

耳鼻咽喉科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

島田純一郎・馬場駿吉・木下治二・森 慶人

鈴木賢二・征矢野薫・稲垣光昭

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

新経口セフェム剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性、有用性を検討し、次のごとき成績を得た。

1) Cefuroxime axetil 250 mg, 500 mg 空腹時経口投与後の口蓋扁桃移行, 及び上顎洞粘膜移行を測定した。口蓋扁桃移行は, 250 mg 投与にて 90~180 分, 0.12~0.78 $\mu\text{g/g}$, 500 mg 投与にて 135~165 分, 0.08~1.72 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜移行は, 250 mg 投与にて 90~165 分, 0.60~0.84 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 総合臨床効果は, 著効 17 例, 有効 14 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, 有効率は 89% と高い値を示した。

3) 副作用及び臨床検査値異常は認めなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロsporin 剤である。本剤はそれ自体に抗菌作用はなく, 経口投与された CXM-AX は腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime (CXM) として吸収され, 抗菌作用を発揮する。Cefuroxime は β -lactamase に安定であるため, β -lactamase 産生株にも抗菌作用を示す^{1,2)}。また, *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対して従来の経口用セファロsporin 剤に比し, 特に強い抗菌力を有するが, 緑膿菌に対しては抗菌力を示さない特徴をもっている³⁾。

今回我々は耳鼻咽喉科領域感染症における CXM-AX の基礎的, 臨床的検討を行ったので報告する。

I. 血清及び口蓋扁桃, 上顎洞粘膜内組織移行

1. 口蓋扁桃摘出術を目的として入院した成人 7 名に対し, 本剤 500 mg (3 名) または, 250 mg (4 名) を空腹時に 1 回内服させ 90~180 分後の口蓋扁桃組織内及び血清中濃度を bioassay にて測定した。

2. 上顎洞根治術を目的として入院した成人 2 名に対し本剤 250 mg を空腹時に 1 回内服させ, 90 分, 165 分後の上顎洞粘膜組織内及び血清中濃度を bioassay にて測定した。

血清中濃度の bioassay には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法を, 扁桃, 上顎洞粘膜組織は, *S. pyogenes* IID 697 を検定菌とする重層法を用いた。

3. 結果

250 mg 投与における口蓋扁桃組織への移行を Table 1 に示した。90 分~180 分後において, 血清 <0.39~3.73 $\mu\text{g/ml}$, 扁桃 0.12~0.78 $\mu\text{g/g}$ であった。

500 mg 投与における口蓋扁桃組織移行を Table 2 に示した。150 分~180 分後において, 血清 1.49~2.91 $\mu\text{g/ml}$, 135 分~165 分において扁桃 0.08~1.72 $\mu\text{g/g}$ であった。

250 mg 投与時における上顎洞粘膜組織への移行を Table 3 に示した。90 分後には, 血清 1.77 $\mu\text{g/ml}$, 上顎洞粘膜 0.60 $\mu\text{g/g}$, 165 分後では, 血清 2.14 $\mu\text{g/ml}$, 上

Table 1 Serum and tonsil levels of CXM-AX
(250 mg P.O. in fasting)

| Case No. | Name Sex | Age (yrs) | B.W. (kg) | Sampling time | CXM-AX | |
|----------|----------|-----------|-----------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Tonsil ($\mu\text{g/g}$) |
| 1 | S.T. M | 17 | 59 | 90' | 2.76 | 0.15 |
| 2 | K.S. M | 38 | 58 | 120' | 0.61 | 0.46 |
| 3 | M.T. M | 30 | 65 | 180' | 3.73 | 0.78 |
| 4 | K.S. M | 30 | 66 | 180' | <0.39 | 0.12 |

Table 2 Serum and tonsil levels of CXM-AX
(500mg P.O. in fasting)

| Case No. | Name Sex | Age (yrs) | B.W. (kg) | CXM-AX | | | |
|----------|----------|-----------|-----------|---------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| | | | | Serum Sampling time | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Tonsil Sampling time | Tonsil ($\mu\text{g/g}$) |
| 1 | K. I. M | 38 | 79 | 150' | 2.60 | 135' | 0.10 |
| | | | | | | 150' | 0.08 |
| 2 | K.M. M | 34 | 56 | 180' | 1.49 | 150' | 0.18 |
| | | | | | | 165' | 0.20 |
| 3 | K.Y. M | 15 | 70 | 180' | 2.91 | 135' | 0.60 |
| | | | | | | 150' | 1.72 |

Table 3 Serum and maxillary sinus mucosa levels of CXM-AX
(250 mg P.O. in fasting)

| Case No. | Name Sex | Age (yrs) | B.W. (kg) | Sampling time | CXM-AX | |
|----------|----------|-----------|-----------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Tissue ($\mu\text{g/g}$) |
| 1 | N.N. M | 40 | 67 | 90' | 1.77 | 0.60 |
| 2 | A.K. M | 55 | 83 | 165' | 2.14 | 0.84 |

顎洞粘膜 0.84 $\mu\text{g/g}$ であった。

II. 臨床的検討

1. 投与対象及び投与方法

慢性中耳炎急性増悪症 11 例, 耳癬 10 例, 急性陰窩性扁桃炎 5 例, 急性副鼻腔炎 6 例, その他 3 例の計 35 例に対し CXM-AX を投与し, 臨床的検討を行い, その概要を Table 4 に示した。投与対象は 14~83 歳までの男性 14 例, 女性 21 例であり, 投与量及び投与方法は, 750 mg 分 3 28 例, 1000 mg 分 4 1 例, 1500 mg 分 3 6 例であった。投与期間は 3~14 日間であり, 総投与量は 2.25~21 g であった。効果判定については, おおむね Table 5 に示す基準に従って判定したが, 副鼻腔炎では投与前後の X 線所見の改善度も参考とした。

2. 結果

臨床成績を Table 6 に示した。慢性中耳炎急性増悪症, 急性副鼻腔炎に対して 80% 以上, 耳癬, 急性陰窩性扁桃炎に対しては 90% 以上と高い有効率を得ている。総合臨床効果は, 著効 17 例, 有効 14 例, やや有効 2 例, 無効 2 例となり, 有効率は約 90% と高い値を示した。

副作用及び臨床検査値異常は 1 例も認めなかった。

III. 考 案

Cefuroxime は, 第 26 回日本化学療法学会総会新薬シ

ンポジウム (昭和 53 年 6 月 19 日) にてその有効性が明らかにされているが, 我々耳鼻咽喉科領域での有効性, 安全性が確かめられていなかった。しかし, 今回 Cefuroxime の prodrug である CXM-AX として投与し, 耳鼻咽喉科領域感染症に対し検討を加えることができた。

扁桃組織移行については, Table 1, 2 に示したごとく 250 mg 投与において血清 $<0.39\sim3.73 \mu\text{g/ml}$ 扁桃 $0.12\sim0.78 \mu\text{g/g}$ であり, 500 mg 投与では, 血清 $1.49\sim2.91 \mu\text{g/ml}$, 扁桃 $0.08\sim1.72 \mu\text{g/g}$ であって, 本剤に感性の細菌の MIC からみて 250 mg 投与でも臨床効果が期待しうるよい扁桃移行濃度が得られている。また, 500 mg 投与時にはさらに高い扁桃移行が得られることも推測できた。

上顎洞粘膜移行においては Table 3 のごとくであるが, 250 mg 内服時血清 1.77, 2.14 $\mu\text{g/ml}$, 上顎洞粘膜 0.60, 0.84 $\mu\text{g/g}$ となっている。上顎洞粘膜移行はいまだ 2 例の検討であり, 明確な結論は得られていないが, 扁桃移行よりも良好な印象をうける。上顎洞粘膜移行については今後例数をふやして十分な検討を加える必要性があると思われる。

組織移行は以上の成績であったが, 耳鼻咽喉科感染症臨床分離菌に対する Cefuroxime の MIC を考えると, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対しては充分その抗菌作用が期待できるが, *S. aureus* に対してはやや不十分な感じがなきにしもあらずであろう⁴⁾。

今回の臨床試験成績をみると 89% と経口剤としては極めて高い有効率を示している。無効例が 2 例のみ (No. 11, 18) 認められたが, この症例の起炎菌として *P. aeruginosa* が検出されたものであった。本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く適応菌種とはなっておらず, 今回の臨床検討にても *P. aeruginosa* の検出率の高い慢性中耳炎症例は除外することとした。従って, このような検出菌として *P. aeruginosa* を予測しうる症

Table 4-1 Clinical results of CXM-AX

| No. | Name Sex·Age | Diagnosis | Organisms | Daily dose p.o. (mg) | Duration (days) | Total dosage (g) | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect |
|-----|-----------------|---|--|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|----------------|
| 1 | K.T. F 46 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 500×3 | 5 | 7.5 | Cleared | Good | (-) |
| 2 | K.S. F 67 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 500×3 | 7 | 10.5 | Cleared | Good | (-) |
| 3 | N.N. M 78 | Acute exacerbation of chronic otitis media | No growth | 250×3 | 12 | 9 | Unknown | Fair | (-) |
| 4 | M.S. F 32 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 4 | 3 | Cleared | Good | (-) |
| 5 | M.H. F 37 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 4 | 3 | Cleared | Good | (-) |
| 6 | K.O. M 63 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 7 | H.U. M 76 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 8 | M.K. M 69 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. pyogenes</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) |
| 9 | S.U. M 64 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) |
| 10 | M.K. F 47 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 11 | M.I. M 83 | Acute exacerbation of chronic otitis media | <i>P. aeruginosa</i> | 500×3 | 14 | 21 | Unknown | Poor | (-) |
| 12 | S.W. F 33 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 13 | S.K. F 14 | Otofuruncle | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 14 | T.O. F 62 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 15 | M.F. M 55 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 16 | T.K. M 25 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 4 | 3 | Cleared | Excellent | (-) |
| 17 | T.O. F 35 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) |
| 18 | Y.T. F 60 | Otofuruncle | <i>P. aeruginosa</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Unknown | Poor | (-) |
| 19 | S.T. F 37 | Otofuruncle | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) |
| 20 | N.A. M 42 | Otofuruncle | No growth | 250×3 | 3 | 2.25 | Unknown | Excellent | (-) |
| 21 | H.T. M 21 | Otofuruncle | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) |
| 22 | S.Y. M 40 | Acute exacerbation after tympanoplasty | No growth | 250×3 | 7 | 5.25 | Unknown | Good | (-) |
| 23 | E.K. F 30 | Acute purulence of congenital aulicular fistula | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 4 | 3 | Cleared | Excellent | (-) |
| 24 | M.N. M 52 | Acute purulent parotitis | α - <i>Streptococcus</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) |

Table 4-2 Clinical results of CXM-AX

| No. | Name Sex·Age | Diagnosis | Organisms | Daily dose p.o. (mg) | Duration (days) | Total dosage (g) | Bacterio- logical effect | Clinical effect | Side effect | Remarks (X-ray) |
|-----|-----------------|------------------------------|---|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| 25 | M.O. F 22 | Acute sinusitis | No growth | 500×3 | 7 | 10.5 | Unknown | Excellent | (-) | |
| 26 | H.I. M 28 | Acute sinusitis | Unknown | 500×3 | 7 | 10.5 | Unknown | Good | (-) | |
| 27 | M.I. F 37 | Acute sinusitis | No growth | 250×3 | 11 | 8.25 | Unknown | Fair | (-) | (+)→(-) |
| 28 | K.K. F 32 | Acute sinusitis | <i>S. pneumoniae</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) | (+→ |
| 29 | M.I. F 28 | Acute sinusitis | <i>S. pneumoniae</i> | 500×3 | 7 | 10.5 | Cleared | Excellent | (-) | (+)→(-) |
| 30 | A.K. F 31 | Acute sinusitis | <i>S. epidermidis</i> | 250×3 | 13 | 9.75 | Cleared | Excellent | (-) | (+)→(-) |
| 31 | M.T. F 48 | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. aureus</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) | |
| 32 | S.I. F 32 | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. sanguis</i> <i>H. influenzae</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) | |
| 33 | Y.I. F 26 | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. aureus</i> <i>S. sanguis</i> | 250×3 | 7 | 5.25 | Cleared | Good | (-) | |
| 34 | R.M. F 38 | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 250×3 | 3 | 2.25 | Cleared | Excellent | (-) | |
| 35 | Y.O. M 29 | Acute lacunar tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 250×4 | 3 | 3 | Cleared | Excellent | (-) | |

Table 5 Criteria for clinical evaluation

| | |
|-----------|---|
| Excellent | The principal symptoms disappeared and the marked improvement in signs was observed within 3 days after onset of the treatment. |
| Good | The principal symptoms disappeared and the improvement in signs was observed within 6 days after onset of the treatment. |
| Fair | Some of the symptoms disappeared and the improvement in signs was observed after 7 days. |
| Poor | The principal symptoms and signs were unchanged or aggravated in spite of the treatment. |

例においては、本剤は投与されるべきではなからう。今回の検討では適応菌種を限って症例を選択したことも高い有効率が得られた理由でもあろう。

また、安全性においても 35 例中 1 例も副作用及び臨床検査値異常を認めず、充分臨床で使用しうる薬剤と思われる。

以上報告したごとく本剤は、我々耳鼻咽喉科領域感染症において高い有効性を示した。しかし投与する症例の起炎菌を常に念頭におき有効性の期待される症例を選んで投与しなければならないと思われる。

文 献

- 1) 宮村定男, 仁田原義之, 寺尾通徳: Cefuroxime に対する β -lactamase の作用。Chemotherapy 27 (S-6): 66~68, 1979
- 2) 奥村和夫, 横田 健, 加藤日出子, 達 彦二: グラム陰性菌の産生する β -lactamase に対する Cefuroxime の安定性と抗菌力への影響。Chemotherapy 27 (S-6): 70~75, 1979
- 3) 五島瑤智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: Cephalosporinase に安定な新誘導体 Cefuroxime の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用および不活性酵素に対する安定性の検討。Chemo-

Table 6 Clinical effect of CXM-AX

| Diagnosis | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|--|--------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Acute exacerbation of chronic otitis media | 11 | 3 | 6 | 1 | 1 | 82 |
| Otofuruncle | 10 | 7 | 2 | | 1 | 90 |
| Acute lacunar tonsillitis | 5 | 3 | 2 | | | 100 |
| Acute sinusitis | 6 | 3 | 2 | 1 | | 83 |
| Others | 3 | 1 | 2 | | | 100 |
| Total | 35 | 17 | 14 | 2 | 2 | 89 |

therapy 27 (S-6) : 1~18, 1979

- 4) 出口浩一, 河村正三, 杉田麟也, 藤巻 豊, 大沢博之: 耳鼻咽喉科領域臨床分離菌株の第2世代セ

フェム系に対する感受性。Jpn. J. Antibiot 35: 812~820, 1982

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

JUNICHIRO SHIMADA, SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA, YOSHITO MORI,
KENJI SUZUKI, KAORU SOYANO and MITSUAKI INAGAKI

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University School of Medicine

TAKESHI MARUO and HARUO ITO

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX) was studied for its effectiveness and usefulness in infections in the otorhinolaryngology. The results are as follows:

1) After oral administration of 250 mg and 500 mg of CXM-AX in the fasting state, its transfer into palatine tonsil and maxillary sinus mucosa was studied.

The palatine tonsil levels of CXM were 0.12—0.78 $\mu\text{g/g}$ at 90—180 mins after dosing of 250 mg and 0.08—1.72 $\mu\text{g/g}$ at 135—165 mins after dosing of 500 mg. The CXM levels in maxillary sinus mucosa were 0.60—0.84 $\mu\text{g/g}$ at 90—165 mins after dosing of 250 mg.

2) Overall clinical efficacy was assessed as Excellent in 17 cases, Good in 14, Fair in 2 and Poor in 2, the efficacy rate being as high as 89%.

3) No adverse events nor abnormal laboratory findings were observed.