

呼吸器感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床的研究

平賀洋明・菊池弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

Cefixime (CFIX) は経口用のセファロスポリン誘導体で、グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。しかし、ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用セファロスポリン剤より低いが、反面半減期の長いのが特長である。

今回、当科を受診した急性細菌性気管支炎 4 例、急性肺炎 5 例、びまん性汎細気管支炎 2 例の計 11 例に本剤を投与し、その有効性、安全性および有用性を検討した。

解熱期間は 3 日目 1 例、4 日目 2 例、5 日目 3 例、7 日から 14 日間本剤投与期間中微熱持続不変は 5 例であった。

呼吸器感染症 11 例の有効性は、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 2 例で、有効以上の有効率は 54.5% であった。

起炎菌と考えられる *K. pneumoniae* の 2 例と、*H. influenzae* の 1 例は全例消失した。

副作用は 1 例も認められず、臨床検査値の異常例も認められなかった。したがって、有用以上は 6 例で有用率は 54.5% であった。

序 文

最近、第 3 世代の静注用抗生物質について、経口用の特にグラム陰性桿菌に抗菌力を示す抗生物質が開発されてきている。

今回、使用した Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロスポリン誘導体である。本剤は従来の経口用セファロスポリン剤、ペニシリン剤と異なって β -lactamase に安定であり、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す¹⁾。ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用セファロスポリン剤より低いが、反面半減期が長く、胆汁中および尿中濃度の持続時間が長いのが特長である²⁾。

この度、呼吸器感染症に本剤を投与する機会を得たのでその有効性、安全性ならびに有用性を検討した。

対象と投与方法

1984年2月から5月までに当科を受診した急性細菌性気管支炎 4 例、急性肺炎 5 例、びまん性汎細気管支炎 2 例の計 11 例を対象とした。性別では男 6 例、女 5 例、年齢別では 10 才代 2 例、20 才代 1 例、30 才代 1 例、40 才代 3 例、50 才代 4 例であった。体重は 45kg から 69kg で、入院患者は 2 例、外来患者は 9 例で、全例合併症、基礎疾患がなく、感染症の重症度別では軽症 8 例、中等症 1 例、重症 2 例で、全例アレルギーの既往歴はなかった。

最初から次の患者、重症感染症で経口剤による治療では不十分なもの、重篤または進行性の基礎疾患、合併症を有し、CFIX の有効性、安全性の判定が困難なも

の、本剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるもの、CFIX に耐性な菌種による感染症で、本剤の効果が期待し難いもの、他の抗菌性薬剤併用治療を必要とするもの、セフェム系およびペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有するもの、重篤な肝、腎機能障害を有するもの、妊娠、授乳中および妊娠の可能性のある婦人、その他主治医が不相当と認めたものは対象から除外した。

投与方法は CFIX の 100mg を 1 日 2 回、食後に経口投与した。投与期間は 4 日から 14 日間で、7、14 日間投与が多く、総投与量は 800mg から最高は 2800mg であった。本剤投与直前の化学療法は全例なく、患者への同意も全例にえた。効果判定に影響を与える薬剤（抗菌性薬剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤など）の併用は全例に行わなかった。

CFIX の臨床評価を行うために臨床症状については、発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音、全身倦怠、胸痛等を、臨床検査については、胸部 X 線検査、喀痰菌検査、CRP、血沈、白血球数等を、使用前、7 日後、14 日後、終了時にそれぞれ実施した。

効果判定は、臨床症状、胸部 X 線写真改善度を点数化した平賀の方法³⁾により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。

CFIX の副作用については、皮疹、食欲不振、下痢等の自覚症状の発現の有無と、CFIX 投与前後に測定した RBC、Hb、Ht、WBC、WBC 分画、Platelet、

GOT, GPT, Al-P, T-Bil., BUN, 血清クレアチニン値の異常変動の有無で判定した。



















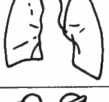



成 績

検討に用いた11症例の概要は Table 1 に示した。

解熱期間は3日目1例, 4日目2例, 5日目3例, 7日から14日間本剤投与期間中微熱持続不変は5例であった。

臨床効果を疾患別でみると急性細菌性気管支炎の4例中, 著効1例, 有効1例, やや有効2例で, 有効以上の

Table 1 Clinical results with CFIX

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Administration of CFIX			Chest X-P Before → After	CRP Before →After
				Daily dose (mg×time)	Dura- tion (day)	Total dose (g)		
1. T.A.	54 M	Acute bronchitis (-)	Mild	100×2	7	1.4	 	3+→2+
2. T.I.	27 M	Acute bronchitis (-)	Mild	100×2	11	2.2	 	3+→-
3. T.Y.	54 M	Diffuse panbronchitis (-)	Severe	100×2	14	2.8	 	3+→1+
4. M.S.	17 M	Acute pneumonia (-)	Mild	100×2	14	2.8	 	4+→-
5. T.S.	14 F	Acute pneumonia (-)	Mild	100×2	7	1.4	 	4+→1+
6. S.K.	55 M	Diffuse panbronchitis (-)	Moderate	100×2	7	1.4	 	6+→2+
7. M.F.	45 F	Acute pneumonia (-)	Severe	100×2	7	1.4	 	4+→3+
8. K.O.	49 F	Acute pneumonia (-)	Mild	100×2	14	2.8	 	3+→4+
9. T.S.	52 M	Acute pneumonia (-)	Mild	100×2	7	1.4	 	3+→-
10. S.W.	46 F	Acute bronchitis (-)	Mild	100×2	7	1.4	 	2+→1+
11. K.N.	32 F	Acute bronchitis (-)	Mild	100×2	4	0.8	 	2+→-

有効率は50%であった。急性肺炎の5例では、著効1例、有効1例、やや有効1例、無効2例で、有効以上の有効率は40%であった。びまん性汎細気管支炎の2例はすべて有効であった。呼吸器感染症全体でみると11例中、著効2例、有効4例、やや有効3例、無効2例で、

in respiratory tract infections

Causative organism Before → After	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
Normal flora		Fair	(-)
<i>K. pneumoniae</i> (+)→(-)	Eradicated	Excellent	(-)
<i>K. pneumoniae</i> (##)→(-)	Eradicated	Good	(-)
Normal flora		Excellent	(-)
Normal flora		Fair	(-)
<i>H. influenzae</i> (+)→(-)	Eradicated	Good	(-)
Normal flora		Poor	(-)
Normal flora		Poor	(-)
Not done		Good	(-)
Normal flora		Fair	(-)
Normal flora		Good	(-)

有効以上の有効率は54.5%であった。

起炎菌であった *K. pneumoniae* の2例、*H. influenzae* の1例は本剤により全例消失した。

皮疹、下痢等の自覚的な副作用は1例も認められなかった。11例全例で投薬前後に行った血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板, GOT, GPT, AI-P, BUN, T-Bil., クレアチニン)においても1例もCFIXによる異常値の出現はみられなかった(Table 2)。

臨床効果と副作用からみた有用性は、有用以上が6例で有用率は54.5%であった。

考 案

呼吸器感染症の起炎菌を決定することは、極めて困難な事である。今回の11例の咯痰中から病原菌を証明したのは3例にすぎなかった。証明した菌は総て *K. pneumoniae*, *H. influenzae* のグラム陰性菌で本剤により消失している。

今回の成績をみると急性細菌性気管支炎50%、急性肺炎40%で全体では54.5%と低い有効率であった。起炎菌を証明したのはびまん性汎細気管支炎の2例と急性細菌性気管支炎の1例で、これらはすべて著効か有効であった。起炎菌を証明できなかった8例では著効1例、有効2例、やや有効3例、無効2例で、有効以上の有効率は37.5%と低値であった。もしも、全症例の起炎菌がグラム陰性菌であったならば有効率は、まだまだ高値を示したと考えられる。これは、本剤がグラム陰性菌に対し、極めて強い抗菌力を示し、とくに *H. influenzae*, *Proteus* 属, *Klebsiella* 属に強いためである。

本剤のヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用セファロスポリン剤より低いのが、反面半減期が長い。従って、本剤は他の抗生物質と異なり、12時間の間隔、すなわち1日2回の内服で効果がえられることは本剤の特徴である。この時、問題になるのは1回の投与量である。我々のトライアルでは症例数が少ないため1回投与量を100mgと200mgとに区別することはできなかった。しかし、全国の1324症例の集計³⁾では100mg 1日2回が57.5%、200mg 1日2回が20.1%で、半数以上が1回100mgであった。一方、1日投与量別臨床効果の有効率は1日200mgで76.3%、1日400mgで74.7%とほぼ同率の満足すべき有効率が得られていることからCefixime (CFIX)の1回投与量は1日200mgつまり1回100mgが適量であろうと考えられる。

我々の試験では自他覚的な副作用および臨床検査値の異常例は1例も認められなかった。全国集計³⁾でも1369例中38例(2.8%)であり、臨床検査値の異常はト

Table 2 Laboratory findings before

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	WBC pictures (%)				
						Bas.	Eos.	Neu.	Ly.	Mon.
1	B	424	14.2	41.5	9,600	0	5	68	26	1
	A	473	15.9	45.5	9,700	0	3	66	31	0
2	B	499	15.2	44.5	10,500	0	1	71	28	0
	A	483	15.2	43.8	5,800	0	3	56	40	1
3	B	456	15.2	40.8	11,200	0	2	69	29	0
	A	468	15.7	43.2	8,000	0	2	51	44	3
4	B	554	16.7	48.2	11,200	0	1	74	25	0
	A	525	16.5	47.0	6,700	0	2	57	39	2
5	B	459	13.8	45.2	9,200	0	0	72	28	0
	A	461	14.3	45.9	7,200	0	1	56	41	2
6	B	541	15.0	46.5	10,200	0	1	72	27	0
	A	536	14.7	45.6	8,200	0	2	57	39	2
7	B	453	11.3	37.0	9,600	0	1	68	31	0
	A	438	11.1	37.2	10,200	0	2	70	28	0
8	B	456	13.8	40.9	9,800	0	1	64	35	0
	A	432	13.2	41.0	10,600	0	2	69	28	1
9	B	418	12.9	40.3	9,600	0	1	63	36	0
	A	437	13.4	39.7	6,700	0	2	57	39	2
10	B	452	13.6	41.2	8,700	0	1	63	36	0
	A	446	13.2	40.7	8,000	0	2	58	40	0
11	B	418	12.4	39.6	8,200	0	1	63	36	0
	A	432	13.6	40.7	7,400	0	2	54	42	2

B: Before , A: After

ランスアミナーゼの上昇, 好酸球増多, 白血球減少を中心に0.1~3.0%の範囲で認められたが, 大部分軽度, 一過性の変動で安全性は確認された。

文 献

- 1) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK 027. J. Antibiotics. 37: 790~796, 1984
- 2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE & S. GOTO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 25: 98~104, 1984
- 3) 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)
- 4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究. Jap. J. Antibiotics. 33: 1111~1124, 1980

and after treatment of CFIX

Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/1)	GPT (IU/1)	AL-P (IU/1)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
24.0	16	24	156	0.5	15.6	0.9
21.0	18	22	164	0.5	15.0	0.9
21.0	16	20	164	0.5	12.5	0.8
23.6	16	20	164	0.5	15.0	0.9
18.6	12	16	154	0.5	15.5	0.9
21.6	16	16	158	0.5	15.5	0.9
20.4	16	18	178	0.5	10.0	0.8
24.0	18	20	164	0.5	10.0	0.8
24.5	10	12	256	0.5	10.0	0.8
21.8	8	10	268	0.5	10.0	0.8
26.3	16	18	162	0.5	15.5	0.9
24.5	18	16	196	0.5	15.5	0.9
20.4	18	20	216	0.5	15.5	0.9
21.3	16	24	228	0.5	15.0	0.9
20.3	20	28	226	0.5	18.0	0.9
19.8	26	30	218	0.5	15.6	0.8
24.5	26	28	156	0.5	15.0	0.9
21.4	30	28	186	0.5	15.5	0.9
19.6	18	16	196	0.5	10.5	0.8
22.6	16	18	210	0.5	12.5	0.8
19.9	6	12	226	0.5	15.5	0.9
22.6	—	—	—	—	—	—

CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME
IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways

Cefixime (CFIX) is cephalosporin derivative for oral administration and exerts a good antibacterial activity to gram negative bacteria. Though the peak concentration of CFIX in human blood serum is lower than that of oral cephalosporins used until now, it is remarkable that its half-life is longer.

11 patients were treated with CFIX ; 4 with acute bacterial bronchitis, 5 with acute pneumonia, and 2 with diffuse panbronchiolitis.

The antipyretic periods were 3 days in 1 case, 4 days in 2 cases, 5 days in 3 cases and in the rest a slight fever lasted while CFIX was given for 2 weeks.

The clinical effects of CFIX were excellent in 2 cases, good in 4 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases. The efficacy rate obtained in 11 cases of respiratory tract infection was 54.5%.

K. pneumoniae which had brought about infection in 2 cases and *H. influenzae* which had caused infection in 1 case disappeared.

No side effects were observed. No abnormal laboratory findings were observed, either.