

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

武部 和夫

弘前大学医学部第三内科教室

熊坂 義裕・青柳 和美・入江 達朗

青森県板柳中央病院内科

田村 豊一・関野 圭一

秋田県厚生連北秋中央病院内科

相楽 衛男・岡本 勝博

弘前市立病院内科

Cefuroxime axetil (CXM-AX) を9例(急性気管支炎6例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, 慢性腎盂炎1例, 慢性膀胱炎1例)に投与した。臨床効果は有効8例, 無効1例で, 有効率は88.8%であった。起炎菌と推定されたものは4例に5株が検出されたが, 本剤投与後にすべての菌は消失したが, 菌交代が1例にみられた。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国グラクソ社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で, Cefuroxime (CXM) の4位に acetoxymethyl ester を付けたもので, acetoxymethyl ester を付けることにより脂肪親和性が増し, 腸管から吸収され, 腸管粘膜で Cefuroxime axetil の大部分は脱エステル化され, Cefuroxime となり, 抗菌作用を現わすとされている。Cefuroxime axetil は Cefuroxime のプロドラッグである。

Cefuroxime はすでに市販されており,  $\beta$ -lactamase に安定で, 広領域のスペクトルを持った抗菌剤である。Cefuroxime axetil は食後に投与すると, 約50%が Cefuroxime として吸収され, Cefuroxime axetil の250 mg あるいは500 mg 投与で血中の本剤のピークは1.5~2.5時間後に認められ, その値は250 mg 投与で約3.0  $\mu\text{g/ml}$ , 500 mg 投与で約5.0  $\mu\text{g/ml}$  とされている。Cefuroxime axetil 250 mg の経口投与で, Cefuroxime の血中濃度が抗菌力を現わすに十分なレベルに上昇することから臨床効果が期待される。

そこで著者らは Cefuroxime axetil の臨床効果および安全性を確認するため, 本剤を呼吸器感染症および尿路感染症に投与した。

## I. 対 象

弘前大学医学部第三内科関連病院に入院あるいは外来通院中の9例の感染症症例に Cefuroxime axetil を投与した。症例の一覧表を Table 1 に示した。症例の年齢は20歳代1例, 40歳代2例, 60歳代1例, 70歳代5例

で, 高齢者が多かった。性別では男5例, 女4例であった。投与患者の疾患名とその例数は急性気管支炎6例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, 慢性腎盂炎1例, 慢性膀胱炎1例であった。基礎疾患を有するものは4例であり, 症例1に脳動脈硬化症, 陳旧性肺結核, 腰痛症, 大腸ポリポージス, 症例6に脳硬塞, 糖尿病, 冠不全, 症例8に脳卒中後遺症, 前立腺肥大, 糖尿病, 症例9に糖尿病, 神経因性膀胱, 慢性腎不全を合併していた。本剤の1日投与量は750 mg 投与6例, 1,000 mg 投与2例, 1,500 mg 投与1例であった。投与期間は4日間投与が1例, 7日間投与が3例, 8日間投与が1例, 9日間投与が1例, 14日間投与が3例であった。臨床効果の判定は, 呼吸器感染症では一般症状(発熱, せき, 喀痰量・性状, チアノーゼ, 呼吸困難など), 他覚所見(ラ音など), 白血球数およびCRPの改善などから著効, 有効, やや有効, 無効に分類した。尿路感染症では自覚症状(発熱, 排尿痛, 腰痛など), 膿尿と細菌尿の推移から著効, 有効, やや有効, 無効に分類した。

## II. 臨床成績

呼吸器感染症例の喀痰から起炎菌と推定された分離菌は症例2では *S. pneumoniae*, 症例6から *K. pneumoniae*, 症例7から *E. cloacae* が分離され, 尿路感染症例の尿から症例8で *E. coli*, *P. cepacia*, 症例9から *E. coli* が分離された。本剤投与後には症例6以外の起炎菌と推定された分離菌は消失したが, 症例6では *K. pneumoniae* が本剤投与終了後にも検出され, *P. aeruginosa* も検出された。この症例では, 本剤投与により咳嗽・喀

Table 1 Summary of clinical investigation on CXM-AX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (mg) × Duration (days)	Clinical isolate	Clinical response	Bacteriological response	Side effect
1	78 M	Acute bronchitis	Cerebral arterial sclerosis Old tuber culosis Lumbago Polyposis intestinalis	750 × 4	Normal flora	Good	Unknown	—
2	72 M	Acute bronchitis	—	750 × 7	<i>S. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	—
3	40 M	Acute bronchitis	—	750 × 7	Normal flora	Good	Unknown	—
4	20 M	Acute bronchitis	—	750 × 8	Normal flora	Good	Unknown	—
5	46 F	Acute bronchitis	—	750 × 9	Normal flora	Good	Unknown	—
6	74 F	Acute bronchitis	Cerebral infarction Diabetes mellitus Coronary insufficiency	1,500 × 14	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Persisted	—
7	73 F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	—	750 × 7	<i>E. cloacae</i>	Good	Eradicated	—
8	75 M	Chronic pyelitis	Cerebral apoplexy sequela Benign prostatic hypertrophy Diabetes mellitus	1,000 × 14	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) <i>P. cepacia</i> (10 <sup>5</sup> )	Poor	Exchanged ( <i>S. liquefaciens</i> )	—
9	64 F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Neurogenic bladder Chronic renal failure	1,000 × 14	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	Good	Eradicated	—

痰（膿粘性）、胸部ラ音などが消失したことから、上記の分離菌は起炎菌でなかった可能性がある。症例8では本剤投与後に *S. liquefaciens* に菌交代していた。この症例では前立腺肥大、糖尿病を基礎疾患に持っており、これまでに反復性尿路感染を繰り返していた。臨床効果は急性気管支炎の6例ですべて有効であり、慢性気管支炎の急性増悪の1例も有効であった。慢性腎盂炎の1例では解熱がみられず、残尿感、腰背痛も持続し、尿沈渣も持続的に白血球が多数みられた。本剤は本例に無効であった。慢性膀胱炎の1例は有効であった。以上9例中8例が有効で、1例が無効であり、有効率は88.8%であった。

本剤投与時の副作用は認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。検査項目は赤血球数、Hb、Ht、白血球数、血液像、血小板数、血清 GOT・GPT・Al-p・BUN、血清クレアチニン、尿所見（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣）、血清

Na、K、Cl、CRP、赤沈などであった。臨床検査値が本剤投与前値が正常で、投与後に異常値を示したものは全く認められなかった。

### III. 考 案

Cefuroxime は既に市販されている第2世代のセファロスポリン系抗生剤である。本剤はβ-lactamaseに安定で、抗菌スペクトルが広い。しかし、本剤は経口投与で殆んど吸収されない。Cefuroxime の4位に acetoxylethyl ester をつけると脂肪親和性が増加し、腸管で吸収され、腸管粘膜で脱エステル化され、血中の Cefuroxime 濃度が高まるとされている。それ故に Cefuroxime の4位に acetoxylethyl ester の付いた Cefuroxime axetil は Cefuroxime のプロドラッグである。Wise ら<sup>1)</sup> は本剤の 600 mg (Cefuroxime 酸の 500 mg に相当する) の1回投与で血中ピークは2~2.5時間後にみられ、6.4 mg/l であり、空腹時に本剤を投与するより非空腹時に投与する方が高値を示すと報告しており、Adams ら<sup>2)</sup>

Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC	Ht	WBC	Eos.	Platelet	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	CRP	
1	B	346	34	6,100	0	14	9	6	9.4	28.3	2.0	141	4.7	110	2+
	A	331	32	4,300	0	13	11	5	7.7	36.3	2.2	143	5.1	110	±
2	B	422	45	6,600	2	14.9	30	9	9.4	11.5	1.3	137	3.6	100	2+
	A	400	42	4,300	6	13.4	25	13	6.6	12.3	1.2	139	5.1	105	-
3	B	518	45	12,700	0	14	30	21	4.5	7.8	0.9	139	3.6	104	2+
	A	514	44	4,200	1	13	17	21	3.9	9.8	0.8	144	3.9	109	-
4	B	498	48	2,600	1	9.3	20	17	6.7						+
	A	510	46	4,500	1	22	25	7	8.8	13.7	0.9				-
5	B	353	35	5,000	4	18.1	13.2	15.2	7.3	10.3	0.9				4+
	A	363	36	5,400	1		23.0	16.6	6.6	12.6	0.8				-
6	B	453	42	11,000	0		11	16	4.9	8.6	0.3	135	4.2	101	6+
	A	453	40	6,800	4		18	17	5.1	10.5	0.5	138	4.2	103	-
7	B	443	42	7,800	1		9	3	5.2	12	0.6				3+
	A	427	39	4,900	0		14	4	5.4	17	0.7				-
8	B	336		11,300	7	37.5	7	7	47	12	0.7				3+
	A	332		7,800	8	52.2	15	9	50	11	0.6				-
9	B	387	35.5	9,200	3	25.3	13	9	47	11	0.7	143	3.4	100	3+
	A	383	38.4	6,000	2	18.0	8	6	39	7	1.0	140	4.2	100	-

B: Before A: After

も Cefuroxime axetil 500 mg を空腹時に投与すると、1.5 時間後に  $5.27 \pm 0.8$  mg/l のピークが認められ、朝食開始時に本剤を投与すると、1.5 時間後に 6.8 mg/l のピークを示し、食事開始 20 分後に本剤を投与すると 1.5 時間後に  $8.3 \pm 2.1$  (mean  $\pm$  SD) mg/l のピークがみられたと報告している。本邦における本剤の新薬シンポジウム<sup>3)</sup>においては、250 mg の Cefuroxime axetil 内服時の血清中濃度について空腹時投与でピークは 1.5 時間後に  $2.89 \pm 0.68$   $\mu$ g/ml、食後投与でピークは 2.5 時間後に  $3.02 \pm 0.54$   $\mu$ g/ml であったと報告している。また本剤と Cefaclor (CCL) との血中濃度の比較について東京慈恵会医科大学第二内科の発表では、Cefuroxime axetil の 250 mg 投与時の血清中濃度は CCL の 250 mg 投与時の血清中濃度より高値であったとしている。胆汁中排泄は、250 mg 投与時の平均胆汁中濃度は 4 時間後<sup>4)</sup>でピークに達し、その値は 2.09  $\mu$ g/ml、500 mg 投与では 5 時間後で 4.31  $\mu$ g/ml であったとされている。喀痰中の本剤濃度については、長崎大学熱帯医学研究所内科で慢性気管支炎患者に 500 mg を食後に 1 日 3 回投与すると 0.31~0.46  $\mu$ g/ml を持続していたと報告している。

Cefuroxime axetil の抗菌力は Cefuroxime そのものの抗菌力である。Cefuroxime は広域スペクトルをもつ抗菌剤であり、グラム陽性および陰性の多くの菌種に抗菌作用を有し、これまで経口用セファロsporin 剤で効

果の期待の出来なかった *E. coli*、*Klebsiella* のセファロsporin 耐性株や *Citrobacter*、*P. mirabilis*、*M. morgani*、*E. aerogenes* などにも抗菌作用を有することが知られている。Cefuroxime は上記の様に広域スペクトルを持っているので、Cefuroxime axetil の臨床的効果も期待しうるものである。著者らの 9 例の感染症への使用では有効率が 88.8% とすぐれた成績を示した。本剤の新薬シンポジウムにおける臨床試験の内科領域での有効率は上気道炎で 92%、急性気管支炎で 78%、肺炎で 77.2%、慢性気管支炎で 78.0%、気管支拡張症+感染症で 68.3% の有効率であり、呼吸器感染症全体で 76.6% の有効率であった。内科系の尿路感染症では 80.9% の有効率であった。内科系の 1 日投与量別臨床効果は 750 mg 使用 (287 例) の有効率は 78.4%、1,500 mg 使用 (152 例) の有効率は 79.6% であって、両投与量間に有意差が認められなかったとされている。もっとも 1,500 mg 使用例は症状が中等症であったので大量を用いた可能性も考慮しなければならない。

Cefuroxime axetil による副作用と臨床検査値異常は著者らの症例ではみられなかった。新薬シンポジウムにおいては、全各科領域の観察例数 2,416 例での発現例数は 76 例、発現率は 3.1% であった。種類別では消化器症状が一番多く、2.6% であり、その主なものは下痢 1.0%、腹痛 (胃部不快感を含む) 0.8%、悪心、嘔吐、

食欲不振 0.6% であった。アレルギー症状として 0.4% に蕁麻疹あるいは発疹が出現した。1 日投与量別副作用発現頻度では 750 mg 投与も 1,500 mg 投与も共に同じであった。臨床検査値異常の出現率の多いものは、好酸球増多 2.2%, GOT・GPT 上昇 1.4%, GPT 上昇 1.0%, GOT 上昇 0.8%, 白血球減少 0.8% であり、他剤に比べて特に多くはなかった。

以上 Cefuroxime axetil は経ロセファロスポリン系抗菌剤として臨床効果がすぐれ、副作用、臨床検査値異常も少なく、すぐれた経口抗菌剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) WISE, R.; S. A. BENNET & J. DENT: The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxycillin/clavulanic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 603~610, 1984
- 2) ADAMS, D. H.; M. J. WOOD, I. D. FARRELL, C. FOX & A. P. BALL: Oral cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 16: 359~366, 1985
- 3) 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 (SN407) 大阪, 1985

## CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

YOSHIHIRO KUMASAKA, KAZUMI AOYAGI and TATSURO IRIE

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

TOYOICHI TAMURA and KEIICHI SEKINO

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

MORIO SAGARA and KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

To evaluate the clinical efficacy of cefuroxime axetil (CXM-AX), the treatment was made with the drug in 9 patients including 6 with acute bronchitis, 1 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 1 with chronic pyelitis and 1 with chronic cystitis. Responses were good in 8 patients and poor in 1. The efficacy rate of cefuroxime axetil was 88.8%. All of the 4 strains isolated from patients as causative organism were eradicated after administration, although superinfection was observed in one case.

No side effect or abnormal laboratory finding due to the treatment with the drug was observed.