

Cefuroxime の基礎的・臨床的研究

大久保 滉・岡本 綾子・呉 京修・右馬 文彦

上田 良弘・前原 敬悟・牧野 純子

関西医科大学第一内科

Cefuroxime の MIC は *E. coli* に対しては 1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* には 3.1~6.2 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* には 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, また大部分の株において Cephalothin, Cefazolin, Cephaloridine, Cephalexin, Ampicillin より低い MIC を示した。*Staphylococcus aureus* に対する Cefuroxime の MIC は 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが, Cephalothin, Cefazolin, Cephaloridine より高い MIC であった。*Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* に対しては他剤よりやや低い MIC を示したが総じて MIC は高かった。

ラットにおける Cefuroxime の臓器内濃度の順位は腎, 肝, 血, 肺, 脾, 筋の順序であった。

Cefuroxime を使用した 6 症例において, 有効は 4 例, 無効 1 例, 他剤併用のために判定不能としたのが 1 例という結果を得た。全例とも副作用, 使用前後の検査成績の異常は認めなかった。

Cefuroxime¹⁾ は英国 Glaxo 社研究所で開発された β -lactamase に対する安定性の高い半合成 cephalosporin C 系の抗生物質である (Fig. 1)。今回, 当教室において Cefuroxime (以下 CXM) の基礎的検討を行ない, あわせて若干の臨床例に使用し, その有用性を検討したので報告する。

I. 感受性検査

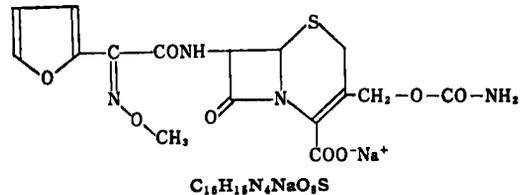
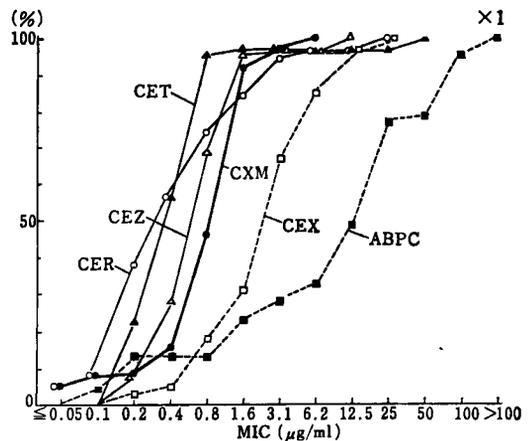
<方法> 各種臨床分離細菌に対する Cefuroxime (CXM), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC) の MIC を測定し比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法²⁾により, 接種菌量は原液 ($10^8/\text{ml}$) および 100 倍希釈液 ($10^6/\text{ml}$) の両者で行なった。

<結果> *Staphylococcus aureus* 39 株に対する CXM の MIC はその大部分が 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているが, CER, CET, CEZ より高く, CEX, ABPC よりは低かった (Fig. 2)。これらの薬剤間の感受性相関をみると, CXM の MIC は, CET, CER より 2~3 段階高く, CEZ より一段高い。しかし CEX, ABPC に対しては 39 株中それぞれわずか 5 株が CXM より低い MIC を示したのみであった (Fig. 3)。

E. coli 45 株に対する CXM の MIC は主として 1.6~3.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。その累積分布曲線はこれが最も低濃度に位置し, ついで CEZ, CER, CEX, CET の順となり, ABPC の MIC は低濃度と高濃度にわかれた。100 倍希釈液においてもほぼ同様の傾向であった (Fig. 4)。感受性相関図においても大多数の株で CXM が他剤より低い MIC を示した (Fig. 5)。

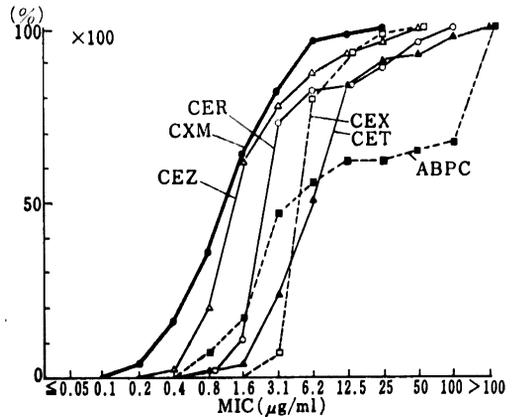
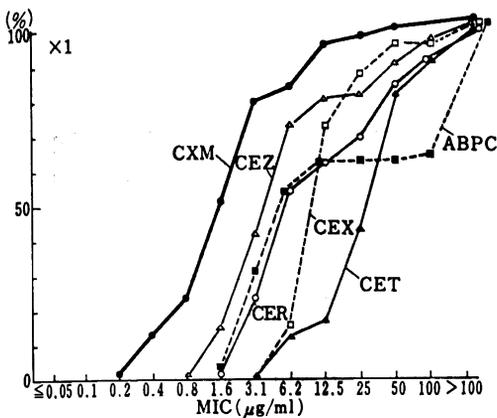
Klebsiella pneumoniae 12 株に対する CXM の MIC

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to cefuroxime, other cephalosporins and ABPC—39 strains—

は 1.6~6.2 $\mu\text{g/ml}$ に集中し, 一方, 他剤においては MIC の低い株と, 高い株に分れる傾向がみられた。100 倍希釈液においても同様の傾向を示した (Fig. 6)。感受性相関では一般に他剤に低い MIC を示す株では CXM の MIC がやや高くなり, 他剤に高い MIC を示す株のほとんどに CXM は低い MIC を示した (Fig. 7)。

Fig. 4 Susceptibility *E. coli* to cefuroxime, other cephalosporins and ABPC —45 strains—



Proteus mirabilis 27 株に対する CXM の MIC は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、その累積分布は ABPC とほぼ同様であり、CET, CEZ, CER, CEX よりすぐれていた。100 倍希釈となると、1.6 $\mu\text{g/ml}$ までは ABPC と同様の MIC で他の 4 剤よりは低い MIC を示すが、1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株には CXM が他の 5 剤より高い MIC を示した (Fig. 8)。感受性相関をみるとこの関係がさらに明らかとなる (Fig. 9)。

株数は少ないが、他の 5 剤に耐性の *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* に対する CXM の MIC はやや低くなる傾向がみられ、100 倍希釈になるとさらにその傾向が強くなるようである (Table 1)。

II. 臓器内濃度 (ラット)

<方法> 200 g 前後の Wistar 系ラット (♀) に CXM 100 mg/kg を筋注したときの各臓器内濃度を測定した。測定方法は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、培地として 1% クエン酸ナトリウム加普通寒天を用いた帯培養法³⁾で、standard curve には 1/15 M phosphate buffer (pH 7.2) を用いた。検体臓器は重量の 4 倍量の 1/15 M phosphate buffer (pH 7.2) を加えたエマルジョンとし、20~24 時間 0°C に置き充分拡散させた後、測定に供した。

<結果> 濃度順位としては 15 分値では肝が最も高く、30 分以後は腎、肝、血清、肺、脾、筋の順であり、わずかながら 1 時間目の脳にも検出された (Table 2, Fig. 10)。

III. 臨床使用成績

肺炎 3 例、胆嚢炎 1 例、血液疾患に合併した副鼻腔炎、軟部組織感染症各 1 例の計 6 例に CXM を使用し、その効果と副作用を検討した (Table 3)。

症例 1 85 歳、男子、肺炎 (陳旧性肺結核、喉頭癌)。

本院耳鼻科にて喉頭癌の加療後 (Co 照射 26 回、総量 6,500 R, BLM 45 mg, 5 FU 3,000 mg)、発熱、咳嗽、膿性痰、胸痛、呼吸困難をきたしてきた。胸部 X-P にて間質性肺炎の像、および右下肺野に胸水貯留の所見を得たため当内科に転科、CXM による治療を開始した。投与開始期、および投与終了期に一部投与量の変動はあるが、主に 1.5 g を 1 日に 3 回点滴静注し、25 日間の使用で一応の効果を得た。しかし本症例における効果判定は、全経過より起炎菌が CXM に感受性の低い *Proteus vulgaris* と考えられること、また数日後より Amikacin を併用している点より、CXM の効果は不明とした。その後一時 Minocycline を使用したこともあったが胸部 X-P は漸時改善し、原疾患の進行も停止状態で、外来にて経過観察中である (Fig. 11, 12, 13, 14)。

症例 2 66 歳、女子、肺炎。

症例 3 56 歳、女子、肺炎 (僧帽弁狭窄症、脳塞栓)。ともに感冒様症状より肺炎を起こしてきた症例で、CXM 750 mg を 1 日 2 回点滴静注した。2 例とも喀痰培養は常在菌のみで起炎菌は決定できなかったが、症例 2 は 21 日間、症例 3 は 9 日間の投与でおのおの臨床症状の改善により有効と判定した (Fig. 15, 16, 17, 18)。

症例 4 73 歳、女子、胆嚢炎 (胆石症)。

胆石症の症例で、右季肋部痛、発熱、嘔気、嘔吐が出現、B 胆汁沈渣に白血球を認め、また培養で GNR を分離した。CXM 750 mg を 1 日 2 回筋注したところ、7 日間の投与で菌の消失、症状の軽快を認め有効と判定した。

症例 5 29 歳、男子、副鼻腔炎 (骨髓線維症)。

骨髓線維症 (摘脾) の症例でたびたび各種の感染症を起こしていたが、今回再び発熱してきた。症状としては後鼻漏を認めるのみで他の感染巣も認められなかったの

Fig 5-1 Correlogram between cefuroxime and other cephalosporins or ABPC
—*E. coli* 45 strains—

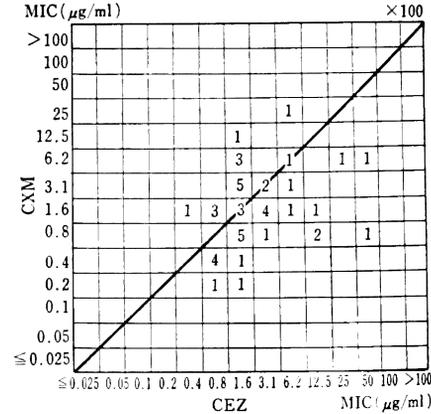
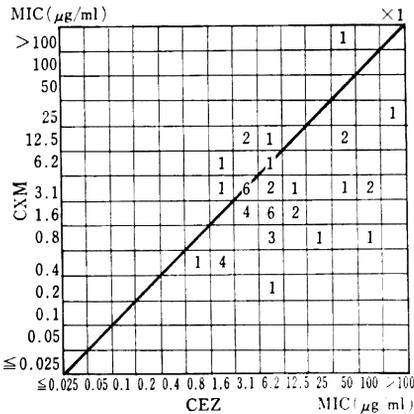
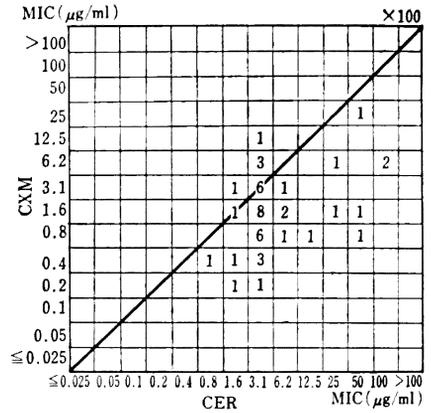
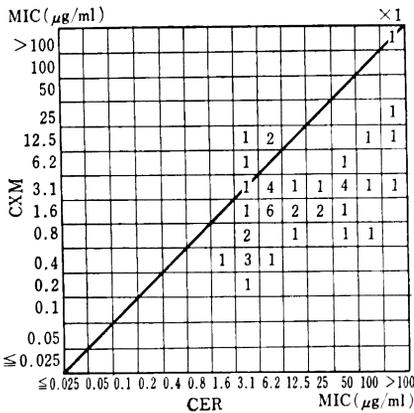
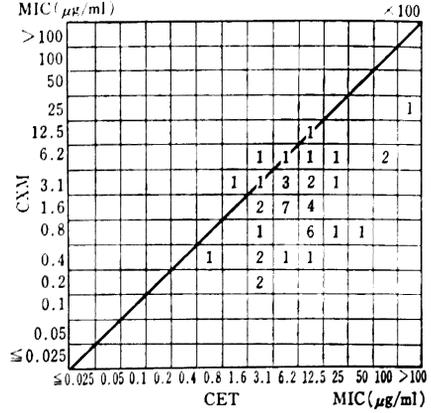
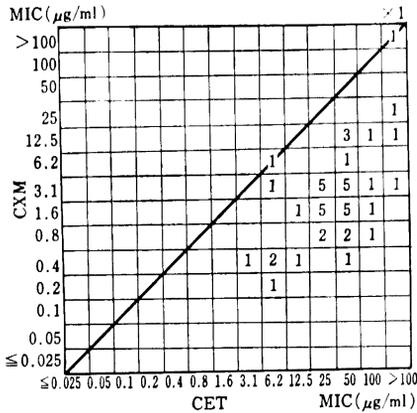


Fig. 5-2

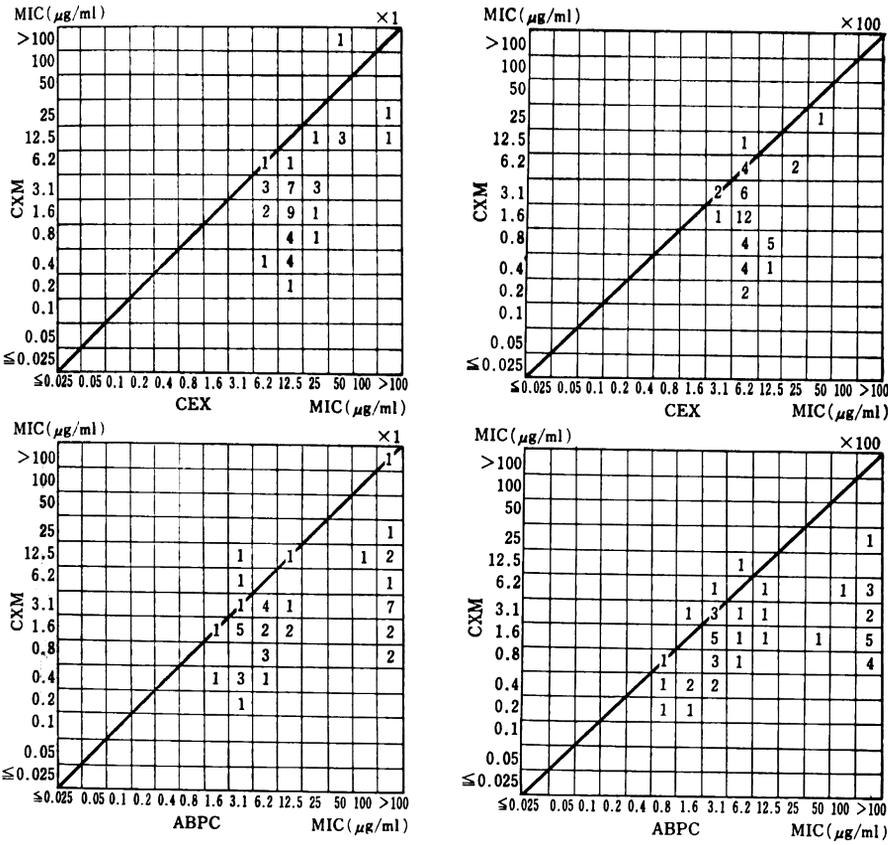
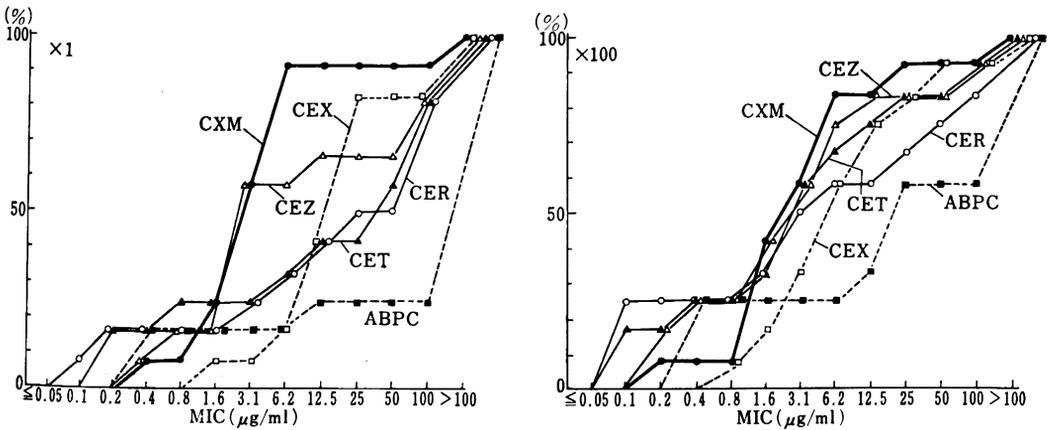


Fig. 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* to cefuroxime, other cephalosporins and ABPC —12 strains—



で上記の診断のもとに Amoxycillin, Minocycline をおのおの経口投与したが無効であった。そこで CXM 750 mg を 1 日 3 回筋注し、5 日間投与で解熱と後鼻漏の減少を認め有効と判定した。なお鼻漏中より分離した菌は *Staphylococcus epidermidis* であった。

症例 6 36歳, 男子。

蜂巣織炎(左前腕) } → 疑敗血症(単球性白血病)
肛門周囲膿瘍

この症例も肺炎などの感染症を何度か起こし、その都度加療によって良好な経過をとっていたが、白血病のこ

Fig. 7-1 Correllogram between cefuroxime and other cephalosporins or ABPC —*K.pneumoniae* 12 strains—

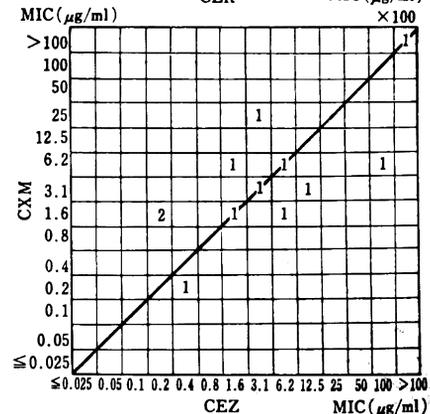
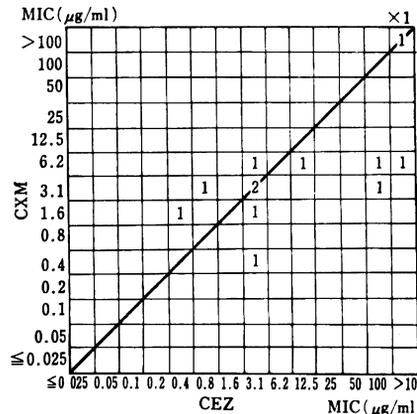
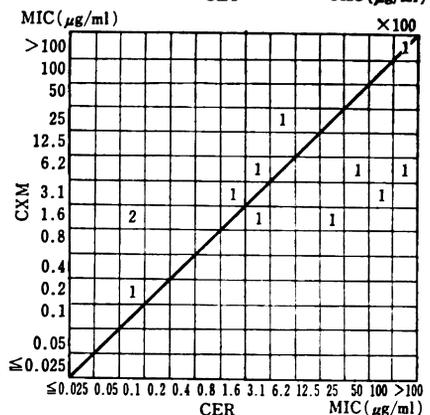
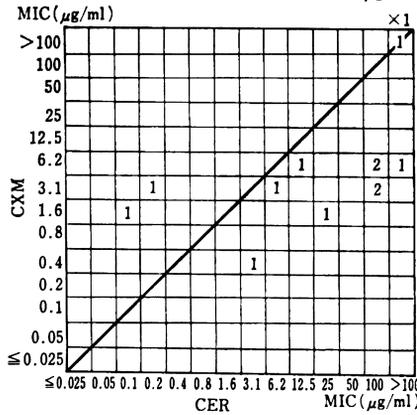
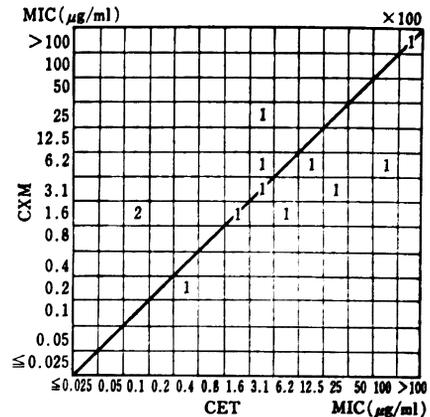
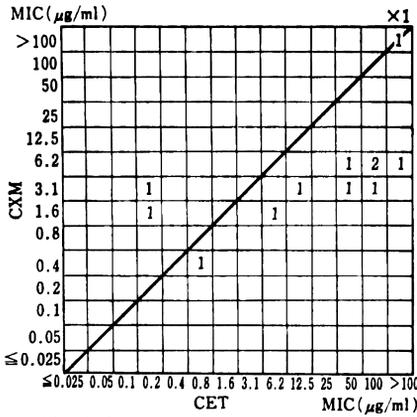


Fig. 7-2

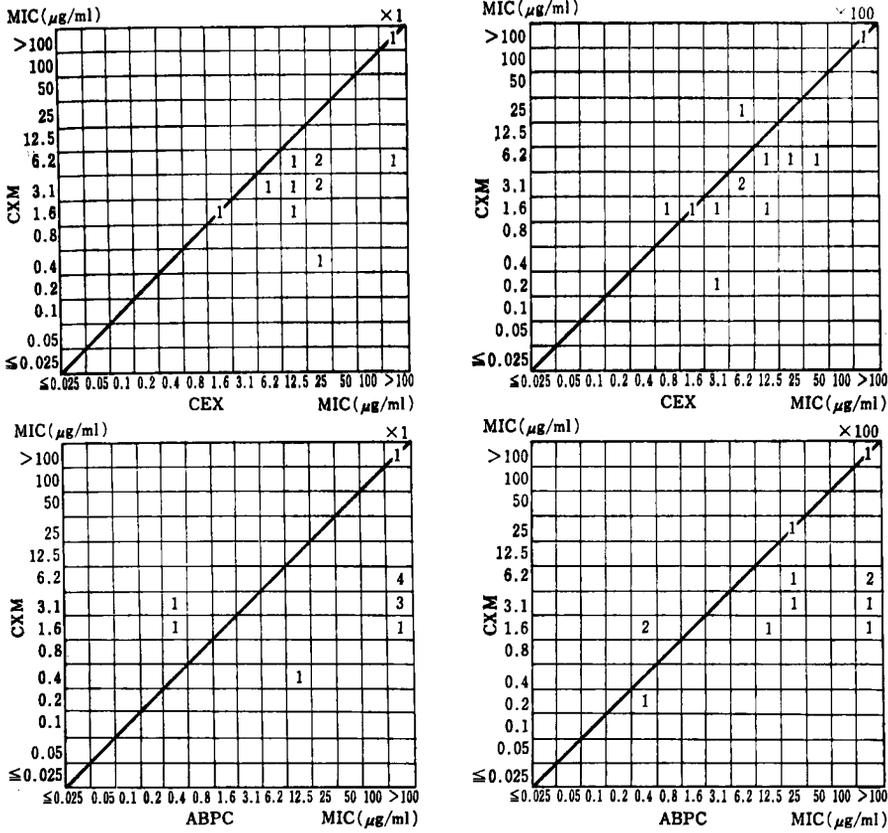


Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to cefuroxime, other cephalosporins and ABPC —27 strains—

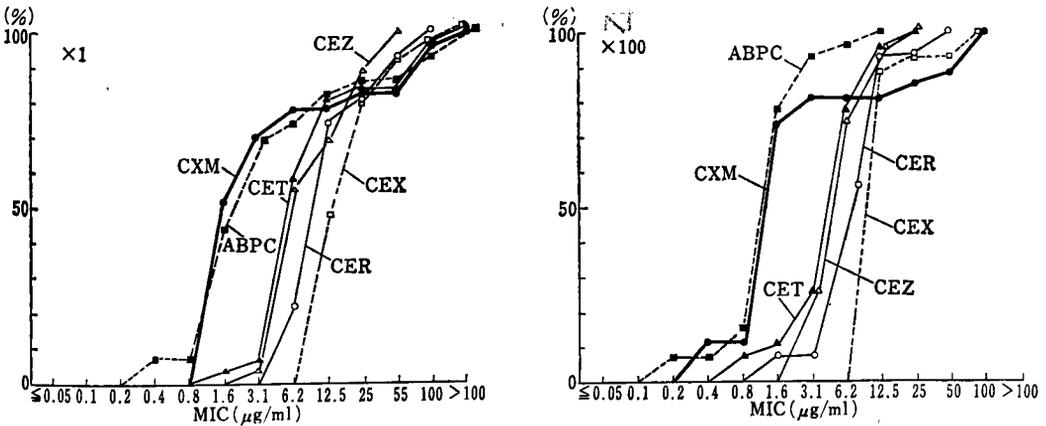
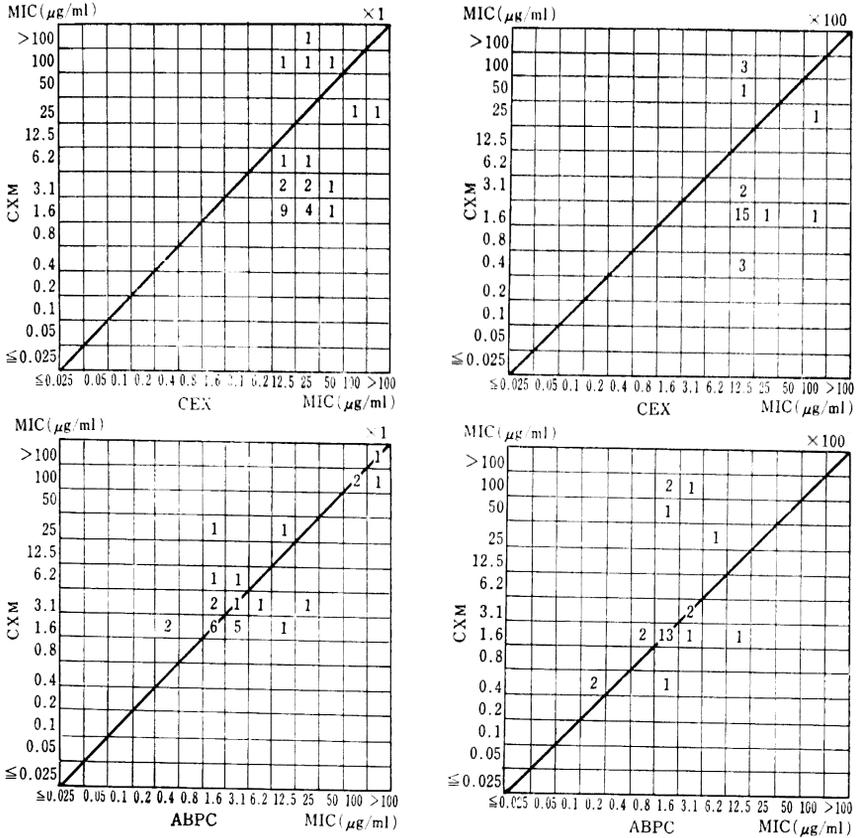


Fig. 9-2



ントロールが困難になるに従い、難治性肛門周囲膿瘍および左前腕の蜂巣織炎を起こし発熱してきた。CXM 750 mg 1日2回の点滴静注を開始し、数日間は臨床的に有効のようにみえたが、その後敗血症と考えられる高熱が続き、11日間の使用にて無効と判定した。数回の血液培養の結果は陰性であったが、その後 Tobramycin が有効であった。

以上6例に CXM を使用した結果、有効4例、無効1例、判定不能1例であった。

全例に認めるべき副作用はなく、投与前後の検査値にも調べたかぎり異常は認められなかった。症例5、症例6における白血球数、赤血球数などの異常値はおのおの原疾患（骨髄線維症、単球性白血病）によるものであると考えられる（Table 4）。

IV. 考 察

英国 Glaxo 社研究所にて開発された CXM は他の Cephalosporin 系抗生物質 CET, CEZ, CER に対し *Staphylococcus aureus* ではやや感受性が劣るが、*E.*

coli, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* においてはより高い感受性を有していた。近年、これら既存の Cephalosporin 系抗生物質に耐性の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* が増加している点および CXM が β -lactamase に対する安定性が高い点より今後期待され得る抗生物質であろう。

また CXM の臓器内濃度も、われわれの過去の成績⁴⁾からみて比較的 CEZ に相似し、ことに肝の濃度は CXM の方が高かった。なお今回われわれは検討していないが、報告⁵⁾によれば CXM は胆汁排泄も良好である。これらの点より、またさきの *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する感受性ともあわせて考えれば、速断はできないにせよ、CXM の肝、胆道系感染症に対する有用性を示唆するものではないかと思われた。

さらに臨床使用成績においても、有効例4例中2例はかなり重篤な基礎疾患を有したことも加筆しておくべきであろう。

Table 1 Susceptibility of *P. vulgaris* and *P. rettgeri* to cefuroxime, other cephalosporins and ABPC
P. vulgaris (5 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100		>100
CXM	$\times 1$											2		3	5
	$\times 100$											3		2	5
CET	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
CER	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
CEZ	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
CEX	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
ABPC	$\times 1$													5	5
	$\times 100$						1				1			3	5

P. rettgeri (5 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100		>100
CXM	$\times 1$									2			1	2	5
	$\times 100$									2	1	2			5
CET	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
CER	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
CEZ	$\times 1$													5	5
	$\times 100$										1	1	3		5
CEX	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5
ABPC	$\times 1$													5	5
	$\times 100$													5	5

Table 2 Tissue concentration of cefuroxime
100mg/kg i.m. rats ($\mu\text{g/g}$)

Tissue	hour				
	1/4	1/2	1	2	4
Liver	278.7	178.3	100.3	34.3	0.9
Spleen	13.1	14.9	7.6	1.6	0.4
Kidney	115.5	183.3	101.3	54.7	6.9
Lung	51.8	47.0	22.6	17.8	3.3
Muscle	6.7	5.0	1.7	1.1	0
Brain	trace	1.5	trace	0	0
Blood*	70.0	87.3	51.9	37.9	8.2

* ($\mu\text{g/ml}$)

Table 3 Results of clinical trials with cefuroxime

No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Organisms	Daily dose	Days	Effect	Side effect	Remark
1	U. I.	85 M	Pneumonia Obsolete tuberculosis Cancer of the larynx	<i>P. vulgaris</i>	1.5g × 3 D.I.	25	?	—	AMK 100 mg × 2 I.M.
2	E. M.	66 F	Pneumonia	N. F.	750 mg × 2 D.I.	21	+	—	
3	Y. H.	56 F	Pneumonia M.S. Cerebral embolism	N. F.	750 mg × 2 D.I.	9	+	—	
4	F. T.	73 F	Cholecystitis Gall stone	GNR	750 mg × 2 I.M.	7	+	—	
5	N. N.	29 M	Sinusitis Myelofibrosis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	750 mg × 3 I.M.	5	+	—	
6	T. I.	36 M	Phlegmon (1-forearm) Periproctal abscess ... Sepsis Monocytic leukemia	unknown	1.5g × 2 D.I.	11	—	—	

Fig. 10 Tissue concentration of cefuroxime 100 mg/kg i.m. rat (wistar), Band culture method, *B. subtilis* ATCC 6633, N. Agar + Sodium citrate, 1/15 M phosphate buffer (pH 7.2) standard

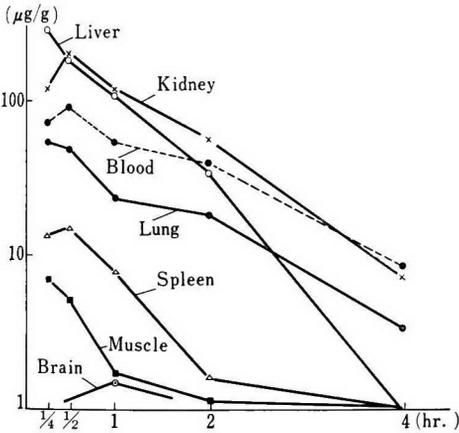


Fig. 11 Case 1. Before treatment

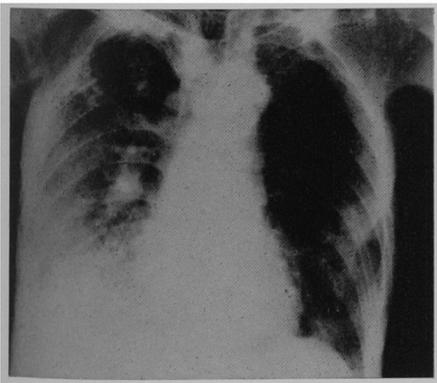


Fig. 12 Case 1. After treatment

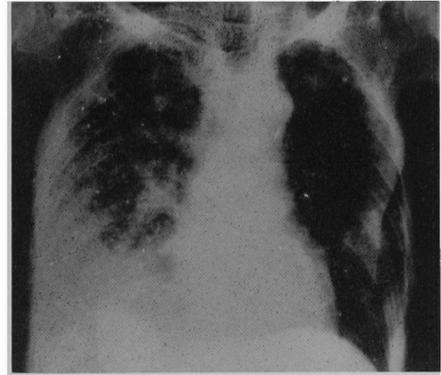


Fig. 13 Case 1. 1.5 months after treatment

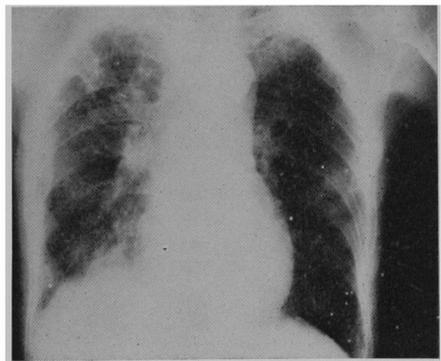


Fig. 14 Case 1. 3 months after treatment

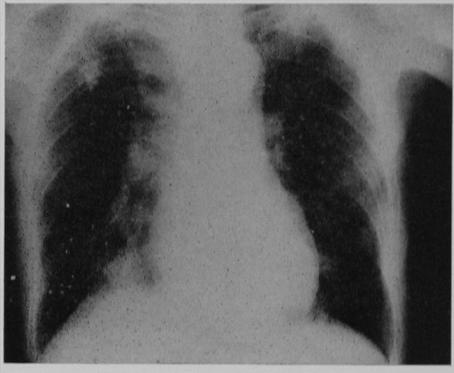


Fig. 16 Case 2. After treatment



Fig. 15 Case 2. Before treatment

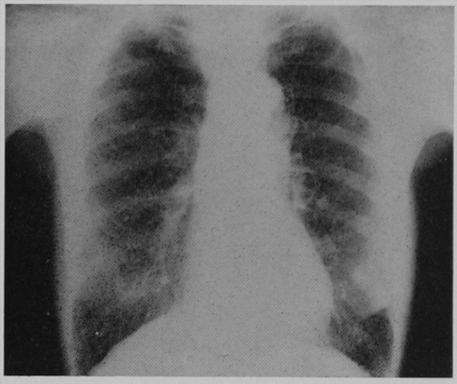


Fig. 17 Case 3. Before treatment



Table 4 Laboratory findings with cefuroxime

Name		WBC	RBC ($\times 10^4$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	GOT	GPT	AL-P	BUN	Creat.
1	U. I.	B 11,300	360	11.6	35	26			14.0	
		A 6,700	351	11.1	35					
2	E. M.	B 4,700	401	12.4	37	20	10	7.0	11.8	1.0
		A 3,900	435	13.9	41	27	11	6.4	13.3	1.0
3	Y. H.	B 7,900	405	11.9	37	19	10	3.9	12.2	1.0
		A								
4	F. T.	B 4,100	376	9.9	30.9	40	187	11.8	13	0.5
		A 5,700	360	9.5	29.7	39	42	8.6	20	0.9
5	N. N.	B 49,200	251	7.8	27	80	104	55.4	8	0.8
		A 83,700	220	7.5	23	77	94	48.0	10	1.2
6	T. I.	B 900	271	7.0	22	16	4	7.4	15.0	0.9
		A 800	176	4.3	13				10.0	1.2

B : before A : after

Fig. 18 Case 3. After treatment



文 献

- 1) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III, Cefuroxime, 東京, 1978
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 3) 大久保 澁, 岡本綾子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定——とくに帯培養法 band culture method について。日本臨床 31(2): 205~211, 1973
- 4) 大久保 澁, 藤本安男, 岡本綾子, 呉 京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18(5): 623~629, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA,
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO
First Department of Internal Medicine,
Kansai Medical University, Osaka

Cefuroxime, a newly synthesized cephalosporin-C by Glaxo, was examined on the activity against clinically isolated bacteria, tissue concentration in rats as well as effectiveness in clinical cases. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity: cefuroxime was found to be more active against most of *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* strains than cephalothin(CET), cefazolin(CEZ) and cephloridine(CER). To the contrary, the MICs of cefuroxime against *Staphylococcus aureus* were slightly higher than CET, CEZ and CER. *Proteus vulgaris* and *Proteus rettgeri* were mostly resistant to cefuroxime as well as CET, CEZ and CER.

2) Tissue concentration in rats: The highest tissue concentration of cefuroxime in rat organs after intramuscular administration was found in kidneys, followed by liver, blood, lungs, spleen and muscles. This distribution pattern was similar to that of CEZ.

3) Clinical trials: Four of the six patients responded favourably to the treatment with cefuroxime. No side effects were observed clinically and in laboratory findings with the drug.