

## 呼吸器感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床効果の検討

小西一樹・板倉康太郎

鈴木康之・田村昌士

岩手医科大学第三内科

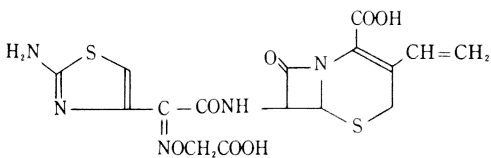
守屋克良・五味和俊・倉光 宏

北上済生会病院内科

細菌性呼吸器感染症21例（急性肺炎11例，慢性気管支炎4例，急性気管支炎2例，慢性肺気腫の二次感染3例，び慢性汎細気管支炎1例）に Cefixime (CFIX) を，1回100mgないし200mg，1日2回，原則的に14日間投与し，その臨床効果を検討した。その結果，著効2例，有効12例，やや有効6例，無効1例の臨床成績を得た。検査値異常として GOT・GPT の上昇2例，BUN の上昇1例，好酸球増多1例を認めたがいずれも軽度のものであり，臨床的に問題はなかった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業㈱で新たに開発された経口セファロスポリン剤 (Fig. 1) 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ており，特に *Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus pneumoniae*，*Escherichia coli*，*Klebsiella*，*Proteus mirabilis*，*Haemophilus influenzae* などに非常に強い抗菌力を示す<sup>1)2)</sup>。今回，われわれは本剤を21例の細菌性呼吸器感染症患者に使用する機会を得，その臨床効果および安全性を検討したので報告する。

Fig.1 Structural formula of Cefixime



## I. 材料および方法

## 1. 対象

昭和58年8月より昭和59年3月までの間に当科および関連病院を受診し，同意の得られた15才から79才（平均±標準偏差53.1±18.2才）までの細菌性呼吸器感染症患者21例を対象とした。その内訳は，急性肺炎11例，慢性気管支炎4例，急性気管支炎2例，慢性肺気腫の二次感染3例，び慢性汎細気管支炎1例で，主として中等症の患者である。その詳細は Table 1 に示した。

## 2. 投与方法

CFIX の投与方法は，100mg（力価）カプセルを用

い，1回100mgあるいは200mgを1日2回，12時間毎の経口投与とし，投与期間は原則として14日間とした。投与期間中，他の抗生剤の併用は一切行わなかった。

## 3. 臨床効果判定

臨床症状，検査成績の推移，細菌学的検索を考慮して下記の基準にもとづいて判定した。

著効：薬剤の投与3日以内に臨床症状の消失，検査成績の改善傾向を認め，かつ1週間以内に起因菌の消失を認めたもの。

有効：薬剤の投与7日以内に臨床症状の消失，検査成績の改善傾向を認め，かつ起因菌の明らかな場合，1週間以内に起因菌の消失を認めたもの。

やや有効：臨床症状，検査成績の改善に7日以上を要し，かつ起因菌の明らかな場合は起因菌の完全な消失が認められなかったもの。

無効：臨床症状，検査成績の改善が7日以降にも全く認められなかったもの。

## II. 結果

治療成績は一括して Table 1 に示した。患者の略称より起因菌として分離同定された菌種は，13症例から *Haemophilus influenzae* 7，*Klebsiella pneumoniae* 2，*E. coli* 1，*Haemophilus aphrophilus* 1，*Klebsiella ozaenae* 1，*Streptococcus pneumoniae* 4，*Staphylococcus aureus* 1 の7菌種で計17株であった。残りの8症例においては起因菌を明らかにすることが出来なかった。全体としての治療成績は，著効2例，有効12例，やや有効6例，無効1例であった。

臨床効果を疾患別に検討すると，細菌性肺炎11例中，

Table 1 Therapeutic effect of CFIX on respiratory tract

Case No.	Sex	Age (y)	Diagnosis	Daily dosage and duration of CFIX		Total dose
1	M	68	Pneumonia	100mg×2	14 days	2,700mg
2	F	79	Pneumonia	200mg×2	14 days	5,600mg
3	F	62	Pneumonia	200mg×2 100mg×2	3 days 11 days	3,400mg
4	F	15	Pneumonia	200mg×2 100mg×2	3 days 11 days	3,400mg
5	F	20	Pneumonia	200mg×2 100mg×2	3 days 10 days	3,200mg
6	F	31	Pneumonia	200mg×2	14 days	5,600mg
7*	M	60	Pneumonia	200mg×2	14 days	5,400mg
8*	F	32	Pneumonia	100mg×2	14 days	2,800mg
9	M	66	Pneumonia	100mg×2	10 days	2,000mg
10	M	64	Pneumonia	200mg×2	14 days	5,600mg
11	F	33	Pneumonia	100mg×2	11 days	2,200mg
12	M	68	Secondary infection with CPE	200mg×2	14 days	5,600mg
13	M	68	Secondary infection with CPE	100mg×2	14 days	2,800mg
14	M	69	Secondary infection with CPE	200mg×2	14 days	5,600mg
15	F	77	Chronic bronchitis	200mg×2	14 days	5,600mg
16	F	58	Chronic bronchitis	200mg×2	14 days	5,600mg
17	M	54	Chronic bronchitis	200mg×2	14 days	5,600mg
18	M	44	Chronic bronchitis	200mg×2	14 days	5,600mg
19	F	58	Acute bronchitis	100mg×2	14 days	2,800mg
20	F	35	Acute bronchitis	200mg×2	12 days	4,800mg
21	M	55	Diffuse panbronchiolitis	100mg×2	14 days	2,800mg

\* : Severity of Case 7 and 8 were Mild, the other were Moderate cases.

CPE : Chronic pulmonary emphysema

infections

Isolated organisms (from sputa)		Clinical effect
Before	After	
<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+)	<i>S. pneumoniae</i> (##)	Fair
<i>K. pneumoniae</i> (##)	Normal flora	Good
<i>H. aphrophilus</i> (##)	Normal flora	Excellent
Normal flora	Normal flora	Good
<i>S. aureus</i> (+)	Normal flora	Excellent
Normal flora	Normal flora	Good
Normal flora	Unknown	Fair
Normal flora	Normal flora	Good
Normal flora	Normal flora	Poor
<i>S. pneumoniae</i> (##)	Normal flora	Good
Normal flora	Normal flora	Fair
<i>H. influenzae</i> (##)	Normal flora	Good
<i>H. influenzae</i> (##)	<i>H. influenzae</i> (+)	Fair
<i>H. influenzae</i> (##)	Normal flora	Good
<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+)	Normal flora	Good
<i>K. pneumoniae</i> (##)	Normal flora	Good
Normal flora	Normal flora	Fair
<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##) <i>K. ozaenae</i> (##)	Normal flora	Good
<i>E. coli</i> (+)	Normal flora	Good
Normal flora	Normal flora	Good
<i>H. influenzae</i> (##)	<i>H. influenzae</i> (+)	Fair

著効2, 有効5, やや有効3, 無効1, 慢性気管支炎4例中, 有効3, やや有効1, 慢性肺気腫の二次感染3例中, 有効2, やや有効1, 急性気管支炎2例中, 有効2で, び慢性汎細気管支炎1例においてはやや有効の成績が得られた。

起因菌別の細菌学的効果を Table 2 に示した。 *H. influenzae* に対しては7例中, 菌消失5, 菌数減少2と, きわめて有効性が高く, また *K. pneumoniae*, *E. coli*, *H. aphrophilus*, *K. ozaenae* に対しても CFIX の投与によってこれら起因菌を完全に除菌することが可能であった。 *S. pneumoniae* による4例中3例については, 除菌可能であったが, *H. influenzae* と *S. pneumoniae* との重複感染と考えられた肺炎の1症例において, CFIX の投与後に *H. influenzae* は消失したものの *S. pneumoniae* の菌数増加を観察した。

本薬剤投与の前後における肝機能, 腎機能およびその他の副作用発現の有無を検討した結果を Table 3 に示した。 GOT・GPT の上昇2例 (症例3, 5), BUN の上昇1例 (症例12), 好酸球増多1例 (症例6) を認めたが, いずれも軽度のものであり, 臨床的に問題はないものと考えられた。 また, その他に実施した血液 (RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet), 肝機能 (ビリルビン) 等の検査値においては, 本剤によると思われる異常変動は認められなかった。 副作用は全例にこれを認めなかった。

### III. 考 察

Cefixime (CFIX) はグラム陽性, 陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, 特に *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* などに対して従来の経口セファロsporin 剤よりも優れた抗菌力を有している。 これらの菌種による呼吸器感染症の増加傾向の著しい<sup>3)</sup> 近年, その開発は大きな意義をもつものと考えられる。 ところで第3世代の注射用セフェム剤である CZX や CTX は, 7 $\alpha$ 位にメトキシイミノ, アミノチアゾール基を導入することによって, グラム陰性菌に対する抗菌作用や,  $\beta$ -lactamase に対する安定性が著明に増加した<sup>4)</sup>。 しかしながら, CZX や CTX は, 腸管からの吸収が悪く経口剤として用いることが出来なかった。 CFIX は経口で吸収され, かつ200mg の服用時に血清中濃度約 2  $\mu$ g/ml, 尿中濃度100 $\mu$ g/ml を超える最高の体液中濃度が得られる。 また血清中濃度のピーク値は200mg 服用時平均4時間後に得られ, 血清中濃度半減期は平均約3時間であり, 1日200mg 2回の服用で *E. coli*, *K. pneumoniae* を始めとする多くのグラム陰性菌の最小発育阻止濃度を凌駕する血清中濃度が持続し

Table 2 Bacteriological effect of CFIX on respiratory tract infections

Causative organism	Number of episodes	Bacteriological effect			
		eliminated	suppressed	unchanged	augmented
<i>H. influenzae</i>	7	5	2	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0	0	0
<i>E. coli</i>	1	1	0	0	0
<i>H. aphrophilus</i>	1	1	0	0	0
<i>K. ozaenae</i>	1	1	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	4	3	0	0	1
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	0
total	17	14	2	0	1

Table 3 Effects of CFIX on clinical laboratory findings

Case No.	S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KA-U)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A
1	19	N.T.	8	5	8.0	8.4	14.3	12.2
2	18	16	14	10	3.9	8.8	16.6	16.2
3	24	40	29	49	5.3	4.8	13.8	15.8
4	18	22	15	26	6.4	6.3	11.9	7.0
5	20	40	13	48	4.6	4.2	8.9	8.7
6	14	11	13	6	5.3	4.7	13.9	12.6
7	N.T.	20	N.T.	15	N.T.	5.1	N.T.	19.1
8	15	13	2	14	5.2	7.4	10.1	14.2
9	12	9	5	2	4.9	5.1	12.4	13.0
10	N.T.	18	N.T.	16	N.T.	4.7	N.T.	18.0
11	21	17	22	13	4.4	4.4	12.9	N.T.
12	15	14	5	5	7.2	6.4	18.2	24.8
13	14	16	5	4	6.4	6.8	22.3	18.2
14	26	17	4	5	8.6	8.3	11.3	13.1
15	13	34	8	27	7.2	9.9	14.9	20.9
16	18	20	7	16	17.3	15.1	13.8	12.3
17	7	10	2	4	6.8	6.9	24.1	27.5
18	17	20	9	11	5.8	4.9	11.8	17.5
19	14	14	6	6	7.4	7.4	17.0	14.3
20	14	12	8	6	6.3	5.2	13.7	14.7
21	9	9	5	5	8.5	6.3	13.3	11.1

B : Before, A : After, N. T. : Not Tested



て得られる。すなわち CFIX は、 $\beta$ -lactamase に対する高い安定性に加えて、経口投与によって高い血清中濃度が長時間持続するという特徴を備えており、細菌感染症に対する臨床的有用性が期待される。

我々の検討では、CFIX の抗菌力、抗菌スペクトルおよび体内動態を加味し、1日100mgまたは200mgを1日2回、10~14日間投与を行ったが、全体の有効率67%と良好な成績が得られた。細菌学的効果をもて、*H. influenzae*をはじめとするグラム陰性菌に対しては12株中10株、83%が除菌され、また *S. pneumoniae* の4株中3株が除菌されており、CFIX の抗菌力を反映した成績が得られた。

一方、安全性の面では自覚的副作用は、まったく認められず、また、臨床検査値異常として、GOT・GPT上昇2例、BUN、好酸球増多各1例を認めたが、いずれも軽度で臨床的に問題はないものと考えられた。

以上の我々の成績から、CFIX は中等症までの肺炎、慢性気管支炎などの細菌性呼吸器感染症の治療薬としてきわめて有用性の高い抗菌薬と考えられた。

## 文 献

- 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) 小西一樹, 滝島任: 呼吸不全, その実態と治療, 感染対策. *Medicine* 20: 402~406, 1983
- 4) NISHIDA, M.; T. KAMIMURA, N. OKADA, Y. MATSUMOTO, Y. MINE & T. MURAKAWA: Comparison of antibacterial activity of a new cephalosporin, ceftizoxime (FK749) with other cephalosporin antibiotics. *J. Antibiotics.* 32: 1319~1327, 1979

S-Cr. (mg/dl)		Eosino. (%)	
B	A	B	A
1.0	0.9	1	2
0.8	0.7	1	0
1.1	0.8	3.5	4
0.7	0.7	2	7
0.8	0.6	3	2
0.9	0.8	2	11
N.T.	0.8	N.T.	2
0.9	0.8	8	10
0.8	0.9	1	3
N.T.	0.8	2	2
0.8	N.T.	1	N.T.
1.0	1.0	N.T.	1
1.1	1.1	1	1
0.9	0.9	11	7
1.0	1.0	1	1
0.7	0.5	3	7
0.9	1.0	2	1
1.2	1.0	1	1
1.1	1.1	0	2
0.8	0.7	0	3
1.0	1.1	10	6

THE CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME  
IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KAZUKI KONISHI, KOHTARO ITAKURA  
YASUYUKI SUZUKI and MASAO TAMURA  
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

KATSUYOSHI MORIYA, KAZUTOSHI GOMI and HIROSHI KURAMITSU  
Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital

The clinical efficacy of cefixime (CFIX), a new cephalosporin antibiotic, was investigated in 21 patients suffered from respiratory tract infections. CFIX was given in a daily dose of 200mg and/or 400mg in 2 divided doses for oral administration. CFIX was given for 10 to 14 days and the total doses given to each patient ranged from 2000mg to 5600mg (mean  $\pm$  SD :  $4260 \pm 1420$ mg).

Among the 21 patients treated with CFIX, the clinical response was excellent in 2, good in 12, fair in 6 and poor in 1. Slight elevations of GOT  $\cdot$  GPT or BUN were observed in 3 patients and an eosinophilia reached the ratio to 11% was observed in one patient during the treatment. No side effects were recognized in any of the patients.