

尿路感染症に対する Cefixime (CFIX) の使用経験

中牟田誠一・真崎善二郎・熊澤淨一 *

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

陣内謙一

陣内泌尿器科

中尾偕主

中尾医院

南里和成

南里泌尿器科医院

牧野邦司郎

牧野泌尿器科医院

御厨正夫

御厨医院

(* 現九州大学医学部泌尿器科)

経口用 cepham 系抗生剤である Cefixime (CFIX) を尿路感染症に使用し、その有効性、安全性を検討した。

症例は、急性単純性膀胱炎14例、慢性複雑性尿路感染症 9 例、淋菌性尿道炎 8 例、非淋菌性尿道炎 1 例で、CFIX 50mg カプセル又は100mg カプセルを 1 日 2 回 3 ~ 14 日間投与した。

臨床効果は、UTI 薬効評価基準によると、急性単純性膀胱炎では、著効 5 例、有効 3 例、無効 2 例で総合有効率 80% であり、複雑性尿路感染症では、著効 3 例、有効 1 例、無効 2 例で総合有効率 67% であった。主治医の判定は、急性単純性膀胱炎では著効 5 例、有効 9 例で総合有効率 100% であり、慢性複雑性尿路感染症では、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例で、総合有効率 89% であった。淋菌性尿道炎は、著効 5 例、有効 3 例であり、非淋菌性尿道炎の 1 例は有効であった。細菌学的効果は、37 株中 31 株 (84%) が消失した。

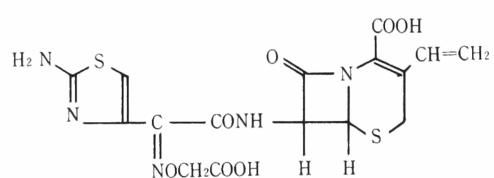
本剤に起因すると考えられる自他覚的副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

経口用セファロスポリン系抗生物質は、尿路感染症に対してよく用いられる薬剤であり、Cephalexin (CEX), Cefradine (CED), Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL), Cefroxadine (CXD), Cefadroxil (CDX) などが臨床で用いられている¹⁾。

Cefixime (CFIX) は、藤沢薬品中央研究所で開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質であり、β-ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有し、抗菌力も優れている。特に従来の経口用セファロスポリン剤で抗菌力の弱かった *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Indole* (+) *Proteus* にも優れている (Fig. 1)^{2~4)}。

このたび、我々は尿路感染症に対する本剤の臨床効果および副作用について検討したので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



I. 投与対象、投与方法および臨床効果判定

投与対象は、1983年 7 月より 1984 年 3 月までに佐賀医科大学泌尿器科および 5 関連施設において、尿路感染症

Table 1 Clinical summary of

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*
				Dose (mg×/day)	Duration (day)		
1	28	F	A. S. C.	50×2	3	# —	# —
2	58	F	A. S. C.	50×2	7	+ — —	# — —
3	49	F	A. S. C.	50×2	7	# — —	# — —
4	44	F	A. S. C.	50×2	3	# —	# ±
5	36	F	A. S. C.	50×2	8	# — —	# + —
6	57	F	A. S. C.	50×2	3	+ —	+ —
7	42	F	A. S. C.	50×2	3	+ —	+ —
8	20	F	A. S. C.	50×2	7	# — —	# ± —
9	17	F	A. S. C.	50×2	3	+ —	+ +
10	55	F	A. S. C.	50×2	13	+ + —	# + #
11	35	F	A. S. C.	50×2	5	# N. D. +	# N. D. +

simple U.T.I. cases treated with CFIX

Bacteriuria*			Evaluation**		
Species	Count (/ml)	MIC (10^6) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	UTI	Dr	Side effects
<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.2	Excellent	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	10^6	0.1	Excellent	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Excellent	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.39	Moderate	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.39	Moderate	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>P. mirabilis</i>	10^6	≤ 0.0125	Excellent	Moderate	—
—	—	—	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	10^6	>400 0.2	Excellent	Moderate	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Moderate	Moderate	—
—	—	—	—	—	—
<i>S. epidermidis</i>	$>10^4$	0.39	Poor	Moderate	—
<i>S. epidermidis</i>	$>10^4$	3.13	—	—	—
<i>E. coli</i> <i>M. morganii</i>	$>10^4$	0.1 0.39	Poor	Moderate	—
<i>M. morganii</i>	$>10^4$	0.2	—	—	—
N.D.	—	—	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	$>10^4$	25	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—

Table 1

All out-patients

A. S. C. : acute simple cystitis

Before treatment

* After 3 days treatment

After treatment

Table 2 Clinical summary of complicated

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Treatment		Pyuria**
			Underlying condition		Dose (mg × /day)	Duration (day)	
15	67	F	C.C.P. Bil. renal stones	G-3	100×2	5	# —
16	69	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100×2	5	# —
17	69	F	C.C.P. Ureteral stone	G-3	100×2	5	+ —
18*	68	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100×2	5	+ —
19	62	M	C.C.P. Post-prostatectomy (after 5 months)	G-3	100×2	11	# + +
20*	36	F	C.C.P. Bil. renal stones	G-3	100×2	5	# #
21	61	F	C.C.P. Renal stone	G-6	100×2	7	# N.D. +

(Continued)

Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
Species	Count (/ml)	MIC (10^6) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	UTI	Dr	
<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.2	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	Moderate	—
—	—	—	—	Moderate	—
<i>E. coli</i>	10^5	0.2	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	Moderate	—
—	—	—	—	Moderate	—
<i>S. epidermidis</i>	$>10^4$	6.25	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	Moderate	—
—	—	—	—	Moderate	—

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

U.T.I. cases treated with CFIX

Bacteriuria**			Evaluation***		Side effects
Species	Count (/ml)	MIC (10^6) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	UTI	Dr	
<i>E. coli</i>	10^6	0.1	Excellent	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	10^7	0.39	Excellent	Excellent	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Excellent	Moderate	—
—	—	—	—	—	—
<i>A. faecalis</i>	10^6	6.25	Moderate	Moderate	—
<i>S. aureus</i>	10^3	200	—	—	—
<i>S. marcescens</i>	10^6	0.39	—	—	—
<i>S. epidermidis</i>	10^4	200	Poor	Moderate	—
<i>S. xylosus</i>	10^4	1.56	—	—	—
<i>P. mirabilis</i>	10^7	≤ 0.0125	—	Moderate	—
—	—	—	—	—	—
<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10^5	0.2 0.05 400	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	—	—
<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	$<10^3$	>400 >400	—	—	—

Table 2

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment		Pyuria**
					Dose (mg × /day)	Duration (day)	
22	43	M	C.C.P.	G-6	100×2	14	#
			Urethral stenosis B.P.H.				N.D. +
23*	74	F	C.C.C.	G-6	100×2	5	#
			Bladder tumor				#

* in-patient

C.C.C. : chronic complicated cystitis

C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

Table 3 Other clinical cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria*
				Dose (mg × /day)	Duration (day)	
24	24	M	G.U.	100×2	3	# —
25	26	M	G.U.	100×2	4	# —
26	26	M	G.U.	100×2	7	# —
27	31	M	G.U.	100×2	7	# —
28	37	M	G.U.	100×2	8	# —
29	26	M	G.U.	100×2	5	# —
30	27	M	G.U.	100×2	8	# ±
31	18	M	G.U.	100×2	14	# —
32	42	M	N.G.U.	100×2	4	+ —

All out-patients

G.U. : gonococcal urethritis

N.G.U. : non-gonococcal urethritis

(Continued)

Bacteriuria**			Evaluation ***		Side effects
Species	Count (/ml)	MIC (10 ⁶) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	UTI	Dr	
<i>S. haemolyticus</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁵	>400 400	—	Moderate	—
N.D.	—	—	—	—	—
<i>S. haemolyticus</i>	10 ³	>400	—	—	—
<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	6.25 >400	Poor	Fair	—
<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	12.5 >400	—	—	—

Before treatment

*** UTI : Criteria by the committee of UTI

** After 5 days treatment

Dr : Dr's evaluation

After treatment

treated with CFX

Bacteriuria*	Evaluation	Side effects
Species		
<i>N. gonorrhoeae</i>	Excellent	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Excellent	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Excellent	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Excellent	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Excellent	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Moderate	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Moderate	—
—	—	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	Moderate	—
—	—	—
—	Moderate	—
—	—	—

* Before treatment

After treatment

と診断され、治験参加の同意の得られた患者である。

投与方法は、急性単純性膀胱炎には本剤1回50mg、慢性複雑性尿路感染症および尿道炎には1回100mgを1日2回朝夕食後に投与し、投与期間は3日間から14日間の連続投与した。なお、全例アレルギー既往歴はなく、またCFIX投与期間中他の抗生剤など本剤の薬効判定に影響を与える薬剤の投与は避けた。

臨床効果の判定は、症状、膿尿、細菌尿を指標としたUTI薬効評価基準（第2版）⁵⁾に準じて行った。このほか主治医が著効、有効、やや有効、無効の判定を行った。また自他覚的副作用の有無を観察し、臨床検査値に及ぼす影響を調べた。

II. 成 績

症例は、男13例、女19例の合計32例であり、年齢は17才から74才まで平均44.4才であった。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎14例（Table 1）、慢性複雑性尿路感染症9例（Table 2）、淋菌性尿道炎8例、非淋菌性尿道炎1例（Table 3）であった。

1日投与量100mgは急性単純性膀胱炎の14例で、200mgが慢性複雑性膀胱炎および尿道炎の18例であり、投与期間は3日間から14日間で平均6.9日間であった。

UTI薬効評価基準により臨床効果の判定が出来た症例は16例であった。急性単純性膀胱炎10例に対する総合臨床効果は、著効5例、有効3例、無効2例で総合有効率は80%であった。排尿痛に対する効果は、消失9例、不变1例、膿尿では、正常化5例、改善2例、不变3例、細菌尿では、陰性化8例、不变2例であった（Table 4）。

Table 4 Overall clinical efficacy of CFIx in simple U.T.I.

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria	
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged		
Bacteriuria	Eliminated	5	2	1							8 (80%)	
	Decreased (Replaced)										0	
	Unchanged			1						1	2 (20%)	
Efficacy on pain on urination		9 (90%)			0			1 (10%)			Case total 10	
Efficacy on pyuria		5 (50%)			2 (20%)			3 (30%)				
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent			5 (50%)									
<input type="checkbox"/> Moderate			3 (30%)									
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)			2 (20%)									

Table 5 Overall clinical efficacy of CFIx in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3			3 (50%)
Decreased				0
Replaced	1		1	2 (33%)
Unchanged			1	1 (17%)
Efficacy on pyuria	4 (67%)	0	2 (33%)	Case total 6
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent			3 (50%)	Overall effectiveness rate 4/6 (67%)
<input type="checkbox"/> Moderate			1 (17%)	
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)			2 (33%)	

慢性複雑性尿路感染症 6 例に対する総合臨床効果は、著効 3 例、有効 1 例、無効 2 例であった。膿尿では正常化 4 例、不变 2 例であり、細菌尿では、陰性化 3 例、菌交代 2 例、不变 1 例であった (Table 5)。UTI 疾患病態群別では、第 3 群で著効 2 例、無効 1 例、第 4 群で著効 1 例、有効 1 例、第 6 群で無効 1 例であった。

UTI 薬効評価基準に合致した症例の細菌学的検討を行った。急性単純性膀胱炎では、*E. coli* が 6 株中 6 株消失し、全体でも 12 株中 10 株消失し、消失率は 83% であった (Table 6)。慢性複雑性尿路感染症では、*E. coli* 3 株、*S. marcescens* 1 株、*A. faecalis* 1 株が消失し、

E. faecalis と *E. aerogenes* の 1 株ずつが存続し、消失率は 71% であり (Table 7)、投与後出現菌は、*S. aureus* と *S. epidermidis* の 1 株ずつであった。

全ての尿中分離菌に対する接種菌量 10^6 /ml における本剤の MIC は、急性単純性膀胱炎患者より分離された 16 株中 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が 13 株で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が 1 株であり (Table 8)，慢性複雑性尿路感染症の 13 株中 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は 7 株で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は 4 株であった (Table 9)。

主治医による臨床効果は、急性単純性膀胱炎の 14 例では、著効 5 例、有効 9 例であり、総合有効率は 100% で

Table 6 Bacteriological response to CFIX
in simple U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	6	6	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0
<i>M. morganii</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0
<i>P. maltophilia</i>	1	1	0
Total	12	10 (83%)	2

Table 7 Bacteriological response to CFIX
in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. faecalis</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	3	3	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0	1
<i>S. marcescens</i>	1	1	0
<i>A. faecalis</i>	1	1	0
Total	7	5 (71%)	2

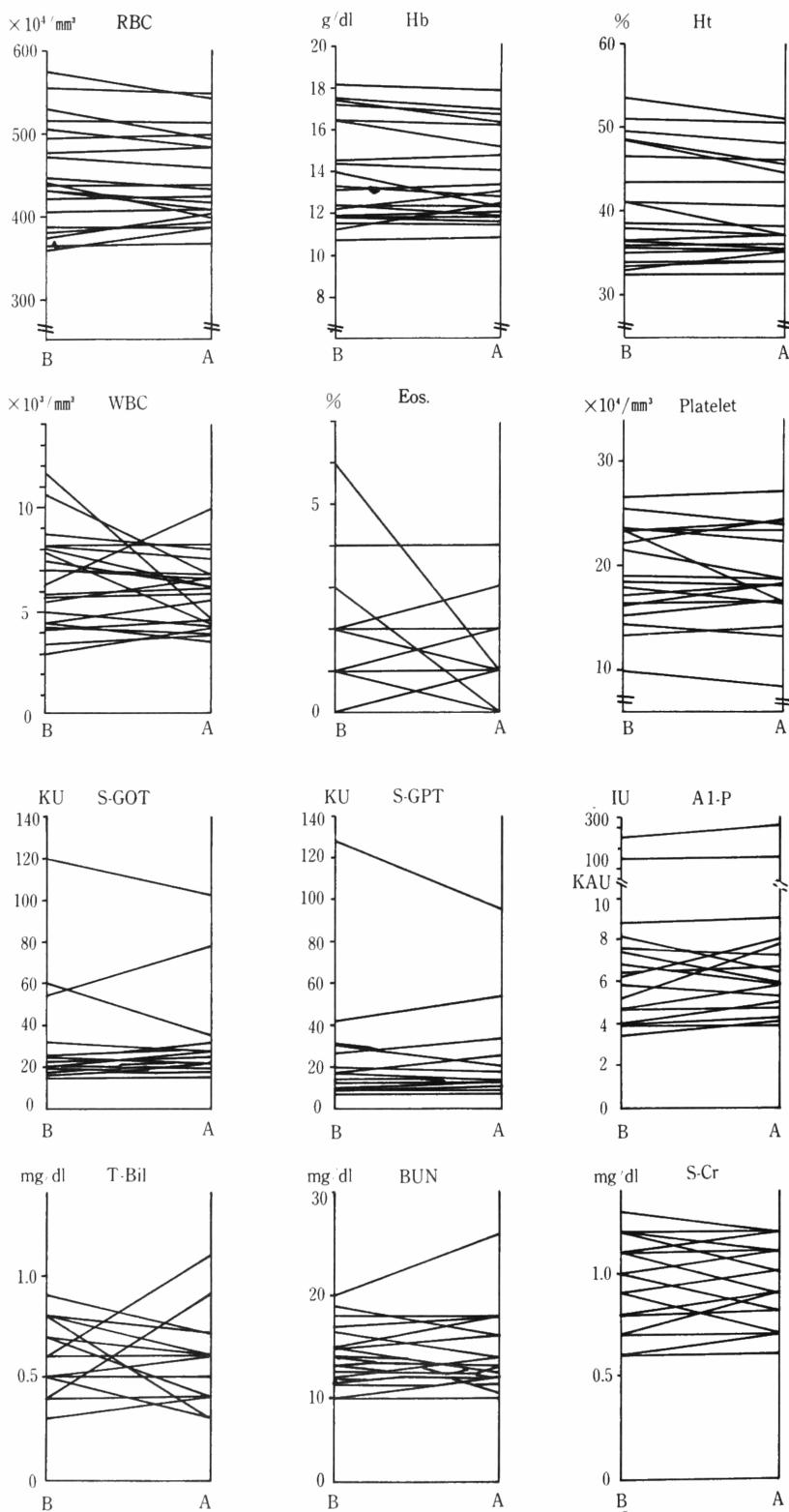
Table 8 Antibacterial activity of CFIX in simple U.T.I.

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>	1				1						2
<i>E. coli</i>	8										8
<i>K. pneumoniae</i>	1										1
<i>P. mirabilis</i>	1										1
<i>M. morganii</i>	1										1
<i>P. aeruginosa</i>						1			1		2
<i>P. maltophilia</i>	1										1
Total	13				1		1			1	16

Table 9 Antibacterial activity of CFIX in complicated U.T.I.

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. haemolyticus</i>										1	1
<i>E. faecalis</i>										2	2
<i>E. coli</i>	4										4
<i>K. pneumoniae</i>	1										1
<i>E. aerogenes</i>					1						1
<i>S. marcescens</i>	1										1
<i>P. mirabilis</i>	1										1
<i>P. maltophilia</i>									1		1
<i>A. faecalis</i>					1						1
Total	7				2					4	13

Fig. 2 Laboratory findings before and after CFIX administration



あった。慢性複雑性尿路感染症の9例では、著効2例、有効6例、やや有効1例であり、総合有効率は88.9%であった。淋菌性尿道炎の8例では、著効5例、有効3例であり、総合有効率は100%であった。尿道分泌物の検鏡にて双球菌を確認し、*N. gonorrhoeae*と判定した。これらは本剤投与により全株消失した。非淋菌性尿道炎の1例において起炎菌の検出はできなかったが、自覚症状および尿所見の改善がなされたため有効と判定した。なお、最近問題となっているクラミジア等の検索については行わなかった。

自他覚的副作用は全症例で認められなかった。また、臨床検査値は21例について調べた結果、主治医の判断では、本剤によると考えられる異常はなかった (Fig. 2)。

III. 考 按

Cephem系経口抗生剤は、Cephaloglycinに始まり、次いで吸収をよくし、体内で代謝を受けないCEXが開発され、類似した構造式を有するCEDが出た。その後、抗菌力の優れたCFT、CCLが、吸収をよくしたCXD、CDXが開発され、これらの薬剤は臨床で用いられている。本剤Cefixime(CFIX)は、グラム陽性菌、陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、更に抗菌力を増している。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae*などのグラム陰性菌に非常に優れた抗菌力を示し、従来のcephem系経口剤で抗菌力の弱かった*Citrobacter*, *Serratia*, *Indole*(+) *Proteus*にも抗菌力を示す。また、 β -ラクタマーゼに非常に安定である^{2~4)}。今回の分離菌のMICは急性単純性膀胱炎由来株では16株中13株が、また慢性複雑性尿路感染症由来株でも13株中7株は0.39 μ g/ml以下と非常に優れた抗菌力を示した。しかし、100 μ g/ml以上であった株は*P. aeruginosa*1株、*S. haemolyticus*1株、*P. maltophilia*1株、*E. faecalis*2株があった。

臨床成績をUTI薬効評価基準による他のcephem系経口剤の成績と比較すると、急性単純性膀胱炎では、総合有効率はCCL(750mg/day, 17例)100%⁶⁾、CXD(750mg/day, 11例)90.9%⁷⁾、CDX(750mg/day, 23例)100%⁸⁾であり、本剤(100mg/day, 10例)はこれらよりやや悪く80%であった。無効2例の起炎菌は、*S. epidermidis*(MIC: 0.39 μ g/ml)と*E. coli*(0.1 μ g/

ml), *M. morganii*(0.39 μ g/ml)であった。慢性複雑性尿路感染症では、CCL(750mg/day, 31例)61%⁶⁾、CXD(750mg/day, 27例)44.4%⁷⁾であり、本剤(200mg/day, 6例)は67%であった。少数例であったが、まずはまずの成績であった。無効2例の起炎菌は、*S. marcescens*(0.39 μ g/ml)が、*S. epidermidis*(100 μ g/ml)に菌交代した例と、*E. aerogenes*(6.25 μ g/ml)と*E. faecalis*(>400 μ g/ml)が存続した例であった。これらの成績は、本剤の抗菌力は優れているが、尿中排泄が悪いことによると思われる所以、投与量を増すと成績は良くなると推測された。自他覚的副作用は、下痢、軟便が心配されたが、いずれの症例にも見られなかつた。また問題となる様な臨床検査値の異常も認められなかつた。

以上の成績より本剤は経口剤で、抗菌力が優れているという特長を有し、急性単純性膀胱炎のみならず慢性複雑性尿路感染症にも、また淋菌性尿道炎に対しても有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 熊澤淨一, 中牟田誠一: 経口抗菌薬 - 泌尿器科の立場から。臨床医10(3): 486~489, 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) 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
- 4) 第31回日本化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研究会): UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 6) 中洲肇, 熊澤淨一, 百瀬俊郎, 他11名: 尿路感染症に対するCefaclorの使用経験。Chemotherapy 27(S-7): 614~624, 1979
- 7) 中牟田誠一, 熊澤淨一, 百瀬俊郎, 他16名: 尿路感染症に対するCefroxadine(CG9000)の臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3): 448~453, 1980
- 8) 熊澤淨一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他7名: Cefadroxilによる尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 28(S-2): 379~385, 1980

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFIXIME IN URINARY TRACT INFECTIONS

SEIICHI NAKAMUTA, ZENJIRO MASAKI and JOICHI KUMAZAWA
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KENICHI ZINNOUCHI
Zinnouchi Urological Clinic

TOMOKAZU NAKAO
Nakao Urological Clinic

KAZUNARI NANRI
Nanri Urological Clinic

KUNISHIRO MAKINO
Makino Urological Clinic

MASAO MIKURIYA
Mikuriya Urological Clinic

Cefixime (CFIX), a new semisynthetic orally cephalosporin, was administered to 32 patients with acute simple cystitis (14), chronic complicated U.T.I. (9), gonococcal urethritis (8) and non-gonococcal urethritis (1) at 100mg or 200mg/day.

Clinical evaluations were made for 10 A.S.C. cases and 6 C.C.U.T.I. cases according to U.T.I. criteria, as excellent in 5 cases, good in 3, poor in 2 with A.S.C. and excellent in 3, good in 1, poor in 2 with C.C.U.T.I. Overall effectiveness rate in A.S.C. was 100%, in C.C.U.T.I. was 89% and in gonococcal urethritis was 100% by doctors judgement.

No side effects and no abnormal changes of laboratory findings were observed.