

新しい経口セフェム系抗生物質 Cefdinir に関する基礎的ならびに臨床的検討

伊良部勇栄・玉城和則・普久原 浩

中村浩明・兼島 洋・下地克佳

橘川桂三・重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科学教室*

平良真幸・仲宗根 勇・草野展周・外間政哲

琉球大学医学部附属病院中央検査部

新経口セフェム系抗生剤 cefdinir (CFDN) について、基礎的臨床的検討をおこない、以下の結果を得た。

1. 基礎的研究

各種臨床分離細菌13菌種348株で、CFDN, cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC), ceftiam (CFTM), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM) について、MIC2000を使用し、マイクロイオン法にて最小発育阻止濃度を測定し、抗菌力を比較した。

CFDNの抗菌力は、*Pseudomonas aeruginosa*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対しては無効であったが、他の菌種に対しては幅広い抗菌力を発揮した。

呼吸器感染症1例に対して喀痰中と血中のCFDNの濃度を測定した。最高喀痰中濃度は0.076 $\mu\text{g/ml}$ であり、最高血漿中濃度は0.841 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

扁桃炎1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症1例、び慢性汎細気管支炎 (DPB) 3例、細菌性肺炎2例、計13例に対してCFDNを使用した。その結果、著効1例、有効9例、やや有効2例、無効1例で、77%の有効率を得た。

細菌学的効果では、菌消失3例、菌交代1例、菌の減少2例、不変2例であった。

副作用では、1例に発疹が見られた。

臨床検査値異常は、GPT上昇1例、GPTおよびAl-P上昇1例、好酸球増多1例であった。

Key words: Cefdinir, 臨床分離株感受性, 呼吸器感染症

Cefdinir (CFDN) は、藤沢薬品工業 (株) によって開発された新しい経口セフェム系抗生剤である。本薬剤は、幅広い抗菌力をもっている。Fig.1にその構造式を示した。

今回、我々は本剤の各種臨床分離菌に対する抗菌力を、ceftiam (CCL), ampicillin (ABPC), ceftiam (CFTM), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM) と比較しながら検討し、また呼吸器感染症1例に対して、本剤の投与を行い、喀痰中濃度と血中濃度を測定した。さらに呼吸器感染症13例について臨床効果と副作用について検討をおこなった。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検査材料より1988年4月～8月に分離された菌種のうち、各種感染症の主要菌13菌種348株 (*Staphylococcus aur-*

*us*45株, *Streptococcus pneumoniae*24株, *Enterococcus faecalis*22株, *Branhamella catarrhalis*25株, *Escherichia coli*25株, *Klebsiella pneumoniae*25株, *Enterobacter cloacae*28株, *Enterobacter aerogenes*23株, *Serratia marcescens*25株, *Proteus mirabilis*23株, *Proteus vulgaris*25株, *Pseudomonas aeruginosa*35株, *Haemophilus influenzae*23株) について、MIC 2000system (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法にて最小発育阻止

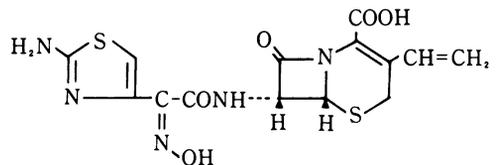


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

濃度 (MIC) を測定した。対照薬剤としては, CCL, ABPC, CFTM, CFIX, CTM を用いた。

基礎培地としては, Mueller-Hinton broth (Difco) に, Mg^{2+} および Ca^{2+} がそれぞれ 25mg/l と 50mg/l となるように添加し, さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と, 指示薬としてフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用いた。*H. influenzae* のみは, Schaedler's broth 1000ml に対して, 不活化ウマ溶血液 (10ml), Vitamine K_1 (0.5 μ l), NAD (50mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg^{2+} (25mg), Ca^{2+} (50mg) を添加したものを用いた。

薬剤の培地含有濃度系列は, 100 μ g/ml を最高濃度と

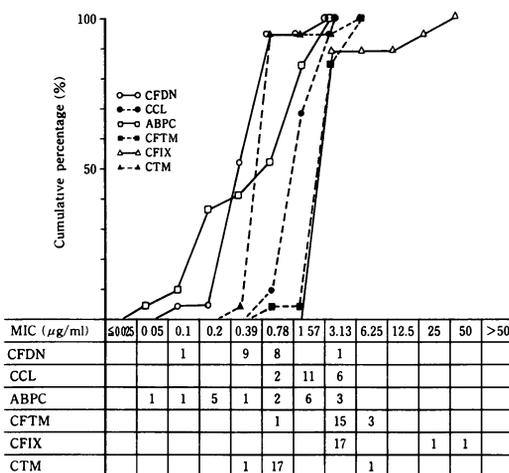


Fig. 2. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against methicillin-sensitive *S. aureus* (19 strains).

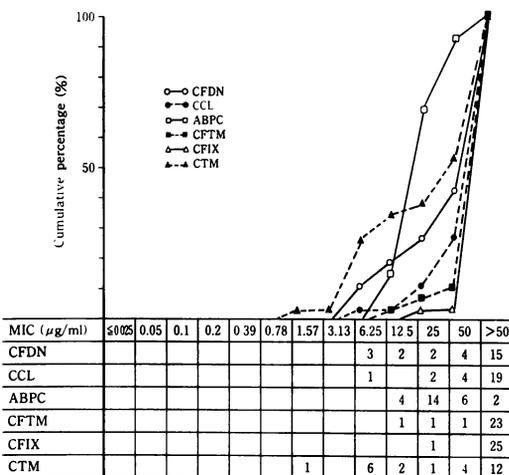


Fig. 3. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against methicillin-resistant *S. aureus* (26 strains).

して倍数希釈による12系列を作成し, 接種菌量は *H. influenzae* のみは, 10⁶CFU/ml となるように調整し, 他の菌種はすべて10⁵CFU/ml となるように調整して行った²⁾。

2) 実験成績

各薬剤のそれぞれの菌種に対する MIC は, Fig.2から Fig.15に示した。

Methicillin-sensitive *S. aureus* (DMPPC MIC \leq 6.25 μ g/ml) (MSSA) に対しては Fig.2に示したように ABPC と同等な抗菌力を有しており, CCL, CFTM, CFIX, CTM などより優れていた。

Methicillin-resistant *S. aureus* (DMPPC MIC \geq 12.5

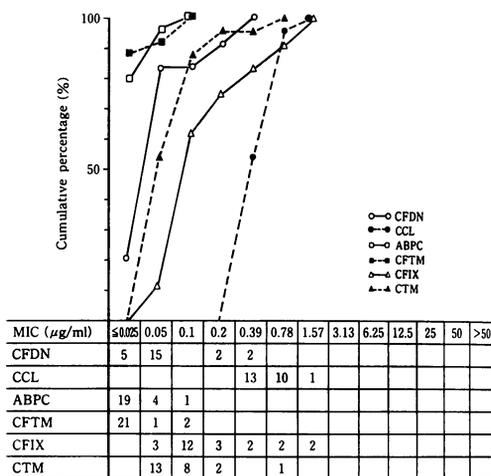


Fig. 4. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *S. pneumoniae* (24 strains).

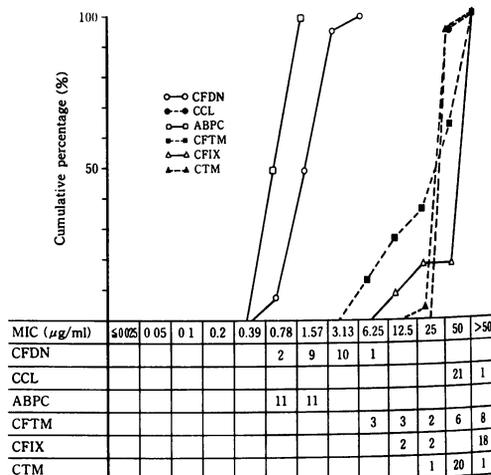


Fig. 5. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *E. faecalis* (22 strains).

μg/ml) (MRSA) に対しては, Fig.3に示したように CFDNを含めたすべての抗菌剤のMICは大部分の株が12.5μg/ml以上であった。

S.pneumoniae に対しては, Fig.4に示したように ABPC, CFTM がもっとも優れており, CFDNの成績はこれらに次ぐものであった。CCL, CFIX, CTMのMICは, CFDNより劣っていた。

E.faecalis に対しては, Fig.5に示したように ABPCが最も優れており, CFDNの成績はこれに次ぐものであった。CCL, CFTM, CFIX, CTMのMICは, CFDNより劣っていた。

B.catarrhalis に対しては, Fig.6に示したように CFIX

が最も優れており, CFDNの成績は, これに次ぐものであり ABPC, CCL, CFTM, CTMよりも優れていた。

E.coli に対しては, Fig.7に示したように, CTMが最も優れており, CFDN, CFTM, CFIXの3薬剤が, ほぼ同等のMICを示した。CCL, ABPCは, これら4薬剤より劣っていた。

K.pneumoniae については, Fig.8で示したように CFIXが最も優れており CFDNはこれに次ぐものであった。

E.cloacae に対しては, Fig.9に示したように CFTMがやや優れているが, CFDN, CFIX, CTMの3薬剤は, 同等の抗菌力を示した。

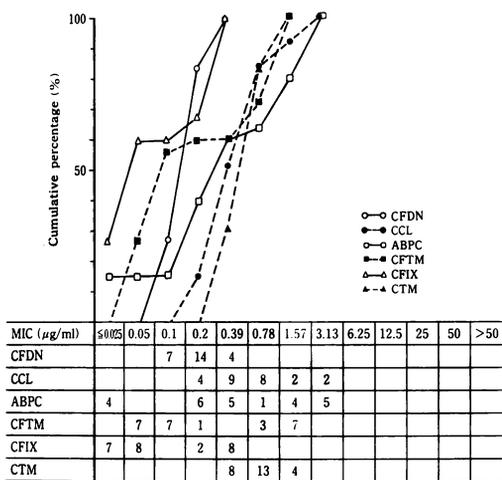


Fig. 6. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *B. catarrhalis* (25 strains).

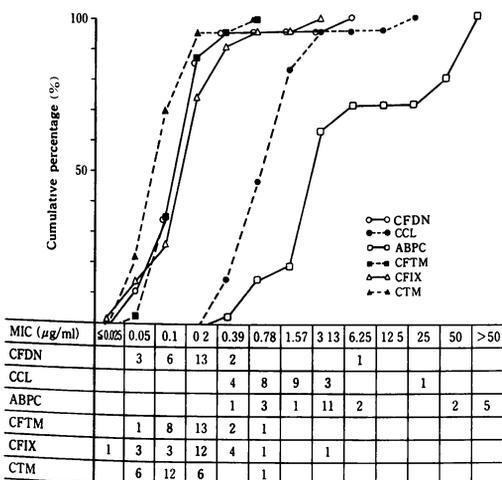


Fig. 7. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *E. coli* (25 strains).

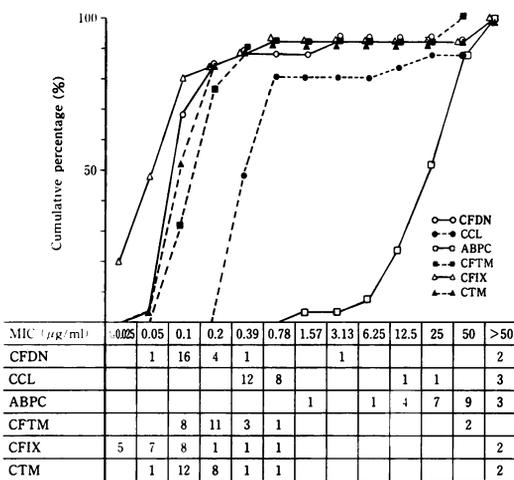


Fig. 8. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (25 strains).

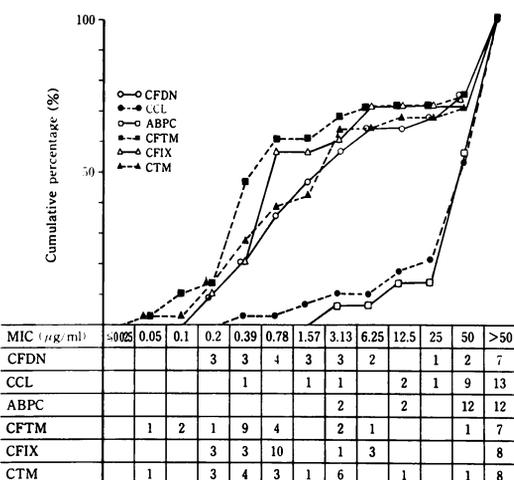


Fig. 9. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *E. cloacae* (28 strains).

E.aerogenes については、Fig.10に示したようにCFDM, CTMの2薬剤が最も優れており、CFDNの抗菌力はこれらに次ぐものであった。

S.marcescens に対しては、Fig.11に示したようにCFIXが最も優れておりCFDMの抗菌力はこれに次ぐものであったが、CFDNとCTMのMICはほぼ同等で、CFDMやCFIXより抗菌力は劣っていた。

P.mirabilis に対しては、Fig.12に示したように、CFIXの抗菌力が最も優れておりCFDNとCFDMがこれに次ぐ抗菌力を持っていた。

P.vulgaris に対しては、Fig.13に示したようにCFIXが最も優れた成績を示した。CFDMの抗菌力がこれに次

ぎ、CFDNの抗菌力はこれらに劣る成績であった。

P.aeruginosa に対しては、Fig.14に示したように、用いた6種類の抗生剤はすべて無効であった。

H.influenzae に対しては、CFDM, CFIXが最も優れた抗菌力を示しABPCとCFDNがこれらに次ぐ抗菌力を示した。

2. 喀痰中ならびに血漿中薬剤濃度

び慢性気管支炎 (以下DPBと略する) 症例 (58歳, 男性) に対して、CFDN 200mg (100mg (力価) カプセル2カプセル) を空腹時に内服させ、経時的に喀痰中ならびに血漿中のCFDNの濃度を bioassay method で測定した。Fig.16に示したように、喀痰中濃度は投与後

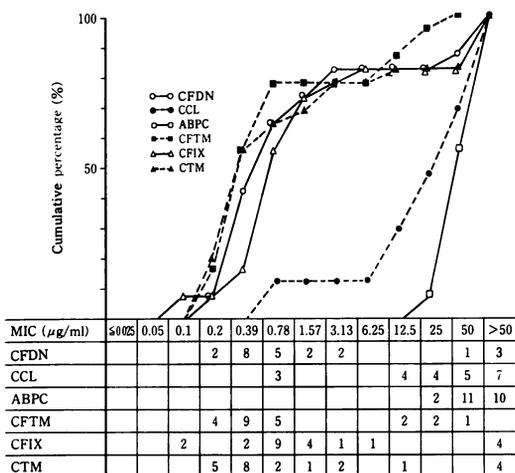


Fig. 10. MIC distribution of CFDM and other antimicrobial agents against *E. aerogenes* (23 strains).

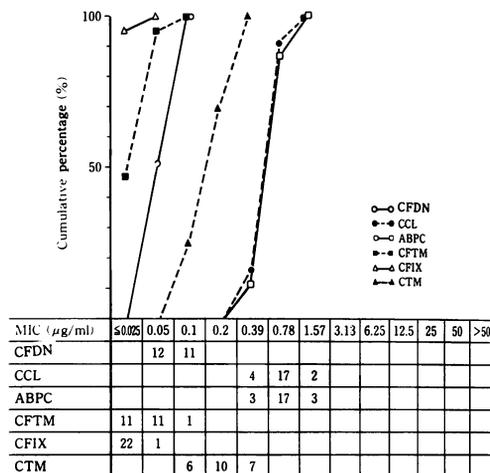


Fig. 12. MIC distribution of CFDM and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (23 strains).

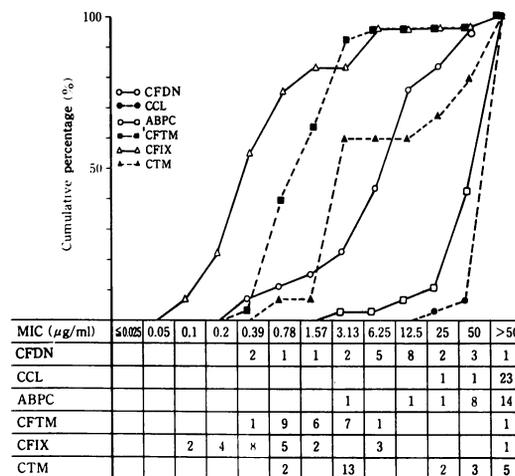


Fig. 11. MIC distribution of CFDM and other antimicrobial agents against *S. marcescens* (25 strains).

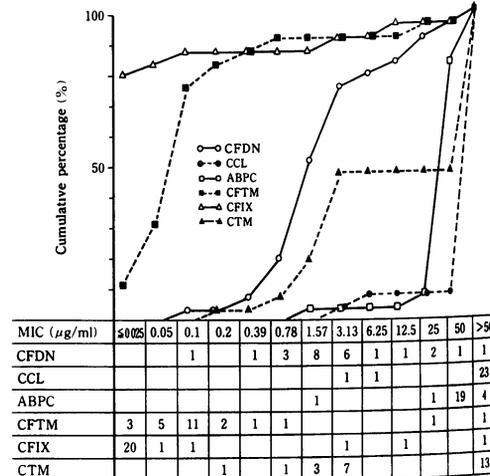


Fig. 13. MIC distribution of CFDM and other antimicrobial agents against *P. vulgaris* (25 strains).

3 時間から 4 時間の喀痰で最高値を示し、その濃度は 0.076 μ g/ml であった。

血漿中濃度は 4 時間後に最高値を示し、その値は 0.841 μ g/ml であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法、投与量および投与期間

対象症例は、1987年 6 月より 10 月までの間に琉球大学医学部第一内科学教室において同意を得た上で治療を行った呼吸器感染症 13 症例である。

その内訳は、扁桃炎 1 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 5 例、気管支拡張症 1 例、び慢性汎細気管支炎 (DPB) 3 例、細菌性肺炎 2 例であった。

重症度では、軽症 7 例、中等症 6 例であった。年齢は 18 歳から 76 歳で平均年齢 54.1 歳で、男性 10 人、女性 3 人であった。使用剤型は 100mg (力価) カプセルとし、投与量は、100mg \times 3 (1 日 300mg) が 6 例、200mg \times 3 (1 日 600mg) が 7 例であった。投与期間は 5 日から 14 日であった。本剤投与中には、他の抗菌剤、 γ -グロブリン製剤などの併用およびステロイド剤の新たな併用は行わなかった。

2. 臨床効果判定

臨床効果の判定は、本薬剤投与前後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部 X 線像、自覚症状などを参考にして、総合的に判定して、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にわけた。

3. 臨床成績

Table 1 に症例ごとの診断名と重症度、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床

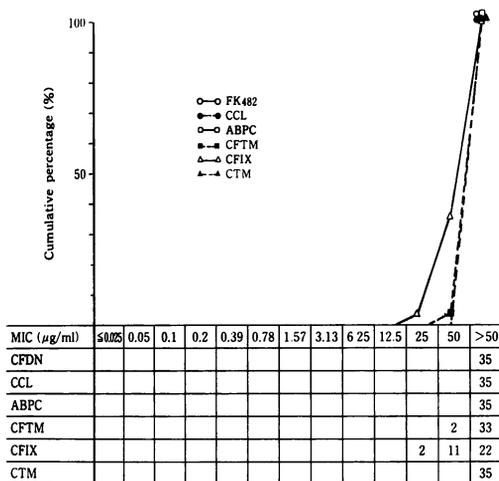


Fig. 14. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (35 strains).

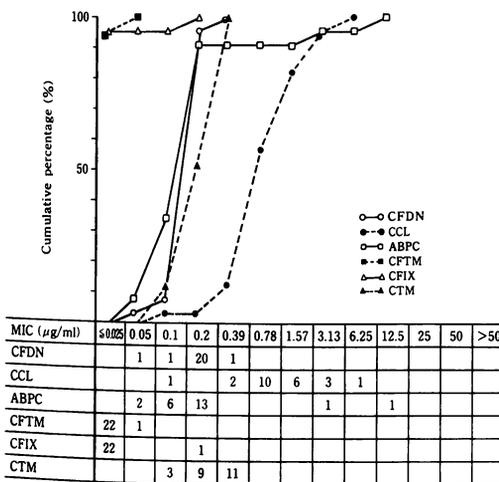


Fig. 15. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *H. influenzae* (23 strains).

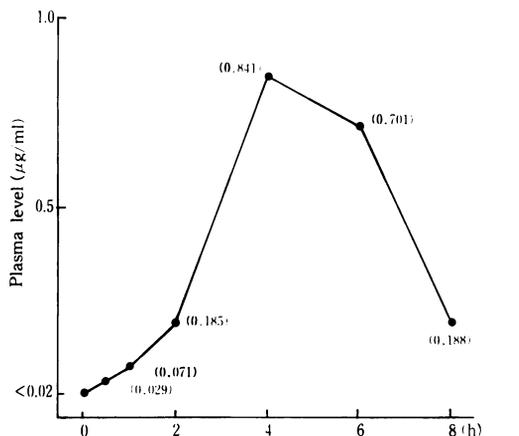
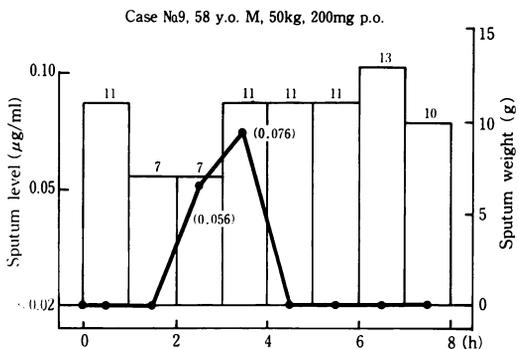


Fig. 16. Sputum and plasma levels of CFDN.

Table 1. Clinical and bacteriological effect of CFDN

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease and complication	Dose (days) total	Isolated organism	CFDN MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Response		Side effects Remarks
									bacteriological	clinical	
1	35	M	acute suppurative tonsillitis	moderate	(-)	100 mg \times 3 (13) 3.9g	β -Streptococcus (##) ↓ normal flora	≤ 0.025	eradicated	excellent	GPT \uparrow
2	62	M	acute bronchitis	moderate	lung cancer	100 mg \times 3 (14) 4.2g	normal flora ↓ normal flora		unknown	good	GPT \uparrow , A1-P \uparrow
3	76	M	chronic bronchitis	slight	skin tumor	200 mg \times 3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ normal flora		eradicated	good	(-)
4	73	M	chronic bronchitis	slight	pulmonary emphysema	200 mg \times 3 (5) 3.0g	not examined ↓ <i>H. influenzae</i> (##)		unknown	good	(-)
5	74	M	chronic bronchitis	slight	lung cancer	200 mg \times 3 (7) 4.2g	normal flora ↓ <i>A. calcoaceticus</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (##)		unknown	fair	(-)
6	45	M	chronic bronchitis	slight	narcolepsy	100 mg \times 3 (7) 2.1g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##) <i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##)	0.05 0.05	unchanged	poor	(-)
7	57	F	chronic bronchitis	slight	bronchial asthma fatty liver	100 mg \times 3 (11) 3.6g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ normal flora		eradicated	good	(-)
8	73	M	bronchiectasis	slight	angina pectoris	200 mg \times 3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+)		replaced	good	(-)
9	58	M	DPB	moderate	(-)	200 mg \times 3 (10) 6.0g	<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>K. pneumoniae</i> , a few	0.1	decreased	good	(-)
10	59	M	DPB	moderate	(-)	200 mg \times 3 (7) 4.2g	<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	0.1	decreased	good	skin eruption eosino. \uparrow
11	38	F	DPB	moderate	(-)	200 mg \times 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	0.78 0.78	unchanged	fair	(-)
12	35	F	pneumonia	slight	(-)	100 mg \times 3 (7) 2.1g	not examined ↓ not examined		unknown	good	(-)
13	18	M	pneumonia	moderate	(-)	100 mg \times 3 (6) 1.8g	normal flora ↓ normal flora		unknown	good	(-)

DPB: diffuse panbronchiolitis

検査値異常の一覧表を示した。

臨床効果においては、著効1例、有効9例、やや有効2例、無効1例との結果を得た。有効率は77%であった。

Table 2に各疾患ごとの有効率を示した。扁桃炎は1症例のみで著効であった。急性気管支炎は1例のみで有効であり、慢性気管支炎は5例中3例が有効で1例はやや有効、1例は無効であった。DPBは3例中2例が有効、1例がやや有効であり、気管支拡張症は1例のみで有効、細菌性肺炎は2例で、2例とも有効であった。

4. 細菌学的効果

Table 1において細菌学的効果を示した。単独菌感染では、*β-Streptococcus* は1例で、消失した。*S. pneumoniae* は2例で、すべて消失した。うち1例は消失後 *E.coli* に菌交代した。*K.pneumoniae* は2例であったが、2例とも減少したのみであり、消失しなかった。*H. influenzae* は2例であったが、1例が消失し、他の1例は不変であった。複数菌感染では、*S.pneumoniae* と *H.influenzae* の感染が1例にみられ、いずれの菌も不変であった。なお他に、投与前 normal flora から、*K.pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus* が出現したものが1例、また投与前未実施から *H.influenzae* が出現したものが1例あった。

細菌学的には、単独菌感染7例、複数菌感染1例計8例中4例が消失し、菌消失率は50%であった。

5. 副作用と臨床検査値異常

Table 1に示したように、副作用は、発疹が1例(症例No10)に出現したが、内容は、投与3日目より発現、そのまま7日目まで投与を継続し終了した。終了後抗ヒスタミン剤を投与し、7~10日後に消失した。従って因果関係を「多分あり」とした。その程度は軽微であった。

Table 3に臨床検査値の一覧表を示した。臨床検査値異常は1例(症例No1)でGPTが上昇(35→57→47)したが脂肪肝によるとも考えられた。また1例(症例No2)でGPTおよびAl-Pが上昇(GPT:11→40→12終了後8→4, Al-P:144→304→222終了後169→148)したが一過性であった。1例(症例No10)で好酸球上昇(2→9)がみられたがこの症例は発疹発現例であった。しかしながら、3例とも軽微な上昇であり、投薬に支障はなかった。

III. 考 察

現在、数多くのβ-ラクタム系経口抗生剤が臨床的に使用され、かつ治験中である^{3,4)}。

今回、我々はまず基礎的研究としてCFDNと、CCL, ABPC, CFTM, CFIX, CTMなどの抗生剤と比較検討した。CFDNは、他の抗生剤と比較してグラム陽性菌、グラム陰性菌の双方に対して幅広い抗菌力を示した。

しかしながら、Fig.16に示したように喀痰中への移行は0.076μg/mlと低値であった。1例のみの検討であるので結論は出せないが、細菌学的有効率が50%と低値であった原因は喀痰中への移行が低値であるためとも考えられた。しかしながら臨床的有效率は77%の成績をおさめている。血中濃度は4時間後に最高値を示し、0.841μg/mlであったが、他の内服剤と比較してやや低値であった。

しかし、副作用や臨床検査値異常の出現率は低率で、その程度も軽微であったことは本剤の利点であろう。

CFDNは、投与後の血中移行、喀痰中移行が低いとはいえかなりの臨床効果を上げ得たことは、今後軽症~中等症の症例における臨床使用に有用な薬剤と評価できる

Table 2. Clinical efficacy of CFDN in respiratory infections

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Tonsillitis	1				1
Acute bronchitis		1			1
Chronic bronchitis		3	1	1	5
DPB		2	1		3
Bronchiectasis		1			1
Bacterial pneumonia		2			2
Total	1	9	2	1	13

DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings of cases treated with CFDN

No.	WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plate (g/dl)	Eosino. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creati- nine (mg/dl)	Urine	
												protein	sugar
1	B 24,100	552	16.3	ND	0	18	35	227**	0.9	14	1.50	(±)	(-)
	A ND	ND	ND	ND	ND	25	<u>47</u>	211**	0.7	11	1.50	(-)	(-)
2	B 5,600	338	9.3	19.9	2	13	11	144**	0.5	9	1.00	(±)	(-)
	A 5,800	344	9.7	47.0	2	10	<u>12(40)***</u>	<u>222**</u>	0.2	8	1.00	(±)	(-)
3	B 6,500	442	13.8	18.1	0	19	18	5.7*	0.6	14	1.12	(-)	(-)
	A 6,000	433	13.4	22.0	1	22	17	5.9*	0.2	12	0.99	(-)	(-)
4	B 7,900	466	12.3	30.5	2	30	18	6.4*	0.6	13	0.80	(-)	(-)
	A 6,300	470	12.4	36.5	2	29	19	6.4*	0.4	14	0.79	(-)	(-)
5	B 11,200	461	14.1	21.8	1	12	11	5.9*	0.4	22	1.06	(-)	(-)
	A 9,200	450	13.8	16.3	1	12	12	5.9*	0.3	20	1.26	(-)	(-)
6	B 5,300	500	16.2	22.2	2	13	15	7.9*	0.4	13	1.01	(-)	(-)
	A 5,800	495	16.1	ND	1	12	16	8.2*	0.5	17	0.89	(-)	(-)
7	B 6,300	496	13.1	29.8	0	18	18	350**	0.5	16	0.79	(-)	(-)
	A 7,100	508	13.8	29.7	0	24	22	365**	0.6	11	0.85	(-)	(-)
8	B 8,200	462	15.1	21.0	0	18	16	6.9*	0.4	18	1.06	(-)	(-)
	A 6,700	445	14.4	23.6	3	21	19	7.3*	0.4	ND	ND	(-)	(-)
9	B 10,000	530	15.3	21.1	1	14	16	8.8*	0.7	14	0.92	(-)	(-)
	A 9,200	469	13.6	21.0	1	19	17	8.4*	0.7	14	0.89	(-)	(-)
10	B 15,500	577	16.0	22.5	2	14	13	13.9*	0.8	14	1.10	ND	ND
	A 8,300	511	14.1	25.0	<u>9</u>	13	11	299**	0.3	14	1.02	ND	ND
11	B 10,700	450	13.7	35.0	1	11	10	6.9*	0.5	8	0.75	(-)	(-)
	A 10,000	436	12.8	36.8	1	12	14	143**	0.5	8	0.77	(-)	(-)
12	B 6,400	444	11.5	23.7	0	22	19	6.6*	0.5	8	0.68	(-)	(-)
	A 4,300	392	10.0	21.7	1	19	17	5.8*	0.3	12	0.76	(-)	(-)
13	B 5,500	443	13.8	24.6	0	18	11	6.7*	0.6	11	0.79	(+)	(-)
	A 5,400	465	14.3	41.5	1	13	18	6.9*	0.4	12	ND	(±)	(-)

B: before A: after ND: not done * KAU ** IU ***value during treatment (underlined): abnormal value

ものと思われた。以上、FK482は基礎的検討においても臨床的検討においても有効な薬剤であった。

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) 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) 伊良部勇栄, 斎藤 厚: 新しい抗菌化学療法剤. 現代医療20: 2971~2977, 1988
- 4) 原 耕平: 呼吸器感染症, 新経口セフェム剤. Physician's Therapy Manual 3: 8, 1988

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR

YUEI IRABU, KAZUNORI TAMAKI, HIROSHI FUKUHARA, HIROAKI NAKAMURA,
HIROSHI KANESHIMA, KATSUYOSHI SHIMOJI, KEIZOU KITSUKAWA,
YOSHITERU SHIGENO and ATSUSHI SAITO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ryukyu University
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

SHINKO TAIRA, ISAMU NAKASONE, NOBUCHIKA KUSANO and SEITETSU HOKAMA
Central Clinical Laboratory, Ryukyu University Hospital, Okinawa

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

1. Antimicrobial activity, concentration in plasma and sputum

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CFDN against a total of 348 clinically isolated strains were determined and compared with those of cefaclor, ampicillin, ceftoram, cefixime and cefotiam, using the MIC-2000 System (Dynatech Laboratories).

CFDN had wide antimicrobial activity against these clinically isolated strains except *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The maximum plasma concentration was 0.841 $\mu\text{g/ml}$, and the maximum sputum concentration was 0.076 $\mu\text{g/ml}$.

2. Clinical efficacy

CFDN was given in a daily dose of 300 mg or 600 mg to 1 patient with acute tonsillitis, 1 with acute bronchitis, 5 with chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis, 3 with diffuse panbronchiolitis and 2 with bacterial pneumonia for 5 - 14 days.

Clinical response was excellent in 1 patient, good in 9, fair in 2, and poor in 1, the clinical efficacy rate being 77%.

Skin eruption as a side effect was observed in one patient.

Altered laboratory findings were: 1 case of transient elevation of GPT, 1 of transient elevation of GPT and Al-P, and 1 of increase in eosinophils.