

Cefuroxime にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久・柴 孝也
 山路武久・井原裕宜・北条敏夫・山本寛八郎・西牟田堯
 東京慈恵会医科大学第二内科

Cefuroxime の *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は Cefazolin と同等、あるいはこれよりやや劣るものの、Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin より 2~4 倍すぐれた成績であった。

腎機能正常の成人に Cefuroxime 750 mg を静注した際の血中濃度は 15 分後にピーク値 52~60 $\mu\text{g/ml}$ に達したが、以後、0.86~1.04 時間の血中半減期をもって減少した。その際の 0~6 時間の尿中回収率は 65.4~76.4% であった。一方、同量を使用した尿毒症患者においては、長時間高血中濃度が持続し、24 時間後でも 20.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は 2.02% にすぎなかった。

急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 3 例の計 5 例に Cefuroxime 1 日 1,500 mg を 8~14 日間使用した結果、3 例に有効の成績をえた。

本剤使用后 1 例に血清 transaminase および 血中尿素窒素の上昇を認めたが、本剤に起因するものとは断定し得なかった。

Cefuroxime は英国 Glaxo 社研究所で新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤である。本剤は 7 位の methoxyimino 基が β -lactamase による作用を防御するために、本酵素に対する安定性を有するとされている。

今回、本剤の抗菌力、吸収・排泄、臨床成績などについて検討を行なったので、以下その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

病巣由来の *E. coli* 50 株、*K. pneumoniae* 50 株、*Serratia marcescens* 8 株に対する Cefuroxime の抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定した。Cefuroxime 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈系列に作製した pH 7.2 の Heart infusion agar に 1 夜培養菌液およびその 100 倍希釈菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種し、37°C、1 夜培養後各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。同時に Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ) および Cephalexin (CEX) の MIC もあわせて測定し、比較検討した。

2. 成績

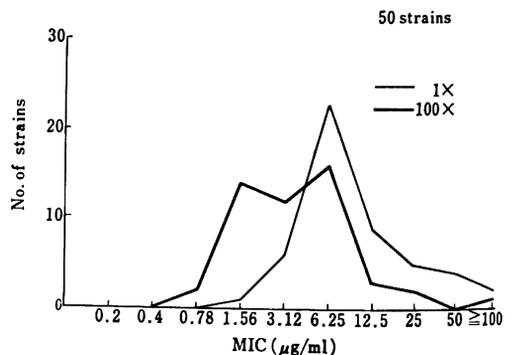
Cefuroxime の *E. coli* に対する MIC は Fig. 1 のとおりで、1 夜培養菌液接種では 1.56~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。これを 100 倍希釈菌液接種でみると MIC の peak は 1~2 段階左方にずれて、1.56 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 2 峰性の peak

を示した。

100 倍希釈菌液接種で本剤の MIC 累積分布を他の Cephalosporin 剤と比較すると、Fig. 2 に示すように 50 株中 44 株 (88%) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育阻止がみられた。そしてこの結果は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では CEZ より 1 段階劣ったものの、CER, CET, CEX よりは 1~2 段階すぐれた成績であった。

CER および CEZ との感受性相関は Fig. 3 に示すとおりである。本剤は CER に比べてすぐれた抗菌力を示し、特に CER の MIC が ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した 15 株中 11 株は本剤の ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。一方、CEZ の MIC が ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した 14 株中 10 株には本剤の MIC が ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、逆に CEZ の ≤ 3.12 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止された株のなか

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to cefuroxime



にも本剤の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示したものが少数みられた。

K.pneumoniae に対する Cefuroxime の MIC 分布は Fig. 4 に示すとおりである。1 夜培養菌液接種では 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にみられたが、100 倍希釈菌液接種では $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の 6 株を除いた 44 株が 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これを Cephalosporin 各剤と比較すると Fig. 5 のように、本剤は 50 株中 44 株 (88%) を $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止したが、 $\leq 3.12 \mu\text{g/ml}$ の濃度では CEZ よりもやや劣ったものの $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ では本剤の方がすぐれた成績であった。また本剤は CEZ を除く他の 3 剤よりは 1~3 段階すぐれた抗菌力を示した。

本剤と CER および CEZ との感受性相関は Fig. 6 に

Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to cefuroxime

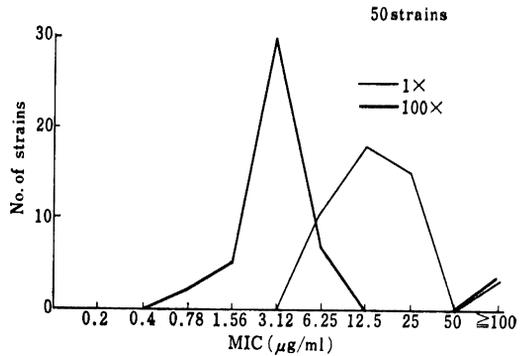
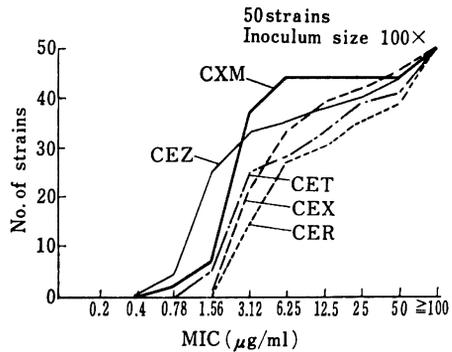
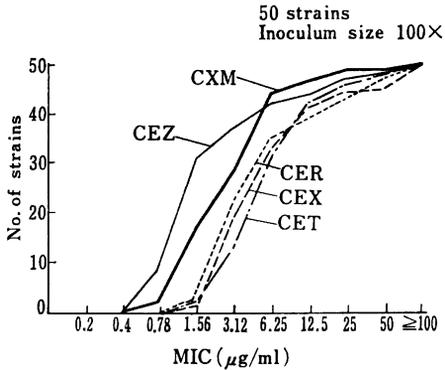


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to cefuroxime



CXM	2	5	30	7		6			
CER			14	13	3	5	4	11	
CET			5	20	3	5	6	2	9
CEZ	4	24	8	2	3	2	1	6	
CEX			21	11	6	3	3	6	

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to cefuroxime



CXM	2	14	12	16	3	2	1	
CER		3	19	13	4	4	4	3
CET		2	11	18	12	3	2	2
CEZ	9	22	6	5	2	3	1	2
CEX		2	17	14	9	2	1	5

Fig. 3 Correllogram between cefuroxime and CER or CEZ

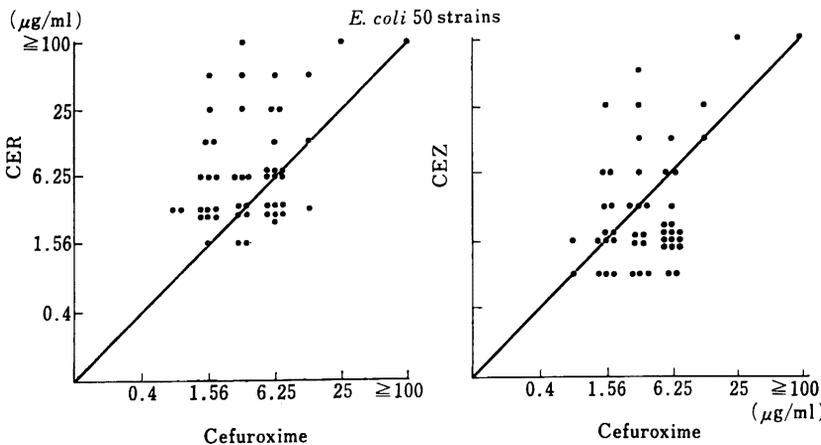


Fig. 6 Correlogram between cefuroxime and CER or CEZ

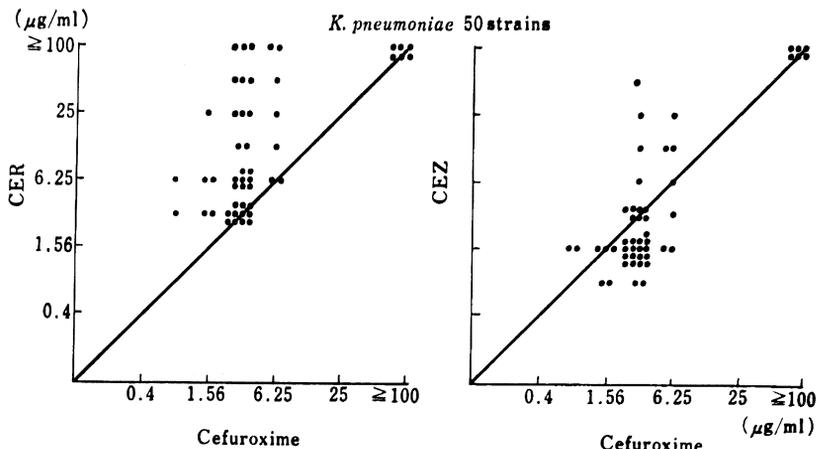


Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to cefuroxime

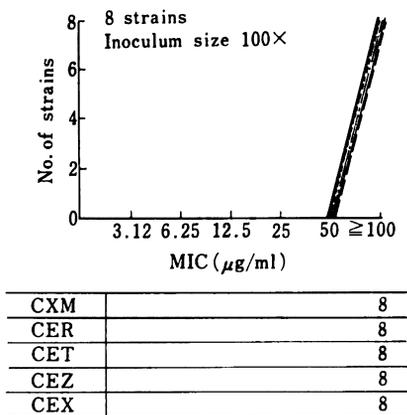
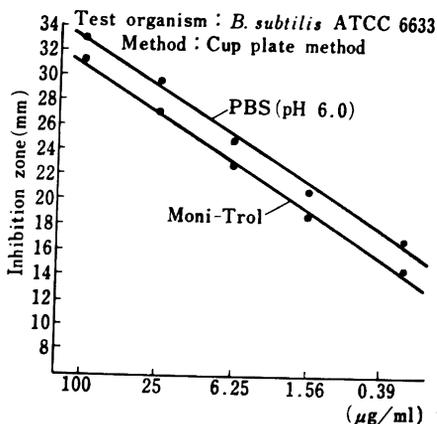


Fig. 8 Standard curve of cefuroxime



示したとおりである。本剤は CER に比べてすぐれた抗菌力を示し、特に CER の MIC が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した 23 株中 17 株 (74%) が本剤の $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止がみられた。一方、CEZ との相関をみると、本剤の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ の 7 株中 3 株および $\leq 3.12 \mu\text{g/ml}$ の 37 株中 4 株に対しては、CEZ の MIC はそれぞれ $12.5 \sim 25$ および $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ を示し、本剤の抗菌力がややすぐれた成績であった。

S. marcescens 8 株に対する抗菌力は Fig. 7 に示すように、全薬剤とも $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC を示した。

II. 吸収・排泄

- 1. 血中濃度
- 1) 測定方法

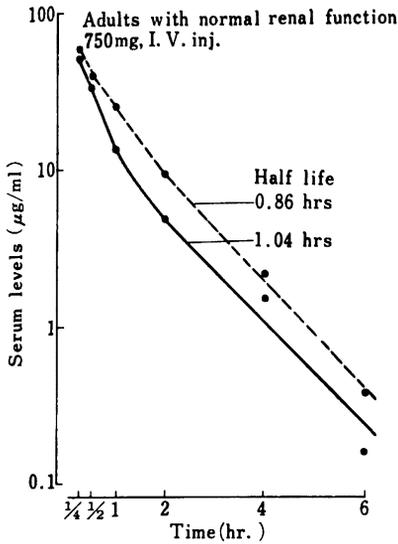
Cefuroxime の血中濃度測定にさきだち、pH 6.0 のリン酸緩衝液 (PBS) 希釈および Moni-Trol 血清希釈

で本剤の標準曲線を作製したところ、Fig. 8 のように両者間に阻止帯長で 1~2 mm の差が認められ、Moni-Trol 血清希釈による阻止帯長の方が短かった。そこで本剤の血中濃度測定には Moni-Trol 血清希釈標準曲線を、尿中濃度測定には PBS (pH 6.0) 希釈標準曲線を用いた。なお、濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層 cup 法により行なった。

腎機能正常の成人 2 例に Cefuroxime 750 mg を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、約 3 分間かけて静注したのち、15 分、30 分、1、2、4 および 6 時間後にそれぞれ採血して血清に分離し、これを血中濃度測定に供した。

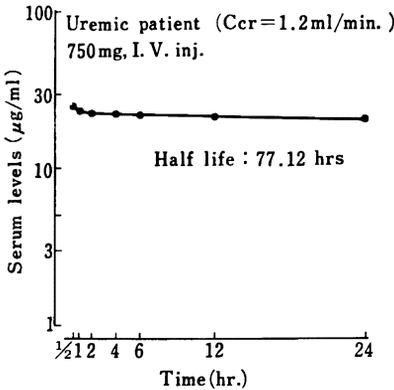
次に尿毒症患者 (48 歳、男。Creatinine clearance = 1.2 ml/min.) 1 例に本剤 750 mg を同様に静注して、30 分、1、2、4、6 および 12 時間後の血中濃度を測定した。

Fig. 9 Serum levels of cefuroxime



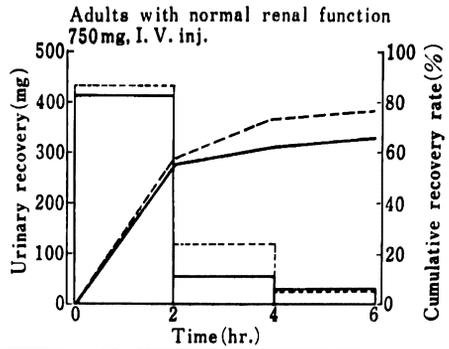
Case	Age, Sex, B.W. (kg)	Serum levels (µg/ml)					
		¼	½	1	2	4	6 (hr.)
H.N.	26, M, 53	60.0	40.0	26.0	9.5	2.2	0.38
T.K.	16, F, 60	52.0	34.0	13.5	4.8	1.6	0.16

Fig. 10 Serum levels of cefuroxime



Case	Age, Sex	Serum levels (µg/ml)						
		½	1	2	4	6	12	24 (hr.)
K.K.	48, M	24.4	23.1	22.6	22.3	21.8	21.3	20.6

Fig. 11 Urinary recovery of cefuroxime



Case		0~2	2~4	4~6 (hr.)	0~6 (hr.)
H.N.	Urine levels (µg/ml)	1600	345	345	
	Urine volume (ml)	270	344	66	
	Urinary recovery (mg)	432.0	118.7	22.8	573.5
	Recovery rate (%)	57.6	15.8	3.0	76.4
T.K.	Urine levels (µg/ml)	4350	650	330	
	Urine volume (ml)	95	84	68	
	Urinary recovery (mg)	413.3	54.6	22.4	490.3
	Recovery rate (%)	55.1	7.3	3.0	65.4

Table 1 Urinary excretion of cefuroxime Uremic patient (Ccr=1.2 ml/min.) 750 mg, I. V. inj.

	0~2 (hr.)	2~4 (hr.)	4~6 (hr.)	0~6 (hr.)
Urine levels (ug/ml)	120.2	195.0	74.0	
Urine volume (ml)	31	49	25	
Urinary recovery (mg)	3.73	9.56	1.85	15.14
Recovery rate (%)	0.50	1.27	0.25	2.02

腎機能正常の成人 2 例における Cefuroxime 750 mg 1 回静注後の血中濃度推移は Fig. 9 に示すとおりである。静注 15 分後には 52~60 µg/ml の血中濃度が得られ、以後、0.86~1.04 時間の血中半減期をもって減少し、6 時間後には 1 µg/ml 以下となった。

尿毒症患者の血中濃度推移は Fig. 10 に示すとおりである。注射後 30 分の血中濃度は 24.4 µg/ml で、以後は長時間にわたり血中に残存し、24 時間後にも 20.6 µg/ml の高値が得られた。この際の血中半減期は 77.12 時間であった。

2) 尿中排泄

腎機能正常例における Cefuroxime 750 mg 静注後の尿中濃度、尿中回収率は Fig. 11 に示すとおりである。注射後 2 時間の尿中濃度は 1,600~4,350 µg/ml に達し、この間に使用量の 55.1~57.6% が排泄された。注射後 6 時間までの尿中回収率は 65.4~76.4% であった。

一方、尿毒症患者における尿中濃度は Table 1 に示すように最高 195 µg/ml で、6 時間までの尿中回収率はわずかに 2.02% であった。

血中半減期は最小二乗法を用いて算出した。

2) 尿中排泄

血中濃度測定と同時に本剤 750 mg 静注直後から 2 時間、2~4 時間および 4~6 時間の各尿について濃度を測定し、これに各時間帯の尿量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。なお、尿中濃度は各時間尿を PBS (pH 6.0) で 10~50 倍に希釈して測定に供した。

2. 成績

1) 血中濃度

Table 2 clinical response to cefuroxime

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration		Result	Side effect	Remarks
				Daily dose (g)	Duration (days)			
S. T.	22, F	Acute cystitis	<i>P. vulgaris</i>	1.5	10	Good	(-)	SLE
C. A.	74, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	9	Good	(-)	Hypopharyngeal Ca.
M. M.	67, M	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	1.5	14	Good	(-)	Senile dementia
H. O.	66, M	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	1.5	8	Poor	(-)	Prostatic hypertrophy
M. K.	39, F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	10	Poor	(-)	Cushing syndrome

Table 3 Laboratory findings before and after cefuroxime administration

Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
S. T.	B	248	7.3	29.2	36	79	2.6	28.0	0.7
	A	381	11.0	13.5	53	138	2.8	32.3	0.7
C. A.	B	434	13.6	23.5	21	14	2.5	10.5	0.8
	A	387	12.3	31.7	17	24	2.1	14.8	0.7
M. M.	B	314	9.6	41.4	20	24	1.6	21.0	0.9
	A	396	11.5	41.8	22	21	1.8	20.0	0.9
H. O.	B	350	11.1	32.5	19	8	2.0	10.0	0.9
	A	375	12.2	48.1	18	9	2.0	13.0	0.8
M. K.	B	478	15.9	38.0	13	21	2.0	13.0	0.8
	A	461	14.9	35.3	34	23	1.6	10.0	0.7

B : before, A : after

III. 臨床成績

1. 対象

急性膀胱炎2例, 慢性膀胱炎3例の計5例に Cefuroxime を使用した。原因菌は *E. coli* 2例, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae* 各1例であった。患者の年齢分布は22~74歳, 性別では男2例, 女3例であるが, 各症例とも Table 2 に示すような基礎疾患を有していた。

2. 使用方法ならびに使用量

Cefuroxime 1回750mgを1日2回, 静注によって使用した。使用期間は8~14日間, 使用総量は12~21gであった。

3. 成績

臨床効果判定は, 本剤使用后3日以内に自・他覚所見の改善および原因菌の消失が認められたものを著効, 7日以内に認められたものを有効, 本剤使用によっても全く改善が認められないか, または増悪したものを無効と判定した。

各症例における Cefuroxime の臨床効果は Table 2 に示すように, 急性膀胱炎の2例はともに有効であったが, 慢性膀胱炎では3例2中例に無効の結果を得た。無効の2例は Cushing 症候群の手術例および前立腺肥大症例であった。全例に本剤によると思われる副作用は認

められなかった。

本剤使用症例について, 治療前後における末梢赤血球数, hemoglobin 値, 血小板数, transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase, BUN, 血清 creatinine 値などの変動を検討した成績は Table 3 に示すとおりである。S. T. 例に本剤使用后 transaminase および BUN の上昇がみられたが, 本剤による影響とは考えにくかった。本症例以外にこれら検査値の異常な変動は認められなかった。

IV. 考 按

Cefuroxime の抗菌力, 吸収・排泄, 臨床成績などを検討した成績について文献的に考察を行なった。

1. 抗菌力

Cefuroxime の *E. coli* に対する MIC は1夜培養菌液の100倍希釈液接種では1.56および6.25 $\mu\text{g/ml}$ に2峰性の peak を示し, $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ で88%の株が発育阻止された。この抗菌力は CEZ より1段階劣るが, CER, CET, CEX よりは1~2段階すぐれた成績であり, しかも CER および CEZ が $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した株のなかにも本剤が $\leq 3.12 \mu\text{g/ml}$ を示す株がそれぞれ約半数ずつ認められた。

NORBBY ら¹⁾は *E. coli* に対する本剤の MIC を接種菌量 $10^4/\text{ml}$ で測定したところ, 61株のうち約90%が

≤4.0 μg/ml で発育阻止され、CER, Cefoxitin などと同等の抗菌力を示したと報告しており、また VERBIST[®] によれば、60 株中 95% の株が ≤16 μg/ml で発育が阻止されたという。O'CALLAGHAN ら⁸⁾は *E. coli* 129 株について菌量 10⁹/ml 接種で検討した結果、その geometric mean MIC は 2.9 μg/ml で、CET の 7.0 μg/ml に比べてかなり良好であったと述べている。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC をみると、われわれの成績では 3.12 μg/ml に peak があり、88% の株が ≤6.25 μg/ml で発育を阻止された。*E. coli* の場合と同様、本剤は CER, CET, CEX よりはすぐれた抗菌力を示したが、CEZ とは同等かそれよりやや劣る成績であった。しかし、CER や CEZ が ≥12.5 μg/ml の MIC を示す株のなかには本剤の MIC が ≤6.25 μg/ml を示すのみられた。

VERBIST[®]によれば、本菌 55 株全株が Cefuroxime ≤16 μg/ml の濃度で発育阻止がみられたという。O'CALLAGHAN ら⁸⁾は *Klebsiella* 属 73 株の geometric mean MIC は 8.2 μg/ml で、CET のそれ (24.3 μg/ml) に比べて著しく良好であったと報告している。

S. marcescens についてのわれわれの検討では 8 株すべてが ≥100 μg/ml の耐性を示した。O'CALLAGHAN ら⁸⁾も *S. marcescens* 8 株に対する MIC を測定したところ、6 株が ≥12.5 μg/ml の MIC を示したことから、本剤および CET に対しては本菌種は耐性であると述べている。

以上、抗菌力の面からみると本剤はとくに従来の Cephalosporin 剤に耐性の *E. coli*, *K. pneumoniae* による感染症にも効果が期待できるものと考えられる。

2. 吸収・排泄

Cefuroxime 750 mg を腎機能正常の成人に 1 回静注した際の血中濃度は注射 15 分後には 52~60 μg/ml が得られ、以後比較的速やかに減少して 6 時間後には 1 μg/ml 以下となった。その際の血中半減期は 0.86~1.04 時間であった。この血中濃度は CET 1,000 mg 静注時のそれよりは高値であるが、CER 1,000 mg とほぼ同等、CEZ 1,000 mg よりやや低値であるといえよう⁹⁾。

一方、尿中には注射後 6 時間までに 65.4~76.4% が回収されたが、その大半は最初の 2 時間に排泄され、本剤の尿中排泄は良好であった。

FOORD⁹⁾は本剤 500 および 1,000 mg を 1 回静注した際の血中濃度を測定した結果、われわれと同様の血中濃度推移を示し、血中半減期は 500 mg 静注では 65.7 分、1,000 mg 静注では 63.3 分とわれわれの成績に近似した値を得ている。しかし注射後 6 時間までの尿中回収率は 90~96% (文献から著者が計算) とわれわれの成

績よりは高値を示している。

DAIKOS ら⁸⁾は 1,000 mg 静注時の血中半減期は 71.2 ±10.8 分とわれわれの値よりも延長した成績を報告しており、その際の尿中回収率は 97.1 ±3.1% であったという。

以上、本剤は体内で変化することなくそのほとんどが活性型のまま尿中に排泄されるため、特に尿路感染症には臨床効果の期待が大であると思われる。

尿毒症患者における血中濃度は最高 24.4 μg/ml で腎機能正常成人のそれに比べて低値であったが、血中からの消失は極めて緩徐で、長時間高血中濃度が維持された。また尿中には極めてわずかし排泄されなかった。このことは、腎機能低下時には本剤は腎からの排泄が障害され、血中に長時間残存することを示しており、臨床使用の際には使用量、使用間隔の調節が必要であることを示唆している。

3. 臨床成績

急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 3 例の計 5 例に本剤を 1 日 1,500 mg、8~14 日間使用して 3 例に有効の結果を得たが、無効 2 例のうち 1 例は前立腺肥大症を有する症例、他の 1 例は Cushing 症候群の手術例であった。前者は尿流障害のため化学療法が奏効しなかったと考えられたが、後者は化学療法実施中は原因菌の消失をみたものの治療中止 3 日後に再び細菌尿が出現し、再発と診断した症例である。

1 例に本剤使用後 transaminase および BUN の上昇がみられたが、本症例は基礎疾患の SLE に対して Azathioprin を使用していたため、本剤使用前から GOT で 30~86 u、GPT で 49~190 u の変動が認められていた。また本症例は SLE に続発した精神障害のため、食餌の摂取が不十分で、特に本剤使用中は脱水症状も加わり BUN の上昇が起ったものと考えられた。以上のように、これら検査値の変動は本剤によるものとは断定し難い。

その他、重篤な副作用は 1 例も認められなかったが、本剤が Cephalosporin 剤であるところから、同系他剤にみられる副作用については今後も充分監視していく必要があるといえよう。

文 献

- 1) NORBBY, R.; J. E. BRORSSON & S. SEEBERG: Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime, and cephaloridine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 506~510, 1976
- 2) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Che-*

- mother. 10 : 657~663, 1976
- 3) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIF-FITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : activity *in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 511~519, 1976
- 4) UEDA, Y. : Cefazolin. Shinryo Shinsha, Osaka, 1977
- 5) FOORD, R. D. : Cefuroxime : human pharmacokinetics. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 741~747, 1976
- 6) DAIKOS, G. K.; J. C. KOSMIDIS, CH. STATHAKIS & H. GIAMARELLOU : Cefuroxime : antimicrobial activity, human pharmacokinetics and therapeutic efficacy. J. Antimicrob. Chemother. 3 : 555~562, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITOH, MASAHISA OHMORI,
KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOUJOH,
KANPACHIRO YAMAMOTO and TAKASHI NISHIMUTA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei
University School of Medicine

The following conclusions were obtained from our studies of cefuroxime for antibacterial activity, absorption/excretion, and clinical efficacy.

1. Antibacterial activity

Cefuroxime, with its MIC to *Escherichia coli* at 1.56~ \geq 100 μ g/ml and that to *Klebsiella pneumoniae* at 6.25~ \geq 100 μ g/ml, was equally active to or a little less active than Cefazolin, but it was 2~4 times as active as caphaloridine, cephalothin and cephalixin. It was also observed that cefuroxime showed MIC of 6.25 μ g/ml or less to some of the strains to which cephaloridine and cefazolin had MICs of 12.5 μ g/ml or more.

2. Absorption and excretion

In two volunteers with normal renal function given cefuroxime 750 mg intravenously, the blood levels reached 52~60 μ g/ml at 15 minutes, but decreased with a half life of 0.86~1.02 hours. The urine levels, determined simultaneously, reached a peak of 4,350 μ g/ml; the urinary recovery up to 6 hours was 65.4~76.4%.

The uremic patient (creatinine clearance : 1.2 ml/min) given cefuroxime 750 mg intravenously showed the blood level of 24.4 μ g/ml at 30 minutes, and high blood level was maintained long in its half life at 77.12 hours, with 20.6 μ g/ml obtained even after 24 hours. The urine level showed a peak of 195 μ g/ml, with only 2.02 % of the given dose recovered in urine at 0~6 hours.

3. Clinical results

Cefuroxime was effective in 3 of total 5 cases including 2 with acute cystitis and 3 with chronic cystitis, given 1,500 mg/day for 8~14 days. One of them, after the treatment, showed rises of serum transaminase and BUN, but this could not be decided as attributable to this drug.