

## Cefuroxime に対する基礎的、臨床的検討

富岡 一・小林芳夫・小沢幸雄・山上恵一  
慶応義塾大学医学部中央検査部・内科

新しく開発された Cefuroxime に対して、基礎的、臨床的検討を加えた。その結果、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する Cefuroxime の抗菌力は、Cephaloridine, Cephalothin よりすぐれ、Cefazolin よりやや劣っていた。*Enterobacter cloacae*の一部の株に対し Cefuroxime は抗菌力を示した。また Cefazolin がまったく抗菌力を示さなかった *Pseudomonas cepacia* に対して Cefuroxime は比較的良好な抗菌力を示した。Cefuroxime を投与した 9 例のうち判定可能な 8 例中 2 例に著効、4 例有効、2 例やや有効であった。著効および有効を示した 6 例は急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例、急性肺炎 1 例、急性気管支肺炎 1 例、浮胞性扁桃炎 1 例であった。副作用としては 1 例に薬疹をみとめた以外、特記すべきものは認めなかった。

Cefuroxime は英国 Glaxo 社で開発された新しい cephalosporin 系抗生剤で、*Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) のみならず *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) に対しても抗菌力を有する<sup>1)2)</sup>とされている。われわれは臨床材料より分離した *E. coli*, *K. pneumoniae* および *E. cloacae* に加え、最近 opportunistic pathogen として注目されるようになった *Pseudomonas aeruginosa* 以外の非酵性グラム陰性桿菌<sup>3)</sup>に対する本剤の抗菌力を従来の cephalosporin 系抗生剤と比較検討し、また本剤の臨床的検討を行なった。

## I. 基礎的検討

## 1. 実験材料ならびに方法

供試薬剤：Cefuroxime (新日本実業), Cephaloridine (CER: 塩野義製薬), Cephalothin (CET: 塩野義製薬) および Cefazolin (CEZ: 藤沢薬品工業) の標準品を各社より提供を受けて使用した。

被検菌株：1973 年から 1977 年 6 月までに慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物に提出された血液培養検体より分離・同定した *E. coli* 37 株, *K. pneumoniae* 20 株, *E. cloacae* 14 株と 1977 年に血液以外の各種臨床材料より分離・同定した *E. cloacae* 7 株, *Pseudomonas*

*cepacia* (*P. cepacia*) 14 株, *Pseudomonas maltophilia* (*P. maltophilia*) 26 株, *Acinetobacter calcoaceticus* (*A. calcoaceticus*) 24 株, および *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) 11 株を使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法：化学療法学会標準法<sup>4)</sup>にしたがった。平板培地の作製には Bacto-heart infusion agar を用い、接種菌液は Bacto-heart infusion broth による一昼夜培養菌液の phosphate buffered saline solution Dulbecco (-) (PBS: pH7.2) による 100 倍希釈菌液を使用した。

## 2. 結果

1) *E. coli* に対する Cefuroxime の抗菌力

血中由来 *E. coli* に対する Cefuroxime の抗菌力を他の cephalosporin 剤と比較して Table 1 に示した。

Table 1 に示すように *E. coli* 37 株中 2 株に対する Cefuroxime の MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、残る 35 株に対する MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  ~ 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。そのうち 12 株に対し 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 11 株に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。CER の本菌に対する MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  ~ 100  $\mu\text{g/ml}$  で、そのうち 17 株に対する MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。CET では 2 株に対し 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ~ 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株に対し 100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC

Table 1 Comparative antibacterial activities of several cephalosporins against *E. coli* isolated from blood

Cephalosporins	No. of strains with indicated MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	0.1 $\geq$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400 <
Cefuroxime	2		5	1	4	12	11	1	1					
CER				2	5	17	6	3	2	1	1			
CET		1	1			3	17	9	5		1			
CEZ				4	19	8	3	1	1	1				



Table 5 Comparative antibacterial activities of cefuroxime and cefazolin against glucose nonfermentative gram negative rods

	Drug	No. of strains with indicated MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	200 $\leq$
<i>P. cepacia</i>	Cefuroxime CEZ	6	6	2				14
<i>P. maltophilia</i>	Cefuroxime CEZ							26 26
<i>A. calcoaceticus</i>	Cefuroxime CEZ			1	6	15	1	2 23
<i>A. xylosoxidans</i>	Cefuroxime CEZ			1		1 2	1	10 7

CETおよびCEZでは7株に対し400  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであったが、Cefuroximeでは2株に対し25  $\mu\text{g/ml}$ ~50  $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。しかし残る5株には3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。

すなわちCefuroxime株は血中由来株14株中3株および非血中由来株7株中5株に対し、3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、CER, CETおよびCEZには認められなかった抗菌力が*E. cloacae*に対し、一部の株に対してではあったが、認められた。

#### 4) 非醗酵グラム陰性桿菌に対する抗菌力

*P. cepacia* 14株, *P. maltophilia* 26株, *A. calcoaceticus* 24株および*A. xylosoxidans* 11株に対するCefuroximeとCEZのMICをTable 5に示した。

Table 5に示すように、*P. cepacia* 14株に対するCEZのMICは200  $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、Cefuroximeでは14株全株に対し3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$ のMICで、そのうち12株に対し3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。*P. maltophilia* 26株に対してはCefuroxime, CEZともに200  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであった。*A. calcoaceticus* 24株には、CEZのMICは1株に100  $\mu\text{g/ml}$ , 残る23株に対しては200  $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、Cefuroximeは1株に対し12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 6株に対して25  $\mu\text{g/ml}$ , 15株に対し50  $\mu\text{g/ml}$ , 2株に対し200  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。*A. xylosoxidans* 11株には、Cefuroximeは1株に対し50  $\mu\text{g/ml}$ , 残る10株に対しては200  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。CEZでは1株に対し12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 2株に対し50  $\mu\text{g/ml}$ , 1株に対し100  $\mu\text{g/ml}$ , 7株に対し200  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。

すなわちCefuroximeは*P. cepacia*に対しCEZよりすぐれた抗菌力を示し臨床面に期待をつながせたが、*P. maltophilia*, *A. xylosoxidans*に対する抗菌力は弱かった。

## II. 臨床的検討

Table 6にCefuroxime投与症例全症例(9例)を示した。Table 6に示したように年齢は25歳~86歳で、男性3名, 女性6名である。疾患別では急性腎盂腎炎3名, 慢性腎盂腎炎1名, 出血性膀胱炎1名, 浮腫性扁桃炎1名, 急性肺炎, 急性気管支肺炎各1名, 肺結核症1名であった。これら9症例中肺結核症と診断された1例は喀痰塗抹検査で肺結核症を確認したため、判定対象より除外した。

効果判定を行ない得た8例中2例が著効, 4例が有効と判定され, 2例がやや有効であった。

各症例の効果判定についてふれると症例Y.N. (Fig. 1)では、糖尿病にて外来通院中昭和52年4月26日朝より頭痛, 脱力感, 腰痛を認め, 27日より38.8~39.2°Cの発熱を伴い, 近医より解熱剤を投与されたが軽快せず, 4月30日本院受診, 同日入院した。入院時嘔気, 下腹部不快感, 腰痛を認め, 左CVA tenderness, 38.1°Cの発熱を認めた。輸液, 安静時保存的療法施行する一方, 5月2日よりCefuroxime 1.5g/day投与した。その結果解熱および各種症状の軽快をみた。尿培養ではTable 6に示すように*Staphylococcus epidermidis*, *E. cloacae*ならびに*Corynebacterium*が少数検出された症例である。

症例E.W. (Fig. 2)は慢性腎炎として外来通院加療中, 昭和52年6月16日夕刻より悪寒出現, 6月17日早朝38°Cの発熱, 咽頭痛を認め18日当院を受診し, Minocycline (MNC) 200mg/dayの投与を受けた。しかし症状悪化し, 6月21日入院した。入院後ただちにMNC投与を中止し, Cefuroxime 1.5g/dayの投与を開始したところ, 解熱および咽頭痛の消失を認め有効と判定した。咽頭培養は陰性であった。

第4例の症例A.T. (Fig. 3)は60歳の女性で、水腎症にて外来で経過観察中急性腎盂腎炎を併発し、

Table 6 Cases treated with cefuroxime

No.	Cases	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Antibiotics before treated with cefuroxime	Dosis (/day)	Days	Isolated organisms	Efficacy	Side effect
1	Y. S.	72	♀	Acute pyelonephritis (Diabetes mellitus)	AMPC	750 mg × 2 times I. V. 5 min.	10	<i>E. coli</i> ↓ <i>Klebsiella</i>	Fairly	Erup- tion
2	Y. N.	64	♀	Acute pyelonephritis (Diabetes mellitus)	(—)	750 mg × 2 times I. V. 5 min.	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Enterobacter</i> <i>Corynebacterium</i> (<10 <sup>5</sup> )	Good	(—)
3	E. W.	25	♀	Angina follicularis (Chronic nephritis)	Minocycline	750 mg × 2 times D. I. 60 min.	9	Negative	Good	(—)
4	A. T.	60	♀	Acute pyelonephritis (Hydronephrosis)	CEX → ABPC	1g × 1 time 1g × 4 times (one shot) 1g × 2 times I. V.	1 3 5	Negative	Good	(—)
5	M. S.	86	♂	Pulmonary tuberculosis (Pseudomyxoma peritonaei)	TIPC	750 mg × 2 times D. I. 60 min.	2	<i>Tubercle bacillus</i>	Unknown	(—)
6	M. I.	78	♂	Acute bronchopneumonia (Liver cirrhosis)	(—)	1.5g × 2 times D. I. 60 min.	17	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Excellent	(—)
7	T. W.	63	♂	Acute pneumonia (Hypertension)	(—)	1.5g × 2 times D. I. 60 min.	23	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Excellent	(—)
8	T. I.	73	♀	Chronic pyelonephritis	(—)	750 mg × 2 times I. V. 5 min.	8	<i>E. coli</i>	Good	(—)
9	S. K.	54	♀	Hemorrhagic cystitis (Acute renal failure)	CEZ	750 mg × 2 times I. M.	7	<i>Enterobacter</i> ↓ <i>Pseudomonas</i>	Fairly	(—)

Fig. 1 Y. N., Acute pyelonephritis (64 y. o. Female)

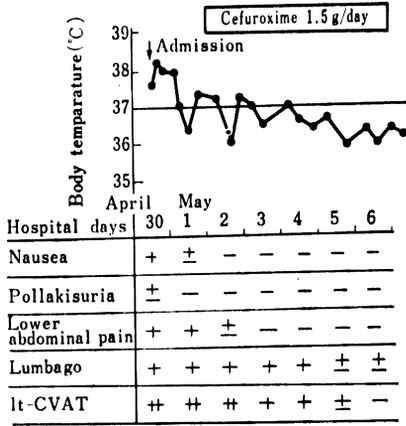
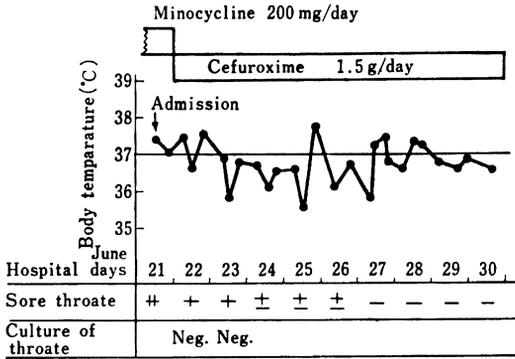


Fig. 2 E. W. Angina follicularis (25 y. o. Female)



Cephalexin, Ampicillin を投与した。しかし解熱せず本院に入院した。ただちに尿培養施行し、Cefuroxime 4g/day の投与を開始した。その結果入院後第3病日より完全解熱したので、第5病日より 2g/day に減量した。経過は順調であった。入院時の尿培養は陰性であったが臨床経過から有効と判定した。

第6例の症例 M. I. は急性気管支肺炎の診断にて本院に入院。Fig. 4に示したように、Cefuroxime 3g/day 投与により完全解熱をみた。入院時に認めた咳嗽、喀痰の消失、胸部湿性ラ音の消失および胸部レントゲン写真の改善所見から本例を著効と判定した。なお本例では喀痰より *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が検出されていた。

第7例の症例 T. W. は急性肺炎の例で、喀痰より *Haemophilus parainfluenzae* が検出された。Cefuroxime の 1.5g 1日2回投与により解熱および咳嗽、喀痰の消失を認めた。著効と判定した。

Fig. 3 A. T. Acute pyelonephritis (60 y. o., Female)

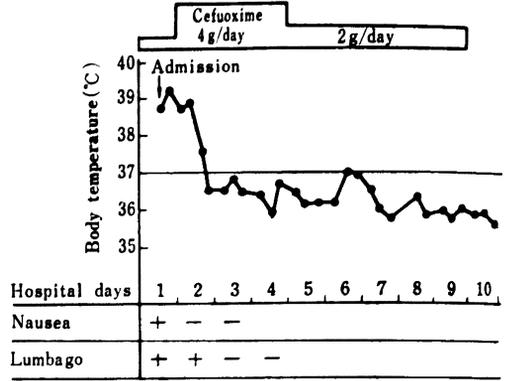
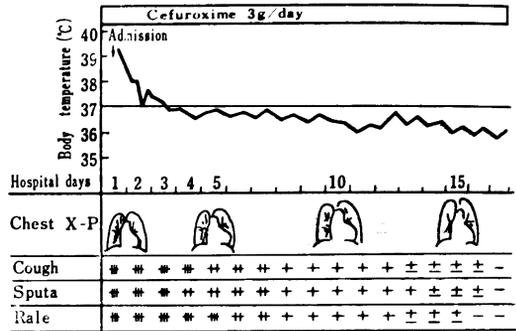


Fig. 4 M. I. Acute bronchopneumonia (78 y. o., Male)



症例 T. I. は慢性腎盂腎炎にて入院中尿中より *E. coli* ( $10^5$ /ml 以上) を検出したため Cefuroxime 1.5g/day, 8日間静注投与した。投与期間中は発熱を認めなかったが、*E. coli* の尿中よりの完全消失は得られなかった。しかし菌数の減少 ( $10^3$ /ml未滿) を認めたため有効と判定した。

最後の症例 S. K. は出血性膀胱炎で、尿中より *E. cloacae* が検出された。Cefuroxime の 1.5g/day 筋注投与を開始したが、*Pseudomonas aeruginosa* の出現を認め発熱も持続したため、やや有効と判定した。

ついで、特記すべき副作用としてはやや有効と判定された1例に発疹が認められ、本剤投与中止後発疹も消失したことから本剤による薬疹と判定した。残る8症例では理学的には特記すべき副作用は認められなかった。

Table 7 に本剤投与全症例の投与前および投与後の血清 GOT 値, GPT 値, Creatinine 値および血色素値, 白血球数, 血小板数を示した。血清 GOT 値, GPT 値が本剤の投与により上昇した例は1例も認めなかった。血清 Creatinine 値が症例 M. S. において投与前 1.2 mg/dl から投与後 1.8 mg/dl と上昇傾向を認めたが、本剤の影

Table 7 Clinical laboratory findings before and after administration of cefuroxime

No	Cases	Age	Sex	Diagnosis	SGOT		SGPT		Creatinine (mg/ml)		Hemoglobin (g/ml)		WBCs ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	
					B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	Y. S.	72	♀	Acute pyelonephritis	32	20	31	7	0.7	1.0	9.7	9.6	6.9	7.7	20.7	40.8
2	Y. N.	64	♀	Acute pyelonephritis	73	17	26	6	0.8	0.7	9.8	10.4	8.1	3.4	24.1	19.8
3	E. W.	25	♀	Angina follicularis	11	21	5	9	0.9	0.9		15.2	9.5	4.8		
4	A. T.	60	♀	Acute pyelonephritis					1.1	0.8	12.9	11.6	16.7	5.3		
5	M. S.	86	♂	Pulmonary tuberculosis	82	52	23	5	1.2	1.8	10.8	10.8	9.4	13.2	32.5	41.6
6	M. I.	78	♂	Acute bronchopneumonia	95	65	32	36	1.2	0.8	11.7	11.7	7.1	4.9	7.6	17.0
7	T. W.	63	♂	Acute pneumonia	24	30	2	12	1.2	1.3	12.2	10.4	14.1	6.9	45.4	46.9
8	T. I.	73	♀	Chronic pyelonephritis	13	14	5	8	0.7	0.9	10.0	10.1	4.0	4.4	13.9	16.7
9	S. K.	54	♀	Hemorrhagic cystitis	21		12		7.1	3.4	5.7	9.3	11.9	12.0	27	19.5

B: before A: after

響によるか否かは不明であった。症例 A. T. においては血色素値が 12.9g/dl から 11.6g/dl と 1.3g/dl の減少を認めたが、本例も本剤投与によるか否かは不明である。症例 Y. S. において血小板数が 20.7 万/mm<sup>3</sup> から投与後 40.8 万/mm<sup>3</sup> と上昇が認められた。本例は *E. coli* を原因菌とした急性腎盂腎炎で Cefuroxime 投与により一旦解熱したものの再発し、*K. pneumoniae* による交代菌症と診断され、やや有効とした症例で、一時的には有効の症例であった。なお、本剤の投与後血小板数が増加したのは感染症の一時的軽快による増加と一応考えられた。

### III. 考 按

Cephalosporin 系抗生剤は CER に続いて CET, CEZ が開発され、臨床的にも今日広く使用されている。しかし CER, CET, CEZ といった従来の cephalosporin 系抗生剤は今回の検討でも明らかであつたように、*E. coli*, *K. pneumoniae* にはすぐれた抗菌力が認められるものの、*E. cloacae* に対してはまったく期待できなかった。しかし今回開発された Cefuroxime は *E. cloacae* に対しても少数株ではあったが、期待するに足りうる抗菌力を示した。また最近 opportunistic pathogen として注目<sup>9)</sup> されている *P. cepacia* に対しても期待しうる抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CEZ にはやや劣るとはいえ、CER, CET よりはすぐれており、臨床的検討でも効果判定可能な 8 例中 2 例に著効、4 例に有効、2 例やや有効であったこと、1 例に薬疹を認めた以外、本剤によると思われる明らかな副作用も認

めなかったことは、本剤が今後臨床的に大いに期待もてるものと思われる。

しかし *E. cloacae* の本剤に対する感受性が低い株は非血中由来株に比べ、血中由来株により多く認められたことは、本菌による敗血症に本剤を使用する場合慎重になるべきであろう。なお、同様な傾向を本剤と相前後して開発された Cefamandole についても筆者らは同様に認めている。

### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, A. GRIFFITHS & J. E. THORNTON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 511~519, 1976
- 2) GREENWOOD, D.; N. J. PEARSON & F. O'GRADY: Cefuroxime: a new cephalosporin antibiotic with enhanced stability to enterobacterial  $\beta$ -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother* 2: 337~343, 1976
- 3) 那須 勝: 内科領域の感染症。最近医学 32:2069~2078, 1977
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) 巻頭 1~2, 1975
- 5) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博: 敗血症, 亜急性細菌性心内膜炎。内科 35: 1345~1354, 1975
- 6) 富岡 一, 小林芳夫, 山上恵一, 小沢幸雄: Cefamandole に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 投稿中

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI, YUKIO OZAWA  
and KEIICHI YAMAGAMI

Department of Clinical Microbiology and Department  
of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefuroxime, cephaloridine, cephalothin and cefazolin were evaluated on gram negative rods by twofold agar dilution method. An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight cultured with phosphate buffered saline (pH 7.2).

The MICs of cefuroxime against 37 strains of *Escherichia coli* (*E. coli*) and 20 strains of *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumonia*) ranged from 0.1  $\mu\text{g/ml}$  or less to 25  $\mu\text{g/ml}$  and from 0.39 to 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Cefuroxime was more active against *E. coli* and *K. pneumoniae* than cephaloridine and cephalothin, while less active than cefazolin.

The MICs of cefuroxime ranged from 3.13 to 6.25  $\mu\text{g/ml}$  against 8 out of 21 strains of *Enterobacter cloacae*, while the MICs of cephaloridine, cephalothin and cefazolin were 200  $\mu\text{g/ml}$  or more.

The MICs of cefuroxime ranged 3.13 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  against 14 strains of *Pseudomonas cepacia*, while the MICs of cefazolin were 200  $\mu\text{g/ml}$  or more.

Out of 8 patients tested, 3 patients of pyelonephritis, 2 patients of acute bronchopneumonia and acute pneumonia and 1 patient of angina follicularis were successfully treated with cefuroxime. One patient treated by cefuroxime exhibited an eruption which had been due to the antibiotic. No other side effects were observed with the drug.