

Cefixime (CFIX) の抗菌力および臨床成績

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔

篠原正英, 福原育夫

北海道大学第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

吉田玲子

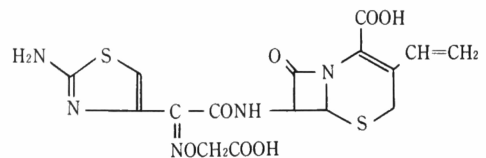
順天堂大学医学部細菌学教室

新しい経口セフェム剤 Cefixime (CFIX) の 7 菌種 172 株の臨床分離株に対する MIC を測定した。MIC の分布は, *S. aureus* は 3.13~6.25 μ g/ml と 50 μ g/ml 以上の 2 峰性, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. morganii* は 0.78 μ g/ml 以下, *P. mirabilis* は 0.78~1.56 μ g/ml, *S. marcescens* は 0.39~>100 μ g/ml, *P. aeruginosa* は 12.5 μ g/ml 以上であった。対照薬剤の CEX, CFT, CCL に対して, *S. aureus* は劣るが, 他はすべて優れる成績であった。

26 例の感染症患者に CFIX を 1 日 100mg 2~3 回または 200mg 2 回を 3~10 日間投与し, 臨床効果を見た。著効 11 例, 有効 13 例, やや有効 2 例で有効率は 92.3% であった。*E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* などに良い除菌効果を示した。副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で創製された経口用セフェム系抗生物質で Fig. 1 に示すような構造である。7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニール基を, 7 位にカルボキシメトキシイミノ基を有している。本剤はグラム陽性, 陰性菌に広い抗菌スペクトルがあり, とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。従来の経口セフェム剤で抗菌力の弱い *Neisseria gonorrhoeae*, *Serratia* spp., Indole (+) *Proteus*, *Haemophilus influenzae* などに対してよい抗菌力を有す¹⁾。また, β -ラクタマーゼに安定で, 他の経口セフェム剤に耐性を示す菌株に対しても, 強い抗菌力を示すといわれる^{2,3)}。この CFIX について, 臨床分離株に対する MIC と; 内科的感染症に対する臨床成績について検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



I. 方 法

1. 抗 菌 力

臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* の 7 菌種 172 株について, 日本化学療法学会

標準法に従い、 10^6 接種で CFIX の MIC を測定した。

なお、対照薬剤として、Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL) などの経口セフェム剤についても同様の方法で行った。菌接種はミクロプランター MIT-P を用いた。

2. 臨床成績

1983年7月より1984年3月までに受診した感染症患者26例について、CFIX の臨床効果の検討を行った。症例は気管支肺炎1例、急性気管支炎8例、慢性気管支炎6例、急性咽頭炎2例、急性膀胱炎8例、慢性膀胱炎1例である。男6例、女20例で年齢は36才から77才で平均59.4才と高齢者が多く、糖尿病などの基礎疾患をもつものが多かった。入院2例、外来24例と外来患者が大部分であったが、軽症10例、中等症16例と中等症が多かった。また、本剤の投与にあたっては患者の同意を得た。

CFIX は1カプセル中100mg 力価含有のカプセル剤を用い、1日100mg 2回投与が14例、100mg 3回投与が9例、200mg 2回投与が3例であった。投与期間は3~10日間で、7日間で16例と多かつた。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出菌の消長でみて、菌消失 (Cure)、菌減少 (Decreased)、菌不変 (Persisted)、菌交代 (Replaced) に分けて判定した。呼吸器感染症で、投与前喀痰中に菌が検出され、投与後喀痰が消失し、検査不能の場合は菌消失とした。また、投与前正常細菌叢 (NF) の時は、喀痰量・性状に変化があっても不明 (Unknown) とした。臨床効果は、臨床症状の経過と細菌学的効果を併せた総合臨床効果で判定し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の4段階とした。

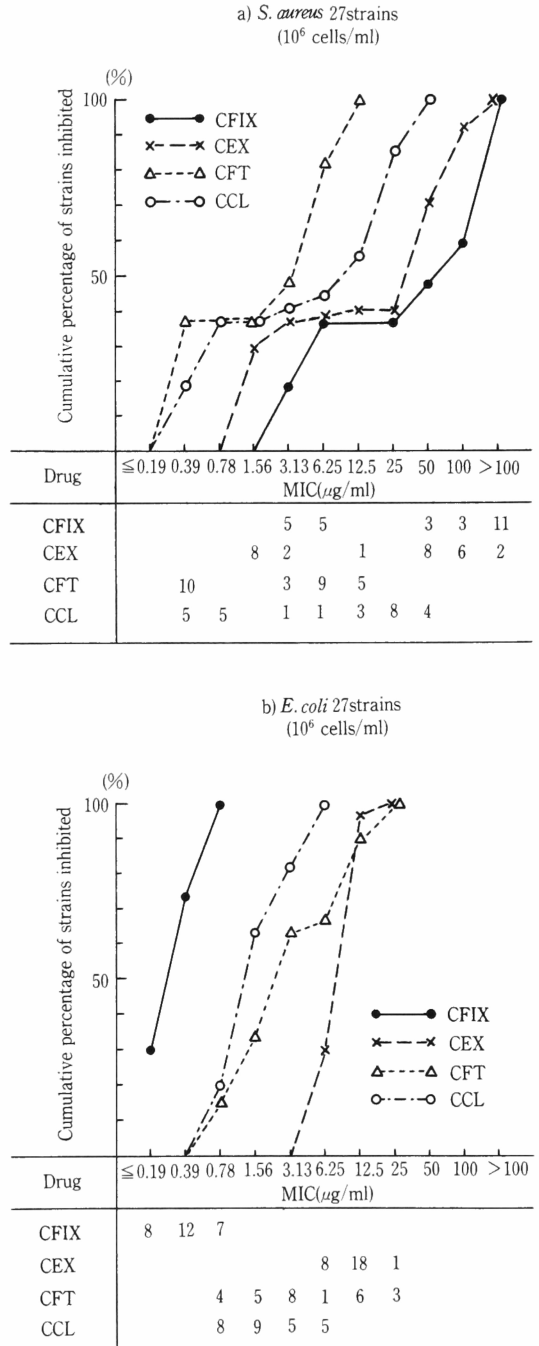
本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落とさないようにした。また、投与前後における血液検査 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血液像)、肝機能検査 (S-GOT、S-GPT、Al-P)、腎機能検査 (BUN、クレアチニン) などの検査を行い、薬剤による影響の有無を調べた。

II. 結 果

1. 抗 菌 力

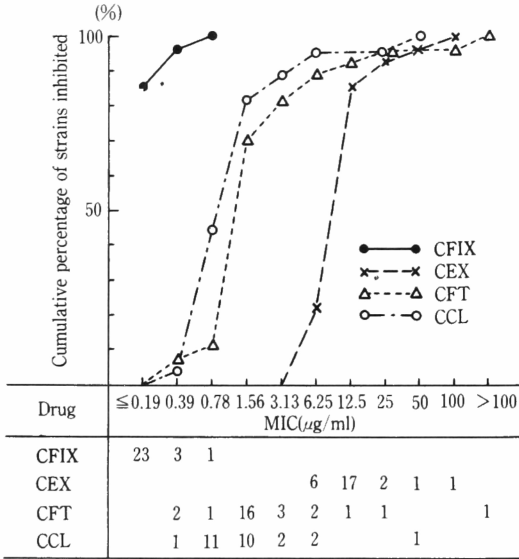
結果は Fig. 2 に示した。S. aureus 27株では3.13~6.25 μ g/ml と50 μ g/ml 以上の2峰性を示し、>100 μ g/ml の高度耐性株もあった。CFT、CCL より数段階劣り、CEX に対しても1段階程度悪かった。E. coli 27株では、0.78 μ g/ml 以下に全株があり、他の3剤より極めて優れていた。Klebsiella spp. 27株も同様で0.78

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to CFIX and oral cepheps

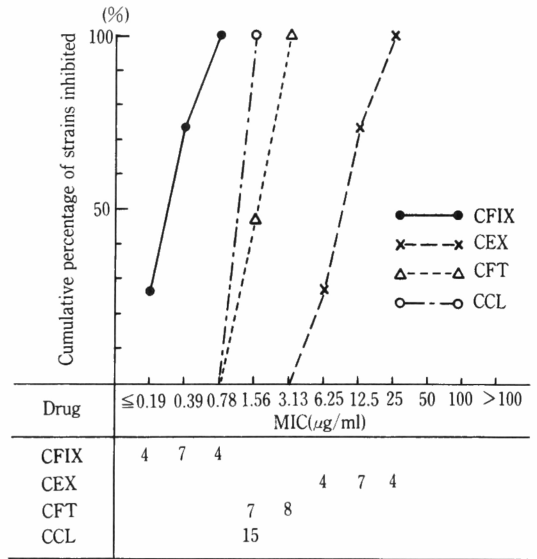


μ g/ml 以下に全株があり、他の3剤より優れていた。P. mirabilis 22株では0.78~1.56 μ g/ml に全株があり、CEX より4段階優れ、CFT、CCL より優れていた。P.morganii 15株は、0.78 μ g/ml 以下に全株があり、他の3剤より数段階優れていた。S. marcescens 27株で

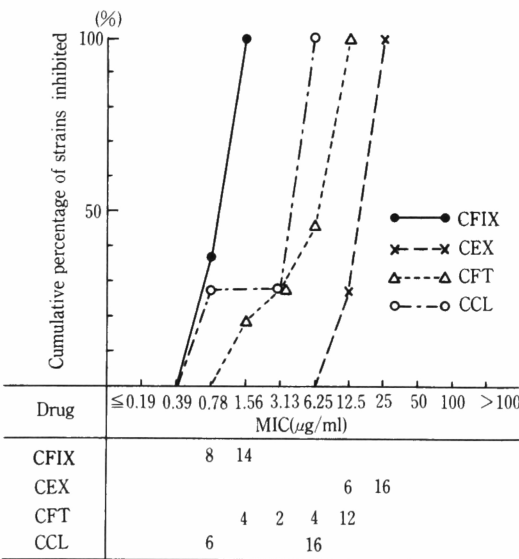
c) *Klebsiella* spp. 27strains
(10⁶ cells/ml)



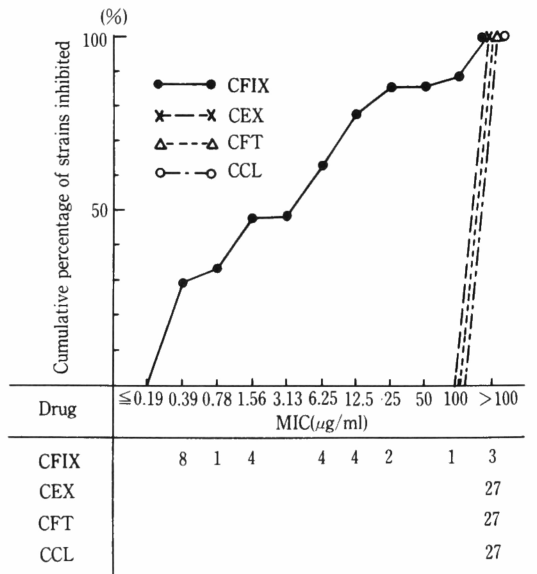
e) *P.morganii* 15strains
(10⁶ cells/ml)



d) *P. mirabilis* 22strains
(10⁶ cells/ml)



f) *S. marcescens* 27strains
(10⁶ cells/ml)

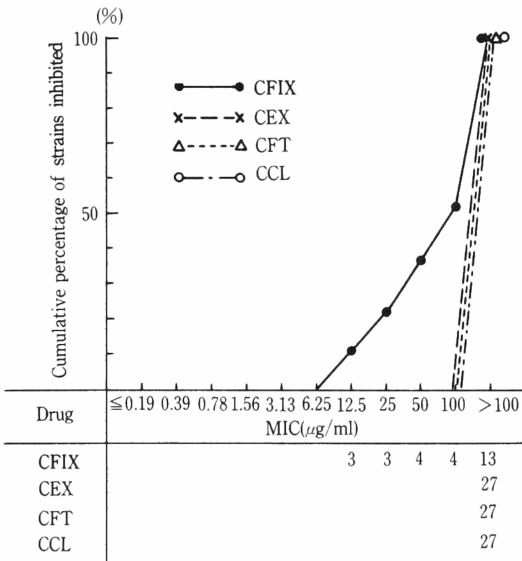


は、0.39~>100μg/mlの広い範囲に分布したが、1.56 μg/ml以下のものが13株(48.1%)あった。他の3剤に対しては、本菌種はすべて高度耐性株であった。*P. aeruginosa* 27株では、12.5μg/ml以上に分布し、抗菌力は弱いだが、他の3剤に対しては、すべて高度耐性株であり、本剤の方がややよい抗菌力を示した。

2. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 1 に示した。疾患別に臨床効果をまとめたものを Table 2 に示した。その効果をみると、気管支肺炎 1例は著効、急性気管支炎 8例は全例有効、慢性気管支炎 6例は著効 1例、有効 3例、やや有効 2例、急性咽喉炎 2例は著効 1例、有効 1例であった。急性膀胱炎 8例は全例著効、慢性膀胱炎 1例は有効であった。全26例で、著効11例、有効13例、やや有効

g) *P. aeruginosa* 27strains
(10⁶ cells/ml)



2例で、有効率は92.3%であった。検出菌別の細菌学的効果をみたものを Table 3 に示した。呼吸器感染症では、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, β -*Streptococcus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*などが検出され *S. aureus*, *S. pneumoniae*の各1株が菌不変であったが、他は全株菌消失であった。尿路感染症では *E. coli*, *P. mirabilis*が検出されたが、全株菌消失をみた。臨床効果がやや有効であった症例11, 13は慢性気管支炎の例であった。喀痰中よりの検出菌は *S. pneumoniae*と *S. aureus*であり、共に本剤使用により、咳嗽、喀痰などの症状は軽減し、CRPも改善したが喀痰中の菌が不変であった症例である。症例1の気管支肺炎は、右下肺野に陰影を認めたが、本剤1日100mg 2回7日間の投与で陰影消失し、その他の症状も改善し、著効とした例であった。急性膀胱炎の8例は、検出菌が *E. coli*, *P. mirabilis*であり、主として1日100mg 2回投与で投与期間3~4日間のものが5例あったが、すべて著効であった。副作用は全く認められなかった。CFIXの投与前後における臨床検査成績を Table 4 に示した。本剤投与によると思われる異常値を示したものは無かった。

Table 1 Summary of 26 cases with infections treated with CFIX

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage of CFIX			Pathogens (cells/ml)	Effect		Side effect
				Daily dose (mg×times)	Days	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	W.I.	70 F	Bronchopneumonia (D.M., Angina pectoris)	100×2	7	1.4	<i>H. influenzae</i>	Cure	Excellent	(-)
2	K.N.	58 M	Bronchitis acuta (D.M.)	200×2	9	3.6	<i>H. influenzae</i>	Cure	Good	(-)
3	S.K.	64 F	Bronchitis acuta (D.M.)	100×2	7	1.4	N.F.	Unknown	Good	(-)
4	T.N.	36 F	Bronchitis acuta	100×2	7	1.4	N.F.	Unknown	Good	(-)
5	M.M.	77 M	Bronchitis acuta (D.M.)	100×2	7	1.4	N.F.	Unknown	Good	(-)
6	K.I.	59 F	Bronchitis acuta (D.M.)	100×3	10	3.0	<i>H. influenzae</i>	Cure	Good	(-)
7	K.K.	70 F	Bronchitis acuta	100×3	7	2.1	N.F.	Unknown	Good	(-)
8	Y.F.	61 M	Bronchitis acuta (Coronary sclerosis)	100×3	4	1.2	<i>S. pneumoniae</i>	Cure	Good	(-)
9	Y.Y.	64 F	Bronchitis acuta (Coronary sclerosis)	100×3	5	1.5	<i>S. aureus</i>	Cure	Good	(-)

Table 1 (continued)

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage of CFIX			Pathogens (cells/ml)	Effect		Side effect
				Daily dose (mg×times)	Days	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
10	R.T.	61 F	Bronchitis chronica (Bronchial asthma, D.M.)	100×2	7	1.4	<i>K.pneumoniae</i>	Cure	Good	(-)
11	T.W.	71 M	Bronchitis chronica (D.M., Coronary sclerosis)	200×2	7	2.8	<i>S.pneumoniae</i>	Persisted	Fair	(-)
12	K.M.	57 M	Bronchitis chronica (Bronchial asthma) Hypochromic anemia)	100×2	7	1.4	N.F.	Unknown	Good	(-)
13	S.K.	69 F	Bronchitis chronica (D.M.)	100×2	7	1.4	<i>S. aureus</i>	Persisted	Fair	(-)
14	H.O.	58 M	Bronchitis chronica (Hyperthyroidism)	100×3	7	2.1	<i>S.pneumoniae</i>	Cure	Excellent	(-)
15	S.K.	70 F	Bronchitis chronica (D.M.)	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i>	Cure	Good	(-)
16	N.T.	57 F	Pharyngitis acuta (D.M.)	200×2	7	2.8	<i>S. aureus</i> <i>β-Streptococcus</i>	Cure	Good	(-)
17	E.S.	51 F	Pharyngitis acuta (D.M.)	100×3	7	2.1	N.F.	Unknown	Excellent	(-)
18*	M.N.	73 F	Cystitis acuta (D.M.)	100×2	5	1.0	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
19*	A.I.	73 F	Cystitis acuta (D.M.)	100×2	7	1.4	<i>P.mirabilis</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
20	K.T.	51 F	Cystitis acuta	100×2	4	0.8	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
21	M.M.	46 F	Cystitis acuta	100×2	3	0.6	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
22	T.Y.	52 F	Cystitis acuta	100×2	4	0.8	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
23	S.F.	53 F	Cystitis acuta	100×2	4	0.8	<i>E.coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
24	S.T.	50 F	Cystitis acuta	100×2	4	0.8	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
25	T.Y.	43 F	Cystitis acuta (D.M.)	100×3	7	2.1	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	(-)
26	S.M.	50 F	Cystitis chronica	100×3	7	2.1	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Cure	Good	(-)

* inpatient

Table 2 Overall clinical effects of CFIX treatment by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Bronchopneumonia	1	1			
Bronchitis acuta	8		8		
Bronchitis chronica	6	1	3	2	
Pharyngitis acuta	2	1	1		
Cystitis acuta	8	8			
Cystitis chronica	1		1		
Total	26	11 └(92.3%)┘	13	2	

Table 3 Overall bacteriological effects to isolates

Group of infection	Isolates	No. of strains	Bacteriological effects			
			Cure	Decreased	Persisted	Replaced
RTI	<i>S. aureus</i>	4	3		1	
	<i>S. pneumoniae</i>	3	2		1	
	β - <i>Streptococcus</i>	1	1			
	<i>H. influenzae</i>	3	3			
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
	Total	12	10		2	
UTI	<i>E. coli</i>	7	7			
	<i>P. mirabilis</i>	2	2			
	Total	9	9			

Table 4 Laboratory findings of 26 cases with infections before and after CFIX treatment

Case No.	Name		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	E. (%)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	W.I.	Before	452	13.9	41.4	7,800	1	18	14	11.6	14.6	0.75
		After	444	13.7	40.7	5,100	1	25	25	11.6	12.4	0.80
2	K.N.	Before	506	15.8	45.5	9,500	4	18	19	3.6	22.3	1.33
		After	467	14.6	42.4	5,800	1	18	9	4.1	20.8	1.12
3	S.K.	Before	425	12.7	37.8	10,600	3	10	5	9.4	25.0	1.31
		After	419	12.6	38.0	6,100	1	11	12	9.1	27.6	1.12
4	T.N.	Before	395	13.0	38.0	10,200	1	8	8	7.0		
		After	404	12.9	38.4	5,000	5	12	10	7.2	14.2	1.00
5	M.M.	Before	428	12.9	37.8	9,800	0	17	10	6.5	30.9	1.06
		After	423	12.8	37.5	6,600	1	19	12	5.7	30.7	1.04
6	K.I.	Before	499	14.1	43.3	9,300	1	12	12	7.9	18.2	0.79
		After	493	13.8	40.9	6,000	1	18	12	7.8	20.4	0.79

Table 4 (continued)

Case No.	Name		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	E. (%)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
7	K.K.	Before	383	11.1	34.9	8,300	1	20	15	9.5	18.1	0.96
		After	391	11.3	35.8	4,900	1	25	25	7.7	16.7	0.99
8	Y.F.	Before	483	16.3	48.4	9,000	4	18	13	4.6	23.5	1.17
		After	455	14.3	43.1	4,300	3	23	30	7.0	22.1	1.14
9	Y.Y.	Before	428	12.6	38.8	8,700	2	20	18	7.6	11.0	0.95
		After	435	12.6	38.7	6,200	1	14	16	6.7	9.9	0.96
10	R.T.	Before	430	13.1	38.2	6,500	5	10	12	8.8	13.9	0.76
		After	443	13.3	39.7	5,200	5					
11	T.W.	Before	394	12.0	35.6	7,000	1	20	24	8.2	38.4	2.38
		After	390	11.7	35.6	6,600	2	11	5	8.0	39.4	2.84
12	K.M.	Before	481	7.8	26.0	10,900	4	9	8	8.1	25.3	0.98
		After	490	8.0	27.2	8,600	2	11	10	8.4	10.0	1.07
13	S.K.	Before	476	14.8	43.3	13,500	5	25	17	11.3	18.9	0.91
		After	437	13.9	40.4	8,900	2	25	14	10.1	19.4	0.74
14	H.O.	Before	499	11.7	36.2	8,800	2	20	9	7.3	20.3	0.72
		After	527	13.0	39.0	6,300	1	17	6	7.7	13.9	0.88
15	S.K.	Before	464	13.9	43.2	8,400	4	21	12	8.5	17.5	0.98
		After	463	14.4	42.7	7,200	5	22	15	10.1	19.0	0.78
16	N.T.	Before	478	14.0	41.1	9,000	4	19	20	4.3	11.4	0.81
		After	452	13.6	39.7	7,500	1	19	27	5.1	9.5	0.73
17	E.S.	Before	491	14.9	42.4	10,500	1	14	13	5.4	14.6	0.63
		After	463	14.2	40.7	4,800	0	15	18	6.4	12.2	0.57
18	M.N.	Before	396	13.4	39.7	8,200	3	10	7	206 *	15.0	1.00
		After	412	13.8	40.2	6,100	2	15	8	193 *	14.4	1.00
19	A.I.	Before	411	14.0	40.1	8,000	1	20	26	195 *	13.0	0.90
		After	420	14.1	40.3	7,200	3	24	23	215 *	12.5	0.80
20	K.T.	Before	496	14.1	41.5	7,700	2	15	13	112 *	14.7	0.80
		After	488	14.0	41.2	6,900	2	18	17	136 *	13.0	0.80
21	M.M.	Before	429	13.5	38.1	6,900	2	18	11	148 *	12.0	0.90
		After	420	13.4	38.5	7,000	2	20	15	158 *	12.0	0.80
22	T.Y.	Before	457	13.8	40.8	7,200	1	25	14	172 *	13.5	0.90
		After	476	13.9	42.5	6,700	3	23	16	165 *	12.0	0.80
23	S.F.	Before	425	13.2	39.0	7,200	1	11	10	148 *	14.6	0.80
		After	441	13.8	40.1	6,600	3	12	13	138 *	12.6	0.80
24	S.T.	Before	472	14.7	41.5	7,300	1	17	15	158 *	12.0	0.90
		After	466	14.6	41.3	7,000	2	18	16	160 *	11.0	0.80
25	T.Y.	Before	417	9.9	33.6	7,400	1	10	13	4.1	22.3	1.05
		After	419	11.1	34.1	4,800	1	10	11	4.5	20.4	1.01
26	S.M.	Before	471	14.2	41.3	9,800	3	81	81	6.4	15.6	0.77
		After	462	13.8	41.6	4,900	1	37	42	6.5	10.6	0.90

* : (IU/l)

III. 考 察

従来の経口用セフェム剤は、CEXをはじめ7、8種使用されているが、その抗菌力は注射用セフェム剤に比較して、極めて弱いものである。この点、Cefixime (CFIX)はグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強まり、抗菌スペクトルも従来のものより広がっている。著者らは臨床分離株を用いて、その抗菌力を検討した。*S. aureus*は、対照としたCEX、CFT、CCLより劣る傾向であった。だが、*E. coli*、*Klebsiella* spp.、*P. mirabilis*、*P.morganii*では、対照の3剤より極めて優れていた。*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対しては、CEX、CFT、CCLはいずれも抗菌力を示さなかったが、CFIXは、*S. marcescens*に0.39~1.56 μ g/mlの感受性のものが約半数あり、*P. aeruginosa*には、12.5 μ g/mlのものがみられた。この2菌種に対しても抗菌力を示すことは、また、経口セフェム剤としては特異的であり、第三世代の注射用セフェム剤にも匹敵するものである。

CFIXは抗菌力が強まったこと、また、経口投与後の吸収もよく、かつ血中濃度の持続がみられ、血中半減期が約2.5時間⁴⁾ということから、臨床使用には、1日投与量200~400mgを2~3回分服が用いられ、臨床効果の検討を行った。26例の内科的感染症に用いたが、有効以上が24例で92.3%の有効率を示し、著効例が11例あった。特に急性膀胱炎では著明な効果を示した。細菌学的効果では*S. aureus*、*S. pneumoniae*の各1例で菌不変の成績であったが、この両例はいずれも投与終了後約1

週間の検査であり、薬剤投与終了時には、臨床的に良い効果を示していたことから、投与後再排菌の可能性のあるものであった。その他の菌はすべて菌消失であった。薬剤の投与量、投与回数と臨床効果の関係は、症例数も少なく、明確なものとは得られなかった。ただ、やや有効の例は、本剤1回100~200mg 1日2回投与の例であった。

副作用および臨床検査値異常は全く認められず、本剤の安全性が認められた。

CFIXは経口セフェム剤としては抗菌力も強く、また臨床的に安全に使用できる薬剤として期待されるものである。

文 献

- 1) 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 (1): 98~104, 1984
- 2) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics* 37 (7): 790~796, 1984
- 3) 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 (2): 174~180, 1984
- 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, 1984 (横浜)

CEFIXIME : SUSCEPTIBILITY AND CLINICAL EFFECT

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The 2nd Dept. of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

REIKO YOSHIDA

Department of Bacteriology, Juntendo University

Susceptibility of cefixime (CFIX), a new orally active cephem antibiotic, was tested against 172 clinical isolates of 7 species, using plate dilution method with inoculum size of 10^6 cells/ml. The MICs range of CFIX were obtained at 3.13~6.25 μ g/ml and over 50 μ g/ml, biphasic, for *S. aureus*, under 0.78 μ g/ml for *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *P.morganii*, 0.78~1.56 μ g/ml for *P. mirabilis*, 0.39~>100 μ g/ml for *S. marcescens* and over 12.5 μ g/ml for *P. aeruginosa*. The above mentioned activity was superior to that of reference drugs which were CEX, CFT and CCL except the activity against *S. aureus*.

Twenty six patients with infections were treated with CFIX at a daily oral dose of 100~200mg b.i.d. and t.i.d. in 3~10 days. The clinical effects to the treatment was excellent in 11 cases, good in 13 cases, and fair in 2 cases. The effective rate was 92.3%. No adverse reaction and no abnormal laboratory findings were observed.