

## Cefuroxime の抗菌力と臨床効果

堀江正宣・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任 西浦常雄教授)

$\beta$ -lactamase に安定な新しいセファロsporin C系抗生剤である Cefuroxime について基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

グラム陽性および陰性の標準株 17 株, 尿路由来 Ampicillin 耐性 *E. coli* 98 株, *Klebsiella* 52 株, *P. mirabilis* 50 株に対する抗菌力は Cefazolin と同程度もしくはそれ以上であった。特に *P. mirabilis* に対しては 80% 以上が 6.25 $\mu$ g/ml 以下にあった。Cefuroxime 750mg を健康男子に静注した際の尿中濃度の peak は投与後 30 分にあり, その濃度は 3,400 $\mu$ g/ml であり, 6 時間までの尿中回収率は 88.5% と高率であった。その際の尿中代謝物を Bioautogram で検討したところ, Cefuroxime が唯一の抗菌活性物質であった。

上部および下部の各種尿路感染症 10 例に本剤 1 回 750mg 1 日 2 回筋注または 1 回 1,500mg 1 日 2 回静注の 5 日間投与により, 本剤の臨床効果を検討した。急性尿路感染症 2 例にはいずれも著効を示し, 慢性複雑性尿路感染症 8 例では 63% の有効率であった。副作用は筋注時に一過性の疼痛がみられたほかは, 特記すべきものはみられなかった。その他, 肝, 腎機能など臨床検査においても異常は認められなかった。

Cefuroxime(以下 CXM と略す) は, 英国の Glaxo 社研究所で開発された注射用セファロsporin系抗生物質で, 7 位の amino 基に, 2-methoxyiminofurylacetic acid を結合させたもので, Fig. 1 に示す化学構造式をもつ。この側鎖の変化により,  $\beta$ -lactamase に対する安定性を高め, セファロsporin 耐性の *Staphylococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* および *Citrobacter* などにも抗菌力を示すことが特徴的である<sup>1)2)</sup>。CXM は, 腸管よりほとんど吸収されず<sup>3)</sup>, 筋注および静注で比較的高い血中濃度が得られ, 尿中回収率も 80~90% と高い。

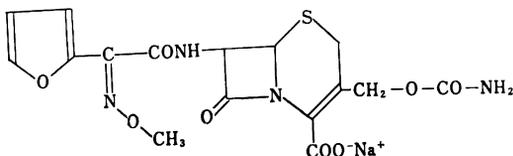
今回われわれは若干の基礎的検討とともに, 尿路感染症に対する CXM の臨床効果について検討を加えたので報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力の検討

## 1) 実験方法

Fig. 1 Structural formula of cefuroxime, sodium salt



教室保存の標準株 17 株(グラム陽性菌 6 株, グラム陰性菌 11 株)と, 各種尿路感染症の尿中から分離された Ampicillin (以下 ABPC と略す) 耐性の *E. coli* 98 株と, *Klebsiella* 52 株, *Proteus* 50 株について, Cefazolin (以下 CEZ と略す) を対照薬剤として MIC を測定した。なお培地は Heart infusion agar (榮研) を用い, 測定法は日本化学療法学会標準法に従った。

## 2) 実験成績

標準株に対する抗菌力は, CXM, CEZ とともに *P. aeruginosa* 以外の菌株に対しては強い抗菌力を示した。グラム陽性菌では CEZ のほうが 1~2 管程度すぐれた抗菌力を示し, グラム陰性桿菌に対しては大差がなかった (Table 1)。また, ABPC 耐性の臨床分離 *E. coli* 98 株の感受性分布は, 原液接種の場合 MIC 分布の peak は一峰性であり, CXM, CEZ とともに 12.5 $\mu$ g/ml を示した。100 倍希釈液接種では, 両剤とも MIC 分布の peak は 6.25 $\mu$ g/ml となり, 1 管程度強い抗菌力を示した (Fig. 2)。

*Klebsiella* 52 株に対する MIC 分布の peak は, 原液接種の場合 CXM 12.5 $\mu$ g/ml, CEZ 3.13 $\mu$ g/ml と, CEZ のほうが 2 管すぐれていた。希釈液を用いた場合は CXM が 6.25 $\mu$ g/ml, CEZ は 3.13 $\mu$ g/ml を示し, 接種菌量による影響は CXM の場合に強く現われた (Fig. 3)。

*P. mirabilis* 50 株に対する MIC 分布の peak は,

Table 1 Antibacterial activity of CXM and CEZ against standard strains (MIC  $\mu\text{g/ml}$ )

organism	CXM		CEZ	
	$10^8$	$10^9$	$10^8$	$10^9$
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	6.25	6.25	3.13	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> KP	0.78	0.78	3.13	1.56
<i>Escherichia coli</i> O14 K 7	25	6.25	3.13	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.78	$\leq 0.20$	3.13	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	50	3.13	50	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Shogen	$>100$	$>100$	$>100$	$>100$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	50	12.5	$>100$	$>100$
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	25	12.5	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	1.56	1.56	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	0.78	0.39	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> MB 2786	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 0538 P	0.78	0.78	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	0.78	0.39	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$

Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract (98 strains)

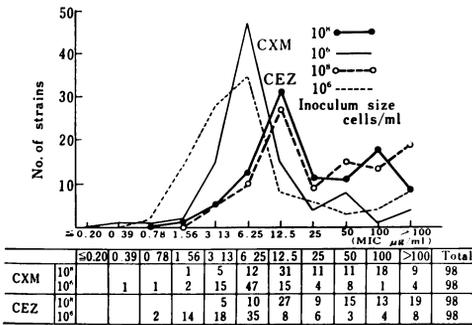
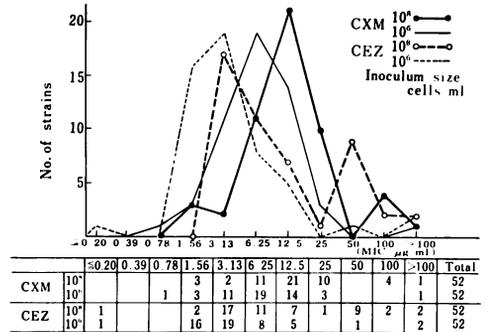


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract (52 strains)



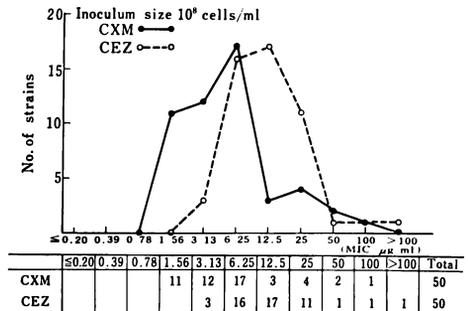
CXM 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CXM のほうがすぐれた抗菌力を示した。特に CXM では 40 株 (80%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下に集中したことが注目される (Fig. 4)。

2. 尿中排泄の検討

1) 実験方法

健康人男子 1 名に, CXM 750 mg を生食 20 ml に溶解させ, 空腹時に one shot 静注を行ない, その 1, 2, 4, 6 時間後に尿を採取し, 尿中濃度を薄層カップ法で測定した。検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い, 培地は 1% クエン酸ナトリウム添加 Heart infu-

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract (50 strains)



sion agar(栄研)を使用した。検体はミリポアフィルター(0.22 $\mu$ )で滅菌後、CXMの体液濃度測定法に従い、1/15M phosphate buffer (pH 7.2)で希釈した。

## 2) 実験成績

尿中濃度の peak は、one shot 静注後 30 分にあり 3,400 $\mu$ g/ml であった。回収率は、0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間の間にそれぞれ 37.8%, 27.0%, 17.9%, 5.6% を示し、6 時間後の総回収率は 88.3% と良好な成績を得た (Fig. 5)。

## 3. 尿中代謝物の検討

### 1) 実験方法

CXM 静注後の尿中代謝物の有無を検討する目的で以下の実験を行なった。すなわち尿中濃度測定時に採取した尿の一部を検体として使用し、Thin layer chromatography を行なったのち Bioautogram を作成した。Solvent として、Acetonitrile : 蒸留水 = 4 : 1 を用い、Adsorbent には MERCK 社の Silicagel sheet 60 F 254 を用いた。検定菌としては、*B. subtilis* ATCC 6633 株を、また Medium は Heart infusion agar(栄研)を用いた。

Fig. 5 Urinary excretion of CXM (750 mg i. v.)

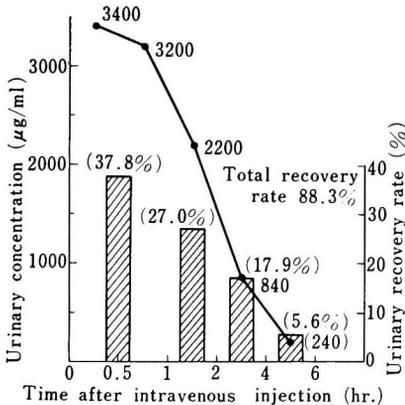
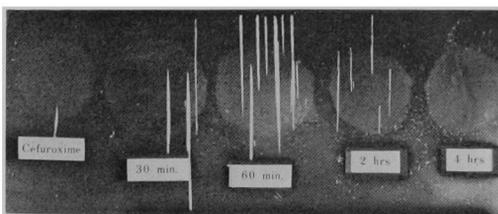


Fig. 6 Bioautogram of human urine after intravenous injection of CXM (750 mg)

Adsorbent : Silicagel sheet 60 F 254 (MERCK)  
Solvent : Acetonitrile/Water (4 : 1)  
Test organism : *B. subtilis* ATCC 6633  
Medium : H. I. Agar (Eiken)



## 2) 実験成績

CXM 750 mg one shot 静注後 30 分から 4 時間までの尿を用いた検討では、対照に用いた CXM の Rf 値と一致した spot のみを検出し、その他の spot を認めなかった。すなわち尿中の唯一の抗菌活性物質は CXM のみであることを確認した (Fig. 6)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および投与方法

各種尿路感染症 10 例に CXM を投与してその効果を検討した。対象疾患は、急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎各 1 例と、慢性複雑性膀胱炎 4 例、複雑性腎盂腎炎 4 例の計 10 症例である。

CXM の投与方法は、1 回 750 mg を 1 日 2 回筋注で投与、あるいは 1 回 1,500 mg を one shot 静注で 1 日 2 回投与とし、原則として 5 日間投与した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従って行なった。

### 2. 臨床成績

CXM の投与を行なった尿路感染症の症例を Table 2 に一括して示す。

尿路感染症に対する CXM の臨床効果をまとめると、急性尿路感染症では 2 例と症例は少ないがいずれも著効であった。次に慢性尿路感染症をグループ別に効果判定をしてみた (Table 3)。単独感染例 3 例、混合感染例 5 例で、その有効率はそれぞれ 67%, 60% となつて、いわゆる難治性尿路感染群である 1, 5, 6 群が主体を占めるにもかかわらず、Total で 63% と良好な有効率を示した。次に上記 8 例について、膿尿、細菌尿の消長から総合臨床効果を判定した (Table 4)。膿尿に対する効果は正常化と減少化をあわせて 3 例 (38%) と低いが、細菌尿に対する効果としての陰性化は 5 例 (63%) にみられ、総合臨床効果は著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例となり、有効率は 63% であった。膿尿と細菌尿に対する効果に懸隔を生じたのは、症例数が少ないために 1~6 群を一括して判定したが、その中にはカテーテル留置症例が 3 例と多いことも一要因であろうと考えられる。

次に起炎菌別の効果のみをみると Table 5 のようである。*P. aeruginosa* は 3 株中 2 株が持続したが、その他の菌株に対しては良好な成績を示し、CXM 投与後の出現菌は *P. aeruginosa* と腸内細菌以外のグラム陰性桿菌が各 1 株認められた。

副作用の検討では、10 症例全例とも自覚的な副作用を認めなかった。筋注例 5 例では注射部位に一過性の疼痛を認めたが、硬結などの後遺症を残した例は認めない。

次に、肝機能、腎機能検査所見の検討では、CXM 投与前後の検査値の変動はいずれも正常範囲で異常値を認

Table 2-A. Clinical summary of simple UTI cases treated with CXM

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effect
			Dose (g × times/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC		
1	81 F	A. S. C.	0.75 × 2	i. m.	5	Pain on urination	(卅) (-)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 <sup>7</sup> (-)	6.25 (-)	Excellent	(-)
2	27 F	A. S. P.	1.5 × 2	i. v.	5	High fever	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup> (-)		Excellent	(-)

A. S. C. : acute simple cystitis, A. S. P. : acute simple pyelonephritis

Table 2 continued-B. Clinical summary of complicated UTI treated with CXM

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U. T. I. grouping	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effect
					Dose (g × times/day)	Route & Duration (day)		Species	Count	MIC		
1	72 M	C. C. C. Prostatic cancer	(-)	G-6	0.75 × 2	i. m. 5	(+) (±)	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 <sup>6</sup> (-)		Good	(-)
2	69 M	C. C. C. Penile cancer	(+)	G-1	0.75 × 2	i. m. 5	(+) (±)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	Poor	(-)
3	23 M	C. C. C. Urethral injury	(+)	G-5	1.5 × 2	i. v. 5	(+) (卅)	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> NF-GNB	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	1.56 1.56	Poor	(-)
4	80 M	C. C. C. Prostatic cancer	(+)	G-5	1.5 × 2	i. v. 5	(卅) (卅)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>		Poor	(-)
5	66 M	C. C. P. Pelvic cancer	(-)	G-6	0.75 × 2	i. m. 5	(+) (+)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 <sup>4</sup> (-)		Good	(-)
6	24 F	C. C. P. Hydronephrosis	(-)	G-3	0.75 × 2	i. m. 5	(卅) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup> (-)		Good	(-)
7	51 M	C. C. P. Ureteral stone	(-)	G-6	1.5 × 2	i. v. 5	(+) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>7</sup> (-)	6.25 >100	Excellent	(-)
8	58 F	C. C. P. After nephrectomy	(-)	G-3	1.5 × 2	i. v. 5	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup> (-)	3.13	Excellent	(-)

C. C. C. : chronic complicated cystitis

C. C. P. : chronic complicated pyelonephritis

\*: before treatment  
after treatment

NF-GNR : Nonfermenting Gram-negative Rod excluding *P. aeruginosa*

めなかった。また末梢血赤血球数値が5例とも投与後で減少傾向にあるが、推計学上有意の差を認めていない (Fig. 7, 8)。

### III. 考 按

尿路感染症原因菌として頻度の高い *E. coli*, *Kleb-*

*siella*, *P. mirabilis* に対する MIC は, CEZ のそれと比較して同程度もしくはそれ以上の成績であった。特に *P. mirabilis* 50 株では 80% 以上が 6.25 μg/ml 以下に集中した点は注目される点である。O'CALLAGHAN ら<sup>1)</sup>の報告でも 75% が 2 μg/ml 以下に集中したと述べ

Table 3 Chronic complicated U. T. I. overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
			Type of infection (%)	Simple or Mixed (%)				
Simple infection	1 st group (Indwelling catheter)	1	13	38	0	0	1	0
	2 nd group (Post prostatectomy)	0	0		1	1	0	100
	3 rd group (Upper U. T. I.)	2	25		0	0	0	0
	4 th group (Lower U. T. I.)	0	0		1	1	1	67
	Subtotal	3	38					
Mixed infection	5 th group (Indwelling catheter)	2	25	62	0	0	2	0
	6 th group (No Indwelling catheter)	3	38		1	2	0	100
	Subtotal	5	62		1	2	2	60
Total		8		100	2	3	3	63

Table 4 Overall clinical efficacy of 0.75 or 1.5 g×2/day, 5 days treatment with CXM in complicated U. T. I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	2	5/8(63%)
Suppressed	0	0	0	0/8(0%)
Replaced	0	0	1	1/8(13%)
Unchanged	0	0	2	2/8(25%)
Efficacy on pyuria	2/8(25%)	1/8(13%)	5/8(63%)	Case total 8
□ Excellent	2 (25%)		Overall effectiveness rate 5/8(63%)	
▨ Good	3 (38%)			
■ Poor	3 (38%)			

ている。また NORRBY<sup>2)</sup>によれば、 $\beta$ -lactamase 産生の Indole positive *Proteus* sp. に対しては、Cefoxitin (以下 CFX と略す) が最もすぐれており、次いで Cephaloridine (以下 CER と略す)、CXM の順の抗菌力であり、本剤は比較的すぐれているとしている。同様に Indole negative *Proteus* sp. に対する抗菌力は、CER, CFX, CXM の順となっている。

一方、本邦では五島<sup>3)</sup>の集計報告によると、*P. mirabilis* では、CXM, CER の順で CXM が最もすぐれた抗菌力を示し、*P. vulgaris* では、CFX 以外は 100 $\mu$ g/ml 以上に集中して、CXM の少数株が 6.25 $\mu$ g/ml 以下に散見される程度である。*P.morganii* も、CFX について成績が良好で、特に *P. rettgeri* に関しては、CXM の MIC は 0.78 $\mu$ g/ml に認め、CFX と同様に他のセファロsporin 系薬剤の抗菌力を凌駕しており、本剤の特徴の

Table 5 Bacteriological response

	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	persisted	No. of strains appeared after treatment
Acute	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0	0
	<i>E. coli</i>	1	1 (100)	0	0
Chronic	<i>E. coli</i>	3	3 (100)	0	0
	<i>S. faecalis</i>	4	3 ( 75)	1	0
	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1 ( 33)	2	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0	0
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0	0
	<i>P.morganii</i>	1	1 (100)	0	0
	Non fermentative GNB	0	0 ( 0)	0	1

Fig. 7 Influence of CXM on liver function

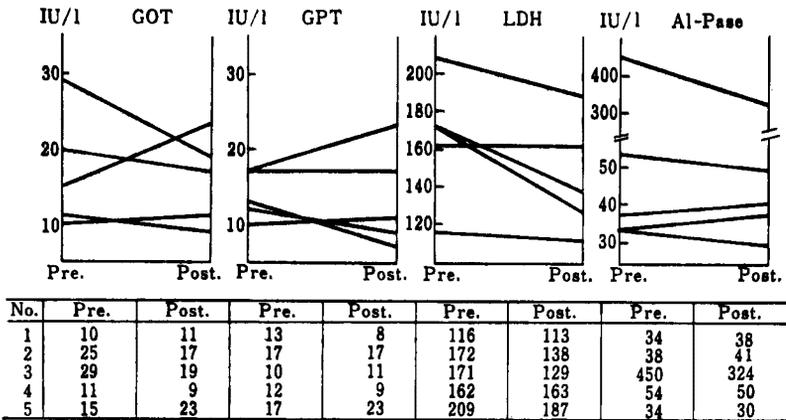
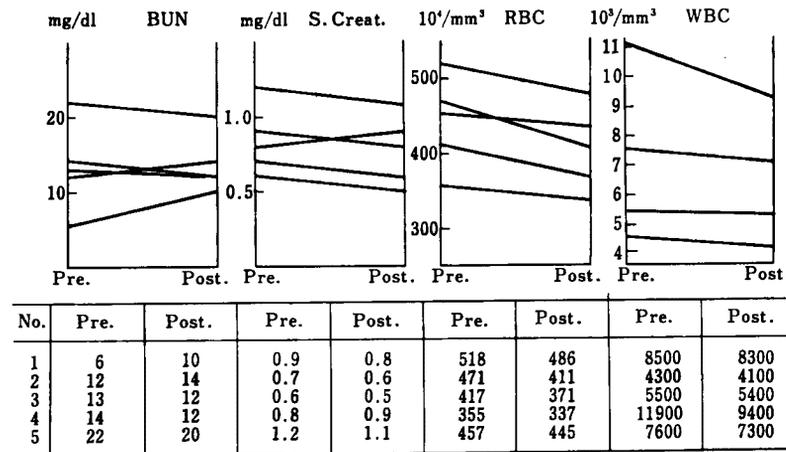


Fig. 8 Influence of CXM on renal function and blood cell count



一端がうかがわれる。*Citrobacter* および *Enterobacter* についても *in vitro* 上では若干の期待がもたれるが、最近の尿路感染起炎菌として注目されつつある *Serratia* に関しては、*Pseudomonas* ほどではないがあまり期待がもてないようである。*E. coli*, *Klebsiella* に関しては、CFX と同様、他剤より良好な成績を示し、特に尿道炎の起炎菌である *N. gonorrhoeae* に対する抗菌力は他剤の追従を許さない点は特筆すべきことであろう<sup>9)</sup>。

尿中濃度の peak は、750mg one shot 静注の場合 30 分にあり、その回収率も 1 時間までに 37.8% であり、6 時間までの Total の回収率は、88.3% と高回収率であった。FOORD<sup>5)</sup> の報告でも、CXM の回収率は少なくとも 90% 以上としており、反面、血中濃度を維持し比較的長く抗菌活性を維持する点を強調しているが、本邦の報告例<sup>9)</sup> では、CEZ のほうが濃度、持続時間においてすぐれている。尿中代謝産物の検討では、CXM が唯一の抗菌活性物質であることを確認しており、この点は

問題ないと思われる。

臨床効果については、急性尿路感染症 2 例は著効であり問題ないが、慢性複雑性尿路感染症 8 例でも、カテーテル留置例 1, 5 群の 3 例を除いて全例、著効、有効例であり比較的良好的成績を得た。名出<sup>7)</sup> の泌尿器科領域における CXM の臨床集計例の検討では、1 群、5 群および前立腺術後感染例の 2 群を除くと 70% 以上の好成績を得ている。また分離菌別細菌学的効果では、*Klebsiella*, *Enterobacter* の消失率は 50%, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* で 33.3% で、*P.morganii*, *P. rettgeri* については、*in vitro* の成績を反映してそれぞれ 75%, 100% と成績が良くなっている。ちなみに *N. gonorrhoeae* 10 株についての消失率は 100% であった。われわれの症例では、少数例ではあるが、*S. faecalis* と *P. aeruginosa* を除くと 100% の消失率であった。

以上の結果からみて、CXM は従来のセファロスポリ

ン系薬剤と比べて遜色のない臨床成績を得ていると考えられる。

最後に副作用であるが、中山<sup>8)</sup>の集計では発疹、薬疹が7例(1.10%)、痒痒感3例(0.47%)と少数例で散見されているが、われわれの症例では筋注例の注射部位疼痛以外副作用らしきものは1例も認めなかった。検査所見でも前述のように異常例を認めていない。

#### 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: 29~37, 1976
- 2) NORRBY, R.; J. E. BRORSSON & S. SEEBERG: Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime, and

cephaloridine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 506~510, 1976

- 3) 五島瑛智子: 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
- 4) 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
- 5) FOORD, R. D.; Cefuroxime: Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 741~747, 1976
- 6) 斎藤 篤: 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
- 7) 名出頼男: 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
- 8) 中山一誠: 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

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF CEFUROXIME

MASANOBU HORIE, NAOKI KATOH, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA  
 Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
 (Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

A new antibiotic, cefuroxime, was studied both bacteriologically and clinically in the urological field, and following conclusions were obtained.

- 1) MICs of cefuroxime for 17 standard strains, 98 ABPC resistant urinary *E. coli*, 52 urinary *Klebsiella*, and 50 urinary *P. mirabilis* were equal or superior to those of cefazolin. Above all, 80% of *P. mirabilis* strains were inhibited by concentration of 6.25 μg/ml or less.
- 2) Urinary recovery rate of cefuroxime for 6 hours was high as 88.3%.
- 3) As the result of bioautogram, no antibacterial substances were found in urine except for cefuroxime.
- 4) The therapeutic efficacy of cefuroxime was evaluated in 10 patients with UTI. Two patients with acute UTI exhibited excellent response to cefuroxime treatment, and 63% of 8 patients with chronic UTI demonstrated the same effect.
- 5) No side effects were noted with cefuroxime except a pain at intramuscular injected region. Laboratory findings were normal in all cases.