

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

前山 拓夫・古田 茂・森山 一郎・松崎 勉  
 廣田 常治・内蘭 明裕・村野 建三・大山 勝  
 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

新セフェム系抗生剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) について耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討では、CXM-AX 250 mg を食後服用した場合の各組織内濃度/血清中濃度の平均比率は、扁桃で 14.6%、上顎洞粘膜で 51.8% であった。
2. 臨床的検討では中耳炎 10 例、外耳道炎、耳癩各 1 例、副鼻腔炎 13 例、扁桃炎 13 例の合計 38 例に CXM-AX、1 回 250 mg~500 mg を 1 日 3 回投与した。臨床効果は、著効 9 例、有効 22 例、やや有効 5 例、無効 1 例、不明 1 例で有効率は 84% (31/37) であった。細菌学的効果は 78% (21/27) であった。
3. 副作用は、発疹、湿疹、口内炎、舌のしびれ感各 1 例の発現を認めたが、いずれも重篤なものではなかった。臨床検査値異常は、1 例に白血球数の減少が認められた他には本剤によると思われる異常はみられなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は英国 Glaxo 社で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤で、その構造式は Fig. 1 に示すとおり Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。

本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はないが、経口投与された CXM-AX は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とされている<sup>1)</sup>。

Cefuroxime はすでに、第 2 世代のセフェム系注射剤として臨床的に使用されており、その広い抗菌力と  $\beta$ -lactamase に対する安定性は良く知られている<sup>2)</sup>。従って本剤は従来の経口用セフェム剤では効果の期待できなかった *E. coli*、*Klebsiella* のセファロsporin 耐性株や *Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* に対しても抗菌作用を示すとされている<sup>1)</sup>。

今回我々は、CXM-AX を耳鼻咽喉科領域の感染症例に投与しその臨床効果について検討するとともに、本剤

服用後の血清中ならびに各組織内の CXM 濃度についても検討を行い、いずれも優れた成績が得られたので報告する。

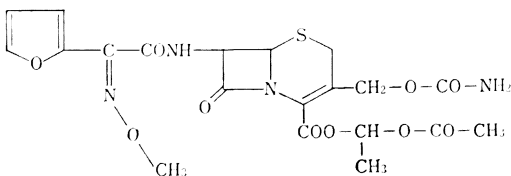
### I. 対象と方法

#### 1. 血清中濃度ならびに組織内移行

鼻・副鼻腔・扁桃の手術を目的に当科に入院加療した腎・肝機能正常な成人患者 18 例を対象として本剤 250 mg または 500 mg を食後に単回経口投与し、投与約 2~3 時間後に、口蓋扁桃、上顎洞粘膜、乳突洞粘膜、顎下腺、鼻茸を手術時に採取し、同時に採血を行ってすみやかに血清を分離し、血清中および各組織内濃度を測定した。口蓋扁桃は 5 例、上顎洞粘膜は 10 例、その他の組織は各 1 例であった。血清中 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。標準曲線は、Moni-Trol I (デイド社) を用いた。組織は 1/20 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で 4 倍希釈し、Polytron (スイス・キネマチカ社) によりホモジナイズし、3,000 rpm、15 分間遠沈後の上清を測定溶液とした。また組織内 CXM 濃度は *S. pyogenes* IID 697 を検定菌とし、10% 羊血液加 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 1/20 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

#### 2. 臨床的検討

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



1) 対象

対象症例は、1984年10月より1985年6月までに鹿児島大学医学部付属病院耳鼻咽喉科の外来を受診し、治療参加の同意の得られた患者38例である。その内訳は、急性中耳炎2例、慢性中耳炎8例、急性外耳道炎、耳聾各1例、急性副鼻腔炎5例、慢性副鼻腔炎8例、急性扁桃炎11例、慢性扁桃炎2例であった。その年齢分布は、15歳から74歳で、平均42.4歳、男女比は、男性16例、女性22例であった。

2) 投与方法

投与方法は、1回250mgまたは500mgを1日3回の経口投与で行い、投与期間は、1日から14日間までで平均6.4日であり、投与量は1.5gから18.0gで平均7.8gであった。

3) 効果判定

臨床効果の判定は、臨床症状・自覚的所見の改善度、副鼻腔炎については顔面X線等を指標として、主治医の判断により著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階とした。また副作用等何らかの原因で投与継続できなかった場合には不明とした。

細菌学的効果の判定については、CXM-AX投与前後に病巣より採取した臨床材料について菌検査を行い、分離菌の消長をもとにして消失(Eliminated)、減少(Reduced)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)と判定し、起炎菌検出の不可能な症例および消長の不明な症例については不明とした。また分離菌のMICを日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って測定した。

Table 1 Tissue and serum levels of CXM

Case No.	Dose (mg)	Time after administration	Tissue	Concentration of CXM		Tissue/Serum ratio (%)
				Tissue (μg/g)	Serum (μg/ml)	
1	250	2 h 35 m	Tonsil	0.40	1.98	20.2
2	250	2 h 45 m		0.28	2.05	13.7
3	250	2 h 00 m		0.10	1.56	6.4
4	250	2 h 55 m		0.43	1.80	23.9
5	500	3 h 30 m		0.16	1.84	8.6
Mean ± S.D.				0.27 ± 0.14	1.85 ± 0.19	14.6 ± 7.4
6	250	1 h 50 m	Maxillary sinus mucosa	1.50	3.10	48.4
7	250	2 h 39 m		0.84	1.72	48.8
8	250	2 h 54 m		0.49	2.18	22.5
9	250	2 h 55 m		1.20	1.96	61.2
10	250	2 h 55 m		0.42	N.T.	—
11	250	2 h 55 m		1.52	2.03	74.9
12	250	2 h 55 m		1.08	2.38	45.4
13	250	3 h 00 m		1.20	1.98	60.6
14	250	3 h 00 m		2.10	4.02	52.2
15	250	3 h 10 m		0.56	N.T.	—
Mean ± S.D.				1.09 ± 0.53	2.42 ± 0.77	51.8 ± 15.2
16	250	3 h 40 m	Mucous membrane of mastoid antrum	0.45	0.86	52.3
17	500	2 h 30 m	Submandibular gland	0.78	1.96	36.7
18	250	2 h 04 m	Nasal polyp	1.40	2.58	54.3
Mean ± S.D.				0.88 ± 0.48	1.80 ± 0.87	47.7 ± 9.6

N.T.: Not tested

本剤投与前後に可能な限り末梢血液、血液生化学検査等の臨床検査を行い、かつ、自覚的の症状にも留意して、副作用の有無を検討した。

II. 成績

1. 血清中濃度ならびに組織内移行濃度

組織内ならびに血清中 CXM 濃度の測定結果は Table 1 に示す通りである。これらをグラフ化すると Fig. 2, Fig. 3 のようになる。

口蓋扁桃は 5 例について検討されたが、内服 2 時間から 3 時間 30 分後の血清中濃度が 1.56~2.05  $\mu\text{g/ml}$  で平均 1.85  $\mu\text{g/ml}$  であったのに対し、同組織内濃度は 0.10~0.43  $\mu\text{g/g}$  で平均 0.27  $\mu\text{g/g}$  と比較的 low、対血清中濃度比率は平均 14.6% であった。

上顎洞粘膜は 10 例について検討されたが、本剤内服

Fig. 2 Tissue and serum levels of CXM-AX

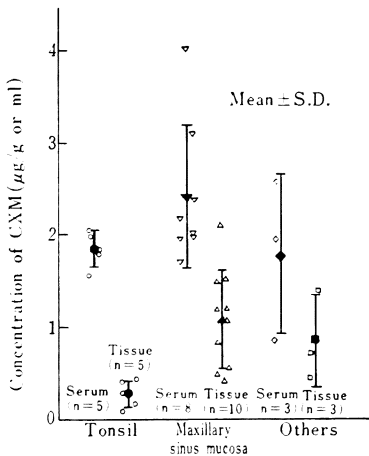
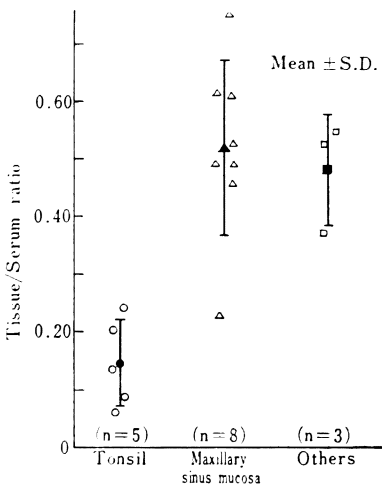


Fig. 3 Tissue/Serum ratio of CXM-AX



1 時間 50 分から 3 時間 10 分後の血清中濃度が 1.72~4.02  $\mu\text{g/ml}$  で平均 2.42  $\mu\text{g/ml}$ 、同組織内濃度は 0.42~2.10  $\mu\text{g/g}$  で平均 1.09  $\mu\text{g/g}$ 、対血清中濃度比率は平均 51.8% と良好であった。

乳突洞粘膜、顎下腺、鼻茸各 1 例はそれぞれ内服 3 時間 40 分、2 時間 30 分、2 時間 04 分後において血清中濃度 0.86  $\mu\text{g/ml}$ 、1.96  $\mu\text{g/ml}$ 、2.58  $\mu\text{g/ml}$  であるのに対し、各組織内濃度はそれぞれ 0.45  $\mu\text{g/g}$ 、0.78  $\mu\text{g/g}$ 、1.40  $\mu\text{g/g}$  で、対血清中濃度比率はそれぞれ 52.3%、36.7%、54.3% と良好な移行成績を示した。

2. 臨床効果

全 38 症例の臨床成績の一覧は Table 2 に示す通りである。

急性中耳炎 2 例では投与日数 7~9 日、平均 8 日で 2 例とも有効であり有効率 100% であった。細菌学的には *S. aureus* が 2 株分離され、いずれも消失した。

慢性中耳炎 8 例では、投与日数 3~8 日、平均 5.9 日で、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 75% であった。細菌学的には、*S. aureus* 5 株、*E. faecalis*、*M. luteus*、*P. rettgeri*、*P. aeruginosa*、*A. lwoffii* 各 1 株が分離され、無効の 1 例は *P. aeruginosa* を含む 3 菌種の複数菌感染例であった。

急性外耳道炎および耳癬各 1 例の投与日数はそれぞれ 7 日および 4 日であり、急性外耳道炎は有効、耳癬は著効であった。細菌学的には急性外耳道炎からは *S. epidermidis* が、耳癬からは *E. coli* が分離されいずれも消失した。

急性副鼻腔炎 5 例では投与日数 6 日~14 日、平均 9.1 日で著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例で有効率 80% であった。細菌学的には *S. pneumoniae* 2 株、*K. pneumoniae* 2 株、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*S. mitis* 各 1 株であり 5 例中 2 例が 2 菌種の複数菌感染であった。

慢性副鼻腔炎 8 例では投与日数 2~14 日、平均 7.9 日で著効 1 例、有効 4 例、やや有効 3 例で有効率 63% であった。細菌学的には、*S. aureus* 2 株、*H. influenzae*、*Staphylococcus* sp.、*C. diversus* 各 1 株が分離され *C. diversus* 以外は消失していた。

急性扁桃炎 11 例では投与日数 1~7 日、平均 4.5 日で著効 4 例、有効 6 例、不明 1 例で有効率 100% であった。不明の 1 例 (症例 36) は副作用が発現したため 1 日で本剤の投与を中止した症例である。細菌学的には *S. pyogenes* 3 株、*S. aureus* 2 株、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Diplococcus* sp.、 *$\alpha$ -Streptococcus*、*GPR* 各 1 株でほとんどが消失または減少していた。

Table 2-1 Clinical summary of cases treated with CNM AX

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Isolated organisms	MIC (10 <sup>6</sup> )	Bacteriological response	Clinical effect	Adverse effect
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total (g)						
1	M.I.	74 F	Acute otitis media	250 × 3 500 × 3 250 × 3	4 2 3	8.25	Otorrhea (#)→(-)	<i>S. aureus</i>	N.T.	Eliminated	Good	—
2	Y.N.	38 F	Acute otitis media	500 × 3	7	10.5	Otorrhea (#)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Good	—
3	N.Y.	60 F	Chronic otitis media	250 × 3	5	3.75	Otorrhea (#)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Excellent	—
4	H.S.	66 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 × 3	6	4.5	Redness of ear drum (#)→(+)	<i>S. aureus</i>	N.T.	Eliminated	Good	—
5	M.S.	42 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 × 3	5	7.5	Otorrhea (+)→(+)	<i>S. aureus</i>	1.56	Unknown	Good	—
6	H.K.	66 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 × 3	3	4.5	Otorrhea (#)→(+)	<i>S. aureus</i>	1.56	Unknown	Good	—
7	K.I.	67 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 × 3	6 $\frac{2}{3}$	10.0	Otorrhea (#)→(-)	<i>P. rettgeri</i>	0.78	Replaced	Fair	—
8	S.T.	45 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 × 3	7	10.5	Otorrhea (#)→(-)	<i>M. luteus</i>	0.2	Eliminated	Good	—
9	I.M.	66 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 × 3	7 $\frac{1}{3}$	5.5	Otorrhea (#)→(##)	<i>A. lwoffii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	<sup>25</sup> >100 12.5	Reduced	Poor	—
10	S.K.	71 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 × 3	7	10.5	Otorrhea (#)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Good	—
11	A.S.	65 M	Acute otitis externa	500 × 3	7	10.5	Otorrhea (+)→(-)	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Eliminated	Good	—
12	M.O.	26 F	Otorruncle	500 × 3	4	6.0	Earache (#)→(-)	<i>E. coli</i>	3.13	Eliminated	Excellent	—
13	M.U.	31 M	Acute sinusitis	250 × 3	7 $\frac{1}{3}$	5.5	X ray finding: (#)→(##)	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	0.39 0.39	Unknown	Fair	—
14	M.M.	19 F	Acute sinusitis	250 × 3	14	10.5	X ray finding: (#)→(-)	<i>K. pneumoniae</i>	N.T.	Eliminated	Good	—

N.T.: Not tested

Table 2-2. Clinical summary of cases treated with CXM-AX

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Isolated organisms	MIC (10 <sup>6</sup> )	Bacteriological response	Clinical effect	Adverse effect
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total (g)						
15	H.F.	58 M	Acute sinusitis	250 × 3	6	4.5	Rhinorrhea (+)→(+)	<i>S. pneumoniae</i>	0.1	Unknown	Good	—
16	Y.K.	31 M	Acute sinusitis	500 × 3	7	10.5	X-ray finding (+)→(-)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. mitis</i>	0.05 0.2	Eliminated	Excellent	—
17	N.Y.	33 F	Acute sinusitis	250 × 3	11	8.25	Rhinorrhea (#)→(+)	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	Unknown	Good	—
18	T.S.	36 M	Chronic sinusitis	500 × 3	7	10.5	X-ray finding (+)→(-)	<i>H. influenzae</i>	1.56	Eliminated	Excellent	—
19	Y.N.	44 F	Chronic sinusitis	500 × 3	2	3.0	X-ray finding (+)→?	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.39	Replaced	Fair	Rash
20	M.Y.	15 M	Chronic sinusitis	250 × 3	14	10.5	Rhinorrhea (+)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Unknown	Good	—
21	F.B.	64 F	Chronic sinusitis	250 × 3	7	5.25	Nasal obstruction (#)→(+)	No growth	—	Unknown	Fair	—
22	C.O.	15 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	500 × 3	7	10.5	X-ray finding (+)→(-)	<i>S. aureus</i>	12.5	Eliminated	Good	—
23	T.C.	18 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	500 × 3	7	10.5	X-ray finding (+)→(+)	<i>C. diversus</i>	3.13	Unchanged	Good	—
24	K.I.	37 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	500 × 3	7	10.5	Rhinorrhea (#)→(+)	No growth	—	Unknown	Good	—
25	M.H.	27 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	500 × 3	12	18.0	X-ray finding (+)→?	N.T.	—	Unknown	Fair	—
26	T.S.	38 F	Acute tonsillitis	500 × 3	3	4.5	Redness (#)→(+)	<i>S. pyogenes</i>	0.1	Unknown	Good	—
27	M.T.	59 M	Acute tonsillitis	500 × 3	7	10.5	Pain (#)→(-)	N.T.	—	Unknown	Good	—
28	T.M.	65 F	Acute tonsillitis	500 × 3	7	10.5	Sore throat, Redness (#)→(-)	N.T.	—	Unknown	Excellent	—

N.T.: Not tested

Table 2-3 Clinical summary of cases treated with CXM-AX

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Isolated organisms	MIC (10 <sup>6</sup> )	Bacteriological response	Clinical effect	Adverse effect
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)						
29	H.I.	36 F	Acute tonsillitis	500 × 3	6 $\frac{2}{3}$	10.0	Sore throat (#)→(+)	<i>H. influenzae</i>	N.T.	Eliminated	Good	—
30	R.I.	31 F	Acute tonsillitis	500 × 3 250 × 3	2 $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{3}$	3.75	Sore throat (+)→(-)	<i>S. pyogenes</i>	N.T.	Reduced	Good	—
31	K.T.	30 M	Acute tonsillitis	500 × 3	4 $\frac{1}{3}$	6.5	Redness (#)→(-)	<i>S. pyogenes</i>	N.T.	Eliminated	Excellent	Eczema
32	M.T.	36 F	Acute tonsillitis	500 × 3	4	6.0	Core of boil (#)→(-)	<i>S. pneumoniae</i>	N.T.	Eliminated	Excellent	Stomatitis
33	M.M.	44 M	Acute tonsillitis	500 × 3	5	7.5	Redness (#)→(-)	<i>K. pneumoniae</i>	N.T.	Eliminated	Excellent	—
34	Y.H.	33 M	Acute tonsillitis	500 × 3	3	4.5	Redness (#)→(-)	<i>Diplococcus</i> sp. $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> GPK	N.T.	Unknown	Good	—
35	S.S.	21 F	Acute tonsillitis	500 × 3	6	9.0	Redness (#)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Good	—
36	E.O.	40 M	Acute tonsillitis	500 × 3	1	1.5	Redness (#)→(##)	<i>S. aureus</i>	N.T.	Unknown	Unknown	Numbrness of tongue
37	T.I.	28 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	250 × 3	4	3.0	Core of boil (##)→(-)	<i>S. aureus</i>	1.56	Unchanged	Good	—
38	S.O.	35 F	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	500 × 3	6	9.0	Sore throat (##)→(-)	<i>S. pyogenes</i>	0.05	Eliminated	Excellent	—

N.T.: Not tested

慢性扁桃炎2例では投与日数は4日および6日で効果は著効1例、有効1例で100%の有効率であった。細菌学的には *S. aureus*, *S. pyogenes* 各1株が分離され *S. pyogenes* は消失したが、*S. aureus* は不変であった。

以上の疾患別臨床効果をまとめると Table 3のごとくなる。総合的には臨床評価可能な37例中著効9例、有効22例、やや有効5例、無効1例で有効率84% (31/37)であった。

分離菌別臨床効果は Table 4 に示す通りである。単独菌感染29例中著効7例、有効19例、やや有効2例、不明1例で有効率93%とグラム陽性菌・陰性菌にかかわらず良好な成績を示した。複数菌感染4例については著効、有効、やや有効、無効各1例で有効率は50%であった。

分離された39株に対する細菌学的効果は、Table 5に

示したとおり消失19株、減少4株、菌交代2株、不変2株、不明12株で消失率(消失+菌交代)は78% (21/27)であった。

Table 6は投与前分離菌のうちMICを測定し得た16菌種27株についてCXMに対する $10^6$  cells/ml接種時の感受性分布の成績を示したものである。グラム陽性菌は0.05~12.5  $\mu$ g/mlまで分布し、グラム陰性菌は0.39~>100  $\mu$ g/mlまで分布していた。100  $\mu$ g/ml以上のMICを示したのは、CXMに感受性を示さない *P. aeruginosa* の1株であり、他に比較的高いMICを示したのものとしては、*A. lwoffii* の1株で25  $\mu$ g/mlであった。検討された27株のうち23株(85.2%)までが3.13  $\mu$ g/ml以下の濃度で発育を阻止されていた。

### 3. 副作用

自他覚的副作用は4例に認められた (Table 7)。症例

Table 3 Clinical efficacy of CXM-AX on infectious diseases of ENT region

Diagnosis	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	2		2				100
Chronic otitis media	8	1	5	1	1		75
Acute otitis externa	1		1				100
Otofuruncle	1	1					100
Acute sinusitis	5	1	3	1			80
Chronic sinusitis	8	1	4	3			63
Acute tonsillitis	11	4	6			1	100
Chronic tonsillitis	2	1	1				100
Total	38	9	22	5	1	1	84

Table 4 Clinical efficacy of CXM-AX classified by isolated organisms

Isolated organisms	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	12	1	10		1	100
	<i>S. epidermidis</i>	1		1			100
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1			1		0
	<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1			100
	<i>S. pyogenes</i>	4	2	2			100
	<i>M. luteus</i>	1		1			100
	<i>H. influenzae</i>	2	1	1			100
	<i>E. coli</i>	1	1				100
	<i>C. diversus</i>	1		1			100
	<i>K. pneumoniae</i>	3	1	2			100
	<i>P. rettgeri</i>	1			1		0
Mixed infection	4	1	1	1	1		50
Unidentified	5	1	2	2			60
Total	38	9	22	5	1	1	84

Table 5 Bacteriological response of CXM-AX

Isolated organisms	Eliminated	Reduced	Replaced	Unchanged	Unknown	Eliminated + Replaced (%)
<i>S. aureus</i>	7			1	4	88
<i>S. epidermidis</i>	1					100
<i>Staphylococcus</i> sp.			1			100
<i>S. pneumoniae</i>	2				1	100
<i>S. pyogenes</i>	2	1			1	67
<i>S. mitis</i>	1					100
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> sp.					1	—
<i>E. faecalis</i>		1				0
<i>M. luteus</i>	1					100
Diprococcus sp.					1	—
GPR					1	—
<i>B. catarrhalis</i>					1	—
<i>H. influenzae</i>	2				1	100
<i>E. coli</i>	1					100
<i>C. diversus</i>				1		0
<i>K. pneumoniae</i>	2				1	100
<i>P. rettgeri</i>			1			100
<i>P. aeruginosa</i>		1				0
<i>A. lwoffii</i>		1				0
Total	19	4	2	2	12	78

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates against CXM-AX

Isolated organisms	MIC( $\mu$ g/ml) Inoculum size : $10^6$ cells/ml													Total	
	<0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>S. aureus</i>							8			1					9
<i>S. epidermidis</i>					1										1
<i>Staphylococcus</i> sp.				1											1
<i>S. pneumoniae</i>		1	1												2
<i>S. pyogenes</i>		1	1												2
<i>S. mitis</i>				1											1
<i>E. faecalis</i>										1					1
<i>M. luteus</i>				1											1
<i>B. catarrhalis</i>					1										1
<i>H. influenzae</i>					1		1								2
<i>E. coli</i>								1							1
<i>C. diversus</i>								1							1
<i>K. pneumoniae</i>						1									1
<i>P. rettgeri</i>						1									1
<i>P. aeruginosa</i>													1		1
<i>A. lwoffii</i>											1				1
Total		2	2	2	4	2	9	2		2	1			1	27



Table 7 Adverse effects

Case No.	Age Sex	Treatment			Symptoms	Severity	Relation to drug	Course
		Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)				
19	44 F	500×3	2	3.0	Rash	Mild	Probable	Discontinued
31	30 M	500×3	4 才	6.5	Eczema	Mild	Probable	Continued
32	36 F	500×3	4	6.0	Stomatitis	Mild	Probable	Continued
36	40 M	500×3	1	1.5	Numbness of tongue	Moderate	Definite	Discontinued

19 は本剤投与 2 日目に軽度の発疹が出現したため投与を中止、中止後に軽快したため本剤投与との関係が疑われた。症例 31 は本剤投与 3 日目に口角部に軽度の湿疹が出現したが投薬は継続した、因果関係は疑わしいが、発熱による湿疹とも考えられた。症例 32 は本剤投与 1 日目に軽度の口内炎が出現したが、投薬継続し、投与終了後 3 日目に消失した。症例 36 は、投与 1 日目に中程度の舌のしびれ感が出現したため投与を中止し、市販の胃薬で改善した。主治医は本剤との因果関係ありとしていた。

臨床検査値を検査し得た 18 例の一覧は Table 8 に示す通りである。臨床検査値異常は症例 32 に白血球数の減少 ( $4,000 \rightarrow 2,800/\text{mm}^3$ ) が認められた以外には本剤に起因すると思われる異常値は認められなかった。

### III. 考 按

新しい経口用セフェム系抗生剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX) について、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

本剤投与後の組織内移行性の検討では、口蓋扁桃で平均  $0.27 \mu\text{g/g}$  (対血清比率 14.6%)、上顎洞粘膜で  $1.09 \mu\text{g/g}$  (51.8%)、その他の組織では  $0.88 \mu\text{g/g}$  (47.7%) であり組織移行は比較的良好であると考えられた。また、本剤の新薬シンポジウム<sup>1)</sup>における組織内移行の成績をみると、CXM-AX 250 mg 投与後 90~200 分の扁桃組織では平均  $0.29 \mu\text{g/g}$  (対血清比率 21.4%)、上顎洞粘膜組織では平均  $1.09 \mu\text{g/g}$  (50.2%) と今回の我々の検討成績とよく一致していた。

耳鼻咽喉科領域感染症において分離頻度が高い<sup>2)</sup>といわれている *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*,

*H. influenzae* に対する CXM の MIC<sub>80</sub> (Inoculum size ;  $10^6$  cells/ml) をみると<sup>3)</sup> *S. aureus* ;  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae* ;  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ , *S. pyogenes* ;  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* ;  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり、組織移行の成績と考え合わせると組織内 CXM 濃度は起炎菌の MIC を上回っている場合がほとんどであった。

今回我々が臨床的検討を行った 38 症例における有効率は、急性中耳炎 100%、慢性中耳炎 75%、急性副鼻腔炎 80%、慢性副鼻腔炎 63%、扁桃炎、外耳道炎、耳癬各 100% で全体では 84% と良好な成績であった。これらの成績は全国集計の成績<sup>1)</sup>ともよく一致しており、前述の良好な組織移行性を反映していると考えられた。なお臨床効果が無効の 1 例 (症例 9) は慢性中耳炎の急性増悪例であり、CXM に耐性の *P. aeruginosa* を含む複数菌感染例で細菌学的には減少したものの耳漏、鼓室粘膜炎の発赤等の自覚的所見の改善が認められないため無効と判定された。

自覚的副作用の認められた 4 例はいずれも重篤なものではなく、投与の継続または中止により回復している。臨床検査値についても異常の認められたものは白血球数減少のあった 1 例のみであり、他に本剤に起因すると思われる異常値は認められず、本剤の安全性については特に問題とすべき点はないと考えられた。

本剤の抗菌スペクトラムの広さ、 $\beta$ -lactamase に対する安定性等を以上の成績と考え合わせると、近年第 3 世代セフェム剤の使用により増加しつつあるグラム陽性菌に対しても経口で使用できる点で、かなり有用な薬剤となるものと考えられた。

Table 8-1 Laboratory findings

Case No.	Before or After treatment	RBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential					Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	Bilirubin		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
						Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)					D (mg/dl)	T (mg/dl)					
1	Before	394	12.1	38.0	7,200	-	-	-	-	-	29.4	22	11	5.7	0.2	0.4	15.4	1.5	140.7	3.8	105.4
	After	400	12.5	39.0	5,500	-	-	-	-	-	27.3	17	17	5.5	0.1	0.3	17.4	1.2	142.9	3.8	105.9
4	Before	443	14.2	42.5	5,200	-	-	-	-	-	26.6	23	20	7.9	0.4	0.8	12.3	1.4	136.5	4.5	102.0
	After	439	14.3	42.0	5,300	-	-	-	-	-	30.3	24	23	7.6	0.3	0.5	16.1	1.4	141.0	4.7	102.0
14	Before	393	12.5	37.5	5,500	-	-	-	-	-	35.5	13	6	5.0	0.1	0.5	8.9	1.2	-	-	-
	After	410	12.9	39.5	5,900	-	-	-	-	-	35.4	16	8	7.5	0.9	1.1	11.2	4.2	-	-	-
17	Before	457	13.1	36.5	6,500	0	1	50	45	4	17.7	20	10	4.6	0.1	0.6	11.1	-	-	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Before	576	16.9	43.7	5,000	0	0	51	44	5	-	21	24	14.9	0.2	0.4	15.9	1.1	142.0	4.8	103.0
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Before	470	14.9	41.2	6,400	0	0	62	35	3	17.5	21	17	6.9	-	0.5	28.5	1.1	141.0	3.9	102.0
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	Before	458	13.2	39.2	9,500	0	0	79	19	2	18.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Before	543	16.6	46.1	10,500	0	5	64	31	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Before	425	15.1	42.8	6,600	-	-	-	-	-	13.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	Before	384	14.1	38.7	9,500	0	0	79	21	0	17.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	366	12.8	37.6	4,900	0	0	62	38	0	25.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	Before	410	13.2	39.5	7,700	-	-	-	-	-	30.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	392	12.5	37.5	5,300	-	-	-	-	-	19.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	Before	517	16.2	46.5	18,300	-	-	-	-	-	17.8	14	12	5.4	0.5	0.1	11.0	1.4	-	-	-
	After	482	15.0	44.5	9,200	-	-	-	-	-	29.1	18	22	5.7	0.2	0.4	9.5	1.4	-	-	-
32	Before	430	13.5	40.0	4,000	0	2	31	66	1	17.4	21	11	4.7	0.2	0.5	10.8	1.1	139.3	4.2	106.3
	After	421	12.9	39.5	2,800	0	0	40	58	1	18.2	23	-	-	0.1	0.3	12.5	1.2	138.7	4.0	105.7

Table 8-2 Laboratory findings

Case No.	Before or After treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential				Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	Bilirubin		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
						Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)					Mono. (%)	D (mg/dl)					
33	Before	475	15.3	43.5	15,300	—	—	—	—	24.0	52	108	8.0	0.3	0.7	11.8	1.5	130.0	3.7	100.9
	After	485	15.2	41.5	9,000	—	—	—	—	25.0	36	73	7.1	0.3	0.6	12.9	1.4	141.6	4.6	103.9
34	Before	482	14.5	42.6	11,300	0	5	71	20	4	10	13	9.1	0.1	0.4	15.0	1.0	147.0	4.5	106.0
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
35	Before	430	13.2	37.6	5,200	0	1	44	44	11	14	14	5.6	0.2	0.7	12.8	0.7	144.0	4.4	106.0
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
36	Before	491	15.6	44.5	7,200	—	—	—	—	—	19	9	5.0	0.6	1.2	13.4	1.2	134.4	4.1	101.6
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
38	Before	403	12.4	36.5	17,700	0	0	83	7	10	17	6.7	0.3	0.6	9.3	—	144.0	4.5	111.0	
	After	401	12.4	35.7	5,900	3	1	44	46	5	12	8	7.8	0.2	0.4	7.8	—	141.0	6.4	102.0

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) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiot. 35: 283~295, 1982
- 3) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 馬場駿吉: 細菌感染症の当科における最近の動向—耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷。耳鼻臨床 71: 505~512, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON  
CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN  
OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

TAKUO MAEYAMA, SHIGERU FURUTA, ICHIRO MORIYAMA, TSUTOMU MATSUZAKI,  
JOJI HIROTA, AKIHIRO UCHIZONO, KENZO MURANO and MASARU OHYAMA  
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Fundamental and clinical studies on Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new cephem antibiotic, were carried out in the otorhinolaryngological infections.

1. In the fundamental study, following the administration of CXM-AX 250 mg after meal, the mean ratios of tissue concentrations of CXM to its serum levels were 14.6% in palatine tonsil, and 51.8% in maxillary sinus mucosa.

2. In the clinical study, CXM-AX was administered at 250-500 mg 3 times a day to a total of 38 cases, *i. e.* 10 with otitis media, 1 each with otitis externa and otofuruncle, 13 with sinusitis and 13 with tonsillitis. Clinical efficacy was excellent in 9 cases, good in 22 cases, fair in 5 cases, poor in 1 case and unknown in 1 case, the efficacy rate being 84% (31/37). The bacteriological elimination rate was 78% (21/27).

3. As for adverse effects, rash, eczema, stomatitis and numbness of tongue were observed in 1 case each, but none of them was severe. As abnormal laboratory findings, decrease in WBC count was noted in one case. No other abnormality attributable to this drug was observed.