

新経口セファロスポリン剤 Cefixime (CFIX) の 基礎的・臨床的研究

山本真志・吉田俊昭
大石和徳・井手政利・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

新しく藤沢薬品中央研究所で開発された経口用セファロスポリン誘導体である Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的研究を呼吸器感染症を対象として行った。

CFIX の MIC のピーク値は呼吸器病原性の明確なインフルエンザ菌に対して $0.05\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌に対して $0.1\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌には $0.39\mu\text{g/ml}$ 、エンテロバクターには $0.78\mu\text{g/ml}$ 、肺炎球菌には $0.2\mu\text{g/ml}$ であり、他剤に比較して極めて優れた抗菌力が認められた。

本剤 100mg 投与後の血清中濃度は 2 例で測定し、そのピーク値は症例 10 で $0.21\mu\text{g/ml}$ 、症例 19 で $0.42\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度は症例 19 で検出感度以下、症例 10 で本剤投与中に 2 回検出され、そのピーク値は $0.031\mu\text{g/ml}$ であった。また、症例 14 では経過中喀痰中濃度は頻回に検出され、そのピーク値は $0.16\mu\text{g/ml}$ であった。

CFIX は経口的に 1 日 $100\text{mg}\sim 400\text{mg}$ を 2 分割で投与し、呼吸器感染症 19 例でその評価を行った。本剤の有効以上の有効率は 68.4% であった。全例で副作用は認められず、本剤の安全性は高かった。

以上の成績より CFIX の呼吸器感染症における有用性は極めて高いと結論される。

緒 言

近年セフェム剤の開発主眼は β -ラクタマーゼ安定性・抗菌力の増大・体内動態の改善であり、構造-活性相関の解明から種々の第 3 世代セフェム剤が開発され、現在広く臨床に应用されている¹⁻³⁾。しかし、いずれの開発も注射用セフェム剤であり、これに比較して経口セフェム剤の開発は著しく遅れていた。

今回、新しく藤沢薬品中央研究所で開発された経口用セファロスポリン誘導体 Cefixime (CFIX)^{4,5)} は 7-アミノセファロスポラン酸の 3 位にビニル基を、7 位にカルボキシメトキシイミノ基を有する Fig. 1 の構造をもっており、構造からも経口用の第 3 世代セフェム剤に相当するものと推測された。事実本剤は他の第 3 世代セフェム剤と同様に β -ラクタマーゼに安定で、さらにグラム陰性桿菌を中心とした病原細菌に極めて強い抗菌力を有することが研究所

の研究成績から明らかであることから、私共は本剤について基礎的研究として病原性の明確な呼吸器由来のインフルエンザ菌、肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌、エンテロバクター、ブランハメラ・カタラーリス、肺炎球菌について抗菌力を測定するとともに呼吸器感染症症例 19 例に本剤を投与し、呼吸器感染症における本剤の有用性を検討し、興味ある成績を得たので報告する。

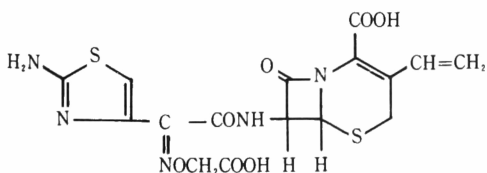
I. 方法および材料

1. 抗 菌 力

1983 年 1 月より 1984 年 4 月迄に当科の呼吸器感染症症例由来の喀痰から定量培養法で $10^7/\text{ml}$ 以上に分離され、病原性の明確なインフルエンザ菌 51 株、肺炎桿菌 25 株、緑膿菌 30 株、大腸菌 9 株、エンテロバクター 10 株、肺炎球菌 48 株、 β -ラクタマーゼ産生ブランハメラ・カタラーリス 20 株について本剤の最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、CEX, CCL, CXD, AMPC, ABPC の成績と比較検討した。

接種菌液は肺炎球菌およびブランハメラ・カタラーリスは 5% 馬脱線維素血液加 MUELLER-HINTON Broth (BBL)、インフルエンザ菌は 5% 家兎消化血液加 MUELLER-HINTON Broth (BBL) (FILDES broth)、その他の菌種は、MUELLER-HINTON Broth (BBL) を用い、 37°C 、18 時間培養後、それぞれ同一の液体培地に

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



て10⁶/mlに希釈して作製した。

感受性測定培地には、肺炎球菌とブランハメラ・カタラーリスに5%馬脱線維素血液加 MUELLER-HINTON Agar (BBL), インフルエンザ菌には5%家兔消化血液加 MUELLER-HINTON Agar (BBL) (FILDES agar), その他の菌種には MUELLER-HINTON Agar (BBL) を用い、タイピング・アパラーツD型 (武藤器械) にて被検菌液を接種し、37°C, 18時間培養して MIC を測定した。

2. 血清中および喀痰中濃度の測定

慢性気管支炎1例, 慢性細気管支炎1例, 気管支拡張症1例について血清中ならびに喀痰中濃度を測定した。血液は1時間室温に置き、その後3,000rpm, 10分遠心してその上清を検体とした。喀痰は20%N-アセチルシステインを1/5量加えた後、ホモジナイズして検体とした。濃度測定には検定菌として *E. coli* ATCC 39188 ならびに *Proteus rettgeri* No.69 を用い、薄層カップ法により行った。培地には Nutrient agar を用いた。標準曲線作製には、その対象に応じモントロール I (Dade) および PBS を用いた。

3. 臨床検討

1) 対象症例

昭和58年8月から昭和59年12月までに長崎大学熱帯医学研究所内科を受診した外来患者ならびに入院患者の中で治験の同意の得られた19例を対象とした。症例は19才から86才に分布する男11例, 女8例で、疾患の内訳は慢性気管支炎8例, 気管支拡張症4例, 急性気管支炎2例, 慢性肺気腫3例, 気管支喘息1例, 慢性細気管支炎1例とした。

2) 投与量・投与方法

試験薬剤としては50mg (力価) 含有あるいは100mg (力価) 含有カプセルを用い、本剤1回50mgから200mg, 1日100mgから400mgをそれぞれ症例の重症度に応じて経口により投与した。なお、本剤投与期間中、他の抗生剤の併用を必要とした症例はなかった。

3) 臨床効果判定基準

既報⁶⁾に準じて本剤投与前・中・後の起炎菌の消長ならびに自・他覚的所見の改善・臨床検査所見の改善から、著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階で判定した。

4) 副作用の検討

自覚的ならびに他覚的臨床症状の観察とともに血液学的検査, 肝腎機能, 尿検査等の検査を行い、副作用の有無の検討を行った。

II. 成績

1. 抗菌力

1) インフルエンザ菌 (Fig. 2)

本剤の MIC は0.025~0.78μg/mlに分布し、そのピーク値は0.05μg/mlであった。他の経口セフェム剤 CCL, CEX, CXD に比較して64倍以上の極めて強い抗菌力が認められた。

2) 肺炎桿菌 (Fig. 3)

本剤の MIC は0.1~0.39μg/mlに分布し、そのピーク値は0.1μg/mlで、他剤に比較して8倍以上の強い抗菌力が認められた。

Fig. 2 MICs against respiratory pathogenic *H. influenzae* 51 strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml

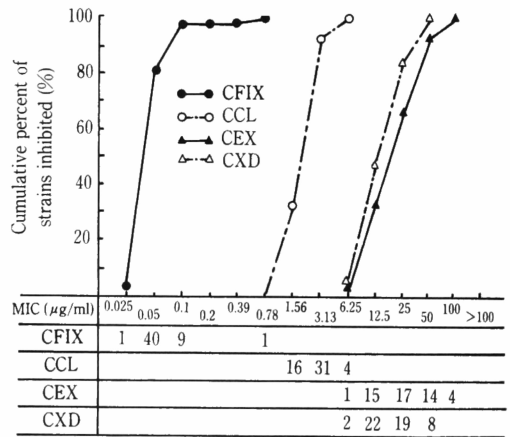
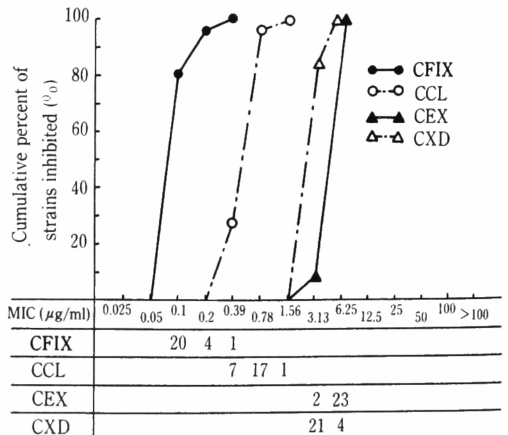


Fig. 3 MICs against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* 25 strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml



3) 緑膿菌 (Fig. 4)

本剤の緑膿菌に対する MIC は50 μ g/ml 以上で、全株 100 μ g/ml 以上を示した他剤とほとんど同等の成績であった。

4) 大腸菌 (Fig. 5)

本剤の大腸菌に対する MIC は0.1~0.78 μ g/ml に分布し、そのピーク値は0.39~0.78 μ g/ml で他剤に比較して強い抗菌力が認められ、かつ他剤の MIC 分布より本剤の MIC 分布は集中的であった。

5) エンテロバクター (Fig. 6)

本剤のエンテロバクターに対する MIC は0.1~25 μ g/ml

ml に広く分布し、そのピーク値は0.2~0.78 μ g/ml にあるが2峰性の分布が推定された。一方 CCL, CEX, CXD は100 μ g/ml 以上の耐性菌が半数以上をしめており、本剤はこれらに比較して強い抗菌力を有している。

6) β -ラクタマーゼ産生ブランハメラ・カタラーリス (Fig. 7)

本剤の MIC は2峰性の分布を示し、感受性のピーク値は0.39 μ g/ml であったが、6.25 μ g/ml 以上に20株中3株が認められた。これに比し、他の3剤は図示のように抗菌力は低く、CEX の抗菌力は狭い範囲に分布するが、3.13~12.5 μ g/ml の MIC で明確に低いものであった。

Fig. 4 MICs against respiratory pathogenic *P.aeruginosa* 30strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml

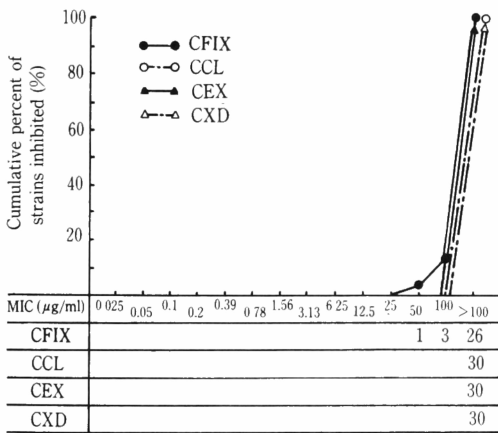


Fig. 6 MICs against respiratory pathogenic *Enterobacter* 10strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml

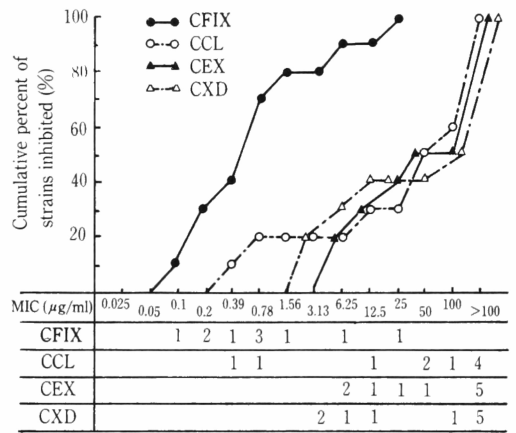


Fig. 5 MICs against respiratory pathogenic *E.coli* 9strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml

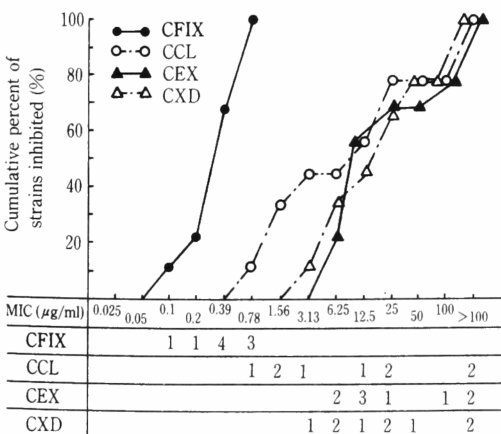
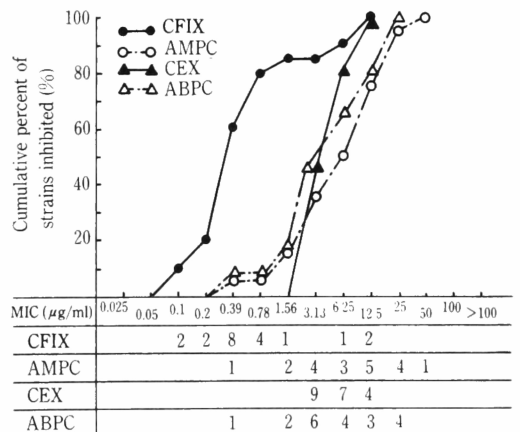


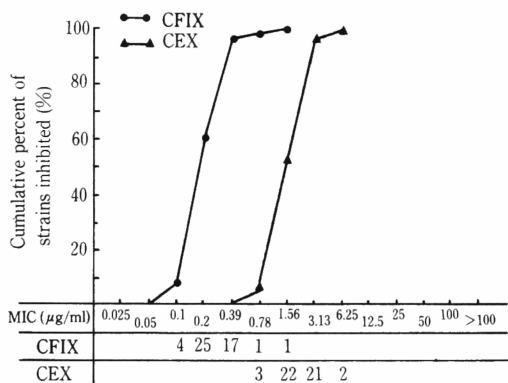
Fig. 7 MICs against respiratory pathogenic β -lactamase positive *B.catarrhalis* 20strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml



7) 肺炎球菌 (Fig. 8)

本剤の MIC は 0.1~1.56 μ g/ml に分布し、ピーク値は 0.2~0.39 μ g/ml で、CEX に比較して 8 倍以上の強い抗菌力が認められた。

Fig. 8 MICs against respiratory pathogenic *S.pneumoniae* 48strains, inoculum size 10⁶ cfu/ml



2. 血清ならびに喀痰中濃度

本剤を投与した 3 症例で喀痰中移行濃度を、2 症例で血清中濃度を連続的に測定した。その成績を Table 1 に示した。喀痰中濃度は症例 10, 14 で検出され、そのピーク値は各々 0.031 μ g/ml と 0.16 μ g/ml であったが、症例 19 では検出されなかった。血清中濃度のピーク値はそれぞれ 0.21 μ g/ml, 0.42 μ g/ml でピーク時間はそれぞれ 4 時間, 6 時間であった。

Table 1 Serum and sputum peak level of CFIX in patients with respiratory infections

Case No.	Diagnosis	Dosage/day	Peak level(μ g/ml)	
			Serum	Sputum
10	Chronic bronchitis	200mg	0.21	0.031
14	Bronchiectasis	400mg	N.T.	0.16
19	Chronic bronchiolitis	200mg	0.42	Not detected

Table 2 Results of the

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease
1	K.O. 52y.o.,M 62kg	Acute bronchitis	Chronic hepatitis Bronchial asthma
2	K.H. 20y.o.,M 65kg	Acute bronchitis	(-)
3	T.H. 68y.o.,M 52kg	Chronic bronchitis	Chronic paranasal sinusitis
4	S.K. 58y.o.,M Unknown	Chronic bronchitis	CPE
5	S.I. 74y.o.,M 62kg	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus
6	H.H. 69y.o.,M 50kg	Chronic bronchitis	(-)
7	H.O. 74y.o.,F 63kg	Chronic bronchitis	(-)
8	K.Y. 19y.o.,F 45kg	Chronic bronchitis	(-)
9	M.B. 66y.o.,F 54kg	Chronic bronchitis	(-)
10	K.T. 63y.o.,F 64kg	Chronic bronchitis	(-)
11	M.O. 63y.o.,M 60kg	Bronchiectasis	(-)
12	K.S. 54y.o.,F 52kg	Bronchiectasis	(-)
13	S.N. 47y.o.,F 49kg	Bronchiectasis	Heart failure Congestion of the liver
14	K.I. 22y.o.,F 48kg	Bronchiectasis	(-)
15	R.U. 86y.o.,M 50kg	CPE	(-)

treatment with CFIX for respiratory tract infections

Causative organisms	MIC of ($\mu\text{g/ml}$) CFIX	CFIX administration			Clinical effect	Side effect	
		Daily dose	Duration	Total dose			
Unknown	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)	
<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓	$3 \times 10^8/\text{ml}$ $5 \times 10^7/\text{ml}$	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	$1 \times 10^4/\text{ml}$ $1 \times 10^5/\text{ml}$						
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$5 \times 10^8/\text{ml}$	0.05	100mg \times 2	7days	1.4g	Excellent	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$6 \times 10^7/\text{ml}$	0.39	50mg \times 2	7days	0.7g	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8/\text{ml}$	0.05	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$8 \times 10^7/\text{ml}$	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>B. catarrhalis</i> ↓ <i>B. catarrhalis</i>	$1 \times 10^7/\text{ml}$ $5 \times 10^6/\text{ml}$	0.39	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$4 \times 10^7/\text{ml}$	0.1	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$6 \times 10^6/\text{ml}$	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Fair	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8/\text{ml}$	0.1	100mg \times 2	7days	1.4g	Fair	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$6 \times 10^8/\text{ml}$	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Excellent	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	$2 \times 10^8/\text{ml}$ $3 \times 10^8/\text{ml}$	N.T.	100mg \times 2	7days	1.4g	Good	(-)
<i>B. catarrhalis</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	$1 \times 10^5/\text{ml}$ $8 \times 10^6/\text{ml}$	0.39 3.13	200mg \times 2	7days	2.8g	Fair	(-)
<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	$1 \times 10^8/\text{ml}$ $1 \times 10^8/\text{ml}$ $1 \times 10^7/\text{ml}$	0.05 0.2	100mg \times 2 200mg \times 2	2days 6days	2.8g	Fair	(-)
<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^9/\text{ml}$	0.1	100mg \times 2	5days	1.0g	Good	(-)

Table 2 (Continued)

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC of ($\mu\text{g/ml}$) CFIX
16	A.Y. 82y.o.,M 42kg	CPE	I.H.D.	<i>S. pneumoniae</i> 4 \times 10 ⁶ /ml ↓ (-)	N.T.
17	I.M. 79y.o.,M 51kg	CPE	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 1 \times 10 ⁸ /ml ↓ <i>B. catarrhalis</i> 1 \times 10 ⁷ /ml	0.39 0.39
18	M.M. 71y.o.,M 57kg	Bronchial asthma	(-)	<i>H. influenzae</i> 4 \times 10 ⁸ /ml ↓ (-)	0.1
19	F.A. 76y.o.,F 48kg	Chronic bronchiolitis	Articular rheumatism	<i>H. influenzae</i> 1 \times 10 ⁷ /ml ↓ <i>H. influenzae</i> 1 \times 10 ⁷ /ml	0.05

Table 3 Bacteriological results of the treatment with CFIX

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Super infected
<i>H. influenzae</i>	14	11	1	2	
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	1	1	1
<i>B. catarrhalis</i>	3	1	1	1	
Total	21	13	3	4	1

Table 4 Clinical results of the treatment with CFIX

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	2		2		
Chronic bronchitis	8	1	5	2	
Bronchiectasis	4	1	1	2	
CPE	3		2	1	
Bronchial asthma	1		1		
Chronic bronchiolitis	1				1
Total	19	2	11	5	1

3. 臨床検討

1) 臨床効果 (Table 2)

各症例の診断, 基礎疾患, 起炎菌, 投与量, 投与方法, 臨床効果ならびに副作用についてまとめた成績を示した。

全体の成績は著効2例, 有効11例, やや有効5例, 無効1例で有効以上の有効率は約68%であった。

2) 起炎菌別細菌学的効果 (Table 3)

起炎菌ではインフルエンザ菌が最も多く, 19例中14症

例で約70%を占めた。その除菌率は約80%であった。その他の菌種としては肺炎球菌, ブランハメラ・カタラーリスであるが, 少数例ながらそれぞれ除菌率は約30%とインフルエンザ菌に比較して劣っていた。また臨床症例における起炎菌のMICはインフルエンザ菌が0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で分布し, 肺炎球菌は0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$, ブランハメラ・カタラーリスは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。症例2ではインフルエンザ菌と肺炎球菌の2菌感染例であるが, 本剤200mg/日の投与で菌数の明確な減少が認め

CFIX administration			Clinical effect	Side effect
Daily dose	Duration	Total dose		
200mg×2	7days	2.8g	Good	(-)
200mg×2	7days	2.8g	Fair	(-)
200mg×2	7days	2.8g	Good	(-)
100mg×2	7days	1.4g	Poor	(-)

られた。症例7でも起炎菌の減少があり、共に臨床効果と一致した。しかし起炎菌の消失したにも拘らず、臨床効果がやや有効であった例は、症例9、症例10であり、臨床効果と細菌学的効果の解離が2例にみとめられた。菌交代は症例13のブランハメラから肺炎球菌に菌交代した例であるが、MICの成績により是認される。

3) 疾患別臨床効果 (Table 4)

臨床効果は急性気管支炎では2例中有効2例で、慢性気管支炎では8例中著効1例、有効5例、やや有効2例であった。気管支拡張症4例中著効1例、有効1例、やや有効2例、慢性肺気腫では3例中有効2例、やや有効1例であった。気管支喘息、慢性細気管支炎はそれぞれ1例中有効1例、無効1例であった。

4) 投与量別臨床効果

1日投与量100mgは1例で有効1例、1日200mg投与例は13症例で著効2例、有効8例、やや有効2例、無効1例であった。1日400mg投与は5例で有効2例、やや有効3例であった。この結果は投与量の増加が必ずしも臨床効果の増加と相関していないことを示している。

5) 副作用 (Table 5)

本剤を投与した19症例における投与前後の検査所見をTable 5に示した。症例19を除くすべての症例で、本剤投与後に異常値を示したものは認められなかった。

症例19では本剤投与後に血清アルカリホスファターゼ値が283から388 I.U.と増加を示していたが、その他の肝機能検査値はいずれも正常域で、また本剤投与前にも薬剤投与と無関係に異常を示しており、今回の異常値は本剤と無関係と判断された。

6) 症例：以下に興味ある症例を提示する。

i) 症例10 (Fig. 9)

63才女性で、診断は慢性気管支炎。昭和40年頃に肺結核に罹患し、某病院に1ヵ月入院したが、その頃より息切れを自覚するようになり、更に昭和58年7月から咳嗽・膿性痰が著明となったため当科入院となった。入院後、インフルエンザ菌が 10^8 /ml検出された為、本剤1日200mg 2回分割投与を行った。本剤の起炎菌インフルエンザ菌に対するMICは $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、本剤投与により起炎菌は速やかに消失し、臨床症状に若干の改善が明確に認められた為、やや有効とした。本剤の血清中濃度のピーク値は $0.21\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが喀痰中濃度は経過中2回検出され、そのピーク値は $0.031\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ただし起炎菌消失は恐らく病巣中濃度がMICを越していたためと思われるが、これを明確にし得なかった。

ii) 症例14 (Fig.10)

22才の女性で、診断は気管支拡張症。約2年前より1年を通じて咳嗽・喀痰がみられるようになり、さらに昭和59年9月頃より発熱ならびに膿性痰の増加を認め、当科紹介入院となった。入院中アミノ配糖体剤投与中にインフルエンザ菌、肺炎球菌がそれぞれ 10^7 /ml以上出現したので、本剤1日200mg 2回分割投与、2日間、更に400mgに増量し、同様に6日間投与した。インフルエンザ菌は速やかに消失したが、肺炎球菌は不変で、本剤投与中に臨床症状の軽度悪化が認められたものの薬剤投与初期と比較し、改善がみられ、赤沈値も改善しているため、やや有効と判定した。インフルエンザ菌、肺炎球菌のMICはそれぞれ 0.05 、 $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、病原性の差が一菌消失、一菌存続の結果となったものと推測された。

iii) 症例19 (Fig.11)

76才の女性で、診断は慢性細気管支炎。約6年前より軽度の咳嗽がみられるようになり、3年前に肺炎に罹患。その後、咳嗽・膿性痰が持続するようになり、昭和59年10月に当科入院。入院後喀痰培養でインフルエンザ菌が 10^7 /ml以上検出された為には本剤を1日2回100mgずつを投与した(200mg/日)。本剤の起炎菌に対するMICは $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$ と極めて高い感受性を示したが、臨床効果は改善せず、起炎菌も不変であった為無効と判定した。本剤投与後6時間目に血清中濃度のピークがみられ、 $0.42\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、喀痰中濃度は検出感度以下であり、病巣中移行濃度不足の故の無効と判定された。

Table 5 Laboratory

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eos. (%)	Neu. (%)	Lym. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)
1	B	459	12.0	38.4	7,300	0	3	76	18	3	16.9	44	32	169
	A	479	12.4	39.5	4,600	0	6	56	34	4	16.8	48	43	164
2	B	565	18.8	48.5	10,300	0	0	70	21	9	12.7	30	27	6.7*
	A	565	17.8	49.0	7,100	0	2	53	37	8	21.3	N.T.	N.T.	N.T.
3	B	442	14.1	40.0	4,600	2	5	62	30	1	17.4	23	16	8.8*
	A	482	15.2	44.0	4,700	0	1	58	40	1	N.T.	31	20	9.4*
4	B	440	14.9	43.2	8,200	0	1	58	36	5	31.2	N.T.	N.T.	N.T.
	A	450	14.7	42.0	4,100	0	5	50	40	5	26.8	32	27	7.8*
5	B	414	12.8	39.4	5,500	3	4	64	27	2	24.4	25	9	316
	A	415	12.8	39.7	3,700	1	2	59	32	6	24.7	24	11	291
6	B	438	14.9	40.8	5,900	0	2	59	35	4	16.8	30	21	6.7*
	A	474	14.9	42.8	4,500	0	1	63	30	5	20.0	34	20	7.2*
7	B	545	14.7	45.9	8,600	0	7	51	36	5	29.9	20	8	204
	A	562	14.8	46.8	8,900	0	4	65	28	3	27.6	19	4	206
8	B	384	11.3	33.6	6,000	2	5	72	19	2	30.7	16	9	80
	A	387	10.4	34.0	5,800	5	6	41	44	4	29.4	11	11	82
9	B	416	13.0	39.2	4,500	0	3	66	26	5	17.1	21	12	295
	A	426	12.8	39.4	3,300	0	4	47	46	3	19.0	22	14	262
10	B	445	12.4	39.8	4,700	1	2	62	34	1	29.1	20	23	184
	A	422	11.9	37.0	5,300	0	0	74	25	1	N.T.	15	17	177
11	B	397	12.2	37.5	7,000	1	0	66	29	4	25.6	15	7	197
	A	368	11.0	34.0	5,000	0	3	44	52	1	22.6	17	6	172
12	B	415	11.8	36.7	4,300	1	1	61	35	2	19.1	17	9	168
	A	440	12.6	38.7	3,900	1	5	57	35	2	18.8	28	26	177
13	B	426	14.0	42.0	5,300	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	20	11	3.6*
	A	505	14.8	43.0	4,400	0	1	34	61	4	20.8	22	13	4.8*
14	B	402	11.6	34.6	7,900	0	3	50	44	2	26.4	11	7	123
	A	392	11.5	33.7	8,600	1	7	52	32	8	28.5	12	11	125
15	B	459	13.2	42.0	7,000	0	2	85	12	1	27.4	24	11	5.1*
	A	407	12.8	42.0	7,500	0	2	75	20	3	25.9	18	8	4.5*
16	B	328	13.2	40.0	3,300	0	1	69	28	4	22.3	22	6	8.4*
	A	400	12.6	41.0	2,900	0	1	58	40	1	19.4	20	10	7.6*
17	B	390	13.6	42.0	5,300	1	3	68	26	2	27.7	20	10	5.9*
	A	429	14.0	44.0	4,200	0	1	59	38	2	30.9	35	14	6.6*
18	B	405	14.6	42.0	5,900	0	3	71	24	2	24.8	15	10	5.8*
	A	461	14.8	44.0	5,300	0	3	51	43	3	28.9	22	11	5.8*
19	B	310	9.7	28.9	9,600	2	5	67	25	1	31.2	34	34	283
	A	282	9.7	27.1	8,400	1	5	62	31	1	50.3	22	20	388

B : Before treatment

A : After treatment

* : K.A.

findings

Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis				S-amy- lase (I.U.)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
Direct	Total			Protein	Sugar	Urobili- nogen	Sedi- ment				
0.3 0.1	0.7 0.8	13 15	1.0 1.0	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	211 197	144 142	3.7 4.1	107 105
0.1 N.T.	0.4 N.T.	14 N.T.	1.2 N.T.	- N.T.	- N.T.	± N.T.	n.p. N.T.	113 N.T.	144 N.T.	3.9 N.T.	105 N.T.
N.T. N.T.	0.6 0.6	23 21	0.9 1.0	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	140 140	4.6 4.5	101 102
N.T. 0.1	N.T. 0.5	N.T. 15	N.T. 1.1	- N.T.	- N.T.	± N.T.	n.p. N.T.	N.T. N.T.	N.T. 144	N.T. 4.4	N.T. 101
0.2 0.2	0.5 0.5	13 19	1.0 1.0	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	143 143	3.9 4.1	101 103
N.T. N.T.	N.T. N.T.	27 30	1.2 1.5	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	145 144	4.1 4.5	98 100
0.2 0.2	0.6 0.5	11 9	0.8 0.9	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	164 165	148 145	4.6 4.5	105 103
0.2 0.2	0.5 0.7	9 10	0.9 0.8	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	106 130	142 143	4.2 4.0	106 109
0.2 0.2	0.4 0.5	16 11	1.1 1.0	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	145 145	3.7 3.7	107 104
0.2 0.1	0.6 0.4	13 14	1.2 1.2	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	178 247	142 141	3.9 3.0	103 91
0.1 0.1	0.4 0.2	13 12	1.1 1.1	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	138 140	4.3 3.9	98 104
0.2 0.2	0.5 0.5	11 13	1.0 1.1	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	295 420	140 142	3.9 4.2	103 104
0.3 0.2	0.6 0.4	7 11	1.0 1.0	- -	- -	# #	N.T. WBC many	96 N.T.	141 144	4.1 3.9	104 106
0.1 0.2	0.2 0.5	11 13	1.0 1.1	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	209 212	141 141	4.4 4.2	104 102
0.1 0.1	0.7 0.4	17 18	1.1 1.1	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	112 N.T.	141 141	4.4 5.0	100 100
0.2 0.3	0.8 0.6	20 21	0.8 1.0	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	136 141	4.2 4.1	100 104
0.2 0.2	0.6 0.4	14 12	0.9 1.1	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	109 N.T.	130 136	4.2 4.9	104 99
0.2 0.1	0.5 0.4	13 14	1.0 1.0	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	N.T. N.T.	142 143	3.5 4.4	108 104
0.2 0.1	0.4 0.3	12 14	1.0 0.9	- -	- -	± ±	n.p. n.p.	221 189	144 142	4.1 4.0	105 105

Fig. 9 Case 10 K.T. F. 63y.o. Chronic Bronchitis

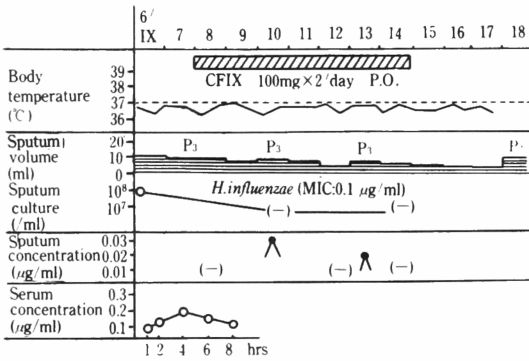


Fig. 10 Case 14 K.I. F. 22y.o. Bronchiectasis

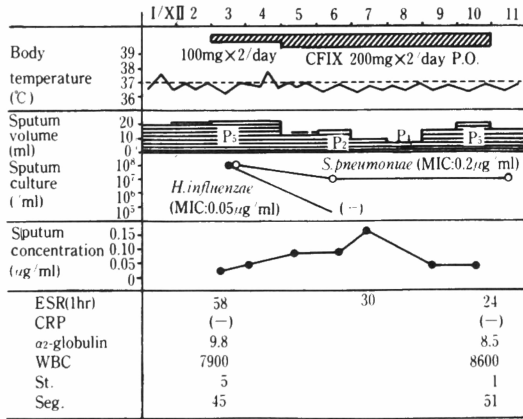
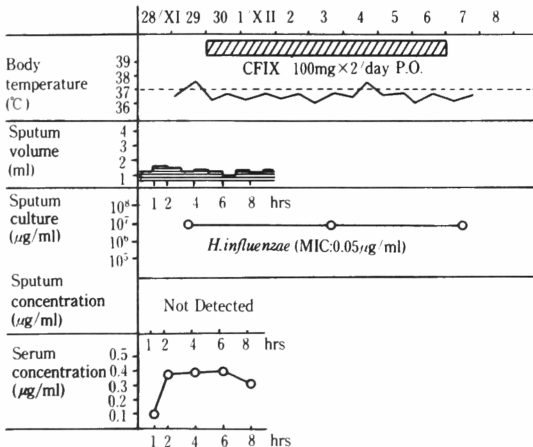


Fig. 11 Case 19 F.A. F. 76y.o. Chronic Bronchiolitis



III. 考 察

今日、起炎菌の変遷に伴い、セフェム系薬剤は第1世代のCEZ (Cefazolin), CET (Cephalothin) から第2世代のCMD (Cefamandole), CFX (Cefoxitin), CMZ (Cefmetazole), CTM (Cefotiam) さらに約2年間の短期間の間にいわゆる第3世代のセフェム系薬剤が臨床応用されるという著しい進歩がみられた。また、第3世代のセフェム剤は側鎖に、7α-methoxy基、methoxyimino基を有することによるβ-ラクタマーゼ安定性、Aminothiazole基、piperazincarboxamide基を持つことによる抗菌力の増大、また methyltetrazolyl-thiomethyl基を有することによる抗菌力の増大、体内動態改善と数々の特徴を有している。

藤沢薬品中央研究所で開発された Cefixime (CFIX)^{4,5)} は7位に carboxymethoxyimino基を有し、構造上第3世代に属するセフェム剤と考えられる。しかし、従来の第3世代セフェム剤に比較して腸管吸収性に極めて優れた特徴があり、経口剤における初めての第3世代セフェム剤として臨床の有用性が示唆された。

また、成績の項で示したごとく、慢性呼吸器感染症の代表的起炎菌であるインフルエンザ菌、肺炎桿菌、ブランハメラ・カタラーリスに対する本剤のMICは、旧来の経口用セフェム剤CCL, CEX, CXDに比較して8倍以上と著明に優れた抗菌力を示しており、慢性呼吸器感染症に対する本剤の有用性は極めて高いと期待される。特に、β-ラクタマーゼ産生ブランハメラ・カタラーリスに強い抗菌力を示すことは、今日ブランハメラ・カタラーリス⁷⁾の慢性呼吸器感染症に占める割合の増加からも極めて重要といえよう。さらに、本剤はいわゆる日和見感染症の起炎菌となるグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を有し、その臨床応用の範囲は従来の経口β-ラクタム剤に比較し極めて広い。

今回、CFIXの臨床研究においては、その投与量は1日100mgから400mgまでを行ったが、この投与量は従来の経口セフェム剤に比して約1/2から1/3量である。この様な少量投与によってもその臨床効果が約70%の有効率が認められた点は近年におけるβ-ラクタマーゼ産生菌の増加も勘案し、他剤に比較してその有用性は高いものと推察される。

副作用は本剤を投与した19症例でいずれも皆無であり、安全性も高い。

また、症例10, 14に示したごとく本剤投与により、経過中喀痰中に移行していることが確認されたが、気道局所への移行も少量投与にかかわらず良好であると考えられた。しかし、症例19では本剤投与後血清中濃度は症例

10より高いにもかかわらず、喀痰中への本剤の移行は認められず、臨床効果も無効であったことから、症例によっては本剤の投与量を考慮する必要があると思われる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宍戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 玉置公俊, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 高杉良吉, 横山紘一, 木村久男: 呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 545~568, 1980
- 2) 松本慶蔵, 永武 毅, 宇塚良夫, 宍戸春美, 原田知行, 力富直人, 渡辺貴和雄, 他 (20施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-1): 565~585, 1981
- 3) 松本慶蔵, 宍戸春美: セフェム系抗生物質。呼吸 1 (1): 74~79, 1982
- 4) SHIGI Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. J. Antibiotics 37: 790~796, 1984
- 5) 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
- 6) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 永武 毅, 力富直人, 吉田俊昭, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 貝田繁雄: 新規半合成 cephalosporin 剤。Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究—呼吸器感染症を中心に。Chemotherapy 31 (S-1): 453~469, 1983
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵: プランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症。診断と治療 72 (8): 1592~1595, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN

MASASHI YAMAMOTO, TOSHIAKI YOSHIDA, KAZUNORI OHISHI,
MASATOSHI IDE and KEIZO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine, Institute for
Tropical Medicine, Nagasaki University,
Nagasaki, Japan

Fundamental and clinical studies of cefixime (CFIX) a new oral cephalosporin derivative developed by Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. were carried out in patients with respiratory tract infection.

The peak minimal inhibitory concentrations (MICs) of CFIX were $0.05\mu\text{g/ml}$ against respiratory pathogenic *H. influenzae*, $0.1\mu\text{g/ml}$ against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*, $0.39\mu\text{g/ml}$ against respiratory pathogenic *E. coli*, $0.78\mu\text{g/ml}$ against respiratory pathogenic *Enterobacter* and $0.2\mu\text{g/ml}$ against respiratory pathogenic *S. pneumoniae*.

CFIX was superior to other cephalosporins in antibacterial activity.

The serum concentrations peaked at $0.21\mu\text{g/ml}$ and $0.42\mu\text{g/ml}$ 4 hours and 6 hours after a single dose of 100mg in respective patients case 10 and case 19. The sputum concentration in patient case 19 was under the minimum measurable limit, but that in patient case 10 was measurable two times during the dosing period and peaked at $0.031\mu\text{g/ml}$. The sputum concentrations were measurable many times and peaked at $0.16\mu\text{g/ml}$ in this course of patient (case 14) with bronchiectasis.

CFIX was administered orally in daily doses of 100mg~400mg.

Nineteen respiratory tract infections were subjected to clinical evaluation of CFIX. And, the rates of clinical therapeutic efficacy was 68.4%. None of them showed adverse effects. The safety of CFIX was good.

From the above results, it was concluded that CFIX is one of the most effective and useful oral antibiotics for the treatment for the respiratory bacterial infection, particularly for those due to *H. influenzae* and β -lactamase positive *Branhamella catarrhalis*.