

Cefuroxime に関する基礎的・臨床的検討

西 尾 彰・江 夏 朝 松・酒 井 茂

星 川 明 子・熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科

(主任：熊本悦明教授)

Cefuroxime の *E. coli* に対する感受性分布は1夜培養後の原液接種およびその100倍希釈液接種でいずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークが見られた。しかし *Proteus* spp. および *K. pneumoniae* においては、50~100 $\mu\text{g/ml}$ (原液接種) および 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ (100 倍希釈液接種) にピークが認められた。これに対して *Enterobacter* spp., *S. marcescens* および *P. aeruginosa* ではいずれも 400~800 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性が認められた。Cephalexin, Cefazolin と抗菌力を比較すると *E. coli*, *proteus* spp. および *K. pneumoniae* では本剤がすぐれているが、他においては3剤ともに高度耐性菌が多かった。

Cefuroxime 750 mg を点滴静注 (1時間) した場合、最高血中濃度は点滴終了時 (53.1 $\mu\text{g/ml}$) に認められ、点滴終了5時間後でも 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 認められた。この際の血中濃度の半減期は 67 分、尿中回収率は 93.5% であった。

また、10 例の慢性複雑性尿路感染症に Cefuroxime を投与した結果、7 例有効、3 例無効で 70% の有効率であった。

副作用としては、2 例に AI-P の一過性の軽度の上昇を認めたのみであった。

Cefuroxime は英国の Glaxo 研究所で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生剤である。下記に示した化学構造式を有し、特に7位の amino 基に 2-methoxyiminofurylacetic acid を結合させることにより β -lactamase に対する抵抗性が得られたとされている。したがって本剤の最も大きな特徴は β -lactamase 産生により耐性であった *E. coli*, *Klebsiella* をはじめ、*Citrobacter*, *Enterobacter* に対しても抗菌力を有するようになったとされている。

また、体内動態の面からみると、80~90%が活性型のまま尿中に排泄され、したがって高い尿中濃度が得られる。

最近の尿路感染症の治療上の問題点は、主として、いわゆる複雑性尿路感染症の場合に多々見られているが、上記の本剤の特徴からみると、今後の臨床使用において、本剤の有用性が多いに期待されるところである。

以下、われわれが検討した抗菌力、体内動態並びに臨

床成績について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

1) 最小発育阻止濃度 (MIC)

尿路感染症を有する患者より分離した *E. coli* (26 株), *proteus* spp. (25 株), *K. pneumoniae* (25 株), *Enterobacter* spp. (25 株), *P. aeruginosa* (25 株) および *S. marcescens* (25 株) を Trypticase soy broth で一昼夜培養後、その原液および100倍希釈液を用いて、寒天平板法で MIC を測定した。また同時に Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) の MIC も測定し、3 剤の抗菌力の比較検討を行なった。

2) 抗菌作用の作用型式について

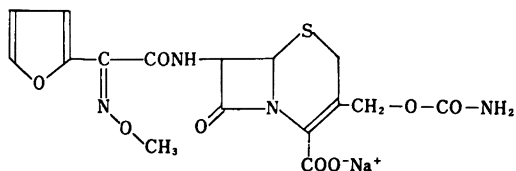
一定濃度の本剤を含有する Trypticase soy broth 内で *E. coli*, *P. mirabilis* を培養し、経時的に生菌数を測定し、本剤の作用型式について検討した。

2. 結 果

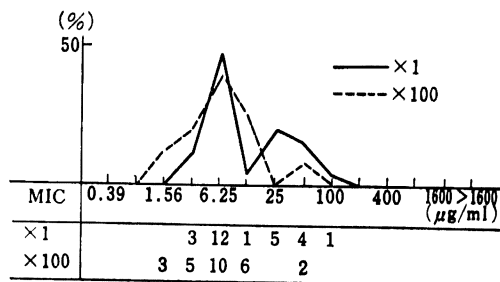
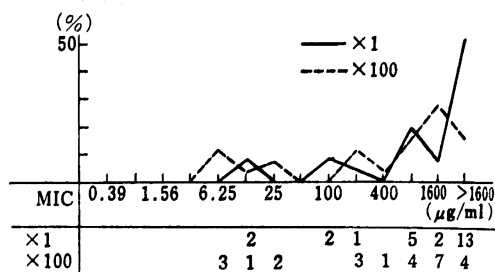
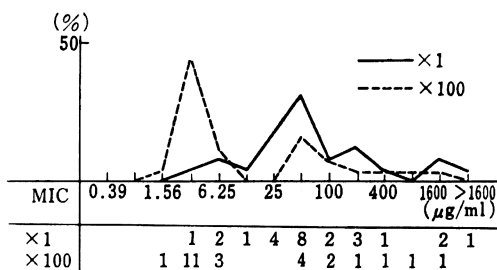
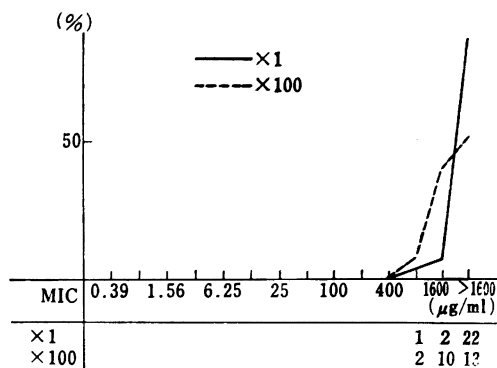
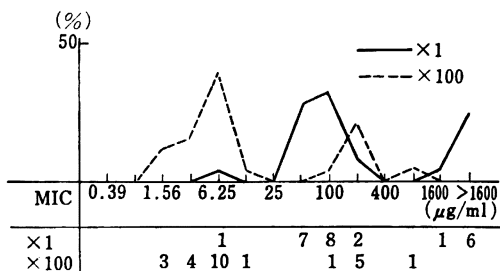
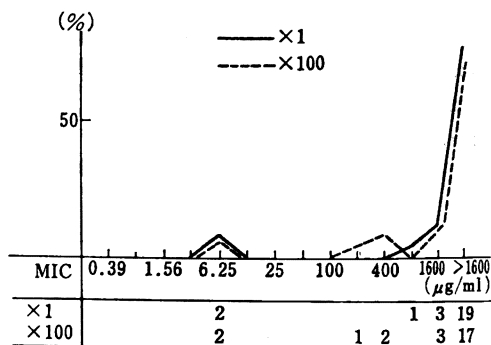
1) 抗菌力

E. coli (Fig. 1) では原液および100倍希釈液ともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布の peak が見られ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を有する株は、原液接種後に1株のみ認められた。

Proteus spp. (Fig. 2) では、原液接種時には 50 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められ、また100倍希釈液接種時には



Chemical structure of cefuroxime

Fig. 1 *E. coli*Fig. 4 *Enterobacter* spp.Fig. 2 *Proteus* spp.Fig. 5 *P. aeruginosa*Fig. 3 *K. pneumoniae*Fig. 6 *S. marcescens*

3.13 $\mu\text{g/ml}$ に大きな peak が認められた。また 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は、原液接種時には 9 株 (36%), 100 倍希釈液接種時には 6 株 (24%) 認められた。

K. pneumoniae (Fig. 3) では、原液接種時と 100 倍希釈液接種時では、MIC 分布に大きな差が認められた。すなわち原液接種時には 50~100 $\mu\text{g/ml}$ に 25 株中 15 株 (60%) が分布しているが、100 倍希釈液接種時には、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 10 株 (40%), 200 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株 (20%) 分布する 2 峰性となった。したがって累積感受性曲線でも 100 倍希釈液接種時のそれは、原液接種時の

ものよりかなり左寄りであった。

Enterobacter spp. (Fig. 4) では原液接種時には > 1,600 $\mu\text{g/ml}$ に 13 株 (52%) が分布し、また 100 倍希釈液接種時でも、1,600 $\mu\text{g/ml}$ に 7 株 (28%) 分布していた。

Fig. 7 *E. coli*

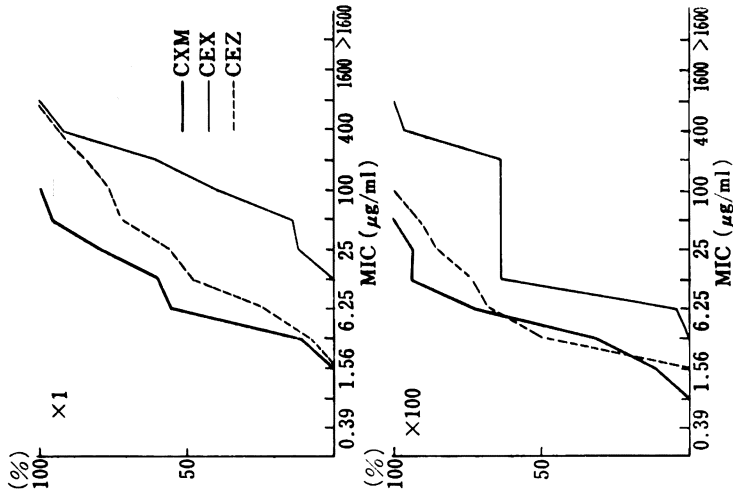


Fig. 8 *Proteus* spp.

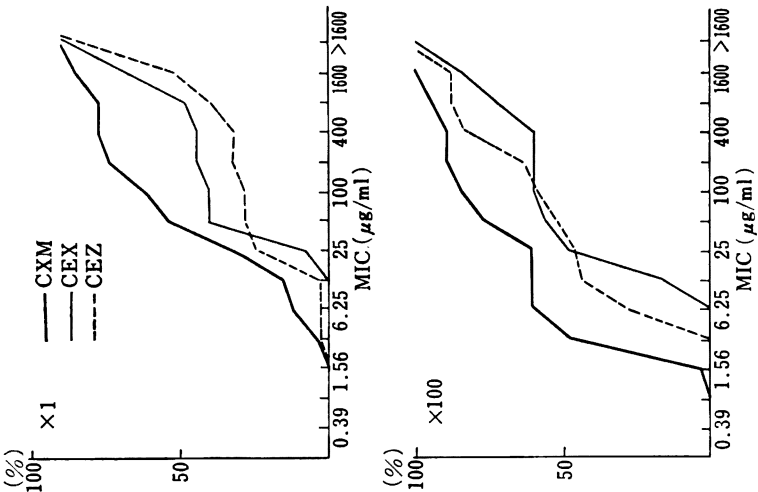


Fig. 9 *K. pneumoniae*

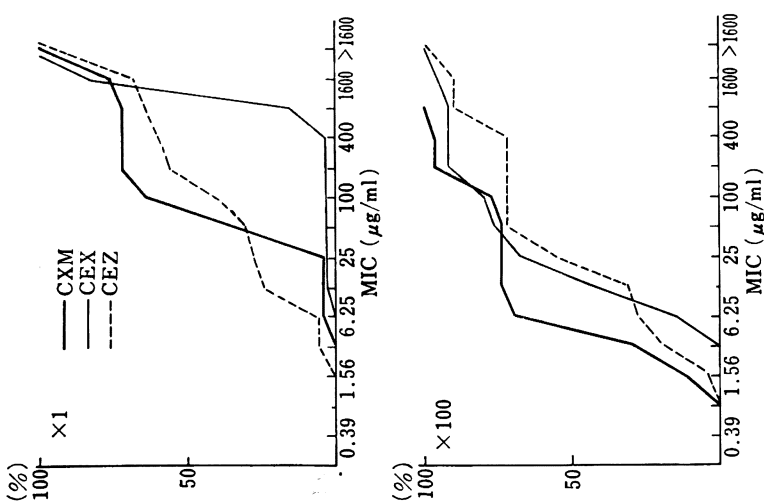
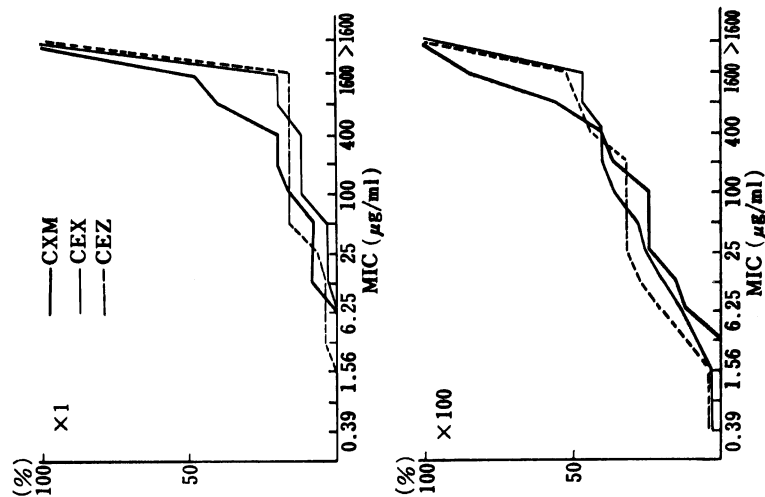
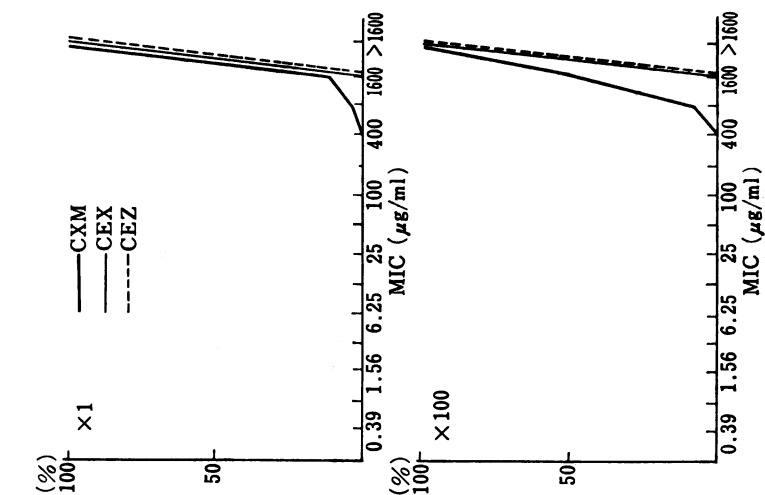
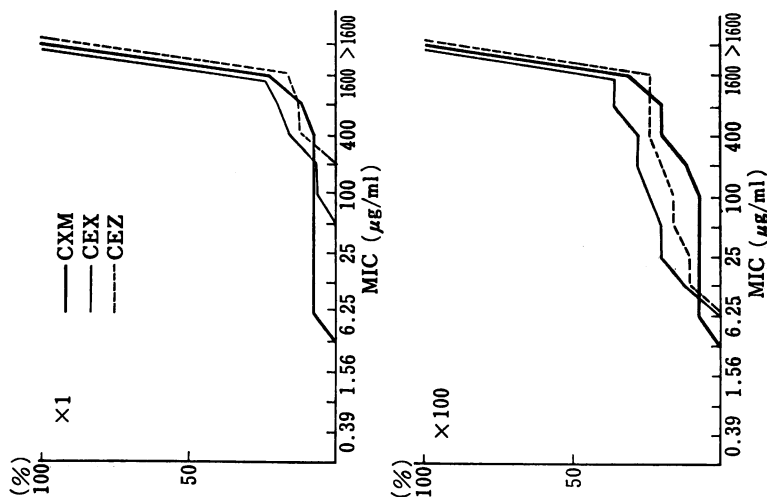


Fig. 10 *Enterobacter* spp.Fig. 11 *P. aeruginosa*Fig. 12 *S. marcescens*

P. aeruginosa (Fig. 5) では原液接種時には、22 株 (88%) が $>1,600 \mu\text{g/ml}$ であったが、100 倍希釈液接種時には $>1,600 \mu\text{g/ml}$ が 13 株 (52%) に減少し、 $1,600 \mu\text{g/ml}$ では 10 株 (40%) に増加したが、いずれにしろ高い MIC である。

S. marcescens (Fig. 6) では、原液接種時でもまた 100 倍希釈液接種時でも $>1,600 \mu\text{g/ml}$ を示すものが多かった。

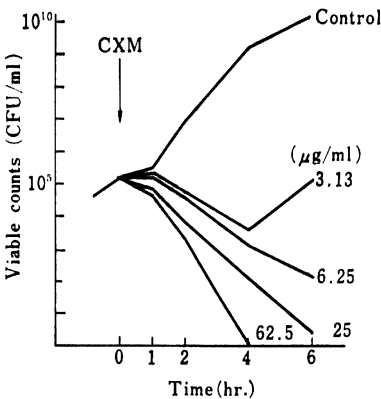
本剤の抗菌力を、CEX, CEZ のそれと比較すると、*E. coli* (Fig. 7) では原液接種時の累積感受性曲線の立ち上がりこそ、CEZ とほぼ同じであるが、濃度の上昇とともに本剤により左寄りとなり、100% 累積感受性率は、本剤では $100 \mu\text{g/ml}$ 、CEX, CEZ では $800 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし 100 倍希釈液接種時には、CEZ とほぼ同じであった。

Proteus spp. (Fig. 8) では、原液接種時ならびに 100 倍希釈液接種時ともに 3 剤の中では最も左寄りであった。

Table 1 MIC₅₀

		MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	
		1 ×	100 ×
<i>E. coli</i>			
	CXM	6.25	6.25
	CEX	200	12.5
	CEZ	25	6.25
<i>Proteus</i> spp.			
	CXM	50	6.25
	CEX	1,600	50
	CEZ	1,600	50
<i>K. pneumoniae</i>			
	CXM	100	6.25
	CEX	1,600	25
	CEZ	200	25
<i>Enterobacter</i> spp.			
	CXM	$>1,600$	800
	CEX	$>1,600$	$>1,600$
	CEZ	$>1,600$	1,600
<i>P. aeruginosa</i>			
	CXM	$>1,600$	$>1,600$
	CEX	$>1,600$	$>1,600$
	CEZ	$>1,600$	$>1,600$
<i>S. marcescens</i>			
	CXM	$>1,600$	$>1,600$
	CEX	$>1,600$	$>1,600$
	CEZ	$>1,600$	$>1,600$

Fig. 13 *E. coli* MIC (1× 6.25 ; 100× 3.13)



K. pneumoniae (Fig. 9) では、原液接種時には CEZ とほぼ同じであるが、100 倍希釈液接種時には、他の 2 剤よりも本剤に対して感受性の良いものが多いことを示す累積感受性曲線が得られた。

Enterobacter spp. (Fig. 10), *P. aeruginosa* (Fig. 11), *S. marcescens* (Fig. 12) では 3 剤間にはほとんど差は認めなかった。

これらの成績より MIC₅₀ (累積感受性率が 50% に達する MIC) を求めると、Table 1 のようになり、*E. coli*, *Proteus* spp, *K. pneumoniae* においては著しい差が認められた。

2. 抗菌作用型式について

E. coli (Fig. 13) では 100 倍希釈液接種時の 1 MIC (3.13 $\mu\text{g/ml}$) の濃度で作用させた場合、本剤添加後 4 時間までは生菌数は減少するが、6 時間目には再増殖していることが認められた。しかし、原液接種時の MIC (6.25 $\mu\text{g/ml}$) 以上の濃度を作用させると、その濃度の高さに応じて生菌数の減少はより短時間にそしてより著明になり、6.25 $\mu\text{g/ml}$ (原液接種時の 10 MIC) 作用させた場合には、4 時間目には生菌数は認められなかった。

一方、*P. mirabilis* (Fig. 14) においては 100 倍希釈液接種時の 1 MIC (1.56 $\mu\text{g/ml}$) を作用させた場合には、6 時間目まで生菌数は減少の一端を辿ったが、31.3 $\mu\text{g/ml}$ (原液接種時の 10 MIC) 作用させた場合にも 6 時間目でも $3 \times 10^3/\text{ml}$ の生菌数が測定された。

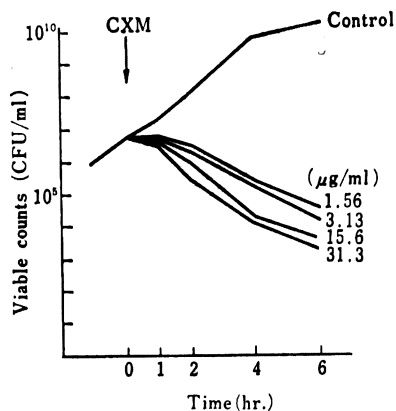
II. 吸収・排泄

1. 対象および方法

腎機能、肝機能の正常な患者に本剤の 750 mg を初回点滴静注したときの血中濃度ならびに尿中排泄につき検討した。

血中濃度および尿中濃度測定の際の培地には、下記の

Fig. 14 *Proteus mirabilis* MIC (1×3.13 ; 100×1.56)



本剤測定用培地を用い、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。なお、検体の希釈には 0.1M phosphate buffer を用いた。

ペプトン	5.0g
肉エキス	3.0g
クエン酸ナトリウム	10.0g
塩化ナトリウム	5.0g
寒天	15.0g
蒸留水	1,000 ml
(pH. 6.4~6.6)	

2. 結果

われわれの2例の検討では、本剤 750 mg 点滴静注時 (1時間の点滴) の最高血中濃度は、点滴終了時にAで 54.5 $\mu\text{g/ml}$, Bで 51.5 $\mu\text{g/ml}$ が得られたが、その後の減衰は極めて速やかであり、点滴終了1時間後 (点滴開始より2時間目) では、Aは 13.8 $\mu\text{g/ml}$, Bは 18.2

$\mu\text{g/ml}$ で最高血中濃度の 1/3 弱であった。また点滴終了5時間後 (点滴開始6時間後) にはAは 1.0 $\mu\text{g/ml}$, Bは 3.4 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 15)。これらの血中濃度の半減期は、Aで60分, Bでは74分であった。

一方、尿中排泄 (Fig. 16) についてみると、6時間までの尿中回収率は、Aは96.3%, Bは90.7%で極めて良好であった。この際の尿中濃度は、0~2時間尿で、Aでは 1,700 $\mu\text{g/ml}$, Bでは 1,380 $\mu\text{g/ml}$ であり、4~6時間尿では、Aで 450 $\mu\text{g/ml}$, Bでは 210 $\mu\text{g/ml}$ であった。

III. 臨床的検討

1. 対象

昭和52年6月から11月まで札幌医大泌尿器科に入院中の各種慢性複雑性尿路感染症患者10例に本剤を投与した。その内訳は上部尿路感染症4例, 下部尿路感染症6例で、うち5例に尿道留置カテーテルが設置されていた。

基礎疾患は、腫瘍、結石、神経因性膀胱、水腎症などである。年齢構成は29歳から76歳までで、男5例, 女5例であった。

2. 投与量および投与方法

1日 1.5g または 3.0g を投与した投与方法は1回 750 mg あるいは 1.5g を5%ブドウ糖液 250 ml に溶解して、1日2回点滴静注 (点滴時間 30分~1時間) した。

投与期間は原則的には5日間としたが、治療しても解熱せず3日間で中止した症例が2例ある。投与前後に検尿、尿細菌培養および検血、血液生化学などの臨床検査を施行し、前後の検査値を比較検討した。

Cefuroxime 投与中は臨床効果に影響を及ぼす薬剤の投与は一切行なわなかった。

Fig. 15 Blood level of cefuroxime 750 mg D. I.

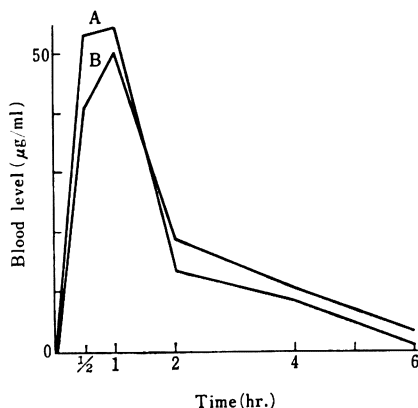


Fig. 16 Urinary recovery of cefuroxime

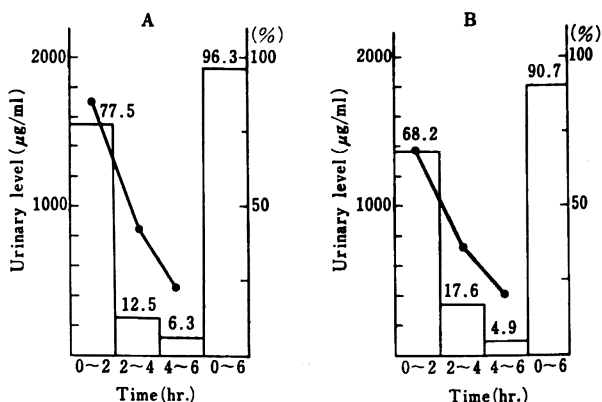


Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefuroxime

No.	Age Sex	Diagnosis (UTI)	Underlying disease	Cath- eter	UTI group	Dose (g×day)	Before treatment			After treatment			Effect Remark
							WBC	Species	Counts	WBC	Species	Counts	
Daily dose 3.0g													
1	51, ♀	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	+	I	3.0×5	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	10~15	<i>S. marcescens</i>	<10 ³	+
2	29, ♀	Chronic pyelonephritis	1. vesicoureteral reflux	+	I	3.0×5	5~6	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	10~20	<i>P. aeruginosa</i>	<10 ³	+
3	45, ♂	Chronic pyelonephritis	Ureteral stricture	+	I	3.0×3	+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	B.Tempe- rature didnot failed
4	69, ♂	Chronic cystitis	Bladder tumor	—	IV	3.0×5	##	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ >10 ⁵	15~20	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	—
Daily dose 1.5g													
5	65, ♂	Chronic cystitis	B. P. H.	+	I	1.5×5	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	8~12	<i>Citrobactor</i>	10 ⁴	+
6	76, ♂	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	+	I	1.5×5	10~15	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	10~15	(—)		+
7	47, ♀	Chronic pyelonephritis	Bil. renal stones	—	III	1.5×5	8~10	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	5~6	(—)		+
8	47, ♀	Chronic pyelonephritis	Bil. renal stones	—	III	1.5×5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	7~8	(—)		+
9	46, ♂	Chronic pyelonephritis	Bil. renal stones	—	III	1.5×3	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	##	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	B.Tempe- rature didnot failed
10	69, ♀	Chronic cystitis	Bladder tumor	—	IV	1.5×5	##	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	10~15	(—)		+

Table 3 Overall clinical efficacy of cefuroxime in each group

Group		No. of cases	Excellent	Good	Poor	overall effective rate (%)
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	5(3)		4(2)	1(1)	80
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3		2	1	67
	4th group (Lower UTI)	1		1		100
	Sub total	9		7	2	78
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)					
	6th group (No indwelling catheter)	1(1)			1	0
	Sub total	1(1)			1	0
Total		10		7	3	70

() : daily dose 3.0g

3. 結 果

効果の判定は全例 UTI 研究会の複雑性尿路感染症に対する“薬効評価基準¹⁾”にしたがって行なった。

10例の臨床使用成績は Table 2 に示した。有効 7 例、無効 3 例で 70% と比較的高い有効率を示した。

疾患病態群別に効果の判定を行なうと Table 3 のとおりである。10例と症例数が少ないので詳細な検討は行ないえないが、Simple infection では 9 例中 7 例の有効で 78% の有効率を示した。Mixed infection である第 6 群の 1 例は無効であった。

なお、投与量別すなわち 1 日 3.0g 投与群と 1.5g 投与群にわけて検討しても有効率に有意の差は認められなかった。

起炎菌別に検討してみると、Table 4 のとおり *E. coli* 3 例中全例に有効、*Klebsiella pneumoniae* 2 例中 2 例共に有効であった。その他 *Pseudomonas aeruginosa* は 3 例中 2 例に、また *Serratia marcescens* も 3 例中 1 例にのみ有効であった。

Table 4 Bacteriological response to cefuroxime

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	3(1)	3(1)(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2(1)	2(1)(100%)	
<i>S. marcescens</i>	3(1)	1 (33%)	2(1)
<i>P. aeruginosa</i>	3(2)	1 (33%)	2(2)

() : daily dose 3.0g

副作用としては、特に自覚的に異常を訴えた症例はなかった。投与前後の臨床検査成績を Fig. 17 に示した。一般血液検査では特に異常と思われる変動は認められなかったが、血液生化学検査では、Al-P の上昇を認めたものが 2 例あったが GOT, GPT はいずれも正常で、また Cefuroxime 投与後正常に復した。

IV. 考 按

1. 抗菌力(MIC)

本剤は β -lactamase に対して抵抗性であり、従来の Cephalosporin 系薬剤よりも、Cepharmycin 系薬剤であ

Fig. 17-1 (b : before, a : after)

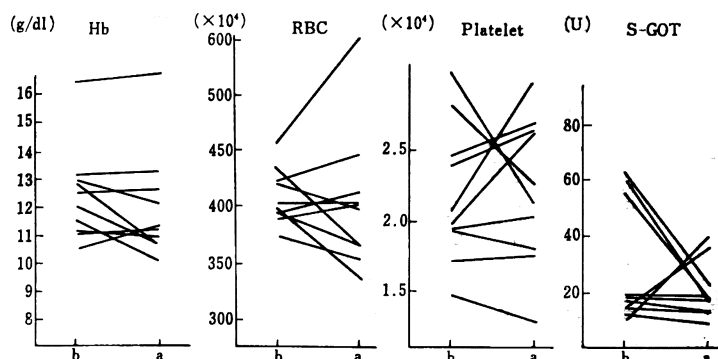
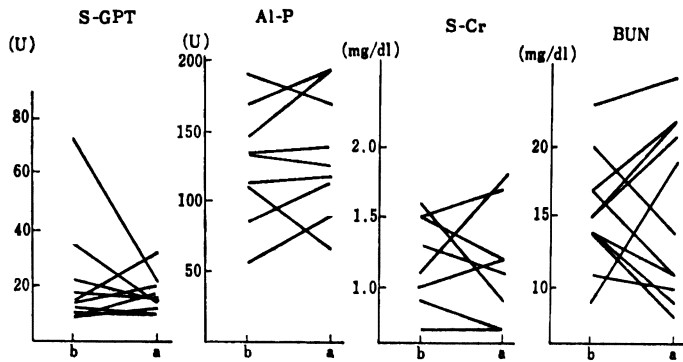


Fig. 17-2



る Cefoxitin (CFX) に近い性格を有しているといわれる²³⁾。

RICHMOND⁴⁾によると、本剤は *P. aeruginosa* から抽出された β -lactamase のうち、type Ia, Id, IIIa に対しては極めて安定であり、type Nc によって極めてわずかに水解 (CER の Hydrolysis rate を 100 とすると、本剤は 1.3) されるとしている。また O'CALLAGHAN⁵⁾ は種々の菌種から分離した β -lactamase のうち、*K. aerogenes* 由来の type N および *B. cereus* 由来の type I により水解されるとしているものの、従来のものと比較すると、Hydrolysis rate はかなり低いようである。

本剤の抗菌作用の型式については、GOODWIN⁶⁾ が Biophotometer を用いて検討しているが、*E. coli*, *Klebsiella* についてみると、本剤は細菌の増殖を抑制はするが、Bacteriolysis は infrequent であり、先述の CFX とは明らかに異なった抗菌作用の機作が存在するようである。また彼らは、Growth studies 中に培養液中の薬剤濃度を check したところ、CET の場合には添加後 32 $\mu\text{g/ml}$ から 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に減衰し、その結果細菌の再増殖が生ずるが、本剤の場合には培養液中の濃度減衰は起らずに当初の濃度が維持され、細菌の再増殖は生じなかったという。

β -lactamase に対して安定であることが、抗菌作用の増強、抗菌作用の spectrum の拡大につながることは当然の結果として予想されるところである。O'CALLAGHAN⁵⁾ の検討では、Gram positive cocci に対しては、CET と比較して大きな抗菌力の差は認められないが、Gram negative rods (GNR) に対しては、多くのものにおいて、本剤が CET よりすぐれている。さらに JONES⁷⁾ らは約 6,000 株の GNR について本剤と CET の MIC を測定しているが、やはり O'CALLAGHAN⁵⁾ と同様の傾向の成績を得ている。

これらの報告に共通していることは、本剤の *E. coli*,

indole negative *Proteus* に対する抗菌力 (MIC) はもちろんすぐれているが、それ以上に従来の Cephalosporin 系薬剤では充分な抗菌効果を期待し得なかった *Enterobacter* spp, *S. marcescens* や、比較的 MIC の高かった indole positive *Proteus* に対しても強い抗菌力を有しているということである。JONES ら⁷⁾によると *Enterobacter* 357 株中 311 株 (87%) の MIC は、32 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、O'CALLAGHAN ら⁵⁾の成績では 138 株中 122 株 (88%) は 16 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されるとしている。また *S. marcescens* についても、JONES ら⁷⁾によると 57% は 32 $\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止されている。

われわれの成績についてみると、各菌種の MIC の分布は、*E. coli* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\times$), 6.25 $\mu\text{g/ml}$, (1 $\times$), *Proteus* spp. では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\times$), 50 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\times$), *K. pneumoniae* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\times$), 50~100 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\times$) に peak が認められ比較的良好といえる。しかし *Enterobacter* spp, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* では、いずれも >1,600 $\mu\text{g/ml}$ (100 $\times$), >1,600 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\times$) に多くが分布し、また MIC₅₀ についてみても、上記の数値がほぼ概当している。したがってこれから判断するかぎりでは、*Enterobacter* spp, *P. aeruginosa* あるいは *S. marcescens* に対する抗菌力は先きの報告ほど良いとはいいい切れないと考えられる。

一方、CEX, CEZ と比較した場合、本剤の *Proteus* spp. に対する抗菌力は、著明にすぐれており、また *E. coli* に対してもやや強い。*K. pneumoniae* においても、原液、100 倍希釈液接種時の MIC の分布は、CEX, CEZ よりすぐれており、特に 100 倍希釈液接種時の場合には、25 株中 17 株 (68%) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止されている。*Enterobacter* spp. については前述のように期待したほどの抗菌力は得られず、CEX, CEZ とはほぼ同等であった。

第26回日本化学療法学会総会⁹⁾での新薬シンポジウムでも、われわれと類似の成績が示されている。今回われわれの検討に含まなかった菌種のうち、主なものについてみると、*Citrobacter*, *Hafnia* に対しては従来の Cephalosporin よりすぐれており、また *P. cepacia* では34株中13株(38%)は12.5 µg/ml以下のMICである。

本剤の抗菌力の特徴として *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対するものがある。このうち、われわれの泌尿器科に関連あるものとして *N. gonorrhoeae* がある。PHILLIPS ら⁹⁾によると本剤は、いわゆる Cephalosporin 系薬剤の中では最もすぐれており、また Penicillin G に抵抗性の *Serratia* に対しても抗菌効果が期待できるとしている。上記の新薬シンポジウムでも同様の成績が報告されている。

本剤の作用型式については、先の O'CALLAGHAN ら⁹⁾が viable count で検討したところ 1MIC 前後の濃度で著明な殺菌効果が認められ、その作用は GPC よりも GNR に対して、より著明であるとしている。

われわれの成績では、*E. coli* の場合 100 倍希釈液接種時の 1MIC (3.13 µg/ml) では、添加後4時間目までは生菌数は減少するが、6時間目では再増殖している。しかし、原液接種時の 1MIC (6.25 µg/ml) では、再増殖は認められていない。一方、*P. mirabilis* では *E. coli* の場合とは明らかに異なった反応が見られている。すなわち濃度依存性の生菌数減少は見られるものの、100 倍希釈液接種時の 1MIC (1.56 µg/ml) の添加でも再増殖は認められず、また原液接種時の MIC の 10 倍濃度 (31.3 µg/ml) を作用させても *E. coli* の場合ほど著明な生菌数減少は認められていない。

新薬シンポジウムでは、*E. coli* と *C. freundii* に対する本剤の Growth studies が報告されているが、*C. freundii* の本剤に対する反応は、われわれの場合の *P. mirabilis* のそれと類似のものであった。

2. 体内動態

今回の検討対象は、尿路感染症を有する患者であるが、臨床検査上、腎機能、肝機能に異常は認められず、したがって得られた成績も健康成人を対象にした場合とほぼ同じと判断される。

今回は 750 mg 点滴静注 (点滴時間 60 分) 時の検討であるが、最高血中濃度は点滴終了時 (平均 53.1 µg/ml) に得られたが、その後の濃度減衰は速やかであり、その半減期は平均 67 分であった。これらの成績は第26回日本化学療法学会総会での報告⁹⁾とほぼ同値であり、また血中濃度の半減期については、FOORD¹⁰⁾ が one shot 静注時に算定したものと大差ない。

一方、尿中排泄については、平均 93.5% の尿中回収率が得られ、また尿中濃度も 0~2 時間尿で平均 1,540 µg/ml と高濃度が得られた。これらはいずれも本剤が腎から極めて良く、排泄されることを示しているが、FOORD¹⁰⁾ が renal clearance を検討した成績でもうかがわれ、Creatinine clearance 値を上回る Cefuroxime clearance 値が得られている。

さて、今回われわれが得た 750 mg 点滴静注時の体内動態を本剤の抗菌力 (MIC) との比較で検討してみると、*E. coli*, *Proteus* spp. および *K. pneumoniae* に対しては、充分抗菌効果が期待できよう。しかし、われわれの検討では、本剤の *S. marcescens* や *Enterobacter* に対する抗菌力 (MIC) は期待したほど強力なものではなく、したがって今回のような 750 mg の点滴静注では決して充分ではないと思われる。したがってこのような菌種に対する場合は 1.5 g を2時間かけて点滴静注するか、あるいは 750 mg を1日3回点滴静注するような方法が臨床的にはより良いと思われる。

今回のわれわれの臨床成績をみると、確かに総合効果では有効と判定されているが、細菌学的効果は減少あるいは菌交代となっているものが少なからず見られている。このような現象の一因が 750 mg の点滴静注時の体内動態にある可能性も否定できないだろう。

3. 臨床的検討

複雑性尿路感染症症例に Cefuroxime を投与して、その臨床効果を検討したが、有効率は 70% と複雑性感染症にしては高い有効率であると考ええる。疾患病態群別について検討したところでは症例数も少ないため著明な差は認められないが、カテーテル留置症例 5 例中 4 例と 80% に有効を認め、これに対して非留置例 5 例中 3 例が有効であった。カテーテル留置例での有効率の低下が認められないことは興味あることと考える。

E. coli, *Klebsiella* に対しては期待どおりの効果を示したが、MIC の高い *Pseudomonas* や *Serratia* の細菌群に対しては、*Pseudomonas* では 3 例中 2 例に、*Serratia* では 3 例中 1 例のみに有効の結果となっていた。

本剤による自覚的副作用は 1 例も認められなかった。全例 Cefuroxime 投与前に皮内テストで陰性であることを確認しているわけであるが、本剤による allergy 反応にもとづく諸種の副作用も認められなかった。

臨床検査上では、2 例に一時的な Al-P の上昇を認めたが、それらの症例をも含めて GOT, GPT は全例正常であった。

文 献

- 1) UTI 研究会 (代表、大越正秋): UTI 薬効評価基

準, 第一版

- 2) DOUST, D. R. ; H. R. ONISHI, H. WALLICK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cephameycins, a new family of β -lactam antibiotics: antibacterial activity and resistance to β -lactamase degradation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3 : 254~261, 1973
- 3) MILLER, A. K. ; E. CELOZZI, B. A. PELAK, E. O. STAPLEY & D. HENDLIN : Cephameycins, a new family of β -lactam antibiotics III. *in vitro* studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2 : 281~286, 1972
- 4) RICHMOND, M. H. & S. WOTTON : Comparative study of seven cephalosporins : susceptibility to β -lactamase and ability to penetrate the surface layers of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 : 219~222, 1976
- 5) 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
- 6) GOODWIN, C. S. & J. P. HILL : Lysis of enterobacteria by Cefoxitin, Cefuroxime and Cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 : 26~30, 1977
- 7) JONES, R. N. ; P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, A. L. BALL & C. THORNSBERRY : Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin : Collaborative *in vitro* susceptibility comparison with Cephalothin against 5,887 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12 : 47~50, 1977
- 8) 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
- 9) 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
- 10) FOORD, R. D. : Cefuroxime : Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9 : 741~747, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

AKIRA NISHIO, CHOSHO ENATSU, SHIGERU SAKAI, AKIKO

HOSHIKAWA and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Chief director : Prof. YOSHIKI KUMAMOTO)

Antibacterial, pharmacokinetic and clinical studies have been carried out with cefuroxime, a new parenteral cephalosporin. The results obtained were as follows.

(1) Antibacterial activity

Cefuroxime was highly active against *E. coli*, *Proteus* spp. and *K. pneumoniae*, while inactive against *Enterobacter* spp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

Comparing with cephalixin and cefazolin, cefuroxime is more active against *E. coli*, *Proteus* spp. and *K. pneumoniae*, while similar against *Enterobacter* spp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa* without activity.

(2) Pharmacokinetics

Single dose of 0.75g cefuroxime was given by drip infusion to 2 patients with normal renal and hepatic function.

Mean peak serum concentration of 53.1 $\mu\text{g/ml}$ was assayed at the completion of infusion, and 2.2 $\mu\text{g/ml}$ were measured 5 hours after infusion.

In this study cefuroxime had a mean serum half life of 67 minutes and a mean urinary recovery of 93.5% at parenteral dose.

(3) Clinical study

Cefuroxime treatment was performed in 10 cases of complicated urinary tract infections due to *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. The antibiotic was given by drip infusion at daily dose from 1.5 to 3.0g for 5 days.

Of 10 patients, 7 had good and 3 had poor over-all clinical response. The drug was well tolerated in the present study, though a slight elevation of Al-Pase was noticed in 2 patients.