

## 耳鼻咽喉科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的ならびに臨床的検討

谷垣内由之・長江大介・村井信之・古内一郎

獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室

Cefuroxime (CXM) のプロドラッグである Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) について上顎洞粘膜組織移行および耳鼻咽喉科領域感染症の有用性を検討し、次の成績を得た。

上顎洞粘膜組織内濃度は 0.24~1.92  $\mu\text{g/g}$  で組織血清比は平均 45% であった。

慢性中耳炎の急性増悪 5 例, 急性鼓膜炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例の計 7 例の臨床効果は著効 2 例, 有効 2 例, 無効 3 例であった。副作用は軽度な嘔気が 2 例にみられた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、Fig. 1 のような構造式を有する注射用 Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体に抗菌作用はないが、経口投与により腸管内で脱エステル化されて CXM として吸収され、抗菌作用を発揮する。本剤は従来の経口用セファロスポリン系抗生物質より抗菌スペクトルが広く、グラム陽性菌ならびに *E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenzae* のグラム陰性菌はもちろんのこと、*Citrobacter*, *Enterobacter* にも抗菌作用を有する。また、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定であるので *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株にも抗菌作用を示す<sup>1)</sup>。

本剤の血中ならびに尿中への移行は空腹時より食後投与の方が高く、食後投与では投与量の約 50% が CXM として吸収され、代謝されることなく腎臓を経由し排泄されると報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤を用いることができ、若干の成績を得たので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 血清及び上顎洞粘膜組織移行

慢性副鼻腔炎患者 8 例中 7 例に CXM-AX 250 mg 力価錠を 2 錠、1 例に 1 錠を空腹時に単回内服投与し、1 時間 30 分~3 時間 40 分後に血清中及び上顎洞粘膜組

織内の CXM 濃度を測定した。血清中の CXM 濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウムを 1% 加えた普通寒天培地 (Difco, pH 6.5) を検定用培地とする薄層ディスク法により測定した。上顎洞粘膜組織内濃度は *S. pyogenes* II D 697 を検定菌とし、10% 羊血加 HI Agar (栄研) を検定用培地とする重層法により測定した。標準曲線は血清には Moni-Trol I (デイド社)、組織には 1/20 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

### 2. 臨床

#### 1) 対象

対象は昭和 59 年 10 月から 60 年 2 月までの間に当科外来を受診した耳鼻咽喉科領域感染症 7 例である。その内訳は Table 2 に示す通りで男性 5 例, 女性 2 例, 年齢は 21 から 53 歳であった。問診によりセフェム系、ペニシリン系抗生物質に対するアレルギーの既応歴を有する者、重篤な肝、腎機能障害を有する者、また妊婦や授乳中、妊娠の可能性のある者は除外した。

Table 1 Serum and maxillary sinus mucosa levels of CXM after oral administration of CXM-AX

No.	Dose (mg)	Time	Level ( $\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissue / Serum (%)
			Serum	Tissue	
1	500	1' 30"	0.90	0.24	26.7
2	500	1' 32"	0.60	0.28	46.7
3	500	2' 00"	1.90	1.92	101.1
4	500	2' 05"	2.61	1.12	42.9
5	500	3' 07"	1.98	0.16	8.1
6	500	3' 09"	3.27	1.40	42.8
7	500	3' 40"	N.D.	0.80	—
8	250	2' 35"	N.D.	1.84	—

N.D.: Not done

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

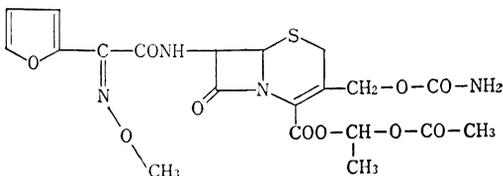


Table 2 Clinical summary

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
				Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	21	M	Chronic otitis media acute exacerbation	500×3	7	10.5	GNR <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>P. inconstans</i>	50	Poor	Unchanged	—
2	34	M	Chronic otitis media acute exacerbation	500×3	7	10.5	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	>100	Poor	Unchanged	—
3	53	M	Chronic otitis media acute exacerbation	500×3	8	12.0	<i>K. pneumoniae</i>	1.56	Excellent	Eradicated	—
4	36	M	Chronic otitis media acute exacerbation	500×3	8	12.0	<i>Corynebacterium</i> <i>Corynebacterium</i>	—	Poor	Unchanged	—
5	39	F	Chronic otitis media acute exacerbation	500×3	5	7.5	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	Unknown	—
6	36	F	Acute myringitis	500×3	5	7.5	<i>S. aureus</i>	0.78	Excellent	Eradicated	Nausea
7	21	M	Acute tonsillitis	500×3	7	10.5	<i>Streptococcus</i> Not group A <i>Streptococcus</i> Not group A	—	Good	Decreased	Nausea

疾患の内訳は慢性中耳炎の急性増悪5例，急性鼓膜炎1例，扁桃炎1例であった。

#### 2) 投与方法

CXM-AX は 250 mg 力価を有する錠剤を用い，1回2錠1日3回，食後に内服させた。投与期間は原則として7日間とした。

#### 3) 症状及び所見の観察

自覚症状と他覚所見の程度は卍（著明），卍（中等度），+（軽度），—（なし）の4段階により，原則として投与開始時，投与中，投与終了時に判定した。

#### 4) 細菌検査

細菌検査は投与開始時，また可能な場合は投与終了時に検体を採取し，東京総合臨床検査センターにて実施した。最小発育阻止濃度（MIC）は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い，接種菌量は 10<sup>6</sup> cells/ml, 10<sup>8</sup> cell/ml で測定した。

#### 5) 臨床効果の判定

効果判定は投与中，投与終了時の自覚症状の改善度により，著効，有効，やや有効，無効の4段階で行い，3日以内に治癒した場合を著効，7日以内にほとんど治癒した場合を有効，7日以内に改善がみられた場合をやや有効，改善がみられなかった場合を無効として判定した。

## II. 成績

### 1. 血清及び上顎洞粘膜組織移行

成績は Table 1 に示すように 500 mg 力価を内服させた7例中6例において，血清中の CXM 濃度は 0.60～3.27 μg/ml，同時に測定した上顎洞粘膜組織内濃度は 0.24～1.92 μg/g で，組織血清比は 8.1～101.1%，平均 44.7% であった。残りの 500 mg を内服させた1例は内服後3時間40分後で血清中濃度が検出限界以下であったが，上顎洞粘膜組織内濃度は 0.8 μg/g を示した。250 mg 力価を内服させた1例でも内服後2時間35分で血清中濃度は検出限界以下であったが，上顎洞粘膜組織内濃度は 1.84 μg/g であった。

### 2. 臨床

耳鼻咽喉科領域感染症7例についての成績を Table 2 に示す。

臨床効果は慢性中耳炎急性増悪5例で著効1例，有効1例，無効3例であり，急性鼓膜炎1例は著効，急性扁桃炎1例は有効であった。

細菌学的効果は単独菌感染6例，複数菌感染1例で，消失2例，減少1例，不変3例，不明1例であった。

副作用は2例に嘔気がみられた。症例6では4日目に発現し，服薬中止によりその翌日消失した。症例7では2日目に発現し，服薬継続中に消失した。いずれも軽度

で処置を必要としなかった。

### III. 考 察

セフェム系注射用抗生物質は安全性が高く使いやすいことから進歩が目覚ましいものがあり、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で抗菌スペクトルの広い薬剤が次々と開発され使用頻度が増加しており、それに伴い $\beta$ -ラクタマーゼ耐性菌が増えている。一方、経口剤のセフェム系薬剤は吸収の問題から開発が遅れ、従来第一世代の薬剤しかなく、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定な薬剤の開発が望まれていた。

CXM-AX は第 2 世代の注射用セファロsporin 剤 CXM のプロドラックで経口投与後腸管エステラーゼにより脱エステル化され、CXM として吸収される。吸収は空腹時より食後投与の方が高く、250 mg, 500 mg の食後投与において最高血中濃度は投与後 2~2.5 時間にそれぞれ 3.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 5.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示している。また空腹時投与でもそれぞれ 2.89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4.32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示している<sup>1)</sup>。我々の成績でも空腹時の 500 mg 投与で 0.60~

3.27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、若干低値を示したが、上顎洞粘膜組織内濃度は 0.24~1.92  $\mu\text{g}/\text{g}$  で組織血清比には平均 44.7% と良好な移行を示した。

第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会で本剤の新薬シンポジウムが行われ、品川<sup>2)</sup> がまとめた成績によると耳鼻咽喉科領域感染症は有効率 83.7% を示し、慢性中耳炎の急性増悪の感染症でも 71.9% となっており、CXM-AX は耳鼻咽喉科領域感染症に有用な薬剤と考えられる。我々の成績では 7 例中 4 例が有効以上で有効率は 57.1% と若干劣る成績であったが、本剤の評価するには症例が少なすぎると思われた。

### 文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. Cefuroxime axetil (SN 407), 大阪, 1985
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~97, 1981

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE OTORHINOLARYNGOLOGY

YOSHIYUKI TANIGAITO, DAISUKE NAGAE, NOBUYUKI MURAI and ICHIRO FURUUCHI  
Department of Otorhinolaryngology, Dokkyo University, School of Medicine

Cefuroxime axetil (CXM-AX), prodrug of cefuroxime was studied for its transfer into maxillary sinus mucosa and usefulness in infections in the otorhinolaryngology. The following results were obtained.

After single oral dose of CXM-AX 500 mg, CXM levels in maxillary sinus mucosa were 0.24—1.92  $\mu\text{g}/\text{g}$ . The ratio of tissue level to serum level was 45% on the average.

CXM-AX was administered to 7 patients, comprising 5 with acute exacerbation of chronic otitis media, 1 with acute myringitis and 1 with acute tonsillitis, at the dose level of 500 mg tid for 4—8 days. The clinical response was excellent in 2 cases, good in 2 cases and poor in 3 cases. As for adverse events, mild nausea was observed in 2 patients.