

上気道・肺感染症に対する Cefixime (CFIX) の使用経験

吉田 司・矢追博美・千葉修二

岩手県立中央病院呼吸器科

われわれは今回、Cefixime (CFIX) を15例の上気道・肺感染症患者に使用した。男6例、女9例で、年齢は21才から75才、平均46才であった。その患者の内訳は急性肺炎11例、急性気管支炎2例、気管支拡張症に肺感染症併発1例、急性扁桃腺炎1例であり、基礎疾患は、その中の5例に見られ、2例が肺気腫、2例が気管支拡張症、1例は両疾患合併例で、気管支拡張症の1例には糖尿病、肝機能障害も伴っていた。疾患の程度は重症例はなく、中等症10例、軽症5例であった。

CFIX の投与方法は、急性扁桃腺炎例の1例を除いて、すべて1回100mg を1日2回投与とし、1日量200mg とした。前記の急性扁桃腺炎例のみは50mg 1日3回、1日量150mg で、これら薬剤の投与期間は4日から15日間、平均9日であった。

効果判定は臨床症状と胸部X線所見、白血球数、赤沈値及びCRP など検査所見の改善度を指標とし、主治医の判断で、総合的見地から、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階とした。

成績は全症例中、著効2例、有効9例、やや有効1例、無効3例で有効以上は15例中11例、有効率は73%であった。急性肺炎は11例中著効1例、有効7例、無効3例で、有効率73%であり、気管支炎は2例中2例が、急性扁桃腺炎は1例が著効を示した。気管支拡張症に肺感染を伴った1例はやや有効であった。

喀痰中の起炎菌については、治療の対象が全て外来患者なので、菌を分離し得た症例は少なく、5例にのみ起炎菌と推定される菌が検出されたが、細菌学的効果は *K. oxytoca* + *S. pneumoniae*、*H. influenzae* の各1例は消失、*E. coli* の1例は *S. pneumoniae* に菌交代し、*S. aureus* および *S. pneumoniae* + *S. pyogenes* の各1例では不明であった。

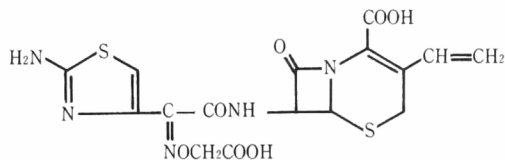
副作用は15症例のいずれにも見られず、臨床検査値の異常に関してもCFIX によると考えられる症例は一例もなかった。

以上の成績からCFIX は外来治療可能な中等症までの上気道・肺感染症に対し、安心して使用できる薬剤と考えられた。

はじめに

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業㈱で開発された経口用のセファロスポリン誘導体 (CEPs) で、Fig. 1 に示す如く、3 位にビニル基、7 位にカルボキシメトキシイミノ基を有し、従来の経口CEPs にはない特異な構造式を有する。本剤の特長は①従来の経口用CEPs、ペニシリン剤と異なり、 β -ラクタマーゼに極めて安定であること、②グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、なかでもグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示すこと、③ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口CEPs より一般に低いが、血清中濃度が長時間持続することなどである¹⁻³⁾。我々はこのようなユニークな化学構造とこれまでの経口剤とは異なった特長を有するCFIX を臨床的に使用し、その有効性、安全性について検討したので以下に報告する。

Fig.1 Structural formula of Cefixime



対象及び方法

1. 対象

対象は全て外来通院患者で16例であったが、薬剤を投与された後受診しない患者が1例あり、これは脱落症例とし、15例について検討した。これらの症例は昭和58年9月、10月、11月に外来に通院した年齢が21才から75才

までの男性 6 例，女性 9 例である。

上気道・肺感染症の内訳は急性肺炎11例，気管支拡張症に肺感染併発 1 例，急性気管支炎 2 例，急性扁桃腺炎 1 例である。基礎疾患はその中の 5 例に見られ，2 例が気管支拡張症（症例 7，10），2 例が肺気腫（症例 8，9），1 例は両疾患合併例（症例11）で，気管支拡張症の 1 例（症例 7）には糖尿病，肝機能障害，労作性狭心症も伴っていた。疾患の程度は重症例はなく，中等症10例，軽症 5 例であった。薬剤アレルギーおよびその他のアレルギーの既往は全例に認められなかった。なお，治療にあたり本人の同意を得た。

2. 研究方法

CFIX の投与方法は，急性扁桃腺炎の 1 例を除いて，全て 1 回100mg カプセルを 2 回投与とし，1 日量200 mg とした。前記の扁桃腺炎のみは 1 回50mg カプセル，1 日 3 回，1 日量150mg を投与した。これらの薬剤の投与期間は 4 日から15日間，平均 9 日であった。投与期間中他の抗生剤の併用は行っていない。

臨床検査は，治療前後に実施することとし，検査項目は赤血球数，白血球数とその分類などの血液検査，GOT，GPT などの肝機能検査，BUN，血清クレアチニンの腎機能検査，尿検査で，その他に血清アミラーゼ，血清電解質を測定し，臨床検査値の変動を観察することとした。一方，白血球数とその分類に加えて，赤沈値，CRP，寒冷凝集反応，マイコプラズマ抗体価なども測定することとし，診断や薬効判定の指標とした。治療前後の喀痰中細菌検査も実施し，一部の分離菌については日本化学療法学会標準法⁹⁾により最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。検査項目中 GOT，GPT，ALP，血清クレアチニン値は autoanalyser technicon SMA 12/60 を用いて測定した。

3. 効果判定

効果判定は著効，有効，やや有効，無効および評価不能の 5 段階とし，自覚症状，臨床検査成績，胸部 X 線写真の改善度を加味して総合的見地から判定した。

成 績

Table 1 に CFIX の臨床成績を掲げた。急性肺炎は有効以上が11例中 8 例で，有効率73%，気管支拡張症に肺感染症の併発した 1 例はやや有効，急性気管支炎の 2 例は有効，急性扁桃腺炎の 1 例は著効であった。総合すると，本剤使用15例中有効以上は11例で，有効率73%であった。

Table 2 に個々の症例について年齢，性，病名，基礎疾患または合併症，重症度，薬剤の 1 日投与量，投与日数，治療前後の分離菌，効果判定，副作用を掲げた。

治療前の喀痰中細菌（症例15のみ咽頭粘膜ぬぐい液）の検索は全例に実施された。しかし，*Neisseria* group， α -*Streptococcus* などの口腔内常在菌の検出が多く，起炎菌と推定される細菌が検出された症例は 5 例のみであった。細菌学的効果は *K. oxytoca* と *S. pneumoniae* の混合感染例（症例 7）および *H. influenzae* の単独感染例（症例12）では消失，*E. coli* 検出例（症例 11）では *S. pneumoniae* への菌交代，*S. pneumoniae* と *S. pyogenes* の混合感染例（症例15）および *S. aureus* の単独感染例（症例13）では投与後の検査が患者の都合で実施できなかったため不明であった。

本剤使用直前の化学療法に関しては，なし 9 例，あり 2 例（症例 10：CDX，症例 12：AMPC），不明 4 例で，本剤投与により症例10は有効，症例12はやや有効であった。本剤使用後の化学療法については，有効以上の 11例はなされていない。症例12の気管支拡張症に併発し

Table 1 Clinical effect of CFIX

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute pneumonia	11	1	7		3	73%
Pulmonary infection with bronchiectasis	1			1		
Acute bronchitis	2		2			
Acute tonsillitis	1	1				
Total	15	2	9	1	3	73%

Table 2 Clinical results of CFIX

Case	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease or Combined disease)	Severity	Treatment		Isolated organisms (MIC:10 ⁶ cells/ml)	Clinical effect	Side effect
				Dose (mg × /day)	Duration (days)			
1 K.T.	29M	Acute pneumonia	Moderate	100 × 2	10	Unknown	Good	(-)
2 F.I.	30M	Acute pneumonia	Moderate	100 × 2	9	Unknown	Excellent	(-)
3 Y.E.	30M	Acute pneumonia	Moderate	100 × 2	11	Unknown	Good	(-)
4 I.S.	30F	Acute pneumonia	Mild	100 × 2	4	Unknown	Poor	(-)
5 T.Y.	31F	Acute pneumonia (Hematuria)	Mild	100 × 2	11	Unknown	Good	(-)
6 S.S.	55F	Acute pneumonia	Mild	100 × 2	7	Unknown	Good	(-)
7 T.M.	63M	Acute pneumonia (Bronchiectasis, Diabet- es, Hepatopathy, Steno- cardia)	Moderate	100 × 2	12	<i>K. oxytoca</i> (0.05 μg/ml) <i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	Good	(-)
8 T.T.	69F	Acute pneumonia (Pulmonary emphysema)	Moderate	100 × 2	7	Unknown	Poor	(-)
9 Y.O.	75F	Acute pneumonia (Pulmonary emphysema, Hypertension)	Mild	100 × 2	11	Unknown	Good	(-)
10 R.O.	21F	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	100 × 2	8	Unknown	Good	(-)
11 C.Y.	59M	Acute pneumonia (Pulmonary emphysema, Bronchiectasis, Hepato- pathy)	Moderate	100 × 2	7	<i>E. coli</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i> (0.05 μg/ml)	Poor	(-)
12 K.G.	54M	Bronchiectasis	Moderate	100 × 2	8	<i>H. influenzae</i> (0.39 μg/ml) ↓ (-)	Fair	(-)
13 S.K.	62F	Acute bronchitis	Moderate	100 × 2	15	<i>S. aureus</i> (12.5 μg/ml) ↓ not done	Good	(-)
14 K.K.	67F	Acute bronchitis (Obsolete pleurisy)	Mild	100 × 2	8	Unknown	Good	(-)
15 M.S.	21F	Acute tonsillitis	Moderate	50 × 3	8	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> ↓ not done	Excellent	(-)

た肺感染症例は、CFIX 投与ではやや有効にとどまったが、その後他の抗生物質の使用なく症状は安定した。無効と判定された3例中症例4はMINO、JMの使用で著効、症例8はCMZの使用で有効であり、症例11はST合剤、MINOの併用を行なったが、その後受診せず効果は不明であった。

副作用は15例全例に認められなかった。

CFIX 投与による臨床検査値への影響は Table 3 に示した。まず一般血液検査に関しては、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数および白血球数では本剤投与によると考えられる異常は認められなかつ

た。好酸球に関しては症例14で投与3日目に増加したが(188/mm³→676/mm³)、投与終了後にはほぼ正常化した(246/mm³)。感染の回復期の一過性の上昇と考えられ、薬剤との因果関係はないと考えられる。

肝機能に関しては、症例2で本剤投与後、GPTの軽度の異常値を認めたが、併用薬(ボルタレン坐剤、その後インドメタシン)の影響も考えられるので因果関係は不明とした。その後の追跡調査はできなかった。肝障害の基礎疾患のある症例7では投与5日目にGOT 69mu/ml、GPT 124mu/mlと上昇したが、本剤の使用を継続中11日目には、おのおの34mu/ml、77mu/mlと一方は

Table 3 Clinical laboratory findings

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	ESR (mm/1hr)
1	B	471	15.1	44.4	27.1	9,900	0	42
	A	447	14.2	41.9	29.1	5,400	6	15
2	B	480	14.4	43.5	21.4	7,700	1	18
	A	480	15.0	43.8	26.0	7,200	4	7
3	B	500	14.8	46.2	20.7	7,900	0	37
	A	473	14.1	43.7	21.1	5,400	4	10
4	B	476	13.8	41.9	17.1	5,000	1	38
	A	455	13.2	40.2	16.7	4,300	1	71
5	B	401	11.8	35.2	24.5	5,800	0	60
	A	421	12.1	36.5	26.7	5,960	2	20
6	B	463	14.1	40.6	29.8	6,800	6	20
	A	466	13.8	41.2	27.8	6,200	1	15
7	B	451	14.2	42.3	15.1	8,000	5	46
	A	440	13.6	40.4	22.8	6,200	2	52
8	B	418	13.1	38.4	43.5	9,700	0	n.t.
	A	486	14.5	44.6	48.8	13,700	0	n.t.
9	B	401	11.9	34.4	28.8	4,700	3	82
	A	380	11.3	32.5	21.0	3,400	6	80
10	B	480	14.6	43.6	25.2	4,300	2	8
	A	468	14.1	41.9	21.8	4,800	3	5
11	B	472	14.0	42.3	29.8	10,200	1	52
	A	436	12.6	39.1	32.2	11,700	0	56
12	B	505	14.8	45.6	26.8	9,900	2	24
	A	511	14.6	46.5	21.8	10,300	0	31
13	B	474	11.6	35.9	26.0	11,100	0	53
	A	470	11.9	35.6	22.1	7,300	3	30
14	B	431	13.7	40.5	21.5	4,700	4	35
	A	409	13.3	38.6	16.9	4,100	6	18
15	B	435	12.4	36.8	15.1	6,700	0	30
	A	418	12.1	35.8	13.8	6,300	4	66

※ : normal range, B:Before treatment, A:After treatment

正常化し他方は低下し、その後も悪化を示さなかった。
本症例ではその後無処置で経過をみていたが、投与終了後17日目、32日目の検査でGOTが110→47、GPTが68→92と変動を示しており、CFIX投与期間中の変動も基礎疾患の肝障害によるものでCFIXの副作用とはいいがたいと判断した。

投与前に軽度異常値を示す例が、GPT 1例（症例1）、Al-P 2例（症例8、13）、GOT・GPT 1例（症例11）、GOT・GPT・Al-P 1例（症例9）の5例にみられたが、いずれも本剤投与による異常化を考えさせる例はなく、むしろ全般に改善傾向を示した。

腎機能に関しては、BUNの軽度上昇が2例（症例8、11）に見られたが、いずれも本剤無効例で、血清クレアチニンが正常であることから、発熱による脱水のためと思われた。症例7ではBUNが投与前に高値を示したが、本剤投与後は正常値に復した。

考 察

急性肺炎を主として上気道、肺感染症の15例にCefixime（CFIX）を使用したが有効率は肺炎で73%、全体でも73%と良好な成績であった。

本剤の有用性の面から見ると、症例12の気管支拡張症

CRP	GOT (mu/ml) (10~50) ※	GPT (mu/ml) (10~40) ※	Al-P (mu/ml) (30~85) ※	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg・dl)
2+ ±	35 29	<u>61</u> <u>51</u>	67 49	15 12	1.1 1.1
2+ —	28 39	<u>37</u> <u>79</u>	55 56	19 18	1.0 1.0
1+ —	30 30	15 18	48 47	9 9	1.0 0.9
3+ 1+	21 27	11 14	52 51	16 12	0.8 0.8
2+ —	27 34	22 21	65 59	11 14	0.8 0.7
— —	25 30	21 26	75 85	19 18	0.7 0.8
5+ 3+	25 34	<u>53</u> <u>77</u>	58 84	<u>22</u> <u>14</u>	1.4 1.2
3+ 5+	30 39	18 6	<u>86</u> <u>100</u>	13 <u>27</u>	0.8 1.0
2+ ±	<u>67</u> <u>41</u>	<u>48</u> <u>30</u>	<u>107</u> <u>113</u>	18 19	0.8 0.9
± —	18 20	11 10	74 65	8 8	0.7 0.7
1+ 5+	<u>65</u> <u>55</u>	<u>50</u> <u>50</u>	76 77	19 <u>26</u>	0.5 0.6
2+ 2+	38 22	16 13	81 n.t.	10 11	0.9 0.9
— —	36 33	20 16	<u>140</u> <u>125</u>	16 16	0.7 0.7
— —	39 30	24 16	83 77	11 10	0.7 0.6
5+ 3+	24 22	18 22	77 69	15 13	0.9 0.7

に肺感染症の併発した例は本剤の効果はやや有効だったが、本剤使用后、他の抗生物質の使用なく症状が安定したことから、本剤が有用であったことは確かであり、15例中12例に有用性ありと言え、有用率80%となる。

一方、副作用はアレルギー症状を含め、まったく認められず、臨床検査値に対する薬剤の影響も無く、外来治療可能な中等症までの上気道・肺感染症に対し、安心して使用できると考えられた。症例数が少ないので勿論結論的なことは言えないが、CFIXは1日2回投与の経口薬剤であることも含めて、今後上気道・肺感染症の外来患者の治療にfirst choiceの抗生物質として繁用してよい薬剤と考えられる。

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) NEU H. C.; N. X. 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
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFIXIME IN THE TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND PULMONARY INFECTIONS

TSUKASA YOSHIDA, HIROYOSHI YAOI and SHUJI CHIBA

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

In the present study, cefixime (CFIX) was given orally to 15 patients with upper respiratory tract and pulmonary infections. The subjects were 6 male and 9 female patients aged from 21 to 75 years, with an average of 46 years. The breakdown of the patients was acute pneumonia in 11 patients, acute bronchitis in 2, bronchiectasis associated with pulmonary infection in 1 and acute tonsillitis in 1. The underlying disease was encountered in 5 of the 15 patients; pulmonary emphysema in 2, bronchiectasis in 2 (one of whom was afflicted with diabetes, Hepatopathy and Stenocardia) and complication of both diseases in 1. The severity of the diseases was "moderate" in 10 and "mild" in 5.

CFIX was given orally to all the patients except 1 with acute tonsillitis in a daily dose of 200mg in 2 divided portions. To only one patient with acute tonsillitis, CFIX was given 50mg three times a day. The duration of treatment ranged from 4 days to 15 days, the average being 9 days. Judgement of efficacy was made on each patient on the basis of objective assessment of clinical symptoms, chest X-ray findings, WBC, blood sedimentation values and CRP, and was classified in 4 grades of "excellent", "good", "fair" and "poor" judging from the overall views at the discretion of the doctor in charge. The overall effect of CFIX was "excellent" in 2, "good" in 9, "fair" in 1 and "poor" in 3, with an effectiveness rate of 73% (11 of the 15 patients) inclusive of "good" and better response. In the 11 patients with acute pneumonia, the efficacy rate was as high as 73% ("excellent" in 1, "good" in 7 and "poor" in 3). CFIX was effective in all the three patients with acute bronchitis or acute tonsillitis, and fair in one patient with pulmonary infection with bronchiectasis.

Bacteriological examinations revealed that *K. oxytoca*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were eradicated, *E. coli* was substituted for *S. pneumoniae*, and *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* were not assessable. No side effects were encountered in any of the patients, and there were no abnormal findings attributable to CFIX on laboratory tests.

The present study confirms that CFIX is a drug which can be safely used at the Outpatient Department for the patients with mild or moderate upper respiratory tract and pulmonary infections.