

Cefixime (CFIX)に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・葭山 稔
平賀 通・村田哲人・谷澤伸一・坂元一夫
多根病院内科

高松健次
和泉市立病院内科

新しい経口セフェム系抗生物質 Cefixime (CFIX) について基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

臨床分離の *E. coli* 35株, *K. pneumoniae* 23株, *P. mirabilis* 28株, *P. vulgaris* 12株は、すべて12.5 μ g/ml以下のCFIXにより発育が阻止され感受性分布のピークは*E. coli*では0.39 μ g/mlに、*K. pneumoniae*では0.1 μ g/mlに、*P. mirabilis*及び*P. vulgaris*では0.025 μ g/ml又はそれ以下に、それぞれ認められた。*S. aureus* 39株に対するCFIXの抗菌力はやや劣り、感受性分布のピークは12.5 μ g/mlに認められ、*P. aeruginosa*は40株すべて100 μ g/ml以上の耐性を示した。

急性気管支炎1例、慢性気管支炎急性増悪1例、慢性気管支炎2例、感染を伴った気管支拡張症4例、感染を伴った気管支喘息1例、感染を伴った肺線維症1例、肺炎2例、肺化膿症1例、肺癌二次感染1例、計14例に、CFIXを1回100~300mg(1例のみ400mg)宛、1日2回、4~16日間投与し、1例は効果判定より除外し、他の13例中有効9例、無効4例の臨床効果を認めた。GOT上昇、好酸球増多を各1例認めた以外、CFIX投与に伴う異常反応は認められなかった。

上記投与症例中、1回200mg宛1日2回投与中の感染を伴った気管支喘息、肺化膿症各1例に於て、喀痰中CFIX濃度を測定したが、1例では最高0.16 μ g/ml、他の1例では最高0.06 μ g/mlであった。

藤沢薬品工業株式会社中央研究所に於いて創製された経口用のセフェム系抗生物質 Cefixime (CFIX), (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 について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、呼吸器感染症患者に投与し有効性と安全性を検討し、一部の症例に於いて、CFIXの喀痰中移行の検討を実施したので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 39株, *E. coli* 35株, *K. pneumoniae* 23株, *P. mirabilis* 28株, *P. vulgaris* 12株, *P. aeruginosa* 40株のCFIXに対する感受性を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法によりMÜLLER-HINTON agar (栄研)を用いた寒天平板希釈法により行い、MÜLLER-HINTON broth (Difco)一夜培養菌液を100倍に希釈して接種した。

2. 成 績

CFIXに対する臨床分離菌の感受性分布を Table 1

に示した。

S. aureus 39株中29株は6.25~12.5 μ g/mlのCFIXにより発育が阻止されたが、100 μ g/ml以上のMICを示す株も3株存在した。*E. coli* 35株はすべて0.1~12.5 μ g/mlのCFIXにより発育が阻止され、感受性分布のピークは0.39 μ g/mlに認められた。*K. pneumoniae*のCFIXに対する感受性は0.025 μ g/ml又はそれ以下を示すものから12.5 μ g/mlを示すものまで存在し、幅広い分布が認められた。

P. mirabilis 28株はすべて1.56 μ g/ml以下のMICを示し、このうち23株はMIC 0.025 μ g/ml又はそれ以下とすぐれた感受性を示した。*P. vulgaris* 12株もすべて3.13 μ g/ml以下のCFIXにより発育阻止され、感受性分布のピークは \leq 0.025~0.05 μ g/mlに認められた。*P. aeruginosa* 40株はすべて100 μ g/ml以上の耐性を示した。

II. 臨床的検討

1. 研究対象ならびに研究方法

1983年2月より1984年3月の間に多根病院内科ならび

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to CFIX

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>									12	17	2	5	2	1
<i>E. coli</i>			1	9	17	4				4				
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	7	2		2	1		2	1				
<i>P. mirabilis</i>	23	2		1	1		1							
<i>P. vulgaris</i>	5	4	1	1				1						
<i>P. aeruginosa</i>														40

Table 2 Clinical results

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases and/or complications	Causative organism
1	67	M	Acute bronchitis	Old pulm. tbc.	?
2	57	M	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Old pulm. tbc. Cor pulmonale	?
3	52	M	Chronic bronchitis	Esophageal cancer	<i>P. aeruginosa</i>
4	73	M	Chronic bronchitis	—	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>
5	79	M	Infected bronchiectasis	Hypertension	?
6	35	M	Infected bronchiectasis	Cor pulmonale Chronic respiratory failure	?
7	35	M	Infected bronchiectasis	Cor pulmonale Chronic respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i> (?)
8	45	F	Infected bronchiectasis	—	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>
9	66	M	Infected bronchial asthma	—	<i>S. aureus</i>
10	58	F	Infected pulmonary fibrosis	—	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>
11	73	M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>
12	39	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>
13	32	F	Lung abscess	Bronchiectasis	?
14	83	M	Infected lung cancer	—	?

に和泉市立病院内科に入院あるいは通院した急性気管支炎1例、慢性気管支炎急性増悪1例、慢性気管支炎2例、感染を伴った気管支拡張症4例、感染を伴った気管支喘息1例、感染を伴った肺線維症1例、肺炎2例、肺化膿症1例、肺癌二次感染1例、計14例の呼吸器感染症にCFIXを投与し、有効性と安全性の検討を実施した。Table 2にCFIXの投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、CFIX投与量を一括表示した。

CFIXの投与は1回100~400mg宛、1日2回、朝食後と夕食後に経口投与した。

治療効果の判定に際して、CFIX投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認めCFIX投与中止後も症状

の再燃をみない場合を著効、CFIX投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CFIX投与により症状の改善傾向を認めた場合あるいはCFIX投与により明らかに症状の改善を認めてもCFIX投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効、CFIX投与によって症状の改善が認められない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して、CFIX投与前後の原因菌の消長を基にして細菌学的効果の判定を実施した。なお、この場合、CFIX投与により喀痰が完全に消失した場合は、原因菌も消失したと判断を下した。

一方、CFIXの副作用有無の検討を目的として、自

with CFIX therapy

Administration of CFIX		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
Daily dose	Duration (days)			
200mg × 2	16	Good	?	—
200mg × 2	11	Good	?	Elevation of GOT
200mg × 2	4	Poor	Persisted	—
200mg × 2	14	Poor	Persisted	—
100mg × 2	5	Poor	?	Eosinophilia
200mg × 2	13.5	Good	?	—
100mg × 2	6.5	Good	Persisted	—
300mg × 2	14	Good	Eradicated	—
200mg × 2	12	Poor	Persisted	—
100mg × 2	13.5	Good	?	—
100mg × 2	9.5	Good	Eradicated	—
300mg × 2	14	Good	Eradicated	—
200mg × 2	14	Good	?	—
400mg × 2 200mg × 2	2 5	Excluded	Excluded	—

他覚症状の観察を行うとともに、CFIX 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を可能な限り実施した。

また、CFIX の喀痰中への移行を検討する目的で、症例9ではCFIX を7日間継続投与を行った時点で、また症例13では9日間連続投与を行った時点で、CFIX 服用後1時間毎に喀痰を分割採取し、喀痰中のCFIX 濃度を測定し、同時に測定した血清中CFIX 濃度と対比検討した。CFIX 濃度測定は、血清は *E. coli* ATCC 39188 を、喀痰は *P. rettgeri* No.69 を検定菌とした bioassay (寒天平板拡散法) により実施した。測定用培地は Nutrient agar (Difco) を用い、血清はそのまま、喀痰は blender により均質化後測定に供した。なお、血清中濃度測定の場合は保存血清 (コンセーラ)、喀痰中濃度測定の場合は pH7.0、M/15 磷酸緩衝液により CFIX を希釈して検量線を作成した。

2. 成績

CFIX 投与14例の治療成績は Table 2 に示したとおり、臨床的には有効9例、無効4例、判定より除外1例、細菌学的には菌消失3例、不変4例、不明6例、判定より除外1例であった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1, 67歳, 男, 急性気管支炎。

約2週間前から咳嗽、膿性痰を訴え、AMPC 1日1g 投与を2週間継続したが膿性痰持続、CRP (6+) のためCFIX 投与に変更、症状軽快し、CRP 陰性化した。起炎菌は不明であった。

症例2, 57歳, 男, 慢性気管支炎急性増悪。

慢性気管支炎にて近医通院中、膿性痰増加、呼吸困難増強のため受診した。AMPC 1日1.5g 8日間投与したが無効、CFIX 投与に変更後、喀痰非膿性化し、呼吸困難も軽減した。起炎菌不明であった。CFIX 投与により GOT が27から43に上昇した。なお、CFIX 投与中止後の GOT の追跡は実施し得なかった。

症例3, 52歳, 男, 慢性気管支炎。

慢性気管支炎管理中、食道癌に罹患、放射線治療により食道癌の症状は軽快していた。膿性痰の増加を認めCFIX 投与を開始した。CFIX 投与後も喀痰性状不変のため無効と判定した。なお喀痰より *P. aeruginosa* を起炎菌として分離し、CFIX 投与後も存続した。

症例4, 73歳, 男, 慢性気管支炎。

約10年前から気管支炎症状持続、約1週間前から咳嗽、膿性痰増加のためCFIX 投与を実施した。CFIX 投与1週間後には咳嗽、喀痰やや減少し有効かと考えられたが、その後発熱、喀痰増加のため無効と判定した。

喀痰中、*S. aureus* と *K. pneumoniae* はCFIX 投与後も残存した。

症例5, 79歳, 男, 感染を伴った気管支拡張症。

左下葉に気管支拡張を認め、数年前より咳嗽、喀痰が出現、時に血痰を訴えていた。約10日前から38.5°C内外の発熱、膿性痰増加を来たしたためCFIX を投与した。1回100mg 宛1日2回、5日間の投与によっても発熱、咳嗽、膿性痰持続のため無効と判断した。

CFIX 中止後 CZX 1日4g の点滴静注を実施し症状の軽快をみた。CFIX 投与により末梢血好酸球が1% (白血球8,500) から11% (白血球6,600) に増加が認められた。この好酸球増多は CZX 投与中継続し、CZX 投与中止後正常に復した。なお、喀痰より起炎菌を決定し得なかった。

症例6, 35歳, 男, 感染を伴った気管支拡張症。

両側肺広範囲に嚢胞状の気管支拡張が存在し、幼少時から咳嗽、喀痰が持続していた。CFIX 投与により症状改善し、呼吸不全症状も軽快、有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例7, 35歳, 男, 感染を伴った気管支拡張症。

症例6と同一症例。前回CFIX 投与により症状軽快約2ヶ月後より再び喀痰量の増加、膿性化を認めたためCFIX を投与した。CFIX 投与により喀痰量減少、非膿性化がみられ、CRP、赤沈値も改善が認められた。喀痰より *P. aeruginosa* を分離し、CFIX 投与後も残存した。

症例8, 45歳, 女, 感染を伴った気管支拡張症。

咳嗽、膿性喀痰持続に対してCFIX を使用した。喀痰量減少、非膿性化を認め、有効と判定した。喀痰中 *S. aureus*, *H. influenzae* はCFIX 投与により消失した。

症例9, 66歳, 男, 感染を伴った気管支喘息。

気管支喘息治療中、かなり大量の膿性痰を喀出するようになり、喀痰から *S. aureus* を分離した。CFIX 投与により症状不変、*S. aureus* も変化が認められなかった。

CFIX 投与1週間目に於て、喀痰中CFIX 濃度を測定したが、CFIX 内服直後より1時間目までの喀痰では0.16 μ g/ml の濃度にCFIX を認め、連続採取した他の喀痰のCFIX 濃度は0.05~0.06 μ g/ml を示した。なお同時期の血清中濃度はCFIX 内服4時間20分後に於て3.90 μ g/ml を示した。

症例10, 58歳, 女, 感染を伴った肺線維症。

全肺野に索状陰影を認め、咳嗽、喀痰を持続していた患者であるが、38°Cの発熱、膿性痰の増加に対してCFIX を投与した。CFIX 投与により翌日より解熱、喀

痰の減少を認めた。CFIX 投与前喀痰より *H. influenzae*, *K. pneumoniae* を分離していたが、CFIX 投与後喀痰の細菌学的検索を実施し得ず、細菌学的効果は不明に終わった。

症例11, 73歳, 男, 肺炎。

慢性気管支炎で通院中, 38°C内外の発熱を来し, 胸部レ線像で右中葉に肺炎陰影を認めた。AMPC 1日1gの投与を行ったが解熱傾向なく, CFIX に変更, 解熱, 咳嗽, 喀痰減少し, 胸部レ線所見も改善した。起炎菌は *K. pneumoniae* であった。

症例12, 39歳, 男, 肺炎。

胸痛, 咳嗽, 喀痰を訴えて受診, 胸部レ線像で気管支拡張と共に左下野に肺炎像を認めた。CFIX 投与によ

り症状消失, 胸部の肺炎陰影も消失した。細菌学的にも *H. influenzae* の消失を認めた。

症例13, 32歳, 女, 肺化膿症。

約2.5年前から咳嗽, 喀痰が持続, 時々発熱を訴えていた。CCL 投与するも無効, CFIX 投与開始3~4日後より咳嗽, 喀痰はかなり軽快し, 白血球増多, CRP も改善を認め有効と判定した。CFIX 投与前の喀痰より, 明らかな起炎菌を分離し得なかった。

CFIX 投与9日目に於て, 喀痰中 CFIX 濃度測定を実施した結果, 採取したすべての喀痰について0.03~0.06 µg/mlを示した。

症例14, 83歳, 男, 肺癌二次感染。

陳旧性肺結核を有する患者, 咳嗽, 喀痰の増加を訴

Table 3 Laboratory findings before and after CFIX therapy

Case No.		RBC ×10 ⁴	Hb (g/dl)	WBC	Eos. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K-A)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	427	14.4	8,100	0	31	19	5.3	15	0.8
	A	414	14.0	6,400	1	28	19	4.5	18	0.8
2	B	446	12.4	6,300	1	27	15	5.9	16	0.5
	A	423	11.7	4,700	0	43	20	5.4	15	0.4
3	B	455	14.3	5,200	0	22	13	5.6	22	0.9
	A	492	15.3	4,500	0	30	20	6.2	23	1.0
4	B	485	15.6	6,300	6	22	12	5.3	18	1.4
	A	442	14.2	8,500	2	/	/	/	/	/
5	B	374	12.6	8,500	1	18	9	7.4	25	1.6
	A	320	10.5	6,600	11	24	10	6.2	30	1.7
6	B	489	13.5	7,700	11	21	22	4.4	12	0.5
	A	497	13.8	7,000	7	12	11	4.5	11	0.7
7	B	584	16.4	7,200	5	15	8	6.1	12	0.6
	A	517	14.7	10,200	3	13	7	5.0	10	0.6
8	B	502	15.0	7,300	2	16	10	6.8	9	0.4
	A	468	13.5	4,900	0	19	17	6.9	9	0.6
9	B	449	15.5	5,900	10	30	24	3.9	24	1.1
	A	436	14.9	5,600	19	30	23	4.1	17	1.1
10	B	382	12.0	13,100	0	24	16	8.9	11	0.3
	A	400	12.2	8,000	1	34	22	8.7	15	0.3
11	B	448	13.5	4,600	8	14	7	6.3	19	1.1
	A	496	14.8	4,100	4	14	9	6.3	21	0.9
12	B	554	16.6	9,000	/	17	6	7.2	/	/
	A	508	14.9	5,500	7	33	24	7.6	10	0.7
13	B	452	13.2	10,300	1	17	8	5.8	12	0.8
	A	434	12.8	5,400	4	28	17	5.6	15	0.7
14	B	396	12.9	12,800	5	18	10	2.9	14	0.7
	A	383	11.8	17,700	1	23	15	2.5	/	/

B: before A: after

え、肺結核の混合感染と考えて BAPC 投与を行ったが症状増悪のため CFIX 投与に変更した。CFIX は 1 回 400mg 宛 1 日 2 回の投与を実施する予定であったが、手違いにより 3 日目からは 1 回 200mg 宛 1 日 2 回投与となった。CFIX 投与後も症状さらに増悪し、胸水の増加が認められ、喀痰細胞診により肺癌であることが判明、咳嗽、喀痰などの症状は肺癌に起因すると判断されたため、効果判定より除外した。

以上 14 例について CFIX 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。前述のように、症例 2 に於て GOT の上昇、症例 5 に於て好酸球増多が認められた他、CFIX 投与によると思われる臨床検査値の異常化は認められなかった。なお、症例 9 に於ける好酸球の変動は気管支喘息に起因するものと考えられた。

なお、すべての症例に於て CFIX 投与に伴う自覚的な副作用は認められなかった。

III. 総括ならびに考按

Cefixime (CFIX) は従来の経口用セフェム系抗生物質と異なり β -ラクタマーゼに安定で、広い抗菌スペクトラムを示し、とくにグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示すことが特徴とされている¹⁻³⁾。今回検討した臨床分離菌の感受性をみても、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌は、*P. vulgaris* を含めて CFIX に優れた感受性を示した。しかしながら、*S. aureus* に対する CFIX の抗菌力はグラム陰性桿菌に対する抗菌力よりかなり劣り、*S. aureus* の感受性分布のピークは 12.5 μ g/ml に認められた。

CFIX を投与した 14 例中、効果判定より除外した 1 例を除く 13 例での臨床効果は有効 9 例、無効 4 例、有効率 69.2% の成績であった。これら有効例の中には他の経口抗生物質無効例が 4 例存在した。無効 4 例中、症例 3 は起炎菌が *P. aeruginosa* のため、CFIX の適応外と考えられたが、他の 3 例の無効例では、CFIX の病巣内濃

度が治療効果を発揮し得るのに不十分であったのではなからうかと考えられた。因みに、CFIX の喀痰内濃度を測定した 2 例 (1 回 200mg 宛 1 日 2 回投与) 中 1 例では喀痰中濃度が最高 0.16 μ g/ml であり、他の 1 例に於ては最高 0.06 μ g/ml にとどまった。なお、2 例だけではあるが、1 回 300mg 宛 1 日 2 回投与例は共に臨床的に有効、起炎菌の除菌も認められた。一方、100mg 宛 1 日 2 回投与の 4 例中 3 例に於ても有効の臨床効果が認められており、臨床効果と喀痰中濃度との関連については、さらに検討を要するものと考えられた。症例 7 の喀痰から *P. aeruginosa* が有意に多数分離され起炎菌と推定したが、CFIX 投与により有効の成績が得られ、その後に於ても依然として *P. aeruginosa* が分離されたことから、真の起炎菌は *P. aeruginosa* 以外である可能性が考えられた。

CFIX 投与に伴う臨床検査値の異常化として、1 例に GOT 上昇、1 例に好酸球増多が認められた以外、CFIX 投与に関連した異常反応は全く認められなかった。

(本論文の要旨は第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会に於て発表した)

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) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984
- 3) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK 027. *J. Antibiotics.* 37: 790~796, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE,
MINORU YOSHIYAMA, TORU HIRAGA, AKIHITO MURATA,
SHINICHI TANIZAWA and KAZUO SAKAMOTO
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU
Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

Fundamental and clinical studies on cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin, were performed and the following results were obtained.

All of clinically isolated strains of *E. coli* (35 strains), *K. pneumoniae* (23), *P. mirabilis* (28) and *P. vulgaris* (12) were inhibited by concentrations of 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of CFIX, showing a peak distribution in 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ≤ 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and ≤ 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. *S. aureus* (39 strains) were somewhat less sensitive to CFIX, showing a peak distribution in 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. All of 40 strains of *P. aeruginosa* were resistant to ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of CFIX.

CFIX was given to 14 patients with RTIs 100~300mg (400mg for only one) twice a day for 4~16 days.

The subjects consisted of 1 with acute bronchitis, 3 with chronic bronchitis, 4 with infected bronchiectasis, 1 with infected bronchial asthma, 1 with infected pulmonary fibrosis, 2 with pneumonia, 1 with lung abscess, 1 with infected lung cancer.

The overall effect of CFIX was "good" in 9 patients, "poor" in 4 and "excluded" in 1. Bacteriological effects of CFIX were not favorable in patients infected with *S. aureus* or *P. aeruginosa*.

There were no adverse reactions in any of patients, but an increase of S-GOT and eosinophilia was seen in one patient each.

The sputum concentrations of CFIX were measured in one patient each of infected bronchial asthma and lung abscess, given 200 mg twice a day. The concentrations were 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in one patient and 0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the other.