T.Bil.	BUN	Cr.	protein	sugar	CA-T	Mp (HA)	
1	33	F	11.5 10.1	455 401	34.7 30.6	9,200 7,200	63 63	0 3	30.6 40.9	78 52	5+ 1+	23 20	15 16	6.0 6.4	0.4 0.4	12 9	0.6 0.5	± -	- -	- -	- -	40> 40>
2	76	F	11.6 11.0	341 330	33.4 32.2	11,800 7,300	53 55	7 5	22.0 21.0	32 16	0.2> 0.2>	25 24	20 16	70* 86*	0.4 0.3	26 22	1.4 1.4	- -	- -	256 512	20> 20>	
3	67	M	16.3 15.9	480 478	47.1 46.3	12,300 6,900	57 49	16 11	36.8 37.2	17	1+	19 19	15 23	11.9 10.9	0.7 0.5	14 14	0.9 0.9	- -	- -	- -	40> 40>	
4	76	M	13.4 13.7	432 448	39.8 41.1	14,900 6,600	88 58	2 10	18.8 24.7	15 17	5+ -	11 21	10 16	7.4 7.4	0.9 0.7	12 14	1.1 0.9	± ±	## +	- -	40> 40>	
5	15	M	17.3 16.4	587 558	52.2 49.6	13,500 6,000	66	2	16.1	16 25	5+ -	14 25	11 43	10.6 10.9	1.2 0.9	18 13	1.2 0.9	- -	- -	16 8	1024(CF) 1024(CF)	
6	32	F	12.2 12.5	382 406	35.8 37.7	18,400 9,000	85 57	1 2	38.6 40.3	48 60	2+ 1+	17 22	9 6	6.5 7.4	0.6 0.5	17 13	0.6 0.7	- -	- -	- -	40> 40>	
7	61	F	14.4 14.6	424 426	41.4 41.1	11,300 10,700	42 69	4 1	16.7 25.1	31 42	1.2 0.3	28 43	36 61	107* 120*	0.5 0.3	8 8	0.6 0.8	- -	- -	128 64	20> 20>	
8	65	F	13.5 13.0	446 439	39.1 38.9	7,400 4,300	78	1	35.2 28.5		-	38 25	27 14	8.1 7.5	0.8 0.3	17 17	0.7 0.7	- -	- -	- -		
9	65	M	12.7 12.6	411 408	39.0 38.7	5,000 4,600	57 58	2 3	21.1 24.1		6+ -	27 24	8 14	3.8 4.1	0.3 0.2	11 14	0.9 1.1	- -	- -	16		
10	62	M	14.0 13.5	471 457	43.2 41.4	4,800 5,700	60 62	3 0	19.2 21.9		- 2+	38 54	26 58	6.4 7.2	0.3 0.3	12 9	1.0 0.9	- -	- -	4		
11	73	M	13.9 14.3	480 503	43.3 44.4	9,200 9,100	50 67	1 1	22.0 27.2		- 1+	27 25	5 5	5.6 5.3	0.6 0.8	13 12	1.1 1.1	- -	- -	64 64		

*IU

before
afterCA-T : cold agglutinin titer
Mp(HA) : mycoplasma antibody(HA) titer

(underlined) : abnormal value

Table 4-2. Laboratory findings of cases treated with CFDN

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis						Plts	ESR (lh)	CRP	Liver function				Renal function		Urinalysis		Immunology	
			Hb	RBC	Ht	WBC	N%	E%				GOT	GPT	Al-P (KAU)	T.Bil.	BUN	Cr.	protein	sugar	CA-T	Mp (HA)
12	59	F	11.9 11.9	374 366	34.5 35.0	6,600 6,200	71 57	1 2	24.6 26.8	42 42	2.0 1.0	17 21	8 10	7.9 7.2	0.2 0.3	18 17	0.7 0.7	± ±	— —		
13	77	M	14.4 14.3	467 470	42.0 42.6	15,600 9,200	78 82	2 3	25.4 25.4	66 48	6+ 2+	21 20	12 12	5.1 5.0	1.1 0.3	18 17	1.2 1.1	— —	— —	40>	
14	32	M	15.1 15.2	499 510	43.8 44.8	4,500 4,800	67 58	2 2	21.5 25.9	17 6	0.2>	23 22	14 19	91* 90*	0.5 0.4	11 12	0.8 0.9	— —	— —	256 128	20> 20>
15	77	F	12.0 11.4	456 423	39.1 36.6	9,200 9,400	79 77	1 1	27.5 29.7	22 12	0.2> 0.8	23 25	18 16	107* 163*	0.4 0.2	16 17	0.8 0.7	— —	— —	32 32	20> 20>
16	32	M	16.3 15.9	553 524	48.4 46.1	4,900 4,900	65 44	1 3	21.7 22.2	2 2>	0.3 0.2>	24 22	22 18	91* 88*	0.6 0.7	12 15	0.9 0.8	— —	— —	256 256	40>
17	36	F	15.2 12.4	499 425	43.5 37.0	15,400 6,100	78 66	0 0	41.2	48 41	3.0 0.2>	12 18	8 17	5.7 6.3	0.4 0.3	9 11	0.6 0.8	— —	— —		
18	50	F	13.0 12.2	406 386	37.5 35.7	10,700 6,400	64 45	12 18	29.3 28.8	56 28	4+ —	29 30	31 32	12.5 12.5	0.5 0.4	15 16	0.7 0.7	— —	— —		40> 40>
19	36	M	13.2 13.7	409 428	39.0 43.0	10,100 10,700	66 67	0 3	35.7	50 34	3.0 2.0	25 23	12 16	6.7 6.6	0.6 0.4	21 12	0.9 0.8	± ±	— —	128	
20	50	F	14.3 12.1	427 374	40.5 35.5	18,500 6,800	89 77	0 0	21.7 27.8	35 39	6+ 2+	37 19	36 21	6.2 6.8	2.0 0.9	16 10	0.7 0.6	± —	— —		
21	51	F	14.2 14.4	491 496	42.0 41.6	13,000 9,000	70 53	0 1	22.8 37.7	23 8	5.9 0.2>	19 29	23 33	90 110	0.2 0.2	12 17	0.9 0.8	— ±	— —	64 64	20> 20>
22	27	M	15.4 14.2	517 490	45.2 43.1	12,100 7,200	70 68	2 3	21.1 22.3	41 30	4+ —	28 26	29 32	5.8 5.1	1.1 0.6	11 10	1.1 1.1	— —	— —		

CA-T : cold agglutinin titer before after
 Mp(HA) : mycoplasma antibody (HA) titer before after
 * IU (underlined) : abnormal value

Table 4-3. Laboratory findings of cases treated with CFDN

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis						ESR (1h)	CRP	Liver function				Renal function		Urinalysis		Immunology		
			Hb	RBC	Ht	WBC	N%	E%			Pits	GOT	GPT	Al-P (KAU)	T.Bil.	BUN	Cr.	protein	sugar	CA-T	Mp (HA)
23	33	M	14.8	476	42.9	13,800	80	0	17.2	33	5+	36	38	155*	0.8	11	0.9	-	-	-	-
			13.5	439	39.5	6,000	39	3	24.6	3+	30	39	157*	0.2	16	0.7	-	-	-	-	-
24	36	M	14.1	446	41.5	8,300	70	4	24.8	8	±	14	14	79*	0.8	13	0.9	-	-	-	256
			13.6	436	38.7	7,570	53	10	22.4	2	19	21	95*	1.1	15	0.9	-	-	-	-	256
25	54	F	15.1	523	47.2	10,600	73	0	24.7		4+	8	13	209*	0.8	12	0.3	±	±	±	±
			14.3	484	44.1	7,300	58	0	26.5		12	21	213*	0.3	9	0.3	±	±	±	±	±
26	19	F	12.8	481	39.3	12,600	68	5	22.2	10	2+	11	4	278*	0.6	9	0.5	±	±	±	±
			11.6	432	35.5	7,000	50	5	37.1	19	-	16	21	224*	0.1	9	0.4	-	-	-	-
27	54	F	14.1	455	42.9	10,400	77	0	16.4	54	5+	14	4	154*	0.4	10	0.8	+	+	+	+
			12.1	394	37.1	6,400	40	2	27.7	33	-	12	6	132*	0.3	7	0.7	-	-	-	-
28	38	M	15.9	528	47.7	15,400	75	1	17.0	38	6+	27	36	7.5	1.2	12	1.0	+	+	+	+
			14.6	488	43.5	6,500	46	9	18.1			26	41	11.3	0.6	12	1.0	-	-	-	-
29	69	F	13.4	459	40.4	5,000	47	1	2.1	6	-	10	9	104*	1.8	15	0.8	-	-	-	-
			13.5	455	39.9	4,300	64	1	3.9	5		-	14	8	108*	2.1	10	0.9	-	-	-
30	22	F	16.0	511	45.0	5,800	57	3	21.4		0.2>	18	11	5.1	0.8	14	0.9	+	+	+	+
			13.5	417	37.5	4,600	64	2		6	0.2>	17	12	5.1	0.8	9	0.7	±	±	±	±
31	57	F	13.9	458	44.4	7,100	68	0	26.0	10	±	13	26	260*	0.2	14	0.5	±	±	±	±
			13.7	436	41.7	5,200	60	0	25.3	7		-	13	28	252*	0.3	10	0.5	-	-	-
32	73	M	18.4	583	58.0	13,200	63	1		0.5	±	23	18	8.9	0.9	23	1.1	+	+	+	+
			15.8	510	47.2	8,000			3			-	17	20	7.5	0.7	22	1.2	-	-	-
33	59	F	12.5	405	39.2	11,400	84	0	19.1	96	0.2>	35	54	140*	0.3	19	0.8	±	±	±	±
			12.9	413	39.8	12,900	93	0	21.7	93	0.2>	40	67	131*	0.3	25	0.8	±	±	±	±

CA-T : cold agglutinin titer before
Mp (HA) : mycoplasma antibody (HA) titer after

*IU

(underlined) : abnormal value

に減少して半減時間は1.59および1.78時間であるという成績が発表されている¹⁾。これはCFIXのときと同様にCFDNの吸収が非常に遅く、しかもその血漿中濃度がやや低値であると云える。また、CFDNの半減時間がCFIXの2.45時間と比較すると短くなっている。このときの尿中排泄率は24時間で31%と26%であり、尿中排泄もCFIXのとき同様にあまりよくない¹⁾。これらのことは臨床応用にあたって、抗菌力とともに十分考慮しておく必要がある。また、食事によって影響を受けるようで、食後投与では血漿中濃度が低下し、尿中排泄率も低下するようである¹⁾。

CFDNの臨床応用については、関連施設の協力を得て、肺炎1例、気管支炎18例、扁桃炎および咽(喉)頭炎5例、腎盂腎炎4例、膀胱炎3例、前立腺炎1例、血栓性静脈炎1例の合計33例に、CFDNの1日量200~600mgを2~32日間使用した。その臨床効果はTable 2のまとめのように、呼吸器感染症では肺炎の1例が有効(100%)であったほか、急性上気道炎が80%と高い有効率が得られ、急性気管支炎が67%、慢性気管支炎では58%と、やや低率であった。このことは急性の、しかも上気道炎症にはグラム陽性菌の関与するものが多く、慢性気管支炎などでは難治性要因である中等症以上の基礎疾患のあるものが多かったことなどが関係していると思われる。その点では*E. coli*による急性炎症の多かった尿路感染症では前立腺炎以外はすべて著効ないし有効であった。しかし、これも基礎疾患のある複雑性尿路感染症となると、これ程の有効率は得られないと思われる。さらに、先にも述べたが、CFDNの1日使用量、投与方法が問題となるが、Table 3のように1日投与量にも投与方法にもとくに関係がないようで、起炎菌の種類、疾患の重症度、基礎疾患の有無といったことが最も関係していると思われる。それでも、慢性気管支炎の場合に1日量が300mgでは有効率が悪すぎるため、もっと多量を使用する必要があると云える。とくに喀痰中濃度を測定した成績をみると、1回200mgの投与でも最高0.09 μ g/mlであり¹⁾、喀痰中移行の悪いことを念頭に置いておく必要がある。

起炎菌別臨床効果を見ると、*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*によるものに有効例が多く、*E. faecalis*、*Klebsiella* spp.などといったものにやや有効ないし無効が集中していたのは、CFDNの抗菌力をよく反映してい

るようで興味深い。

内科領域の全国施設での治療成績の集計をみると、われわれとほぼ同様の傾向が認められており、呼吸器感染症全体での有効率が76.6%とわれわれの成績よりやや良好である。しかし、尿路感染症では77.8%となっており、われわれの方がむしろ良好であった。また、全国集計での分離菌別細菌学的効果を見ると、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*が90%前後の消失率であり、*Klebsiella* spp.、*H. influenzae*が56~59%の消失率で、複数菌感染となると30%台に悪化しているのが注目される¹⁾。とくにわれわれの症例の中には菌交代症として*H. influenzae*が出現してきたものもあった。この場合の分離菌のMICはCCLの成績からみる限り最も感受性の悪い菌株であり、喀痰中の濃度も低値であることなどがからみ合せて生じたことであろうが、十分に注意して使用する必要がある。

CFDNの副作用として、われわれは下痢、軟便を各1例に認めたにすぎなかったが、全国集計でも下痢が最も多く、発疹、胃症状、中枢神経症状などが認められている¹⁾。とくに着色便の排出があることが云われているが、われわれは経験していない。これらの副作用は投与開始2~3日後の比較的早期に出現しているので、投与に際しては最初によく注意しておく必要がある。臨床検査値異常変動として好酸球増加、GOT、GPT上昇が経験されたが、全国集計でもそのようなものが増えており、その他にBUN上昇、Al-Pの上昇などが認められている¹⁾。

いずれにしても、グラム陽性菌によることの多い呼吸器感染症、グラム陰性菌による尿路感染症に対して、CFDNは有用な薬剤と云える。

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) 澤江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、仁保喜之：Cefixime (CFIX)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6)：418~430、1985
- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。FK027、横浜、1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU,

KOJI TAKAKI, NOBUYUKI SHIMONO and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

MASAHIDE TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA and KENJI KONO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Fukuoka University, Fukuoka

ATSUSHI TAKITA

Department of Internal Medicine, Hamanomachi Hospital, Fukuoka

MICHIO FUKUMA

Department of Internal Medicine, Chikuhorosan Hospital, Fukuoka

TAKATOSHI YAMANE, KAZUHIRO HAYASHIDA and NORIAKI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Sawara Hospital, Fukuoka

KIYOSHI NINOMIYA

Department of Internal Medicine, Kyushu Koseinenkin Hospital, Kitakyushu

We performed basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new cephalosporin antibiotic, with the following results.

1. Antimicrobial activity

The MIC₉₀ of CFDN against various clinical isolates was as follows: 0.78 µg/ml against *Staphylococcus aureus*, 12.5 µg/ml against *Enterococcus faecalis*, 0.39 µg/ml against *Escherichia coli*, 0.78 µg/ml against *Klebsiella pneumoniae*, >100 µg/ml against *Enterobacter* spp., 50 µg/ml against *Serratia marcescens*, 0.78 µg/ml against *Proteus mirabilis*, 12.5 µg/ml against *Proteus vulgaris*, 100 µg/ml against *Citrobacter* spp. and >100 µg/ml against *Pseudomonas* spp. The activity of CFDN against Gram-positive cocci was 3-4 times stronger than that of cefaclor (CCL), and 5 - 6 times stronger than that of cefixime (CFIX). The activity against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Citrobacter* spp. was about the same as that of CFIX, and against other Gram-negative bacilli it was less than that of CFIX. On the other hand, the activity of CFDN was much stronger than that of CCL.

2. Clinical efficacy

One patient with pneumonia, 18 with bronchitis, 5 with tonsillitis or pharyngitis, 4 with pyelonephritis, 3 with cystitis, 1 with prostatitis, and 1 with thrombophlebitis were treated with CFDN in a daily dose of 200 - 600 mg for 2 - 32 days. Clinical response was excellent in 5 patients, good in 18, fair in 8, poor in 1 and unknown in 1. The clinical efficacy rate was 71.9%. CFDN was more effective in acute upper respiratory tract infections, pneumonia, and urinary tract infections. As for adverse reactions, diarrhea or loose stool were noted in 2 patients. As abnormal laboratory data, eosinophilia was seen in 2 patients, and elevated GOT and GPT or GPT alone were observed in 2.