

呼吸器感染症における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

平賀 洋明・菊地 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

経口用セフェム剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、経口投与によりほとんど吸収されなかった 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、経口投与された CXM-AX は腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され、抗菌作用を発揮する。

今回は、CXM-AX を 1 日 750 mg 呼吸器感染症 10 例に投与し、臨床効果および安全性、有用性を検討した。

呼吸器感染症 10 例（肺炎 6 例、慢性気管支炎 4 例）で、有効 7 例（肺炎 5 例、慢性気管支炎 2 例）、やや有効 3 例（肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例）で有効以上の有効率は 70.0% であった。

副作用、臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

第三世代の注射用新抗生物質が多数開発され、最近では経口用の第三世代の新抗生物質も次から次へと開発されてきた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は Glaxo 社で開発された経口用セフェム剤で、経口投与によりほとんど吸収されなかった 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¹⁾。CXM の抗菌作用についてはすでに第 26 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅢ（昭和 53 年 6 月 19 日）で発表されている²⁾。その抗菌スペクトルは β -lactamase に安定であるので、従来の経口用セファロsporin 剤より広く、これまで効果の期待できなかったグラム陰性桿菌にも抗菌作用が認められている。

今回は、呼吸器感染症に本剤を使用し、その有効性、安全性を検討してみた。

I. 対象と使用方法

昭和 59 年 10 月から 60 年 1 月までに当科外来を受診または入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎 6 例、慢性気管支炎 4 例の計 10 例を対象とした。ただし、妊婦および授乳中の婦人、重篤な基礎疾患等を有する患者、Cephalosporin、Penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、Furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は、1 回 1 錠 (250 mg) を 1 日 3 回 (1 日量 750 mg) 食後 30 分に内服させた。投与期間は 7 日間 1 例、8 日間 2 例、9 日間 1 例、13 日間 1 例、15 日間 3 例、19 日間 1 例、21 日間 1 例で、総投与量では最低 4.5 g から最高 15 g であった。投与症例の背景因子として性別では男 6 例、女 4 例で、年齢別では 25~49 歳迄 3 例、50~59 歳迄 2 例、60~69 歳迄 3 例で、70~79 歳迄は 2 例であった。重症度別では軽症 7 例、中等症 3 例であった。呼吸器系の基礎疾患はサルコイドーシス、肺囊胞症、慢性気管支炎の各 1 例計 3 例であった。

起炎菌が検出されたのは *K. pneumoniae* 1 例、*P. aeruginosa* 1 例、*H. influenzae* 2 例であった。

効果判定は、三木、松本の治療効果評価方式^{3,4)}の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた改訂平賀の様式により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にて判定した。

臨床検査は投与前・中・後に RBC、Hb、Ht、血小板、白血球分画、s-GOT、s-GPT、Al-p、BUN、PT、血清クレアチニン等を測定した。

副作用については皮疹、食欲不振、下痢等の自覚症状の発現有無を観察した。

II. 成績

検討した 10 症例の概要は Table 1 に示した。

急性肺炎 6 例に対する CXM-AX の臨床効果は有効 5 例、やや有効 1 例であった。慢性気管支炎 4 例に対する臨床効果は有効 2 例、やや有効 2 例、全体の 10 例では有効 7 例、やや有効 3 例であり、有効率 (有効以上) は 70% であった。

咯痰から常在菌以外の細菌が検出された起炎菌の *K.*

Table 1-1 Clinical effects of CXM-AX in respiratory tract infections

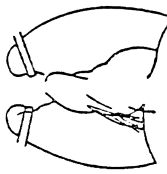
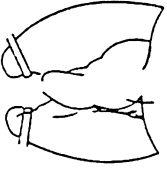
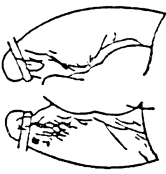
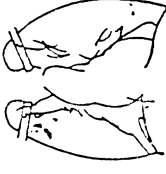
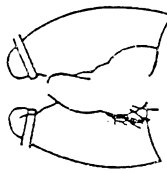
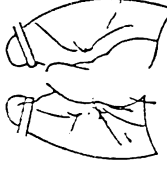
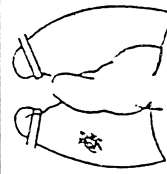

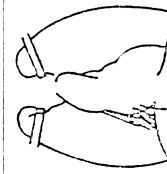
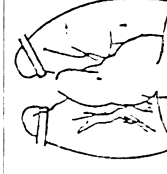
Case No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Administration of CXM-AX		Chest X-ray		Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	
				Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Before					After
1	M 25	Acute pneumonia	Mild	250 × 3	7	4.5			Normal flora	Unknown	Good	—
2	F 70	Acute pneumonia (Chr. bronchitis)	Mild	250 × 3	8	5.25			Normal flora	Unknown	Good	—
3	F 31	Acute pneumonia (Sarcoidosis)	Mild	250 × 3	15	10.5			Normal flora	Unknown	Good	—
4	M 69	Acute pneumonia	Mild	250 × 3	15	10.5			Normal flora	Unknown	Good	—
5	M 40	Acute pneumonia	Mild	250 × 3	13	9			Normal flora	Unknown	Good	—

Table 1-2 Clinical effects of CXM AX in respiratory tract infections

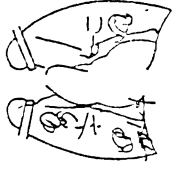
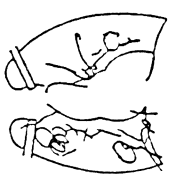
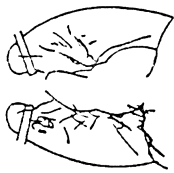

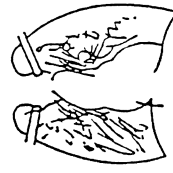
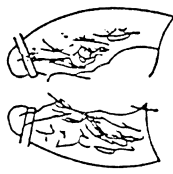
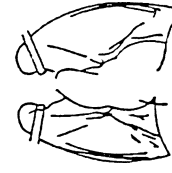
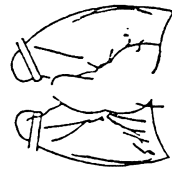
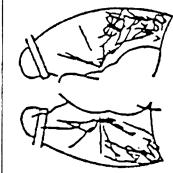
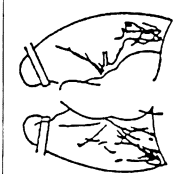
Case No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Administration of CXM AX			Chest X ray		Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Before	After				
6	F 65	Acute pneumonia (Pulmonary cyst)	Moderate	250 × 3	19	13.5			<i>K. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (##)	Decreased	Fair	—
7	F 65	Chronic bronchitis	Moderate	250 × 3	21	15			<i>P. aeruginosa</i> (a few) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (a few)	Persisted	Fair	—
8	M 55	Chronic bronchitis	Moderate	250 × 3	8	5.25			<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Fair	—
9	M 73	Chronic bronchitis	Mild	250 × 3	9	6			Normal flora	Unknown	Good	—
10	M 56	Chronic bronchitis	Mild	250 × 3	15	10.5			<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	Eradicated	Good	—

Table 2 Laboratory findings

Case No. (Age-Sex)	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^3$)		PT (sec.)		S-GOT (IU.)		S-GPT (IU.)		Al-P (IU.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B*1	A*2	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 (M-25)	439	400	14.1	13.0	40	39.5	9,300	8,000	23.6	21.8	13	12	16	14	14	16	186	167	17.8	15.5	1.1	1.0
2 (F-70)	518	443	16.9	14.4	51	43	13,700	7,800	20.8	22.7	12	12	19	18	10	14	177	210	14.2	15.5	0.7	0.8
3 (F-31)	504	512	14.5	14.6	45	45.7	16,400	7,800	28.0	26.5	12	12	16	17	9	6	106	100	10.4	16.2	0.9	1.0
4 (M-69)	503	498	14.5	14.4	45.5	44.3	8,800	6,200	24.6	20.8	12	13	20	24	12	14	161	168	16.7	17.5	1.2	1.0
5 (M-40)	562	523	16.9	16.6	49	45.5	17,300	19,800	24.8	23.1	12	12	33	34	30	38	162	141	15.0	14.4	1.0	1.0
6 (F-65)	471	427	13.0	12.5	43	39.5	9,500	10,600	19.6	20.7	12	13	16	20	10	16	146	148	16.5	18.5	1.0	1.1
7 (F-65)	549	406	17.3	15.1	50	47.5	10,600	9,100	21.6	22.4	12	12	23	26	14	14	164	168	16.5	17.5	1.0	1.0
8 (M-55)	515	532	14.3	15.0	44	47	14,100	5,200	21.3	24.6	12	12	21	24	18	20	162	186	13.6	15.0	0.9	0.9
9 (M-73)	516	508	14.8	14.6	43.5	42.9	9,900	7,600	21.4	20.8	12	12	16	18	10	12	156	162	15.5	16.0	1.0	1.0
10 (M-56)	498	510	14.6	14.9	42.3	43.8	10,300	7,800	19.9	23.5	12	13	18	18	18	16	146	148	15.5	15.0	0.9	0.9

*1 B : Before

*2 A : After

pneumoniae の1例は減少, *P. aeruginosa* の1例は不変, *H. influenzae* の2例中1例は消失, 1例は不変であった。

皮疹, 下痢等の自覚的な副作用は1例も認められなかった。

投与前・中・後に測定された臨床検査値に異常値例は認められなかった (Table 2)。

III. 考 案

CXM-AX は経口投与により, ほとんど吸収されない CXM のエステル型のプロドラッグであり, それ自体にはほとんど抗菌作用を持たず, 腸管のエステラーゼにより脱エステル化し, 腸管壁より吸収され CXM として抗菌活性を示す¹⁾。CXM の基礎ならびに臨床的評価は注射剤として既知の薬剤であるが, その抗菌力は従来の経口セフェム剤で効果の期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* の Cephalosporin 耐性株や, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示す。また, *H. influenzae* および *N. gonorrhoeae* に対しては更に強い抗菌力を有するが, 緑膿菌には抗菌作用を示さない^{2,5)}。

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て排泄される。CXM-AX の 250 mg および 500 mg 食後投与時の最高血中濃度は投与後 2~2.5 時間でそれぞれ 3.0 $\mu\text{g/ml}$ および 5.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した¹⁾。

安全性については一般毒性試験, 生殖試験, 腎毒性試験, 抗原性試験ならびに一般薬理試験等により確認され²⁾。また健康人に対する連続投与時の腸内細菌叢に関する検討を含めた臨床第一相試験においても本剤に起因すると考えられる重篤な副作用は認められていない⁶⁻⁹⁾。

以上の諸成績から全国 22 施設によって初期臨床試験を実施し, 本剤の有用性が示唆された。その後, 1984 年 9 月から全国 99 施設の共同研究により基礎ならびに臨床的検討が行なわれ, その結果は第 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 で発表された。呼吸器感染症 432 例中, 急性呼吸器感染症 212 例では著効 29 例, 有効 143 例で有効率は 81.1%, 慢性呼吸器感染症 220 例では著効 7 例, 有効 152 例で有効率は 72.3% であり, 著者らの成績では, 急性肺炎の 6 例は 83.3% であり同様の結果を示したが, 慢性気管支炎の 4 例では 50% でやや低かった。

副作用は全国の検討症例 2416 例中, 消化器症状 (下痢, 腹痛, 悪心, 嘔吐等) は 63 例 (2.6%), アレルギー症状 (蕁麻疹, 発疹) は 10 例 (0.4%), その他 12 例 (0.5%) であった。全体の発現件数は 85 件 (3.5%), 発現症例数は 76 例 (3.1%) であった。臨床検査値異常

は s-GOT, s-GPT, Al-p, アミラーゼ, BUN, s-Cr, 白血球数, 好酸球数等の異常増加が 74 例に認められた。これらの副作用, 臨床検査値異常には重篤な例は 1 例もなく, 他の抗生剤と比較し差は認められなかった¹⁾。また, 著者らの検討例では異常を示したものはなかった。

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) 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) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準。Chemotherapy 28 : 1416~1420, 1980
- 4) 松本慶蔵, 前川暢夫, 長浜文雄, 今野 淳, 滝沢敬夫, 西本幸男, 長野 準, 楠 正: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究。Chemotherapy 31 : 67~78, 1983
- 5) 中川圭一: Cefuroxime。Jpn. J. Antibiot. 35: 283~295, 1982
- 6) 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
- 7) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. Antimicrob. Agents & Chemother. 25 : 78~82, 1984
- 8) SOMMERS, DE. K.; M. V. WYK, P. E. O. WILLIAMS & S. M. HARDING: Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. Antimicrob. Agents & Chemother. 25 : 344~347, 1984
- 9) WISE, R.; S. A. BENNET & J. DENT: The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxicillin/clavulanic acid. J. Antimicrob. Chemother. 13 : 603~610, 1984

CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Disease, Sapporo General Hospital of Japanese Railways

Cefuroxime axetil (CXM-AX), an oral Cephalosporin, is the 1-acetoxyethyl ester of Cefuroxime (CXM) which is practically not absorbed by the oral administration. CXM-AX itself does not exert antibacterial activity. But when orally administered, it is absorbed in the gastrointestinal tract through de-esterification, to exert antibacterial activities as CXM.

CXM-AX was given to a total of 10 patients with respiratory tract infections in the daily dose of 750 mg, to evaluate its clinical efficacy, safety and usefulness.

In 10 patients (6 with pneumonia and 4 with chronic bronchitis), clinical efficacy was good in 7 patients (5 with pneumonia and 2 with chronic bronchitis) and fair in 3 patients (1 with pneumonia and 2 with chronic bronchitis), the efficacy rate being 70.0%.

Neither adverse events nor abnormal laboratory findings were noted in any patient.

These results indicate that CXM-AX is a reliable, antibiotic agent with interesting features.