

## 尿路感染症における Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的検討

酒井 茂・広瀬崇興・青木正治・熊本悦明

西島紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

新しい経口 cephem 系抗生剤 Cefixime (CFIX) につき、基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1) 抗菌力 (MIC) : CFIX, CCL, CMZ, LMOX, ABPC, NFLX の 6 薬剤の、教室保存尿路感染症分離株のうち *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* spp., *S.marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P.aeruginosa* の 8 菌種に対する MIC を測定した。

CFIX は、*K.pneumoniae*, *P.mirabilis* に対しては、全株とも  $0.39\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、これら 6 薬剤の中で最も低い MIC を示した。*E.coli* に対しても、ほとんどの株が  $0.39\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、NFLX, LMOX につぐ低い MIC を示した。また、Indole 陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. に対しても、NFLX, LMOX についで低い MIC を示した。一方、*S.marcescens* に対する MIC は広い分布を示したが、66.7% は  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、比較的良好な抗菌力を示した。*Enterobacter* spp., *P.aeruginosa* に対しては、CFIX はほとんど耐性であった。

2) 臨床的検討：急性単純性膀胱炎 20 例では、CFIX を原則として 1 日 100mg (1 回)、3~7 日投与し 100% の有効率を得た。また CFIX の 6~7 日間投与、7~14 日間休薬後の再発検討では、全例とも再発は認められなかった。急性単純性腎盂腎炎 1 例では、CFIX の 1 日 200mg、7 日間投与にて著効であった。

複雑性尿路感染症 9 例では、UTI 薬効評価基準にて 20.0%、主治医判定にて 55.6% の有効率であった。

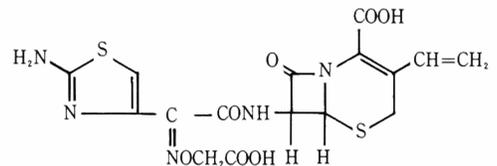
副作用および臨床検査値では、CFIX の投与に起因すると考えられる異常は、1 例において、血清アミラーゼの軽度上昇が認められたのみであった。

### はじめに

化学療法の進歩とともに、感染症の変貌が指摘され、臨床医学における大きな問題となっている。その細菌側の最も大きな要因は、耐性菌の出現であり、特に  $\beta$ -lactamase を産生する細菌による  $\beta$ -lactam 系抗生剤による治療に抵抗する感染症が注目されている。これに対する対策としては、 $\beta$ -lactamase に分解されない抗生剤の開発と、 $\beta$ -lactamase を阻害する薬剤を併用して既存の抗生剤の抗菌力を強化する方法が試みられている。

Cefixime (CFIX) は、最近つくられた新しい経口用 cephem 系抗生剤であり、Fig. 1 に示すような構造を有する。CFIX は、各種の  $\beta$ -lactamase に安定で、グラム陽性・陰性菌に広範な抗菌力を有していることがその特徴としてあげられており<sup>1)</sup>、各種感染症の治療薬として有用性が期待される。この度、我々は、CFIX に関する若干の基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たので、その結果を報告する。

Fig.1 Chemical structure of Cefixime

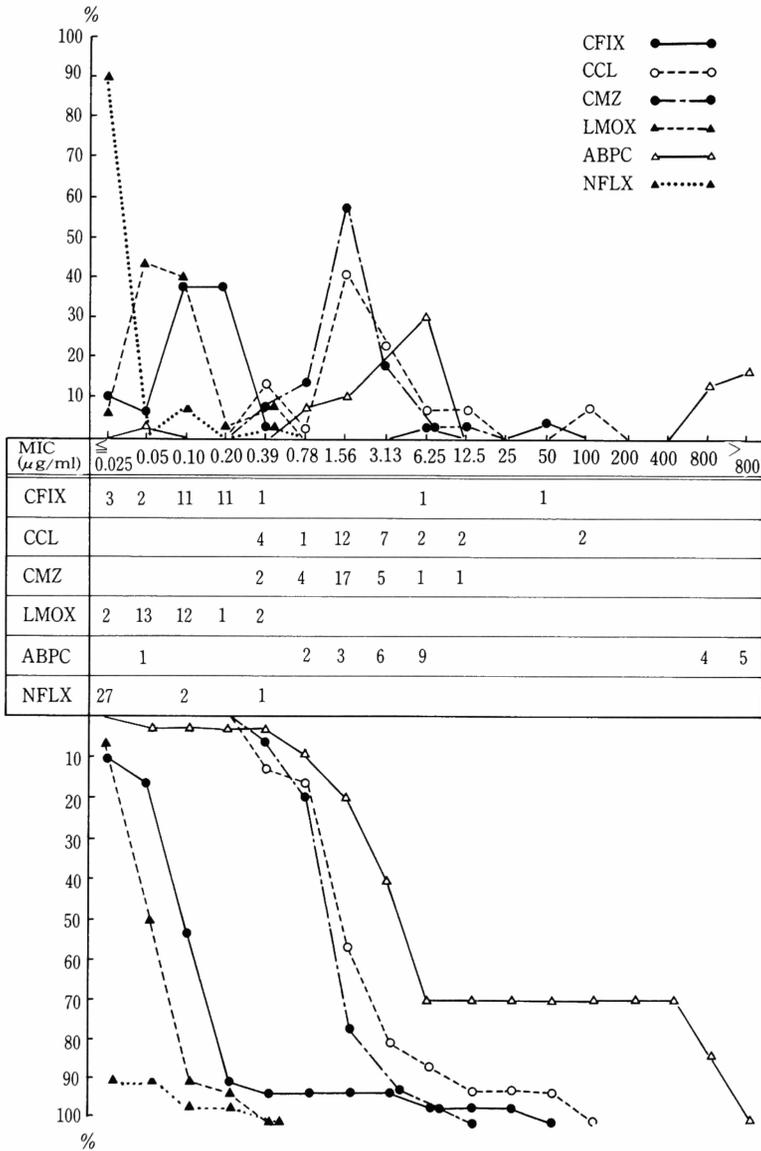


### 対象および方法

#### 1. 細菌学的検討

昭和54年から昭和58年までの当科尿路感染症症例より分離した教室保存株である、*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*

Fig.2 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *E.coli* (30 strains)

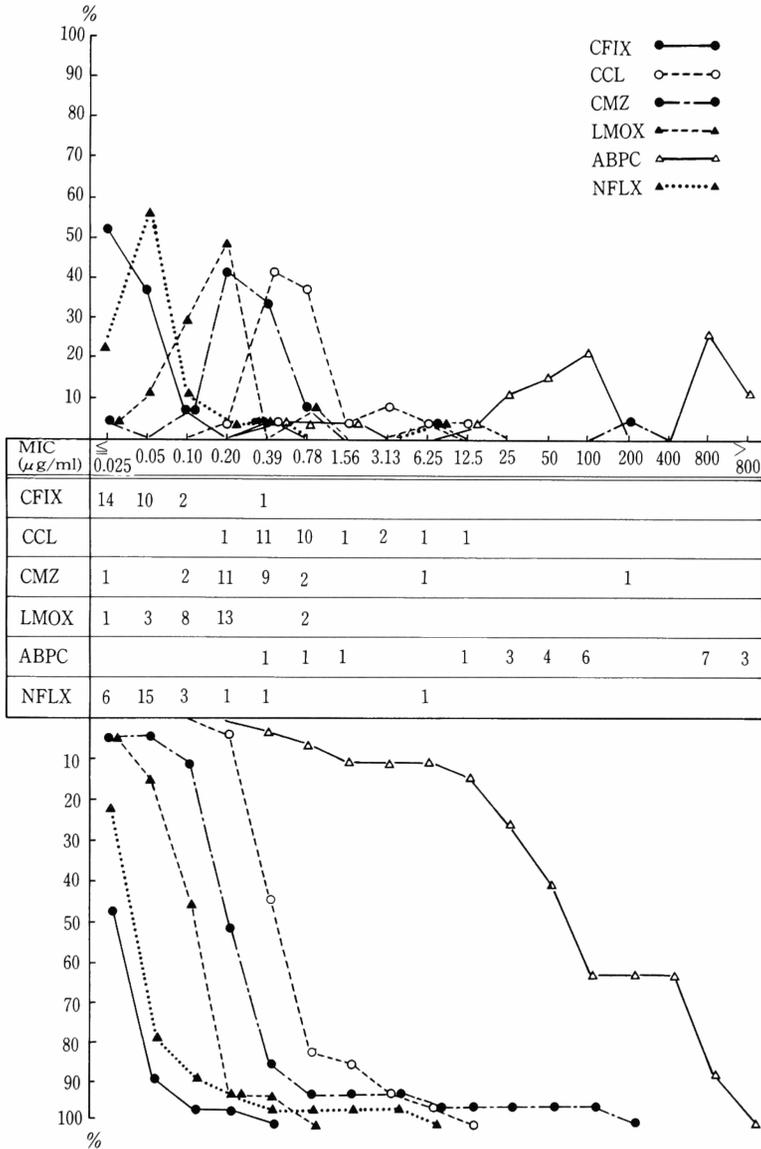


spp., *S.marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P.aeruginosa* の 8 菌種につき、各種抗菌剤の最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。測定方法は、MIC 2000 システムにより、接種菌量  $10^5$  cfu/ml にて測定し、抗菌剤は、Cefixime (CFIX), Cefaclor (CCL), Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX), Ampicillin (ABPC), Norfloxacin (NFLX) の 6 薬剤について MIC を測定した。

2. 臨床的検討

臨床的検討は、昭和58年7月から昭和58年12月までに札幌医科大学泌尿器科及び釧路赤十字病院泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎20例、急性単純性腎盂腎炎1例、複雑性尿路感染症9例にCFIX 100mg カプセルを経口投与し、その治療成績と安全性を検討した。投与方法は、急性単純性膀胱炎では、1日量100mg (1回投与) 7日間投与16例、100mg (1回投与) 3日間投与

Fig.3 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *K. pneumoniae* (27 strains)

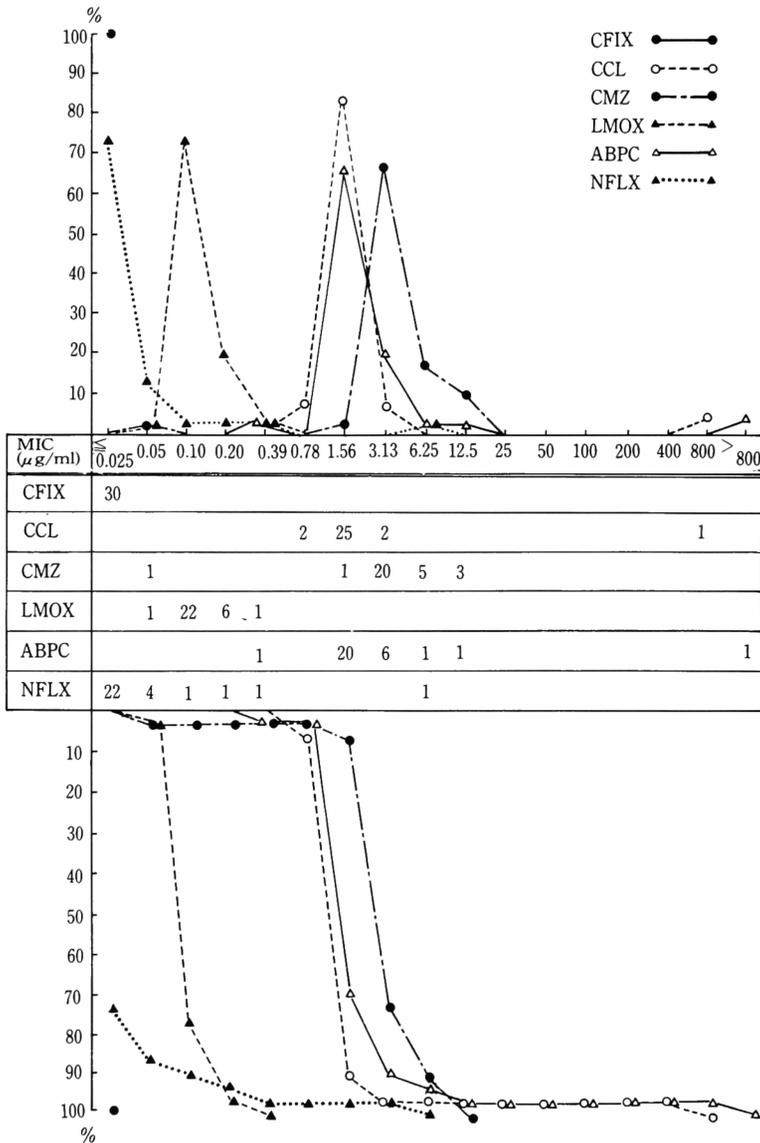


1例, 100mg (1回投与) 6日間投与 1例, 100mg (1回投与) 10日間投与 1例, 200mg (2分服) 15日間投与 1例であり, 急性単純性腎盂腎炎では, 1日量200mg (2分服) を7日間投与した。また, 複雑性尿路感染症では, 1日量200mg (2分服) を5~17日間投与した。治療効果は, UTI薬効評価基準(第2版)<sup>2)</sup>及び同追加暫定案<sup>3)</sup>により, また一部の症例では, それに準拠し, 急性単純性膀胱炎及び急性単純性腎

盂腎炎では, 投与3日目に判定し, また, 急性単純性膀胱炎で6~7日間投与した17例中10例では, さらに7~14日間休薬後に再発の有無を検討した。

複雑性尿路感染症では, 投与5日目に同基準により治療効果を検討し, さらに長期に投与した症例については, 投与10日目に同基準を準用して長期投与の治療効果につき検討した。また, UTI薬効評価基準とは別に主治医による効果判定も実施した。

Fig.4 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *P.mirabilis* (30 strains)



副作用に関しては、投与終了後に自覚的副作用の有無を調査し、さらに投与前後の臨床検査にて、血液像、肝機能、腎機能につき検討した。

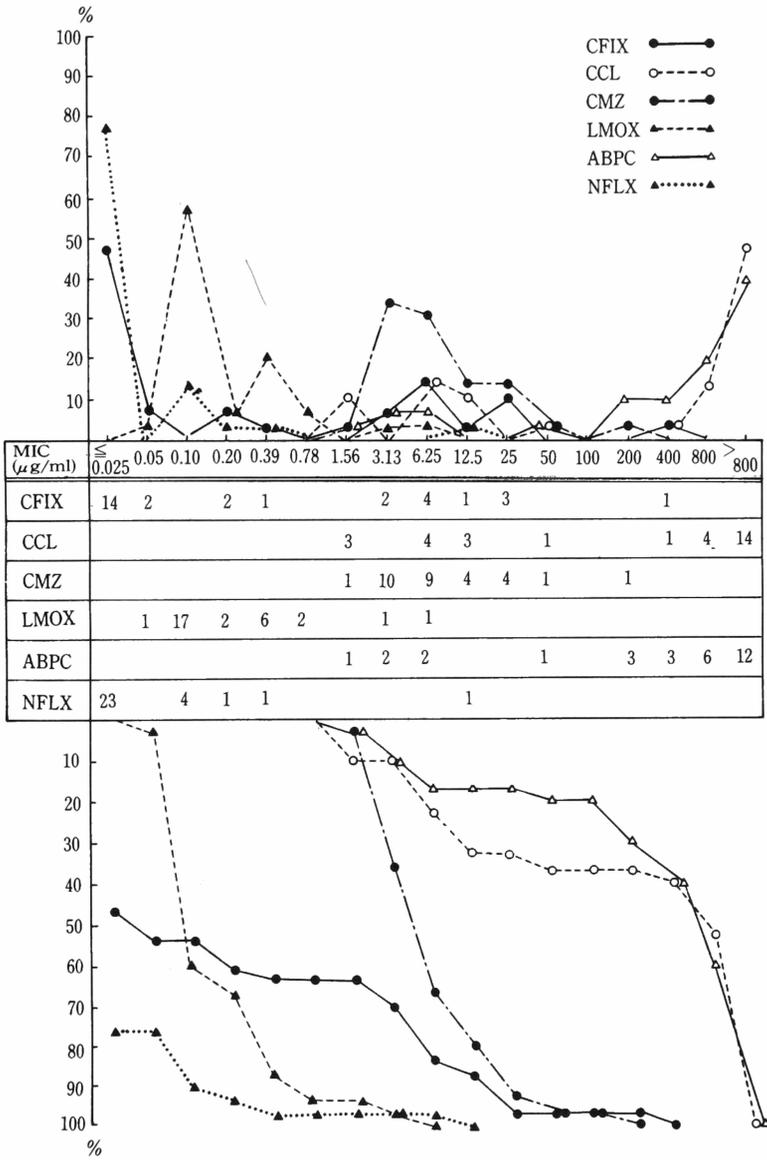
結 果

1. 細菌学的検討

*E. coli* 30株 (Fig. 2) のMIC分布は、CFIXに対しては28株 (93.3%) が0.39µg/ml以下に分布し、6.25

µg/mlに1株 (3.3%)、50µg/mlに1株 (3.3%) が分布した。また、NFLX、LMOXに対しては全株とも0.39µg/ml以下に分布し、*E. coli*はこれら3剤に対してはほぼ同等で良好な感受性を示した。CMZに対しては、1.56µg/mlをピークとして0.39~12.5µg/mlに分布したが、CCLおよびABPCに対しては各々0.39µg/mlおよび1株 (0.05µg/ml)を除き0.78µg/ml以上に分布し、100µg/ml以上の株も、CCLで2株 (6.7%)、

Fig.5 Antibacterial activity of CFIX and other agents against indole positive *Proteus* spp.(30 strains)

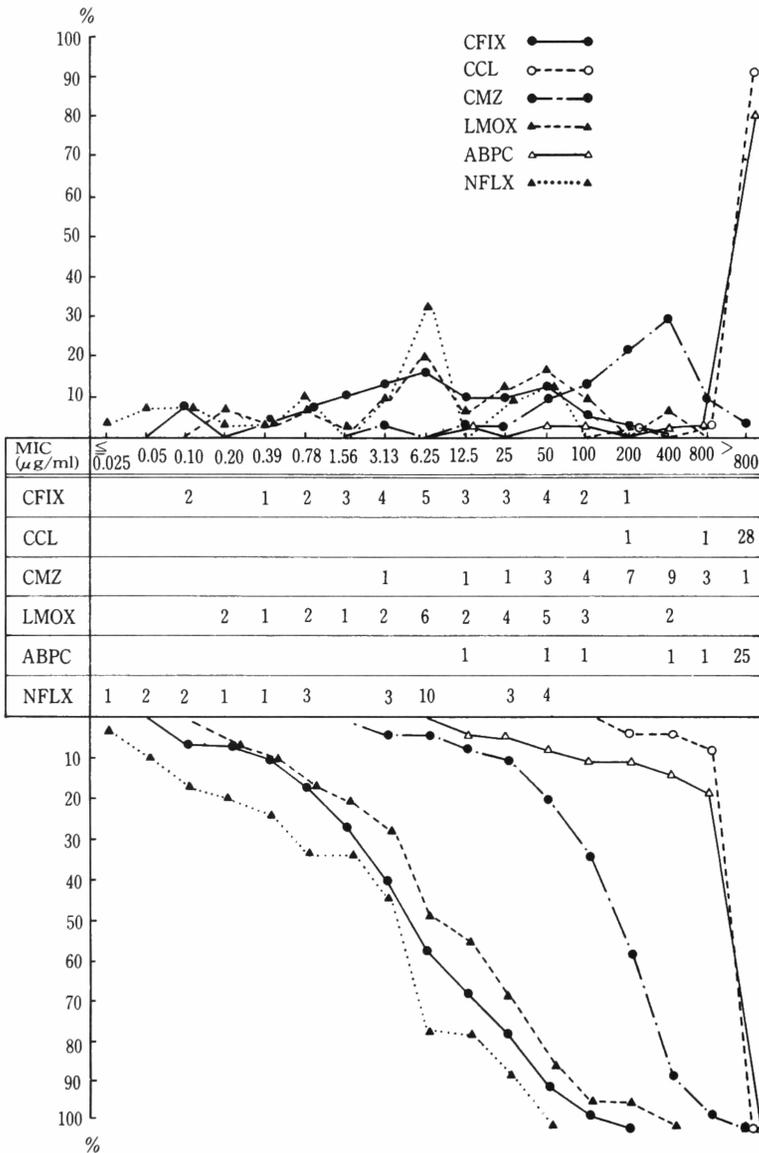


ABPCで9株(30%)認められた。

*K. pneumoniae* 27株 (Fig. 3) のMIC分布は、CFIXに対しては0.025μg/ml以下が14株(51.9%)と最も多く、また全株とも0.39μg/ml以下に分布し、今回MICを測定した6薬剤の中ではCFIXに対し最も良好な感受性を示した。LMOX, NFLXに対しても良好な感受性を示し、LMOXに対しては全て0.78μg/ml以下に分布し、またNFLXに対しては、6.25μg/mlの

1株を除いて26株(96.3%)が0.39μg/ml以下に分布した。CCLに対しては0.39μg/mlをピークとして0.20~12.5μg/mlに分布し、CMZに対しては6.25および200μg/mlを示した2株を除いて25株(92.6%)が0.78μg/ml以下に分布した。ABPCに対しては比較的高いMICを示し、0.39~1.56μg/mlに3株(11.1%)、12.5~100μg/mlに14株(51.9%)、800μg/ml以上に10株(37.0%)が分布した。

Fig.6 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *S.mardescens* (30 strains)

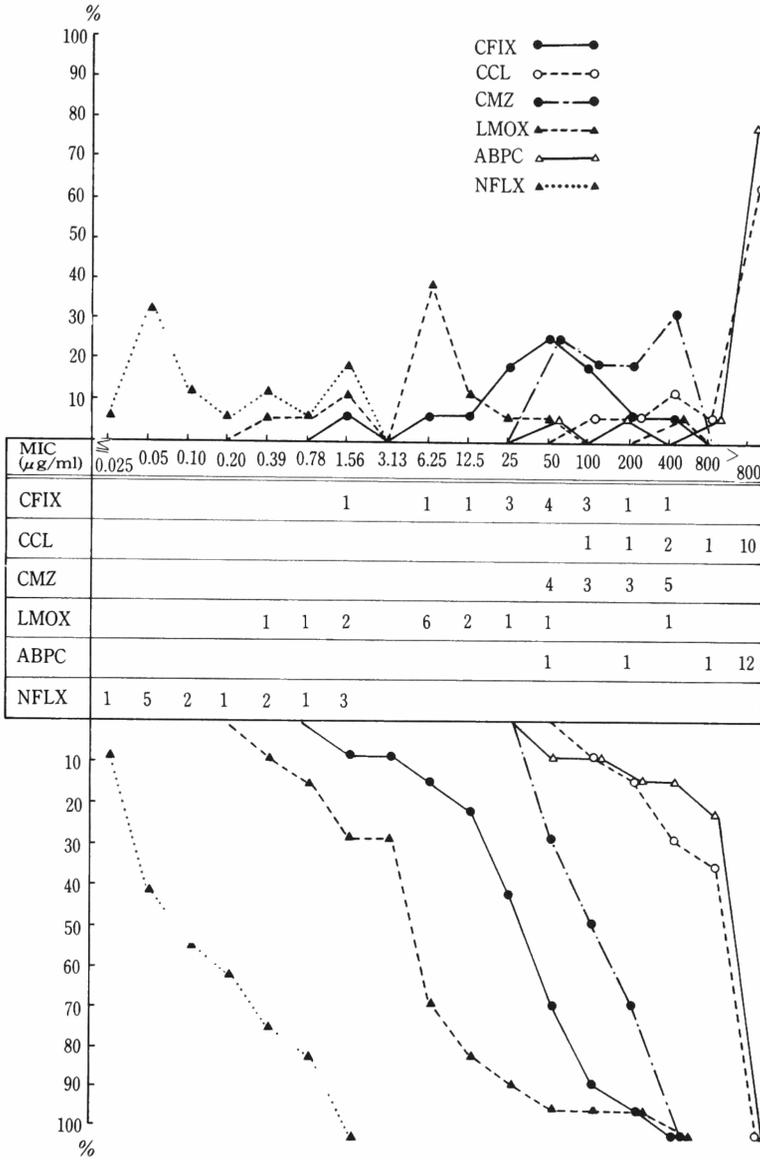


*P. mirabilis* 30株 (Fig.4) では、CFIX に対しては全株とも0.025μg/ml以下に分布し、今回検討した6薬剤の中では最も良好な感受性を示した。また、LMOX に対しては全て0.39μg/ml以下に分布し、NFLX に対しても6.25μg/mlを示した1株以外の株は、0.39μg/ml以下に分布し、これらの2薬剤に対しても良好な感受性を示した。この他CCL, CMZ, ABPC に対してはほぼ同様な感受性を示し、これら3薬剤に対しては、ほと

んどの株が0.78~12.5μg/mlに分布した。

Indole 陽性 *Proteus* spp. 30株 (Fig.5) では、NFLX, LMOX に対しては良好な感受性を示し、ほとんどの株が0.78μg/ml以下に分布したが、CFIX, CCL, CMZ, ABPC に対しては、広い分布を示した。CFIX に対しては、0.39μg/ml以下に19株 (63.3%)、3.13~25μg/mlに10株 (33.3%)、400μg/mlに1株 (3.3%) が分布し、ほぼ3峰性の分布を示した。ま

Fig.7 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *Enterobacter* spp. (15 strains)



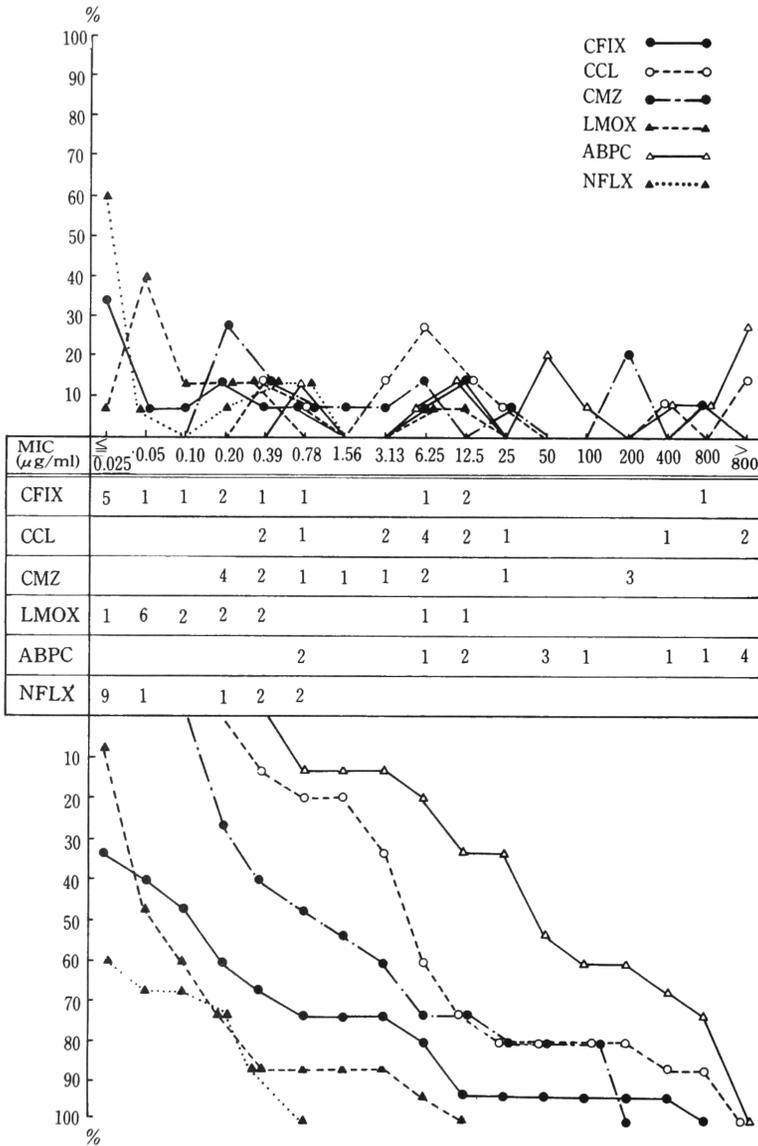
た、CCL に対しては20株 (66.7%) が、ABPC に対しては25株 (83.3%) が、50μg/ml 以上の耐性株であった。

*S. marcescens* 30株 (Fig.6) では、CFIX に対しては、0.10~200μg/ml と広い分布を示したが、8株 (26.7%) が1.56μg/ml 以下に、12株 (40.0%) が3.13~12.5μg/ml に、10株 (33.3%) が25μg/ml 以上に分布した。LMOX、NFLX に対してもほぼ同様な

傾向を示したが、NFLX に対しては、最も良好な感受性を示し、10株 (33.3%) は、0.78μg/ml 以下に分布した。これに対し、CCL、CMZ、ABPC に対しては、ほとんどの株が12.5μg/ml 以上に分布し、これら3薬剤に感受性を示していない。

*Enterobacter* spp. 15株 (Fig.7) では、NFLX に対しては最も良好な感受性を示し、全株が1.56μg/ml 以下に分布したが、CFIX に対しては、1株のみが1.56

Fig.8 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *Citrobacter* spp.(15 strains)



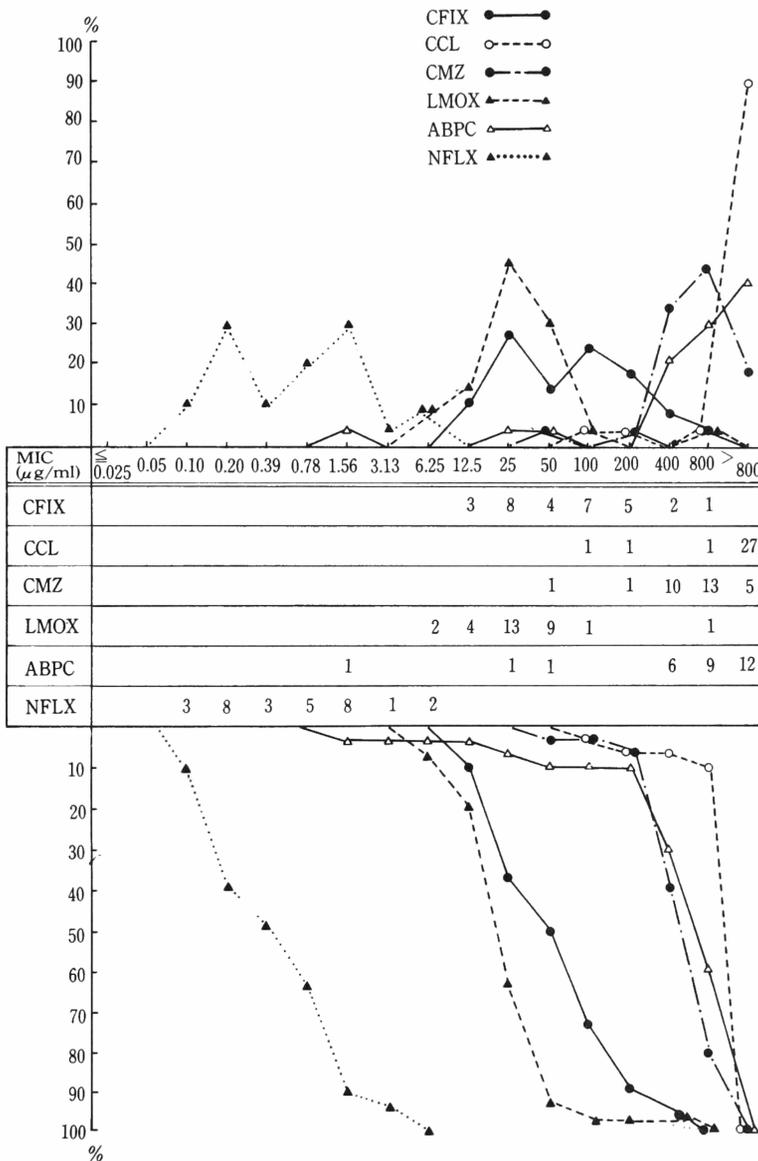
μg/mlを示したが、他の14株(93.3%)は、6.25μg/ml以上に分布した。CCL, CMZ, ABPCに対しては、全く感受性を示さず、これら3薬剤に対しては、全て50μg/ml以上に分布した。

*Citrobacter* spp. 15株 (Fig. 8)でも、NFLXに対して最も良好な感受性を示し、全株が0.78μg/ml以下に分布したが、CFIXに対しては、ほぼ2峰性の分布を示し、11株(73.3%)が0.78μg/ml以下に分布し、

4株(26.7%)が6.25μg/ml以上に分布した。LMOXに対してもNFLXに次ぐ感受性を示し、13株(86.7%)が0.39μg/ml以下に分布した。CCL, CMZ, ABPCに対しては、ほぼ同様に広い分布を示し、0.20μg/mlから800μg/ml以上に分布した。

*P. aeruginosa* 30株 (Fig. 9)では、NFLXにのみ感受性を示し、全株が、6.25μg/ml以下に分布したが、CFIX, CCL, CMZには感受性はなく、LMOXに対

Fig.9 Antibacterial activity of CFIX and other agents against *P. aeruginosa* (30 strains)



しては2株(6.7%)が6.25μg/mlに、ABPCに対しては1株(3.3%)が1.56μg/mlに分布したのみであった。

以上のMIC測定の結果をMIC<sub>80</sub>値で見ると(Table 1)、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*に対しては、CFIX、LMOX、NFLXが、ほぼ同等で、他の3剤に比較して低いMIC<sub>80</sub>値を示した。一方、いわゆる弱毒菌群では、CFIXはIndole陽性*Proteus* spp.と

*Citrobacter* spp.に対して6.25μg/mlのMIC<sub>80</sub>値を示したが、*S. marcescens*、*Enterobacter* spp.、*P. aeruginosa*に対しては50μg/ml以上の高いMIC<sub>80</sub>値を示し、耐性傾向を示した。これらの弱毒菌群に対しても、NFLXが最も低いMIC<sub>80</sub>値を示し、LMOXがこれに次いでいる。CCL、CMZ、ABPCはこれらの弱毒菌群に対しては、ほとんどが高いMIC<sub>80</sub>値を示し、特にABPCに対してはMIC<sub>80</sub>値が800μg/ml以上と高度耐

Table 1 MIC<sub>80</sub> of CFIX and other antimicrobial agents

	MIC <sub>80</sub> ( $\mu$ g/ml)					
	CFIX	CCL	CMZ	LMOX	ABPC	NFLX
<i>E. coli</i>	0.20	3.13	3.13	0.10	800	$\leq 0.025$
<i>K. pneumoniae</i>	0.05	0.78	0.39	0.20	800	0.10
<i>P. mirabilis</i>	$\leq 0.025$	1.56	6.25	0.20	3.13	0.05
Indole positive <i>Proteus</i> spp.	6.25	>800	12.5	0.39	>800	0.10
<i>S. marcescens</i>	50	>800	400	50	>800	25
<i>Enterobacter</i> spp.	100	>800	400	12.5	>800	0.78
<i>Citrobacter</i> spp.	6.25	25	25	0.39	>800	0.39
<i>P. aeruginosa</i>	200	>800	800	50	>800	1.56

Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symp.*	Pyuria*	Bacteriuria*		
				Dose g $\times$ /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC
1	23	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
2	29	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
3	30	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
							-	-	-	-	-
4	30	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05
							-	-	-	-	-
5	36	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	#	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	$\leq 0.025$
							-	-	-	-	-
6	51	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	#	#	<i>H. alvei</i>	10 <sup>6</sup>	0.2
							-	-	-	-	-
7	51	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
							-	-	-	-	-
8	64	F	A.S.C	0.1 $\times$ 1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1
							-	-	-	-	-

\* Before treatment  
 After treatment  
 MIC: 10<sup>6</sup>cells/ml

\*\* UTI: Criteria by the committee of UTI  
 Dr: Dr's evaluation



Table 2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symp.*	Pyuria*	Bacteriuria*		
				Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC
9	25	F	A.S.C	0.1×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.2
							-	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup> >	0.2
10	53	F	A.S.C	0.1×1	p.o.	6	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
							-	±	-	-	-
11	20	F	A.S.C	0.1×1	p.o.	3	-	+	-	-	-
							-	±	-	-	-
12	63	F	A.S.C	0.1×1	p.o.	7	#	#	-	-	-
							+	±	-	-	-
13	37	F	A.S.C	0.1×2	p.o.	15	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.05
							-	-	-	-	-
14	33	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	≤0.025
							-	-	-	-	-
15	35	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
16	43	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
17	47	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.2
							-	-	-	-	-
18	52	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
19	62	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
							-	-	-	-	-
20	83	F	A.S.C.	0.1×1	p.o.	10	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1
							-	-	-	-	-
21	53	F	A.S.P.	0.1×2	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	
							-	-	-	-	

\* Before treatment  
 \* After treatment  
 MIC: 10<sup>6</sup>cells/ml

\*\* UTI: Criteria by the committee of UTI  
 Dr: Dr's evaluation

## CFIX (2)

Evaluation**		Side effects	Remarks
UTI	Dr		
Moderate	Good	-	
Moderate	Good	-	
/	Excellent	-	
/	Good	-	
/	Excellent	-	
Excellent	Excellent	-	
/	Excellent	-	
Excellent	Excellent	-	

との関係は明らかでなかった。また1例(症例No. 3)で血清アミラーゼの軽度上昇を認め、CFIXの投与と関係があるかもしれないと考えられた。

## 考 察

感染症に対する化学療法剤としては、penicillin系およびcephem系の $\beta$ -lactam系抗生剤が、その抗菌スペクトラム、抗菌力および質的選択毒性のある抗菌剤として薬物アレルギー以外の副作用をほとんど有していないことから、現在広く臨床で使用されている。一方、これらの抗生剤の使用増加に伴い、耐性菌の出現と、それによる難治性感染症が問題となっており、これら耐性菌に対する対策が日常临床上必要とされている。

$\beta$ -lactam 剤に対する主要な耐性機序は、それを加水分解する $\beta$ -lactamaseを細菌が産生することによる。従って、 $\beta$ -lactamase産生菌による難治性感染症の対策としては、 $\beta$ -lactamaseにより分解されない $\beta$ -lactam系抗生剤の開発と、 $\beta$ -lactamaseを阻害する薬剤を併用することにより、従来の $\beta$ -lactam系抗生剤の抗菌力を維持させようとする試みがなされている。

$\beta$ -lactamaseに安定な $\beta$ -lactam系抗生剤は、cephem系抗生剤を中心として開発が進み、cephamycin系抗生剤やいわゆる第3世代cephem系抗生剤の多くが、 $\beta$ -lactamaseに分解され難い構造を有している。従ってこれらの抗生剤は、グラム陰性桿菌をはじめとして各種細菌に対し強い抗菌力を有しており、現在日常臨床において広く使用されつつある。しかし、これらのcephem系抗生剤は全て注射剤であり、投与方法に限界があるために、 $\beta$ -lactamaseに安定な経口用 $\beta$ -lactam系抗生剤の開発も待たれているといえることができる。

Cefixime (CFIX)は、Fig. 1に示すような構造をもつ経口用cephem系抗生剤であり、*B. fragilis*の産生する $\beta$ -lactamase以外は、penicillinase、cephalosporinase、cefroximaseのいずれにも安定であるとされている<sup>1,4)</sup>。従って、CFIXは、*S. aureus*、*S. epidermidis*を除くグラム陽性球菌、および*Pseudomonas* spp.を除くグラム陰性桿菌に対し、強い抗菌力を有することが報告されている<sup>1,5)</sup>。

Table 3 Overall clinical efficacy of CFIX in acute simple cystitis  
(3day treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	
Bacteriuria	Eliminated	14	1								15 (93.8%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (6.3%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		16 (100%)									Case total 16
Efficacy on pyuria		15 (93.8%)			1 (6.3%)						
 Excellent		14 (87.5%)			Overall effectiveness rate 16/16 (100%)						
 Moderate		2 (12.5%)									
 Poor (or Failed)											

Table 4 Overall clinical efficacy of CFIX in acute simple cystitis  
(7day treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	Clea-red	De-crea-sed	Un-cha-nge-d	
Bacteriuria	Eliminated	14	1								15 (93.8%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (6.3%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		16 (100%)									Case total 16
Efficacy on pyuria		15 (93.8%)			1 (6.3%)						
 Excellent		14 (87.5%)			Overall effectiveness rate 16/16 (100%)						
 Moderate		2 (12.5%)									
 Poor (or Failed)											

Table 5 Bacteriological response to CFIX in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	14	13 (92.9%)	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)		
<i>H. alvei</i>	1	1 (100%)		
Total	16	15 (93.8%)	1 (6.3%)	

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in CFIX treatment (Acute simple U.T.I.)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>	13/14										1/1	14/15
<i>K. oxytoca</i>	1/1											1/1
<i>H. alvei</i>	1/1											1/1
Total	15/16 (93.8%)										1/1	16/17 (94.1%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis  
(Cases with excellent efficacy in 7 day treatment of CFIX)

Symptoms of bladder irritability		(-)			(+) Miction pain					
					(-)			(+) Miction pain (+)		
Pyuria		-	$\pm$	+~#	-	$\pm$	+~#	-	$\pm$	+~#
Bacteriuria	-	10								
	<10 <sup>3</sup> cells/ml									
	10 <sup>3</sup> cells/ml									
	$\geq 10^4$ cells/ml									

: No relapse
  : Almost no suspicion of relapse  
 : Suspicion of relapse
  : Relapse

Table 8 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		
				Dose g×/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC
22	57 F	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39
		NGB					-	-	-	
23	22 F	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	10	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	100
		Bladder stone					+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	50
							+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	100
24	72 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	13	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	200
		op. BPH					-	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	100
25	73 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	9	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	400
		BPH Bladder diverticulum					+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>3</sup>	100
							+	<i>A. amitratus</i>	10 <sup>7</sup>	/
26	69 M	Chr. cystitis	G-6	0.1×2	p.o.	14	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	6.25 >400
		op. BPH					+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	>400
							±	-	-	-
27	65 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	14	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
		BPH					±	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	200 200
28	67 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	13	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2
		NGB op. Rectal ca.					-	-	-	-
29	69 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	p.o.	14	##	-	-	-
		BPH Urethral stricture					±	-	-	-
30	72 M	Chr. cystitis Epididymitis	G-6	0.1×2	p.o.	17	+	<i>E. coli</i> <i>M. morganii</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>2</sup>	0.39 50 25
		BPH					-	-	-	-

NGB: Neurogenic bladder

BPH: Benign prostatic hypertrophy

Before treatment

\*  $\frac{\text{5 days after treatment}}{\text{10 days after treatment}}$ MIC: 10<sup>6</sup>cells/ml

## CFIX

Evaluation**		Side effects	Remarks
UTI	Dr		
Excellent	Excellent	—	
Poor	Poor	—	
Good	Good	—	
	Good	—	
	Excellent	—	
	Good	—	
	Good	—	

UTI:Criteria by the committee of UTI

\*\* Dr:Dr's evaluation

我々も、教室保存の尿路感染症分離グラム陰性桿菌についてCFIXの抗菌力を検討した。CFIXは、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*に対しては、他の抗菌剤と比較して最も低いMICを示し、*E. coli*, Indole陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp.に対しては、NFLX, LMOXに次ぐ低いMICを示した。CFIXは、これらの細菌に対しては、強い抗菌力を有しているということができ、これらの細菌による感染症に対する治療効果が期待される。

一方、CFIXの*S. marcescens*, *Enterobacter* spp.に対するMICは広い分布を示したが、50 $\mu$ g/ml以下でそれぞれ90%, 66.7%の発育を阻止し、これらの細菌による感染症に対してもある程度の治療効果が期待される。

*P. aeruginosa*に対しては、CFIXは抗菌力を有していないと考えられ、本菌による感染症に対しては、治療効果はほとんど期待できないであろう。

CFIXの臨床的検討では、急性単純性尿路感染症では膀胱炎、腎盂腎炎ともに100%の有効率を得ており、特に急性単純性膀胱炎においては1日100mg, 1回投与という少量投与で、十分な治療効果と再発予防効果が得られた。これら急性単純性膀胱炎の起炎菌としては、*E. coli*, *K. oxytoca*, *H. alvei*を分離したが、これらのCFIXに対するMICは全て0.39 $\mu$ g/ml以下と非常に低いMICを示しており (Table 6), このような場合は、CFIXの100mgという少量投与で、十分な治療効果が得られるということができる。

複雑性尿路感染症においては、CFIXの1日200mg投与にて20%の有効率が得られたのみであったが (Table 9), その大きな理由は、投与例のうちで*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*がCFIXにても消失せず、これらの菌種が細菌学的検討からも明らかなように、そもそもがCFIXに対して感受性を有していない株による感染であったことによるものと考えられる。Table 12に示すように、CFIX投与にても消失に至らなかった菌のMICは全て100 $\mu$ g/ml以上であり、複雑性尿路感染症においては、CFIXに対して高いMICを示す菌による感染の場合も多く、CFIXの有効性には限界があると思われる。

しかし、全国規模の集計では、複雑性尿路感染症においても66.7%の有効率を得ており<sup>1)</sup>, 症例の病態や起炎菌の種類によっては一定の治療効果が期待できよう。ま

Table 9 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1			1 (20%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		3	4 (80%)
Efficacy on pyuria	2 (40%)		3 (60%)	Case total 5
 Excellent	1 (20%)		Overall effectiveness rate  1/5 (20%)	
 Moderate				
 Poor	4 - (80%)			

Table 10 Overall clinical efficacy of CFIX classified by type of infection

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1					
	G-2					
	G-3					
	G-4	4 (80%)	1		3	25%
	Sub total	4 (80%)	1		3	25%
Mixed infection	G-5					
	G-6	1 (20%)			1	0%
	Sub total	1 (20%)			1	0%
Total		5 (100%)	1		4	20%

Table 11 Bacteriological response to CFIX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>S. faecalis</i>	1		1	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
Total	6	2 (33%)	4 (67%)	

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in CFIX treatment (Complicated U.T.I.)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size $10^6$ cells/ml	Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>										0/1			0/1
<i>P. aeruginosa</i>										0/1			0/1
<i>S. epidermidis</i>					1/1					0/1			1/2
<i>S. faecalis</i>										0/1			0/1
Total	1/1 (100%)				1/1 (100%)					0/1 (0%)	0/3 (0%)		2/6 (33.3%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 13 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated U.T.I. 100mg $\times$ 2/day, 10day treatment

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
Eliminated		1		1 (33%)	
Decreased					
Replaced			1	1 (33%)	
Unchanged			1	1 (33%)	
Efficacy on pyuria		1 (33%)	2 (67%)	Case total 3	
				5days result in same cases	
 Excellent			Overall effectiveness rate 1/3 (33%)	Excellent	0/3 (0%)
 Good	1 (33%)	Good			
 Poor	2 (67%)	Poor		3/3(100%)	

Table 14 Laboratory findings before and after administration

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Plat. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	432	426	11.8	11.7	38.0	37.5	8,700	4,400	22.7	24.9	20*	21*	12*	12*
2	396	405	11.9	12.0	35.5	36.5	10,500	4,300	24.0	21.9	16*	16*	9*	10*
3	442	431	12.9	12.6	40.0	38.5	4,400	4,200	22.4	22.9	19	15	4	6
4	462	502	12.5	12.8	37.1	40.2	8,500	7,800	17.4	29.4	21	27	15	16
5	405	390	13.0	12.5	38.5	36.5	5,000	3,000	12.5	10.6	17	15	12	16
6	443	469	13.9	14.7	41.5	44.0	4,900	4,500	20.2	21.7	31	22	24	19
7	464	495	13.9	15.1	42.5	44.5	6,100	5,500	24.3	24.1	23*	22*	12*	12*
8	381	381	12.2	12.4	38.5	38.0	6,300	4,700	23.4	24.4	16*	15*	8*	9*
9	385	399	11.6	12.4	36.0	37.0	7,400	3,200	23.5	24.6	17*	18*	11*	12*
12	444	451	13.4	13.7	40.0	41.0	4,300	4,700	20.8	21.0	15	19	16	11
13	446	463	11.8	12.4	37.0	37.9	5,900	5,600	21.0	22.3	20	16	13	3
14	442	436	10.5	10.5	33.0	32.4	7,600	7,700	22.5	21.4	15	14	4	6
15	435	425	12.7	12.6	38.8	38.4	10 900	5,100	22.5	22.0	10	17	9	4
16	383	357	12.3	11.4	36.1	33.5	8,100	5,500	17.4	16.7	20	9	15	12
17	450	439	11.9	12.0	36.4	35.5	5,000	4,500	23.6	25.8	10	10	13	15
18	470	466	12.3	12.4	37.8	37.0	7,800	6,200	27.5	30.6	21	16	8	2
19	411	419	11.6	11.9	35.1	36.2	7,400	5,000	17.1	18.5	17	24	7	15
20	384	368	12.2	11.6	36.1	34.5	7,200	4,900	17.3	17.7	12	30	10	7
21	383	375	11.3	11.3	35.3	34.6	11,200	6,000	17.9	40.7	15	31	3	12
22	395	402	11.9	12.9	35.5	36.5	6,000	5,500	10.8	12.8	87*	76*	109*	89*
24	456	435	13.7	12.3	41.0	38.0	4,600	4,100	12.1	19.1	27	12	9	14
25	433		14.3		42.5		5,600		16.9		20	24	10	13
27	380	414	13.2	14.4	40.0	42.5	13,300	9,800	25.5	24.5	31	33	4	9
28	483	485	14.4	14.5	44.1	43.7	6,500	5,200	25.9	24.2	36	33	28	37
29	405	412	12.3	13.5	36.7	38.0	6,100	5,800	17.3	15.1	31	32	21	24

\* : KU

\*\* : KAU

B : Before

A : After

of CFIX

ALP (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		S-Amylase (IU/l)	
B	A	B	A	B	A	B	A
4.2**	4.4**	7.5	9.9	0.6	0.6		
		13.7	11.2	0.5	0.6		
94	87	14	13	1.2	1.0	104	147
79	84	12	9	0.8	1.1	100	90
131	119	15	14	0.6	1.0		
180	187	20	16	1.0	1.1		
4.2**	3.7**	13.9	10.5	0.7	0.6		
8.3**	12.3**	19.1	22.1	0.5	0.5		
6.9**	7.3**	14.1	15.7	0.5	0.6		
91	120	26	21	1.3	1.2	140	135
		12	11	1.0	1.1		
79	87	13	14	0.9	0.9		107
98	82	15	9	0.8	1.0	127	
96	96	16	17	1.0	0.9	124	135
94	105	14	14	0.8	0.9	65	73
98	94	19	22	0.8	1.0	134	126
117	131	22	19	1.0	1.2	95	
108	126	18	14	1.1	1.1	29	40
150	159	17	13	1.0	1.0	98	121
19.4**	27.7**	16.1	15.1	0.5	0.7		
154	142	19	22	1.5	1.6	110	132
126	112	19	21	1.0	1.1		
150	133	15	11	0.9	1.0		
140		22	19	1.2	1.3		
180	145	18	20	1.3	1.1		

た、複数性尿路感染症では、カテーテル留置例を中心として、いわゆる弱毒菌群による感染や複雑菌感染もしばしばであり、このような症例にCFIXを投与する場合には、投与量の増量や長期間投与も考慮する必要がある。我々が行なったCFIXの10日間投与にても、3例中1例(33.3%)に臨床効果の上昇をみており(Table 13)、複雑性尿路感染症においては、症例によっては、5日間以上の長期投与が必要になる場合もあると考えられる。

CFIXの投与による自他覚的副作用は全く認められなかった。またCFIXの投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常は、1例において血清アミラーゼの軽度上昇を認めたのみであった。以上よりCFIXは安全に投与できる薬剤と考えられる。

#### 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) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準・追加暫定案。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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME  
TREATMENT IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU SAKAI, TAKAOKI HIROSE, MASAHARU AOKI,  
YOSHIAKI KUMAMOTO and NORIKO NISHIJIMA  
Department of Urology, Sapporo Medical College  
(Director : Prof. Y. KUMAMOTO)

Basic and clinical studies were carried out on cefixime (CFIX), a new orally cephem antibiotic. The results of these studies were as follows.

1) Antibacterial activity (MIC) : The MICs of CFX, CCL, CMZ, LMOX, ABPC and NFLX were determined for several species of bacteria, using isolates. In the cases of *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *E. coli*, the MIC distributions of CFX showed less than 0.39 $\mu$ g/ml about almost strains. Against indole positive *Proteus* spp. and *Citrobacter* spp., CFX was less active than NFLX and LMOX. Against *S. marcescens*, MICs of CFX were distributed 0.10~200 $\mu$ g/ml, and the activity was almost same as LMOX and NFLX. *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa* were resistant to CFX.

2) Clinical results : In 20 patients diagnosed as acute uncomplicated cystitis, the results were excellent in 17 cases and good in 3 cases, for an efficacy rate of 100%. By 7 days treatment of CFX, all patients (10 cases) were prevented the relapse of the cystitis. In one patient with acute uncomplicated pyelonephritis, the efficacy was excellent by 3 days treatment of CFX. In 9 patients diagnosed as complicated urinary tract infections, the efficacy rate was 20.0% by the criteria of UTI committee. There were no subjective side effect but abnormal clinical laboratory data was showed in one patient with slightly elevated serum amylase.