

## 耳鼻咽喉科領域における Cefixime (CFIX) の基礎的 ならびに臨床的検討

木下治二・馬場駿吉・森 慶人  
鈴木賢二・島田純一郎  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫  
厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

Cefixime (CFIX) の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

- 1) 抗菌力：抗菌力を Ampicillin と比較検討した。 *Staphylococcus aureus* 16株では ABPC より 3～4 管劣り、最小発育阻止濃度 (MIC) は  $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にあった。 *Proteus mirabilis* 13株の MIC は  $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$  に位置し、 *Pseudomonas aeruginosa* 15株の MIC は  $25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布した。
- 2) 組織内濃度：空腹時 100mg あるいは 200mg 投与後、4～5 時間の口蓋扁桃組織内濃度は約  $0.4 \mu\text{g/g}$  であった。空腹時 200mg 投与後 2～4 時間の上顎洞粘膜組織内濃度は、 $1.2 \sim 1.4 \mu\text{g/g}$  を示した。また、100mg 1日 2 回連続投与後 2～3 時間の中耳分泌物中濃度は  $1 \mu\text{g/ml}$  以上であった。
- 3) 臨床成績：耳鼻咽喉科感染症 25 例に対する臨床成績は著効 12 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 6 例で、有効率は 68% であった。
- 4) 副作用：副作用は全症例において認められなかった。

Cefixime (CFIX) (Fig. 1) は、藤沢薬品工業で開発された、初めての第 3 世代経口セフェム系抗生物質である。従来の経口  $\beta$ -lactam 系抗生物質は、一般にグラム陰性桿菌群に対する抗菌力は弱い、本剤は広範囲のグラム陰性桿菌群に優れた抗菌力を有すると言われている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤を耳鼻咽喉科領域感染症に応用するにあたり、その基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

### 1. 方 法

#### 1) 抗 菌 力

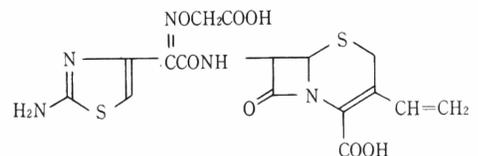
標準菌株 6 株、教室保存の臨床分離株 *S. aureus* 16 株、 *P. mirabilis* 13 株、 *P. aeruginosa* 15 株について、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じ、その MIC を測定し、併せて、Ampicillin (ABPC) と比較検討した。

#### 2) 組織移行

口蓋扁桃組織内濃度、上顎洞粘膜組織内濃度、中耳分泌物中濃度および血清中濃度を測定することにより組織移行を検討した。

対象：昭和 58 年 7 月から昭和 59 年 5 月までの期間に標記 2 施設において、慢性扁桃炎にて口蓋扁桃摘出術を、

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



あるいは慢性副鼻腔炎にて上顎洞根本術を実施した成人入院患者 14 例と、化膿性中耳炎にて中耳分泌物の認められた成人外来患者 3 例のあわせて 17 例で、口蓋扁桃摘出術は、年令 18～35 才、男 7 例、女 2 例、体重 42～108 kg、上顎洞根本術例は、年令 24～37 才の男 5 例、体重 54～62 kg、化膿性中耳炎例は、年令 53～62 才、男 1 例、女 2 例、体重 50 kg～64 kg である。

投与方法、投与量および測定方法：口蓋扁桃摘出術例については CFIX 100mg 含有カプセルないし 200mg 含有カプセルを、上顎洞根本術例については 200mg 含有カプセルを、術前空腹時に経口投与、約 2～5 時間後に

口蓋扁桃あるいは上顎洞粘膜を採取し、同時に採血した。摘出組織は1gを秤量し、これに0.067Mリン酸塩緩衝液 (PBS) pH 7.0 2 mlを加え、氷冷下、10,000 r.p.m 15分間 glass homogenize し、その上清を検体とした。化膿性中耳炎例についてはCFIX 100mgを1日2回経口投与方法により、1～3日間連続投与し、最終投与の1時間30分～13時間後の中耳分泌物を採取し、同時に採血した。分泌物はディスクに浸透させこれを検体とした。濃度測定方法は、検定菌に *Escherichia coli* ATCC 39188を用いた bioassay である。標準曲線作成には血清用として新鮮ヒト血清を、組織および中耳分泌物用として0.067M PBS pH 7.0を使用した。

### 3) 臨床試験

対象：昭和58年8月から昭和59年3月までの期間に標記2施設の外来を受診した耳鼻咽喉科領域感染症25例（急性化膿性中耳炎1例、慢性化膿性中耳炎21例、鼓室形成術後化膿症1例、急性陰窩性扁桃炎1例、急性咽頭炎1例）について、本剤の臨床的検討を行った。年齢は24～82才、男10例、女15例であった。対象のうち、1例が急性咽頭側索炎を、また1例が左耳癆を合併していた。薬剤アレルギーおよびその他のアレルギー疾患の既往は全例に認められなかった。また、本剤投与前に抗菌性薬剤の投与を受けていた症例もみられなかった。なお、本治験実施に当り、その内容を患者に説明し、同意を得た。

投与方法、投与量、投与期間：本剤100mg含有カプセルを1日2回経口投与した。投与期間は2～13日間、総投与量は0.4～2.6gであった。なお、本剤投与期間中は、抗菌性薬剤、ステロイド剤、解熱鎮痛剤および消炎剤などの併用は行わなかった。

細菌学的検査：原則として本剤投与開始前および終了時に中耳分泌物、膿栓および咽頭ぬぐい液などを採取し、施設において菌の分離同定を行い、併せて東京総合臨床検査センター研究部においても同検査ならびに各分離菌のMICを集中測定し、これを参考とした。

## 2. 成績

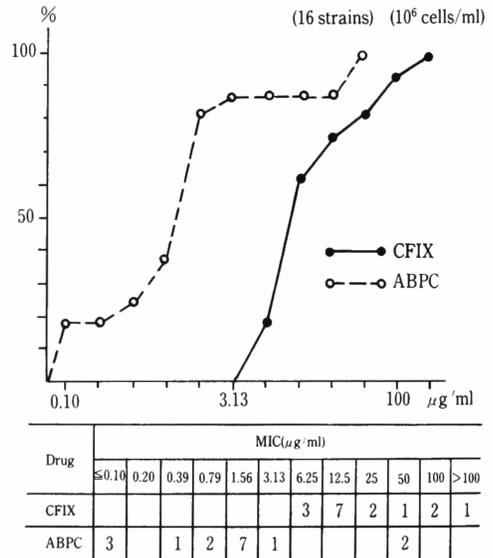
### 1) 抗菌力

標準菌株6株 (Table 1) のMICは、*S. aureus* TERAJIMA 12.5 $\mu$ g/ml、*S. aureus* FDA 209-P 12.5 $\mu$ g/mlと、GPCでは中等度の抗菌力であるのに対し、*E. coli* NIHJ JC-2 0.39 $\mu$ g/ml、*Proteus vulgaris* OX-19 0.78 $\mu$ g/ml、*P. mirabilis* IFO 3849  $\leq$ 0.10 $\mu$ g/ml、*P. aeruginosa* NCTC 10490 0.78 $\mu$ g/mlとGMRでは、優れた抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 16株 (Fig. 2) では、MICのピークは12.5 $\mu$ g/mlにあって、中等

Table 1 MIC of CFIX and ABPC to standard strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

Strains	MIC ( $\mu$ g/ml)	
	CFIX	ABPC
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	$\leq$ 0.10
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	12.5	$\leq$ 0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.78	>100
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	$\leq$ 0.10	0.78
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	50

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* to CFIX and ABPC



度の抗菌力を示したが、ABPCより3～4管ほど劣っていた。*P. mirabilis* 13株 (Fig. 3) では、ABPCが0.39～1.56 $\mu$ g/mlのMICを示すのに比し、全株 $\leq$ 0.10 $\mu$ g/mlにMICが在り、優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* 15株 (Fig. 4) では、本剤のMICは全株25 $\mu$ g/ml以上に分布し、その抗菌力は弱かった。

### 2) 組織移行

口蓋扁桃組織内濃度ならびに血清中濃度の成績を、Table 2に示した。本剤100mg投与群では、血清中濃度は、4時間30分～5時間10分後で1.23～2.44 $\mu$ g/ml (4例平均1.77 $\mu$ g/ml)、口蓋扁桃組織内濃度は、3時

Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* to CFIX and ABPC

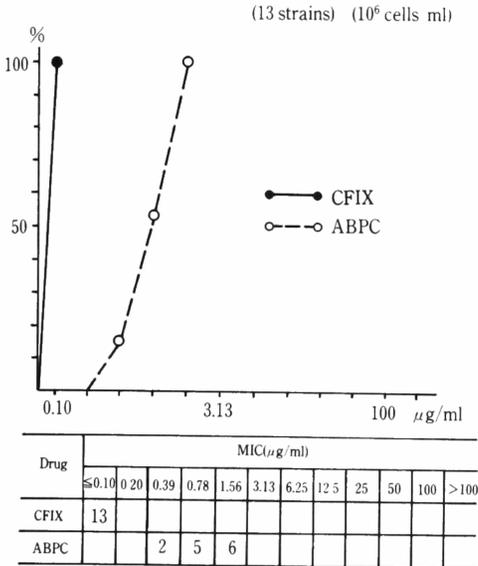


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* to CFIX and ABPC

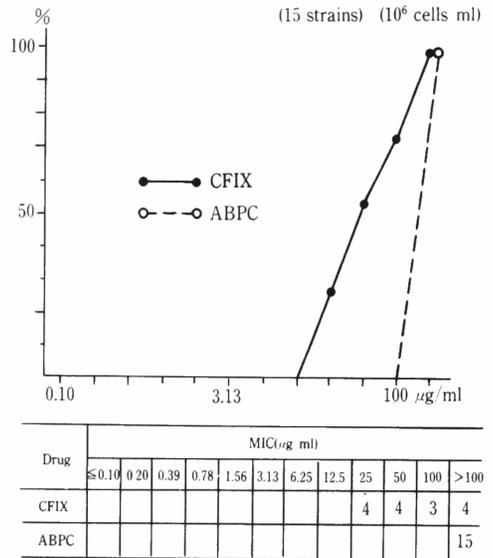


Table 2 Concentration of CFIX in serum and tonsils

(100mg or 200mg p.o. in fasting)

Case No.	Age (yrs.)	Sex	B.W. (kg)	Dose		Serum		R-tonsil		L-tonsil		R-tonsil	L-tonsil
				(mg)	(mg/kg)	Sampling time (hrs:mins)	Concentration (µg/ml)	Sampling time (hrs:mins)	Concentration (µg/g)	Sampling time (hrs:mins)	Concentration (µg/g)	Serum (%)	Serum (%)
1	33	M	56	100	1.79	5 : 10	1.27	4 : 45	0.21	4 : 50	0.30	16.5	23.6
2	23	M	63	100	1.59	5 : 00	1.23	4 : 20	0.35	4 : 50	0.21	28.5	17.1
3	18	M	unknown	100	—	4 : 30	2.44	3 : 55	0.43	4 : 15	0.79	17.6	32.4
4	19	F	49	100	2.04	4 : 45	2.14	3 : 55	0.70	Not done		32.7	—
5	22	M	108	200	1.85	4 : 15	1.67	3 : 45	0.42	4 : 15	0.54	25.1	32.3
6	23	M	65	200	3.08	4 : 50	1.81	4 : 50	0.33	5 : 15	0.33	18.2	18.2
7	20	F	42	200	4.76	4 : 25	0.92	4 : 25	0.18	4 : 45	0.27	19.6	29.3
8	18	M	63	200	3.17	4 : 30	1.84	4 : 30	0.48	Not done		26.1	—
9	35	M	70	200	2.86	4 : 30	2.19	4 : 15	0.60	4 : 30	0.60	27.4	27.4

間55分～4時間50分後で、0.21～0.79µg/g (7例平均0.43µg/g)を示した。200mg投与群では、血清中濃度は、4時間15分～4時間50分後で、0.92～2.19µg/ml (5例平均1.69µg/ml)、口蓋扁桃組織内濃度は、3時間45分～5時間15分後で0.18～0.60µg/g (9例平均

0.42µg/g)を示した。投与量による血清中濃度、口蓋扁桃組織内濃度の差異は認められなかったが、両投与量群とも口蓋扁桃組織内濃度は、約4～5時間後に0.4µg/g程度の移行が認められた。口蓋扁桃組織内濃度と血清中濃度との比は、約1:4であり、血清中から扁桃

組織内への移行率は約25%程度と考えられた。

上顎洞粘膜組織内濃度と血清中濃度の成績を Table 3 に示した。成績にバラツキがあるが、200mg 空腹時1回投与1時間50分～4時間後の上顎洞粘膜移行濃度は、症例 No.1, 4, 5より、約1.2～1.4 $\mu\text{g/g}$ 程度と考えられ、先に示した口蓋扁桃組織よりも高い組織内移行濃度を示した。中耳分泌物濃度と血清中濃度の成績を Table 4 に示した。100mg 1日2回投与方法による連続投与後の中耳分泌物濃度は投与1時間30分後および13時間後ではそれぞれ<0.09 $\mu\text{g/ml}$ および0.12 $\mu\text{g/ml}$ と低かったが、投与2時間10分後および2時間40分後では1.13 $\mu\text{g/ml}$ および1.46 $\mu\text{g/ml}$ と高い組織内移行濃度を示した。

### 3) 臨床成績

耳鼻咽喉科感染症25例の臨床成績を Table 5 に示した。臨床効果の判定は原則として Table 6 に示した判定基準に従って主治医が行った。化膿性中耳炎23例 (No.1～23) で検出菌別に臨床効果を検討すると、単独菌感染12例、複数菌感染11例で、単独菌感染では9例

が *S. aureus* 検出例で、2例を除き有効以上の成績を示した。一方、複数菌感染を含め、本剤の適応外菌種である *P. aeruginosa* が関与した症例 (No.5, 6, 9, 13, 22) では、1例を除き、その有効性は当然ながら認められなかった。また、No.7の *Serratia marcescens* や No.11の *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* などの症例に対しては、本剤の MIC を反映して良好な臨床効果が得られた。

細菌学的効果を Table 7 に示した。細菌学的効果は治療開始前に検出された分離菌のうち、起炎菌と推定された菌の消長により、「消失」「一部消失」「菌交代」「不変」の4段階で判定した。なお、投与終了時に採取すべき検体が消失した場合には細菌学的効果は「消失」とした。*S. aureus* は15株中、消失12株、不変1株、不明2株で消失率は92.3%であった。消失した株の MIC は1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ に位置し、存続した株の MIC は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus epidermidis* は4株中3株消失し、MIC は3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、不明の1株の MIC

Table 3 Concentration of CFIX in serum and mucous membrane of maxillary sinus  
(200mg p.o. in fasting)

Case No.	Age (yrs.)	Sex	B.W. (kg)	Dose/kg (mg/kg)	Sampling time (hrs:mins)	Concentration		Tissue / Serum (%)
						Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	24	M	62	3.23	1:50	3.56	1.25	35.1
2	48	M	54	3.70	2:40	1.98	2.77	139.9
3	46	M	57	3.51	3:40	0.85	0.69	81.2
4*	37	M	55	3.64	4:00	2.53	1.42	56.1
5*	37	M	55	3.64	4:00	2.50	1.35	54.0

\* Same patient

Table 4 Concentration of CFIX in serum and otorrhea

(100mg bid $\times$ 1-3 days)

Case No.	Age (yrs.)	Sex	B.W. (kg)	Dose (mg $\times$ times)	Sampling time (hrs:mins)	Concentration		Otorrhea / Serum (%)
						Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Otorrhea ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	55	F	50	100 $\times$ 2	13:00	0.06	0.12	200
2	62	F	58	100 $\times$ 3	2:40	1.61	1.13	70.2
				100 $\times$ 5	2:10	2.53	1.46	57.7
3	53	M	64	100 $\times$ 5	1:30	0.89	<0.09	—

は $>100\mu\text{g/ml}$ であった。*Streptococcus pyogenes* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *S. marcescens* 1株, *C. freundii* 2株はすべて消失し, MICはそれぞれ0.025 $\mu\text{g/ml}$ , 0.025 $\mu\text{g/ml}$ , 0.20 $\mu\text{g/ml}$ , 0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa*は5株検出され, 消失1株, 不変1株, 不明3株であり, 消失した1株は*C. freundii*との複数菌感染例であった。*Pseudomonas putida*は1株不変, *Acinetobacter calcoaceticus*は3株中2株消失したが, いずれも*S. aureus*との複数菌感染例であり, *S. aureus*消失と同時に消失した。

総合した細菌学的効果は, 35株中, 消失24株, 不変3株, 不明8株で, 消失率は24/27 88.9%であった。

総合臨床効果を Table 8 に示した。総症例25例中, 著効12例, 有効5例, やや有効2例, 無効6例となり, 総合有効率は68.0%であった。細菌学的消失率と総合有効率とが大きく異なるのは, 無効例に細菌学的効果不明な症例が多かったためと思われる。

なお, 副作用は全症例に認められず, 臨床検査値の異常についても測定し得た範囲内では薬剤による異常変動は認められなかった。

### 3. 考 按

新しい第三世代の経口 $\beta$ -lactam 抗生物質である Cefixime (CFIX) について, 基礎的ならびに臨床的検討を行った。

まず抗菌力であるが, 教室保存の臨床分離の*S. aureus*では, MICピークは12.5 $\mu\text{g/ml}$ に位置し, 抗菌力はABPCに比し, かなり劣っていた。CFIXは*S. aureus*の産出するpenicillinaseには極めて安定であるが, *S. aureus*のPBP<sub>s</sub> 1と3に対する親和性が, 従来の経口 $\beta$ -lactam 剤であるCEXよりも弱いために, 抗菌活性が劣ると考えられており<sup>3)</sup>, 中等度の抗菌活性を示すものと思われる。*P. mirabilis*では全株, MICは $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$ に位置し, 優れた抗菌力を示した。また, 他のGNR (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, Indole (+) *Proteus* spp., *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*) に対しても強い抗菌力を示すと言われている<sup>4,5)</sup>。しかしながら, *P. aeruginosa*や他の*Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp. に対しては抗菌力は弱く<sup>4,5)</sup>, 我々の成績でも, *P. aeruginosa*は全株, MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, 耐性を示した。従来の $\beta$ -lactam 系経口剤であるCEX, CCL, ABPCなどが, GNR に対し抗菌力が弱かったのに対し, CFIXは, 広範囲のGNR群に強い抗菌力を有しており, 従来の第3世代注射用セフェム剤とほぼ同等の抗

菌力を有する薬剤であると思われた。

次に組織移行について検討した。口蓋扁桃組織内移行濃度は, 本剤100mgあるいは200mg 空腹時投与, 約4~5時間後に, 約0.4 $\mu\text{g/g}$ の移行を示した。上顎洞粘膜移行濃度は, 本剤200mg 空腹時投与, 2~4時間後に約1.2~1.4 $\mu\text{g/g}$ を示した。また, 中耳分泌物中濃度は本剤100mg 1日2回投与方法による連続投与2~3時間後に1 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したが, 投与1時間30分の短時間後や投与13時間の長時間後では低濃度であった。急性陰窩性扁桃炎の起炎菌は, 主に*S. pyogenes*などの $\beta$ -*Streptococcus*や*H. influenzae*が考えられ<sup>6)</sup>, また, 急性中耳炎や急性副鼻腔炎の起炎菌は, 主に*S. pneumoniae*, *H. influenzae*と言われている<sup>6)</sup>。本剤の抗菌力は, *S. aureus*に対しては, CEX, CCL, ABPCより劣るが, *Streptococcus* sp.にはABPC, CCLとほぼ同等の抗菌活性を示し, 又, *H. influenzae*に対しては, ABPCより抗菌力は優れている<sup>4,5)</sup>。これらの抗菌活性と組織移行成績から, 急性陰窩性扁桃炎, 急性中耳炎, 急性副鼻腔炎に対する臨床効果は十分期待出来るものと思われた。

最後に臨床的検討では, 化膿性中耳炎23例, 急性陰窩性扁桃炎1例, 急性咽頭炎1例の計25例について, 本剤の有効性, 安全性を検討した。総合臨床効果は著効12例, 有効5例, やや有効2例, 無効6例で有効率68%であった。また化膿性中耳炎23例のみでは, 著効10例, 有効5例, やや有効2例, 無効6例で, 有効率65.2%であった。無効の6例は本剤の適応菌種外である*P. aeruginosa*や*P. putida*, *Acinetobacter*が検出され, 当然ながら有用性は認められなかった。有効以上の臨床効果を示した15例中, *S. aureus*は10株あり, これらはすべて消失した。消失した*S. aureus*のMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$  1株, 3.13 $\mu\text{g/ml}$  5株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$  2株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$  1株, 不明1株であった。今回検討した化膿性中耳炎の*S. aureus* 検出例に対しては以上のように良好な臨床効果が得られたが, われわれが教室保存株で検討した*S. aureus* に対する抗菌力では中等度を示したにすぎないことから, *S. aureus* 検出例に対する本剤の臨床効果は今後さらに検討を重ねる必要があると思われた。また, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*などのGNR群には, 良好なMICを反映して優れた臨床効果が得られた。本剤の抗菌力より考えれば<sup>4,5)</sup>, 従来の経口セフェム系ではカバー出来なかったGNR群 (*Pseudomonas* 属, NF-GNR群を除く)を起炎菌とする耳鼻咽喉科感染症に対し, その有用性が発揮されるのではないかと思われる。

Table 5 Clinical

Case No.	Age (yrs.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication)	Severity of disease	Causative organisms and progress	MIC $10^6$ cells/ml ( $\mu$ g/ml)
1	38	F	46	R) Acute purulent otitis media	Moderate	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.025 3.13
2	33	M	58	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	6.25
3	42	M	50	R) Chronic purulent otitis media (Acute pharyngitis)	Moderate	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ Not tested	>100 12.5
4	82	M	41	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	1.56
5	21	M	55	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. inconstans</i> ↓ Not tested	25 0.025
6	36	M	59	L) Chronic purulent otitis media (L) otofuruncle	Moderate	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	12.5 12.5
7	31	M	64	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	0.20 3.13
8	33	F	52	R) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	12.5
9	36	F	65	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ↓ Not tested	>100 3.13
10	60	F	50	R) Chronic purulent otitis media	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	6.25
11	42	F	56	L) Chronic purulent otitis media	Mild	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> ↓ (-)	0.025 0.05
12	35	M	70	R) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	3.13
13	43	F	65	R) Chronic purulent otitis media	Mild	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.20 >100

## studies of CFIX

Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (mg)	Bacteriological effect	Symptoms and Progress		Clinical effect	Side effect
				Pussy secretion	Redness		Laboratory findings
200	7	1400	Eradicated	‡ ↓ 3T —	‡‡ ↓ 5T —	Excellent	(-) N.D.
200	7	1400	Eradicated	‡ ↓ 3T —	‡ ↓ 7T —	Excellent	(-) N.D.
200	7	1400	Unknown	‡‡ ↓ 7T ‡	‡‡ ↓ 7T ‡	Poor	(-) N.D.
200	4	800	Eradicated	‡ ↓ 4T —	‡ ↓ 4T —	Excellent	(-) N.D.
200	7	1400	Unknown	‡ ↓ 7T ‡	+ ↓ 7T +	Poor	(-) N.D.
200	7	1400	Unchanged	‡‡ ↓ 7T ‡	‡‡ ↓ 7T ‡	Poor	(-) N.D.
200	3	600	Eradicated	‡‡ ↓ 3T —	‡ ↓ 3T —	Excellent	(-) N.D.
200	5	1000	Eradicated	+ ↓ 4T —	‡ ↓ 4T —	Good	(-) N.D.
200	9	1800	Unknown	‡ ↓ 8T +	+ ↓ 8T +	Poor	(-) N.D.
200	13	2600	Eradicated	‡ ↓ 8T + ↓ 4T —	+ ↓ 8T + ↓ 4T —	Fair	(-) N.D.
200	8	1600	Eradicated	+ ↓ 7T —	‡‡ ↓ 7T —	Good	(-) N.D.
200	8	1600	Eradicated	‡ ↓ 7T —	‡ ↓ 7T —	Good	(-) No problems
200	3	600	Eradicated	+ ↓ 2T —	— ↓ —	Excellent	(-) N.D.

Table 5

Case No.	Age (yrs.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication)	Severity of disease	Causative organisms and progress	MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)
14	62	M	54	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ (-)	6.25 6.25
15	45	F	52	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ (-)	3.13 12.5
16	41	F	54	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	N.D.
17	50	F	43	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	3.13
18	40	F	54	L) Chronic purulent otitis media	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	3.13
19	24	M	65	R) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	12.5
20	29	F	53	R) Chronic purulent otitis media	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	3.13
21	44	M	62	R) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>P. putida</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>P. putida</i>	12.5 >100 12.5 >100
22	36	F	N.D.	L) Chronic purulent otitis media	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ Not tested	>100 100
23	75	F	N.D.	R) Post-ope. Pyosis (Chronic otitis media)	Mild	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	N.D.
24	70	F	N.D.	Acute lacunar tonsillitis	Mild	Normal Flora ↓ Not tested	
25	42	F	N.D.	Acute pharyngitis	Mild	Not tested	

(Continued)

Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (mg)	Bacteriological effect	Symptoms and Progress		Clinical effect	Side effect
				Pussy secretion	Redness		Laboratory findings
200	8	1600	Eradicated	‡ ↓ 3T —	‡ ↓ 5T —	Excellent	(-) — N.D.
200	7	1400	Eradicated	+ ↓ 1T —	+ ↓ 6T —	Excellent	(-) — N.D.
200	4	800	Eradicated	‡ ↓ 2T —	— ↓ —	Excellent	(-) — N.D.
200	7	1400	Eradicated	‡ ↓ 6T —	‡ ↓ 6T —	Good	(-) — N.D.
200	2	400	Eradicated	+ ↓ 2T —	+ ↓ 1T —	Excellent	(-) — N.D.
200	11	2200	Eradicated	‡ ↓ 7T + ↓ 4T —	‡ ↓ 7T + ↓ 4T —	Fair	(-) — N.D.
200	8	1600	Eradicated	‡ ↓ 7T —	‡ ↓ 7T —	Good	(-) — N.D.
200	7	1400	Unchanged	‡ ↓ 7T ‡	‡ ↓ 7T ‡	Poor	(-) — N.D.
200	7	1200	Unknown	‡ ↓ 6T ‡	+ ↓ 6T +	Poor	(-) — N.D.
200	8	1600	Eradicated	‡ ↓ 4T —	— ↓ —	Excellent	(-) — N.D.
200	6	1000	Unknown	Pussy plugs + ↓ 2T +	Sore throat + ↓ 2T —	Excellent	(-) — No problems
200	5	800	Unknown	Sore throat + ↓ 4T —	Redness ‡ ↓ 4T +	Excellent	(-) — N.D.

Table 6 Criteria for clinical evaluation

Excellent: The principal symptoms disappeared and clinical findings remarkably subsided within 3 days after onset of the treatment.
Good: The principal symptoms disappeared and clinical findings subsided within 6 days after onset of the treatment.
Fair: Any of the symptoms disappeared and clinical findings subsided 7 days later.
Poor: None of the symptoms disappeared and clinical findings remained or worsened after administration of the drug.

Table 7 Bacteriological effect

Effect Organisms	Eradicated (Eradication rate:%)	Unchanged	Unknown	Total
<i>S. aureus</i>	12	1	2	15
<i>S. epidermidis</i>	3		1	4
<i>S. pyogenes</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	1			1
<i>P. inconstans</i>			1	1
<i>S. marcescens</i>	1			1
<i>C. freundii</i>	2			2
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	3	5
<i>P. putida</i>		1		1
<i>A. calcoaceticus</i>	2		1	3
Total	24 (88.9)	3	8	35

副作用については全症例において認められず、また臨床検査値について測定し得た範囲内では薬剤による異常変動は認められなかった。

以上、CFIXの基礎的、臨床的検討を行ったが、本剤の特徴は、従来の経口剤セフェム系ではカバー出来なかった広範囲のGNR群に優れた抗菌力をもつ経口セフェム系であることが大きな特徴と思われる。耳鼻咽喉科領域でも、主にGNR群を検出する軽症～中等症の感染症に対し、本剤の有用性が発揮出来るものと思われた。

## 文 献

- 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)
- MIC測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 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
- NUE, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and  $\beta$ -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemother. 26: 174~180, 1984
- 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
- 木下治二: 耳鼻咽喉科領域の感染症. 医学と薬学 9: 1113~1120, 1983

Table 8 Clinical effect

Effect \ Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute purulent otitis media	1				1
Chronic purulent otitis media	8 (38.1%)	5 (23.8%)	2	6	21
	(61.9%)				
Post-operation pyosis	1				1
Acute lacunar tonsillitis	1				1
Acute Pharyngitis	1				1
Total	12 (48.0%)	5 (20.0%)	2	6	25
	(68.0%)				

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXIME IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

HARUJI KINOSHITA, SHUNKICHI BABA, YOSHITO MORI

KENJI SUZUKI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology,  
Nagoya City University Medical School

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

From the laboratory and clinical studies on cefixime (CFIX), the following results were obtained.

### 1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of CFIX was 3 to 4 tubes weaker than that of ampicillin against *S.aureus*; the MICs were 6.25~>100 $\mu$ g/ml.

The MICs were  $\leq$ 0.10 $\mu$ g/ml against *P. mirabilis* and 25~>100 $\mu$ g/ml against *P. aeruginosa*.

### 2) Tissue concentration

Palatine tonsil level was 0.4 $\mu$ g/g at 4~5 hours after 100 or 200mg p.o. in fasting. Mucosa level of maxillary sinus was 1.2~1.4 $\mu$ g/g at 2~4 hours after 200mg p.o. in fasting. Otorrhea level was more than 1 $\mu$ g/ml at 2~3 hours after a few days administration of 100mg b.i.d.

### 3) Clinical results

CFIX was used clinically in 25 cases of various infections in otorhinolaryngological field.

The results were excellent in 12 cases, good in 5 cases, fair in 2 cases and poor in 6 cases. The effectiveness rate was 68%.

### 4) Adverse reaction

No adverse reactions were observed in any cases.