

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の呼吸器感染症に関する臨床的研究

渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

蓮池 照夫

公立学校共済組合東北中央病院第一内科

佐藤 和男

佐藤病院内科

長井 弘策

古川市立病院内科

松田 堯

宮城県立成人病センター呼吸器科

中井 裕之

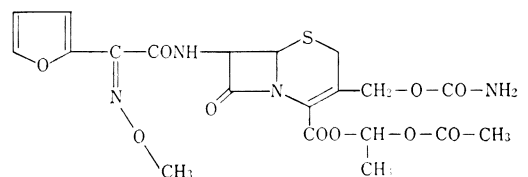
東北厚生年金病院呼吸器科

経口用セフェム系抗生物質の Cefuroxime axetil (CXM-AX) を主に呼吸器感染症に投与してその臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。対象は軽症～中等症の急性扁桃炎・咽頭炎 17 例、急性気管支炎 18 例、慢性気道感染症 10 例、急性肺炎 7 例、急性膀胱炎 4 例の計 56 例であり、本剤の投与量は 1 日 750 mg が 50 例、1,000 mg が 1 例、1,500 mg が 5 例、平均投与期間は 6.3 日であった。呼吸器感染症の臨床効果は、著効 6 例、有効 36 例、やや有効 4 例、無効 6 例で有効率 80.8%、尿路感染症の 4 例は全例著効で有効率 100% であった。呼吸器感染症で 19 株 (*H. influenzae* 6 株, *S. aureus* と *S. pneumoniae* が各 3 株, *E. faecalis* 2 株, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., Unidentified GNB が各 1 株) を分離し、判定可能な 17 株中 14 株 (82.4%) が本剤の投与により消失し、*H. influenzae* 2 株が菌数減少、*Pseudomonas* sp. 1 株が不変であった。尿路感染症では 4 例とも *E. coli* を分離し、全株が本剤の投与により消失した。副作用症状は全例に認められなかった。臨床検査成績を検討し得た 41 例において好酸球数増多 1 例、肝機能障害 3 例 (GOT 上昇, GOT, GPT 上昇, GOT, GPT, AL-P 上昇が各 1 例) を認めたが、いずれも軽度で投与終了後には正常化した。以上より、本剤は軽症～中等症を中心とする呼吸器感染症に対する第一選択薬剤としての位置を有すると考えられた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質であり、Fig. 1 の構造式に示す如く Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体には殆ど抗菌作用はないが、内服後腸管壁のエステラーゼによって速やかに脱エステル化され、抗菌活性を有する CXM となって体内に吸収される prodrug である¹⁾。CXM はすでに注射剤として実用化されているセフェム系抗生物質であるが、 β -lactamase に安定な薬剤として初めて実用化された薬剤である²⁾。従って、本剤は従来の経口用セフェム系抗生物質の抗菌力の及ばなかった *E. coli* や *Klebsiella* のセフェム耐性株、*Citrobacter*,

Proteus, *Enterobacter* に対しても抗菌作用を示し、さらに、従来の経口用セフェム系抗生物質の抗菌力が不十分であった *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対して

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime axetil (CXM-AX)



も強い抗菌作用を示すとされる¹⁾。

今回私どもは、主に呼吸器感染症に対する Cefuroxime axetil の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

I. 方 法

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症 52 例および尿路感染症 4 例の計 56 例に CXM-AX を投与してその臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性扁桃炎 3 例、急性咽頭炎 14 例、急性気管支炎 18 例、気管支拡張症の二次感染 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪 1 例、肺気腫の二次感染 1 例、肺線維症の二次感染 1 例、急性肺炎 7 例、急性膀胱炎 4 例であり、全例が軽症あるいは中等症であった。

症例の年齢分布は 19 歳から 82 歳、平均 53.8 歳であり、性別は男 31 例、女 25 例であった。体重は 35 kg から 76 kg に分布し、平均 56.2 kg であった。薬剤は全例において 1 日 3 回あるいは 4 回に分けて経口投与したが、1 日投与量は 750 mg が 50 例、1000 mg が 1 例、1500 mg が 5 例であった。投与日数は 3 日から 14 日にわたり、平均 6.3 日であった。総投与量は 2.25 g から 21.0 g にわたり、平均 5.4 g であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

II. 成 績

1. 臨床効果

Table 1~4 に疾患別に分けて各症例の一覧を示し、Table 5 には疾患群別に見た総合臨床効果を示した。CX

M-AX の臨床効果の内訳は呼吸器感染症においては著効 6 例、有効 36 例、やや有効 4 例、無効 6 例で有効率は 80.8% であり、尿路感染症の 4 例は全て著効を示して有効率 100% であった。Table 5 に示される如く疾患群別に見た場合、慢性気道感染症の有効率が 60% と低かった以外は全て 80% 以上の高い有効率を示した。

2. 細菌学的効果

Table 6 は細菌学的効果についてのまとめである。呼吸器感染症の 52 例中 41 例において本剤の投与前に細菌学的検査を実施しており、その内 15 例から有意の病原細菌 19 株を分離した。その内容は *S. aureus* 3 株、*S. epidermidis* 1 株、*S. pneumoniae* 3 株、*E. faecalis* 2 株、*H. influenzae* 6 株、*K. oxytoca* 1 株、*Pseudomonas* sp. 1 株、*Acinetobacter* sp. 1 株、Unidentified GNB 1 株であった。細菌学的検査を追跡し得た 14 例における分離株 17 株のうち 14 株が本剤の投与により消失し、菌消失率は 82.4% であった。*H. influenzae* 6 株中 2 株は菌数減少にとどまった。また、*Pseudomonas* sp. の 1 株は全く不変であった。投与後出現菌として *K. pneumoniae* 2 株と *S. liquefaciens* 1 株の計 3 株を数えた。尿路感染症の 4 例ではいずれも *E. coli* を分離しており、この 4 株全てが本剤の投与により消失して 100% の菌消失率を示した。

3. 症 例

各症例の概要については Table 1~4 にその内容を一覧表として示したが、代表的な症例についてその臨床経過と効果判定を以下に簡単に記す。

症例 1 30 歳、女、急性扁桃炎

Fig. 2 に本例の臨床経過を示す。

昭和 59 年 11 月 19 日から悪寒、38.9°C の発熱および咽頭痛が出現したため 11 月 21 日当科外来を受診した。両側扁桃の腫大と発赤を認め、高度白血球数増多と CRP の強陽性化も見られ、急性扁桃炎の診断で 1 日量 750 mg の本剤の投与を開始した。服薬開始 3 日目には解熱し、次いで咽頭痛と扁桃腫大も 5 日目には消失した。また CRP の陰性化と白血球数の正常化も得られて著効と判定した。

症例 16 64 歳、男、70 kg、急性咽頭炎

Fig. 3 に本例の臨床経過を示す。

昭和 60 年 1 月 26 日から 38°C 台の発熱、咳嗽、膿性痰、咽頭痛が出現し、悪寒を伴った。次第に増強するため、1 月 29 日当科を受診した。咽頭発赤と血膿性の分泌物が見られ、その培養から *S. pneumoniae* と *S. aureus* を分離した。1 日量 1,000 mg の本剤の投与を開始して 4 日目には解熱し、咽頭痛や咽頭分泌物の消失、起炎菌の消失が得られて有効と判定した。

Table 1-1 Therapeutic effects of CXM-AX on upper respiratory tract infection

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect	Abnormalization of lab. data
						Daily dose	Duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (mm ³)			
1	30	F	N.D.	Acute tonsillitis	(-)	750mg	7	N.D.	38.9 ↓ 36.5	43 ↓ 46	6+ ↓ -	26,700 ↓ 7,900	Excellent	(-)	(-)
2	30	M	69	Acute tonsillitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	N.D.	- ↓ N.D.	3,800 ↓ N.D.	Fair	(-)	N.D.
3	37	M	N.D.	Acute tonsillitis	(-)	750mg	5	N.D.	38.6 ↓ 36.6	1 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	23,000 ↓ N.D.	Excellent	(-)	N.D.
4	44	F	48	Acute pharyngitis	(-)	750mg	5	Unidentified GNB ↓ Normal flora	N.D.	50 ↓ 31	± ↓ N.D.	3,900 ↓ 3,900	Good	(-)	(-)
5	32	F	42	Acute pharyngitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	N.D.	- ↓ -	6,000 ↓ 6,100	Excellent	(-)	(-)
6	19	M	57	Acute pharyngitis	(-)	750mg	6	Normal flora ↓ <i>E. coli</i>	N.D.	4 ↓ 5	1+ ↓ -	8,800 ↓ 7,700	Good	(-)	(-)
7	63	F	56	Acute pharyngitis	(-)	750mg	4	N.D. ↓ Normal flora	N.D.	N.D.	- ↓ -	4,700 ↓ 7,000	Good	(-)	(-)
8	48	M	76	Acute pharyngitis	(-)	750mg	3	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	6 ↓ N.D.	± ↓ N.D.	6,500 ↓ N.D.	Fair	(-)	N.D.
9	45	M	70	Acute pharyngitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D.	N.D.	- ↓ -	6,900 ↓ 6,500	Good	(-)	(-)
10	37	F	54	Acute pharyngitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D.	N.D.	- ↓ 1+	7,700 ↓ 8,300	Good	(-)	(-)

N.D.=Not determined

Table 1-2 Therapeutic effects of CXM-AX on upper respiratory tract infection

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect	Abnormalization of lab. data
						Daily dose	Duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)			
11	51	F	52	Acute pharyngitis	(-)	750mg	5	N.D.	N.D.	-	4,700 ↓ N.D.	Good	(-)	N.D.	
12	76	M	64	Acute pharyngitis	(-)	750mg	7	Normal flora ↓ N.D.	47 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	4,500 ↓ N.D.	Good	(-)	N.D.	
13	32	M	66	Acute pharyngitis	(-)	750mg	3	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	N.D.	6,200 ↓ 4,700	Poor	(-)	N.D.	
14	73	M	63	Acute pharyngitis	(-)	750mg	6	Normal flora ↓ Normal flora	20 ↓ N.D.	± ↓ ±	7,100 ↓ 4,900	Good	(-)	(-)	
15	56	F	53	Acute pharyngitis	(-)	750mg	6	Normal flora ↓ N.D.	6 ↓ N.D.	± ↓ N.D.	6,600 ↓ N.D.	Good	(-)	N.D.	
16	64	M	70	Acute pharyngitis	(-)	1000mg	8	<i>S. pneumoniae</i> # <i>S. aureus</i> + ↓ (-)	38.0 ↓ 35.8	1+ ↓ ±	4,700 ↓ 3,200	Good	(-)	(-)	
17	66	M	60	Acute pharyngitis	Old pulm. tbc.	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D. ↓ 5	N.D. ↓ ±	5,800 ↓ 5,600	Good	(-)	(-)	

N.D.=Not determined

Table 2-1 Therapeutic effects of CXM-AX on acute bronchitis

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect	Abnormalization of lab. data
						Daily dose	Duration (days)		body temperature (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)			
18	30	M	57	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D. ↓ N.D.	6 ↓ N.D.	± ↓ N.D.	4,100 ↓ 5,000	Good	(-)	(-)
19	64	F	N.D.	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D. ↓ N.D.	14 ↓ 10	1+ ↓ N.D.	4,300 ↓ 3,700	Excellent	(-)	(-)
20	61	F	52	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	<i>K. oxytoca</i> ↓ (-)	36.2 ↓ N.D.	N.D. ↓ 18	N.D. ↓ 2+	7,300 ↓ 7,600	Fair	(-)	(-)
21	72	F	51	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	N.D. ↓ <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	N.D. ↓ N.D.	52 ↓ 37	1+ ↓ ±	7,300 ↓ 7,300	Good	(-)	(-)
22	72	F	N.D.	Acute bronchitis	(-)	750mg	7	Normal flora ↓ N.D.	37.6 ↓ 36.7	47 ↓ 19	4+ ↓ -	9,600 ↓ 5,400	Good	(-)	(-)
23	56	F	47	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	N.D. ↓ N.D.	14 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	5,500 ↓ N.D.	Good	(-)	N.D.
24	41	M	62	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	N.D. ↓ N.D.	5 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	7,700 ↓ N.D.	Fair	(-)	N.D.
25	52	M	66	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	N.D. ↓ N.D.	N.D. ↓ N.D.	- ↓ N.D.	5,300 ↓ N.D.	Good	(-)	N.D.
26	21	F	54	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	N.D. ↓ N.D.	7 ↓ 6	- ↓ -	4,000 ↓ 3,800	Good	(-)	(-)
27	29	F	54	Acute bronchitis	(-)	750mg	7	N.D. ↓ Normal flora	N.D. ↓ N.D.	7 ↓ N.D.	N.D. ↓ N.D.	7,400 ↓ 4,500	Good	(-)	(-)

N.D. = Not determined

Table 2-2 Therapeutic effects of CXM-AX on acute bronchitis

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect	Abnormalization of lab. data	
						Daily dose	Duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm hr ⁻¹)	CRP	WBC (mm ⁻³)				
28	45	F	65	Acute bronchitis	(-)	750mg	5	<i>E. faecalis</i> ↓ N.D.	N.D.	N.D.	↓ N.D.	7,400 ↓ N.D.	↓ N.D.	Good	(-)	N.D.
29	60	M	59	Acute bronchitis	Old pulm. tbc.	750mg	6	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	N.D.	↓ N.D.	6,600 ↓ N.D.	↓ N.D.	Good	(-)	N.D.
30	49	F	51	Acute bronchitis	Bronchial asthma	750mg	5	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	N.D.	↓ 3	↓ -	6,300 ↓ 5,300	↓ -	Good	(-)	(-)
31	66	M	62	Acute bronchitis	Old pulm. tbc. Bronchial asthma	750mg	6	<i>Pseudomonas</i> sp. ↓ <i>Pseudomonas</i> sp.	N.D.	N.D.	↓ ±	N.D. ↓ 7,600	↓ -	Good	(-)	N.D.
32	57	M	57	Acute bronchitis	Bronchiectasis	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	36.5 ↓ N.D.	N.D.	↓ -	4,500 ↓ 5,200	↓ -	Good	(-)	(-)
33	71	M	60	Acute bronchitis	Bronchiectasis Pulm. emphysema	750mg	7	<i>H. influenzae</i> ### ↓ (-)	36.5 ↓ 36.5	12 ↓ 8	1+ ↓ -	5,200 ↓ 5,500	↓ -	Good	(-)	(-)
34	72	F	47	Acute bronchitis	Lung cancer	1500mg	7	<i>H. influenzae</i> ### <i>S. pneumoniae</i> # ↓ (-)	36.8 ↓ 36.8	33 ↓ 32	1+ ↓ ±	7,300 ↓ 5,400	↓ ±	Good	(-)	(-)
35	69	M	57	Acute bronchitis	Lung cancer	1500mg	7	<i>S. pneumoniae</i> ### ↓ <i>K. pneumoniae</i> #	37.0 ↓ 36.5	34 ↓ 21	2+ ↓ 1+	8,600 ↓ 9,800	↓ 1+	Good	(-)	Eosino- philia

N.D. = Not determined

Table 3-1 Therapeutic effects of CXM-AX on chronic respiratory tract infection and acute pneumonia

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect	Abnormalization of lab. data
						Daily dose	Duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)			
36	46	M	59	Secondary infection with bronchiectasis	(-)	750mg	7	<i>H. influenzae</i> ## ↓ <i>H. influenzae</i> #	37.3 ↓ 36.7	25 ↓ 7	1+ ↓ -	10,400 ↓ 8,800	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑
37	50	M	52	Secondary infection with bronchiectasis	(-)	750mg	7	<i>H. influenzae</i> ## ↓ <i>H. influenzae</i> #	36.4 ↓ 36.7	54 ↓ 43	3+ ↓ 1+	7,600 ↓ 6,700	Good	(-)	(-)
38	42	M	45	Secondary infection with bronchiectasis	(-)	750mg	7	<i>S. aureus</i> ↓ N.D.	N.D.	20 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	8,700 ↓ N.D.	Poor	(-)	N.D.
39	73	M	62	Secondary infection with bronchiectasis	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ N.D.	N.D.	120 ↓ N.D.	2+ ↓ N.D.	7,400 ↓ N.D.	Poor	(-)	N.D.
40	71	M	60	Secondary infection with bronchiectasis	Old pulm. tbc. Pulm. emphysema	1500mg	7	<i>H. influenzae</i> ## ↓ (-)	37.0 ↓ 36.6	2 ↓ 1	1+ ↓ -	6,200 ↓ 5,400	Good	(-)	GOT ↑
41	74	M	65	Chronic bronchitis	Pulm. emphysema	750mg	7	N.D.	36.2 ↓ 36.5	7 ↓ 4	- ↓ -	5,300 ↓ 5,100	Good	(-)	(-)
42	65	M	48	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	750mg	10	Normal flora ↓ Normal flora	N.D. ↓ 36.5	N.D.	N.D.	5,900 ↓ 6,900	Poor	(-)	(-)
43	62	M	42	Diffuse panbronchiolitis	(-)	750mg	7	N.D.	36.2 ↓ 35.9	32 ↓ 47	8.8 ↓ 4.9	8,700 ↓ 10,200	Poor	(-)	(-)
44	62	M	63	Secondary infection with pulm. emphysema	(-)	750mg	5	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 ↓ N.D.	22 ↓ 9	5+ ↓ 3+	11,400 ↓ 9,500	Good	(-)	(-)
45	63	F	N.D.	Secondary infection with pulm. fibrosis	Systemic sclerosis	750mg	7	N.D.	40.0 ↓ 36.0	41 ↓ 44	1+ ↓ -	7,900 ↓ 6,700	Good	(-)	(-)

N.D. = Not determined

Table 3.2 Therapeutic effects of CXM-AX on chronic respiratory tract infection and acute pneumonia

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses				Side effect	Abnormalization of lab. data	
						Daily dose	duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)			
46	38	F	49	Acute pneumonia	(-)	750mg	6	Normal flora ↓ Normal flora	N.D.	44 ↓ 17	3+ ↓ -	9,700 ↓ 8,100	Good	(-)	(-)
47	29	F	54	Acute pneumonia	(-)	1500mg	14	Normal flora ↓ N.D.	38.2 ↓ 36.9	64 ↓ 19	5+ ↓ -	9,800 ↓ 5,900	Good	(-)	(-)
48	33	M	61	Acute pneumonia	(-)	1500mg	14	Normal flora ↓ Normal flora	N.D.	97 ↓ 20	5+ ↓ -	10,800 ↓ 6,500	Good	(-)	(-)
49	78	F	40	Acute pneumonia	(-)	750mg	7	<i>S. aureus</i> , <i>Actinobacter</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. lipofaciens</i>	37.2 ↓ 37.0	36 ↓ 15	2+ ↓ -	10,100 ↓ 8,500	Good	(-)	(-)
50	61	F	35	Acute pneumonia	Old pulm. tbc.	750mg	10	N.D.	36.6 ↓ 36.2	38 ↓ 31	N.D.	7,100 ↓ 5,800	Excellent	(-)	(-)
51	40	F	66	Acute pneumonia	Bronchial asthma	750mg	7	N.D.	37.2 ↓ 36.6	14 ↓ 10	0 ↓ 1.0	5,200 ↓ 6,000	Excellent	(-)	(-)
52	67	M	62	Acute pneumonia	Pulm. fibrosis	750mg	7	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	37.2 ↓ 37.0	69 ↓ 90	2+ ↓ 3+	9,300 ↓ 10,500	Poor	(-)	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑

N.D.: Not determined

Table 4 Therapeutic effects of CXM-AX on urinary tract infection

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	CXM-AX		Bacteriological response	Clinical responses					Abnormalization of lab. data	
						Daily dose	Duration (days)		Body temperature (°C)	ESR (mm/hr.)	CRP	WBC (/mm ³)	Chemical effect		Side effect
53	49	F	58	Acute cystitis	(-)	750mg	7	<i>E. coli</i> # ↓ (-)	37.0 ↓ 36.6	39 ↓ 20	1+ ↓ -	5,500 ↓ 6,400	Excellent	(-)	(-)
54	69	F	46	Acute cystitis	(-)	750mg	7	<i>E. coli</i> 5×10 ⁷ /ml ↓ (-)	N.D.	37 ↓ 19	2+ ↓ -	6,100 ↓ 5,500	Excellent	(-)	(-)
55	71	M	49	Acute cystitis	(-)	750mg	7	<i>E. coli</i> # ↓ (-)	36.9 ↓ 36.8	49 ↓ 16	2+ ↓ -	8,100 ↓ 6,800	Excellent	(-)	(-)
56	82	M	47	Acute cystitis	Spinal injury	750mg	7	<i>E. coli</i> # ↓ (-)	37.4 ↓ 36.7	32 ↓ 18	1+ ↓ 1+	9,400 ↓ 5,400	Excellent	(-)	(-)

N.D.=Not determined

Fig. 2 Case No.1 30 y. o., Female, Acute tonsillitis (bilateral)

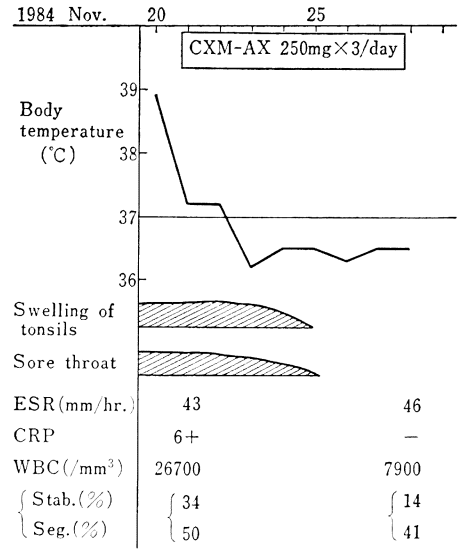
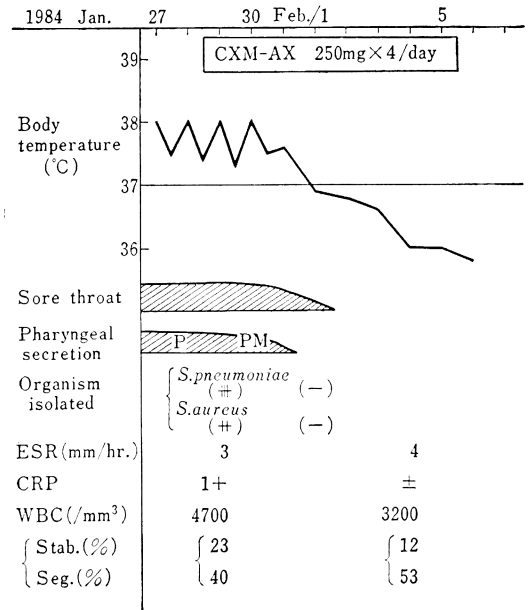


Fig. 3 Case No. 16 64 y. o., Male, 70 kg, Acute pharyngitis



症例 22 72 歳，女，急性気管支炎，脳動脈硬化症
Fig. 4 に本例の臨床経過を示す。

以前から脳動脈硬化症にて当科に入院中であつたが、昭和 59 年 10 月 26 日から咳嗽、膿性喀痰および 37°C 台の発熱が出現した。喀痰からは口腔内常在細菌のみを分離したが、CRP の強陽性化と白血球数増多が認めら

Table 5 Summary of clinical effects of CXM AX

	Total	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute tonsillitis-pharyngitis	17	3	11	2	1
Acute bronchitis	18	1	15	2	
Chronic respiratory tract infection	10		6		4
Acute pneumonia	7	2	4		1
Acute cystitis	4	4			
Total	56	10	36	4	6

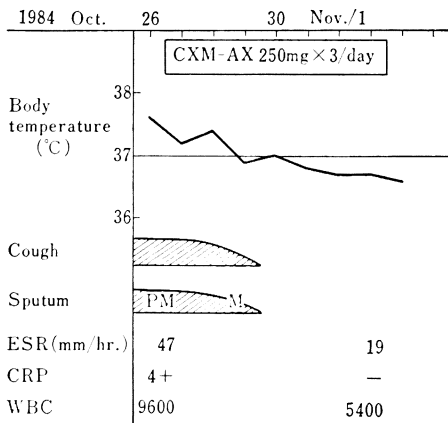
Efficacy rate RTI : 80.8%, UTI : 100%

Table 6 Summary of bacteriological effects of CXM AX

	Total	Eradicated	Suppressed	Unchanged	Unknown
RTI <i>S. aureus</i>	3	2(1)*			1
<i>S. epidermidis</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i>	3	3(1)*			
<i>E. faecalis</i>	2	1			1
<i>H. influenzae</i>	6	4	2		
<i>K. oxytoca</i>	1	1			
<i>Pseudomonas</i> sp.	1			1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1(1)*			
Unidentified GNB	1	1			
UTI <i>E. coli</i>	4	4			
Total	23	18	2	1	2

() * Colonization

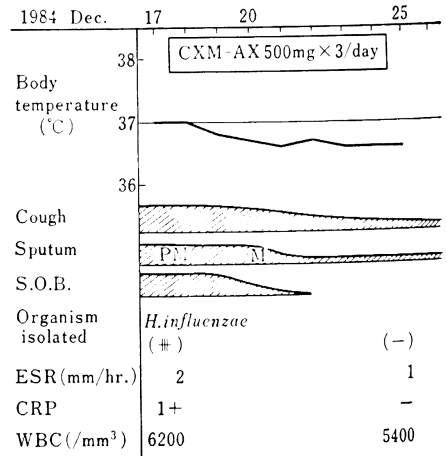
Fig. 4 Case No. 22 72 y. o., Female, Acute bronchitis, Cerebral arteriosclerosis



れた。1日量 750 mg の本剤の投与を開始して4日目にはほぼ平熱化し、咳嗽、喀痰も消失した。また、CRP の陰性化と白血球数の正常化も得られて有効と判定した。

症例 34 72 歳，女，47 kg，急性気管支炎，肺癌，慢性肝炎

Fig. 5 Case No. 40 71 y. o., Male, 60 kg, Secondary infection with bronchiectasis, Pulm. emphysema, Old pulm. tbc.



昭和 59 年 6 月から左胸痛が出現し、8 月 11 日近医を受診して胸部レ線異常陰影を指摘された。8 月 15 日から咳嗽、血痰が出現し、紹介により 8 月 20 日当科に入院したが、血痰には膿性部分をも混じていた。この喀

痰の培養により *H. influenzae* を分離した。原疾患は後に肺癌と判明したが、気管支炎の合併と判断して8月25日から1日量 1,500 mg の本剤の投与を開始した。服薬開始後5日目には咳嗽、喀痰は消失し、起炎菌の消失と臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。

症例 40 71 歳, 男, 60 kg, 気管支拡張症二次感染, 肺気腫, 陳旧性肺結核

Fig. 5 に本例の臨床経過を示す。

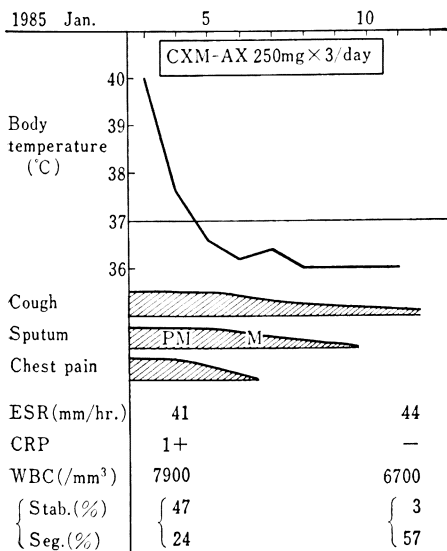
以前から度々感染を起すため当科外来に通院を重ねていた。昭和 59 年 12 月中旬から咳嗽、膿性痰, 37°C 前後の微熱および息切れが出現し, 12 月 17 日当科を受診した。喀痰からは *H. influenzae* を分離し, CRP の陽性化も認められた。1日量 1,500 mg の本剤の投与を開始して5日目には息切れの消失, 喀痰量の減少と粘性化が認められ, さらに CRP の陰性化と起炎菌の消失が得られて有効と判定した。

症例 45 63 歳, 女, 肺線維症二次感染, 全身性強皮症

Fig. 6 に本例の臨床経過を示す。

以前から肺線維症として当科に通院していたが, 昭和 59 年 12 月 31 日から咳嗽, 喀痰, 胸痛および 40°C におよぶ発熱が出現し, 昭和 60 年 1 月 4 日当科を受診した。CRP の陽性化, 白血球数増多および好中球の核左方移動が認められた。1日量 750 mg の本剤の投与を開始して2日目には解熱が得られ, 次いで胸痛, 膿性痰, 咳嗽が順次改善, 消失した。白血球数や核左方移動の正

Fig. 6 Case No. 45 63 y. o., Female, Secondary infection with pulm. fibrosis, Systemic sclerosis



常化および CRP の陰性化も得られて有効と判定した。

症例 47 29 歳, 女, 54 kg, 急性肺炎

Fig. 7 に本例の臨床経過を示す。

昭和 59 年 12 月 1 日から咳嗽, 喀痰が出現したため 12 月 3 日当科を受診した。胸部レ線写真で左中肺野に浸潤性陰影を認め, 赤沈値の亢進, 白血球数の増多および CRP の強陽性化を認めた。喀痰の培養では口腔内常在細菌のみを認めた。1日量 1,500 mg の本剤の投与を開始して5日目には平熱化し, 咳嗽, 喀痰および胸部ラ音の消失が得られた。また, 胸部レ線写真の浸潤性陰影, 赤沈値, 白血球数および CRP はいずれも改善が得られて有効と判定した。

症例 49 78 歳, 女, 40 kg, 急性肺炎

Fig. 8 に本例の臨床経過を示す。

昭和 59 年 10 月上旬頃から全身倦怠感があった。11 月 10 日頃から咳嗽, 膿性喀痰および 37°C 台の発熱が出現して 11 月 21 日当科を受診した。胸部レ線写真で右中肺野に浸潤性陰影を認めた。喀痰からは *S. aureus* と *Acinetobacter* sp. を分離し, 赤沈値の軽度亢進, CRP の陽性化, 白血球数の増多および好中球の核左方移動を認めた。1日量 750 mg の本剤の投与を開始して2日目には平熱化し, 赤沈値, CRP, 白血球数も順次改善した。また, 胸部レ線写真の浸潤性陰影の改善と起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

症例 55 71 歳, 男, 49 kg, 急性膀胱炎, 高血圧症
高血圧症にて入院中であったが, 昭和 59 年 11 月 12 日から排尿痛と頻尿が出現した。膿尿を認め, 尿培養で

Fig. 7 Case No. 47 29 y. o., Female, 54 kg
Acute pneumonia

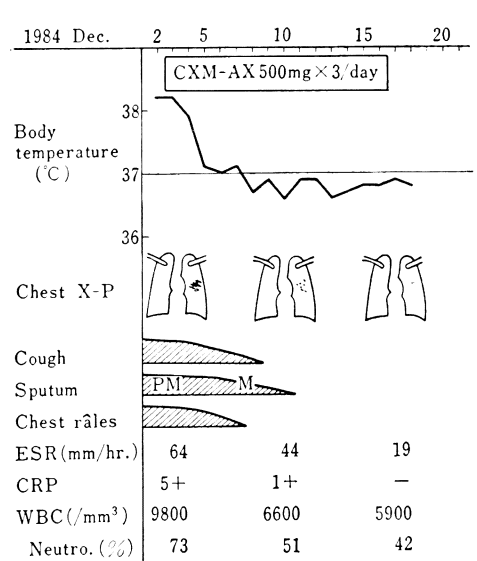
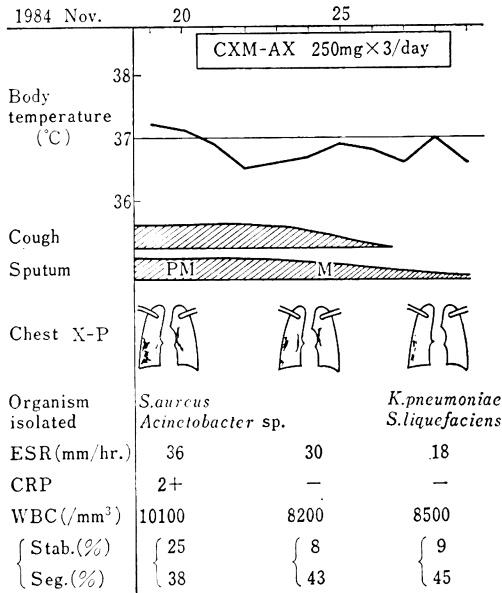


Fig. 8 Case No. 49 78 y. o., Female, 40 kg
Acute pneumonia



E. coli を分離した。1日量 750 mg の本剤の投与を開始して4日目には頻尿および排尿痛は消失し、また、膿尿および起炎菌の消失が得られて著効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴なう副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 7 には臨床検査成績の推移を示したが、施設により正常値の範囲が異なるので、各施設の肝・腎機能の正常値を付記するとともに、本剤の投与に起因すると考えられる異常値についてはそれを丸で囲んで示した。

本剤が投与された 56 例においてアレルギー症状や消化器症状など副作用症状の認められた例はなかった。本剤の投与前後に臨床検査を施行し得た例は 56 例中 41 例であった。臨床検査成績において異常値の発現した例は好酸球数の増多が 1 例 (症例 No. 35)、GOT の上昇が 1 例 (症例 No. 40)、GOT と GPT の上昇が 1 例 (症例 No. 36)、GOT、GPT、AL-P の上昇が 1 例 (症例 No. 52) の計 4 例であったが、いずれも軽度で一過性であり、投与終了後には正常化した。これらの異常については本剤投与に起因するものである可能性が高い。

なお、症例 No. 23 と No. 34 では GOT と GPT の上昇が見られるが、これは合併症の慢性肝炎によるものであり、本剤との因果関係はないものと判断した。

III. 考 察

近年のセフェム系抗生物質の進歩は特に注射用製剤に

おいて著しく、いわゆる第 2、第 3 世代の薬剤が 1970 年代後半から 1980 年代初めに実用化されるようになった。これらの薬剤は、Cefazolin (CEZ) を初めとする第 1 世代セフェム系抗生物質の抗菌力が不十分であった *H. influenzae* や種々の腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 乃至それ以下のレベルで強力にかつ殺菌的に作用し、しかもその内の大部分の薬剤が近年増加している種々の β -lactamase 産生菌に対して強い安定性を獲得するに至った。しかし、経口用のセフェム系抗生物質においてこのような進歩は少なく、現時点における標準薬と目される Cefaclor (CCL) の抗菌力は従来の標準薬と考えられていた Cephalexin (CEX) より数倍上回るものの、Cefatrizine と同様に経口投与後の吸収率が CEX より劣るという欠点が認められる。また、Cefradine, Cefadroxil, Cefroxadine をも含めてこれらの薬剤は全て β -lactamase、特に cephalosporinase に対して不安定であり、また、*H. influenzae* や種々の腸内細菌に対する抗菌力も不十分である。かかる意味合いにおいてこれら一群の薬剤はいわゆる第 1 世代のセフェム系抗生物質として分類されるべき薬剤群であり、このような欠点を克服した薬剤の実用化が求められていた。

Cefuroxime axetil より以前に本邦において開発された経口用のセフェム系抗生物質である Cefixime (CFIX) および T-2588⁴⁾ は上記の欠点を克服した薬剤として高く評価される薬剤である。CFIX と T-2588 は特にグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力と β -lactamase に対する強い安定性を獲得しており、経口剤における第 3 世代のセフェム系抗生物質として位置づけすべき薬剤である。しかしながらこの両薬剤、特に CFIX は、多くの注射用の第 3 世代セフェム系抗生物質と同様にその抗菌力がグラム陽性菌、特に *Staphylococcus* に対して不十分である。しかるに、我が国において第 3 世代のセフェム系抗生物質が実用化された 1980 年代初めからグラム陽性菌、特に *S. aureus* の分離頻度が増加する、という現象が多く施設において認められ^{5,6)}、著者らの施設においても同様の現象が認められた^{7,8)}。しかも、*S. aureus* の中でも methicillin を初めとする従来の耐性ブドウ球菌用の半合成ペニシリンおよび CEZ などの第 1 世代セフェム系抗生物質に対しても強い耐性を示すいわゆる methicillin・cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA あるいは CRSA) の分離の報告が相次いでおり、横田^{9,10)}はその耐性機序が新しいペニシリン結合蛋白、すなわち PBP 2' の出現によるものとしている。このようにグラム陽性菌、特に *S. aureus* の高度耐性株の出現が近年見られることについては、先に述べたように第 3 世

Table 7-1 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX (Before/After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Administration of CXM-AX			RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	AL-P *	BUN *	s-Cr *
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
1	30	F	N.D.	750 mg	7	5.25 g	455 423	14.0 13.2	26,700 7,900	0 3	41.4 52.2	12 N.D.	10 N.D.	137 N.D.	10.8 N.D.	N.D.
2	30	M	69	750 mg	5	3.75 g	487 N.D.	16.2 N.D.	3,800 N.D.	0 N.D.	22.8 N.D.	16 N.D.	19 N.D.	8.8 N.D.	9.2 N.D.	0.9 N.D.
3	37	M	N.D.	750 mg	5	3.50 g	456 N.D.	13.5 N.D.	23,000 N.D.	0 N.D.	27.9 N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	44	F	48	750 mg	5	3.75 g	416 439	13.5 14.1	3,900 3,900	1 0	27.9 28.3	19 24	9 11	7.3 8.5	N.D. 4.8	0.9 1.3
5	32	F	42	750 mg	5	3.75 g	403 393	12.7 12.2	6,000 6,100	1 1	17.2 N.D.	15 13	9 9	5.2 5.0	8.3 7.7	0.9 0.9
6	19	M	57	750 mg	6	4.50 g	439 459	14.4 15.0	8,800 7,700	7 1	16.7 20.2	15 18	8 9	10.8 11.8	8.1 8.8	1.9 0.9
7	63	F	56	750 mg	4	3.0 g	451 435	14.4 14.1	4,700 7,000	N.D. 1	21.2 21.9	16 11	17 14	13.1 13.0	20.4 16.7	N.D. 0.9
8	48	M	76	750 mg	3	2.25 g	570 N.D.	15.8 N.D.	6,500 N.D.	1 N.D.	21.0 N.D.	20 N.D.	16 N.D.	8.6 N.D.	8.7 N.D.	1.2 N.D.

N.D.=Not determined

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT		GPT	AL-P	BUN	s-Cr	Case No.
	8-27 IU/L	3-31 IU/L	4-27 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	
Tohoku University	10-28 IU/L	2-35 K U	8-20 mg/dl	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	34, 35
Sendai Kosei Hospital	2-40 K-U	5-35 K U	7.5-23.0 mg/dl	2.6-10 KA-U	7.5-23.0 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital	8-40 K U	5-35 K U	<20 mg/dl	<10 KA-U	<20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	16
Sato Hospital	8-40 K-U	5-35 K U	8-20 mg/dl	5-12 KA-U	8-20 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital	12-31 IU/L	0-40 IU/L	10-20 mg/dl	33-91 IU/L	10-20 mg/dl	0.6-1.2 mg/dl	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seirinbyo Center	0-37 IU/L	0-40 IU/L	5-23 mg/dl	98-279 IU/L	5-23 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	25, 26, 27, 28, 29, 30
Tohoku Kosei Nenkin Hospital							31, 32, 38, 39, 41, 46

Table 7-2 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX (Before/After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (Kg)	Administration of CXM-AX		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	AL-P *	BUN *	s-Cr *
				Daily dose	Duration (days)										
9	45	M	70	750 mg	5	449 454	14.4 14.5	6,900 6,500	1 4	28.1 30.7	31 24	34 24	12.3 10.1	11.0 8.8	0.9 0.8
10	37	F	54	750 mg	5	437 433	13.8 13.7	7,700 8,300	7 0	39.3 N.D.	7 15	15 15	8.2 9.3	4.2 6.5	0.9 0.8
11	51	F	52	750 mg	5	416 N.D.	12.5 N.D.	4,700 N.D.	1 N.D.	26.3 N.D.	20 N.D.	14 N.D.	10.9 N.D.	12.1 N.D.	0.9 N.D.
12	76	M	64	750 mg	7	374 N.D.	12.5 N.D.	4,500 N.D.	1 N.D.	13.9 N.D.	16 N.D.	8 N.D.	7.1 N.D.	20.7 N.D.	1.5 N.D.
13	32	M	66	750 mg	3	543 531	17.0 16.7	6,200 4,700	2 1	29.2 28.5	15 N.D.	15 N.D.	8.2 N.D.	13.0 N.D.	1.8 N.D.
14	73	M	63	750 mg	6	458 437	15.2 13.9	7,100 4,900	10 11	27.9 23.5	16 18	8 4	13.9 12.2	10.3 13.0	1.1 0.9
15	56	F	53	750 mg	6	403 N.D.	13.6 N.D.	6,600 N.D.	1 N.D.	18.7 N.D.	17 N.D.	14 N.D.	15.6 N.D.	15.6 N.D.	0.7 N.D.
16	64	M	70	1,000 mg	8	428 424	9.4 9.1	4,700 3,200	0 0	19.1 11.5	20 18	10 13	7.2 8.2	22.3 18.6	1.4 1.2

N.D.=Not determined

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT	GPT	AL-P	BUN	s-Cr.	Case No.
Tohoku University	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	34, 35
Sendai Kosei Hospital	10-28 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital	2-40 K-U	2-35 K-U	2.6-10 KA-U	7.5-23.0 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	16
Sato Hospital	8-40 K-U	5-35 K-U	<10 KA-U	<20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital	8-40 K-U	5-35 K-U	5-12 KA-U	8-20 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seijunbyo Center	12-31 IU/L	5-25 IU/L	33-91 IU/L	10-20 mg/dl	0.6-1.2 mg/dl	41, 42, 43, 50, 51
Tohoku Kosei-Nenkin Hospital	0-37 IU/L	0-40 IU/L	98-279 IU/L	5-23 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	1, 3, 31, 32, 38, 39, 44, 46

Table 7-3 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX (Before/After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (Kg)	Administration of CXM-AX			RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	AL-P *	BUN *	s-Cr. *
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
17	66	M	60	750 mg	5	3.75 g	467 457	14.9 14.7	5,800 5,600	N.D. 1	15.1	15 15	14 11	6.7 6.4	N.D. 14.0	N.D. 1.4
18	30	M	57	750 mg	5	3.75 g	506 508	14.9 14.3	4,100 5,000	4 3	14.8 14.8	17 19	10 13	9.2 9.0	14.2 8.6	1.3 0.8
19	64	F	N.D.	750 mg	5	3.75 g	368 392	11.6 11.9	4,300 3,700	4 1	24.4 26.2	21 22	15 13	12.7 13.5	8.8 6.2	0.9 0.8
20	61	F	52	750 mg	5	3.75 g	489 451	14.7 13.7	7,300 7,600	1 4	29.6 23.8	17 24	14 27	8.8 10.5	12.3 10.0	1.1 1.0
21	72	F	51	750 mg	5	3.75 g	386 372	11.1 10.5	7,300 7,300	0 1	35.7 N.D.	17 15	6 6	10.0 9.9	12.9 13.2	1.1 0.8
22	72	F	N.D.	750 mg	7	5.25 g	410 418	13.5 13.6	9,600 5,400	0 0	27.2 25.5	15 18	10 9	5.1 4.6	7.0 6.0	0.8 0.8
23	56	F	47	750 mg	5	3.75 g	360 N.D.	12.3 N.D.	5,500 N.D.	0 N.D.	8.7 N.D.	70 N.D.	54 N.D.	26.3 N.D.	9.1 N.D.	1.0 N.D.
24	41	M	62	750 mg	5	3.75 g	460 N.D.	15.0 N.D.	7,700 N.D.	1 N.D.	19.4 N.D.	34 N.D.	43 N.D.	10.5 N.D.	14.3 N.D.	1.2 N.D.

N.D.=Not determined

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT	GPT	AL-P	BUN	s-Cr.	Case No.
Tohoku University	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	34, 35
Sendai Kosei Hospital	10-38 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital	2-40 K U	2-35 K U	2.6-10 KA U	7.5-23.0 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	16
Sato Hospital	8-40 K U	5-35 K U	<10 KA U	<20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital	8-40 K U	5-35 K U	5-12 KA U	8-20 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seijunbyo Center	12-31 IU/L	5-25 IU/L	33-91 IU/L	10-20 mg/dl	0.6-1.2 mg/dl	25, 26, 27, 28, 29, 30
Tohoku Kosei Nenkin Hospital	0-37 IU/L	0-40 IU/L	98-279 IU/L	5-23 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	31, 32, 38, 39, 41, 46

Table 7-4 Laboratory finding before and after administration of CXM-AX (Before-After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (Kg)	Administration of CXM-AX			RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	AL-P *	BUN *	s-Cr. *
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
25	52	M	66	750mg	5	3.75g	482 N.D.	15.7 N.D.	5,300 N.D.	2 N.D.	20.4 N.D.	16 N.D.	10 N.D.	9.3 N.D.	11.8 N.D.	1.4 N.D.
26	21	F	54	750mg	5	3.75g	423 434	13.6 13.6	4,000 3,800	1 1	28.2 26.1	11 17	8 15	11.8 13.2	7.5 7.3	0.5 0.6
27	29	F	54	750mg	7	5.25g	437 433	14.6 14.4	7,400 4,500	1 1	31.3 N.D.	N.D. 17	N.D. 10	N.D. 11.3	N.D. 5.6	N.D. 0.8
28	45	F	65	750mg	5	3.75g	434 N.D.	12.3 N.D.	7,400 N.D.	0 N.D.	33.8 N.D.	18 N.D.	10 N.D.	9.6 N.D.	9.1 N.D.	0.8 N.D.
29	60	M	59	750mg	6	4.5g	446 N.D.	14.3 N.D.	6,600 N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	22 N.D.	15 N.D.	12.7 N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.
30	49	F	51	750mg	5	3.75g	398 362	12.0 10.4	6,300 5,300	1 8	26.0 23.5	10 13	6 7	6.4 7.1	16.1 17.9	0.9 1.2
31	66	M	62	750mg	6	4.5g	N.D. 513	N.D. 17.0	N.D. 7,600	N.D. 0	N.D. 17.5	N.D. 45	N.D. 48	N.D. 21.3	N.D. 8.1	N.D. 0.9
32	57	M	57	750mg	5	3.75g	398 390	13.6 13.4	4,500 5,200	2 0	19.4 19.9	40 35	29 31	10.4 10.7	8.6 10.2	1.0 0.6

N.D.=Not determined

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT		GPT	AL-P	BUN	s-Cr.	Case No.
	8-27 IU/L	3-31 IU/L	4-27 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	
Tohoku University	10-28 IU/L	4-27 IU/L	2-35 K-U	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	34, 35
Sendai Kosei Hospital	2-40 K-U	5-35 K-U	2-6-10 KA-U	7.5-23.0 mg/dl	7.5-23.0 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital	8-40 K-U	8-40 K-U	<10 KA-U	<20 mg/dl	<20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	16
Sato Hospital	8-40 K-U	8-40 K-U	5-12 KA-U	8-20 mg/dl	8-20 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital	12-31 IU/L	0-40 IU/L	33-91 IU/L	10-20 mg/dl	10-20 mg/dl	0.6-1.2 mg/dl	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seinbryo Center	0-37 IU/L	0-40 IU/L	98-279 IU/L	5-23 mg/dl	5-23 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	25, 26, 27, 28, 29, 30
Tohoku Kosei-Nenkim Hospital							31, 32, 38, 39, 44, 46

Table 7-6 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX (Before/After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (Kg)	Administration of CXM-AX			RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	AL-P *	BUN *	s-Cr. *
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
41	74	M	65	750mg	7	5.25g	474	15.4	5,300	1	20.4	22	18	50	14.1	1.5
				750mg	7	5.25g	441	14.6	5,100	3	19.7	26	24	46	10.7	1.4
42	65	M	48	750mg	10	7.5g	436	11.8	5,900	3	32.2	20	10	72	13.7	1.1
				750mg	10	7.5g	421	11.5	6,900	7	N.D.	20	8	68	13.8	1.0
43	62	M	42	750mg	7	5.25g	454	13.8	8,700	2	19.9	23	22	78	9.7	1.1
				750mg	7	5.25g	492	15.0	10,200	2	27.0	29	38	84	12.6	1.2
44	62	M	63	750mg	5	3.75g	518	14.5	11,400	2	27.0	18	18	14.4	10.1	0.9
				750mg	5	3.75g	526	14.9	9,500	2	31.6	22	21	14.0	7.8	1.4
45	63	F	N.D.	750mg	7	5.25g	477	14.7	7,900	0	18.6	18	10	N.D.	21.7	N.D.
				750mg	7	5.25g	415	13.0	6,700	2	51.4	22	5	N.D.	10.5	N.D.
46	38	F	49	750mg	6	4.5g	417	11.2	9,700	1	44.3	10	6	10.4	6.1	1.9
				750mg	6	4.5g	443	11.9	8,100	1	49.6	14	9	9.3	5.6	1.0
47	29	F	54	1,500mg	14	21.0g	471	14.4	9,800	1	20.8	25	20	5.6	10.0	0.7
				1,500mg	14	21.0g	460	14.1	5,900	0	23.0	20	14	7.2	12.0	0.8
48	33	M	61	1,500mg	14	21.0g	471	13.5	10,800	1	25.7	13	6	4.7	9.0	0.8
				1,500mg	14	21.0g	468	14.0	6,500	2	N.D.	15	12	5.2	16.0	1.0

N.D.=Not determined

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT				GPT		AL-P		BUN		s-Cr.		Case No.
	8-27 IU/L	10-28 IU/L	2-40 K U	8-40 K U	3-31 IU L	4-27 IU/L	74-220 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	
Tohoku University													34, 35
Sendai Kosei Hospital													33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital													16
Sato Hospital													22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital													2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seijinkyu Center													25, 26, 27, 28, 29, 30
Tohoku Kosci-Nenkun Hospital													31, 32, 38, 39, 44, 46

Table 7-7 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX (Before/After)

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (Kg)	Administration of CXM-AX			RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT *	GPT *	ALP *	BUN *	s Cr. *
				Daily dose	Duration (days)	Total dose										
49	78	F	40	750mg	7	5.25g	435	10.5	10,100	6	59.9	17	13	163	25.3	1.7
				750mg	7	5.25g	459	11.6	8,500	1	55.8	15	12	176	28.1	1.5
50	61	F	35	750mg	10	7.5g	407	12.3	7,100	2	N.D.	23	12	63	16.2	0.8
				750mg	7	5.25g	397	12.3	5,800	8		22	13	63	14.0	0.9
51	40	F	66	750mg	7	5.25g	498	14.5	5,200	0	19.8	18	17	46	N.D.	N.D.
				750mg	7	5.25g	483	13.8	6,000	2	27.0	16	20	54	7.8	0.8
52	67	M	62	750mg	7	5.25g	487	13.5	9,300	0	31.6	21	9	198	15.7	0.9
				750mg	7	5.25g	478	13.4	10,500	0	33.6	54	55	499	19.8	0.8
53	49	F	58	750mg	7	5.25g	362	13.7	5,500	5	25.0	28	16	4.1	10.0	1.0
				750mg	7	5.25g	376	13.9	6,400	5	24.8	13	12	5.8	11.0	1.0
54	69	F	46	750mg	7	5.25g	384	13.8	6,100	2	23.7	20	13	7.6	13.0	0.8
				750mg	7	5.25g	390	14.0	5,500	2	20.9	17	9	7.0	14.0	0.8
55	71	M	49	750mg	7	5.25g	421	13.8	8,100	1	26.0	20	8	6.6	14.0	1.1
				750mg	7	5.25g	391	13.5	6,800	3	26.9	27	14	7.5	17.0	1.0
56	82	M	47	750mg	7	5.25g	377	12.9	9,400	1	20.5	19	7	9.2	19.0	1.1
				750mg	7	5.25g	382	13.1	5,400	4	21.8	18	10	9.6	17.0	0.8

N.D.=Not determined

○.....Abnormal value probably related to administration of CXM-AX

* Normal range of values of liver and kidney function tests

	GOT	GPT	ALP	BUN	s-Cr.	Case No.
Tohoku University	8-27 IU/L	3-31 IU/L	74-220 IU/L	8-20 mg/dl	0.5-1.2 mg/dl	34, 35
Sendai Kosei Hospital	10-28 IU/L	4-27 IU/L	60-210 IU/L	8-20 mg/dl	0.7-1.8 mg/dl	33, 36, 37, 40, 52
Tohoku Chuo Hospital	2-40 K U	2-35 K U	2.6-10 KA U	7.5-23.0 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	16
Sato Hospital	8-40 K U	5-35 K U	<10 KA U	<20 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	22, 47, 48, 53, 54, 55, 56
Furukawa Municipal Hospital	8-40 K U	5-35 K U	5-12 KA U	8-20 mg/dl	0.5-1.5 mg/dl	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Miyagi Seirinbyo Center	12-31 IU/L	5-25 IU/L	33-91 IU/L	10-20 mg/dl	0.6-1.2 mg/dl	41, 42, 43, 50, 51
Tohoku Kosei-Nenkai Hospital	0-37 IU/L	0-40 IU/L	98-279 IU/L	5-23 mg/dl	0.7-1.7 mg/dl	1, 3, 45, 49

代セフェム系抗生物質がグラム陽性菌、特に *S. aureus* に対して第1, 第2世代のセフェム系抗生物質よりも抗菌活性が低下してきたために、その使用量の増大に応じて高度耐性株が選択されて生き残り、次いで増加したものと考えることが出来よう。このような現状に対して、現在求められている抗生物質は、強毒菌であるグラム陽性菌に対して第1世代の薬剤と同等の抗菌活性を有すると同時に、第3世代の薬剤において達成されたグラム陰性菌に対する強い抗菌活性をも併せ持つ薬剤であると考ええる。その意味で CXM-AX は従来の第1世代および第3世代のセフェム系抗生物質の弱点を同時に克服した充分に有用な薬剤であり、いわば第2世代の薬剤として分類されるべき新しい経口用の抗生物質である。

本剤の新薬シンポジウム¹⁾における抗菌力に関する検討では、*S. aureus* に対する抗菌力は CCL や CEX より大分優れ、また、Ampicillin (ABPC) と比較しても優れている。また *S. pneumoniae* や *S. pyogenes* など他のグラム陽性菌に対しても Amoxicillin とほぼ同等の強い抗菌力を示している。グラム陰性菌では、*H. influenzae* に対しては CCL よりは2段階程度優れ、ABPC 耐性株に対しても強い抗菌力を示している。腸内細菌に対しても従来の経口用セフェム系抗生物質より強い抗菌力を示しており、また、それらの菌種の産生する β -lactamase に対しても極めて安定であることが示されている。従って外来における感染症の起炎菌のスペクトラムを広くカバーするものと考えられる。また、本剤の食後経口投与により dose response 的に CXM として高い血中濃度が得られ、喀痰内へも相当程度移行することが知られている¹⁾。さらに、本剤の連続投与によっても蓄積は見られず、しかも同量の ABPC の投与よりもさらに高い血中濃度が得られるとされる¹¹⁾。

私どもの研究の主要な対象である呼吸器感染症における起炎菌の構成には常に変動が見られるが、他の領域における感染症とは異なり、グラム陽性菌が起炎菌として占める比重が未だに大きい^{7,12)}。すなわち呼吸器感染症における主要な起炎菌はグラム陽性菌では *S. pneumoniae* と *S. aureus* であり、全体の1/3以上、1/2近くを占めている。またグラム陰性菌では *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* が主要な起炎菌であり、近年では *Branhamella catarrhalis* の増加が報告されている^{13,14)}。以上の菌種が呼吸器感染症における主要な起炎菌と考えられるが、経口剤の主な対象である外来患者における起炎菌として重要なものは *H. influenzae* と *S. pneumoniae* であり、*S. pyogenes*, *S. aureus* および *K. pneumoniae* がこれに次ぐ^{7,12)}。これらの菌種に対して十分な抗菌力を有することが、特に外来における呼吸器

感染症に対する経口剤の第1次選択薬剤としての適応と考えられる。本剤はその意味で、従来の第1世代の経口用セフェム系抗生物質の弱点を克服し、さらに第3世代の経口用セフェム系抗生物質の弱点をも補った薬剤であり、外来における呼吸器感染症に対する第1次選択薬剤としての臨床的位置づけを有すると考えられる。

我々の本剤に関する臨床的検討においても、急性上気道炎から肺実質感染に至るまでの広範囲の呼吸器感染症に対して満足すべき臨床効果と有用性が得られることが知られた。慢性気道感染症に対しては主に1日量750 mg を投与して60% というやや低い有効率にとどまったが、1日量1,500 mg 程度に投与量を増量して検討する必要があると考える。今後、臨床の場に本剤を応用する際には、本剤のこれらの特性を踏まえつつ対象を的確に選んで投与することにより、種々の呼吸器感染症に正しく対応することが可能になると考える。

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 (SN407), 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) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムFK027, 横浜, 1984
- 4) 第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985
- 5) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 6) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第1報, β -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 7) 渡辺 彰: 呼吸器感染症における起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方。クリニカ 12: 813~819, 1985
- 8) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究(I), 喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の年次比較。Chemotherapy 投稿中
- 9) 横田 健: β -ラクタム剤の耐性機序とその対策。Progress in Medicine 3: 1251~1261, 1984
- 10) 横田 健: メチリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)。医学のあゆみ 131: 951~956, 1984
- 11) SOMMERS, D. 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
- 12) 渡辺 彰, 大泉耕太郎: 原因菌不明の呼吸器感染症に対する化学療法, いわゆる blind chemotherapy について。臨床のあゆみ 4 (8) : 12~17, 1984
- 13) 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向, *Branhamella catarrhalis*。臨床と細菌 11 : 16~20, 1984
- 14) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: プランハメラ感染症, 呼吸器感染症における β -lactamase 産生菌の急増とその臨床像。医学のあゆみ 131 : 823~826, 1984

CLINICAL INVESTIGATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN UPPER AND LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine,

The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku university

TERUO HASUIKE

First Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

KAZUO SATO

Department of Internal Medicine, Sato Hospital

KOSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

TAKASHI MATSUDA

Department of Respiratory Diseases, Miyagi Seijinbyo Center

YUSHI NAKAI

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei Nenkin Hospital

The therapeutic effects of cefuroxime axetil (CXM-AX), an ester derivative of cefuroxime, which was developed in the United Kingdom as a new oral cephem, on respiratory and urinary tract infections were evaluated. A daily dose of 750—1500 milligrams of cefuroxime axetil was given to a total of 56 cases consisting of three patients with acute tonsillitis, 14 patients with acute pharyngitis, 18 patients with acute bronchitis, 10 patients with chronic respiratory tract infections, seven patients with acute pneumonia and four patients with acute cystitis. The clinical effects were excellent in six patients, good in 36, fair in four and poor in six patients with respiratory infections, and excellent in all of the four patients with urinary tract infections. In respiratory infections, a total of 19 microbes which consisted of six strains of *H. influenzae*, three strains each of *S. aureus* and *S. pneumoniae*, two strains of *E. faecalis* and one strain each of *S. epidermidis*, *K. oxytoca*, *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp. and unidentified GNB were identified as causative organisms. But two of them were excluded from bacteriological evaluation. Fourteen of the remaining 17 strains were eradicated by treatment with cefuroxime axetil. As regards urinary tract infections, four strains of *E. coli* were identified as causative organisms. All of them were eradicated by treatment with cefuroxime axetil. No side effect whatsoever was observed. An elevation of values of the activity of enzymes released from the liver was observed in three patients, and eosinophilia, in one patient. These changes returned to normal after completion of therapy with cefuroxime axetil.

From the above results, it was concluded that cefuroxime axetil is one of the most useful antibiotics for oral use in the treatment of outpatients with upper and lower respiratory infections.