

Cefixime (CFIX) の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・仁保喜之

九州大学第一内科, 医療技術短期大学部

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る Cefixime (CFIX) について、基礎的、臨床的検討を行った。

臨床分離菌に対する CFIX の抗菌力をみたところ、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *H. influenzae* に対して、CCL, CXD, AMPC のいずれにもないような優れた抗菌力が認められたが、一部の菌種にはなお耐性株が存在した。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対しては AMPC には及ばないものの、CCL, CXD よりも優れた抗菌力であった。しかし、*S. aureus* の MIC はすべて 12.5~25 μ g/ml で、*S. faecalis* と *P. aeruginosa* は殆ど 100 μ g/ml 以上であった。

3名の健康成人に CFIX の 200mg を食後に内服させたときの血清中濃度は 4 時間後に平均値で 1.94 μ g/ml のピーク値となり、8 時間後もなお 1.23 μ g/ml であった。また、個人差がみられた。このときの 8 時間後までの平均尿中排泄率は 17% と低値であった。

気管支炎 9 例、咽頭炎 1 例、腎盂腎炎 1 例、膀胱炎 5 例の計 16 例に、CFIX の 1 回量 50~200mg を 1 日 2~4 回 (主として 2 回)、2~38 日間投与したところ、著効 3 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 3 例、判定不能 1 例であり、有効率は 73% であった。無効例は *E. coli* による気管支炎 1 例と *C. freundii* による膀胱炎 2 例であった。副作用として 1 例に皮膚掻痒感が認められ、臨床検査成績では 1 例に GPT の軽度上昇がみられた。

はじめに

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る Cefixime (CFIX) は Fig. 1 に示すような構造のものであり、Cephalexin (CEX) や Cefaclor (CCL) で代表される従来の経口用セファロスポリン系抗生物質と異なって、いわゆる第 3 世代セファロスポリンといわれるものに多くみられる 7 位側鎖に methoxyimino 基を有しており、3 位には vinyl 基が入った新しい形のものである¹⁾。従って各種の β -ラクタマーゼに安定で、グラム陽性および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、同時に強力な抗菌力があるといわれている¹⁻³⁾。また、内服によって得られる血清中濃度は約 4 時間後にピーク値となり、半減時間は約 2.5 時間で、内

服後 12 時間にも血清中濃度が認められるものの、尿中排泄率は 12 時間後までも約 25% と低値で、これまでのものと異なった吸収排泄パターン薬剤である¹⁾。

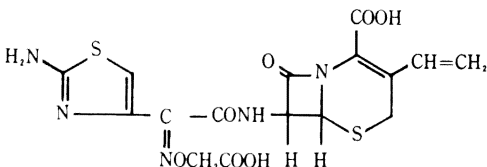
そこで、われわれも CFIX について臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、健康成人に内服させたときの CFIX の血清中濃度及び尿中排泄率を検討した。さらに本剤を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和 58 年 1 月から 12 月までの間に分離された *S. aureus* 26 株、*S. faecalis* 27 株、*E. coli* 27 株、*K. pneumoniae* 22 株、*K. oxytoca* 4 株、*E. cloacae* 24 株、*E. aerogenes* 4 株、*S. marcescens* 26 株、*P. mirabilis* 9 株、*P. vulgaris* 16 株、*P.morganii* 3 株、*Citrobacter* spp. 22 株、*P. aeruginosa* 28 株、*P. cepacia* 2 株、*A. calcoaceticus* 2 株の計 242 株と、九大病院検査部にて同時期の臨床各科からの材料から分離された *S. pyogenes* 22 株、*S. pneumoniae* 21 株、*H. influenzae* 51 株の計 94 株とについて、日本化学療法学会標準法に準じ

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



てCFIXの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また同時に測定したCefaclor(CCL), Cefroxadine(CXD)及びAmoxicillin(AMPC)のMICと比較検討した。なお、測定用培地としてMUELLER-HINTON寒天培地(BBL)を用いたが、*S. pyogenes*と*S. pneumoniae*のときには馬脱繊維血を5%に、*H. influenzae*のときはFILDES液を5%になるように添加したものをを用いた。接種菌液は感受性検査用ブイヨン(日水)にて一夜増菌培養したものを滅菌生食液で100倍に希釈したもの(Inoculum size: 10^6 cells/mlと表示)を用いたが、*S. pyogenes*及び*S. pneumoniae*ではBrain Heart Infusionブイヨンを、*H. influenzae*ではFILDES液を5%に添加したものをを用い、その一夜増菌培養した原液(Inoculum size: 10^8 cells/mlと表示)と滅菌生食液で100倍に希釈したもの(10^6 cells/mlと表示)を使用した。

2. 血清中濃度及び尿中排泄率測定

Table 1に示すような本試験参加の同意を得た32才から38才の健康成人男子3名について、朝食(軽食)後約30分してCFIXの200mgを内服させたときの、内服前、内服後0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8時間に約5mlを採血し、凝固したのち血清を分離した。また、内服前に完全に排尿させ、その一部を採るとともに、その後は2時間毎に排尿させその尿量を測定したのち、その一部を採取した。これらの血清及び尿はCFIXの濃度を測定するまで -20°C に保存した。血清中及び尿中のCFIX濃度測定は*E. coli* ATCC 39188を検定菌とする寒天平板拡散法(薄層カップ法)によった。すなわち、Trypticase soy broth(BBL)にて 37°C 一夜培養した*E. coli*培養液をNutrient agar(Difco)に1%になるように接種したものを測定培地とした。標準液作成には血清のときはコンセーラ(日水)を、尿のときはM/15リン酸塩緩衝液(pH 7.0)を用いた。また、CFIX溶解液の作成は、まず5% NaHCO_3 液にて約10mg/ml液を作成したのち、滅菌水を加えて正確に1,000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液

を調製した。また、1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度のCFIXの測定には、*E. coli*の代わりに*P. rettgeri* No.69を検定菌とする寒天平板拡散法を併用した。

3. 臨床効果と副作用の有無の観察

昭和58年10月から60年2月までに九州大学第一内科で治療を受けた外来および入院患者のうち、本試験参加の同意を得た気管支炎9例、咽頭炎1例、腎盂腎炎1例、膀胱炎5例の計16例にCFIXを投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。なお、症例のうちの4例(症例2~5)は同一患者で、6ヵ月の間に再燃を繰り返したもので、CFIXの投与方法をいろいろ変えたため、別個の症例として取り扱った。

CFIXの投与方法は、50mgまたは100mgカプセルを用い、原則として1回50~200mgを1日朝夕2回経口投与することとしたが、中には1日3~4回投与する方法を用いた症例もあった。投与期間は原則として3~14日としたが、28~38日といった長期間のものもあった。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを「有効」とし、とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられ起炎菌が消失しても、CRPの悪化があったり、検査成績の改善が不十分であったときや、自覚症状の改善が充分でなかったものを「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。また、基礎疾患の悪化のために投与期間が不十分であったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかったときは「不明」とした。また喀痰の場合に喀出が止まり、菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に

Table 1 Background of healthy volunteers

No.	Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)
1	M.O.	38	M	171.5	54.0	1.62
2	M.S.	35	M	170.0	73.0	1.84
3	J.K.	32	M	166.5	62.0	1.69
Mean \pm SD		35 \pm 3		169.3 \pm 2.6	63.0 \pm 9.5	1.72 \pm 0.11

多く、判定可能であったものは12株にすぎなかったが、Fig. 6のように、CFIXはすべて0.2 μ g/ml以下で、0.025 μ g/ml以下も3株、25%認められた。CCLは大部分が0.1~0.78 μ g/mlで、CXDは0.39~0.78 μ g/mlであり、1.56 μ g/ml以上がそれぞれ1株と2株認められ、CFIXの方が数段階優れていた。しかしAMPCはすべて0.05 μ g/ml以下で、CFIXに比べ優れていた。

S. faecalis 27株では、Fig. 7のように、CFIXは3株、11%が3.13~6.25 μ g/mlであったが、そのほかはすべて100 μ g/ml以上と他剤に比べ劣っていた。CCLは0.39と1.56 μ g/mlの2株のほかは50~100 μ g/mlが81%と多く、CXDは0.78と3.13 μ g/mlに2株、25~50 μ g/mlが21株、78%と多く、少数株が100 μ g/ml以上で、CFIXの方が2段階前後劣っていた。AMPCは23株、85%が0.78 μ g/ml以下で、1株が3.13 μ g/mlのほか、3株、11%が25 μ g/mlで、CFIXには見られない優れたものであった。

H. influenzae 51株では、接種菌量が10⁶cells/mlのときはFig. 8のように、CFIXはすべて0.1 μ g/ml以下であり、しかも大部分の40株、78%は0.05 μ g/mlと優れていた。CCLは3.13~25 μ g/mlに、CXDは6.25~50 μ g/mlにすべてがあり、それらの大部分は6.25~12.5 μ g/mlで、これらに比べCFIXは非常に優れたものであった。また、AMPCは25 μ g/mlの1株、2%のほか

は0.39~0.78 μ g/mlであり、CFIXの方が3段階以上優れていた。接種菌量が10⁸cells/mlのときはFig. 9のように、CFIXは1.56 μ g/mlの1株のほかは0.2 μ g/ml以下で、多くは0.05 μ g/mlであった。CCL、CXDは6.25~12.5 μ g/mlにそれぞれ78%、61%があったが、50 μ g/ml以上も1株、2%、9株、18%が認められ

Fig.6 Susceptibility of *S. pneumoniae*(12 strains) to CFIX and other antibiotics

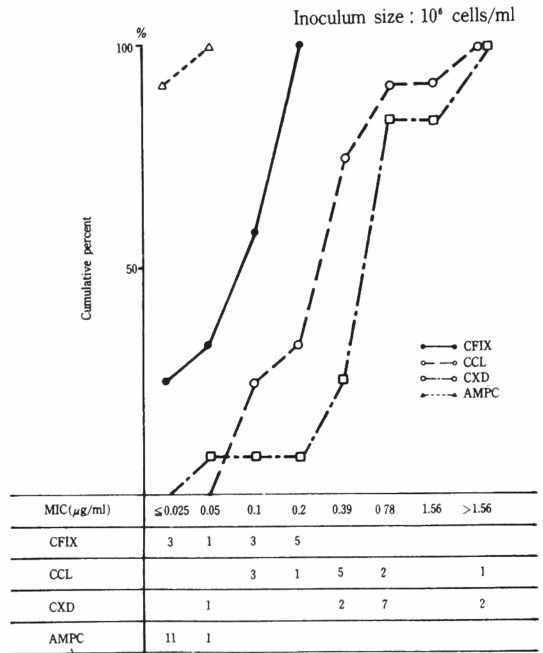


Fig.5 Susceptibility of *S. pneumoniae*(21 strains) to CFIX and other antibiotics

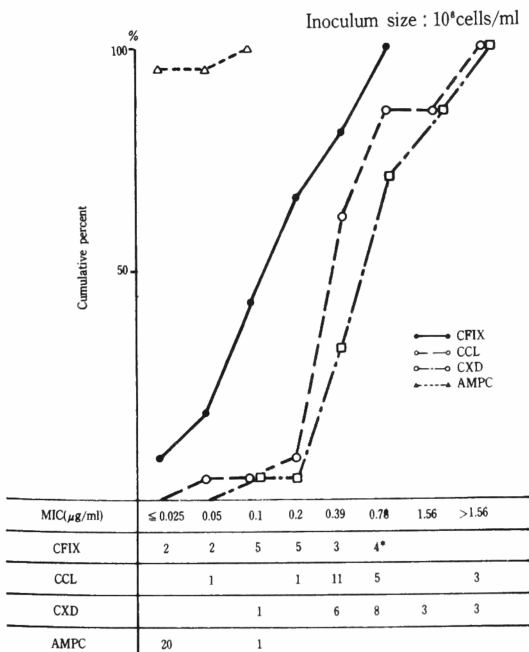
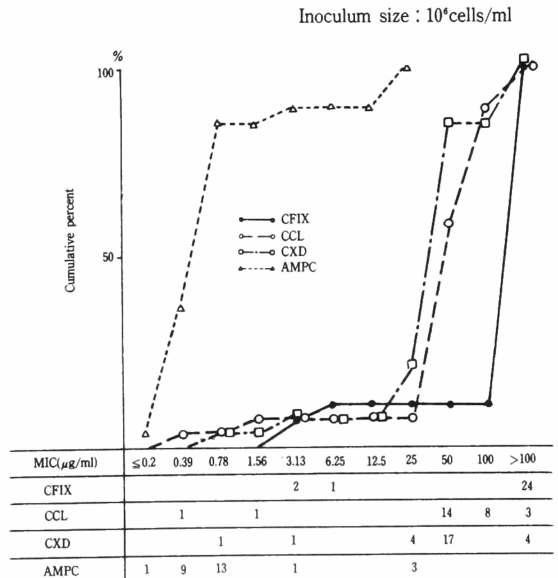


Fig.7 Susceptibility of *S. faecalis*(27 strains) to CFIX and other antibiotics



た。AMPCは1株以外すべて0.39~3.13 μ g/mlにあり、多くが0.78 μ g/mlであり、いずれもCFIXが優れている成績であった。

E. coli 27株では、Fig.10のように、CFIXは25株、93%が0.78 μ g/ml以下で、残りの2株のうち1株は6.25 μ g/mlであったものの、100 μ g/ml以上が1株、4%認められた。CCLは25株、93%が0.78~12.5 μ g/mlで、残りは100 μ g/mlとそれ以上であり、CXDは93%が3.13~12.5 μ g/mlで、残りは50と100 μ g/ml以上であった。AMPCは1.56~6.25 μ g/mlに11株、41%があったものの、残りは100 μ g/mlないしそれ以上であった。従ってCFIXはCCL、CXDより3~4段階、AMPCよりはそれ以上に優れていた。

Fig.8 Susceptibility of *H. influenzae*(51 strains) to CFIX and other antibiotics

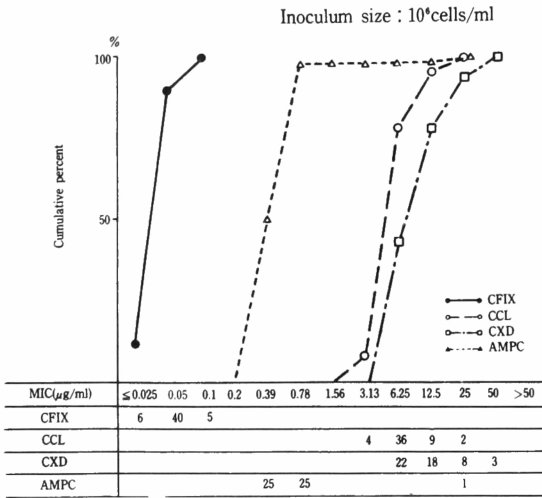
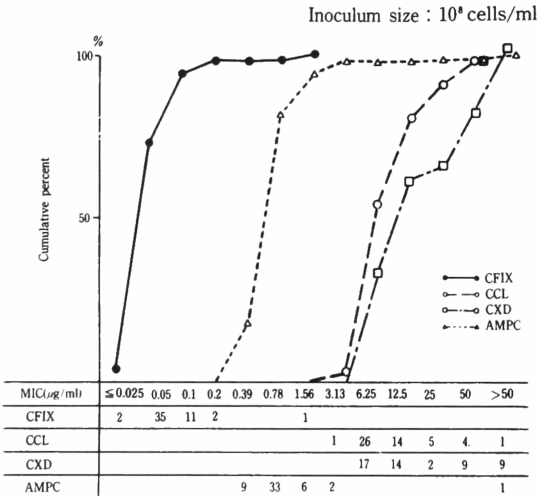


Fig.9 Susceptibility of *H. influenzae*(51 strains) to CFIX and other antibiotics



Klebsiella spp. 26株では、Fig.11のように、CFIXはすべて1.56 μ g/ml以下であり、しかもその大部分の85%は0.2 μ g/ml以下であった。また、菌種による差異も認められなかった。CCLは100 μ g/mlの2株以外は0.78~6.25 μ g/mlで、65%が0.78 μ g/mlであり、CXDは100 μ g/ml以上の2株を除くと3.13~25 μ g/mlで、69%が3.13 μ g/mlであり、CFIXがCCLより2段階、CXDより4段階以上優れていた。AMPCは50~100 μ g/mlの6株以外はすべて100 μ g/ml以上と劣ってい

Fig.10 Susceptibility of *E. coli*(27 strains) to CFIX and other antibiotics

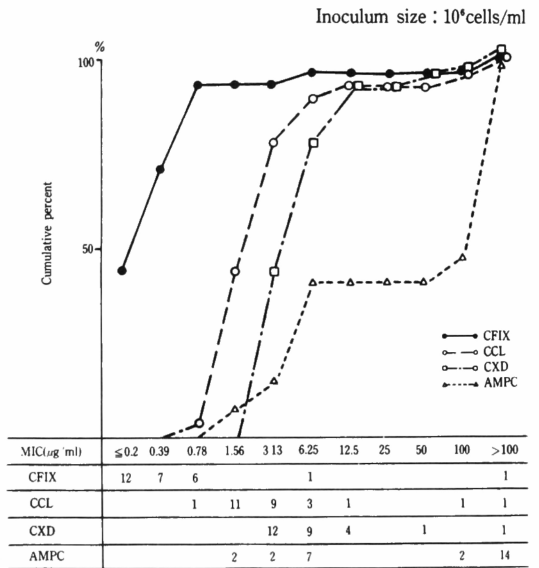


Fig.11 Susceptibility of *Klebsiella* spp.(26 strains) to CFIX and other antibiotics

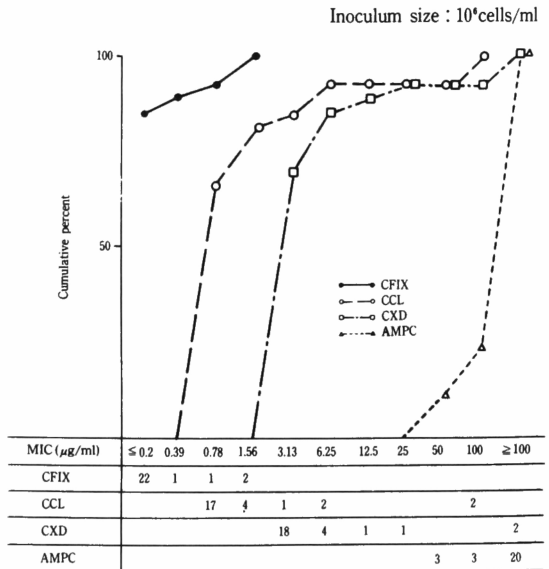
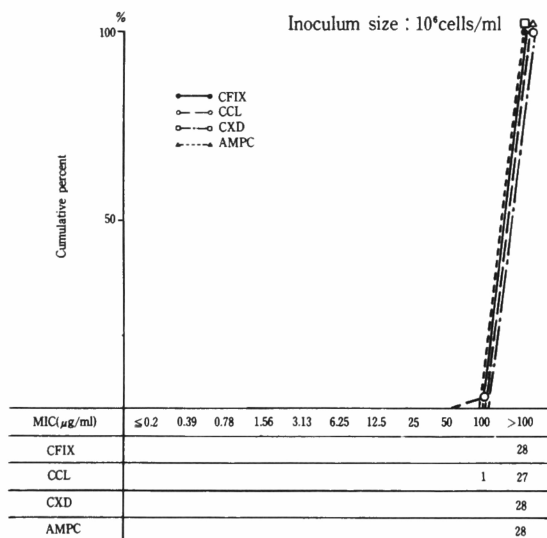


Fig.16 Susceptibility of *P.aeruginosa*(28 strains) to CFIX and other antibiotics

のではなく、殆どが100µg/ml以上であり、AMPCでは0.78と12.5µg/mlの2株があったものの、多くが100µg/ml以上で、CFIXがいずれよりも非常に優れていた。

Proteus spp. 28株では、Fig.14のように、CFIXは18株、64%が0.2µg/ml以下で、1.56µg/mlまでに79%があり、12.5µg/ml以下は24株、86%で、残りも25~50µg/mlであった。菌種別にみると、*P.mirabilis*はすべて0.2µg/ml以下であった。CCLは1.56~6.25µg/mlに11株、39%があり、その大部分は*P.mirabilis*であり、そのほかは100µg/ml以上であった。CXDは11株、39%が12.5µg/mlで、その大部分が*P.mirabilis*であり、その他は多くが100µg/ml以上であった。また、AMPCは1.56~3.13µg/mlに10株、36%であったが、殆どが*P.mirabilis*でその他の菌種は殆ど100µg/ml以上であった。従ってCFIXはいずれよりも非常に優れているといえた。

Citrobacter spp. 22株ではFig.15のようにCFIXは0.2以下~12.5µg/mlに12株、55%があったが、残りのものは100µg/ml以上の耐性株であった。CCL, CXDは6.25µg/mlの1株以外は50µg/mlないしそれ以上の耐性であり、AMPCはすべて100µg/ml以上で、CFIXが半数強のもので優れていた。

P.aeruginosa 28株ではFig.16のようにCFIXはすべて100µg/ml以上であり、CCL, CXD, AMPCもCCLの1株を除いて100µg/ml以上であった。

P.cepacia 2株ではCFIXは1.56と100µg/ml以上とであり、CCL, CXD, AMPCはいずれも100µg/ml以上であった。

A.calcoaceticus 2株ではCFIXは6.25と25µg/mlとであり、CCLは50と100µg/ml, CXDは100µg/mlとそれ以上、AMPCは25と100µg/ml以上で、CFIXがやや優れていた。

2. 血清中CFIX濃度と尿中排泄率

3名の健康成人男子にCFIXの200mgを食後に内服させたときの血清中CFIX濃度はTable 2に示すように、一定の吸収パターンを示すものの、個人差が比較的著明であった。即ち、M.O.例では1時間後にはじめて0.13µg/mlとなり、2時間後に1.00µg/mlで、4時間後に2.24µg/mlのピーク値となつて、8時間後には0.84µg/mlまで減少した。M.S.例では30分後から0.20µg/mlの出現があり、2時間後1.50µg/mlで、4時間後に2.84µg/mlのピーク値となり、8時間後もなお、2.31µg/mlであった。一方、J.K.例は1.5時間後にはじめて0.01µg/mlが認められるようになり、4時間および6時間後に0.75µg/mlで、8時間後は0.54µg/mlと減少しており、全体として非常に低値であった。これら3名の血清中濃度の平均値を図示したものがFig.17であるが、4時間後に1.94±1.08µg/mlのピーク値となり、ほぼ直線的に徐々に減少し、8時間後が1.23±0.95µg/mlであり、この8時間後までのAUCは9.79µg·hr/mlであった。

Table 2 Serum levels of CFIX after the oral administration of 200mg of CFIX

Case	Age	Sex	B.W.	Serum concentration of CFIX (µg/ml)							
				0	0.5h	1h	1.5h	2h	4h	6h	8h
M.O.	38	M	54.0	0	0.008 >	0.134	0.57	1.00	2.24	1.34	0.84
M.S.	35	M	73.0	0	0.200	0.400	0.93	1.50	2.84	2.70	2.31
J.K.	32	M	62.0	0	0.008 >	0.008 >	0.01	0.134	0.75	0.75	0.54
Mean ± SD	35 ±3.0		63.0 ±9.5	0	0.07 ±0.11	0.18 ±0.20	0.50 ±0.46	0.88 ±0.69	1.94 ±1.08	1.60 ±1.00	1.23 ±0.95

Fig.17 Mean serum levels of CFIX in 3 healthy volunteers after the oral administration of 200mg of CFIX

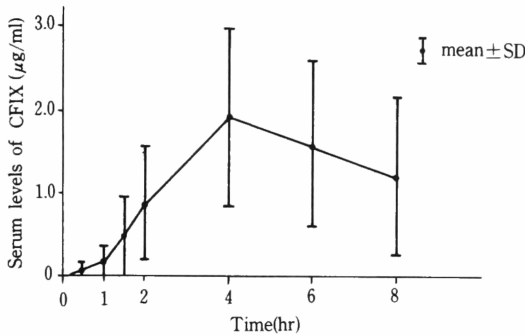
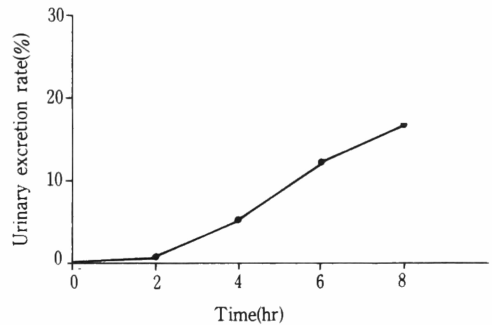


Fig.18 Mean cumulative urinary excretion rates of CFIX in 3 healthy volunteers after the oral administration of 200mg of CFIX



このときの尿中CFIX濃度、尿量、尿中排泄率を見たのが Table 3 であるが、血清中濃度によく相関した尿中排泄状況を示していた。即ち、尿中濃度は最初2時間は1~11µg/mlと低値で、つぎの2時間がやっと44~96µg/mlで、4~6時間が44~145、平均108µg/mlと高濃度となり、6~8時間も33~157µg/mlと高濃度が持続していた。これを尿中排泄率でみると、最初の2時間はM.S.例の1.8%以外は0.5%以下で、2~4時間で1~9%となり、4~6時間が4~13%と最も多く、6~8時間は2~8%と少なくなっていた。これらの平均累積尿中排泄率をみたのが Fig. 18 であるが、8時間後までの平均尿中排泄率は17%にすぎず、M.S.例が31.5%と最もよく、J.K.例は7%と低値であった。

3. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科で経験された気管支炎9例（うち4例は同一例）、咽頭炎1例、腎盂腎炎1例、膀胱炎5例の計16例にCFIXを使用した。症例はTable 4のように21才から75才までの男子5例、女子11例で尿路感染症はすべて女子であった。体重は42kgから73kgのもので、殆どの症例が何らかの基礎疾患のあるものであった

が、難治性要因となるものを有しているものが約半数であった。

起炎菌と考えられたものは、呼吸器感染症では *H. influenzae* が3例と多く、ついで *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* が2例ずつで、*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* などブドウ糖非醗酵菌も検出されたが、いずれも複数菌感染としてみられた。尿路感染症では *E. coli* が3例と多かったが *C. freundii* が2例あり、抗生剤が投与されていた可能性のある1例では検出できなかった。

CFIXの使用量、投与法は1日量200mg~600mgを、1日2~3回、ときに4回に分けて2~38日間投与した。しかし、多くの症例は朝夕2回の分割投与であった。

臨床効果は呼吸器感染症の10例では著効1例、有効6例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で有効率78%であり、尿路感染症の6例では著効2例、有効2例、無効2例で有効率67%であった。全体では、著効3例、有効8例、やや有効1例、無効3例、判定不能1例で、有効率は73%であった。起炎菌別に臨床効果を見ると、

Table 3 Urinary excretion rates of CFIX after the oral administration of 200mg of CFIX

Case	Before	0~2h			2~4h			4~6h			6~8h			Total
	C	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	R
M.O.	0	10.7	80	0.4	96.0	78	3.7	135.0	70	4.7	105.0	58	3.0	11.8
M.S.	0	10.3	357	1.8	78.0	225	8.8	145.0	178	12.9	157.0	102	8.0	31.5
J.K.	0	1.1	107	0.1	44.0	60	1.3	44.0	163	3.6	33.0	123	2.0	7.0
Mean ± SD	0	7.4 ±5.4		0.8 ±0.91	72.7 ±26.4		4.6 ±3.8	108.0 ±55.7		7.1 ±5.1	98.3 ±62.3		4.4 ±3.2	16.8 ±13.0

C: concentration(µg/ml), V: urine volume(ml), R: urinary excretion rate(%)

Table 4 Clinical results of cases treated with

Case	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotics given before	Dose of CFIX	
								Daily dose (mg×times)	Duration (days)
1 H.Y.	67	F	50	Acute bronchitis	Rheumatoid arthritis Hypertension	① <i>H. influenzae</i> ② <i>B. catarrhalis</i>	—	100×3	4
2 M.H.	62	M	73	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Fatty liver Sclerotic heart dis.	<i>S. pneumoniae</i>	—	50×4	14
3 M.H.	62	M	73	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Fatty liver Sclerotic heart dis.	<i>E. coli</i>	—	100×3 150×2	14 17
4 M.H.	62	M	72	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Fatty liver Sclerotic heart dis.	<i>S. pneumoniae</i>	—	200×2	29
5 M.H.	63	M	72	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Fatty liver Sclerotic heart dis.	<i>E. coli</i>	T-2588 0.6g×14 (Poor)	200×2 200×3	14 14
6 T.Y.	64	F	59	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchial asthma Hashimoto's disease	<i>H. influenzae</i>	—	100×4	38
7 T.T.	74	F	42	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis Hypertension	① <i>K. pneumoniae</i> ② <i>P. aeruginosa</i>	—	200×2	14
8* S.S.	62	M	50	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchial asthma Malignant lymphoma Gastric ulcer	<i>H. influenzae</i>	—	200×2	2
9 M.I.	67	F	67	Chronic bronchitis	Renal hypertension Hydronephrosis	<i>A. calcoaceticus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. maltophilia</i> <i>A. hydrophila</i>	—	100×3	15
10 E.Y.	43	F	46	Acute pharyngitis	—	<i>B. catarrhalis</i>	—	200×2 100×2	3 7
11 M.S.	51	F	43	Acute pyelonephritis	—	Negative	—	100×2	7
12 T.S.	73	F	55	Acute cystitis	Hypertension	<i>E. coli</i>	—	100×2	4
13 T.Y.	75	F	46	Acute cystitis	Arteriosclerosis	<i>E. coli</i>	NA 1.5g×10 (Poor)	100×3	7
14* H.T.	21	F	54	Chronic cystitis	SLE Nephrotic syndrome Hypertension	<i>E. coli</i>	—	100×2	7
15* K.K.	35	F	48	Chronic cystitis	Neurogenic bladder (Catheter ⊕) Malignant lymphoma	<i>C. freundii</i>	—	100×2	7
16 H.W.	72	F	52	Chronic cystitis	Arteriosclerosis	<i>C. freundii</i>	—	100×2 200×2	5 7

*In patient

CFIX

Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
Excellent	① Decreased ② Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Fair	Eradicated	—
Poor	Persisted	—
Good	Eradicated	—
Good	① Eradicated ② Persisted	—
Unknown	Unknown	—
Good	Eradicated	Itching
Good	Eradicated	—
Good	Unknown	—
Excellent	Eradicated	—
Excellent	Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Poor	Decreased Colonized by <i>S. faecalis</i>	—
Poor	Persisted	—

呼吸器感染症では *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis* などに著効ないし有効が多く, *S. pneumoniae*, *E. coli* にやや有効, 無効がみられた。尿路感染症では *E. coli* がすべて著効ないし有効であったが, *C. freundii* によるものが2例とも無効であった。このうち1例では1日量を400mgに増量しても無効であったが, MICが400 μ g/mlであった。

細菌学的効果は多くの症例で消失ないし減少がみられたが, 気管支拡張症に併発した気管支炎例の *E. coli*, *P. aeruginosa* が残存し, *C. freundii* による尿路感染症の2例では, 1例は耐性株の残存を認め, 他の1例は減少したものの, *S. faecalis* への菌交代現象がみられた。

副作用として, 16例中1例に投与開始11日目から軽度の皮膚掻痒感がみられたが, 投与中止後直ちに消失した。本例ではセルパシル・アプレゾリンも併用していたが, CFIXとの因果関係「有」と判定した。CFIX投与前後の臨床検査成績をみたのがTable5であるが, 1例にGPTの上昇が認められたにすぎなかった。そのほかに, BUNの上昇傾向が2例みられたが, 基礎疾患による影響が大きいと考えられた。

考 察

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る Cefixime (CFIX) は一部の菌種を除くと強力な抗菌力を有するもので, これまでの同系統のものに比べて腸管からの吸収が遅延し, 血清中濃度の上昇が良くないものの, 長時間持続するため, 12時間毎の投与が可能な特徴あるものといわれている。

そこで, まずCFIXの臨床分離菌に対する抗菌力を, CCL, CXD, AMPCといった一般に常用されているセファロスポリン系およびペニシリン系抗生物質を対照として測定した。グラム陽性球菌の *S. pyogenes* や *S. pneumoniae* に対してはAMPCには及ばないものの, CCLやCXDなどの同系統のものよりは優れた抗菌力であったが, *S. aureus* ではすべて12.5~25 μ g/mlであり, *S. faecalis* はごく一部の株を除くと100 μ g/ml以上と, 他の3剤よりも劣っていた。また, グラム陰性球菌の *N. gonorrhoeae*, *B. catarrhalis* に対しては他剤にない抗菌力があり, 前者は0.05 μ g/mlで, 後者は0.39~0.78 μ g/mlで大部分の発育が阻止されると報告されている¹⁾。

グラム陰性桿菌では, *E. coli* や *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. に対して, 大部分のものが1.56 μ g/ml以下であるといった, 他の3剤にはないような強力な抗菌力があったが, すでに *E. coli* の1株に100 μ g/ml以上の耐性が認められていることに注意しておく必要がある。 *Enterobacter* や *Serratia* に対しても他の3剤にな

Table 5 Laboratory findings of cases treated with

Case	Age	Sex	Hemanalysis								CRP	ESR (lhr/2hr)	Liver function				
			Hb (g/dl)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)	Th. (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/ml)			GPT (IU/ml)	Al-p (IU/ml)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	
1 H.Y.	67	F	11.9	418	35.4	6,600	72	7	23.0	#	29/57	21	8	109	0.4	20	
			12.8	440	38.2	6,900	58	2	26.9			20	17	104	0.4	32	
2 M.H.	62	M	14.8	470	42.1	5,200	64	5	21.2	-	13/23	41	62	54	0.8	19	
			15.3	622	56.5	6,700			18.8			±	8/20	36	57	64	1.1
3 M.H.	62	M	15.4	502	44.5	4,600	62	4	20.5	+	7/20	28	45	63	0.6	21	
			15.8	495	45.4	4,500	64	5	22.4			±	5/12	34	59	57	0.9
4 M.H.	62	M	15.8	495	45.4	4,500	64	5	22.4	#	5/12	34	59	57	0.9	21	
			15.0	491	45.3	8,500	85	0	19.9			±	20/33	25	47	75	0.8
5 M.H.	63	M	15.3	589	55.2	9,700	69	7	19.6	±	7/17	65	141	54	0.9	21	
			16.7	527	48.8	11,200	80	2	23.9			+	14/19	42	71	74	0.9
6 T.Y.	64	F	14.6	465	43.0	8,900	76	1	19.2	-	4/6	22	25	81	0.3	20	
			14.0	457	41.5	7,400	78	3	17.0			-	2/17	26	19	83	0.4
7 T.T.	74	F	11.7	406	35.8	5,900			39.2	-	17	21	9	7.8*	0.3	15	
			12.5	419	37.2	6,700						±	24	9	8.2*	0.2	19
8 S.S.	62	M	11.5	376	34.0	18,100	95	0		+	7/22	78	25	22.0*	1.0	36	
			8.6	291	26.0	19,200	92	0				-					
9 M.I.	67	F	12.2	435	37.6	7,100	50	7	19.8	-	13/28	11	9	105	0.3	22	
			12.2	444	38.4	5,800	47	6	23.2			-	11	10	92	0.3	36
10 E.Y.	43	F	13.0	417	36.8	6,500	70	4	27.7	-							
												-	25	24	60	0.7	10
11 M.S.	51	F	15.6	544	45.4	9,400	48	4	32.3	+	57/92						
			12.9	455	39.1	10,200	65	3				-	45/78				
12 T.S.	73	F	13.3	420	41.6	6,800	40	0		-		28	12	5.1*	0.5	17	
			13.7	436	40.2	6,900						-	24	11	4.9*	0.5	16
13 T.Y.	75	F	11.9	368	34.3	5,200				-	22/53	30	11	7.6*	1.3	14	
			12.2	366	35.4	4,700						-	43	91	10.4*	0.7	13
14 H.T.	21	F	8.5	273	29.0	6,400	55	2	18.0	-	28/44	13	22	53	0.2	46	
			9.6	330	34.0	7,400						+	29/64	11	10	52	0.2
15 K.K.	35	F	11.6	399	36.0	12,600	74	0	17.6	+	12/33	15	11	114	0.4	15	
			8.5	306	30.0	5,600	73	0				-	24/58	10	10	60	0.2
16 H.W.	72	F	14.2	459	41.7	5,800			20.8	-	5/11	24	23	99	0.6	18	
			14.6	449	42.0	6,800	50	2	21.1			-	6/20	19	24	109	0.9

*K.A.U.

い抗菌力が認められたが、感受性株と耐性株とが散在しており、幅広い抗菌力となっている。そのために MIC₅₀ は1.56~6.25 μ g/ml であるが、MIC₈₀ は50~100 μ g/ml となっている。また、*Citrobacter* spp.でも MIC₅₀ は6.25 μ g/ml と優れているが、残りのものは12.5 μ g/ml の1株を除きすべて100 μ g/ml 以上と極端に分かれた分布となっている。われわれの経験した尿路感染症例では、CFIX の使用前は MIC 1.56 μ g/ml の *Citrobacter* spp.であったものが、1週間の使用後には400 μ g/ml 以上となっており、感受性株の中にごく少数の耐性株が混在していた可能性があり、この極端な MIC 分布に何ら

かの関連があると思われる。同時に起炎菌の耐性化の一つの機序を暗示するものとして興味深い。

CFIX は *P. aeruginosa* に対して抗菌力がないのが、*S. faecalis* とともに大きな弱点といえる。*P. cepacia* や *A. calcoaceticus* などにも、一部のものには抗菌力が認められているものの、腸内細菌に対するようなものはない。また、*B. fragilis* に対してもあまり優れたものではないようである¹⁾。これまで述べたわれわれの成績はすでに発表されているものとよく一致している¹⁻³⁾。

CFIX の吸収・排泄については、内服後1時間ごろから血清中濃度が認められはじめ、4時間後にピーク値と

CFIX

Renal function				Urinalysis			Antibody	
Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Prot.	Sug.	WBC	CA-T	MpHA
1.2	144	4.2	108	-	-		4>	40>
1.5	146	4.0	110	-	-		4>	40
1.1	143	4.3	103	-	-	-	4	40>
1.1	145	3.8	105	±	-	-	32	40>
1.1	143	4.2	103	±	-	-	32	40>
1.0	142	4.2	104	±	-	-	16	40>
1.0	142	4.5	101	±	-	-	16	40>
1.2	143	4.8	102	-	-	-		
1.2	143	4.4	100	-	-	-		40>
0.8	143	3.9	101		-	-		
0.8	159	3.4	96		-	-	16>	40>
0.8	141	4.4	100		-	-		
0.8	142	4.5	101		-	-		
1.5	131	4.2	97					
1.9	143	4.8	110	≡	±	-		40>
1.9	143	5.0	111	≡	-	-	4>	40>
							4>	40
0.8	143	3.9	107	-	-	-	4>	40>
				-	-	#		
				-	-	-		
0.7	143	4.0	102	±		≡		
0.8	146	4.4	107	-		-		
0.7	143	4.3	102	±		≡		
0.7	142	4.2	103	-		-		
1.4	137	5.1	116	≡				
1.3	141	4.8	110	≡	-	+		
0.5	145	3.7	107	-	+	#		
0.5	141	4.2	104			#		
0.9	146	4.2	108	-	-	≡		40>
0.9	144	4.4	108	-	-	≡		

なり、12時間後にも血清中濃度の持続があるといわれており、食事は血清中濃度に然程の影響を与えないようである¹⁾。そこで、われわれが臨床の場で多用したCFIXの200mgを食後に内服させたときの血清中濃度を測定した。3名の健康成人の平均値は4時間後に1.94 μ g/mlのピーク値となり、8時間後も1.23 μ g/mlであった。12時間後もある程度の濃度が残存していると思われる値であったが、8時間で打ち切ったため不十分なデータとなっていました。同時に、薬動学的解析の上でも、完全な排泄期に移行しているとは言えず、解析できないものとなった。また、内服剤の宿命でもあるが、個人差が

著明で、3名の成績ではバラツキの著しいものであった。この点では多数例の解析が必要であると思われる。われわれの成績には極端に吸収の悪いものがあったため、比較的低値となったが、空腹時に200mgを内服したものとほぼ一致した成績となっており、それによるとピーク値が2.06 μ g/ml、T1/2が2.3時間である¹⁾。また、食事による影響としてT1/2がわれわれの成績ではむしろ3時間程度に延長していると推測される。さらに、投与量と血清中濃度の間には良好なdose responseがある¹⁾と考えられる。

このときの尿中排泄率は8時間後までで17%に過ぎなかったが、他施設の成績とほぼ一致しているようである¹⁾。それらの12時間後の成績でも約20%で、本剤は尿中排泄の悪い群に入るものと言える。しかし、*E. coli*などに対する抗菌力を考慮に入れると、十分な尿中濃度は得られている。また、喀痰中濃度は0.06 μ g/ml前後という成績が発表されている¹⁾が、*H. influenzae*などには十分有効な濃度と言える。

臨床応用は呼吸器感染症10例、尿路感染症6例の計16例に行ったが、何らかの基礎疾患を有するものが多く、難治性要因となっている症例も半数近くあった。起炎菌は*E. coli*のほか、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*C. freundii*などのグラム陰性桿菌のほか、*S. pneumoniae*や*B. catarrhalis*などが含まれた。

CFIXの使用量、投与方法は原則として1回100~200mg、1日2回の投与としたが、1日3~4回と従来の方法に準じたものもあった。臨床効果の有効率は呼吸器感染症で78%、尿路感染症で67%であり、全体で73%で、比較的良好な成績であった。*C. freundii*による尿路感染症が2例とも無効であったこと、呼吸器感染症でも同一例に2~4週間の間隔をおいて何回も投与していると次第に投与量の増加にせまられ、臨床効果も思わしくなくなった点が問題として残った。この場合に*C. freundii*のときに認められたような*E. coli*のMICの変動について検討できていないのが残念である。また、*P. aeruginosa*も菌消失せずに残ったことは、抗菌力をよく反映していると言えた。全国施設での内科領域の成績も、尿路感染症の有効率が82%と高いものの、全体としては75%とほぼ等しいものであった。

副作用として1例に皮膚痒疹感を認めたが、薬剤の投与中止後直ちに消失し、とくに治療を必要としなかった。また、一般に経口剤では胃腸障害が心配となるものであるが、とくに訴える症例はなかった。臨床検査成績でも1例にGPTの軽度上昇を認めたのみで、使い易い薬剤と考えられた。

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) 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, 1985

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on cefixime (CFIX), a new orally active cephalosporin antibiotic, and results were as follows.

1) Antimicrobial activity

MICs of CFIX against various clinical isolates were determined. CFIX was significantly more active than cefaclor, cefroxadine and amoxicillin against *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. and *H. influenzae*. And against *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*, CFIX was more active than cefaclor and cefroxadine but less active than amoxicillin. It was less active than the three reference drugs against *S. aureus*, and it had no activity against *S. faecalis* and *P. aeruginosa* with few exceptional strains.

2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations of CFIX were measured in three healthy adults, given orally 200mg of CFIX after meal. The peak of mean serum concentrations was 1.94 μ g/ml after 4 hours. Even after 8 hours, it was measured as 1.23 μ g/ml. The mean 8-hr urinary recovery rate was only 17%.

3) Clinical efficacy

Nine patients with bronchitis, 1 with pharyngitis, 1 with pyelonephritis, 5 with cystitis were treated with CFIX daily dose of 200~600mg for 2~38 days. Clinical responses were excellent in 3, good in 8, fair in 1, poor in 3 and unknown in 1 patient. A mild itching was observed in a patient and a slight and transient elevation of s-GPT was seen in the other patient.