

Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・矢嶋 戢・石川清文

小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫

北海道大学第二内科

富澤磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は Cefuroxime (CXM) のエステル誘導体である。臨床分離の 6 菌種 137 株について CXM の MIC を測定した。その分布は、*S. aureus* 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$, *M. morganii* 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia* 6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

6 名の健康成人男子に本剤 250 mg を空腹時および食後に投与し、血中濃度および尿中排泄を cross over 法でみた。薬動力学的パラメーターを空腹時と食後でみると、それぞれ $T_{\max}$ は 1.4 と 2.8 時間、 $C_{\max}$ は 2.9 と 3.2 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.1 と 1.6 時間、AUC は 9.0 と 15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 6 時間までの尿中排泄率は 23.4 と 43.6% であった。この結果より体内動態は食後投与で有意に吸収効率がよく、本剤の投与は食後投与が推奨される。

呼吸器感染症 20 例、尿路感染症 9 例計 29 例の患者に本剤の臨床効果をみた。著効 10 例、有効 14 例、やや有効 3 例、無効 2 例で有効率 83% であった。副作用として下痢が 1 例認められた。

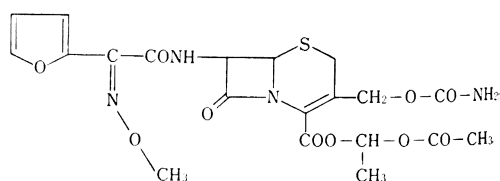
Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国グラクソ社で開発された経口用セフェム系抗生物質であり、経口投与によりほとんど吸収されない Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である (Fig. 1)。本剤はそれ自体にはほとんど抗菌作用はなく、経口投与により腸管内のエステラーゼの加水分解を受け CXM として吸収され抗菌作用を示す¹⁾。CXM の基礎および臨床的検討は既に発表されているが、その抗菌力は β -lactamase に安定であることから従来の経口セフェム剤より抗菌スペクトラムが広く、グラム陽性菌をはじめ、*E. coli*, *Klebsiella* などのセファロsporin 耐性株や *Citrobacter*, *Proteus* および *Enterobacter* にも感受性株が認められている^{2,3)}。この CXM のプロドラッグである CXM-AX について基礎および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北大病院検査部において臨床検体より分離された *Staphylococcus aureus* 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Proteus mirabilis* 15 株, *Morganella morganii* 14 株, *Serratia* spp. 27 株の 6 菌種 137 株について、日本化学療法学会標準法に従い、

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



接種菌量 10^6 cfu/ml で MIC を測定した。なお、比較薬剤として Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefroxadine (CXD) および Cefatrizine (CFT) などの経口セフェム剤についても同様の方法で行った。菌接種はミクロプランター MIT-P を用いた。

2. 体内動態

6名の健康成人男子(年齢 21~34 歳・平均 24 歳、身長 165~178 cm・平均 172 cm、体重 50~84 kg・平均 70 kg)に、CXM-AX 250 mg を空腹時および食後(米飯を主食とした朝食で 520~620 Kcal のもの) 30 分に経口投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。両試験は 1 週間の間隔をおいて cross over 法で行った。採血は前、0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間に行い、採尿は 0~2, 2~4, 4~6 時間で行った。

薬剤濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップまたはディスク法で行った。測定培地は 10% にクエン酸ナトリウムを加えた Neutrient agar (pH 6.5)・Difco を用いた。標準曲線は、被検者のブール血清と、0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で作製し、それぞれ血清および尿を測定した。尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して用いた。

これらの測定成績より、one compartment open model を用いて薬動学的パラメーターを算出した。

3. 臨床成績

昭和 59 年 10 月より昭和 60 年 4 月までに受診した感染症患者 29 例について、CXM-AX の臨床効果の検討を行った。症例は気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 8 例、慢性気管支炎 4 例、扁桃炎 5 例、咽頭炎 2 例、尿路感染症 9 例(急性腎盂腎炎 1 例、急性膀胱炎 7 例、慢性膀胱炎 1 例)であった。性別は男 11 例、女 18 例であった。年齢は 19 歳~80 歳(平均 49.9 歳)で、入院 7 例、外来 22 例と外来患者が多く、重症度は軽症 11 例、中等症 18 例で、15 例が基礎疾患を有する患者であった。

CXM-AX は 1 錠中 250 mg 力価含有の製剤を用い、投与量は 1 日 250 mg×3 回毎食後の 750 mg 投与 27 例、1 日 500 mg×3 回毎食後の 1500 mg 投与 2 例であった。投与期間は 3~10 日間で、7 日間投与が 14 例ともっとも多かった。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は、感染病巣より検出した菌の消長をみて、菌消失 (Cured)、菌減少 (Decreased)、菌不変 (Persisted)、菌交代 (Replaced) に分けて判定した。なお、複数菌検出例で部分的に菌消失をみたものを部分消失 (Partially cured) として判定した。呼吸器感染症で、投与前喀痰中に菌が検出され、投与後喀痰が消失し、検査

不能の場合は菌消失とした。臨床効果は、臨床症状の推移とともに、細菌学的効果も加味して、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落とさないようにした。また、投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板)、肝機能検査 (s-GOT, s-GPT, Al-p ビリルビン)、腎機能検査 (BUN, s-Cr)、尿所見、血清電解質などの検査を行い、薬剤による影響の有無を調べた。

II. 結 果

1. 抗菌力

臨床分離菌に対する各薬剤の MIC の成績を Fig. 2 a)~f) に示した。CXM の *S. aureus* 27 株に対する MIC は 18 株が $0.39\sim1.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、9 株が $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性を示し、 $>100\text{ }\mu\text{g/ml}$ の耐性株が 2 株みられた。対照とした CEX より 1 管程度優れ、CCL および CXD とほぼ同等であったが、CFT よりやや劣った。*E. coli* 27 株では $3.13\sim12.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $6.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ であり、CEX とほぼ同等であるが、CCL、CXD および CFT より 1~2 管劣った。*K. pneumoniae* 27 株では $1.56\sim25\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $6.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ であり、CEX および CXD よりやや優れ、CCL、CFT よりも 3 管程度劣ったが、他の薬剤に比し、 $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株はなかった。*P. mirabilis* 15 株では 2 株が $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった他は $1.56\text{ }\mu\text{g/ml}\sim12.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、CEX および CXD より 2 管程度優れたが、CCL、CFT よりやや劣った。*M. morgani* 14 株では $12.5\text{ }\mu\text{g/ml}\sim50\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 4 剤では $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の株が半数以上を占めたが、本剤での高度耐性株はみられなかった。*Serratia* spp. 27 株では 3 株が $6.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった他は全て $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上であり、他の 4 剤ではほとんどの株が $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2. 体内動態

CXM-AX 250 mg を空腹時および食後に経口投与後の血中濃度の成績を Table 1 に示した。空腹時投与の血中濃度は投与後 1~2 時間にピークがみられ、その値は $2.2\sim3.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減するが、6名の平均値では 30 分 $1.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 $2.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 $2.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 $1.6\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 $0.9\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、5 時間 $0.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、6 時間 $0.31\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。

食後投与では投与後 2~4 時間にピークがみられ、その値は $3.6\sim5.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減するが空腹時に比べ吸収は遅く、ピーク濃度は高かった。6名の平均

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates organisms (10^6 cells/ml)

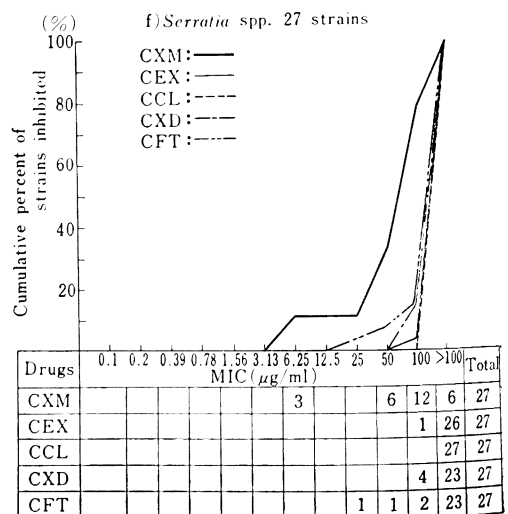
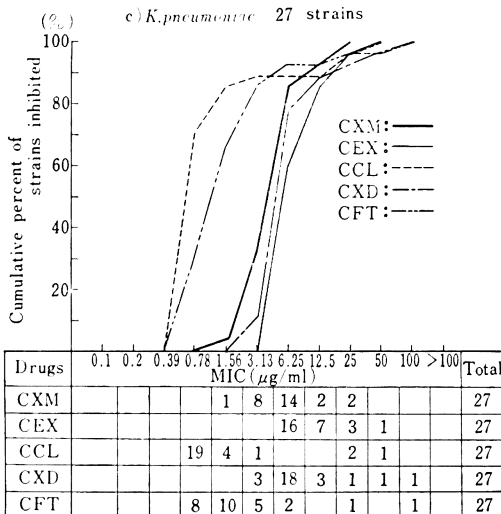
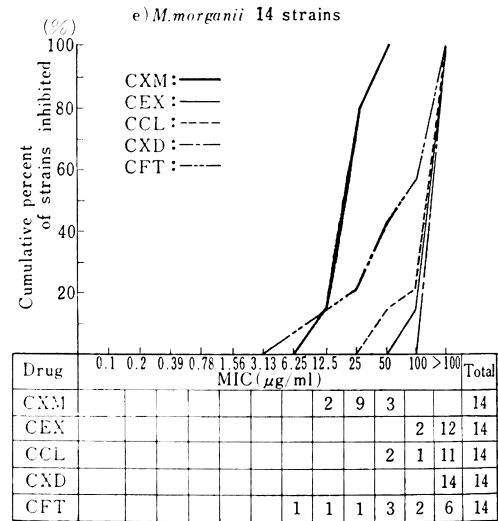
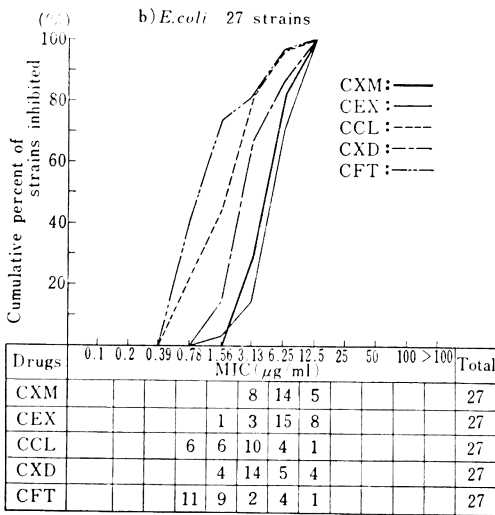
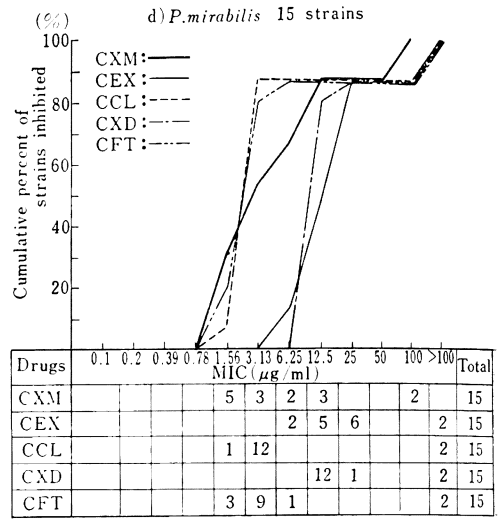
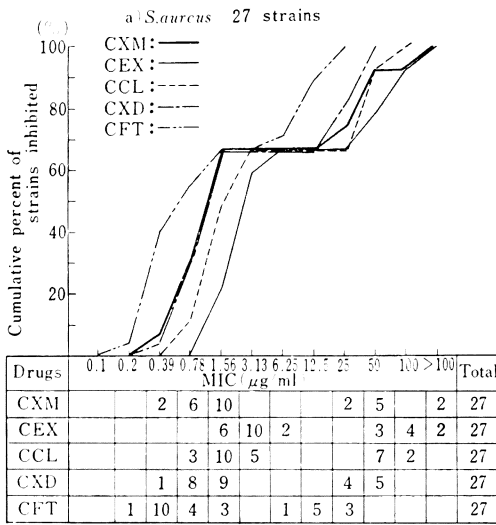


Table 1 Serum levels of CXM after oral administration of 250 mg of CXM-AX in 6 healthy volunteers

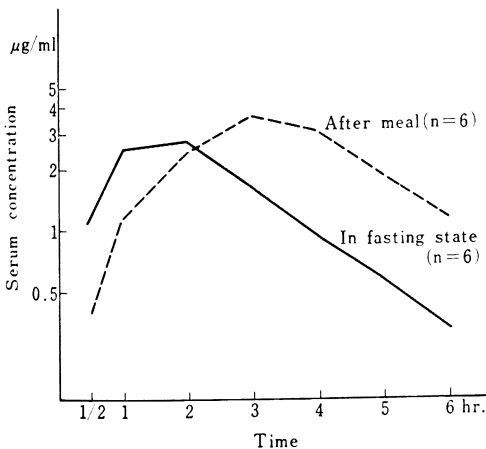
a) In fasting state

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
				0.5	1	2	3	4	5	6
A	21	170	58	1.3	2.7	3.9	2.2	1.0	0.57	0.31
B	22	165	50	2.0	2.4	2.5	1.7	1.1	0.59	0.32
C	22	169	72	0.9	2.9	3.1	1.5	0.9	0.65	0.30
D	22	171	84	1.5	2.7	2.4	1.4	0.9	0.53	0.31
E	34	177	78	0.4	2.4	2.2	1.2	0.8	0.51	0.30
F	23	178	80	0.7	2.0	2.2	1.3	0.9	0.53	0.30
Mean	24	172	70	1.1	2.5	2.7	1.6	0.9	0.56	0.31
$\pm$ S.D.	4.9	5.0	13.5	0.58	0.32	0.67	0.36	0.10	0.05	0.01

b) After meal

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
				0.5	1	2	3	4	5	6
A	21	170	58	0.3	0.4	1.2	3.8	3.2	1.9	1.0
B	22	165	50	0.7	2.0	4.0	4.5	3.7	2.1	1.4
C	22	169	72	0.3	0.4	0.7	1.8	3.6	2.7	1.8
D	22	171	84	0.3	1.7	4.0	3.2	1.8	1.1	0.7
E	34	177	78	0.5	0.9	1.8	3.1	2.7	1.3	1.1
F	23	178	80	0.3	1.1	2.5	5.1	2.9	1.7	0.7
Mean	24	172	70	0.4	1.1	2.4	3.6	3.0	1.8	1.1
$\pm$ S.D.	4.9	5.0	13.5	0.17	0.66	1.40	1.16	0.70	0.58	0.43

Fig. 3 Mean serum concentration of CXM after oral administration of 250 mg of CXM-AX in 6 healthy volunteers



値は 30 分 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 1.1 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.4 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 3.6 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 3.0 $\mu\text{g/ml}$, 5 時間 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 1.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの両投与による血中濃度の平均値の比較を Fig. 3 に示した。食事摂取により明らかに血中濃度のピーク時間が遅れ、そ

の濃度も高いが、その後は同様な濃度推移で減少した。

これらの成績から算出された薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。各パラメーターの 6 名の平均値を空腹時と食後と比較してみると、 $T_{\max}$ はそれぞれ 1.36 時間, 2.77 時間, $C_{\max}$ は 2.86 $\mu\text{g/ml}$, 3.16 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.11 時間, 1.61 時間, AUC は 8.97 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 15.00 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 食事により $T_{\max}$ および $T_{1/2}$ の延長ならびに AUC の増加が有意 ($p < 0.01$) にみられた。

尿中排泄の成績を Table 3 に示した。空腹時投与では, 尿中濃度は 0 ~ 2 時間で平均 207 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し, 2 ~ 4 時間で 175 $\mu\text{g/ml}$, 4 ~ 6 時間で 67 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの排泄率は 13.0 ~ 28.6%, 平均 23.4% であった。

食後投与では, 0 ~ 2 時間で平均 98 $\mu\text{g/ml}$ であり, 2 ~ 4 時間で 413 $\mu\text{g/ml}$, 4 ~ 6 時間で 227 $\mu\text{g/ml}$ といずれも高濃度を示した。6 時間までの尿中排泄率は 35.3 ~ 53.4%, 平均 43.6% であった。これらの両投与群の平均尿中濃度と排泄率の比較を Fig. 4 に示した。尿中濃度ならびに尿中排泄率ともに食後投与で高い傾向を示した。

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CXM-AX in 6 healthy volunteers

Meal	Case	Ka (/hr)	Kel (/hr)	Vd (L)	T1/2 (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/ml)	AUC (μ g·hr/ml)
In fasting state	A	0.888	0.848	26.77	0.82	1.49	3.52	10.983
	B	0.830	0.686	37.90	1.01	1.32	2.66	9.469
	C	1.541	0.660	40.34	1.05	1.36	3.28	9.507
	D	1.749	0.552	52.39	1.26	1.23	2.80	8.772
	E	2.338	0.531	62.79	1.31	1.27	2.58	7.570
	F	1.385	0.571	58.52	1.21	1.46	2.29	7.544
Mean		1.455	0.641	46.45	1.11	1.36	2.86	8.974
±S.D.		0.564	0.118	13.75	0.18	0.10	0.46	1.313
After Meal	A	0.350	0.427	32.24	1.63	3.17	2.57	13.259
	B	0.736	0.370	30.05	1.87	2.31	4.15	20.291
	C	0.514	0.416	35.66	1.67	3.99	2.86	15.344
	D	0.753	0.638	28.27	1.09	1.94	3.53	13.261
	E	0.511	0.370	44.28	1.87	2.72	2.42	13.240
	F	0.582	0.463	29.96	1.50	2.46	3.43	14.603
Mean		0.574	0.447	33.41	1.61	2.77	3.16	15.009
±S.D.		0.152	0.100	5.90	0.29	0.73	0.66	2.736
Statistical analysis (paired t)		*	*	N.S.	**	**	N.S.	**

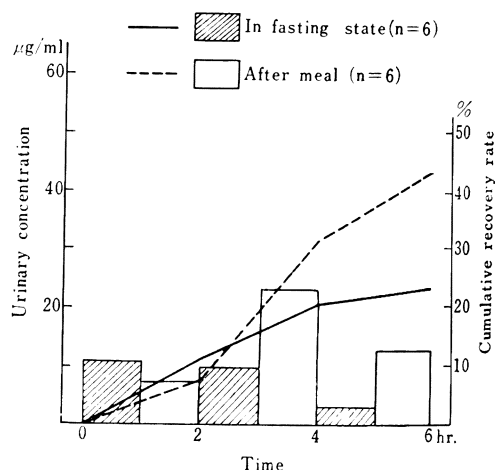
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

これらの結果より本剤は食後投与の方が吸収効率が良いものと考えられた。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 4 に示し、診断別に臨床効果をまとめたものを Table 5 に示した。気管支肺炎の 1 例は無効、急性気管支炎の 8 例は著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例、慢性気管支炎の 4 例は全例有効、急性扁桃炎の 5 例は著効 3 例、有効 2 例、急性咽喉炎 2 例はともに有効、急性腎盂腎炎の 1 例は有効、急性膀胱炎 7 例は著効 5 例、やや有効 2 例、慢性膀胱炎の 1 例は著効であった。全例では著効 10 例、有効 14 例、やや有効 3 例、無効 2 例で、有効率 83% であった。臨床効果無効 2 例のうち気管支肺炎（症例 1）は 39.6 度の発熱、咳嗽、咽喉発赤がみられ本剤 500 mg を 1 日 3 回投与したが投与中に肺炎様陰影が出現し、自他覚所見の改善をみなかった例である。他の 1 例は急性気管支炎（症例 4）であり、39.5 度の発熱、咳嗽、喀痰があり、喀痰より *K. oxytoca* と *S. aureus* が分離され、本剤 250 mg を 1 日 3 回投与したが、解熱、自他覚所見の改善をみず無効と判定された。臨床効果がやや有効の 2 例は急性膀胱炎（症例 27, 28）であり、尿培養により *E. coli* が分離された症例である。本剤 250 mg を 1 日 3 回投与し、自他覚所見の改善をみたが、それぞれ *Candida*

Fig. 4 Mean urinary recovery rate and concentration of CXM after oral administration of 250 mg of CXM-AX in 6 healthy volunteers



と *E. faecalis* に菌交代し、やや有効と判定された例である。

検出菌別にみた細菌学的効果を Table 6 に示した。検出菌が判明したものは 18 症例、21 菌種であった。呼吸器感染症では、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、

Table 3 Urinary excretion of CXM after oral administration of 250mg of CXM-AX in 6 healthy volunteers

a) In fasting state

Volunteer		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total recovery (0 ~ 6 hr.)	
					mg	%
A	Volume(ml)	78	140	150		
	Conc.(μ g/ml)	410	230	46		
	Recovery(mg)	31.98	32.20	6.96		
B	Volume(ml)	250	285	115	71.08	28.4
	Conc.(μ g/ml)	115	39	35		
	Recovery(mg)	28.75	11.12	4.03		
C	Volume(ml)	250	175	135	43.90	17.6
	Conc.(μ g/ml)	125	145	52		
	Recovery(mg)	31.25	25.38	7.02		
D	Volume(ml)	130	85	78	63.65	25.5
	Conc.(μ g/ml)	260	300	125		
	Recovery(mg)	33.80	25.50	9.75		
E	Volume(ml)	125	120	73	69.05	27.6
	Conc.(μ g/ml)	270	250	105		
	Recovery(mg)	33.75	30.00	7.67		
F	Volume(ml)	45	260	180	71.42	28.6
	Conc.(μ g/ml)	64	86	40		
	Recovery(mg)	2.88	22.36	7.20		
Mean	Conc.(μ g/ml)	207	175	67	32.44	13.0
	Recovery(mg)	27.07	24.43(51.50)	7.10(58.60)		
	Recovery rate(%)	10.8	9.8 (20.6)	2.8 (23.4)		

b) After meal

Volunteer		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total recovery (0 ~ 6 hr.)	
					mg	%
A	Volume(ml)	145	137	185		
	Conc.(μ g/ml)	26	530	200		
	Recovery(mg)	3.77	72.61	37.00	113.38	45.4
B	Volume(ml)	175	150	100		
	Conc.(μ g/ml)	188	490	270		
	Recovery(mg)	32.90	73.50	27.00	133.40	53.4
C	Volume(ml)	265	220	295		
	Conc.(μ g/ml)	24	200	200		
	Recovery(mg)	6.36	44.00	59.00	109.36	43.7
D	Volume(ml)	350	185	195		
	Conc.(μ g/ml)	140	300	54		
	Recovery(mg)	49.00	55.50	10.53	115.03	46.0
E	Volume(ml)	70	85	60		
	Conc.(μ g/ml)	155	640	480		
	Recovery(mg)	10.85	54.40	28.80	94.05	37.6
F	Volume(ml)	160	155	185		
	Conc.(μ g/ml)	56	320	160		
	Recovery(mg)	8.96	49.60	29.60	88.16	35.3
Mean	Conc.(μ g/ml)	98	413	227		
	Recovery(mg)	18.64	58.27(76.91)	31.99(108.90)		
	Recovery rate(%)	7.5	23.3 (30.8)	12.8 (43.6)	108.90	43.6

Table 4-1 Summary of 29 infected cases treated with CXM-AX

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Treatment			Effect		Side effect
						Daily dose (mg × times)	Days	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
1	R.O.	61 F	Bronchopneumonia	Schizophrenia	N.D.	500 × 3	7	10.50	Poor		—
2	M.K.	19 M	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	6	4.50	Good		—
3	H.O.	23 M	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	7	5.25	Good		—
4	M.K.	80 F	Acute bronchitis	Cerebral apoplexy	<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i>	250 × 3	5	3.75	Poor	Unknown	—
5	H.Y.	36 M	Acute bronchitis		<i>S. aureus</i>	250 × 3	7	5.25	Good	Cured	—
6	Y.K.	35 F	Acute bronchitis		<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	250 × 3	8	6.00	Excellent	Cured	—
7	M.N.	29 M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora	250 × 3	7	5.25	Good	Unknown	—
8	H.S.	75 M	Acute bronchitis	D.M., Hypertension Ischemic heart disease	<i>S. pneumoniae</i>	250 × 3	7	5.25	Good	Cured	—
9	Y.S.	63 F	Acute bronchitis	Bronchial asthma Hypertension	Normal flora	250 × 3	7	5.25	Fair	Unknown	—
10	O.S.	60 M	Chronic bronchitis	Senile depression Coronary insufficiency	N.D.	500 × 3	8	12.00	Good		Diarrhoea
11	T.K.	63 F	Chronic bronchitis	Hypertension Ischemic heart disease	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	250 × 3	7	5.25	Good	Partially cured	—
12	S.S.	72 M	Chronic bronchitis	D.M.	<i>S. pneumoniae</i>	250 × 3	7	5.25	Good	Cured	—

N.D. : Not detected

Table 4-2 Summary of 29 infected cases treated with CXM-AX

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Treatment			Effect		Side effect
						Daily dose (mg × times)	Days	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
13	Y.N.	68 M	Chronic bronchitis	Arrhythmia Hyperthyroidism Cerebral thrombosis	<i>S. pneumoniae</i>	250 × 3	7	5.25	Good	Cured	—
14	C.M.	68 F	Acute tonsillitis		N.D.	250 × 3	7	5.25	Good		—
15	K.K.	24 M	Acute tonsillitis		N.D.	250 × 3	10	7.50	Good		—
16	K.M.	76 F	Acute tonsillitis	Angina pectoris	<i>S. aureus</i>	250 × 3	4	3.00	Excellent	Cured	—
17	K.M.	45 F	Acute tonsillitis		<i>S. pyogenes</i>	250 × 3	5	3.75	Excellent	Cured	—
18	A.K.	68 F	Acute tonsillitis	D.M. Hypertension	Normal flora	250 × 3	5	3.75	Excellent	Unknown	—
19	S.N.	34 M	Acute pharyngitis		Normal flora	250 × 3	7	5.25	Good	Unknown	—
20	S.O.	50 F	Acute pharyngitis	D.M. Angina pectoris	Normal flora	250 × 3	3	2.25	Good	Unknown	—
21	N.Y.	20 F	Acute pyelonephritis		<i>E. coli</i> (10 ⁶)	250 × 3	4	3.00	Good	Cured	—
22	M.K.	48 F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> (10 ⁶)	250 × 3	4	3.00	Excellent	Cured	—
23	S.U.	58 F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> (10 ⁵)	250 × 3	3	2.25	Excellent	Cured	—
24	N.O.	47 F	Acute cystitis	D.M. Hypertension	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	250 × 3	7	5.25	Excellent	Cured	—

N.D. : Not detected

Table 4-3 Summary of 29 infected cases treated with CXM-AX

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Treatment			Effect		Side effect
						Daily dose (mg×times)	Days	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
25	M.T.	30 F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> (10^5)	250×3	4	3.00	Excellent	Cured	—
26	Y.K.	55 F	Acute cystitis	D.M., Hypertension Ischemic heart disease	<i>E. coli</i> (10^6)	250×3	7	5.25	Excellent	Cured	—
27	A.S.	31 F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> (10^6) ↓ <i>Candida</i> (10^4)	250×3	5	3.75	Fair	Replaced	—
28	C.S.	59 F	Acute cystitis	Cerebral arteriosclerosis	<i>E. coli</i> ($>10^5$) ↓ <i>E. faecalis</i> ($>10^5$)	250×3	9	6.75	Fair	Replaced	—
29	I.S.	49 F	Chronic cystitis	D.M., Hypertension	<i>E. coli</i> (10^7)	250×3	7	5.25	Excellent	Cured	—

N.D. : Not detected

Table 5 Clinical efficacy of CXM-AX treatment in various infection

Clinical evaluation Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Bronchopneumonia	1				1
Acute bronchitis	8	1	5	1	1
Chronic bronchitis	4		4		
Acute tonsillitis	5	3	2		
Acute pharyngitis	2		2		
Pyelonephritis	1		1		
Cystitis	8	6		2	
Total	29	10 └──┐ 83 %	14	3	2

Table 6 Bacteriological response of CXM-AX treatment

Group of infection	Isolated organism	No. of strains	Bacteriological effect				
			Cured	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown
RTI	<i>S. aureus</i>	5	3		1		1
	<i>S. pneumoniae</i>	4	4				
	<i>S. pyogenes</i>	1	1				
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				
	<i>K. oxytoca</i>	1					1
	Total	12	9	0	1	0	2
UTI	<i>E. coli</i>	9	7			2 { <i>Candida</i> <i>E. faecalis</i>	
	Total	9	7	0	0	2	0

K. pneumoniae などが検出され *S. aureus* の 1 株が不変であったが、他は全株消失であった。*S. aureus* と *K. oxytoca* は混合感染例であり、投与後細菌検査未実施のため細菌学的効果不明であった。尿路感染症の 9 例は全て *E. coli* が検出され、7 例が消失し、2 例が *Candida* と *E. faecalis* に菌交代した。

副作用としては、症例 10 で下痢を認めた。本剤使用後 5 日目に軽度の下痢出現し、止痢剤（塩化ペルベリン）1 日分投与により消失したが本剤との関係が疑われた。本剤の投与前後に検査した臨床検査成績を Table 7 に示した。下痢の出現をみた症例 10 で s-GOT の軽度上昇がみられたが、本例は投与前より軽度のトランスアミナーゼの上昇があり、本剤によるものとは考えられなかった。

III. 考 案

CXM-AX は CXM のエステル型の誘導体であり、それ自体はほとんど抗菌作用をしめさないが、腸管内で脱

エステル化し、CXM として吸収される新しい型のセフェム系経口抗生剤である。

この CXM-AX について抗菌力、体内動態、臨床成績などの検討を行った。

CXM-AX は前述のとおり CXM のプロドラックであるので CXM の抗菌力を臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *Serratia* でみた。供試菌株では、CEX よりやや優れる傾向であったが、CCL, CXD, CFT と比べ菌種により若干の優劣はあるがほぼ同等といえる。CXM は既に注射剤として市販されており、その抗菌力は既知のものであるが、最近の臨床分離菌でも同様の結果が得られた。〔体内動態は食事によりどのように影響するか検討した。健康成人男子 Volunteer に食前および 520~620 Kcal 摂食後 30 分に単回投与して、cross over 法で比較した。〕食事摂取により血中濃度が高く、そして T_{max} および $T_{1/2}$ の延長と AUC の増加が有意 ($p < 0.01$) にみられ

Table 7-1 Laboratory findings of 29 cases before and after CXM-AX treatment

No.	Name	Age Sex	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC/mm ³		Eosinophils (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT(IU)		GPT(IU)		Al-P(KAU)		BUN(mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	R.O.	61 F	364	388	11.7	12.7	34.6	37.7	13,690	19,100	0	0	13.8	26.2	54	39	32	21	9.0	8.0	15.0		0.8	0.6
2	M.K.	19 M	433	425	13.6	13.2	38.9	38.6	14,600	12,200	0	0		25.4		18		8				7.3		0.7
3	H.O.	23 M	523	514	15.8	15.6	46.3	45.7	16,300	8,000	0	5		36.2		18		19				9.4		0.8
4	M.K.	80 F	335	306	10.3	9.3	33.2	29.8	6,800	9,500	0	0	22.8		21	16	9	3	6.2		21.8	14.5	0.7	0.6
5	H.Y.	36 M	475	480	14.2	14.4	42.0	42.5	9,100	6,300	2	2	19.7	18.2	15	18	15	17	182*	190*	11.0	10.7	0.9	0.9
6	Y.K.	35 F	449	432	12.7	12.8	38.0	37.1	9,300	4,600	2	3	16.0	37.7	30	18	29	26	3.9	4.6	13.1	13.1	0.6	0.6
7	M.N.	29 M	516	499	15.9	14.8	43.7	42.6	9,000	8,700	10	11				29		30		9.0		6.0		0.95
8	H.S.	75 M	422	414	12.7	12.2	36.4	35.3	10,000	7,500	0	1		18.2	15	15	12	8	5.7	6.0	11.8	14.6	0.89	0.97
9	Y.S.	63 F	475	463	14.2	13.9	39.8	38.4	9,400	5,800	6	6	28.0	27.6		32		27		10.0				0.73
10	O.S.	60 M	402	401	12.0	12.0	36.3	36.8	16,500	7,100	0	2	27.3	27.3	49	71	48	55	8.0	8.7	10.0	8.0	0.8	0.9
11	T.K.	63 F	446	446	13.8	13.9	40.0	40.8	10,500	6,200	0	2			36	34	26	28	8.7	7.3	15.1	17.5	0.86	0.87
12	S.S.	72 M	378	392	12.8	13.3	37.1	39.6	8,400	5,000	3	2	18.6	19.0	16	21	15	16	5.6	6.1	17.6	13.7	1.06	1.05

* : IU B : Before A : After

Table 7-2 Laboratory findings of 29 cases before and after CXM-AX treatment

No.	Name	Age Sex	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC(/mm ³)		Eosinophils (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT(IU)		GPT(IU)		Al-P(KAU)		BUN(mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
13	Y.N.	68 M	498	525	14.7	15.0	42.5	45.1	8,400	5,400	4	2			24	20	18	18	8.1	7.9	16.5	18.5	1.11	0.98
14	C.M.	68 F	459	392	14.1	12.4	42.8	36.0	16,900	4,800	0	0	16.9	22.1	18	16	9	9	10.3	7.0	7.3	7.3	0.9	0.7
15	K.K.	24 M	541	438	16.5	14.5	49.0	44.8	19,800	8,000	0	2	34.8	40.2	27	24	45	48	10.0	5.7	18	12.1	1.1	0.9
16	K.M.	76 F	445	438	14.0	13.9	40.9	40.7	10,200	7,300	1	3	16.2	18.7	18	20	15	21	180*	174*	12.5	11.7	1.1	1.0
17	K.M.	45 F	477	461	14.5	14.5	42.5	42.3	9,800	6,700	2	3	16.6	17.5	19	22	17	26	182*	190*	12.0	11.0	0.9	0.9
18	A.K.	68 F	400	388	12.0	11.8	34.1	33.7	9,300	5,400	0	2	16.0	24.0	18	23	18	21	12.0	8.3	17.3	12.9	0.96	0.82
19	S.N.	34 M	497	508	15.4	15.7	42.7	43.5	6,400	5,700	1	2	18.9	20.1		12		8		6.4		12.6		0.96
20	S.O.	50 F	408	406	12.4	12.8	35.1	35.1	8,700	7,400	3	2			17	18	27	31	5.1	5.3	14.6	15.4	0.88	0.91
21	N.Y.	20 F	415		14.1		43.7		8,300	5,300	3					19		18		5.1		11.5		0.76
22	M.K.	48 F	459	465	13.9	13.9	42.5	42.6	8,000	6,700	1	2	16.5	18.0	12	16	15	18	138*	142*	11.0	10.5	0.9	0.9
23	S.U.	58 F	438	441	13.9	14.0	39.7	39.8	7,200	6,500	2	2	18.2	16.5	16	18	11	15	142*	152*	11.0	10.2	0.9	0.9
24	N.O.	47 F	497	531	15.7	16.3	43.7	46.3	7,100	5,800	2	4			26	21	25	17	4.7	5.1	20.5	15.8	0.93	0.78

* : IU B : Before A : After

Table 7-3 Laboratory findings of 29 cases before and after CXM AX treatment

No.	Name	Age Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb/g dl		Ht (%)		WBC (mm^3)		Eosinophils (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
25	M.T.	30 F	473	441	15.3	14.1	42.3	39.0	8,000	7,100	1	3	26.2	28.0		18		12		6.0		16.2		0.92
26	Y.K.	55 F	393	482	12.9	14.8	34.7	42.9	6,400	4,000	2	2			17	17	14	16	4.7	5.3	13.2	18.2	0.97	1.13
27	A.S.	31 F	422	431	13.3	13.2	38.0	38.4	5,600	6,600	5	5	21.6	22.0		12		8		7.0		11.3		0.81
28	C.S.	53 F	355	371	10.4	10.8	31.6	32.6	11,500	5,300	2	2	10.7	37.3		22	19	23	4.6	4.9	11.0	8.0	1.0	0.8
29	I.S.	49 F	461	499	13.7	14.4	39.8	43.6	7,300	5,000	4	3	18.8	20.1		34	36	32	10.0	8.9	18.4	19.9	0.81	0.97

B: Before A: After

た。また、6時間までに回収された尿中排泄率においても空腹時 23.4%，食後 43.6% で、食後投与の方が吸収効率がよく、WILLIAMS らの報告とほぼ同様であったり。これらの体内動態の検討から本剤の患者への投与は、空腹時よりも食後でより治療効果が期待できるものと思われる。

29 例の感染症患者に本剤 1 回 250 mg～500 mg 毎食後 1 日 3 回を 3～10 日間使用し、その臨床効果をみた。有効以上が 24 例で 83% の有効率を示し、著効例が 10 例あり十分評価できるものであった。細菌学的効果では *S. aureus* 1 例で菌不変、*E. coli* から *C. albicans* または *E. faecalis* に菌交代を認めたものが 2 例あったが、他の *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli* は菌消失をみた。

副作用として、下痢が 1 例みられたが軽度のものであり、安全性に問題となる程のものではなかった。

CXM-AX について抗菌力、体内動態、臨床成績について検討したが、本剤の有効性、安全性が確認され、臨床に使用し得る有用性のあるものと期待される。

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) 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
- 3) 中川圭一：Cefuroxime。Jpn. J. Antibiotic. 35: 283～295, 1982
- 4) WILLIAMS, P. E. O. & S. M. HARDING: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. J. Antimicrob. Chemother. 13: 191～196, 1984

STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, OSAMU YAZIMA, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido, University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX), an orally absorbed pro-drug of cefuroxime (CXM), was studied. The MICs of CXM were determined for 137 clinical isolates of 6 species, using plate dilution method with inoculum size of 10^6 cfu/ml. The MICs of CXM ranged 0.39— >100 μ g/ml for *S. aureus*, 3.13—12.5 μ g/ml for *E. coli*, 1.56—25 μ g/ml for *K. pneumoniae*, 1.56—100 μ g/ml for *P. mirabilis*, 12.5—50 μ g/ml for *M. morganii*, 6.25— >100 μ g/ml for *Serratia* spp.

CXM-AX was administered orally in a dose of 250 mg to 6 healthy male volunteers in the fasting state and after meal using crossover manner. There were differences between the pharmacokinetics of CXM-AX in the fasting state and that after meal.

When CXM-AX was dosed in the fasting state and after meal, T_{max} was 1.4 and 2.8 hours, C_{max} was 2.9 and 3.2 μ g/ml, $T_{1/2}$ was 1.1 and 1.6 hours and AUC was 9.0 and 15 μ g·hr/ml, respectively. The 0—6 hour urinary excretion rate of CXM-AX was 23.4% after doses in the fasting state and 43.6% after meal.

The absorption of CXM-AX was significantly better when the drug was given after meal than when it was given in the fasting.

It is recommended that patients should take doses of CXM-AX shortly after meal. Twenty nine patients, including 20 with respiratory tract infections and 9 with urinary tract infections were treated with CXM-AX for 3—10 days, mainly in the dose of 250 mg t.i.d..

Clinical effect was excellent in 10 cases, good in 14 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases. The efficacy rate was 83%.

The only side effect noted was diarrhea which occurred in one case.