

尿路感染症における Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的検討

島田 剛・川原元司・川島尚志・後藤俊弘

下稲葉耕生・坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

(主任：大井好忠教授)

阿世知節夫・加治木邦彦

鹿児島市立病院泌尿器科

永田進一・築瀬一郎

佐賀県立病院好生館泌尿器科

尿路感染症分離株 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* 各 27 株計 189 株に対する Cefixime (CFIX), Amoxicillin (AMPC), Cefaclor (CCL) の MIC を測定した。いずれの菌種に対しても CFIX は他剤よりはるかに優れた感受性を示した。

UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎 11 例の総合臨床効果は著効 4 例 (36.4%)、有効 6 例 (54.5%) で、総合有効率は 90.9% であった。細菌学的効果では 12 株中 8 株 (66.7%) が除菌された。慢性複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準に合致する 19 例中、著効 6 例 (31.6%)、有効 9 例 (47.4%) で、総合有効率は 78.9% となった。細菌学的効果では 23 株中 19 株 (82.6%) が除菌された。淋菌性尿道炎 3 例に対し、主治医判定では著効 1 例、やや有効 2 例であった。また急性前立腺炎 1 例に著効が得られた。

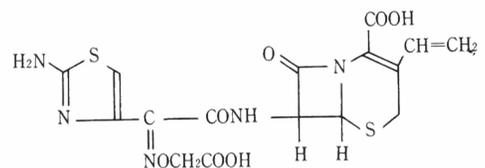
自覚的副作用として、胃部不快感、便秘、食欲不振がそれぞれ 1 例ずつみられたが、治療中止には至らなかった。臨床検査値の異常として BUN と Creatinine が上昇したものが 1 例、白血球と AI-P の上昇したものが 1 例がみとめられたが、いずれも原疾患によるものであり、本剤との関連性はないと思われた。

はじめに

経口用セファロsporin (CEP) 剤として最初に登場したのは Cephaloglycin (CEG) であるが、不活性化代謝産物 (Desacetyl-CEG) による抗菌力の低下が見出され^{1,2)}、日常臨床に使用されなかった。その後、生体内代謝を受けにくく、グラム陽性球菌と一部のグラム陰性桿菌に抗菌力をもつ Cephalexin (CEX)^{3,4)} が開発され、長年使用されてきた。現在、CEX に比し抗菌力がやや増強した薬剤として Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL), Cefadroxil (CDX), Cefradine (CED), Cefroxadine (CXD) が開発され広く臨床使用されているが、抗菌スペクトルからみると、いずれも第 1 世代 CEP に相当するものであり、常用量での適応菌種は、グラム陽性球菌感染症と *E. coli* や *Klebsiella* 等のグラム陰性桿菌の一部に限定される。

Cefixime (CFIX) はいわゆる第 3 世代の経口用 CEP 剤といわれ、Fig. 1 に示す構造式をもつ。*B. fragilis* 以外のセファロsporin ナーゼ (CEPase) 型およびペニシリンナーゼ (PCase) 型 β -

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



lactamase に極めて安定である⁵⁾。また、従来の経口用 CEP 剤が無効であった *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* に対しても抗菌力を示す⁶⁾。今回、本剤の試験管内抗菌力ならびに尿路感染症例に投与した成績について報告する。

I. 実験方法および材料

1) 抗菌力

昭和54年3月から昭和58年12月までに尿路感染症患者

から分離した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* 各27株計189株に対し、本剤、AMPC、CCL 3剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法で行った。感受性測定用培地としては Heart Infusion Agar (栄研, pH 7.0) を使用した。これらの菌株を Trypticase soy broth 中に1夜培養し、希釈して 10^6 /ml接種した。

2) 臨床的検討

昭和58年7月から昭和59年3月までに鹿児島大学泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した外来患者ならびに入院患者43例で治験の同意が得られたものを対象とした。そのうちわけは、尿路感染症では急性単純性膀胱炎15例、慢性複雑性尿路感染症24例計39例であり、淋菌性尿道炎3例、急性前立腺炎1例を加えた43例である。本剤の投与方法はCFIX 50mg カプセル又は100mg カプセルを使用し、急性単純性膀胱炎では1日量100mg~300mgを原則として3日間、最長15日間、慢性複雑性尿路感染症では1日量200mg~400mgを、原則として5日間、最長49日間投与した。淋菌性尿道炎に対しては1日量100mg~200mgを10日間、急性前立腺炎の1例では1日量300mgを5日間投与した。主治医による臨床効果判定は原則として急性単純性膀胱炎では3~5日、慢性複雑性尿路感染症では5日間投与後に行った。なお、全例アレルギーの既往歴はなく、またCFIX投与期間中、本剤の薬効に影響を与える他の薬剤の投与を必要とした症例はなかった。UTI薬効評価基準(第2版)に合致した急性単純性膀胱炎11例、慢性複雑性尿路感染症19例については同基準により臨床効果判定を行った。淋菌性尿道炎、急性前立腺炎では主治医判定により効果判定を行った。副作用は投与された全症例について解析可能であった。

II. 成績

1) 抗菌力

E. coli 27株に対する感受性百分率および感受性分布は Fig. 2 に示すように本剤の感受性ピークは $0.78\mu\text{g/ml}$ にあり、 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に全株分布した。CCLの感受性ピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあった。AMPCでは $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が10株(37.0%)みられた。*K. pneumoniae* に対しては Fig. 3 に示すように本剤の感受性ピークは $0.05\mu\text{g/ml}$ にあり80%発育阻止濃度(MIC₈₀)は $1.56\mu\text{g/ml}$ で得られた。しかし、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が1株(3.7%)みとめられた。CCLでは $0.78\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがあり、7株(25.9%)分布したがMIC₈₀は $50\mu\text{g/ml}$ であり本剤より著し

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains 10^6 /ml

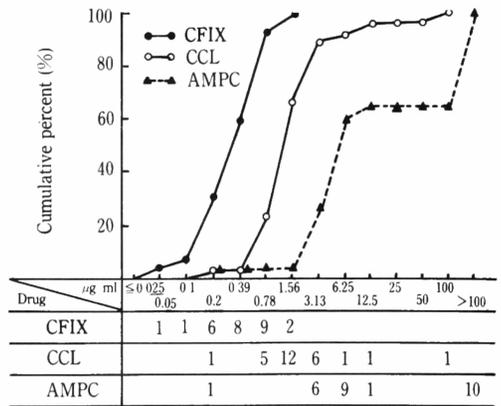


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains 10^6 /ml

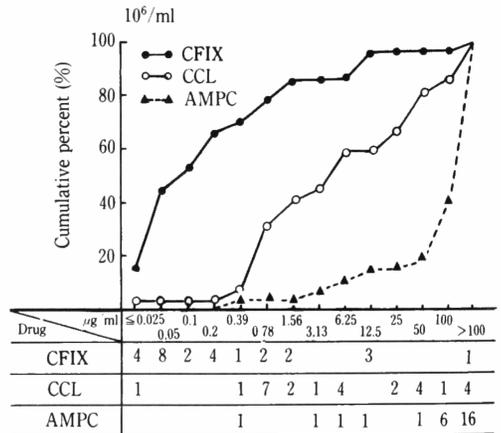


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 27 strains 10^6 /ml

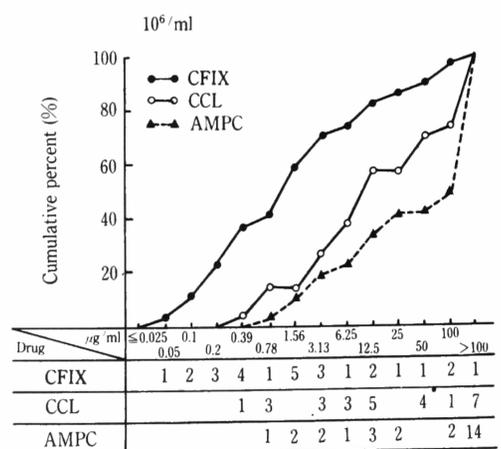


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 27 strains
10⁶/ml

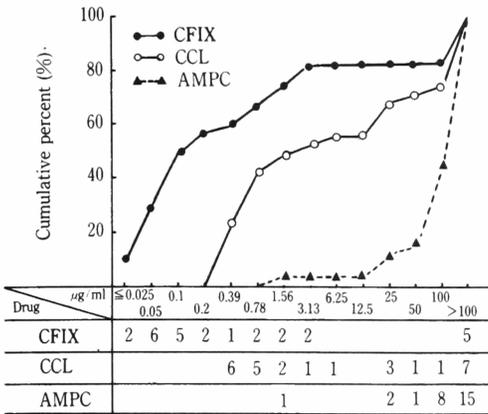


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 27 strains
10⁶/ml

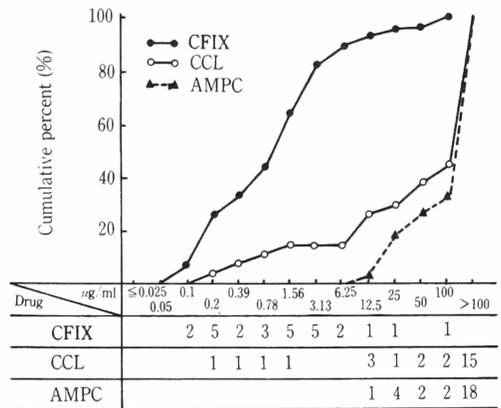


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 27 strains
10⁶/ml

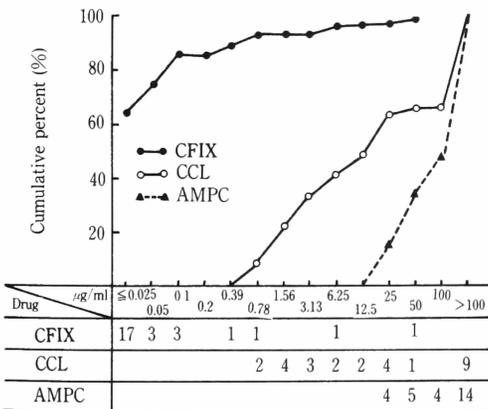
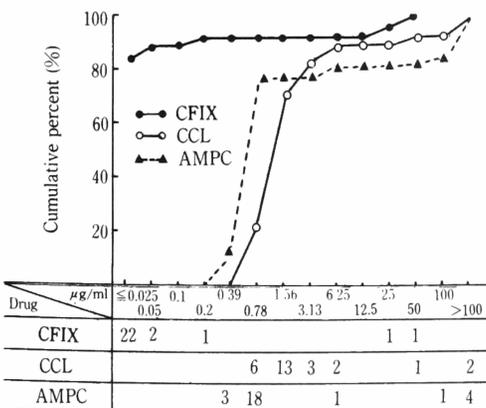


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains
10⁶/ml



く劣った。AMPCでは100µg/ml以上の高度耐性株が16株(59.3%)みとめられ、感受性株は僅少であった。*C. freundii*に対しては本剤は0.05µg/ml~100µg/ml以上に幅広く分布したがCCLより3段階程度良好な感受性を示した。AMPCとCCLの本菌に対する抗菌力は大きな差はなかったがAMPCでは100µg/ml以上の高度耐性株が14株(51.9%)と多いのが目立った(Fig. 4)。*E. cloacae* 27株に対してはFig. 5に示すように本剤では0.025µg/ml以下から3.13µg/mlに22株(81.5%)が分布し、残り5株(18.5%)は100µg/ml以上の高度耐性株であり、明瞭な2峯性感受性を示した。CCLは本剤より4段階程度劣る成績であった。AMPCでは1.56µg/mlの感受性株が1株(3.7%)のみで、残り26株はすべて25µg/ml以上の耐性側に分布した。100µg/ml以上耐性株が23株(85.2%)みられた。*P. vulgaris*に対しては本剤は0.025µg/ml以下の高度感受性株が27株中17株(63.0%)にみとめられ、極めて優れた抗菌力であった。CCLでは0.78µg/ml~50µg/mlに18株(66.7%)が幅広く分布したが、100µg/ml以上の高度耐性株が9株(33.3%)にみとめられた。AMPCでは全株25µg/ml以上に分布し、本剤、CCLに比し極めて劣った(Fig. 6)。*P. mirabilis* 27株に対してはFig. 7のごとく本剤では22株(81.5%)が0.025µg/ml以下に分布した。CCLでは感受性のピークは1.56µg/ml、AMPCでは0.78µg/mlにあり、AMPCの方が1段階強い抗菌力を示した。*S. marcescens* 27株に対しては本剤は0.1~100µg/mlに幅広く分布した。MIC₈₀は3.13µg/mlで得られ、良好な成績を示した。CCLでは100µg/ml以上の高度耐性株が17株(63.0%)、AMPCで

Table 1 Clinical summary of acute

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria*	
				Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count
1	58	F	A. S. C.	50×2	3	<i>E. coli</i> —	>10 ⁸
2	50	F	A. S. C.	50×2	5	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷
3	65	F	A. S. C.	50×2	5	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷
4	70	F	A. S. C.	50×2	7	<i>E. coli</i> — —	>10 ⁵
5	29	F	A. S. C.	50×2	10	<i>S. aureus</i> — —	10 ⁴
6	58	F	A. S. C.	50×2	7	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ >10 ³ >10 ³ 6×10 ²
7	40	F	A. S. C.	50×2	4	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷ 30
8	66	F	A. S. C.	50×2	10	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵
9	76	F	A. S. C.	50×2	5	<i>P. mirabilis</i> —	>10 ⁷
10	50	F	A. S. C.	50×3	3	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Staphylococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	5×10 ⁶ 10 ³ 10 ² 70
11	28	F	A. S. C.	100×2	4	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 5×10 ²
12	42	F	A. S. C.	100×2	15	<i>E. coli</i> — N. D.	10 ⁴

simple UTI cases treated with CFIX

Pyuria*	Symptoms*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
+	+	Excellent	Excellent	Stomach discomfort
-	-			
##	+	Excellent	Excellent	-
-	-			
+	##	Excellent	Excellent	-
-	-			
+	+	-	Excellent	-
-	-			
-	-			
+	##	Excellent	Excellent	-
-	-			
-	-			
##	+	Moderate	Excellent	Constipation
±	-			
-	-			
+	+	Moderate	Moderate	-
±	-			
##	+	Moderate	Moderate	-
+	-			
+	-			
##	##	-	Moderate	Anorexia
+	-			
##	+	Moderate	Moderate	-
+	+			
+	+	Moderate	Excellent	-
-	-			
##	-	-	Excellent	-
-	-			
-	-			

Table 1

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria*	
				Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count
13	32	F	A. S. C.	100×2	10	<i>E. coli</i> — —	10 ⁴
14	50	F	A. S. C.	100×3	3	<i>E. coli</i> —	10 ⁸
15	51	F	A. S. C.	100×3	3	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	5×10 ⁷ 10 ⁶ 3×10 ⁶

All outpatients

Before treatment

* : After 3~5 days treatment

After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CFIX in acute simple UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	4	1	1							6 (54.5%)
	Decreased (Replaced)	1	1			1					3 (27.3%)
	Unchanged		1					1			2 (18.2%)
Efficacy on pain on urination		9 (81.8%)			1 (9.1%)			1 (9.1%)			Case total 11
Efficacy on pyuria		6 (54.5%)			4 (36.4%)			1 (9.1%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		4 (36.4%)			Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		6 (54.5%)									
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		1 (9.1%)									

Table 3 Bacteriological response to CFIX in acute simple UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	2	1 (50.0)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1
<i>E. coli</i>	8	6 (75.0)	2
Total	12	8 (66.7)	4

Table 4 Strains appearing after CFIX treatment in acute simple UTI

Isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1

(Continued)

Pyuria*	Symptoms*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
+	卄	Moderate	Moderate	-
卄	-			
-	-			
卄	-	-	Excellent	-
-	-			
卄	+	Poor	Poor	-
-	+			

は20株 (74.1%) みとめられ、本剤に比し劣る成績が示された (Fig. 8)。

2) 臨床成績

急性単純性膀胱炎15例に対する治療成績を Table 1 に示す。UTI 薬効評価基準に合致する11例では Table 2 に示すように、臨床症状は9例 (81.8%) において消失し、膿尿の消失は6例 (54.5%) にみとめられた。細菌尿陰性化も6例 (54.5%) において確認された。したがって著効4例 (36.4%)、有効6例 (54.5%)、無効1例 (9.1%) となり総合臨床効果は90.9%であった。細菌学的効果では Table 3 に示すように12株中8株 (66.7%) が除菌された。投与後出現菌は4株みとめられた (Table 4)。

慢性複雑性尿路感染症24例に対する治療成績を Table 5 に示した。UTI 薬効評価基準により判定した臨床効果は Table 6 に示すごとく、膿尿正常化42.1%、細菌尿陰性化68.4%であり、著効6例 (31.6%)、有効9例 (47.4%)、無効4例 (21.1%) が得られ、総合臨床効果は78.9%と優れていた。細菌学的効果は Table 7 に示したが23株中19株 (82.6%) が除菌された。投与後出現菌は *E. faecalis* 1株、*M. morgani* 2株、*P. aeruginosa* 1株が認められた (Table 8)。病態群別有効率は1群、3群は100%の有効率であり、単独菌感染例では87.5%の有効率であった。混合菌感染群は3例のみであったが有効率は33.3%であった (Table 9)。淋菌性尿道炎および急性前立腺炎に対する治療成績を Table 10 に示した。淋菌性尿道炎3例中、2例がやや有効、1例

が著効と判定された。急性前立腺炎の1例に対しては著効であった。

自覚的副作用として、本剤投与によると思われる胃部不快感 (症例1)、便秘 (症例6)、食欲不振 (症例9) がそれぞれ1例ずつみられたが、いずれも軽度で治療中止には至らなかった。胃部不快感を訴えた症例では2日目に症状が出現したが、CFIX 3日分を投与終了後2日目に消失した。また症例6では便秘が5日目に出現したが緩下剤を投与しながらその後3日間CFIXを継続投与し得た。便秘は、その後3日目に改善している。食欲不振を訴えた症例19ではCFIX投与4日目に症状が出現したが、5日間投与を終了し、投与後まもなく回復した。臨床検査値の異常としてBUNとCreatinineが上昇したものが1例 (症例33)、末梢白血球数とAl-Pの上昇したものが1例 (症例35) みられたが、いずれも原疾患 (前立腺癌、肝転移) によるもので、本剤との関連性はないと思われた (Table 11)。

III. 考 察

尿路感染症に使用される経口剤としてPC系ではCarindacillin (CIPC)⁷⁾、Carfecillin (CFPC)⁸⁾を除き抗菌スペクトルは狭い。CEP系ではCephalexin (CEX) 以後、Cefatrizine (CFT)⁹⁾、Cefaclor (CCL)¹⁰⁾、Cefadroxil (CDX)¹¹⁾、Cefradine (CED)¹²⁾、Cefroxadine (CXD)¹³⁾等が開発されてきた。しかしCEXに比し抗菌力は増強されたが、抗菌

Table 5 Clinical summary of complicated

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Condition	UTI group	Treatment	
						Dose (mg×/day)	Duration (days)
16	77	F	C.C.C.	Neurogenic bladder ?	G-1	100×2	5
17*	56	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	100×2	7
18*	64	M	C.C.C.	Prostatic tumor	G-4	100×2	5
19	61	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	100×2	5
20	67	M	C.C.C.	Neurogenic bladder V.U.R. B.P.H.	G-4	100×2	5
21	66	M	C.C.C.	Prostatic tumor	G-4	100×2	5
22	47	M	C.C.C.	Bladder neck sclerosis	G-4	100×2	15
23	64	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	100×2	5
24*	78	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	100×2	7
25	56	F	C.C.P.	Renal stone	G-3	100×2	5
26*	69	F	C.C.P.	Ureteral stone	G-3	100×2	5
27	66	F	C.C.C.	Neurogenic bladder Hydronephrosis	G-4	100×2	5
28	61	M	C.C.C.	B.P.H. V.U.R. Neurogenic bladder Hydronephrosis	G-4	100×2	13
29	54	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	100×2	5

UTI cases treated with CFIX

Bacteriuria**		Pyuria**	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
Species	Count				
<i>E. coli</i>	10 ⁸	+	Excellent	Excellent	-
-		-			
<i>P. mirabilis</i>	>10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
-		-			
-		N.D.			
<i>E. coli</i>	10 ⁵	+	Excellent	Excellent	-
-		-			
<i>E. coli</i>	10 ⁷	##	Moderate	Excellent	-
-		±			
<i>S. aureus</i>	10 ⁵	±	Excellent	Excellent	-
-		-			
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	##	Excellent	Excellent	-
-		-			
<i>E. coli</i>	10 ⁸	+	Excellent	Excellent	-
-		-			
<i>E. coli</i>	10 ⁸	+			
<i>E. coli</i>	10 ⁸	+	-	Excellent	-
-		-			
<i>P. mirabilis</i>	>10 ⁵	+	Moderate	Moderate	-
-		+			
-		N.D.			
GNF-GNR	10 ⁶	##	Moderate	Moderate	-
<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	+			
<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	+	Moderate	Moderate	-
-		+			
<i>E. coli</i>	10 ⁷	+	Moderate	Moderate	-
-		±			
<i>S. aureus</i>	10 ⁴	##	Moderate	Moderate	-
-		+			
N.D.		+			
<i>E. coli</i>	10 ⁸	##	-	Moderate	-
-		-			

Table 5

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Condition	UTI group	Treatment	
						Dose (mg×/day)	Duration (days)
30*	78	M	C. C. C.	B. P. H. Hydronephrosis	G-1	100×2	5
31	63	M	C. C. C.	B. P. H.	G-4	100×2	5
32	73	M	C. C. C.	Vesical diverticulum Bladder stone	G-4	100×2	14
33*	58	M	C. C. C.	Prostatic cancer	G-5	100×2	5
34	75	M	C. C. C.	Neurogenic bladder	G-5	100×2	4
35*	67	M	C. C. C.	Prostatic tumor	G-6	100×2	5
36	78	M	C. C. C.	Prostatic tumor Urethral stenosis	G-6	100×2	49
37*	66	F	C. C. P.	Hydronephrosis	G-1	200×2	5
38	73	M	C. C. C.	Vesical diverticulum Bladder stone	G-6	200×2	5
39	70	M	C. C. C.	B. P. H.	G-2	200×2	7

* : inpatient

Before treatment** : After 5~6 days treatmentAfter treatment

スペクトルの拡大は得られていない。ピリドンカルボン酸系抗菌剤では Pipemidic acid (PPA)¹⁴⁾, Cinoxacin (CINX)¹⁵⁾, Norfloxacin (NFLX)¹⁶⁾ が市販されるようになり *P. aeruginosa* まで抗菌スペクトルの増大がもたらされた。しかしながらこの系統の薬剤は細菌の核酸合成阻害剤であり、 β -lactam 剤に比べて血中濃

度上昇ともなう中枢神経系に対する副作用の発現頻度が高いと考えられる¹⁵⁾。従って優れた経口 CEP 剤の開発は臨床家が待望していたものの1つといえる。

今回、尿路感染症分離菌に対する抗菌力の比較において、*E. coli* に対する本剤の MIC は全株 1.56 μ g/ml 以下に分布し、耐性菌は認められなかった。Cefixime

(Continued)

Bacteriuria**		Pyuria**	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
Species	Count				
<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	+	Moderate	Fair	-
<i>M. morganii</i>	10 ⁷	±			
<i>E. coli</i>	10 ⁸	##	Poor	Fair	-
<i>E. coli</i>	10 ³	-			
<i>M. morganii</i>	10 ⁸	##	-	Fair	-
<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	+			
<i>P. mirabilis</i> GNF-GNR	10 ⁸	+	Poor	Fair	-
<i>M. morganii</i>	10 ⁵	##			
GNF-GNR <i>E. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁷	##	-	Fair	-
-		+			
<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³ 10 ⁵ 10 ³	+	Poor	Fair	-
<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³	-			
<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁸ 10 ⁶	+	-	Poor	-
<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	+			
<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	+	Moderate	Moderate	-
-		+			
GNF-GNR <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	##	Moderate	Moderate	-
<i>E. faecalis</i>	<10 ³	+			
GNF-GNR	>10 ⁵	##	Poor	Fair	-
GNF-GNR	10 ³	+			
GNF-GNR	10 ³	+			

(CFIX) は *E. coli* の penicillin binding protein (PBP) の 3, 1a, 1b に強い親和性をもつことが示されている。とりわけ PBP 1b を強く阻害する β -lactam 剤は細胞伸長時のムレイン合成を抑制するので殺菌力が強い。*K. pneumoniae* に対しても MIC₈₀ は 1.56 μ g/ml で CCL, AMPC に比し優れていた。*C. freundii*, *E.*

cloacae に対しても本剤は CCL より 3~4 段階強い抗菌力を示した。*Citrobacter*, *Enterobacter* は従来市販されている経口抗菌剤に対する感受性は良くないが本剤はかなり良い感受性を示した。*P. vulgaris* は本剤に対して 0.025 μ g/ml 以下に 17 株 (63.0%) が分布し, 100 μ g/ml 以上の耐性菌は 1 株も認められず驚異的な抗菌力を

Table 6 Overall clinical efficacy of CFIX in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	6	4	3	13 (68.4%)
Decreased				
Replaced		2	1	3 (15.8%)
Unchanged	2		1	3 (15.8%)
Efficacy on pyuria	8 (42.1%)	6 (31.6%)	5 (26.3%)	Case total 19
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (31.6%)	Overall effectiveness rate 15/19 (78.9%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		9 (47.4%)		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		4 (21.1%)		

Table 7 Bacteriological response to CFIX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	2	2 (100.0)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1
<i>E. faecalis</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	7	6 (85.7)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100.0)	0
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100.0)	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100.0)	0
GNF-GNR	4	3 (75.0)	1
Total	23	19 (82.6)	4

示した。この結果は本剤が Richmond 分類 Ic 型 CE-Pase に対して強い抵抗性をもっていることを示唆している。*P. mirabilis* に対しては、CCL, AMPC も中等度の感受性を示したが、本剤では 22 株 (81.5%) が 0.025 μ g/ml 以下に分布し、極めて優れた抗菌力を示した。*S. marcescens* に対して MIC₉₀ が本剤では 3.13 μ g/ml で得られたことは、本剤が慢性複雑性尿路感染症の治療薬となり得ることを示している。今回、*P. aeruginosa* に対する検討を行っていないが、本剤は他の経口 CEP 剤と同様に抗菌力は弱い。従って中等症以上の *P. aeruginosa* 感染症例に対しての投与は慎重でなければ

Table 8 Strains appearing after CFIX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	1
<i>M. morgani</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1

ばならない。

UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎 11 例の総合臨床効果は 90.9% で満足すべきものであった。しかし、細菌学的検討において、*S. aureus* と *S. epidermidis* に対して除菌率が 50% であったことは本剤が球菌感染症に対して第 1 選択剤となり難いことを示唆している。

一方、慢性複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準での判定では著効 6 例 (31.6%)、有効 9 例 (47.4%)、無効 4 例 (21.1%) で総合有効率は 78.9% であった。教室で検討した第 3 世代 CEPs 系抗生物質の総合有効率は Cefoperazone (CPZ) 57.1%, Cefotaxime (CTX) 64.3%, Ceftizoxime (CZX) 69.2%, Latamoxef (LMOX) 73.1% であり¹⁰⁾、これらと比較しても本剤の臨床成績は優れていた。細菌学的効果でも 23 株中 19 株 (82.6%) が除菌され、内服剤としては十分な効果が発現された。下部尿路の手術や経尿道的手術ではカテーテルを留置する機会が多いため尿路感染症の発生頻度が高い。また、対象患者は老人が多く宿主の感

Table 9 Overall clinical efficacy of CFIX classified by type of infection

Group		No. of shared patients rate	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (26.3%)	2	3	0	100.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5.3%)	0	0	1	0 %
	3rd group (Upper UTI)	2 (10.5%)	0	2	0	100.0%
	4th group (Lower UTI)	8 (42.1%)	4	3	1	87.5%
	Sub total	16 (84.2%)	6	8	2	87.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5.3%)	0	0	1	0 %
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (10.5%)	0	1	1	50.0%
	Sub total	3 (15.8%)	0	1	2	33.3%
Total		19 (100.0%)	6	9	4	78.9%

染防御能が低下しているため、カテーテル抜去後も長期間膿尿が持続することが多い。これらの起炎菌は大部分がグラム陰性桿菌であり、従来の経口 CEPs 系抗生物質は無効のことが多かった。今回の本剤の抗菌力、総合臨床効果からみて CFIX は慢性複雑性尿路感染症患者に対しても有用性の高い薬剤であると思われた。

副作用は43例中3例(7.0%)に認められたが、いずれも軽度であった。同系経口剤でよくみられる下痢、軟便はなく、便秘が1例にみられた。また49日間投与された症例が1例あったが何ら自覚的副作用をみとめなかった。臨床検査値の異常としてBUNとCreatinineが上昇した症例が1例、末梢白血球数とAl-Pの上昇した症例が1例みられたが、いずれも原疾患によるもので、本剤との関連はないと判定された。本剤の新薬シンポジウムにおける全国集計での副作用発現頻度は1,369例中38例(2.8%)であり¹⁷⁾、安全性の高い薬剤と考えられる。

ま と め

新しく開発された経口セファロsporin剤であるCFIXについての基礎的・臨床的検討を行った。本剤は広域の抗菌スペクトルをもち、かつ極めて強い抗菌力を

有し、副作用発現頻度も少なく、中等症の複雑性尿路感染症に対しても非常に有用性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) 五島瑛智子, 他: Cephaloglycinの *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 18: 1~8, 1970
- 2) 中沢昭三, 他: 経口用合成Cephalosporin “Cephaloglycin”に関する細菌学的研究。Chemotherapy 18: 9~14, 1970
- 3) Wick, W. E.: Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. Appl. Microbiol. 15: 765~769, 1967
- 4) 中沢昭三, 他: 経口用合成Cephalosporin “Cephalexin”に関する細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 22: 269~275, 1965
- 5) 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
- 6) 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 &

Table 10 Clinical summary of genital infection treated with CFIX

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria*	
				Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count
40	30	M	Gonococcal urethritis	50×2	10	<i>N. gonorrhoeae</i> —	—
41	22	M	Gonococcal urethritis	100×2	10	<i>N. gonorrhoeae</i> —	—
42	26	M	Gonococcal urethritis	100×2	10	<i>N. gonorrhoeae</i> —	—
43	50	M	Acute prostatitis	100×3	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁸

* : Before treatment
After treatment

Table 11 Laboratory findings of before and after treated with CFIX

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eos. (%)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (U)		S-GPT (U)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
17		386		11.5		33.0		7,600		13		47		14		15
24	378	388	10.7	11.0	32.4	34.5	9,900	9,400			36	28	17	34	14	25
26	486	484	14.0	14.0	45.0	42.9	10,400	7,400	0	1	32.4	32.2	26	27	18	20
33		351		11.4		31.6		8,200		2				20		16
35	377	327	12.0	9.8	31.0	28.4	5,300	11,000	4	0	20.7		30	16	24	4
37	328		10.1		29.5		3,900		2		57		23	22	17	21

Chemother. 25: 98~104, 1984

- 7) 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: I-CBPCの基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 23: 793~798, 1975
- 8) 大井好忠, 川島尚志, 角田和之, 永田進一, 坂本日朗, 片平可也: 尿路感染症に対する Carfecillin の使用経験. 西日泌尿38: 924~928, 1976
- 9) 栗山 学, 堀江正宜, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄: Cefatrizine (S-640P) の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 24: 1893~1903, 1976
- 10) 川島尚志, 小島道夫, 後藤俊弘, 大井好忠, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典: 尿路感染症に対する Cefaclor の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 27 (S-7): 635~644, 1979
- 11) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典: 尿路感染症に対する Cefadroxil の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-2): 389~399, 1980
- 12) 百瀬俊郎, 他 (7施設): 急性腎盂腎炎に対する Cefradine の臨床効果, Cephalixin との二重盲検比較試験. 西日泌尿38: 771~789, 1976
- 13) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 岡元健一

Pyuria*	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
#	Fair	-
#		
#	Excellent	-
-		
#	Fair	-
-		
#	Excellent	-
-		

- 16) 大井好忠：尿路感染症—第3世代セフェム系抗生物質を中心として—。臨床と研究59：3250～3258, 1982
- 17) 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)

Al-P (U)		T-Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
B	A	B	A	B	A	B	A
			0.3		9.8		0.4
7.1	7.9	0.5	0.7	19.6	16.7	1.0	0.6
10.5	11.4			21	19	0.9	0.8
	3.4				40.0		2.1
17.6	25.9	0.3		13.6	19.6	1.1	1.6
5.9	7.0	0.4	0.3	7.8	11.5	1.1	0.8

郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 長沼弘三郎：尿路感染症における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-3) : 454～467, 1980

- 14) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎：尿路感染症における Pipemidic acid の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 23 : 3134～3140, 1975
- 15) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典：尿路感染症における Cinoxacin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-4) : 350～367, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME
IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKESHI SHIMADA, MOTOSHI KAWAHARA, TAKASHI KAWABATA,
TOSHIHIRO GOTO, TAKAO SHIMOINABA,
NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SETSUO ASECHI and KUNIIHIKO KAJIKI
Division of Urology, Kagoshima City Hospital

SHINICHI NAGATA and ICHIRO YANASE
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin, has been developed by Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. in Japan. MIC of CFIX, CCL and AMPC were measured against 189 strains of clinical isolates from urinary tract infections including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* and *S. marcescens* by using agar dilution method. Antibacterial activity of CFIX was superior to that of CCL and AMPC against every species.

Overall clinical efficacy of 11 cases with acute simple cystitis showed excellent in 4 cases (36.4%) and moderate in 6 cases (54.5%) with 90.9% overall effectiveness according to the criterion of the second edition recommended by Japan UTI committee. Bacteriological response was obtained in 8 of 12 strains (66.7%) in acute simple cystitis.

Overall clinical efficacy was proved excellent in 6 cases (31.6%), moderate in 9 cases (47.4%) and poor in 4 cases (21.1%) of 19 cases with chronic complicated UTIs. Bacteriological response was obtained in 19 of 23 strains (82.6%) in chronic complicated UTIs.

Clinical effectiveness of 3 cases with gonorrhoea were evaluated excellent in a case, fair in 2 cases by physician's evaluation. Clinical response in a case with acute prostatitis was excellent.

As for side effects, stomach discomfort, constipation and anorexia in each one case were noticed.

No abnormal value in the laboratory examination caused by the drug was observed.