

Cefixime (CFIX) の尿路感染症に対する有用性について
—Bladder model を用いた基礎的検討および臨床的検討—

長谷川義和・藤本佳則・武田明久・加藤直樹
伊藤文雄・兼松 稔・坂 義人・西浦常雄
(主任：西浦常雄教授)

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

土井達朗

高山赤十字病院泌尿器科

新しく開発された経口セファロsporin誘導体である Cefixime (CFIX) について基礎および臨床的検討を行ない以下の結論を得た。

1. 教室試作の試験管内膀胱モデルを用い、Cefaclor (CCL) を対照薬剤として本剤の細菌学的効果を検討したが、本剤は CCL に比してより長時間にわたり細菌の再増殖を抑制した。
2. 本剤100mg を空腹時経口投与した場合の最高血中濃度は3時間後に0.81 μ g/ml を示し、半減期は1.86時間であった。尿中濃度のピークは2～4時間後で32.4 μ g/ml を示し、24時間後までに20.2%が回収された。
3. 臨床効果の検討では、急性単純性膀胱炎8例のうちUTI薬効評価を行ない得た6例は全例著効であった。慢性複雑性尿路感染症30例のうちUTI薬効評価を行ない得た26例の成績は、著効11例、有効1例、無効14例で有効率は46%であった。
4. 細菌学的効果では急性単純性膀胱炎症例より分離された株は全株が消失し、慢性複雑性尿路感染症例から分離された30株は21株が消失し、この細菌消失率は70%であった。
5. 本剤投与によると考えられる自覚的副作用は認めなかったが、臨床検査値でGPTおよびKの軽度上昇した1例を認めた。

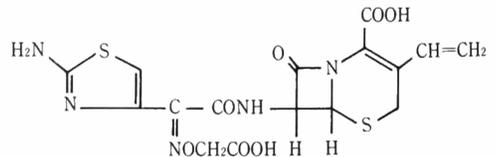
序 文

新しい経口セファロsporin誘導体である Cefixime (CFIX) は Fig. 1 のような構造式で分子量453.44の水に難溶性の抗菌性物質である。本剤は従来のセファロsporin剤に比し、 β -lactamase に対し高い安定性を有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* 等をはじめとするグラム陰性桿菌に対すぐれた抗菌作用を有している²⁾。本剤の体内動態の特徴は半減期が長く、投与後血清中、尿中に長時間にわたり有効濃度が持続される点であるため、今回は基礎的検討として教室試作の試験管内膀胱モデル³⁾を用いて本剤の *in vitro* での抗菌活性を CCL と比較した。また本剤の臨床効果については急性単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症に対する検討を行なった。

材料と方法

1. 複雑性膀胱炎を想定した膀胱モデルにおける抗菌力
対照薬剤として CCL を選び教室試作の試験管内膀胱モデルを用い本剤の抗菌作用を検討した。本モデルは試

Fig. 1 Chemical structure of CFIX



験管内と生体内との条件をできるだけ近づけ、少しでも生体に近い状態での試験管内膀胱感染実験を行なうため、O'GRADY ら⁴⁻⁹⁾が開発した装置に教室の河田らが改良を加え、本邦で紹介したものである³⁾。その概要は Fig. 2 に示したように①の濃度勾配発生装置により抗生剤含有液体培地 (Trypticase soy broth) と抗生剤非含有液体培地を一定の比率で混和し、作成された腎尿に相当する培地が⑥の膀胱に相当するガラス容器内に送られる。この容器の下方は円筒状に突出し、これを取りまくように濁度計が設置してあり、ここでの細菌数の変動

Fig. 2 Bladder model

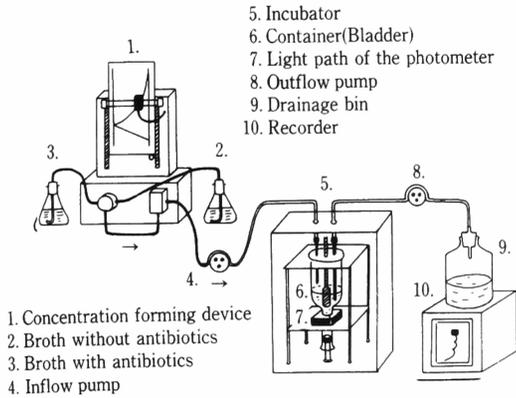
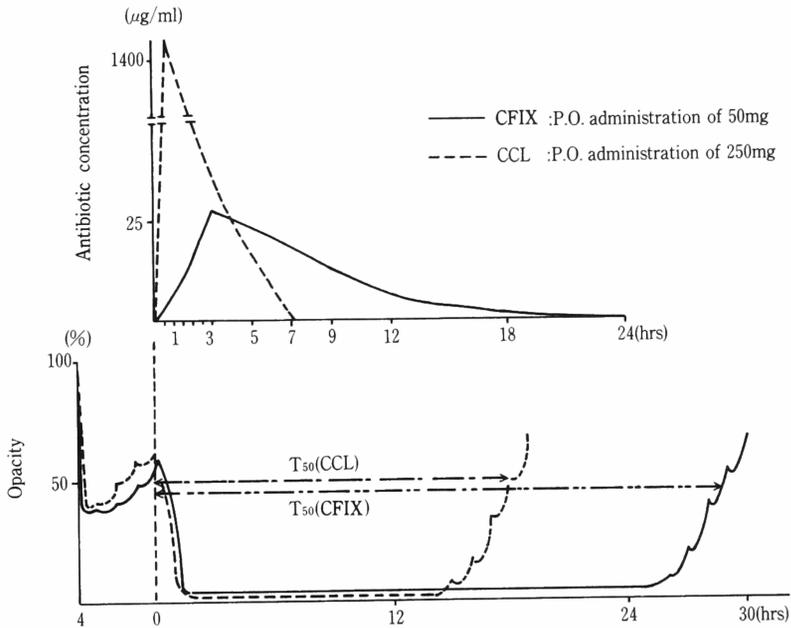


Table 1 MIC₈₀ of CFIX and CCL against clinical isolates

MIC ₈₀ to <i>E. coli</i> (97 strains) from uncomplicated UTI	CFIX : 0.39 μg/ml
	CCL : 3.13 μg/ml
MIC ₈₀ to <i>E. coli</i> (61 strains) from complicated UTI	CFIX : 0.39 μg/ml
	CCL : 3.13 μg/ml
MIC ₈₀ to <i>K. pneumoniae</i> (70 strains) from complicated UTI	CFIX : 0.2 μg/ml
	CCL : 6.25 μg/ml

Fig. 3 Comparison of growth inhibition time in bladder model CFIX vs CCL



を濁度で測定できるように工夫されている。今回、液体培地の流入速度は1 ml/分とし1時間毎に排液（排尿）を行ない、その際容器内に残す残液量（残尿量）を20 mlとした。膀胱尿中の薬剤濃度は各薬剤の腎尿中濃度に simulate させ、本剤は CCL に比し最高濃度は低いが持続時間は長く、一方 CCL は本剤に比し最高濃度は高いが持続時間は短くなるよう設定した。被験菌としては、当教室保存の急性単純性膀胱炎由来の *E. coli* と慢性複雑性尿路感染症由来の *E. coli*、*K. pneumoniae* のうちで両薬剤の MIC₈₀ に相当する MIC 値を保有する菌株を選定した (Table 1)。

2. 吸収, 排泄

健康な成人男子志願者 5 名に本剤 100mg カプセルを空腹時に投与し、血清中濃度は 12 時間後まで、尿中濃度は 24 時間後まで経時的に測定した。濃度の測定は寒天平板拡散法 (ディスク法) にて行なったが、培地には Nutrient agar (Difco) を使用し、検量線の作成には血清では新鮮ヒト血清、尿では 1/15M phosphate buffer, pH7.0 を用いた。

3. 臨床的検討

対象は昭和 58 年 2 月より昭和 59 年 3 月までの間に岐阜大学医学部付属病院泌尿器科および高山赤十字病院泌尿器科を受診した尿路感染症を有する患者で、試験参加の

同意を得た38例である。このうち急性単純性膀胱炎は8例であり、本剤50ないし100mgカプセルを1日2回、3日間食後に経口投与した。慢性複雑性膀胱炎は25例、慢性複雑性腎盂腎炎は5例であり、いずれも本剤50ないし100mgカプセルを1日2回、5～6日間食後に経口投与した。いずれの症例にも他の抗菌製剤および消炎剤など効果判定に影響する薬剤の併用は行わなかった。臨床効果はUTI薬効評価基準^{10,11)}と主治医の印象にしたがって判定し、併せて自他覚的副作用発現の有無についても検討を行なった。

成 績

1. 膀胱モデルにおける抗菌力

Fig. 3の上段のグラフは本剤50mgとCCL250mgをそれぞれ空腹時に経口投与した後の尿中濃度の推移を示しており、本モデルのガラス容器内においてこの濃度が得られるよう濃度勾配発生装置を作動させた。下段のグラフは縦軸にガラス容器内の濁度、横軸に時間をとり被験菌がfull growthの状態での濁度を100%とし、4時

間後までは抗生剤非含有培地が1 ml/分の速度で容器内に流入しているが、常に1時間毎に20mlの残液(残尿)を残して排液(排尿)が行なわれている状態の細菌増殖カーブである。4時間後より抗生剤含有培地が入り始めると急速に細菌数が減少するため濁度は下降するが、その後一定の時間が経過し抗生剤濃度が低下すると細菌の再増殖が開始され濁度の上昇を認める。本剤とCCLとの抗菌力についての比較は、抗生剤含有培地が入り始めた時点から細菌の再増殖により濁度が50%にまで回復した時点までの時間(T₅₀)を指標とした。被験菌が急性単純性膀胱炎由来*E. coli*の場合、T₅₀はCCLが18時間であるのに対し本剤は29時間と約1.6倍の増殖抑制時間を示した(Table 2)。慢性複雑性尿路感染症由来*E. coli*の場合、CCLの15時間に対して本剤は29時間と約1.9倍の延長をみると、*K. pneumoniae*の場合ではCCLの14時間に対して本剤は36時間で約2.6倍とすべて本剤の方が増殖抑制時間が長かった。これらのことから生体の膀胱に近い条件下の検討でも本剤の抗菌作用がCCLに比してすぐれたもので

Table 3 Clinical summary of uncomplicated

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom *	Pyuria *
				Dose (mg× /day)	Route	Duration (day)		
1	26	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	± —	± —
2	54	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	± —	± —
3	65	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	+ —	+ —
4	62	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	± —	+ —
5	56	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	± —	± —
6	55	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	+ —	+++ —
7	25	F	A. U. C.	100×2	p. o.	3	± —	± —
8	40	F	A. U. C.	50×2	p. o.	3	± —	± +

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis
* Before treatment
After treatment

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

Table 2 Comparison of T₅₀ between CFIX and CCL

Drug	MIC ₈₀ * (µg/ml)	T ₅₀ (hrs)
CFIX	0.39	29
CCL	3.13	18

* MIC₈₀ : determined against *E. coli* (97 strains) from uncomplicated UTI

Drug	MIC ₈₀ * (µg/ml)	T ₅₀ (hrs)
CFIX	0.39	29
CCL	3.13	15

* MIC₈₀ : determined against *E. coli* (61 strains) from complicated UTI

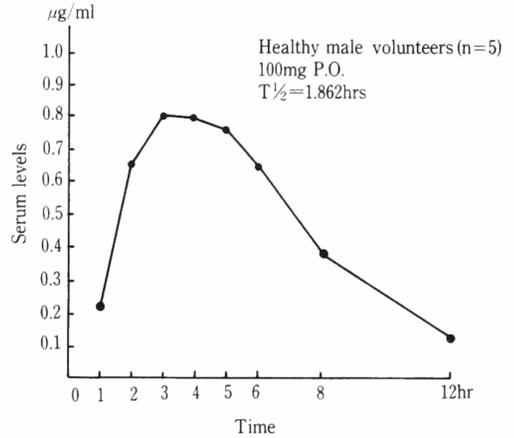
Drug	MIC ₈₀ * (µg/ml)	T ₅₀ (hrs)
CFIX	0.2	36
CCL	6.25	14

* MIC₈₀ : determined against *K. pneumoniae* (70 strains) from complicated UTI

UTI patients treated with CFIX

Bacteriuria *			Evaluation**		Side effects
Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr.	
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁶	/	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	/	Excellent	—
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	/	Good	—

Fig. 4 Serum levels of CFIX



あることが示唆された。

2. 吸収, 排泄

健康成人男子 5 名に本剤100mg を空腹時に経口投与した (Fig. 4)。血清中濃度は 3 時間後に 0.81 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し, 以後 1.86 時間の半減期で減少し 12 時間後でも 0.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中濃度は 0 ~ 2 時間後が 10.1 $\mu\text{g/ml}$ で 2 ~ 4 時間後には 32.4 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し, 以後漸減した。また 24 時間後までの尿中回収率は 20.2% であった (Fig. 5)。

3. 臨床成績

急性単純性膀胱炎の患者 8 名に対し本剤 50 ないし 100 mg を 1 日 2 回, 3 日間経口投与した (Table 3)。このうち UTI 薬効評価基準に合致したのは 6 例で全例著効であった (Table 4)。細菌学的効果を見ると, 投与前に検出された菌株 6 株はすべて *E. coli* で投与後には全株が消失した。MIC と細菌学的効果との関係を見ると, 消失した株はすべて MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また, 主治医の判定では, 排尿痛等の自覚症状と尿中細菌は消失したが, 膿尿が持続したため有効と判定された 1 例 (Case No. 8) を除く 7 例全例が著効であった。

Fig. 5 Urinary excretion of CFIX

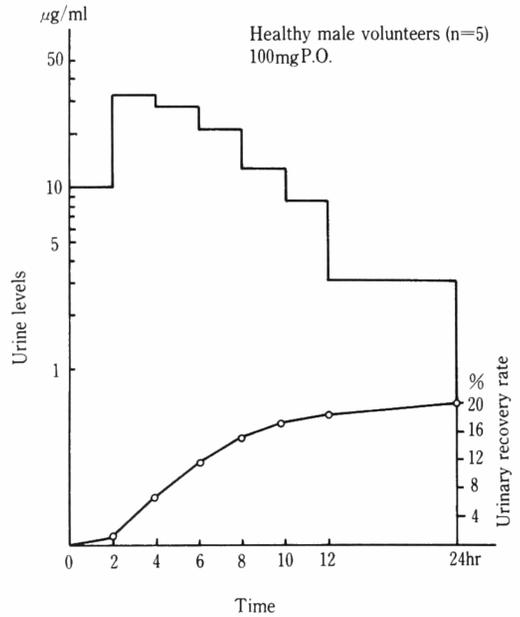


Table 4 Overall clinical efficacy of CFIX in acute uncomplicated cystitis
50-100mg \times 2/day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	6									6 (100%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		6 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 6
Effect on pyuria		6 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (100%)									Overall effectiveness rate $\frac{6}{6}$ (100%)
<input type="checkbox"/> Moderate		0									
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		0									

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI
50~100mg×2/day, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	11			
Decreased					0 (0%)
Replaced	1			5	6 (23%)
Unchanged	4	1	4		9 (35%)
Effect on pyuria	16 (62%)	1 (4%)	9 (35%)		Patient total 26
Excellent	11 (42%)		Overall effectiveness rate $\frac{12}{26}$ (46%)		
Moderate	1				
Poor (including Failure)	14				

Table 7 Overall clinical efficacy of CFIX classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)	0	0	1	0%
	3 rd group (Upper UTI)	2 (8%)	2	0	0	100%
	4 th group (Lower UTI)	19 (73%)	8	0	11	42%
	Sub total	22 (85%)	10	0	12	45%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	
	6 th group (Catheter not indwelt)	4 (15%)	1	1	2	50%
	Sub total	4 (15%)	1	1	2	50%
Total		26 (100%)	11	1	14	46%

慢性複雑性尿路感染症の30例に対し本剤50ないし100mgを1日2回、5～6日間経口投与した (Table 5)。このうちUTI薬効評価基準に合致した症例は26例であり、著効11例、有効1例、無効14例で総合有効率は46%であった (Table 6)。疾患病態群別にみると (Table 7)、単独菌感染症例の有効率は45%であったが、複数菌感染症の4例はすべて第6群であり、著効1例、有効1例、無効2例で有効率は50%と比較的良好成績であった。細菌学的効果をみると (Table 8)、投与前に分離された菌株は30株でこのうち21株は投与後に消失したが、*S. epidermidis* 1株、*E. faecalis* 2株、*E.*

aerogenes 1株および*P. aeruginosa*の5株中4株、*E. coli*の11株中1株は投与後も存続し、全体としての細菌消失率は70%であった。投与後出現菌は*E. faecalis* 2株、*E. cloacae* 2株、*S. marcescens* 1株、*P. aeruginosa* 1株の6株であった (Table 9)。MICと細菌学的効果との関係を見ると (Table 10)、*E. coli*の1株を除けばMICが1.56μg/ml以下の株はすべて消失しており、消失率の低い*E. faecalis*や*P. aeruginosa*はMICが50μg/ml以上の株が大半を占めていた。なお、主治医判定の総合効果は著効11例、有効7例、やや有効6例、無効6例で有効率は60%であった。

Table 5 Clinical summary of complicated

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*
			Underlying condition			Dose (mg \times /day)	Route	Duration (day)	
9	54	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
10	74	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100 \times 2	P. O.	5	+ -
11	69	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-6	100 \times 2	P. O.	5	- -
12	68	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100 \times 2	P. O.	5	# -
13	64	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100 \times 2	P. O.	5	+ -
14	77	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100 \times 2	P. O.	5	+ -
15	52	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
16	74	M	C. C. P. Lt. renal stone		G-3	100 \times 2	P. O.	5	- -
17	55	F	C. C. C. Neurogenic bladder Vesicosigmoid fistula		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
18	62	M	C. C. C. Urinary meatus stricture		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
19	66	M	C. C. C. Prostate cancer		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
20	83	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-6	100 \times 2	P. O.	5	- -
21	73	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100 \times 2	P. O.	5	+ -
22	86	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -
23	67	M	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100 \times 2	P. O.	5	- -

UTI patients treated with CFIX

Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects
	Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Poor	Poor	-
†	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	>400			
+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Excellent	-
-	-					
+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.2 ≤0.025	Moderate	Good	-
-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	>400			
+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Poor	Good	-
-	<i>E. coli</i>	10 ³	0.2			
†	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	/	Poor	Fair	-
±	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷				
±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
-	-					
†	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
-	-					
+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
-	-					
+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Poor	Poor	-
+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	>400			
+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100	Poor	Fair	-
±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵				
†	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	-
-	-					
±	<i>P. mirabilis</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁷	≤0.0125 0.1	Excellent	Excellent	-
-	-					
†	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
-	-					
±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.025	Poor	Fair	-
+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	>400			
†	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	Poor	Poor	-
†	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	400			

* Before treatment

* After treatment

Table 5

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms *
			Underlying condition			Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)	
24	81	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	— —
25	72	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	# —
26	69	M	C. C. P. Neurogenic bladder Rt. renal stone	—	G-6	100 × 2	P. O.	5	— —
27	80	M	C. C. P. Lt. hydronephrosis	—	G-6	100 × 2	P. O.	5	— —
28	59	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	— —
29	72	M	C. C. C. B. P. H. (Post prostatectomy)	—	G-2	100 × 2	P. O.	5	— —
30	66	M	C. C. C. Lt. renal stone Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	— —
31	46	F	C. C. P. Nephritic cyst Perinephritic abscess	—	G-3	100 × 2	P. O.	5	— —
32	77	M	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	— —
33	71	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	— —
34	61	M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-4	100 × 2	P. O.	5	+ +
35	56	F	C. C. C. Vesicosigmoid fistula	—	G-4	50 × 2	P. O.	6	— —
36	42	F	C. C. P. Renal stone	—	/	100 × 2	P. O.	5	— ±
37	69	M	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethra)	/	100 × 2	P. O.	5	— —
38	80	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	/	100 × 2	P. O.	5	— — — ***

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

(Continued)

Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects
	Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	/	Excellent	Excellent	-
-	-	-				
#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.025	Poor	Fair	-
#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>400			
+	<i>P. mirabilis</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁵	0.05 25	Poor	Fair	-
#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	25			
+	<i>E. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i>	10 ⁶	50 1.56	Poor	Poor	-
+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	400			
#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-			
#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	200	Poor	Poor	-
-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷				
+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50	Poor	Poor	-
+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	12.5			
#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-			
±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
-	-	-	-			
±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	>400	Poor	Fair	-
-	<i>E. faecalis</i>	10 ³	>400			
#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	3.13	Poor	Good	-
-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	12.5			
#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	/	Good	-
-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	200			
+	-	/	/	/	Good	-
-	-	/	/	/		
+	-	/	/	/	Good	-
-	-	/	/	/		
#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	200	/	Good	-
-***	<i>E. faecalis</i> ***	10 ³	/			

* Before treatment
 * After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation
 *** After 3 days treatment

Table 8 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0 %)	1
<i>E. faecalis</i>	2	0 (0 %)	2
<i>E. coli</i>	11	10 (91%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	5	5 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0 %)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	0
Total	30	21 (70%)	9

* regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after CFIX treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	2 (33%)
<i>E. cloacae</i>	2 (33%)
<i>S. marcescens</i>	1 (17%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (17%)
Total	6 (100%)

* regardless of bacterial count

副作用発現の有無を自覚症状および血液生化学検査により検討した (Table 11, 12)。自覚的副作用は1例もみられなかったが、Table 5のCase 12においてGPTが29IU/Lから63IU/L、Kが4.4mEq/Lから5.4mEq/Lと軽度の変動を示し、本剤投与との関連を否定し得なかった。

考 察

本剤の細菌学的効果の特徴は従来のセファロスポリン系経口抗生剤に比し β -lactamaseに安定性があり¹⁾、*Citrobacter*、*Enterobacter*および*S. marcescens*など日和見感染症の原因菌をはじめ*E. coli*、*K. pneumoniae*など尿路感染症の原因菌として頻度の高いグラム陰性桿菌に対しすぐれた抗菌作用を示すという点である²⁾。また本剤は体内動態にも特徴があり、従来のセファロスポ

リン系経口抗生剤に比して血中半減期が長く、尿中にも長時間にわたり抗菌活性が持続する。著者らはこうした尿路感染症の治療薬として有利な条件を有している本剤について、生体に近い条件を再現できる試験管内膀胱モデルを用いてCCLを対照薬剤としその効果を検討したところ、本剤はCCLに比し明らかに長い細菌増殖抑制効果を発揮することが判明し、これは臨床上有意義と考えられた。試験管内膀胱モデルは薬剤濃度を尿中濃度にsimulateさせることができ、さらに腎尿による希釈や排尿によるwash out effectも加味されているため、より生体に近い条件下で抗生物質の抗菌効果を検討できるが、この実験系を用いて本剤の適正な投与量、投与間隔の設定の検討も今後可能と思われる。

本剤の吸収、排泄について第31回日本化学療法学会東日本支部総会で齋藤¹²⁾がまとめているが、本剤100mgを健康成人に空腹時経口投与した場合、血清中濃度は4時間後に1.49 μ g/mlのピークに達し2.45時間の半減期で減少し12時間後でも0.27 μ g/mlの濃度を示した。また尿中濃度は4~6時間後に58.1 μ g/mlのピークに達し、以後漸減するものの12~24時間後でも5.8 μ g/mlと高濃度が持続した。このように本剤は血中半減期が長く、尿中に長時間にわたり抗菌活性を有するが、ちなみに教室保存の急性単純性膀胱炎由来*E. coli* 97株と慢性複雑性膀胱炎由来*E. coli* 61株に対するMIC₈₀はいずれも0.39 μ g/mlであり、本剤がグラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌スペクトルを持つことを考え合わせると、尿路感染症の治療上、本剤は1日2回の投与で十分効果が期

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response to CFIX treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size				10 ⁶ bacteria/ml				Not done	Total				
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100	200	400	>400
<i>S. epidermidis</i>							0/1										0/1	
<i>E. faecalis</i>												0/1				0/1	0/2	
<i>E. coli</i>	1/1	1/1		7/8			1/1										10/11	
<i>K. pneumoniae</i>	3/3	1/1	1/1														5/5	
<i>E. aerogenes</i>																	0/1	
<i>S. liquefaciens</i>										1/1							1/1	
<i>P. mirabilis</i>	1/1	1/1															2/2	
<i>M. morgani</i>			1/1														1/1	
<i>P. aeruginosa</i>							0/1				0/1	0/1	0/1				1/1	
<i>Acinetobacter</i>						1/1											1/1	
Total	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	7/8 (88%)			2/2 (100%)	0/2 (0%)			1/1 (100%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)		0/1 (0%)	1/2 (50%)	21/30 (70%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

待できる薬剤であると思われる。今回の検討では血中、尿中濃度ともに全国集計に比しやや低値となったが、これは検討例数が5例と少ないことや、本剤が経口剤であること、また胆汁移行の良い薬剤であるため血中、尿中濃度に多少の変動が生じた結果と考えられる。

臨床効果について熊澤の全国集計¹²⁾ではUTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎126例中著効85例、有効38例、無効3例で総合有効率は97.6%とすぐれた成績を示しており、著者らの検討とも一致したが、起炎菌としては*E. coli*が圧倒的に多く本剤の*in vitro*での抗菌作用をよく反映したものである。一方、複雑性尿路感染症183例の効果は著効63例、有効59例、無効61例で総合有効率は66.7%であったが、著者らの検討では単独菌感染症例が22例(85%)と多い割には総合有効率は46%と低い結果となった。この有効率低下の最大の原因は第4群の有効率の低下(42%)にあると考えられる。一般に第3群や第4群は他の群に比し高い有効率が得られるのが普通であり、今回の検討ではやや低値となったものの、この群の細菌消失率は19株中12株が消失しており、63%となり、特に低いわけではないと考えられる。存続した菌株は7株で、その内訳は*P. aeruginosa* 3株(MIC: 3.13, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$)、*E. coli* 1株(MIC:

0.2 $\mu\text{g/ml}$)、*E. faecalis* 1株(MIC: >400 $\mu\text{g/ml}$)、*S. epidermidis* 1株(MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$)および*E. aerogenes* 1株(MIC: 未検)で、この中にはMICの高い菌株が3株認められ、一般に*E. aerogenes*も高いMICを示すものと思われる。MICが低いにもかかわらず消失しなかった菌株のうち*P. aeruginosa*の1株はMICが3.13 $\mu\text{g/ml}$ から400 $\mu\text{g/ml}$ への耐性化を認め、*E. coli*の1株は菌数が減少(10⁶→10³cells/ml)した。他の1株の*S. epidermidis*については菌数の減少もみられず、そのMICが低いにもかかわらず効果のみられなかった原因は不明である。一方細菌は消失したが無効と判定されたものは、4例すべてが菌交代症例でいずれもMIC>400 $\mu\text{g/ml}$ を示す*E. cloacae*(2株)、*P. aeruginosa*(1株)、*E. faecalis*(1株)に代っていた。これらのことを総合すると、有効率が若干低かった原因は本剤の抗菌力が弱いだけでなく、これらの症例、ひいては感染菌に傾りがあったためと考えられる。

自覚的副作用は今回の検討では1例も認められなかったが、臨床検査値の変動では本剤投与後にGPT、Kの軽度上昇した1例を経験した。本症例は68才で基礎疾患に前立腺肥大症のある慢性複雑性膀胱炎の男性である。本症例には肝機能障害の既往はなく投与終了3週後には

Table 11 Laboratory

Case No.	Before After	RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)
1	B	457	14.1	43.0	7,700	22.4	12	8
	A						11	9
2	B	492	15.5	45.0	14,900	33.5	22	28
	A						31	34
3	B	405	12.5	36.2	5,000	24.3	18	10
	A						20	11
4	B	395	12.7	37.6	7,200	25.4	13	11
	A						16	12
5	B	452	14.0	42.9	10,800	18.1	20	10
	A						24	16
8	B	437	13.4	41.4	8,100	26.7	15	17
	A						13	11
9	B	411	11.9	36.7	3,000	13.8	59	46
	A						58	44
10	B	443	14.0	42.6	8,800	33.5	20	20
	A						21	16
11	B	367	12.0	36.0	4,200	19.3	120	80
	A						129	77
12	B						21	29
	A						33	63
13	B	499	16.8	51.9	13,500	24.1		
	A							
14	B	420	12.7	37.8	3,100	28.1	22	15
	A						24	16
15	B	467	12.7	39.5	5,300	26.4	18	13
	A						19	14
16	B						28	16
	A						17	12
17	B	416	12.3	36.2	5,600	22.4	25	20
	A						24	18
18	B	437	13.8	41.2	10,200	28.2	20	13
	A							
19	B	419	13.0	39.1	7,000	30.8	20	23
	A						22	22
30	B	500	16.8	50.6	5,400	20.0	15	11
	A						16	13
31	B	339	10.9	36.0	11,400	48.5	24	22
	A						28	21
34	B						48	54
	A						68	59
35	B	389	11.3	34.0	5,400	19.6	21	12
	A						23	15
36	B	391	12.6	37.0	4,900	19.5	17	13
	A						22	15
37	B	487	16.5	47.4	9,300	24.7	24	26
	A						38	33

findings of CFIX

Al-Pase (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	D-Bil. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	Urine (Protein)	Serum electrolyte (mEq/l)		
						Na	K	Cl
89	12.7	0.9			+	140	3.6	102
88	11.3	0.9			-	142	4.3	102
194	17.2	0.8	0.4	0.7		143	4.0	102
187	15.5	0.9				141	4.4	100
139	12.4	1.0				145	4.2	105
135	14.7	0.9				146	3.9	105
157	13.5	0.8			+	139	3.9	101
162	14.9	0.8			-	138	4.4	99
240	13.0	0.9				146	4.4	103
208	13.7	0.9				143	4.7	103
110	9.2	0.8			+	143	3.9	103
98	8.7	0.8			+	145	4.0	105
176	13.2	0.7			+	143	4.2	106
	12.8	0.9			+	142	3.9	106
199	15.1	0.1			±	139	4.3	98
172	18.4	0.8			-	144	3.9	102
169	15.4	0.6			+	145	4.1	105
158	11.2	0.5			-	143	4.0	106
182	26.2	1.4	0.2	0.6	#	144	4.4	101
160	21.7		0.2	0.5	-	143	5.4	103
	17.8	1.2				144	4.5	102
	15.8	0.9				141	4.3	100
122	15.8	0.9				141	4.6	103
116		1.0				140	4.1	101
235	14.8	0.8	0.5	0.6	±			
214	15.6	0.8	0.3	0.6	-			
129	21.7	1.6	0.4	0.5	±	144	4.4	106
111	28.6	1.6		0.4	-	153	4.9	112
194	11.2	0.9			+	143	3.6	105
202	13.8	1.0			+	142	3.6	104
					±			
224	18.8	1.4			-	138	3.9	105
198	13.9	1.2			+	143	4.6	108
172	13.3	1.1			±	142	4.7	104
177	15.5	1.5	0.3	0.5		143	4.2	99
166	14.8	1.4	0.4	0.5		143	3.9	102
463	11.0	1.2				139	4.2	104
440	8.1	1.2				140	6.5	103
228	21.9	1.0	0.4	0.4		143	4.4	104
244	21.8	1.1	0.3	0.5		143	4.0	100
167	13.8	1.3				143	3.2	105
176	21.7	1.9				149	3.9	109
83					-	136	3.8	103
95					±	140	4.4	99
154	18.8	1.2			+	140	4.0	98
155	19.8	1.3			±	131	4.3	90

Table 12 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation									
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	14 (100%)									14 (100%)	
Hb	14 (100%)									14 (100%)	
Ht	14 (100%)									14 (100%)	
WBC	14 (100%)									10(71.4%)	4(28.6%)
Platelet	13 (100%)					1		1(7.7%)		12(92.3%)	
S-GOT	21 (100%)						1	1(4.8%)		20(95.2%)	
S-GPT	21 (100%)			1	1(4.8%)		1	1(4.8%)		19(90.4%)	
Al-p	20 (100%)									20(100%)	
BUN	20 (100%)						1	1(5.0%)		18(90.0%)	1(5.0%)
S-Cr	20 (100%)						1	1(5.0%)		19(95.0%)	
D-Bil.	4 (100%)									4(100%)	
T-Bil.	5 (100%)									5(100%)	
Urine (Protein)	14 (100%)									6(42.9%)	8(57.1%)
Na	21 (100%)						2	2(9.5%)		19(90.4%)	
K	21 (100%)			1	1(4.8%)		2	2(9.5%)		18(85.7%)	
Cl	21 (100%)						2	2(9.5%)		19(90.4%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		1				6					

25IU/Lと正常化し、併用薬剤もないことから、本剤との関係を否定し得なかった。腎機能については本剤投与前のBUN値が26.2mg/dlとやや高値であり、腎機能の障害の関与も否定できないが、Kは本剤投与後より上昇していることよりGPTと同様本剤投与との関係も否定し得なかった。稲松の全国集計¹²⁾では、GPTの上昇が3.2%、Kの上昇も本例のみで、臨床検査値の異常の発現率は低かった。一方全国集計¹²⁾の自覚的副作用発現率は1,369例中38例(2.8%)と低く、主に消化器症状であった。

以上より本剤は重篤な副作用はなく、臨床的には1日2回の投与で急性単純性尿路感染症はもとより、複雑性尿路感染症にも有効で安全な経口抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 3) 河田幸道, 説田 修, 西浦常雄: 試験管内膀胱モデルについて. *Chemotherapy* 29: 1143~1148, 1981
- 4) O'GRADY, F.: I. P. MACKINTOSH, D. GREENWOOD & B. W. WATSON: Treatment of "bacterial cystitis"

- in fully automatic mechanical models simulating conditions of bacterial growth in the urinary bladder. *Br. J. Exp. Path.* 54: 283~290, 1973
- 5) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: The comparative performance of beta-lactam antibiotics against ampicillin sensitive *Escherichia coli* in conditions simulating those of the infected urinary bladder. *Br. J. Exp. Path.* 55: 245~250, 1974
 - 6) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: Response of ampicillin resistant *Escherichia coli* to cephalosporins in an *in vitro* model simulating conditions of bacterial growth in the urinary bladder. *Br. J. Exp. Path.* 56: 167~171, 1975
 - 7) GREENWOOD & F. O'GRADY: Is your dosage really necessary? Antibiotic dosage in urinary infection. *Brit. Med. J.* 2: 665~667, 1977
 - 8) GREENWOOD, D. & O'GRADY: Factors governing the emergence of resistance to nalidixic acid in treatment of urinary tract infection. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 12: 678~681, 1977
 - 9) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: An *in vitro* model of the urinary bladder. *J. Antimicrob. Chemother.* 4: 113~120, 1978
 - 10) 大越正秋, 河村信夫, 他: UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
 - 11) 大越正秋 (UTI研究会代表): UTI薬効評価基準(補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
 - 12) 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)

USEFULNESS OF CEFIXIME IN URINARY TRACT INFECTION
FUNDAMENTAL STUDY WITH *IN VITRO* MODEL OF
URINARY BLADDER AND CLINICAL STUDY

YOSHIKAZU HASEGAWA, YOSHINORI FUJIMOTO, AKIHISA TAKEDA
NAOKI KATO, FUMIO ITO, MINORU KANEMATSU,
YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University, School of Medicine
(Director : Prof. T. Nishiura)

TATSUO DOI
Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

We investigated the usefulness of cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin, in patients with UTI in fundamental and clinical studies and obtained the following results :

1. In a fundamental study using a bladder model, CFIX inhibited bacterial regrowth longer than the reference drug, cefaclor.

2. In healthy volunteers given an oral dose of 100mg of CFIX under fasting condition, the serum concentrations peaked at $0.81\mu\text{g/ml}$ 3 hours after dosing, with a half-life of 1.86 hours. CFIX concentrations in the 2~4-hr urine peaked at $32.4\mu\text{g/ml}$ and the urinary recovery at 24 hours was 20.2%.

3. The clinical effect of CFIX according to the criteria of UTI committee in Japan was excellent in all 6 patients with acute uncomplicated cystitis. In complicated UTI, 26 of the 30 patients could be evaluated : The clinical effect was excellent in 11 ; good in 1 ; and poor in 14 ; with an effectiveness rate of 46%.

4. All the strains isolated from patients with acute uncomplicated cystitis were eradicated and 21 of the 30 strains isolated from patients with chronic complicated UTI were eradicated. The bacteriological eradication rate was 70%.

5. No subjective side effects were seen in any of the patients. GPT and K increased slightly in one patient.