

Cefdinir の呼吸器感染症に対する基礎的・臨床的研究

林 敏明・山田 洋・安岡 彰
 笹山一夫・道津安正・河野 茂
 山口恵三・廣田正毅・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科*

木谷崇和
 国立嬉野病院内科

富田弘志
 北九州市立八幡病院内科

餅田親子・菅原和行・臼井敏明
 長崎大学医学部附属病院中央検査部

セフェム系経口剤の cefdinir (CFDN) を用いて、基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力

教室保存の標準株30株と喀痰由来の臨床分離株639株について cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) を対照として CFDN の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。その結果、グラム陽性菌に関しては5剤の中ではCFDNが最も優れており、特にブドウ球菌 (MSSA) に対して強力であった。グラム陰性菌に関してはCFIXにはやや劣るものの他の3剤よりも概して優れていた。

2) 血中および喀痰内濃度

慢性気道感染症患者3名にCFDN 200mg を経口投与した時の血中濃度は5～8時間目に測定時間内での最高値1.6～1.8 μ g/ml を示し、比較的良好であったが、喀痰内濃度は2例で低濃度に検出されたのみであった。

3) 臨床効果および副作用

肺炎10例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症 (感染増悪) 3例、び慢性汎細気管支炎2例、その他3例にFK482を投与した時の有効率は50.0%で、肺炎に対しては80.0%の有効率を示した。なお、インフルエンザ桿菌の関与した気道感染症の成績は低率であった。いずれの症例も重篤な副作用は認められなかった。

Key words : Cefdinir, 抗菌力, 臨床的評価, 呼吸器感染症

経口セフェム剤の開発は近年めざましいものがあり、その抗菌力はさらに広がって注射用第三世代セフェム剤に匹敵するところまできている。この中には製剤化の変更により、そのままでは腸管での吸収性が悪いためプロドラッグとして投与し、吸収された後本来の抗菌力を発揮するものもあり、その一部はすでに臨床的に使用されて高い評価を受けている。

今回、藤沢薬品研究所で開発された新経口セフェム剤である cefdinir (CFDN) はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌にペニシリンと同等

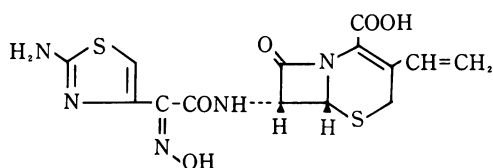


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

の優れた抗菌力を示すことが判明している。加えて β -ラクタマーゼに安定となっており、その臨床効果に期待が持たれている。

本剤の構造式はFig.1に示したごとく7-アミノセファロ

Table 1. Antimicrobial activity of CFDN and other antibiotics

Standard strains	CFDN	CEX	CCL	CFIX	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.05	3.13	3.13	6.25	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	0.1	6.25	3.13	12.5	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	3.13	3.13	6.25	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.1	3.13	1.56	6.25	25
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	≤0.025	0.05	≤0.025	0.78	≤0.025
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤0.025	0.05	≤0.025	0.78	≤0.025
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.78	0.2	100	≤0.025
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	12.5	3.13	0.2	3.13
<i>Escherichia coli</i> BHN	≤0.05	6.25	0.78	≤0.05	0.78
<i>Escherichia coli</i> kp	≤0.05	6.25	1.56	≤0.05	1.56
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.2	6.25	3.13	0.39	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	≤0.05	3.13	0.39	≤0.05	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW10	0.1	6.25	0.78	0.2	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW14	≤0.05	3.13	0.78	0.1	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW29	≤0.05	3.13	0.78	≤0.05	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW35	≤0.05	3.13	0.78	≤0.05	0.39
<i>Salmonella typhi</i> H 901	0.2	3.13	0.78	≤0.05	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	3.13	0.78	≤0.05	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	3.13	0.78	≤0.05	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Denken	0.1	6.25	0.78	≤0.05	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.2	12.5	1.56	0.1	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	25	>100	12.5	12.5	100
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	100	>100	>100	3.13	>100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤0.05	6.25	0.78	≤0.05	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	1.56	50	25	≤0.05	50
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	≤0.05	12.5	6.25	≤0.05	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kobayashi	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	100	>100	>100	3.13	50
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	25	100	25	6.25	3.13

CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin

スポラン酸の3位にビニル基を、7位にアミノチアゾリル基とヒドロキシミノ基を有している¹⁾。

私たちは本剤の標準株および各種臨床分離株に対する抗菌力を検討し、さらに種々の呼吸器感染症に対し本剤を使用する機会を得、若干の知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室保存の標準株30株と、当検査部において各種臨床材料から1986年から1988年に分離されたグラム陽性菌248株 (*Staphylococcus aureus* MSSA 35株, MRSA 37株, *Streptococcus pyogenes* 84株, *Streptococcus agalactiae* 30株, *Streptococ-*

cus pneumoniae 29株, *Enterococcus faecalis* 33株), およびグラム陰性菌391株 (*Branhamella catarrhalis* 33株, *Escherichia coli* 34株, *Citrobacter freundii* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 35株, *Klebsiella oxytoca* 22株, *Enterobacter aerogenes* 35株, *Proteus vulgaris* 35株, *Proteus mirabilis* 34株, *Morganella morganii* 33株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Haemophilus influenzae* 33株, *Acinetobacter anitratus* 35株) の計639株を用いて、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、抗菌力の比較のため対照薬として経口剤のcephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) のMICも同時に測定した。なお, *S. pyogenes*, *K. oxytoca* に関してはCEXの検討は実施しなかった。

MICの測定はMIC 2000（ダイナテック社）を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は 10^5 cfu/mlとなるよう調整し、行った²⁾。

2) 実験成績

標準株（30株）に対する本剤とCEX，CCL，CFIX，AMPCの抗菌力測定成績をTable 1に一括して示した。グラム陽性菌においては比較した5剤のなかで本剤が最も優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌においてもほとんどの菌種で、CFIXと同様に優れた抗菌力を有していた。しかし *Serratia marcescens* や *Pseudomonas* spp. などの弱毒菌に対してはCFIXを除く他の3剤と同様に

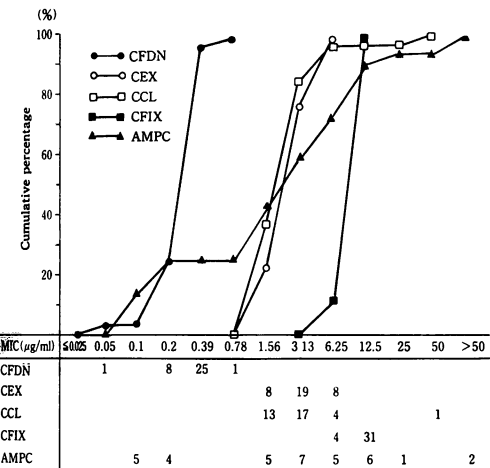
に抗菌活性は認められなかった。

最近の臨床分離株17菌種639株に対する本剤および他の4剤の抗菌感受性成績を、MIC分布ならびに累積曲線でFig.2～19に示した。

S.aureus（MSSA）においては、本剤が最も優れており全株が $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下であった。MIC₉₀では $0.39\mu\text{g/ml}$ となり、比較した他の4剤よりも3管ほど強い抗菌力を示した（Fig.2）。

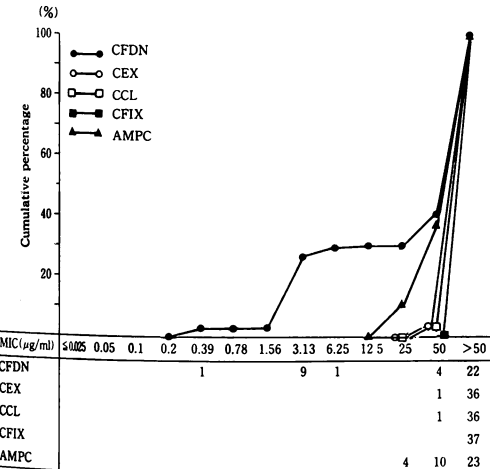
S.aureus（MRSA）では本剤を含めて検討した全ての薬剤に耐性であった（Fig.3）。

S.pyogenes に対しては本剤とAMPCは極めて優れた



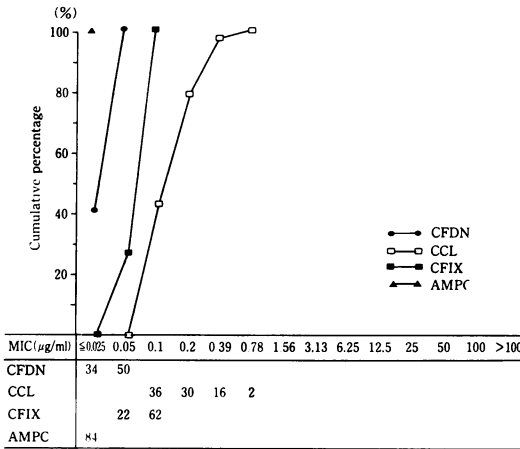
CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin

Fig. 2. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (35 strains).



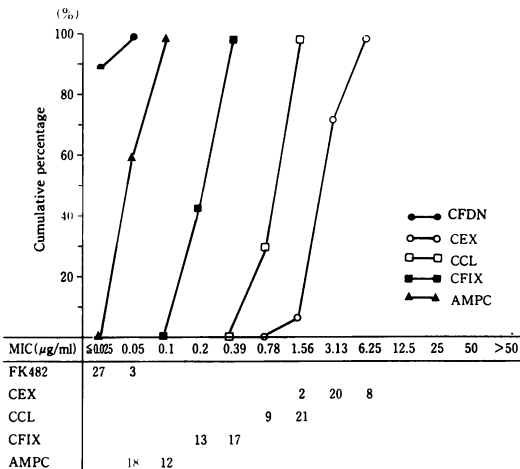
CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin

Fig. 3. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (37 strains).



CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin

Fig. 4. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Streptococcus pyogenes* (84 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin

Fig. 5. MIC distribution of FK482 and other antimicrobial agents against *Streptococcus agalactiae* (30 strains).

感受性を示し全株が0.05μg/ml以下であった。次いでCFIX, CCLの順であった (Fig.4)。

S.galactiae に対しては検討した 5 剤のなかではCFDNが最も優れた感受性を示し全株が0.05μg/ml以下となり、次いでAMPC, CFIX, CCLの順であった (Fig.5)。

S.pneumoniae に対してはAMPCが最も優れており、1株を除いた全株が0.025μg/ml以下であり、次いでCFDNも全株が0.1μg/ml以下の感受性を示した。CEXのピーク値は1.56μg/mlで最も劣っていた (Fig.6)。

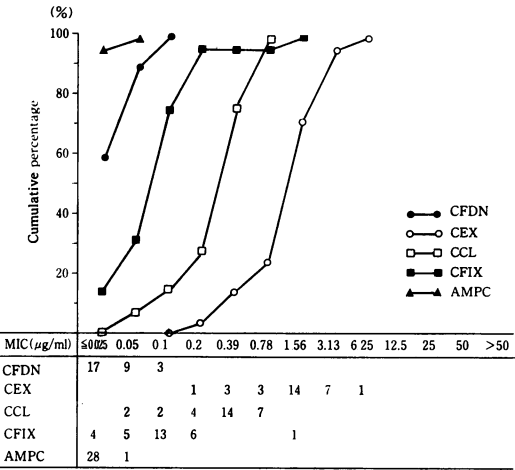
E.faecalis に対してはAMPCが最も優れ、そのピーク

値は0.39μg/mlであった。次いで本剤のピーク値の1.56μg/mlとなり、他の3剤には感受性を示さなかった (Fig.7)。

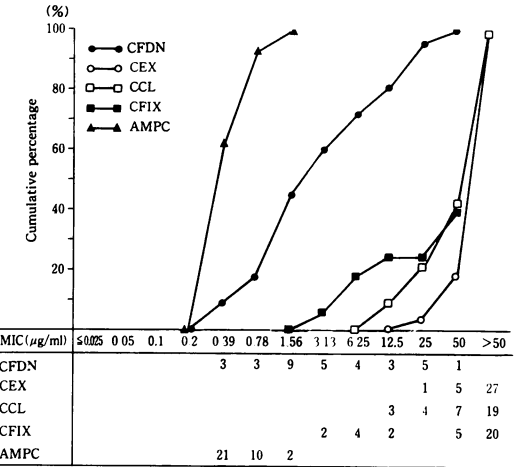
B.catarrhalis に対してはピーク値で見るとAMPCが最も優れていたが、感受性の幅では本剤とCFIXが全株0.78μg/ml以下に分布しておりAMPCを含めた他剤よりも良好な感受性であった (Fig.8)。

E.coli に対しては本剤とCFIXが最も優れた感受性を示し、そのピークは0.1μg/mlであった (Fig.9)。

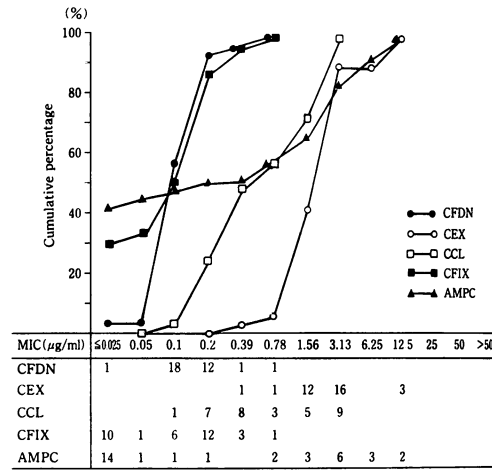
C.freundii に対しては本剤が比較的良好な感受性を示したが、いずれもその分布にはかなりのばらつきが見ら



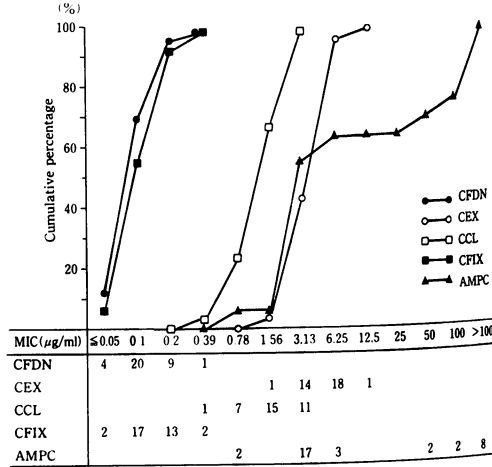
CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 6. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* (29 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 7. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis* (33 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 8. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Branhamella catarrhalis* (33 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 9. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Escherichia coli* (34 strains).

れた (Fig.10)。

K.pneumoniae に対しては CFIX が $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを有し、次いで本剤が $0.1\mu\text{g/ml}$ と優れていた。AMPC には感受性を示さなかった (Fig.11)。

K.oxytoca に対しては本剤と CFIX のみが優れた感受性を示し、他剤と大きな開きがあった (Fig.12)。

E.aerogenes に対しては CFIX が $0.2\mu\text{g/ml}$ の最も良好なピークを示し、次いで本剤の順であった (Fig.13)。

P.vulgaris に対してはピークが $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下の CFIX が最も高感受性を示し、次いで本剤であったが幅広い分布が見られた (Fig.14)。

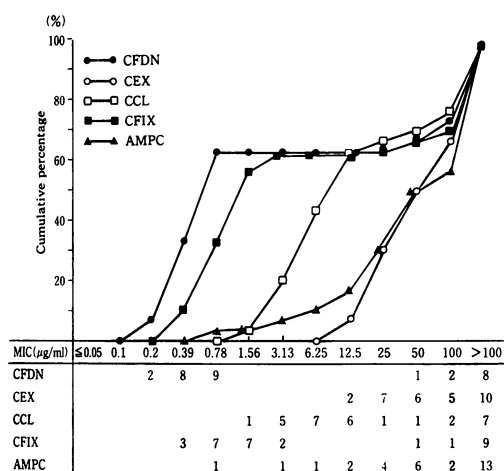
P.mirabilis に対しては CFIX に次いで本剤が極めて強い抗菌力を示した (Fig.15)。

M.morganii に対しては CFIX が最も優れており、次いで CCL, 本剤の順であった (Fig.16)。

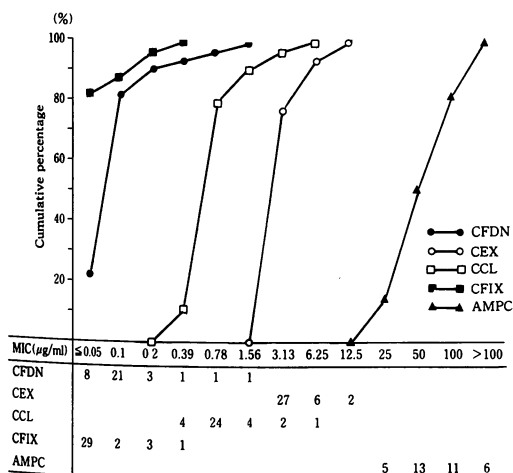
P.aeruginosa に対しては本剤を含めて検討した 5 薬剤共に抗菌力は認めなかった (Fig.17)。

H.influenzae に対しては CFIX が最も強い抗菌力を有し、次いで本剤が $0.2\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、優れた感受性を認めた (Fig.18)。

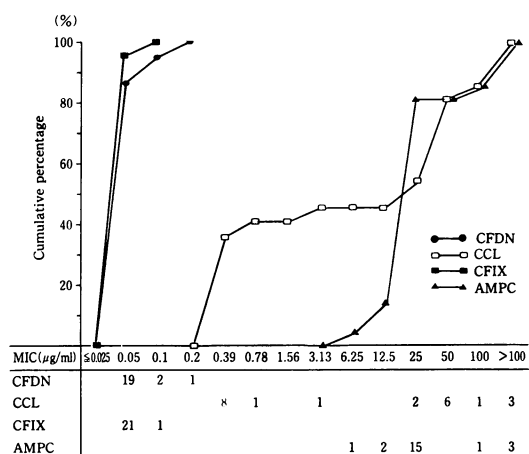
A.anitratus に対しては 5 薬剤中では本剤が最も優れていたがその抗菌力のピークは $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、やや



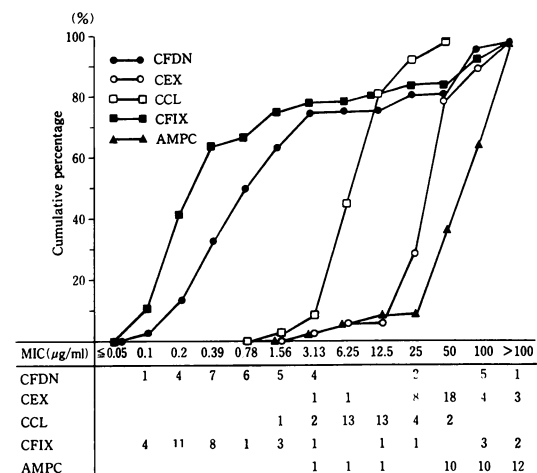
CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 10. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Citrobacter freundii* (30 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 11. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* (35 strains).



CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 12. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Klebsiella oxytoca* (22 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 13. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Enterobacter aerogenes* (35 strains).

低感受性の傾向にあった (Fig.19)。

2. 体内動態 (血中および喀痰中濃度)

1) 実験方法

本試験に同意し腎機能に異常を認めず、十分な喀痰量が得られる慢性気道感染症患者3例 (慢性気管支炎2例、慢性汎細気管支炎1例) を対象にして本剤200mgを空腹時経口投与し、経時的に原則として投与前、1、2、4、6、8時間目に採血を行い、また投与後2時間毎の喀痰を全量滅菌シャーレに採取してそれぞれの試験に供した。

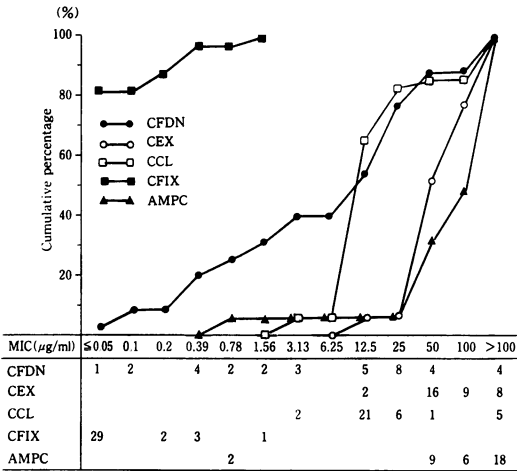
濃度の測定は *Providencia stuartii* ATCC 43664を検

定菌とするカップ法による bioassay にて行った。

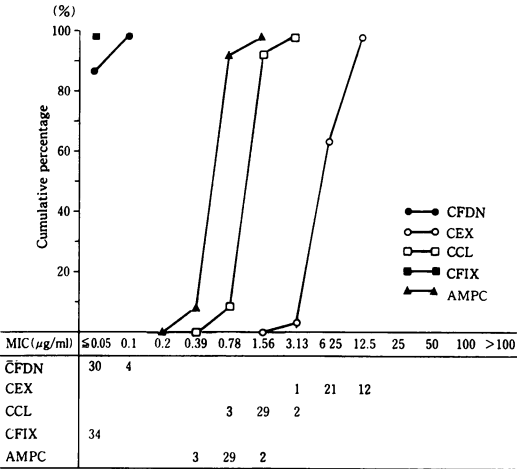
2) 実験成績

成績を Fig.20~22に示した。血中濃度の最高値はいずれも4時間目以降にあり、case 1およびcase 2 (1.76、1.81 μ g/ml) では最後に採血した時間帯に見られ、残念ながらその後の経過が明らかでなかった。Case 3では5時間目に1.60 μ g/mlに達し8時間目でもなお1.22 μ g/mlの高い濃度を保っていた。

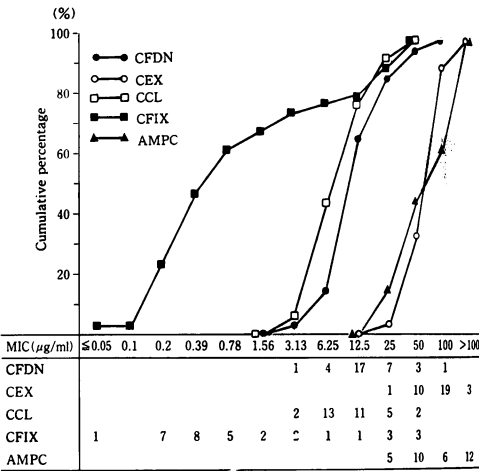
一方、喀痰内濃度はそれほどの上昇が見られず、case 1で4~6時間目に、case 2で3~6時間目に0.024~0.03 μ g/mlが検出されたのみで、case 3ではい



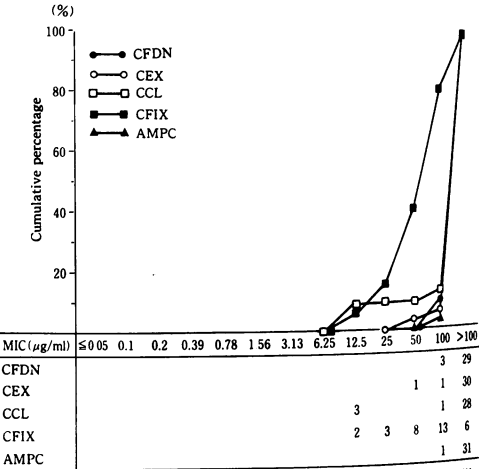
CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 14. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Proteus vulgaris* (35 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 15. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Proteus mirabilis* (34 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 16. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Morganella morganii* (33 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 17. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* (32 strains).

ずれの時間帯でも検出限度以下であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例、投与方法および投与量

総投与症例は、長崎大学医学部第二内科およびその関連施設における1986年11月から1988年2月までの入院および外来の呼吸器感染症と思われた21例であった (Table 2)。なお試験に先立ち患者の同意を得た。疾患の内訳は肺炎10例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症の感染増悪3例、び慢性汎細気管支炎2例、クラミジア肺炎2例、その他1例であった。この中には本剤の臨床用

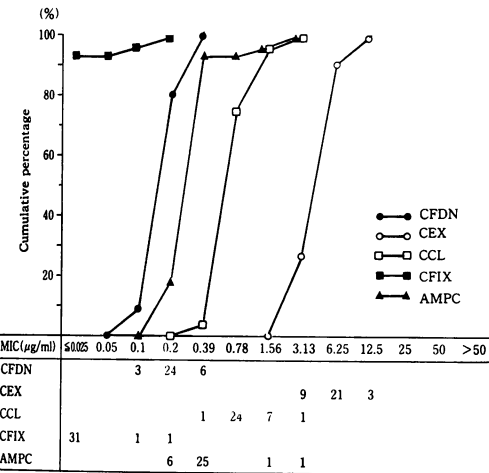
量検討試験に供した8例 (細菌性肺炎6例、クラミジア肺炎1例、その他1例) が含まれている。

全対象症例の年齢は18歳から77歳にわたり、平均47.9歳で、性別は男性9例、女性12例であった。

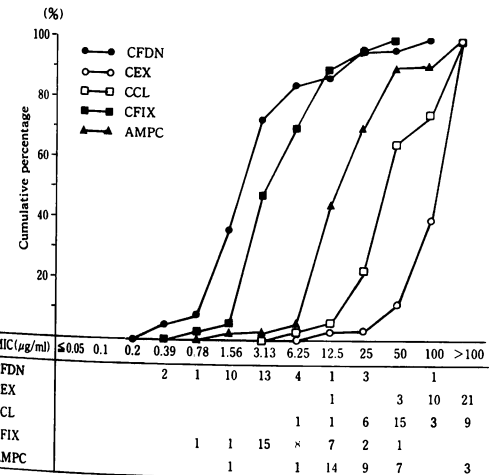
全対象症例の投与方法および投与量は100mg (力価) カプセルを用いて1回200mg 1日3回が17例を占め最も多く、そのほかは1回100mg 1日3回で食間または食後に経口投与されていた。

2. 効果判定の基準

臨床効果の判定は投与前後における発熱、咳嗽、喀痰、胸痛、胸部ラ音などの臨床症状および所見と胸部レ線、



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 18. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae* (33 strains).



CEX: cephalixin CCL: cefaclor CFIX: cefixime AMPC: amoxicillin
Fig. 19. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Acinetobacter anitratus* (35 strains).

Case 1, 72 y.o. 33 kg, chronic bronchitis.

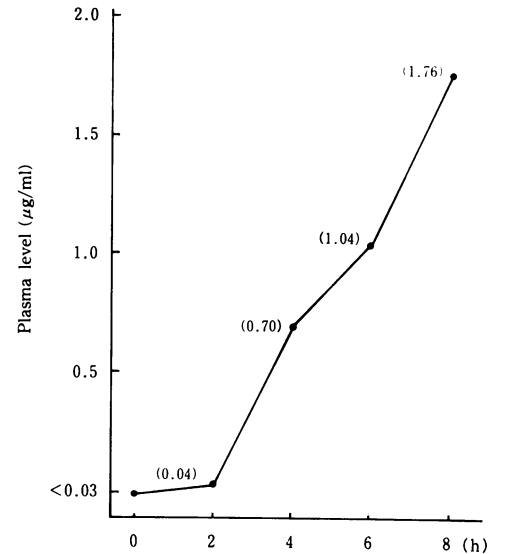
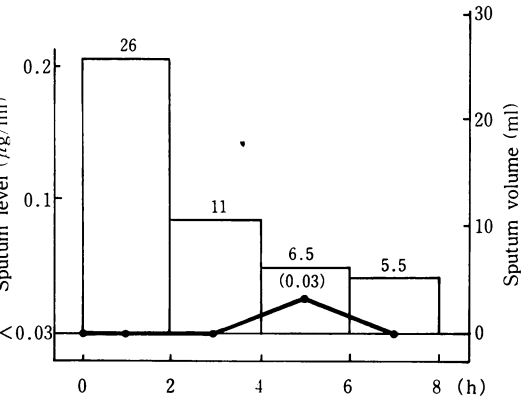


Fig. 20. Sputum and plasma levels of CFDN (200 mg, p.o.).

血沈, CRP, 白血球数などの検査所見の改善ならびに起炎菌の推移により総合的に決定し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5段階に判定した。

3. 臨床成績

投与開始後に本剤の適応外疾患であることが判明したクラミジア肺炎2例(症例19, 20)および肺癌1例(症例21)の3例は除外し, 18例にて本剤の臨床効果を検討することとした(Table 3)。全体の判定では著効5, 有効4, やや有効4, 無効5となり, 総合有効率は18例中9例, 50%であった。疾患別にみると最も症例数の多かつ

た細菌性肺炎では10例中8例, 80%の有効率であった。

起炎菌毎の消失率の一覧を Table 4 に示した。起炎菌と判定されたものは3菌種で *S.aureus* 1株, *H.influenzae* 5株, *P.aeruginosa* 1株, および後者2菌種の混合感染の各1株ずつであった。全体の消失率は8例中2例の25%と低値であった。特に起炎菌の大部分を占めていた *H.influenzae* では混合感染も含めて6株中1株しか除菌できなかった。

4. 副作用

効果判定の検討より除外した3例を含めた21例で自

Cese 2, 48 y.o. 47 kg, chronic bronchitis.

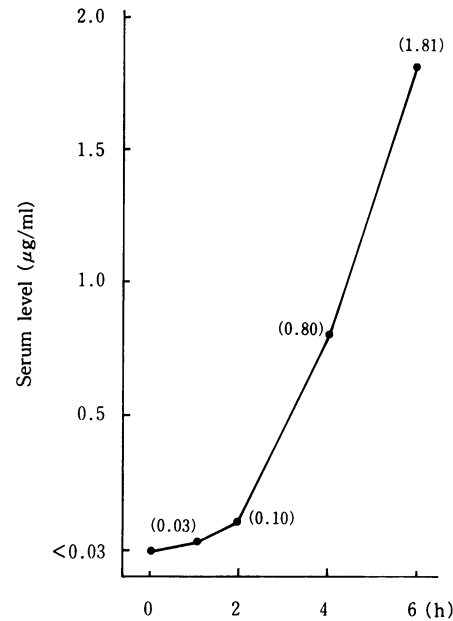
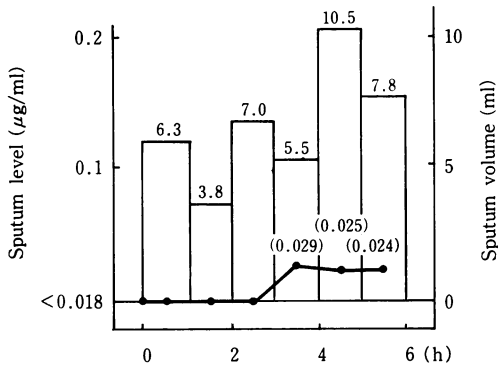


Fig. 21. Sputum and serum levels of CFDN (200 mg, p.o.).

Cese 3, 53 y.o. 40 kg, DPB.

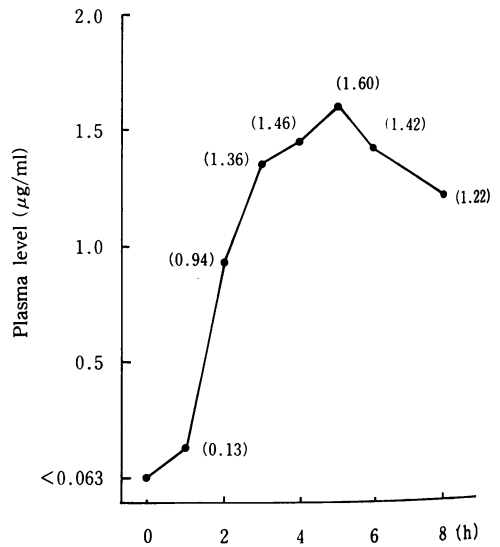
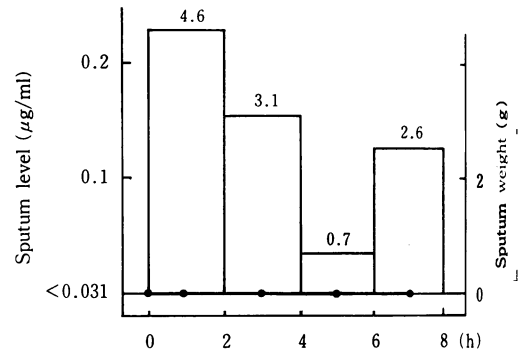


Fig. 22. Sputum and plasma levels of CFDN (200 mg, p.o.).

Table 2-1. Clinical and bacteriological effect of CFDN

Case No.	Age, Sex BW (kg)	Clinical diagnosis Underlying disease	Dose (days)	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effects Remarks
1	56, F 37.5	pneumonia	200 mg×3 (14)	normal flora ↓ normal flora	39.2 ↓ 36.5	15,000 ↓ 5,600	4+ ↓ —	82 ↓ 11	++	—
2	57, F 56.0	pneumonia chronic bronchitis	200 mg×3 (14)	<i>S. aureus</i> (a few) ↓ <i>H. influenzae</i> (2+)	36.6 ↓ 36.5	7,500 ↓ 8,100	1+ ↓ ±	110 ↓ 25	+	GPT 6→7→58⇒16
3	29, F 54.0	pneumonia	200 mg×3 (8)	no sputum ↓ no sputum	36.8 ↓ 36.8	5,400 ↓ 3,900	— ↓ —	19 ↓ 10	+	—
4	77, M 40.0	pneumonia	200 mg×3 (14)	normal flora ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	36.6 ↓ 36.6	6,800 ↓ 5,400	3+ ↓ —	70 ↓ 23	++	—
5*	61, F 48.0	pneumonia rheumatoid arthritis	200 mg×3 (3)	normal flora ↓ no sputum	37.7 ↓ 39.1	12,900 ↓ 12,600	6+ ↓ 5+	140 ↓ 130	—	—
6*	20, F 43.8	pneumonia	100 mg×3 (13)	normal flora ↓ normal flora	37.1 ↓ 37.2	10,500 ↓ 11,200	4+ ↓ —	34 ↓ 22	±	—
7*	69, F 68.0	pneumonia	200 mg×3 (13)	<i>H. influenzae</i> (3+) ↓ no sputum	38.5 ↓ 36.4	12,200 ↓ 7,000	6+ ↓ ±	82 ↓ 55	++	—
8*	34, M 65.0	pneumonia bronchial asthma	200 mg×3 (9)	normal flora ↓ no sputum	37.2 ↓ 36.6	11,900 ↓ 7,300	2+ ↓ ±	62 ↓ 16	++	GPT 23→48⇒45⇒19⇒40
9*	67, M 55.0	pneumonia bronchial asthma, old pulmonary tuberculosis	200 mg×3 (14)	<i>H. influenzae</i> (4+) ↓ <i>H. influenzae</i> (4+)	37.4 ↓ 36.5	7,500 ↓ 6,000	2+ ↓ —	60 ↓ 7	+	—
10*	26, M 65.0	pneumonia	100 mg×3 (14)	normal flora ↓ no sputum	36.8 ↓ 37.0	4,800 ↓ 4,300	— ↓ —	26 ↓ 8	++	eosino. 1→10→8→4
11	18, M 64.0	chronic bronchitis	200 mg×3 (14)	not done ↓ <i>H. influenzae</i> (2+)	36.5 ↓ 36.2	10,500 ↓ 10,900	1+ ↓ 1+	25 ↓ ↓	±	—

* cases of dose -finding study ++ excellent + good ± fair — poor ? excluded
→ during treatment ⇒ after treatment

他覚症状および投与前後における臨床検査値の変動を検討した。

自覚症状として症例17で服用3日目より軽度の右季肋部の不快感が出現し、服用中は持続しており投与中止後は速やかに消退した。主治医判定では他に併用薬剤がないため因果関係は多分ありと報告された。

臨床検査値異常は21例中5例に見られ、出現率は23.8%であった。その主なものはGPTの上昇であり、いずれも100を越える高値のものはなく、1例(症例2)は投与終了後正常化したため因果関係は「多分あり」となり、1例(症例8)は基礎疾患に脂肪肝を有していたが「可能性あり」と判定された。他の1例(症例21)は肺癌の症例であったが因果関係は「多分あり」と判定され

中止後正常化している。また好酸球増多が2例(症例10、17)に認められ「可能性あり」と判定された。このうち1例では投与続行のままで終了時には正常化していた。

5. 症例

次に Table 2 の中から本剤が有効で良好な経過をとった2症例を提示する。

症例7 69歳、女性 (Fig.23)

臨床診断：肺炎

1988年1月31日より咳嗽、喀痰が出現。2月1日には38℃台の発熱を伴うようになって、2月2日北九州市立八幡病院を受診、胸部線にて右中肺野と左下肺野の浸潤影を認められて入院となった。入院時検査成績では白血球12,200、CRP16.7(6+)、血沈1時間値82mmと強

Table 2-2. Clinical and bacteriological effect of CFDN

Case No.	Age, Sex BW (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days)	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effects Remarks
12	47, M 38.0	chronic bronchitis	200mg×3 (7)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)		9,200 ↓ 6,900	1+ ↓ 1+	20 ↓ 16	—	—
13	64, F 54.0	chronic bronchitis	200mg×3 (7)	normal flora ↓ not done	37.0 ↓ 36.6		2+ ↓ 1+	96 ↓ 66	±	—
14	44, M 55.0	bronchiectasis	200mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶) ↓ <i>H. influenzae</i> (10 ⁷)	37.4 ↓ 36.4	17,900 ↓ 9,600	2+ ↓ 1+	38 ↓ 19	+	—
15	53, F	bronchiectasis	200mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁸) ↓ <i>H. influenzae</i> (10 ⁸)	36.2 ↓ 36.6	7,700 ↓ 7,500	± ↓ —	35 ↓ 22	±	—
16	42, F 60.0	bronchiectasis	200mg×3 (9)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁸) ↓ <i>H. influenzae</i> (10 ⁷)		4,200 ↓ 9,600	± ↓ +	50 ↓ 57	—	—
17	56, M	DPB bronchial asthma, renal dysfunction (mild)	200mg×3 (7)	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.8	8,300 ↓ 9,300	2+ ↓ 2+	115 ↓ 90	—	right hypochondriac discomfort eosino. 5→10⇒18⇒10⇒10⇒4
18	65, F	DPB	200mg×3 (9)	<i>H. influenzae</i> (10 ⁸) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶) ↓ <i>H. influenzae</i> (10 ⁸) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	38.4 ↓ ↓	9,800 ↓ 9,400	6+ ↓ ↓	121 ↓ 138	—	—
19	39, F 50.0	psittacosis	200mg×3 (3)	normal flora ↓ normal flora	38.8 ↓ 38.4	7,300 ↓ 6,700	6+ ↓ ↓	35 ↓ 77	?	—
20*	26, M 60.0	psittacosis	100mg×3 (14)	not done ↓ no sputum	37.2 ↓ 36.6	9,300 ↓ 6,700	6+ ↓ —	56 ↓ 4	?	—
21*	55, F 56.0	pulmonary cancer	100mg×3 (12)	normal flora ↓ normal flora	36.6 ↓ 36.5	8,800 ↓ 8,800	± ↓ ±	83 ↓ 65	?	GPT 26→37→55⇒33

* cases of dose-finding study + excellent + good ± fair — poor ? excluded
DPB : diffuse panbronchiolitis → during treatment ⇒ after treatment

い炎症性変化を認めた。本剤200mgの1日3回投与を開始したところ、2日目より解熱し、2週間後には全ての炎症反応の改善とレ線上の陰影の消失が見られたため、「著効」と判定した。また喀痰からは *H.influenzae* (卅) が検出されていたが、これも投与終了時には喀痰 (—) となり完全に除菌されていた。

症例14 44歳、男性 (Fig.24)

臨床診断：気管支拡張症の感染増悪

1980年に気管支拡張症と診断されており、時々感染増悪を繰り返していた。1987年の2月中旬より咳嗽、喀痰の増加が出現してきたため2月22日当科外来を受診した。37.4℃の発熱と膿性痰の咯出を認めたため、感染増悪と考え本剤200mgの1日3回投与を開始した。検査成績で

は白血球17,900、CRP (2+)、血沈1時間値38mmと中等度の炎症所見を示していた。

投与翌日には発熱が消失し、5日目には咳嗽もとれ7日間の投与の後、炎症所見に改善が見られたため「有効」と判定した。本例では喀痰より *H.influenzae* が検出されたが、7日間の投与では除菌できなかった。

III. 考 察

近年の経口抗菌剤開発の進歩は著しいものがあり、その主力は1つには本剤のごときセフェム剤であり、もう1つはニューキノロン剤である。

新経口セフェム剤の開発は従来から頻用されてきた cefaclor (CCL) や amoxicillin (AMPC) では十分対処

出来ないβ-ラクタマーゼ産生による耐性菌の出現や患者の高齢化および基礎疾患の重篤さによるいわゆる immunocompromised host の増加による弱毒性グラム陰性桿菌での感染症に対して、より広範なスペクトラムを有する薬剤が望まれていた背景によって進められた。

すでに市販に供せられるようになった cefixime (CFIX) や ceftoram pivoxil (CFTM-PI) はあたかも注射用第三世代セフェム剤に匹敵する抗菌力を持ち、現在盛んに使用されている。しかし、ここでも注射用第三世代セフェム剤と同様の問題点が生じ、グラム陰性桿菌に対する飛躍的な抗菌力の増大はかえってグラム陽性球菌に対する抗菌力の低下となってあらわれ、また治療に

においても困難さが加わってきた³⁾。
今回検討を行った CFDN はこのような状況のなかで CFIX と同等のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を保ちながら、且つグラム陽性球菌にも強力なスペクトルを示す経口セフェム剤として開発されたものである。
私達の検討においては、標準株および臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性球菌に対しては CCL や AMPC を含む 5 剤の中で本剤が最も優れた MIC を示し、特に *S.aureus* における成績が優れていた。またグラム陰性菌に対しても *E.coli* や *Klebsiella* spp. に対しては CFIX と同等の抗菌力を示し、呼吸器感染症の起炎菌として重大な *H.influenzae* においても、CFIX にはやや劣

Table 3. Clinical efficacy of CFDN

Clinical diagnosis	No.of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	10	5	3	1	1	8/10 (80.0)
Chronic bronchitis	3			2	1	0/ 3 (0)
Bronchiectasis	3		1	1	1	1/ 3 (33.3)
Diffuse panbronchiolitis	2				2	0/ 2 (0)
Total	18	5	4	4	5	9/18 (50.0)

Table 4. Bacteriological effect of CFDN

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	replaced	decreased	unchanged	
<i>S.aureus</i>	1		1			1/1
<i>H.influenzae</i>	5	1			4	1/5
<i>P.aeruginosa</i>	1				1	0/1
<i>H.influenzae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1				1	0/1
Total	8	1	1	0	6	2/8(25.0)

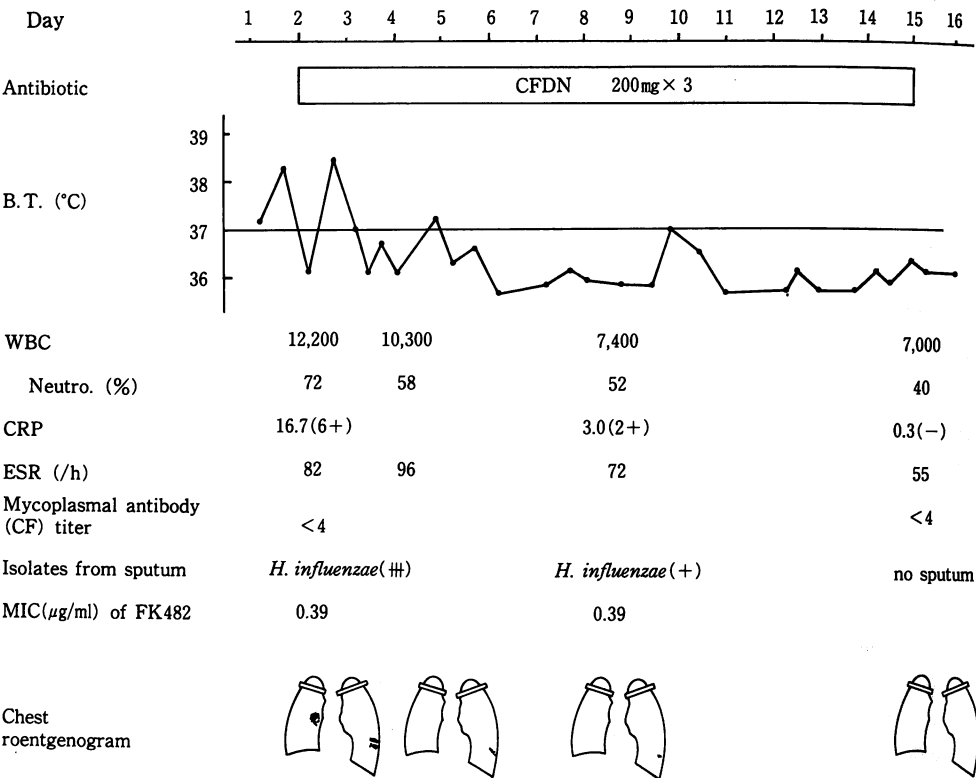


Fig. 23. Case No. 7, 69 y.o. F, pneumonia.

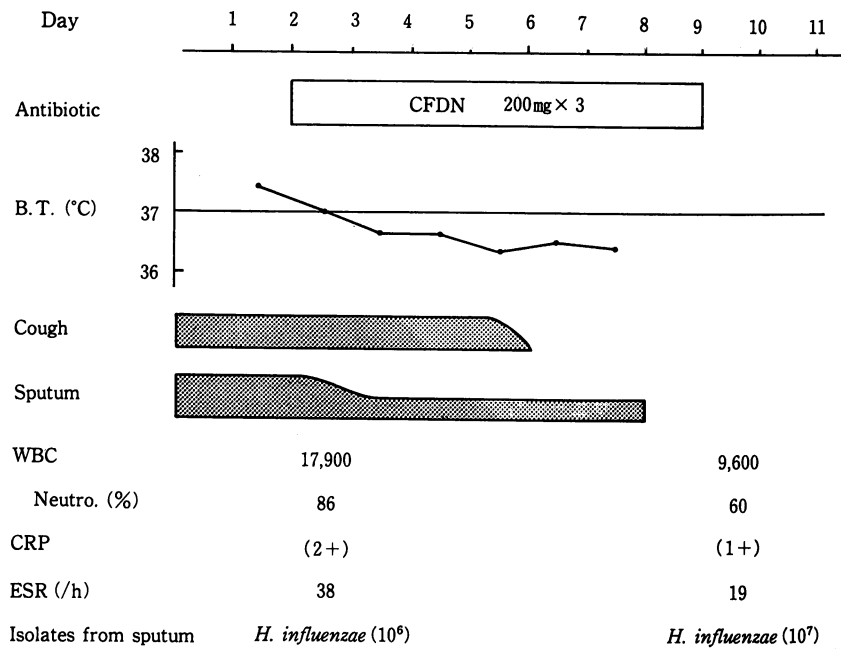


Fig. 24. Case No. 14, 44 y.o. M, bronchiectasis.

るもののその MIC₅₀は0.2μg/mlであり、十分なものであった。しかしメチシリン・セフェム耐性の *S.aureus* や *P.aeruginosa* に抗菌力がおよばないのは従来と変わらなかった。

慢性気道感染症患者3例に、本剤200mgを経口投与した場合の血中および喀痰中への移行濃度を検討した。血中最高濃度は検討できた範囲では5～8時間目付近にあり、1.6～1.8μg/mlに達していた。しかし喀痰中への移行は極めて低率で、2例で微量に検出されただけであった。

次に肺炎10例、慢性気管支炎の急性増悪3例、気管支拡張症の感染増悪3例、び慢性汎細気管支炎2例の計18例の呼吸器感染症に本剤100～200mgを1日3回、3～14日間(平均10.2日)投与した場合、その臨床効果は著効5、有効4、やや有効4、無効5であり、その有効率は50.0%であった。これを本剤の新薬シンポジウムにおける呼吸器感染症に対する有効率76.6%と比較すると明らかに低値であった。しかし疾患別にみると肺炎では10例中8例が有効以上となり、80%の有効率であり新薬シンポジウムでの有効率81.4%とほぼ同等の結果¹⁾であった。これを最近市販された経口セフェム剤の新薬シンポジウムにおける肺炎に対する有効率と比べてみると、cefiximeでは82.4%⁴⁾(当科の症例では100%⁵⁾)、cefuroxime axetilでは77.2%⁶⁾(当科の症例では100%⁷⁾)となり、本剤の有効率はほぼ満足すべき成績であった。一方、気道感染症例では、8例中1例のみが有効であり、このことが全体の低い有効率に関連していた。いずれも難治性の患者であったことがその成績に影響を与えたものと考えられた。

菌種別の除菌効果でみると緑膿菌は対象外菌種であるから問題とならなかったが、分離された *H.influenzae* の6株で除菌出来たものはわずか1株のみであったことは、本菌が気道感染症における起炎菌としての頻度が高いことから影響が大きかったと考えられた。

今回の対象症例から分離された *H.influenzae* の中で、Table 2には示さなかったが、本剤のMICが測定されたものが4株あり、0.39μg/mlが3株(除菌出来た1株を含む)、0.78μg/mlが1株で、特に対象患者の菌に耐性化が見られなかった。前述の本剤の気道感染症患者における喀痰内の移行濃度から考えても肯定できる点もある。

副作用では軽度の消化器症状を呈したものが1例あり、投与中止により速やかに改善をみた。臨床検査値異常を示したものは5例あったが、その主なものはGPTの軽度上昇であった。そのうちの1例は対象外疾患である肺癌患者で疾患自体に起因している可能性もあると考えられた。従って、特に本剤を使用するにあたっての安全性については問題はないものと考えられた。

以上の結果より本剤は呼吸器感染症のうち、特にグラム陽性球菌の関与が深い肺炎に対して有効かつ安全な薬剤と考えられた。

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) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515～1516, 1982
- 3) 原 耕平, 河野 茂, 他: 新しい抗菌薬。Annual Review 呼吸器, 1988: 165～175, 1988
- 4) 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
- 5) 重野芳輝, 他: Cefixime (CFIX) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-6): 441～458, 1985
- 6) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム。Cefuroxime axetil, 大阪, 1985
- 7) 重野芳輝, 他: Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床的使用成績。Chemotherapy 34(S-5): 606～622, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

TOSHIKI HAYASHI, HIROSHI YAMADA, AKIRA YASUOKA, KAZUO SASAYAMA,
YASUMASA DOUTSU, SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA
and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,
School of Medicine
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

YASUKAZU KIYA

Department of Internal Medicine, Ureshino National Hospital, Saga

HIROSHI TOMITA

Department of Internal Medicine, Kitakyusyu Municipal Yahata Hospital, Kitakyushu

CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAHARA and TOSHIKI USUI

The Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

We performed basic and clinical studies in cefdinir (CFDN), a new oral antimicrobial agent. The results were as follows:

1. Antibacterial activity

The *in vitro* activity of CFDN against 30 standard strains and 639 clinical isolates was determined by a microbroth dilution method and compared with that of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) and amoxicillin (AMPC).

Against Gram-positive cocci, CFDN showed excellent antibacterial activity except against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. CFDN was somewhat inferior to CFIX in its activity against Gram-negative bacilli, but superior to the three other drugs.

2. Serum and sputum levels of CFDN in patients with chronic respiratory infection

Three patients were given orally 200 mg of the drug. The peak serum levels were 1.6 - 1.8 $\mu\text{g/ml}$ at 5 - 8 h after administration, but sputum levels were low or not detectable.

3. Clinical effect and adverse reactions

All 21 patients with bacterial pneumonia (10), chronic bronchitis (3), bronchiectasis (3), diffuse panbronchiolitis (2), psittacosis (2) and pulmonary cancer (1) were treated with 300 - 600 mg of CFDN daily. Clinical response was excellent in 5 patients, good in 4, fair in 4, and poor in 5; 3 patients were not evaluable. The overall efficacy rate was 50.0%. The efficacy rate in pneumonia was 80.0%, but in respiratory tract infection it was low, because of poor eradication of *Haemophilus influenzae*.

There was no significant adverse reaction. We therefore consider CFDN to be a useful antibiotic in treating pneumonia.