

呼吸器感染症における Cefixime (CFIX) の 基礎的・臨床的検討

進藤百合子・井田士朗
西岡きよ・滝島 任
東北大学第一内科

新たに開発された経口セフェム剤 Cefixime (CFIX) の呼吸器感染症10例に対する臨床効果及び安全性について検討するとともに喀痰由来の *H. influenzae* に対する抗菌力を Cefaclor (CCL), Ampicillin (ABPC), BRL 25,000を対照薬として測定した。

抗菌力: CFIX は *H. influenzae* 73株中72株98.6%を $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止し, 他の経口剤と比較して本菌に対しきわめて強い抗菌力を示した。また, β -lactamase 陽性株にも β -lactamase 陰性株と同程度の MIC 値を示した。

臨床成績: 対象は43才から89才までの男性5例, 女性5例で, 気管支拡張症の感染性増悪4例, 慢性気管支炎3例, 急性気管支炎1例, 慢性肺気腫の感染性増悪および肺炎各1例であった。また, 起炎菌別では *H. influenzae* 4例, *E. cloacae* 2例, *B. catarrhalis* 2例, *S. pneumoniae*, *E. coli* 各1例であった。

投与方法は4例では1回100mg, 1日2回投与, 6例では1回200mg, 1日2回投与であった。

呼吸器感染症10例の臨床効果は, 著効1例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例であった。投与方法別では, 200mg/日では有効1例, やや有効1例, 無効2例であった。また, 400mg/日では著効1例, 有効4例, 無効1例であった。起炎菌別では *H. influenzae* 4例中2例は, 菌が消失し, 臨床効果は有効であった。1例は減少したが, 臨床効果は無効で, 他の1例は細菌学的効果は不変であったが, 臨床効果はやや有効であった。*B. catarrhalis* は2例とも消失し, 臨床効果は著効と有効であった。*E. cloacae* の1例は消失し, 有効であったが, 他の1例では *S. aureus* への菌交代がみられた。*S. pneumoniae* の1例は消失し, 臨床的には有効であった。*E. coli* の1例は不変かつ無効であった。

本剤によると思われる副作用は認められなかった。また, 臨床検査値として GOT, GPT の軽度上昇を認めたが, いずれも投与後短期間で正常に復した。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で創製された新しい経口用セファロsporin系抗生物質であり, 従来の経口用セファロsporin剤, ペニシリン剤と異なり各種 β -lactamase に安定である。グラム陽性, 陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有するが, 特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。

今回, 我々は呼吸器感染症10症例について CFIX を投与し, 臨床的検討を試みたのでその成績を示すとともに, 当科において喀痰培養より分離された *H. influenzae* に対する本剤の抗菌力を他の経口抗生剤と比較した結果も合わせて報告する。

I. 研究対象

治験対象者は昭和59年2月から同年8月までに東北大学医学部付属病院第一内科に入院した, あるいは外来で治療を受けた患者で43才から89才の10症例(男5例, 女

5例)であり, 治験に際しては患者の同意を得た上で行われた。そのうち, 4例が気管支拡張症, 3例が慢性気管支炎, 1例が急性気管支炎, 1例が肺気腫に二次的におこった慢性気道感染であり, 残り1例が, 肺葉切除後の慢性気管支炎におこった肺炎であった。

II. 実施方法

CFIX (1カプセル中100mg力価含有) を1日200~400mg, 分2にて経口投与した。投与日数は7~22日(平均15.3日), 総投与量は1.4~8.4g (平均4.8g) であった。

III. 治療効果の判定

臨床効果の判定は, 症状の軽快(呼吸困難の消失, 喀

痰量の減少など), 臨床検査値の改善 (赤沈, CRP, 白血球数の正常化, 起炎菌の消長) および胸部X線所見の改善を指標にした。治療開始後短期間 (通常1週間以内) に症状が軽快し, 臨床検査値の改善をみた場合は「著効」, 臨床症状, 検査値とも改善が緩徐で1週間以上要した場合「有効」, 症状がやや軽快しても臨床検査値が改善しない場合は「やや有効」とした。また臨床症状, 検査値とも改善しなかった場合は「無効」とした。

細菌学的効果は「消失」, 「減少」, 「不変」, 「菌交代」, 「不明」の5段階で判定した。

IV. 抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰より分離された *H. influenzae* について CFIX の抗菌力を検討した。被検73株は1983~1984年の分離株で, 11株15.1%は β -lactamase陽性である。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板稀釈法に従ったが, 増菌及び測定培地は5% Fildes enrichment (Difco) 加 MUELLER-HINTON

broth 及び MHagar (BBL) を使用した。

10^6 cfu/ml に調整した菌液をマイクロプランターによって接種し, 一夜培養後最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。なお対照薬剤として, 本剤と同様 β -ラクタム系経口薬である CCL, ABPC, BRL 25,000を用いた。

V. 結果

10症例に CFIX を使用した臨床治験成績は Table 1, 2 に示した。臨床効果は10例中「著効」1例, 「有効」5例, 「やや有効」1例, 「無効」3例となり, 有効率 (著効あるいは有効) は60.0%であった。細菌学的効果は「消失」6例, 「減少」1例, 「不変」3例であった。本剤によると考えられる副作用は認められなかった。また, 臨床検査値の異常は GOT, GPT 値の軽度上昇を3例に認めたが, いずれも投与後短期間で正常に復した。

以下に症例を提示する。

症例1は48才男性。肝硬変, 嚢胞腎, 気管支拡張症を

Table 1 Clinical

Case	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease or Combined disease	Isolated organisms	
					Before	
1	48	M	Bronchiectasis	Liver cirrhosis Cystic kidney	<i>E. coli</i> (0.39)	2×10^7 /ml
2	53	F	Bronchiectasis	Rheumatoid arthritis Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025)	$> 1 \times 10^8$ /ml
3	66	F	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025)	$> 1 \times 10^8$ /ml
4*	43	M	Acute bronchitis	Congestive cardiomyopathy	<i>E. cloacae</i> (12.5)	1×10^8 /ml
5*	89	M	Chronic bronchitis	Pemphigus Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i>	1×10^7 /ml
6	57	F	Bronchiectasis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> (≤ 0.025)	2×10^7 /ml
7	53	F	Bronchiectasis	Rheumatoid arthritis Chronic sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> (0.10)	3×10^7 /ml
8*	53	F	Pulmonary emphysema	Myxedema	<i>H. influenzae</i>	$> 1 \times 10^8$ /ml
9	50	M	Acute pneumonia	Chronic bronchitis Old pulmonary Tbc	<i>E. cloacae</i>	1×10^3 /ml
10	62	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> (0.05)	β -lactamase ⁺ $> 1 \times 10^8$ /ml

* Inpatient (outpatient with no asterisk)

有する患者であるが、数カ月前より喀痰量が増加し全身倦怠感が強かった。喀痰培養から *E. coli* を検出したため、本剤100mg 1日2回の投与を開始した。7日間の投与で菌は消失せず、臨床的にも効果を認めなかったので「無効」と判定した。副作用はなかった。

症例 2 は53才の女性で慢性関節リウマチに気管支拡張症を有する患者である。急性増悪をきたし、*H. influenzae* が喀痰中に検出されたため、本剤100mg 1日2回投与を開始した。その結果39°C以上あった発熱は7日後に37°C台になり、臨床症状の改善をみたが、完全には治まらず *H. influenzae* が相変わらず検出された。検査成績では赤沈は変わりなかったが、白血球数、CRP にやや改善を認めた。副作用はなく、臨床効果は「やや有効」と判定した。なお、臨床検査値で血小板数が43.9→56.9と投与後に上昇したが、その後経過を追って検査したところ、慢性関節リウマチとの関連性があることが判明した。

症例 3 は66才の慢性気管支炎の女性である。呼吸困難、咳嗽が増加したため、喀痰培養を行ったところ *H.*

influenzae が検出された。本剤100mg 1日2回投与を開始し、19日間続けた（但し、投与8～11日目には患者の間違いにより100mgを1日3回服用した）。7日後の喀痰培養で、*H. influenzae* は消失していたが、自覚的な改善には7日以上有したため、臨床効果は「有効」と判定した。本症例では投与14日目に GOT、GPT の軽度上昇が認められたが、投与終了後8日目にはほぼ正常に復した（GOT 33, GPT 29）。自覚的副作用はなかった。

症例 4 は43才の男性でうっ血型心筋症の患者である。心不全のため入院中であつたが、1カ月前ごろより発熱、血痰が出現するようになり、急性気管支炎と考えられた。発熱はすぐおさまつたが、血痰が続くため、喀痰培養から *E. cloacae* が検出されたため、本剤100mg 1日2回投与を開始した。血痰は7日目に消失し、赤沈、CRP もやや改善したようにみえたが、喀痰中の *E. cloacae* は消失せず、投与後16日目に再度血痰、発熱がみられるようになった。投与後14日目の喀痰培養では *E. cloacae* に加えて *S. aureus* が検出された。本剤にお

results of CFIX

(MIC, 10 ⁶ cfu/ml, μg/ml)		Dosage (mg×times×days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
After					
<i>E. coli</i> (0.78)	1×10 ⁷ /ml	100×2×7	1.4	Poor	None
<i>H. influenzae</i> (≤0.025)	>1×10 ⁸ /ml	100×2×14	2.8	Fair	None
(-)		100×2×7 100×3×4 100×2×8	4.1	Good	None
<i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i>	2×10 ⁷ /ml >1×10 ⁸ /ml	100×2×16	3.1	Poor	None
(-)		200×2×17	6.4	Good	None
(-)		200×2×22	8.4	Excellent	None
(-)		200×2×15	5.6	Good	None
<i>H. influenzae</i>	1×10 ⁸ /ml	200×2×15	5.6	Poor	None
(-)		200×2×13	4.8	Good	None
(-)		200×2×15	5.6	Good	None

Table 2 Laboratory findings before and

Case	RBC($\times 10^4$ /cmm)		WBC(/cmm)		Eos. (%)		Platelet($\times 10^4$ /cmm)	
	B	A	B	A	B	A	B	A
1	337	358	7,200	9,000	3	1	35.7	35.5
2	411	401	15,400	9,400	0	0	43.0	56.9
3	437	453	8,900	12,100	0	2	40.6	34.4
4	489	518	5,500	8,100	0	2	31.1	22.7
5	428	448	10,300	10,000	7	5	16.6	16.7
6	437	431	7,900	5,100	4	3	34.3	31.1
7	393	383	7,300	5,900	1	1	47.0	48.7
8	323	348	4,400	4,700	2	NT	32.6	33.5
9	397	439	6,400	5,300	4	4	33.2	35.2
10	422	434	4,900	7,700	2	2	31.8	30.1

B: before A: after NT: not tested

ける臨床効果は「無効」と判定した。副作用はなかった。

症例 5 は慢性気管支炎の89才の男性である。天疱瘡のため約2年半前よりプレドニゾロンの投与を受けていたが、本剤投与中も5 mg/日のプレドニゾロンの経口投与を継続していた。咳嗽、喀痰のため、ミノマイシンの経口投与を約3カ月受けていたが、喀痰中に *S. pneumoniae* が検出されたので本剤200mg、1日2回投与に切りかえた。7日投与後の自覚症状の改善は軽微であったが、検査所見で赤沈が1時間値46mmから12mmに、CRPは(+)から(-)に改善した。細菌学的にも投与7日目に菌が消失したので、臨床効果は「有効」と判定した。副作用は認めなかった。

症例 6 は57才の女性で、気管支拡張症の急性増悪の患者であり、外来にて経過観察中に咳嗽、喀痰量が増加し、胸部レ線像の悪化を認めた。喀痰中に *B. catarrhalis* を検出したため本剤200mg 1日2回投与を開始した。投与開始3日目より自覚症状の改善をみ、投与7日目の検査では胸部レ線像上の陰影減少、白血球数、赤沈、CRPの改善を認めた。*B. catarrhalis* も消失していた。臨床効果は「著効」と判定した。副作用は認めなかった。

症例 7 は症例2と同一患者である。再度の気管支拡張症の急性増悪から当初 Fosfomycin を内服していたが無効で、喀痰の培養から *B. catarrhalis* を検出したため、本剤200mg、1日2回の服用を開始した。投与後7日目より徐々にではあるが、自覚症状が改善してきた。基礎

疾患に慢性関節リウマチがあるため、炎症反応が気道感染のみを表現しておらず評価が困難であったが、*B. catarrhalis* は投与後7日目には消失していたので臨床効果は「有効」とした。副作用は認められなかった。

症例 8 は粘液水腫があり肺気腫が疑われる53才の女性である。数年前より咳嗽、喀痰が続いており喘鳴が出現するような状態であった。喀痰培養の結果、*H. influenzae* が検出されたため、本剤200mg 1日2回投与を開始した。自覚症状、検査成績とも改善なく、菌は投与7日目には検出されなくなったが、14日後には再度 *H. influenzae* が出現した。本剤は「無効」と判定した。自覚的な副作用は認められなかったが、投与終了時の検査でGOT、GPT値の軽度上昇が認められた。しかし、投与終了5日後にはほぼ正常に復した(GOT 24、GPT 33)。

症例 9 は50才の男性で約30年前、肺結核のため、右肺葉切除を施行されている。それ以後、咳嗽、喀痰などの症状が続いており、症状増悪時には Penicillin G の吸入を行っていた。本剤投与開始10日前より38°Cの発熱、咳嗽、喀痰の増加、胸部レ線像上右肺野に陰影を認め、肺炎と診断した。喀痰培養では *E. cloacae* が検出された。本例に対して本剤200mg 1日2回の投与を開始した。投与開始後1日で解熱、1週間後には喀痰量も減少した。赤沈、CRP、白血球数、胸部レ線所見も7日後には改善傾向を示した。臨床効果は「有効」と判定した。投与終了時の検査でGOT、GPT値の軽度上昇をみたが投与終了28日後の検査では正常であった(GOT 15、

after the administration of CFIX

GOT(IU)		GPT(IU)		Al-p(IU)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
33	30	17	13	61	58	12	NT	1.2	NT
22	18	16	9	103	69	8	16	1.0	0.9
15	43	11	37	77	76	10	11	1.1	1.2
22	33	14	22	97	98	43	40	2.4	2.2
18	24	13	20	104	90	19	NT	1.3	NT
NT	20	NT	13	NT	97	NT	10	NT	1.0
NT	25	NT	15	NT	84	NT	11	NT	1.6
16	42	14	59	48	53	19	16	1.3	1.2
21	36	25	37	55	63	11	13	1.0	1.3
20	22	16	17	80	76	17	17	1.2	1.2

GPT 7)。

症例10は慢性気管支炎の62才の男性である。喀痰量が増加したため起炎菌検索を行ったところ、 β -lactamase 陽性の *H. influenzae* が検出され、本剤200 mg 1日2回の投与を開始した。服用後7日目より徐々に喀痰量が減少してきた。検査上は投与開始時から炎症所見がはっきりせず、胸部レ線上也所見の変化が明確でなかったが、菌は7日後には消失していた。臨床効果は「有効」と判定した。副作用はなかった。

CFIXの *H. influenzae* に対する抗菌力測定結果を対照3薬剤と共にMIC分布及びMICの累積百分率としてFig. 1に示した。CFIXは73株中72株98.6%の株を0.39 μ g/ml以下で発育阻止し、従来の経口セフェム剤であるCCLと比較して本菌に対する抗菌力が極めて強いことが示された。また、 β -lactamase 陽性株に対するABPCのMICは1.56~50 μ g/mlと幅広い分布であったが、本剤は11株中9株81.8%は0.05 μ g/ml以下、他の2株も0.2と0.39 μ g/mlと β -lactamase 陰性株と同程度のMIC値であった。

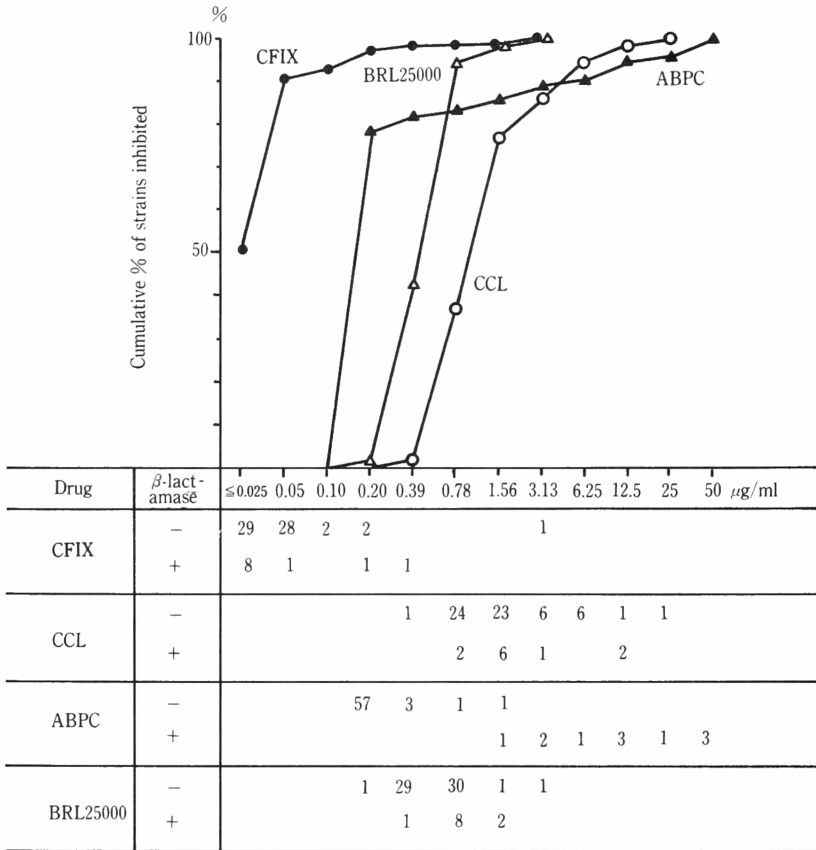
VI. 考 察

Cefixime (CFIX) は第3世代に属する経口用セファロスポリン剤である。*E. coli* のペニシリン結合性蛋白(PBPs) 3, 1a, 1bに強い結合性を示し、プラスミッド支配ペニシリナーゼや、染色体性 β -lactamase に対してすぐれた安定性を有するが、この特性はCEXやCCLに比較し強いことが確かめられている¹⁾。したが

って、CFIXはグラム陰性桿菌を中心に広い抗菌スペクトルを持ち、呼吸器感染症の起炎菌として重要な *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対しても、従来の経口用ペニシリン剤、セファロスポリン剤にはない優れた抗菌力を示すことが知られている²⁾。そこで私達は *H. influenzae* を起炎菌とする呼吸器感染症4例、*B. catarrhalis* 2例、*E. cloacae* 2例、*S. pneumoniae* 1例、*E. coli* 1例につきCFIXの臨床的検討をし、有効率60%という結果を得た。

1983年東北大学第一内科における呼吸器感染の推定原因菌は、*H. influenzae* が28.5%で第一位を占めており³⁾、*H. influenzae* の呼吸器感染症における重要性はいまさらいうまでもないが、年々、 β -lactamase 産生菌の分離率が増加している⁴⁾こと、また、 β -lactamase 陰性でもABPCに耐性である菌があるなど⁵⁾、抗菌剤の選択がむずかしくなっている。今回治験した *H. influenzae* の4例について、菌が消失し有効と判定できたのは2例のみで、その有効率は50%であったが、Fig. 1に示すごとく、CFIXの *H. influenzae* に対する抗菌力は他の経口抗菌剤ABPC, CCL, BRL 25,000に比較し、優れたものであった。一方、*B. catarrhalis* は1980年頃より呼吸器感染症の起炎菌として注目され、増加の傾向にあるが^{6,7)}、本剤を投与した2例についても良い臨床的效果が得られた。共に短時間に除菌できたことは抗菌力の点からも首肯されるが、症例6における *B. catarrhalis* に対するMICは $\leq 0.025\mu$ g/ml、症例7では0.1 μ g/mlであった。

Fig. 1 Comparative activity of four β -lactam antibiotics against 62 β -lactamase negative and 11 β -lactamase positive isolates of *H. influenzae*



E. cloacae を起炎菌とした 2 例について、1 例には有効であったが、もう 1 例に対しては無効であり、投与後 14 日目には、*S. aureus* が出現した。後者の *E. cloacae* の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. pneumoniae* の 1 例についても良い効果がみられた。*E. coli* の 1 例には無効であったが、この症例は MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。無効となった理由の 1 つには投与期間が 7 日と短かったことがあげられる。

今回の検討例は 10 例中 7 例が外来通院中の患者であった。呼吸器に何らかの器質的、機能的異常を持ち、細菌感染をくりかえしやすい状態にある患者にとって、外来通院しながら治療効果のある CFIX の有用性は高いものと思われた。1 回 100mg 投与した症例と 200mg 投与した症例があるが、前者の有効率は 25%、後者の有効率は 83.3% と、後者の有効率が高かった。しかし、新薬シンポジウムの成績では、両投与群で差は認められていない²⁾ので、今回の治験例のように呼吸器に基礎疾患を

持ち、比較的難治性の呼吸器感染症では 1 回 200mg、1 日 2 回の投与が必要であるのかもしれない。自覚症状を有する重篤な副作用はなかったが、3 例に軽度の検査値異常をみとめた。これらはいずれも投与終了とともに正常に復したが、さらに症例の検討が必要と思われた。

文 献

- 1) SHIGI, Y. ; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO : Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. J. Antibiotics 37 : 790~796, 1984
- 2) 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)
- 3) 西岡きよ : 菌側因子をめぐる最近の動向 - *Streptococcus pneumoniae*. 臨床と細菌 11 : 397~401, 1984
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 田口幹雄, 穴戸春美 : 耐性化が問題の細菌類 - その現状と今後 - 3. インフルエンザ菌. 日本臨床 42 : 164~170, 1984

- 5) 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討—Ampicillin 耐性菌の現状。感染症学雑誌 57: 495~503, 1983
- 6) 西岡きよ, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 37: 1289~1293, 1984
- 7) 澤木政好, 三上理一郎: プランハメラ・カタラーリス。化学療法の領域 1: 14~20, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME
IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YURIKO SHINDOH, SHIROH IDA,
KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA
The First Department of Internal Medicine,
Tohoku University, School of Medicine

On a new oral cephem, cefixime (CFIX), antibacterial activities against β -lactamase-positive and -negative isolates of *H. influenzae* were investigated. Its clinical efficacy and safety were also evaluated in patients with respiratory tract infections.

1. Against 73 strains of *H. influenzae* including 11 β -lactamase-positive strains, 72 strains were inhibited at 0.39 μ g/ml or less of CFIX, and its antimicrobial activity was superior to those of CCL, ABPC and BRL 25,000.

2. The subjects consisted of 5 male and 5 female patients aged from 43 to 89 years old. The breakdown of the diseases was infectious exacerbation of bronchiectasis in 4 patients, chronic bronchitis in 3, acute bronchitis in 1, infectious exacerbation of chronic pulmonary emphysema and pneumonia in one case. Classified by causative organism, the organism was *H. influenzae* in 4 cases, *E. cloacae* in 2, *B. catarrhalis* in 2, *S. pneumoniae* and *E. coli* in one each. As for the administration method, CFIX was given to 4 patients in a dose of 100mg and to 6 patients in a dose of 200mg two times a day. The overall effect of CFIX on 10 patients with respiratory tract infections was "excellent" in 1, "good" in 5, "fair" in 1 and "poor" in 3. The dosage regimen of 200mg/day showed "good" in 1, "fair" in 1 and "poor" in 2. Whereas, the dosage regimen of 400mg/day showed "excellent" in 1, "good" in 4 and "poor" in 1.

Classified by causative organism, two of the 4 strains of *H. influenzae* were eradicated with a good clinical response, another one decreased with no clinical response. The other one persisted from the view of bacteriological effect, but the clinical effect was "fair". Two strains of *B. catarrhalis* were eradicated, and the overall effect on 2 patients infected with the organism was "excellent" in one and "good" in one. One strain of *E. cloacae* was eradicated, with an effectiveness of "good", but in the other strain, microbial substitution to *S. aureus* was observed. One strain of *S. pneumoniae* was eradicated and the case caused by the organism responded as "good" to the drug. The other strain of *E. coli* persisted with "poor" clinical response.

No side effects ascribable to CFIX were encountered. Laboratory examinations disclosed that a slight rise of GOT and GPT was noted, but the values turned to normal within a short period after dosing.