

## 慢性気道感染症を中心とした呼吸器感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

慢性気道感染症の感染性急性増悪 16 例, びまん性汎細気管支炎 1 例, 肺炎 1 例, 計 18 症例に Cefuroxime axetil (CXM-AX) を経口投与し, 次の成績を得た。

1. 細菌学的効果: *H. influenzae* 3 株, *S. aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 1 株中 5 株が除菌された (除菌率 83.3%)。 *H. influenzae* 1 株は残った。
2. 臨床効果: 著効 2 例, 有効 15 例, やや有効 1 例, 無効なしであり有効率は 94.4% であった。
3. 副作用: 本剤投与による自・他覚的副作用はなく, 臨床検査値の異常出現も見られなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は, 英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。その化学構造は Fig. 1 の如くであり, Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。元来 CXM は経口投与によってはほとんど吸収されないが, ester 化したことにより腸管からの吸収が可能となった。CXM-AX の状態ではほとんど抗菌力はなく, 腸管から吸収されると同時に脱エステル化され, 抗菌力のある CXM となる。

CXM については第 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)<sup>1)</sup> で発表されており, Chemotherapy の特集号<sup>2)</sup> も出版されている。集約するとその抗菌スペクトラムは本剤が  $\beta$ -lactamase に安定であるので, 従来の経口用セフェム剤より広く, *E. coli*, *Klebsiella* のセフェム耐性株や, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* の一部にも抗菌作用を持つようになった。

呼吸器感染症 (RTI) の起炎菌の主なものとして *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 等があげられるが, *P. aeruginosa* 以外には強い抗菌力を示す。

本剤は空腹時より, 食後投与の方が血中濃度が高く,

投与量の約 50% が CXM として吸収される。CXM として 250 mg を食後に投与すると, 血中ピーク値は 2~2.5 時間後に 3.0  $\mu\text{g/ml}$  に達する。また本剤は小腸粘膜で CXM-AX から CXM に脱エステル化された後は, 体内で代謝されることなく, 腎臓を経由して排泄される<sup>3)</sup>。

以上の性質をふまえて我々は本剤を RTI に投与したので報告する。

### I. 目的

CXM-AX を RTI に投与し, その薬効・安全性・有用性・忍容性を検討する。

### II. 対象

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科外来を訪れた男性 9 例, 女性 9 例合計 18 例の RTI で, 慢性気道感染症の急性増悪 16 例, びまん性汎細気管支炎 (D. P. B.) 1 例, 肺炎 1 例である。慢性気道感染症 16 例のうち 15 例は基礎疾患を有し, 気管支喘息 5 例, 気管支拡張症 2 例, 肺気腫 2 例, 陳旧性肺結核 2 例, 肺気腫と陳旧性肺結核合併 1 例, 気管支拡張症と慢性肝炎合併 1 例, 気管支喘息と気管支拡張症合併 1 例, 気管支喘息と腎性糖尿病合併 1 例である。肺炎の 1 例は慢性肝炎を有していた。年齢は 17 歳から 71 歳に分布していた (Table 1)。

### III. 投与方法・量・期間

CXM-AX 250 mg (CXM として 250 mg の意味) を 1 日 3 回 (14 症例) 又は 4 回 (4 症例) を経口投与した。投与期間は 7 日間 15 例, 14 日間 2 例で, 1 例は 4 日間の投与であった (Table 1)。

### IV. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

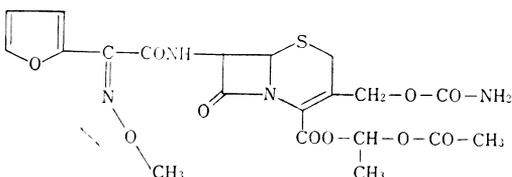


Table 1 Clinical responses of CXM-AX against RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	K.N. 70 F	Chr. bronchitis	Old tbc	(mg) (days) 250×3×7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
2	M.N. 18 F	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
3	K.H. 45 M	Chr. bronchitis	(-)	250×3×14	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
4	M.T. 65 F	Chr. bronchitis	C.P.E.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
5	M.K. 69 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	250×3×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
6	R.W. 55 M	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	K.N. 64 F	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
8	Y.O. 27 F	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
9	Y.S. 65 M	Chr. bronchitis	C.P.E. Old tbc	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
10	K.S. 59 F	Chr. bronchitis	C.P.E.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
11	K.O. 37 M	Chr. bronchitis	Asthma bronch.	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
12	F.O. 71 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis Chr. hepatitis	250×3×7	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Fair	(-)
13	A.N. 41 M	Chr. bronchitis	Asthma bronch. Bronchiectasis	250×4×14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
14	E.A. 46 M	Chr. bronchitis	Asthma bronch. Renal diabetes	250×4×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
15	H.H. 52 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	250×4×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
16	H.H. 56 M	Chr. bronchitis	Old tbc	250×4×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
17	Y.K. 17 F	D.P.E.	(-)	250×3×4	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)
18	E.W. 49 M	Pneumonia	Chr. hepatitis	250×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)

N.F.=Normal Flora

値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。投与が14日間に満たないものは投与終了時に行った。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、

ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したものの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったものの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないもの或いは悪化したもの。

### V. 成績

#### 1) 細菌学的効果

CXM-AX 投与前に喀痰から分離された起炎菌は6株あった。*H. influenzae* 3株, *S. aureus* 2株, *S. pneumoniae* 1株であったが、本剤使用により5株が消失した(除菌率83.3%)。*H. influenzae* の1株が本剤7日間の投与でも除菌されなかった(Table 1)。

#### 2) 臨床効果

上記の臨床効果判定基準にもとづいて判定すると、著効2例、有効15例、やや有効1例、無効なしであり、

Table 2 Laboratory findings before/after administration of CXM-AX

No.	RBC ( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )	WBC (mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Eo (%)	Platelet ( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )	ESR (60min)	CRP	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-p (KAU)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	447	6,400	13.6	0	19.5	16	+1	20	10	6.9	26.8	1.1
	472	5,900	14.2	1	20.4	15	-	20	14	9.2	25.2	1.1
2	548	9,600	15.1	18	33.9	11	+2	18	11	9.1	14.1	0.6
	499	10,800	14.4	6	39.0	4	-	20	12	8.0	13.3	0.6
3	470	5,800	15.2	1	23.9	2	-	14	13	7.7	13.1	0.9
	486	3,400	15.4	1	22.9	4	-	20	20	6.6	13.3	0.9
4	381	6,600	12.6	3	27.3	50	+3	29	16	3.9	20.1	0.7
	476	5,000	12.6	1	29.2	11	-	29	20	4.5	19.0	0.8
5	466	4,300	14.0	4	27.5	14	+1	27	18	5.5	14.4	1.2
	479	5,000	14.6	1	25.5	7	+1	24	18	5.6	16.9	1.1
6	481	7,900	13.4	9	25.3	7	+1	18	11	6.5	13.8	0.8
	432	7,100	12.7	3	29.2	1	-	22	13	6.0	14.1	0.8
7	501	5,600	14.9	1	26.8	12	+1	21	15	10.4	24.2	1.1
	428	4,500	13.3	3	25.1	10	-	18	12	9.2	20.8	1.1
8	504	8,300	14.7	2	25.4	41	+1	18	10	7.5	13.5	0.6
	485	6,100	14.2	2	20.6	6	-	20	13	8.0	14.5	0.6
9	412	11,200	13.3	5	30.2	12	+4	17	9	8.9	14.0	1.0
	378	8,700	12.6	1	27.9	42	+1	15	8	8.5	15.0	1.0
10	435	5,500	13.7	5	33.1	68	+5	37	30	9.8	17.5	1.0
	442	6,300	13.8	1	29.6	19	-	34	34	9.8	10.3	0.7
11	538	7,200	16.0	2	22.0	2	+2	14	10	4.5	12.0	1.2
	504	6,400	15.3	8	22.4	4	+1	16	9	4.8	11.1	1.2
12	402	3,600	13.2	1	19.0	50	+3	33	20	7.0	16.6	0.7
	396	4,700	13.1	1	24.1	4	+1	28	27	5.7	15.4	0.7
13	518	8,400	15.2	1	23.7	7	+3	33	19	8.3	13.2	1.0
	527	7,300	15.7	0	21.1	1	-	48	46	10.1	10.4	0.7
14	533	9,000	16.2	3	40.7	5	-	26	34	4.9	12.5	0.9
	478	7,400	14.5	0	35.2	2	-	19	28	6.3	13.9	1.0
15	491	6,300	13.3	1	31.9	22	+3	18	8	6.6	9.7	0.7
	477	5,700	13.3	0	27.1	8	-	19	7	6.3	10.7	0.7
16	603	10,000	18.1	0	16.0	2	+1	25	16	5.5	18.7	0.9
	617	7,000	18.3	0	21.9	2	+1	21	19	5.2	18.9	0.9
17	499	6,200	14.8	8	27.7	21	+1	33	9	9.3	12.1	0.5
	470	8,100	14.0	0	33.0	9	-	20	9	9.3	13.3	0.4
18	470	6,000	15.3	0	14.5	4	+2	97	165	5.7	18.2	1.0
	450	5,000	13.8	0	15.2	1	-	58	112	6.0	17.3	1.0

有効率は 94.4% となる (Table 1)。

#### VI. 副作用

本剤による自・他覚的副作用は発現しなかった。また、臨床検査値における異常値の出現も見られなかった (Table 1, 2)。

#### VII. 考察

現在の化学療法剤の主流は Cephem 系抗生剤であり、opportunistic pathogens を中心としたグラム陰性菌対策として重要な意味を持っている。しかし第三代 Cephem 剤を代表とするこれら Cephem 剤は、ほとんどが注射用製剤である。注射剤は入院治療を要することが多く、これらに匹敵した経口剤が求められていた。こうした要望を反映して近年幾つかの broad spectrum 経口 Cephem 剤が開発されている。また、Penicillin 系抗生剤でも Ampicillin (ABPC) を基として吸収を良くした prodrug が幾つか開発されている。CXM はグラム陰性菌のかなりの部分、グラム陽性菌の大半、嫌気性菌の大部分をカバーする Cephem 剤であるが、これを ester 化することにより腸管吸収を可能にした。axetil の形で経口投与の約 50% が吸収されるが、腸管から吸収されると同時に esterase により CXM に分離され、残りの側鎖は酢酸とアセトアルデヒドに分解され、生体に無害なものとして処理される。

CXM はすでに日本化学療法学会新薬シンポジウムで評価されており、臨床使用されている。ただし、CXM は、血中濃度も 1.5g 60 分点滴で約 64  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示すのに対し、CXM-AX として投与された場合の血中ピーク値は、食後 250mg 投与で約 3  $\mu\text{g/ml}$ 、500mg 投与で約 5.2  $\mu\text{g/ml}$  を示す程度で、常用量投与における血中濃度でかなりの差がある。そこで今回各分野において薬効評価がなされたわけであるが、我々も RTI において本剤の評価を行った。

我々が行った検討での CXM-AX の投与量は、CXM として 250mg 1日3回ないし4回投与であるが、種々の基礎疾患を有する慢性気道感染症を中心とした RTI が対象であったにもかかわらず、除菌率 83.3%、臨床効果 94.4% という良い成績を得たことは、本剤の薬効を

高く評価できる。新薬シンポジウムにおける内科領域での成績でも *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* は 100% 除菌され、*H. influenzae* 67.5%、*E. coli* 82.5% と良い成績であった。ただし、CXM の抗菌力を反映して *K. pneumoniae* は 52.9%、*P. aeruginosa* は 0% と、これらの菌種に対しては成績は悪い。臨床成績では、上気道炎、急性気管支炎、肺炎といった急性呼吸器感染症において CXM-AX 250mg 1日3回投与で 83.6% の有効率を示し、慢性呼吸器感染症でも 71.3% と高い有効率を得ている。

*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Proteus* sp.、*Serratia* などの一部および *Pseudomonas* 以外の感染症であれば本剤の有効性は高いと思われる。

副作用の検討は 2416 例において行われた。消化器症状が 63 例 (2.6%) と最も多かったが、あまり重篤なものではなく、アレルギー症状は 10 例 (0.4%) とわずかであった。その他口腔内異常感とか、めまいなど 12 例 (0.5%) が軽症の副作用として報告されたものの、全体として安全性も高く評価された。我々の 18 例においては副作用発現は認められなかった。

臨床検査値異常の出現は GOT、GPT の上昇が主で 36 例を数えるが、他に好酸球増多が 20 例認められているもの他剤に比べむしろその出現頻度は少ないと思われる。総計 2416 例中投薬を中止されたものは 33 例であった。

その他に泌尿器系で 250mg 3回投与の臨床効果は 84.9%、外科系 82.4% と各分野での成績も良く、本剤の適用は幅広いものと考えてよい。

以上から CXM-AX は薬効・安全性・有用性・忍容性において CFIX、T-2588 に続いて高く評価される経口 Cephem 剤と言えよう。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Cefuroxime (CXM) 論文特集。Chemotherapy 27 (S-6) 1979
- 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 (SN 407)、大阪、1985

## CLINICAL EXAMINATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical evaluation of Cefuroxime axetil (CXM-AX) was performed in 18 patients with RTI. They consisted of nine males and nine females aged from 17 to 71 years old, 16 of whom suffered from acute exacerbation of chronic RTI, one D.P.B. and one pneumonia.

CXM-AX was given orally to 14 patients in daily dose of 750 mg in three divided portions and to four patients in daily dose of 1,000 mg in four divided portions. The durations of administration were seven days in 15 patients, 14 days in two patients and four days in one.

A total of six strains, comprising *H. influenzae* three strains, *S. aureus* two strains and *S. pneumoniae* one strain, were identified from the sputum before administration. Five strains were eradicated but one strain of *H. influenzae* was not eradicated after seven days' administration. (eradication ratio=83.3%)

The clinical efficacy rate was 94.4% (17/18); Excellent in two cases, Good in 15 cases and Fair in one case.

There were no side effects and abnormal findings in laboratory test values in any of the patients.

From the above results, it is concluded that CXM-AX is an effective, safe and useful new cephem