

Cefixime (CFIX) に関する基礎的・臨床的検討

滝井昌英・重岡秀信・桑原健介

池尻健太郎・高田和幸

福岡大学医学部第二内科

村上紀之

福岡大学病院中央検査部

Cefixime (CFIX) の血中濃度を考慮して、MIC 値が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下の臨床分離菌株を感受性菌とした場合、*H. influenzae* 23株、*E. coli*、*K. pneumoniae* 各27株は全株、*M. morgani* (10株)は80%、*S. marcescens* (23株)は43.5%、*E. cloacae* (25株)は24%が感受性株であった。*S. aureus* (27株)、*P. aeruginosa* (27株)、*A. calcoaceticus* (21株)には感受性株はなかった。この結果は対照とした CZX にはやや劣るものの、CEX には格段に優れていた。

呼吸器感染症 7例 (急性気管支炎 2例、慢性気管支炎 2例、肺炎 3例) に対し本剤 1日200mg ないし400mg、尿路感染症 4例に 1日100mg を 4 ないし14日間投与した。

起炎菌は、気管支炎では、*H. influenzae* 3例、*B. catarrhalis* 1例、肺炎 3例では不明、尿路感染症では、*E. cloacae*、*E. aerogenes*、*S. marcescens* 各1例、不明1例であった。臨床効果は、呼吸器感染症で著効1例、有効5例、無効1例、尿路感染症で著効2例、有効1例、無効1例で、総合すると著効3例、有効6例、無効2例で、有効率は81.8%であった。検出菌はすべて除菌され、尿路感染症で *S. faecalis* への菌交代が1例存在した。副作用として、1例に軟便が出現し、*C. difficile* が 10^3cells/g 検出されたが、偽膜性大腸炎への進展はなく、臨床検査値異常として、血清アミラーゼ上昇、肝酵素上昇が各1例認められたが、いずれも軽度であった。

はじめに

新しく合成された Cefixime (CFIX) は、その構造より経口剤として最初の第3世代に属するセフェム系抗生剤と考えられる。

In vitro におけるグラム陰性桿菌に対する抗菌力は、従来の経口セフェム剤よりすぐれていると報告されている¹⁻³⁾。

われわれは CFIX について、臨床分離菌での *in vitro* 抗菌力および臨床成績について検討したのでその結果を報告する。

材料と方法

1. 抗菌力

昭和58年8月より昭和58年12月の5ヵ月間に福岡大学病院中央検査部細菌室にて分離された病原由来菌である *Staphylococcus aureus* 27株、*Escherichia coli* 27株、*Klebsiella pneumoniae* 27株、*Enterobacter cloacae* 25株、*Serratia marcescens* 23株、*Morganella morgani* 10株、*Pseudomonas aeruginosa* 27株、*Acinetobacter calcoaceticus* 21株および、*Haemophilus influenzae* 23株について、日本化学療法学会標準法に従って、Cephalexin (CEX) および Cefprozime (CZX) を対照

薬として最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。試験菌は分離後 -70°C に保存し、感受性ブロス (栄研 (日水)) で一夜培養したのち、滅菌生理食塩水でそれぞれ 10^6cells/ml に希釈し、マイクロプランターにて接種した。培地は MUELLER-HINTON 寒天培地 (Difco) を使用し、 37°C で一夜培養後に判定した。なお、*H. influenzae* の MIC 測定には、Fildes 液を broth, agar に5%になるように添加した。

2. 臨床成績

昭和58年8月より昭和59年4月の9ヵ月間に福岡大学病院第二内科および関連病院を受診した外来患者および入院患者のうち、治験の同意が得られたものを対象とした。

うちわけは、呼吸器感染症 7例 (急性気管支炎 2例、慢性気管支炎 2例、肺炎 3例)、尿路感染症 4例の合計 11例であり、男 5名、女 6名で、年齢は18才より80才に分布し70才以上の高齢者は2名と比較的少なかった。また基礎疾患を有していたものは5名で、うちわけは前立腺肥大症と心疾患の合併1名、心疾患1名、脳血管障害1名、糖尿病と心疾患の合併1名、慢性肝炎1名であっ

Table 1 Clinical results

Case No.	Name	Sex Age (yrs.)	Weight (kg)	Diagnosis	Severity	Pretreatment drug (Effect)	Daily dose (mg×time)
				Underlying disease			
1	K.Y. *	F 56	56.5	Acute bronchitis Chronic hepatitis	Mild	CEX (Poor)	100×2
2	H.K. *	F 60	47.0	Acute bronchitis (-)	Mild	(-)	200×2
3	T.K.	M 65	59.0	Chronic bronchitis (Acute exacerbation) (-)	Moderate	(-)	200×2
4	H.K.	M 80	—	Chronic bronchitis (Acute exacerbation) Ischemic heart disease BPH	Moderate	(-)	100×2
5	Y.M.	M 42	66.0	Pneumonia (-)	Moderate	(-)	200×2
6	K.S.	M 18	64.0	Pneumonia (-)	Moderate	(-)	100×2
7	K.H.	M 43	74.0	Pneumonia (-)	Moderate	(-)	200×2
8	S.H.	F 77	52.0	Acute cystitis Diabetes mellitus Old myocardial infarction	Mild	PPA (Poor)	50×2
9	Y.H.	F 66	46.5	Acute cystitis Cerebral hemorrhage	Mild	PPA (Poor)	50×2
10	S.T. *	F 21	46.5	Acute cystitis (-)	Mild	(-)	50×2
11	R.T.	F 50	35.8	Acute pyelonephritis Mitral valve replacement	Moderate	(-)	50×2

* Outpatient * Before treatment
 ** After treatment

with CFIX

Treatment		Isolated organisms**		Effect		Side effect
Duration (day)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
14	2.8	<i>H. influenzae</i> N.F.	3×10^8	Good	Eradicated	(-)
14	5.6	<i>H. influenzae</i> N.F.	##	Good	Eradicated	Elevation of serum amylase
6	2.4	<i>H. influenzae</i> N.F.	10^{10}	Good	Eradicated	Soft stool
11	2.0	<i>B. catarrhalis</i> N.F.	##	Good	Eradicated	(-)
7	2.8	N.F. N.D.		Excellent	Unknown	(-)
10	2.0	N.F. N.D.		Good	Unknown	(-)
4	1.6	N.F. N.D.		Poor	Unknown	Elevation of GOT, GPT, γ -GTP, LAP & Al-P
8	0.75	<i>E. cloacae</i> (-)	10^7	Excellent	Eradicated	(-)
7	0.7	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	$>10^5$ 5×10^4	Good	Replaced	(-)
7	0.7	Unknown N.D.		Poor	Unknown	(-)
13	1.25	<i>E. aerogenes</i> (-)	10^7	Excellent	Eradicated	(-)

N.D. : not done N.F. : normal flora

Table 2 Susceptibility of isolated organisms

Case No.	Isolated organism	Source	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
			CFIX		CCL		CEX		AMPC	
			10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
2	<i>H. influenzae</i>	Sputum	0.1	1.56	12.5	200	50	200	0.78	1.56
3	<i>H. influenzae</i>	Sputum	0.1	1.56	12.5	400	50	200	0.78	3.13
4	<i>B. catarrhalis</i>	Sputum	0.1	0.1	0.39	0.39	3.13	3.13	0.025	0.025
8	<i>E. cloacae</i>	Urine	0.78	1.56	25	400	50	200	400	400
9	<i>S. marcescens</i>	Urine	100	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	<i>S. faecalis</i>	Urine	>400	>400	200	200	200	400	1.56	1.56
11	<i>E. aerogenes</i>	Urine	3.13	50	50	>400	200	>400	200	>400

Table 3 Laboratory findings before

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\text{}/\text{mm}^3$)	WBC (%)					Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (KAU)
						Bas.	Eos.	Neu.	Lym.	Mon.				
1	B	398	12.2	35.6	8,800	0	0	79	14	7	11.8	27	15	10.5
	A	391	11.7	35.1	6,700	0	0	66	27	7	12.8	24	12	10.9
2	B	407	11.7	34.9	5,500	1	2	44	47	6				
	A	379	10.8	33.0	5,000	1	6	22	49	2	23.2	16	11	6.1
3	B	347	11.1	32.9	4,900	2	1	56	35	6				
	A	345	10.4	33.6	3,900	1	6	43	46	4	31.4	22	11	6.2
4	B	503	14.4	50.4	5,300	1	1	82	10	6	21.2	15	7	5.1
	A	356	11.4	35.5	4,000	2	6	71	17	4	20.8	22	9	3.9
5	B	454	14.3	42.9	11,900	0	0	80	12	8	16.8	17	12	5.0
	A	463	14.3	43.4	5,700	1	1	55	37	6	27.4	27	25	5.3
6	B	522	15.1	46.0	5,900	0	0	77	19	4	18.0	18	8	6.2
	A	488	14.8	43.1	5,500	1	1	45	47	6	36.8	32	31	7.3
7	B	568	16.5	49.2	8,400	0	0	92	5	3	14.5	44	33	7.5
	A	508	14.5	43.5	5,900	0	0	84	8	8		68	60	19.2
8	B													
	A	368	11.0	32.5	6,900	1	1	48	46	4	17.3	22	14	6.6
9	B	488	11.9	36.4	3,500	1	4	43	35	15				
	A	450	11.3	34.2	3,900	0	0	63	33	4		27	24	
10	B	525	13.8	40.3	5,900	1	1	38	53	7	28.0	17	16	8.8
	A	515	13.8	40.3	5,400	0	1	56	39	4	30.2	19	15	9.7
11	B	698	13.4	40.5	7,100	0	3	70	22	5	23.9	18	10	7
	A	360	6.9	22.5	7,600	0	3	71	23	3	32.9	17	19	8.1

B : before treatment A : after treatment N : normal N.P. : nothing particular

し、*S.aureus*, *P.aeruginosa*, *A.calcoaceticus* の 3 菌種には感受性株は存在しなかった。この結果を対照とした第3世代注射用セフェム剤である CZX および経口セフェム剤である CEX と比較すると、前者とは *K.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.marcescens* の 3 菌種でほぼ同等の抗菌力を示し、*S.aureus*, *E.coli*, 非醱酵菌で1ないし3管劣り、*M.morganii*, *E.cloacae* の 2 菌種は数管抗菌力が劣っていた。一方、後者とは *S.aureus* において2管程度劣っていたが、その他のグラム陰性桿菌ではその抗菌力は格段に優れていた。

2. 臨床成績

臨床成績の一覧表を Table 1 に示す。

呼吸器感染症7例の検出菌は、急性気管支炎2例はい

ずれも *H.influenzae*, 慢性気管支炎急性増悪2例は、*H.influenzae* 1例と *B.catarrhalis* 1例、急性肺炎3例はいずれも有意菌を検出しなかった。尿路感染症4例のうち急性単純性膀胱炎3例では、*E.cloacae* 1例、*S.marcescens* 1例、起炎菌不明1例であり、急性腎盂腎炎1例は *E.aerogenes* が検出された。検出菌の感受性は Table 2 に示すごとくで、呼吸器感染症より検出された *H.influenzae* 2株と *B.catarrhalis* 1株は CFIX に対し高感受性を示したが、尿路感染症より分離された GNR に対する本剤の MIC は比較的高値で、*E.cloacae* 0.78 μ g/ml, *E.aerogenes* 3.13 μ g/ml, *S.marcescens* は100 μ g/ml であった。

and after administration of CFIX

Bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis					S-Amylase (IU)	S-Electrolyte (mEq/l)		
Direct	Total			Protein	Sugar	Urobilinogen	Sediment			Na	K	Cl
							RBC	WBC				
0.4	0.7	20	0.9						300	138	4.2	103
0.4	0.9	20	0.9	(-)	(-)	N	N.P.		341			
0.2	0.3	20	0.8						642	139	4.2	
0.1	0.2	12.9	0.9	(-)	(-)	N	N.P.			145	4.0	102
0.3	0.7	36	1.1	(+)	(-)	(+)	>100	3~4		146	3.7	
0.2	0.3	34	1.1	(+)	(-)	N	10~20	80~90		141	4.6	
0.3	0.6	15	0.7	(-)	(-)	N	30~40		110	142	3.5	100
0.1	0.2	17	0.8	(-)	(-)	N	1~2/10		156	138	4.4	98
0.4	0.7	13	0.8	(±)	(-)	(+)	15~20			137	3.8	98
0.2	0.4	10	0.8							140	4.0	99
0.8	1.3	11.7	1.1	(+)	(+)	(+)	60~70	8~10		139	3.9	104
0.6	0.9	16	1.1							134	3.4	99
0.2	0.5	22	1.6	(-)	(+)			4~6		137	4.3	100
				(+)	(-)	(+)		2~3		143	3.1	
0.2	0.5	10	0.7	(+)	(-)	N		Many	282	138	3.9	102
0.1	0.3	13	0.7	(±)				150~180				
0.3	0.7	27	1.2	(+)	(-)	N	(-)	Many	248	130	4.6	91
0.2	0.4	21	0.8	(-)	(-)	N	(-)	3~5	277	139	4.3	105

臨床効果は、呼吸器感染症7例のうち、急性気管支炎2例、慢性気管支炎2例はいずれも有効、肺炎3例では著効1例、有効1例、無効1例であった。肺炎の無効例(Case 7)は最高39°Cの発熱で来院し、胸写にて左舌部のconsolidationを認め、CRP(6+)であった。咽頭培養にて*H. parainfluenzae*を多数検出した。寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体は陰性であった。CFIX 1日400mgの投与にて解熱傾向なく、4日後にGOT、GPT、AI-P等の肝酵素の上昇をみたため本剤を中止した症例である。その後Cefotaxime (CTX) 2日間投与したが無効で、Minocycline (MINO)が有効であった。

尿路感染症4例のうち、*E. cloacae*、*E. aerogenes*による2例は著効、*S. marcescens*はMIC 100 μ g/mlの耐性菌であったが有効であった。起炎菌不明のCase 10は、膀胱刺激症状により受診した21才の女性で膿尿を認めたため、本剤1日100mgを投与したが、ルーチンの培養で、細菌は検出されず、膿尿の改善もなく無効であった。投与中の尿培養にも有意菌は検出されず、Bacampicillin (BAPC)の投与にて軽快した。

合計すると、著効3例、有効6例、無効2例で有効率は81.8%であった。

細菌学的効果では、検出された有意菌7株はすべて除菌されたが、*S. faecalis*への菌交代が1例で認められた。

3. 副作用

Table 1のごとくCase 3で軟便が出現し、糞便より*C. difficile*が 10^3 cells/g検出されたが、本剤投与中止により速やかに普通便となり、偽膜性大腸炎への進展はなかった。

4. 臨床検査値異常

Table 3に示すごとく、本剤投与前後の各種臨床検査成績を検討した。Case 2で、本剤投与中止直後に血清アミラーゼ値(正常値130~400)が642 IUと上昇をみた。投与前数年間428より477 IUの軽度上昇を認めており、その後の再検で450 IUと下降していた。

Case 7で、本剤投与後4日目にGOT 68 KU、GPT 60 KU、AI-P 19.2 KAU、LAP 420 GU、 γ -GTP 484 IUと上昇を認めたが、他剤への変更にて速やかに正常域に復した。

副作用、臨床検査値異常の出現は合計で11例中3例であった。

考 案

新しく開発されたセフェム系経口抗生剤のCefixime (CFIX)は、7位の側鎖にカルボキシメトキシイミノ

基を有し、従来の経口セフェム剤に比し、 β -ラクタマーゼに対し安定となっており、グラム陰性桿菌を中心に抗菌力が増大している。

われわれはCFIXに関して、*in vitro*の各種細菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症7例、尿路感染症4例の合計11例に対する治療効果を検討した。

MIC値よりみた本剤の抗菌力は、血中濃度を考慮してMIC 1.56 μ g/ml以下を感受性菌とすると、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae*の3菌種では100%の高感受性を示し、*M. morgani* 80%、*S. marcescens* 43.5%、*E. cloacae* 24%の順であり、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*A. calcoaceticus*の3菌種では感受性株はなかった。この成績は対照としたCZXには同等ないし、やや劣る抗菌力であったが、CEXとは*S. aureus*を除き、グラム陰性桿菌に対しては格段に優れていた。

臨床成績では、呼吸器感染症7例中、著効1例、有効5例、無効1例であり、尿路感染症4例中、著効2例、有効1例、無効1例で、総合有効率は81.8%と高かった。

呼吸器感染症のうち、気管支炎4例の検出菌は、*H. influenzae* 3例、*B. catarrhalis* 1例であったが、本剤のMICはいずれも0.1 μ g/mlと低く、全例臨床的に有効で、かつ全例除菌された。一方、肺炎3例はいずれも有意菌が検出されず、1例の無効例があった。この症例は、本剤1日400mg、4日間の投与で解熱傾向なく、CTXに変更されたが無効で結局MINOが有効であった。治療開始前に寒冷凝集反応、マイコプラズマ抗体価は陰性であったが、再検はされておらず、マイコプラズマ肺炎も疑える症例であった。

尿路感染症4例の起炎菌は、*E. cloacae*、*E. aerogenes*、*S. marcescens*各1例と起炎菌不明1例であった。起炎菌の証明された3例はいずれも院内感染であったが、前2例は著効、*S. marcescens*はMIC 100 μ g/mlであったが、有効であった。また検出された起炎菌はいずれも除菌され、*S. faecalis*への菌交代が1例認められた。最後の起炎菌不明例は外来患者で膿尿と膀胱症状より細菌性膀胱炎が疑われたが2回の培養にもかかわらず細菌は検出されず、また本剤も無効であったが、BAPCの投与にて軽快した。*Lactobacillus*等による尿路感染症が報告⁹⁾されており、当時われわれは、普通寒天、DHL寒天培地のみ使用して、ルーチンの尿細菌培養を行っていたことを反省させられた。

以上のように、起炎菌を検出できた7例ではすべて除菌効果が得られたが、既存の経口セファロスポリン剤では抗菌力を期待できないような菌が半数含まれており、これらの菌にも抗菌力を有するCFIXの有用性がうか

がえる成績であった。

また、本剤の最高血清中濃度は100mg投与で投与4時間後に1.49 μ g/mlとけっして高いものではないが、半減期が2.45時間と長いことを考慮して今回の試験では1日朝夕2回投与法を試みた。その結果、総合有効率81.8%を得て、本剤が1日2回投与でも十分その効果を発揮できることが明らかになった。これは本剤の適応の多くが外来患者であることを考えるとき、患者にとって1日3回投与での昼間の服薬忘れを防げる点で有用な処方と考えられる。

Case 3で本剤1回200mg 1日2回投与を行ったところ、5日目より1日1行の軟便が出現し、7日目から投与中止したところ翌日普通便となり、本剤との関係「有」と判定した。5日目の便を岐阜大学嫌気性菌実験施設にて検索したところ *C. difficile* を 2×10^3 cells/g 検出したが、本例では偽膜性大腸炎への進展はなかった。全国研究会の成績でも1,369例中、下痢6例(0.4%)、軟便3例(0.2%)と報告¹⁾されており、この成績はCFIXの腸内細菌群に対する強力な抗菌力を考慮すればむしろ極めて低い出現率と考えられ、既存の経口剤と比較しても低率と思われた。

臨床検査値に関して血清アミラーゼの上昇および肝酵素の上昇を各1例にみとめたが、血清アミラーゼ上昇例では以前より軽度上昇をみとめており、本剤投与が上昇

を促したとも考えられるが、その後450 IUと投与前のレベルまで回復しており、因果関係は不明である。また、肝酵素上昇例では本剤中止約2週間後の再検にて回復しており本剤との関係が疑われたが、先述したように本例はマイコプラズマ肺炎も疑える症例であり、それによる肝酵素上昇も否定できない。なお症例11では、以前より貧血を認めており、投与前値は脱水によるみかけ上の高値と考えるべき症例である。

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) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984
- 3) 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
- 4) MASKELL, R.; L. PEAD & R. A. SANDERSON: Fastidious bacteria and the urethral syndrome: A 2-year clinical and bacteriological study of 51 women. *Lancet* (Dec. 3): 1277~1280, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON CEFIXIME

MASAHIDE TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA,
KENSUKE KUWAHARA, KENTARO IKEJIRI and KAZUYUKI TAKADA
Second Department of Internal Medicine,
Fukuoka University School of Medicine

NORIYUKI MURAKAMI
Central Laboratory of Fukuoka University Hospital

In vitro antimicrobial activities against clinical isolates and clinical efficacy of cefixime (CFIX), a newly developed oral cephem antibiotic, were evaluated.

All of *H. influenzae* (23 strains), *E. coli* (27 strains) and *K. pneumoniae* (27 strains), 80% of *M. morgani* (10 strains), 43.5% of *S. marcescens* (23 strains) and 24% of *E. cloacae* (25 strains) were considered as susceptible, when MIC of less than 1.56 µg/ml were regarded as susceptible strain against CFIX.

No susceptible strain among *S. aureus* (27 strains), *P. aeruginosa* (27 strains) and *A. calcoaceticus* (21 strains) was detected.

Above results indicated that sensitivity distribution of CFIX against major clinical isolates was slightly inferior to those of CZX, but superior to CEX.

Two patients with acute bronchitis, 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 3 with pneumonia and 4 with urinary tract infection were treated with CFIX at daily doses of 100 to 400mg, for 4 to 14 days. Isolated organisms were *H. influenzae* in 3 and *B. catarrhalis* in 1 case from sputa, and *E. cloacae*, *E. aerogenes* and *S. marcescens* in 1 each from urine. Overall clinical results were excellent in 3, good in 6 and poor in 2 cases. All of isolates were eradicated after the treatment, except for one colonization by *S. faecalis*. Overall clinical efficacy was 81.8%.

Loose stool with the isolation of 10^3 cells/g of *C. difficile* was seen in one case without pseudomembranous colitis. The mild elevation of serum amylase and also mild elevations of hepatic enzymes were seen in one case each.