

急性扁桃炎，急性咽頭炎などに対する

Cefixime (CFIX) の臨床評価

荻野 仁・浅井英世・白石孝之・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

森 望・田中 治・松永 喬

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

石田 稔・大平真司・有賀秀治

市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

宮本浩明・芦田健太郎・雑賀 宏

関西労災病院耳鼻咽喉科

村田雅美・奥村隆司

大阪回生病院耳鼻咽喉科

大川内一郎

大阪中央病院耳鼻咽喉科

津田 守・堀 哲二

住友病院耳鼻咽喉科

新しい経口セファロスポリン剤 Cefixime (CFIX) の耳鼻咽喉科領域感染症，特に急性扁桃炎，急性咽頭炎などに対する臨床的検討を行った。

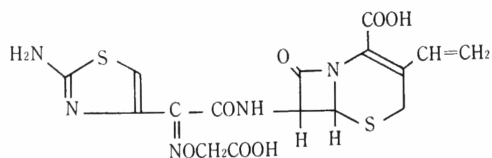
投与症例は56例で，効果判定に採用した症例は54例，安全性については56例全例につき検討した。投与量は1日100mg または200mg を分2で，3～8日間経口投与した。臨床効果を有効率（著効＋有効）で表示すると，急性陰窩性扁桃炎31例中26例83.9%，急性扁桃炎・扁桃周囲炎8例中6例75.0%，急性咽頭炎15例中13例86.7%という成績であり，これらを総合すると，著効12例，有効33例，やや有効5例，無効4例，不明2例で有効率83.3%であった。なお50mg×2回投与と100mg×2回投与では有効率に差がなかった。

副作用として軟便1例，皮疹1例を認めたが本剤の影響と思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業株式会社中央研究所で開発された経口用のセファロスポリン誘導体で，Fig. 1 に示す化学構造を有している。本剤は従来の経口用セファロスポリン剤，ペニシリン剤と異なって β -lactamase に安定であり，グラム陽性菌，グラム陰性菌に対し非常に幅広く強力な抗菌力を示す^{1,2)}。薬動学的には，半減期が長く，血清中および各組織中濃度の有効持続時間が長い³⁾ことから，1日2回投与での有用性が期待されている薬剤である。

今回，われわれは耳鼻咽喉科領域感染症のうち，急性扁桃炎，急性咽頭炎などの上気道感染症に対する本剤の有効性，安全性について臨床評価を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Cefixime



I. 試験方法

1. 対象

昭和59年2月から昭和59年6月までに標記研究施設の外来を受診した急性陰窩性扁桃炎、急性扁桃炎、扁桃周囲炎、急性咽頭炎の患者56例を対象とした。

全ての患者または保護者から試験開始前に本試験について説明し、同意を得た。年齢構成は11才～67才にわたり、男29例、女27例であった。

2. 試験薬剤、投与量および投与方法

試験薬剤として1カプセル中CFIXを50mg（力価）または100mg（力価）含有するカプセル剤を用い、1回50mgまたは100mgを1日2回経口投与した。投与期間は原則として3日以上7日間以内とした。また試験薬剤の評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌性薬剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤等の使用は避けた。

3. 検査および経過観察

下記の検査および他覚所見を観察、記録することとした。

1) 臨床症状の経過

- ・体温、咽頭痛、嚥下痛、咽頭異物感、倦怠感などの自覚症状
- ・咽頭および扁桃の発赤、腫脹、膿苔または膿栓、頸部リンパ節腫脹などの他覚所見

症状、所見の経過は可能な限り3日後、7日後または投与終了時に観察することとし、程度は高度(卅)、中等度(++)、軽度(+)および無所見(-)の4段階で判定した。

2) 細菌学的検査

CFIXの投与前および投与終了後において臨床材料（咽頭粘膜ぬぐい液、膿苔、扁桃陰窩内など）をカルチュレット®またはTCSポーター®を用いて藤沢薬品工業㈱中央研究所に郵送し、細菌の分離、同定を行い、併せてCFIX、Cefroxadine (CXD)、Cefaclor (CCL) およびAmoxicillin (AMPC) のMICを日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じ測定した。また各研究機関にても極力細菌の分離、同定を行った。

3) 臨床検査

原則としてCFIX投与開始前・終了後に下記の検査を実施した。

- ・血液：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数
- ・肝機能：S-GOT、S-GPT、Al-Pase、ビリルビン（直接、総）
- ・腎機能：BUN、血清クレアチニン
- ・尿所見：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣

- ・その他：血清電解質など

4. 効果判定

1) 臨床効果

前述の臨床症状、白血球数、赤沈値およびCRPなどの他覚所見の改善度を指標とし、主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

2) 細菌学的効果

検出された菌のうち常在菌と思われる菌を除いた他の菌を起炎菌として採用し、その消長をもとに「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」、「不明」の5段階で判定した。

なお、陰窩性扁桃炎では投与終了後に膿苔または膿栓が消失した場合、扁桃炎・咽頭炎では発赤その他の炎症症状が消失した場合は菌消失とした。

5. 副作用

投与開始後に生じた随伴症状すべてについて、その種類、程度、発現日、消失日、処置、経過などについて記録することとし、本剤との関係を判定した。

II. 試験成績

投与した56例のうち54例で効果判定を行い安全性の検討は全56例で検討した。これらの症例の一覧をTable 1に示した。

効果判定を行った54例の内訳は、急性陰窩性扁桃炎が31例、急性扁桃炎8例、急性咽頭炎15例であった。1日投与量の内訳は100mg（分2）が22例、200mg（分2）が32例であり、投与日数は3日間～8日間に分布していた。投与開始時にLincomycin 1.2g (d.i.) を併用した1例と副作用（皮疹）のため投与1回のみで中止した1例はそれぞれ除外、脱落とした。

なお、試験開始直前に他の抗生剤が投与されていた症例はなかった。

1. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果 (Table 2)

急性陰窩性扁桃炎31例の臨床効果は著効6例、有効20例、やや有効2例、無効3例で、有効率（有効以上）は83.9%であった。

急性扁桃炎7例では著効2例、有効3例、やや有効、無効それぞれ1例で、71.4%の有効率であった。

急性咽頭炎では症例数15例中著効4例、有効9例、やや有効2例で有効率は86.7%であった。

また扁桃周囲炎の1例は有効であり、全例を合計すると54例中著効12例、有効33例、やや有効5例および無効4例で、83.3%の有効率を示した。

2) 投与量別臨床効果 (Table 3)

1日投与量100mg（分2）群と200mg（分2）群を

Table 1 Clinical

No.	Name Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)
1	S. S. 58 , F	60	Lacunar tonsillitis (-)	Mild	50 × 2	4	0.3
2	H. T. 19 , M	63	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	4	0.4
3	T. O. 44 , M	65	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	5	0.45
4	S. Y. 22 , F	42	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	6	0.55
5	Y. H. 21 , F	47	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	5	0.4
6	Y. U. 23 , F	58	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	4	0.3
7	Y. K. 67 , F	45	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	5	0.45
8	R. M. 33 , F	50	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	3	0.3
9	K. K. 30 , M	66.5	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	7	0.7
10	M. M. 18 , F	55	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	3	0.25
11	T. Y. 61 , F	65	Lacunar tonsillitis (Hypertension)	Moderate	50 × 2	8	0.8
12	N. U. 34 , F	52	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	7	0.7
13	T. T. 60 , F	60	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	50 × 2	3	0.3
14	N. T. 37 , M	55	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	5	0.8
15	S. M. 28 , M	65	Lacunar tonsillitis (-)	Mild	100 × 2	8	1.4

studys of CFIX

Symptoms & Progress	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
sore throat (##)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>P. maltophilia</i> (##)	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (##)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(+)	<i>S. epidermidis</i> (+)	Unknown	Good	—	
sore throat (+)→(+) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(+)	<i>S. aureus</i> (##)	Replaced (→ <i>E. cloacae</i>)	Good	—	
sore throat (##)→(+) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (##)→(-)	<i>S. pyogenes</i> (+) <i>A. calcoaceticus</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(±) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (+)→(+) redness (##)→(+) coating (+)→(+)	<i>P. aeruginosa</i> (##)	Unchanged	Fair	—	
sore throat (+)→(+) redness (+)→(+) coating (+)→(+)	Normal flora	Unknown	Poor	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(+) coating (##)→(+)	<i>K. oxytoca</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Replaced (→ <i>S. pyogenes</i>)	Excellent	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(±) coating (##)→(-)	<i>S. liquefaciens</i> (##)	Eradicated	Excellent	—	

Table 1

No.	Name Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)
16	M. N. 25, M	58	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.6
17	S. S. 58, F	65	Lacunar tonsillitis (-)	Mild	100 × 2	8	1.4
18	N. S. 19, M	60	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.6
19	A. K. 18, F	53.5	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	5	0.9
20	T. O. 19, M	81	Lacunar tonsillitis (-)	Severe	100 × 2	5	0.9
21	T. B. 35, F	63	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.7
22	M. M. 24, M	84	Lacunar tonsillitis (-)	Severe	100 × 2	5	0.9
23	H. O. 33, F	57	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	3	0.6
24	Y. Y. 27, M	60	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	7	1.4
25	Y. T. 34, M	71	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2		1.4
26	Y. I. 58, F	68	Lacunar tonsillitis (-)	Mild	100 × 2	8	1.4
27	M. O. 58, F	62	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	8	1.4
28	M. A. 37, M	50	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	6	1.0
29	M. A. 24, F		Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	6	1.1
30	H. I. 53, M	71	Lacunar tonsillitis (Elongated styloid process)	Severe	100 × 2	5	1.0
31	T. I. 26, M	75	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.7

(Continued)

Symptoms & Progress	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(-) coating (##)→(-)	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. pyogenes</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (+) <i>β-Streptococcus</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	+ Retropharyngeal abscess
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (+) <i>A. calcoaceticus</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(-) coating (##)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	Soft stool	
sore throat (##)→(+) redness (##)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. pyogenes</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(+) redness (##)→(+) coating (##)→(+)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>A. calcoaceticus</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>P. maltophilia</i> (##) <i>Flavobacterium</i> sp. (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	—	+ Acute pharyngitis
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (##)→(-)	<i>S. pyogenes</i>	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (##)→(+) coating (##)→(+)	<i>β-Streptococcus</i> sp. (##) <i>E. cloacae</i> (+)	Unknown	Fair	—	
sore throat (+)→(+) redness (+)→(+) coating (+)→(-)	<i>S. aureus</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Unknown	Poor	—	+ Acute laryngitis
sore throat (##)→(##) redness (##)→(##) coating (+)→(+)	<i>E. cloacae</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Replaced (→ <i>Pseudomonas</i> sp)	Poor	—	

Table 1

No.	Name Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)
32	M. N. 20 , M	64	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100×1	1	0.1
33	T. T. 21 , M	56	Lacunar tonsillitis (-)	Moderate	100×2	7	1.3
34	T. T. 23 , F	52	Tonsillitis (-)	Moderate	50×2	5	0.45
35	T. F. 40 , M	62	Tonsillitis (-)	Mild	50×2	7	0.7
36	M. H. 27 , M		Tonsillitis (-)	Mild	100×2	4	0.6
37	M. H. 29 , M	62	Tonsillitis (-)	Mild	100×2	3	0.6
38	M. K. 43 , F	52	Tonsillitis (-)	Moderate	100×2	5	1.0
39	M. I. 31 , M	78	Tonsillitis (-)	Mild	100×2	7	1.1
40	M. Y. 33 , M	54	Tonsillitis (-)	Moderate	100×2	4	0.7
41	T. K. 35 , M	63	Peritonsillitis (Chronic hepatitis)	Moderate	100×2	5	0.6
42	T. W. 35 , M	70	Pharyngitis (-)	Moderate	50×2	5	0.45
43	T. M. 30 , M	65	Pharyngitis (-)	Moderate	50×2	8	0.8
44	K. H. 24 , F	47	Pharyngitis (-)	Moderate	50×2	4	0.3
45	Y. I. 65 , F	51	Pharyngitis (-)	Mild	50×2	5	0.45
46	H. S. 52 , M	56	Pharyngitis (-)	Mild	50×2	7	0.7
47	K. N. 23 , F		Pharyngitis (-)	Mild	50×2	4	0.4

(Continued)

Symptoms & Progress	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
sore throat (+) redness (+) coating (+)	<i>P.aeruginosa</i> (#)	Unevaluable	Unevaluable	Rash	discontinuation on the 1st day
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S.aureus</i> (+) <i>K.pneumoniae</i> (+)	Unevaluable	Unevaluable	—	+ LCM
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>E.coli</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>P.aeruginosa</i>	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>S.aureus</i> (+) <i>β-Streptococcus</i> sp. (##)	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+)	<i>P.aeruginosa</i> (##)	Unchanged (+ <i>E.agglomerans</i>)	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+)	Normal flora	Unknown	Fair	—	
sore throat (+)→(+) redness (+)→(+)	<i>S.pneumoniae</i> (+)	Replaced (→ <i>E.cloacae</i>)	Poor	—	
sore throat (##)→(-) redness (+)→(-) coating (+)→(-)	<i>S.pneumoniae</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>S.pneumoniae</i> (+)	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>S.aureus</i> (##)	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(+)	<i>S.aureus</i> (+)	Unknown	Excellent	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>K.oxytoca</i> (##)	Eradicated	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>S.pneumoniae</i> (+) <i>E.coli</i> (+)	Eradicated	Good	—	
sore throat (##)→(-) redness (+)→(-)	<i>S.aureus</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (+)	Eradicated	Good	—	

Table 1

No.	Name Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)
48	K. N. 49 , M	60	Pharyngitis (-)	Mild	50 × 2	7	0.7
49	T. K. 11 , F	34	Pharyngitis (-)	Mild	100 × 2	8	1.4
50	T. T. 44 , M	70	Pharyngitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.8
51	S. W. 66 , F	53	Pharyngitis (-)	Moderate	100 × 2	8	1.6
52	S. K. 48 , M	64	Pharyngitis (-)	Mild	100 × 2	5	0.9
53	K. H. 54 , F	55	Pharyngitis (-)	Moderate	100 × 2	4	0.6
54	I. N. 40 , M	74	Pharyngitis (-)	Moderate	100 × 2	3	0.6
55	A. I. 25 , F	54	Pharyngitis (-)	Mild	100 × 2	7	1.4
56	Y. T. 65 , F	50	Pharyngitis (-)	Moderate	100 × 2	5	1.0

Table 2 Clinical effectiveness by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute lacunar tonsillitis	31	6	20	2	3	83.9
Acute tonsillitis	7	2	3	1	1	71.4
Acute peritonsillitis	1		1			
Acute pharyngitis	15	4	9	2		86.7
Total	54	12	33	5	4	83.3

(Continued)

Symptoms & Progress	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-) coating (±)→(±)	<i>S. pneumoniae</i> (##)	Eradicated	Fair	—	
sore throat (+)→(-) redness (+)→(-)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	—	
sore throat (±)→(-) redness (±)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (±)→(-) redness (+)→(+)	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Unchanged	Good	—	
sore throat (+)→(-) redness (±)→(-)	<i>P. stutzeri</i> (±)	Eradicated	Good	—	
sore throat (±)→(+) redness (±)→(+)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (±)→(-) redness (±)→(+)	<i>P. diminuta</i> (+)	Unknown	Good	—	
sore throat (±)→(-) redness (±)→(-)	Normal flora	Unknown	Good	—	
sore throat (±)→(+) redness (+)→(±)	<i>S. aureus</i> (±) <i>K. pneumoniae</i> (±)	Unchanged	Fair	—	

Table 3 Clinical effectiveness by dose

Diagnosis	Daily dose (mg×times)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute lacunar tonsillitis	50×2	13	2	9	1	1	84.6
	100×2	18	4	11	1	2	83.3
Acute tonsillitis	50×2	2		2			100
	100×2	6	2	2*	1	1	66.7
Acute pharyngitis	50×2	7	3	3	1		85.7
	100×2	8	1	6	1		87.5
Total	50×2	22	5	14	2	1	86.4
	100×2	32	7	19	3	3	81.3

* including one peritonsillitis

Table 4 Clinical effectiveness by organisms

Pattern of organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>S. aureus</i>	6	3	3			100
<i>S. epidermidis</i>	1		1			
<i>S. pyogenes</i>	2		2			100
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	1	1	1	50.0
<i>E. coli</i>	1		1			
<i>K. oxytoca</i>	1		1			
<i>S. liquefaciens</i>	1	1				
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1	1		66.7
<i>P. maltophilia</i>	1	1				
<i>P. stutzeri</i>	1		1			
<i>P. diminuta</i>	1		1			
<i>H. influenzae</i>	2	1	1			100
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1			
Sub total	25	8	14	2	1	88.0
<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	1		1			
<i>S. aureus</i> + β - <i>Streptococcus</i>	2	1	1			100
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1			1		
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3	1	2			100
<i>S. aureus</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1		1			
<i>S. pyogenes</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1		1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1		1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1				
β - <i>Streptococcus</i> + <i>E. cloacae</i>	1			1		
<i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1				1	
<i>K. oxytoca</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			
<i>Flavobacterium</i> + <i>P. maltophilia</i>	1		1			
<i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1				1	
Sub total	18	4	10	2	2	77.8
Unknown	11		9	1	1	72.7
Total	54	12	33	5	4	83.3

比較すると著効率はそれぞれ22.7%，21.9%，有効率はそれぞれ86.4%，81.3%と，有効率で100mg（分2）群がやや高かったが，有意差はなく，ほぼ同等といえる成績であった。

疾患別にみても投与量による有効率の差は認められなかった。なお，主治医が判定した症状ごとの重症度は，100mg（分2）群が軽症6例，中等症16例，200mg（分2）群が軽症9例，中等症20例，重症3例（有効2，無効1）であり，重症度分布においても差はなかった。

3） 分離菌別臨床効果（Table 4）

起炎菌と思われる菌が分離できた症例は43例であった。そのうち単独菌感染は25例で有効率は88.0%，複数菌感染は18例で有効率77.8%，残る11症例の有効率は

72.7%であった。最も多く分離された株は *S.aureus* で15例中13例が有効以上であった。その他 *S.pyogenes* の症例が4例中4例，*S.pneumoniae* の症例が7例中5例，*H.influenzae* の症例が3例中3例有効以上と，良好な有効率を示した。

2．細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果は Table 5 に示した。グラム陽性菌，陰性菌の分離頻度はそれぞれ30株48.4%，32株51.6%であり，消失率はそれぞれ96.2%，85.7%，合計62株では90.7%と高い消失率を示した。このうち分離頻度の高かった *S.aureus* の消失率は92.3%，*S.pyogenes*，*S.pneumoniae*，*H.influenzae*，*A.calcoaceticus* ですべて100%の消失率が得られたが，*S.aureus* の次に分離頻度が高かった *P.aeruginosa* の消失

Table 5 Bacteriological response

Organisms	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eliminated ratio (%)
<i>S. aureus</i>	15	11	1	1	2	92.3
<i>S. epidermidis</i>	1				1	
<i>S. pyogenes</i>	4	4				100
<i>S. pneumoniae</i>	7	6	1			100
<i>β-Streptococcus</i> sp.	3	2			1	100
Sub total	30	23	2	1	4	96.2
<i>E. coli</i>	2	2				100
<i>K. pneumoniae</i>	3	2		1		66.7
<i>K. oxytoca</i>	2	1	1			100
<i>E. cloacae</i>	3		1		2	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1				
<i>P. aeruginosa</i>	10	4	2	3	1	66.7
<i>P. maltophilia</i>	2	2				100
<i>P. stutzeri</i>	1	1				
<i>P. diminuta</i>	1				1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1				
<i>H. influenzae</i>	3	3				100
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3				100
Sub total	32	20	4	4	4	85.7
Total	62	43	6	5	8	90.7

Table 6 Susceptibility of organisms

No.	Organism	MIC (10 ⁶ cells/ml)				MIC (10 ⁸ cells/ml)			
		CFIX	CXD	CCL	AMPC	CFIX	CXD	CCL	AMPC
1	<i>P. maltophilia</i>	400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
2	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	3.13	0.2	25	6.25	6.25	0.39
	<i>P. aeruginosa</i>	100	>400	>400	>400	400	>400	>400	>400
4	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	3.13	0.2	12.5	6.25	3.13	0.39
5	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	3.13	3.13	12.5	12.5	12.5	50
7	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	1.56	0.78	12.5	12.5	12.5	50
8	<i>S. pyogenes</i>	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	0.1	0.39	0.39	≤0.0125
9	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	1.56	1.56	0.1	0.78	3.13	1.56	0.1
	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	3.13	0.78	50	12.5	6.25	1.56	>400
12	<i>P. aeruginosa</i>	100	400	400	400	400	>400	>400	>400
14	<i>K. oxytoca</i>	0.05	3.13	0.78	200	12.5	>400	50	>400
	<i>P. aeruginosa</i>	25	>400	>400	25	50	>400	>400	100
18	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	1.56	1.56	12.5	12.5	12.5	12.5
	<i>S. pyogenes</i>	0.1	0.2	0.2	0.05	0.1	0.2	0.39	0.05
19	<i>S. aureus</i>	12.5	6.25	3.13	6.25	12.5	50	50	400
	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	1.56	0.78	0.025	0.78	1.56	1.56	0.025
21	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	1.56	0.78	12.5	12.5	12.5	100
23	<i>S. pyogenes</i>	0.1	0.2	0.2	0.025	0.1	0.39	0.2	0.025
25	<i>A. calcoaceticus</i>	12.5	200	100	25	12.5	>400	>400	50
29	<i>β-Streptococcus</i>	0.2	0.39	0.39	0.025	0.2	1.56	0.78	0.05
30	<i>S. aureus</i>	400	100	100	0.78	400	100	100	3.13
	<i>E. cloacae</i>	0.78	100	50	>400	1.56	>400	>400	>400
	<i>P. aeruginosa</i>	200	400	>400	>400	400	>400	>400	>400
33	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	12.5	12.5	100	0.39	50	100	200
40	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	0.025	0.1	0.025	0.025
41	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	0.05	0.78	0.39	0.025
42	<i>S. pneumoniae</i>	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	0.025	0.025	0.025
44	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	1.56	0.78	12.5	6.25	6.25	12.5
46	<i>S. pneumniae</i>	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	≤0.0125	0.2	1.56	3.13	0.025
48	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	1.56	0.78	0.05	0.39	1.56	1.56	0.05
51	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	12.5	12.5	100	0.39	50	100	200
52	<i>P. stutzeri</i>	≤0.0125	6.25	0.78	0.05	≤0.0125	12.5	0.78	0.2
56	<i>S. aureus</i>	12.5	3.13	1.56	1.56	12.5	6.25	6.25	100
	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	3.13	0.78	100	3.13	6.25	50	400

率は66.7%とやや低かった。

分離された62菌株のうち34菌株について、Cefixime (CFIX), Cefroxadine (CXD), Cefaclor (CCL), Amoxicillin (AMPC) のMICを測定し得た (Table 6)。CFIXのMICは*S. aureus*では他剤よりやや劣るが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*ではAMPCには劣るものの他のセファロスポリン剤に優る成績であった。グラム陰性桿菌のうち、*P. aeruginosa*および*P. maltophilia*に対しては4剤とも耐性を示したが、他の菌種ではCFIXは低いMICを示し、他剤は耐性かCFIXよりも4管以上劣るMICを示した。

3. 副作用・臨床検査値異常

副作用は全56例中2例で発現した。

症例22は急性陰窩性扁桃炎の24歳の男性であるが、本剤100mg×2/日を投与開始3日目に軟便となった。症状軽度のためそのまま継続投与したが、投与開始5日目に患者自身が服薬を中止した。軟便は止痢剤投与等の処置をすることなく中止3日後に消失した。試験期間中他の薬剤を併用しなかったことから本剤との関係ありと判断した。

症例32は急性陰窩性扁桃炎の20歳の男性で本剤100mgの初回投与後4時間で全身に皮疹が発現、そのまま投与中止し、翌日よりCefaclorに変更した。皮疹は当日近医での抗ヒスタミン剤投与により、その日のうちに消失した。患者は1度魚を食べて皮疹を経験しているが、今回の皮疹は本剤との関係ありと考えた。

また、臨床検査は36例において投与前・後に測定したが、本剤によると思われる検査値異常は認めなかった。

なお、症例19, 20および45の患者がピリンアレルギーの既往を有していたが、副作用は認めなかった。

III. 考 察

最近の我が国での抗生物質の開発はめざましく、中でもセフェム系抗生物質は注射剤の分野で強い抗菌力を持つ新薬が次々に登場してきている。しかし経口用セフェム剤は、グラム陽性菌と一部のグラム陰性菌のみを適応としたいいわゆる第一世代の薬剤が長い間使用されてきており、耐性化等の問題から β -lactamaseに安定で幅広い抗菌スペクトラムを持つ新しいセフェム剤が渴望されてきた。

新経口セファロスポリン剤Cefixime (CFIX)はCEX, CDX, CXD, CCLなどの既存の薬剤に比し、 β -lactamaseに安定で、幅広い抗菌力を持つ、いわゆる第3世代の経口セファロスポリン剤である³⁾。上気道感染症の起炎菌として重要な各菌種に対するCFIXの

抗菌力は、*S. aureus*でCEX, CDX, CXD, CCL等に比較してやや劣るものの、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*ではCCLと同等で、CEX, CDX, CXDより優れており、グラム陰性菌の*H. influenzae*や*B. catarrhalis*に対しては他剤より数段優れた抗菌力を持っている³⁾。またCFIXは扁桃組織内へも良好かつ持続的な移行を示すことが報告されている³⁾。今回著者らの臨床試験ではTable 2に示すように有効率83.3%と満足すべき結果が得られた。投与方法は100mg (分2) または200mg (分2) という低用量の1日2回投与で高い有効率が得られたが、本剤の持つ強い抗菌力と持続性の血中および組織移行を反映する結果と考える。細菌学的効果もグラム陽性球菌、陰性桿菌にまんべんなく高い消失率を示した。急性咽喉頭炎、急性扁桃炎などはその大部分がウィルスによるもので、細菌感染はウィルス感染に続発する二次感染が多いと考えられている⁵⁾。そうしたなかで細菌感染の可能性の高い急性陰窩性扁桃炎において高い有効率と菌消失率をみることであった。急性陰窩性扁桃炎においてやや有効または無効と判定された症例は5例であったが、そのうち菌の分離された4例中3例で、*P. aeruginosa*が検出されていた。*P. aeruginosa*は前述のとおり大部分は他剤同様CFIXにも耐性であり、そのことが臨床効果に表れたと考えられる。

安全性の面では、本剤による臨床検査値異常は全く認められず、臨床的にも56例中2例にそれぞれ軟便と皮疹を認めたのみで、優れた薬剤といえる。

また、本剤の血清中濃度推移、組織中濃度の持続性を考慮して、1日朝夕2回の投与方法で試験を実施し、前述の成績が得られたが、昼食時に服用する必要がない本投与方法は、通勤・通学のかたわら外来受診することが多い上気道感染症患者にとって昼間の飲みわすれもなく、確実に服薬させる上で医師にとっても患者にとっても有用であり、朝夕2回で十分な効果の得られることは本剤のもうひとつの特長と言えるだろう。

以上述べた様に、本剤はグラム陽性菌のみならず、既存の経口セフェム剤では抗菌力のおよばないことのある*H. influenzae*などのグラム陰性桿菌に対しても有効であり、また上気道感染症ではfirst choiceとされているAmpicillinが、 β -lactamaseを産生する*H. influenzae*や*B. catarrhalis*の増加の問題をかかえている現在^{5,6)}、これらにかわる新しい上気道感染症治療薬として有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
 - 3) 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)
 - 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 (1968年制定, 1974年改訂)。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
 - 5) 上田 泰, 五島瑳智子, 板崎利一, 清水喜八郎, 松本文夫編: 感染症学 (基礎と臨床), 585~587頁, メジカルビュー社, 1982
 - 6) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送。 *Chemotherapy* 26: 167~174, 1978
 - 7) DOERN, G. V.; K.G. SIEBERS, L. M. HALICK & S. A. MORSE: Antibiotic susceptibility of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 17: 24~29, 1980

CLINICAL STUDIES OF CEFIXIME IN ACUTE TONSILLITIS, AND PHARYNGITIS

HITOSHI OGINO, HIDEYO ASAI,

TAKAYUKI SHIRAISHI and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School

NOZOMU MORI, OSAMU TANAKA and TAKASHI MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, Nara Prefectural University of Medicine

MINORU ISHIDA, SHINJI OHIRA and HIDEHARU ARUGA

Department of Otorhinolaryngology, Suita City Hospital

HIROAKI MIYAMOTO, KENTARO ASHIDA and HIROSHI SAIGA

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital

MASAMI MURATA and TAKASHI OKUMURA

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Kaisei Hospital

ICHIRO OHKAWACHI

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Chuo Hospital

MAMORU TSUDA and TETSUJI HORI

Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital

Clinical studies of cefixime (CFIX), a new 3rd generation oral cephalosporin, were performed in the field of otorhinolaryngology, particularly in acute tonsillitis and pharyngitis.

In 54 patients who could be evaluated for clinical efficacy, the effectiveness rate in acute lacunar tonsillitis, acute tonsillitis (including one peritonsillitis) and acute pharyngitis was 83.9%(26/31), 75%(6/8) and 86.7%(13/15), respectively.

The clinical effectiveness classified by daily dose was 86.4% at 50mg b.i.d. and 81.3% at 100mg b.i.d. There was no difference between the dose levels in efficacy.

The overall effect of CFIX was "excellent" in 12 patients, "good" in 33, "fair" in 5 and "poor" in 4, with an effectiveness rate of 83.3%.

Side effects occurred in 2 (soft stool and rash) of 56 patients, but laboratory findings were normal.

From the results obtained in this study, it is concluded that CFIX is useful in the treatment of upper respiratory tract infections.