

尿路感染症に対する Cefixime (CFIX) の基礎的
ならびに臨床的研究

岸 洋一・北原 研・富永登志・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科教室

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

石井泰憲

埼玉中央病院泌尿器科

河村 毅

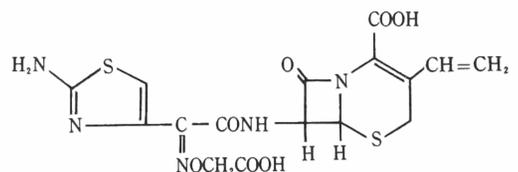
同愛記念病院泌尿器科

新しい経口セフェム剤 Cefixime (CFIX) について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、以下の結論を得た。

1. 健康成人 6 名に対し、CFIX 100mg, Cefadroxil (CDX) 250mg を各々経口投与し、cross over 法にて、血清中濃度、尿中排泄を比較した。CFIX の血中濃度の C_{max} は $1.47 \mu\text{g/ml}$, T_{max} は 3.20hr, $T_{1/2}$ は 2.02hr であったが、CDX はそれぞれ $9.42 \mu\text{g/ml}$, 0.95hr, 1.29hr であった。また、12時間までの尿中回収率は CFIX, CDX でそれぞれ 27.8%, 87.8% であった。
2. CFIX と CDX の MIC_{90} 値を持つ *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* の 3 菌株について尿中抗菌力を測定した。CFIX は 10~12 時間の尿でも 2 倍以上の稀釈でこれらの菌の発育を抑制した。
3. 急性単純性膀胱炎 18 例中 UTI 基準合致症例は 15 例で著効 11 例、有効 4 例で、有効率は 100% であった。
4. 複雑性尿路感染症 26 例中 UTI 基準合致例は 16 例であり、著効 8 例、有効 2 例、無効 6 例で、有効率は 62.5% であった。
5. 淋菌性尿道炎に対しては 7 日間服用後、全例、淋菌は陰性化し、著効 4 例、有効 5 例で有効率は 100% であった。
6. 副作用として 1 例に胃部不快感、臨床検査では GOT・GPT・Al-P の上昇、ビリルビンの上昇をそれぞれ 1 例認めた。

従来のセフェム系経口剤は Cephalexin を中心として開発が進められ、市販されてきた。この度、藤沢薬品研究所にて開発された Cefixime (CFIX) は 7 位に aminothiazole があり、oxime の部分が carboxymethoxy を持ち、3 位側鎖が vinyl 基であるのが特徴で (Fig. 1), 従来のセフェム経口剤と比較すると各種 β -lactamase に安定で、抗菌スペクトラムが拡大し、抗菌力が増強した。即ち、*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.faecalis* に対する抗菌力は弱い、*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.coli*, *Klebsiella*, *P.mirabilis*, *H.influenzae* などに非常に強い抗菌力を示し、従来

Fig.1 Chemical structure of Cefixime



の経口セフェム剤が無効であった *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, indole-positive *Proteus* にも抗菌力を示す²⁾。また、服用後約4時間で血中濃度はピークに達し、尿中排泄も持続的で、投与後12時間までの尿中回収率は約25%である²⁾。

今回われわれは本剤の提供を受け、基礎的検討および尿路感染症に対する治療効果、副作用について検討したので、報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象と方法

1) 血中濃度および尿中濃度

年齢20~29才の健康男子6名(体重54kg~83kg)を対象とし、血清中、尿中濃度測定を行った。試験前、肝機能(GOT, GPT, AL-P)および腎機能(BUN, S-Cr)検査を行い、正常であることを確認した。CFIX 100mg カプセルおよび Cefadroxil (CDX) 250 mg カプセルを空腹時に経口投与し、両実験を2週間の間隔をおき、cross over 法で行った。CFIX 投与の場合、1, 3, 4, 5, 6, 8, 12時間目に採血し、2, 4, 6, 8, 10, 12時間目に採尿を行った。また、

CDX 投与の場合、1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間目に採血を行い、2, 4, 6, 8, 10, 12時間目に採尿を行った。

薬剤濃度測定はCFIXについては検定菌として *E. coli* ATCC 39188, 検定培地として Nutrient agar (Difco) を使用し、disc agar diffusion 法により bioassay で行った。CDXについては検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を使用した。なお、両剤とも標準液は血清(新鮮ヒト血清)を、尿中濃度測定では M/15リン酸緩衝液(pH7.0)を用いた。各種薬動学的パラメーターの算出には、血中濃度の測定値を吸収過程のある1次速度の one-compartment model にあてはめた。

2) 尿中抗菌力

前述したCFIX, CDXの尿中濃度測定尿の一部を用いて、各時間における抗菌活性を検討した。採取尿を無菌濾過し、それを検体とし、人工尿で希釈した。人工尿はMINUTHらの方法³⁾で作成した。試験菌は東京総合臨床検査センターにて収集された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* の3菌種のうちで、CFIX,

Table 1 Serum levels of CFIX and CDX in cross over study
CFIX 100mg (μg/ml)

Case	Age	Body weight(kg)	1	3	4	5	6	8	12hr
A	27	74	0.58	1.89	1.70	1.46	1.20	0.69	0.20
B	25	54	0.44	1.43	1.42	1.14	0.93	0.50	0.12
C	29	70	0.14	1.26	1.33	1.17	1.03	0.62	0.18
D	27	83	0.56	1.14	1.09	0.87	0.64	0.33	0.09
E	20	63	0.81	1.89	1.71	1.37	1.00	0.61	0.19
F	26	54	0.21	1.13	1.22	1.06	0.88	0.60	0.17
\bar{x}	25.7	66.3	0.46	1.46	1.41	1.18	0.95	0.56	0.16
±S.E.	±1.3	±4.7	±0.10	±0.14	±0.10	±0.09	±0.08	±0.05	±0.02

CDX 250mg (μg/ml)

Case	0.5	1	2	4	6	8	12hr
A	7.54	9.30	5.75	1.63	0.55	0.21	—
B	4.83	9.91	7.77	2.76	0.89	0.35	—
C	4.60	8.81	7.39	1.67	0.64	0.23	—
D	1.86	7.21	6.53	1.37	0.51	0.20	—
E	7.30	11.20	5.43	1.75	0.70	0.23	—
F	6.03	9.69	6.48	2.92	0.94	0.31	—
\bar{x}	5.36	9.35	6.56	2.20	0.71	0.26	—
±S.E.	±0.86	±0.54	±0.37	±0.27	±0.07	±0.02	—

— : <0.19μg/ml

CDXの抗菌力を測定した結果から最小発育阻止濃度(MIC)累積分布において、それぞれの菌種の約80%の菌株の発育を阻止するMIC値(MIC₈₀)を、両薬剤に対して保有する菌株とした。*E. coli*に対するMICはCFIXで0.2μg/ml, CDXで25μg/ml, *K. pneumoniae*ではそれぞれ0.05μg/ml, 12.5μg/ml, *P. mirabilis*ではそれぞれ0.025μg/ml, 12.5μg/mlであった。これらの試験菌をMÜELLER-HINTON broth (Difco)に接種して、一夜前培養した後、MÜELLER-HINTON brothで100倍希釈し、その0.1mlを人工尿で希釈した採取尿1mlに接種し(約10⁵~10⁶ cells/ml), 37°Cで18時間培養した。肉眼的に菌の発育を認めない最大希釈倍率を尿中抗菌価(MICに相当)とした。更に菌培養液をHeart infusion寒天培地(Difco)に塗抹して、37°Cで18時間培養し、完全にコロニー形成を認めない最大希釈倍率を尿中殺菌価(MBCに相当)とした。

2. 成績

1) 血中濃度および尿中濃度

6名の両剤投与後の血清中濃度, 尿中排泄について

Fig. 2 Serum levels of CFIX and CDX in cross over study

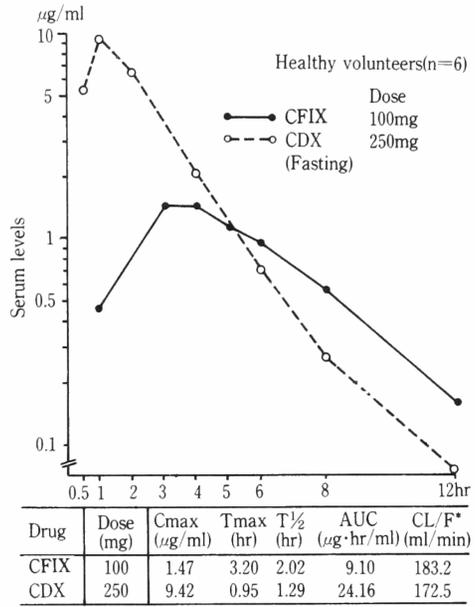


Table 2 Urinary excretion of CFIX and CDX in cross over study

CFIX 100mg

Case	0~2		2~4		4~6		6~8		8~10		10~12		0~12hr
	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	%
A	34.00	3.57	51.70	12.41	62.00	10.23	42.20	5.70	30.80	4.00	14.40	2.16	38.07
B	28.00	2.10	92.00	7.36	98.00	6.86	59.10	3.55	19.70	2.17	10.90	0.98	23.02
C	12.70	1.78	26.70	8.01	28.70	8.90	35.20	5.28	24.80	3.72	8.60	0.86	28.55
D	29.20	3.50	106.00	7.42	34.90	8.03	8.49	4.08	5.75	1.96	3.95	1.11	26.10
E	46.60	3.96	141.00	9.87	67.80	7.12	41.00	4.10	15.20	2.66	11.80	1.53	29.24
F	15.20	1.29	38.90	5.64	29.00	6.67	29.90	4.04	19.30	2.70	14.80	1.63	21.97
\bar{x}	27.62	2.70	76.05	8.45	53.40	7.97	35.98	4.46	19.26	2.87	10.74	1.38	27.83
±S.E.	±5.10	±0.45	±18.05	±0.97	±11.28	±0.57	±6.81	±0.34	±3.48	±0.34	±1.65	±0.20	±2.37

CDX 250mg

Case	0~2		2~4		4~6		6~8		8~10		10~12		0~12hr
	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	μg/ml	%	%
A	1630.00	48.90	582.00	20.95	141.00	9.31	35.30	3.25	12.90	1.44	7.63	0.78	84.63
B	941.00	39.52	993.00	31.78	295.00	11.80	113.00	4.07	52.10	2.08	22.60	1.08	90.33
C	650.00	44.20	514.00	30.84	158.00	9.48	54.60	3.71	20.60	1.81	12.10	0.87	90.91
D	716.00	48.69	597.00	28.66	161.00	10.30	60.80	3.16	38.50	1.69	6.35	0.77	93.27
E	1060.00	53.00	234.00	19.19	153.00	7.96	38.70	2.94	25.20	1.41	6.73	0.22	84.72
F	1810.00	47.06	190.00	20.52	125.00	9.00	99.50	3.58	39.10	1.88	21.10	0.80	82.84
\bar{x}	1134.50	46.90	518.33	25.32	172.17	9.64	66.98	3.45	31.40	1.72	12.75	0.75	87.78
±S.E.	±196.19	±1.88	±118.91	±2.33	±25.15	±0.53	±13.13	±0.17	±5.88	±0.11	±3.00	±0.12	±1.73

Table 1, 2, Fig. 2, 3 に示した。CFIX では 100 mg 経口投与後、血清中濃度は投与 3 時間後にピーク値 1.46 $\mu\text{g/ml}$ に達し、投与 12 時間後でも 0.16 $\mu\text{g/ml}$ を示した。薬動学的解析の結果から、半減期 $T_{1/2}$ は 2.02 時間で、AUC は 9.10 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ となった。また、投与後 12 時間までの平均尿中回収率は 27.8% であった。一方、CDX では 250mg 経口投与後、血清中濃度は速やかに上昇し、投与 1 時間後にピーク値 9.35 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後減少し、4 時間後には 2.02 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後では 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。薬動学的解析結果では、 $T_{1/2}$ は 1.29 時間で、AUC は 24.16 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。投与後 12 時間までの尿中回収率は 87.8% であった。

2) 尿中抗菌力

E. coli を用いた場合の尿中抗菌力について Fig. 4,

Fig. 3 Urinary excretion of CFX and CDX in cross over study

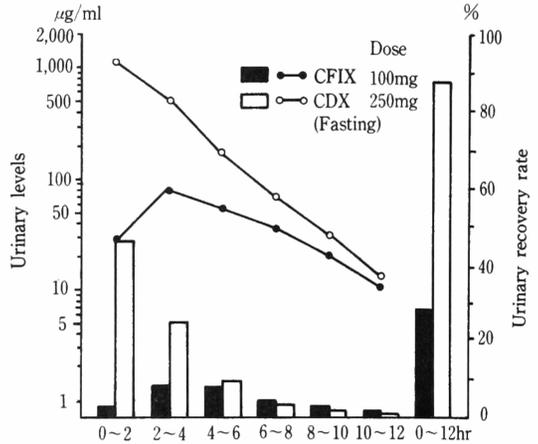


Fig.4 Antibacterial activities of CFX and CDX maximal bacteriostatic dilution (Dilution 2^n)

E. coli MIC : CFX 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)
 CDX 25 $\mu\text{g/ml}$

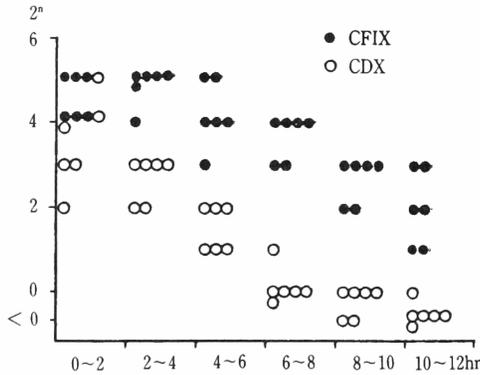


Fig.5 Antibacterial activities of CFX and CDX maximal bactericidal dilution (Dilution 2^n)

E. coli MIC : CFX 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)
 CDX 25 $\mu\text{g/ml}$

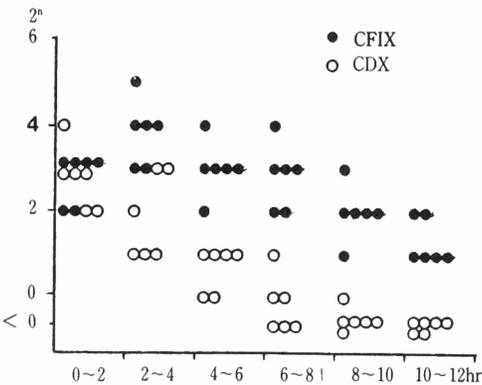


Fig.6 Antibacterial activities of CFX and CDX maximal bacteriostatic dilution (Dilution 2^n)

K. pneumoniae MIC : CFX 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)
 CDX 12.5 $\mu\text{g/ml}$

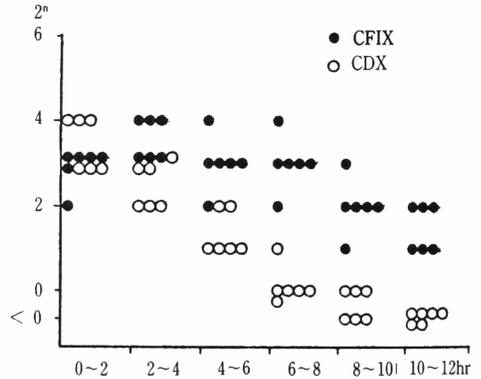


Fig.7 Antibacterial activities of CFX and CDX maximal bactericidal dilution (Dilution 2^n)

K. pneumoniae MIC : CFX 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)
 CDX 12.5 $\mu\text{g/ml}$

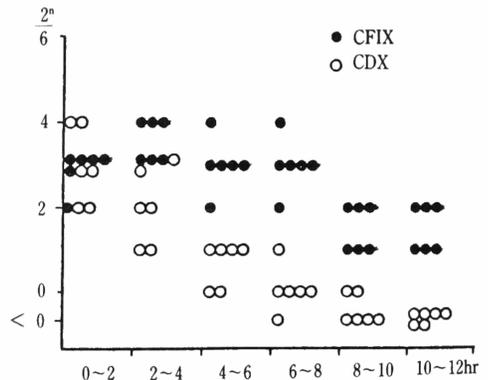


Fig.8 Antibacterial activities of CFIX and CDX maximal bacteriostatic dilution (Dilution 2ⁿ)

P.mirabilis MIC : CFIX 0.025 μ g/ml
 CDX 12.5 μ g/ml (10⁶cells/ml)

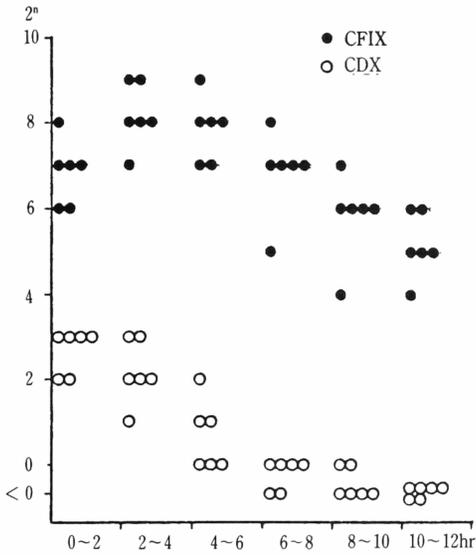


Fig.9 Antibacterial activities of CFIX and CDX maximal bactericidal dilution (Dilution 2ⁿ)

P.mirabilis MIC : CFIX 0.025 μ g/ml
 CDX 12.5 μ g/ml (10⁶cells/ml)

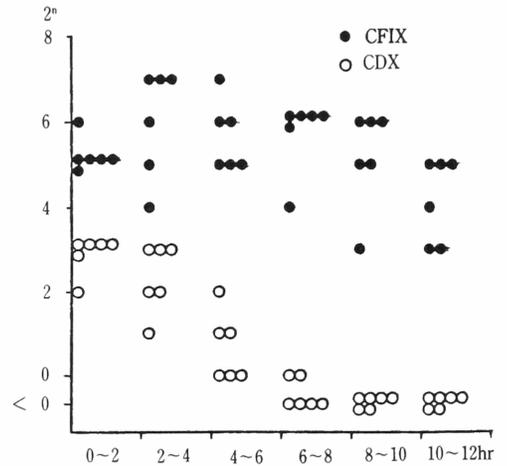


Table 3 Background of patients

Diagnosis	Sex	Age (y)								Total
		18~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~84	
A.U.C.	F		6	2	1	3	5	1		18
C.C.C.	M			1		3	4	5	1	14
C.C.P.		F		1	1	3		3	3	12
A.C.C.										
Gonorrheal urethritis	M	1	1	4	3					9
Total		1	8	8	7	6	12	9	2	53

A.U.C.: acute uncomplicated cystitis

C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: chronic complicated cystitis

A.C.C.: acute complicated cystitis

Table 4 Treatment with CFIX

Diagnosis	Total	Treatment (mg \times times/day)		Duration (days)			
		50 \times 2	100 \times 2	3~7	8~14	15~21	22~28
A.U.C.	18	17	1	18			
C.C.C.	26	3	23	8	12	5	1
C.C.P.							
A.C.C.							
Gonorrheal urethritis	9	6	3	9			
Total	53	26	27	35	12	5	1

Table 5 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis cases treated with

Case No.	Age	Sex	Treatment with CFIX (mg×times×days)	Symptoms (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)
1	37	F	50×2×7	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
				—	0~1	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁴)
2	52	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
				—	0~1	—
3	25	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
				—	3~4	—
4	49	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
				—	1~2	—
5	63	F	50×2×7	‡	+	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)
				—	+	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁷)
6	28	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
				—	1~2	—
7	62	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
				—	3~4	—
8	60	F	50×2×3	‡	5~9	<i>Micrococcus</i> sp. (10 ⁴)
				—	2~3	—
9	27	F	50×2×3	‡	+	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
				—	10~19	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁴)
10	34	F	100×2×3	‡	+	—
				—	—	—
11	22	F	50×2×7	+	‡	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁸)
				—	10	—
12	22	F	50×2×3	‡	10~15	<i>E. coli</i> (10 ⁷)
				—	—	—
13	69	F	50×2×7	+	‡	<i>E. coli</i> (10 ⁸)
				—	1~2	—
14	54	F	50×2×7	‡	‡	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
				—	—	—
15	58	F	50×2×3	+	‡	<i>E. coli</i> (10 ⁸)
				—	1~2	—
16	28	F	50×2×7	‡	10~30	<i>E. coli</i> (10 ⁷)
				+	5~10	—

CFIX MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation		Side effects
	UTI	Dr	
0.2 0.05	Excellent	Excellent	None
≤ 0.025	Excellent	Excellent	None
0.05	Excellent	Excellent	None
0.2	Excellent	Excellent	None
0.05 0.05	Moderate	Moderate	None
0.39	Excellent	Excellent	None
0.1	Excellent	Excellent	None
—	/	Excellent	None
0.2 25	Moderate	Poor	None
	/	Excellent	None
25	Moderate	Excellent	None
0.05	Excellent	Excellent	None
0.39	Excellent	Excellent	None
0.05	Excellent	Excellent	None
0.2	Excellent	Moderate	Gastric discomfort
0.1	Moderate	Moderate	None

5に示した。CFIX投与後の最初の2時間尿において、 $2^4 \sim 2^5$ 倍希釈まで、CDX投与後の2時間尿で $2^2 \sim 2^5$ 倍希釈まで*E. coli*の発育を阻止した。CFIX投与群では2~4時間尿が最大希釈となっているが、CDXでは2時間以後、徐々に抗菌価は減少した。また、CFIXでは10~12時間尿でも $2^2 \sim 2^3$ 倍希釈でも発育を阻止した。殺菌価をみると、CFIX投与後2~4時間目の尿が最大となり、 $2^3 \sim 2^5$ 倍希釈で得られた。一方、CDX投与後では0~2時間までの尿が最も高く、 $2^2 \sim 2^4$ 倍希釈を要した。CFIXでは10~12時間の尿でも殺菌力を保っていた。

*K. pneumoniae*に関してはFig. 6, 7に示した。CFIXでは8時間までの尿で $2^2 \sim 2^4$ 倍希釈まで発育を阻止したが、CDXでは2時間までの尿が $2^3 \sim 2^4$ 倍希釈で発育を阻止し、以後低下し、8時間以降での希釈尿は発育を阻止できなかった。殺菌価においてもほぼ同様の傾向を示した。

次に、*P. mirabilis*ではFig. 8, 9に示したように、CFIX投与群では0~2時間尿で $2^6 \sim 2^8$ 倍、10~12時間尿でも $2^4 \sim 2^6$ 倍希釈と高い抗菌価を示した。CDX投与群の0~2時間尿で $2^2 \sim 2^3$ 倍、6~8時間尿で 2^0 倍希釈以下となり、両者に大きな差を認めた。殺菌価においてもCFIXは10~12時間尿で $2^3 \sim 2^5$ 倍を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1983年7月から1984年2月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した尿路感染症患者を対象とした。対象症例は53例で、その内訳は、急性単純性膀胱炎18例、複雑性膀胱炎21例、複雑性腎盂腎炎5例、急性淋菌性尿道炎9例であった。年齢分布はTable 3に示すように、急性単純性膀胱炎は22~74才の女性で、急性淋菌性尿道炎は18~45才の男性で、複雑性尿路感染症では男性14例、女性12例で年齢分布は29~84才であった。また、本剤投与に際しては原則として患者の同意を得ることとした。

CFIXは50mgまたは100mgカプセルを用い、その投与方法をまとめてTable 4に示した。急性単純性膀胱炎では1回50mg 1日2回が17例、1回100mg 1日2回が1例で投与日数は3~7日で大部分は3日間であった。複雑性尿路感染症では1回100mg 1日2回が26例中23例で、投与日数は5日から最長28日であったが多くは2週間以内であった。急性淋菌性尿道炎では1回50~100mgを1日2回、7日間(1例のみ3日間)連続投与した。臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準(第二版およびその補遺)^{4,5)}によって行った。

Table 5 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Treatment with CFIX (mg×times×days)	Symptoms (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)
17	66	F	50×2×7	#	#	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁸)
				-	2~3	-
18	74	F	50×2×7	#	#	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
				-	-	-

*inoculum size 10⁶cells/ml

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in acute uncomplicated cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria										
Bacteriuria										
Eliminated	11		2			1				14 (93.3%)
Decreased (Replaced)			1							1 (6.7%)
Unchanged										
Efficacy on pain on urination	14 (93.3%)			1 (6.7%)						Case total
Efficacy on pyuria	11 (73.3%)						4 (26.7%)			15
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent	11 (73.3%)						Overall effectiveness rate 15/15 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate	4									
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	0									

Table 8 Clinical summary of complicated

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment with CFIX (mg×times×days)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)
		Underlying disease				
19	69 M	C. C. C.	G-1	100×2×19	#	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
		BPH				±
20	66 M	C. C. C.	G-2	100×2×21	#	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
		BPH (Post-op)				#
21	29 F	C. C. P	G-3	100×2×7	#	<i>Enterobacter</i> (10 ⁵)
		Renal stone				#
22	35 M	C. C. P.	G-3	100×2×14	+	-
		R-ureteral stone				+

MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation		Side effects
	UTI	Dr	
0.05	Excellent	Excellent	None
≤ 0.025	/	Excellent	None

Table 7 Bacteriological response to CFIX in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	17	17 (100%)	

Table 9 Overall clinical efficacy of CFIX classified by type of infection (UTI evaluation)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (6.3%)	0	0	1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)	0	0	0	0 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (6.3%)	0	1	0	100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	12 (75.0%)	7	1	4	66.7%
	Sub total	14 (87.5%)	7	2	5	64.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	2 (12.5%)	1	0	1	50.0%
	Sub total	2 (12.5%)	1	0	1	50.0%
Total		16 (100%)	8	2	6	62.5%

UTI cases treated with CFIX

MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation		Side effect
	UTI	Dr	
50	Poor	Poor	None
0.2	/	Moderate	None
—	/	Poor	None
—	/	Moderate	None

副作用の検討は53例について行い、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察した。血液検査の可能であった症例には、血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

2. 成績

急性単純性膀胱炎18例の臨床成績を Table 5 に示した。18例のうち、UTI薬効評価基準の患者条件に適合している者は15例で、細菌尿、膿尿、排尿痛の三項目を指標とし、UTI薬効評価基準にて総合臨床効果をまとめたのが Table 6 である。細菌尿の陰性化は14例(93%)、減少が1例(7%)、膿尿の正常化は11例(73%)、不変4例(27%)、排尿痛に関しては消失が14例(93%)、改善が1例(7%)であった。15例中著効11例(73%)、有効4例(27%)で無効例はなく、総合

Table 8 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment with CFIX (mg×times×days)	Pyuria		Bacteriuria	
		Underlying disease			(before)	(after)	(before)	(after)
23	51 M	C. C. P.	G-3	100×2×19	+	-	<i>E. coli</i>	(10 ⁴)
		L-renal stone			+			
24	65 F	C. C. P.	G-3	100×2×14	+	3~4	<i>P. mirabilis</i>	(10 ⁵)
		L-renal stone			-			
25	72 M	C. C. C.	G-4	100×2×11	+	-	<i>S. epidermidis</i>	(10 ⁴)
		BPH (Post-ope)			-		<i>S. epidermidis</i>	(10 ³)
26	75 F	A. C. C.	G-4	50×2×14	+	-	<i>S. faecalis</i>	(10 ⁵)
		Neurogenic bladder			-			
27	81 F	C. C. C.	G-4	50×2×7	+	+	<i>C. freundii</i>	(10 ⁷)
		Neurogenic bladder			+		<i>C. freundii</i>	(10 ⁸)
28	60 F	C. C. C.	G-4	50×2×7	+	-	<i>K. pneumoniae</i>	(10 ⁸)
		Urethral stricture Neurogenic bladder			-			
29	73 M	C. C. C.	G-4	100×2×5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	(10 ⁵)
		Bladder tumor			+		<i>P. aeruginosa</i>	(10 ⁴)
30	76 F	C. C. C.	/	100×2×14	+	5~9	-	-
		Bladder tumor			-			
31	71 F	C. C. C.	G-4	100×2×7	+	-	<i>P. aeruginosa</i>	(10 ⁷)
		Neurogenic bladder			-		<i>P. aeruginosa</i>	(10 ⁴)
32	69 M	C. C. C.	G-4	100×2×5	+	-	<i>P. mirabilis</i>	(10 ⁵)
		BPH Urethral stricture			-		<i>Staph. sp.</i>	(10 ¹)
33	74 M	C. C. C.	G-4	100×2×14	+	-	<i>S. aureus</i>	(10 ⁴)
		BPH			-		<i>S. aureus</i>	(10 ²)
34	32 F	C. C. C.	G-4	100×2×14	+	-	<i>S. epidermidis</i>	(10 ⁴)
		Urethral stricture			-			
35	64 F	C. C. C.	G-4	100×2×14	+	3~4	<i>S. faecalis</i>	(10 ⁶)
		Uterine cancer Neurogenic bladder			-			
36	49 F	C. C. C.	G-4	100×2×14	+	-	<i>E. coli</i>	(10 ⁵)
		Hydronephrosis, VUR			-			
37	66 M	C. C. C.	G-4	100×2×19	+	-	<i>E. coli</i>	(10 ⁵)
		Urethral stricture			-			

MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation		Side effect
	UTI	Dr	
—	Moderate	Moderate	None
≤ 0.025	/	Excellent	None
— 100	Poor	Moderate	None
3.13	/	Excellent	None
1.56	Poor	Poor	None
0.05	Excellent	Fair	None
25 25	Poor	Poor	None
	/	Moderate	None
200 200	Poor	Moderate	None
≤ 0.025 — —	Excellent	Excellent	None
12.5 —	Moderate	Excellent	None
25	Excellent	Excellent	None、
400	Excellent	Excellent	None
≤ 0.025	Excellent	Excellent	None
—	Excellent	Excellent	None

有効率は100%であった。起炎菌は17株で、その細菌学的効果はTable 7に記した。*E. coli*が12株、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*各々2株が主なもので、17株すべて投与後消失した。なお投与後出現菌は*S. epidermidis* 1株であった。

複雑性尿路感染症26例の臨床成績を示したのがTable 8である。基礎疾患として前立腺肥大症8例、尿路結石症5例、神経因性膀胱5例、膀胱腫瘍3例などが主なものであった。また、UTI薬効評価基準に合致し、5日目判定が出来たのは16例であり、それを群別にしたがって分類し、総合臨床効果をまとめたものがTable 9である。単独感染は14例で、その内訳はカテーテル留置群(第1群)、その他の上部尿路感染症(第3群)がそれぞれ1例、その他の下部尿路感染症(第4群)が12例であった。単独感染群では著効7例、有効2例、無効5例であった。混合感染はカテーテル非留置例(第6群)2例であったが、1例著効で他の1例は無効であった。全体を総合すると、有効率は62.5%であった。次にこの16例の膿尿と細菌尿に関する本剤の効果について検討した成績がTable 10である。膿尿についてみると、正常化したものが12例(75%)、改善1例(6%)、不変3例(19%)であった。細菌尿については陰性化9例(56%)、減少1例(6%)、存続6例(38%)であった。この16例の起炎菌別の細菌学的効果を検討すると、Table 11に示すように総分離菌株数は18株であり、*E. coli* 4株、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*がそれぞれ3株で、主なる菌株であった。投与後5日目での消失率は61%(18株中11株)であり、*P. aeruginosa*は3株とも存続した。投与後出現菌は2株(*S. faecalis*、*Staph. sp.*)であった(Table 12)。

この細菌学的効果をMICとの関係で検討したのがTable 13である。投与前に分離された18株中13株についてMIC(接種菌量:10⁶cells/ml)を測定した。MIC値が1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株は6株で、そのうち5株が消失したが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株では7株中2株のみ消失した。なお、*P. aeruginosa*に対するMIC値は全株25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

なお投与終了後主治医判定を行った症例は26例で、著効11例、有効9例、やや有効1例、無効5例で、有効率は76.9%と良好であった。

急性淋菌性尿道炎9例の臨床成績をTable 14に示した。全例、尿道分泌物は3日目には消失し、培養にて*N. gonorrhoeae*は陰性化した。しかし、膿尿に関して、3日目に正常化したものは3例であった。主治医判定では著効4例、有効5例で有効率は100%であった。

Table 8 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment with CFIX (mg×times×days)	Pyuria (berore) after	Bacteriuria (berore) after
		Underlying disease				
38	42 F	C. C. C.	G-4	100×2×14	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
		Cystoptosis				-
39	84 M	C. C. C.	G-6	100×2×28	+	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁴)
		BPH				5~9
40	59 M	C. C. C.	G-6	100×2×7	+	<i>S. aureus</i> (10 ³)
		BPH				10~19
41	58 M	C. C. C.	G-6	100×2×17	+	<i>Micrococcus</i> (10 ⁴)
		Prostatism				2~3
42	70 M	C. C. C.	G-6	100×2×14	+	<i>S. epidermidis</i> (10 ³)
		BPH				4~5
43	41 F	C. C. P	G-6	100×2×5	+	<i>S. faecalis</i> (10 ⁸)
		Renal stone				+
44	79 M	C. C. C.	G-6	100×2×14	+	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)
		Bladder tumor				0~1
						<i>G. P. R.</i> (10 ⁵)
						<i>G. P. R.</i> (10 ⁵)
						<i>Toulopus beigeli</i> (10 ⁴)
						<i>S. marcescens</i> (10 ⁶)
						<i>S. faecalis</i> (10 ⁴)
						<i>S. faecalis</i> (10 ⁶)

*inoculum size 10⁶cells/ml

Table 10 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8		1	9 (56.3%)
Decreased	1			1 (6.3%)
Replaced				
Unchanged	3	1	2	6 (37.5%)
Efficacy on pyuria	12 (75.0%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	Case total 16
Excellent	8 (50.0%)		Overall effectiveness rate 10/16 (62.5%)	
Moderate	2			
Poor	6			

MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation		Side effect
	UTI	Dr	
0.05	Excellent	Excellent	None
200 0.05	/	Moderate	None
— — —	/	Moderate	None
3.13 0.78	/	Excellent	None
— —	Excellent	Moderate	None
0.05 — — — —	/	Poor	None
0.78 >400 >400	Poor	Excellent	None

本剤による自覚的副作用として、急性単純性膀胱炎1例(症例15)で投与2日目に胃部不快感を認めたが、軽度で投薬を中止するほどではなく、投与終了日に消失した。臨床検査の測定が可能であった30例中投与後異常を示したのは2例で、1例(症例36)は投与前より肝機能の異常がみられた症例であるが、GOT(59→78u/l)、GPT(98→135u/l)、Al-P(124→135u/l)と軽度上昇

Table 11 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3		3
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	3	2 (67%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. aureus</i>	1		1
Total	18	11 (61%)	7

Table 12 Strains* appearing after CFIX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	1 (50%)
<i>Staph. sp.</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

*:regardless of bacterial count

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in CFIX treatment (Complicated UTI)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size	10^6cells/ml					Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		6.25	12.5	25	50	100		
<i>E. coli</i>	2/2																2/2	4/4
<i>S. epidermidis</i>								1/1									0/1	1/2
<i>S. faecalis</i>															1/2		1/1	2/3
<i>P. aeruginosa</i>								0/1	0/1				0/1					0/3
<i>P. mirabilis</i>	1/1																	1/1
<i>S. marcescens</i>		1/1															1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1																	1/1
<i>S. aureus</i>						0/1												0/1
<i>C.freundii</i>			0/1															0/1
Total	4/4 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)			0/1 (0%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)			1/3 (33%)	4/5 (80%)						11/18 (61%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 14 Clinical summary of gonorrheal urethritis

Case No.	Age	Sex	Treatment	Miction pain			Urethral discharge			Pyuria		
				(days)			(days)			(days)		
			mg×times×days	0	3	7	0	3	7	0	3	7
45	31	M	50 × 2 × 7	+	±	-	##	-	-	##	+	+
46	43	M	100 × 2 × 7	+	-	-	+	-	-	+	0-1	2-3
47	18	M	50 × 2 × 7	##	-	-	##	-	-	##	1-3	1-2
48	31	M	100 × 2 × 3	+	-	+	+	-	-	##		20-25
49	42	M	50 × 2 × 7	##	-	-	##	-	-	##	3-5	3-5
50	38	M	50 × 2 × 7	##	-	-	##	-	-	##	+	+
51	26	M	100 × 2 × 7	##	-	-	##	-	-	##	-	-
52	32	M	50 × 2 × 7	##	±	-	##	-	-	##	+	##
53	45	M	50 × 2 × 7	##	-	-	##	-	-	##	10-15	8-10
				(13)			(13)			(13)		

Table 15 Laboratory findings before

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Htc (%)		WBC (/mm ³)		Eosin. (%)		Platelet (×10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (U)		S-GP (U)
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
11	424	-	11.8	-	37.0	-	13,800	-	-	-	32.9	-	11	34	3
12	446	-	12.3	-	37.1	-	7,300	-	0	-	20.0	-	15	-	7
13	415	397	12.3	12.0	37.8	36.3	7,100	4,600	-	-	25.7	19.5	24	26	9
16	428	430	12.1	12.1	35.1	36.3	8,700	5,400	-	-	24.1	26.2	20	19	11
17	346	351	10.9	10.8	32.3	33.8	4,700	4,400	-	-	26.1	28.6	17	19	8
18	-	458	-	14.4	-	42.7	-	4,200	-	-	-	17.9	22	23	8
19	410	344	13.2	12.1	41.1	36.5	7,900	5,700	-	-	24.4	23.7	85	86	56
20	449	384	15.6	13.1	45.0	37.5	8,100	6,200	1	1	22.0	19.3	16	17	14
23	528	474	17.1	15.4	48.3	43.2	7,100	3,900	-	-	22.2	17.2	18	17	19
24	410	400	13.1	12.8	39.5	37.5	6,800	6,000	0	0	-	-	17	19	7
27	403	383	12.7	12.7	39.2	35.7	6,400	6,600	-	-	30.9	24.4	34	33	15
28	424	-	12.2	-	36.8	-	8,300	-	-	-	27.4	-	19	-	9
29	335	341	10.4	10.8	31.8	32.7	4,200	4,200	-	-	35.3	30.2	16	23	15
30	474	441	12.5	11.5	38.0	35.5	4,700	3,800	2	-	23.3	23.0	13	13	6
31	414	434	12.8	13.6	37.2	39.4	5,100	4,800	-	-	15.0	15.2	71	60	58
35	333	324	12.1	12.0	37.5	37.0	3,600	3,700	-	-	11.2	10.1	119	122	121
36	441	471	12.7	13.6	40.5	43.0	8,300	7,400	-	-	23.0	26.9	59	78	98
39	349	358	11.2	11.3	33.5	33.0	5,700	6,000	-	0	21.2	18.8	61	126	20
41	433	413	13.7	12.9	41.5	39.5	9,800	10,000	-	-	22.2	23.0	16	15	21
43	331	282	8.6	6.5	28.0	21.5	9,400	16,200	2	1	56.6	55.8	8	8	7
44	456	456	13.5	13.8	41.5	43.0	6,000	6,100	-	-	19.7	21.2	27	34	20
45	507	501	16.0	15.4	47.7	46.6	15,600	8,100	0	2.5	20.6	23.9	25**	20**	12**
46	484	-	15.8	-	47.0	-	8,000	-	1.5	-	26.4	-	26**	28**	19**

treated with CFIX

Culture of urethral discharge	Evaluation	Side effect
<i>N. gono.</i> → (-)	Moderate	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Excellent	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Excellent	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Moderate	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Excellent	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Moderate	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Excellent	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Moderate	—
<i>N. gono.</i> → (-)	Moderate	—

し、本剤との関係が疑われた。他の1例(症例46)は T.Bil.(0.5→0.9mg/dl), D.Bil.(0.2→0.5mg/dl)の軽度の上昇を認めたが、その後追跡調査を行えず本剤との因果関係は不明であった (Table 15)。

III. 考 案

Cefixime (CFIX) は従来の経口用セフェム剤と異なり、各種β-lactamaseに安定で、その抗菌スペクトラムは弱毒菌まで及んでいる¹⁾。抗菌力からみて経口用セフェムが注射用セフェム、特に第三世代のセフェムに近づいたと言える。しかし体内動態の面では従来の経口用セフェムと比較すると血中濃度、尿中排泄は劣っている⁶⁾。そこで今回われわれは従来の経口用セフェムの一つであるCDXを対照として、吸収、排泄、および尿中抗菌力の測定を行った。

and after treatment with CFIX

T	Al-Pase (KAU)		Direct Bil (mg/dl)		Total Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
17	5.5	6.4	—	—	0.6	0.4	12	15	1.1	1.0	143	141	4.2	4.3	106	103
—	5.9	—	—	—	0.7	—	13	—	1.0	—	142	—	4.4	—	104	—
10	7.9	7.5	—	—	0.6	0.6	18	15	1.3	1.2	144	141	4.4	4.2	103	105
9	7.0	7.4	—	—	0.3	0.4	10	11	0.9	0.9	143	140	4.2	4.3	105	104
10	4.3	4.0	—	—	0.5	0.5	18	16	0.8	1.0	143	142	5.0	4.5	105	102
8	6.8	8.6	—	—	0.6	0.3	17	16	1.0	0.9	142	143	4.6	4.5	103	104
46	—	—	—	0.3	—	0.5	23.3	24.5	1.3	1.2	—	—	—	—	—	—
4	4.5	3.9	—	—	—	—	17.5	22.1	1.4	1.6	139	—	4.0	—	106	—
21	5.1	4.6	0.6	0.7	1.0	1.3	18.0	12.8	0.9	0.8	—	—	—	—	—	—
9	9.2	8.4	—	—	—	—	11.8	11.5	0.7	0.8	141	141	4.1	4.5	104	104
12	8.6	8.0	—	—	0.5	0.3	21	24	1.7	1.5	143	140	5.1	4.8	104	103
—	8.3	—	—	—	0.4	—	16	—	1.3	—	142	—	4.2	—	103	—
17	103*	106*	0.1	0.1	0.3	0.3	17	13	1.2	1.1	143	140	4.2	3.9	104	106
3	7.0	6.4	—	—	—	—	29.9	26.0	1.3	1.6	139	135	4.0	3.8	99	97
55	10.3	12.7	—	—	0.3	0.3	13	14	1.1	0.9	147	144	4.0	4.4	109	105
117	113*	124*	0.3	0.3	0.8	0.7	18	18	0.9	0.9	141	140	3.9	4.0	106	105
135	124*	135*	0.1	0.1	0.2	0.5	16	19	1.0	1.0	144	148	4.4	5.0	107	109
69	9.6	15.3	—	—	—	—	18.5	31.9	1.1	1.1	139	139	3.7	4.8	101	103
20	84*	71*	0.1	0.1	0.3	0.3	13	11	1.1	1.0	143	141	4.2	4.1	107	108
7	10.8	20.8	—	—	—	—	33.6	38.5	2.6	3.0	134	133	5.0	5.6	105	106
26	91*	105*	0.1	0.1	0.7	0.7	19	21	1.4	1.3	143	144	5.0	5.1	105	107
24**	5.2	6.3	0.2	0.2	0.4	0.5	10.4	16.1	1.1	1.3	138	139	4.5	3.6	99	103
21**	8.1	8.4	0.2	0.5	0.5	0.9	18.0	16.9	1.3	1.3	139	138	3.8	4.1	101	101

Table 15

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Htc (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosin. (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GP (U)
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
47	564	585	15.9	16.5	48.1	48.4	9,700	8,700	2	4	26.9	28.7	14**	19**	20**
48	457	—	14.7	—	44.8	—	8,200	—	0.5	—	18.4	—	17**	—	10**
49	469	462	15.5	15.5	47.3	45.6	9,400	4,800	6.5	3.5	22.9	23.8	17**	29**	13**
50	521	525	14.7	15.1	45.5	45.4	12,500	8,000	2.5	8.5	28.8	32.2	14**	18**	14**
51	473	474	14.4	14.4	43.7	43.9	6,600	6,100	0.5	2.0	42.2	43.4	18**	25**	18**
52	534	496	16.7	15.5	51.5	46.0	16,700	7,700	0	4.5	27.3	31.3	9**	13**	15**
53	510	539	14.5	15.5	44.8	47.1	13,400	10,100	1.5	1.5	19.9	29.6	8**	12**	6**

B : Before treatment A : After treatment

* : U/1 ** : KU

CFIX 100mg を空腹時に経口投与すると、血中濃度は投与3時間でピーク値に達し、その値は約 $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 、以後徐々に減少し、12時間後でも $0.15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。また、尿中濃度は2~4時間尿での濃度が約 $75\mu\text{g}/\text{ml}$ と最も高く、10~12時間尿でも $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が認められた。一方、CDXは速やかに吸収され、血中濃度、尿中濃度は2時間以内にピークに達し、以後速やかに減少し、CFIXと比較して対照的なパターンをとった。

また、今回は採取した尿の一部を使用して尿中抗菌力を測定した。尿中抗菌力を測定することはi)抗生物質の尿中排泄の動態、ii)抗生物質の尿中細菌存在下の安定性、iii)尿中細菌に対する薬剤感受性の測定、iv)一定投与量、投与間隔による臨床効果の予測などが出来る利点がある。今回の検討では人工尿を希釈液として使用しているが、これは溶媒として一定の性状の尿を大量に集めるのは困難であるためであるが、この人工尿は組成からみると、ヒトの尿に類似しており、glucoseを含み、細菌の発育には良好で、尿中抗菌力の測定には支障ないと考えられる。CFIXは MIC_{90} を示す*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*の3菌株に対し、12時間目までの尿でもかなりの抗菌力を示した。このことは本剤100mgを1日2回の投与で、十分な尿中濃度、すなわち抗菌作用を発揮し続けることが可能と推察された。一方、CDXは今回の結果から6時間ごとに1日4回投与が理想的と言える。また、CFIXはMIC値に相当する抗菌価 (bacteriostatic activity) とMBCに相当する殺菌価 (bactericidal activity) との間にはほとんど開きがなかった。つまり、12時間までの尿でも充分、殺菌効果が期待できることになる。

本剤は既存の経口用セフェムと比較して、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が極めて強くなっていることより、急性単純性膀胱炎症例には、1日投与量は大部分100mg分2とし、従来の薬剤に比しずっと少量とした。UTI薬効評価基準による我々の成績では著効11例、有効4例と有効率100%であったが著効率は73.3%にとどまった。これは3日目での膿尿の正常化率がそのまま反映されたわけであるが、しかし起炎菌の除菌率は93.3%と高値であった。CFIXの新薬シンポジウム²⁾の成績でも急性単純性膀胱炎は1日投与量は100~200mgで、著効率67.5%、総合有効率97.6%であり、我々の成績とほぼ一致した。従って急性膀胱炎の1日投与量は100mgで、膿尿や自覚症状の程度が強い場合200mgで充分であり、また尿中抗菌力の結果と合わせ、分2投与でよいと思われる。

複雑性尿路感染症に対しては、1日投与量200mgが大部分であったが、その成績は著効8例、有効2例、無効6例で総合有効率は62.5%と、新薬シンポジウムの全国での総合有効率66.7%と比較して若干低かった。しかし、5日目判定が受診日の都合で出来ず、投与終了後に行った症例を含めての全症例の主治医判定での総合有効率は76.9%であり、良好な成績であった。無効例は*P. aeruginosa*、*S. faecalis*が存続し、いずれも本剤のMICが $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上である耐性菌による感染が多くを占めた。やはり新薬シンポジウムの報告でも、*P. aeruginosa*、*S. faecalis*の消失率はそれぞれ29.4%、50%と悪かった。最近、複雑性尿路感染症のうち*P. aeruginosa*感染が増加しつつあるので、これが本剤の唯一の弱点となる可能性がある。しかし、本剤は他のグラム陰性桿菌には強い抗菌力を持ち、経口剤として使用頻度

(Continued)

T	Al-Pase (KAU)		Direct Bil. (mg/dl)		Total Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
27**	11.0	8.9	0.3	0.2	0.4	0.5	12.2	14.5	0.9	0.9	143	142	3.9	4.5	101	102
—	5.6	—	0.3	—	0.5	—	14	—	1.3	—	138	—	4.1	—	102	—
22**	7.5	7.5	0.2	0.1	0.5	0.3	13	17.1	1.0	1.0	139	143	3.7	4.4	98	103
18**	6.4	8.1	0.2	0.3	0.3	0.5	12.5	12.9	0.9	1.0	140	140	4.1	4.7	102	104
24**	4.3	4.7	0.2	0.2	0.5	0.3	7.3	10.0	0.8	0.9	137	140	3.9	4.1	101	101
12**	5.5	5.2	0.6	0.3	1.5	0.7	10.1	14.6	0.9	1.0	139	143	3.7	4.2	98	102
5**	4.5	6.3	0.2	0.3	0.6	0.4	12.1	14.5	1.1	1.4	143	141	4.0	3.9	103	101

の高い第3群, 第4群の成績がよいことと合わせると, 経口剤として複雑性尿路感染症に対し, 有力な薬剤となるであろう。

淋菌性尿道炎に対し, 本剤を使用した, 全例, 3日目には尿道分泌物の *N. gonorrhoeae* は陰性化した。しかし1日100mg 投与では200mg 投与と比較して膿尿の改善率がよくないことより, 淋菌性尿道炎では1日100mg 2回あるいは初回1回200mg と増量するなど投与方法の工夫が必要と思われた。

副作用に関しては, 検討した53例中1例に胃部不快感を認め, 発疹や発熱等のアレルギー症状を呈した例はなかった。新薬シンポジウムの報告でも消化器症状が主なもので, 全体で2.8%と低い発現率であり, 本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

稿を終えるに当たり, 尿中抗菌力の測定の際, 試験菌を供与下さった東京総合臨床検査センター研究部出口浩一博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 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
- 2) 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)
- 3) MINUTH, J. N.; D. M. MUSER & S. B. THORSTEINSSON: Inhibition of the antibacterial activity of gentamicin by urine. *J. Inf. Disease* 133: 14~21, 1976
- 4) UTI研究会: UTI薬効評価基準 (第2版) *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) UTI研究会: UTI薬効評価基準 (第2版) 補遺。 *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 6) SHIMADA, K.; T. YOKOTA, A. SAITO, J. SHIMADA & J. KUMAZAWA; Antibacterial Activity and Tissue Levels of FK027, a New Generation Oral Cephalosporin. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1984, Washington D. C.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME
IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROICHI KISHI, KEN KITAHARA,
TAKASHI TOMINAGA and TADAO NIJIMA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Tokyo University

YOJI NISHIMURA
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ISAO SAITO
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YASUNORI ISHII
Department of Urology, Saitama Central Hospital of Social Health Insurance

TAKESHI KAWAMURA
Department of Urology, Doai Memorial Hospital

Cefixime (CFIX), a new oral cephem antibiotics was evaluated both experimentally and clinically in urinary tract infections, and following results were obtained.

1. Six healthy male adults were given 100mg of CFIX or 250mg of cefadroxil (CDX) on fasting time by cross over method. C_{max} , T_{max} and $T_{1/2}$ of CFIX in serum levels were $1.47\mu\text{g/ml}$, 3.20hrs and 2.02hrs, respectively, and those of CDX were $9.42\mu\text{g/ml}$, 0.95hrs and 1.29hrs, respectively. The 12hr urinary recovery rates were 27.8% for CFIX and 87.8% for CDX.

2. The antibacterial activity of CFIX was measured in urine diluted by synthetic urine against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* and it was as potent as 2 times dilution even in 10-12hr urine sample.

3. Fifteen of 18 patients with acute uncomplicated cystitis were evaluated by the criteria of the UTI committee in Japan and the overall effect was "excellent" in 11 patients and "moderate" in 4.

4. Sixteen of 26 patients with complicated urinary tract infection were evaluated by the criteria of the UTI committee and the overall effect was "excellent" in 8 patients, "moderate" in 2 and "poor" in 6.

5. *N. gonorrhoeae* was eradicated in all 9 patients with gonococcal urethritis given CFIX for 7 consecutive days and the overall effect was "excellent" in 4 patients, "moderate" in 5.

6. As for side effects, gastric discomfort was noted in one patient. Elevated GOT, GPT and Al-P in one patient and slightly elevated serum bilirubin in one patient were observed.