

Cefixime (CFIX) に関する基礎的・臨床的研究

青沼清一・有路文雄・小野玲子
大谷紀子・大沼菊夫・渡辺 彰
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

新しい経口用セファロsporin系抗生物質 Cefixime (CFIX) について、臨床分離の 6 菌種 120 株に対する抗菌力を MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討すると共に、本剤を呼吸器感染症 13 例に投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。

本剤の MIC₅₀ および MIC₈₀ は、それぞれ *S. aureus* が 25, 50 µg/ml, *E. coli* が 0.78, >200 µg/ml, *K. pneumoniae* が ≤0.1, 0.2 µg/ml, *S. marcescens* が 0.78, 12.5 µg/ml, *Enterobacter* が 12.5, 200 µg/ml, *P. aeruginosa* が 200, >200 µg/ml であった。*S. aureus* 以外の 5 菌種では、本剤の抗菌力が、同時に測定した CCL, AMPC よりはるかに優れていた。

呼吸器感染症 13 例に CFIX を 1 回 100~200mg を 1 日 2 回経口投与し、臨床効果および安全性の検討を行った。

急性扁桃炎 2 例中著効 1, 有効 1, 急性扁桃炎兼急性気管支炎の 1 例は有効, 急性気管支炎 5 例中有効 3, やや有効 2 であった。また肺気腫の二次感染 2 例中有効 1, 無効 1 で、肺癌二次感染 3 例中有効 2, 無効 1 であった。13 例中有効以上は 9 例, 有効率は 69.2% であった。細菌学的効果は, *H. influenzae* 4 株中消失 3, *S. pneumoniae* への交代 1, *S. liquefaciens* 2 株中 1 株は *S. epidermidis* に交代したが、他の 1 株は不変であった。*K. pneumoniae* 1 株は消失した。本剤投与によると思われる発疹, 消化器症状等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として 1 例に BUN の上昇がみられた。

緒 言

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ェム系抗生物質 (CEPs) で、Fig. 1 に示すごとく 7-アミノセファロsporin 酸の 3 位にビニル基を、7 位にカルボキシメトキシイミノ基を有する。本剤は従来の経口用 CEPs, ペニシリン剤 (PCs) と異なり各種 β-ラクタマーゼに安定で、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。

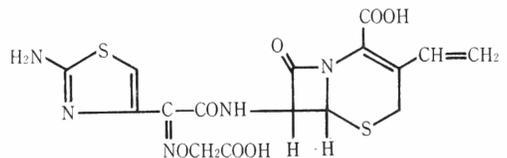
今回、我々は CFIX の各種病原細菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討すると共に、呼吸器感染症患者に本剤を経口投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用についても検討した。

I. 抗 菌 力

1. 実験方法

MIC の測定には MIC 2000 system (Dynatech laboratories Inc.) による液体培地希釈法を用いた。検討薬剤は Cefixime (CFIX), Cefaclor (CCL), Amoxicillin (AMPC) の 3 剤である。供試菌株は、主に喀痰から分離された下記 6 菌種、合計 120 株である。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Enterobacter</i> spp.	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

各薬剤の倍数希釈系列を MUELLER-HINTON broth (MHB, Difco) を用いて作成し (0.1~200 µg/ml), これを MIC 2000 system のディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1ml ずつ分注した。一方、上

記120株を MHB で37°C, 20時間培養し, その10倍希釈液を同 system のマルチノキュレーターにより各ウェルに0.0015ml ずつ接種した。この方法では, 接種菌量は *S. aureus* が10⁶cfu/ml, グラム陰性桿菌が10⁶cfu/ml となる。菌接種後, 37°Cで20時間培養して, 各ウェル内の混濁の有無を肉眼的に観察して MIC を判定した。

2. 実験結果

S. aureus 20株に対する CFIX の MIC は6.25~100 µg/ml に分布し, ピークは25µg/ml にあり, CCL, AMPC より3~4段階劣っていた (Fig. 2)。CCL とはほぼ相関しているが, 全株において CFIX の MIC の

方が CCL のそれより低値を示す株は見られなかった (Fig. 3)。

E. coli 20株中14株は6.25µg/ml 以下で発育が阻止されているが, 6株は>200µg/ml の MIC を示した。しかし, CCL よりはるかに優れていた (Fig. 4)。CCL に>200µg/ml の4株のうち3株は本剤にも>200µg/ml であるが, 1株は6.25µg/ml と感性であった (Fig. 5)。

K. pneumoniae 20株中18株は0.2µg/ml 以下であり, 他の2株も1.56µg/ml, 12.5µg/ml であり, CCL より4段階, AMPC よりはるかに優れていた (Fig. 6)。

Fig. 2 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β-lactams against *S. aureus* (20 clinical isolates)

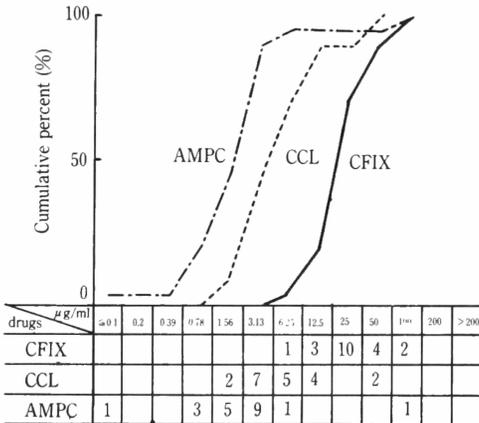


Fig. 3 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *S. aureus* (20 clinical isolates)

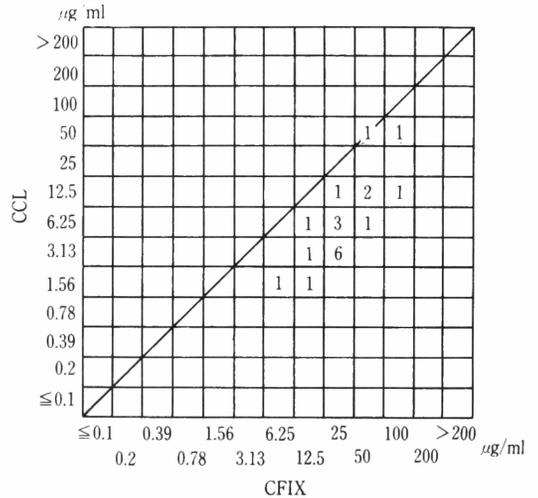


Fig. 4 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β-lactams against *E. coli* (20 clinical isolates)

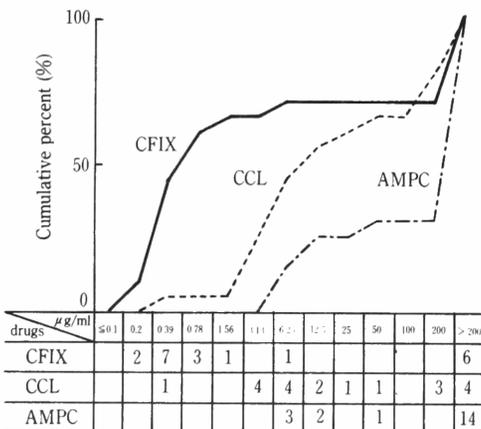
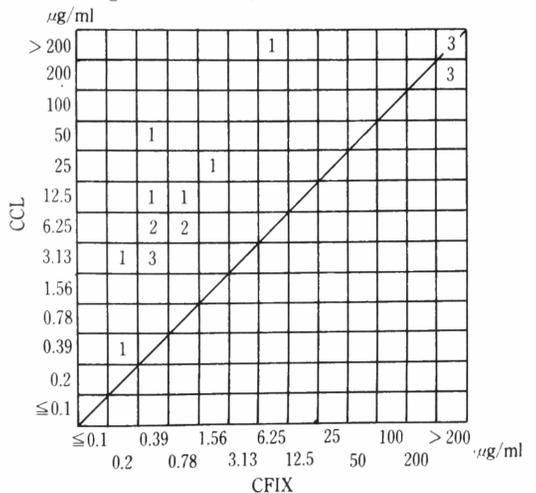


Fig. 5 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *E. coli* (20 clinical isolates)



CCLに200 $\mu\text{g/ml}$ の1株は、本剤には12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7)。

S. marcescens 20株に対する本剤のMIC分布は0.2~>200 $\mu\text{g/ml}$ で、ピークは0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CCL, AMPCよりはるかに優れていた (Fig. 8)。CCLと本剤との相関を Fig. 9 に示した。

Enterobacter spp. 20株に対するCFIXのMICは、

0.2 $\mu\text{g/ml}$ から200 $\mu\text{g/ml}$ 以上にわたって分布し、その累積曲線は立ち上がりが急でなく、なだらかとなっている。しかし、CCL, AMPCより優れていた (Fig. 10)。Fig. 11はCCLとの相関図である。

P. aeruginosa に対するCFIXの抗菌力は強いとは言えず、20株中9株は>200 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 12)。Fig. 13にCCLとの相関を示す。

Fig. 6 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β -lactams against *K. pneumoniae* (20 clinical isolates)

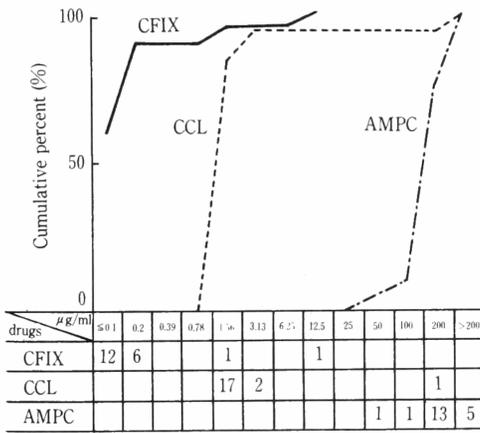


Fig. 7 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *K. pneumoniae* (20 clinical isolates)

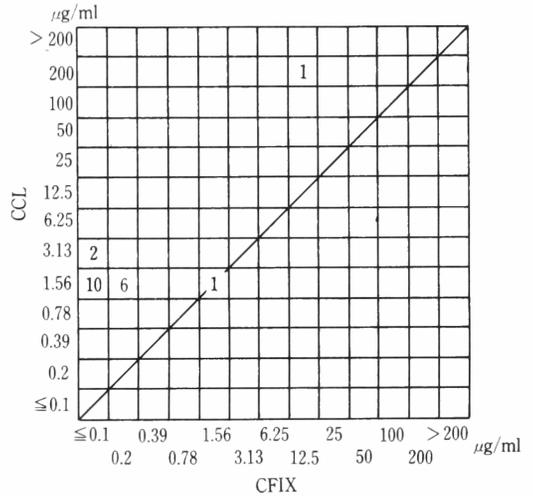


Fig. 8 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β -lactams against *S. marcescens* (20 clinical isolates)

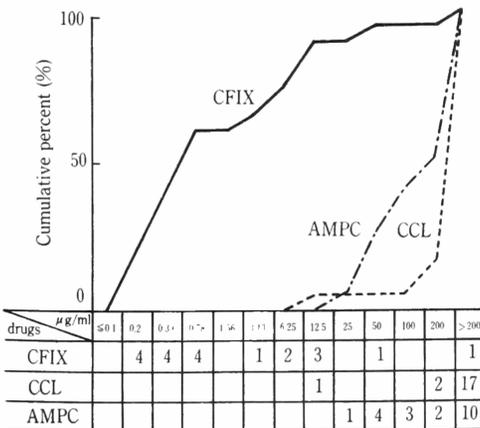


Fig. 9 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *S. marcescens* (20 clinical isolates)

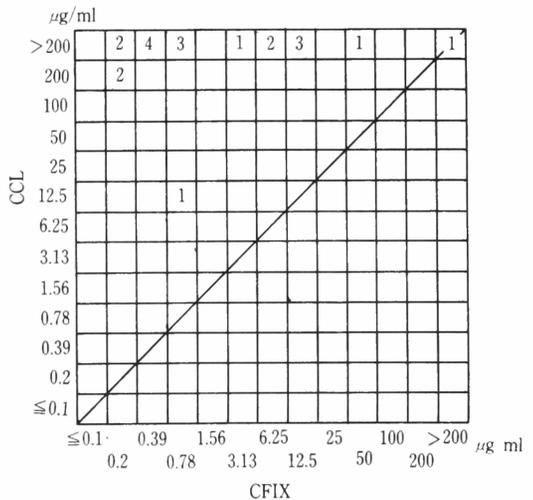


Fig. 10 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β -lactams against *Enterobacter* spp. (20 clinical isolates)

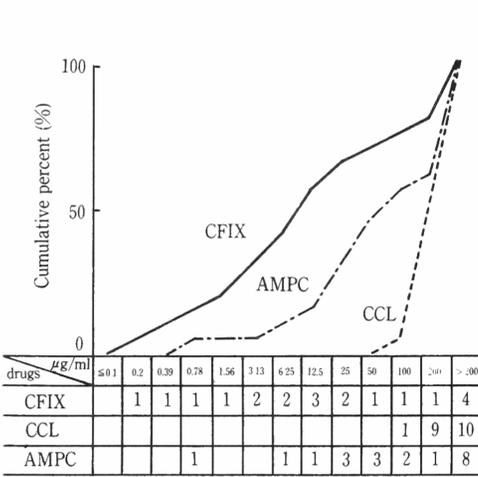


Fig. 11 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *Enterobacter* spp. (20 clinical isolates)

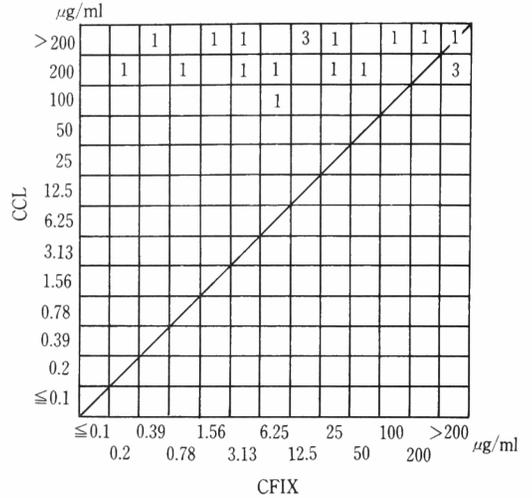


Fig. 12 Distribution and cumulative percentage of MICs of CFIX and other β -lactams against *P. aeruginosa* (20 clinical isolates)

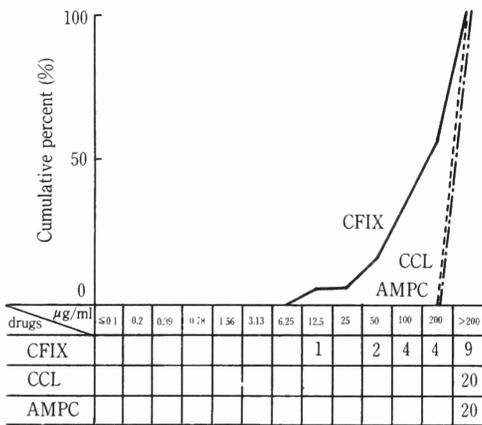
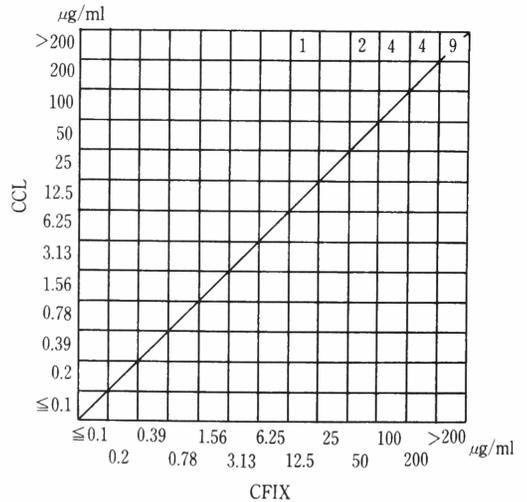


Fig. 13 Correlogram of MICs of CFIX and CCL against *P. aeruginosa* (20 clinical isolates)



II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与量・方法

昭和58年11月から昭和59年4月までに呼吸器感染症13例にCFIXを経口投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用の検討を行なった。

13例の内訳はTable 1に示すごとく、急性扁桃炎2例、急性扁桃炎兼急性気管支炎1例、急性気管支炎5例、肺気腫の感染性急性増悪2例、肺癌二次感染3例である。男性7例、女性6例で、年齢分布は16~78歳であ

る。本剤100mgカプセルを用い、1回100または200mgを1日2回経口投与し、投与日数は2日~10日である。なお、本剤投与中他の抗生剤の併用は行っていない。

2. 成績

Table 1に臨床成績を示した。本剤の臨床効果は、急性扁桃炎2例中著効1、有効1で、急性扁桃炎兼急性気管支炎1例は有効、急性気管支炎5例中有効3、やや有効2であった。また肺気腫の感染性急性増悪2例中有効1、無効1、肺癌二次感染3例中有効2、無効1であった。13例中9例が有効以上で、有効率は69.2%となる。

Table 1 Therapeutic effects of CFIX on respiratory tract infections

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg)×days	Organisms	Clinical effect	Side effect	Abnormality in lab. find.
1	22 F		Tonsillitis	(-)	400×5	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.*	Excellent	(-)	(-)
2	54 F	58	Tonsillitis	Bronchial asthma	400×5	N.D. **	Good	(-)	(-)
3	31 M	60	Tonsillitis Bronchitis	(-)	400×5	N.D.	Good	(-)	(-)
4	16 F	58	Bronchitis	(-)	200×7	<i>S. liquefaciens</i> ↓ <i>S. liquefaciens</i>	Good	(-)	(-)
5	19 F	52	Bronchitis	(-)	200×7	N.D. ↓ <i>S. liquefaciens</i>	Good	(-)	(-)
6	23 F	62.6	Bronchitis	(-)	400×5	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)	(-)
7	17 F	58	Bronchitis	(-)	200×10	<i>S. liquefaciens</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Fair	(-)	(-)
8	55 M	66.6	Bronchitis	(-)	400×7	<i>K. pneumoniae</i> ↓ N.F.	Fair	(-)	(-)
9	77 M	49	Bronchitis	Chronic pulm. emphysema	200×6	N.D. ↓ <i>S. liquefaciens</i>	Poor	(-)	(-)
10	60 M	63	Bronchitis	Chronic pulm. emphysema	400×7	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Good	(-)	(-)
11	55 M	64	Secondary infection	Lung cancer DM	400×7	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Good	(-)	(-)
12	78 M	44	Secondary infection	Lung cancer Liver metastasis Heart failure	400×4	N.F. ↓ no sputum	Good	(-)	BUN ↑
13	48 M	51	Secondary infection	Metastatic lung cancer	400×2	N.D. ↓ N.F.	Poor	(-)	(-)

* Normal flora ** Not determined

細菌学的効果は、*H. influenzae* 4例中消失3、*S. pneumoniae* への菌交代1、*K. pneumoniae* の1例は消失、*S. liquefaciens* 2例中1例は持続し、他の1例は *S. aureus* に菌交代した。

本剤投与によると思われる発疹、消化器症状等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として、1

例(症例12)に投与終了後、BUNの上昇(19.2→35.8 mg/dl)がみられたが、これは、原疾患(肺癌、心不全)の悪化およびラシックス併用による可能性も否定できない。同症例のGOT、GPTおよびAl-Pの上昇は肺癌の影響によるものである(Table 2)。

Table 2 Clinical

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		Differential counts of WBC							
									Baso. (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	nt	nt	nt	nt	nt	nt	126	73	0	0	0	3	60	53	40	44
2	554	498	14.0	12.9	47.5	47.0	136	82	0	nt	0	nt	88	nt	12	nt
3	502	490	16.2	15.2	48.3	47.5	90	65	0	0	2	0	70	62	28	38
4	457	479	12.4	11.2	40.2	39.7	113	73	0	0	0	2	80	57	20	41
5	418	417	13.0	13.1	39.2	38.3	98	69	0	0	2	0	70	71	28	29
6	429	467	13.3	14.4	40.5	45.3	91	70	1	0.5	2	1	75	60	18	33.5
7	460	431	14.4	13.0	43.0	40.6	95	65	0	0	2	3	65	53	33	44
8	485	475	15.8	15.4	47.3	45.9	66	50	2	0.5	7	2	65	63.5	24	27.5
9	382	403	12.0	12.4	37.0	38.7	49	59	0	0	0	0	54	63	46	37
10	545	552	17.8	18.2	53.7	53.5	151	97	0.2	0.5	0.4	0	77	66	15.2	27
11	405	403	14.0	14.1	39.7	39.3	98	59	0	0	2	0	68	43	23.5	54
12	398	445	12.1	13.2	36.9	40.9	64	71	1	0	1.5	1	77.5	85.5	8	7
13	390	363	12.1	11.1	37.6	34.8	108	120	0.2	0.25	3	1.25	81.6	74.75	9.8	10.75

*Unit:IU

III. 考 按

Cefixime (CFIX) は、第三世代の経口 CEPs とも言われ、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力は既存の経口 CEPs よりはるかに強い。本剤の強い抗菌力は、大腸菌の PBP の 3, 1a, 1b に非常に強い親和性を持つと共に、各種 β -lactamase に対し安定である点に起因すると言われている^{1,2)}。既存の経口 CEPs は、呼吸器感染症の起因菌に対する抗菌力が十分とは言えないことは周知の事実である。とくに慢性呼吸器疾患の急性増悪の際の主要起因菌、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対する MIC をみると、CCL 以外の既存の経口 CEPs は劣る。しかし、CFIX は *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対して強い抗菌力を示すと共に *E. coli*, *K. pneumoniae*, 更には *Serratia*, *Enterobacter* などの opportunistic pathogen に対しても強い抗菌力を有し

ている^{1,2)}。

我々の成績でも、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp. に対し、対照とした CCL, AMPC よりも優れた成績であった。

また CFIX は内服により、最高血中濃度は既存の経口 CEPs よりも低いが、血中濃度の持続は長く、血中半減期は 2 時間以上と言われており¹⁾、1 日 2 回の内服で治療効果が期待できる。

以上の抗菌力、体内動態を考慮した臨床試験で、呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症などに対し、優れた臨床成績を示した¹⁾。我々の検討でも、とくに重症・難治化し易い肺癌二次感染に対し、3 例中 2 例で有効の成績を得ている。本剤のように確信をもって呼吸器感染症患者に経口投与できる経口 CEPs は待望久しい薬剤と言える。

laboratory findings

Mono. (%)		PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KAU)		T-Bil (IU)		BUN (mg dl)		S-Cr (mg dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	0	nt	nt	14	16	14	14	5	6	0.7	nt	15	12	1.0	0.7
0	nt	nt	nt	14	19	16	16	9.1	11.4	1.02	0.9	9	15	1.6	0.9
0	0	nt	nt	17	18	13	15	6.5	8.6	1.1	1.2	15	14	1.4	1.1
0	0	25	22	19	19	13	14	6.7	5.9	0.7	0.7	11	15	0.8	1.3
0	0	nt	nt	13	19	14	17	0.7	3.1	0.8	0.7	8	7	1.1	0.7
4	5	26.3	29.0	13	13	7	8	147*	133*	nt	nt	10.1	12.1	0.7	0.7
0	0	nt	nt	15	16	14	12	2.2	4.4	0.9	0.9	9	13	1.2	0.7
2	6.5	30.3	29.0	17	16	12	12	134*	122*	nt	nt	14	16	nt	0.8
0	0	nt	nt	29	35	19	24	10.0	11.0	0.6	0.9	12	18	0.9	1.1
7.2	6.5	19.4	24.9	26	22	26	17	248*	218*	0.6	nt	12.9	14.3	1.1	1.1
6.5	3	20.9	21.5	11	15	10	14	162*	154*	nt	nt	21.8	17.1	1.0	1.0
12	6.5	41.0	46.4	66	71	44	65	889*	1,032*	0.8	0.9	19.2	35.8	0.9	1.0
5.4	13	26.3	22.8	12	13	8	8	143*	134*	nt	nt	14.5	13.0	0.8	0.9

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
- 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) 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

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFIXIME
AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY
ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, FUMIO ARIJI, REIKO ONO,
NORIKO OTANI, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, The Research Institute
for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

Cefixime (CFIX), a new orally active cephalosporin, was shown that it possessed a broad antimicrobial spectrum covering gram-positive cocci and gram-negative bacilli.

Minimal inhibitory concentrations of the agent against each 20 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa* were determined by use of MIC 2000 system. Although CFIX was less active than cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC) against *S. aureus*, this drug was much more active than CCL and AMPC against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *Enterobacter* spp. Against *P. aeruginosa* CFIX was substantially inactive.

Thirteen patients suffering from respiratory tract infections received orally 100 or 200mg of CFIX twice a day. One patient showed an excellent and eight good clinical response, while two other patients responded only fairly and other two poorly. No undesirable symptoms and signs due to administration of the drug were observed. In one case elevation of blood urea nitrogen was observed.