

新セフェム系抗生物質 Cefdinir に関する基礎的研究ならびに 呼吸器感染症における臨床評価

那須 勝・山崎 透・永井寛之
山崎仁志・黒田芳信・後藤陽一郎
重野秀明・後藤 純・田代隆良
大分医科大学医学部第二内科*

明石光伸
大分厚生連鶴見病院内科

新しく開発されたセフェム系経口抗生物質 cefdinir (CFDN) について、臨床分離菌に対する抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰中移行濃度、呼吸器感染症における臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離菌927株(グラム陽性球菌194株, *Branhamella catarrhalis* 26株, *Haemophilus influenzae* 45株, 腸内細菌407株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌232株, *Bacteroides fragilis* 23株) について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に測定した cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL) の MIC と比較した。

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌, 腸内細菌に対しては概ね CFIX または CFTM と同等の抗菌力を示し, CCL よりも優れていた。*B. catarrhalis* には CFIX と同等の抗菌力を示し, *H. influenzae* にはやや劣ったが, CCL より優れていた。緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, *B. fragilis* には弱い抗菌力であった。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

慢性気管支炎の患者 (66歳, 女性, 55kg) に食後本剤100mg 投与した場合, 血中濃度は内服 6 時間後に0.56 μ g/ml の最高値を示し, 8 時間後0.41 μ g/ml であった。喀痰への移行は測定限界値以下 (<0.02 μ g/ml) であった。

3. 呼吸器感染症における臨床成績

急性上気道炎 3 例, 急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 6 例, 気管支肺炎 1 例の計11例に本剤 1 日量300mg~600mg 分 3 で, 7~14日間経口投与した。臨床効果は有効 7 例, やや有効 3 例, 無効 1 例と判定された。全例自・他覚的副作用は認められず, 血液・生化学検査所見も変化はなかった。

Key words : セフェム, 呼吸器感染症, 抗菌力, 臨床効果

近年, 抗菌活性が強く吸収や体内動態に特徴のある経口抗菌薬が次々に開発されている。今回検討した cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業 (株) 研究所で開発された経口用セフェム剤である。

本剤は, セファロsporin母核の 3 位にビニル基, 7 位にアミノチアゾール基とヒドロキシイミノ基をもつ構造を示し (Fig.1), グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し, とくに今までの第三世代セフェム系抗生物質の欠点とされた *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

pneumoniae などのグラム陽性菌にも強い抗菌活性を示すのが特徴とされる。

また本剤は, 一般薬理, 一般毒性, 生殖試験, さらに第一相臨床試験ではとくに問題となる所見はなく, 安全性が高いことが認められている。

今回私達は, 本剤を入手する機会があったので, 本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の経口用セフェム剤と比較した。また, 呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果, 血中濃度と喀痰への移行濃度を検討したので, 若干の考察を加えて報告する。

* 〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1506

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において、1986年から1988年に各種の臨床材料から分離された次に示す27菌種927株について抗菌力を測定した。

Staphylococcus aureus 54株, *Streptococcus pneumoniae* 36株, *Enterococcus faecalis* 54株, *Enterococcus faecium* 24株, *Enterococcus avium* 26株, *Branhamella catarrhalis* 26株, *Haemophilus influenzae* 45株, *Escherichia coli* 54株, *Citrobacter freundii* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 53株, *Klebsiella oxytoca* 23株, *Enterobacter aerogenes* 27株, *Enterobacter cloacae* 54株, *Serratia marcescens* 54株, *Proteus vulgaris* 27株, *Proteus mirabilis* 24株, *Morganella morganii* 23株, *Providencia rettgeri* 15株, *Providencia stuartii* 26株, *Pseudomonas aeruginosa* 54株, *Pseudomonas fluorescens* 9株, *Pseudomonas putida* 23株, *Pseudomonas*

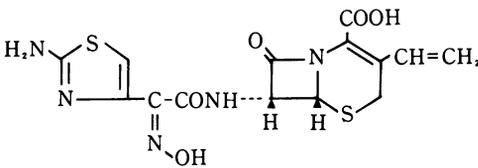
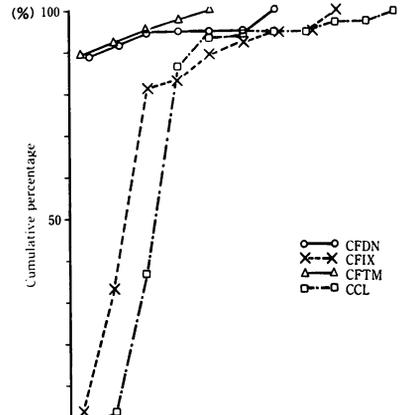


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

cepacia 12株, *Xanthomonas maltophilia* 42株, *Flavobacterium* spp. 38株, *Acinetobacter calcoaceticus* 54株, *Bacteroides fragilis* 23株

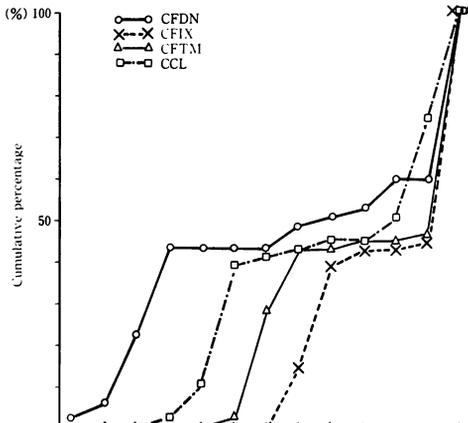
対照薬剤は, cefixime (CFIX), ceferam (CFTM), cefaclor (CCL) とした。測定方法は, 日本化学療法学会規定の方法に従い^{2,3)}, 最小発育阻止濃度



MIC (µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	32	1	1				2						
CFIX	1	11	17	1	2	1	1		2				
CFTM	32	1	1	1	1								
CCL		1	12	18	3					1		1	

CFIX: cefixime CFTM: ceferam CCL: cefaclor

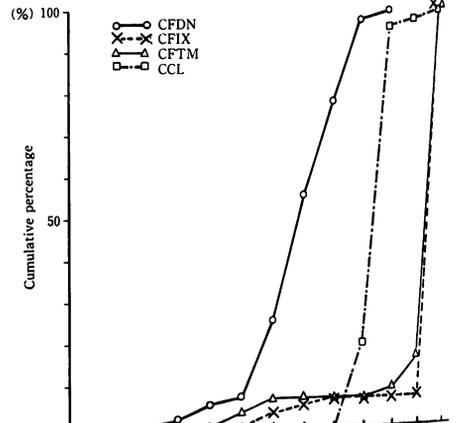
Fig. 3. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*, 36 strains (10⁶cfu/ml).



MIC (µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	1**	2	9*	11			3	1	1	4			22
CFIX	**						8	13*	2				30
CFTM	**				1	14	8*		1		1	1	29
CCL			1	5*	15	1	1	1		3	13	14	

CFIX: cefixime CFTM: ceferam CCL: cefaclor * *S. aureus* 209P ** *E. coli* NHJ

Fig. 2. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Staphylococcus aureus*, 54 strains (10⁶cfu/ml).



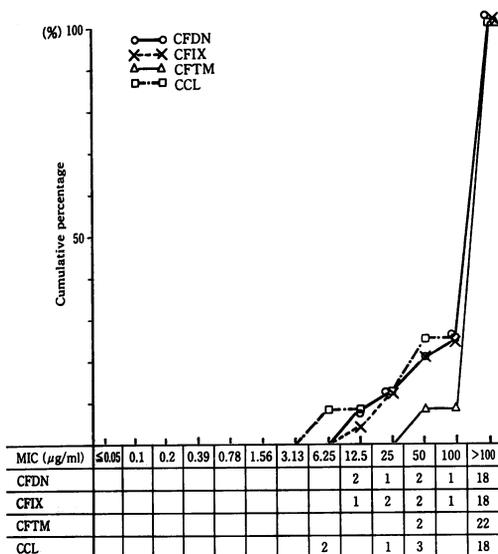
MIC (µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN						1	2	1	10	16	12	11	1
CFIX								2	1	1			50
CFTM						2	2					1	4
CCL										11	41	1	1

CFIX: cefixime CFTM: ceferam CCL: cefaclor

Fig. 4. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Enterococcus faecalis*, 54 strains (10⁶cfu/ml).

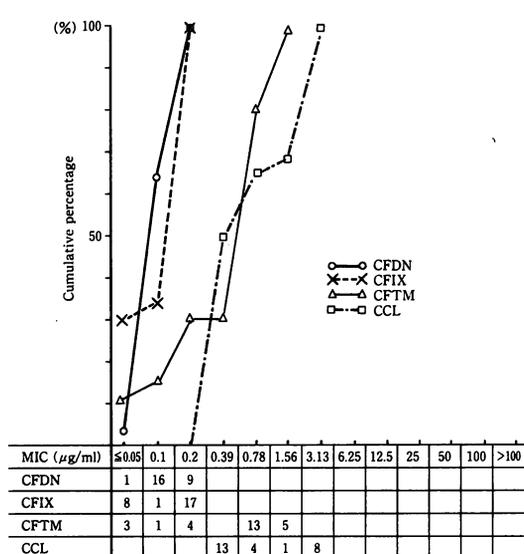
(MIC) を求めた。測定用平板培地はミュラー・ヒントン寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列を作製した。接種菌量は 10^8 cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種し、37 $^{\circ}\text{C}$ 、18~20 時間培養後判定した。*B.fragilis* は GAM 寒天培地 (日水) を用い、アネロビクチャン

パー (Forma 社) にて 37 $^{\circ}\text{C}$ 、24 時間培養、*B.catarrhalis* は 5% 馬血液寒天培地 (基礎培地: ミュラー・ヒントン寒天培地) を用い、37 $^{\circ}\text{C}$ 、18~20 時間 5% 炭酸ガス培養にて培養、*H.influenzae* は 5% Fildes 消化血液加ミュラー・ヒントン寒天培地を用い、好気性菌と同様に行った。なお、対照菌株として、*S.aureus* 209P、*E.coli*



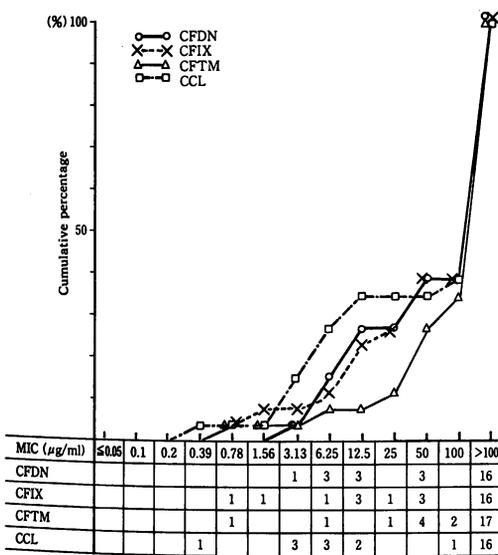
CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 5. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Enterococcus faecium*, 24 strains (10^8 cfu/ml).



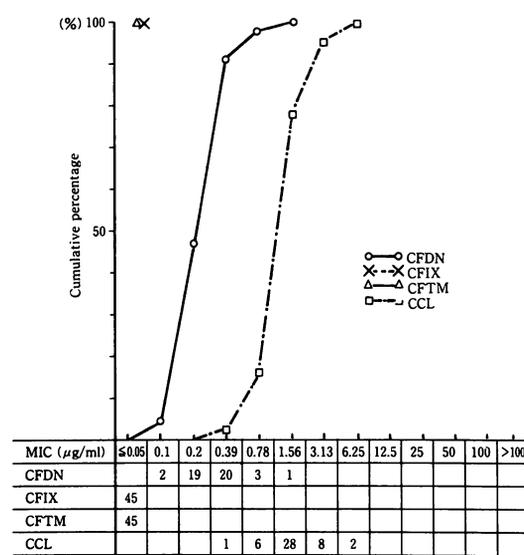
CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 7. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Branhamella catarrhalis*, 26 strains (10^8 cfu/ml).



FIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 6. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Enterococcus avium*, 26 strains (10^8 cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 8. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Haemophilus influenzae*, 45 strains (10^8 cfu/ml).

NIHJ を用いた。

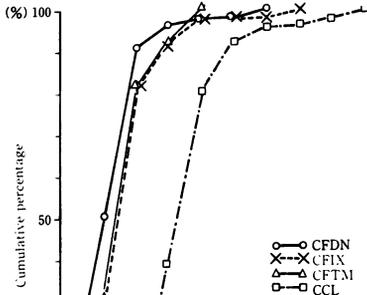
2. 血中および喀痰への移行濃度

後記症例 6 (66歳, 女性, 55kg, 慢性気管支炎) に本剤 100mg 食後内服した場合の血中および喀痰中移行濃度を測定した。測定方法は bioassay 法にて行い, *P. stuartii* ATCC 43664 を検定菌としたカップ法で行った。

標準曲線は血中濃度はヒト新鮮血清を, 喀痰移行濃度は pH7.0, 1/15M リン酸緩衝液を用いた。なお, 本症例は腎機能は正常であった。

3. 呼吸器感染症への臨床応用

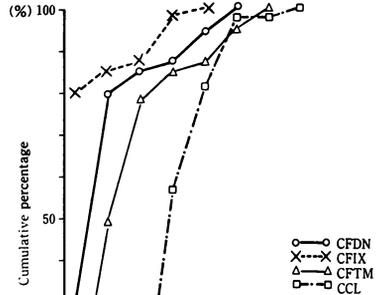
対象症例は1987年12月から1988年11月に大分医科大学医学部附属病院およびその関連施設を訪れた呼吸器感染



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	6	21	22	3	1		1						
CFIX	8	8	28	6	3			1					
CFTM	2	15	27	6	4								
CCL			1	20	22	7	2		1	1			

CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

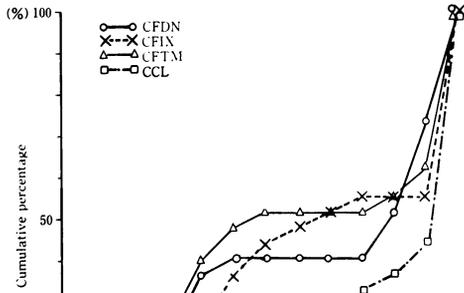
Fig. 9. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Escherichia coli*, 54 strains (10⁶cfu/ml).



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	15	27	3	1	4	3							
CFIX	42	3	1	6	1								
CFTM	2	24	15	4	1	5	2						
CCL				30	13	9	1						

CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

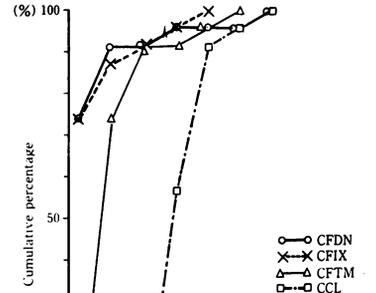
Fig. 11. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*, 53 strains (10⁶cfu/ml).



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	1	1	1	3	4	1					3	6	7
CFIX	1	1	2	3	3	2	1	1	1				12
CFTM	1		1	5	4	2	1				1	2	10
CCL				1			2		3	3	1	2	15

CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 10. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Citrobacter freundii*, 27 strains (10⁶cfu/ml).



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFDN	17	4	1			1							
CFIX	17	3	1	1	1								
CFTM	1	16	4		1	1							
CCL				13	8	1	1						

CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 12. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Klebsiella oxytoca*, 23 strains (10⁶cfu/ml).

症で、同意の得られた症例に限定した。急性上気道炎(咽喉頭炎も含む) 3例, 急性気管支炎 1例, 慢性気管支炎 6例, 気管支肺炎 1例の計11例で, 男性 8例, 女性 3例, 年齢は37歳から81歳であった。

1日投与量は300mg ないし600mg の分 3食後投与と, 投与期間は 7日から14日間とした。

臨床効果の判定は, 各主治医が行い, その判定基準は, 咳嗽, 喀痰, 咽頭痛, 胸痛などの呼吸器疾患に基づく自覚症状, 胸部X線所見, 体温, 白血球数, CRP, 血沈値などの炎症所見, 喀痰中の起炎菌の推移などから, 総合的に著効(≡), 有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定を行った。

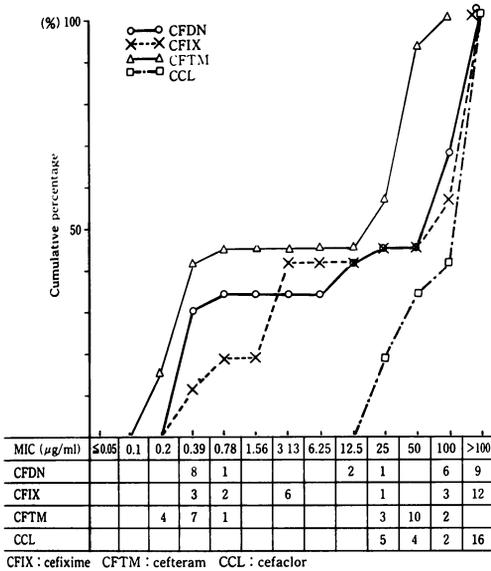


Fig. 13. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Enterobacter aerogenes*, 27 strains (10⁶cfu/ml).

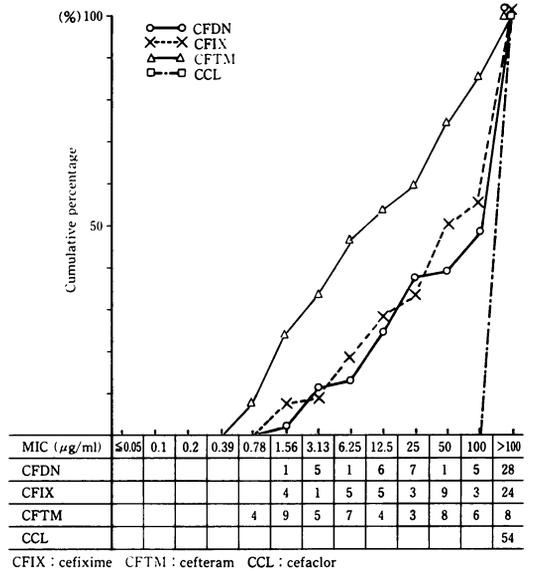


Fig. 15. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Serratia marcescens*, 54 strains (10⁶cfu/ml).

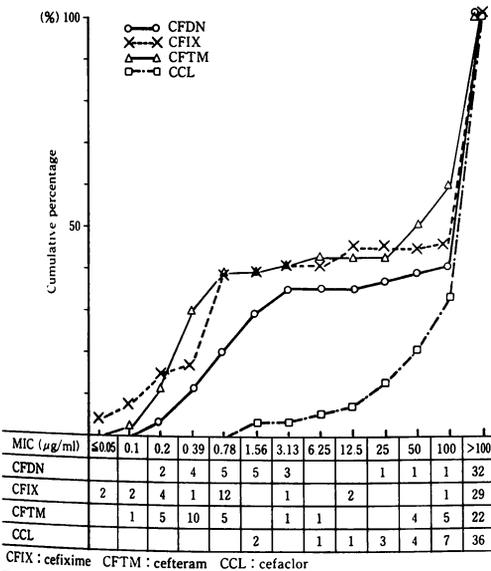


Fig. 14. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Enterobacter cloacae*, 54 strains (10⁶cfu/ml).

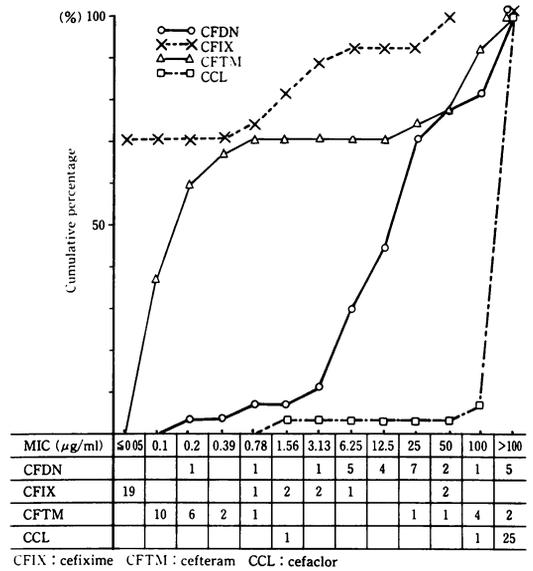


Fig. 16. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Proteus vulgaris*, 27 strains (10⁶cfu/ml).

副作用は、本剤投与前後の自覚症状と他覚所見、臨床検査値の変動から検討した。

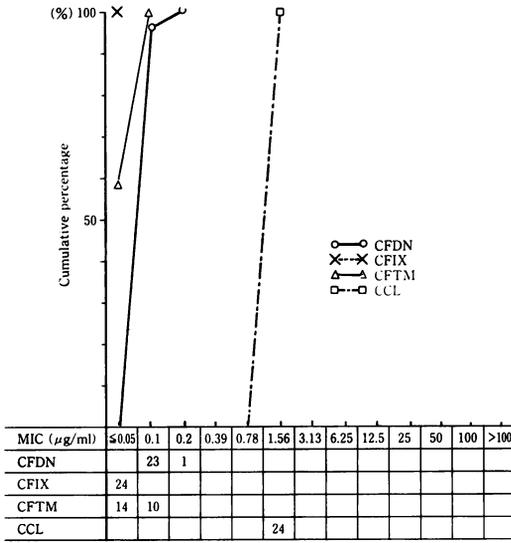
II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力 (Fig.2~28)

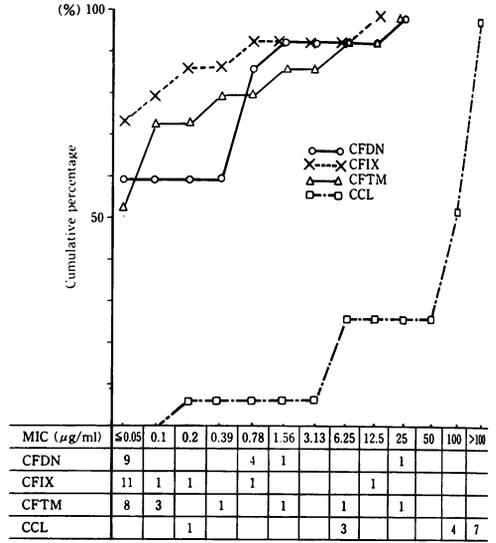
対照菌株とした *S.aureus* 209P に対するCFDN,

CFIX, CFTM, CCL の MIC はそれぞれ $0.20\mu\text{g/ml}$, $12.5\mu\text{g/ml}$, $6.25\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$, *E.coli* NIHJ では $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$ であった。

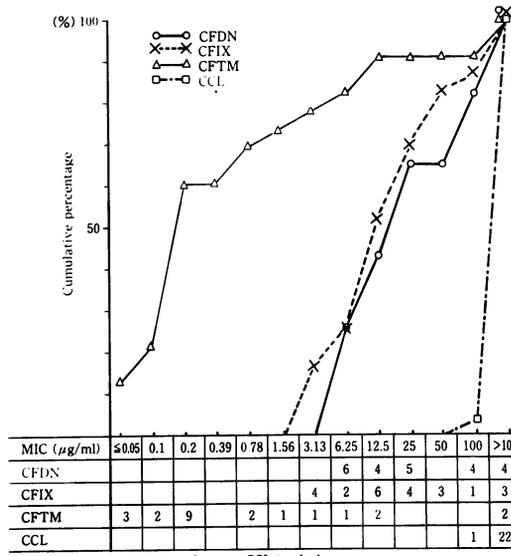
グラム陽性球菌のうち *S.aureus* に対する本剤の抗菌力は、 $0.39\mu\text{g/ml}$ と $>100\mu\text{g/ml}$ の2峰性分布を示し、全



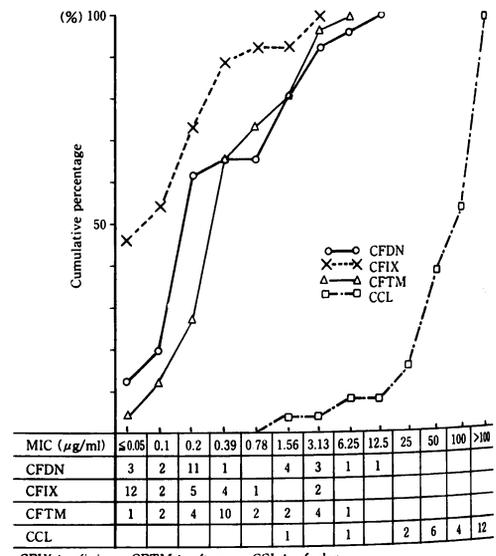
CFIX : cefixime CFTM : ceferam CCL : cefaclor
Fig. 17. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Proteus mirabilis*, 24 strains (10^6cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : ceferam CCL : cefaclor
Fig. 19. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Providencia rettgeri*, 15 strains (10^6cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : ceferam CCL : cefaclor
Fig. 18. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Morganella morganii*, 23 strains (10^6cfu/ml).

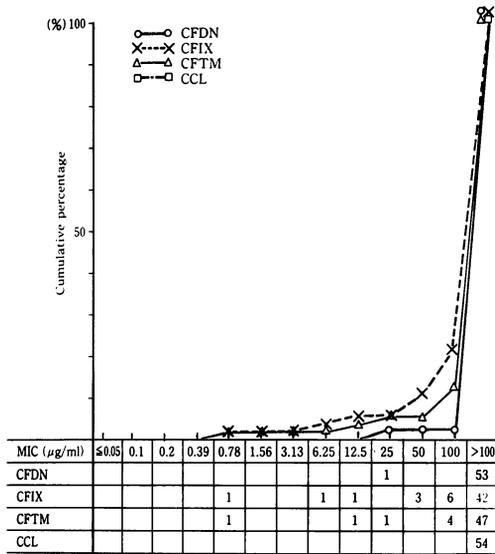


CFIX : cefixime CFTM : ceferam CCL : cefaclor
Fig. 20. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Providencia stuartii*, 26 strains (10^6cfu/ml).

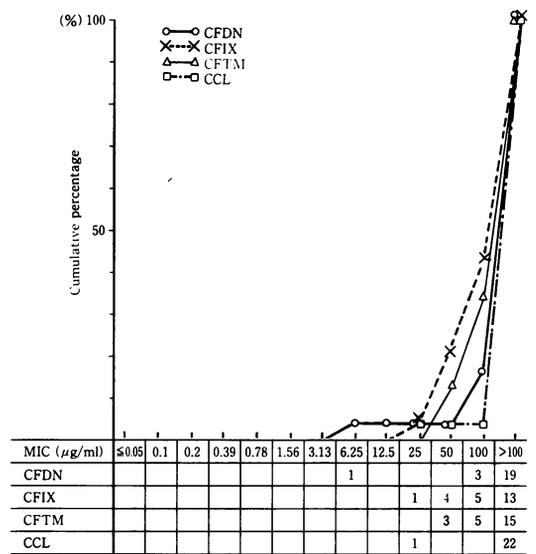
般に CFIX, CFTM, CCL に比べ強い抗菌力を示した。*S.pneumoniae* 36株については2株が耐性を示し (CFDNの MIC : 3.13 μ g/ml), 残り34株はすべて0.20 μ g/ml以下に分布した。この耐性の2株は CFIX, CCL では \geq 12.5 μ g/mlの耐性を示し, CFTM では0.39 μ g/mlと0.78 μ g/mlの MICであった。*Enterococcus* につい

ては, 一般にセフェム系抗生物質は抗菌力が劣るが, 本剤は *E.faecalis* 54株において6.25 μ g/mlにMICのピーク分布がみられ, 50ないし>100 μ g/mlにある他の対照薬に比べやや抗菌力は優れていた。しかし, 他の *Enterococcus* 属菌はほとんど>100 μ g/mlに分布した。

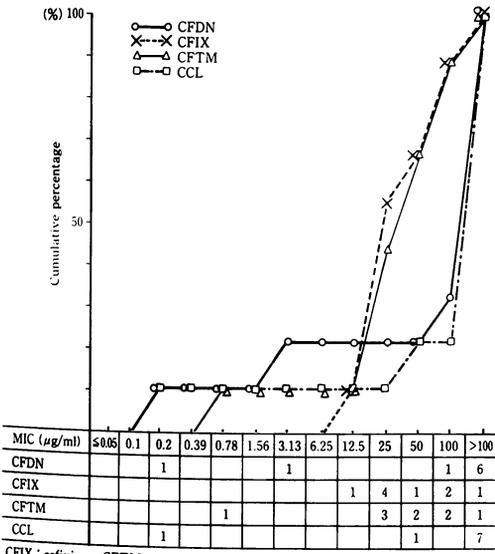
B.catarrhalis 26株に対しては, 本剤が最も抗菌力は強



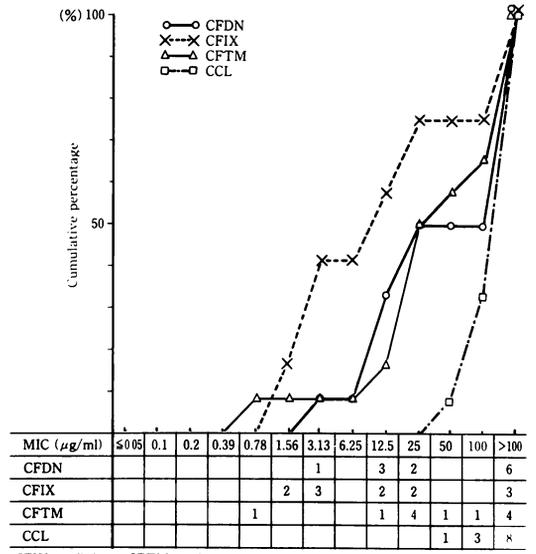
CFIX : cefixime CFTM : ceftam CCL : cefaclor
Fig. 21. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Pseudomonas aeruginosa*, 54 strains (10^6 cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : ceftam CCL : cefaclor
Fig. 23. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Pseudomonas putida*, 23 strains (10^6 cfu/ml).



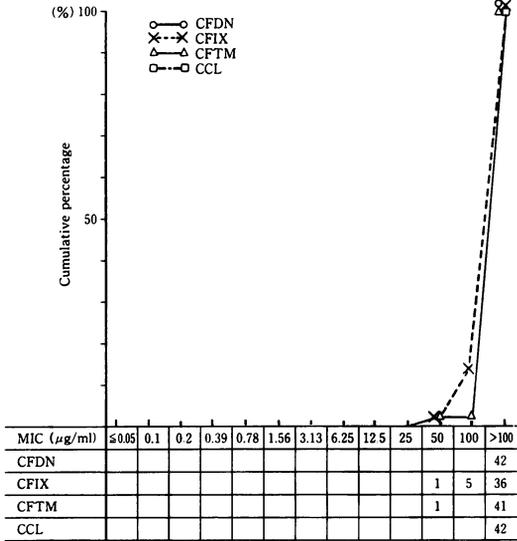
CFIX : cefixime CFTM : ceftam CCL : cefaclor
Fig. 22. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Pseudomonas fluorescens*, 9 strains (10^6 cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : ceftam CCL : cefaclor
Fig. 24. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Pseudomonas cepacia*, 12 strains (10^6 cfu/ml).

く、全株 $\leq 0.20\mu\text{g/ml}$ に分布し、ついでCFIX, CFTM, CCLであった。

H. influenzae 45株は、CFIXとCFTMの抗菌力が最も優れ、全株 $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育が阻止された。本剤はやや劣り、MICピーク分布は $0.39\mu\text{g/ml}$ にありCCLよりもやや優れていた。

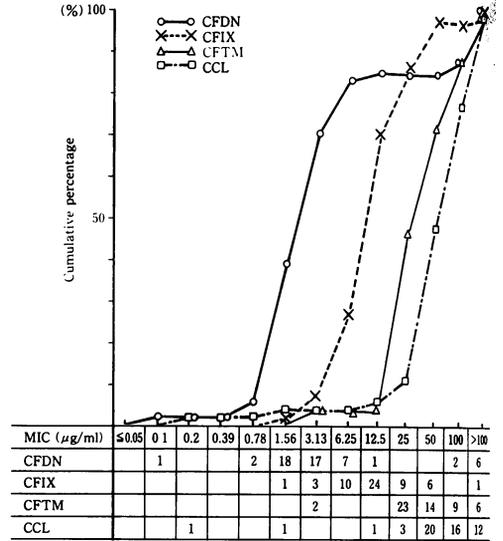


CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 25. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Xanthomonas maltophilia*, 42 strains (10^6cfu/ml).

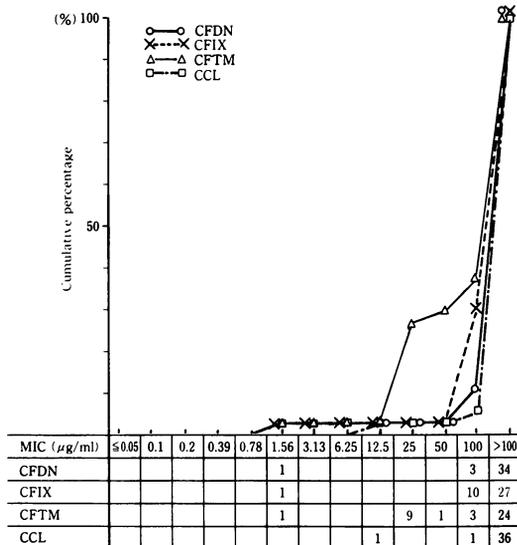
*E. coli*をはじめとする腸内細菌に対する抗菌力では、本剤はCFIXまたはCFTMと概ね同等の抗菌活性を示し、CCLよりも優れた抗菌力を示したが、*P. vulgaris*, *M. morganii*ではCFIX, CFTMが優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa 54株ではCFDNの抗菌力は供試した他の薬剤と同様に弱く、ほとんどの株が $>100\mu\text{g/ml}$ に分



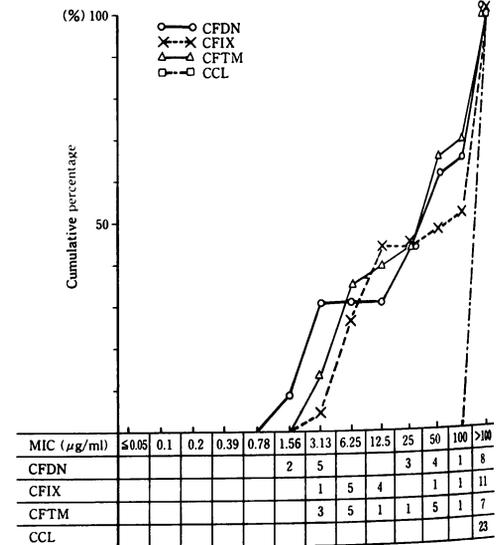
CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 27. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Acinetobacter calcoaceticus*, 54 strains (10^6cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 26. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Flavobacterium* spp., 38 strains (10^6cfu/ml).



CFIX : cefixime CFTM : cefteram CCL : cefaclor

Fig. 28. MIC distribution of CFDN and three other oral cephalosporins against *Bacteroides fragilis*, 23 strains (10^6cfu/ml).

布した。その他の *Pseudomonas* 属菌, *X. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. についても同様の傾向を示した。

A. calcoaceticus 54株についてはCFDNは $1.56\mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられ, 次いでCFIX, CFTM, CCLの順であった。

嫌気性菌 *B. fragilis* 23株に対する抗菌力は本剤と

CFIX, CFTM はほぼ同様の抗菌力を示しCCLより優れ, MIC分布は $1.56\mu\text{g/ml}$ から $>100\mu\text{g/ml}$ にあり, そのピーク分布は $>100\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度 (Fig.29)

CFDN 100mg 内服後の血中濃度と喀痰内移行濃度を経時的に検討した結果, 内服後6時間後に血中濃度ピーク値 $0.56\mu\text{g/ml}$ の値が得られ, 8時間後でも $0.41\mu\text{g/ml}$ の値を示した。喀痰への移行濃度は測定限界値($0.02\mu\text{g/ml}$)以下であった。

3. 呼吸器感染症における臨床効果

本剤使用例11例の一覧を Table 1 に, 使用前後の主な臨床検査値を Table 2 に示した。

1) 臨床効果

今回の検討例は起炎菌不明例が多かったが, 喀痰から *H. influenzae* を分離した2例 (症例1: 急性気管支炎, 症例11: 気管支肺炎, 気管支喘息) は, 本剤投与後, 症例1は痰の喀出はなくなり, CRP, 白血球数, 自覚症状も改善し有効, 症例11は喀痰も殆ど認めず, 胸部X線像, 自覚症状, CRPの改善から有効と判定された。*B. catarrhalis* を検出した症例 (症例6: 慢性気管支炎) は, 喀痰から本菌が消失し, 自覚症状および炎症所見も改善し有効と判定された。*K. pneumoniae* を検出した症例 (症例7: 慢性気管支炎) は, 菌量は不変, 自覚症状, 炎症所見も不変により, 無効と判定された。

総合的に急性上気道炎 (咽喉頭を含む) 症例は, 有効1例, やや有効2例, 急性気管支炎の1例は有効, 慢性気管支炎6例は有効4例, やや有効1例, 無効1例, 気管支肺炎の1例は有効と判定され, 有効以上の有効率は11例中7例, 63.6%であった。

2) 副作用

本剤投与前後の自覚的副作用は全例認められなかった。主な血液・生化学検査値は症例10, 11の例で経過が追跡されなかったが, 他の症例はいずれも異常変動は認めなかった。

III. 考 察

近年の抗菌薬の開発はめざましく, 抗菌力が強く, 副作用が少なく, かつ体内動態に特徴のある抗菌薬の開発が盛んに行われている。経口剤としてはフルオロキノロン剤をはじめ, 吸収を良好にし, 血中濃度を高めるためエステル型セフェムまたはペニシリンの開発が進み, つぎつぎに臨床の場に登場している。今回検討したCFDNはセフェム系経口抗菌薬であり, 本剤の特徴は抗菌力がいわゆる第三世代セフェム系抗生物質の抗菌スペクトラムに加えて, グラム陽性菌にも活性を示すこと, 少ない用量の投与で臨床的に有効濃度が得られること,

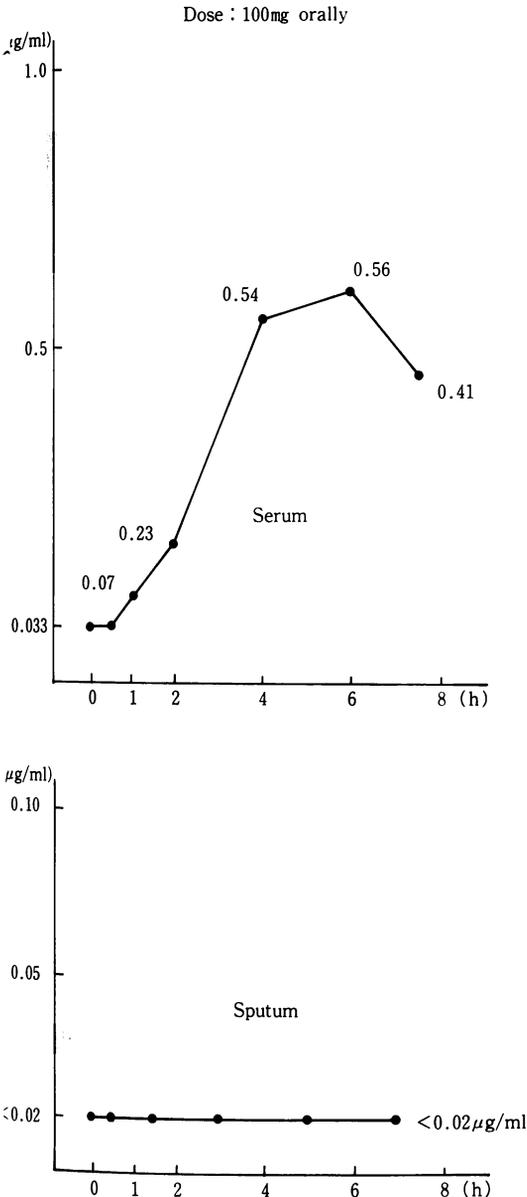


Fig. 29. Serum and sputum levels of CFDN after oral administration (Chr. bronchitis, 66 y.o. F, 55 kg).

Table 1. Clinical response to CFDN in respiratory tract infection

No.	Age, Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dosage			Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest X-ray	Response ^a	Side effects
			daily dose (mg×times)	days	total dose (g)		WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)			
1	60, M	acute bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	100×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (2+) ↓ no sputum	10,890 ↓ 8,400	1+ ↓ -			++	-
2	70, F	upper respiratory tract infection	100×3	7	2.1	normal flora ↓ no sputum	3,800 ↓ n.t.	- ↓ -			+	-
3	37, M	pharyngolaryngitis (pulmonary cyst)	100×3	7	2.1	n.t. ↓ no sputum	8,890 ↓ 7,050	1+ ↓ -	21 ↓ 1	unchanged	++	-
4	51, F	pharyngolaryngitis	100×3	7	2.1	normal flora ↓ no sputum	4,270 ↓ 5,280	2+ ↓ 1+			+	-
5	60, M	chronic bronchitis	100×3	7	2.1	n.t. ↓ no sputum	10,970 ↓ 12,310	2+ ↓ 1+		unchanged	++	-
6	66, F	chronic bronchitis (cor pulmonale)	200×3	14	8.4	<i>B. catarrhalis</i> (2+) ↓ normal flora	10,890 ↓ 7,310	3+ ↓ -	n.t. ↓ 12	unchanged	++	-
7	78, M	chronic bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	100×3	8	2.1	<i>K. pneumoniae</i> (1+) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (3+)	6,900 ↓ 5,700	+ ↓ 4+		unchanged	-	-
8	76, M	chronic bronchitis	100×3	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	6,800 ↓ 5,200	1+ ↓ -			++	-
9	81, M	chronic bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	100×3	9	2.7	normal flora ↓ normal flora	6,600 ↓ 3,800	2+ ↓ -		unchanged	+	-
10	64, M	chronic bronchitis (pneumoconiosis)	200×3	14	8.4		10,700 ↓ n.t.	4+ ↓ 1+			++	-
11	71, M	bronchopneumonia (bronchial asthma)	100×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (2+) ↓ n.t.	9,000 ↓ n.t.	2+ ↓ -		improved	++	-

n.t. : not tested *+++ excellent ++ good + fair - poor

従って予測される副作用の発現も少ないこと、血中濃度維持時間が長く投与後約4時間でピーク値に達し、半減期は約1.7時間であること⁹⁾などである。

臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、*S. aureus* に対しては0.39 μ g/ml以下の濃度で43%の株を発育阻止したが、41%の株は>100 μ g/mlのMICに分布し、満足すべき抗菌力とはいえなかった。但し、本菌54株の中には methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) を含んでいる。*S. pneumoniae* は、最近 β -ラクタム剤の耐性菌の報告がなされているが^{6,7)}、今回検出された2株は肺炎球菌性肺炎で死亡した患者から分離したものである⁸⁾。今後このような菌株の耐性機序ならびに耐性化の傾向は常に留意しておかねばならない。

E. coli, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.などの腸内細菌に対しては、CFIX, CFTMと同様の抗菌力を示し、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌には抗菌活性は弱かった。慢性気道感染症の起炎菌となる *H. influenzae* にはCFIX, CFTMよりやや劣ったが、*B. catarrhalis* に対してはCFIXと同等の優れた抗菌力を示した。

本剤の100mg食後経口投与では、血中濃度は、ピーク値が約0.6 μ g/mlの濃度が得られ、喀痰への移行濃度は測定限界値(0.02 μ g/ml)以下であったが、一般に β -ラクタム剤の喀痰への移行は低いので⁵⁾、血中濃度から勘案して、この結果は妥当なものであろう。呼吸器感染症11例に使用した結果は、有効以上と判定された有効率

Table 2. Laboratory findings before and after administration of CFDN

No.	Before ↓ After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ³ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	490	15.2	29.1	0.3	23	18	190	16	1.1
	A	492	14.6	31.6	1.4	21	13	—	15	1.1
2	B	450	13.6	20.9	0	—	—	—	—	—
	A	—	—	—	—	16*	5*	7.2**	13.3	0.9
3	B	446	14.4	24.6	2.9	26	23	203	15	1.0
	A	404	13.3	16.8	5.2	37	38	—	13	1.0
4	B	433	14.5	27.6	2.7	25	16	127	13	0.9
	A	465	14.6	38.5	2.3	24	14	—	14	0.8
5	B	453	13.6	32.4	0.7	24	7	—	19	0.9
	A	421	13.1	29.9	1.2	22	8	—	16	1.0
6	B	419	11.1	33.6	1.4	9	5	339*	7	0.7
	A	363	9.6	33.0	2.4	13	5	322*	9	0.8
7	B	441	14.2	19.8	1.0	24*	13*	11.0**	29.3*	1.8*
	A	476	15.3	—	—	29*	15*	12.0**	29.5*	1.8*
8	B	412	13.2	21.4	0	31*	12*	4.8**	16.6	1.9*
	A	424	13.5	24.9	3.0	—	—	—	—	—
9	B	443	13.7	22.7	2.0	22*	8*	5.0**	32.6*	1.6*
	A	421	12.8	21.4	—	9*	6*	4.7**	13.5	1.2
10	B	484	15.8	39.6	4.0	29*	24*	7.5**	19.5	1.3
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	B	478	15.3	27.3	11	—	—	—	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— not tested * Karmen units ** King-Armstrong units * abnormal value

は64% (11例中7例有効)であった。起炎菌の決定は困難であったが、喀痰検出菌の推移をみると *B. catarrhalis* (症例6) と *H. influenzae* (症例1) は消失し、本剤の抗菌活性から考え合わせて納得のいく結果と思われた。しかし、*K. pneumoniae* (症例7) は不変であった。

自・他覚的副作用は全例にみられず、本剤投与後の臨床検査値を追跡し得た症例はすべて異常変動は認められなかった。

先にも述べたように、近年、優れた経口抗菌薬が開発され、感染症患者の治療が容易となったのは事実である。今後、このような薬剤の開発は、注射療法にかわるものであり、入院期間を短くし、外来通院治療を可能にするものと考えられる。

本剤の呼吸器感染症における位置づけは、さらに症例を増やして考慮されねばならないが、従来の CFIX, CFTM と同様に高い有用性が期待される。

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) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 4) 那須 勝：抗生物質療法。医科学大事典補遺巻5 :

- 32~39, 講談社, 東京, 1988
- 5) 那須 勝, 後藤 純: 臓器内濃度および分泌内濃度の測定とその意義—喀痰と分泌物—. 化学療法の領域 3: 825~830, 1987
- 6) 重野秀明, 黒木初美, 生田真澄, 広田清司, 鳥谷 弘, 山崎 透, 永井寛之, 山崎仁志, 黒田芳信, 後藤 純, 田代隆良, 那須 勝: β -ラクタム剤耐性肺炎球菌性肺炎の1例. 第36回日本化学療法学会総会発表, 1988
- 7) CHALKLEY L J, KOORNHOF H J: Penicillin-binding proteins of *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 22: 791~800, 1988

CEFDINIR IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, TOHRU YAMAZAKI, HIROYUKI NAGAI,
HITOSHI YAMAZAKI, YOSHINOBU KURODA, YOICHIRO GOTO,
HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
1-1506 Hazama-cho, Idaigaoka, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

MITSUNOBU AKASHI

Department of Internal Medicine, Oita Koseiren Tsurumi Hospital, Beppu

We examined cefdinir (CFDN), a newly developed oral cephem antibiotic, for its pharmacokinetics in serum and sputum, and for its clinical efficacy in respiratory tract infections. The results were as follows.

1. Antibacterial activity

The MICs of CFDN against 927 strains isolated from clinical specimens (including 194 strains of Gram-positive cocci, 26 of *Branhamella catarrhalis*, 45 of *Haemophilus influenzae*, 407 of *Enterobacteriaceae*, 232 of glucose-nonfermenting Gram-negative rods, and 23 of *Bacteroides fragilis*) were measured and compared with those of cefixime (CFIX), ceftamandole (CFTM) and cefaclor (CCL) according to the standard method authorized by the Japanese Society of Chemotherapy. Against Gram-positive cocci such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Enterobacteriaceae*, CFDN showed almost the same activity as that of CFIX and CFTM, and higher activity than CCL. Against *B. catarrhalis*, CFDN showed activity similar to that of CFIX. Against *H. influenzae*, CFDN showed slightly lower activity than CFIX, but higher than CCL. Against glucose non-fermenting Gram-negative rods, including *Pseudomonas aeruginosa* and *B. fragilis*, CFDN showed weak activity.

2. Serum and sputum levels

Serum and sputum concentrations of CFDN were studied in one patient with chronic bronchitis after a single oral administration of 100 mg after a meal. The maximum serum level was 0.56 $\mu\text{g/ml}$ at 6 h after administration, and even at 8 h the serum level was 0.41 $\mu\text{g/ml}$. The sputum levels were under the limit of measurement ($<0.02 \mu\text{g/ml}$).

3. Clinical results

A total of 11 patients including 3 with upper respiratory tract infection, 1 with acute bronchitis, 6 with chronic bronchitis and 1 with bronchopneumonia were given 100~200 mg of CFDN t.i.d. for 7~14 days. The clinical effect was good in 7, fair in 3, and poor in 1. There were no adverse reactions or abnormal laboratory findings.