

Cefuroxime の基礎的臨床的検討

中川圭一・鈴木達夫・小山 優・本島新司
東京共済病院内科

横沢光博
東京共済病院検査科

新しい Cephalosporin 系抗生剤である Cefuroxime について基礎的臨床的検討を行なった。臨床分離の各種グラム陰性桿菌に対する Cefuroxime の抗菌力を Cefoxitin, Cefazolin と比較したところ *E. coli* では、Cefazolin よりすぐれ、*E. cloacae* に対しては Cefuroxime が最もすぐれていた。*P. vulgaris* に対しては Cefoxitin が最もすぐれ、Cefuroxime と Cefazolin はほとんどが $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、他の *Proteus* sp. に対しては Cefuroxime, Cefoxitin が Cefazolin に比べ若干強い抗菌力を示した。また *Citrobacter* に対しては Cefuroxime が他の 2 剤より若干強い抗菌力を示した。

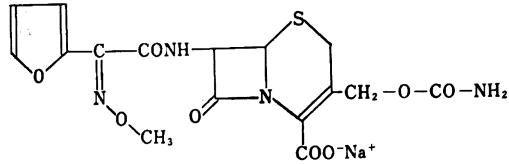
外胆道瘻造設患者 2 例に Cefuroxime 1,500 mg 点滴注入した際の血清中濃度は 1 時間点滴例では $140\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間点滴例では $48\mu\text{g}/\text{ml}$ とおのおの点滴終了時にピーク値を示し、また胆汁中濃度のピーク値は各 $22.0\mu\text{g}/\text{ml}$, $23.4\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。そのときの尿中回収率は 1 時間点滴例で投与後 6 時間までに 95.2%, 2 時間例では投与後 12 時間までに 76.9% であった。

2 例の患者に Cefuroxime 750 mg を 8 時間ごとに 3 回連続静注または点滴静注した。第 1 例では点滴終了時と静注 30 分後の血清中濃度がいずれも約 $30\mu\text{g}/\text{ml}$ で、8 時間後には測定不能であった。第 2 例の Sepsis+DIC の severe case では点滴時のピークは $115\mu\text{g}/\text{ml}$ で 8 時間後においても $29\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、蓄積作用が認められた。

本剤を呼吸器感染症 8 例、胆道感染症 4 例、尿路感染症 2 例、敗血症・亜急性細菌性心内膜炎各 1 例の計 16 例に使用した結果、効果判定不能の 1 例を除き、15 例の本剤の治療成績は有効以上 13 例、やや有効および無効各 1 例のすぐれた成績を得た。投与量は 1,500 mg 1 日 3 回投与が多かったのは、重症例が多かったためである。

副作用は発疹、アレルギー熱各 1 例、好酸球增多 2 例、GPT の軽度上昇 2 例であった。

Cefuroxime は英國の Glaxo 社研究所で開発された新しい Cephalosporin 系抗生剤で下記のような構造式を有する。



本剤は β -lactamase に安定であるため、従来の Penicillin 系および Cephalosporin 系抗生剤に耐性の細菌に対しても抗菌力を示し、筋注・静注により高い血中濃度がえられ、毒性のきわめて低い物質であり、各種細菌感染症に対しすぐれた治療効果が期待される。われわれは本剤につき若干の基礎的研究を行なうとともに、各種細菌感染症に使用したのでそれらの成績について報告する。

I. 抗菌力

臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌(以下 GNR と略記)につき Cefuroxime (CXM) に対する感受性を Cefazolin (CEZ), Cefoxitin (CFX) のそれと比較検討した。MIC の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なった。培地は Heart infusion agar (栄研)、接種法は Typing apparatus を用い、接種菌量は Over night culture の原液を用いた。

(1) 測定成績

E. coli 25 株に対する CXM の MIC は、Fig. 1, 2 に示すように $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ に山があり、CEZ よりすぐれ、CFX と同程度であった。また、CEZ の MIC が $\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$ のものが 7 株あったが、Fig. 2 に示すようにこのうち 3 株は CXM の MIC は $\leq 12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Klebsiella pneumoniae 25 株に対する CXM の MIC は Fig. 3, 4 に示すように $3.13\sim 25\mu\text{g}/\text{ml}$ で $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ に山があり、CFX とはほぼ同程度であるが、Fig. 4 に示す

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

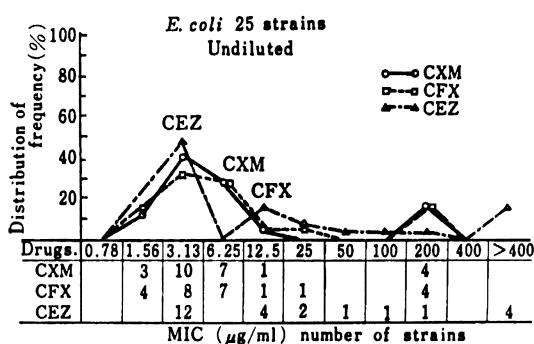
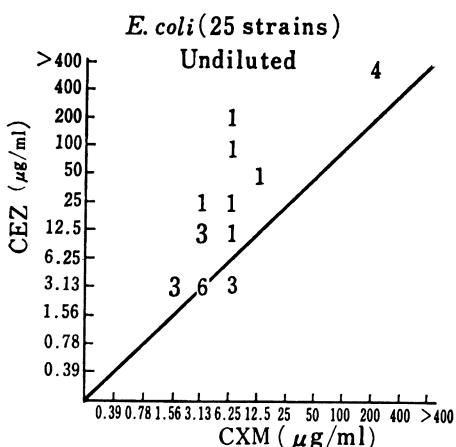


Fig. 2 Correlogram between CXM and CEZ



ように CEZ の MIC が $\geq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示すものが 8 株あるが、これらに対する CXM の MIC は 3.13~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CXM は CEZ よりすぐれた抗菌力を示した。

Enterobacter cloacae 25 株に対する MIC は Fig. 5, 6 に示すように 3 剤とも耐性株が多いが、CEZ では MIC が $>400 \mu\text{g}/\text{ml}$ の株が 24 株あるが、これらに対する CXM の MIC は $\leq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ のものが 10 株もみとめられ、CXM が 3 剤のうち最もすぐれた感受性を示した。

Serratia marcescens 25 株に対する CXM の MIC は Fig. 7, 8 に示すように、すべてが $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ で感受性はきわめて低かった。

Proteus mirabilis 25 株に対する CXM の MIC は Fig. 9 に示すように $\leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で CFX, CEZ よりすぐれた抗菌力を示した。

Proteus vulgaris 25 株の CXM に対する感受性は Fig. 10 に示すように CEZ と同程度で CFX より劣った。

Proteus morganii の CXM に対する感受性は Fig. 11 に示すように CFX に次ぎ CEZ よりはすぐれていた。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical Sisolates

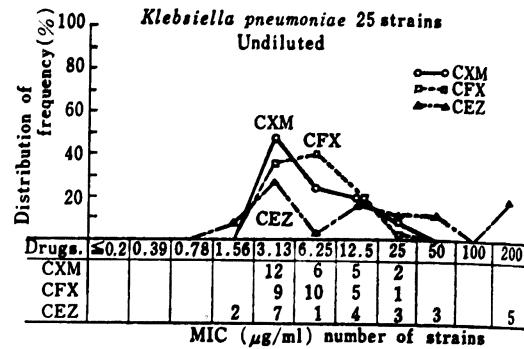


Fig. 4 Correlogram between CXM and CEZ

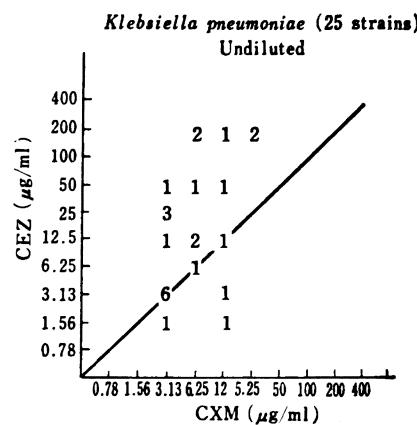
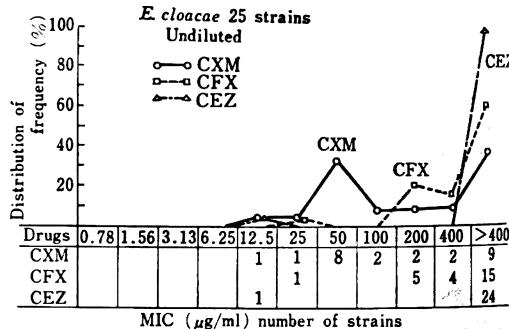


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



Proteus rettgeri の CXM に対する感受性は Fig. 12 に示すように CFX と同程度で CEZ よりすぐれていた。

Proteus inconstans B の CXM に対する感受性は Fig. 13 に示すように CFX より若干劣るが CEZ よりは

Fig. 6 Correlogram between CXM and CEZ

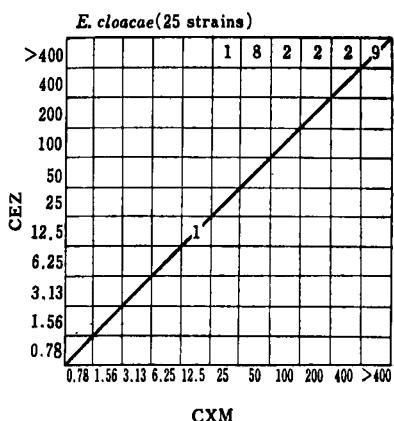


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

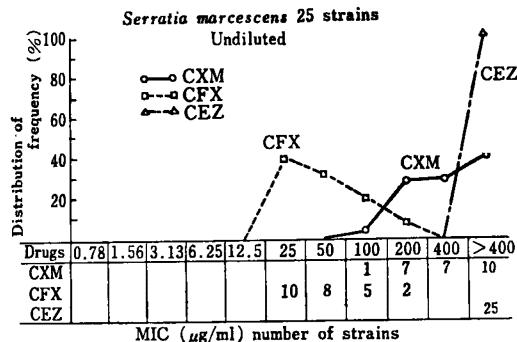
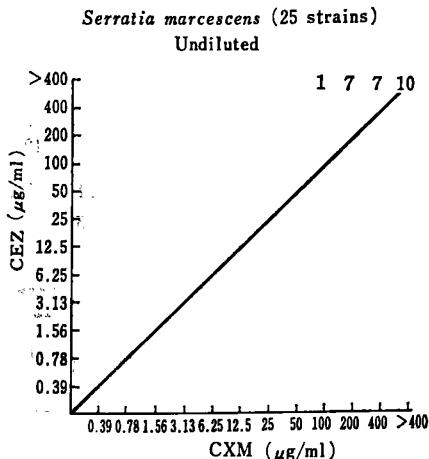


Fig. 8 Correlogram between CXM and CEZ



るかにすぐれていた。

Citrobacter freundii の CXM に対する感受性は Fig. 14 に示すように MIC はすべて $\geq 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

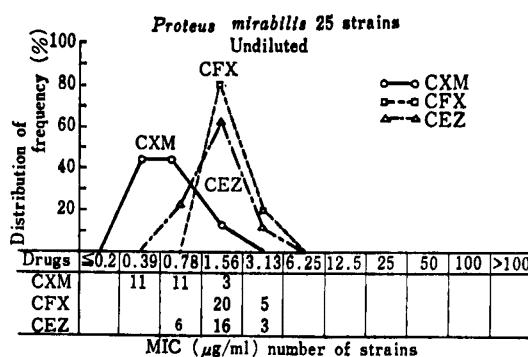


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

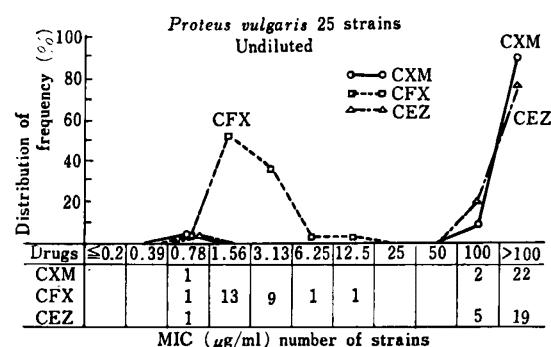
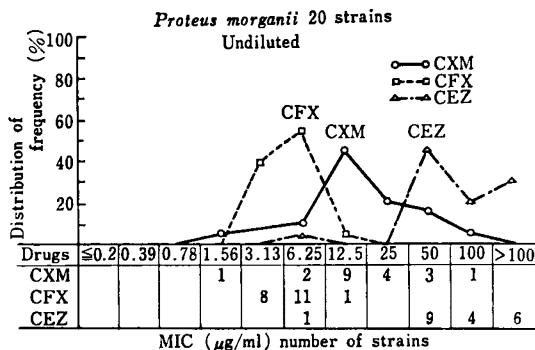


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates



CFX, CEZ よりはややすぐれていた。

II. 吸収および排泄

体液内濃度測定法は Paper disc 法で、検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633、培地は Antibiotic medium I (Difco) を用いた。血清中濃度測定には Moni-trol I 希釈の標準曲線を、胆汁、尿中濃度測定には 1/15 M, PBS (pH 6.5) 希釈の標準曲線を用いた。

1. CXM 1,500 mg 点滴静注後の血清中濃度、胆汁

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

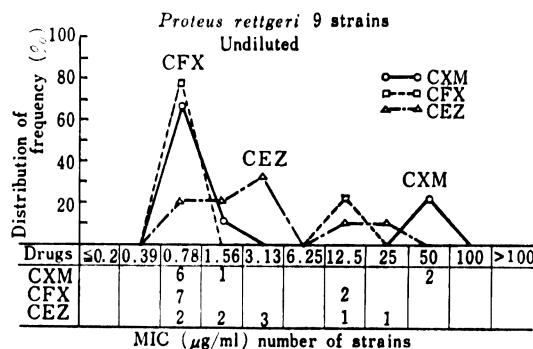
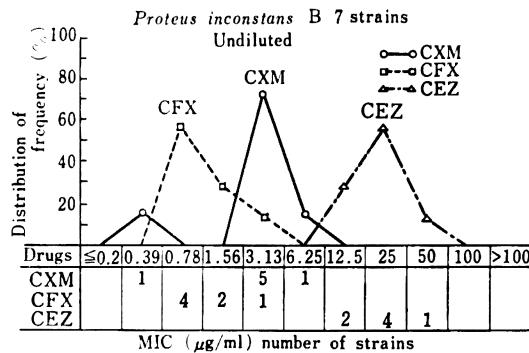


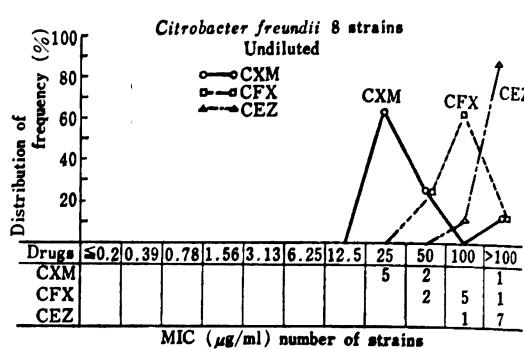
Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates



中濃度および尿中排泄率

2例の外胆道瘻患者に本剤 1,500 mg を点滴静注(以後 D.I. と略記)した際の血清中濃度、胆汁中濃度および尿中排泄率を測定した。2例とも閉塞性黄疸のため直接

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates



胆のう内にチューブを挿入し、胆汁を排泄せしめていた患者で、本試験施行時には黄疸ではなく、肝機能はほぼ正常の状態であった。結果は、Table 1, Fig. 15 に示すように、血清中濃度は A(74歳、♂)の場合は peak が 48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、胆汁中濃度の peak は 23.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, B(71歳、♀)の場合は、血清中濃度の peak は 140 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、胆汁中濃度の peak は 22.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお Bにおいて CEZ 1,000 mg, D.I. 時の胆汁中濃度を測定したが、Table 2 に示すように注射後 3~4 時間に 5.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示したのが最高で、6 時間までの胆汁中回収率は約 0.04% であった。

同一患者における CXM の 6 時間までの胆汁中回収率は 0.2% であったので、CXM は CEZ より胆汁排泄はすぐれている。

また、この際測定した CXM の尿中回収率は Aが 12 時間までに 76.9%, Bが 6 時間までに 95.2% であっ

Table 1 Biliary excretion of CXM in patient with external drainage after cholecystectomy
Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Patient (Age, sex)	Dose (mg)	Dissolved volume (ml)	Hours of D.I. (hr.)	Sampling time						
				1/2	1	2	3	4	6	12(hr.)
A 74 y. M	1,500	500	2	43.0	48.0	34.0	11.1	7.1	1.13	
B 71 y. F	1,500	300	1	48.0	140.0	82.5	32.5	12.5		—

Biliary concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

	1/2	1	2	3	4	5	6	12(hr.)
A	0.50	1.42	8.76	—	23.4	—	6.44	6.46
B	<0.4	2.9	22.0	12.7	6.2	4.2	3.6	—

Biliary excretion

	0~1	1~2	2~4	4~6(hr.)	Total
B	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.5	22.7	12.7	5.4
	Volume of bile (ml)	27	50	77	70
B	Amount of CXM excreted(μg)	13.5	1,135.0	977.9	378

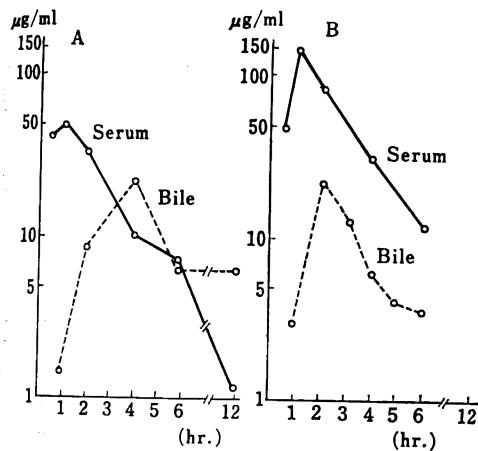
Table 2 Biliary excretion of CEZ in patient with external drainage after cholecystectomy
Serum level after drip infusion of CEZ

	Dose	1 hr.	2hr. (at the end of D. I.)
B 71 y. F	1,000 mg	118.0 μg/ml	180.0 μg/ml

Biliary excretion

Sampling time (hr.)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	Total
Concentration (μg/ml)	0	1.36	4.6	5.2	2.6	2.2	352.1 μg
Volume of bile (ml)	34	12	18	20	37	24	
Amount of CEZ excreted (μg)	0	16.3	82.8	104.0	96.2	52.8	≈ 0.04%

Fig. 15 Serum and biliary concentrations of CXM in patient A and B



た。

2. 連投時の血清中濃度

2例の患者において 750mg 8時間ごとに静注（以下 I.V. と略記）あるいは D.I. した際の血清中濃度を測定した。

第1例は CXM 1,500 mg 8時間ごとに 1日3回3日間、次いで 750mg 8時間ごとに 1日3回投与したが、750mg としてから3日目に血清中濃度を測定した。D.I. D.I., I.V. の順序で投与した際の血清中濃度は、Fig. 16 に示すように D.I. 前 6.0 μg/ml, D.I. 終了時はそれぞれ 48 μg/ml, 115 μg/ml, 8時間においても 29 μg/ml と投与量に比べて高い血清中濃度を示し、蓄積作用もみとめられた。

第2例は、750mg 1日3回 I.V. で投与し、13日目に血清中濃度を測定した。Fig. 17 に示すように IV, DI, IV の順に投与した際の血清中濃度は I.V. 後 30分と、D.I. 後2時間（終了時）においていずれも約 30 μg/ml を示し、蓄積作用はみとめられなかった。

以上、同量投与した2例の血清中濃度にかなりの差異がみとめられたことは、前者が DIC を起こし、きわめ

Fig. 16 Serum level after every 8 hours multiple I.V. administration of CXM (Y.Y., ♀, 71 y.)

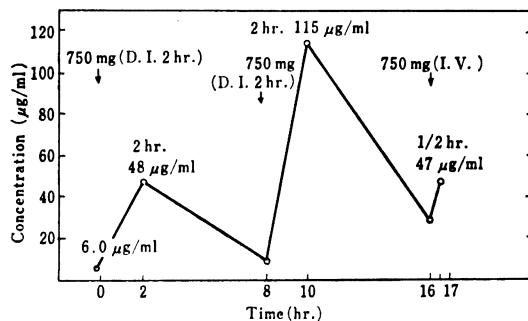
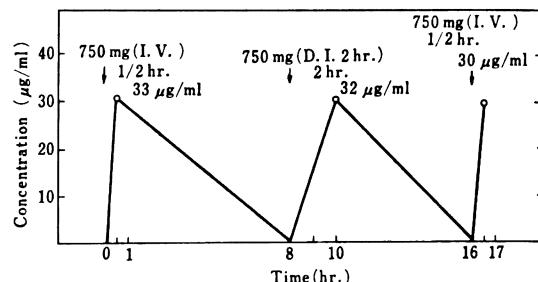


Fig. 17 Serum level after every hours multiple I.V. administration of CXM (T.F., ♂, 38 y.)



て重篤な状態であったため腎機能低下をきたしていたものと思われる。

III. 臨床成績

本剤投与例は呼吸器感染症 8 例、胆道感染症 4 例、尿路感染症 2 例、敗血症 1 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例の計 16 例である。症例の一覧表は Table 3 に示すところである。各症例についての経過、効果判定、副作用について述べる。

症例 1 57歳、♀、気管支炎

強皮症+血小板減少症に合併した気管支炎で、右上下

Table 3 Clinical results of CXM

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Dosage		Clinical effect	Side effect	Pre-treatment	Remarks
						Daily dose (g)	Route x times				
1 57 F	Acute bronchitis	PSS Pleural effusion	<i>P. vulgaris</i> <i>P. Morganii</i> <i>S. aureus</i>	Lung T.B. Bronchial asthma	<i>H. parainfluenzae</i> #	0.75×1 D.I.+ 0.75×2 D.I.+ 0.75×3 I.M.	1 3 6	18	Fair	—	—
2 64 F	Secondary infection	Cong. heart failure, D.M.	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	+→— +→+	1.5×3 D.I.+ 1.5×2 I.V.	14	63	Good	—	—	Combined with Eurosemide Deslanocid
3 76 M	Pneumonia	Bronchectasis	<i>H. parainfluenzae</i>	+→— +→—	1.5×3 D.I.+ 1.5×2 I.V.	14 7	63 6	Poor Excellent	— —	JM 1.2g/day × 4 SCE 963 2g/day × 10	Combined with GM 80mg/day × 7
4 62 M	Pneumonia	—	<i>Klebsiella</i> → <i>E. cloacae</i>	+ +→—	1.5×3 D.I.+ 1.5×3 D.I.+ 1.5×2 I.V.	14 7 6	63 49.5	Poor Excellent	— —	LCM 300mg/day X 12(I.V.)	—
5 85 M	Pneumonia	Bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	+→— +→—	0.75×3 D.I.+ 0.75×2 I.V.	4	15	Excellent	—	CEX 1g/day × 15	Combined with Prednisolone 30mg/day × 3 20mg/day × 8
6 67 F	Pneumonia	—	<i>H. parainfluenzae</i>	#→+ normal flora → <i>E. cloacae</i>	1.5×3 D.I.+ 0.75×2 I.V.	18	81	Good	—	CFX 4 g/day × 4	Combined with Prednisolone 30mg/day × 4 10~20mg/day × 5
7 52 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	— —	1.5×3 D.I.+ 1.5×2 D.I.	7 4	43.5	Good	—	—	Combined with Prednisolone 30mg/day × 4 20mg/day × 8
8 85 M	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	— —	1.5×3 D.I.	6	30	Good	—	CEX (dose ? × 5)	—
9 37 M	SBE	MS	Biliary duct cancer, DIC	Blood <i>E. coli</i> Bile <i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> Sputum <i>E. cloacae</i> <i>Enterococcus</i> #	+→— +→— +→— +→— +→—	1.5×2 D.I. 0.75×3 I.V. 1.5×3 I.V.	2 3 8	—	—	—	—
10 71 F	Sepsis (Cholangitis) (Pneumonia)	—	Gallstone	Bile culture (-)	0.75×2 D.I.+ 0.75×3 D.I.+ 0.75×3 D.I.+ 0.75×3 D.I.+	I.V. I.V. I.V. I.V.	9 3 6 8	13.5 3 63 8	Good Excellent Good Good	— — — CET 4 g/day × 5	Died during treatment Combined with Prednisolone 20mg/day × 5
11 29 F	Cholecystitis	Gallstone	—	—	—	—	—	—	—	CEX	—
12 57 F	Cholecystitis	Gallstone	α -Strept. G (+) rods	—	0.75×3 D.I.+ 0.75×3 D.I.+ 0.75×3 D.I.+	I.V. I.V. I.V.	10 10 10	22.5 22.5 22.5	Good Good Excellent	— — —	CEX 2 g/day × 6 PC 904 3g/day × 4
13 70 M	Cholecystitis	Gallstone	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14 38 M	Cholecystitis	Gallstone	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 61 F	Cystitis	Peritonitis	α -hemolytic strept. 10 ⁶ /ml	—	0.75×2 I.V.	8	12	Good	—	PC 904 2g/day × 11	—
16 69 M	Cystitis	Carcinomatosis	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶ /ml	—	0.75×2 D.I.	9	13.5	Good	—	—	—

葉間に蓄水をみとめ、CXM 750 mg 1日2回3日、その後750 mg 1日3回に増したところ投与8日目に白血球增多の改善、咳嗽、喀痰の減少がみとめられたので臨床的にはやや有効とみとめた。

細菌学的には喀痰中から *Proteus* sp. および *Staph. aureus* が検出され、投与後も *Proteus* sp. は持続したので細菌学的には無効であった。

症例 2 64歳、♀、二次感染

肺結核の二次感染で白血球数增多(9,900)、発熱を伴ったが、CXM 750 mg 静注後30分にして胸部に斑点状の発疹が出現した。Prednisolone を併用し翌日CXM を再び投与したところ発疹増強したので中止した。中止後4~5日にして発疹はほとんど消褪した。

症例 3 76歳、♂、肺炎

糖尿病、心不全に合併した肺炎で、CXM 1回 1,500 mg 1日3回投与後解熱、白血球增多、赤沈値、胸部レ線像の改善がみとめられたので臨床的には有効であったが、CXM 投与14日目に突然心不全で死亡した。なお、喀痰培養で *Ps. aeruginosa*、*Enterobacter* が検出されたが、投与後 *Ps. aeruginosa* は消失したが、*Enterobacter* は消失しなかった。なお、投与中 BUN が上昇したが、Creatinine は正常範囲であったので本剤による影響ではないと思われる。

症例 4 62歳、♂、肺炎

基礎疾患はないが発病約1ヶ月を経過し、発病当初の胸部レ線像に比べ入院時のそれはかなり悪化しており、左上肺野と右下肺野の重症肺炎であった。CXM 1,500 mg 1日3回静注7日間投与したが、解熱せず、胸部レ線所見も不变、白血球增多も改善しなかったので、GM を併用し、改善にむかった。臨床的には無効とした。喀痰中細菌は入院当初においては *Klebsiella* であったが、後 *Enterobacter* に菌交代した。

症例 5 85歳、♂、肺炎

気管支拡張症に合併した肺炎で、SCE-963 を1日2g 10日間使用したところ胸部レ線像で悪化の像がみとめられたので、CXM 1日 1.5 g 3回7日間投与したところ胸部レ線像の陰影はほとんど消失し、自覚症状も著しく改善したので著効とした。喀痰中からは *H. parainfluenzae* が検出された。

症例 6 67歳、♀、肺炎

近医において LCM の内服、注射をうけていたが改善せず発病約1ヶ月後に入院した。CXM 1日 750 mg 3回4日間、5日目から1日2回の投与を行なったところ、7日間で胸部レ線像で陰影消失、解熱、白血球数の正常化をきたしたので著効とした。喀痰中からは *H. parainfluenzae* が検出された。

症例 7 52歳、♂、肺炎

肺気腫があるうえに肺炎を合併した症例で、CXM 1日 1,500 mg 3回、4日間投与したが無効。Prednisolone を併用したところ劇的に解熱、自覚的にも改善、Prednisolone は10日で中止したが、以後再燃なく、胸部レ線像も漸次改善、赤沈、CRP、白血球增多も正常化した。Prednisolone は改善の契機をつくったと考えるが、CXM も有効とみとめた。喀痰中細菌は治療当初 normal flora であったが、治療中 *Enterobacter cloacae* に交代した。

症例 8 85歳、♂、肺炎

第8病日に入院、右肺全野にわたる肺炎で重症であったので、CXM 1日 1,500 mg 3回に Prednisolone 30 mg を併用、11日間投与で胸部レ線像、臨床症状の著明改善がみられた。本例に対しても CXM は有効とみとめた。喀痰中からは治療当初 *H. parainfluenzae* および *Strept. pneumoniae* が検出されたが、その後の検索が行なわれなかつたので細菌学的効果は判定できなかつた。

症例 9 37歳、♂、亜急性細菌性心内膜炎

第18病日に入院、その間高熱が持続し、CEX を投与したが解熱せず、入院後上記診断が確実となつたが、血液培養は陰性であった。CXM 1日 1,500 mg 3回で3日目に解熱、白血球增多も改善したので本剤を有効と認め、8日間で一応投与を中止した。投与終了後2日目に心不全で突然死亡した。

症例 10 71歳、♀、敗血症、胆道感染症、胆道癌、肺炎

今回の発病1年3月前に胆道癌を保存的手術し、外胆道瘻が造設してある患者である。今回は高熱、嘔気で入院。CET 1日 4g に Prednisolone 20 mg を併用し5日間投与したが解熱せず、白血球 23,100、血液培養で *E. coli* が検出された。胆道感染症から Sepsis を合併したものとして CXM 1日 1,500 mg 3回、3日間投与したところ投与2日目から解熱した。4日目から1日750 mg 3回としたところ再発熱、再び 1,500 mg 3回にしたところ再び解熱したが、白血球数は 26,000 以下とならず、DIC を合併し心不全で死亡した。血液培養は1回陽性であっただけで、その後は陰性であったので、CXM は一応 Sepsis には有効とした。本例の胆汁培養では、*E. coli*、*Enterobacter cloacae* が検出され、同時に喀痰からも *Enterobacter cloacae*、*Enterococci* が検出された。CXM 投与開始時に胸部レ線像で左下肺野に陰影あり肺炎を併発していた。本例の胆道感染症に対しては効果判定不能、肺炎には無効であったが、本例の Pneumonia はいわゆる Terminal pneumonia に属するものであった。本例の胆道感染症および肺炎は症例検

Table 4 Clinical laboratory findings before and after administration of CXM

Case No.	Blood						Hepatic function						BUN (mg/dl)			Creatinine (mg/dl)				
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm 3)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		Al-P (K.A.)					
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a		
1	9.9	9.1	28.0	28.2	280	268	10,000	4,500	3.7	4.6	9	11	7	6	6.4	7.4	11.5	12.8	0.87	0.9
2	14.1	42.9	417	417	9,900	16.3	14	11	7.4	11	16	13.1	9.0	49.1	66.0	15	15	0.9	2.5	
3	12.7	12.5	37.0	40.0	385	394	14,900	5,900	15.2	13.2	100	29	65	16	4.9	14.0	13.1	1.0	0.9	2.5
4	13.5	11.7	38.9	38.0	398	374	9,200	10,500	30.3	12	21	8	31	3.9	5.0	6.5	16.8	18.0	1.0	1.0
5	13.5	12.4	39.5	38.0	422	373	9,200	7,800	18.5	29.6	8	10	4	5	5.0	5.7	6.6	6.8	15.0	1.0
6	12.4	12.6	39.1	37.5	408	423	10,200	6,400	16.8	24.0	19	26	14	27	27	5.7	6.6	6.8	15.0	0.9
7	13.4	13.7	42.6	41.9	463	464	23,900	8,900	31.3	42.5	10	14	9	16	9.3	8.2	20.5	20.7	1.5	1.3
8	10.9	10.3	34.5	34.0	410	364	5,300	7,200	15.3	30.4	27	14	10	13	3.8	4.8	44.8	20.7	1.8	1.2
9	13.4	13.0	41.1	39.7	452	423	15,200	8,600	8.4	26.9	46	50	46	42	12.7	7.2	16.3	11.9	1.2	1.4
10	9.6	8.6	31.5	28.5	291	251	24,000	20,700	10.6	3.5	166	60	49	25	26.1	58.2	38.9	18.7	2.0	1.1
11	13.9	13.8	36.9	38.0	405	396	11,400	7,200	16.7	7	3	7	5	3.7	3.8	8.8	10.0	0.8	0.7	
12	12.1	12.2	36.9	38.8	431	438	8,200	6,900	29.0	29.2	72	40	58	133	19.2	50.2	15.0	12.0	1.0	0.9
13	15.2	14.5	45.4	42.6	493	474	9,400	7,800	21.3	19.9	15	14	8	14	4.2	5.8	15	9.3	1.2	1.0
14	13.8	13.6	39.5	39.1	416	419	11,600	5,000	34.3	19.3	39	17	83	21	15.3	8.0	13.2	14.8	1.0	1.0
15	11.1	10.2	35.3	32.5	374	346	10,500	9,000	63.6	24	11	24	9	19.1	19.3	14.8	11.5	1.1	0.8	
16	17.5	15.6	51.8	45.1	543	493	10,000	6,400	14.0	17.7	36	25	36	24	9.1	8.4	34.4	12.5	1.1	0.9

b : Before a : After

討からは除外した。

症例 11 29歳、♀、胆のう炎、胆石症

発熱、右季肋部疼痛を訴えて入院。CXM 750mg 1日2回投与後3日目に解熱、7日後には右季肋部症状も消失、白血球增多も改善したので有効とした。投与5日目の胆汁培養は陰性であった。

症例 12 57歳、♀、胆のう炎、胆石症

胆汁培養で起炎菌らしきものは分離できなかったが、CXM 750mg 1日3回投与7日目には自他覚的所見が改善したため有効とした。本例の GOT, GPT, Al-P は投与前から高値を示し、投与後においても正常化しなかったが、これらの所見は原疾患によるものと思われる。

症例 13 70歳、♂、胆のう炎、胆石症

胆汁培養で起炎菌らしきものを検出できなかった中等症の胆のう炎で、本剤1日750mg 3回投与後翌日解熱、局所所見および白血球增多も7日後には消失したので著効とした。

症例 14 38歳、♂、胆のう炎

第7病日に入院。CXM 1日 750mg 3回投与4日目から解熱、投与7日目には右季肋部痛消失、白血球增多の改善、Al-P が正常化したので有効とした。なお、本例の胆汁培養は実施しなかった。副作用として投与13日目に発熱、投与中止後解熱したので CXM のアレルギー熱と断定した。

症例 15 61歳、♀、急性膀胱炎

急性腹膜炎で膀胱炎を併発したもので、CXM 1日 750mg 2回投与8日後頻尿、排尿痛は消失したが、残尿感が残った。尿中細菌は α -hemolytic streptococcus が $10^4/ml$ に検出されたが投与後陰性となった。総合判定は有効とした。

症例 16 67歳、♂、急性膀胱炎

脳卒中発症8日目に膀胱炎を併発したもので、発熱はなかったが CXM 1日 750mg 2回投与7日目に膀胱の改善、白血球增多の改善、尿中細菌 *Proteus mirabilis* $10^7/ml$ も陰性化したので有効とした。

IV. 副作用

臨床的副作用としては発疹1例、アレルギー熱1例がみられたが、いずれも投与中止後すみやかに改善した。

投与前後における検査所見は Table 4 に示すように、まず血液所見で異常をきたしたものは No. 10 の血小板で、投与前 10×10^4 以上あったものが 3.5×10^4 に減少しているが、本例は DIC を合併したため、CXM によるものではないと考えられる。また好酸球增多をきたしたもののは Table 4 には記載しなかったが、No. 12, No. 14 で、それぞれ 1%→10%, 0%→16% と投与後増加したが、後者は投与中止後 3% に下降している。

GPT の軽度上昇したものが 2 例 (No. 4, 6) 認められた。その他 No. 10 で Al-P, No. 12 で GPT, Al-P の上昇が認められたが、これらの症例は胆道疾患を合併し、本剤の投与前から高値を示していたものであり、CXM の影響とは考えられない。

BUN が No. 3 において投与後上昇しているが Creatinine は不变であり、投与前から高値を示したもので CXM の影響とは考えられない。したがって、検査所見異常としては好酸球增多が 2 例、GPT の軽度上昇が 2 例であったのみである。

V. 考 按

CXM は β -lactamase に対し抵抗性の強い新しい Cephalosporin 系抗生素で、従来の Cephalosporin に比べグラム陰性桿菌に対しすぐれた抗菌力を示し、CET, CER, CEZ の耐性株に対しても CXM が有効なことが報告されている^{1)~3)}。

われわれの実験成績でも *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*において同様の事実が実証されており、臨床実験例においても他剤が無効で本剤が有効であった症例が示されている。

われわれの臨床治験例 16 例のうち 10 例が CXM 投与前になんらかの抗生素が投与されており、これらが無効で CXM が有効であったものは 7 例に及んでいる。前投与薬のすべてが Cephalosporin 系ではないにしても、これらの成績は、他の抗生素に対する耐性菌に対して CXM が有効であるという *in vitro* の成績を裏づける結果であろう。

本剤の投与量、投与法については、本剤は英國 Glaxo 社において 1 vial 750mg 含有の製品に統一されているため、投与量はその倍数ということになる。われわれは原則として筋注を行なわず IV または DI で投与したのでこれらの投与法について考察してみよう。われわれの成績では 750~1,500mg を IV あるいは DI で投与した場合、その half life は 1~1.5 時間であり⁴⁾、O'CALLAGHAN の成績⁵⁾では 750mg, 1,500mg IV でそれぞれ 76 分、72 分の half life を示しているので 1 日 3 回投与が適正な投与法であろう。事実、英國 Glaxo 社の常用量が 750mg 1 日 3 回ということになっている。これに従いわれわれの臨床例に対しては原則として 1 日 3 回投与を行なった。われわれの呼吸器感染症の症例は比較的重症例が多かったため、1 回投与量が 1,500mg のものが多くなってしまった。1,500mg 1 日 3 回の投与量は No. 10 の敗血症の経験からも本剤の最高投与量であり、これ以上の投与量を必要とする症例は少ないのであろうと考える。われわれの経験例では 750mg 投与例が少ないので、投与回数による治療効果の比較はできなかった

が、第26回日本化学療法学会総会におけるCXMの新薬シンボジウムの成績では750mg 1日2回投与でも満足すべき有効率がえられていることから、症例によっては3回投与で治療を開始することがよりすぐれた効果を期待しうるであろう。

次に吸收、排泄の面から胆道感染症に対する治療について考察してみると、われわれの2例の患者におけるCXMの胆汁中濃度はそれぞれ最高が22.0μg/ml, 23.4μg/mlであり、DAIKOSら⁶⁾の報告でも16.5μg/mlであることから胆汁中への排泄はそれほどすぐれているとはいえない。しかし、CEZ, CXMの胆汁中排泄率をcross overで比較したわれわれの成績では、CXMがCEZよりすぐれている。

これらの結果と胆道感染症にはすべて有効であったわれわれの臨床成績を併せ考えればCXMは胆道感染症にも有用性のある薬剤と考えられよう。

以上、CXMの抗菌力、吸收、排泄の面から臨床応用上の問題を考察したが、われわれの臨床例16例は重症例が大半を占ていたにもかかわらず効果判定可能例15例中、有効以上13例、やや有効および無効2例という成績はすぐれた臨床効果と考えられる。また副作用についても重篤なものはなく、安全性の高い薬剤であり、従来のCephalosporin、その他の抗生素に無効な症例に使用すべき有用性の高い新しい抗生素と考えられよう。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON : Cefuroxime — a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiot.* 24(1) : 29~37, 1976
- 2) EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING & I. PHILIPS : Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin and cefamandole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9 : 690~695, 1976
- 3) GOTO, S. : The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefuroxime. *Proc. Roy. Soc. Med.* 77(Suppl. 9) : 56~62, 1977
- 4) NAKAGAWA, K. : Phase one clinical study on cefuroxime. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl. 9) : 22~24, 1977
- 5) O'CALLAGHAN, C. H. & S. M. HARDING : The pharmacokinetics of cefuroxime in man in relation to its antibacterial activity. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70(Suppl. 9) : 4~10, 1977
- 6) DAIKOS, G. K.; J. KOSMIDIS, C. STATHAKIS, A. ANYFANTIS, T. PLAKOUTSIS & B. PAPATHANASSIOU : Bioavailability of cefuroxime in various sites including bile, sputum and bone. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl. 9) : 38~41, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME

KEIICHI NAKAGAWA, TATSUO SUZUKI, MASARU KOYAMA
and SHINJI Motojima

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, was studied fundamentally and clinically, and the following results were obtained.

Cefuroxime was compared with cefoxitin and cefazolin in antibacterial activity against various Gram-negative bacilli isolated from clinical materials. Against *E. coli* cefuroxime was more active than cefazolin. Against *E. cloacae* cefuroxime was the most active. Against *P. vulgaris* cefoxitin was the most active, MICs of cefuroxime and cefazolin being distributed mostly at 100μg/ml. Against other *Proteus* sp. cefuroxime and cefoxitin were slightly more active than cefazolin. Against *Citrobacter* cefuroxime was slightly more active than the other two drugs.

Cefuroxime 1,500mg was given by drip infusion to two patients with external cholecystostomy. Their peak serum levels were 140μg/ml and 48μg/ml respectively by 1-hour drip infusion and by 2-hours drip infusion; these peaks being observed at the end of each infusion. Peak bile levels were 22.0μg/ml and 23.4μg/ml respectively. Urinary recoveries were 95.2% within 6 hours and

76.9% within 12 hours respectively by 1-hour drip infusion and by 2-hours drip infusion.

Repeated administration of cefuroxime 750mg was given 3 times 8-hourly to 2 patients by intravenous injection or drip infusion. In one of these cases, serum levels were about 30 μ g/ml both at the end of drip infusion and at 30 minutes after intravenous injection, and further determination was impossible after 8 hours. In the other case, severely ill with sepsis plus DIC, peak serum level after drip infusion was 115 μ g/ml while serum level at 8 hours, 29 μ g/ml, and this suggests the accumulation effect of the drug.

Cefuroxime therapy was given to 16 patients in total : 8 with respiratory tract infection, 4 with biliary tract infection, 2 with urinary tract infection and 1 with sepsis and 1 with subacute bacterial endocarditis. Clinical efficacy was assessed in 15 of the 16 cases ; 1 case was excluded because of unassessability. Remarkable clinical results were obtained ; good and excellent in 13 cases, and fair and poor in 2 cases. Since the subjects were mostly severe cases, the majority of the dosage regimen was 1,500mg 3 times daily

As the side effect of the drug, eruption was noticed in 1 case, allergic fever in 1, eosinophilia in 2 and slight elevation of GPT in 2.