Cefixime (CFIX) に関する臨床的研究

鈴木康稔・山作房之輔
水原郷病院内科

新しい経口セファロスポリン系抗生剤である Cefixime (CFIX) を水原郷病院を受診した患者12例に用い，臨床効果および安全性を検討した。

対象患者は男性4例，女性8例で年齢は27才から94才にわたる。その内訳は急性腸炎1例，胆のう炎1例，急性腎盂腎炎4例，慢性腎盂腎炎4例，慢性気管支炎2例で，そのうち7例は何らかの基礎疾患を有していた。起炎菌別では *E.coli* が5例，*P.mirabilis* が2例，*V.parahaemolyticus*，*C.freundii*，*H.influenzae* が各1例であった。

投与量は主として1回50mg～200mg，1日2回投与し，投与日数は3～15日におよんだ。

結果は急性腸炎と胆のう炎例はいずれも有効であった。急性腎盂腎炎4例のうち1例は菌血症を合併していたが，本剤にて著効であった。他の3例も有効であった。慢性腎盂腎炎4例中2例は本剤投与後も菌が不変であり無効であったが，残り2例のうち1例は有効で，他の1例はやや有効であった。慢性気管支炎2例はいずれも有効であった。

以上12例を総合すると著効1例，有効8例，やや有効1例，無効2例で有効以上でみた有効率は75%であった。

細菌学的には12例中10例に原因菌と考えられる菌を分離できたが，その効果は消失6例，菌交代2例，不変2例であった。

副作用については臨床的なものは認められなかった。臨床検査値異常として Al-P 上昇を1例にみたが，他の11例には本剤によると思われる異常を認めたものはなかった。

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ァロスポリン系抗生物質で，従来の経口用セファロスポリン剤，ペニシリン剤と異なり，各種の β-ラクタマーゼに安定で，特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示す[1,2]。今回，私どもは CFIX を使用する機会を得たので，その成績を報告する。

対象と方法

1．対　象

対象患者は昭和58年6月から昭和60年2月にかけて当院に入院または外来を受診した12例で，男性4例，女性8例，年齢は27才から94才にわたる。

内訳は急性腸炎1例，胆のう炎1例，急性腎盂腎炎4例，慢性腎盂腎炎4例，慢性気管支炎2例で，そのうち7例は何らかの基礎疾患を有していた。

原因菌は12例中10例で判明し，*E.coli* が5例，*P.mirabilis* が2例，*V.parahaemolyticus*，*C.freundii*，*H.influenzae* が各1例ずつであった。

2．投与量・投与方法

CFIX の50mg (力価) または100mg (力価) 含有カプセルを用いた。

投与量は各症例ごとで異なるが，主として1回量50mg～200mg を1日2回投与した。

投与方法はすべて食後経口投与を原則とし，1日2回投与では朝・夕食後に投与し，1日3回投与の2例では朝・昼・夕食後に投与した。投与期間は3～15日間であった。なお，投与にあたり，本人または家族の同意を得た。

3．効果判定基準

原因菌の判明している症例についてはその消長を加味し，臨床症状，検査成績から著効 (Excellent)，有効 (Good)，やや有効 (Fair)，無効 (Poor) に分類した。

4．副　作　用

薬剤投与前後の末梢血液所見，肝機能成績，BUN，血清クレアチニン値を比較し，また投与時の悪心，嘔吐，発疹，発熱などの臨床症状にも留意した。

成　　績

1．臨床効果（Table 1）

症例は比較的高齢者が多かったが，3の基準によって判定した結果，全体として著効1例，有効8例，やや有効1例，無効2例であった。

細菌学的には，12例中10例に原因菌と考えられる菌を分離できたが，細菌学的にみた効果は消失6例，菌交代2例，不変2例であった。また分離菌10株のうち8株に薬剤のMICを測定したが，他の経口β－ラクタム剤（CCL，CEX，ABPC，AMPC）に比しいずれも低いMIC値を示した。

次に各症例について経過の概要を述べる。

症例1：昭和58年9月11日の夕食でアジの刺身を食べた。9月13日昼頃から嘔吐，下痢，腹痛が出現し翌日入院した。すぐに便培養を行なったところ，*V. parahaemolyticus*を起炎菌とする急性腸炎と判明した。本剤100mg/日を5日間投与したところ菌が消失し，自・他覚所見も改善して有効であった。

症例2：昭和59年1月下旬より右季肋部痛が持続するために2月2日来院した。来院時に発熱と黄疸を認め，腹部エコーで胆石症を合併していることが判明した。本剤300mg/日を7日間投与したところ下熱し，黄疸が消失し，自覚症状も改善して有効であった。

症例3：昭和58年6月26日に悪寒，吐気，発熱があり翌日来院。中間尿で膿尿が認められ，尿培養から*E. coli*が10^7/ml検出され急性腎盂腎炎と判明した。本剤100mg/日を3日間投与したところ下熱し，膿尿も改善し有効としたが，投与後の尿培養で*S. epidermidis*が10^4/ml検出され，細菌学的効果は菌交代であった。

症例4：昭和58年10月31日から悪寒，発熱があり翌日来院。検尿で膿尿が認められ，尿培養から*E. coli*が

Table 1　Clinical results of CFIX

Case	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	MIC of CFIX (μg/ml) 10^6cells/ml	Dose Daily
1. T. A.	76 F	Acute enterocolitis	*V. parahaemolyticus*	0.1	50mg × 2
2. M. S.	55 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Not tested		100mg × 3
3. S. T.	27 F	Acute pyelonephritis	*E. coli* → *S.epidermidis*		50mg × 2
4. T. K.	71 F	Acute pyelonephritis	*E. coli*	0.2	100mg × 2
5. M. K.	72 F	Acute pyelonephritis (R. A.)	*C. freundii*	0.78	50mg × 2
6. K. H.	75 F	Acute pyelonephritis (Bacteremia)	*E. coli*		200mg × 2
7. N. S.	72 M	Chronic pyelonephritis (Apoplexia)	*P. mirabilis*	≦0.025	50mg × 2
8. S. W.	94 M	Chronic pyelonephritis (Apoplexia)	*E. coli* → *C. freundii*	0.2 50	100mg × 2
9. K. H.	62 M	Chronic pyelonephritis (Apoplexia)	*P. mirabilis* → *P. mirabilis*	≦0.025	50mg × 2
10. T. K.	82 F	Chronic pyelonephritis (R. A.)	*E. coli* → *E. coli*	0.2 0.2	50mg × 2
11. I. K.	72 F	Chronic bronchitis	*H. influenzae*	0.05	100mg × 2
12. K. A.	71 M	Chronic bronchitis	Normal flora		100mg × 3

10^6/ml 検出された。本剤200mg/日を7日間投与したところ下熱し，菌も消失して有効であった。

症例5：慢性関節リウマチでプレドニンを10mg/日使用中であった。入院中発熱がみられるようになり，尿培養を行なったところ *C. freundii* が10^4/ml 検出された。本剤100mg/日を6日間投与したところ下熱し，菌も消失して有効であった。

症例6：昭和60年1月22日頃より発熱が持続するために1月25日入院となる。入院時の尿培養で *E. coli* が10^6/ml 検出され，急性腎盂腎炎と判明したことから本剤400mg/日の投与を開始したが，2日後に入院時の静脈血培養からも同菌が検出され菌血症を合併していることも判明した。しかしその頃にはすでに下熱傾向にあり本剤の投与を持続したところ，下熱し菌も消失したので著効とした。

症例7：脳梗塞後遺症のためほとんどベッド上で生活している。尿失禁をするようになり検査したところ膿尿がみられ，尿培養でも *P. mirabilis* が10^6/ml 検出され慢性腎盂腎炎と判明した。本剤100mg/日を15日間使用したところ膿尿が改善し，尿中細菌も消失して有効であった。

Days	Total	Bacteriological effect	Clinical effect
5	0.5g	Eradicated	Good
7	2.1g	Unknown	Good
3	0.3g	Changed	Good
7	1.4g	Eradicated	Good
6	0.6g	Eradicated	Good
9	3.6g	Eradicated	Excellent
15	1.5g	Eradicated	Good
13	2.6g	Changed	Fair
6	0.6g	Unchanged	Poor
9	0.9g	Unchanged	Poor
7	1.4g	Eradicated	Good
7	2.1g	Unknown	Good

症例8：脳梗塞後遺症で入院中であるが，おむつを着用している。昭和58年10月9日より発熱し，10月11日の尿検査で膿尿がみられ，尿培養でも *E. coli* が10^6/ml 検出された。本剤200mg/日を13日間使用したが，少し下熱した程度で膿尿は改善せず，やや有効とした。細菌学的にも *E. coli* 10^6/ml から *C. freundii* 10^7/ml に菌交代した。本例はのちにST合剤を用いたところ有効であった。

症例9：脳出血後遺症で入院中であるが，寝たきりの状態であり時々腎盂腎炎を反覆している。昭和58年11月下旬頃より発熱したので検査をしたところ，カテーテル尿で膿尿がみられ，尿培養でも *P. mirabilis* が10^6/ml 検出された。12月6日より本剤100mg/日を6日間投与したが，本菌のMICが≦0.025μg/ml と良好であるにもかかわらず，投与後も膿尿が持続し，尿中細菌も *P mirabilis* 10^6/ml と不変であり無効であった。

症例10：基礎疾患の慢性関節リウマチのため関節が変形し寝たきりの状態であり，おむつを使用しているが，前例と同様に時々腎盂腎炎を反覆している。昭和58年12月4日に38°Cの発熱がみられ検査したところ，カテーテル尿で膿尿がみられ，尿培養でも *E. coli* が10^6/ml 検出された。12月7日より本剤100mg/日を9日間使用したが，本菌のMICが0.2μg/ml と良好であるにもかかわらずその後も膿尿が持続し，尿中細菌も *E. coli* 10^6/ml と不変であり無効であった。本例はのちにBAY-o 9867に変更したところ，やや有効となった。

症例11：慢性気管支炎で経過をみていたが，咳嗽・喀痰がひどくなり昭和59年11月5日に喀痰培養を行なったところ *H. influenzae* が検出された。同日より本剤200mg/日を7日間投与したところ自覚症状が軽減され，喀痰中の細菌も消失して有効であった。

症例12：4～5年前より咳嗽・喀痰が続いていたが，昭和59年11月中旬より症状が強くなり11月20日に入院となる。喀痰培養では有意な菌を分離できず，normal flora であった。本剤300mg/日を7日間使用したところ自覚症状が軽減され有効であった。

2．副　作　用

臨床的な副作用は1例も認められなかった。

薬剤投与前後における臨床検査成績を Table 2 に示す。症例2で投与後のGOT，GPT，Al-P値が上昇しているが，いずれも本剤によるものではなく，基礎疾患

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of CFIX

Case		R B C ($\times 10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	W B C (/mm^3)	Eosino. (%)	S-GOT
1. T. A.	B	474	15.0	19,600	0	32
	A	388	11.5	6,500	2	25
2. M. S.	B	489	15.0	19,300	0	46
	A	471	14.4	5,800	3	51
3. S. T.	B	399	12.9	7,100	0	31
	A	309	9.6	4,700	2	25
4. T. K.	B			9,600		30
	A			3,900		28
5. M. K.	B	338	10.8	12,400	0	24
	A	328	10.5	12,200	1	20
6. K. H.	B	325	10.8	19,800	0	28
	A	308	10.1	4,500	2	22
7. N. S.	B	456	14.8	7,100	0	14
	A	477	14.9	6,200	2	16
8. S. W.	B	342	10.6	4,500	1	21
	A	325	10.2	6,600	0	25
9. K. H.	B	445	10.7	4,300	3	10
	A	445	10.4	3,700	7	16
10. T. K.	B	328	10.3	5,600	3	19
	A	328	9.7	6,300	5	19
11. I. K.	B	415	12.3	5,400	6	16
	A	443	13.5	5,000	4	20
12. K. A.	B	371	11.9	6,100	1	30
	A	445	14.6	6,000	3	33

(B : Before therapy, A : After therapy)

である胆石症のためと考えた。症例3で投与後のRBC, Hb値がいずれも下がっているが，発熱による脱水症が改善されたためであり，本剤によるものではないと考えた。症例12で投与後のAl-P値が8.9から13.7に上昇したが，その後の検査で徐々に改善して来ていることから本剤による異常値と考えられた。

その他本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

考　　察

Cefixime (CFIX) は従来の経口セファロスポリン剤に比し，特にグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を持つだけでなく，従来の経口セファロスポリン剤では抗菌力の弱かった *N. gonorrhoeae*, *Serratia*, Indole (+) *Proteus*, *H. influenzae* に対しても抗菌力が優れている。またグラム陽性菌では，*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対して他の経口セファロスポリン剤と同程度の抗菌力を有するが，*S. aureus* に対してはやや抗菌力が劣り，この点使用する際の注意がいると思われる。

私どもは今回グラム陰性菌感染症ないしはグラム陰性菌感染が疑われた感染症12例に対し本剤を使用したが，使用量が100mg/日～400mg/日と従来の薬剤に比し少ない量で多くの有効例を経験した。また12例中10例に原因菌と考えられる菌を分離できたが，うち8例は本剤に対するMICを測定した。その成績をみると接種菌量が10^6 cells/mlでいずれの菌も0.78μg/ml以下で発育が阻止されており，本剤のすぐれた抗菌力の一端を示している

S-GPT	Al-P (KAU)	B U N (mg/dl)	S-Creatinine
13 14	7.3 5.5	41 9	2.0 0.9
31 38	8.4 19.2	13 12	1.0 1.0
14 21	6.4 6.5	17 15	1.2 1.0
9 12	8.4 6.9		
16 26	5.3 6.3	33 50	1.4 1.6
12 13	5.1 3.8	23 12	1.5 1.1
8 9	7.8 8.0	18 23	1.3 1.3
37 20	5.7 6.8	5 13	1.1 1.1
10 8	6.9 6.5	17 12	1.1 1.1
8 8	6.7 7.3	19 18	1.1 1.0
11 14	8.9 9.1		
6 15	8.9 13.7	20 14	1.1 1.2

ものと思う。

無効例2例はいずれも慢性腎盂腎炎例で，原因菌は *P. mirabilis* と *E. coli* で接種菌量が10^6cells/ml でMICはそれぞれ≦0.025μg/ml，0.2μg/ml と良好であった。2例とも本剤100mg/日を投与したが，投与後も菌が不変であった。本剤に対するMICから効果が期待されたが，何らかの生体側の要因があり無効となったものと推測された。

臨床効果についてみると12例に使用し，著効1例，有効8例，やや有効1例，無効2例で，有効以上でみた有効率は75%と高く，基礎データを反映した優れた成績を得た。

一方，臨床的な副作用は1例も認められず，また，臨床検査値異常としてはAl-Pの上昇を認めたものの軽度で投与後に改善しており，大きな問題はないことから，安全性も高いものと思う。CFIXは従来の薬剤に比し，少ない用量でかつ2回投与で内科領域感染症に対して有用性が期待される。

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* antimicrobial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 25: 98～104, 1984

CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME

YASUTOSHI SUZUKI and FUSANOSUKE YAMASAKU
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Clinical efficacy and safety oı cefixime (CFIX), a new oral antibiotics of cephalosporin, were evaluated in 12 patients.

CFIX was administered to 12 cases consisting of 1 case with acute enterocolitis, 1 case with cholecystitis, 4 cases with acute pyelonephritis, 4 cases with chronic pyelonephritis and 2 cases with chronic bronchitis, at daily dosis of 100mg~400mg for 3 days~15 days by oral route. Clinical efficacy was evaluated to be excellent in 1 case, good in 8 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases. Thus CFIX was effective in 9 out of 12 cases in total with a rate of effectiveness of 75%

No apparent subjective symptoms due to side effect were observed. Slight degree of elevation of Al-P was observed in one case after the medication.