

泌尿器科領域における Cefixime (CFIX) の 基礎的および臨床的検討

荒川創一・武市佳純・中筋徹也・藤井 明
原田益善・片岡陳正・守殿貞夫・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

彦坂幸治・安室朝三・矢野充範
兵庫県立尼崎病院泌尿器科

三田俊彦・寺杣一徳
三田・寺杣泌尿器科医院

新しいセフェム系経口抗生物質 Cefixime (CFIX) の基礎的および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力：複雑性尿路感染症 (C-UTI) 患者より分離したグラム陰性 8 菌種 464 菌株に対する CFIX の MIC 分布を CEX, CCL, CXD および CDX と比較検討した結果、本剤は全菌種において他剤より明らかに優れていた。

2) 吸収・排泄：5名の健康志願者に CFIX 200mg と持続性 CEX (L-CEX) 1,000mg をそれぞれ cross-over 法で単回投与した。最高平均血清中濃度は CFIX で投与 4 時間後にあり 2.12 μ g/ml, L-CEX では 1 時間後 8.81 μ g/ml, 5 時間後 8.88 μ g/ml と二相性であった。最高平均尿中濃度はともに投与 4～6 時間後で CFIX 118 μ g/ml, L-CEX 2,206 μ g/ml であった。

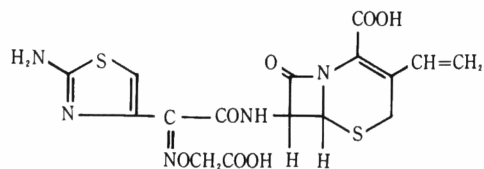
3) 尿中抗菌力：上記の尿検体を用いて *E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対する尿中抗菌力を測定した結果、本剤は L-CEX より明らかに優れていた。

4) 臨床成績：急性単純性膀胱炎 (AUC) 40例に 1日100～400mg 分2, 3～28日間, C-UTI 42例に200または400mg 分2, 5～58日間, 淋菌性尿道炎 (GU) 8例に100～400mg 分2, 5～26日間投与した。AUC では著効23例, 有効13例, やや有効2例, 無効2例であり, UTI 基準に合致した36例では97%の有効率で, 起炎菌は全て消失した。C-UTI では著効14例, 有効10例, やや有効8例, 無効10例の成績であり, UTI 基準に合致した33例では73%の有効率で菌消失率は79%であった。GU では著効3例, 有効2例, やや有効3例で, *N. gonorrhoeae* は全て消失した。副作用は, 下痢が1例, 嘔気と舌の荒れが1例にみられたが, いずれも軽度かつ一過性であった。

Cefixime (CFIX) (化学構造式 Fig. 1) は、藤沢薬品中央研究所において開発された新セフェム系抗生物質であり、7-アミノセファロスポラン酸の3位にビニル基を、7位にカルボキシメトキシイミノ基を有している。本剤は各種 β -lactamase に安定で、グラム陽～陰性菌に巾広い抗菌活性を有し、特に従来のセフェム系経口剤では抗菌力の及ばなかったグラム陰性弱毒菌に対しても強い抗菌力を有することが知られている¹⁻³⁾。

今回、著者らは本剤の基礎ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



I. 方 法

1. 抗 菌 力

昭和58年5月より昭和59年8月までに複雑性尿路感染症患者の尿中より分離された当教室保存菌株に対する本剤のMIC分布を、Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefroxadine (CXD) および Cefadroxil (CDX) を対照として比較検討した。被検菌種は *Escherichia coli* (62株), *Citrobacter freundii* (60株), *Klebsiella pneumoniae* (60株), *Enterobacter cloacae* (60株), *Serratia marcescens* (62株), *Proteus mirabilis* (55株), *Proteus indole* (+) (45株), *Pseudomonas aeruginosa* (60株) である。接種菌量は 10^6 /mlで、MIC測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾によった。

2. 体内動態および尿中抗菌価

昭和59年1月に、試験参加の同意を得た健康成人男子志願者5名を対象として、朝食(ミックスサンドイッチ, ミックスジュース1杯)30分後本剤200mg(100mgカプセル2個)とCephalexinの持続性製剤であるCEX複粒(以下L-CEXとする)1,000mgをcross over法で単回投与し、血清中および尿中濃度を経時的にbioassay法にて測定した。検定菌は本剤で*E. coli*

ATCC 39188, CEXで*B. subtilis* ATCC 6633とした。さらに、上記志願者から得た尿検体を用い、*E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対する両剤の尿中抗菌性を比較した。すなわち、通常人工尿(小野薬品: テックチェック1号)を用いて、各時間帯毎の採取尿の倍々希釈による希釈系列(2ⁿ)を作成し、液体培地希釈法によって前述の菌の発育が阻止される最大希釈点(n)を測定し、これを尿中抗菌価(Antimicrobial activity in urine, 以下AAUとする)とした。同成績は方眼紙上にプロットされ、その大小および時間的推移を比較検討した。AAUの検討に用いる各菌株は、前述の抗菌力の検討に用いた菌株のうち、それぞれの菌種の約50%の菌株の発育を阻止するMIC値を両薬剤に対して保有する菌株から選ぶことを原則とした。その結果、*E. coli* L-52 (MIC: CFIX 0.78 μ g/ml, CEX 12.5 μ g/ml), *K. pneumoniae* SQ-43 (MIC: CFIX 0.1 μ g/ml, CEX 12.5 μ g/ml), *S. marcescens* L-108 (MIC: CFIX 50 μ g/ml, CEX >100 μ g/ml)の3株が選定された。

3. 臨床的検討

i) 昭和58年1月から昭和59年2月までに外来を受診し、試験参加の同意を得た急性単純性膀胱炎(Acute uncomplicated cystitis, 以下AUCとする)患者40例

Fig. 2 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

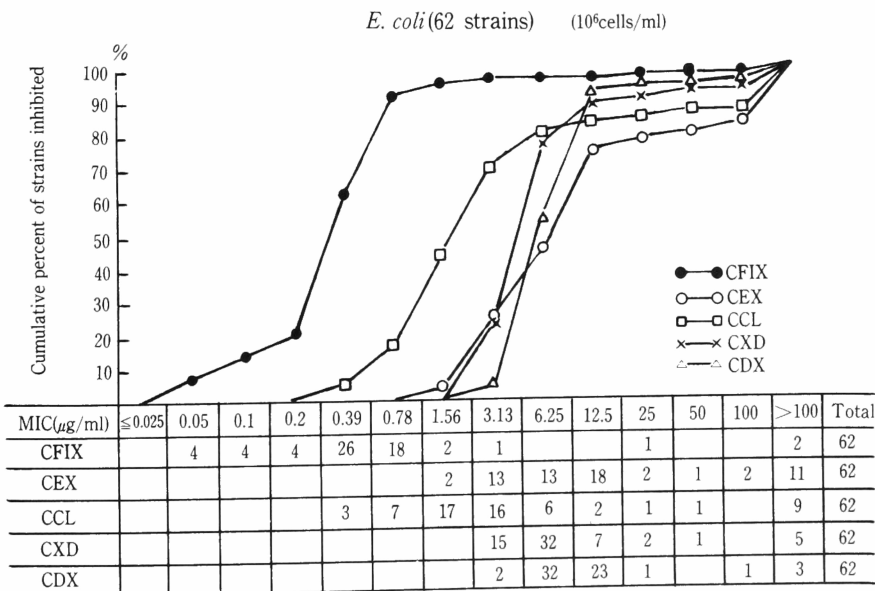


Fig. 3 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

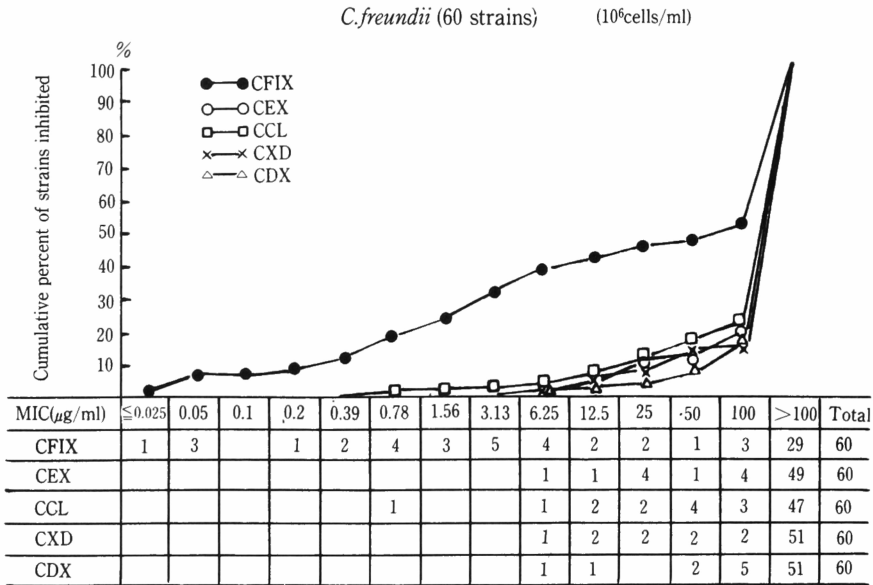


Fig. 4 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

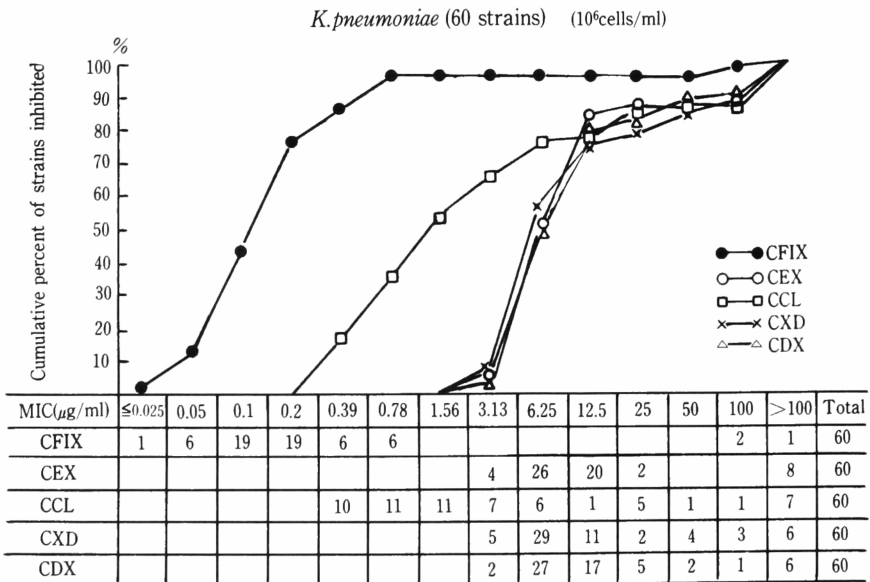


Fig. 5 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

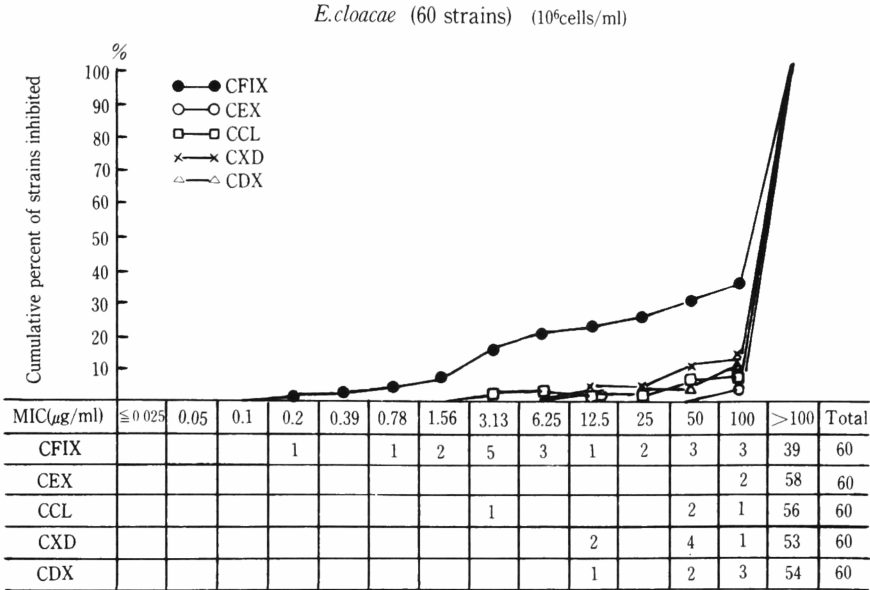


Fig. 6 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

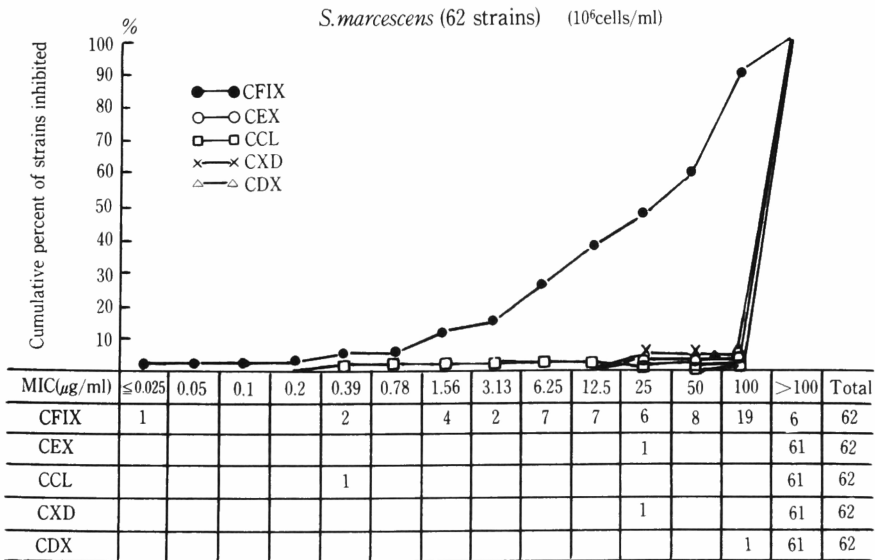


Fig. 7 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

P.mirabilis (55 strains) (10⁶cells/ml)

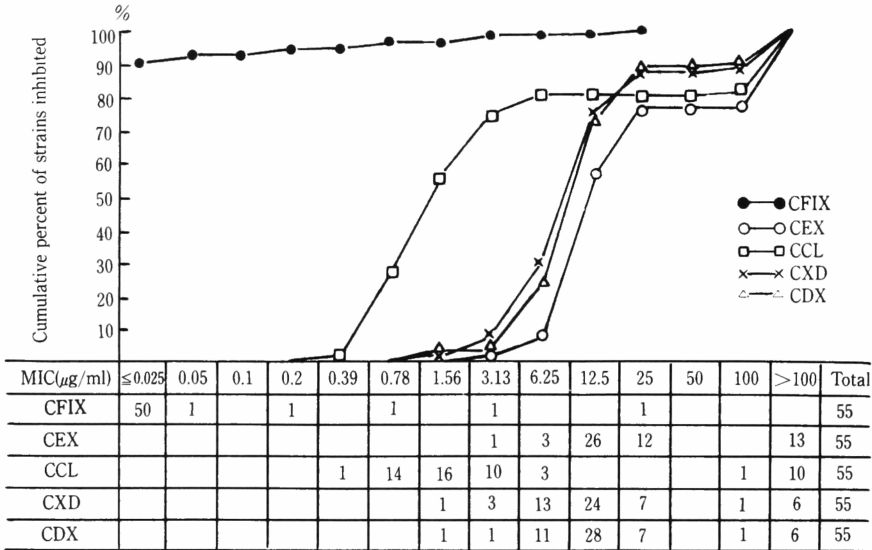


Fig. 8 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

Proteus indole (+) (45 strains) (10⁶cells/ml)

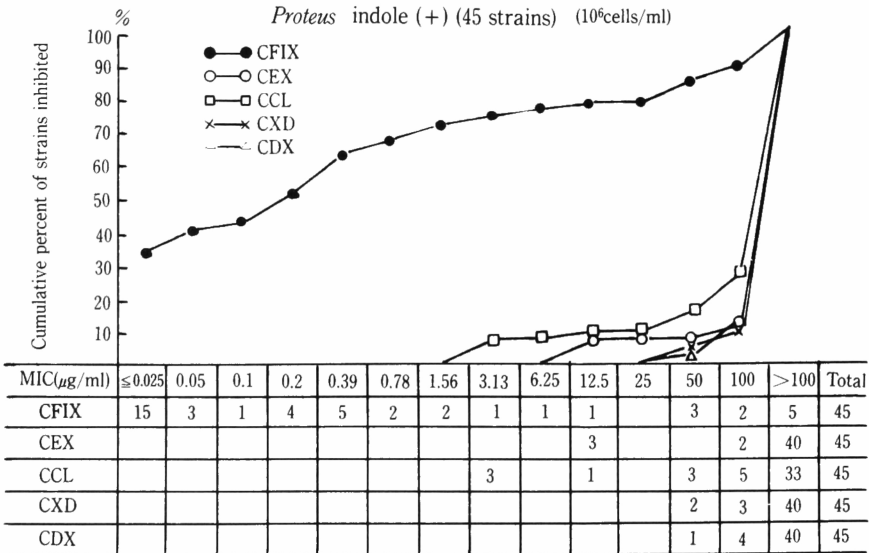


Fig. 9 Sensitivity distribution of organisms isolated from patients with complicated UTI

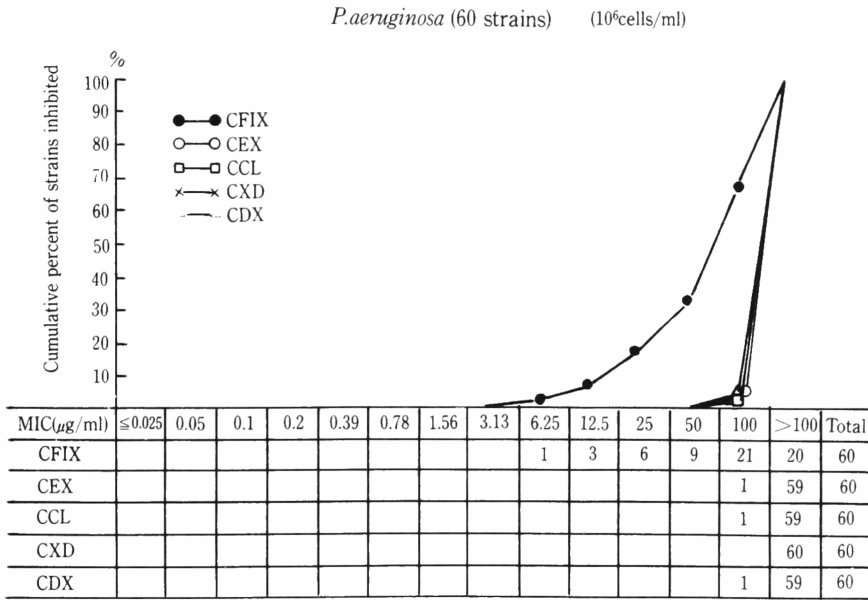


Fig. 10 Serum concentration of CFIX and L-CEX Healthy volunteer (n=5)

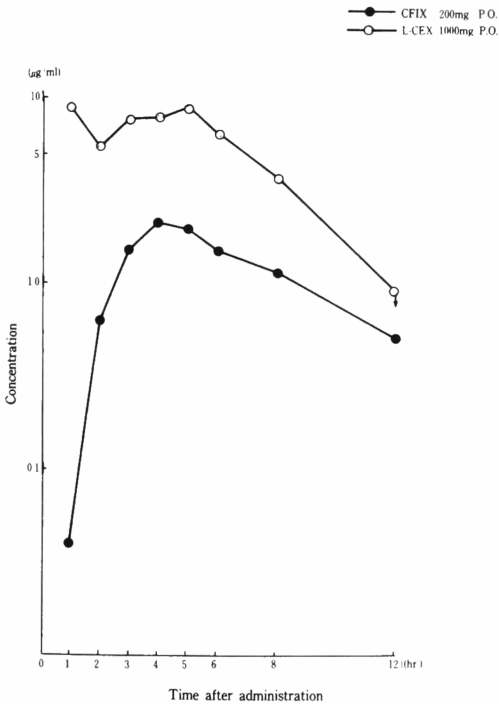


Fig. 11 Urinary excretion of CFIX and L-CEX Healthy volunteer (n=5)

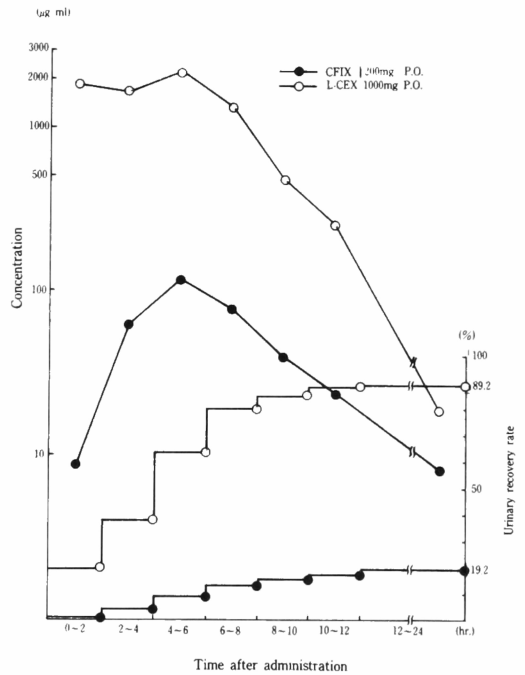


Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis

No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count
1	50	F	100 × 2	8	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	—	—	
					—	—	—	
2	30	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	±	Y L O	10 ³
					—	±	Y L O	10 ⁴
3	32	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
4	50	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
5	57	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	—	—	
					—	—	—	
6	59	F	100 × 2	6	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ³
					—	—	—	
7	48	F	100 × 2	7	+	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	±	—	
					—	—	—	
8	38	F	100 × 2	4	‡	‡	<i>C. freundii</i>	10 ⁷
					+	‡	<i>E. cloacae</i>	10 ³
9	43	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	±	—	
					—	—	—	
10	34	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					+	—	—	
					—	—	—	
11	20	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷
			200 × 2	4	—	±	—	
					—	‡	—	
12	36	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	

Before treatment

* After 2~4 days treatment

After treatment

cases treated with CFIX

MIC (μ g/ml)	Evaluation**		Side effects
	UTI	Dr	
0.20	Excellent	Excellent	-
0.78	Moderate	Good	Diarrhea
0.20	Excellent	Excellent	-
12.5	Excellent	Excellent	-
0.20	Excellent	Excellent	-
0.20	Moderate	Good	-
>400	Moderate	Good	-
0.10	Moderate	Good	-
0.39	Poor	Poor	-
>400	Moderate	Excellent	-
0.10	Moderate	Excellent	-
0.39	Moderate	Excellent	-
12.5	Moderate	Fair	-
1.56	Excellent	Excellent	-

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

(Table 1) に対し、CFIX カプセル剤を 1 日 100~400mg 朝夕 2 回に分け経口投与した。投与期間は 3~28 日 (平均 8.8 日) とまちまちである。薬効判定は UTI 薬効評価基準第 2 版⁵⁾ にのっとり、原則として 3 日目に行ったが、一部の症例では 2 日目または 4 日目に判定された。また、別に主治医による判定も行われた。結果的に、UTI 薬効評価基準による判定可能症例は 36 例であった。

ii) 前述の期間に外来受診または入院し、試験参加の同意を得た複雑性尿路感染症 (Complicated urinary tract infection, 以下 C-UTI とする) 42 例 (Table 2) に対し、本剤を 1 日 200~400mg 朝夕 2 回に分割経口投与した。投与期間は 5~58 日 (平均 9.4 日) である。薬効は UTI 薬効評価基準第 2 版にのっとり、5 日目に行ったが、一部の症例で 4 ないし 6 日目に判定された。また別に主治医による判定も行われた。UTI 基準により評価し得たものは 33 例であった。

iii) 前述の期間に外来受診し、試験参加の同意を得た男子淋菌性尿道炎 (Gonococcal urethritis, 以下 GU とする) 患者 8 例 (Table 3) を対象に、1 日 100~400 mg を朝夕 2 分割経口投与し、2~4 日目に STD 研究会基準 (試案…著効: 淋菌, 尿道分泌物ともに消失, 有効: 淋菌消失, 無効: 淋菌残存) により薬効を判定した。また別に主治医による判定も行われた。投与期間は 5 日から 26 日に分布 (平均 10.8 日) していた。

なお、以上の 90 例全例において他の抗菌剤の併用は行われなかった。

iv) 副作用の検討: 本剤が投与された全 90 症例の全投与期間を通じての副作用、ならびに一部の症例では臨床検査値の変動を検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

i) *E. coli* (Fig. 2): 本剤が最もすぐれ、MIC のピークは 0.39 μ g/ml で他剤に数管優っている。

ii) *C. freundii* (Fig. 3): 本剤でも耐性株 (≥ 100 μ g/ml) が過半数 (32/60) を占めているが、他剤では大多数が耐性株であり、本剤は明らかに優れていた。

iii) *K. pneumoniae* (Fig. 4): 本剤では耐性の 3 株を除くと、他はすべて 0.78 μ g/ml 以下の MIC と最も優れ、CCL がそれに次ぐが数管の差がみられる。

iv) *E. cloacae* (Fig. 5): 本剤でも耐性株が多くみられるが、一部感受性株がみられ、他剤に比し優れている。

Table 1 (Continued)

No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count
13	55	F	200 × 2	7	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
14	35	F	200 × 2 100 × 2 50 × 2	7 7 14	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	±	—	
15	47	F	100 × 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					+	##	—	
16	60	F	200 × 2	7	##	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷
					—	±	—	
					—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ³
17	60	F	200 × 2 100 × 2	8 6	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	—	—	
					—	—	—	
18	50	F	200 × 2	8	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
19	31	F	200 × 2	7	##	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶
					—	—	—	
					—	—	—	
20	45	F	200 × 2	7	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
21	46	F	100 × 2	7	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	±	—	
					—	—	—	
22	35	F	100 × 2 50 × 2	7 21	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
23	32	F	100 × 2 200 × 2	7 2	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	+	—	
					—	—	—	
24	28	F	100 × 2	7	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴
					—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴

Before treatment
 * After 2~4 days treatment
 After treatment

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation**		Side effects
	UTI	Dr	
0.39	Excellent	Good	-
0.10	Excellent	Excellent	-
0.39	Moderate	Poor	-
>400	Moderate	Excellent	-
>400			
1.56	Excellent	Excellent	-
0.10	Excellent	Excellent	-
6.25	Excellent	Excellent	-
0.1	Excellent	Excellent	-
1.56	Moderate	Excellent	-
0.39	Excellent	Good	-
0.78	Moderate	Good	-
0.78	Moderate	Excellent	-
100			
50			

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

v) *S.marcescens* (Fig. 6) : 他剤では、ほとんどすべての菌株が耐性を示すのに対し、本剤では100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示したのは62株中25株で感受性株も多くみられた。

vi) *P.mirabilis* (Fig. 7) : 本剤では55株中50株が $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ で、他の5株も25 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力を示し、他剤より明らかに優っていた。

vii) *Proteus indole* (+) (Fig. 8) : 本菌でも、他剤で耐性株が多いのに対し、本剤は感受性株が大多数を占め明らかに優れている。

viii) *P.aeruginosa* (Fig. 9) : 本剤は他剤と同様耐性株が多いが、一部中等度感受性株がみられる。

2. 体内動態および尿中抗菌価

血清中濃度の成績 (Table 4) を5名の平均値で示すと (Fig.10), 最高血清中濃度は本剤で4時間目にあり、2.12 $\mu\text{g/ml}$, L-CEXでは2峰性で1時間目8.81および5時間目8.88 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、12時間目で本剤は0.51 $\mu\text{g/ml}$, L-CEXは測定限界 (0.91 $\mu\text{g/ml}$) 以下となり、本剤の半減期の平均値は3.16時間であった。

尿中濃度 (Table 5) に関しては、平均最高尿中濃度が本剤で4~6時間にあり、118 $\mu\text{g/ml}$, L-CEXでは2峰性で0~2時間にて1,832 $\mu\text{g/ml}$ および4~6時間にて2,206 $\mu\text{g/ml}$ であった。10~12時間での濃度は本剤で23.5, L-CEXで252.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、12~24時間で本剤8.2, L-CEX 19.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。24時間尿中回収率は、本剤で19.2%, L-CEXで89.2%であった (Fig.11)。

E.coli に対するAAU (Fig.12) は0~2時間尿では、本剤で2~4, L-CEXで4~5と後者でやや優ったが、2~4時間以降24時間目までは本剤3~8に対し、L-CEXで<0~5と各時間帯において、本剤が明らかに優れていた。*K.pneumoniae* に対するAAU (Fig.13) は0~2時間尿では両剤同等 (AAUは1~3) であるが2~24時間の各時間帯尿では本剤がL-CEXに優る成績であった。*S.marcescens* に対するAAU (Fig.14) は0~2時間尿では両剤とも原尿でも菌が発育していた。2~12時間尿では本剤でAAU 1~3のものがみられたのに対し、L-CEXでは原尿でも菌の発育は抑制されなかった。12~24時間尿では両剤とも原尿で抑制し得なかった。

Table 1 (Continued)

No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count
25	34	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	—	
					—	—	—	
26	33	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	Y L O	10 ³
					—	—	Y L O	10 ⁴
27	59	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁶
					—	—	—	
					—	—	—	
28	38	F	50 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	±	—	
					—	—	—	
29	17	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					+	±	—	
					—	—	Not done	
30	51	F	100 × 2	7	+	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁴
					—	—	—	
					—	—	—	
31	34	F	100 × 2	9	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
					—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ³
					—	—	—	
32	63	F	100 × 2	3	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
			50 × 2	4	—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ³
			—	—	—			
33	33	F	100 × 2	3	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁷
			50 × 2	3	—	—	—	
			—	—	—			
34	42	F	100 × 2	7	‡	‡	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷
			50 × 2	4	—	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴
			—	—	—	—	Not done	
35	35	F	50 × 2	14	‡	‡	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷
					—	+	—	
					—	+	—	
36	37	F	100 × 2	8	‡	‡	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷
			50 × 2	5	—	—	—	
			50 × 1	7	—	—	—	

Before treatment

* After 2~4 days treatment

After treatment

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation**		Side effects
	UTI	Dr	
0.78	Excellent	Excellent	-
0.78			
0.78	Moderate	Good	-
0.78			
0.20	Moderate	Good	-
0.20			
12.5	Moderate	Good	-
12.5			
0.1	Excellent	Excellent	-
0.1			
0.39	Moderate	Good	-
>400			
1.56	Moderate	Excellent	-
>400			
0.78	Excellent	Excellent	-
0.78			
0.20	Moderate	Good	-
>400			
6.25	Moderate	Fair	-
6.25			
100	Excellent	Excellent	-
100			

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

3. 臨床的検討

i) AUC 40例中主治医判定で著効23, 有効13, やや有効2, 無効2例で, 有効率は90%であった。UTI基準患者条件に合致した36例の同基準による総合臨床効果 (Table 6) は, 著効17, 有効18, 無効1例で有効率97%であった。本剤投与前に分離された36菌株はすべて除菌され, 細菌消失率は100%であった (Table 7)。これら起炎菌のMICは, 測定された35株中32株が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Table 8)。本剤投与後新たに出現した細菌 (Table 9) は *E. faecalis* 4株をはじめとして計8株であった。

ii) C-UTI 42例中主治医判定で著効14, 有効10, やや有効8, 無効10例で, 有効率57%であった。UTI基準患者条件に合致し, 薬効を評価し得た33症例の同基準による判定結果 (Table 10) は, 著効11, 有効13, 無効9例で, 総合有効率73%であった。これらを疾患病態群別にみると (Table 11), 4群が19例 (58%) と多くを占め, その有効率は74%であった。また, 2群60%, 3群75%, 6群100%という成績であり, 1群は1例のみであるが, 無効であった。細菌学的効果 (Table 12) は, 全体で38株中30株79%が除菌され, 存続したのは *E. faecalis* 3株, *P. aeruginosa* 2株, *S. epidermidis*, *E. cloacae* および *S. marcescens* 各1株であった。起炎菌のMIC (Table 13) が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の16株はすべて除菌されていた。 $25\mu\text{g/ml}$ 以上を示した22株での消失率は64%であった。本剤投与後の出現菌 (Table 14) は, *S. marcescens* 2株をはじめ計5株であった。

iii) GU 8例のSTD研究会基準 (試案) による効果判定は著効5, 有効1, 無効2例で有効率75%であった。一方, 主治医判定では著効3, 有効2, やや有効3, 無効0例で有効率63%であった。

iv) 本剤に起因すると考えられる副作用は, 90例中2例 (下痢, 嘔気と舌の荒れ) にみられた。AUCのNo.2の症例にみられた下痢は, 本剤1回100mg, 1日2回の投与4日目に出現したが, 症状は軽度で無処置で7日間の投与を終了し得た。投与終了2日後には消失しており, 他の併用薬もないことから, 本剤と関係があるかもしれないと考えられた。C-UTIのNo.43の症例にみられた嘔気と舌の荒れは, 本剤1回200mg, 1日2回の投与初日から出現したが, 症状が軽度のため無処置で予定の5日間の投与を終了した。投与終了3日後には消失し, 他の併用薬もないことから多分本剤によるものと考えられた。

Table 1 (Continued)

No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count
37	34	F	50 × 2	7	‡	‡	Y L O	10 ⁷
					—	+	Y L O	10 ³
					—	—	—	
38	60	F	50 × 2	7	‡	‡	Unknown	10 ⁷
					—	±	—	
					—	—	—	
39	56	F	50 × 2	6	‡	‡	Unknown	10 ⁵
					—	±	<i>E. coli</i>	10 ³
					—	—	—	
40	74	F	200 × 2	7	‡	‡	<i>E. coli</i>	10 ⁵
					—	—	—	
					—	—	—	

Before treatment

* After 2~4 days treatment

After treatment

Table 2 Clinical summary of

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (day)	
41	76	M	CCC	—	G-4	100 × 2	14	‡
			BPH					±
			—					—
42	52	F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	‡
			Bil-renal stone					—
			—					—
43	56	F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	+
			Lt-renal stone					—
			—					—
④④	64	M	CCC	+	G-1	100 × 2	5	‡
			Bladder tumor					‡
④⑤	67	M	CCC	—	G-4	100 × 2	5	+
			Bladder tumor					+

No. ④⑤ : In patients

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment

* After 4~6 days treatment

After treatment

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation**		Side effects
	UTI	Dr	
	/	Good	-
		Good	-
0.78	/	Excellent	-
0.20		Excellent	-

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

全90例中13例において投与前後に臨床検査を実施し、その変動を検討したが、本剤によると考えられる異常変動は認められなかった (Table 15)。

III. 考 察

経口セフェム剤は、1965年の CEG の開発を端緒とし、その後精力的に抗菌性の強化、吸収の改良などが加えられ、CEX, CED, CFT, CXD, CCL および CDX などが次々と市販されるに至った。これらは尿路感染症起炎菌の中で、*E. faecalis* を除くグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌のうちの *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などに抗菌性を発揮する。しかし、いわゆるグラム陰性弱毒菌である *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *C. freundii* あるいは *E. cloacae* などには抗菌性がないか、あるいは弱いため、これらを起炎菌とする複雑性尿路感染症等には有用ではなかった。

今回新しく開発された Cefixime (CFIX) は、その構造がいわゆる第3世代注射用セフェム剤である CZX⁶⁾ に類似し、*in vitro* 抗菌力もほぼ同等とされている経口セフェム剤である。すなわち、本剤は β -lactamase に安定であり、*Proteus indole* (+), *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* などに対して抗菌力を有し、か

complicated UTI cases treated with CFIX

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr	
<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	200	Moderate	Good	-
-					
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Moderate	Good	Nausea Stomatitis
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	> 400			
<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	> 400	Poor	Poor	-
<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	> 400			
<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	> 400	Poor	Poor	-
<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	> 400			

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

Table 2 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (day)	
46	68	F	CCC	-	G-4	200 × 2	5	##
			Bladder neck polyp					±
47	72	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	##
			Bladder diverticulum					-
48	72	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	+
			BPH Prostatic stone					+
49	68	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	##
			BPH					-
50	69	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	##
			Bladder tumor					##
51	69	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	+
			Urethral stricture					-
52	64	M	CCC	-	G-6	200 × 2	5	##
			Urethral stricture					-
								100 × 2
53	45	F	CCP	-	G-3	200 × 2	5	+
			Bil-renal stone Lt-ureteral stone					-
54	81	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	+
			Urethral stricture					+
55	69	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	##
			Prostatic cancer					+
56	68	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	+
			Prostatic cancer					±
57	76	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	##
			Neurogenic bladder					-
58	52	F	CCP	-	G-3	100 × 2	5	##
			Lt-renal stone					+
59	61	F	CCC	-	G-4	100 × 2	5	+
			Neurogenic bladder					+

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment
 * After 4~6 days treatment
 After treatment

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
Species	Count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr	
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Good	-
-					
<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	25	Excellent	Excellent	-
-					
<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	Poor	Poor	-
Y L O	10 ⁵				
<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	> 400	Excellent	Excellent	-
-					
<i>E. coli</i>	10 ⁷	< 0.10	Moderate	Poor	-
-					
<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
-					
<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	100 > 400	Excellent	Excellent	-
-					
Not done					
<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-
-					
<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	0.20	Moderate	Fair	-
-					
<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	400	Poor	Fair	-
<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	400			
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400	Poor	Good	-
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400			
<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.12	Excellent	Excellent	-
-					
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	100	Poor	Poor	-
<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	> 400			
<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	0.10	Moderate	Poor	-
-					

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

Table 2 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (day)	
60	78	M	CCC	-	G-6	200 × 2	5	+
			BPH					±
61	60	M	CCC	-	G-4	200 × 2	5	##
			BPH					-
62	73	M	CCC	-	G-6	200 × 2	14	##
			BPH					+
								+
63	47	M	CCC	-	G-6	200 × 2	14	##
			Bladder diverticulum					+
								+
64	72	M	CCC	-	G-2	200 × 2	14	##
			BPH					-
								-
65	64	M	CCC	-	G-2	200 × 2	35	##
			BPH					+
			Bladder tumor					±
66	71	M	CCC	-	G-4	200 × 2	58	##
			BPH					+
								+
67	72	M	CCC	-	G-4	100 × 2	14	##
			BPH					-
								-
68	64	M	CCC	-	G-2	100 × 2	5	##
			Bladder neck contracture					##
69	58	M	CCC	-	G-4	100 × 2	5	##
			Bladder tumor					+
⑦	79	M	CCC	-	G-2	100 × 2	5	+
			BPH					##

No. ⑦ : In patient

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment
 * After 4~6 days treatment
 After treatment

Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects
Species	Count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr	
<i>P. fluorescens</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	100 0.10 0.78	Moderate	Good	-
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	200			
<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	-
-					
<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	400 > 400	Moderate	Good	-
<i>S. marcescens</i>	10 ³	100			
-					
<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	100 > 400	Moderate	Good	-
-					
-					
<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	> 400	Excellent	Excellent	-
-					
-					
<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	50	Moderate	Fair	-
-					
Not done					
<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	> 400	Moderate	Fair	-
-					
-					
<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	-
-					
-					
<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	> 400	Poor	Poor	-
<i>E. faecalis</i>	10 ³	> 400			
<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	12.5	Moderate	Good	-
-					
<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	25	Poor	Poor	-
<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	25			

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

Table 2 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*
			Underlying condition				Dose (mg×/day)	Duration (day)	
71	68	M	C C C		-	G-4	100 × 2	5	+
			Bladder tumor						+
72	78	M	C C C		-	G-2	100 × 2	5	+
			B P H						+
73	67	M	C C C		-	G-4	200 × 2	10	+
			B P H						-
			Urethral stricture						-
74	75	M	C C C		-	G-4	100 × 2	6	+
			Bladder tumor Neurogenic bladder						-
75	69	M	C C C		-	/	200 × 2	5	+
			Prostatic tumor						±
76	73	F	C C C		-	/	200 × 2	5	+
			Neurogenic bladder						+
77	62	M	C C C		-	/	100 × 2	6	+
			Bladder diverticulum						+
78	79	M	C C C		-	/	200 × 2	5	+
			Prostatic cancer						-
79	71	F	C C C		-	G-6	200 × 2	28	+
			Neurogenic bladder						+
									+
80	49	M	C C C		-	G-4	200 × 2	21	+
			Lt-epididymitis						-
									-
81	67	F	C C P		-	G-3	100 × 2	6	+
			Lt-renal stone						+
82	58	M	C C C		-	/	100 × 2	5	+
			B P H						-

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment
 • After 4~6 days treatment
 After treatment

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr	
<i>P. aeruginosa</i>	10^7	100	Poor	Fair	-
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10^7	100 6.25			
<i>S. epidermidis</i>	10^6	12.5	Moderate	Fair	-
-					
<i>S. liquefaciens</i>	10^7	100	Excellent	Excellent	-
-					
-					
<i>P. fluorescens</i>	10^4	> 400	/	Excellent	-
<i>P. aeruginosa</i>	$<10^3$	> 400			
-			/	Good	-
-					
-			/	Fair	-
-					
-			/	Poor	-
YLO	10^6				
-			/	Excellent	-
-					
<i>S. epidermidis</i> Y L O	10^7	400	/	Fair	-
-					
<i>S. epidermidis</i>	10^4	> 400	/	Excellent	-
<i>E. coli</i>	10^7	0.39			
-			/	Excellent	-
-					
<i>E. cloacae</i>	10^7	100	/	Poor	-
<i>P. aeruginosa</i>	10^7	50			
<i>P. aeruginosa</i>	10^3	50	/	Good	-
-					

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

Table 3 Clinical summary of gonococcal urethritis

No.	Age	Sex	Treatment		Miction pain*	Pus*	Pyuria*	Species*
			Dose (mg × day)	Duration (day)				
83	27	M	100 × 2	14	##	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>
			200 × 2	12	—	—	+	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	±	—
84	32	M	100 × 2	7	##	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	+	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	—	—
85	26	M	50 × 2	3	##	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>
			100 × 2	4	—	##	+	—
					—	—	±	—
86	33	M	200 × 2	5	+	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	—	—
					—	—	±	—
87	32	M	200 × 2	21	+	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i> (MIC ≤ 0.025)
					—	—	+	—
					—	—	±	—
88	29	M	200 × 2	7	##	##	+	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	—	—
					—	—	—	—
89	20	M	200 × 2	7	##	##	##	<i>N. gonorrhoeae</i>
					—	—	+	—
					—	—	—	—
90	35	M	200 × 2	6	##	##	+	<i>N. gonorrhoeae</i> (MIC ≤ 0.025)
					—	—	—	—
					—	—	—	—

Before treatment

- * After 2~4 days treatment
After treatment

cases treated with CFIX

Evaluation**		Side effects
STD	Dr	
Poor	Fair	—
Poor	Fair	—
Moderate	Fair	—
Excellent	Excellent	—
Excellent	Good	—
Excellent	Excellent	—
Excellent	Good	—
Excellent	Excellent	—

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

つ従来のセフェム系経口剤に比し、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対する抗菌性が増強されている。今回の著者らの *in vitro* 抗菌力検討成績も、それを裏付ける結果であった。ただし、*P. aeruginosa* に対しては約2/3の菌株が100 μ g/ml以上と、耐性であった。

本剤の200mg 経口単回投与後の血中濃度について、そのピークが4～5時間にあり、半減時間が2時間余りであるとする報告⁷⁾をみるが、今回の著者らの成績もよく一致している。24時間尿中回収率は20%台と比較的低い成績が報告⁷⁾されているが、今回も19.2%という成績であった。尿中最高濃度は118 μ g/mlで、従来の報告⁷⁾に比し、やや高い。一方、同一志願者においてL-CEX 1,000mg 単回投与時の尿中濃度は、最高が2,206 μ g/mlで、24時間尿中回収率は89.2%であり、従来の報告⁸⁾とほぼ一致している。12時間までの各時間帯において尿中濃度はCFIXのそれに比し、10倍以上と高かった。一方、*in vitro*でのグラム陰性菌に対する本剤とCEXとのMICを比較すると5～6管以上、本剤が優れている。これらの事実から、今回はL-CEX 1,000mgとその1/5量の本剤200mgとの*in vivo*における抗菌性を比較検討する一手段として、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対する両薬剤の各時間帯のAAUを検討した。その結果、3菌種ともにCFIXがL-CEXに優る抗菌価を示した。この事実より、本剤はL-CEXの1/5の投与量で、尿路感染症においてL-CEXを上回る臨床効果を発揮することが期待された。

臨床使用例において本剤はAUCはもちろんのこと、C-UTIで70%を越える優れた有効率を示した。除菌効果を見ると、C-UTIでの分離菌中 *S. marcescens* に対して83% (5/6) と高い消失率を示したことが特筆に値する。C-UTIにおけるUTI判定による1日用量別効果 (Table 16) をみると200mg投与群で有効率50% (8/16)、400mg投与群で94% (16/17) と後者で高く、標準1日用量として400mgが適当と考えられた。AUCでは100mg、200mgおよび400mgの各投与群間に効果の差は認められず、1日投与量として100mgないし200mgで十分と考えられた。投与方法は、本剤の血中半減時間が比較的長く、尿中濃度も長く維持される (Figs. 10, 11) ことから1日2回が適当と思われる。従来のセフェム系経口剤では持続時間が短く、1日3～4回の投与が必要であったが、1日2回の投与ですむ本剤は、特に外来患者にとって有利性が高いと考えられる。

Table 4 Serum levels of CFIX and L-CEX after a single oral administration with food in healthy male volunteers (cross-over method)

Drug and dose	Volunteer (age, body weight)	Serum level (μ g/ml)							
		Time after administration (hr)							
		1	2	3	4	5	6	8	12
CFIX 200mg	1 K.Y. (21y, 63kg)	—	0.88	2.06	2.82	2.78	2.17	1.58	0.77
	2 Y.K. (21y, 61kg)	—	0.56	1.20	1.55	1.52	1.40	0.99	0.47
	3 T.M. (22y, 56kg)	—	0.53	1.58	2.72	1.98	1.42	1.12	0.43
	4 T.A. (22y, 74kg)	—	0.34	1.01	1.39	1.40	1.04	0.68	0.25
	5 I.H. (22y, 59kg)	0.19	0.84	1.71	2.11	2.06	1.45	1.31	0.64
	Mean \pm SD	0.04 \pm 0.08	0.63 \pm 0.23	1.51 \pm 0.42	2.12 \pm 0.65	1.95 \pm 0.55	1.50 \pm 0.41	1.14 \pm 0.34	0.51 \pm 0.20
L-CEX 1000mg	1 K.Y.	8.90	8.22	6.47	3.86	3.63	10.2	9.70	—
	2 Y.K.	8.90	4.32	3.09	10.3	11.5	6.97	3.18	—
	3 T.M.	9.85	4.70	3.53	7.34	11.9	5.74	2.26	—
	4 T.A.	6.66	3.08	5.41	8.39	7.64	3.87	0.97	—
	5 I.H.	9.75	6.93	8.70	9.52	9.74	4.60	2.48	—
	Mean \pm SD	8.81 \pm 1.28	5.45 \pm 2.08	5.44 \pm 2.28	7.88 \pm 2.51	8.88 \pm 3.38	6.28 \pm 2.49	3.72 \pm 3.44	

Table 5 Urinary excretion of CFIX and L-CEX after a single oral administration with food in healthy male volunteers (cross-over method)

Drug and dose	Volunteer	Time after administration (hr)									
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 10	
		μ g/ml*	%**	μ g/ml	%	μ g/ml	%	μ g/ml	%	μ g/ml	%
CFIX 200mg	1 K.Y.	19.90	0.37	39.70	4.27	148.00	6.66	62.90	4.97	14.90	2.72
	2 Y.K.	4.00	0.29	49.10	2.58	77.30	4.06	52.80	3.25	29.50	2.07
	3 T.M.	3.54	0.20	57.70	3.12	120.00	5.22	92.50	3.70	60.30	2.56
	4 T.A.	4.88	0.18	104.00	3.38	130.00	5.01	63.20	3.95	29.20	2.37
	5 I.H.	12.10	0.71	60.70	3.58	115.00	4.72	113.00	3.79	61.60	2.56
	Mean \pm SD	8.88 \pm 7.07	0.35 \pm 0.22	62.24 \pm 24.74	3.39 \pm 0.62	118.06 \pm 26.05	5.13 \pm 0.96	76.88 \pm 25.06	3.93 \pm 0.64	39.10 \pm 20.81	2.46 \pm 0.25
L-CEX 1000mg	1 K.Y.	1180.00	14.16	488.00	15.86	1390.00	13.21	2290.00	21.76	1160.00	12.53
	2 Y.K.	1100.00	17.05	759.00	15.03	1820.00	23.66	1220.00	19.28	302.00	4.68
	3 T.M.	2110.00	23.21	1560.00	17.16	3630.00	31.94	1490.00	17.14	286.00	3.09
	4 T.A.	2690.00	21.52	3270.00	13.73	2610.00	33.93	794.00	9.77	247.00	2.22
	5 I.H.	2080.00	26.00	2140.00	23.54	1580.00	29.23	1070.00	11.77	392.00	4.51
	Mean \pm SD	1832.00 \pm 677.47	20.39 \pm 4.76	1643.40 \pm 1119.88	17.06 \pm 3.83	2206.00 \pm 921.65	26.39 \pm 8.32	1372.80 \pm 571.19	15.94 \pm 5.05	477.40 \pm 385.27	5.41 \pm 4.11

* Urinary level

** Urinary recovery

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in acute uncomplicated cystitis

50mg
100mg
200mg') × 2/day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	17	8		1	1	1				28 (78%)
	Decreased (Replaced)	5	2				1				8 (22%)
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		32 (89%)			4 (11%)						Patient total
Effect on pyuria		23 (64%)			11 (31%)			2 (6%)			
	Excellent				17 (47%)			Overall effectiveness rate 35/36 (97%)			
	Moderate				18						
	Poor (including Failure)				1						

Table 7 Bacteriological response to CFIX in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	29	29 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
Total	36	36 (100%)	0

* regardless of bacterial count

10 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24
μ g/ml	%	μ g/ml	%	%
29.60	2.32	15.80	3.24	24.55
17.80	0.77	6.63	1.94	14.96
25.70	1.65	6.92	1.87	18.32
13.80	1.38	4.30	1.80	18.07
30.40	1.90	7.45	2.92	20.18
23.46 ± 7.35	1.60 ± 0.58	8.22 ± 4.41	2.35 ± 0.67	19.22 ± 3.52
965.00	9.84	59.10	2.28	89.64
107.00	2.33	11.40	1.05	83.08
62.90	0.86	7.11	0.32	93.72
47.60	0.60	7.58	0.34	82.11
81.50	1.69	10.20	0.66	97.40
252.80 ± 398.75	3.06 ± 3.85	19.08 ± 22.44	0.93 ± 0.81	89.19 ± 6.63

Table 9 Strains* appearing after CFIX treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (13%)
<i>E. faecalis</i>	4 (50%)
<i>E. cloacae</i>	1 (13%)
Y L O	2 (25%)
Total	8 (100%)

* regardless of bacterial count

Fig. 12 Antimicrobial activity of CFIX and L-CEX excreted in the urine against *E.coli* (MIC_{50} CFIX 0.78 μ g/ml CEX 12.5 μ g/ml (10^6 /ml))

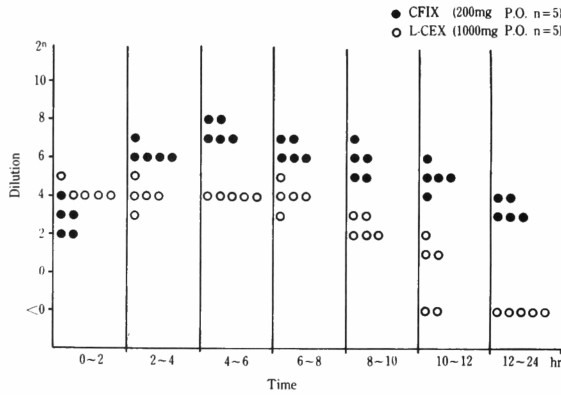


Fig. 13 Antimicrobial activity of CFIX and L-CEX excreted in the urine against *K.pneumoniae* (MIC_{50} CFIX 0.10 μ g/ml CEX 12.5 μ g/ml (10^6 /ml))

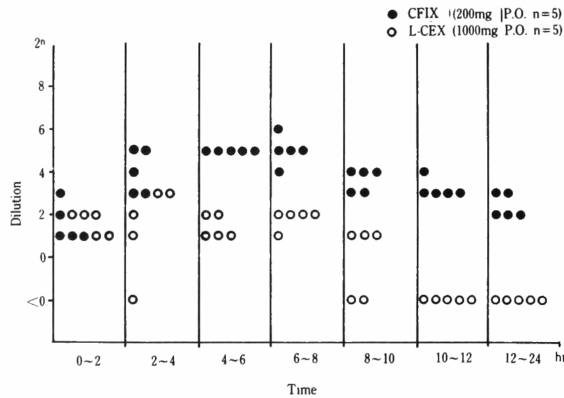


Fig. 14 Antimicrobial activity of CFIX and L-CEX excreted in the urine against *S.marcescens* (MIC_{50} CFIX 50 μ g/ml CEX >100 μ g/ml (10^6 /ml))

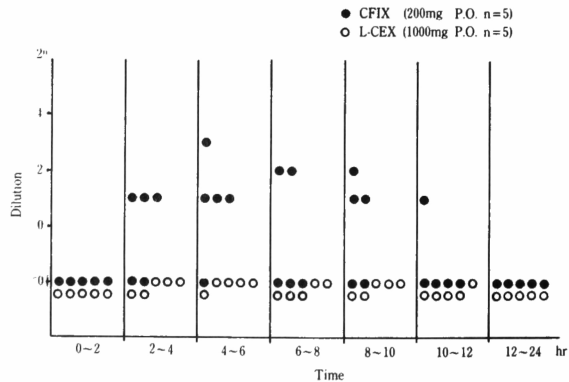


Table 8 Relation between MIC and bacteriological response to CFIX treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. epidermidis</i>					$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{1}$				$\frac{1}{1}$			$\frac{1}{4}$
<i>E. faecalis</i>										$\frac{1}{1}$			$\frac{1}{1}$
<i>E. coli</i>	$\frac{5}{5}$	$\frac{7}{7}$	$\frac{4}{4}$			$\frac{1}{1}$				$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$		$\frac{2}{2}$
<i>C. freundii</i>	$\frac{1}{1}$												$\frac{1}{1}$
<i>K.pneumoniae</i>	$\frac{1}{1}$												$\frac{1}{1}$
Total	$\frac{15}{15}$ (100%)	$\frac{7}{7}$ (100%)	$\frac{4}{4}$ (100%)		$\frac{2}{2}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)				$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)	$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{3}{3}$ (100%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 10 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI

100mg
200mg \times 2/day, 5-day treatment

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	11	5	5	21 (64%)
Decreased				
Replaced	1	2	1	4 (12%)
Unchanged		2	6	8 (24%)
Effect on pyuria	12 (36%)	9 (27%)	12 (36%)	Patient total 33
Excellent	11 (33%)		Overall effectiveness rate 24/33 (73%)	
Moderate	13			
Poor (including Failure)	9			

Table 11 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	1st group (Catheter indwelt)	1 (3%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (15%)	1	2	2	60%
	3rd group (Upper UTI)	4 (12%)	2	1	1	75%
	4th group (Lower UTI)	19 (58%)	7	7	5	74%
	Sub total	29 (88%)	10	10	9	69%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	4 (12%)	1	3		100%
	Sub total	4 (12%)	1	3		100%
Total		33 (100%)	11	13	9	73%

Table 12 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80%)	1
<i>E. faecalis</i>	8	5 (63%)	3
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. marcescens</i>	6	5 (83%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	0
Total	38	30 (79%)	8

* regardless of bacterial count

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response to CFIX treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : Inoculum size 10^6 bacteria/ml														Total
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	
<i>S. epidermidis</i>								$\frac{1}{1}$			$\frac{2}{3}$		$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{5}$
<i>E. faecalis</i>														$\frac{5}{8}$	$\frac{5}{8}$
<i>E. coli</i>	$\frac{2}{2}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{2}{2}$		$\frac{1}{1}$							$\frac{9}{9}$
<i>K. pneumoniae</i>			$\frac{1}{1}$												$\frac{1}{1}$
<i>E. cloacae</i>													$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{1}$
<i>S. marcescens</i>		$\frac{1}{1}$						$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{1}$	$\frac{5}{6}$
<i>S. liquefaciens</i>				$\frac{1}{1}$					$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{1}$				$\frac{3}{3}$
<i>P. mirabilis</i>	$\frac{2}{2}$														$\frac{2}{2}$
<i>P. aeruginosa</i>										$\frac{1}{1}$		$\frac{1}{1}$			$\frac{2}{2}$
<i>P. fluorescens</i>										$\frac{1}{1}$					$\frac{1}{1}$
Total	$\frac{4}{4}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)	$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{2}{2}$ (100%)		$\frac{3}{3}$ (100%)	$\frac{1}{2}$ (50%)	$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{4}{6}$ (67%)	$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{1}{3}$ (33%)	$\frac{5}{9}$ (67%)	$\frac{3}{8}$ (79%)

No. of strains eradicated/ No. of strains isolated

N.gonorrhoeae に対する本剤の MIC は極めて低い ($\leq 0.025\mu\text{g/ml}$) とされ²⁾, 淋菌性尿道炎に対する効果が期待される。今回の著者らの成績では, 3日間投与後に尿道分泌物単染色上淋菌が残存しているものが2例 (Table 3, Case 83, 84) みられた。しかし, これらにおいても, 4日および11日間の追加投与により淋菌の消失, 症状および所見の改善をみている。また, これら2例は1日投与量200mgであったが, 400mg投与の5例 (Table 3, Case 86~90) では, 満足すべき治療成績が得られている。しかし, 対象症例数が少なく, かつ投与方法が一定でなかったことから, 本剤の淋菌性尿道炎に対する至適投与量および投与期間については今後さらに検討を要する問題と考えられた。なお, 尿道分泌物の培養検査を実施して *N.gonorrhoeae* が検出された例が2例 (Case 87, 90) あり, いずれも本剤の MIC は $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

今回の臨床使用では UTI 薬効評価基準で規定された投与期間, すなわち AUC では3日, C-UTI では5日間の投薬後も継続投与が適当と考えられた症例にはさらに継続して本剤が投与された。AUC では UTI 基準患者条件に合致した36例中34例に6~28日間の継続投与が行われ, うち32例は投与終了時にも UTI 薬効評価基準に準拠した判定が可能であった。これら32例では2~4日目の判定で著効17例, 有効15例であったものが投与終了時には著効25例, 有効7例となり, 著効例が増える結果となった。同様に C-UTI では9例に10~58日の継続投与が行われ, 投与終了後にも評価が可能であった7例

Table 14 Strains* appearing after CFIX treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (20 %)
<i>S. marcescens</i>	2 (40 %)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20 %)
Y L O	1 (20 %)
Total	5 (100 %)

* regardless of bacterial count

についてみると, 4~6日目の判定で著効3例, 有効4例であったものが投与終了時には著効4例, 有効3例と著効例が増える成績を得た。

副作用は90例中2例に認められたが, いずれも投与継続が可能な軽度, 一過性のもので, 特に問題となるものではなかった。また, 臨床検査上の異常変動もみられず, 本剤の安全性は良好と考えられた。

以上の成績をまとめると, CFIX は単純性, 複雑性を問わず尿路感染症に有用な薬剤であり, 特にグラム陰性弱毒菌感染にも有効と考えられた。また, 淋菌性尿道炎に対しても有用と考えられた。C-UTI に対して本剤1日400mg 2分割投与, AUC に対して1日100ないし200mg 2分割投与が適当と考えられた。

Table 16 Overall clinical efficacy of CFIX classified by daily dosage (Evaluation of the UTI committee)

Diagnosis	Dosage (mg/day)	Excellent Moderate	Poor	Total
A U C	50 × 2	7	0	7
	100 × 2	21	1	22
	200 × 2	7	0	7
C-UTI	100 × 2	8	8	16
	200 × 2	16	1	17

Table 15 Laboratory findings before

No.	Sex Age	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential (%)					Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
							Eos.	Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono.	
43	F 56	B A	461 487	14.2 14.3	41.5 43.5	6,500 8,500	5	1	58	33	3	19.4 24.2
							2	0	72	20	6	
44	M 64	B A	449 487	13.9 14.6	41.0 41.5	10,800 9,300	1	0	75	17	7	25.1 28.4
							1	0	77	18	4	
45	M 67	B A	357 371	10.4 10.5	32.0 32.5	4,100 4,500	5	2	48	38	7	17.5 18.1
							9	1	48	35	7	
49	M 68	B A	364 396	12.0 12.6	36.0 38.5	8,500 6,600	2	0	71	26	1	18.6 22.9
							1	0	68	25	6	
54	M 81	B A										
62	M 73	B A	438 424	13.7 13.7	42.0 44.0	4,900 4,200						22.5 21.1
63	M 47	B A	416 443	14.4 15.0	42.0 45.0	8,500 9,300	6	0	59	29	6	
							4	0	63	30	3	
64	M 72	B A	452 450	12.6 12.6	40.0 40.0	3,500 4,100	4	1	51	37	7	
							4	1	68	26	1	
65	M 64	B A	387 366	13.2 11.8	40.0 38.1	7,000 4,900	2	3	71	23	1	19.3 15.3
							4	0	55	39	2	
67	M 72	B A	492 454	15.4 14.3	46.0 44.0	9,100 7,400	0	1	71	25	3	19.8 24.1
							2	0	55	35	8	
79	F 71	B A	359 418	12.2 13.7	38.0 41.0	3,400 4,200	1	0	55	39	5	11.5 11.9
							3	0	55	38	4	
80	M 49	B A	416 429	14.8 14.1	45.0 43.0	7,600 5,700	3	0	66	30	1	11.2 15.8
							2	0	49	46	3	
81	F 67	B A	438 428	14.1 14.4	43.0 44.0	5,100 3,700	1	0	75	20	4	
							3	0	48	44	5	

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. X. 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
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76 ~ 79, 1981
- 5) 大越正秋, 河村信夫, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321 ~ 341, 1980
- 6) 守殿貞夫, 安室朝三, 梅津敬一, 石神襄次, 広岡九兵衛, 吉田実央, 大部 亨: 複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の基礎と臨床. *Chemotherapy* 28 (S-5): 725 ~ 742, 1980
- 7) 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)
- 8) 真下啓明, 深谷一太: Cephalexin 持続性製剤 (S-6435, S-6436) について. *最新医学* 32: 1195 ~ 1202, 1977

and after administration of CFIX

GOT	(KU)	GPT	(KU)	Al-P	(KAU)	D-Bil.	T-Bil.	BUN	S-Cr.	Na	K	Cl
	I U)		I U)		I U)							
	unit		unit		unit							
41 55	IU	50 59	IU	57 59	IU	0.1 0.1	0.4 0.5	13 12	0.9 0.8	142 139	3.1 3.2	104 100
18 20	IU	16 18	IU	92 91	IU	0.1 0.1	0.4 0.5	15 21	1.4 1.5	139 137	3.8 3.0	103 95
26 27	IU	16 22	IU	83 82	IU	0.1 0.1	0.6 0.6	11 11	1.0 1.3	138 139	3.9 4.3	105 107
23 26	IU	25 32	IU	65 68	IU	0.1 0.1	0.5 0.6	25 25	1.1 1.1	143 144	4.0 4.3	107 108
26 35	IU	18 27	IU	107 94	IU	0.1 0.1	0.2 0.2	29 27	2.6 2.2	146 144	3.6 3.6	108 107
21 29	KU	11 18	KU	6.7 5.3	KAU	0.2 0.2	0.5 0.5	12 12	1.1 1.0			
31 36	KU	24 27	KU	8.8 8.1	KAU	0.3 0.1	0.7 0.4	14 14	1.1 1.2			
35 41	KU	16 20	KU	7.8 8.1	KAU	0.2 0.3	0.6 0.7	17 20	0.9 1.2	143 140	4.8 4.3	103 102
33 30	KU	20 28	KU	6.5 5.0	KAU			16 13	1.2 1.1			
31 25	KU	18 14	KU	6.8 6.5	KAU	0.2 0.3	0.6 0.7	17 16	1.3 1.2			
43 55	KU	32 37	KU	9.3 9.5	KAU	0.2 0.2	0.5 0.6	15 17	0.8 1.0			
32 23	KU	24 30	KU	8.8 7.4	KAU		0.6 0.6	17 19	1.2 1.0			
22 28	KU	12 19	KU	7.9 7.9	KAU			17 16	1.1 1.0			

IN VITRO AND CLINICAL EVALUATION OF
CEFIXIME IN THE UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, YOSHIKUNI TAKECHI, TETSUYA NAKASUJI,
AKIRA FUJII, MASUYOSHI HARADA, NOBUMASA KATAOKA,
SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

KOJI HIKOSAKA, CHOZO YASUMURO and MITSUNORI YANO
Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

TOSHIHIKO MITA and KAZUNORI TERASOMA
Mita-Terasoma Urological Clinic

Cefixime (CFIX), a new oral cephem antibiotic, was studied *in vitro* and clinically to evaluate the usefulness in the urological field.

The *in vitro* antibacterial activities of CFIX against 464 strains isolated from patients with complicated UTI (C-UTI) were compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor, cefroxadine and cefadroxil. The MIC_{50s} of CFIX were 0.025 µg/ml against *P. mirabilis*, 0.2 against *K. pneumoniae* and Indole (+) *Proteus*, 0.39 against *E. coli*, 50 against *S. marcescens*, 100 against *C. freundii* and *P. aeruginosa*, >100 against *E. cloacae*, and were superior to the others.

Serum levels and urinary excretion of CFIX after 200mg oral administration were compared with those of long acting CEX 1,000mg in 5 healthy male volunteers by the cross over method. The mean peak serum levels of CFIX 4hr after administration were 2.12 µg/ml and those of CEX were 8.81 (1hr) and 8.88 (5hr), i.e. biphasic. The mean peak urinary levels of CFIX and CEX 4~6 hrs after administration were 118 and 2,206 µg/ml, respectively. Growth of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* was inhibited in the 4~6 hr urine after oral administration of CFIX 200mg, even when the urine was diluted more than 2⁷, 2⁵ and 2¹ fold, respectively. The antimicrobial activity of CFIX in the urine was far stronger than that of long acting CEX.

CFIX was administered to 40 patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) 50, 100 or 200mg b.i.d. for 3~28 days, to 42 patients with C-UTI 100 or 200mg b.i.d. for 5~58 days, and to 8 patients with gonococcal urethritis (GU) 50, 100 or 200mg b.i.d. for 5~26 days to evaluate the clinical efficacy and safety. In AUC, clinical response was excellent in 23 patients, good in 13, fair in 2 and poor in 2 (according to the criteria of UTI committee, the effective rate was 97% in 36 patients and all causative organisms were eradicated). In C-UTI, clinical response was excellent in 14 patients, good in 10, fair in 8 and poor in 10 (according to the above mentioned criteria, the effective rate was 73% in 33 patients and the eradication rate for causative organisms was 79%). In GU, clinical response was excellent in 3 patients, good in 2, fair in 3 and eradication rate of *N. gonorrhoeae* was 100%. As for the safety, diarrhea was noted in 1 patient, nausea and rough tongue in 1, but these were all slight and transient.

The results obtained suggested that CFIX is a useful oral antibiotic for the treatment of AUC, C-UTI and GU.