

新しい経口 cephem 系抗生物質 Cefixime (CFIX) の 尿路感染症に対する基礎と臨床的検討

鈴木恵三・玉井秀亀
平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫
小川 忠・柳岡正範

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

新しい経口 cephem 系抗生物質 Cefixime (CFIX) について以下の知見を得た。

1. *In vitro* 感受性

臨床分離株 *E. coli* 34株と *K. pneumoniae* 11株の MIC を測定した。CFIX の感受性分布は *E. coli* で $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、ピークが $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* では $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ といずれも強い抗菌活性を示した。本剤は対照薬の CCL より 3～4 管、CEX より 5～7 管抗菌力が優った。

2. ヒト前立腺液 (PF) への移行

測定方法により差がみられた。200～400mg 投与 1～3 時間後で bioassay 法のうち *E. coli* ATCC 39188 を検定菌とした場合には $0.31 \sim 0.83 \mu\text{g/ml}$ (n=10), *P. rettgeri* No.69 を検定菌とした場合には $\leq 0.01 \mu\text{g/ml}$ (n=4) であった。HPLC 法では $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ (n=5) または $< 0.25 \mu\text{g/ml}$ (n=5) で測定限界以下であった。

3. 臨床成績

64例の尿路感染症 (UTI) と 1例の細菌性前立腺炎の計65例を治療対象とした。1日投与量は、急性単純性膀胱炎 (AUC) では主として 50mg カプセルを 2回投与したが、慢性複雑性膀胱炎 (CCC) や、その他の多くは 100mg カプセルを 1日 2回投与した。主治医による総合効果判定では 65例中著効 46例、有効 11例、やや有効 1例、無効 7例で有効率 88% であった。UTI 薬効評価基準では AUC 11例中 11例 100%、急性単純性腎盂腎炎 3例中 3例に有効であった。慢性複雑性 UTI の同基準による総合臨床成績は、31例中 22例 71% の有効率であった。特に腎盂腎炎で優れた成績を得た。

4. 安全性

自覚的副作用として軽度の消化器障害 3例と中等度のもの 1例をみた。アレルギー症状として発熱 1例、掻痒感 1例を認めた (発現症例数 5例 7.7%)。このうち投与中止例は 1例のみであった。いずれも服薬終了または中止後 1～2日 で正常に復した。臨床検査値の異常は白血球減少、血小板減少が各 1例に認められたが、投与終了後正常に復した。

5. ま と め

CFIX は既存の cephem 剤に比べて、抗菌活性が強く血中半減期が長いので臨床的に投与量、投与回数が少なく済み、効果は単純性、複雑性 UTI に対してともに優れた成績を得た。安全性も既存の同系剤と比べて差異がないものと思われ、総体的に CFIX は UTI の治療上有用性の高い薬剤であると評価出来た。

はじめに

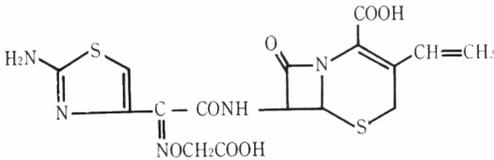
Cefixime (CFIX) は近年、藤沢薬品工業㈱が開発された新しい経口 cephem 系抗生物質である。その構造式は Fig. 1 に示した。本剤は既存の同系剤と比較して、グラム陰性桿菌 (GNB) に対し

著しく抗菌力が強く、*Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole positive *Proteus* 等の菌種にも抗菌スペクトラムが及ぶこと等が特長としてあげられる^{1,2)}。

こうした *in vitro* での成績は、いわゆる注射用第 3 世代 cephem 系剤に匹敵するといわれている。われわれはこうした特長をもった

CFIX を主として尿路感染症 (UTI) の治療に使用して、その有効性と安全性の評価を行った。臨床的検討の他に、基礎的検討として本剤のヒト前立腺液 (PF) への移行を測定した。感受性測定は今回の臨床試験から分離された細菌のうち株数の多かった *E. coli* と *K. pneumoniae* の2菌種について行った。

Fig. 1 Structural formula of Cefixime



対象と方法

1. 感受性分布

被検菌は *E. coli* 34株, *K. pneumoniae* 11株の計45株である。これらはいずれも今回の臨床試験中の症例から分離したものである。接種菌量は 10^6 cfu/mlで、日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対照薬剤として Cefaclor (CCL) と Cephalixin (CEX) を用いた。

2. ヒト前立腺液 (PF) への移行

慢性前立腺炎の鎮静期にある患者15例に、患者の同意を得た上でCFIX 100mg カプセルを用い、200mgまたは400mgを1回経口投与し、1~3時間後に前立腺マッサージを行い、PFを採取し、血清とともに濃度測定

を行った。血清中濃度の測定は検定菌として *E. coli* ATCC 39188を用いた Disc法により、またPF中濃度は *E. coli* ATCC 39188または *P. rettgeri* No.69を検定菌とした Disc法による測定の他、high performance liquid chromatography (HPLC) による定量も行った。

標準溶液の希釈は血清中濃度測定にはヒト新鮮血清、PF中濃度測定にはM/15リン酸緩衝液により行った。

3. 臨床

1) 治療背景 (Table 1)

今回の臨床試験は昭和57年12月から昭和59年9月の22ヵ月の期間に平塚市民病院または藤田学園保健衛生大学付属病院の泌尿器科に来院し、治験薬の使用に際して同意の得られた患者を対象に行った。対象はすべて外来患者で、UTI 64例と前立腺炎1例の計65例である。UTIの内訳は急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis, AUC) 18例、急性単純性腎盂腎炎 (acute uncomplicated pyelonephritis, AUP) 3例、慢性複雑性膀胱炎 (chronic complicated cystitis, CCC) 24例、慢性複雑性腎盂腎炎 (chronic complicated pyelonephritis, CCP) 17例と慢性単純性腎盂腎炎 (chronic uncomplicated pyelonephritis, CUP) 2例である。

性分布は男性19例、女性46例で、性比は1対2.4であった。年齢分布は12~86才までにわたっているが、対象疾患別では急性単純性UTIでは12~55才と青・壮年層に、慢性複雑性UTIでは15~86才までと青・壮年層の

Table 1 Background of the patient

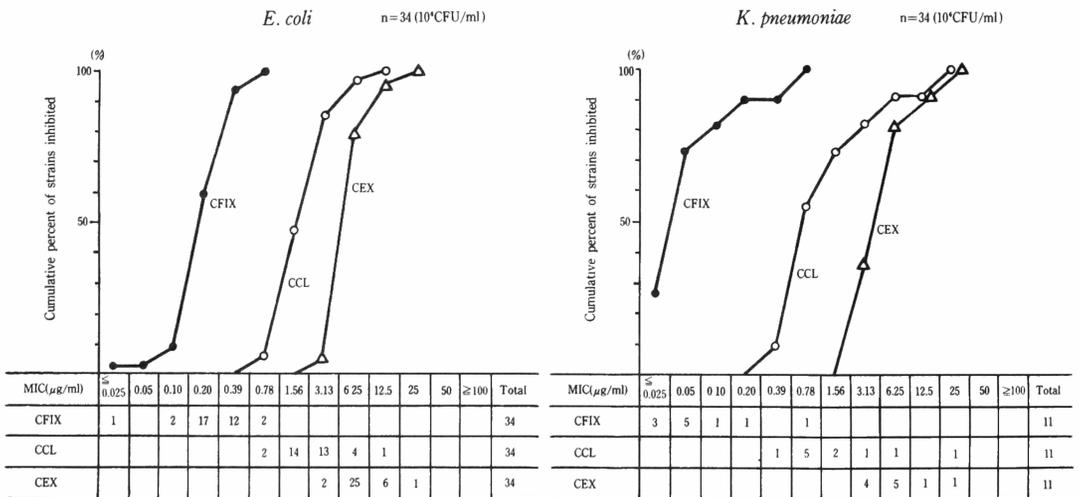
Diagnosis	No. of cases	Sex			
		M		F	
		Age (y)			
		<65	65≤	<65	65≤
AUC	18	1		17	
AUP	3			3	
CCC	24	7	9	3	5
CCP	17	1		13	3
CUP	2			2	
Prostatitis	1	1			
Total	65	10	9	38	8

AUC : Acute uncomplicated cystitis ; AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis ; CCC : Chronic complicated cystitis ; CCP : Chronic complicated pyelonephritis ; CUP : Chronic uncomplicated pyelonephritis

Table 2 Administration method

Diagnosis	No. of cases	Method (mg × times/day)								Duration (days)
		50 × 2	50 × 3	100 × 2	100 × 3	200 × 2	50 × 1 ↓ 50 × 2	50 × 2 ↓ 50 × 1	100 × 2 ↓ 100 × 1	
AUC	18	11		5			1	1		2~10
AUP	3			3						5~14
CCC	24		1	19	3	1				5~22
CCP	17			14	1				2	5~26
CUP	2			2						4~6
Prostatitis	1			1						7
Total	65	11	1	44	4	1	1	1	2	2~26

Fig 2 Sensitivity distribution of CFIX and other two oral cephalosporins against clinical isolates



他に高齢者にも多く及んでいる。慢性複雑性 UTI のみでみると41例中65才以上の高齢者は17例で41.5%を占めた。

本剤の抗菌活性を確認する目的で、4例の AUC を対象に、1回10mg カプセルまたは50mg カプセルを投与した後の8時間と24時間後の尿中生菌数、8時間後の尿中濃度を測定した。また分離菌の MIC を測定し、臨床成績の考察の資料とした。なお、尿中濃度の測定は血中濃度測定と同様に行ったが、標準液の希釈には M/15 リン酸緩衝液を用いた。

2) 投与方法, 投与量, 投与期間 (Table 2)

今回の試験では対象によって1日投与量と投与期間に差をもたせた。すなわち、AUC では主として50mg カ

プセルを1日2回とし、その他の CCC 等の疾患では概ね100mg カプセルを1日2回経口投与とした。投与期間は AUC と CUP では2~10日間、AUP では5~14日間、CCC または CCP では5~26日間である。最高総投与量は CCP に対して治療を行った例で200mg、26日間、計5.2gであった。なお、全例において他の抗生剤の併用は行わなかった。

3) 効果判定

UTI 薬効評価基準 (UTI 基準)³⁾ に合致する例はこの規定により有効性の効果判定を行った。これとは別に評価が可能であった症例では全例に主治医により効果判定を行った。この場合、原則として急性疾患では投与日数が7日以上にわたった例では開始3日目と最終日に、

Table 3 Diffusion of CFIX into human prostatic fluids

Case No.	Dose (mg)	Time after administration	PF levels ($\mu\text{g/ml}$)		Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)
			Bioassay	HPLC	
1	200	1	0.54 *	<0.5	0.35
2	200	1	0.31 *	<0.5	0.25
3	200	1	0.34 *	<0.5	0.88
4	200	1		<0.25	0.92
5	200	1	0.01 **	N.D.	1.36
6	200	1	<0.01 **	N.D.	0.59
7	200	1	0.66 *	<0.5	0.35
8	200	2	0.74 *	<0.5	0.46
9	200	2	0.39 *	<0.25	1.08
10	200	3	0.53 *	<0.25	1.10
11	400	3	0.51 *	<0.25	1.50
12	400	3	0.83 *	<0.25	1.32
13	400	3	0.34 *	N.D.	0.56
14	400	3	<0.01 **	N.D.	1.51
15	400	3	<0.01 **	N.D.	3.07

Test organisms : * *E. coli* ATCC 39188, ** *P. rettgeri* No. 69

N.D.: Not Done

Table 4 Study of a small amount dose therapy on acute uncomplicated cystitis

Case (Sex) Age (y) Body weight (kg)	Dose (mg)	Time of culture (hr)	Organisms		Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)
			Species (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Bacterial counts (/ml)	
K. F. (F) 24 62	10	0	<i>E. coli</i> (0.2)	10^7	—
		8	—		3.10
		24	—		N.D.*
S. K. (F) 23 45	10	0	<i>E. coli</i> (0.2)	$>10^7$	—
		8	—		N.D.
		24	—		N.D.
A. F. (F) 17 46	50	0	<i>E. aerogenes</i> (3.13)	10^7	—
		8	—		36.6
		24	—		N.D.
M. S. (F) 55 50	50	0	<i>E. coli</i> (0.39)	$>10^7$	—
		8	—		46.4
		24	—		N.D.

* : Not Done

Table 5 Clinical summary of acute uncomplicated

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria
			Dose (mg × times/day)	Duration (days)			
				Total dose (g)			
1 A. F.	17	AUC	50 × 2	7	0	+	+++
	F				2	±	±
	46			0.7	6	-	-
2 M. F.	23	AUC	50 × 2	10	0	++	+++
	F				3	-	-
	50			1.0	10	-	-
3 K. H.	31	AUC	50 × 2	8	0	++	+
	F				3	+	-
	46			0.8	8	-	-
4 C. K.	38	AUC	50 × 2	7	0	+++	+++
	F				2	-	-
	58			0.7	7	-	N. D.
5 M. S.	55	AUC	50 × 1	1 } 4 3 } 4	0	++	+++
	F		↓		1	+	+++
	50		50 × 2		0.35	4	-
6 M. S.	29	AUC	50 × 2	8	0	++	+++
	F				4	-	-
	48			0.8	11	-	±
7 E. M.	45	AUC	50 × 2	2	0	++	+
	F				0.2	2	-
8 N. I.	47	AUC	50 × 2	7	0	++	+++
	F				2	-	±
	54			0.7	7	-	-
9 K. I.	38	AUC	50 × 2	7	0	++	+++
	F				3	+	-
	55			0.7	6	-	-
10 S. T.	62	AUC	100 × 2	3	0	++	+++
	F				0.6	3	-
	?						

cystitis treated with CFIX

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	3.13	Moderate		—	
<i>E. coli</i>	<10 ³	6.25		Moderate		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	Moderate		—	
(-)				Moderate		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	}10 ⁷	0.39	Excellent		Constipation	
(-)		0.1		Excellent		
N.D.				Excellent		
<i>E. coli</i>	>10 ⁷	0.39	Excellent		—	AMPC (>400) [poor]
(-)						
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent		—	
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Moderate		—	LAPC (N.D.) [Relapsed]
(-)				Moderate		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Moderate		—	
(-)				Moderate		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent		—	AMPC (>400) [Poor]
(-)				Excellent		

Table 5

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria
			Dose (mg × times/day)	Duration (days)			
				Total dose (g)			
11 K.N.	43 F ?	AUC	100 × 2	4	0	++	+++
	0.6			3	-	-	
12 Y.N.	40 F 45	AUC	100 × 2	7	0	++	+++
	1.4			7	-	-	
13 T.N.	28 F 50	AUC	100 × 2	7	0	++	++
	1.4			7	-	±	
14 T.N.	26 F 59	AUC	100 × 2	7	0	-	-
	4			-	-		
	1.4			7	-	-	
15 S.M.	12 M 40	AUC	50 × 2	4	0	-	2 ~ 3
	0.4			4	-	0 ~ 1	
16 E.K.	27 F 49	AUC	50 × 2 ↓ 50 × 1	3 } 7 } 10	0	-	±
	0.65			3	-	-	
	10			-	-		
17 M.S.	18 F 45	AUC	50 × 2	5	0	+	±
	0.5			5	-	N.D.	
	12			-	-		
18 A.N.	30 F 49	AUC	50 × 2	5	0	-	2 ~ 3
	0.5			6	-	1 ~ 3	

また、慢性疾患では投与日数が8~13日の場合、5日目と最終日、14日以上の場合、5日目、中間時および最終日にそれぞれ効果を判定し、効果の推移を検討した。

主治医による効果判定は、急性疾患では症状、膿尿および細菌尿、慢性疾患では膿尿と細菌尿の推移を指標とし、また細菌性前立腺炎では前立腺液中の膿球と細菌の

推移から、いずれも「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

4) 安全性

Cephem系にアレルギーの既往症のないことを問診で確認してから本剤を投与した。自他覚的副作用は再診時に患者の訴えの他、問診、視診により確認した。臨床検

(Continued)

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , $\mu\text{g/ml}$) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent		—	
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	>10 ⁷	0.39			—	
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	>10 ⁷	0.2			Stomach discomfort	
<i>E. coli</i>	<10 ³	N.D.		Moderate		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2			—	ABPC (100) [Poor]
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2			—	AMPC (>400) [Poor]
<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	50		Moderate		
<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	} 10 ⁴	N.D.			—	LAPC (N.D.)
<i>E. faecalis</i>				10 ³		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2			—	LAPC (N.D.)
N.D.				Excellent		
(-)						
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2			—	LAPC (N.D.)
(-)				Excellent		

査値は5日間以上投与した症例を中心に、計29例について投与前後に末梢血、肝、腎機能検査を行い、異常値がみられた場合、本剤との関連性について考察を行った。

成 績

1. *In vitro* 感受性 (Fig. 2)

CFIX の *E. coli* に対する MIC 分布は $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、ピークは $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。対照薬の CCL では $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ でピークは $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CEX では $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ でピークが $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。この成績からみると CFIX は CCL より 3~4 管、CEX より 5 管程度感受性が優った。

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in acute uncomplicated cystitis

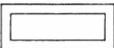
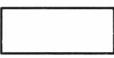
Symptom Pyuria Bacteriuria	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Eliminated	7	1		2	1					11(100%)
Decreased (Replaced)										
Unchanged										
Efficacy on pain on urination	8 (73%)			3 (27%)						Case total 11
Efficacy on pyuria	9 (82%)			2 (18%)						
	Excellent			7 (64%)			Overall effectiveness rate 11/11 (100%)			
	Moderate			4						
	Poor (or Failed)									

Table 7 Bacteriological response to CFIX in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	9	9(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1(100%)	
Total	12	12(100%)	

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CFIX treatment (AUC)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		$100 \leq$
<i>E. coli</i>				4/4	5/5									9/9
<i>K. pneumoniae</i>		1/1												1/1
<i>K. oxytoca</i>			1/1											1/1
<i>E. aerogenes</i>							1/1							1/1
Total		1/1	1/1	4/4	5/5		1/1							12/12

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 9 Strains* appearing after treatment

Diagnosis	Isolates	No. of strains
Acute UTI	<i>E. coli</i>	1
	Chronic UTI	
	<i>S. epidermidis</i>	2
	<i>E. faecalis</i>	2
	<i>E. cloacae</i>	1
	<i>P. mirabilis</i>	1
	<i>M. morgani</i>	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	<i>F. odoratum</i>	1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1
	GPR	1
	Total	11

* regardless of bacterial count

Table 11 Clinical evaluation of CFIX in AUC or AUP by doctor

Duration (days)	Judgement (days)	No. of cases	Clinical effect				Rate of excellent and moderate	Rate of excellent
			Excellent	Moderate	Fair	Poor		
2~5	Final	8	7	1			100%	88%
7~14	2~5	11	5	6			100%	45%
	Final	13	12	1			100%	92%

*K. pneumoniae*ではCFIXのMICは $\leq 0.025 \sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。CCLでは $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で $0.78 \mu\text{g/ml}$ がピークであり、CEXでは $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲でピークは $3.13 \sim 6.25$ $\mu\text{g/ml}$ であった。従って、CFIXはCCLより4管程度、CEXより6~7管程度抗菌活性が強いことが示された。

2. PFへの移行 (Table 3)

CFIX 1回200mg投与1~3時間後 (n=10) および400mg 1回投与3時間後 (n=5) のPFの濃度はbioassay法とHPLC法とで値に差がみられた。bioassay法では検定菌を*E. coli* ATCC 39188とした時は、1~3時間後で $0.31 \sim 0.83 \mu\text{g/ml}$ (n=10) の濃度を認めたが、*P. rettgeri* No. 69ではいずれも $\leq 0.01 \mu\text{g/ml}$ (n=4)であった。HPLC法では測定した10検体のうち、5検体は $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、残る5検体は $< 0.25 \mu\text{g/ml}$ でいずれも測定限界以下であった。血中濃度は200mgで1

~2時間で $0.25 \sim 1.36 \mu\text{g/ml}$ 、400mg、3時間で $0.56 \sim 3.07 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床床

1) 少量投与によるAUCの治療 (Table 4)

CFIXを10mg投与したAUCの2例はいずれも*E. coli*が起炎菌で、本剤のMICは $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。1回投与後2例とも8時間で、既に尿中細菌は陰性化した。1例で検討できた8時間後の尿中濃度は $3.10 \mu\text{g/ml}$ で、*E. coli*に対するCFIXのMICの16倍の濃度であった。1回50mgを投与した2例は*E. aerogenes* (MIC: $3.13 \mu\text{g/ml}$)と*E. coli* (MIC: $0.39 \mu\text{g/ml}$)に起因するAUCで、この2例でも、いずれも8時間後で既に尿中細菌は陰性化し、24時間後も同様であった。8時間後の尿中濃度はそれぞれ 36.6 、 $46.4 \mu\text{g/ml}$ であり、それぞれの起炎菌に対するMICの12倍、119倍の濃度であった。

2) 急性単純性UTI

Table 10 Clinical summary of acute

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria
			Dose (mg×times/day)	Duration (days)			
				Total dose (g)			
19 K.K.	27	AUP	100×2	7	0	++	+++
	F				3	-	-
	46			1.4	8	-	-
20 S.F.	37	AUP	100×2	5	0	+	+
	F				1.0	5	-
21 H.M.	16	AUP	100×2	14	0	+	+++
	F				5	-	+
	41			2.8	10	-	-
					14	-	-

i) AUC: 18症例の要覧は Table 5 に示した。このうち UTI 基準により、原則として 3 日後 (2~4 日) に評価が可能であったものは 11 例 (No. 1~No. 11) であった。2 症例 (No. 12, 13) は投与 7 日目にこの基準を準用して効果を判定し、主治医判定とした。No. 14~18 までの 5 症例は、UTI 基準に示される患者条件のうち欠落のあるもので、主治医のみにより効果判定を行った。

Table 6 は 3 日後 (2~4 日) に UTI 基準により評価した総合成績である。全 11 例の効果は著効 7 例、有効 4 例、無効なしで、有効率 100% を得た。細菌尿に対しては 11 例全例とも陰性化、排尿痛に対しては消失 8 例 73%、改善 3 例 27%、膿尿に対しては正常化 9 例 82%、減少 2 例 18% であった。

Table 7 は 11 例から分離した 4 菌種 12 株に対する細菌学的効果をみたものである。E. coli 9 株をはじめとする全株が消失し、除菌率 100% をみた。

Table 8 は MIC と細菌学的効果の相関をみたものである。1 株を除き 11 株が $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の MIC で、すべて除菌された。

AUC の UTI 基準による投与後出現菌は Table 9 に示したが、E. coli 1 株のみであった。

ii) AUP (Table 10): 症例は 3 例 (No. 19~No. 21) で、起炎菌として E. coli, Gram positive bacteria (未同定) と S. epidermidis がそれぞれから分

離された。1 日 200mg (分 2) を 5~14 日間投与し、UTI 薬効評価基準暫定案 (UTI 基準(案)) による判定を準用して著効 2 例、有効 1 例と全例に有効の成績を得た。

iii) AUC と AUP の主治医判定 (Table 11): 総計 21 例を 2~5 日以内に投与を終了した例と、7~14 日以上投与した群とに分けて効果をみたが、有効率はいずれも 100% であった。先の群では 8 例中 7 例が著効、1 例が有効であった。後の群では 13 例のうち 11 例が 2~5 日目に効果判定が可能で (2 例は未施行)、著効 5 例、有効 6 例であった。投与最終日の判定では著効 12 例、有効 1 例となり、著効率でみると 2~5 日目では 11 例中 5 例 45% であったのに対して、最終日では 13 例中 12 例 92% であった。

3) 慢性 UTI

i) 慢性複雑性 UTI: 41 症例の要覧は Table 12 に示した。このうち UTI 基準を満たす症例は計 31 例であった。Table 13 はこれらの総合成績を示したものである。著効 18 例、有効 4 例、無効 9 例で有効率は 71% であった。膿尿に対する効果は正常化 21 例 68%、減少 3 例 10%、不変 7 例 23% であった。細菌尿に対しては陰性化 21 例 68%、減少なし、菌交代 2 例 6%、不変 8 例 26% であった。

Table 14 は病態群別の効果をみたものである。単独菌感染 22 例の成績は著効 14 例、有効 4 例、無効 4 例で有効

uncomplicated pyelonephritis treated with CFIX

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μ g/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	—	
(-)						
(-)						
G(+)bacteria	10 ⁴		Excellent	Excellent	—	FOM (N.D.) [Poor]
<i>K. pneumoniae</i>	<10 ³	\leq 0.025				
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	12.5	Moderate	Moderate	—	
<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	N.D.				
(-)						
(-)						

率82%であった。複数菌感染9例では著効4例、有効なし、無効5例で、有効率44%であった。特に優れた成績をみた群は第3群で100%、次いで第4群の67%で、第6群では57%であった。カテーテル留置例は第1群、第5群を含めて僅か3例であるが、いずれも無効であった。

Table 15は分離菌別の細菌学的効果のみたものである。13菌種39株が検出された。*Candida*の1株を除き細菌のみでみると、12菌種(未同定のGPC 2株を1菌種として扱う)38株である。全体としての効果は31株が消失し、除菌率79%を得た。主な菌種についてみると、GNBでは*E. coli* 11株中10株91%、*K. pneumoniae* 7株中7株100%、*P. mirabilis* 3株中3株100%、*E. cloacae* 4株中3株75%が除菌された。GPCは全体で数が少なく計5株であったが、4株80%が消失した。

Table 16はMICと細菌学的効果との相関のみたものである。MICが \leq 0.78 μ g/mlのものは21株あったが、*E. coli*の1株を除き20株95%が消失した。1.56~100 \leq μ g/mlの12株では7株58%が消失し、MICの低い株より消失効果がやや劣ったが100 \leq μ g/mlのものでも4株中3株75%が消失しており、MICの高い群では一概に感受性との関連が明らかでなかった。

Table 10に投与後出現菌を示した。9菌種11株が検出された。*S. epidermidis*、*E. faecalis*がそれぞれ2株、計4株で全体の36%を占め、GPCがやや多い傾向を示

した。

ii) 慢性単純性 UTI (Table 17)

症例は2例(No.63, 64)で、いずれも*E. coli*による。MICは \leq 0.025と0.39 μ g/mlでいずれも優れた感受性を示した。効果は著効1例、有効1例で有効率100%を得た。ただ、症例63では、発熱、下痢等の副作用(後述)のみたので、4日目に投与を中止した。

iii) 慢性複雑性 UTI と慢性単純性 UTI の主治医による判定 (Table 18) : 4~7日投与した16例では著効9例、有効6例、やや有効1例で、有効率94%であった。これ以上の投与日数であった症例は27例で、このうち8~13日間投与例が13例、14~26日間が14例であった。前者では3~7日の効果判定と治療最終日との間に有効率の差はなく、いずれも62%であった。後者では4~7日判定で77%、最終日(判定日が投与終了後4日目の1例, No.51を含む)では86%となり、両者間に差はなかった。

4) 細菌性前立腺炎 (Table 19)

1例の症例にCFIXを投与した。前立腺圧出液(expressed prostatic secretion, EPS)から*E. coli* 10⁶/mlを検出した。MICは0.2 μ g/mlであった。200mgを7日間投与しEPS中の細菌、膿球、症状はいずれも消失し、著効と判定した。

5) 前薬無効例に対するCFIXの臨床効果

CFIX投与直前の抗生剤により無効であった症例は急

Table 12 Clinical summary of chronic

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria
		Underlying disease		Dose (mg × times/day)	Duration (days)		
					Total dose (g)		
22 T.H.	75 M 45	CCC	G-1	200 × 2	14	0	+++
		Neurogenic bladder			5.6	7	+++
							14
23 S.K.	60 M 55	CCC	G-2	100 × 2	5	0	+++
		BPH			1.0	5	+
24 R.H.	37 F 55	CCC	G-6	100 × 2	7	0	+
		Neurogenic bladder			1.4	6	-
25 T.K.	69 F 37	CCC	G-4	100 × 2	8	0	+++
		Vesical ptosis			1.6	4	-
26 K.T.	66 F 45	CCC	G-4	100 × 2	12	0	+++
		Bladder tumor			2.4	7	+++
							13
27 C.K.	73 M 57	CCC	G-4	100 × 2	13	0	+++
		BPH			2.4	6	+++
							13
28 K.S.	57 M 60	CCC	G-6	100 × 2	5	0	-
		BPH			1.0	4	-
29 S.S.	86 M 50	CCC	G-6	100 × 2	5	0	-
		BPH			1.0	6	-
30 I.Y.	66 M 60	CCC	G-4	100 × 2	5	0	+++
		Neurogenic bladder			1.0	5	-

complicated UTI cases treated with CFIX

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Poor		—	
<i>E. coli</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁶	0.2		Poor		
		0.78				
	>400					
<i>P. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁷	>400		Poor		
		>400				
<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	>400	Moderate		—	PMPC (3.13) [Poor]
(-)				Moderate		
GPC (2 species)	10 ⁴		Excellent		—	PPA (N.D.) [Poor]
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent		—	Unknown (N.D.) [Unknown]
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	100	Poor		—	
<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	100		Poor		
<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	400		Poor		
<i>C. freundii</i>	>10 ⁷	3.13	Poor		—	
<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>	} 10 ⁷	>400		Poor		
		1.56				
<i>C. freundii</i>	10 ⁶	200		Poor		
<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁷	0.2			—	
		>400				
(-)						
<i>S. epidermidis</i> <i>P. alcaligenes</i>	} 10 ⁷	12.5			—	
		0.78				
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	12.5		Moderate		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78	Excellent		—	ST (N.D.) [Poor]
(-)				Excellent		

Table 12

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria
		Underlying disease		Dose (mg × times/day)	Duration (days)		
					Total dose (g)		
31 S.M.	82	CCC	G-4	100 × 2	10	0	+++
	F	Urethral stricture				5	-
	52				2.0	10	±
32 S.K.	64	CCC	G-4	100 × 3	15	0	-
	M	Neurogenic bladder				4	-
	?				4.2	14	-
33 S.K.	64	CCC	G-4	100 × 2	15	0	+++
	M	Neurogenic bladder				4	-
	?				2.8	14	-
34 H.H.	72	CCC	G-4	100 × 2	6	0	++
	M	BPH				1.0	6
35 H.K.	67	CCC	G-4	100 × 2	8	0	-
	F	Neurogenic bladder				3	-
	?				1.4	7	-
36 R.M.	60	CCC	G-4	100 × 2	15	0	++
	M	Prostatism				5	-
	?	Prostate stone			2.8	14	-
37 Y.O.	75	CCC	G-4	100 × 3	6	0	+++
	M	Neurogenic bladder				1.5	5
38 C.T.	70	CCC	G-6	100 × 2	6	0	+++
	F	Neurogenic bladder				1.0	5
39 S.G.	84	CCC	G-5	100 × 2	11	0	+
	M					5	+++
	85	BPH			2.0	12	+++

(Continued)

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) (Evaluation)
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent		—	PPA (N.D.) (Poor)
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05			—	
(-)				Moderate		
(-)				Excellent		
<i>S. marcescens</i>	10	12.5	Poor		—	
<i>S. marcescens</i>	10	25		Fair		
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	N.D.	Moderate		—	
<i>Alcaligenes</i> sp.	10 ³	6.25		Moderate		
<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39			—	
(-)				Excellent		
N.D.				Excellent		
<i>E. coli</i>	10	0.78	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.05	Excellent		—	
(-)				Excellent		
<i>E. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	} 10 ⁶	N.D. 3.13	Poor		—	
<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁶	≤0.025 >400		Fair		
<i>E. coli</i> <i>C. albicans</i>	} 10 ⁷	0.39	Poor		—	CBPC (>400) (Poor)
<i>F. odoratum</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	} 10 ⁶	12.5 >400		Poor		
<i>P. maltophilia</i> <i>S. warneri</i> <i>C. albicans</i>	} 10 ⁶	>400 >400		Poor		

Table 12

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria
		Underlying disease		Dose (mg × times/day)	Duration (days)		
					Total dose (g)		
40 A.S.	78 M	CCC	G-5	100 × 2	10	0	+++
	51	BPH				4	+++
						2.0	9
41 K.N.	62 F	CCC	G-6	100 × 2	7	0	±
	56	Neurogenic bladder				3	-
						1.4	7
42 K.S.	25 M	CCC	G-6	100 × 2	5	0	+++
	56	Neurogenic bladder				1.0	5
43 M.K.	26 F	CCC	G-6	100 × 2	8	0	+++
	48	Rt. VUR Neurogenic bladder				3	+++
						1.6	8
44 K.Y.	86 M	CCC	G-6	50 × 3	22	0	+++
	?	Neurogenic bladder				5	-
						3.15	21
45 M.K.	53 M	CCC	G-6	100 × 3	6	0	++
	?	Neurogenic bladder Cancer of the rectum				1.5	6
46 T.N.	45 F	CCP	G-3	100 × 2	14	0	+
	54	Renal injury				4	-
						2.8	9
47 Y.A.	32 F	CCP	G-3	100 × 2	8	0	-
	50	Rt. VUR				5	-
						1.6	8

(Continued)

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	} 10 ⁷	100	Poor		—	PPA (N.D.) [Poor]
<i>E. cloacae</i>		>400		Poor		
<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	N. D.		Poor		
<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁴	0.1	Excellent		—	
(-)		>400		Excellent		
(-)				Excellent		
<i>S. aureus</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	} 10 ⁵	12.5	Excellent		—	
(-)		1.56		Excellent		
<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	} 10 ⁶	0.78			—	CFT (N.D.) [Poor]
<i>E. cloacae</i>		12.5		Poor		
<i>E. cloacae</i>		10 ⁷		6.25		
<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	12.5				
<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	} 10 ⁵	3.13	Excellent		—	
(-)				Moderate		
<i>E. faecium</i> <i>C. freundii</i>		} 10 ⁶				
<i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i>	} >10 ⁶	1.56	Poor		—	
<i>S. marcescens</i> GPR		≤0.025		Moderate		
<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78			—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		

Table 12

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria
		Underlying disease		Dose (mg × times/day)	Duration (days)		
					Total dose (g)		
48 N. I.	47	CCP	G - 3	100 × 2	13	0	+++
	F	Rt. contracted kidney				5	-
	50	Rt. VUR				2.6	13
49 T. K.	46	CCP	G - 3	100 × 2	5	0	+
	M	Ureteral stricture				1.0	5
50 H. S.	44	CCP	G - 3	100 × 2	25	0	+
	F	Rt. contracted kidney				5	-
	75					5.0	15
51 H. K.	36	CCP	G - 3	100 × 2 ↓ 100 × 1	10 } 10 } 20	0	-
	F	VUR				5	-
	59					3.0	7
52 K. S.	49	CCP	G - 3	100 × 2	17	0	++
	F	Rt. uretero-lithiasis				5	-
	49					3.4	7
53 H. I.	53	CCP	G - 3	100 × 2	12	0	+
	F	Lt. contracted kidney				5	-
	48					2.4	12
54 I. N.	38	CCP	G - 3	100 × 2 ↓ 100 × 1	12 } 7 } 19	0	+
	F	Bi. VUR				5	-
	46					3.1	12
55 M. I.	65	CCP	G - 3	100 × 2	12	0	+++
	F	Lt. renal stone Horseshoe kidney				5	+
	60					2.4	12
56 S. K.	68	CCP	G - 3	100 × 2	22	0	+
	F	Rt. renal cyst				11	-
	48					4.4	16

(Continued)

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent		—	
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	≤0.025	Excellent		—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2			—	
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	Excellent		—	PMPC (N.D.) [Poor]
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	Excellent		—	AMPC (>400) [Poor]
<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	50		Excellent		
<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	N.D.		Excellent		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent		Loss of appetite	AMPC (400) [Unknown]
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
(-)				Excellent		
<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.05	Moderate		Itching	DOXY (N.D.) [Poor]
(-)				Moderate		
(-)				Moderate		
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵				—	
<i>C. freundii</i>	<10 ³	400		Excellent		
(-)				Excellent		

Table 12

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria	
		Underlying disease		Dose (mg×times/day)	Duration (days)			
					Total dose (g)			
57 T.O.	78	CCP	G-3	100×2	15	0	++	
	F	Rt. contracted kidney			3.0	5	-	
	60					14	-	
58 M.N.	24	CCP	G-3	100×2	26	0	-	
	F	Rt. contracted kidney			5.2	5	-	
	60					12	-	
59 R.S.	46	CCP	G-3	100×2	5	0	++	
	F	Rt. renal stone			0.8	4	-	
	?							
60 Y.K.	15	CCP	G-3	100×3	6	0	+++	
	F	Neurogenic bladder			1.5	5	±	
	?							
61 M.N.	23	CCP	G-6	100×2	10	0	+	
	F	Rt. contracted kidney			2.0	3	±	
	55						8	+
							12	-
62 M.T.	21	CCP	G-6	100×2	25	0	±	
	F	Rt. contracted kidney			5.0	5	±	
	44						25	+

性UTI 9例, 慢性UTI 13例であった。その成績をTable 20に示した。急性UTIでは, Amoxicillin (AMPC), Lenampicillin (LAPC), Fosfomycin (FOM) 無効例に対し, 著効8例, 有効1例で100%の有効率であった。慢性UTIでは, ペニシリン系, セファロスポリン系, キノロンカルボン酸系等の経口剤無効例に対し, 著効5例, 有効3例, 無効5例で有効率は62%であった。

安全性

1. 自他覚的副作用 (Table 21)

本剤の投与により生じた可能性のある副作用は, 消化器障害4件4例, アレルギーによると思われるもの2件2例 (このうち1例は消化器障害の1例と同一例) で計6件5例に認められた。消化器異常の内容は胃部不快感, 食思不振, 便秘, 下痢がそれぞれ各1件ずつであ

(Continued)

Bacteriuria			Evaluation		Side effect	Prior drugs (MIC, 10 ⁶ , μg/ml) [Evaluation]
Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent		—	CFT
(-)				Excellent		(N.D.)
(-)				Excellent		[Poor]
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.05	Excellent		—	FOM
<i>K. pneumoniae</i>	<10 ³			Moderate		(N.D.)
<i>K. pneumoniae</i>	10			Moderate		[Poor]
<i>K. pneumoniae</i>	10			Moderate		
<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	≤0.0125	Excellent		—	
(-)				Excellent		
<i>E. coli</i>	>10 ⁶	0.39	Moderate		—	
(-)				Excellent		
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	} 10 ⁴	0.05	Excellent		—	
(-)		12.5		Moderate		
(-)				Moderate		
(-)				Excellent		
<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	25	Poor		—	CFT
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	≤0.025				(N.D.)
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	N.D.		Poor		[Poor]
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴					
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50		Poor		

る。程度は下痢を除いて軽度なものであった。食欲不振の1例 (No.54) では200mg分2から100mg分1に減量したものの他の例はそのまま投与を継続して治療を完了出来た。その他の例はそのまま投与を継続して治療を完了でき、いずれも無処置で終了後1~2日以内に正常に復した。下痢をみた例 (No.63) では、投与3日目より1日2~3回程度の中等度のものであった。この例では、本剤投与3日目より使用したインダシム坐剤 (25

mg×2/day) の併用と共に下痢が発現しているの、すべてCFIXに起因するとは思われなかったが、発熱 (後述) もみたため5日目から投与を中止した。下痢は無処置で投与中止1日目には軟便、6日目には正常となった。なお、投与中止2日目および11日目の安定期の便から毒素産生型の*C. difficile*が検出されたが、偽膜性大腸炎の臨床症状は示さなかった。

アレルギーに起因すると思われる例のうち痒痒感を訴

Table 13 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI

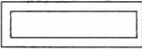
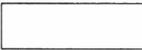
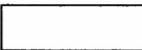
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	18	3		21 (68%)
Decreased				0	
Replaced	1		1	2 (6%)	
Unchanged	2		6	8 (26%)	
Efficacy on pyuria		21 (68%)	3 (10%)	7 (23%)	Case total 31
 Excellent	18 (58%)		Overall effectiveness rate 22/31 (71%)		
 Moderate	4				
 Poor	9				

Table 14 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	1st group (Catheter indwelt)	1 (3%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (3%)		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	11 (35%)	9	2		100%
	4th group (Lower UTI)	9 (29%)	5	1	3	67%
	Sub total	22 (71%)	14	4	4	82%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (6%)			2	0%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (23%)	4		3	57%
	Sub total	9 (29%)	4		5	44%
Total		31 (100%)	18	4	9	71%

えた例 (No.55) は、投与開始10日目に発現した。程度は軽症であったが、自ら内服を中止して無処置で3日後に治癒した。発熱をみた先の症例は、33才の女性で、初診時 cephem 系にアレルギー既往歴はないとのことであったが、中止後の詳細な調査で約10年前に PC 誘発性中毒症の既往歴があった。200mg (分2) 初回投与後、6時間目頃から38°C台の一過性の発熱をみとめ、同様のパターンの熱型が4日間続いたため、薬剤熱と考えた。先述したように下痢も認め、更に臨床検査値で白血球減少もあったために4日で投与を中止した。発熱は中止後

無処置で翌日からみられず正常に復した。この例では患者血球を用い、CFIX および併用投与したアスピリン、インダシンによるリンパ球幼若化反応 (LST) の検査を行い、本剤との関連性を追求したがいずれも陰性であった。

2. 臨床検査成績

末梢血、肝、腎機能について検討した29症例の成績を Table 22 に示した。このうち本剤との関係が疑われた臨床検査値異常は2件2例である (Table 21)。1例は No.63 における白血球減少で、他の1例は No.30 にお

Table 15 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)	
<i>E. faecalis</i>	3	2 (67%)	1
GPC (2 species)	1	1(100%)	
<i>E. coli</i>	11	10 (91%)	1
<i>C. freundii</i>	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	7	7(100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	
<i>E. cloacae</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. marcescens</i>	3		3
<i>P. mirabilis</i>	3	3(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1(100%)	
<i>Alcaligenes</i> sp.	2	2(100%)	
<i>C. albicans</i>	1		1
Total	39	31 (79%)	8

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 16 Relation between MIC and bacteriological response in CFIX treatment (complicated UTI)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Inoculum size : 10^6 cells/ml	Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50				$100 \leq$
<i>S. aureus</i>										1/1						1/1
<i>E. faecalis</i>													1/1	1/2		2/3
GPC														1/1		1/1
<i>E. coli</i>			1/1	4/5	4/4	1/1										10/11
<i>C. freundii</i>								0/1								0/1
<i>K. pneumoniae</i>	3/3	1/1	1/1			1/1								1/1		7/7
<i>K. oxytoca</i>		1/1														1/1
<i>E. cloacae</i>							0/1	1/1			1/1		1/1			3/4
<i>S. marcescens</i>							0/1			0/1			0/1			0/3
<i>P. mirabilis</i>	2/2	1/1														3/3
<i>P. aeruginosa</i>													1/1			1/1
<i>Alcaligenes</i> sp.							1/1	1/1								2/2
<i>C. albicans</i>														0/1		0/1
Total	5/5	3/3	2/2	4/5	4/4	2/2	1/3	2/3		1/2	1/1		3/4	3/5		31/39 (79%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 17 Clinical summary of chronic

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria
		Underlying disease		Dose (mg×times/day)	Duration (days)		
					Total dose (g)		
63 T.S.	33	CUP		100×2	4	0	+++
	F	—				2	+
	45	—			0.8	3	±
						5	—
64 E.N.	46	CUP		100×2	6	0	++
	F	—				3	—
	44	—			1.0	8	—

Table 19 Clinical summary

Case No.	Age(y) Sex B.W.(kg)	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Leukocyte in EPS
		Underlying disease	Dose (mg×times/day)	Duration (days)		
				Total dose (g)		
65 T.T.	30	Prostatitis	100×2	7	0	+++
	M	—		1.4	7	—
	52					

Table 18 Clinical evaluation of CFIX in CCC, CCP and CUP by doctor

Duration (days)	Judgement (days)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate
			Excellent	Moderate	Fair	Poor	
4~7	Final	16	9	6	1		93%
8~13	3~7	13	6	2		5	62%
	Final	13	7	1		5	62%
14~26	4~7	13	7	3	1	2	77%
	Final	14	10	2		2	86%

いて血小板が12.9→8.6へ減少したものである。白血球減少の過程は9,900→2,300(4日目)で、主として好中球が減少した。中止後連日血液検査を実施し経過を観察したが、日毎に回復し、7日後に7,700に復した。血小板減少例も、投与終了3ヵ月後に13.9と正常に復した。

考 察

Cefixime (CFIX)の *in vitro* での抗菌スペクトラムは *Pseudomonas* や NF-GNR 等を除く GNB に広く及び、その抗菌活性はいわゆる第3世代の注射用 cephem 剤に匹敵するといわれている⁴⁾。

uncomplicated pyelonephritis treated with CFIX

Bacteriuria			Evaluation		Side effect
Species	Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6	UTI	Dr	
<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025			Fever Diarrhea
(-)				Moderate	
(-)				Moderate	
(-)				Moderate	
<i>E. coli</i>	10^7	0.39			
(-)				Excellent	
(-)				Excellent	

of prostatitis treated with CFIX

Bacteria in EPS			Evaluation by doctor	Side effect
Species	Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6		
<i>E. coli</i>	10^6	0.2		—
(-)			Excellent	

われわれは今回の臨床試験において分離された GNB のうち、*E. coli* と *K. pneumoniae* について MIC を測定したが、*E. coli* では対照剤の CCL より 3~4 管、*K. pneumoniae* でも 4 管程度 CFIX の抗菌活性が優っていた。この成績は今までの報告とよく一致したものであった⁹⁾。また、耐性株がみられなかったことから、 β -lactamase による不活化がないことも示唆された。

PF への濃度移行は bioassay 法と HPLC 法とで差がみられた。Bioassay は 2 種の検定菌を用いて測定した。*E. coli* ATCC 39188 で測定した 10 検体は 200~400 mg 内服後 1~3 時間後で 0.31~0.83 $\mu\text{g/ml}$ と濃度移行を認めたが、*P. rettgeri* No. 69 で測定した 4 検体では $\leq 0.01 \mu\text{g/ml}$ で検出限界以下であった。HPLC 法ではいずれも 0.25 または 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の測定限界以下であり、bioassay 法での成績とを総合すると、測定値に差があり、いずれが正しい濃度移行を示したのかを断定し得なかった。一般に cephem 系抗生物質では PF への

移行は低く、ピークでみて血中濃度のおよそ 3~5% であることが多い⁹⁾。投与量、採取時間等に差があっても必ずしも同一レベルでの比較は出来ないが、本剤も cephem 系であり、かつ投与量が少なく、血中濃度が低いので、PF への移行も低いことが予想される。血中濃度が 400mg 投与 3 時間後で 0.56~3.07 $\mu\text{g/ml}$ であるから、その 10% 以下の濃度とすると、検出し得ないとしても当然である。PF への移行に際しては、尿の混入を避けるため薬剤投与後 PF 採取までの間は排尿を禁止している。概して 3 時間以上排尿を禁ずると尿意を我慢できなかったり、後部尿道内に尿が溢流し、このため PF と尿が混入してしまい、正確な濃度が得られないことがある。一方、CFIX の血中濃度のピーク時間は 4 時間と遅く、当然 PF への移行のピークも 4 時間以降となると思われるが前述の理由により、3 時間目までの測定しかできなかったことも、PF への移行が低かったことの要因の一つであると思われた。ただ、臨床試験で 1 例 *E.*

Table 20 Clinical efficacy of CFIX for poor or relapsed cases in the treatment of prior drug

Diagnosis	Prior drug	No. of cases	Clinical efficacy of CFIX			
			Excellent	Moderate	Fair	Poor
Acute UTI	AMPC	3	2	1		
	ABPC	1	1			
	FOM	1	1			
	LAPC	4	4			
	Total	9	8 (89)	1 (100)	0	0
Chronic UTI	PMPC	2	1	1		
	AMPC	1	1			
	CBPC	1				1
	CFT	3	1			2
	PPA	3	2			1
	DOXY	1		1		
	FOM	1		1		
	ST	1				1
	Total	13	5 (38)	3 (62)	0	5

(Accumulated%)

coli (MIC, 0.2 μ g/ml) を起炎菌とする細菌性前立腺炎に 1日200mg 7日間投与で著効をみたことから、低いながらも移行を示すことは事実と思われる。本剤は血中半減期が長く、薬動学上でも従来の薬剤と異なる点があるので、採取時間等を含む諸条件を考えて更に検討を要する。

臨床試験では、まずわれわれがかつて AUC において少量投与による細菌の動力学的検討を行ったが⁷⁾、CFIX も AUC で僅か10mg を 1回投与したのみで 2例いずれも 8時間後の尿中の細菌が陰性化した。この方法は薬剤の「切れ味」を確認する手段としては最も有力な方法の 1つで、尿中濃度、起炎菌の MIC と対比させると臨床的反応が納得出来るものである。また、3例の 8時間後の尿中濃度からみて、本剤が半減期の長いこと、不活化されていないこと等も証明された。

このような成績を背景に、AUC の治療成績をみると、UTI 薬効評価基準で 11例すべてに有効以上であったことは、起炎菌、感受性等からみて当然の帰結といつてよい。投与量、方法について AUC では 50mg を 1日 2回と、100mg を 2回とで結果をみたが、この両者に有効率の差を見なかった。先述したように、本剤は血中滞留時間が長く、食事の影響が少ないので⁹⁾、50mg を

1日 2回、食後の内服で、こうした対象には充分であると思われる。

AUP の 3例では、本剤の抗菌活性が劣るとされる GPC¹⁾ による 2症例が含まれていたが、いずれも有効以上の成績であった。これは単純性感染症では、GPC 感染にも優れた治療効果が期待出来るものと考えてよい。

慢性複雑性 UTI での成績は UTI 基準で、有効率 71% を得たが、経口剤としてはかなり優れた成績である。特に慢性腎盂腎炎には 12例中有効以上が 11例 92% の有効率であったのが特徴的であった。一般に慢性腎盂腎炎はカテーテル留置がなく、VUR や結石といった基礎疾患としては程度が軽いので、本剤のような強い抗菌活性と GNB に広い抗菌スペクトラムを持った抗菌剤は有用である。また、こうした症例では、長期投与の適応が多く、後に触れるように安全性の評価も高い CFIX は有用である。効果の劣る症例は留置カテーテル例に多く見られる GPC を含む複数菌群や、*P. aeruginosa* を含む感染群である。今回は、本剤の *in vitro* での成績からみてカテーテル留置例には多く投与しなかったが、わずかの検討例からも効果の劣る傾向がわかった。抗菌剤の臨床評価の際には、起炎菌の面からの症例の選択が重要であり、そのためには患者の病態ごとの起炎菌の分離頻度を

Table 21 Side effects and clinical abnormal values

	Type	No. of cases	Severity
Side effects	Stomach discomfort	1(1.6%)	+
	Constipation	1(1.6%)	+
	Loss of appetite	1(1.6%)	+
	Diarrhea * ¹	1(1.6%)	++
	Fever * ¹	1(1.6%)	++
	Itching	1(1.6%)	+
	Total	6(9.2%)	
Abnormal values of laboratory tests	WBC * ¹	1	9900→2300→ 7700 (after 7 days)
	Platelets	1	12.9→8.6→13.9 (after 3 months)
	Total	2	

* 1 : The same case

Incidence of side effects : 5/65 (7.7%)

考慮して選択しなければならない。今回の優れた成績の要因も適切な選択がなされたことが一因であると思われる。

分離菌種での細菌学的効果を見ると、GNBのうち *E. cloacae* に対する効果が特に目立った。4株中3株、75%が消失したが、既存の経口 cephem 剤にはなかった特長である。CFIXはこの他、*Citrobacter* や *Serratia* にも有効とされているが、今回の成績では検出された *Citrobacter* 1株と *Serratia* 3株に効果を認めず、確認出来なかった。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する除菌率が、極めて優れているが、これは本剤がβ-lactamaseの影響を受けないことも1つの要因であろう。GPC に対しては期待した除菌率より高い成績を得たが、本剤の抗菌力によるものか、疾患の背景がよかったのかは一概に判断しかねた。このことは、分離菌のMICと臨床効果をもて或る程度明らかで、 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ のMICでも4株中3株消失している。もっとも $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$ の優れた感受性を示す細菌は、1株を除き全て除菌され、この群に入るものはMICと効果に相関があると考えられた。

主治医判定についてみると、AUCまたはAUPで7～14日投与した群では、2～5日目と、投与最終日まで

の効果判定で差がみられ、最終日の方が著効例が多かった。当然のことであるが、AUCやAUPに対する実際の治療では、この程度の投与日数が完治を目的とした場合必要である。複雑性UTIでは4～7日投与群、8～13日群、14～26日群との3群で効果の差をみたが、4～7日群では94%、8～13日群では初期(4～7日目)、最終日判定とも62%、14～26日群でも初期時は77%、最終日は86%の有効率であった。これらの成績をみると8日～26日間投与例で、初期判定が無効であった例が最終判定で有効になる例は極めて少なく、従って初期判定無効例に長期に投与することは意味がないと思われる。

前薬無効例に対するCFIXの臨床効果を見ると、急性UTIでは8例全例が、慢性UTIでも12例中8例、67%が著効または有効であり、CFIXの有用性を示唆する成績といえよう。

安全性に関して自他覚的副作用では消化器障害が4例に認められたが、このうち3例はいずれも軽度なものであった。中等度の障害として下痢が1例に認められた。この例では薬剤熱も併発しており、この下痢がアレルギーに起因するものか、腸管内フローラの変動に起因するものか明らかでなかった。本剤のように抗菌活性が強い経口剤は、副作用としてこうした消化器障害がもっとも

Table 22 Clinical

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Differential counts of WBC									
	B	A	B	A	B	A	B	A	Baso. (%)		Eosino. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
									B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	419	424	12.2	12.1	35.7	35.6	9,700	5,600	1	1	2	1	73	79	23	16	1	3
5	476	457	10.5	9.9	31.6	30.3	3,900	3,200	1		3		46		46			4
13	477	441	14.9	14.2	43.7	40.8	8,900	6,200										
14	405	413	12.1	12.3	36.1	36.7	6,500	5,400										
15	459	455	13.6	13.4	39.1	38.5	8,600	6,800	0	0	0	3	27	38	72	54	1	5
22	485	481	14.6	14.6	42.7	42.7	5,100	6,500		1		0		65		29		5
23	444	428	13.4	12.8	40.1	37.6	7,800	6,600										
24	440	446	14.2	14.2	41.2	42.1	4,400	4,700		0		2		52		39		7
25	431	418	13.8	13.4	40.3	38.6	6,900	4,300										
26	378		10.2		32.1		11,000	9,400	1		16	10	60		20			3
27	420	420	13.4	13.6	39.4	39.3	6,800	6,200	0	0	1	0	55	29	40	68	4	3
28	441	447	14.2	14.5	40.6	42.1	6,000	5,900										
29	449	447	13.9	12.1	40.2	39.7	9,000	8,000	1		0		74		19			6
30	503	518	14.6	14.9	44.8	45.7	3,800	4,500										
31	472	453	13.8	13.6	41.0	39.7	6,900	4,300		1		0		72		24		3
39	411	414	10.6	10.4	33.6	32.8	8,300	7,200		1		1		58		36		4
40	438	445	13.0	13.5	39.8	40.9	7,400	6,500										
46	446	420	12.1	11.5	36.4	35.2	5,500	4,600	1	3	2	2	64	56	31	33	2	6
47	396	376	12.7	12.1	38.6	37.0	8,800	6,000	1	1	1	0	54	74	43	22	1	3
50	424	412	13.6	13.1	40.5	39.9	9,800	6,000	1		1		64		31			3
51	409	441	12.2	13.7	36.3	39.9	7,500	7,800										
52	405	382	11.8	10.9	34.7	32.9	3,900	2,800		0		0		30		63		7
53	424	433	13.0	13.4	37.3	38.1	6,000	7,500										
55	474	466	14.1	14.2	42.6	42.2	7,700	7,400	0	0	1	4	62	42	32	47	6	7
57	447	447	11.8	11.6	36.4	36.6	5,000	4,000										
61	430	420	13.2	12.9	38.4	37.4	4,900	5,200										
62	495	461	14.2	13.4	41.8	39.4	4,400	4,800	0		5		53		41			1
63	425	385	12.1	11.0	36.5	32.2	9,900	2,300	0	1	2	3	88	39	6	53	4	4
65	533	553	16.0	16.6	46.9	48.4	10,400	9,500	0		3		74		19			4

laboratory findings

PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
18.5	14.7	17.9	20.1	13.0	12.5	5.4	5.7	16.3	12.8	0.9	0.8
27.4	30.9	12.5	21.1	5.7	7.3	9.2	9.5	8.8	9.5	0.8	0.8
		14	15	10	9	4.2	7.8		13		1.3
25.6	25.4	5.7	11.0	11.7	11.4	8.7	6.3	13.9	11.5	0.8	0.9
21.4	17.3	19.2	16.0	9.5	5.5	37.8	34.8	10.7	11.6	0.8	0.6
22.0	22.1	18.7	18.2	12.7	16.1	5.0	7.0	11.3	10.9	1.1	1.1
19.7	19.8	39.5	30.0	38.6	29.2	12.1	12.7	17.1	11.8	1.0	0.9
20.9	21.0	21.4	21.9	15.9	13.8	7.6	8.1	12.2	7.8	0.8	0.7
18.4	16.1	27.1	27.9	14.9	13.8	7.5	7.6	15.0	11.6	0.9	0.9
43.1		20.3		8.3		7.2		16.9		1.2	
17.7		33.3	29.5	16.9	20.1	12.3	10.0	18.5	18.1	1.7	1.5
16.1	16.5	53.1	55.6	46.8	43.8	7.9	7.3	12.9	12.6	1.0	1.1
30.6	26.1	20.2	17.5	13.6	7.7	6.6	5.8	11.1	15.2	1.2	1.1
12.9	8.6	16.1	24.2	8.4	12.2	9.1	8.8	16.2	12.7	1.1	1.1
18.3	18.5	16.9	22.1	5.6	10.3	6.0	5.3	19.6	19.8	1.3	1.2
24.0	22.2	16.6	17.9	6.8	6.2	9.7	9.6	15.0	14.9	1.2	1.1
10.9	32.8	25.1	28.5	5.2	7.9	8.7	9.0	17.9	18.9	1.6	1.6
20.6	25.0	15.2	17.9	7.3	9.0	7.2	7.3	18.7	17.5	0.8	0.9
30.9	30.6	16.4	17.7	7.5	7.1	5.1	4.1	9.7	6.9	0.8	0.8
25.0	21.9	40.8	38.5	34.5	30.9	4.7	4.6	10.9	11.3	1.1	1.1
20.4	23.0	19.6	19	9.7	11	5.0	4.4	8.6	13	0.8	0.5
15.7	15.2	21	22	15	9	5.0	4.4	13		0.6	
14.0	14.9	22	25	17	15	6.5	7.3	9	10	0.9	0.7
16.1	17.4	17.2	17.4	8.2	8.5	8.9	8.5	17.5	17.4	1.3	1.4
10.2	10.2	18	16	4	3	6.1	5.5	9	11	1.2	1.2
25.6	19.5	38.8	37.7	31.1	24.7	6.3	6.5	7.5	8.6	0.7	0.8
19.4	17.1	16	16	11	15	4.6	4.4	8	11	0.8	0.9
20.5	14.5	24.0	19.5	20.4	13.4	5.2	4.2	11.6	8.4	0.5	0.7
13.6	20.5	13.1	12.9	6.7	5.6	6.8	6.9	9.4	9.4	0.9	1.0

懸念されたが、予想したよりはるかに少ない頻度で、発症例でも程度は軽かった。

薬剤熱の1例と痒痒感の1例はいずれもアレルギーに基づくと思われるが、こうした例は、他の同系剤でもしばしばみられることが報告されている^{8,9)}。薬剤熱の場合、原疾患による発熱との鑑別を要するが、注意深く観察すると、薬剤の血中濃度がほぼピークに近づいた頃より発熱し、消失とともに下熱するので類似した熱型が続く。他の症状としては悪感を伴うが全身症状の悪化はなく、検査では白血球増加をみず、中止するとすぐ下熱し正常に復すること等で慣れるとすぐ鑑別出来る。痒痒感を含めたアレルギーの発現件数2件3.1%はこの系の薬剤としては、他剤と差異のないものと思われた。

CFIXは*in vitro*の抗菌力を反映して臨床的に優れた効果を認め、かつ安全性にも既存のcephem剤と差がなく、特に問題のないことが確認できた。総体的にUTIの治療上、本剤は有用性の高い抗菌剤と評価してよいと思われた。

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) 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
- 3) UTI研究会: UTI尿路感染症薬効評価基準(第2版)。*Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984
- 5) 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)
- 6) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男: 細菌性前立腺炎に対するCeftazidimeの有効性と安全性に関する検討。*Chemotherapy* 32: 870~881, 1984
- 7) 鈴木恵三, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 山越 剛, 岡田敬司: 抗菌剤少量投与法の薬効の動力学的観察 CefatrizineとCephalexinの急性単純性膀胱炎治療における比較。*Chemotherapy* 28: 115~128, 1980
- 8) 伊藤昌男, 城 祐孝: セファロsporin抗生物質(Cephalothin sodium-Lilly, Cefaloridine-Lilly, Cefalexin-Lilly)の副作用分析。最新医学31: 1385~1393, 1976
- 9) 藤井良知: Cefaclor. *Jap. J. Antibiotics* 35: 714~723, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME,
A NEW ORALLY ACTIVE CEPHEM ANTIBIOTIC,
IN THE FIELD OF UROLOGY

KEIZO SUZUKI and HIDEKI TAMAI
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA,
TADASHI OGAWA and MASANORI YANAOKA
Department of Urology, Fujita Gakuen University

Laboratory and clinical studies on cefixime (CFIX), a new oral cephem antibiotic, were made in the field of urology with the following results.

1) *In vitro* antibacterial activity : MICs of CFIX, CCL and CEX against 45 strains of clinical isolates were measured. The MICs of CFIX against 34 strains of *E. coli* and 11 strains of *K. pneumoniae* ranged from ≤ 0.025 to $0.78\mu\text{g/ml}$ and the peak MICs were 0.20 and $0.05\mu\text{g/ml}$, respectively. The activity of CFIX was 3 to 4 times more potent than that of CCL and 5 to 7 times greater than that of CEX.

2) Concentrations in human prostatic fluid (PF) : Concentrations of CFIX into prostatic fluid (PF) were detected as <0.01 to $0.83\mu\text{g/ml}$ (bioassay), or <0.25 to $<0.5\mu\text{g/ml}$ (HPLC) 1 to 3 hours after administration of 200mg and 400mg.

3) Clinical results : A total of 65 patients (64 with urinary tract infection and one with acute bacterial prostatitis) were treated with CFIX at daily doses of 100mg b.i.d., for 2 to 10 days, mainly for acute uncomplicated cystitis (AUC), and at 200mg b.i.d. for 5 to 26 days for most of the other infections. The overall effectiveness judged by doctors in charge was excellent in 46 patients, moderate in 11, fair in 1 and poor in 7 with an effectiveness rate of 88%. In 45 patients who could be evaluated by the UTI committee, the effectiveness rates in AUC, acute uncomplicated pyelonephritis and chronic complicated UTI were 100% (11/11), 100% (3/3) and 71% (22/31), respectively.

4) Side effects : Four cases were encountered in gastro-intestinal disorder and there was each one of allergic symptom of drug fever and itching (7.7% in total). Except one patient who had drug fever and diarrhea, CFIX treatment was possible to continue. Two cases showed abnormal laboratory data, one was a decrease of leucocyte, the other was a temporary decrease of thrombocyte. These returned to normal after the discontinuance of the drug.

5) Conclusion : CFIX provides more potent antibacterial activity and longer serum half life than other oral cephem antibiotics. From the data obtained, CFIX showed excellent clinical results on uncomplicated UTI and even on complicated UTI caused by gram-negative bacilli. There was little difference in safety between CFIX and other cepheims. CFIX is considered to be a useful drug in the treatment of urinary tract infections.