

Cefuroxime の基礎的臨床的検討

松田 静治・古谷 博

順天堂大学医学部産婦人科学教室

丹野 乾彦・柏倉 高

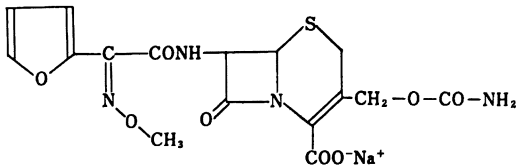
江東病院産婦人科

Cefuroxime の抗菌力, 吸収, 母児間移行および臨床応用について検討を行なった。

性器, 尿路由来の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. では $6.25 \mu\text{g/ml}$, 乳腺炎, 創感染などの化膿巣由来の *S. aureus* では $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。本剤血中濃度は概して良好であり, 母児間移行もスムーズで臍帯血中, 羊水中への移行も認められた。

臨床応用として性器ならびに尿路感染症を中心に 14 例に Cefuroxime を 1 日量 $1.5 \sim 3.0 \text{g}$ (筋注, 静注, 点滴静注) 投与し, うち 10 例に効果が認められ有効率 71.4% であった。疾患別では骨盤内感染症, 尿路感染症で各 5 例中 4 例に有効であった。なお副作用については特記すべきものを認めていない。

最近, β -lactamase に抵抗性の Cephalosporin 系抗生剤の開発が著しいが, Cefuroxime (以下 CXM と略す) は英国の Glaxo 社研究所で開発された新しい注射用 Cephalosporin 剤である。本剤は下記の化学構造式を有し Cephalosporin 環の 7 位を $-\text{OCH}_3$ で修飾することなく, 側鎖のアミノ基に methoxyimino 基を導入することによって細菌の β -lactamase に対する安定性を高めることに成功したものである¹⁾。



したがって本剤は *H. influenzae*²⁾ や *N. gonorrhoeae*³⁾ にすぐれた抗菌力を示すほか, β -lactamase 産生の *E. coli*, *Klebsiella* の cephalosporin 耐性株や *Citrobacter*, *Proteus* (インドール⁺), *Enterobacter* にも抗菌力を示すといわれる⁴⁾。本剤は筋注および静注で比較的高い血中濃度が得られ (半減期 $1 \sim 1.5$ 時間), 活性型のまま腎を介して排泄されるほか, 急性, 亜急性および慢性毒性, 生殖試験や腎毒性などにも特に問題は指摘されていない^{5,6)}。

今回, われわれは CXM の臨床有用性を検討する目的で, 臨床分離株に対する抗菌力, 投与後の血中消長と母児間移行について検討するほか産婦人科領域における臨床応用を試みたのでその成績を報告する。

I. 抗菌力

産婦人科領域の性器感染症, 創感染, 乳腺炎由来の *E. coli* 22 株, *Klebsiella* 12 株, *Proteus* sp. 13 株, *S. aureus* 24 株の計 71 株を用い, 日本化学療法学会標準法に従って CXM の MIC を既存の CET, CEZ と比較した。その結果は Table 1, 2 に示すように接種菌量 $10^8/\text{ml}$ の場合 *E. coli*, *Proteus* sp. における CXM の感受性分布のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり CET より若干 MIC がすぐれ, *Klebsiella* でも $6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが見られるが, *S. aureus* のそれは $1.56 \mu\text{g/ml}$ と CET, CEZ より 1~2 管劣る傾向がみとめられた。

II. 血中動態および母児間移行

妊婦 2 例に CXM 750mg を 1 回静注 (注射用蒸留水 20ml に溶解) し, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後に採血を行ない血中濃度を測定した。測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法を用い, 培地には CXM 測定用培地 (pH 6.5) を使用した。なお標準希釈液はリン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いた。成績は Fig. 1 のとおりで 750mg 静注後平均 1/2 時間で $31.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度値が得られたが, 以後 1 時間 $17.0 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $7.6 \mu\text{g/ml}$, 4 時間 $1.8 \mu\text{g/ml}$ と急速に減少した。さらに CXM の母児間移行を知る目的で分娩前母体に 750mg を 1 回静注し, 胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時に母体血を採取して上記の方法で濃度を測定した。

実験対象の産婦は 5 例で 750mg 静注後材料採取までの時間は 40 分から 4 時間 20 分であった。Fig. 2 に見られるとおり本剤は臍帯血中へは母体血中濃度の $1/2 \sim 1/3$

Table 1 Sensitivity distribution

Drug	No. of Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CXM	22				3	12	6	1		
CET						5	12	4	1	
CEZ				8	10	3	1			
<i>Klebsiella</i> ($10^8/\text{ml}$)										
CXM	12				1	6	3	2		
CET						5	4	2	1	
CEZ				4	5	2	1			

Table 2 Sensitivity distribution

Drug	No. of Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CXM	13				3	5	1	1		3
CET						3	3	3	1	3
CEZ					1	3	4	1	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i> ($10^8/\text{ml}$)										
CXM	24		2	14	6	1		1		
CET		19	4				1			
CEZ		13	7	3			1			

Fig. 1 Blood level of CXM in the pregnant after 750mg i. v. injection ($n=2$)

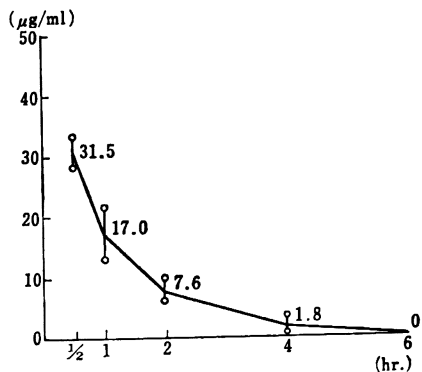
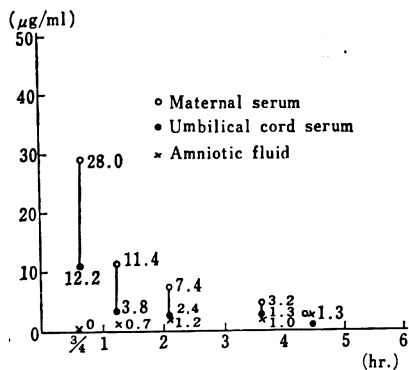


Fig. 2 Transfer of CXM into umbilical cord blood and amniotic fluid after 750mg i. v. injection



程度の濃度で移行し、羊水中への移行は1時間前後では認められず、2~4時間後あたりの採取例で1.0~1.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で移行が認められた。以上の点から本剤の経胎盤移行は概してスムーズといえる。

III. 臨床応用

CXM を産婦人科領域における骨盤内感染症，尿路感染症など計14例に使用した。投与方法別では1日1.5g

静注（1回750mgを注射用蒸留水20mlに溶解3~5分間で静注）6例，1日3.0gの点滴静注（5%ブドウ糖液500mlに1.5gを溶解して60分で点滴）3例および1日1.5g~2.25gの筋注（1回750mg）5例であり，静注および点滴静注は1日朝夕2回，筋注では1日2~3回注射した。投与期間は4~7日であった。

治療効果の判定は骨盤内感染では主要な自覚症状が

Table 3 Clinical results with cefuroxime (I)

No.	Name	Age (year)	Diagnosis	Pathogenic organism	CXM Disc sensitivity	Dosage			Clinical course	Efficacy	Side effect	
						Daily	Route	Duration (days)				
1	F. S.	21	Puerperal lochiometra (post cesarean section)	<i>E. coli</i>	+	750mg × 3	i. m.	5	11.25	Fever (2 days after) stinking lochia Leukocytosis Culture in utero (<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>)	+	—
2	S. S.	29	Right adnexitis Endometritis	<i>α-Streptococcus</i> <i>Peptococcus</i> (Cervical canal)		1,500mg × 2	d. i.	6	18.0	Fever (3 days after) Lower abdominal pain Right adnexal cord-like induration Tenderness Leukocytosis	+	—
3	Y. O.	29	Left adnexitis			1,500mg × 2 750mg × 2	d. i. i. v.	4 2	15.0	Fever (4 days after) Left adnexal cord-like induration Tenderness Lower abdominal pain Leukocyte	+	—
4	A. S.	39	Adnexitis			750mg × 2	i. m.	4	6.0	Fever → Lower abdominal pain → Tenderness and resistance of bilateral adnex → ESR ↑ (Post op. of tuberculous salpingitis)	—	—
5	N. A.	24	Endometritis (Postabortal)	<i>E. coli</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)		750mg × 2	i. v.	5	7.5	Febricula Lower abdominal pain Tenderness, resistance of uterus Culture in utero 4 days after (—)	+	—

Table 4 Clinical results with cefuroxime (II)

No.	Name	Age (year)	Diagnosis	Pathogenic organism	CXM Disc Sen-sitivity	Dosage			Total (g)	Clinical course	Efficacy	Side effect
						Daily	Route	Duration (day)				
6	M. K.	31	Pyelonephritis (6th day after delivery)	<i>E. coli</i> (<10 ⁷ /ml)	++	750mg × 2	i. v.	5	7.5	Fever (2 days after) Bacteria (-) (2 days after) Urinary Sediment	++	-
7	T. S.	48	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	++	750mg × 3	i. m.	5	11.25	Fever (3 days after) Lumbago Bacteria (-) (2 days after) Urinary Sediment	++	-
8	M. Y.	32	Cystitis	<i>P. mirabilis</i>	+	750mg × 2	i. v.	6	9.0	Trias (+) → (-) Bacteria (-) (2 days after) Urinary Sediment	++	-
9	K. N.	27	Cystitis (11th day after adnexectomy)	<i>Klebsiella</i> (6 × 10 ⁸ /ml)	+	750mg × 2	i. m.	4	6.0	Trias (+) → (-) Bacteria (-) (3 days after) Urinary Sediment	++	-
10	C. S.	56	Chronic cystitis	<i>Serratia Klebsiella</i>	- +	750mg × 2	i. v.	5	7.5	Residual urine → Pollakiuria → Bacteria (+)	-	-

Table 5 Clinical results with cefuroxime (III)

No.	Name	Age (year)	Diagnosis	Pathogenic organism	CXM Disc Sen-sitivity	Dosage			Total (g)	Clinical course	Efficacy	Side effect
						Daily	Route	Duration (day)				
11	T. M.	42	Balhotholitis	<i>E. coli</i> (++) <i>Peptococcus</i> (+)	+	750mg × 2	i. v.	5	7.5	Ultra-egg-sized swelling Induration Tenderness (Incised)	+	-
12	K. K.	29	Perineum wound infection	<i>E. coli</i> (+) <i>Enterococcus</i> (++)		750mg × 2	i. v.	4	6.0	Flare on perineum and external genitals after aspirated delivery. Swelling → Preccyis → Bacteria (+) → (+)	-	-
13	T. I.	43	Intraabdominal abscess (post op. of ileus and myomectomy)	<i>E. coli</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Enterobacter</i> (+)	++ ++ ++	1,500mg × 2	d. i.	7	21.0	Goose egg-sized abscess. Opening abdominal wall Preccyis Fibricula Bacteria (+) → (-)	+	-
14	M. T.	26	Right puerperal mastitis	<i>S. aureus</i>	-	750mg × 3	i. m.	4	9.0	Fever → mastodynia → Goose egg-sized flare → (Incised)	-	-

3日以内に著しく改善ないしは消失し治癒にいたった場合を著効(++)、3日以内に改善の傾向を示し治癒にいたった場合を有効(+)とし、3日以降も自覚症状に改善の見られない場合を無効(-)とした。尿路感染症でも同様に自覚症状の改善と尿中細菌の消失、尿沈渣所見(主として膿球)をもとに判定した。以上の成績の一覧を示すと Table 3, 4, 5 のとおりである。

1. 骨盤内感染症

産褥悪露滞留、子宮内膜炎、子宮付属器炎などの5例に CXM を1日量 1.5~3.0g を筋注、静注、点滴静注により4~6日間投与し、著効1例、有効3例、無効1例の成績を得た。以下に2, 3の有効症例につき略述する(Table 3)。

症例1 産褥悪露滞留 21歳

妊娠10ヵ月、前置胎盤で腹式帝王切開後 38°C 台の発熱がつづき、SBPC 投与により一時解熱の傾向を示したが再度発熱し悪露悪臭を呈した。CXM 1日 2.25g(750mg×3回)により3日目より解熱、悪露悪臭も改善された。本例は子宮内より CXM 感受性の *E. coli* を多数検出したが CXM 投与後、菌消失した。

症例2, 3 子宮付属器炎

両例とも発熱、下腹痛を主訴とし子宮付属器圧痛、抵抗のみとめられた症例で、本剤1日 3.0g の点滴静注を施行、2~3日後に解熱、自覚症状も改善した。なお症例2では同時に子宮内膜炎を合併し頸管内より *Peptococcus* と α -*Streptococcus* を分離し得、5日後には培養陰性であった。また症例3では5回目より本剤を1日 1.5g の静注に減量し良好な経過をたどった。

症例5 子宮内膜炎 24歳

妊娠2ヵ月で人工妊娠中絶術後2日目より 37.5°C の発熱と下腹痛を訴え入院した。子宮体部の圧痛と抵抗が強く子宮内培養で *E. coli* と *S. epidermidis* が分離された。CXM 1日 1.5g の静注を開始後3日目より局所所見が改善され、4日目の子宮内培養は陰性であった。

なお、無効例の症例4は子宮付属器炎に対し CXM の筋注(750mg×2/日)を試みたが自覚所見の改善が見られず無効と判定した。しかし本例は後に子宮付属器の剔除を行ない病理組織所見で結核性卵管炎と判明したも

のである。

2. 尿路感染症

腎盂腎炎2例、膀胱炎3例に CXM を1日 1.5g~2.25g を4~6日間投与した。投与方法は静注3例、筋注2例である。尿中起炎菌は *E. coli* の分離されたもの2例のほか、*P. mirabilis* 1例、*Klebsiella* 1例が分離されており、以上の単独菌種の症例4例はいずれも2~3日後に菌消失を見、自覚症状、尿沈渣所見にも消失ないし著明な改善が認められ、いずれも著効と判定した(症例6, 7, 8, 9)。

無効の1例(症例10)は卵巣ガンの再発術後人工肛門を形成し再発を繰返している慢性膀胱炎で尿中より *Klebsiella* と *Serratia* が検出されたが、本剤では自覚症状につき尿中菌も消失しなかった例である。

以上の分離菌のうち *Serratia* を除いた菌株は CXM Disc (30μg 含有) に対して感受性を示した。

3. その他

バルトリン腺膿瘍、腹壁下膿瘍、産褥乳腺膿瘍、会陰部創感染症の計4例に CXM を1日 1.5~3.0g を4~7日間投与した。投与方法は静注2例、点滴静注1例および筋注1例である(Table 5)。成績は症例11のバルトリン腺膿瘍では小切開を併用し有効(膿汁より *E. coli*, *Peptococcus* 分離)であり、症例13の腹壁下膿瘍にも効果が見られた。本例はイレウスと子宮筋腫の術後8日目に腹壁下に下鷲卵大の膿瘍を形成したもので、腹壁創切開し膿汁の排出を見、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* が分離された。CXM を点滴静注で投与したところ、膿汁分泌と菌の減少を見、治癒に向った。その他、症例12の会陰部創感染(*E. coli*, *Enterococcus* 分離)では投与後局所所見の改善を見ず、また創面菌の消失も見られず無効と判定し、症例14の産褥乳腺膿瘍も自覚所見の改善が得られず、膿瘍化傾向が進み無効のため切開にいたった。本例の起炎菌の *S. aureus* の CXM の Disc 感受性は(-)である。

4. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると、骨盤内感染症では5例中4例有効(著効1例を含む)、尿路感染症では同じく5例中4例が著効で、その他の感染症では4例中2例が有効であっ

Table 6 Clinical results by dosage and route of administration

Route	Daily dose (mg×frequency)	No. of case	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate
D. I.	1,500×2	3		3		3/3
I. V.	750×2	6	2	2	2	4/6
I. M.	750×2	2	1		1	1/2
	750×3	3	2		1	2/3
Total		14	5	5	4	10/14

Table 7 Bacteriological response

Organism	No. of identification	No. of disappeared
<i>E. coli</i>	7	5
<i>Klebsiella</i>	3	2
<i>Enterococcus</i>	2	1
<i>Peptococcus</i>	2	N. T.
<i>α-Streptococcus</i>	1	N. T.
<i>S. aureus</i>	1	N. T.
<i>S. epidermidis</i>	1	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1
<i>Serratia</i>	1	0
Total	19	10

た。投与方法別にみると静注 6 例中 4 例有効（著効 2 例を含む）、点滴静注 3 例は全例有効、筋注 5 例中 3 例著効で、全体では 14 例中 10 例に効果がみとめられ有効率 71.4% であった。（Table 6）

E. coli, *Klebsiella* などの各種分離菌に対する細菌学的効果は Table 7 に示すとおりである。

5. 副作用

CXM を投与した上記 14 例では自覚的副作用症状ならびに血液・尿・生化学的臨床検査値の異常は認められず、筋注時の疼痛も局麻剤の併用を要しない程度であった。

IV. 考 察

近年の新抗生剤には抗菌力に著しい特色を有するものがあるが、ここに報告する CXM の抗菌作用についてはわれわれは数種の菌種について検討したにすぎず、従来の Cephalosporin 剤に対比した本剤の位置づけや特徴を充分に把握するにはいたらなかった。

投与後の血中濃度は 750mg 1 回静注時、30 分値が平均 31.5 μg/ml, 1 時間値 17.0 μg/ml を示し、概して良好といえる。また、母児間移行について見ると本剤の経胎盤移行はスムーズで、羊水中への移行は投与後 2～4 時間の採取例で 1.0～1.3 μg/ml と他の cephalosporin 剤の消長と比較して低くない。次に臨床成績では産婦人科領域の感染症 14 例に CXM を使用し、骨盤内感染症、尿路感染症ではそれぞれ 5 例中 4 例（80%）の有効率を得たが、その他の感染症（バルトリン腺膿瘍、腹壁下膿

瘍、会陰部創感染症、乳腺膿瘍）では 4 例中 2 例の有効の結果を得た。これらを細菌学的効果の面からみると、*E. coli* では 7 例中 5 例、*Klebsiella* も 3 例中 2 例が消失したほか、球菌にもかなりの治療効果を得ているので上記の *in vitro* の抗菌力と併せて本剤の臨床効果と細菌学的効果を引きつづき検討すれば、本剤の特徴をさらに見出すことができよう。さらに、投与量の面から臨床効果を見ると 750mg×3 回/日と 1,500mg×2 回/日では 6 例中 5 例が有効であったが、750mg×2 回/日では 8 例中 3 例が無効で、このことはもちろん症例の軽重にもよるとはいえ、今後本剤の臨床用量や投与回数に何らかの示唆を与えるものと思われる。副作用については 1 例も経験せず、注射時の異常を含めて肝腎障害など特に問題となる点はみとめられていない。

以上より本剤は血中濃度の持続を考慮した用法・用量を用いることにより骨盤内感染症や尿路感染症に対して有用な抗生剤となり得るものと思われる。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON : Cefuroxime—a new antibiotic. *J. Antibiot.* 24 : 29~37, 1976
- 2) SYKES, R. B. ; A. GRIFFITHS & D. M. RYAN : Comparative activity of ampicillin and cefuroxime against three types of *H. influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 : 599~604, 1977
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME

SEIJI MATSUDA and HIROSHI FURUYA
Department of Obstetrics and Gynecology
Juntendo University, School of Medicine

MIRIHIKO TANNO and TAKASHI KASHIWAKURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital

Cefuroxime was studied for antibacterial activity, absorption, maternal-fetal transfer and clinical therapy.

MICs of $6.25 \mu\text{g/ml}$ were observed against *E. coli*, *Klebsiella*, and *Proteus* sp. derived from genital organ or urinary tract, while those of $1.56 \mu\text{g/ml}$, against *S. aureus* from suppurative lesions of mastitis, wound infection and others.

Absorption of the drug in the body was generally good, transfer of the drug from mother to fetus was smooth, and transfer of the drug was observed too into umbilical cord blood and amniotic fluid

As for cefuroxime therapy, daily dose of 1.5~3.0g was given intramuscularly, intravenously or by intravenous drip infusion to total 14 patients mainly with infections of genital organ or urinary tract. Effective clinical results were noted in 10 out of 14 cases, with an efficacy rate of 71.4%. Classified by disease, 4 out of 5 cases with intraosteomyelic infection responded effectively to CXM as well as 4 out of 5 cases with urinary tract infection. No noteworthy side effect was seen with the drug.