

## Cefixime (CFIX) の臨床試験

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

増田光男・高橋清仁・奥島敏美

青森市民病院第一内科

相楽衛男

百石町立病院内科

前田俊一

八戸市立市民病院第一内科

新しい経口用 cephalosporin 系抗生物質 Cefixime (CFIX) を急性扁桃炎 1 例, 急性気管支炎 2 例, 急性肺炎 5 例, 気管支拡張症 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例の合計 11 例に使用して臨床効果の検討を試みた。1 日量 100~400mg を 5~16 日間投与した。臨床効果は, 著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 1 例で, 有効率は 90.9% であった。

副作用は 1 例も認められなかった。検査値異常としては GOT, GPT の上昇が 1 例に認められた。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業株式会社中央研究所にて作られた新しいセファロsporin 系の経口剤である。本剤は 7 位にカルボキシメトキシイミノ基を持っていることから  $\beta$ -lactamase に安定であり, 抗菌力は, グラム陽性菌では *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* を除く菌に対し優れており, グラム陰性菌では *P. aeruginosa* 以外の菌に対して優れているとされている<sup>1)</sup>。本剤投与後の血中濃度はそれ程高くないが, 本剤の血中半減期が 2.5 時間と長いこと, 血中持続時間が長い特徴がある<sup>2)</sup>。

そこで著者らは CFIX を扁桃炎, 呼吸器感染症, 尿路感染症に投与して本剤の臨床効果と副作用, 臨床検査値異常などの安全性を検討した。

## I. 対象および方法

昭和 58 年 9 月から昭和 59 年 2 月までに弘前大学医学部第三内科関連病院で感染症と診断され, 同意を得られた 11 例に CFIX を投与した。その内訳は急性扁桃炎 1 例, 急性気管支炎 2 例, 肺炎 5 例, 気管支拡張症に感染の合併 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例であった。年齢は 17 歳より 75 歳までで, 10 代 1 例, 30 代 3 例, 50 代 4 例, 60 代 2 例, 70 代 1 例であり, 59 歳以下が多かった。基礎疾患のあるものは 5 例で, 糖尿病, 肺癌, 慢性気管支炎, 慢性肝炎, 心不全であった。本剤の 1 日投与量は 50mg $\times$ 2 は 2 例, 100mg $\times$ 2 は 5 例, 200mg $\times$ 2 は 4 例であった。投与日数は 5 日より 16 日までであり,

呼吸器感染症では 8 日以上投与されており, 2 週間前後のものが多かった。尿路感染症では 5 日と 7 日であった。本剤投与時, 他の抗生剤は併用しなかった。

効果判定は, 扁桃炎では咽頭痛, 発熱, 咽頭・扁桃の発赤, 膿栓, 血沈, 白血球数, CRP 値などから臨床効果を, 気管支炎, 肺炎, 気管支拡張症では発熱, 咳嗽, 喀痰量および性状, ラ音, 胸部レ線写真, 赤沈, 白血球数, CRP 値などから臨床効果を判定した。尿路感染症では発熱, 排尿痛, 腰痛, 尿所見, 尿中細菌, 白血球数, CRP, 赤沈などの消長からいずれも著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に臨床効果判定を行なった。

## II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。呼吸器感染症での起炎菌と推定されたものは肺炎で喀痰より *S. aureus* が検出され, 本剤投与後に消失した。尿路感染症の起炎菌は 2 例とも *E. coli* が検出され, 本剤投与後に消失した。これらの菌の MIC (10<sup>6</sup> cells/ml) を Table 1 に示してある。また肺炎時の肺の病巣部の陰影も Table 1 に示した。臨床効果は急性扁桃炎に有効, 2 例の急性気管支炎では有効 1 例, やや有効 1 例, 5 例の肺炎では著効 1 例, 有効 4 例, 気管支拡張症の感染合併例では有効であった。急性膀胱炎は著効, 急性腎盂腎炎は有効であった。なお, 副作用は全く認められなかった。

CFIX の臨床効果のまとめを Table 2 に示した。全体で著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 1 例であった。有効率は 90.9% であった。

CFIX 投与前後の臨床検査値を Table 3 に示した。症例 10 では急性膀胱炎は本剤投与により治癒したが, 本剤投与後半から基礎疾患により全身状態が悪化し, そのため白血球数上昇, GOT, GPT, Al-P, BUN の上昇が起った。これは本剤による検査値異常でない。症例 7 では本剤投与中, 9 日目に GOT (50), GPT (81) と上昇が認められたが, 臨床所見では異常を認めなかったため投与を続した。投与終了時の検査では GOT

(28), GPT (65) と改善していたが本剤による上昇と考えられた。症例 8 では本剤投与 7 日目より GOT, GPT, Al-P の上昇がみられたが, この症例は本剤投与前から活動型慢性肝炎による異常値を示していたため本剤投与中の上昇は本剤によるものではない。その他異常値は認められなかった。

### III. 考察とまとめ

Cefixime (CFIX) は 7 位にカルボキシメトキシイミノ基を持った経口用のセファロsporin 系抗生物質である。従来の経口用セファロsporin 剤は  $\beta$ -lactamase

Table 1 Results of clinical investigation of RTI and UTI cases treated with

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose × days (mg)	Organisms (cells/ml)		MIC (10 <sup>6</sup> cells/ml)	
				Before	After	CFIX	CCL
1	33 F	Acute tonsillitis	50×2×7	Normal flora			
2	35 M	Acute bronchitis	100×2×8	Normal flora			
3	59 F	Acute bronchitis (D. M.)	100×2×14	Normal flora			
4	17 F	Acute pneumonia	200×2×8	<i>S. aureus</i>	(-)	6.25	1.56
5	35 M	Acute pneumonia	100×2×16	Normal flora			
6	57 M	Acute pneumonia (Lung cancer)	200×2×14	Normal flora			
7	59 M	Acute pneumonia	200×2×14	Normal flora			
8	59 M	Acute pneumonia (Chronic hepatitis) (Chronic bronchitis)	200×2×13	Normal flora			
9	75 F	Bronchiectasis + infection	100×2×13	Normal flora			
10	68 F	Acute cystitis (Lung cancer) (Cardiac insuff.)	50×2×5	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	(-)	0.05	0.78
11	61 F	Acute pyelonephritis (D. M., Cardiac insuff.)	100×2×7	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	(-)	0.05	1.56

に不安定であったが本剤は7位にカルボキシメトキシイミノ基を持っているので、 $\beta$ -lactamaseに安定である。また、グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し、他の経口セファロスポリン剤に耐性を示す菌株に対しても、感受性株と同様の強い抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。

本剤100mgの経口投与で投与後約4時間に1  $\mu$ g/ml前後のピークを示し、半減期が約2.5時間と長いことから、投与12時間後にも血中濃度が認められている。本剤投与後の血中ピーク値はそれ程高くないが、血中半減期

が長いことから、血中濃度が持続する特徴がある経口剤である<sup>2)</sup>。それ故に1日2回投与可能な経口剤である。

本剤の新薬シンポジウム<sup>3)</sup>における新鮮臨床分離株の感受性分布(10<sup>6</sup>cells/ml)では、*S.aureus*に対しては感受性が低いが、*S.pyogenes*、*S.pneumoniae*にはすぐれた感受性がみられた。*S.faecalis*に対してはほとんど感受性が認められなかった。*E.coli*、*Klebsiella*、*P.vulgaris*、*P.mirabilis*、*H.influenzae*などには優れた抗菌力を示している。臨床効果も内科系の有効率については肺炎で82.4%、急性気管支炎で79.5%、慢性気管支炎で65.7%であり、呼吸器感染症全体では74.7%であった。尿路感染症では急性腎盂腎炎が81.8%、急性膀胱炎が88.6%で、尿路感染症全般では82.1%であった。呼吸器感染症、尿路感染症に対する本剤の有効率は優れていた。内科系では、本剤の投与量、投回数1日2回のもので94.7%であり、1回投与量が100mgのものが62.6%、200mg投与のものが33.2%であった。著者らの11例の感染症例への本剤の投与も1回100mgあるいは200mgで、1日2回のもので多かった。有効率も90.9%と良好であった。新薬シンポジウムにおける1日投与量と有効率については、1日200mgと400mgの投与は呼吸器感染症で多数の症例に投与されており、上気道感染症と急性気管支炎、慢性気管支炎と気管支拡張症、肺炎では400mg投与群の方が200mg投与群に比べて有効率が高かった。呼吸器感染症の分離菌別臨床効果はグラム陽性菌で83.3%、グラム陰性菌で73.0%であった。

本剤の副作用の発現頻度は各科領域全般で2.8%であった。副作用のうち、最も多かったものは消化器症状で、胃部不快感、胃痛、心窩部痛、食欲不振、下痢などであった。発疹などのアレルギー症状は1369例中5例であった。

臨床検査値異常としては好酸球増多が1.9%、GOT、GPTの上昇が3.5%、BUN上昇は0.6%であった。

著者らの経験では副作用は1例も認めず、臨床検査においてGOT、GPTの上昇1例を認めたのみであり、本剤の安全性は臨床使用にも十分耐えるものと考えられた。

以上、本剤は有効性、安全性の面から、また1日2回投与でよいという便利性からも既存の経口抗生剤に較べ有用性が高いと考えられた。

## CFIX

Clinical effect	Side effect	Remarks
Good	(-)	
Good	(-)	
Fair	(-)	
Excellent	(-)	
Good	(-)	
Good	(-)	
Good	(-)	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$ 
Good	(-)	* GPT $\uparrow$ 
Good	(-)	
Excellent	(-)	* GOT, GPT, Al-P $\uparrow$ BUN $\uparrow$
Good	(-)	

\* no relationship with CFIX

Table 2 Clinical efficacy of CFIX

Diagnosis	Clinical effect				No. of Cases
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis		1			1
Acute bronchitis		1	1		2
Acute pneumonia	1	4			5
Bronchiectasis		1			1
Acute cystitis	1				1
Acute pyelonephritis		1			1
Total	2	8			11
	Efficacy rate 90.9%		1		

Table 3 Laboratory findings

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	Pt ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU:*) (KAU:**)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	MP antibody (CF)
1	B	445	14.1	40.5	7,300	5	21.0	14	15	4.9**	18	0.6	
	A	420	13.3	38.5	4,600	5	24.1	11	10	4.0	16	0.5	
2	B	466	15.0	45.0	10,900	5	24.7	16	14	7.7**	17	1.0	< 20
	A	453	14.5	43.0	6,200	1	30.7	18	21	6.8	18	1.0	< 20
3	B	487	14.5	43.5	7,200	2	23.0	28	18	6.8**	16	1.0	< 20
	A	529	15.1	46.2	5,300	4	25.5	33	21	8.3	18	1.0	< 20
4	B	409	10.4	33.2	10,700	0	27.5	15	39	48.3*	8.1	0.9	< 8
	A	433	11.0	33.9	5,000	4	32.9	5	6	36	9.8	0.9	< 8
5	B	503	16.1	47.5	19,400	0	22.6	22	17	6.7**	14	1.1	< 20
	A	506	15.6	47.5	10,900	0	26.9	20	14	7.9			< 20
6	B	433	14.5	41.6	10,000	2	12.5	12	11	37*	11	0.9	8
	A	427	15.0	41.4	7,700	1		21	41	45.4	9.3	0.7	
7	B	421	15.9	42.1	8,000	1	22.0	14	15	50*	10.4	0.9	8
	A	415	15.3	41.6	4,700	0		28	65	42.6	4.7	0.6	
8	B	525	19.1	55.0	7,600	2	10.5	64	37	104*	9.4	1.0	8
	A	544	19.5	53.5	4,200	5		93	82	120.7	15.5	1.1	
9	B	446	14.2	39.5	7,500	1	17.3	19	10	7.4**	20	0.0	< 20
	A	461	13.8	41.5	7,500	1	22.3	17	7	7.2	18	0.9	< 20
10	B	364	12.8	36.1	9,700	0.2	15.6	26	16	92*	21	1.0	
	A	367	11.9	38.2	15,200	0	17.6	79	75	272	32	1.0	
11	B	408	11.7	35.5	4,600	0.3	21.9	23	27	66*	16***	0.9	
	A	405	11.6	35.1	5,000	0	23.1	21	20	66	24	0.8	

\*\*\* normal range; 6~25 mg/dl

## 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: 98~104, 1984
- 2) SHIMADA, K.; T. YOKOTA, A. SAITO, J. SHIMADA & J. KUMAZAWA; Antibacterial activity and tissue levels of FK027, a new generation oral cephalosporin. 24th ICAAC, 1984, Washington D. C.
- 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 (II) FK027。1984 (横浜)

## CLINICAL STUDY OF CEFIXIME

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

MITSUO MASUDA, KIYOHITO TAKAHASHI and TOSHIMI OKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital

TOSHIICHI MAEDA

The First Department of Internal Medicine, Hachinohe City Hospital

To evaluate the clinical efficacy of cefixime (CFIX), the treatment was made with the drug in 11 patients including 1 with acute tonsillitis, 2 with acute bronchitis, 5 with pneumonia, 1 with bronchiectasis, 1 with acute cystitis and 1 with acute pyelonephritis. Responses were excellent in 2 patients, good in 8 and fair in 1.

Side effects were not observed. The laboratory test recognized an elevation of GOT and GPT in one patient.