

慢性呼吸器疾患の二次感染に対する

Cefixime (CFIX) の臨床効果

阿部庄作・棟方 充

常田育宏・川上義和

北海道大学医学部第一内科

慢性呼吸器疾患患者に併発した肺炎、気管支炎などの二次感染症に Cefixime (CFIX) を使用し、臨床効果を検討した。投与量は1回100mg、1日2回経口的に投与し、投与期間は7～14日間とした。臨床効果は著効1/13例、有効8/13例、やや有効4/13例であり、無効例はみられなかった。有効以上の効果が13例中9例(69.2%)にみられた。二次感染の原因菌と考えられた *H. influenzae*, *S. pneumoniae* は治療後消失し、正常細菌叢となった。副作用は一例に軽い下痢症状をみたのみであった。血液検査所見に異常値はみられなかった。CFIX は慢性呼吸器疾患に併発する肺の二次感染に対して有効率が高く、有効な薬剤になると考えられた。

はじめに

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業株式会社に開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。CFIX は従来のセファロsporin系薬剤、ペニシリン系薬剤とことなり各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し¹⁻⁴⁾、血中の半減期が約2.5時間と持続する薬剤である⁵⁾。今回、各種慢性呼吸器疾患を有する患者に併発した二次感染症に対する CFIX の有用性について臨床的に検討したので報告する。

I. 対 象

北海道大学医学部第一内科呼吸器疾患外来に通院加療中の慢性呼吸器疾患患者のうち、昭和59年1月から昭和60年1月まで1年間に患者の同意の得られた気管支炎、肺炎などの二次感染を併発した13症例に CFIX を投与し、その臨床効果を検討した。対象患者の臨床的特徴は Table 1 に示した。男性6名、女性7名、年齢は30歳から76歳まで、平均56歳であった。基礎疾患である慢性呼吸器疾患は気管支拡張症4名、びまん性汎細気管支炎2名、慢性気管支炎2名、肺気腫症、石綿肺症、肺線維症、陳旧性肺結核、肺癌術後の各1名である。併発した二次感染は肺炎4名、気管支炎などの気道感染9名である。感染の重症度は軽度8名、中等度5名であった。

II. CFIX の投与量と投与方法

CFIX 100mg カプセルを1日2回、1日量200mg を

経口的に投与した。投与期間は原則として7日間としたが症例により14日間に延長された。なお、CFIX 投与中、併用薬剤として他の抗生物質は使用されなかったが止むを得ず消炎剤、鎮咳剤、去痰剤を使用した症例がみられた。

III. 臨床効果の判定基準

臨床効果の判定は種々の所見を参考に総合的に行われた。肺炎の場合は胸部X線写真でみられた異常陰影の改善に重きがおかれた。気管支炎などの気道感染では咳嗽、喀痰などの自覚症状の改善、特に喀痰量の減少、喀痰の色調が黄色から白色への変化、それに伴う息切れの改善に重きがおかれた。その他、赤沈値の改善、末梢白血球数の減少、CRP の改善も臨床的效果判定の参考にした。以上の所見のうち、ほとんど全てが改善された場合を Excellent (著効) とした。喀痰、咳嗽、息切れなどの自覚症状の改善がみられ、日常生活が従来通りに出来るようになった場合を Good (有効) とした。自覚症状の改善が十分でないがある程度改善し、無効とは言えない場合を Fair (やや有効) とした。自覚症状、検査所見の改善がほとんどみられない場合を Poor (無効) とした。

また、投与前後に喀痰が採取できたものは、その細菌学的検査を行った。

なお、副作用および臨床検査を本剤投与前後の所見あるいは検査値より調査し、異常のあった場合は本剤との因果関係を検討した。

IV. 成 績

各症例の臨床効果は Table 1 に示した通りであった。肺炎と判断された 4 症例の喀痰より分離された原因菌と考えられる菌は *Haemophilus influenzae* 2 株, *Streptococcus pneumoniae* 2 株であった。 *H. influenzae* 2 株は本剤投与後消失したか, *S. pneumoniae* の検出された 2 症例については、投与後の検査ができなかった。これら 4 症例の臨床効果は「著効」1 名, 「有効」2 名, 「やや有効」1 名であった。「著効」を示した Case 3, E.M. の胸部 X 線写真の経過を示す。 Fig. 1 に示すように、左下肺野に浸潤様陰影がみられ、心陰影

の第 4 弓はシルエットサインを作り不明瞭となっている。CFIX を 1 日 200mg, 14 日間使用後, Fig. 2 に示したように異常陰影は消失し、心陰影も明瞭となった。気管支炎などの気道感染と判断された 9 症例のうち、「有効」は 6 例「やや有効」は 3 例であった。「無効」と判定された症例はなかった。気道感染の原因菌と考えられた菌は *H. influenzae* が 1 名に検出されたのみであったが、本剤投与後消失した。CFIX により治療された 13 症例のうち、「著効」は 1 名, 「有効」8 名, 「やや有効」4 名であり、「著効」と「有効」をあわせると 13 例中 9 例 (69.2%) に臨床効果があり、患者の背景を考慮すると、高い有効率がえられた。

Table 1 Clinical effects of CFIX in patients with respiratory tract

Case No.	Name	Sex	Age (years)	Diagnosis	Symptoms	CRP (mm)	ESR (1hr)	Severity of illness	Complication and/or Underlying disease	Dosage of CFIX	
										Daily dose (mg×times)	Duration (days)
1	Y.T.	♀	55	Pneumonia	Sputum	1.5→1	18→—	Moderate	Bronchiectasis	100×2	14
2	T.I.	♂	63	Pneumonia	Cough Sputum	1→1	16→14	Moderate	Bronchiectasis	100×2	7
3	E.M.	♂	68	Pneumonia	Fever Sputum	6→1	—→—	Moderate	Chr. bronchitis	100×2	14
4	Y.Y.	♀	48	Pneumonia	Fever Sputum	1→0	18→9	Mild	Bronchiectasis	100×2	7
5	S.M.	♀	31	Acute bronchitis	Cough Sputum	4→0	—→—	Moderate	Panbronchiolitis	100×2	14
6	Y.T.	♀	55	Acute bronchitis	Sputum Cough Fever	1→—	24→10	Mild	Bronchiectasis	100×2	14
7	Y.M.	♂	74	Acute bronchitis	Fever Sputum	1→0	—→14	Mild	Old type pulmonary tuberculosis	100×2	14
8	Y.S.	♀	52	Acute bronchitis	Fever Sputum	2→0	9→—	Mild	Pulmonary emphysema	100×2	7
9	F.S.	♂	76	Acute bronchitis	Cough Sputum	0→0	—→—	Mild	Post operation of lung cancer	100×2	7
10	S.R.	♂	56	Acute bronchitis	Cough Sputum	0→1	18→—	Mild	Asbestosis D.M.	100×2	7
11	F.K.	♂	69	Acute bronchitis	Cough Sputum	2→0	7→—	Mild	Pulmonary fibrosis	100×2	7
12	S.M.	♀	30	Chr. bronchitis	Fever Sputum	0→0	16→—	Moderate	Diffuse panbronchiolitis	100×2	7
13	O.A.	♀	61	Chr. bronchitis	Fever Sputum	0→0	33→—	Mild	Chr. bronchitis	100×2	7

V. 副作用

副作用はCFIXを投与7日後、軽い下痢症状を示した1名(7.7%)のみであった。症状は腹痛を伴う水様性の下痢が2回あり、本剤の投与を中止して止痢剤の使用により翌日には軽快した。その他、本剤の使用との関連を疑われる副作用はまったくみられなかった。

VI. 血液検査所見

CFIX使用前後の血液検査所見の変動をTable 2に示した。GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 総ビリルビン, 血清クレアチニンなどに異常値を示した

infection

Organisms detected in sputum	Clinical effect	Side effect
<i>H. influenzae</i> → n. f.	Good	—
<i>H. influenzae</i> → n. f.	Good	—
<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	—
<i>S. pneumoniae</i>	Fair	—
n. f.	Good	—
<i>H. influenzae</i> → n. f.	Good	—
—	Good	—
n. f.	Good	—
—	Fair	—
—	Fair	—
—	Fair	—
n. f.	Good	—
n. f.	Good	Diarrhea on the 7th day

症例はみられなかった。

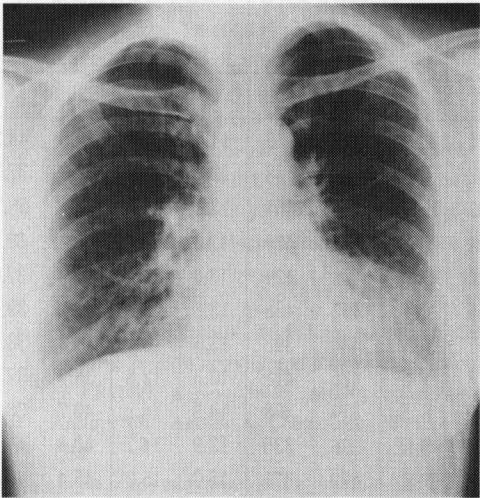


Fig.1 Case No.3 E.M. ♂ 68y. Pneumonia
Before treatment

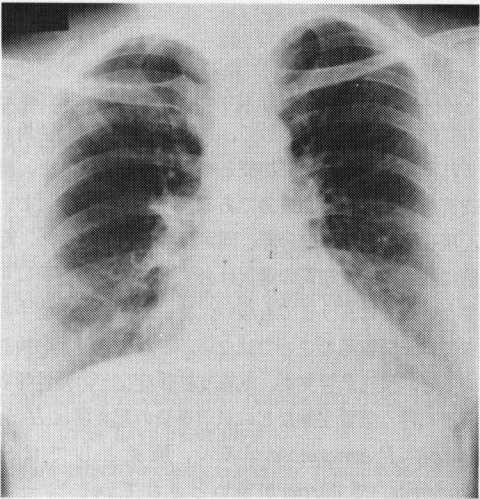


Fig.2 Case No.3 E.M. ♂ 68y. Pneumonia
After treatment
(CFIX 100mg×2 times×14days)

VII. 考 案

慢性呼吸器疾患を有する患者は長期間にわたり、外来通院加療がなされていることが多く、たえず呼吸器感染症の機会に遭遇している。このような患者は再三にわたり、咳嗽、喀痰の増量、色調、粘稠度の変化、息切れの増強、発熱などの症状を呈する肺炎、気管支炎などの気道感染を併発する。このような軽症の気道感染を主体とする肺の二次感染が引き金となり、重篤な呼吸器感染症、呼吸不全に進展することも多い。外来診療の場にお

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		GOT (KU)		GPT (KU)	
		B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	Y.T.	535	539	14.8	14.8	44.5	44.2	—	—	7,100	6,800	19	18	13	15
2	T.I.	454	458	12.7	12.8	37.2	37.7	14.7	15.6	8,900	5,100	12	12	4	7
3	E.M.	469	461	13.1	13.0	39.7	38.7	14.1	14.0	16,500	6,300	15	20	10	11
4	Y.Y.	487	479	13.3	13.7	40.2	39.3	12.7	12.9	7,800	6,700	132	17	155	24
5	S.M.	438	429	13.6	13.0	38.0	37.6	—	—	6,800	5,400	20	21	24	28
6	Y.T.	462	458	13.8	13.2	39.7	39.4	21.8	—	8,200	7,800	19	12	13	12
7	Y.M.	424	398	13.5	13.0	40.3	38.1	—	23.4	5,300	5,300	—	12	—	8
8	Y.S.	426	418	13.3	12.8	38.1	37.6	28.2	—	10,200	7,200	31	30	30	31
9	F.S.	414	408	14.3	14.2	40.7	38.6	28.8	—	5,600	5,800	13	12	5	8
10	S.R.	336	335	13.9	14.7	40.8	41.5	—	27.4	5,200	4,800	—	12	—	8
11	F.K.	470	471	15.7	15.2	45.4	44.3	34.0	—	10,100	8,800	16	—	8	—
12	S.M.	412	—	12.3	—	36.0	—	22.8	—	7,800	7,200	21	20	28	24
13	O.A.	445	423	10.6	10.5	34.7	32.6	—	—	6,000	7,100	19	20	14	13

* B: before treatment, * A: after treatment

いて、慢性呼吸器疾患を有する患者の喀痰量の変化、色調の変化を早くチェックして、適切な抗生物質の使用が望まれる。又、外来通院加療ということからすると、経口的抗生物質の使用が最善である。呼吸器感染症において、現在でも原因菌の分離、同定は容易でないため、起炎菌に基づく抗生物質の選択は必ずしも全ての症例に可能でないことは言うまでもない。特に外来通院加療中の患者では一層容易なことではない。これまで諸家の検討によると、慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性呼吸器疾患に伴う気管支炎などの気道感染の起炎菌は *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が多く、肺炎としては *S. pneumoniae*, *S. aureus* が多いとされている⁹⁾。一方で、インフルエンザ菌の Ampicillin (ABPC) 耐性化が進んでいるとされており⁹⁾、外来診療ではこのような点を考慮して適切な抗生物質を選択されねばならない。Cefixime (CFIX) は *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を持ち、特に従来の経口セファロスポリン剤で抗菌力の弱かった *H. influenzae*, *Serratia* に優れているほか *S.*

pneumoniae などのグラム陽性菌に対しても従来の経口セファロスポリン剤と同程度の抗菌力を有する抗生物質である。また、本剤は血中濃度が持続するため各種感染症に1日2回投与で効果が得られている¹⁾。我々は今回、各種慢性呼吸器疾患を有する患者に併発した肺炎・気管支炎などの気道感染に対して、CFIXを1回100mg 1日2回経口投与したが、「有効」以上の効果を示した症例は9/13例 (69.2%) にみられ、治療後、従来の日常生活を送れるようになった。なお「有効」と判定されなかった4例は全て「やや有効」であった。今回の成績は、対象患者が全て基礎疾患として気管支拡張症、肺線維症、石綿症、肺癌術後などを有していることを考えると、本剤の優れた有効性が示唆された。副作用は軽い下痢症状が1例にみられたのみであり、血液検査では異常値を呈したものはみられなかった。以上の成績より、慢性呼吸器疾患患者に併発する二次感染症の外来診療に際し、CFIXは経口剤で、しかも1日2回投与で臨床効果が得られ、副作用もほとんどなく、有用な抗生物質になると考えられた。

文 献

Al-P (KAU)		T. bili. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A
7.2	6.8	0.2	—	15	—	0.7	—
4.9	5.9	0.2	0.2	14	12	0.7	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—	8.9	—	—	—	—	—	—
7.0	6.6	—	0.4	—	12	—	0.7
7.2	7.6	0.2	—	15	14	0.7	0.6
—	4.9	—	0.2	—	12	—	0.8
8.1	7.6	0.2	—	9	10	0.7	0.7
9.9	—	0.5	—	14	12	0.9	0.7
—	13.7	—	—	—	14	—	0.8
6.4	—	0.6	—	10	—	0.9	—
6.6	—	0.4	—	12	11	0.7	0.7
7.5	6.7	0.2	0.3	11	16	0.8	0.8

1) 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. 1984 (横浜)

2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984

3) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984

4) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL. Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984

5) 山口恵三他:呼吸器感染症の起炎菌の分布と変遷. 臨床医 9: 2318~2323, 1983

6) 宍戸春美他: 非 β -lactamase 産生 Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症. 臨床成人病10: 89~94, 1980

CLINICAL EVALUATION OF CEFIXIME FOR RESPIRATORY TRACT INFECTION
WITH CHRONIC RESPIRATORY DISORDER

SHOSAKU ABE, MITSURU MUNAKATA,
YASUHIRO TSUNETA and YOSHIKAZU KAWAKAMI
The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

New cephalosporin, cefixime (CFIX) was evaluated in the treatment of 13 cases with respiratory tract infection. CFIX was administered at a daily dose of 200 milligrams for 7 to 14 days by orally.

As a result, it was evaluated that 9 cases out of 13 (69.2%) were effective cases. Excellent result was noted in 1 case, good results were noted in 8 cases, and fair results were noted in 4 cases.

Diarrhea in only one case was obserbed as side effect of CFIX during this trial.

It could be concluded from this study that CFIX was highly useful and it may be used for the treatment of respiratory tract infection with chronic respiratory disorder.