

呼吸器感染症に対する Cefdinir の使用経験

高本正祇・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚
国立療養所大牟田病院内科*

軽症ないし中等症の呼吸器感染症13例に cefdinir (CFDN) の投与を行い下記の成績を得た。症例は肺に基礎疾患のない肺炎2例, ある肺炎5例, 肺に基礎疾患のある気管支炎6例であった。CFDNは1日600mg 食後投与し, 6~14日の投与期間であった。起炎菌が分離された症例は5例で, *Staphylococcus aureus* 1例, *Haemophilus influenzae* 3例, *H. influenzae*+*Streptococcus pneumoniae* 1例であった。全体の有効率は5/13, 38.5%であった。内訳をみると肺炎では57.1%, 気管支炎では16.7%であった。本剤はグラム陽性菌にかたよった抗菌スペクトラムを特徴とするため軽症または中等症の肺炎が適応となろう。また本剤は基礎疾患のある気管支炎では有効率は低かった。

Key words : Cefdinir, 呼吸器感染症, 経口セフェム剤

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口セフェム剤でグラム陽性菌, 陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有する。1988年12月開催の新薬シンポジウムによると, 特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* 等グラム陽性菌とともに MRSA にも強い抗菌力を示した。また, グラム陰性菌に対しては主要菌に対する CFDN の抗菌力は cefixime (CFIX) よりやや弱いのが cefaclor より明らかに強かったとの報告も見られる。一方内科臨床試験の報告では肺炎の有効率81.4%であるが慢性気管支炎のそれは68.1%で気道系炎症にやや劣るという成績であった。また呼吸器感染症で分離菌別細菌学的効果では *S.aureus* の消失率91.3%, *Streptococcus pneumoniae* 89.5% であるに対して *Klebsiella* のそれは56.3%, *Haemophilus influenzae* 59.3%でグラム陰性菌に対する効果がやや弱い傾向が見られた。今回我々は本剤を肺炎にかぎらず気管支炎もふくめて軽症ないし中等症の呼吸器感染症に使用する経験を得たので以下報告する。

I. 試験方法

対象 (Table 1) は1988年7月より1989年3月迄の間に国立療養所大牟田病院にて外来治療を受けた呼吸器感染症13例で男性4例, 女性9例である。年齢は15歳~78歳 (平均54.1歳), 対象疾患は肺炎7例, 気管支炎6例, 重症度は軽症11例, 中等症2例, 肺に基礎疾患を有する症例は11例で慢性気管支炎7例, 気管支拡張症1例, 気管支拡張症+陳旧性肺結核症1例, 陳旧性肺結核症1例, 中葉症候群1例であった。

アレルギー既往歴は全例に認められず, CFDN 投与前抗生剤の使用も全例認められなかった。

CFDN の投与方法 (Table 2) は100mg (力価) カプセルを用い, 1回200mg 1日3回食後投与, 投与期間は6日より14日 (平均10.5日), 総投与量は3.2g~8.4g (平均6.3g) であった。CFDN 投与前, 全例同意を取得されている。なお15歳の症例は両親死亡のため現在養護施設入所中であり, 同施設の担当の先生の同意を取得している。効果判定基準は菌の消長のほか, 咳, 痰 (量および性状), ESR, CRP 等の自他覚所見を総合して, 著効, 有効, やや有効, 無効とした。

菌が分離された症例は5例で *S.aureus* 1例, *H.influenzae* 3例, *S.pneumoniae*+*H.influenzae* 1例であった。

II. 成績

臨床成績としては全体で著効2例, 有効3例, やや有効4例, 無効4例で有効率は38.5%でありかばしい成績ではなかった。肺炎の有効率57.1%, 気管支炎16.7%で特に気管支炎の成績が悪かった。

細菌学的効果は *H.influenzae* の2例はいずれも不変, *S.aureus* の1例は消失, *S.pneumoniae*+*H.influenzae* の場合は *S.pneumoniae* のみ消失したが, *H.influenzae* は不変であり全体的に *H.influenzae* に対する効果が悪かった。なお, case 9 で分離された *H.influenzae* は投与後の喀痰が採取できなかったため不明と判定された。

副作用は1例 (case 7) に認められた。57歳, 女性, 慢性気管支炎を基礎疾患にもつ肺炎の症例で本剤投与前直後より少し不快感があったが9日目に中等度の上腹部痛, 嘔気, 下痢等の胃腸症状が出現し胃散を1日分投与した。本剤中止後軽快しているため本剤との関係は多

Table 1. Clinical summary of patients treated with CFDN

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Infection	Severity	Underlying disease	Preceding therapy	History of allergy
1	73 F	45	pneumonia	mild	(-)	(-)	(-)
2	15 F	47	pneumonia	mild	(-)	(-)	(-)
3	78 M	55	pneumonia	moderate	chronic bronchitis	(-)	(-)
4	53 F	50	pneumonia	mild	chronic bronchitis	(-)	(-)
5	67 F	38	pneumonia	moderate	chronic bronchitis	(-)	(-)
6	71 M	37.5	pneumonia	mild	chronic bronchitis	(-)	(-)
7	57 F	62	pneumonia	mild	chronic bronchitis	(-)	(-)
8	53 F	49	bronchitis	mild	chronic bronchitis	(-)	(-)
9	33 M	67	bronchitis	mild	bronchiectasis	(-)	(-)
10	63 F	44	bronchitis	mild	old pulmonary tuberculosis	(-)	(-)
11	47 F	52	bronchitis	mild	chronic bronchitis	(-)	(-)
12	68 M	42	bronchitis	mild	bronchiectasis old pulmonary tuberculosis	(-)	(-)
13	25 F	54	bronchitis	mild	middle lobe syndrome	(-)	(-)

分ありとなった。

臨床検査値の異常 (Table 3, 4, 5) は GOT の軽い上昇 (40 IU, 正常域 9~31 IU) が 1 例 (case 4) にみられたが、特別に処置することなく投与終了 21 日後の成績では 28 IU と正常に復している。本症例は 1981 年より慢性気管支炎として管理中であるが、それまで肝機能の異常を認めたことがなかったため、投与前値はないが本剤との関係は可能性ありと考える。Case 8 で認められた白血球数の変動 (5,000→2,900) については、1981 年から本症例を管理しているが、急性増悪のない時は 3,000 ぐらいであること、また本院における白血球数の正常域が 3,100~8,800 であることから臨床問題ないと考えている。

III. 考 察

経口抗菌剤、抗生剤の開発は新キノロン系薬剤の進歩と共にセフェム系抗生剤にも大きな波が押し寄せ、グラム陽性球菌より陰性菌まで幅広いスペクトラムを有する薬剤や、いわゆる prodrug として製剤され体内で抗菌力を発揮する薬剤、腸管よりの吸収をよくして血中濃度を高めるように改良された薬剤など多くの特徴ある薬剤がみられる。

経口セフェム剤の CFDN はグラム陽性菌に対して有効であることが特徴と思われる。早期臨床試験でもグラム陽性菌が主として起炎菌となるような疾患群に対しては有効率が高いようである。

最近我々は呼吸器感染症を肺炎と気管支炎に分け、それぞれを肺に基礎疾患が有る場合 (慢性気管支炎、肺気腫など) とない場合に分類して検討している²⁻⁵⁾。その理由は前報⁵⁾に詳述したので省略するが今回もそれにした

Table 2. Clinical results of CFDN

Case No.	Dosage		Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	Remarks
	daily dose (mg × times)	duration (days)					
1	200 × 3	14	8.4	NT	unknown	good	(-)
2	200 × 3	10	6.0	NT	unknown	fair	(-)
3	200 × 3	14	8.4	<i>S. aureus</i> → (-)	eradicated	excellent	(-)
4	200 × 3	11	6.6	NT	unknown	good	(-)
5	200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> → <i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	decreased	good	(-)
6	200 × 3	7	4.2	NT	unknown	poor	(-)
7	200 × 3	9	5.4	<i>H. influenzae</i> → <i>H. influenzae</i>	unchanged	poor	epigastralgia, nausea, diarrhea
8	200 × 3	14	8.4	NF	unknown	excellent	(-)
9	200 × 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> → NT	unknown	fair	(-)
10	200 × 3	10	6.0	NT	unknown	fair	(-)
11	200 × 3	14	8.4	NT	unknown	poor	(-)
12	200 × 3	14	8.4	NF	unknown	fair	(-)
13	200 × 3	6	3.2	<i>H. influenzae</i> → <i>H. influenzae</i>	unchanged	poor	(-)

NT: not tested NF: normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after administration of CFDN (p.o.)

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro.		Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
								stabs (%)	segs (%)			
1	B	425	12.6	39.1	3,700	0	0	6	49	42	3	24.3
	A	425	12.8	40.7	3,000	0	2	1	49	43	4	15.9
2	B	465	14.2	42.4	7,400	0	11	3	49	26	11	27.2
	A	492	14.5	43.8	7,300	0	4	2	54	32	8	25.6
3	B	416	13.8	42.4	7,600	0	1	11	65	20	3	10.6
	A	449	15.1	46.6	6,400	0	4	5	36	50	5	9.7
4	B	405	12.2	38.0	7,900	0	0	9	64	21	6	27.6
	A	405	12.1	37.8	3,500	0	0	3	56	36	5	25.1
5	B	385	11.4	35.3	10,600	0	1	8	70	7	14	26.8
	A	398	11.6	36.9	5,200	0	2	2	61	12	23	38.0
6	B	364	10.8	34.7	9,400	0	1	5	57	31	6	35.1
	A	370	10.8	34.7	12,900	0	1	4	75	13	7	49.5
7	B	356	11.4	36.1	5,400	0	1	9	50	29	11	18.0
	A	366	12.2	37.3	5,700	0	1	4	63	29	3	15.2
8	B	374	11.5	34.7	5,000	0	4	7	61	21	7	22.4
	A	371	11.5	35.0	2,900	0	2	5	63	18	12	23.4
9	B	466	14.7	43.7	8,100	0	0	3	53	40	5	26.4
	A	499	15.7	46.6	9,700	0	0	11	58	23	8	28.8
10	B	358	11.4	35.8	4,600	0	8	10	60	20	2	30.5
	A	334	10.6	32.4	4,600	0	3	7	58	28	4	33.2
11	B	463	13.7	43.1	4,300	1	1	3	53	36	6	19.4
	A	391	12.0	37.0	6,200	0	3	1	70	23	3	17.5
12	B	463	13.0	41.3	7,900	0	1	3	67	20	9	29.9
	A	488	13.7	43.0	6,800	1	1	3	69	21	5	29.5
13	B	419	10.9	34.8	12,200	0	0	9	73	13	5	18.6
	A	421	11.0	34.3	8,400	0	2	7	77	12	2	23.4

B: before, A: after

Table 5. Laboratory findings before and after administration of CFDN (p.o.)

Case No.		Urinalysis				ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)
		protein	sugar	urobilinogen	sediment		
1	B	(-)	(-)	normal	18	2(+)	
	A	(-)	(-)	normal	6	(-)	
2	B				9	(-)	
	A				9	(-)	
3	B	(-)	(-)	(-)	15	4(+)	
	A	(-)	(-)	(-)	11	(-)	
4	B				18	(+)	
	A				9	(-)	
5	B	(-)	(-)	normal	46	6(+)	
	A	(-)	(-)	normal	38	2(+)	
6	B	(-)	(-)	normal	14	3(+)	
	A	(-)	(-)	(±)	4	4(+)	
7	B	(-)	(-)	normal	44	(-)	
	A	(-)	(-)	normal			
8	B				21	(+)	
	A				7	(-)	
9	B				3	(+)	
	A				2	(-)	
10	B				44	(+)	
	A				50	(-)	
11	B				4	(-)	
	A				8		
12	B				16	(+)	
	A				9	(±)	
13	B				8	(+)	
	A				48	4(+)	

B: before, A: after

Table 4. Laboratory findings before and after administration of CFDN (p.o.)

Case No.		GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	d-Bil. (mg/dl)	t-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)
1	B	18	10	104	0.2	0.3	16	0.5
	A	22	12	105	0.2	0.4	15	0.5
2	B	24	13	292	0.1	0.2	13	0.4
	A	16	7	137	0.3	0.5	13	0.8
3	B	16	6	164	0.3	0.4	12	0.8
	A	16						
4	B	40	14	152	0.1	0.3	20	0.7
	A	14	12	182	0.1	0.2	17	0.9
5	B	15	11	192	0.1	0.2	18	1.0
	A	18	12	264	0.2	0.3	17	1.0
6	B	26	12	204	0.2	0.3	13	1.0
	A	12	11	175	0.1	0.2	14	0.5
7	B	12	10	165	0.3	0.5	14	0.7
	A	27	15	166	0.3	0.4	20	0.5
8	B	16	7	178	0.3	0.4	16	0.7
	A	16	9	182	0.3	0.4	16	0.7
9	B	17	9	156	0.3	0.5	16	0.6
	A	18	11	158	0.2	0.3	10	0.7
10	B	37	11	146	0.1	0.3	13	0.7
	A	21	12	159	0.1	0.2	14	0.7
11	B	14	10	128	0.4	0.5	6	0.4
	A							

B: before, A: after

Table 6. Classification of respiratory tract infection

Underlying disease of the lung	Pneumonia	Bronchitis
(-)	1/2	0
(+)	3/5	1/6

No. of cases evaluated as good and excellent/No. of total cases

がった。

今回の有効率は基礎疾患のない肺炎は1/2, ある肺炎は3/5, 基礎疾患のある気管支炎は1/6であった (Table 6)。

呼吸器感染症は肺炎の場合 *S.aureus*, *S.pneumoniae* 等のグラム陽性球菌が起炎菌である場合が多いが, 気管支炎の場合は *H.influenzae*, または *H.influenzae*+*S.pneumoniae* のようにグラム陰性菌が関与する場合が多い。新薬シンポジウムにおける報告では *H.influenzae* に対するCFDNのMICはCFIXより悪いがMIC₅₀, MIC₉₀共に0.39μg/mlを示している。しかし内科臨床試験ではグラム陰性菌に対する消失率はやや劣るようである。今回の我々の成績も肺炎に対する有効率は57.1%とまずまずであったが, 気管支炎に対しては16.7%と非常に悪かった。これを裏付けるように分離菌のうち *S.aureus*, *S.pneumoniae* は消失したが *H.influenzae* は3/3は不変であった。

今回の我々の臨床試験は対象をもっと厳密に単純な肺炎のみに限定すれば有効率も上昇したと思われるが実際には肺に基礎疾患を有する症例が5/7と過半数を占めたためこのような成績に成ったものと思われる。

副作用, 臨床検査値の異常は各1件見られたが, 重篤なものはなく一般の経口セフェム系薬剤と同等と考えられた。

以上の成績より本剤はグラム陽性菌が起炎菌と考えられる感染症 (単純な肺炎) に使用するべきと思われる。

また, 本剤は基礎疾患のある気管支炎で有効率が低かった。

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) 高本正祇, 北原義也, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田 厚: T-2588の呼吸器感染症に対する使用経験並びに血中濃度測定の見積り. *Chemotherapy* 34(S-2): 509-514, 1986
- 3) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対するHBKの使用経験並びに血中濃度の測定. *Chemotherapy* 34(S-1): 306-316, 1986
- 4) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症における使用経験および血中濃度の測定. *Chemotherapy* 33(S-4): 687-693, 1985
- 5) 高本正祇, 原田 進, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対するCS-807の使用経験ならびに血中濃度の検討. *Chemotherapy* 36(S-1): 558-564, 1988

CLINICAL STUDY OF CEFDINIR ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASAHIRO TAKAMOTO, YOSHIYA KITAHARA, TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA

Department of Internal Medicine
National Sanatorium Ohmuta Hospital
1044-1 Tachibana, Ohmuta 837, Japan

Cefdinir (CFDN) was administered to 13 patients with mild or moderate respiratory tract infections, and the following results were obtained.

The subjects were 7 patients with pneumonia (2 without and 5 with underlying disease of the lung) and 6 patients with bronchitis with underlying disease of the lung. CFDN was administered orally at a daily dose of 600mg for 6-14 days in three divided doses. Causative organisms were isolated in 5 of the 13 patients.

The overall clinical efficacy rate was 38.5% (5/13), 57.1% in pneumonia and 16.7% in bronchitis.

We find CFDN to be useful in mild or moderate pneumonia without underlying disease of the lung, because of its broad antibacterial spectrum against Gram-positive as well as Gram-negative organisms.