

呼吸器感染症における Cefixime (CFIX) の臨床的検討

河野浩太・武田博明・高村光子
二瓶倫子・押谷 浩・河合 伸
高村研二・小林宏行
杏林大学医学部第1内科学教室

新しいセフェム系経口抗生物質 Cefixime (CFIX) の呼吸器感染症における臨床的有用性を検討した。

対象は、30～73歳の11例（男性7例，女性4例）でその内訳は急性扁桃炎1例，急性気管支炎2例，慢性気管支炎または気管支拡張症の感染増悪例8例である。本剤の投与方法および期間は100mg×2/日，5～15日であった。

1. 臨床効果

11例中有効9例，やや有効1例，無効1例であり有効以上の臨床効果は82%であった。その内訳では急性扁桃炎，急性気管支炎は全例および慢性気道疾患感染増悪例は8例中6例（75%）が有効であった。

2. 細菌学的効果

推定起炎菌と判断された α -*Streptococcus* 1株および *P. aeruginosa* 2株中1株で消失，残り1株は不変であった。除菌率は67%であった。*P. aeruginosa* が除菌できなかった気管支拡張症1例は臨床効果も無効例であった。

3. 副作用など

副作用は全例認めなかった。白血球減少および貧血の増悪が各1例づつ認められたが，投与終了後回復した。

以上の結果から，緑膿菌感染にはやや効力が低下するが，本剤は慢性気道感染など呼吸器感染症における経口抗生剤として有用と考えられた。

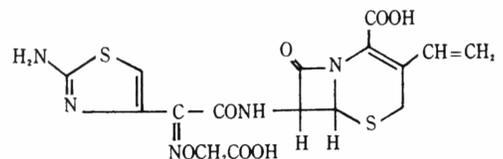
はじめに

Cefixime (CFIX) は，新しい経口用合成セファロsporin系抗生物質であり (Fig. 1)，従来の経口用 β -lactam 剤と異なり各種の β -lactamase に安定で，グラム陽性および陰性菌に対する幅広い抗菌スペクトラムとグラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力，さらに長い血中半減期を有することに本剤の特徴がある^{1,2)}。

一方，難治性感染症の増加は呼吸器感染症においても例外ではなく，近年グラム陰性桿菌が関与することが多くなっている³⁾ことから，外来における患者管理の容易性とも相まって，このような症例に対する経口用抗菌剤の出現が望まれていることが実情と思われる。

このような背景から，著者らは今回本剤の特徴が臨床面でどのように反映されるかを知る目的で，慢性気道疾患の感染増悪例を主体

Fig.1 Chemical structure of Cefixime



とする気道感染症に対する本剤の臨床的有用性を検討した。

対象および方法

16歳以上75歳以下の成人例を原則とし，治験参加の同意を得られた感染症候の明確な気道感染症例を対象とし

た。これらの症例に対し、本剤100mgカプセルを1回1カプセルで1日2回(朝・夕)の経口投与とし、投与期間は原則として3~14日間とした。また効果判定に影響を与えると考えられる薬剤は併用しなかった。

臨床効果の判定は投与終了後に行ない、発熱、咽頭痛・咳嗽、喀痰の量・性状の変化および白血球数、CRP、血沈など臨床検査値の変動の程度から、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階で判定した。細菌学的効果は、咽頭ぬぐい液や喀痰からの検出菌の消長を、消失、減少、不変、菌交代の4段階で評価した。

副作用は本剤投与後における諸症候の出現の有無によ

り判断し、同時に臨床検査値異常について、血算、一般生化学検査、尿検査などから、その出現の有無および消長を観察した。

成 績

1. 対象症例の背景 (Table 1)

昭和58年6月から昭和59年5月までに当科を受診した外来通院例10例、入院例1例の合計11例が集積され、その年齢分布は30~73歳であり、性別では男性7例、女性4例であった。症例の内訳は、急性扁桃炎1例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎あるいは気管支拡張症の感染増悪8例であり、軽症6例および中等症5例とやや軽症例が多い傾向であった。肺気腫を合併していた症例2例以外、全例基礎疾患は有していなかった。

CFIX 投与直前まで何らかの抗菌剤が投与され、かつ無効のため本剤に変更されたものは11例中2例であった。これら2例における先行薬剤は、症例10および症例11ともにDOXYであった。またすべての症例でアレルギーの既往歴は認めなかった。

本剤の投与期間は5~15日間であった。

Table 2 Bacteriological efficacy

Eradicated	2 (<i>α-Streptococcus</i> 1) <i>P. aeruginosa</i> 1)
Unchanged	1 (<i>P. aeruginosa</i> 1)
Unknown	8
Total	11

Table 3 Changes of clinical symptoms and laboratory findings

Sign	No finding	Disappeared	Improved	Unchanged	Exacerbated	Unknown
Fever	2	3	3	0	0	3
Throat pain or Cough	0	6	3	2	0	0
Sputum	1	4	5	1	0	0
Leucocytosis	5	4	1	1	0	0
Positive CRP	4	4	2	0	0	1
Acceleration of ESR	4	2	2	1	1	1

(Total 11 cases)

Table 4 Clinical Efficacy

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate
Acute tonsillitis		1			1	100%
Acute bronchitis		2			2	100%
Exacerbation of Chr. bronchitis or Bronchiectasis		6	1	1	8	75%
Total		9	1	1	11	82%

本剤の投与前, 喀痰中あるいは咽頭ぬぐい液から分離された推定起炎菌は, α -Streptococcus 1 株 (症例 3), P.aeruginosa 2 株 (症例 7, 11) の計 3 株であった。

2. 臨床症候, 検査値所見の変化

1) 喀痰中検出菌の変動

本剤投与前の 3 例の喀痰から検出された推定起炎菌 3 株に対する細菌学的効果は, α -Streptococcus 1 株および P.aeruginosa 2 株のうち 1 株の計 2 株が除菌されたが, P.aeruginosa 1 株は不変であった (Table 2)。

2) 各個別症状, 所見別にみた変化

症候の変化を発熱, 咽頭痛・咳嗽, 喀痰の量・性状, 白血球数, CRP および血沈について比較検討した (Table 3)。

本剤投与開始前に明らかな所見が認められなかった症例を“無所見”, 当初から明確な所見があり, かつ投与後それが消失ないし正常化したものを“消失”改善したものを“改善”不変であったものを“不変”増悪したものを“増悪”判定できなかったものを“不明”と 5 段階で各症例毎に評価を試みた。そして有症状あるいは有所

Table 1 Clinical summary

Case	Name	Diagnosis	Type	Daily dose	Isolated organism	B.T. (°C)	Cough, Throat pain	Sputum	WBC
	Age, Sex	Underlying disease	Severity	Duration					
1	Y. S.	Acute tonsillitis	Acute	100mg×2	N. F.	39.3	+	-	19,500
	30, M	(-)	Moderate	13 days					8,000
2	Y. S.	Acute bronchitis	Acute	100mg×2	N. F.	36.4	+	PM +	5,400
	62, M	Pulm. emphysema	Mild	7 days				36.5	+
3	Y. M.	Acute bronchitis	Acute	100mg×2	α -Streptococcus #		+	P +	6,000
	68, M	(-)	Mild	7 days				(-)*	-
4	T. O.	Chr. bronchitis	Exacerbation	100mg×2	N. F.	37.5	+	PM +	6,300
	70, M	(-)	Mild	15 days				36.7	+
5	K. A.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	N. F.		+	P +	10,500
	47, F	(-)	Mild	14 days				(-)*	-
6	Y. F.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	N. F.	37.5	+	P +	4,500
	49, F	(-)	Mild	5 days				N. F.	37.0
7	M. I.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	P.aeruginosa+	37.2	+	P +	5,200
	51, F	(-)	Mild	14 days				(-)*	36.4
8	K. I.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	N. F.		+	P +	8,400
	56, M	(-)	Moderate	7 days				N. F.	-
9	F. T.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	N. F.	38.5	+	P +	17,800
	67, F	(-)	Moderate	10 days				(-)*	36.4
10	I. Y.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	N. F.	37.5	+	PM +	8,300
	72, M	(-)	Moderate	12 days				N. F.	36.2
11	S. K.	Bronchiectasis	Exacerbation	100mg×2	P.aeruginosa #	37.0	+	P +	8,100
	73, M	(-)	Moderate	10 days				P.aeruginosa #	36.6

*: no sputum

Before therapy

After therapy

見例に占める消失および改善例の割合を%で表わし改善率とした。

a) 発熱：発熱は37°Cを越えるものを有熱とし、投与前後を比較して1°C以上の増減をもって有意変動とし、その変動が1°C未満でも平熱化したものは改善、当初平熱で37°Cを越えたものは増悪と判定した。

当初から有熱であった6例中消失ないし改善した平熱化例は6例で、その改善率は100%であった。

b) 咽頭痛または咳嗽：有症状例11例中症状の消失および1段階以上の症状の軽快を示した改善例は9例であ

り、改善率は82%であった。不変例は2例(18%)であった。

c) 喀痰の量・性状：当初から膿性または膿粘性痰を認めた10例において、喀痰の消失が得られたもの4例および喀痰の性状と量の改善が認められたもの5例の9例で効果が得られ、その改善率は90%であった。不変例は1例(10%)であった。

d) 白血球数：軽症例が過半数を占めたため、感染による臨床検査値の変動を示さない例もみられた。白血球数については、当初から8,000/mm³を越える白血球増

of cases treated with CFIX

CRP	ESR	Neutro. (%)/(%) Eosino.	Hb g/dl	GOT mIU	GPT mIU	Al-P KAU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	Urinalysis	Side effect	Clinical efficacy
2+	4	86/0	14.4	21	17		10	0.9	Protein(+)	(-)	Good
-	12	67/0	13.8	17	24	110IU	8	0.9	n. p.		
	13	63/2	14.7	34	25	8.0	18	0.9	n. p.	(-)	Good
	14	69/2	16.0	30	23	7.5	19	1.0	n. p.		
+	23	53/2	14.7	23	19	6.9	9	0.9	n. p.	(-)	Good
-	8	52/2	15.3	31	24		12	0.9	n. p.		
-	12	67/3	13.2	16	11	5.4	17	0.3	n. p.	(-)	Good
-	13	54/5	13.7	21	15	5.7	16	1.0			
+	44	60/3	12.5	44	16	11.2	7	0.7	n. p.	(-)	Good
±	37	56/10	10.9	41	22	12.2	11	0.7	n. p.		
-	19	57/0	15.4	31	19	9.1	14	0.7	Protein(±)	(-)	Fair
-	17	67/1	15.6	28	14	8.2	19	0.8	Protein(±)		
-	30	61/1	14.0	18	9	9.4	18	0.8	n. p.	(-)	Good
-	14	51/1	12.8	17	10	10.1	16	0.7	n. p.		
±	25	79/0	14.4	15	11	9.9	16	0.8	Protein(±) Sugar(±)	(-)	Good
-	22	75/2	14.4	15	12	8.6	17	0.8	n. p.		
2+	90	93/0	11.1		9	234IU		0.6	n. p.	(-)	Good
-		63/0	11.2	20	9		5	0.6	n. p.		
+	33	65/4	14.0	12	9	7.3	16	0.9	Protein(±)	(-)	Good
±	25	57/2	13.5	12	7	6.3	13	1.0			
+	101	65/5	10.4	13	3	114IU	22	1.2		(-)	Poor
-	180	54/3	10.9	13	6	108IU	18	1.3	n. p.		

多を認めた6例において、正常化したもの4例、正常化にはいたらなかったが $2,000/\text{mm}^3$ 以上減少した改善例1例の計5例に所見の改善が認められ、その改善率は83%であった。不変例は1例(17%)であった。

e) CRP: CRPが当初から陽性であった6例中、陰性化例4例および陰性化にはいたらなかったが疑陽性までの間で1段階以上の改善を示した2例の合計6例すべてに所見の改善が得られ、改善率は100%であった。

f) 血沈: 20mm以上の血沈亢進を当初から認めなかった4例および投与前亢進を示したが投与終了後の血沈値が測定されなかった1例を除く6例について検討した。正常化したもの2例、5mm以上の改善を示したものの2例、5mm未満の不変例1例、悪化例1例であった。正常化および改善をあわせた改善率は67%であった。

3) 総合臨床効果

以上にかかげた各個別症状・所見のうち、すべてが7日以内に消失したものを著効、当初の有意症候のうち1項目を除きすべてが改善を示したものを有効、少なくとも2項目の改善を示したものをやや有効、それ以外を無効と判定した(Table 4)。

この基準による判定では、急性扁桃炎1例および急性気管支炎2例は全例有効であった。慢性気管支炎あるいは気管支拡張症の感染増悪例8例では、有効6例、やや有効1例、無効1例であり、その有効以上の有効率は75%であった。また全11例における有効例は9例であり、その有効率は82%であった。

4) 臨床検査値異常および副作用 (Table 1)

対象となったCFIX投与例11例中、検査値異常を示したものは2例のみであった。症例7では、白血球数が本剤投与終了直後 $2,700/\text{mm}^3$ に減少し、処置することなく1週間後 $3,500/\text{mm}^3$ と回復した。この異常は本剤との関連があるものと思われた。症例5で投与終了時に軽度の貧血の増悪がみられたが、本剤は以前からHb 8.9~11.6g/dlと変動を示しており、他疾患由来も否定できないが、本剤とは無関係とは言えないと考える。

考 案

Cefixime (CFIX)の抗菌力は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*などのグラム陰性菌に対して非常に強く、従来の β -lactam剤ではその抗菌力が弱かった*N. gonorrhoeae*、*Enterobacter*、*Serratia*、インドール陽性*Proteus*、および従来の経口セファロスポリン系薬剤に感受性が低かった*H. influenzae*などにもその抗菌力が及び、さらに*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対しても他の経口セファロスポリ

ン剤と同等の抗菌力を有している^{1,2)}。しかし、*P. aeruginosa*には他の経口 β -lactam剤と同様にその抗菌力は弱く、とくに*S. aureus*や*S. faecalis*に対しては従来の経口剤と比較してむしろ減弱している^{1,2)}。すなわち本剤は、グラム陰性桿菌に対しては、従来のものに比しその抗菌域および抗菌力が拡大増強された反面、*S. aureus*など一部のグラム陽性菌に対する抗菌力が減弱していること、および経口 β -lactam剤耐性菌に対しても強い抗菌力を有し、 β -lactamaseに対する安定性に優れていることが、抗菌力の面における本剤の特徴である^{1,2)}。

他方、イヌあるいはラットにおける1回40mg/kgあるいは100mg/kgの経口投与時の血清中濃度は従来の経口 β -lactam剤のそれよりも高く、その血清中半減期もこれらの1.4~4.6倍と持続的である¹⁾。さらに1回経口投与時のラットの組織内濃度は、腎>肝>肺>心>脾の順に高く、その肺内濃度は、他剤よりも高値を示す¹⁾。

ヒトにおける1回100mgの経口投与では、投与4時間後にpeak値 $1.49\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、その半減期は2.45時間であった¹⁾。また喀痰中移行は100~200mg投与時最高 $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ とされている¹⁾。本剤の蛋白結合率は、63%であり他の経口 β -lactam剤のそれより高い比率である¹⁾。

このような基礎的特徴を有するCFIXを著者らは11例の急性ないし慢性再燃性気道感染症例に使用し、その臨床的有用性を検討したが、急性例では3例すべて有効と判定された。慢性気管支炎および気管支拡張症の感染増悪例では8例中6例が有効と判断され、慢性再燃例の有効率は75%であった。また全症例における有効率は、11例中9例、82%と良好な成績が得られた。しかし*P. aeruginosa*を分離した2例の気管支拡張症は1例除菌されたのみであり、除菌されなかった1例は臨床効果も無効とされ、本来抗菌力の弱い*P. aeruginosa*感染症に対する限界がうかがわれた。

本剤投与期間中、軽度の白血球減少と貧血の各1例が認められたが、投与中止例はなく、投与終了後正常化した。その他、検査値異常および重篤な副作用は認められず、臨床効果を含めて本剤の有用性が示唆された。

本剤は、*S. aureus*に対する抗菌力が減弱しているなど1~2の留意点は必要であるが、従来の経口 β -lactam剤よりも広域でかつ強い抗菌力は、1日2回の服用でカバーできるその持続性ととともに、外来治療での内服による効果が期待され、軽症から中等症のグラム陰性桿菌による慢性難治性呼吸器感染症の外来コントロールに展望を開くものと思われる。

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) 河野浩太: 日和見感染症-呼吸器疾患-。医学と薬学, 投稿中

CLINICAL EVALUATION OF CEFIXIME IN THE
TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOHTA KOHNO, HIROAKI TAKEDA, MITSUKO TAKAMURA,
TOMOKO NIHEI, HIROSHI OSHITANI, SHIN KAWAI,
KENJI TAKAMURA and HIROYUKI KOBAYASHI
The First Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyorin University

A new synthetic antibiotics, cefixime (CFIX), was orally administrated to 11 cases associated with acute tonsillitis (one case), acute bronchitis (two cases), or infectious exacerbation of chronic bronchitis or bronchiectasis (8 cases) in a daily dose of 200mg (in the two divided dose) for a duration of 5~15 days. The two patients of them were insusceptible to previous antibacterial therapy. Following results were obtained ;

1. The clinical efficacy of cases of acute tonsillitis or acute bronchitis were good in the all cases, and cases of infectious recurrence of chronic bronchitis or bronchiectasis were good in 6 cases, fair in one case and poor in one case. The total efficacy of these all cases were good in 9 cases, and the clinical efficacy rate was 82%.

2. Bacteriologically, causative organisms in sputum or pharyngeal swab were detected in three cases, and one strain of *α-Streptococcus* and one of *P. aeruginosa* were eradicated, but another strain of *P. aeruginosa* was remained after the administration of CFIX. Thus the rate of eradication was 67%.

3. As for side effect after the administration, neither clinical symptom nor sign, but one case of mild leukopenia and one of mild anemia in laboratory data were observed.

These results suggest the usefulness of the administration of CFIX against acute or chronic recrudescant respiratory tract infections.