

外科領域における新経口用セファロスポリン剤 Cefdinir の基礎的、臨床的検討

岩井重富・佐藤 毅・国松正彦・古畑 久
 西川 亨・泉 正隆・千島由朗・田中日出和
 李 吉来・阿久津昌久・新井尚之・田中 隆
 坂部 孝
 日本大学医学部第三外科*

加藤高明・大沢 崇・富永幹洋
 東松山市立市民病院外科

潮 沙都也
 うしお病院外科

藤井雅志・苑田一郎
 苑田第一病院外科

松下兼昭・川原 薫
 海上自衛隊横須賀地区病院外科

新経口用セフェム剤 cefdinir について基礎的臨床的検討を行った。外科臨床分離菌に対する MIC の測定は、原液および100倍希釈菌液接種で行ったが、以下原液接種について述べる。coagulase 陽性 staphylococci (24株) では0.2から25 μ g/ml に分布し、peak は0.4 μ g/ml, coagulase 陰性 staphylococci (25株) では \leq 0.05から50 μ g/ml に分布し、peak は0.2 μ g/ml, *Enterococcus faecalis* (27株) では25から100 μ g/ml であった。*Escherichia coli* (27株) では0.2から100 μ g/ml以上に分布し、peak は0.8 μ g/mlで、24株が1.56 μ g/ml以下であった。*Klebsiella pneumoniae* (21株) では0.4 μ g/ml に peak があり、17株が0.8 μ g/ml以下であった。外科皮膚軟部組織感染症25症例(瘻疽6, 感染性粉瘤5, 爪囲炎3, 蜂巣炎3, 癬2, 皮下膿瘍2, その他4例)に本剤を1回100から200mg, 1日3回投与を行い、副作用のため1回のみ投与で中止した1例をのぞく24例の有効率は87.5%であった。細菌学的効果は、単独感染9例では88.9%, 複数菌感染8例では100%の菌消失率であった。副作用として軽度の皮疹と下痢が各1例に認められた。

Key words : Cefdinir, 抗菌力, 臨床検討, 外科皮膚軟部組織感染症

新経口用セファロスポリン剤 cefdinir (CFDN) は、幅広い抗菌スペクトルを示し、グラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌にも強い抗菌力を有することが特徴で、ヒトに経口投与後の血漿中濃度および尿中濃度は既存の経口セファロスポリン剤に比し低いが、その強い抗菌力のため従来の経口用セファロスポリン剤と同等以上の効果が期待できるといわれている¹⁾。本剤の臨床分離保存菌に対する抗菌力を MIC 測定により検討するとともに、外科皮膚軟部組織感染症25症例に本剤を投与し、その臨床的有効性および安全性について検討した。

I. 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

日本大学医学部第3外科で1986~1987年に分離された臨床分離保存菌 coagulase 陽性 staphylococci (24株), coagulase 陰性 staphylococci (25株), *Enterococcus faecalis* (27株), *Escherichia coli* (27株), *Klebsiella pneumoniae* (21株) につき、日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、平板希釈法により MIC 測定を行った。接種菌量は原液接種と100倍希釈菌液接種の二種について行った。なお、同時に ampicillin (ABPC), methicillin (DMPPC), flucloxacillin (MFIPC), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX), および ofloxacin (OFLX) などの他剤につ

いてもMIC測定を行い比較検討した。

2. 臨床検討

表記5施設において1987年4月より1987年10月までの外来および入院患者で同意の得られた外科皮膚軟部組織感染症25例に本剤を使用し、臨床的検討を行った。疾患の内容は瘰癧6例、感染性粉瘤5例、爪囲炎3例、蜂巣炎3例、癬2例、皮下膿瘍2例、その他4例である。年齢は17歳から73歳までで、性別は男性22例、女性3例である。投与方法は100mgカプセルを用い100ないし200mgで、1日3回投与とした。投与期間は1日から12日、総投与量は100mgから5.4gであった。臨床効果の判定基準は、概ね本剤投与後3日以内に自他覚所見の緩解を認めたものを著効、5日以内に自他覚所見の緩解を有効、緩

解に5日以上要したものをやや有効、5日以上を経過しても不変または増悪したものを無効としたが、その他、全身状態、疾患の種類も考慮した印象も重視し判定した。

II. 成 績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

臨床分離のcoagulase陽性staphylococciについては原液接種 (Table 1) で0.2から25 μ g/mlに分布し、100倍希釈菌液接種 (Table 2) では0.1から6.25 μ g/mlに分布した。これはABPCやDMPPCより2-3段階優れ、CEX, CCLより3-4段階優れている。coagulase陰性staphylococciでは原液接種 (Table 3) で0.05以下から50 μ g/mlに分布し、100倍希釈菌液接種 (Table 4) で

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (coagulase-positive staphylococci 24 strains)

Drug	MIC ($\times 1$ dilution)												μ g/ml
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
CFDN			3	7	6	1	2		1	4			
ABPC			2	1		1	3	3	2	2	4	2	4
DMPPC						1	15	1	2	3	2		
MFIPC			3	10	5		1	1			4		
CEX							1	9	5	2		2	5
CCL						1	6	3	6	1		6	1
LCM					15	3				3			3
CLDM	7	11							3			1	2
MINO						1	2	17			4		
NFLX							11	9	4				
OFLX				4	13	2	5						

ABPC: ampicillin, DMPPC: methicillin, MFIPC: flucloxacillin, CEX: cephalixin, CCL: cefaclor
LCM: lincomycin, CLDM: clindamycin, MINO: minocycline, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates (coagulase-positive staphylococci 24 strains)

Drug	MIC ($\times 100$ dilution)												μ g/ml
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
CFDN		7	3	6	2	2		4					
ABPC		1	2	1	1	9	5	2			3		
DMPPC						7	10	3		2	2		
MFIPC			12	8						2	2		
CEX							6	10	1		3		4
CCL						5	9	3		1	4	2	
LCM				2	16					3		1	2
CLDM	11	7							3			1	2
MINO			14			5	1			1	3		
NFLX						11	9	3	1				
OFLX				7	10	7							

Table 3. Sensitivity distribution of clinical isolates (coagulase-negative staphylococci 25 strains)

Drug	MIC ($\times 1$ dilution)												$\mu\text{g/ml}$	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
CFDN	5	2	8	5				1	1	1	2			
ABPC	3	2	5	1			1	1	3	3	2	3	1	
DMPPC					3	8	9	1			1		3	
MFIPC			3	8	6	3	1					2	1	
CEX							5	7	6	3		3	1	
CCL					5	6	5	3	1	1	2	2		
LCM			11	7	1							2	4	
CLDM	5	12	2							1	2	2	1	
MINO		12	5	3	5									
NFLX				12	13									
OFLX			1	4	13	5	2							

Table 4. Sensitivity distribution of clinical isolates (coagulase-negative staphylococci 25 strains)

Drug	MIC ($\times 100$ dilution)												$\mu\text{g/ml}$	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
CFDN	5	8	7	2						1	2			
ABPC	3	3	9	3	1	2			4					
DMPPC					4	10	6	1	3		1			
MFIPC			7	7	5	2		2		1			1	
CEX					2	8	6	5			3	1		
CCL				3	4	8	3	3		4				
LCM		1	12	5	1						2	3	1	
CLDM	11	8						1	1	1	2		1	
MINO		16	1	5	3									
NFLX			2	22	1									
OFLX			2	6	12	5								

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates (*Enterococcus faecalis* 27 strains)

Drug	MIC ($\times 1$ dilution)												$\mu\text{g/ml}$	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
CFDN										11	10	6		
ABPC						15	2	5	1				4	
DMPPC												26	1	
MFIPC											12	12	3	
CEX													27	
CCL										2	1	24		
LCM										1	1		25	
CLDM									2				25	
MINO		2	4					3	2	11	2	3		
NFLX									25	2				
OFLX								24	3					

Table 9. Sensitivity distribution of clinical isolates (*Klebsiella pneumoniae* 21 strains)

Drug	MIC ($\times 1$ dilution)												$\mu\text{g/ml}$
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
CFDN		2	4	10	1		1	1	2				
ABPC													21
CEX								7	8	2	1		3
CCL					8				9			1	3
MINO						2	8	10				1	
NFLX			5	11	5								
OFLX			3	6	7	5							

Table 10. Sensitivity distribution of clinical isolates (*Klebsiella pneumoniae* 21 strains)

Drug	MIC ($\times 100$ dilution)												$\mu\text{g/ml}$
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
CFDN	2	6	8	2	2		1						
ABPC										10	7		4
CEX							5	12	1	1	1		1
CCL				15	2				1	1	1		1
MINO						8	12				1		
NFLX		7	14										
OFLX		6	6	9									

いて他は総て0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、ABPC、CEX、CCLなどよりかなり優れた抗菌力を示した。*K.pneumoniae*は原液接種 (Table 9) で0.1から12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、4株を除いて他は0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止されている。100倍希釈菌液接種 (Table 10) では0.05以下から3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。これは検索した他の β -lactam剤の何れよりも優れた抗菌力でMINOよりも3段階強い抗菌力である。

2. 臨床使用成績

外科皮膚軟部組織感染症25例に本剤を使用した (Table 11)。1回投与量は100mgが19例、200mg投与が6例で、1日3回投与であった。副作用のため1回100mg投与で中止した1例を除き、投与期間は3日から12日、総投与量は900mgから5.4gであった。

皮疹の副作用で1回のみ投与で中止した症例を除き24症例について臨床効果を検討した。24症例中著効9例、有効12例、やや有効2例、無効1例で、有効以上が21例で有効率87.5%であった。また、疾患別臨床効果についても Table 12に示した。瘰癧のうち1例が無効、感染性粉瘤、瘰癧のうち1例ずつがやや有効であったがその他の

症例では有効以上であった。無効であった瘰癧では難生爪を基礎疾患に有する第I趾に生じた瘰癧で本剤1日300mg 4日間投与するものも3日後来院し症状はほとんど不変でその後来院せず、3日目までの経過から無効と判定した。

起炎菌別細菌学的効果について Table 13に示したがブドウ球菌を中心とする単独感染では9例中8例消失、複数菌感染8例中8例消失で全例の菌消失率は94.1%であった。菌不変であった *S.aureus* は瘰癧から検出された株でありMICは投与前3.13、投与後12.5 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。また同例は臨床効果もやや有効であった。

副作用については1例 (症例No25) に当薬剤100mg初回服用後全身に軽度の掻痒性丘疹出現し投与中止したが、amoxicillinに変更し、特に処置する事なく、3日後に消失した。因果関係は多分ありと考えられた。また1例 (症例No5) に当薬剤100mg 3回投与で薬剤との因果関係が可能性ありと考えられる軽度の下痢が発生したが止痢剤投与し、投与続行したところ2日後に消失した。

投与前後の臨床検査値 (Fig. 1) については投与後本剤によると考えられる異常変動を示したものはなかった。

Table 11-1. Clinical efficacy of CFDN

No.	Age Sex	Diagnosis	CFDN		Surgical procedure	Organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml)	Bacterio- logical efficacy	Clinical efficacy	Side effects
			daily dose	days					
1	18 M	felon	100×3 mg	7	anaplasty of nailbed	<i>S.epidermidis</i> (100) <i>P.asaccharolyticus</i> (0.05)	eradicated	good	—
2	62 M	felon	100×3	3	resection of nail	<i>K.pneumoniae</i> (0.2) group D <i>Streptococcus</i> (6.25)	eradicated	excellent	—
3	52 M	felon	100×3	3	incision	<i>E.faecalis</i> (6.25) <i>P.magnus</i> (0.2)	unknown	good	—
4	62 M	felon	100×3	4	incision	<i>S.agalactiae</i> (0.05) <i>E.rectale</i> (0.39)	eradicated	excellent	—
5	17 M	felon	100×3	4	—		unknown	poor	diarrhea
6	44 M	felon	200×3	4	—		unknown	excellent	—
7	40 M	infected atheroma	100×3	3	incision	CNS (0.2)	eradicated	good	—
8	73 M	infected atheroma	100×3	3	incision	CNS (0.05)	eradicated	excellent	—
9	48 M	infected atheroma	100×3	7	incision		unknown	fair	—
10	66 M	infected atheroma	100×3	7	incision	CNS (≤0.025)	eradicated	excellent	—
11	19 M	paronychia	100×3	7	resection of nail	<i>S.aureus</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.2)	eradicated	good	—
12	27 F	paronychia	200×3	7	—	<i>S.agalactiae</i> (0.05) <i>S.epidermidis</i> (0.2)	eradicated	excellent	—
13	17 F	paronychia	100×3	7	anaplasty of nailbed		unknown	excellent	—
14	19 M	phlegmon	100×3	7	—	CNS (0.39)	eradicated	good	—
15	19 M	phlegmon	100×3	7	incision	<i>S.epidermidis</i> (0.05) <i>S.pyogenes</i> (≤0.025)	eradicated	good	—
16	52 M	phlegmon	100×3	8	—		unknown	good	—
17	30 M	furuncle	200×3	7	incision	<i>S.aureus</i> (3.13)	unchanged	fair	—
18	22 M	furuncle	200×3	7	incision	CNS (0.05)	eradicated	excellent	—

Table 11-2. Clinical efficacy of CFDN

No.	Age Sex	Diagnosis	CFDN		Surgical procedure	Organisms (MIC : 10 ⁶ cells/ml)	Bacterio- logical efficacy	Clinical efficacy	Side effects
			daily dose	days					
19	57 M	subcutaneous abscess	100×3 mg	7	incision	CNS (0.05)	eradicated	good	—
20	17 M	subcutaneous abscess	100×3	4	incision	<i>S.aureus</i> (0.2)	eradicated	good	—
21	25 F	carbuncle	100×3	6	incision	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.78)	eradicated	good	—
22	43 M	periproctal abscess	200×3	8	incision	<i>K.pneumoniae</i> (0.1) <i>C.perfringens</i> (0.78)	replaced	excellent	—
23	46 M	infection of leg ulcer	200×3	9	—	CNS <i>Enterococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. anaerobic GPC	eradicated	good	—
24	66 M	cholangitis	100×3	12	—		unknown	good	—
25	22 M	infected atheroma	100×1	1	incision	<i>P.magnus</i> (0.2)	unknown	unknown	pruritic eruption

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 12. Clinical efficacy of CFDN classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) (excellent+good)
		excellent	good	fair	poor	
Felon	6	3	2		1	5/6
Infected atheroma	4	2	1	1		3/4
Paronychia	3	2	1			3/3
Phlegmon	3		3			3/3
Furuncle	2	1		1		1/2
Subcutaneous abscess	2		2			2/2
Carbuncle	1		1			1/1
Periproctal abscess	1	1				1/1
Infection of ulcer	1		1			1/1
Cholangitis	1		1			1/1
Total	24	9	12	2	1	21/24 (87.5)

Table 13. Bacteriological efficacy of CFDN classified by clinical isolates

Organism	No. of patients	Bacteriological efficacy				Efficacy rate (%)
		eradicated	replaced	decreased	unchanged	
<i>S.aureus</i>	2	1			1	1/2
CNS	6	6				6/6
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				1/1
<i>S.aureus</i> } <i>Corynebacterium</i> sp. }	1	1				1/1
<i>S.epidermidis</i> } <i>S.pyogenes</i> }	1	1				1/1
<i>S.epidermidis</i> } <i>S.agalactiae</i> }	1	1				1/1
<i>S.epidermidis</i> } <i>P.assacharolyticus</i> }	1	1				1/1
<i>S.agalactiae</i> } <i>E.rectale</i> }	1	1				1/1
Group D streptococcus } <i>K.pneumoniae</i> }	1	1				1/1
<i>K.pneumoniae</i> } <i>C.perfringens</i> }	1		1			1/1
CNS } <i>Enterococcus</i> sp. } <i>Corynebacterium</i> sp. } Anaerobic GPC }	1	1				1/1
Total	17	15	1		1	16/17 (94.1)

CNS : coagulase-negative staphylococci

III. 考 察

CFDNはグラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示すとされる^{1,3)}。本剤を用い、外科臨床分離菌に対するMICを測定した。また、ABPC, DMPPC, MFIPC, CEX, CCL, LCM, CLDM, MINO, NFLX, および OFLX などの他剤についてもMIC測定を行い比較検討した。原液および100倍希釈菌液接種で行ったが、あまり強い接種菌量の影響は認められなかった。やはり coagulase 陽性 staphylococci および陰性 staphylococci ではかなり強い抗菌力を示し ABPC よりやや優れ、DMPPC より約3段階優れた抗菌

力であった。*E.faecalis* にはあまり抗菌力を示さず ABPC に比べて約4段階劣っており、DMPPC, MFIPC よりやや優れる程度であった。また、グラム陰性桿菌についても、*E.coli* では2, 3株を除けば0.8~1.56 μ g/ml以下で阻止されており ABPC, CEX, CCL などよりかなり優れた抗菌力であった。*K.pneumoniae* でも原液接種の3株を除き3.13 μ g/ml以下で阻止されており、検索した他の β -lactam剤の何れよりも優れた抗菌力で、MINOよりも3段階強い抗菌力である。本剤は空腹時経口投与後約4時間で用量依存的に最高血漿中濃度に達し、その値は100mg単回投与時1.1 μ g/mlで、血漿中半減期は約1.7時間とされている⁴⁾。一部耐性菌を除き大部分の株のMICをカバーしうる血漿中濃度と考える。

外科皮膚軟部組織感染症25例(瘻瘻6, 感染性粉瘤5,

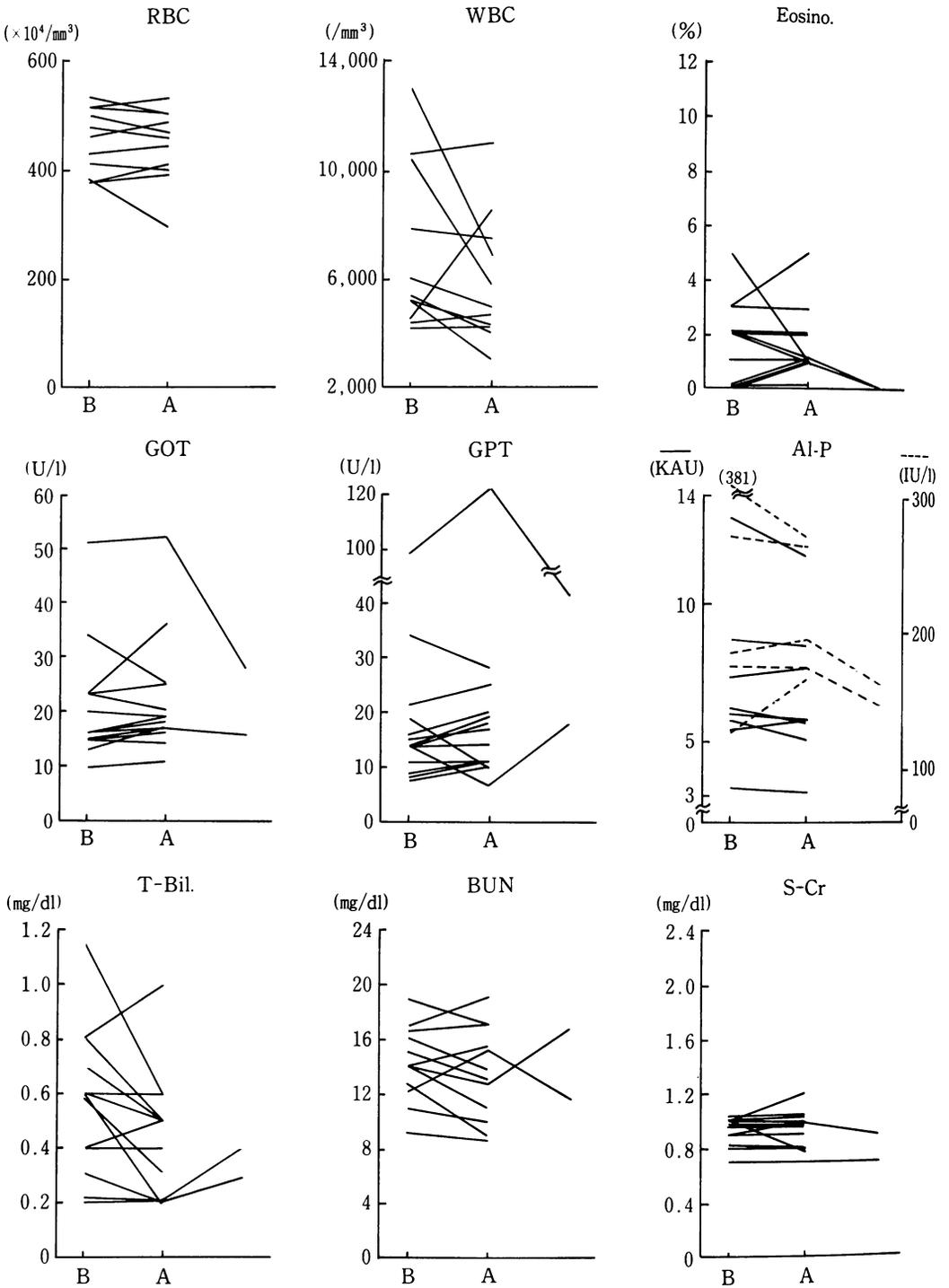


Fig. 1. Laboratory data before and after administration of CFDN.

爪囲炎3, 蜂巣炎3, 癰2, 皮下膿瘍2, その他4例)に本剤1回100から200mg, 1日3回投与を行い, 副作用で投与中止した1例を除いて24症例中21例に有効以上(有効率87.5%)であった。また, 細菌学的効果も非常に優れており, 除菌率も94.1%と高い数値を示したことは主要な起炎菌であるブドウ球菌に対する強い抗菌力が反映された結果とも考えられる。今まで当施設で検討した最近の経口セフェム剤 cefuroxime axetil (CXM-AX)⁹⁾, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)⁹⁾, cefotiam hexetil (CTM-HE)⁷⁾の臨床成績と比較しても同様に優れた成績であった。

以上の成績から本剤は皮膚軟部組織感染症に有用であるといえよう。

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. MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, KUWAHARA S: *in vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J. Antibiot. 41: 1873~1887, 1988
4. SHIMADA K, SOEJIMA R: FK482, a New Orally Active Cephalosporin: Pharmacokinetics and Tolerance in Healthy Volunteers, 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, 1987
5. 国松正彦, 他(2施設): 外科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 871~880, 1986
6. 岩井重富, 他(3施設): 外科領域における新経口用セファロsporin 剤CS-807の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 612~619, 1988
7. 岩井重富, 他(4施設): 外科領域における新経口用セファロsporin 剤 Cefotiam hexetil の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 655~666, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC, IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETOMI IWAI, TAKESHI SATO, MASAHIKO KUNIMATSU, HISASHI FURUHATA,
TORU NISHIKAWA, MASATAKA IZUMI, YOSHIKI CHISHIMA, HIDEKAZU TANAKA,
YOSHIYUKI RI, MASAHISA AKUTSU, NAOYUKI ARAI, TAKASHI TANAKA and TAKASHI SAKABE
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University,
30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku Tokyo, 173, Japan

KOUMEI KATO, TAKASHI OHSAWA and KANYOU TOMINAGA
Department of Surgery, Higashi-Matsuyama City Hospital, Higashi-Matsuyama

SATOYA USHIO
Department of Surgery, Ushio Hospital, Akijima

MASASHI FUJII and ICHIRO SONODA
Department of Surgery, Sonoda First Hospital, Tokyo

KANEAKI MATSUSHITA and KAORU KAWAHARA
Department of Surgery, Japan Medical Defense Force Yokosuka Hospital, Kanagawa

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

The antibacterial activity of CFDN against clinical isolates was compared with that of ampicillin (ABPC), methicillin (DMPPC), flucloxacillin (MFIPC), cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX), and ofloxacin (OFLX).

The minimum inhibitory concentrations of CFDN were determined against clinical isolates of coagulase-positive and -negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The drug was active against staphylococci, but less active against *E. faecalis*. It had also potent antibacterial activity against *E. coli* and was even more potent activity against *K. pneumoniae*.

In the clinical study, CFDN was administered to 25 patients with infections of the skin and soft tissue. Clinical response was excellent in 9 patients, good in 12, fair in 2, poor in 1, and unknown in 1, with an efficacy rate of 87.5%. No side effects were observed except slight diarrhea in 1 and pruritic eruption in 1.