

尿路感染症に対する Cefixime (CFIX) の臨床的検討

和志田裕人・津ヶ谷正行・岩瀬 豊

平尾憲昭・阪上 洋

愛知県厚生農業協同組合連合会

更生病院泌尿器科

尿路感染症について、Cefixime (CFIX) の臨床的検討を行った。

対象疾患は、急性単純性膀胱炎34例、複雑性尿路感染症14例、淋菌性尿道炎15例および急性尿道炎と急性前立腺炎を併発した1例の計64例であり、本剤の投与量は複雑性尿路感染症では1回100または200mgを1日2回内服にて5～18日間投与し、急性単純性膀胱炎、淋菌性尿道炎および尿道炎と前立腺炎を併発した症例では1回50または100mgを1日2回内服にて2～14日間投与した。効果判定は、主治医による判定およびUTI薬効評価基準による判定を実施した。

急性単純性膀胱炎の主治医 (34例) およびUTI薬効評価基準 (30例) による判定では有効率はともに100%であった。複雑性尿路感染症の主治医 (13例) およびUTI薬効評価基準 (11例) による判定では有効率はそれぞれ30.8%、36.4%であった。また淋菌性尿道炎 (15例) および尿道炎と前立腺炎を併発した症例 (1例) の主治医による臨床効果は100%であった。

細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎より分離した32株はすべて消失し、複雑性尿路感染症より分離した21株中11株が消失し、消失率は52.4%、淋菌性尿道炎では分泌物中の細菌は投与翌日にはすべて消失し、尿道炎・前立腺炎の1例より分離した *E. coli* と *S. epidermidis* は消失した。

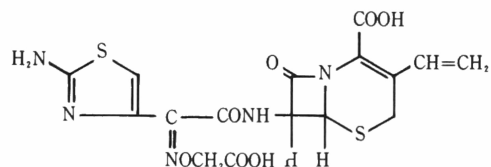
副作用は64例中下痢のために投与を1日で中止した1例だけであった。臨床検査は51例において実施し、好酸球増加2例およびGOT、GPT、 γ -GTPの上昇1例の3例に軽度な異常値の出現を認めた。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用のセファロsporin誘導体である。化学名は (6R, 7R)-7- [(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxymino) acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo- [4,2,0] -oct-2-ene-2-carboxylic acid で、Fig. 1 で示すようにセファロsporin酸の3位にビニル基を、7位の側鎖にカルボキシメトキシイミノ基を有する (Fig. 1)。

本剤は、従来の経口用セファロsporin剤、ペニシリン剤と異なり各種の β -ラクタマーゼに安定であり¹⁾。抗菌力では *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌に対してはもちろんのこと従来の経口セファロsporin剤で抗菌力の弱い *N. gonorrhoeae*, *Serratia*, Indole (+) *Proteus* にも優れた抗菌力を示すほか、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しても他の経口セファロsporin剤と同等の抗菌力を示す^{2,3)}。また体内動態においては血清中濃度のピーク値は、従来の経口用セファロsporin剤より低いが、半減期は長く、有効尿中濃度の持続時間も長い特徴を有する⁴⁾。

今回、われわれは藤沢薬品から本剤の提供を受け、尿路感染症に対して使用する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Structure of Cefixime



1. 対象および方法

昭和58年1月から59年3月までに更生病院泌尿器科に入院 (症例35, 37, 41, 44, 46, 47, 48, 64) または外来を受診した尿路感染症の患者64例を対象とした。

診断名は、急性単純性膀胱炎34例、複雑性尿路感染症14例 (複雑性腎盂腎炎2例、複雑性膀胱炎12例)、淋菌性尿道炎15例および急性尿道炎と急性前立腺炎を併発した1例で、性別は男性26例、女性38例であり、年齢は18～81才であった。本剤の投与に先だちアレルギー既往歴の調査を実施しペニシリン系、セフェム系薬剤にアレルギー

Table 1 Clinical summary of

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*
				Dose (mg/day)	Route	Duration (day)		
1	38	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$
2	65	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	14	$\frac{+}{+}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
3	26	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	15	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{\pm}{-}$
4	42	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
5	47	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$
6	46	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{+}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
7	66	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
8	24	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	14	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
9	66	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	14	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
10	47	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
11	51	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
12	57	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$

uncomplicated UTI patients treated with CFIX

Bacteriuria *			Evaluation**		Side effects Remarks
Species	Count	M I C (10 ⁶ cells/ml)	U T I	D r	
<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	— — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁷ — —	0.39 — —	Moderate	Good	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	0.05 — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	0.39 — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	0.2 — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁷ — —	— — —	Moderate	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	0.2 — —	Excellent	Good	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	— — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	0.2 — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	— — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ — —	— — —	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	— — —	Excellent	Excellent	—

Table 1

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*
				Dose (mg/day)	Route	Duration (day)		
13	24	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{+}$	$\frac{+}{-}$
14	54	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	3	$\frac{+++}{-}$	$\frac{+}{-}$
15	43	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$
16	28	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	3	$\frac{+++}{-}$	$\frac{+}{-}$
17	48	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$
18	53	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$
19	65	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$
20	23	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$
21	30	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+++}{-}$ $\frac{-}{-}$
22	35	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
23	68	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+++}{-}$ $\frac{-}{-}$
24	23	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+++}{-}$ $\frac{-}{-}$
25	53	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$ $\frac{-}{-}$
26	18	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$

(Continued)

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks
Species	Count	M I C (10 ⁶ cells/ml)	U T I	D r	
<i>E. coli</i> —	10 ⁴	0.2	Moderate	Excellent	—
<i>E. coli</i> —	> 10 ⁷	0.2	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 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷	≤ 0.025	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> —	> 10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
<i>K. pneumoniae</i> <i>β-streptococci</i> — —	> 10 ⁷	0.05 0.39	Excellent	Excellent	—
<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> — —	> 10 ⁷	0.05 0.2	Excellent	Excellent	—
<i>S. epidermidis</i> — —	10 ⁶	25	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	> 10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—

Table 1

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Sympton*	Pyuria*
				Dose (mg/day)	Route	Duration (day)		
27	52	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	+	+
							—	—
							—	—
28	58	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	+	⦿
							—	—
							—	—
29	60	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	3	+	⦿
							—	—
							—	—
30	35	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	14	⦿	⦿
							—	—
							—	—
31	55	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	4	+	⦿
							—	—
							—	—
32	23	F	A. S. C.	50 × 2	P. O.	7	+	⦿
							—	—
							—	—
33	56	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	7	+	⦿
							—	—
							—	—
34	32	F	A. S. C.	100 × 2	P. O.	2	+	⦿
							—	—
							—	—

A.S.C. : Acute simple cystitis

* Before treatment
After 2-3 days treatment
After treatment

ギー歴がないことを確認した。また、本剤の投与にあたっては、患者の同意を得た。

投与方法は複雑性尿路感染症では1回100または200mgを1日2回（朝・夕）、5～18日間、急性単純性膀胱炎では1回50または100mgを1日2回（朝・夕）、3～14日間、淋菌性尿道炎では1回50または100mgを1日2回（朝・夕）、2～14日間、および尿道炎と前立腺

炎を併発した症例には1回100mgを1日2回（朝・夕）、12日間とした。また、製剤は、1カプセル中CFIX 50mg 力価含有カプセルと100mg 力価含有カプセルを使用した。なお、消炎剤、抗菌製剤の併用を行った症例はなかった。

主治医による効果判定は、排尿痛等の自他覚症状、尿所見の改善度および細菌の消長を指標に主治医が「著

(Continued)

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks
Species	Count	M I C (10 ⁶ cells/ml)	U T I	D r	
<i>E. coli</i> — —	10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____			
<i>S. epidermidis</i> —	>10 ⁷ _____ _____	25 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____	Excellent	Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____		Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____			
<i>E. coli</i> <i>α-streptococcus</i> —	10 ⁵ _____ _____	0.39 ≤0.0125 _____ _____		Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ _____ _____	0.39 _____ _____		Excellent	—
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.2 _____ _____			
<i>E. coli</i> — —	>10 ⁷ _____ _____	0.39 _____ _____			

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

効」,「有効」,「やや有効」,「無効」の4段階で実施し, UTI薬効評価基準による判定はUTI薬効評価基準(第2版)に準じて行った⁵⁾。
また,本剤投与前後の尿中から分離された菌に対する抗菌力をCFIX,CCL,CEX,AMPC(一部の症例ではABPC)について日本化学療法学会標準法によりMICを測定した⁶⁾。

II. 成 績

急性単純性膀胱炎に対して本剤を使用した34例の一覧表をTable 1に示す(Table 1)。そのうちUTI薬効評価基準の効果判定日に合致しなかった4例を除いた30例でUTI薬効評価を行った。
主治医による臨床効果は著効32例,有効2例で有効率

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Uncha- nged	Cleared	De-creased	Uncha- nged	Cleared	De-creased	Uncha- nged	
Bacteriuria	Eliminated	27			3						30 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		27 (90%)			3 (10%)			0			Patient total 30
Effect on pyuria		30 (100%)			0			0			
	Excellent	27 (90%)						Overall effectiveness rate 30 / 30 (100%)			
	Moderate	3									
	Poor (including failure)	0									

Table 3 Bacteriological response to CFIX
in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S.epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>β-streptococci</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	26	26 (100%)	0
<i>K.pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>P.mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
Total	32	32 (100%)	0

* regardless of bacterial count

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response to CFIX
treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC (μg/ml)											Not done	Total
	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25		
<i>S.epidermidis</i>											2/2		2/2
<i>β-streptococci</i>					1/1								1/1
<i>E. coli</i>	1/1	1/1		1/3	6/6							5/5	2/2
<i>K.pneumoniae</i>		2/2											2/2
<i>P.mirabilis</i>	1/1												1/1
Total	2/2 (100%)	3/3 (100%)		1/3 (100%)	7/7 (100%)						2/2 (100%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

は100%であった。

また、UTI 薬効評価基準に基づいた臨床効果、菌種別効果を Table 2 から 4 に示した。総合臨床効果は、著効27例、有効3例で有効率は主治医判定と同様100%であった。有効の3例は排尿痛が消失に至らず、軽快に止まったためである (Table 2)。

急性単純性膀胱炎の患者より分離された菌は *E. coli* 26株、*K. pneumoniae* 2株、*S. epidermidis* 2株、*β-streptococci* 1株、*P. mirabilis* 1株の計32株で本剤投与後全株消失し、消失率は100%であった (Table 3)。その MIC と細菌学的効果の関係を Table 4 に示した。MIC 測定をした27株については *S. epidermidis* 2株の MIC 25μg/ml を除いては、すべて0.39μg/ml 以下と強い抗菌力を示した (Table 4)。本剤投与後の出現菌は認めなかった。

慢性複雑性尿路感染症に対して本剤を14例に投与した。その一覧表を Table 5 に示す (Table 5)。診断名は複雑性腎盂腎炎2例と複雑性膀胱炎12例である。複雑性尿路感染症14例のうち副作用 (下痢) で本剤の投与が1日しかできなかったため、臨床効果判定不明の1例を除いた13例で主治医判定を実施、また UTI 薬効評価基準の効果判定日に合致しなかった2例を除いた11例で UTI 薬効評価を実施した。主治医による臨床効果は著効3例、有効1例、やや有効1例、無効8例で有効率は30.8%であった。

また、UTI 薬効評価基準に基づいた臨床効果、菌種別効果等を Table 6 から10に示す。総合臨床効果は、著効2例、有効2例、無効7例で有効率は36.4%であった。

膿尿に対する効果 (正常化と改善を含む) と細菌尿に対する効果 (陰性化) はともに36.4%であった (Table 6)。

次に UTI 群別でみると各々の群に属する例数が少ないため群別には検討できないが、単独感染例では5例中3例が有効以上で有効率は60%とまずまずの有効率であったが、混合感染例では6例中1例の有効をみたのみで16.7%と低い有効率を示した (Table 7)。

1日投与量別による臨床効果は100mg×2/日6例では有効2例、無効4例で、有効率33.3%、200mg×2/日5例では著効2例、無効3例で、有効率40.0%であった。

細菌学的効果については21株中11株 (52.4%) に消失を認めた (Table 8)。菌種別にみると *S. marcescens* が5株と最も多くうち2株が消失し、消失率は40%であった。5株の本剤に対する MIC は6.25~25μg/ml に分布し、中等度感受性を示した。*E. coli* 3株では1株消失し消失率33.3%、*S. epidermidis* 3株では2株消失

し、消失率は66.7%、*S. faecalis* 2株と *C. freundii* 2株はすべて存続し、また *H. alvei*、*P. aeruginosa*、*Flavobacterium*、*A. anitratus*、*A. faecalis*、YLO の1株はすべて消失した。分離菌の MIC と細菌学的効果との間には相関関係は認められなかった (Table 9)。また、本剤投与後出現菌は *S. faecalis* 1株、*P. cepacia* 2株、*P. putida* 1株の計4株を認めた (Table 10)。

淋菌性尿道炎に対して本剤を15例に投与した。その一覧表を Table 11 に示す (Table 11)。本剤投与にあたっては、グラム染色で多核白血球内のグラム陰性双球菌を確認し実施した。主治医による判定は排尿痛、膿尿および分泌物中の細菌を指標に、原則として3日以内に尿道分泌物中の細菌消失およびその他の指標がすべて消失した場合は「著効」、3日目で尿道分泌物中の細菌消失を認めたが、何らかの症状を認め、その後症状が消失した場合は「有効」、3日目で尿道分泌物中の細菌消失を認めたが、臨床経過中何らかの症状が残った場合は「やや有効」、3日目で尿道分泌物中の細菌が消失しない場合は「無効」とした。臨床効果は著効12例、有効3例で有効率は100%であった。有効に止まった症例は3日以内に分泌物中の細菌消失及び自覚症状消失を認めたが、投与終了日 (14日目) に前立腺マッサージ尿より膿尿の出現をみた症例 (No.50)、投与翌日分泌物中の細菌消失を認めたが、自覚症状および膿尿が残存しており次回来院時 (7日目) 完治するも途中他院で治療を受けた症例 (No.53)、翌日分泌物中の細菌消失を認めたが、3日目膿尿が残存している症例 (No.60) の3例である。

細菌学的効果は、尿道分泌物の塗抹と培養による *N. gonorrhoeae* の消長により検討した。15例とも本剤投与翌日には消失した。

尿道炎と前立腺炎を併発した1例に本剤を投与し、投与5日目までには解熱・排尿痛消失および膿尿の消失を認め、両疾患とも改善したため著効と判定した (Table 12)。また、細菌学的検査は前立腺マッサージ尿で行ない *E. coli* と *S. epidermidis* (10⁴cfu/ml) を検出したが、両菌とも本剤投与5日目の検査では消失していた。

本剤投与前後に尿中から分離された菌株に対する各種薬剤の抗菌力を Table 13 に示した (Table 13)。単純性膀胱炎より分離された菌株では、本剤は *S. epidermidis* に対しては他剤よりもまた、*Streptococcus* sp. に対しては AMPC (ABPC) よりも劣る MIC を示したが、他の菌株に対しては他剤よりも優れた MIC を示した。複雑性膀胱炎より分離された菌株では、大部分の株で各種薬剤に対し耐性であり、高い MIC を示した。最も多い分離株である *S. marcescens* において本剤は MIC が 6.25~50μg/ml の中等度感受性を示したが、他剤は大

Table 5 Clinical summary of

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U T I grouping	Treatment		
			Underlying condition			Dose (mg/day)	Route	Duration (day)
35	64	M	C. C. P. Lt. renal stone Hydronephrosis	—	G—3	100 × 2	P. O.	18
36	60	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—6	100 × 2	P. O.	5
37	81	M	C. C. C. B. P. H.	—	G—6	100 × 2	P. O.	5
38	80	M	C. C. C. Urethral stricture	—	G—6	200 × 2	P. O.	14
39	58	F	C. C. P. Lt. ureteral stone	—	G—3	200 × 2	P. O.	14
40	58	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—4	200 × 2	P. O.	14
41	76	F	C. C. C. Pudendal cancer	+ (Urethra)	G—1	100 × 2	P. O.	5
42	77	M	C. C. C. B. P. H.	—	G—6	100 × 2	P. O.	5
43	77	M	C. C. C. B. P. H.	—	G—2	100 × 2	P. O.	14
44	72	M	C. C. C. B. P. H.	—	G—6	200 × 2	P. O.	14

complicated UTI patients treated with CFIX

Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks
		Species	Count	MIC (10^4 cell/ml)	U T I	Dr	
—	+	<i>S. marcescens</i>	10^7	12.5	Poor	Poor	—
—	+++	<i>S. marcescens</i>	10^7	50			
—	+	<i>S. marcescens</i>					
—	+++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	0.2 >400	Poor	Poor	—
—	+++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	0.2 >400			
Pollakiuria + Pain on urination +	+++	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> <i>A. faecalis</i> <i>A. anitratus</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	> 10^7	6.25 6.25 6.25 50 >400	Poor	Poor	—
Pollakiuria + Pain on urination —	+	<i>P. putida</i> <i>P. cepacia</i> <i>C. freundii</i>	> 10^7				
—	+	<i>H. alvei</i> Y L O	10^7	1.56	Excellent	Excellent	—
—	—	—					
—	—	—					
Pollakiuria + Abdominal pain +	+	<i>E. coli</i>	> 10^7	≤ 0.0125	Excellent	Excellent	—
—	—	—					
—	—	—					
Pollakiuria +	+	<i>E. coli</i>	10^7	400	Poor	Poor	—
—	+	<i>E. coli</i>	10^7	>400			
—	—	<i>E. coli</i>	10^7				
—	+++	<i>P. aeruginosa</i>	> 10^6	200	Moderate	Excellent	—
—	±	—					
Pollakiuria +	+++	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10^4	6.25 >400	Poor	Poor	—
—	+++	<i>S. marcescens</i>	10^5	6.25			
Pollakiuria +	+++	<i>S. marcescens</i>	10^5	25	Moderate	Good	—
+	+++	—					
+	+	—					
—	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10^4	12.5 >400 >400	Poor	Poor	—
—	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	12.5 3.13 >400			
—	—	<i>P. cepacia</i>	10^5				

Table 5

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U T I grouping	Treatment		
			Underlying condition			Dose (mg/day)	Route	Duration (day)
45	77	M	C. C. C.	—	G—6	200 × 2	P. O.	14
			Prostatic cancer					
46	65	M	C. C. C.	—	G—2	100 × 2	P. O.	13
			B. P. H.					
47	66	M	C. C. C.	—	G—2	100 × 2	P. O.	14
			B. P. H.					
48	75	M	C. C. C.	—	G—2	100 × 2	P. O.	1
			B. P. H.					

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Benign Prostatic hypertrophy

* Before treatment
After 5~6 days treatment
After treatment

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI
100~200 mg×2/day, 5-day treatment

Pyuria \ Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2	1	1	4 (36 %)
Decreased					
Replaced					
Unchanged			1	6	7 (64 %)
Effect on pyuria		2 (18 %)	2 (18 %)	7 (64 %)	Patient total 11
	Excellent	2 (18 %)		Overall effectiveness rate 4 / 11 (36 %)	
	Moderate	2			
	Poor (including Failure)	7			

(Continued)

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks
		Species	Count	MIC (10 ⁶)	U T I	D r	
—	⦿	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i>	> 10 ⁷	> 400 > 400	Poor	Poor	—
—	±	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i>	> 10 ⁷				
—	—	<i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷				
	⦿	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	50		Fair	—
	—	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴				
	⦿	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	50		Poor	—
	⦿	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵				
Pollakiuria +	⦿	<i>S. epidermidis</i>	10 ³			Unknown	Diarrhea (withdrawal)
+							

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

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Exce- llent	Mode- rate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (9 %)		1		100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (9 %)		1		100 %
	3rd group (Upper UTI)	2 (18 %)	1		1	50 %
	4th group (Lower UTI)	1 (9 %)			1	0 %
	Sub total	5 (45 %)	1	2	2	60 %
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				
	6th group (Catheter not indwelt)	6 (55 %)	1		5	17 %
	Sub total	6 (55 %)	1		5	17 %
Total		11 (100 %)	2	2	7	36 %

Table 8 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (67 %)	1
<i>S. faecalis</i>	2	0 (0 %)	2
<i>E. coli</i>	3	1 (33 %)	2
<i>C. freundii</i>	2	0 (0 %)	2
<i>H. alvei</i>	1	1 (100 %)	0
<i>S. marcescens</i>	5	2 (40 %)	3
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100 %)	0
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100 %)	0
YLO	1	1 (100 %)	0
Total	21	11 (52 %)	10

* regardless of bacterial count

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml											
	≤0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25
<i>S. epidermidis</i>												
<i>S. faecalis</i>												
<i>E. coli</i>	1/1				1/1							
<i>C. freundii</i>										1/1		
<i>H. alvei</i>								1/1				
<i>S. marcescens</i>										1/2	1/2	1/1
<i>P. aeruginosa</i>												
<i>Flavobacterium</i> sp.												
<i>A. anitratus</i>												
<i>A. faecalis</i>										1/1		
YLO												
Total	1/1 (100%)				1/1 (0%)			1/1 (100%)		2/4 (50%)	1/2 (0 %)	1/1 (100%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 10 Strains* appearing after CFIX treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains(%)
<i>S. faecalis</i>	1 (25 %)
<i>P. cepacia</i>	2 (50 %)
<i>P. putida</i>	1 (25 %)
Total	4 (100 %)

* regardless of bacterial count

部分400μg/ml以上で他剤より優れていた。また、*S. epidermidis*, *S. faecalis*のグラム陽性菌に対してはAMPC (ABPC) が他剤より低いMICを示し、グラム陰性菌に対しては、本剤が他剤より低いMICを示した。

副作用は64例中1例に下痢を認めた。症例48において投与開始日(夕食後100mg投与)の翌日早朝に軟便を認め、朝食後に本剤100mgを投与した後、軟便1回と水様便2回を認めた。重症と判断し、2回で投与を中止して止痢剤、輸液の処置を行い、翌朝には正常便に戻った。本症例には利尿剤(トリクロルメチアジド)を併用

treatment

					Not done	Total
50	100	200	400	>400		
				⅔		⅔
				⅔		⅔
			⅓			⅓
			⅓			⅔
						⅓
						⅔
		⅓				⅓
				⅓		⅓
⅓						⅓
						⅓
					⅓	⅓
⅓ (100%)		⅓ (100%)	⅓ (0%)	⅔ (43%)	⅓ (100%)	⅔ (52%)

していたか、これは以前より継続使用中のものであり、下痢はCFIXによるものと考えられた。なお、腹部症状、脱水症状、発熱は認めず、食欲にも変化はみられなかった。

臨床検査は51例で実施したが、1例ごとの投与前、投与中あるいは投与後の変動をTable 14に、当院の正常範囲による各検査値の変動をTable 15に示した(Table 14, 15)。本剤との因果関係が否定出来ない異常値の出現を認めたのは3例であり、内容は好酸球の上昇2例(No.51, 61)と肝機能検査値GOT, GPT, γ-GTPの上昇1例(No.64)であった。3例とも異常値出現時併用薬剤の使用はなかった。

症例51は淋菌性尿道炎で本剤を10日間使用、好酸球が0%→11%に増加した。当患者においては以後来院なく、再検査ができなかった。症例61も淋菌性尿道炎で本剤を7日間使用、好酸球が3%→15%に増加した。その1週間後の再検査では9%に減少した。急性感染症の疾患経過において治癒傾向にあるとき好酸球が増加することはしばしばあり、上記2例は臨床効果はともに著効であり、上記の可能性もあると思われるが、本剤との因果関係も否定できないため、本剤と関係があるかもしれないと判定した。

症例64は、尿道炎と前立腺炎を併発した患者で本剤を12日間投与、服用中より肝機能検査値(GOT, GPT, γ-GTP)が上昇した。投与前GOT 19(mu/ml), GPT 14(mu/ml), γ-GTP 25(mu/ml)であり、投与10日目でGOT 39(mu/ml), GPT 71(mu/ml)と上昇、投与終了時でGOT 26(mu/ml), GPT 58(mu/ml), γ-GTP 54(mu/ml), 終了5日目でGOT 25(mu/ml), GPT 40(mu/ml), γ-GTP 48(mu/ml)とほぼ正常値に回復した。本症例は以前より肝機能の障害はなく、他に併用剤もないことおよび肝機能検査値の変動経過より考え、本剤と関連があると考えるが、異常値の程度は軽度でありかつ一過性の上昇であった。

Ⅲ. 考 按

セファロスポリン系抗生物質の開発の流れとして、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, Indole(+) *Proteus*にも抗菌力を示すいわゆる注射用第3世代セファロスポリンの開発が一段落し、最近、注射剤としては*S. aureus*, *P. aeruginosa*にも抗菌力を示すいわゆる第4世代セファロスポリンの開発が着手されつつある。また注射剤に比べて開発の遅れていた経口剤は現在までのものよりもより broad な抗菌スペクトルを有するいわ

Table 11 Clinical summary of gonococcal urethritis

Case No.	Age	Sex	Treatment			Day	Miction pain	Discharge	Pyuria
			Dose (mg/day)	Route	Duration (day)				
49	40	M	50 × 2	P. O.	14	0	+++	+	+++
						1	+	+	+++
						3	—	—	—
						15	—	—	—
50	47	M	100 × 2	P. O.	13	0	+	+	+++
						1	—	+	+++
						3	—	—	—
						14	—	—	+
51	29	M	100 × 2	P. O.	10	0	+	+	+++
						1	+	+	—
						3	—	—	—
						10	—	—	—
52	26	M	100 × 2	P. O.	14	0	+	+	+
						1	—	+	—
						3	—	—	—
						7	—	—	—
53	32	M	100 × 2	P. O.	3	0	—	—	—
						1	—	—	—
						7	—	—	—
						14	—	—	—
54	36	M	50 × 2	P. O.	2	0	+	+	+
						1	—	—	—
						0	+	+	+++
						1	—	+	+
55	39	M	100 × 2	P. O.	7	3	—	—	—
						7	—	—	—
						0	+	+	+++
						1	+	±	+
56	23	M	100 × 2	P. O.	14	3	—	—	—
						7	—	—	—
						14	—	—	—
						0	+	+	+
57	30	M	100 × 2	P. O.	7	1	±	+	—
						3	—	—	—
						7	—	—	—
						0	+	+	+++
58	20	M	100 × 2	P. O.	4	1	—	—	+
						3	—	—	—
						0	+	+	+
						1	+	+	—
59	26	M	100 × 2	P. O.	7	3	—	—	—
						7	—	—	—
						0	+	+	+
						1	—	+	+
60	35	M	100 × 2	P. O.	3	3	—	±	+

cases treated with CFIX

Bacteriological test of urethral discharge		Dr's Evaluation	Side effects Remarks
Smear	Culture		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Good	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	Eosino. ↑
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
+	+		
—	—		
+	+	Good	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Excellent	—
—	—		
—	—		
+	+	Good	—
—	—		
—	—		

ゆる第2～3世代セファロスポリンの開発が盛んである。これら経口剤の開発により患者にとっては、注射による苦痛がなくなるとともに尿路感染症の治療において、外来で治療できる範囲が広がる期待がある。

本剤は、抗菌力の面で注射剤の第3世代セファロスポリンに匹敵する世界で初めての経口用セファロスポリン剤であり、構造式も従来の経口剤と比較して異なる。つまり従来の経口セファロスポリンは7位の側鎖にアミノフェニル基を有していたが、本剤は7位の側鎖にアミノチアゾール基とカルボキシメトキシイミノ基を有しており、カルボキシメトキシイミノ基の導入により他の経口セファロスポリンに比しβ-ラクタマーゼに大変安定である。また、吸収排泄はPhase Iの成績⁷⁾をみると本剤100mg 1回投与時、血清中濃度は4時間目にピークがあり約1.2μg/ml、投与12時間後に約0.3μg/mlの移行が認められ、半減期は約2.5時間と従来の内服剤よりかなり長い半減期を示した。一方、尿中濃度は4～6時間にピークがあり約60μg/ml、10～12時間目に約20μg/mlの移行が認められ、24時間目までの尿中回収率は約25%である。

以上より、本剤は1日2回投与で尿路感染症に対し効果が期待できるものと考えられ、今回、本剤の臨床的検討を行った。

急性単純性膀胱炎では主治医判定、UTI薬効評価判定とも100%の有効率であり、尿中よりの分離菌もすべて消失し、投与後出現菌もなく、満足のいく成績を得た。慢性複雑性膀胱炎では主治医判定、UTI薬効評価判定はそれぞれ30.8%、36.4%であり全国集計⁸⁾はそれぞれ66.3%、66.7%に比べ、かなり低い結果に終わった。UTI群別に見ると、単独感染例では60%の有効率を示し、全国集計のそれは72.7%の有効率であり、本剤の有効性が示されたが、混合感染例では16.7%の有効率、全国集計のそれは39.4%と低い有効率に止まった。また、例数が少ないので何ともいえないが、1日投与量別による有効率には差を認めなかった。細菌学的効果は21株中11株消失し、消失率は52.4%であった。また、投与後出現菌は*S.faecalis* 1株、*P.cepacia* 2株と*P.putida* 1株で計4株であり、第3世代セファロスポリンでは抗菌力を示さないopportunistic pathogenであった。

以上、全国集計と本試験とで有効率に差のある結果となったが、これは本剤がグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すことを考慮し、従来の経口剤では難治と考えられる症例を対象に評価したためと考えられる。つまり14例中11例には本剤直前に化学療法が施行されており、その内

Table 11

Case No.	Age	Sex	Treatment			Day	Miction pain	Discharge	Pyuria
			Dose (mg/day)	Route	Duration (day)				
61	28	M	100 × 2	P. O.	7	0	+	+	+
						1	+	+	+
						3	—	—	—
						7	—	—	—
62	29	M	100 × 2	P. O.	7	0	+	+	+
						1	—	+	—
						3	—	—	—
						7	—	—	—
63	31	M	100 × 2	P. O.	14	0	+	+	+
						1	—	+	+
						4	—	—	—
						7	—	—	—
						14	—	—	—

Table 12 Clinical summary

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Miction pain	Fever*	Pyuria*	Bacteriuria*
				Dose (mg/day)	Duration (day)				Species
64	47	M	Acute urethritis Acute prostatitis	100 × 2	12	+	≥ 39°C	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>
						—	< 37°C	—	—
						—	< 37°C	—	—

* Before treatment
After 5 days treatment
After treatment

Table 14 Laboratory

Case No.	Sex Age	Test*	R B C (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×/mm ³)	WBC percentage (%)				
							Baso.	Eosino.	Neutro.	Lymph.	Mono.
2	F 65	B A	425	13.6	42.5	8,100	0	4	62	26	8
			386	13.0	38.8	7,900	0	6	43	45	6
3	F 26	B D	415	13.1	41.2	7,100	0	0	79	20	1
			415	13.4	41.0	4,800	0	0	41	52	7
4	F 42	B A	386	12.2	36.1	5,800	0	0	64	27	9
6	F 46	B A	392	12.6	39.5	8,000	0	0	89	8	3
			411	13.4	41.1	8,700	0	0	68	27	5
7	F 66	B A	427	13.2	39.2	6,500	0	0	82	17	1
			401	12.3	36.3	4,400	0	5	70	24	1
8	F 24	B A	457	14.8	44.6	7,500	1	0	45	47	7
			440	14.0	42.8	4,400	0	1	63	35	1

(Continued)

Bacteriological test of urethral discharge		Dr's Evaluation	Side effects Remarks
Smear	Culture		
+	+	Excellent	Eosino. ↑
-	-		
-	-		
-	-		
+	+	Excellent	-
-	-		
-	-		
-	-		
+	+	Excellent	-
-	-		
-	-		
-	-		

of CFIX

		Dr's evaluation	Side effects Remarks
Count	MIC		
10 ⁴	—	Excellent	S-GOT, S-GPT, γ-GTP ↑
—	—		
—	—		

容をみても CTM, LMOX, CMX の第 2, 3 世代注射剤を使用していたのが 6 例, CINX, PPA の合成抗菌剤を使用していたのが 5 例であり, そのどれもが無効であったことを考えると今回の検討が少し厳しい条件であったこと, および各種薬剤に対する MIC をみると投与時より耐性であり, 本剤に限ってみても 3.12μg/ml 以下の MIC を示した株は 20 株中 3 株 15% であり, 全国集計の 57% と比較してかなり感受性に違いがあったことなどがあげられる。

淋菌性尿道炎では, 主治医判定による有効率は 100% であり, 本剤の *N.gonorrhoeae* に対する強い抗菌力と相関する成績が得られた。従来, 淋菌性尿道炎の治療には Penicillin G (PCG) が first choice とされてきたが, これは安価, 低毒性および梅毒トレポネーマとの同時感染にも有効であることが主な理由であった⁴⁾。しかしながら, PCG の有効血清中濃度の持続は短く, さらに, 近年 PCase 産生による耐性菌の増加および一般的な感受性の低下傾向が認められるようになり, その治療概念を再考すべき時期にあると考えられる。PCG, ABPC の *N.gonorrhoeae* に対する MIC₈₀ はそれぞれ 6.25μg/ml, 0.78μg/ml であるが, CFIX では 0.025 μg/ml 以下と非常に優れた抗菌力を有し⁴⁾, また吸収排泄の面も考えあわせて本疾患における本剤の有用性は十分に評価してよいと思う。

また, 尿中から分離された菌株に対する抗菌力ではグラム陰性菌において本剤が他剤よりも優れた抗菌力を示した。

副作用は, 64 例中 1 例に下痢を認め, 本剤投与を 1 日

findings

Plate. (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (mu/ml)	GPT (mu/ml)	Al-P (mu/ml)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	S-amylase (unit) **	Coombs' test	
				D	T				D	I
25.5 29.3	16 21	13 28	125 116			8 11	0.9 0.7		-	-
21.6 26.6	13 14	6 8	70 62			15 15	1.0 0.8		-	-
31.7	20 16	25 19	83 82			12 14	1.0 0.8		-	-
32.1 26.3	7 10	5 4	99 102			12 11	1.0 0.8		-	-
26.5 28.9	10 8	7 5	170 166			19 13	0.9 1.1		-	-
21.9 29.9	15 12	8 7	103 101	0.16	0.41	12 11	0.8 1.0		-	±

Table 14

Case No.	Sex Age	Test*	R B C (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	W B C (×/mm ³)	WBC percentage (%)				
							Baso.	Eosino.	Neutro.	Lymph.	Mono.
9	F 66	B D	489	15.9	48.4	9,100	1	0	75	22	2
			476	15.9	46.3	7,000	0	0	68	31	1
10	F 47	B A	365	11.2	34.2	5,900	0	0	74	24	2
			385	12.0	36.0	4,600	0	0	65	32	3
12	F 57	B A	410	13.6	41.0	4,400	0	0	82	15	3
			416	12.7	38.4	6,200	0	4	41	48	7
14	F 54	B A	430	13.5	41.0	9,700	0	0	78	21	1
			412	13.2	38.7	4,700	0	0	64	30	6
15	F 43	B A	389	10.0	31.9	11,400	0	0	81	12	7
			396	10.1	31.5	5,500	0	2	64	31	3
16	F 28	B A	380	13.0	39.0	3,600	0	1	83	13	3
			370	12.7	38.0	3,900	2	2	54	37	5
17	F 48	B A	463	14.0	41.8	8,400	0	0	85	14	1
			454	14.0	41.5	5,500	0	1	71	27	1
18	F 53	B A	442	13.9	42.4	10,500	0	0	79	16	5
			421	13.3	40.5	7,100	0	0	65	34	1
19	F 65	B A	398	11.6	35.3	8,300	0	0	92	7	1
			395	11.6	35.5	6,300	0	1	73	24	2
21	F 30	B A	441	13.7	42.7	13,000	0	0	80	16	4
			411	13.0	38.6	6,700	0	0	66	33	1
22	F 35	B A	420	13.0	38.5	5,500	0	0	62	37	1
			404	12.2	37.0	4,700	2	2	56	34	6
23	F 68	B A	455	13.7	41.0	7,700	0	0	84	13	3
			432	13.9	40.4	6,900	0	0	75	23	2
24	F 23	B A	383	12.3	37.0	7,400	0	1	88	10	1
			354	11.6	34.6	4,700	0	2	45	51	2
25	F 53	B A	415	12.4	38.1	10,400	0	1	73	13	13
			395	11.7	35.8	6,900	0	0	66	31	3
27	F 52	B A	460	14.2	42.2	9,100	0	0	94	5	1
			454	13.8	41.7	5,200	0	2	56	34	8
28	F 58	B A	496	14.7	43.5	9,700	0	2	70	23	5
			450	13.0	39.2	6,100	1	0	34	56	9
30	F 35	B A	521	14.5	44.9	12,700	0	0	86	12	2
			486	13.6	42.0	5,800	0	0	69	27	4
31	F 55	B A	427	13.4	40.3	10,900	0	0	83	14	3
			429	13.1	39.9	6,200	0	4	73	20	3
32	F 23	B A	447	13.7	41.8	5,500	0	2	66	29	3
			424	13.5	39.3	5,300	0	0	76	23	1
33	F 56	B A	434	12.2	37.5	6,600	0	3	65	29	3
			439	12.7	38.4	10,100	1	2	65	29	3
34	F 32	B A	418	13.2	38.9	9,900	0	1	82	14	2
			436	13.7	40.4	7,100	0	0	85	14	1
35	M 64	B A	363	13.3	34.6	5,900	0	0	83	13	4
			352	11.0	33.6	5,200	0	3	70	22	5
36	F 60	B A	348	10.1	31.8	4,700	0	1	76	21	2
			353	10.4	32.4	5,100	0	1	71	24	4

(Continued)

Plate. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mu/ml)	GPT (mu/ml)	Al-P (mu/ml)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	S-amylase (unit) **	Coombs' test	
				D	T				D	I
30.3 29.4	55 33	40 43	440 408			8 11	0.8 0.8		—	—
26.3 31.6	16 17	8 10	149 152			14 13	0.9 0.8		—	—
27.3 29.9	29 27	32 20	93 84	0.24 0.24	0.71 0.45	12 13	1.0 0.9			
27.5 25.6	13 11	12 14	213 199	0.23 0.30	0.79 0.65	13 16	0.8 0.8		—	±
36.6 40.4	21 21	17 15	87 83			11 14	0.9 0.9		—	—
20.4 18.3	19 17	29 24	85 84	0.21 0.43	0.74 0.71	14 10	0.9 0.8			
19.0 19.1	13 12	20 14	103 105	0.15 0.18	0.47 0.61	12 14	0.8 1.0			
26.1 27.9	14 14	8 8	147 143	0.13 0.13	0.47 0.36	16 17	0.8 0.9			
30.5 31.8	14 11	6 7	215 216	0.14 0.12	0.47 0.42	14 13	0.8 0.8			
42.1 35.6	9 10	7 11	105 97	0.16 0.09	0.54 0.27	11 13	0.9 1.0			
27.6 24.2	13 15	6 6	147 159	0.2 0.17	0.71 0.59	15 13	0.9 0.9			
16.6 21.4	17 16	6 3	178 180	0.20 0.19	0.47 0.49	20 14	0.9 1.0	624 190	—	—
10.4 24.0	10 7	2 3	98 105	0.11 0.12	0.37 0.48	13 11	0.7 0.7		—	—
46.6 35.8	15 12	4 3	122 115	0.12 0.10	0.39 0.41	9 9	1.0 0.9			
27.0 25.0	19 19	12 12	150 137	0.17 0.15	0.61 0.58	13 15	0.8 0.8	108		
27.0 28.1	14 13	4 4	114 93	0.31 0.17	0.93 0.62	16 15	0.6 0.6			
31.0 39.2	12 12	2 7	96 96	0.15 0.12	0.64 0.44	11 11	0.8 0.8	60 88		
18.5 19.1	12 15	7 9	126 120	0.16 0.11	0.57 0.30	18 11	0.9 0.8			
25.4 21.9	11 10	3 6	89	0.16 0.14	0.42 0.39	17 15	0.7 0.8			
29.0 28.3	21 23	21 22	176 192	0.11 0.21	0.33 0.61	13 14	0.9 0.8			
25.3 27.3	8 10	7 8	50 60	0.13 0.12	0.33 0.34	12 9	0.8 0.8			
31.9 20.3	9 10	16 8	131 116	0.13 0.12	0.56 0.49	21 17	1.4 1.2		—	—
32.0 23.4	15 11	19 7	177 209	0.11 0.1	0.29 0.27	25 25	2.3 2.2			

Table 14

Case No.	Sex Age	Test*	R B C (×10 ⁹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×/mm ³)	WBC percentage (%)				
							Baso.	Eosino.	Neutro.	Lymph.	Mono.
37	M 81	B A	317	11.0	33.6	9,200	0	2	51	37	10
			326	11.5	34.8	7,700	0	0	77	20	3
38	M 80	B A	402	13.9	40.5	5,600	0	0	60	36	4
			419	13.8	42.1	4,300	0	3	52	41	4
39	F 58	B A	351	10.8	32.7	16,600	0	0	92	5	3
			345	10.8	32.3	6,500	0	1	87	11	1
40	F 58	B A	383	12.8	38.7	4,200	0	1	67	29	3
			380	12.6	38.5	4,500	0	0	70	29	1
41	F 76	B A	331	9.6	30.8	4,700	2	10	60	23	5
			286	8.7	26.2	4,700	0	3	69	24	4
42	M 77	B A	332	10.3	31.3	3,800	0	0	65	34	1
			320	10.1	30.4	3,300	0	3	40	51	4
43	M 77	B A	364	11.0	35.5	4,700	0	5	73	15	7
			356	10.8	34.3	4,200	0	4	66	27	3
44	M 72	B A	279	9.0	27.7	3,500	0	7	72	19	2
			256	9.4	29.7	2,700	0	4	63	31	2
45	M 77	B A	399	12.7	39.2	7,500	0	0	89	8	3
			410	13.4	39.7	4,400	0	0	89	10	1
46	M 65	B A	441	13.7	41.8	7,400	0	1	54	43	2
			446	13.9	42.2	6,600	0	1	71	27	1
47	M 66	B A	389	12.2	38.4	6,200	0	1	60	38	1
			381	12.6	37.7	6,500	0	2	54	43	1
48	M 75	B A	302	9.5	30.0	6,900	1	1	75	12	11
			330	10.8	32.6	5,200	0	2	66	29	3
49	M 40	B A	464	14.4	44.9	8,800	0	2	82	14	2
			462	14.4	44.7	5,200	0	1	45	53	1
50	M 47	B A	467	14.0	43.4	7,500	0	1	92	7	0
			448	13.9	41.1	4,900	3	3	50	41	3
51	M 29	B A	477	14.6	42.5	9,900	0	0	95	4	1
			495	14.9	43.8	7,700	1	11	52	29	7
52	M 26	B D	505	16.6	49.7	10,600	0	0	91	5	2
			458	15.5	44.9	5,900	0	1	83	15	1
55	M 39	B A	553	16.3	49.0	10,900	0	1	84	14	1
			581	16.5	50.5	8,000	0	1	82	14	3
56	M 23	B A	584	17.6	51.8	8,400	0	1	81	15	3
			563	16.5	49.9	5,100	0	2	63	33	2
59	M 26	B A	462	15.5	46.1	8,700	0	1	83	14	2
			454	15.4	45.8	4,300	0	0	69	28	3
61	M 28	B A	483	14.7	43.2	8,400	1	3	83	7	6
			493	15.5	45.6	4,600	3	15	44	34	4
63	M 31	B A	528	16.2	49.7	12,700	0	0	90	6	4
			503	15.9	46.9	8,500	0	3	66	23	8
64	M 47	B A	446	14.5	43.2	10,000	0	0	82	17	1
			446	14.1	42.5	8,500	0	0	78	21	1

• B: Before, D: During, A: After

(Continued)

Plate. ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT (mu/ml)	GPT (mu/ml)	Al-P (mu/ml)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	S-amylase (unit) **	Coombs' test	
				D	T				D	I
46.7 45.9	11 14	10 11	124 119	0.15 0.16	0.56 0.37	17 19	0.9 0.9			
21.5 24.0	14 14	5 4	218 204	0.11 0.13	0.38 0.42	13 9	1.1 1.1	160 162	— —	— —
28.0 63.2	17 10	15 6	152 200	0.43 0.23	1.25 0.31	18 21	1.9 1.0	73 139	— —	— —
21.8 12.3	41 56	25 42	204 215	0.19 0.18	0.80 0.70	19 17	1.0 0.8		— $\pm$	— —
28.2 31.3	16 14	2 5	143 171	0.16	0.33	19 16	0.6 0.6		— —	— —
16.0 12.5	16 17	5 6	120 117	0.12 0.11	0.37 0.40	17 20	1.2 1.1	125 128	— —	— —
36.9 30.7	12 13	9 9	157 156	0.15 0.15	0.57 0.38	12 12	1.0 0.9	134 154	— —	— —
22.0 16.2	17 18	7 10	108 120	0.18 0.17	0.52 0.38	29 22	1.6 1.6	188	— —	— —
24.1 25.3	20 18	3 7	142 141	0.27 0.17	0.49 0.44	18 14	1.1 0.8	100 144		
28.2 28.5	25 30	26 23	153 172	0.17	0.57	11 12	1.7 1.5		— —	— —
28.0 23.6	27	27	45	0.15	0.36	20 17	2.1 1.4		— —	— —
27.8 23.8	18 15	22 13	115 112	0.14 0.08	0.34 0.34	16	1.3		—	—
28.8 28.6	14 14	12 15	167 170			20 24	1.1 1.2		— —	— —
42.0 34.9	21 18	16 14	186 175			18 15	1.0 1.0		— —	— —
29.6 31.7	16 14	20 26	168 182			14 20	1.2 1.1		— —	— —
23.1 22.9	12 14	5 4	151 137	0.2 0.37	1.00 0.82	17 12	1.1 0.9	81 131	— —	— —
27.9 30.5	11 15	10 12	140 131	0.21 0.25	0.46 0.60	14 19	1.0 1.0	83 92	— —	$\pm$ $\pm$
22.9 20.0	21 27	9 23	157 160	0.61 0.24	1.11 0.64	13 13	0.9 0.9	148 143	—	—
22.2 26.1	14 21	6 10	125 119	0.23 0.28	0.72 0.76	8 10	0.8 0.9	81 88	— —	— —
32.9 31.8	11 13	8 7	129 136	0.18 0.23	0.56 0.62	17 17	0.8 0.8	106		
23.8 15.8	18 29	20 36	93 81	0.20 0.17	0.64 0.44	13 11	0.8 0.8	73 81		
32.1 27.7	19 26	14 58	107 137	0.28 0.15	0.97 0.50	16 17	1.0 1.3		— —	— —

**Somogyi unit

Table 13 Susceptibility of organisms

Case No.	Before After (After*)	Isolates	MIC (μg/ml) 10 ⁸ cells/ml				MIC (μg/ml) 10 ⁶ cells/ml			
			CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)	CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)
1	Before	<i>E. coli</i>								
2	Before	<i>E. coli</i>	0.78	50	25	(> 400)	0.39	3.13	6.25	(400)
3	Before	<i>E. coli</i>	0.2	0.78	6.25	(1.56)	0.05	0.39	3.13	(0.78)
4	Before	<i>E. coli</i>	0.78	400	50	(> 400)	0.39	6.25	12.5	(> 400)
5	Before	<i>E. coli</i>	0.39	50	25	(> 400)	0.2	3.13	6.25	(400)
6	Before	<i>E. coli</i>								
7	Before	<i>E. coli</i>	0.39	25	25	> 400	0.2	1.56	12.5	200
8	Before	<i>E. coli</i>								
9	Before	<i>E. coli</i>	0.39	12.5	12.5	(3.13)	0.2	1.56	6.25	(3.13)
10	Before	<i>E. coli</i>								
11	Before	<i>E. coli</i>								
12	Before	<i>E. coli</i>	0.2	0.78	6.25	3.13	≤ 0.025	0.39	3.13	1.56
13	Before	<i>E. coli</i>	0.39	50	25	> 400	0.2	1.56	6.25	400
14	Before	<i>E. coli</i>	0.39	100	25	> 400	0.2	3.13	3.13	> 400
15	Before	<i>E. coli</i>	0.78	25	25	> 400	0.39	3.13	6.25	400
16	Before	<i>E. coli</i>	0.39	12.5	12.5	3.13	0.2	1.56	3.13	3.13
17	Before	<i>E. coli</i>	0.39	100	25	> 400	0.2	1.56	6.25	> 400
18	Before	<i>E. coli</i>	0.78	50	25	> 400	0.2	1.56	3.13	200
19	Before	<i>P. mirabilis</i>	≤ 0.025	6.25	50	1.56	≤ 0.025	1.56	12.5	1.56
20	Before	<i>E. coli</i>	1.56	25	12.5	> 400	0.2	1.56	6.25	400
21	Before	<i>E. coli</i>	0.39	12.5	12.5	3.13	0.2	0.78	3.13	1.56
22	Before	<i>K.pneumoniae</i>	50	> 400	200	> 400	0.05	0.78	3.13	50
		<i>β-streptococcus</i>	0.39	1.56	1.56	0.05	0.39	0.78	1.56	0.025
23	Before	<i>K.pneumoniae</i>	1.56	12.5	100	> 400	0.05	1.56	6.25	100
		<i>E. coli</i>	1.56	50	100	> 400	0.2	1.56	6.25	> 400
24	Before	<i>S. epidermidis</i>	50	1.56	3.13	0.39	25	1.56	3.13	0.2
25	Before	<i>E. coli</i>	0.78	50	25	12.5	0.39	6.25	12.5	6.25
26	Before	<i>E. coli</i>	0.39	100	25	> 400	0.2	3.13	6.25	> 400
27	Before	<i>E. coli</i>	0.2	50	12.5	6.25	0.2	1.56	6.25	6.25
28	Before	<i>E. coli</i>	6.25	200	> 400	> 400	0.39	3.13	6.25	400
29	Before	<i>S. epidermidis</i>	50	3.13	6.25	0.78	25	3.13	3.13	0.78
30	Before	<i>E. coli</i>	0.78	25	25	6.25	0.39	6.25	12.5	6.25
31	Before	<i>E. coli</i>	0.78	100	25	> 400	0.2	6.25	6.25	400

Table 13 (Continued)

Case No.	Before After (After*)	Isolates	MIC (μg/ml) 10 ⁸ cells/ml				MIC (μg/ml) 10 ⁶ cells/ml			
			CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)	CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)
32	Before	<i>E. coli</i>	0.39	25	12.5	>400	0.39	1.56	6.25	>400
		<i>a-streptococcus</i>	0.1	0.39	1.56	0.025	≤0.0125	0.1	0.05	≤0.0125
33	Before	<i>E. coli</i>	0.78	25	25	6.25	0.2	1.56	12.5	3.13
34	Before	<i>E. coli</i>	1.56	50	25	6.25	0.39	3.13	12.5	3.13
35	Before	<i>S.marcescens</i>	50	>400	>400	100	12.5	>400	>400	100
	After*	<i>S.marcescens</i>	100	>400	>400	200	50	>400	>400	100
	After	<i>S.marcescens</i>								
36	Before	<i>E. coli</i>	0.78	25	25	>400	0.2	1.56	12.5	400
		<i>S.faecalis</i>	>400	100	400	1.56	>400	100	200	1.56
	After	<i>E. coli</i>	0.78	50	400	>400	0.2	1.56	6.25	400
		<i>S. faecalis</i>	>400	400	>400	1.56	>400	200	>400	1.56
37	Before	<i>C.freundii</i>	100	>400	>400	>400	6.25	>400	>400	>400
		<i>S.marcescens</i>	25	>400	>400	>400	6.25	>400	>400	>400
		<i>A.faecalis</i>	6.25	>400	>400	>400	6.25	200	200	>400
		<i>A.antratus</i>	50	>400	>400	>400	50	50	400	>400
		<i>Flavobacterium</i> sp.	>400	>400	>400	>400	>400	400	>400	>400
	After	<i>P. putida</i>								
		<i>P. cepacia</i>								
		<i>C. freundii</i>								
38	Before	<i>Hafnia alvei</i>	25	>400	>400	200	1.56	400	200	50
		Y L O								
39	Before	<i>E. coli</i>	0.025	6.25	6.25	100	≤0.0125	1.56	1.56	100
40	Before	<i>E. coli</i>	>400	>400	>400	>400	400	>400	>400	400
	After*	<i>E. coli</i>	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
	After	<i>E. coli</i>								
41	Before	<i>P.aeruginosa</i>	>400	>400	>400	>400	200	>400	>400	>400
42	Before	<i>S.marcescens</i>	50	>400	>400	>400	6.25	>400	>400	>400
		<i>S.epidermidis</i>	>400	200	>400	400	>400	100	>400	100
	After	<i>S.marcescens</i>	200	>400	>400	>400	6.25	>400	>400	>400
43	Before	<i>S.marcescens</i>	400	>400	>400	>400	25	>400	>400	>400

Table 13 (Continued)

Case No.	Before After (after*)	Isolates	MIC (μg/ml) 10 ⁸ cells/ml				MIC (μg/ml) 10 ⁶ cells/ml			
			CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)	CFIX	CCL	CEX	AMPC (ABPC)
44	Before	<i>S.marcescens</i>	200	> 400	> 400	> 400	12.5	> 400	> 400	> 400
		<i>S.epidermidis</i>	> 400	200	> 400	200	> 400	100	> 400	100
		<i>S.faecalis</i>	> 400	> 400	> 400	50	> 400	400	> 400	50
	After*	<i>S.marcescens</i>	100	> 400	> 400	> 400	12.5	> 400	> 400	> 400
		<i>P.cepacia</i>	6.25	400	400	> 400	3.13	200	200	400
		<i>S.faecalis</i>	> 400	> 400	> 400	25	> 400	400	> 400	25
	After	<i>P.cepacia</i>								
45	Before	<i>C.freundii</i>	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400
		<i>S.epidermidis</i>	> 400	200	> 400	400	> 400	50	200	100
	After*	<i>C.freundii</i>								
		<i>S.epidermidis</i>								
		<i>S.faecalis</i>								
	After	<i>C.freundii</i>								
46	Before	<i>S.marcescens</i>	200	> 400	> 400	(> 400)	50	> 400	> 400	(400)
	After	<i>S.marcescens</i>								
47	Before	<i>S.marcescens</i>	400	> 400	> 400	(> 400)	50	> 400	> 400	(> 400)
	After	<i>S.marcescens</i>								
48	Before	<i>S.epidermidis</i>								
64	Before	<i>E. coli</i>								
		<i>S.epidermidis</i>								

After* : UTI evaluation

で中止し、輸液と止痢剤にて翌日には症状が消失した。
また、臨床検査値の異常は好酸球増加2例と肝機能検査値上昇1例の計3例に認めた。全国集計をみると副作用は1369例中38例に出現し、出現頻度は2.8%、臨床検査値の異常頻度は、異常例数の比較的多いものが好酸球増多12例(1.9%)とGOT、GPT上昇12例(1.7%)であり、従来の経口セファロスポリン剤と比較して同等もしくはそれ以上の安全性が示されている。
以上、臨床的には一部難治性の複雑性尿路感染症を除いては1回50、100または200mg 1日2回投与で満足のいく成績をおさめ、安全性の面でも特に問題はなく、尿路感染症治療剤として有用な薬剤であると考えられた。

IV. 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) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL. Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active ce-

Table 15 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	50						1	1 (2.0%)	49 (98.0%)	0 (0 %)
Hb	50						1	1 (2.0%)	49 (98.0%)	0 (0 %)
Ht	50						1	1 (2.0%)	49 (98.0%)	0 (0 %)
WBC	50					1	1	2 (4.0%)	27 (54.0%)	21 (42.0%)
Baso.	50								50 (100%)	0 (0 %)
Eosino.	50			2	2 (4.0%)				48 (96.0%)	0 (0 %)
Neutro.	50								29 (58.0%)	21 (42.0%)
Lymph.	50								31 (62.0%)	19 (38.0%)
Mono.	50								49 (98.0%)	1 (2.0%)
Plate.	50								49 (98.0%)	1 (2.0%)
GOT	50		1		1 (2.0%)				48 (96.0%)	1 (2.0%)
GPT	50		1		1 (2.0%)				49 (98.0%)	0 (0 %)
Al-P	49								48 (98.0%)	1 (2.0%)
D-Bil.	36								32 (88.9%)	4 (11.1%)
T-Bil.	36								32 (88.9%)	4 (11.1%)
BUN	50						1	1 (2.0%)	49 (98.0%)	0 (0 %)
S-Cr	50								48 (96.0%)	2 (4.0%)
S-amy- lase	12								11 (91.7%)	1 (8.3%)
Coombs' test	26								26 (100 %)	0 (0 %)
No. of patients with aggravated laboratory test results		3				4				

- phalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 26 : 174~180, 1984
- 4) 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)
- 5) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準 (第2版) Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 7) NAKASHIMA, M: T. UEMATSU & Y. TAKIGUCHI: Phase I study of Cefixime, a new oral cephalosporin single-dose study. J. Clinical Pharmacology 投稿中
- 8) 大越正秋編: 尿路感染症。細菌の臨床, 医典社, 1982

CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

HIROTO WASHIDA, MASAYUKI TSUGAYA,
YUTAKA IWASE, NORIAKI HIRAO and HIROSHI SAKAGAMI
Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

Therapeutic effectiveness of cefixime (CFIX) on urinary tract infection (UTI) was evaluated in 64 patients comprising 34 with acute simple cystitis, 14 with complicated UTI, 15 with gonococcal urethritis, and 1 with acute urethritis complicated by acute prostatitis. The dosage was 100mg or 200mg b.i.d. for a period of 5 to 18 days for complicated UTI, but 50mg to 100mg b.i.d. for 2 to 14 days for acute simple cystitis, gonococcal urethritis, and acute urethritis plus acute prostatitis.

The assessment of responses was based either on the physician's judgement and the criteria by UTI committee in acute simple cystitis and complicated UTI, or on clinical findings in gonococcal urethritis and urethritis complicated by prostatitis. As a result, the rate of effectiveness by disease entity was as follows: acute simple cystitis, 100% both in physician's judgment (34 patients) and in the criteria by UTI committee (30 patients); and complicated UTI, 30.8% (13 patients) and 36.4% (11 patients), respectively; gonococcal urethritis, 100% (15 patients); and urethritis plus prostatitis, 100% (1 patient).

The microbiological performance in the rate of eradication of causative organisms was as follows: acute simple cystitis, 100% (32/32), complicated UTI, 52.4% (11/21), gonococcal urethritis, 100% (15/15), and urethritis plus prostatitis, 100% (1 patient; *E. coli* and *S. epidermidis*).

Adverse reactions were recorded in only 1 patient in whom CFIX was withdrawal after only one day's use owing to diarrhea.

Laboratory tests were performed in 51 patients, and aberrations were detected in 3 patients; ie elevated eosinophil in 2 and a slight increase in S-GOT, S-GPT, and γ -GTP, in 1.