

## 内科領域における Cefixime (CFIX) の臨床的検討

信岡毅彦・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤である Cefixime (CFIX) を呼吸器感染症および尿路感染症に使用し、その臨床的効果を検討した。対象は22例で男性8例、女性14例、年齢は18才から76才までで、平均年齢は49.0才であった。感染症の内訳は急性咽頭炎6例、急性扁桃炎3例、気管支炎7例、肺炎2例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎1例であった。本剤1回100~200mgを原則として1日2回経口投与し、1日投与量は200~600mg、投与期間は4~19日間、平均7.4日間であった。

臨床効果としては急性咽頭炎6例中4例有効、2例無効、急性扁桃炎3例中3例有効、気管支炎7例中1例著効、5例有効、1例無効、肺炎2例中1例有効、1例無効、急性腎盂腎炎1例中1例有効、慢性腎盂腎炎1例中1例やや有効、急性膀胱炎1例中1例やや有効、慢性膀胱炎1例中1例有効。有効以上は22例中16例(72.7%)、やや有効以上は22例中18例(81.8%)であった。起炎菌を同定し得たものは9例で、*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) 4例、*Escherichia coli* (*E.coli*) 3例、*Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) 1例、*Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) 1例であった。*P.aeruginosa* の1例が菌不変であったが、残り8例で菌消失をみた。

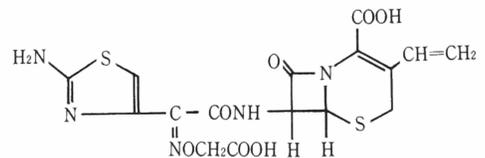
投与中にみられた副作用としては、急性咽頭炎で本剤1日200mg、5日間投与にて口唇に発疹の出現した症例が1例あったが、投与終了後速やかに消失した。検査値の異常としては本剤投与中S-GOT、S-GPT、Al-P値の上昇(S-GOT 23→60IU、S-GPT 20→74IU、Al-P 133→171IU)が1例みられたが、本剤投与終了後、正常値に復した。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所において開発されたセファロsporin系抗生物質であり、その化学構造式は Fig. 1 に示したとおりである。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトラムをみると、*E.coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* (*P.mirabilis*) などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を持ち、特に従来の経口セファロsporin剤で抗菌力の弱い *Neisseria gonorrhoeae* (*N.gonorrhoeae*)、*Serratia*、Indole (+) *Proteus*、*Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) で優れているほか、*Streptococcus pyogenes* (*S.pyogenes*)、*S.pneumoniae* などのグラム陽性菌に対して、他の経口セファロsporin剤と同程度の抗菌力を有する。またβ-ラクタマーゼに非常に安定で、他の経口セファロsporin剤に耐性を示す菌株に対しても感受性株と同様の強い抗菌力を示すことが知られている<sup>1,2)</sup>。また、血中濃度は内服後約4時間でピークに達し、その半減期は約2.5時間と持続的である<sup>2)</sup>。われわれはこのような基礎的な評価をふまえ、内科領域の感染症においてCFIXカプセルの臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

## I. 対象ならびに方法

投与対象は昭和58年1月から昭和59年3月までの間に、川崎市立川崎病院内科を受診した外来患者および同期間の入院患者で、男性8例、女性14例の計22例、年齢

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



は18才から76才にわたり、平均年齢は49.0才であった。

感染症の内訳は、急性咽頭炎6例、急性扁桃炎3例、気管支炎7例、肺炎2例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎1例である。

投与量および投与方法については、1カプセル中CFIX 100mg力価含有のカプセル剤を原則として1日2回、1日量として200~600mgを経口投与した。投与期間は4~19日間、平均7.4日間、投与総量は0.8~5.6gであった。また、効果判定に影響する他の抗菌剤の併用は行わなかった。

効果判定は細菌学的には菌の消長をもって消失、減少、菌交代、不変と判定し、臨床的には呼吸器感染症の

Table 1 Summary of cases

No.	Case	Age	Sex	<u>Infection</u> Primary diseases	Isolated organism
1	S.M.	25	F	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
2	K.S.	35	F	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
3	T.W.	25	M	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
4	M.K.	25	M	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
5	F.I.	31	M	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Resident flora
6	H.Y.	22	M	<u>Acute pharyngitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
7	S.N.	69	F	<u>Acute tonsillitis</u> (-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)
8	N.O.	54	F	<u>Acute tonsillitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
9	K.H.	50	F	<u>Acute tonsillitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
10	E.T.	63	F	<u>Acute bronchitis</u> DM	Resident flora ↓ Resident flora
11	S.K.	18	F	<u>Acute bronchitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
12	K.K.	32	F	<u>Acute bronchitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
13	T.A.	72	M	<u>Chronic bronchitis</u> (-)	Resident flora ↓ Not done
14	M.K.	71	F	<u>Bronchiectasis</u> Mitral insufficiency	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)
15	E.I.	40	F	<u>Bronchitis</u> Asthma bronchiale	<i>S. aureus</i> ↓ Resident flora
16	S.K.	72	F	<u>Bronchitis</u> Asthma bronchiale Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)

treated with CFIX

Treatment			Effect		Side effect
Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological	Clinical	
100 × 2	6	1.2	Unknown	Good	(-)
200 × 2	5	2.0	Unknown	Good	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Good	Eruption
100 × 2	5	1.0	Unknown	Good	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Poor	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Poor	(-)
100 × 2	5	1.0	Eradicated	Good	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Good	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Good	(-)
200 × 2	5	2.0	Unknown	Good	(-)
100 × 2	5	1.0	Unknown	Good	(-)
100 × 2	4	0.8	Unknown	Poor	(-)
100 × 2	19	3.8	Unknown	Good	(-)
100 × 2	12	2.4	Eradicated	Good	(-)
200 × 2	7	2.8	Eradicated	Excellent	(-)
100 × 2	5	1.0	Eradicated	Good	(-)

Table 1

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism
17	S.T.	58	F	Pneumonia Chronic bronchitis Chronic hepatitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)
18	K.K.	60	M	Pneumonia Chronic hepatitis	Resident flora ↓ Resident flora
19	M.N.	47	M	Acute pyelonephritis (-)	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> ↓ (-)
20	Y.N.	64	M	Chronic pyelonephritis Cerebral infarction, Decubitus	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup>
21	F.S.	68	F	Acute cystitis Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> ↓ (-)
22	Y.H.	76	F	Chronic cystitis Gastric cancer, DM, Angina pectoris	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> ↓ (-)

場合には発熱，喀痰性状，喀痰量などを，また尿路感染症の場合には発熱，頻尿，排尿痛などの臨床症状および尿沈渣所見，血沈，CRP，白血球増多などの検査所見の改善の程度から著効，有効，やや有効，無効と判定した。

## II. 成 績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例 1 から症例 6 までは急性咽喉頭炎例で，症例 1 から症例 4 までは咽喉頭培養にて常在菌のみ検出され，起炎菌を明らかにすることはできなかったが，咽喉痛，咽喉発赤は改善し臨床的には有効であった。症例 5 および 6 は起炎菌は明らかでなく，本剤投与にても咽喉痛は不変で無効と判定された。

症例 7 から症例 9 までは急性扁桃炎例で症例 7 は咽喉頭培養にて *S. pneumoniae* が検出され，細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例 8 および症例 9 は起炎菌を明らかにすることはできなかったが，臨床的には有効であった。

症例 10 から症例 12 までは急性気管支炎例で，症例 10 および症例 11 は起炎菌を明らかにすることはできなかったが，臨床的には有効であった。症例 12 は起炎菌は明らかでなく，本剤投与にても咳嗽，喀痰は不変で無効と判定された。

症例 13, 14 は慢性気管支炎例で，症例 13 は喀痰培養にて常在菌のみ検出され，起炎菌を明らかにすることはで

きなかったが，喀痰の性状が改善し，臨床的には有効であった。症例 14 は，喀痰培養にて *S. pneumoniae* が検出され，細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例 15, 16 は気管支喘息に感染を合併した症例で，症例 15 は，喀痰培養にて *S. aureus* が検出されたが，細菌学的にも臨床的にも著効であった。症例 16 は喀痰培養にて *S. pneumoniae* が検出されたが，臨床的にも細菌学的にも有効であった。

症例 17, 18 は肺炎例で 2 例共各種基礎疾患を有していた。症例 17 は喀痰培養にて，*S. pneumoniae* が検出されたが，臨床的にも細菌学的にも有効であった。症例 18 は起炎菌を明らかにすることはできなかったが，本剤投与にても咳嗽・喀痰・肺異常陰影は改善せず，無効と判定された。これら呼吸器感染 18 例の臨床評価では，有効以上 14 例 (77.8%) という結果であった。

代表的症例を 1 例示す。

### 症例 17 S.T. 58 才 女 (肺炎)

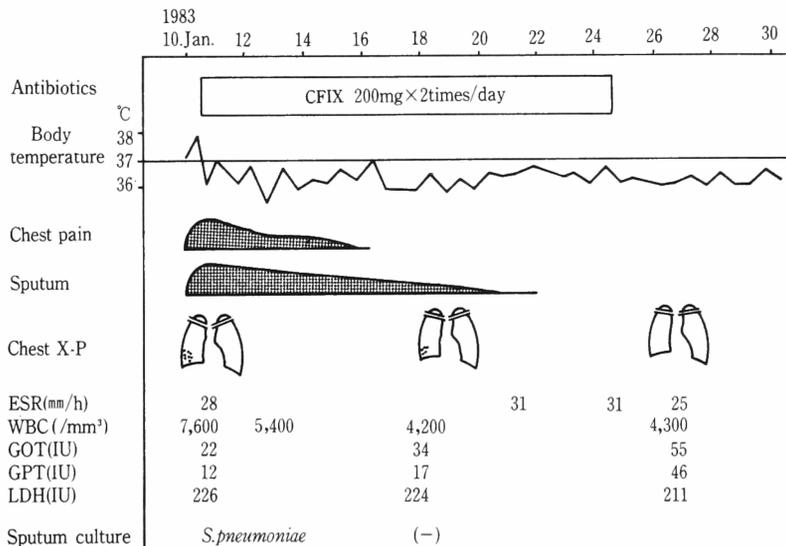
昭和 58 年 1 月 2 日より咳嗽，喀痰，胸痛，発熱が出現，胸部レ線上下肺野に浸潤影を認め，喀痰培養にて *S. pneumoniae* を検出した。CFIX 1 回 100mg，1 日 2 回，14 日間経口投与にて，自覚症状は改善し，胸部レ線浸潤影の消失，および菌消失をみた (Fig. 2)。

症例 19 は急性腎盂腎炎例で，尿培養にて *E. coli* が 10<sup>5</sup>/ml 以上検出され，細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例 20 は慢性腎盂腎炎例で，基礎疾患として脳

(Continued)

Treatment			Effect		Side effect
Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological	Clinical	
200 × 2	14	5.6	Eradicated	Good	(-)
200 × $\frac{3}{2}$	4 7	4.6	Unknown	Poor	(-)
100 × 2	10	2.0	Eradicated	Good	(-)
200 × 2	14	5.6	Persisted	Fair	(-)
100 × 2	5	1.0	Eradicated	Fair	(-)
100 × 2	5	1.0	Eradicated	Good	(-)

Fig. 2 Case 17 S.T., 58y.o., Female, Pneumonia



梗塞, 褥瘡を有していた。尿培養にて *P. aeruginosa* が  $10^5$ /ml 以上検出され, 本剤投与後も菌は不変であったが, 発熱が改善したため, やや有効と判定した。症例21は急性膀胱炎例で, 基礎疾患として脳血栓症を有していた。尿培養にて *E. coli* が  $10^5$ /ml 以上検出され, 本剤投与にて菌消失をみたが, 投与終了3日目に *E. coli* が  $10^5$ /ml 以上検出され, やや有効と判定した。症例22は慢性膀胱炎例で, 基礎疾患として, 胃痛, 狭心症, 糖尿

病を有していた。尿培養にて *E. coli* が  $10^5$ /ml 以上検出され, 細菌学的にも臨床的にも有効であった。これら尿路感染症4例では, 有効以上2例(50%), やや有効以上4例(100%)という結果であった。

### III. 副作用

本剤の投与中, 症例3で, 口唇に発疹の出現を認めたと。本剤との因果関係は不明であるが本症例は急性咽頭

Table 2 Laboratory findings

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Bas. (%)	Eo. (%)	Neu. (%)	Lym. (%)
1	Before	405	12.9	37.9	5,300	0	0	63	33
	After								
2	Before	477	14.8	44.3	4,200	0	0	60	43
	After								
3	Before	519	15.7	47.1	6,700	0	5	56	35
	After	510	15.3	45.3	3,900	5	0	61	30
4	Before	547	16.6	51.1	7,700	0	0	69	29
	After	513	15.8	47.3	3,800	0	0	43	53
5	Before								
	After	455	14.3	43.6	6,600	0	1	48	47
6	Before	486	15.1	44.9	5,300	0	0	63	33
	After	480	15.1	44.3	4,300	0	0	60	37
7	Before	453	13.8	41.6	4,400	0	0	65	31
	After	434	13.3	38.7	3,900	0	0	43	54
8	Before	433	14.1	42.5	25,300				
	After	414	13.4	39.5	8,600	1	0	58	33
9	Before	441	13.6	40.4	2,600	0	0	56	41
	After	457	14.2	41.6	4,100	0	2	54	38
10	Before	433	13.3	40.5	7,900	0	0	85	11
	After	369	11.9	37.5	3,900				
11	Before	468	14.6	43.9	5,300	0	3	60	34
	After	502	15.6	46.1	5,300	0	1	60	35
12	Before	430	13.1	39.9	7,100	2	0	62	31
	After	427	13.0	38.8	4,700	0	0	59	37
13	Before	407	13.0	39.9	4,200	0	1	61	33
	After	356	11.0	34.5	4,200	0	4	61	32
14	Before	360	10.9	33.1	9,100	0	0	54	36
	After	351	10.7	32.6	6,000	0	0	66	28
15	Before	463	14.5	43.6	7,700	0	0	66	27
	After	464	14.0	42.6	8,400	0	6	62	28
16	Before	351	12.0	36.6	3,200	0	0	65	31
	After	361	12.1	37.7	3,600	0	5	42	49
17	Before	353	12.2	35.5	7,600	0	0	57	39
	After	397	13.7	40.2	4,300	0	1	58	36
18	Before	457	14.8	44.3	14,000	0	1	76	19
	After	470	14.2	44.3	5,800	0	0	68	27
19	Before	494	15.3	47.0	16,700	0	0	73	20
	After	441	14.0	41.4	6,000	0	0	60	38
20	Before	413	14.1	42.4	12,600	0	1	67	25
	After	387	13.1	39.8	10,500	0	0	79	18
21	Before	353	11.9	35.6	19,000	0	0	90	7
	After	326	10.6	32.9	8,200	0	0	69	26
22	Before	369	10.2	30.8	4,800	0	0	65	29
	After	393	10.9	33.6	4,500	0	0	57	39

before and after treatment

Mon. (%)	Plate. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	CRP	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
4	15.0		17	6	65	0.37	11.3	0.9
3	15.4	##	16	10	70	0.62	10.3	0.9
		-	18	13	67	0.30	10.9	0.9
4	25.3	-	13	16	94	0.99	8.3	1.1
4	23.3		16	10	80	0.85	9.0	1.0
2	23.6	#	36	50	102	0.70	15.8	1.6
4	20.5	-	22	35	77	0.33	14.7	1.2
			22	13	75	0.51		
4	21.4		16	17	79	0.43	12.2	0.9
4	20.3	-	23	13	99	0.50	13.3	1.1
3	23.0	-	21	16	104	0.50	14.7	1.0
4	22.1		22	15	95	0.99	16.0	0.9
3	19.5		20	9	76	0.40	11.8	0.8
	28.4	5+	11	18	102	1.24	14.7	0.9
8	36.3	#	13	19	121	0.38	11.4	0.8
3	11.5	-	58	59	132	0.40	12.8	0.8
6	16.4		46	52	124	0.50	10.4	0.7
4	11.3	##	29	25	109	1.00	17.8	0.8
	16.1	-	36	26	109	0.43	16.4	0.8
3	18.7	-	18	13	85	0.64	11.1	0.9
4	20.2	-	21	11	95	0.53	14.2	0.8
5	29.8	-	11	8	126	0.70	11.1	0.9
4	29.4		17	14	115	0.40	13.5	0.9
5	28.5	-	18	11	167	0.40	16.3	0.9
3	27.6	-	14	9	129	0.30	11.7	0.8
10	29.3		17	5	90	0.61	20.0	0.9
6	26.7	±	16	9	81	0.58	21.9	1.0
7	22.3	#	22	9	109	0.65	15.1	1.2
4	32.7		13	14	106	0.34	15.2	0.8
4	14.0	-	19	11	106	0.50	20.8	0.8
4	13.7		29	18	122	0.80	13.4	0.8
4	18.0	+	22	12	107	1.17	7.5	0.7
5	17.5	-	55	46	133	0.52	9.8	0.8
4	30.0	#	22	14	121	0.51	15.0	0.9
5	22.7	+	63	64	142	0.65	19.2	1.0
7	27.6	5+	23	20	133	1.20	12.9	0.8
			60	74	171			
2	44.7	-	14	40	124	0.60	14.9	0.8
7	30.5		28	19	117	0.33	22.8	1.0
3	37.9		31	28	119	0.39	13.3	0.8
3	23.3	6+	22	10	49	1.61	17.5	0.9
5	33.5	5+	25	40	83	0.57	17.4	0.9
6	21.0	±	14	8	123	0.29	15.5	0.9
4	19.0	±	26	19	140	0.25	12.5	0.7

炎で1日200mg 5日間本剤を投与、終了後に口唇の軽度発疹を伴って来院した患者で、その後、外用剤の対症療法にて発疹の軽快をみた。他にとくに副作用と考えられる症状を呈した症例はなかった。投与前後に施行した末梢血、肝機能、腎機能検査などの成績はTable 2に示したとおりである。症例19では投与中、S-GOT (23→60IU), S-GPT (20→74IU), AL-P (133→171IU), S-Amy値 (229→418IU)の上昇を認めたが軽度で本剤投与終了後、正常値に復した。本症例は胆石等の所見は見られず、本剤との関係が疑われた。以上の他には本剤によると思われる検査値の異常を認めた症例はなかった。

#### IV. 考 按

今回、われわれは内科領域の感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床的検討を行ったが、その結果はやや有効以上が81.8%、有効以上が72.7%という成績であった。

同定し得た起炎菌は、*S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*で、*P. aeruginosa*を除く全例で菌消失をみ、これらの菌に対する高い抗菌力が証明された。また *P. aeruginosa* の例でも菌は持続したが、解熱をみ、臨床的にはやや有効であった。起炎菌を同定し得

た9例中、有効以上8例(88.9%)、やや有効以上9例(100%)で臨床的にも高い有効性を示した。

尿路感染症の有効率が50%とやや低値であったが、これはやや有効例がいずれも脳血管障害を伴った全身状態のかなり不良な症例であり、このような宿主側の条件が少なからず関与していたものと考えられる。

投与量については、22例中21例に1回100~200mg 1日2回の投与を行い、有効以上は16例(76.2%)という成績が得られた。

臨床的な副作用として、本剤投与終了時1例で発疹を認めたが、外用剤の対症療法により軽快した。

以上よりCFIXは内科的感染症に対し、1日2回の投与で臨床的使用に十分耐え得る薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 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)

### CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

TAKEHIKO NOBUOKA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI  
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin antibiotic, was administered to patients with RTI and UTI, and examined for its clinical effect. The subjects consisted of 22 patients (8 males and 14 females). Their ages ranged from 18 to 76 years with an average of 49.0 years. The breakdown of the infections was acute pharyngitis in 6 patients, acute tonsillitis in 3, acute bronchitis in 7, pneumonia in 2, acute pyelonephritis in 1, acute cystitis in 1 and chronic cystitis in 2.

In clinical effect, the improvement rates of "moderately improved" or better response and of "slightly improved" or better response were 72.2% (16 patients) and 81.8% (18 patients) of the 22 patients. The causative organisms identified were 9 cases and the breakdown of the organisms was *S. pneumoniae* in 4 cases, *E. coli* in 3, *S. aureus* in 1 and *P. aeruginosa* in 1. *P. aeruginosa* in 1 persisted, but the remaining organisms were eradicated in the other 8 after dosing with CFIX.

As for side effects attributed to the drug, eruption occurred in the labia oris of one patient. However, the eruption disappeared rapidly after withdrawal of the drug. Laboratory examinations disclosed an increase of S-GOT, S-GPT and AL-P values in one patient. However, the values returned to normal after the discontinuation of the drug.