

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌学的評価

五島瑛智子・辻 明良・小川正俊

宮崎 修一・金子康子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

武田 憲三・増田 順一・田口 邦夫・達 彦二・奥村 和夫

新日本実業株式会社東京研究所

新経口 Cephalosporin 剤 Cefuroxime axetil (SN 407, CXM-AX) の抗菌作用について *in vitro*, *in vivo* で検討を行なった結果、以下の成績を得た。

1) 標準株を使用した抗菌スペクトルにおいて Cefuroxime (CXM) はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC), Cefaclor (CCL) 及び Cefatrizine (CFT) と同等かそれ以上の抗菌力を示した。又、CXM-AX をエステラーゼで加水分解して得られた CXM-AX・CXM と CXM との間に抗菌力の差は認められなかった。

2) CXM は 13 種の臨床分離株に対し優れた抗菌力を示し、特に *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* 及び *N. gonorrhoeae* に対し強い抗菌力を示した。

3) CXM は外膜透過性が CCL, CEX に比し優れ、殺菌効果が長時間持続する傾向を示した。

4) CXM-AX は実験的マウス感染治療実験において良好な治療効果を示した。特に *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 等のグラム陽性菌及び *M. morgani*, *C. freundii* 等において CCL, CEX より優れた治療効果を示した。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社によって開発された経口用 Cephalosporin 剤で CXM をアセトキシエチル基によりエステル化したプロドラッグであり、Fig. 1 の構造と化学名を持つ。CXM-AX はそれ自体に抗菌力はないが、経口投与された後腸管壁でエステラーゼにより加水分解され、生体内で CXM として抗菌力を発揮する。本薬の活性体である CXM は既存経口剤に比較して強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを持ち、Ic 型  $\beta$ -lactamase を除く  $\beta$ -lactamase に安定であるため<sup>1)</sup>、 $\beta$ -lactamase 産生菌にも抗菌力を発揮する。今回、CXM-AX の抗菌力を *in vitro*, *in vivo* で検討したので報告する (試験期間 1982 年 11 月～1985

年 2 月)。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用菌株

東邦大学医学部微生物学教室及び新日本実業株式会社東京研究所保存の標準株及び臨床分離株を用いた。臨床分離株のうち *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 及び *H. influenzae* は 1982 年 8 月～1984 年 11 月、*N. gonorrhoeae* は 1981 年 2 月～1983 年 11 月に、その他の菌株は 1978 年 6 月～1981 年 5 月に患者より採取されたものである。

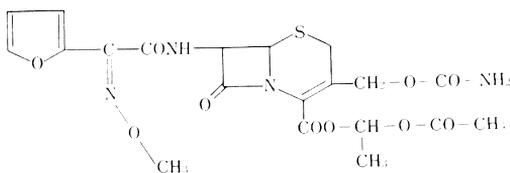
## 2. 使用薬剤

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407; Glaxo), Cefuroxime (CXM; Glaxo), Cephalexin (CEX; Glaxo), Cefaclor (CCL; 塩野義製薬), Cefatrizine (CFT; 万有製薬), Cefadroxil (CDX; 万有製薬), Cefroxadine (CXD; チバガイギー), Ampicillin (ABPC; 明治製薬), Penicillin G (PCG; Glaxo) を使用した。なお、抗菌スペクトルに使用した CXM-AX・CXM は CXM-AX にエステラーゼ(ラット腸管から自製した)を 37 C 1 時間作用させ、加水分解して得たものを用いた。

## 3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> に準じたが、前培養培地に

Fig. 1



(RS)-1-acetoxyethyl (6R, 7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(2Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate

Trypticase soy broth (BBL), MIC 測定には Heart infusion 寒天培地 (栄研) を用い、標準株は  $10^5$  CFU/ml 及び  $10^6$  CFU/ml、臨床分離株は  $10^6$  CFU/ml となるように菌液を調製し、これを接種菌液とした。但し、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* には馬脱繊維血液を、*H. influenzae* には Fildes 消化血液を各々 5% 加えた培地を使用した。又、*N. gonorrhoeae* は前培養に GC medium base (Difco) を規定量の半量で調製した後、2% の 2 DS\* を加えた培地、MIC 測定には Protease No. 3 agar (Difco) に 1% の Hemoglobin (Difco) 及び 2% の 2 DS を加えた培地を使用し、37°C 24 時間、ローック培養し MIC を判定した。

\* 2 DS 処方

- glucose 20g
- glutamine 0.5g
- coccarboxylase 0.001g
- dist. water 100ml

4. 殺菌作用

Heart infusion 液体培地 (栄研) で 37°C, 18 時間培養した菌液を、各薬剤を MIC の 1/4, 1/2, 1, 2, 4 倍濃度に添加した Heart infusion 液体培地に  $10^5$  CFU/ml になるように接種した。この培養液を 37°C で振とう培養し、1, 2, 4, 6, 24 時間後の生菌数を測定した。

5. 外膜透過性

Trypticase soy broth (BBL) を使用した液体希釈法で各被験菌に対する EDTA の MIC を求めた。次いでその 1/2 MIC 量存在下で各薬剤の被験菌株に対する MIC 値を求め、EDTA 無添加時の MIC 値と比較した。又、control の薬剤として外膜透過性の低い Penicillin G を用いた。なお、接種菌量は各々  $10^4$  CFU/ml を接種した。

6. マウスを使用した体内動態及び実験的感染治療実験

1) マウス：体内動態には 5 週齢の ICR 系雄マウスを用いた。薬剤投与前 16 時間絶食し、絶食後の体重 23~26g のものを使用した。感染治療実験には体重  $20 \pm 1$ g の ICR 系雄マウス (チャールスリバー) を用いた。

2) 投与方法：1% (W/V) Carboxymethylcellulose (CMC ; 丸石製薬) に懸濁し、マウス用経口ゾンデにて経口投与した。

3) 生体試料の調製及び濃度測定：1 群 3 匹のマウスを用い、各薬剤を 20mg/kg 経口投与し、投与後 15, 30, 60, 90 分目に採血及び臓器 (心, 肺, 肝, 腎, 脾) を摘出した後、血清の分離及び臓器のホモジナイズを行ない、*B. subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする薄層ディスク法により濃度測定を行なった。検量線は通常 M/20

Table 1 Antibacterial spectra

Gram positive bacteria	CXM-AX・CXM		CXM		CEX		ABPC		CCL		CFT	
	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
<i>S. aureus</i> 209 P	1.56	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	1.56	0.78	1.56	1.56	3.13	3.13	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> SMITH	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13	1.56	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i> HD 866	0.39	0.2	0.39	0.2	3.13	1.56	25	0.2	1.56	0.39	0.39	0.39
* <i>S. pyogenes</i> HD 697	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.78	0.78	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.2	0.2	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$
<i>E. faecalis</i> HD 682	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	3.13	0.78	25	25	25	25
* <i>S. pneumoniae</i> HD 552	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	3.13	3.13	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	0.78	0.78	0.39	0.39
* <i>S. pneumoniae</i> HD 553	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	3.13	3.13	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	1.56	1.56	0.39	0.39
* <i>S. pneumoniae</i> HD 554	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	3.13	3.13	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$	1.56	1.56	0.39	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.1$											
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	12.5	0.78	12.5	1.56	1.56	0.78	1.56	$\leq 0.1$	0.39	0.2	0.78	0.39
<i>B. cereus</i> ATCC 19637	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	$> 100$	25	50	25	50	25

Medium : Heart infusion agar (5% horse blood) • Heart infusion agar (MIC;  $\mu$ g/ml)

Table 2. Antibacterial spectra

Gram negative bacteria	CNM-AX • CNM		CNM		CEX		ABPC		CCL		CFT	
	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9</sup>								
	<i>E. coli</i> NIH	0.78	0.2	0.78	0.2	12.5	6.25	3.13	1.56	25	3.13	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5	1.56	3.13	1.56
<i>E. coli</i> 055	6.25	3.13	6.25	3.13	25	12.5	12.5	6.25	25	3.13	6.25	3.13
<i>E. coli</i> ML 1410	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	6.25	6.25	12.5	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 14	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	>100	>100	25	3.13	12.5	3.13
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 238	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	>100	>100	12.5	3.13	3.13	1.56
<i>E. coli</i> ML 1410 RGN 823	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5	6.25	>100	>100	25	3.13	50	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.78	0.78	0.39	0.39	6.25	3.13	>100	50	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	3.13	3.13	3.13	1.56	12.5	6.25	>100	12.5	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	3.13	1.56	3.13	1.56	12.5	6.25	>100	100	50	1.56	50	3.13
<i>S. enteritidis</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	6.25	6.25	0.39	0.2	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>S. typhosa</i> IID 611	1.56	0.39	1.56	0.39	3.13	3.13	0.2	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>S. paratyphi</i> A IID 605	3.13	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>S. schottmulleri</i> IID 607	0.39	0.39	0.39	0.39	3.13	3.13	0.2	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>S. flexneri</i> IID 612	1.56	0.78	1.56	1.56	6.25	6.25	3.13	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
<i>S. sonnei</i> IID EW 33	1.56	0.78	1.56	0.78	6.25	3.13	3.13	1.56	6.25	1.56	1.56	0.39
<i>S. dysenteriae</i> IID 639 EW 1	0.78	0.39	0.78	0.78	6.25	6.25	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56

Medium: Heart infusion agar

MIC: µg/ml

Phosphate buffer (pH. 6.0) によったが、血清試料については正常マウス血清による標準曲線を作成した。

4) 実験的感染治療実験：1群8匹のマウスを用い5% gastric mucin に懸濁した菌液を0.5 ml マウス腹腔内に接種し、1時間後1回又は0.3時間後の2回経口投与による治療を行なった。また、 $\beta$ -lactamase 産生菌についても同様に処理し、0, 2, 4, 6 時間後の4回治療した。5日間マウスの生死を観察し、5日目の生存率から Probit 法により ED<sub>50</sub> を算出した。

## II. 実験結果

### 1. 抗菌スペクトル

CXM-AX・CXM の標準株に対する抗菌力を CXM, CEX, ABPC, CCL, CFT と比較検討した結果を Table 1~3 に示した。

CXM-AX・CXM と CXM の MIC 値にはほとんど差がみられず、同等の抗菌力を示した。グラム陽性菌では *E. taecalis*, *B. cereus* に耐性であったが、その他の菌、特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* 及び *M. luteus* には  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  の強い抗菌力を示した。グラム陰性菌では *E. coli* に対する MIC は  $0.2\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  を示し、CEX  $6.25\sim 25 \mu\text{g/ml}$ , CFT  $1.56\sim 50 \mu\text{g/ml}$  よりも強い抗菌活性を示した。さらに CEX, CCL 耐性の *M. morgani* 及び CEX, ABPC, CCL, CFT 耐性の *E. cloacae*, *E. aerogenes* に対しても CXM-AX・CXM の抗菌力が最も優れていた。

以上のように、CXM-AX・CXM はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、CEX, ABPC, CCL 及び CFT と同等かそれ以上の抗菌力を示した。

### 2. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する CXM の MIC 分布を他剤と比較した成績を Fig. 2~15 に示した。

*S. aureus*, *S. epidermidis* に対し CXM は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で試験菌株の約 70% の増殖を阻止し、*S. aureus* については CFT, CDX, CXD と同等、*S. epidermidis* では CFT, ABPC と同等の抗菌力を示した。

*S. pyogenes* においては  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae* では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  で全菌株を阻止し、ABPC と同等の強い抗菌力を示した。CEX, CCL, CFT, CXD, CDX の MIC 値は CXM, ABPC より高値を示した。

*H. influenzae* に対し CXM は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で全菌株を阻止し、試験薬中で最も強い抗菌力を示した。

*N. gonorrhoeae* において、CXM は PPNG (Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*), non-PPNG とともに  $0.78 \mu\text{g/ml}$  で全菌株を阻止し、non-PPNG の方が PPNG より感受性側に分布していたが、

Table 3 Antibacterial spectra

Gram negative bacteria	CXM-AX・CXM		CXM		CEX		ABPC		CCL		CFT		(MIC; $\mu\text{g/ml}$ )
	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	
<i>P. vulgaris</i> HD 874	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> GN 76	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> HD 602	6.25	0.78	12.5	0.78	100	100	25	6.25	100	100	100	25	25
<i>M. morgani</i> GN 125	6.25	1.56	6.25	1.56	100	100	25	12.5	100	100	100	50	50
<i>P. mirabilis</i> HD 991	0.39	0.39	0.39	0.39	100	100	25	1.56	100	100	100	1.56	0.78
<i>P. mirabilis</i> GN 79	6.25	1.56	3.13	1.56	100	100	25	100	100	100	12.5	6.25	6.25
<i>P. pedis</i> GN 624	>100	>100	>100	12.5	100	100	100	100	100	100	100	>100	>100
<i>P. incanstans</i> GN 627	>100	50	>100	50	100	100	100	100	100	100	100	>100	>100
<i>C. freundii</i> HD 976	3.13	1.56	3.13	1.56	100	100	25	50	100	100	100	6.25	6.25
<i>C. freundii</i> GN 346	>100	>100	>100	>100	100	100	100	100	100	100	100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> HD 977	50	25	100	25	100	100	100	100	100	100	100	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> HD 5206	6.25	6.25	6.25	3.13	100	100	100	100	100	100	100	25	25
<i>Y. enterocolitica</i> HD 981	1.56	0.78	1.56	0.78	25	25	6.25	25	12.5	1.56	6.25	1.56	1.56
<i>H. dlucei</i> HD 978	25	3.13	25	3.13	100	100	50	100	100	25	100	12.5	12.5
<i>P. carnea</i> P 32	>100	50	>100	>100	100	100	100	100	100	100	100	>100	>100

Medium: Heart infusion agar



Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pneumoniae* 15 strains

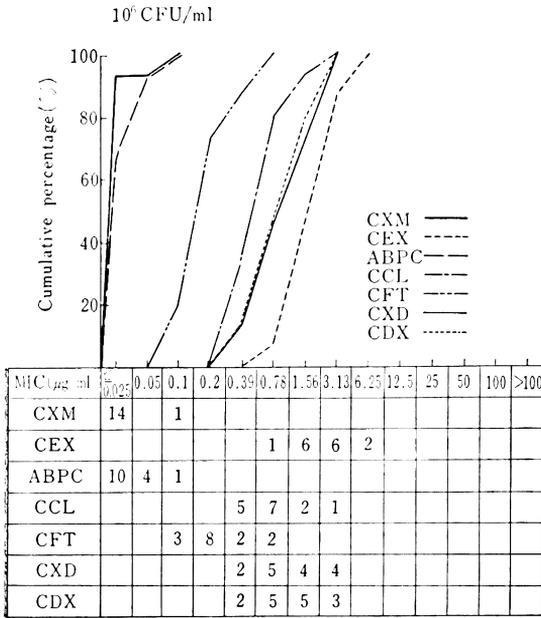


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 54 strains

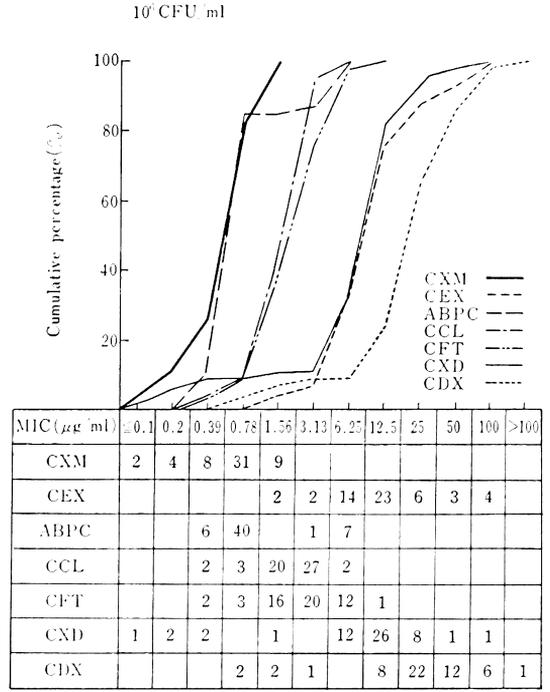


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates PPNG 93 strains

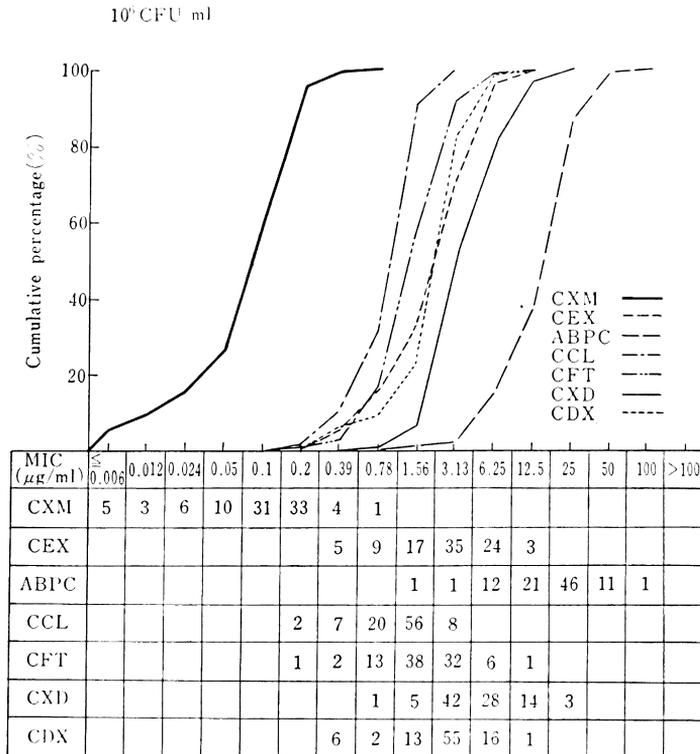


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates non-PPNG 70 strains  
10<sup>6</sup> CFU/ml

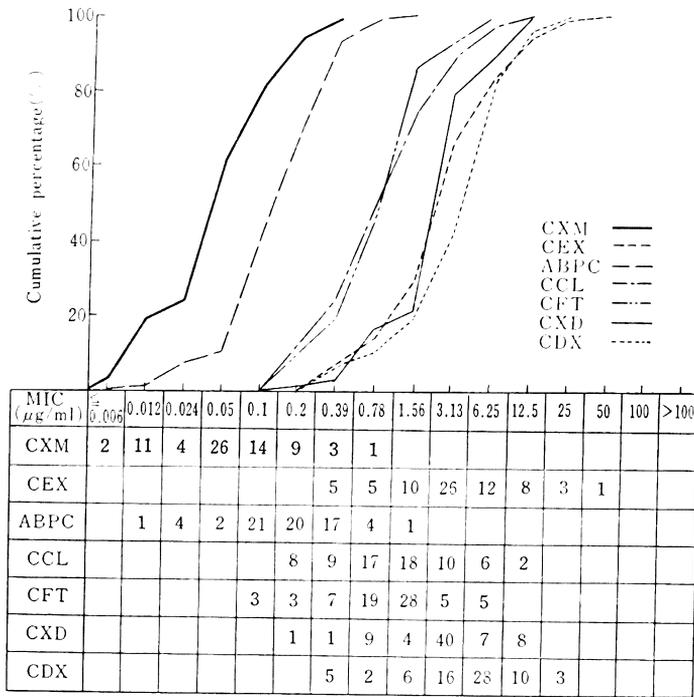


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 112 strains  
10<sup>6</sup> CFU/ml

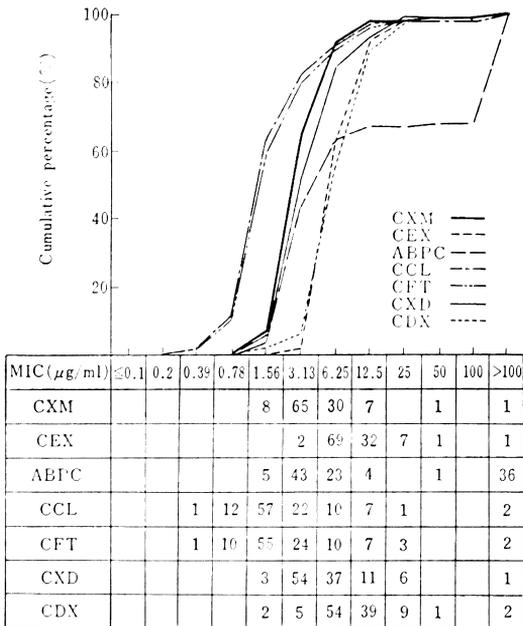


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 100 strains  
10<sup>6</sup> CFU/ml

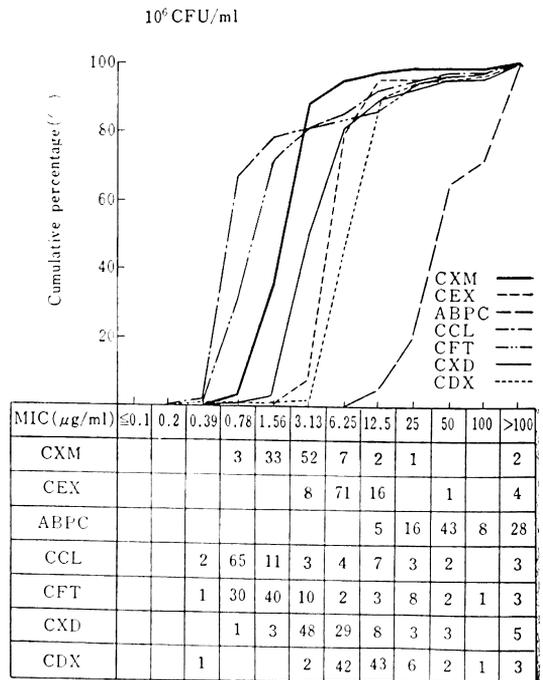


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 53 strains

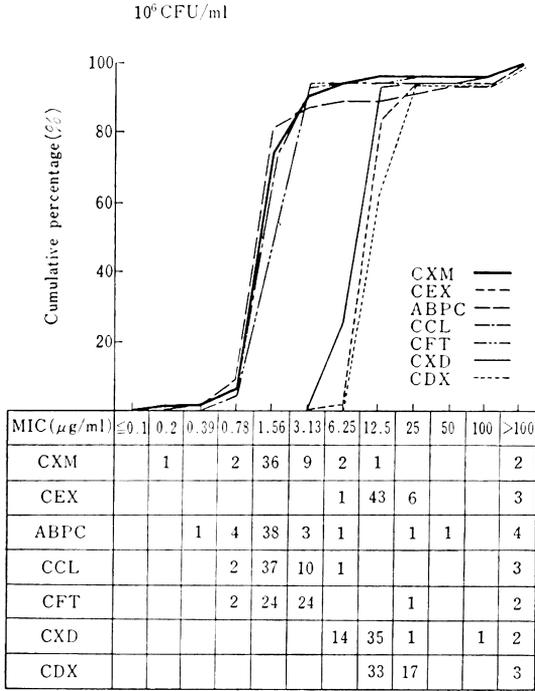


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 30 strains

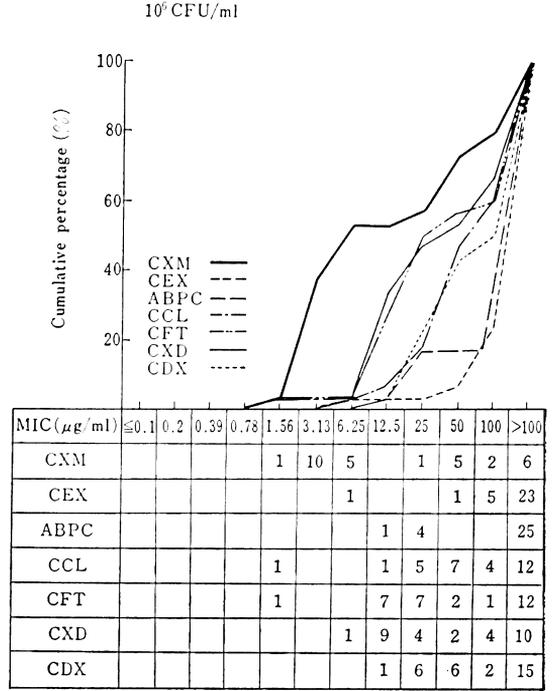


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. Morganii* 38 strains

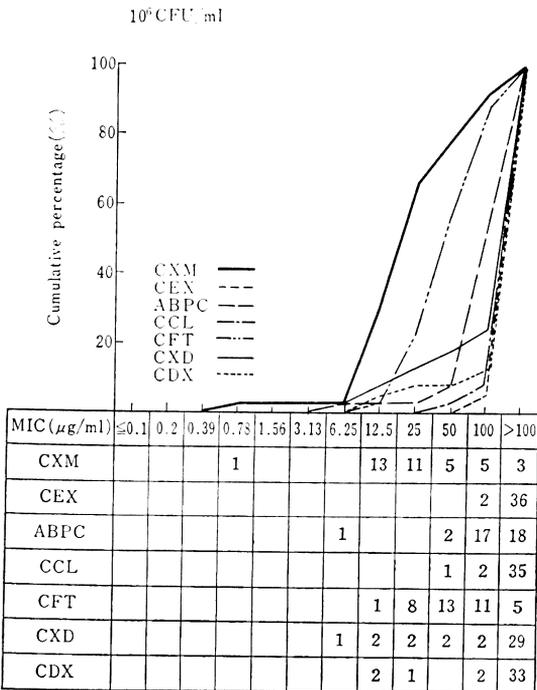


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 68 strains

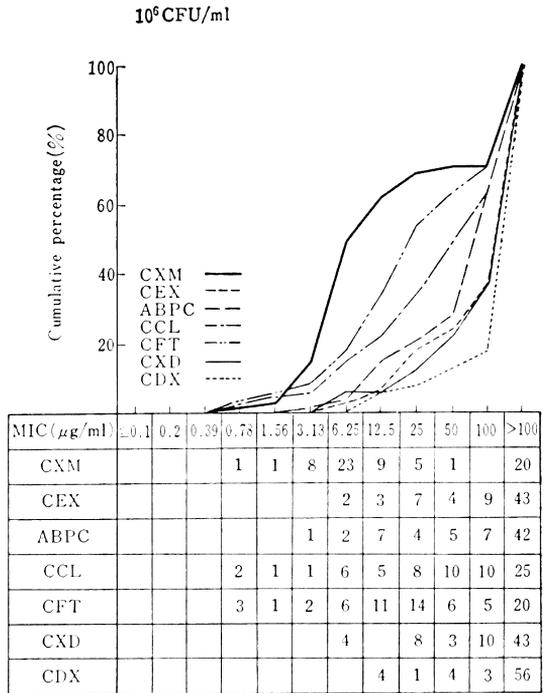
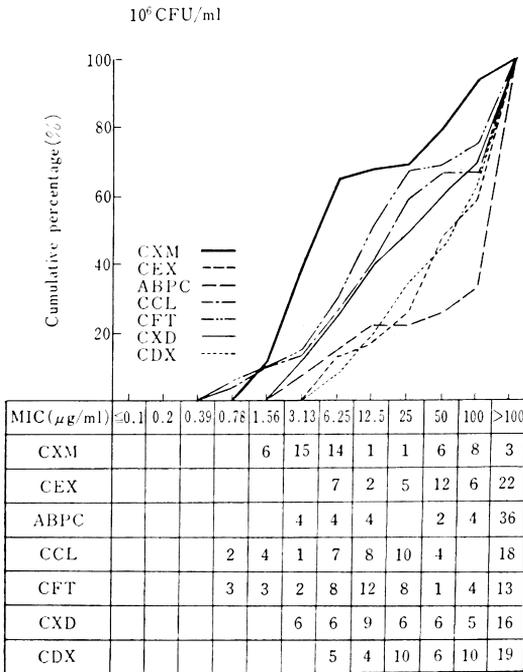
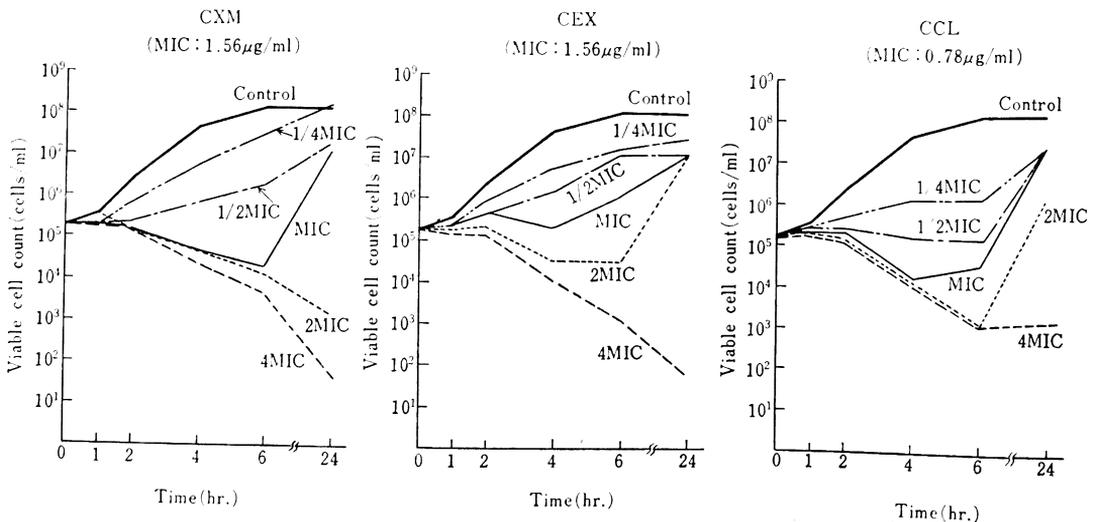


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 54 strains



MIC, 4 MIC では 24 時間後までこの傾向が持続した。CEX は 2 MIC, 4 MIC で菌数が減少し、2 MIC では 6 時間以降で再増殖した。CCL では MIC, 2 MIC, 4 MIC で菌数の減少がみられたが、4 MIC を除き 6 時間以降再増殖が認められた。

Fig. 16 Bactericidal activity of CXM, CEX and CCL against *S. aureus* 209-P



*E. coli* NIH JC-2 では、CXM は MIC, 2 MIC, 4 MIC で菌数の減少が認められ、2 MIC, 4 MIC では 24 時間後まで持続した。CEX は 1/2 MIC, MIC, 2 MIC, 4 MIC で菌数の減少が認められ、2 MIC, 4 MIC では 24 時間後まで持続した。CCL では MIC, 2 MIC, 4 MIC で著明に菌数が減少したが、4 MIC においても再増殖した。両試験菌に対して CXM は殺菌作用が長時間持続する傾向を示した。CCL は短時間における殺菌力が CXM 及び CEX に比し優れるが、持続時間が短い傾向を示した。

4. 外膜透過性

CXM の外膜透過性を CEX, CCL を対照薬として検討した (Table 4)。

CXM は EDTA 添加時と無添加時の MIC 値に大きな変動は認められなかった。特に *C. freundii* IID 976 において、CCL 及び CEX の両条件における MIC 値に 4 倍の差がみられたが、CXM では全く差が認められなかった。又、*E. coli* NIH JC-2, *E. coli* ML 1410, *K. pneumoniae* IID 865, *K. pneumoniae* IID 875, *P. mirabilis* ATCC 21100 及び *E. cloacae* IID 977 においては CXM 及び CCL とともに添加時、無添加時の差は 2 倍で同等であった。CEX は *P. mirabilis* ATCC 21100 で 4 倍、*E. cloacae* IID 977 及び *K. pneumoniae* IID 865 で 8 倍の差が認められた。

5. マウス体内動態

マウス血中濃度及び組織内濃度成績を Fig. 18 に示した。

投与後の最高血中濃度を示す時間は CXM-AN で 30

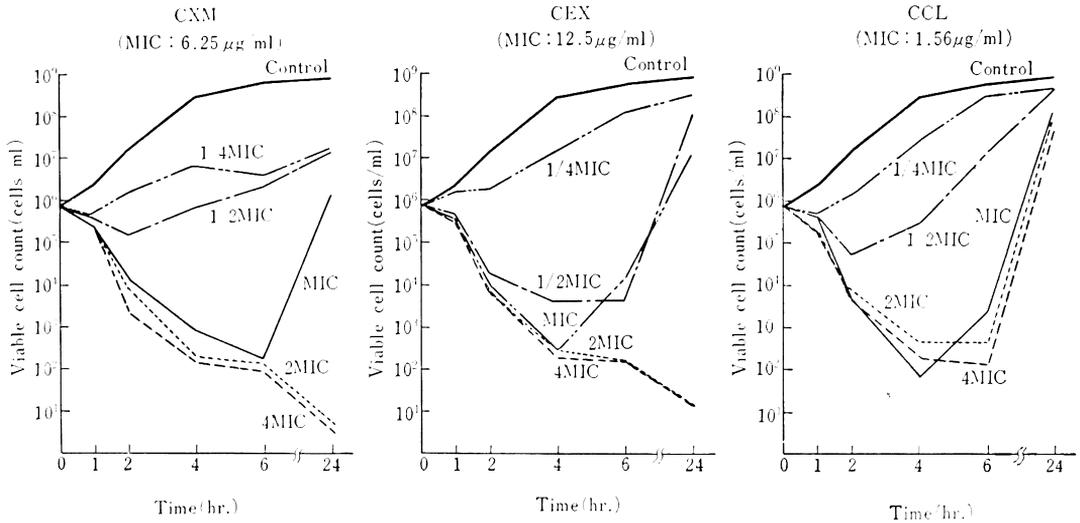
Fig. 17 Bactericidal activity of CXM, CEX and CCL against *E. coli* NIH JC-2

Table 4 Effect of EDTA on the minimal inhibitory concentrations of CXM, CCL, CEX and PCG for some strains

Strain	Conc. of EDTA ( $\mu$ mole/ml)	MIC $\mu$ g/ml (Sensitivity fold)			
		CXM	CCL	CEX	PCG
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	3.13	1.56	12.5	25
	1.56	1.56 (2)	0.78 (2)	6.25 (2)	6.25 (4)
<i>E. coli</i> ML 1410	0	12.5	6.25	25	400
	1.56	6.25 (2)	3.13 (2)	12.5 (2)	100 (4)
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0	3.13	0.78	12.5	100
	1.56	1.56 (2)	0.39 (2)	1.56 (8)	12.5 (8)
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	0	3.13	1.56	12.5	50
	1.56	1.56 (2)	0.78 (2)	6.25 (2)	12.5 (4)
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	0	0.20	0.78	6.25	0.20
	0.78	0.10 (2)	0.39 (2)	1.56 (4)	0.025 (8)
<i>C. freundii</i> IID 976	0	1.56	6.25	25	100
	3.13	1.56 (1)	1.56 (4)	6.25 (4)	25 (4)
<i>E. cloacae</i> IID 977	0	50	400	1,600	6,400
	50	25 (2)	200 (2)	200 (8)	1,600 (4)

分, CEX, CCL は15分で, その濃度は CXM-AX 12.7  $\mu$ g/ml, CEX 34.6  $\mu$ g/ml, CCL 7.6  $\mu$ g/ml を示した。又, 血中半減期は CXM-AX で 26.7 分, CEX 38.1 分, CCL 32.5 分であった。

CXM-AX の臓器内薬剤濃度は CEX と比べ低いが CCL より高く, その分布は CEX と同様, 腎>血清>肝>肺, 心, 脾の順であった。

#### 6. 実験のマウス感染治療実験

マウスの実験感染に対する CXM-AX の治療効果を

CCL, CEX を対照薬として検討した成績を Table 5, 6 に示した。

グラム陽性菌において CXM-AX は *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の全菌株で CCL 及び CEX より優れた治療効果を示した。

グラム陰性菌においては *E. coli* 及び *P. mirabilis* で CEX より優れた治療効果を示したが, CCL より劣っていた。*K. pneumoniae* では1回治療では CEX, CCL より劣っていたが, 2回治療では CEX と同等の治療効果を

Fig. 18 Serum and tissue levels of CXM-AX, CEX and CCL in mice

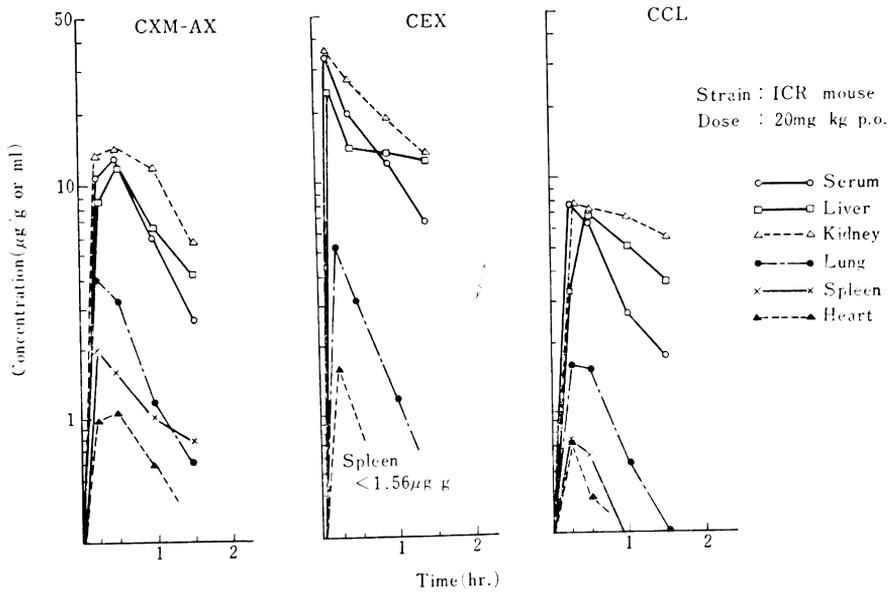


Table 5 Protecting effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection in mice

Organism	Times of treatment	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC (µg/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>S. aureus</i> 39	1	1.0 × 10 <sup>9</sup> (15 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	12.8	(CXM) 1.56
			CEX	27.0	3.13
			CCL	19.0	1.56
<i>S. pneumoniae</i> B 13056	1	1.0 × 10 <sup>3</sup> (510 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	0.16	(CXM) ≤ 0.025
			CEX	9.80	1.56
			CCL	0.70	0.39
<i>S. pyogenes</i> B 14133	1	3.8 × 10 <sup>6</sup> (55 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	0.79	(CXM) ≤ 0.025
			CEX	9.87	0.20
			CCL	3.81	0.10
<i>E. coli</i> 36	1	2.5 × 10 <sup>6</sup> (20 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	4.26	(CXM) 3.13
			CEX	5.29	6.25
			CCL	2.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 119	1	1.1 × 10 <sup>7</sup> (30 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	21.2	(CXM) 3.13
			CEX	9.82	6.25
			CCL	2.90	0.78
<i>P. mirabilis</i> 561	1	5.0 × 10 <sup>3</sup> (20 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	5.80	(CXM) 1.56
			CEX	21.5	12.5
			CCL	1.55	3.13
<i>K. pneumoniae</i> 119	2	1.1 × 10 <sup>7</sup> (30 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	21.4	(CXM) 3.13
			CEX	21.9	6.25
			CCL	2.97	0.78

Treatment; 1 time at 1 h or 2 times at 0.3 h after challenge

Table 6 Protecting effect of CXM-AX, CEX and CCL experimental infection due to  $\beta$ -lactamase-producing strains in mice

Organism	$\beta$ -lactamase activity	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC ( $\mu$ g/ml) 10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>S. aureus</i> 81	±	2 × 10 <sup>8</sup> (21 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	3.19	(CXM) 0.78
			CEX	7.57	3.13
			CCL	6.65	1.56
<i>S. aureus</i> 58	#	5 × 10 <sup>7</sup> (29 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	3.56	(CXM) 0.78
			CEX	11.67	3.13
			CCL	13.65	1.56
<i>E. coli</i> 514	##	2.5 × 10 <sup>7</sup> (70 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	29.63	(CXM) 3.13
			CEX	58.48	6.25
			CCL	17.06	3.13
<i>K. pneumoniae</i> 142	+	1 × 10 <sup>8</sup> (8.3 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	43.89	(CXM) 0.78
			CEX	91.15	6.25
			CCL	4.64	0.78
<i>P. mirabilis</i> 427	+	2 × 10 <sup>7</sup> (40 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	2.57	(CXM) 1.56
			CEX	21.40	12.5
			CCL	2.57	1.56
<i>M. morgani</i> 299	+	8 × 10 <sup>6</sup> (10 <sup>3</sup> LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	46.72	(CXM) 12.5
			CEX	>400	>100
			CCL	>400	>100
<i>C. freundii</i> 436	##	5.6 × 10 <sup>6</sup> (200 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	11.23	(CXM) 3.13
			CEX	>100	50
			CCL	36.05	25
<i>E. aerogenes</i> 506	+	3 × 10 <sup>5</sup> (400 LD <sub>50</sub> )	CXM-AX	6.16	(CXM) 3.13
			CEX	11.04	100
			CCL	1.56	25

$\beta$ -lactamase; Change of colour from yellow to red on Nitrocefin test

- ## rapid change
- # 5-10 minutes
- + 10-30 minutes
- ± over 30 minutes

Treatment; 4 times at 0, 2, 4, 6 h after challenge

を示した。

$\beta$ -lactamase 産生菌を感染菌とした場合 CXM-AX は *E. coli*, *K. pneumoniae* 及び *E. aerogenes* で CCL より劣り, *P. mirabilis* で CCL と同等であったが, *S. aureus* 2 株及び *M. morgani*, *C. freundii* では CXM が優れていた。また, CEX との比較においては全菌株で CXM-AX の治療効果が優れていた。

### III. 考 察

新経口 Cephalosporin 剤 CXM-AX の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌力を既知の  $\beta$ -lactam 系経口剤を対照薬として検討した。抗菌スペクトルにおいて CXM-AX の活性体である CXM は *E. faecalis*, *B. cereus* に無効であったが, 既知の  $\beta$ -lactam 系経口剤より幅広い抗菌ス

ペクトルを持ち, 各菌種に対し対照薬と同等もしくはそれ以上の強い抗菌力を示した。又, CXM-AX を脱エステル化して得た CXM-AX-CXM は CXM とほぼ一致した MIC を示した。

CXM は臨床分離株に対しても比較薬剤と同等もしくはそれ以上の抗菌力を有した。特にこれまで  $\beta$ -lactam 系経口剤の抗菌力が弱かった *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対し, また ABPC と比し Cephem 系経口剤の抗菌力が相対的に弱かった *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* 等に対して強い抗菌力を発揮した。この原因として CXM がグラム陰性菌の外膜透過性に優れ, Ic 型  $\beta$ -lactamase 以外の  $\beta$ -lactamase に安定である事<sup>1)</sup>が一因と考えられる。

マウスを使用した実験的感染治療実験において CXM-AX は CXM の優れた抗菌活性を反映し、グラム陽性菌の *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 及び  $\beta$ -lactamase 産生の *M. morgani*, *C. freundii* で CCL より優れた治療効果を示し、CEX との比較においては最高血中濃度が 1/2 以下の濃度であるにもかかわらず、CXM-AX の治療効果はほとんどの菌株において CEX より優れていた。

松本ら<sup>3)</sup>は近年の呼吸器感染症の起炎菌として *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. catarrhalis* 及び *K. pneumoniae* を主要 6 大起炎菌としているが、CXM-AX はこれらの菌のうち *P. aeruginosa* には抗菌力を持たないが、*H. influenzae* に強い抗菌力を示し、*S. pneumoniae* には ABPC と同等、*S. aureus*, *K. pneumoniae* には CFT と同等の抗菌力を持つため呼吸器感染症に対し既存の経口剤より優れた治療

効果を発揮するものと思われる。

また、*N. gonorrhoeae*, その他の菌種についても既存経口剤と同等もしくはそれ以上の抗菌力を持つ CXM-AX は有用性の高いバランスのとれた経口剤と思われる。

#### 文 献

- 1) 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  $\beta$ -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
- 2) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義。臨床成人病 13: 959~964, 1983

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

SACHIKO GOTO, AKIYOSHI TSUJI, MASATOSHI OGAWA  
SHUICHI MIYAZAKI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

KENZO TAKEDA, JUNICHI MASUDA, KUNIO TAGUCHI  
HIKOJI TSUJI and KAZUO OKUMURA  
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN407), a new oral cephalosporin, was evaluated, and the following results were obtained.

1) In the studies using the standard strains, Cefuroxime (CXM) showed a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative organisms which was comparable or superior to that of CEX, ABPC, CCL and CFT. No difference was observed in the antibacterial activity between CXM, obtained through hydrolysis of CXM-AX with esterases, and CXM itself.

2) CXM showed high activity against clinical isolates of 13 species, especially against strains of *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* and *N. gonorrhoeae*.

3) CXM possessed better penetrability through outer membrane, compared with CCL and CEX, and its bactericidal effect was maintained for a long time.

4) In mice with experimental infections, CXM-AX exerted excellent therapeutic effect. In infections caused by Gram-positive organisms (e.g. *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*), *M. morgani* and *C. freundii* in particular, therapeutic effect of CXM-AX was superior to those of CCL and CEX.