

## Cefixime (CFIX) に関する基礎的・臨床的研究

重野芳輝・長沢正夫・須山尚文・中里博子  
古賀宏延・森 賢治・福田義昭・渡辺講一  
田中 光・朝長昭光・鈴木洋司・広田正毅  
齊藤 厚・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科学教室

草野展周・賀来満夫・能田一夫・菅原和行  
餅田親子・山口恵三  
長崎大学医学部付属病院中央検査部

池辺 璋・中野正心  
長崎市立市民病院内科

新経口用セフェム系抗生剤 Cefixime (CFIX) についての基礎的・臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株28株と各種臨床分離17菌種586株および喀痰由来の11菌種516株の計1,130株について、MIC 2000を用いたマイクロブイヨン希釈法にて、CFIXを含めた9薬剤のMIC値を2群に分けて測定した。本剤は、球菌群に対しては、*Staphylococcus* 属ではやや劣ったが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* ではかなり優れた抗菌活性を示した。一方グラム陰性桿菌群に対しては、ブドウ糖非発酵菌群を除くほとんどの菌種、なかでも *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *H. influenzae*, *S. marcescens* 等で優れた抗菌活性を示した。

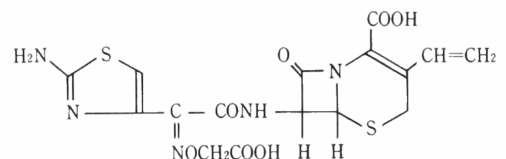
2) 体内動態：腎機能に著変をみない、膿性痰を喀出する慢性気管支炎の2例に、本剤200mg投与時の血中および喀痰内移行濃度を測定した。最高血中濃度は、空腹時投与例で投与後4時間目に1.21 $\mu$ g/ml、食後投与例で投与後6時間目に1.88 $\mu$ g/mlの値を示した。喀痰内濃度はいずれも測定限界値(0.04 $\mu$ g/ml)以下であった。

3) 臨床効果および副作用：呼吸器感染症21例(急性気管支炎1, 肺炎5, 慢性気管支炎10, 気管支拡張症3, びまん性汎細気管支炎2)に対し本剤を投与した際の臨床効果は、19例中15例(78.9%)が有効以上の結果であり、副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新経口セフェム系抗生剤で、Fig. 1に示すような構造で、3位の側鎖にビニル基を、7位の側鎖にカルボキシメトキシイミノ基を有する。従来の経口用セフェム系薬剤に比べ、各種 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を示し、他の経口セフェム剤に耐性を示す菌株に対しても強い抗菌力を有することが本剤の特性とされている<sup>1,2)</sup>。

今回、私達は本剤の標準株および各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、経口剤と注射剤の2群にわけ、Cefroxadine (CXD), Cefaclor (CCL), Amoxicillin (AMPC), Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Ceftizoxime (CZX), Latamoxef (LMOX), Piperacillin (PIPC) のそれと比較検討するとともに、本剤を2例の慢性気道感染症例に投与した後の血中濃度と喀痰

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



内濃度の推移についても検討を加えた。また呼吸器感染症21例に投与して、その臨床効果と副作用について検討した。

## I. 基礎的検討

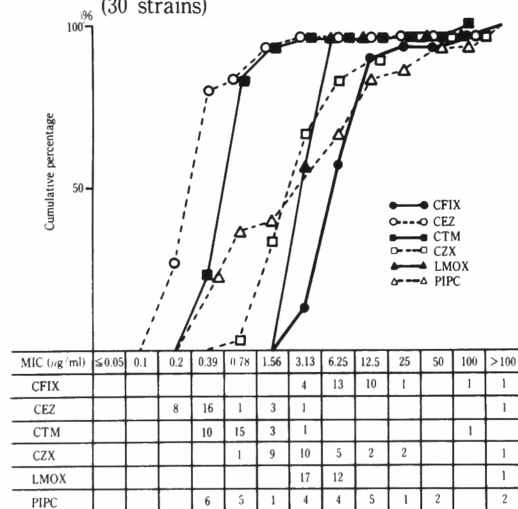
### 1) 抗菌力

1. 実験方法：教室保存の標準株28株と長崎大学医学

部付属病院中央検査部において各種臨床材料から昭和58年1月から昭和58年6月までに分離された17菌種586株 (*Staphylococcus aureus* 30, *Staphylococcus epidermidis* 34, *Streptococcus pneumoniae* 46, *Escherichia coli* 32, *Citrobacter freundii* 34, *Klebsiella oxytoca* 35, *Klebsiella pneumoniae* 31, *Enterobacter aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 32, *Serratia marcescens* 32, *Proteus vulgaris* 36, *Proteus mirabilis* 32, *Morganella morganii* 33, *Haemophilus influenzae* 50, *Pseudomonas aeruginosa* 32, *Pseudomonas maltophilia* 36, *Acinetobacter calcoaceticus* 34) (以下A群) および昭和59年1月から昭和59年12月までに分離された喀痰由来の11菌種516株 (*S. aureus* 37, *Streptococcus pyogenes* 65, *S. pneumoniae* 71, *Branhamella catarrhalis* 48, *E. coli* 37, *C. freundii* 15, *K. pneumoniae* 52, *K. oxytoca* 46, *E. cloacae* 55, *S. marcescens* 32, *H. influenzae* 58) (以下B群) について、MIC 2000 system (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法にて本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対照薬剤としては、A群については注射用セフェム系抗生剤であるCEZ, CTM, CZX, LMOXとPIPCを、またB群については経口用セフェム系抗生剤であるCXD, CCLとAMPCを用いてMIC値を測定し、薬剤間での抗菌力について比較検討した。

基礎培地としては、MUELLER-HINTON broth (Difco) にMg<sup>++</sup> およびCa<sup>++</sup> がそれぞれ25mg/l, 50mg/lとなるように添加し、さらにブドウ糖 (終濃度1

Fig. 2 (A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *S. aureus* (30 strains)



%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae* のみはSCHAEGLER's broth 100ml に対して、不活化馬溶血液 (10ml), Vitamin K<sub>1</sub> (0.5μl), NAD (50mg), FILDES enrichment (15ml), Mg<sup>++</sup> (25mg), Ca<sup>++</sup> (50mg) を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は、100μg/mlを最高濃度として以下倍数希釈による系列を作製し、終濃度を0.025または0.05μg/mlとした。接種菌量は*H. influenzae*を除く菌種ではすべて10<sup>5</sup>cfu/mlを、*H. influenzae*のみは10<sup>4</sup>cfu/mlとなるように調節して行った。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法<sup>3)</sup>によるMIC値の相関性についてはすでに報告したように、本法の成績は寒天平板希釈法の10<sup>6</sup>cfu/ml接種時のものと極めて良好な相関性が認められている<sup>4)</sup>。

2. 実験成績: 標準株に対する6薬剤のMIC測定成績をTable 1に示した。グラム陽性球菌に対する抗菌力は、本剤はLMOXを除く他の4薬剤よりも全般にやや劣り、グラム陰性桿菌に対しては、*P. aeruginosa*を除き一般的にCZXについて優れた抗菌活性を示した。

各種の臨床材料分離菌に対する各薬剤のMIC測定成績をFig. 2~20に示した。

*S. aureus*に対する抗菌力は、A群ではCEZが最も優れ0.39μg/mlにピークを有したのに対し、本剤は最も劣り6.25μg/mlにピークを有し、いずれも3.13μg/ml以上の値であった。B群でも同様に本剤は他の3剤に比べ1~2管劣り、MICのピークは12.5μg/mlであった。

*S. epidermidis*に対してはA群のみの検討成績であるが、*S. aureus*とよく似た傾向を示し、CEZ, CTMが

Fig. 2(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *S. aureus* (37 strains)

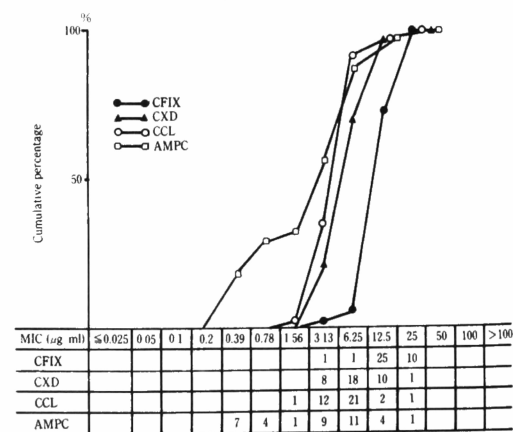


Table 1 Antimicrobial activity of CFIX and other antibiotics against standard strains

Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	CFIX	CEZ	CTM	CZX	LMOX	PIPC
1. <i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	3.13	0.2	0.2	0.78	1.56	0.39
2. <i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	3.13	0.1	0.2	0.78	1.56	0.2
3. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1.56	0.2	0.78	0.39	3.13	0.39
4. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	3.13	0.39	0.78	0.78	12.5	12.5
5. <i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.39	0.78	0.2	0.1	0.39	$\leq 0.05$
6. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	50	0.2	0.78	6.25	6.25	0.39
7. <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	1.56	0.2	$\leq 0.05$	0.1	1.56
8. <i>Escherichia coli</i> BHN	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
9. <i>Escherichia coli</i> Kp	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1
10. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.2	1.56	0.2	0.1	0.2	3.13
11. <i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.2
12. <i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	0.1	0.39	0.1	$\leq 0.05$	0.1	0.39
13. <i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	$\leq 0.05$	0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.2
14. <i>Shigella boydii</i> EW 29	$\leq 0.05$	0.1	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
15. <i>Shigella sonnei</i> EW 35	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.2
16. <i>Salmonella typhi</i> H 901	0.1	1.56	0.2	$\leq 0.05$	0.1	1.56
17. <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	1.56	0.2	$\leq 0.05$	0.1	3.13
18. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.2
19. <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	$\leq 0.05$	0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1	0.2
20. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	$\leq 0.05$	1.56	0.2	$\leq 0.05$	0.1	3.13
21. <i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	1.56	100	3.13	0.39	0.2	3.13
22. <i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	6.25	100<	100<	3.13	12.5	25
23. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	$\leq 0.05$	0.1	0.1	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$
24. <i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	$\leq 0.05$	12.5	0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	3.13
25. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	100<	100<	100<	100	50	25
26. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	100<	100	3.13	12.5	1.56
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	6.25	100<	100	1.56	12.5	1.56
28. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	6.25	100<	25	3.13	6.25	0.78



3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有していたが、本剤はCXDより約2~3管、CCLより約1~2管優れ、1株のみ25 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した以外はすべて0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の値で、最も優れた抗菌活性を示した。また表中の下段に( )で示した $\beta$ -ラクタマーゼ産生株29株についてみると、AMPCに高感受性を示す株が減少したのに対し、本剤は非産生株とほぼ同様の分布で最も優れていた。

*E. coli* に対しては、A群ではCZXが最も優れ、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを有し、ついでLMOX、CTMが

優れ、本剤はこれらについて0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、CEZ、PIPCよりもかなり優れた成績であった。B群では本剤は3株のみ6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の値であったが、A群同様0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、多くは0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の値で、CXDより約4管、CCLより約3管優れていた。AMPCは3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられたが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も15株存在した。

*C. freundii* に対しては、A群では最も高いMIC値を示したCEZを除きいずれも2峰性を示したが、感受性側のピークはLMOX、CZXで0.1 $\mu\text{g/ml}$ であったのに

Fig. 6(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *B. catarrhalis* (48 strains)

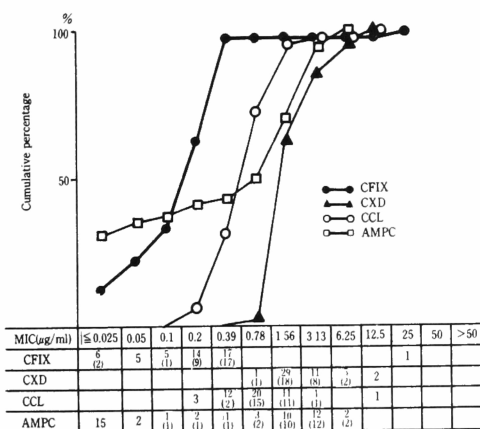


Fig. 7(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *E. coli* (37 strains)

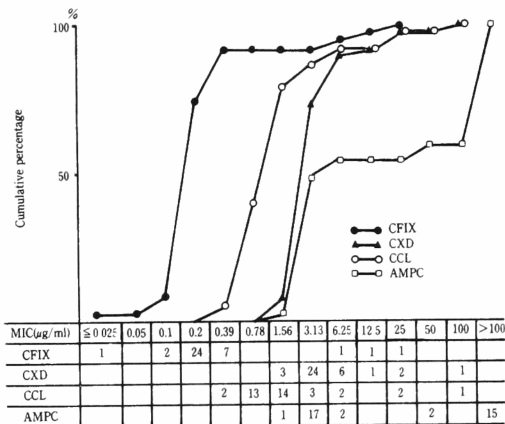


Fig. 7(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *E. coli* (32 strains)

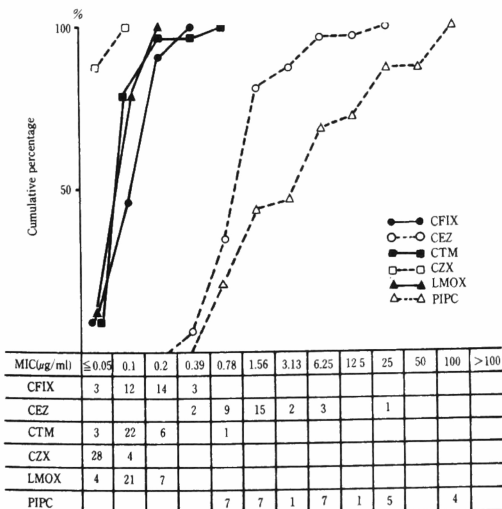
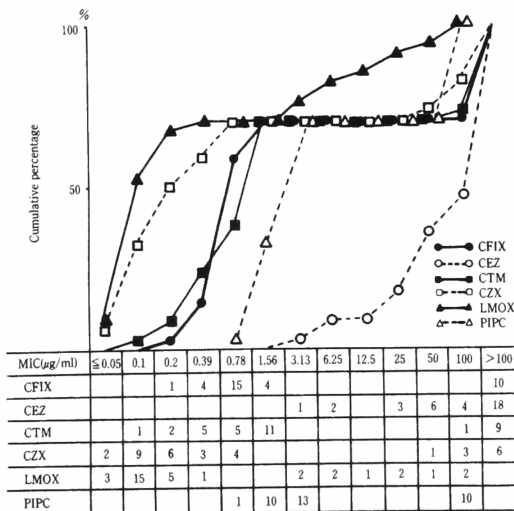


Fig. 8(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *C. freundii* (34 strains)



ついで本剤は0.78 $\mu$ g/mlにピークを有し、CTMとはほぼ同等であった。B群では他の3剤よりも3~5管程度優れ、ピークは1.56 $\mu$ g/mlにあったが、0.78~12.5 $\mu$ g/mlとかなり広く分布し、1株は100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性株であった。

*K.pneumoniae*, *K.oxytoca* に対してはほぼ同様の分布を示し、A群ではCZXより若干劣ったがほぼ同等で、本剤はほとんど0.05 $\mu$ g/ml以下の値であり、LMOX, CTMより約1管、CEZより約5管、PIPCより6~7管優れていた。B群でも同様で、本剤はほと

んどの株が0.025 $\mu$ g/ml以下にあり、CXDより約7管、CCLより約5管優れていた。AMPCはほとんどが25 $\mu$ g/ml以上の値であった。

*E.aerogenes* に対してはA群のみの成績であるが、本剤はCZX, LMOXについて0.2~0.39 $\mu$ g/mlにピークを有していたが、約30%に高度耐性株がみられた。

*E.cloacae* に対しては、A群ではほとんどが耐性のCEZを除きいずれの薬剤も幅広い分布を示し、LMOX, CZX, PIPC, CFIX, CTMの順に抗菌活性を示した。B群では他の3剤がいずれも一部のみ0.78

Fig. 8(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *Citrobacter* (15 strains)

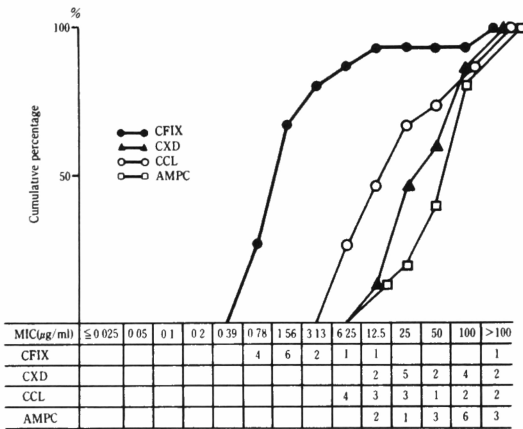


Fig. 9(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *K.pneumoniae* (52 strains)

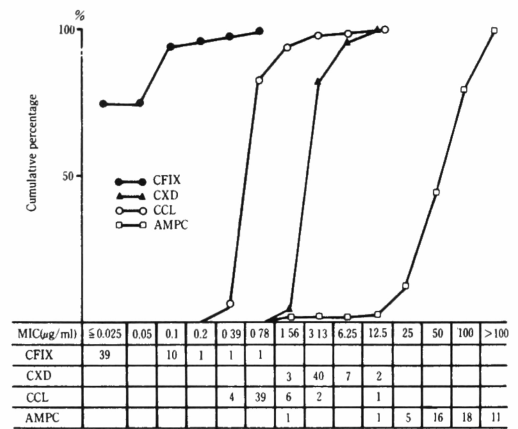


Fig. 9(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *K.pneumoniae* (31 strains)

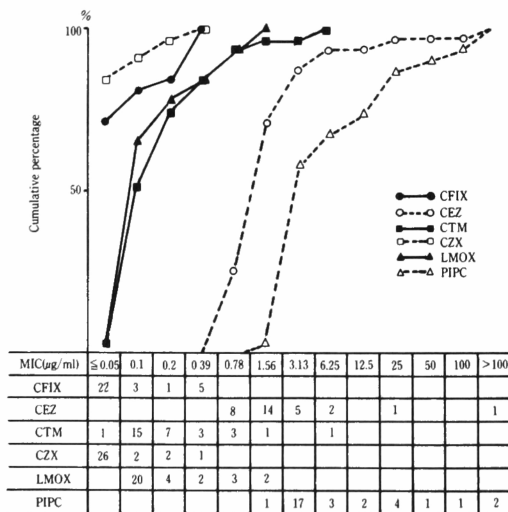
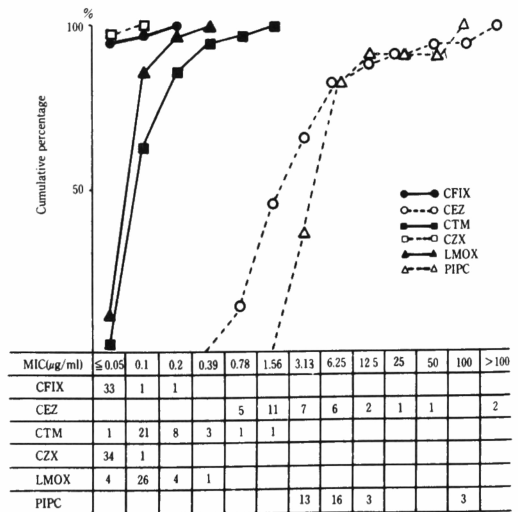


Fig. 10(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *K.oxytoca* (35 strains)



~6.25 $\mu$ g/mlの値を示した以外ほとんどが高度耐性であったのに対し、本剤は幅広い分布を示すものの1.56 $\mu$ g/mlにピークを有し、100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性株も55株中9株のみであった。

*S. marcescens* に対しては、A群では本剤は0.2~25 $\mu$ g/mlに幅広く分布しているものの0.78 $\mu$ g/mlにピークを有し、CZXとともに最も優れた成績であった。B群では他の3剤がいずれも50 $\mu$ g/ml以上の高いMIC値を示したのに対し、本剤は0.2 $\mu$ g/mlにピークを有し、すべて6.25 $\mu$ g/ml以下の値であった。

Fig. 10(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *K. oxytoca* (46 strains)

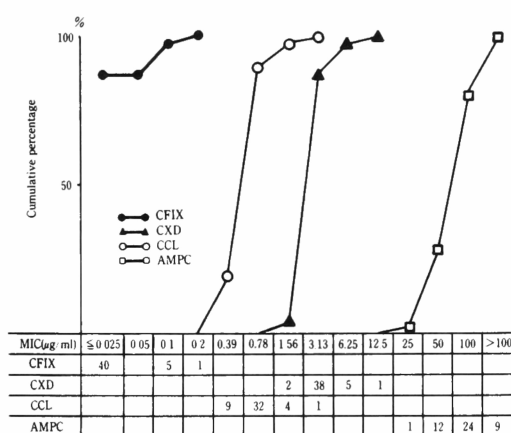
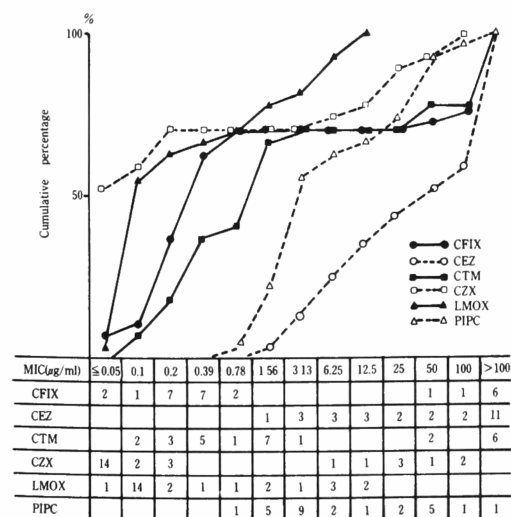


Fig. 11(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *E. aerogenes* (27 strains)



*Proteus*, *Morganella* 属についてはA群のみの成績であるが、*P. vulgaris*, *P. mirabilis* では本剤は最も優れ、ほとんどが0.05 $\mu$ g/ml以下の値で、3.13 $\mu$ g/mlの1株を除きいずれも0.2 $\mu$ g/ml以下の値であった。*M. morganii* に対しては、LMOXが最も優れ、0.1 $\mu$ g/mlにピークを有したのに対し、本剤はCZX、PIPCとほぼ同等の値で幅広い分布を示した。

*H. influenzae* に対しては、A群では本剤はCZXより1管劣ったが、0.1 $\mu$ g/mlにピークを有し、すべて0.2 $\mu$ g/ml以下の値であった。B群では本剤が最も優れ、

Fig. 12(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *E. cloacae* (32 strains)

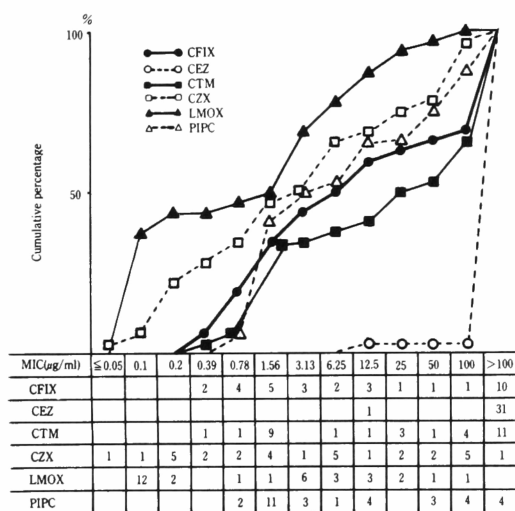
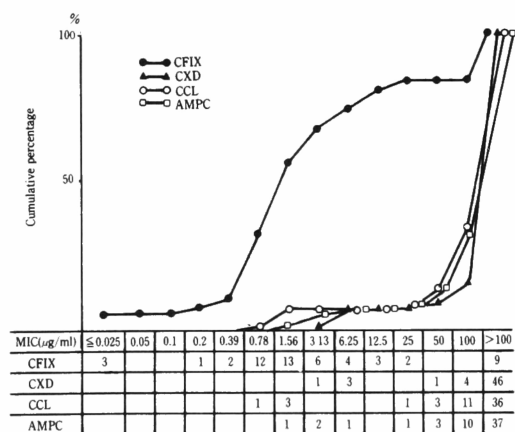


Fig. 12(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *E. cloacae* (55 strains)



CXDが6.25 $\mu$ g/mlに、CCLが1.56 $\mu$ g/mlに、AMPCが0.39 $\mu$ g/mlにそれぞれピークを有したのに対し、本剤はほとんどが0.025 $\mu$ g/ml以下であり、全株0.05 $\mu$ g/ml以下のMIC値で、耐性株は1株もみられなかった。

ブドウ糖非発酵菌群に対してはA群のみの成績であるが、*P.aeruginosa*ではPIPC、LMOXが12.5 $\mu$ g/mlにピークを有していたが、検討したほとんどの薬剤において高いMIC値を示し、本剤は1.56 $\mu$ g/mlから広く分布したもののほとんどが50 $\mu$ g/ml以上の値であった。

*P.maltophilia*に対しては、LMOXが3.13 $\mu$ g/mlに

Fig. 13(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *S.marcescens* (32 strains)

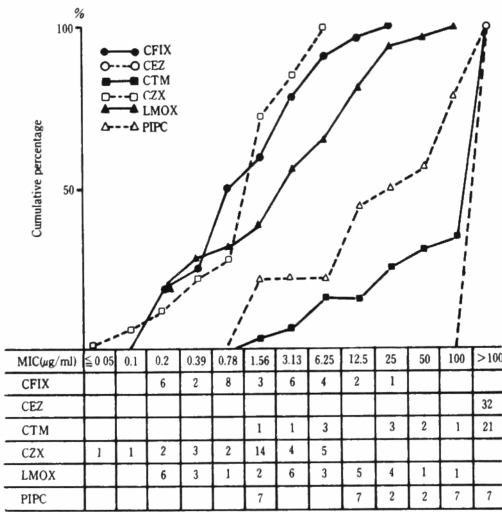
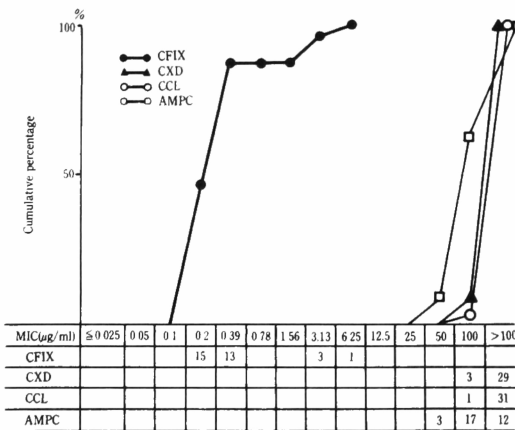


Fig. 13(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *S.marcescens* (32 strains)



ピークを有した以外は、他の5剤はいずれもほとんど高い値を示した。

*A.calcoaceticus*に対しては、CZXより若干劣ったもののほぼ同等で、12.5 $\mu$ g/mlにピークを有していた。

2) 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度

1. 実験方法：腎機能に著変をみない、膿性痰を喀出する慢性気道感染症2例を対象に、本剤200mgを経口

Fig. 14(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *P.vulgalis* (36 strains)

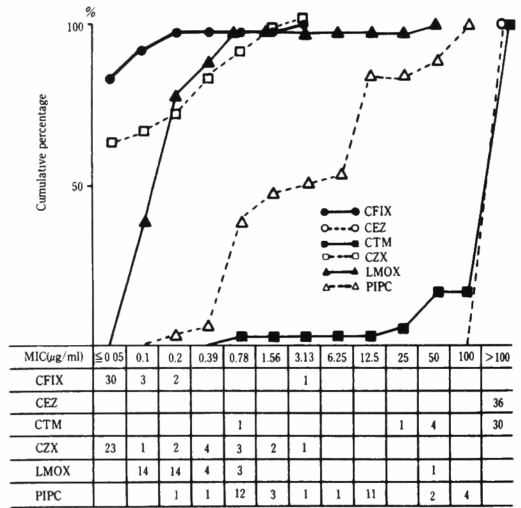
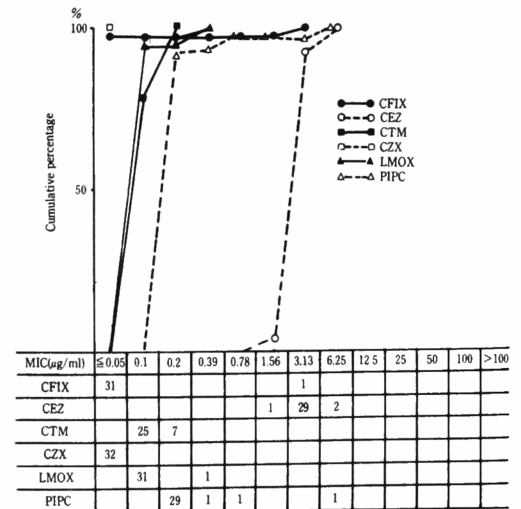


Fig. 15(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *P.mirabilis* (32 strains)





投与し、その移行濃度を経時的に測定した。1例は早朝空腹時に、他の1例は朝食後に経口投与し、また投与前および投与後各1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを測定に供した。測定方法は、血中濃度測定には *E. coli* ATCC 39188 を、喀痰内濃度測定には *P. rettgeri* 69 を検定菌とし、Trypticase soy broth (BBL) を用い、37°C一夜培養した培養液を測定培地に1.0%接種し、測定用培地としてそれぞれ Nutrient

agar (Difco) および Trypticase soy broth (BBL) を用いて寒天平板拡散法(カップ法)にて行った。標準曲線は、血中濃度測定には保存ヒト血清を、喀痰内濃度測定には M/15リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製し、喀痰は等量の0.05Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) にて2倍希釈し、ホモジネートしてそれぞれを測定に供した。

2. 実験成績:成績を Fig.21, 22 に示した。血中濃度は、空腹時投与例で投与後4時間目に最高値1.21 $\mu$ g/ml, 10時間後にも0.44 $\mu$ g/mlの値を示し、食後投与例

Fig. 16(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *M.morganii* (33 strains)

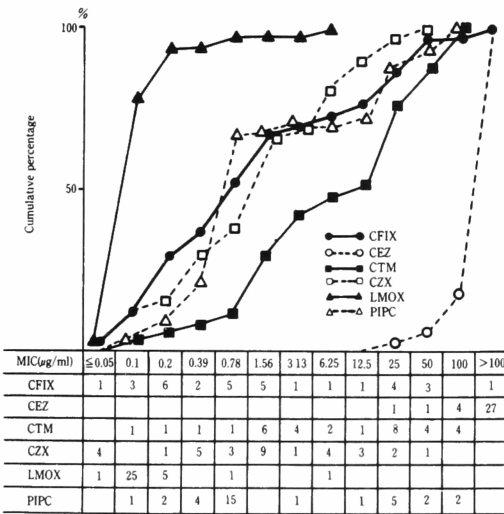


Fig. 17(B) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *H.influenzae* (58 strains)

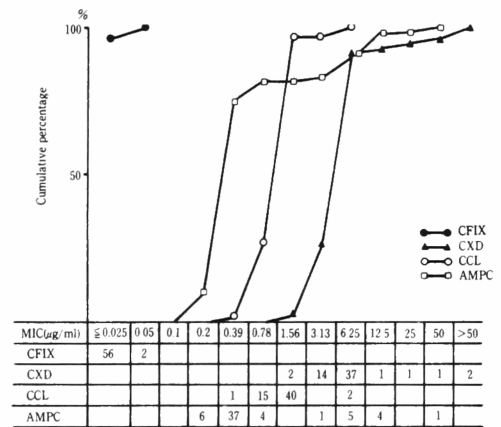


Fig. 17(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *H.influenzae* (50 strains)

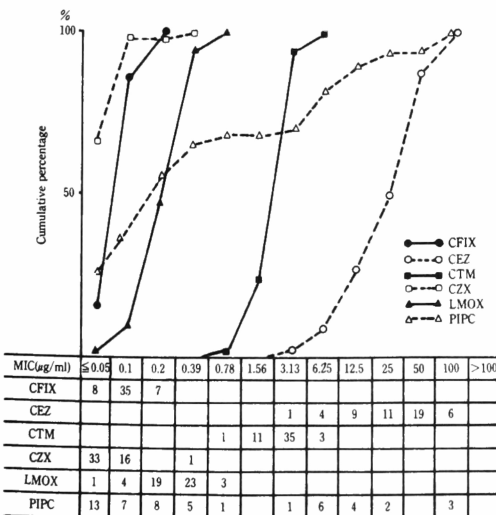


Fig. 18(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *P.aeruginosa* (32 strains)

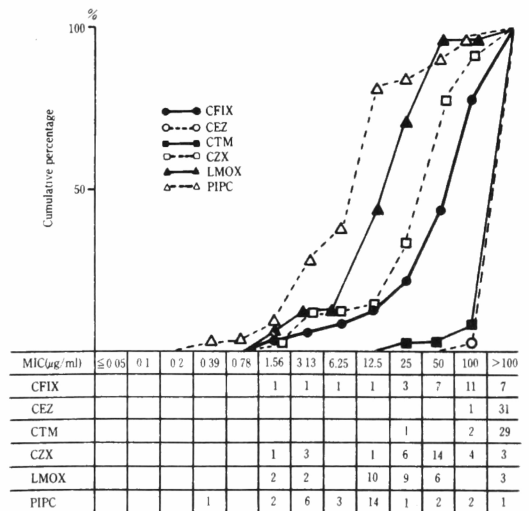


Fig. 19(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *P.maltophilia* (36 strains)

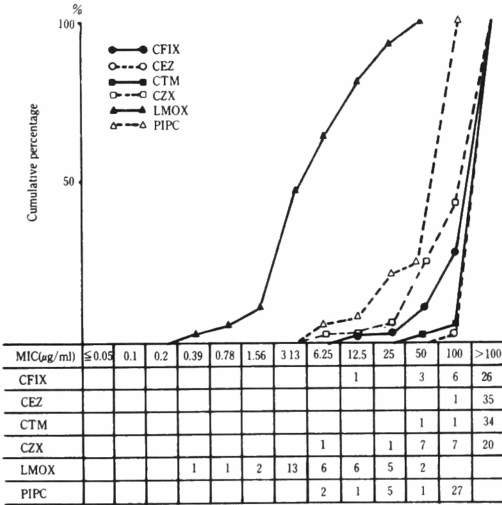
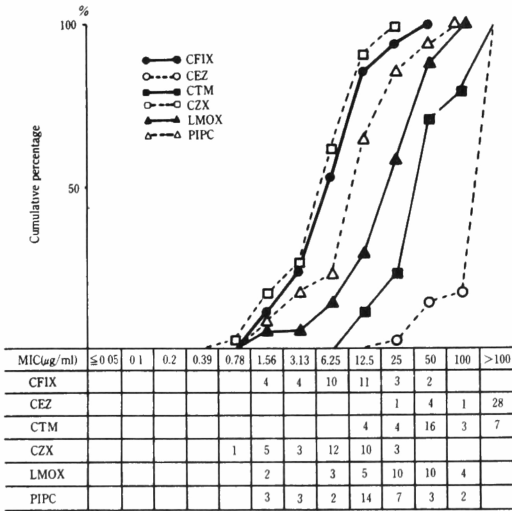


Fig. 20(A) MIC distribution of CFIX and other antimicrobial agents against *A.calcoaceticus* (anitratu)s (34 strains)

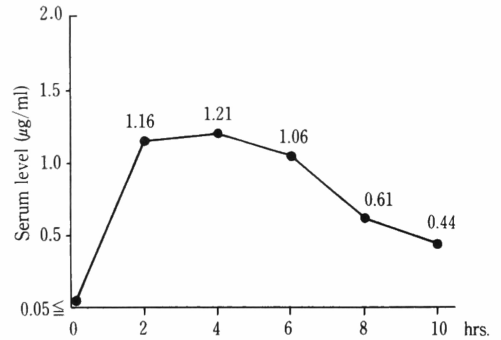
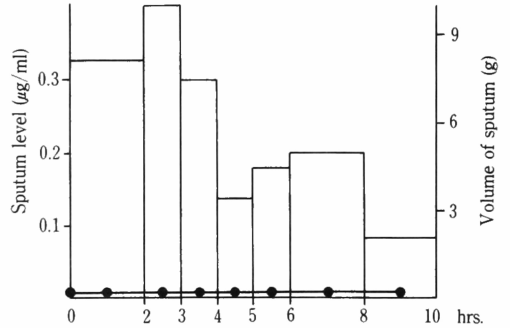


で投与後6時間目に最高値1.88µg/ml, 8時間後にも1.86µg/mlの高値を示した。喀痰内濃度はいずれも測定限界値(2倍希釈のため0.04µg/ml)以下であった。

II. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法・投与量および期間：対象症例は昭和58年7月より昭和59年2月までに長崎大

Fig. 21 Sputum and serum levels of CFIX (200mg, p. o.) without food



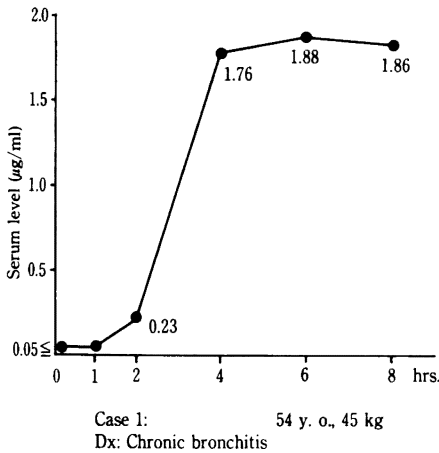
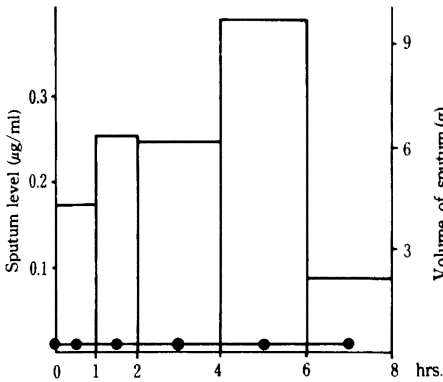
Case 2: Tanno, C. 67 y. o., 53 kg  
Dx: Chronic bronchitis

学第二内科学教室および関連病院にて治療を行ったいずれも治験の同意が得られた呼吸器感染症の21例(急性気管支炎1, 肺炎5, 慢性気管支炎の急性増悪10, 気管支拡張症3, びまん性汎細気管支炎2)で, 年齢は24~83歳(平均49.9歳), 男性12, 女性9であった。6例に対しては本剤100mgを1日2回, 15例に対しては200mgの1日2回投与を行った。なお, 製剤としては本剤100mg(力価)含有カプセルを使用した。投与期間は5~14日にわたり, 総投与量は1.0~5.6gであった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤, ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2) 臨床効果判定: 臨床効果の判定は, 本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績, 胸部レントゲン像, さらに自・他覚症状などを参考として, 総合的に著効(卍), 有効(++), やや有効(+), 無効(-)および判定不能(?)の5段階にて判定した。

3) 臨床成績: Table 2 に総合的臨床成績を中心と

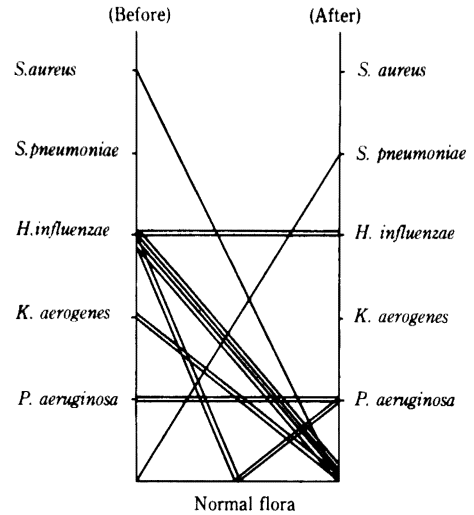
Fig. 22 Sputum and serum levels of CFIX (200mg, p.o.) with food



して、症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示し、さらに Table 3 には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には著効 3、有効 12、やや有効 1、無効 3 で、本剤投与前の炎症反応が不明確のため症例 16 と 19 の 2 例は判定不能とし、全体の有効率は 78.9% であった。疾患別にみると、症例は少ないものの急性気管支炎の 1 例および肺炎の 5 例はいずれも有効以上の結果であり、慢性気道感染症では全体で 13 例中 9 例 69.2% の有効率であった。

4) 細菌学的効果：21 例について本剤投与前後における菌の推移を、Table 4 および Fig. 23 に示した。グラム陽性球菌は、投与前 *S. aureus* が 1 株のみ少数分離されたが、消失した。また症例 10 では、投与後にのみ *S.*

Fig. 23 Bacteriological effect of CFIX



*pneumoniae* が少数分離されたが、臨床的には有効であった。グラム陰性桿菌では、最も多く分離された *H. influenzae* については 8 株中 6 株が消失し、うち 2 株では *H. influenzae* 消失後いずれも *P. aeruginosa* が出現した。残りの 2 株は明らかに菌数が減少したものの、消失にはいたらなかった。また症例 2 では投与前の検査が行われていないが、投与後 *H. influenzae* が検出された。その他 *K. aerogenes* の 2 株はいずれも消失したが、*P. aeruginosa* の 2 株は不変で、2 株が前述したように新たに投与後検出された。

5) 症例：次に Table 2 のなかから良好な経過をとった 2 症例を呈示する。

症例 3： 59 歳、男性

臨床診断：肺炎

昭和 58 年 10 月 18 日より急に 38°C の発熱が出現。翌日一旦解熱したが、20 日より再び 38~39°C 台の発熱が持続し、咳嗽、喀痰が出現するようになり、10 月 22 日長崎市立市民病院を受診。胸部レントゲン像は右下肺野に浸潤影を認めた。喀痰の細菌検査では正常菌叢のみの結果であった。検査所見では、CRP 6 (+)、白血球数 13,500/mm<sup>3</sup>、好中球 92%、血沈 1 時間値 60mm と強い炎症所見がみられ、肺炎の診断にて CFIX を 200mg、1 日 2 回で 8 日間 (総量 2.8g) 投与した。臨床経過は Fig. 24 に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は著明に改善し、咳嗽、喀痰、発熱および炎症所見の改善がみられ、著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は特に認められなかった。

症例9： 42歳，男性

臨床診断：慢性気管支炎の急性増悪

以前より咳嗽，喀痰を時々くりかえしていた。昭和57年以後慢性気管支炎の診断にて外来通院中であったが，昭和59年2月中旬より再度咳嗽，喀痰の増加を訴え2月20日受診した。喀痰からは *H. influenzae* (卅) が分離された。臨床症状の増悪にあわせて，検査所見ではCRP 2(+)，血沈1時間値39mmと軽～中等度の炎症反応がみられ，CFIXを200mg，1日2回で7日間(総量2.8g)投与した。臨床経過はFig.25に示したように，CRPの陰性化，菌の消失，咳嗽，喀痰などの自覚症状の改善を認め，有効と判定した。本症例における *H. influenzae* に対する4薬剤のMIC値を図中に示したが，本剤は0.05µg/mlと最も良好なMIC値を示した。

6) 副作用：本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 2)，血液検

Table 2 Cases evaluated for clinical efficacy

No.	Name			Clinical diagnosis Underlying disease
	Age	Sex	B.W.	
1	32y	F	45	Pneumonia
2	38y	F	50	Pneumonia Bronchiectasis Sinusitis
3	59y	M	44	Pneumonia
4	31y	F	40	Pneumonia
5	33y	F	48	Pneumonia
6	25y	M	64	Acute bronchitis
7	83y	M	46	Chr. bronchitis
8	47y	M	64	Chr. bronchitis Chr. sinusitis
9	42y	M	49	Chr. bronchitis
10	67y	F	43	Chr. bronchitis Chr. sinusitis
11	62y	M	51	Chr. bronchitis Old pulmonary tbc. Pleurisy
12	73y	M	65	Chr. bronchitis Bronchiectasis
13	24y	M	65	Chr. bronchitis Chr. sinusitis
14	80y	M	55	Chr. bronchitis

Fig. 24 Case 3 59 y. o. M.  
Clinical diagnosis: Pneumonia

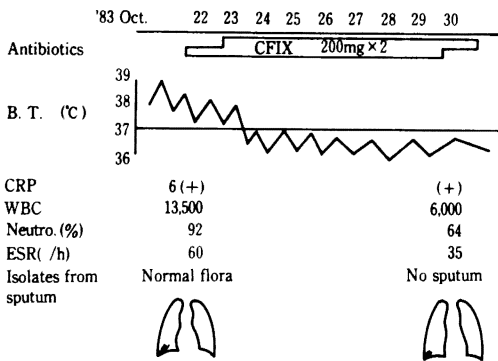
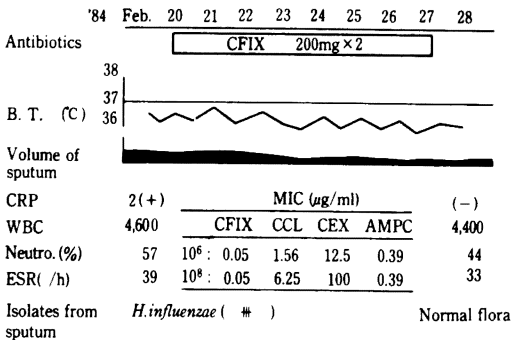


Fig. 25 Case 9 42y. o. M.  
Clinical diagnosis: Chronic bronchitis



after administration of CFIX and its results

Daily dose (Duration) Total dose	Isolated organism (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks
100mg $\times$ 2 (7d) 1.4g	Normal flora ↓ Normal flora	8,500 ↓ 5,700	2(+) ↓ ( $\pm$ )	30 ↓ 17	Moderately improved	(#)	(-)
100mg $\times$ 2 (7d) 1.4g	Not done ↓ <i>H. influenzae</i>	9,300 ↓ 5,100	4(+) ↓ ( $\pm$ )	30 ↓ 30	Moderately improved	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (8d) 2.8g	Normal flora ↓ No sputum	13,500 ↓ 6,000	6(+) ↓ (+)	60 ↓ 35	Remarkably improved	(##)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	No sputum ↓ No sputum	9,900 ↓ 4,100	2(+) ↓ (-)	20 ↓ 6	Remarkably improved	(##)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	Normal flora ↓ No sputum	7,200 ↓ 3,500	3(+) ↓ (+)	45 ↓ 14	Remarkably improved	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	Normal flora ↓ No sputum	7,000 ↓ 5,700	(+) ↓ (-)	15 ↓ 7	Not changed	(#)	(-)
100mg $\times$ 2 (7d) 1.4g	No growth ↓ No sputum	7,400 ↓ 8,300	2(+) ↓ (-)	42 ↓ 15	Moderately improved	(##)	(-)
100mg $\times$ 2 (5d) 1.0g	<i>H. influenzae</i> (+) ( $\leq 0.0125$ ) <i>P. aeruginosa</i> (a few) ↓ <i>H. influenzae</i> (a few) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	6,200 ↓ 4,700	2(+) ↓ 3(+)	47 ↓ 45	Not changed	(-)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (##) (0.05) ↓ Normal flora	4,600 ↓ 4,400	2(+) ↓ (-)	39 ↓ 33	Not examined	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (a few) <i>S. pneumoniae</i> (a few)	10,100 ↓ 7,300	2(+) ↓ (-)	25 ↓ 11	Not examined	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	<i>S. aureus</i> (a few) (25) <i>H. influenzae</i> (a few) ↓ Normal flora	8,300 ↓ 4,600	2(+) ↓ (-)	51 ↓ 36	Not examined	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (8d) 3.2g	Normal flora ↓ Normal flora	8,800 ↓ 7,700	(+) ↓ (-)	46 ↓ 25	Moderately improved	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (14d) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (a few) (0.025) ↓ No sputum	7,200 ↓ 3,900	2(+) ↓ (+)	38 ↓ 21	Not examined	(#)	(-)
200mg $\times$ 2 (8d) 3.2g	Normal flora ↓ Normal flora	12,000 ↓ 13,100	6(+) ↓ 6(+)	53 ↓ 115	Not changed	(-)	(-)

Table 2

No.	Name			Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (Duration) Total dose	Isolated organism (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )
	Age	Sex	B.W.			
15	55y	F	43	Chr. bronchitis	200mg $\times$ 2 (14d) 5.6g	<i>P. aeruginosa</i> (##) (25) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)
16	61y	F	55	Chr. bronchitis	200mg $\times$ 2 (7d) 2.8g	Normal flora ↓ Normal flora
17	61y	F	54	Bronchiectasis	100mg $\times$ 2 (9d) 1.8g	<i>K. aerogenes</i> (0.05) ↓ Normal flora
18	24y	M	56	Bronchiectasis Chr. sinusitis	200mg $\times$ 2 (8d) 2.8g	<i>K. aerogenes</i> (##) (0.2) ↓ Normal flora
19	62y	F	43	Bronchiectasis	200mg $\times$ 2 (8d) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora
20	52y	M	52	Diffuse panbronchiolitis Bronchial asthma	100mg $\times$ 2 (7d) 1.4g	<i>H. influenzae</i> (a few) (0.025) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (a few)
21	37y	M	53	Diffuse panbronchiolitis Chr. sinusitis	200mg $\times$ 2 (8d) 2.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)

\* (##): Excellent, (##): Good, (+): Fair, (-): Poor, ?: Not evaluated

Table 3 Clinical response with CFIX in respiratory infections

Clinical diagnosis	No. of cases						Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	
Pneumonia	5	2	3				100.0
Acute bronchitis	1		1				100.0
Chronic bronchitis	10	1	5		3	1	66.7
Bronchiectasis	3		2			1	100.0
Diffuse panbronchiolitis	2		1	1			50.0
Total	21	3	12	1	3	2	78.9

Table 4 Bacteriological effects of CFIX regarding to various isolates

	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>H. influenzae</i>	8	6	2	
<i>K. aerogenes</i>	2	2		
<i>P. aeruginosa</i>	2			2
Total	13	9 (69.2)	2 (15.4)	2 (15.4)

( ) : %

(Continued)

WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect Remarks
7,900 ↓ 6,800	(+) ↓ 3(+)	100 ↓ 138	Not examined	(-)	(-)
9,700 ↓ 9,100	(-) ↓ (-)	25 ↓ 29	Not examined	?	(-)
9,900 ↓ 7,000	(+) ↓ (-)	42 ↓ 30	Slightly improved	(+)	(-)
9,400 ↓ 7,700	(+) ↓ (-)	26 ↓ 4	Not examined	(+)	(-)
4,000 ↓ 4,200	(-) ↓ (-)	50 ↓ 34	Not examined	?	(-)
7,500 ↓ 6,400	2(+) ↓ 2(+)	63 ↓ 44	Not examined	(+)	(-)
11,000 ↓ 7,900	3(+) ↓ (±)	72 ↓ 1	Not examined	(+)	(-)

Fig. 27 Laboratory data before and after administration of CFIX

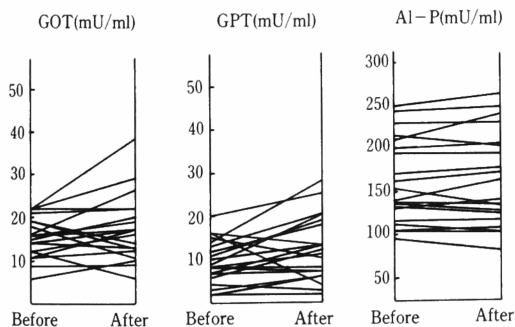


Fig. 26 Laboratory data before and after administration of CFIX

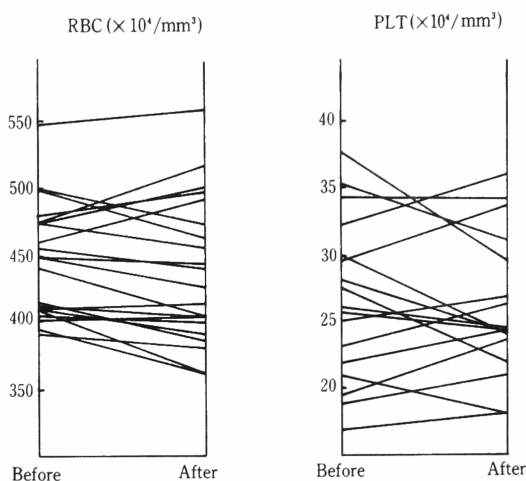
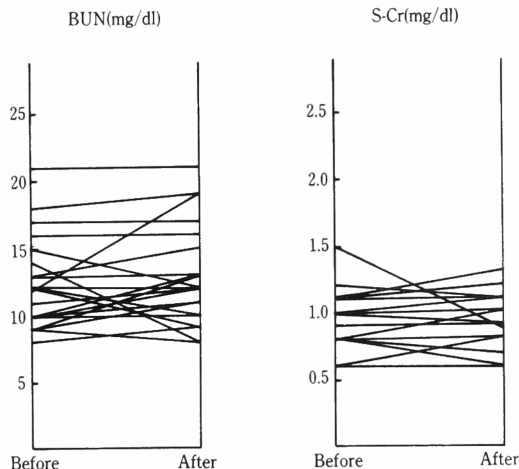


Fig. 28 Laboratory data before and after administration of CFIX



査、肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 26~28 に示した。本剤の投与による副作用および臨床検査値に、特に異常は認められなかった。

### III. 考 案

めざましい進歩を示す化学療法剤の中でもセフェム系抗生剤の開発は著しいが、その主流は注射用セフェム剤

であり、経口用セフェム剤の開発はやや遅れていたが、最近になり第二、第三世代のセフェム内服誘導体が開発されてきた。

今回、新しく開発された経口用セフェム系抗生剤 Cefixime (CFIX) は、従来の経口用セフェム系やペニシリン系薬剤に比較し、各種のβ-ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクト

ルを有し、とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有する点が特徴とされている。

今回私達は、本剤を入手する機会を得たので、すでに市販の新しい経口用 $\beta$ -ラクタム系抗生剤CXD, CCLおよびAMPCをはじめ、注射用5薬剤を加えた計8薬剤を対照薬剤として、標準株、各種臨床分離菌および喀痰由来分離菌に対する抗菌力を検討した。グラム陽性球菌においては、*S. aureus*に対しては比較した9薬剤中で最も劣り、*S. epidermidis*に対してもほぼ同様弱い抗菌活性であったが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対しては、経口剤中でAMPCよりは劣るもののCXD, CCLよりも優れ、かなり良好な抗菌力を示した。また呼吸器感染症においてその病原性としての意義についてはいまだ問題が多いが、*B. catarrhalis*に対しては、他の経口用セフェム系抗生剤よりも明らかに優れた抗菌力を示し、また本菌の $\beta$ -ラクタマーゼ産生株のみについて検討した成績では、AMPCよりも明らかに優れた成績で、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性を示していた。グラム陰性桿菌群に対しては、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *H. influenzae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*等では本剤は優れた抗菌力を示し、他の経口用セフェム系薬剤に耐性とされる*C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*等に対してもかなりの抗菌力を示した。特に呼吸器感染症において多く分離される*H. influenzae*に対しては、本剤は耐性株が全くみられず、いずれも0.05 $\mu$ g/ml以下のMIC値であり、かつ*S. pneumoniae*に対しても優れたMIC値を示したことは、軽症ないしは中等症の呼吸器感染症に対して有力な経口用セフェム剤と期待された。

2名の慢性気道感染症患者に、本剤200mgを経口投与した場合の血中および喀痰内濃度を検討した。Cross-overによる検討は行わなかったが、1例は空腹時に、他の1例は食後に投与した際の血中濃度は、空腹時投与例では投与後2時間目に1.16 $\mu$ g/ml、4時間目にピーク値1.21 $\mu$ g/mlを示したのに対し、食後投与の例では投与後2時間目に0.23 $\mu$ g/ml、4時間目に1.76 $\mu$ g/ml、6時間目にピーク値1.88 $\mu$ g/mlの移行を示し、食事の影響によりやや遷延する傾向がみられた。しかし、いずれも血中濃度の持続が長く、投与後8時間目にも0.61および1.86 $\mu$ g/ml、10時間目にも0.44 $\mu$ g/mlと高い濃度が認められた。一方、喀痰内濃度は、2例とも十分な膿性痰が多量に得られたにもかかわらず測定限界値(0.04 $\mu$ g/ml)以下であった。これらの症例は*K. ozaenae*, *P. aeruginosa*がたえず(++)~(+++)検出される持続感染例であったが、すでに報告したこれらの菌による不活化<sup>5)</sup>については、本剤の $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定

性からみると考えにくく、むしろ本剤の臓器移行性または測定法に問題があったと考えられ、今後なお十分な検討が必要であろうと思われた。

急性気管支炎1, 肺炎5, 慢性気管支炎の急性増悪10, 気管支拡張症3, びまん性汎細気管支炎2の計21例の呼吸器感染症に、本剤100~200mg 1日2回, 5~14日間経口投与した場合の臨床効果は、著効3, 有効12, やや有効1, 無効3, 判定不能2で、その有効率は78.9%であった。疾患別にみると、急性肺感染症の肺炎では5例すべて起炎菌は不明であったが有効以上の結果で、軽症の肺炎例において優れた効果が認められた。気道感染症においては、急性気管支炎の1例は有効であったが、慢性の下気道感染症においては、気管支拡張症の2例はいずれも有効であったものの、慢性気管支炎の急性増悪例では9例中6例が、びまん性汎細気管支炎では2例中1例が有効以上の結果であった。以上の成績は、充分満足できる成績ではあるが、肺炎例に比べて有効率が低下した原因としては、前述した本剤の気道内への移行性の問題や、肺炎例ではすべて軽症例であったのに対し、慢性気管支炎例では10例中6例が、またびまん性汎細気管支炎では2例いずれもが中等症であったことなどが考えられた。

分離菌別にみると、*S. aureus*の1株は慢性気管支炎例で、投与前*H. influenzae*と同時に数個のみ検出されており、本剤のMICは25 $\mu$ g/mlであり、起炎菌としての意義は少ないものと思われたが、投与後には消失し臨床的にも有効であった。投与後新たに分離された*S. pneumoniae*の1株については、MICを測定していなかったが、菌数的にも少なく臨床的には有効であった症例であり、その起炎菌としての意義は不明であった。グラム陰性桿菌においては、*in vitro*における抗菌力の成績をよく反映し、*H. influenzae*についてはMICを測定した4株ではいずれも0.05 $\mu$ g/ml以下の値で、8株中6株が消失し、2株がいずれも(++)(+++から数個へと減少した。また*K. aerogenes*の2株に対しても、本剤のMIC値は0.05および0.2 $\mu$ g/mlでいずれも消失した。しかし、本剤が無効と考えられる*P. aeruginosa*の2株はMIC値も高く不変で、しかも投与後新たに2株が検出された。

本剤投与により無効であった3例(症例8, 14, 15)について検討した。症例8は、投与量が100mg, 1日2回の投与であり、喀痰内移行濃度と考えあわせれば投与量が少なかったものと思われ、起炎菌と考えられた*H. influenzae*に対する本剤のMIC値も0.0125 $\mu$ g/ml以下ながら菌減少にとどまった。本例はその後他の経口剤でも改善を認めず、注射用アミノグリコシド系抗生剤の使



用により改善した。症例15は *P. aeruginosa* のみが多数分離されており、本剤のMIC値は $10^6$ 接種において25  $\mu\text{g/ml}$ と高く無効であったが、本例は他剤使用にても難治性であった。症例14については、起炎菌も不明で、またウィルスやマイコプラズマ等の関与も証明できず、無効の原因を明らかにし得なかったが、他の2例もあわせいずれも無効の3例は慢性気管支炎症例であったことから考えると、難治性の慢性気道感染症例に対してはやはり経口薬としての限界があるものと思われた。

以上の成績より本剤は、最近市販された経口用セフェム系抗生剤CCL, CXDおよびCefadroxil (CDX)等に比べて、私達の基礎的・臨床的検討成績<sup>6-8)</sup>と比較しても、臓器移行性にやや難点はあるものの、基礎的・臨床的および細菌学的効果からみれば、1日2回投与で広く呼吸器感染症を中心とした軽症ないしは中等症の細菌感染症に対して、副作用および臨床検査値異常が少なく、有効な経口用セフェム系抗生剤として期待がもてるものと思われた。

## 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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982
- 5) 山口恵三, 他: 喀痰による  $\beta$ -lactam 系抗生剤の不活化現象。 *感染症誌* 55: 902~909, 1981
- 6) 重野芳輝, 他: Cefaclor に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 27 (S-7): 320~333, 1979
- 7) 重野芳輝, 他: Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-3): 291~302, 1980
- 8) 中富昌夫, 他: Cefadroxil (BL-S578) に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-2): 249~256, 1980

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME,  
A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC

YOSHITERU SHIGENO, MASAO NAGASAWA, NAOFUMI SUYAMA,  
HIROKO NAKAZATO, HIRONOBU KOGA, KENJI MORI,  
YOSHIAKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA,  
AKIMITSU TOMONAGA, YOJI SUZUYAMA, MASAKI HIROTA,  
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA  
The Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

NOBUCHIKA KUSANO, MITSUO KAKU, KAZUO NODA,  
KAZUYUKI SUGAWARA, CHIKAKO MOCHIDA and KEIZO YAMAGUCHI  
The Department of Clinical Laboratory,  
Nagasaki University Hospital

AKIRA IKEBE and MASAMOTO NAKANO  
The Department of Internal Medicine,  
Nagasaki City Hospital

Fundamental and clinical studies on cefixime (CFIX), a novel oral cephem antibiotic, were carried out with following results.

1) Antibacterial activity : The *in vitro* antibacterial activity of CFIX was tested by the serial microbroth dilution method using MIC 2000 system (Dynatek Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CFIX against total 1,130 strains consisting of 28 standard strains and 1,102 clinical isolates were compared with those of cefroxadine (CXD), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX) and piperacillin (PIPC).

CFIX provided very potent antimicrobial activity against gram-negative rods such as *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *H. influenzae* and *S. marcescens*. The drug was also active against most of the cocci such as *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* except *Staphylococcus* species.

2) Serum and sputum levels of CFIX : The pharmacokinetic study was made in two patients with chronic bronchitis. Serum and sputum levels of CFIX were measured by the bioassay method in the patients given orally 200mg of CFIX. The peak serum concentrations were 1.21 $\mu$ g/ml in one patient and 1.88 $\mu$ g/ml in the other at 4 to 6 hours after administration. The peak sputum concentrations were under the detectable limit of measurement.

3) Clinical evaluation and adverse reaction : Twenty-one patients with respiratory infections (1 with acute bronchitis, 5 with pneumonia, 10 with chronic bronchitis, 3 with bronchiectasis and 2 with diffuse panbronchiolitis) were treated with 200 or 400mg of oral CFIX daily for 5 to 14 days. The effectiveness rate was 78.9% (excellent in 3, good in 12, fair in 1, poor in 3, and not assessable in 2).

Hematochemical tests, and renal function tests were performed before and after treatment with CFIX. No adverse reaction of subjective and objective symptoms or abnormal test values were encountered.