

Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的検討

小山 優・飯島福生・伊藤勝仁
秋吉龍二・渡辺健太郎・中川圭一
東京共済病院内科

横沢光博・小野一徳・山口景子
高橋久美子
東京共済病院微生物検査室

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロスポリン誘導体である。われわれは本剤を用い若干の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* 各25株に対するCFIXの最小発育阻止濃度(MIC)はCCL, NFLXよりも優れていたがAMPCよりは劣っていた。*E. coli*, *K. pneumoniae* 各25株に対して、CFIXのMICはCCL, AMPCよりも優れているが、NFLXより若干劣っていた。*H. influenzae* 25株に対しては、CFIXのMICは、NFLXと同様に強い抗菌力を示し、CCL, AMPCよりも優れていた。*S. marcescens* 25株に対してはNFLXのMICが最も優れていた。CCL, AMPCの2剤では、殆どが耐性株であったが、CFIXに対しては、2株に高度耐性の株をみるものの幅広い平坦なMIC分布を示し、CCL, AMPCよりも優れていた。

2. 3例の慢性気道感染症の患者でCFIXの200mg, 100mgをそれぞれ服用した時の本剤の血中濃度および喀痰中移行について検討した。CFIX 200mg内服時の最高喀痰中濃度は1例は12時間の0.22 $\mu\text{g/ml}$, 他の1例では8時間の0.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。CFIX 100mg内服時の最高喀痰中濃度は4時間の0.11 $\mu\text{g/ml}$ であり、以上3例では、本剤の喀痰への移行は血清のほぼ10%前後であった。

3. 26例の呼吸器感染症にCFIXを投与した。症例の内訳は扁桃炎7例、咽頭炎1例、気管支炎12例、気管支拡張症1例、肺炎5例である。CFIXの投与量は1日200mg(分2)と400mg(分2)であり、投与期間は3～15日間である。

S. pyogenes および *H. parainfluenzae* の分離された扁桃炎の2例、*H. parahaemolyticus* の分離された咽頭炎の1例、*H. influenzae* の分離された肺炎、気管支拡張症の各1例、それから*S. pneumoniae* および *K. oxytoca* の検出された気管支炎の2例、さらに *K. oxytoca* の分離された気管支炎の1例が、臨床的にも細菌学的にも効果が認められた。臨床的效果は各感染症全体で、有効以上が26例中23例であり、有効率88%ときわめて良好な成績であった。

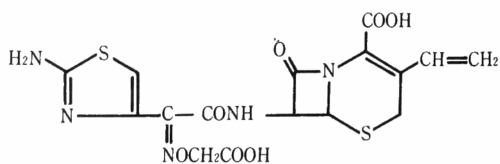
副作用は嘔気、嘔吐が1例に、臨床検査値の変動はGOT, Al-Pの軽度上昇がそれぞれ1例に認められたが、副作用は本剤の投与中止により改善、臨床検査値の変動も軽度のものであり、本剤の安全性は認められた。

以上の成績より、CFIXは新しい第3世代の内服用セフェム剤として有用性のある薬剤と考えられる。

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スポリン系抗生物質である。化学名は (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid であり、その構造式は Fig. 1 に示す。

CFIX は従来の経口用セファロスポリン剤 (CEPs), ペニシリン剤と異なり、各種 β -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性、陰性菌

Fig. 1 Structural formula of Cefixime



に広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す¹⁻³⁾。

ヒト血清中濃度のピーク値は従来の経口用 CEPs より低いが、半減期は長く、尿中濃度の持続も長い。CFIX は抗菌力が強いいため、血清中および尿中の有効濃度持続時間は長く、従来の経口用 CEPs と比較して同等以上の効果を示すと予想される。

このたび、われわれは CFIX の基礎的・臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

抗 菌 力

材料および方法

昭和58年6月から同年12月までの間に東京共済病院内科で呼吸器感染症患者から分離された喀痰または咽頭由来の各種細菌25株に対する CFIX の抗菌力を、日本化

学療法学会標準法⁴⁾に従い、接種菌量 10^6 cfu/ml にて測定し、CCL, NFLX, AMPC のそれと比較検討した。

成 績

S. pneumoniae 25株に対して CFIX の MIC は Fig. 2 に示すようにピークは $0.20\mu\text{g/ml}$ にあり $0.10\mu\text{g/ml}$ から $0.78\mu\text{g/ml}$ の間ですべての株が発育阻止されている。AMPC が最も強く、本剤は NFLX より優れ、CCL よりもやや優れていた。

S. pyogenes 25株に対しては、CFIX の MIC は Fig. 3 に示すように、すべての株が $0.10\mu\text{g/ml}$ から $0.78\mu\text{g/ml}$ の間にみられ、AMPC よりも弱い⁵⁾が、NFLX より優れ、CCL よりもやや優れていた。

E. coli 25株に対しては、CFIX の MIC は Fig. 4 に

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

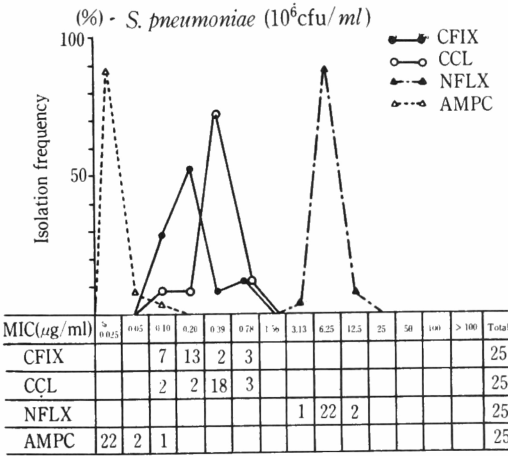


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

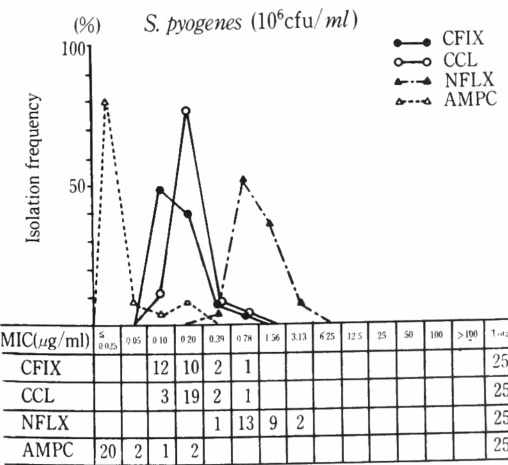


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

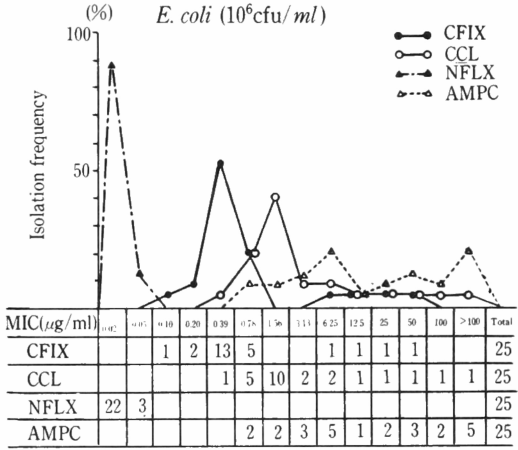


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

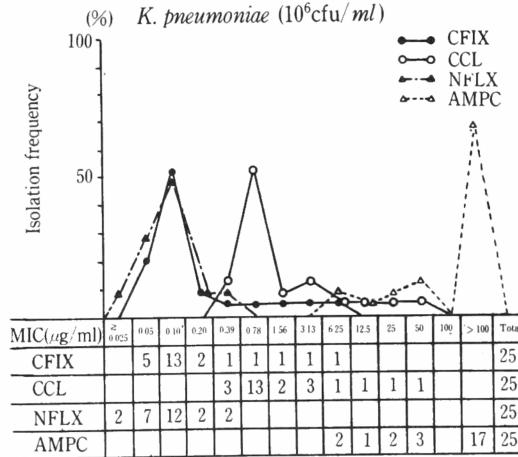


Table 1 Sputum and serum levels of CFIX

Dose	Case	Age Sex Body weight	Diagnosis	Sputum charact- eristics	Sputum volume (/day)	Time	0	2	4	6	8	10	12hrs
						Concentration							
100mg	1 Y.K.	57y F 41kg	Chronic bronchitis	PM	30ml	Sputum level(μ g/ml)	<0.01	<0.01	0.11	0.04	0.08	0.08	
						Serum level(μ g/ml)			1.57		0.80		
						Sputum/Serum(%)			(7.0%)		(10.0%)		
200mg	2 H.Y.	79y F 46kg	DPB	PM	40ml	Sputum level(μ g/ml)		<0.03	<0.03	0.05		0.14	0.22
						Serum level(μ g/ml)				2.38		2.04	
						Sputum/Serum(%)				(2.1%)		(6.9%)	
	3 K.T.	74y F 40kg	Chronic bronchitis	PM	50ml	Sputum level(μ g/ml)	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.07	0.06	
						Serum level(μ g/ml)			1.11		0.68		
						Sputum/Serum			(<0.9%)		(10.3%)		

ン系薬剤による既往を認めたが、セファロスポリン系薬剤では認められていないので本剤を使用した。その他の症例ではアレルギー既往歴は認められなかった。CFIXの投与は100mg カプセルを用い、1回100mg または200mg を1日2回、朝、夕食後に行った。投与期間は3～15日間であり、総投与量は最低600mg、最高5.6gであった。

なお、CFIXの投与に際し、他の抗生物質をはじめ、効果判定に影響を与える薬剤の併用は行わなかった。

臨床効果の判定は、臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、赤沈値およびCRPなど自他覚所見の改善度を指標とし、主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で行った。また細菌学的効果については起炎菌と推定される検出菌について、主治医の判断により「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」の4段階で判定した。

成 績

各症例の詳細をTable 2に、また疾患別臨床効果をTable 3に示した。

それぞれの疾患別にCFIXの効果を見ると急性扁桃炎7例では、CFIXの1日投与量は400mgが3例、200mgは4例で投与期間は7日間が大多数であった。本剤の臨床効果は著効3例、有効4例であった。急性咽喉炎の1例はCFIX 200mgを6日間投与で有効であった。急性気管支炎10例ではCFIXを、1日200mgが7例、1日400mgが3例であり、投与期間は4～10日間であり、臨床効果は著効1例、有効7例、やや有効2例という結果であった。慢性気管支炎の2例ではCFIXの投与量は1日400mgであり、投与期間は3日間の投与で

無効と判定した1例および14日間投与の有効1例である。無効と判定された症例20は*P.aeruginosa* 検出例で、CFIX投与後注射剤CTXを投与しても無効であった。気管支拡張症＋感染の1例ではCFIX 1日400mgの7日間投与で臨床効果は有効であった。急性肺炎の5例ではCFIXの1日投与量は200mgが1例、400mgが4例であり、投与期間は6～15日間であった。本剤の臨床効果は著効4例、有効1例という結果であった。

以上の成績を総合すると26例中、著効8例、有効15例、やや有効2例、無効1例で有効以上の有効率は88%であった。

各感染症より分離検出した菌のCFIX投与前後での消長をみると、まずグラム陰性菌では*H.influenzae*の2例ではともに消失し、これらの症例の臨床効果は著効1例(症例25)、有効1例(症例21)という結果であった。急性咽喉炎例から検出された*H.parahaemolyticus*(症例8)は消失し、臨床効果は有効であった。また急性扁桃炎例から検出された*H.parainfluenzae*(症例5)は消失、急性気管支炎例から検出された*H.parainfluenzae*(症例18)は不変で、臨床効果はそれぞれ著効、やや有効であった。*E.coli*の1例は(症例9)、菌の消失は得られなかったが、臨床効果は著効であった。*K.pneumoniae*の1例(症例26)は*K.oxytoca*に菌交代、*K.oxytoca*の1例(症例14)は菌消失が得られ、この両者の臨床効果はともに有効であった。*P.aeruginosa*の1例(症例20)は菌消失は得られず、臨床効果も無効であった。グラム陽性菌では*S.aureus*の1例(症例15)は*S.pneumoniae*に菌交代したが、臨床効果は有効であった。*S.pneumoniae*の2例では、1例が菌消失(症例13)、1例が不変(症例19)で、臨床効

Table 2 Clinical results of CFIX

No.	Name	Age (Y) Sex	Diagnosis (Underlying or combined disease)	Daily dose(mg) × Duration(days)	Total dose (g)	Isolated organism [MIC, μ g/ml, 10 ⁶]	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarked
1•	T.H.	28 M	Acute tonsillitis	400 × 7	2.8	Unknown	Unknown	Excellent	—
2•	H.S.	18 F	Acute tonsillitis	200 × 7	1.4	Normal flora	Unknown	Good	—
3•	H.K.	31 M	Acute tonsillitis	200 × 7	1.4	Normal flora	Unknown	Good	—
4•	J.Y.	38 M	Acute tonsillitis	200 × 8	1.6	<i>S. pyogenes</i> (##) [≤0.025]	Disappeared	Good	—
5••	Y.K.	25 F	Acute tonsillitis	400 × 7	2.8	<i>H. parainfluenzae</i>	Disappeared	Excellent	—
6••	E.M.	21 M	Acute tonsillitis	200 × 7	1.2	<i>S. agalactiae</i> (+)-→(+) [0.2]	Decreased	Excellent	—
7•	K.A.	33 F	Acute tonsillitis	400 × 7	2.8	Normal flora	Unknown	Good	—
8•	T.K.	28 M	Acute pharyngitis	200 × 6	1.0	<i>H. parahaemolyticus</i> (##)	Disappeared	Good	—
9•	Y.O.	39 M	Acute bronchitis	400 × 7	2.8	<i>E. coli</i> [0.39]	Unchanged	Excellent	—
10•	T.H.	57 M	Acute bronchitis	400 × 7	2.8	Normal flora	Unknown	Good	—
11•	N.K.	29 M	Acute bronchitis	400 × 7	2.8	Unknown	Unknown	Good	—
12•	T.I.	46 M	Acute bronchitis	200 × 10	2.0	Normal flora	Unknown	Fair	—
13•	H.M.	58 F	Acute bronchitis (Behcet's disease)	200 × 6	1.0	<i>S. pneumoniae</i> (+) [0.05]	Disappeared	Good	—
14•	T.K.	54 F	Acute bronchitis (Diabetes mellitus)	200 × 8	1.4	<i>K. oxytoca</i> (+) [≤0.025]	Disappeared	Good	—
15•	H.S.	26 M	Acute bronchitis	200 × 4	0.6	<i>S. aureus</i> (+) [12.5] → <i>S. pneumoniae</i> (+) [0.39]	Replaced	Good	—
16•	M.N.	66 F	Acute bronchitis (Chronic gastritis)	200 × 8	1.4	Normal flora	Unknown	Good	—
17••	K.G.	70 M	Acute bronchitis (Lung cancer)	200 × 7	1.4	Normal flora	Unknown	Good	—
18•	T.W.	64 F	Acute bronchitis (Cholelithiasis Cerebral arteriosclerosis)	200 × 7	1.4	<i>H. parainfluenzae</i> (+)-→(++)	Unchanged	Fair	—
19•	K.I.	76 M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	400 × 14	5.6	<i>S. pneumoniae</i>	Unchanged	Good	—
20••	Y.K.	57 F	Chronic bronchitis (Old pulmonary tuberculosis) (Dyskpnea Corpulmonale)	400 × 3	1.2	<i>P. aeruginosa</i> [25]	Unchanged	Poor	Nausea, Vomiting
21•	Y.S.	53 F	Bronchiectasis + infection (Diabetes mellitus)	400 × 7	2.8	<i>H. influenzae</i> [≤0.025]	Disappeared	Good	—
22•	M.K.	38 M	Acute bronchopneumonia	400 × 8	3.2	Normal flora	Unknown	Excellent	—
23••	N.K.	51 F	Acute pneumonia	400 × 15	5.6	Unknown	Unknown	Excellent	—
24•	K.O.	51 F	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	200 × 8	1.6	Normal flora	Unknown	Excellent	—
25••	U.S.	81 M	Acute pneumonia	400 × 6	2.4	<i>H. influenzae</i> (##) [≤0.025]	Disappeared	Excellent	—
26••	H.Y.	79 F	Acute pneumonia (Diffuse panbronchiolitis)	400 × 14	5.6	<i>K. pneumoniae</i> [0.05] → <i>K. oxytoca</i> [0.05]	Replaced	Good	—

• : Out patients. ••: In patients

Table 3 Clinical efficacy of CFIX

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis		7	3	4			100%
Acute pharyngitis		1		1			100%
Bronchitis	Acute	10	1	7	2		80%
	Chronic	2		1		1	50%
Bronchiectasis+infection		1		1			100%
Acute bronchopneumonia		1	1				100%
Acute pneumonia		4	3	1			100%
Total		26	8	15	2	1	88%

果は2例とも有効であった。*S.pyogenes*の1例(症例4)は細菌学的にも臨床的にも有効であった。*S.agalactiae*の検出された1例(症例6)では、菌数が減少し、臨床効果は著効であった。

副作用は、57才の女性の慢性気管支炎の症例20で400mg内服後2日目に中等度の嘔気、嘔吐があり、3日目に本剤の臨床効果も無効と判定し、投薬を中止した。本症状はCFIXの中止とともに無処置で消失した。それ以外には臨床症状での副作用は認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値はTable 4に示すが、症例8でAI-Pが9.3→12.1KAU、症例6でGPTが10→34U/lと投与終了後軽度上昇が認められた。この2例は投与終了後の経過観察はないが、本剤による疑いがあると考えられる。

考 察

Cefixime (CFIX)は藤沢薬品中央研究所で新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質であり、従来の経口用CEPs、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、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す。

臨床由来の各種菌株に対するCFIXの抗菌力は*S.pyogenes*、*S.pneumoniae*に対してはすべての株が0.78μg/ml以内で発育阻止され、MICピークは0.1~0.2μg/mlにあり、CCL、NFLXよりも優れていた。*E.coli*、*K.pneumoniae*に対してはCCLよりも2~3管

程優れているが、NFLXより若干劣っていた。*H.influenzae*に対しては、NFLXと同様に優れた抗菌力を示し、CCL、AMPCよりも優れていた。*S.marcescens*に対してはCCL、AMPCの2剤は殆どが耐性株であったが、CFIXは0.2~100μg/ml以上の間に幅広い分布を示した。以上の成績はCFIXは*S.pyogenes*、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*K.pneumoniae*に対し極めて強い抗菌力を示し、β-ラクタマーゼにも安定であるという報告に一致し^{2,3)}、また*Serratia*に対してもある程度の抗菌力を有し、今回、本剤と比較した内服用セフェム剤のCCLよりも優れた成績であり、呼吸器感染症に対し臨床的有用性を示唆しうる成績であると考えられた。

次に3例の慢性気道感染症の症例でCFIXの100mg、200mgを内服した時の血中濃度および喀痰中への移行について考察する。CFIX 200mgを食後内服した時の血中濃度は、1例では健康成人を対象とした第1相試験¹⁾の血中濃度の経過に比べ、内服後4時間、8時間にしてはやや低い濃度であったが、他の1例と100mg投与の症例ではほぼ同じ値であった。200mg内服時の最高喀痰中濃度は8時間、12時間後のそれぞれ0.07、0.22μg/mlであり、100mgでは4時間の0.11μg/mlであった。従来の他の内服セフェム剤は喀痰中への移行はあまり良くないが、CFIXの喀痰中濃度は、血中濃度の6.9%、10.0%、10.3%とかなり高い移行率を示した。喀痰中濃度と臨床的效果との関連は必ずしもパラレルではないが、喀痰中に移行していることが確かめられ

Table 4 Clinical

No.	Hematology																	
	RBC		Hb		Ht		WBC		Differential counts of WBC									
	($\times 10^4 / \text{mm}^3$)		(g/dl)		(%)		(/ mm^3)		Baso. (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	472	463	14.3	14.1	44.5	43.0	11,800	7,800	0	0	0	2	87	69	9	23	4	6
2	364	366	11.0	11.0	31.0	30.5	12,600	6,800	0	2	1	2	86	63	8	28	5	5
3	499		16.2		44.5		14,300	7,200	0		0		87		9		4	
4	495		16.5		48.0		16,800	6,400	0		0		85		12		3	
5	447	432	14.1	13.2	40.5	38.0	6,800	5,000	0	2	0	3	73	41	21	50	6	4
6	475	474	16.5	16.0	46.5	46.0	12,300	5,100	0	1	0	4	79	45	14	43	7	7
7	414	432	13.1	13.5	39.5	40.5	4,400	5,100	0	1	5	4	51	57	42	36	2	2
8	509	502	16.1	16.1	46.5	46.5	3,200	3,200	3	0	3	4	54	62	36	28	4	6
9	521	523	17.1	17.0	50.0	49.5	6,900	9,900	0	0	2	7	69	59	22	25	7	9
10	415	422	13.1	13.4	38.5	39.0	6,200	5,200	0	0	7	1	76	61	13	33	4	5
11	437	445	14.8	14.9	42.0	42.5	6,500	6,000	1	1	7	3	44	48	45	43	3	5
12	547	508	16.8	15.5	49	45	9,500	9,900	1	2	3	2	40	51	51	41	5	4
13	474	454	15.0	14.0	44.0	41.5	4,600	4,000	1	0	2	1	56	52	36	44	5	3
14		426		14.0		41.0		3,300		0		1		33		60		6
15	478	458	14.8	14.0	41.5	39.5	8,400	6,400	0	0	0	1	78	75	17	21	5	3
16	437	436	13.6	13.6	41.5	41.5	10,300	10,600	1	2	0	1	52	51	41	46	6	0
17	335	332	10.8	10.5	31.5	31.0	5,100	5,100	4	2	6	8	65	71	13	10	12	9
18	432	431	13.6	13.7	41.0	41.0	7,900	8,200	3	1	0	0	53	60	35	36	9	3
19	380	370	12.2	11.7	36.5	35.5	6,800	4,300	5	1	3	6	52	51	35	36	5	6
20	358	361	11.1	10.9	33.5	33.0	11,700	8,000	2	1	16	27	63	48	16	21	3	3
21	508	502	14.5	14.2	42.0	42.5	8,600	7,000	1	0	2	0	71	67	25	27	1	6
22	511		15.7		47		11,800	9,200	0	0	1	3	76	71	19	25	4	1
23	418	389	12.6	11.3	37.5	34.5	6,000	3,300	0	0	1	0	59	44	33	47	7	9
24	359	374	11.4	12.1	34.5	35.5	7,500	3,600	1	0	6	5	62	69	27	36	4	0
25	434	443	14.6	14.3	44.0	44.5	11,300	4,200	0	1	2	6	69	56	26	33	3	4
26	403	368	13.1	11.3	41.0	36.0	10,100	4,900	1	0	1	3	77	77	13	12	8	8

laboratory findings

		Liver function test						Renal function test			
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U/l)		GPT (U/l)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
28	33	11	7	9	8	5.5		13.2	19.8	0.6	0.6
		82	15	38	20	17.5	12.8	14.0		1.0	
		12.9		1.1		5.3		12.9		1.1	
		17		11		4.8		14.8		1.3	
25.2	35.5	19	17	7	11	2.7	2.4	10.6	12.1	0.9	0.8
		12	19	10	34	6.0	4.9	11.1	17.0	3.4	1.0
20.3	23.2	12	12	9	7	5.2	9.6	12.1	13.6		
		12	11	11	10	9.3	12.1	11.2	13.9	1.0	1.0
23.6	25.5	23	20	25	31	6.8		13.2	12.3	1.1	
16.7	18.9	15	21	7	12	9.3	9.6	17.0	23.8	1.1	0.9
26.3	30.3	21	21	24	23	5.5	6.8	11.7	11.1	1.3	
		18	16	18	21	6.2	5.7	11.4	12.8	1.0	1.0
20.0	19.8	17	15	13	11	8.7	8.6	15.2	10.8	0.8	0.8
		14	18	9	11	5.2	5.2	13.7	14.2	0.7	0.9
		12	9	5	6	5.4	5.8	15.4	17.4	0.9	1.0
26.5		13	10	9	8	8.0	7.3	13.8	15.3	1.0	0.7
		15	14	7	8	6.7	5.7	17.1	14.5	1.0	0.9
26.5	26.3	9	10	3	6	7.8	8.8	13.1	17.3	0.9	0.8
40	35	25	10	15	8	9.4	6.3	8.5	8.8	0.5	1.0
27.0	27.6	10	9	10	3	9.3	8.1	12.8	9.6	0.8	0.7
32.5	32.8	33	28	35	32	7.3	7.3	11.8		0.8	
27	36		17		22		9.9		13		1.0
26.4	24.0	17	18	7	12	7.1	7.8	9.8	14.9	0.8	0.8
22	28	9	11	4	6	6.6	6.5	19.2	17.2	0.8	0.9
13.9	19.6	39	47	19	25		7.7		17.0		1.3
32.8	31.8	11	14	3	9	8.6	6.3	14.3	8.6	0.7	0.8

たことは意義深い。

臨床試験例は全26例とも呼吸器感染症である。この内訳は急性扁桃炎7例、咽頭炎1例、急性気管支炎10例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症+感染1例、急性肺炎5例であった。これらの症例に対しCFIXの体内動態を考慮し、1回100mg~200mgを1日2回投与した。各疾患別の臨床効果は、急性扁桃炎7例に対し著効3例、有効4例、急性咽頭炎1例は有効、急性気管支炎10例では著効1例、有効7例、やや有効2例であった。慢性気管支炎2例では有効、無効各1例であった。気管支拡張症+感染の1例は有効、急性肺炎5例では著効4例、有効1例であった。全体では26例中著効8例、有効15例、やや有効2例、無効1例であり、有効以上の有効率は88%ときわめて良好な成績であった。

1日投与量200mgと400mgでの投与量別の臨床効果を見ると有効以上の有効率は200mgで上気道感染症は100%、全体で85%、400mgでは全体で92%であった。上気道感染症に対して本剤の投与量は1日200mg(分2)で、また下気道感染症に対しても1日200~400mg(分2)で十分に効果が期待できると考えられた。

今回の26例の呼吸器感染症より分離検出された菌は *H. influenzae* (2株), *H. parahaemolyticus*, *H. parainfluenzae* (2株), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (2株), *S. pyogenes*, *S. agalactiae* であった。これらの菌種に対する細菌学的効果は、*H. influenzae* 2株, *Klebsiella* sp., *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. parahaemolyticus* は消失したが、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* の2株中1株および *H. parainfluenzae* 2株中1株は不変であった。また *S. agalactiae* の1株は菌数が減少した。以上の細菌学的効果は、臨床効果に比較するとやや除菌率が弱い印象が残ったが、*H. in-*

fluenzae, *Klebsiella* sp., *S. pyogenes* はすべて除菌されていることは呼吸器感染症に対し、CFIX臨床効果が良好であることを示唆するものである。

副作用は1例に嘔気・嘔吐をみたが、投薬中止当日に症状が消失した。他には特別な副作用を認めなかった。本剤によると思われる投与前後の臨床検査値の変動はAl-P上昇、GOT上昇が各1例ずつみられたが、上昇は軽度であり、臨床的に問題はない。これらの成績から、本剤はこれまでの経口セフェム系抗生剤に比べても安全な薬剤と考えられる。

以上CFIXは我々の経験した26例の呼吸器感染症に対し、有効率88%と優れた臨床効果を示し、抗菌力、喀痰中移行の成績を反映した結果が得られ、また副作用も特別なものはなく、安全性の面でも本剤の有用性が示唆される。今後の新しいセファロsporin系内服剤として既存の内服セファロsporin系抗生剤に比し、少量投与かつ1日2回のみの服用で有用性が期待できる。

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) 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
- 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

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY, SPUTUM LEVEL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFIXIME

MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA, KATSUHITO ITO,
RYUJI AKIYOSHI, KENTARO WATANABE and KEIICHI NAKAGAWA
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO,
KEIKO YAMAGUCHI and KUMIKO TAKAHASHI
Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Cefixime (CFIX) is a new oral cephalosporin antibiotic developed by Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. Fundamental and clinical studies of CFIX were carried out, with the following results.

1. The MIC of CFIX against 25 strains each of *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* was superior to that of CCL and NFLX, but inferior to that of AMPC. The MIC of CFIX against 25 strains each of *E. coli* and *K. pneumoniae* was superior to that of CCL and AMPC, but somewhat inferior to that of NFLX. The MIC of CFIX against 25 strains of *H. influenzae* was superior to that of CCL and AMPC. That is, CFIX provide potent antibacterial activity against the organism, like NFLX. The MIC of NFLX against 25 strains of *S. marcescens* was the most excellent. There were most of the organisms resistant to CCL and AMPC. However, only two strains of the organism were strongly resistant to CFIX, but the other strains were inhibited by the drug. The MIC of CFIX against *S. marcescens* was broad and flat, and superior to that of CCL and AMPC.

2. The serum and sputum concentrations of CFIX were measured in 3 patients with chronic respiratory tract infection given 200mg or 100mg of the drug. Peak sputum level of CFIX after oral dosing with CFIX 200mg was 0.22 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours in one patient, and 0.07 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hours in another patient. Peak sputum level after oral dosing with CFIX 100mg was 0.11 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours. In the 3 patients, the penetration rate of CFIX into the sputum from serum was about 1/10.

3. CFIX was given to 26 patients with respiratory tract infections. The breakdown of the diseases was tonsillitis in 7 patients, pharyngitis in 1, bronchitis in 12, bronchiectasis in 1 and pneumonia in 5. The daily doses of CFIX were 200mg and 400mg at 2 divided portions. Duration of administration ranged from 3 to 15 days.

Clinical and bacteriological effects were found excellent or good in 2 patients with tonsillitis caused by *S. pyogenes* and *H. parainfluenzae*, 1 with pharyngitis caused by *H. parahaemolyticus*, 1 each with pneumonia and bronchiectasis caused by *H. influenzae*, 2 with bronchitis caused by *S. pneumoniae* and *K. oxytoca* and 1 with bronchitis caused by *K. oxytoca*.

The overall effect of CFIX on infections was "good" or better response in 23 of 26 patients, with an effectiveness rate of 88%. That is, CFIX possessed extremely satisfactory effect on the infections.

Nausea and vomiting were encountered in one patient as side effects. A slight increase in Al-P and GOT was also observed in one each. The side effects were alleviated after withdrawal of the drug, and no marked changes in laboratory tests were noted. Accordingly, CFIX was well tolerated.

It is concluded from the results that CFIX is a useful drug as the 3rd generation oral cephem.