

Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宍戸春美・野口行雄・宇塚良夫
永武毅・玉置公俊・鈴木寛・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

新 Cephalosporin 系抗生物質, Cefuroxime—7位側鎖の methoxyimino 基により β -lactamase 安定性および3位の carbamate 基により代謝安定性を強化した—について, その有用性の検討を目的として, 基礎的・臨床的研究を行なった。

イギリス由来 R-plasmid 型 β -lactamase 産生 ABPC 耐性 *Hemophilus* の接種菌量による MIC 値の変動は, Ampicillin に比べて明らかに少なく, 本剤は β -lactamase に安定であると考えられた。呼吸器由来病原性の明確な臨床分離株の MIC 測定成績では, 肺炎球菌 0.013~0.2 $\mu\text{g/ml}$, インフルエンザ菌 (ABPC 感受性) 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 同 (β -lactamase 非産生 ABPC 耐性) 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$, 肺炎桿菌 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, 大腸菌 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 従来の Cephalosporin 剤に比べてすぐれた感受性を示した。

本剤 25 mg/kg 筋注後ラット臓器内濃度は, 腎, 肝, 血清, 肺, 脾の順に高かった。健康成人の本剤と Cefazolin との crossover 血中濃度では, 本剤は Cefazolin よりピーク値がやや低く血中半減期が短かった。本剤は高濃度で尿中へ速かに排泄された。慢性気管支炎2例の本剤喀痰中移行率は 0.38%, 0.11% と低値であった。

呼吸器感染症 10 例を含む 12 例に対し本剤 750 mg または 1,500 mg を 1 日 2 回点滴静注し, 有効率 66.7% の臨床効果を得た。12 例中, 2 例にトランスアミナーゼ値の一過性軽度上昇 (うち 1 例に好酸球増多を伴う) が認められた。

本剤は, β -lactamase 安定性, 呼吸器病原菌に対する高い抗菌力, 代謝安定性および安全性においてすぐれ, 臨床上有用な新 Cephalosporin 剤であると考えられる。

最近, β -lactam 系抗生物質の連続的な開発ならびにそれら薬剤の使用頻度, 使用量の増加に伴い, β -lactam 抵抗性グラム陰性桿菌の存在が注目されている。これらの菌種としては, 第1に, Cephalosporin 剤に対する自然耐性菌, すなわち chromosome 由来の β -lactamase を有する *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* などが, 第2に, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *E. coli* などの R-plasmid 型 β -lactamase 産生株が問題となっている。前者の臨床分離率の増加と後者の耐性化率の上昇とが相まって, β -lactamase に対して安定な新抗生物質の開発が促され, cephem 環の 7 α 位に methoxy 基が導入された Cephamycin 系抗生物質として, 最初に, Cefoxitin (CFX) が登場し, われわれも基礎的・臨床研究を行った¹⁾が, β -lactamase 非産生株, 特にグラム陽性球菌に対し抗菌力が低いという欠点があった。

このたびイギリス Glaxo 社研究所で開発された Cefuroxime²⁾は, 7位の側鎖に methoxy 基を残し β -lactamase の攻撃を立体的に阻害する化学構造を有するとともに, 3位の carbamoyloxymethyl ester により

生体内での不活化を免れている³⁾ (Fig. 1)。

われわれは, 本剤についてイギリス由来の Ampicillin (ABPC) 耐性インフルエンザ菌の接種菌量による抗菌力の変動, 呼吸器由来の病原性の明確な臨床分離株の抗菌力ならびにラット臓器内濃度, ヒト血中濃度・尿中排泄, 慢性呼吸器感染症における喀痰中濃度などの基礎的検討を行なうとともに, 呼吸器感染症を中心とする臨床的研究を行ない, その有用性について検討したので報告する。

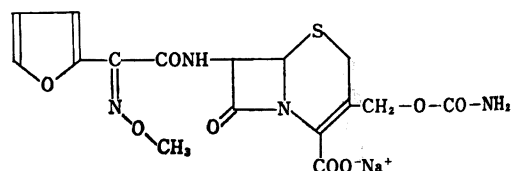
I. 方 法

1. 抗菌力

(1) 測定法

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法によ

Fig. 1 Structure of cefuroxime, sodium salt



り、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌株の接種にはタイピング・アパラーツD型を用い、培地は、*Hemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) には Fildes agar, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* と略記) には 5% 馬脱繊維血液加 HI agar, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* と略記) および *E. coli* には HI agar を使用し、接種菌量は 10^6 /ml とした。

(2) 供試菌株

i) イギリス由来 ABPC 耐性インフルエンザ菌 type b 4 株およびパラインフルエンザ菌 1 株

教室保存の上記菌株⁹⁾について、本剤および ABPC に対する MIC を、培養原液の10倍希釈系列菌液接種により、各接種菌量毎に測定した。

ii) 呼吸器病原菌

呼吸器感染症の喀痰定量培養にて 10^7 /ml 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で、*S. pneumoniae* 46 株、*H. influenzae* (ABPC 耐性菌を除く) 55 株、ABPC 耐性 *H. influenzae* 4 株、*K. pneumoniae* 19 株、*E. coli* 7 株を用いた。なお、*S. pneumoniae* 46 株については、本剤と CEZ との同時測定を行ない、2 剤の抗菌力相関を検討した。

2. 体内・臓器内濃度

(1) 測定法

本剤の濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Cup plate 法にて測定し、培地は CER agar (pH 6.6) を用いた。標準曲線の作成および検体の希釈には、血清を検体とする場合ではプールヒト血漿、尿および臓器ホモジネートでは 0.1 M PBS (pH 6.0)、喀痰ではプールヒト血漿または 0.1 M PBS (pH 6.0) を用いた。

CEZ の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、培地は Trypticase soy agar (BBL) を用いた。

血中半減期 (T_{1/2}) は、one compartment model として最小二乗法による exponential curve fit を用いて算出した。

(2) ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット雄、体重約 100g の大腿部に本剤 25 mg/kg を筋注し、経時的に 1 群 (3 匹) を脱血屠殺し、血液、肺、肝、腎、脾を摘出した。血液は、4°C で凝固させた後血清を分離して検体とし、他は、臓器重量の 2 倍量の 0.1 M PBS (pH 6.0) を加えて Universal homogenizer (日本精機) にて乳剤とし検体とした。

(3) 健康成人における血中濃度 (Cefuroxime と CEZ とのクロスオーバー)・尿中排泄

健康成人男子 4 名を 2 群に分けて下記の 2 種類の投与量について、本剤と CEZ との血中濃度をクロスオーバーで測定した。両剤の投与間隔は 5 日間である。

i) 750 mg 投与群：体重 65 kg, 49 kg; 年齢 26 歳, 26 歳の 2 名。本剤と CEZ の 750 mg をそれぞれ 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、1 時間にて点滴静注した。

ii) 1,500 mg 投与群：体重 62 kg, 49 kg; 年齢 24 歳, 25 歳の 2 名。本剤と CEZ の 1,500 mg を i) と同様に投与した。

上記両投与群における本剤の尿中排泄をも測定した。

(4) 臨床例における血中濃度、尿中排泄および喀痰中濃度

インフルエンザ菌による慢性気管支炎の 2 症例において、喀痰中濃度測定を行ない、血中濃度ピーク値と比較した。

喀痰は、20% N-acetyl cysteine 溶液を 1/5 量加えて homogenize し検体とした。

3. 臨床的検討

(1) 対象症例

本剤投与の対象とした症例は、呼吸器感染症 10 例 (慢性気管支炎 8 例、腺窩性扁桃炎 1 例、肺炎・膿胸 1 例)、尿路感染症 1 例、胆道感染症 1 例、計 12 例である。

(2) 投与量、投与方法

本剤 750 mg または 1,500 mg、5% ブドウ糖液等の輸液剤 500 ml に溶解し、1~2 時間を要する点滴静注法により投与した。1 日 2 回投与を原則とした。

(3) 臨床効果判定基準

既報¹⁾に従い、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階で判定した。

(4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行なうとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等を実施した。

II. 成績

1. イギリス由来 ABPC 耐性 *Hemophilus* の接種菌量による MIC 値の変動

5 株の接種菌量と MIC との関係は、呼吸器病原性 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌ならびに ABPC 感受性菌を対照として、Fig. 2 に示した。本剤および ABPC の MIC は同時測定した成績である。イギリス由来 R-plasmid 型 β -lactamase 産生 ABPC 耐性 *Hemophilus* に対する本剤の MIC 値は、ABPC に比べて接種菌量による影響を受けにくいことが明確に示されている。また、当教室分離の β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* では、接種菌量による MIC 値の変動が、本剤と ABPC とではほぼ同様であった。なお、ABPC に対する MIC 値が既報¹⁾に比べて低下している

Table 1 MICs of cefuroxime against respiratory pathogenic organisms

Organisms	No. of strains	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	
<i>S. pneumoniae</i>	46	10 ⁶ /ml	3	17	20	5	1							
<i>H. influenzae</i> *	55	10 ⁶ /ml					1	10	40	4				
<i>K. pneumoniae</i>	19	10 ⁶ /ml							2	14	3			
<i>E. coli</i>	7	10 ⁶ /ml						1		2	2	1	1	

* : excluding ampicillin-resistant strains

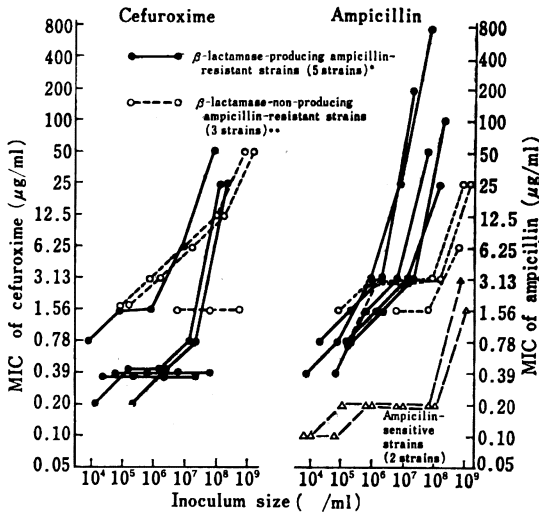
Table 2 MICs against β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* 4 strains

	ABPC	SBPC	Cefuroxime	Cefamandole	SCE-963	Cefsulodin	CS-1170
H 51-113	1.56		3.13	6.25	0.78	25	3.13
H 51-120	3.13	12.5	6.25	6.25	12.5	100	25
H 51-122	3.13	50	12.5	12.5	12.5	100	50
H 52-129	1.56	25	6.25	6.25			

MIC : $\mu\text{g/ml}$

Inoculum size : 1 loopful of 10⁶/ml

Fig. 2 Correlation between inoculum size and MIC value against *H. influenzae*



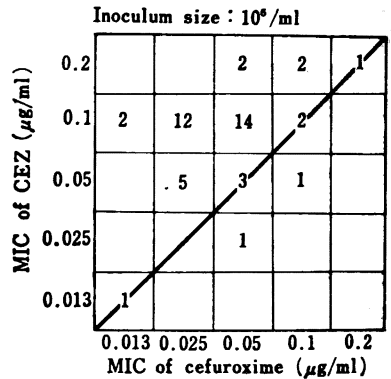
*: *H. influenzae* 6086-P, LH 9348, LH 2803, K-2, *H. parainfluenzae* LH 29035
 **: *H. influenzae* H 51-113, H 51-120, H 52-129

のは、菌株凍結保存中における R-plasmid の脱出ならびに今回の実験における低い原液菌量に起因する可能性が考えられ、今後の検討を要する。

2. 呼吸器由来病原性の明確な臨床分離株に対する MIC

臨床分離株の MIC 分布を Table 1 に示した。各菌種の MIC は、*S. pneumoniae* 0.013~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*H. influenzae* 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 0.78~3.13

Fig. 3 MIC correlogram of cefuroxime and CEZ against *S. pneumoniae* 46 strains



$\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。各 MIC 分布のピークは、*S. pneumoniae* 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、*H. influenzae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、おのおの MIC の中央値とも一致した。

β -lactamase 非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌 4 株の本剤に対する MIC を、主に他の Cephalosporin 系抗生物質と対比して Table 2 に示した。他の Cephalosporin 系抗生物質と同様、本剤に対しても耐性であった。

また、*S. pneumoniae* 46 株における本剤と CEZ との MIC 相関を Fig. 3 に示した。本剤の抗菌力は MIC 分布のピークと比較すると CEZ より 2 倍すぐれ、全体的には CEZ より強いといえる。

3. ラット臓器内濃度

Fig. 4 Cefuroxime concentrations in serum and tissues of rat after intramuscular injection of 25 mg/kg

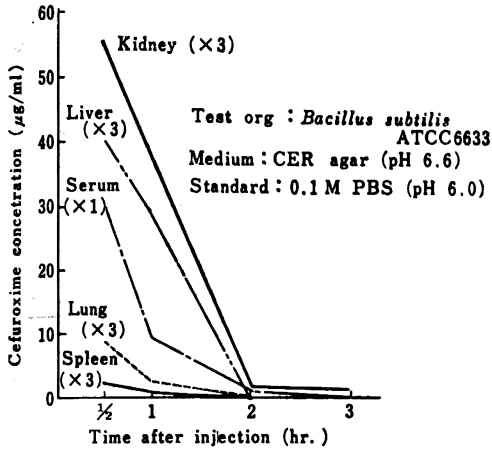


Fig. 5 Cefuroxime-cefazolin intravenous drip infusion crossover in four healthy volunteers

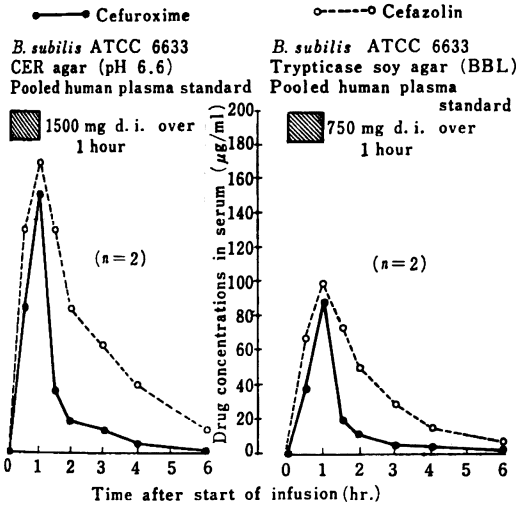


Fig. 4 に測定成績を図示した。濃度の最高値は、各臓器とも筋注 30 分後に認められ、腎 (56.0 µg/ml)、肝 (40.9 µg/ml)、血清 (30.5 µg/ml)、肺 (9.07 µg/ml)、脾 (2.31 µg/ml) の順となり、その後の濃度推移は急速でかつこの順に従った。なお、血中半減期は 19.5 分であった。

4. 健康成人における血中濃度

本剤 1,500 mg および 750 mg 投与群の CEZ とのクロスオーバー法による血中濃度測定成績を Fig. 5 に示した。両剤、両投与量群ともに、点滴終了時にピークを示し、ピーク値は 1,500 mg 投与群で本剤 152.2 µg/

Fig. 6 Ratio of serum level to median value of MIC against *S. pneumoniae* after d.i. of 1,500 mg over 1 hour in healthy volunteers (n=2)

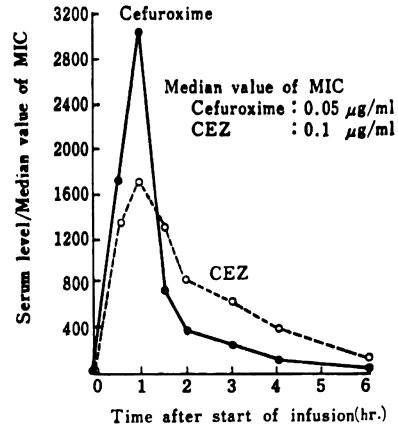
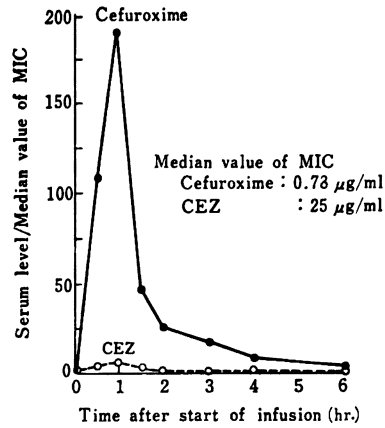


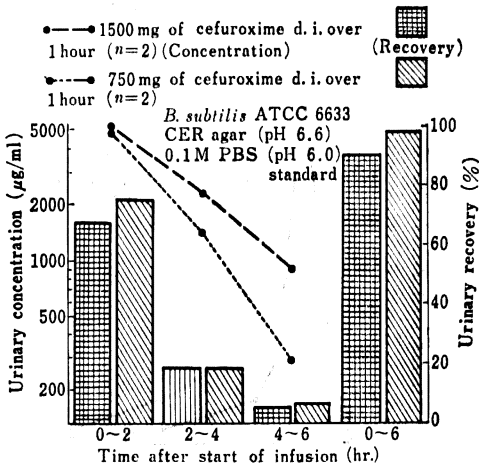
Fig. 7 Ratio of serum level to median value of MIC against *H. influenzae* after d.i. of 1,500 mg over 1 hour in healthy volunteers (n=2)



ml, CEZ 171.2 µg/ml, 750 mg 投与群で本剤 91.9 µg/ml, CEZ 97.1 µg/ml と測定され、CEZ のピーク濃度が本剤のそれをやや上回った。血中半減期を比較すると、1,500 mg 投与群と 750 mg 投与群との間には差がなく、本剤でおのおの 50.4 分、51.5 分；CEZ でおのおの 84.6 分、80.5 分となり、CEZ に比べて本剤の血中からの消失速度は大であることが判明した。

両投与群ともに測定したすべての時点において本剤の血中濃度は CEZ のそれを下回る。しかしながら、化学療法の効果は起炎菌の MIC に対する病巣内濃度の比によって規定されるものと考えられるので、今回主な対象とした呼吸器感染症の最も重要な起炎菌である *S. pneu-*

Fig. 8 Urinary concentration and recovery rate of cefuroxime in four healthy volunteers



moniae と *H. influenzae* とについてこれを検討し、1,500 mg 投与群の成績を Fig. 6, Fig. 7 に示した。Table 1, Fig. 3 に示した成績および既報⁴⁾の成績よりその MIC 中央値をとり MIC 値比較の基準とした。血中濃度/MIC 中央値比のピーク値は、両菌種ともに本剤の方が CEZ より大であり、特にインフルエンザ菌では点滴終了後 6 時間までのすべての時点にわたり本剤が CEZ をはるかに凌いでいる。*S. pneumoniae* では、本剤がピーク値でまさるものの、点滴終了 30 分以後は CEZ の方が高値を示した。750 mg 投与群の成績は図示なかったが、1,500 mg 投与群の成績と同一の傾向を示した。

本剤の尿中濃度、尿中排泄率の測定成績を Fig. 8 に示した。尿中排泄率は、1,500 mg 投与群と 750 mg 投与群との間に大差はなく、6 時間までにそれぞれ 89.4%、98.4% が排泄された。血中からの速やかな消失と対応するものと考えられる。

5. 臨床例における検討

本剤の臨床投与症例を Table 3 に一括して示した。

(1) 体内濃度測定成績

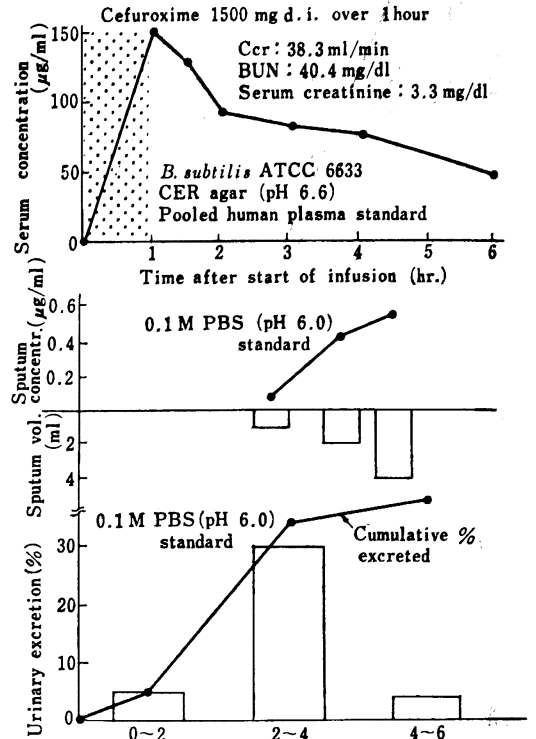
i) 血清・喀痰・尿中濃度同時測定成績 (Fig. 9)

腎機能低下した慢性気管支炎の症例 No. 3 における本剤 1,500 mg 1 時間点滴静注時の血中濃度は、ピーク値が 152.0 µg/ml と健康成人とほぼ同じ濃度であるが、血中からの消失が著明に遅延し、血中半減期は 190.6 分であった。これに対応して尿中排泄率も、投与開始後 6 時間までに 39.2% と低値を示した。

喀痰中濃度は、経時的に 0.069 µg/ml, 0.46 µg/ml, 0.58 µg/ml と上昇し、本症例の起炎菌 *H. influenzae* の MIC 0.2 µg/ml および *S. pneumoniae* の MIC 0.05 µg/ml を上回る喀痰中濃度が得られ、菌は消失した。

Fig. 9 Simultaneous cefuroxime concentrations in serum, sputum, and urine (urinary excretion), in a patient with renal hypo-function

Case No. 3: Chronic bronchitis (CPE, DM), 68 y.o., M.



また、第 2 回投与後の喀痰中濃度は 0.15 µg/ml であった。

ii) 喀痰中濃度 (連続 11 日間)・血中濃度測定成績 (Fig. 10)

高齢 (80 歳) の慢性気管支炎の症例 No. 5 における本剤 1,500 mg 1 時間点滴静注時の血中濃度は、ピーク値が 147.3 µg/ml と健康成人とほぼ同じ濃度であるが、高齢のためクレアチニン・クリアランスが 56.8 ml/min と軽度低下 (BUN および血中クレアチニンは正常範囲) を示し血中半減期が 78.3 分と延長していた。

喀痰中濃度は、投与期間中を通じて減少の傾向を認めずほぼ一定であった。喀痰量は投与回数に従い明らかに減少した。喀痰中濃度の最高値は 0.155 µg/ml にとどまり本症例の起炎菌 *H. influenzae* の MIC 0.78 µg/ml を上回ることができず、起炎菌は 8×10^8 /ml から 1×10^7 /ml へとわずかに減少したにとどまった。

i), ii) における喀痰中濃度の最高値は、おのおの 0.58 µg/ml, 0.155 µg/ml であったが、各血中濃度

Table 3 Clinical results of cefuroxime

Case No.	Name, Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriological examination before and after administration of cefuroxime (MIC against cefuroxime; $\mu\text{g/ml}$)	Administration of cefuroxime		Clinical effect	Side effect	
					Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	K. O., 26, F	46	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$ \rightarrow Normal flora	1500×2	7	21	Good	None
2	S. O., 70, M	61	Chronic bronchitis (Multiple myeloma)	<i>H. influenzae</i> (MIC: 0.39)* $6 \times 10^8/\text{ml}$ \rightarrow <i>Candida</i> $1 \times 10^4/\text{ml}$ <i>S. pneumoniae</i> $8 \times 10^8/\text{ml}$	1500×2	5	15	Good	None
3	S. T., 68, M	50	Chronic bronchitis (CPE, DM, Chronic renal insufficiency)	<i>H. influenzae</i> (MIC: 0.2)* $28 \times 10^9/\text{ml}$ \rightarrow Normal flora <i>S. pneumoniae</i> (MIC: 0.05)* $2 \times 10^8/\text{ml}$	1500×2	10	27	Good	Transient elevation of transaminases Eosinophilia
4	I. U., 76, M	42	Chronic bronchitis (CML, Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> (MIC: 0.05)* $1 \times 10^8/\text{ml}$ \rightarrow <i>K. pneumoniae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	750×2	5	7.5	Good	None
5	R. U., 80, M	57	Chronic bronchitis (CPE)	<i>H. influenzae</i> (MIC: 0.78)* $8 \times 10^8/\text{ml}$ \rightarrow <i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	1500×2	14	40.5	Fair	None
6	Y. K., 63, F	41	Chronic bronchitis (CPE, DM, Hypertension)	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^7/\text{ml}$ \rightarrow <i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	750×2	5	7.5	Fair	None
7	H. Y., 74, M	59	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>H. haemolyticus</i> $3 \times 10^9/\text{ml}$ \rightarrow <i>H. haemolyticus</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	750×2	9	13.5	Poor	None
8	K. T., 79, F	63	Chronic bronchitis (DM)	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^5/\text{ml}$ \rightarrow <i>S. epidermidis</i> $5 \times 10^7/\text{ml}$ <i>E. coli</i> $4 \times 10^3/\text{ml}$ \rightarrow <i>E. coli</i> $2 \times 10^5/\text{ml}$ <i>K. pneumoniae</i> $1 \times 10^5/\text{ml}$	1500×2	5	15	Poor	Transient elevation of transaminases
9	K. T., 35, F	49	Lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i> # \rightarrow Normal flora#	1500×2	6	16.5	Excellent	None
10	Y. H., 35, M	51	Pneumonia, Empyema	<i>S. epidermidis</i> ## \rightarrow Negative##	1500×3	32	144	Good	None
11	T. K., 41, F	46	Urinary tract infection (Iron deficiency anemia)	<i>E. coli</i> (MIC: 1.56)* $2 \times 10^7/\text{ml}$ \rightarrow Negative	750×2	10	15	Excellent	None
12	T. K., 58, M	47	Acute cholecystitis	Not performed	1500×2	9	24	Excellent	None

* : Inoculum size : $10^6/\text{ml}$ 1 loopful

: Throat swab, ## : Pleural fluid

Fig. 10 Cefuroxime concentrations in serum after the first dose and in sputum during eleven consecutive days, in a patient administered 1,500 mg of cefuroxime d.i. over 1 hour twice a day

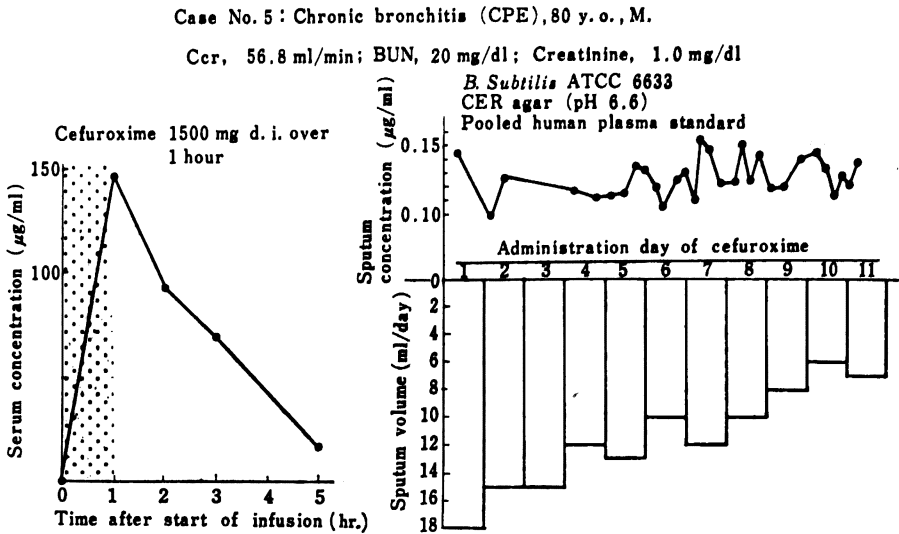
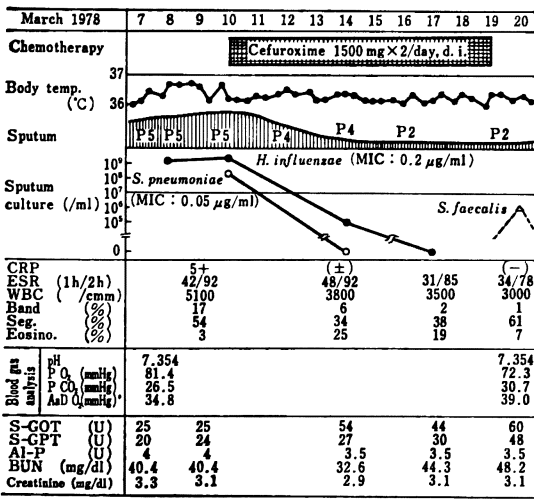


Fig. 11 Case No. 3: S. T., 68 y. o., Male, 50 kg. Chronic bronchitis (CPE, DM, Chronic renal insufficiency)



*: R. Q. = 0.86

ーク値に対する比 (喀痰中移行率) は 0.38%, 0.11% と低値であった。

(2) 臨床効果の検討

i) 著効および有効例

S. pneumoniae と *H. influenzae* を起炎菌とする慢性気管支炎の症例では、本剤 1,500 mg x 2/日の投与により大部分が起炎菌の消失を認めた。両菌種に対する本

剤の高い抗菌力を反映していると考えられる。

Fig. 11 に症例 No. 3 の臨床経過を図示した。本症例は 68 歳の男性、十数年前より咳嗽・喀痰が持続し、約 1 カ月前より咳嗽が増加し、さらに半月前より喀痰量が増量し、労作時呼吸困難を伴うようになったため入院した患者である。本症例における本剤濃度測定成績 (Fig. 9) からうかがわれた臨床の有効性が確認された。

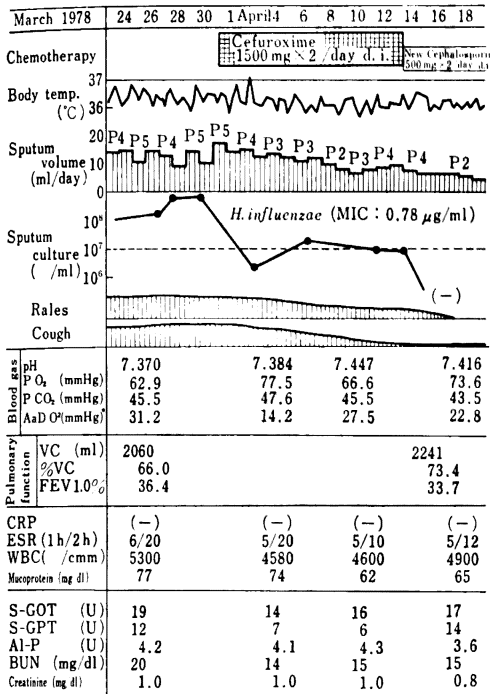
尿路感染症 (症例 No. 11) では、本剤が生体内で代謝されずに活性型のまま尿中へ速やかに排泄され、前述の健康成人の尿中濃度 (Fig. 8) がきわめて高値を維持する事実を反映して、起炎菌 *E. coli* の MIC 1.56 µg/ml を数千倍から数百倍上回り、起炎菌の速やかな消失とともに臨床症状の消失を認めた。

急性胆嚢炎 (症例 No. 12) では、起炎菌の検索が不十分 (血液培養陰性) で起炎菌が不明であり、しかも本剤の胆汁中排泄について検討していないので厳密なことはいえないが、本剤の *E. coli*, *K. pneumoniae* の抗菌力 (Table 1) からみて、本剤の胆汁中移行がすぐれていることが示唆された。

ii) 無効およびやや有効例

いずれも呼吸器感染症で、起炎菌の不明確な症例 (症例 No. 7 および No. 8) ならびに本剤の投与量が不十分と考えられた症例 (症例 No. 5 および No. 6) であった。後者は、本剤の喀痰移行性の低さに起因し、*H. influenzae* による慢性気管支炎に対し 1,500 mg 点滴静注した症例のうち、起炎菌の MIC 値の判明している症例 (症例 No. 2, No. 3 および No. 5) について検討す

Fig. 12 Case No. 5 : R. U., 80 y. o., Male, 57 kg.
Chronic bronchitis (CPE)



*: R. Q. = 0.86

ると、MIC 値が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と最も高い症例 No. 5 では *H. influenzae* は有意の減少を認めず、これに対し MIC 値の比較的低い症例 No. 3 (0.2 $\mu\text{g/ml}$) および症例 No. 2 (0.39 $\mu\text{g/ml}$) では消失していることから裏付けられた。症例 No. 5 の喀痰中濃度が MIC 値に達していないことは前述したが、同症例の臨床経過を Fig. 12 に示した。症例は 80 歳の男性、約 14 年前から咳嗽・喀痰が出現し、当初、冬に多くみられたが、次第に一年中みられるようになった。10 年前、入院精査し、肺気腫の診断を受けた。3 ヶ月前、発熱、咳嗽および膿性痰の増加を認めたが、外来治療にて寛解した。その後も咳嗽・喀痰が持続し、精査ならびに治療のために入院した。喀痰量・ラ音・咳嗽の明らかな減少を認めたが、喀痰中の起炎菌 *H. influenzae* は消失せず、やや有効と判定した。本症例における喀痰中濃度が、投与期間中ほぼ一定で減少傾向を示さなかったことは、呼吸器感染症における細菌学的無効例の特徴である⁵⁾。

iii) 臨床効果のまとめ

本剤の投与対象症例 12 例中、著効 3 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 66.7% となり、基礎疾患、背景因子等を考慮すれば、満足すべき成績が得られた。

(3) 副作用

本剤の投与前・投与後に実施した臨床検査所見のうち主要なものを Fig. 13 に示した。

12 例中、本剤の副作用と考えられたのは、症例 No. 3 における一過性のトランスアミナーゼ値の軽度上昇ならびに好酸球増多 (最高 25%)、症例 No. 8 における一過性のトランスアミナーゼ値の軽度上昇であった。これらの異常値は自覚症状を伴わず、また、その後の再検査によりいずれも正常値に復し、特に重篤とは考えられなかった。

III. 考 察

イギリス Glaxo 社研究所での oxime 側鎖を有する 7-ACA 誘導体に関する構造-抗菌力の比較検討⁶⁾によって、phenyl または thienyl より furyl analogs の方がグラム陰性桿菌の抗菌力が強くなる傾向を示し、また oxime の O-置換体として H より CH₃ が高い抗菌力を有し、さらに β -lactamase 安定性において anti より syn 異性体の方がすぐれることが明らかにされ、従来の Cephalosporin 剤の抗菌力における弱点を克服した有利な側鎖を 7 位に有し、かつ 3 位には生体内安定性の高い carbamoyloxymethyl ester 構造³⁾をも併わせもつという Cefuroxime が開発された。このような本剤開発上の主眼点が抗菌力、特に β -lactamase に対する安定性、体内動態、ひいては細菌感染症の臨床効果にどのように反映されるかが、本研究の第 1 の目的である。

本剤の β -lactamase に対する安定性については、今回の R-plasmid 型 β -lactamase をもつイギリス由来 ABPC 耐性ヘモフィルスの実験において、ABPC と比べて接種菌量増加による MIC 値上昇は少なく、より安定であることが確められた。 β -lactamase 安定性の当然の結果として β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルスに対する本剤の 10⁶/ml 接種時の MIC 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示したが、 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌では Table 2 に示すように、いずれも本剤を含めた Cephalosporin 剤に耐性であった。この β -lactamase 非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌は、西岡ら⁷⁾の B 群菌とは同一と考えられるが、SYKES ら⁸⁾が type 2 とした osmotically stable spheroplast 形成株との異同については今後の検討を要する。 β -lactamase による加水分解速度の比較からも、本剤が CER, CET, CEZ に比べて β -lactamase の攻撃を受けにくく⁹⁾ CFX と Cefamandole (CMD) の中間程度の β -lactamase 抵抗性を有する¹⁰⁾ことが明らかにされているが、CS-1170 などの新 Cephamycin 系抗生物質および本剤と同様に methoxyimino 基を有する新 Cephalosporin 剤がつつぎと開発されつつある現状にお

Fig. 13(1) Laboratory findings before and after administration of cefuroxime

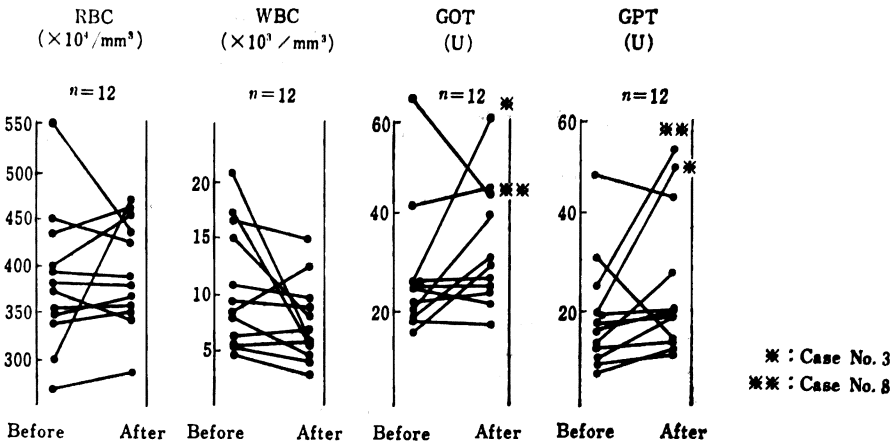
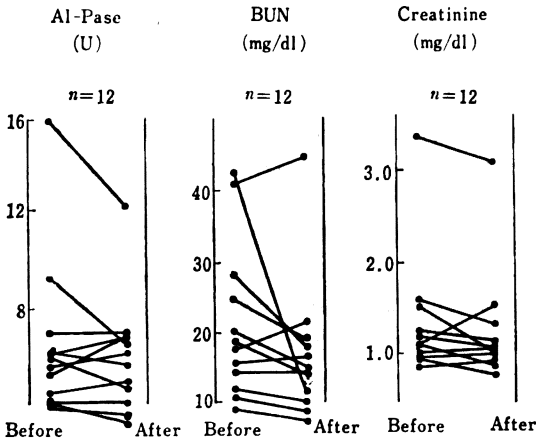


Fig. 13(2)



いては、今後、種々の実験方法による β -lactamase 安定性についての本剤とこれらの新薬剤間との直接比較成績に基づいて本剤を含めた新 Cephalosporin および Cephamicin 系抗生物質の位置づけがなされるべきであると考えられる。

次いで、本剤の抗菌力を呼吸器病原菌について、主として他の Cephalosporin および Cephamicin 系抗生物質に対する抗菌力測定成績¹⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾と比較し、本剤の抗菌力における有用性を考察する。CFX の弱点であり、またグラム陽性球菌として最も重要な呼吸器病原菌である *S. pneumoniae* について MIC 分布のピーク値で比較すると、本剤 (0.05 $\mu g/ml$) は大部分の PC 剤および CER よりは 1 段階程度劣るものの CFX (0.78 ~ 1.56 $\mu g/ml$) をはじめとして CEX (3.13 $\mu g/ml$), CEZ (0.1 $\mu g/ml$), CMD (0.1 $\mu g/ml$) よりすぐれている。SCE-963 とは同じ MIC 分布ピーク値を示すが、

全体としては本剤の MIC がより低い方に多く分布する。グラム陰性桿菌では、*S. pneumoniae* とならんで最も重要な呼吸器病原菌である *H. influenzae* について MIC 分布のピーク値で比較すると、本剤 (0.78 $\mu g/ml$) は PC 剤よりは劣るものの、CET (3.13 $\mu g/ml$), CS-1170 (3.13 $\mu g/ml$), Cefatrizine (CFT) (6.25 $\mu g/ml$), CER (12.5 $\mu g/ml$), CFX (12.5 $\mu g/ml$), CEZ (25 $\mu g/ml$), CEX (25 $\mu g/ml$) よりすぐれている。また、CMD より 1 段階劣り、SCE-963 とほぼ同様な MIC 分布を有している。*K. pneumoniae* および *E. coli* の MIC 分布を比較すると、本剤の抗菌力は CER, CET, CEZ, CEX, CFX よりすぐれ、SCE-963, CS-1170, CMD より劣っている。*Neisseria gonorrhoeae* に対する本剤の MIC は、他の Cephalosporin 剤よりはるかに低く PCG と同程度の抗菌力を有し PC 耐性株にも安定であると報告されている¹⁵⁾。以上の比較検討より Cephalosporin 剤の中で本剤の抗菌活性における位置づけは β -lactamase 安定性とグラム陽性菌・陰性菌に対する広いスペクトラム、高い抗菌力とが相俟って有用性が高いものと考えられる。

一方、本剤開発の第 2 の目的であった体内動態における代謝安定性については、今回のラット臓器内濃度測定成績を、これまでわれわれが報告してきた Cephalosporin 剤¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾と比較すると CEZ より消失が速く、CS-1170 と同程度、Cephacetrile (CEC), CET より血中濃度の持続が良好である。また、本剤のラット肝内濃度が比較的高いことは、100 mg/kg 皮下注時の成績¹⁸⁾とも一致するので、本剤の肝・胆道系感染症への有効性が期待される所であり、今回の急性胆嚢炎 (症例 No. 12) においてわれわれは 1 例とはいえこれを確認した。次いでヒトにおける血中濃度については、その半減期を他の

Cephalosporin 剤と比較すると、ラットの体内動態から得られた成績と平行して、本剤は CEZ より消失が速く、CET, CEC, SCE-963¹⁹⁾よりは血中からの消失が遅延し、血中濃度の持続の点ですぐれていた。本剤の血清蛋白結合率は 33%²⁾¹⁹⁾と Cephalosporin 剤の中では比較的的低く、CEZ のそれが 70~80%²⁰⁾と高いことを考慮すれば、本剤は非蛋白結合血中濃度で CEZ に匹敵している。さらに、今回の成績で尿中からの本剤の回収率は健康成人で6時間までに約 90% 以上であり、本剤が体内で不活化を受けずに尿中へ排泄されることが確認され、開発の所期の目的のひとつが達成されていると考えられた。

しかるに、われわれが主に研究の対象としている呼吸器感染症に対する化学療法、とりわけ慢性呼吸器感染症をその対象とする場合には、薬剤の喀痰中移行、喀痰中濃度が最も重要な因子であるが、本剤についての慢性気管支炎2例(症例 No. 3, No. 5)における検討では、喀痰中濃度最高値/血中ピーク値比(喀痰中移行率)は、0.38%, 0.11% と CER, CEZ, CEC, SCE-963 の約 2~5%¹⁸⁾²¹⁾に比べて約 1/10 以下であった。わずか2例の結果からは本剤の喀痰中移行率を論ずることはできないが、本剤の呼吸器病原菌に対する高い抗菌力を呼吸器感染症に対する化学療法の場に反映させるためには、この喀痰中への本剤の移行性を多数例について検討したうえで本剤の投与量、投与方法について他剤との比較を行なうべきであると考えられ、現時点における論議は差しひかえない。

本研究の第2の目的は、臨床例における本剤の安全性の検討である。本剤投与によるアレルギー反応、消化器症状などの臨床症状を呈した症例は認められなかったが、臨床検査所見において2例(症例 No. 3, No. 8)にトランスアミナーゼの一過性(可逆性)軽度上昇を示した。今回の12例と比較的少数例の検討とはいえ、NOR-RBY²²⁾の報告により60例中16例(26.7%)、一ただし当該患者の50%以上が本剤使用前に慢性アルコール中毒、肝機能異常者—に比較的高率に中等度~軽度のトランスアミナーゼの可逆的上昇が認められたことから、必ずしも重篤な副作用とはいえないが、今後の慎重な多数例での検討が望まれる。また、トランスアミナーゼの一過性上昇を呈した症例 No. 3 では、好酸球増多も伴ったが投与後、速かに正常化した。

現時点では、特に本剤の安全性に問題とすべき点はなく、本剤のすぐれた抗菌力をも考慮すれば、重要な Cephalosporin 剤のひとつとして有用性を発揮することが期待される。しかしながら、われわれの本剤臨床投与例がまだ少なく、呼吸器感染症に対する本剤の適切な投与

量、投与方法を具体的に述べ得ないが、慢性気管支炎を主とする今回の症例において、本剤 1,500 mg×2/日、点滴静注法では *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対する抗菌力の高さが喀痰中移行率の低値に相殺されるためかやや不十分な投与の感があった。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 玉置公俊, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 羅士易, 永武 毅, 井手政利, 渡辺貴和雄: Cefoxitin の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-1): 382~388, 1978
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES & D. M. RYAN: Cefuroxime—A new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 29: 29~37, 1976
- 3) O'CALLAGHAN, C. H.: Classification of cephalosporins by their antibacterial activity and pharmacokinetic properties. *J. Antimicrob. Chemother.* 1(Suppl.): 1~12, 1975
- 4) 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
- 5) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山敏一, 西岡きよ, 中村隆: 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的所見及び喀痰中抗生物質の動態新知見(付気道感染図). *日本胸部臨床* 30: 17~25, 1971
- 6) WEBBER, J. A. & J. L. OTTO: Structure-activity relationships in the cephalosporins. II. Recent developments. In PERLMAN, D.: Structure-activity relationships among the semisynthetic antibiotics. pp.161~237, Academic Press, New York, 1977
- 7) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島任: 呼吸器感染症患者の喀痰より分離された β -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*. *医学のあゆみ* 106: 199~201, 1978
- 8) SYKES, R. B.; A. GRIFFITHS & D. M. RYAN: Comparative activity of ampicillin and cefuroxime against three types of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 599~604, 1977
- 9) 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
- 10) RICHMOND, M. H. & S. WOTTON: Comparative study of seven cephalosporins: Susceptibility to beta-lactamases and ability to penetrate the surface layers of *Esherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 219~222, 1976
- 11) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 宇塚良夫, 岩崎温子: 病原性の明確な肺炎球菌の抗生物質感受性と血清型別. *Chemotherapy* 25: 2988~2992, 1977

- 12) 松本慶蔵, 野口行雄, 鈴木 寛, 宇塚良夫, 羅士易, 玉置公俊, 宍戸春美, 井手政利, 永武 毅, 渡辺貴和雄: CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 368~374, 1978
- 13) 松本慶蔵ほか 19 名: 呼吸器感染症を対象とした SCE-963 の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 368~374, 1978
- 14) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 宇塚良夫, 宍戸春美, 井手政利, 永武 毅, 土橋賢治, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 木村久男: Cefamandole-sodium に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 投稿中
- 15) PHILLIPS, I. ; A. KING, C. WARREN & B. WATTS: The activity of penicillin and eight cephalosporins on *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 31~39, 1976
- 16) 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆, 唐牛 襄, 小野里融, 齋藤順治, 芦川紘一, 五十嵐卓, 林 雅人, 高橋莊祐: Cefazolin に関する基礎的検討と呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対する効果について. *Chemotherapy* 18: 552~558, 1970
- 17) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽, 木村 武, 兩野克彦, 吉田 可, 木村隆一, 高杉良吉, 齋藤順治, 鈴木 治, 林雅人: Cephacetrile の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 24: 141~152, 1976
- 18) RYAN, D. M. ; C. H. O'CALLAGHAN & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic: Activity in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 520~525, 1976
- 19) FOORD, R. D. : Cefuroxime: Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 741~747, 1976
- 20) UEDA, Y. : Cefazolin. Shinryo Shinsha Ltd., Osaka, 1977
- 21) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. In WILLIAMS, J. D. & A. M. GREDDER: *Chemotherapy*, Vol. 4, pp. 73~78, Plenum Publishing Co., New York, 1976
- 22) NORRBY, R. ; R. D. FOORD & P. HEDLUND: Clinical and pharmacokinetic studies on cefuroxime. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 355 362, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDY OF CEFUROXIME

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, YUKIO NOGUCHI, YOSHIO
UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE, KIMITOSHI TAMAKI, HIROSHI
SUZUKI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine,
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Cefuroxime, a new broad-spectrum cephalosporin antibiotic, has been studied to evaluate its usefulness in various bacterial infections, especially in chronic respiratory infections.

Beta-lactamase stability was established, utilizing β -lactamase-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (4 strains) and *Haemophilus parainfluenzae* (1 strain), against which the minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefuroxime were less influenced by the inoculum size than those of ampicillin. Antibacterial activity of cefuroxime was superior to the commercially available cephalosporins against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli*.

Liver concentration of cefuroxime was higher in rats than other cephalosporins, and was consistent with excellent therapeutic efficacy in biliary tract infection. Cefuroxime-cefazolin intravenous drip infusion crossover in four healthy volunteers revealed that cefuroxime had lower peak serum level and less prolonged serum half-life than cefazolin, while in the ratio of serum level to median value of MICs against *Streptococcus pneumoniae* and *Hemophilus influenzae*, cefuroxime was superior to cefazolin. Urinary recovery of cefuroxime within 6 hours after the start of drip infusion was over 90% of the given dose. Ratio of maximum sputum level to peak serum concentration was as low as 0.38% and 0.11% respectively in two patients with chronic bronchitis.

Twelve patients with various infections (10 respiratory infections, 1 urinary tract infection, 1 bi-

liary tract infection) were treated with cefuroxime, and the clinical effects obtained were 3 excellent, 5 good, 2 fair and 2 poor. Side effects of the drug were noticed in 2 patients. One of them showed reversible slight elevation of transaminases and another had eosinophilia as well as reversible slight elevation of transaminases. The safety of the antibiotic was good.

From the above results, cefuroxime is a useful cephalosporin antibiotic, in terms of β -lactamase stability, high activity against respiratory pathogenic organisms, metabolic stability and good safety.