

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

鶴町和道・斎藤礼子・福井俊夫

滝塚久志・奥井津二・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

新しく開発された Cefuroxime (CXM) の経口用エステル型セフェム系抗生物質である Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) について基礎的・臨床的検討を行なった。当院分離保存菌の 10 菌種 190 菌株についての MIC を、他の経口抗生物質 (Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefadroxil (CDX), Ampicillin (ABPC)) と比較検討したところ、*S. aureus* では最も優れ、*S. pneumoniae* に対しては ABPC と共に最も良好な抗菌力を示した。臨床的には、呼吸器感染症 7 例 (肺炎 4 例, 気管支拡張症 1 例, 上気道感染症 1 例, マイコプラズマ肺炎 1 例), 尿路感染症 4 例の計 11 例に対し 1500 mg/日, 5~19 日間投与した。その結果, 著効 6 例, 有効 1 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 除外 1 例 (マイコプラズマ肺炎) であった。副作用は 1 例もなく, 検査値異常は一過性トランスアミナーゼ値上昇が 2 例に認められたが, いずれも軽度のものであった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は, 1982 年に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, Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。構造式は Fig. 1 のとおりであり, 本剤はそれ自体抗菌活性を有さないが, 経口投与された後腸管内で脱エステル化され CXM として吸収されるプロドラッグである。CXM は methoxyimino 基を有し β -lactamase 産生菌に対しても抗菌力を示すことから, CET, CER, CEX 耐性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力を示す。特に *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては強い抗菌力を示す^{1,2)}。

今回われわれは, 本剤の基礎的, 臨床的検討を行ない, 若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

昭和 53 年 12 月より昭和 59 年 4 月までの当院臨床分離保存菌の 10 菌種 190 菌株に対する CXM-AX と, その他の経口抗生剤 (CEX, CCL, CDX, ABPC) の MIC を日本化学療法学会標準法に従い測定し, 接種菌

量は 10^6 cell/ml とした。

2. 成 績

Fig. 2 に示すように, *S. aureus* には MIC₉₀ 値は 1.56 μ g/ml であり ABPC より 3 管優れ, CCL, CDX より 1 管優位であった。*S. epidermidis* に対しては Fig. 3 のように MIC₉₀ 値は 3.13 μ g/ml であり CCL とほぼ同様の抗菌力を示した。*S. pneumoniae* に対しては Fig. 4 のとおりに ABPC と同様に累積曲線の立ち上りは急峻で極めて良好な感受性を示し, peak 値では CCL より 4 管, CDX より 5 管優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては Fig. 5, 6 のように peak 値では CCL に 1~2 管劣るが良好な抗菌力を示した。*H. influenzae* に対しては Fig. 7 に示すように, ABPC に次いで CCL よりも 2 管優れていた。*C. freundii* は Fig. 8 のように他剤同様 2 峰性を示し, 半数以上は耐性株であった。*E. cloacae* は Fig. 9 のように *C. freundii* 同様 2 峰性であり, 40% が 6.25 μ g/ml 以下であった。*P. mirabilis* には Fig. 10 に示すように CCL と同様優れた抗菌力を呈し, ABPC では耐性株を 2 株認めた。*P. vulgaris* に対しては Fig. 11 のように他剤と同様, 大半は耐性株であった。

II. 臨床的検討

1. 対象ならびに方法

対象は昭和 59 年 11 月から昭和 60 年 2 月にかけて当院内科院の外来患者 6 例, 入院患者 5 例の計 11 例である。性別は男性 4 例, 女性 7 例, 年齢は 15 歳より 72 歳におよんでいる。疾患の内訳は, 上気道感染症 1 例, 肺炎 4 例, 気管支拡張症 1 例, マイコプラズマ肺炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 3 例である。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

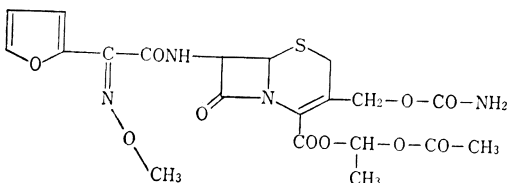


Fig. 2 *S. aureus* (N=20)

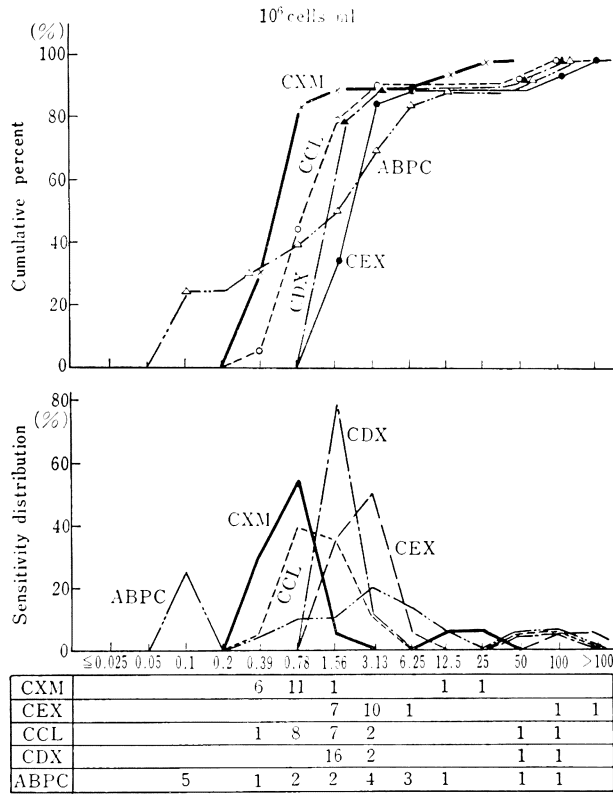


Fig. 3 *S. epidermidis* (N=20)

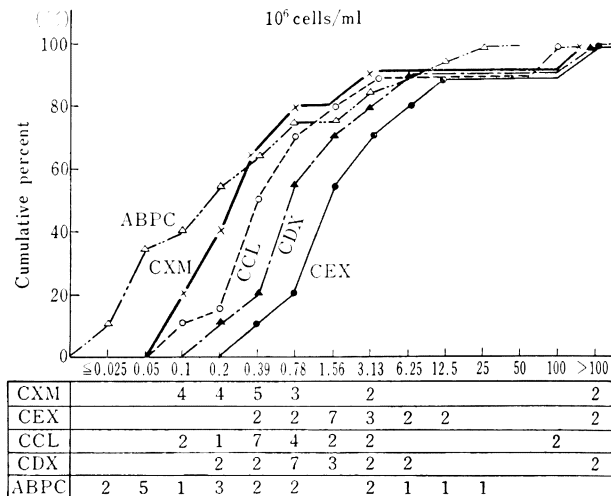


Fig. 6 *K. pneumoniae* (N=20)

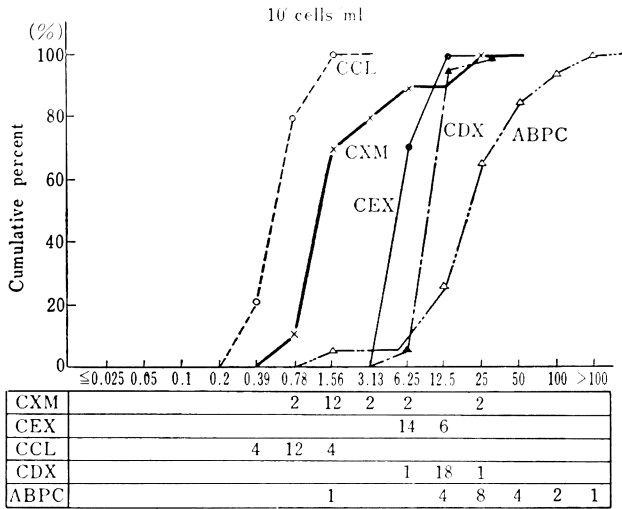


Fig. 7 *H. influenzae* (N=15)

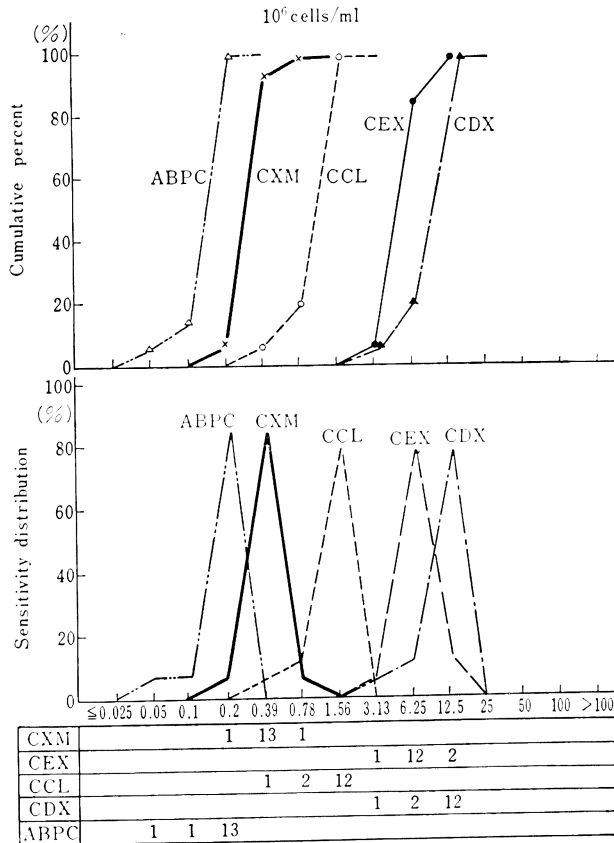
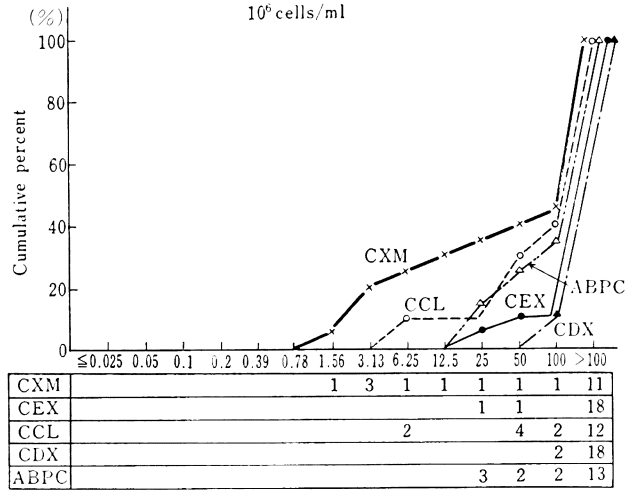
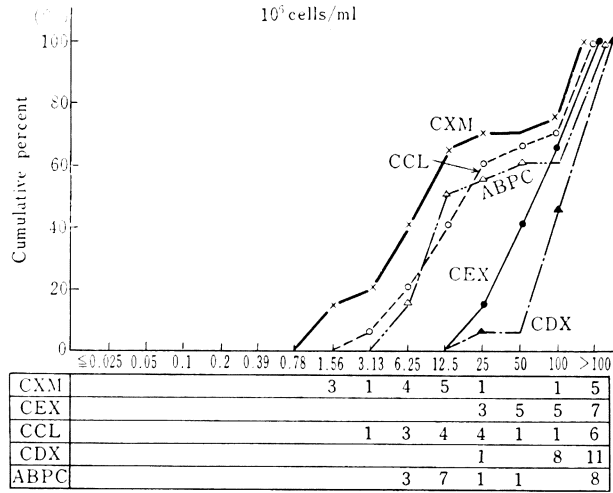


Fig. 8 *C. freundii* (N=20)Fig. 9 *E. cloacae* (N=20)

投与方法はCXM-AXを1日1,500mg,3回に分服,5~19日間経口投与した。

臨床効果は,発熱,咳嗽,喀痰,呼吸困難,胸部ラ音,排尿痛,腰痛などの自他覚症状の他,胸部X線像,血沈,CRP,白血球数,尿所見などの検査成績と細菌学的効果より総合的に判定し,著効,有効,やや有効,無効,不明の5段階に判定した。細菌学的効果は菌の消長により,消失,減少または部分消失,菌交代,不変,不明の5段階に判定した。

副作用については,自他覚症状ならびに肝機能,腎機能などの諸検査を本剤投与前後に検討し,本剤によるものか否かを慎重に判定した。

2. 成績

Table 1 に示すように,投与症例11例のうち著効6例,有効1例,やや有効2例,無効1例であり,有効率は70%であった。なお,マイコプラズマ肺炎の1例は効果判定からは除外した。

症例1は扁桃炎を併発した上気道感染症であり,本剤を7日間投与した結果,咽喉頭痛,咽喉発赤,扁桃腫脹,咳嗽が消失したため有効とした。

症例2~5の肺炎例では著効2例,やや有効1例,無効1例で有効率50%であった。症例2は肺結核の既往のある患者で,喀痰からは*K. oxytoca*が検出された。本剤投与により,自他覚所見および*K. oxytoca*が速や

Fig. 10 *P. mirabilis* (N=20)

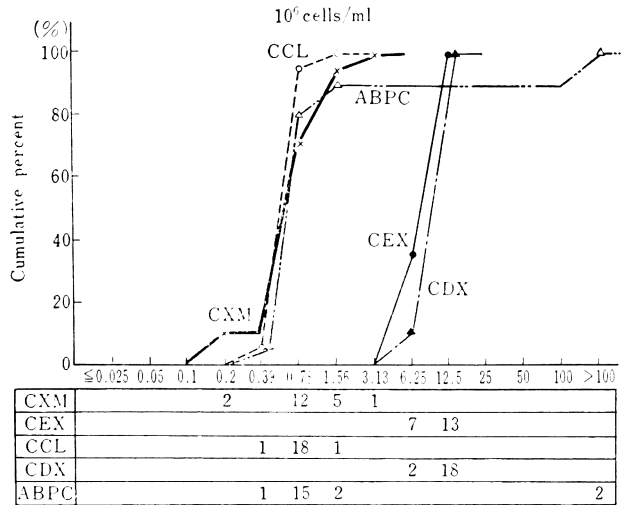
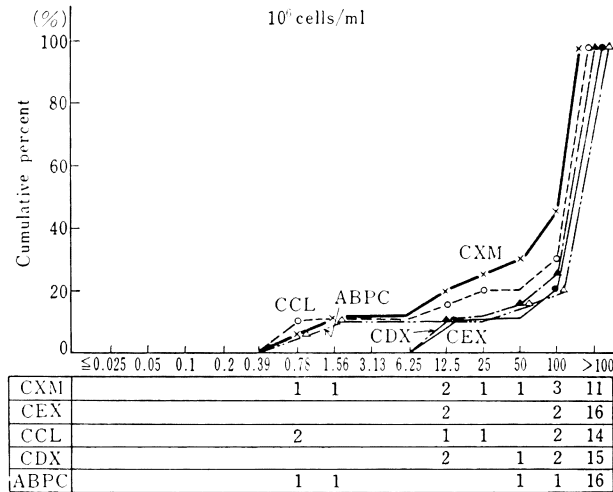


Fig. 11 *P. vulgaris* (N=20)



かに消失し、胸部X線所見も著明に改善したため、著効とした。症例3は *P. aeruginosa* 感染例であり、基礎疾患に肺線維症および肺性心を有している患者であったが、本剤投与によっても症状の改善が見られず無効とした。症例4は本剤投与により解熱、自覚所見消失、喀痰量減少と効果は認められたものの *S. pneumoniae* から *A. calcoaceticus* に菌交代し、他剤変更を余儀なくされたため、やや有効とした。症例5は気管支拡張症による右肺切除術後の患者であり、本剤投与により速やかに解熱し、また胸部X線所見も改善のため著効とした。症例6は気管支拡張症の急性増悪症の患者であるが、喀痰より *P. vulgaris* (卅) を検出し、本剤投与により、咳嗽、

喀痰量、呼吸困難の改善は見られたが消失するに至らず、細菌学的にも不変のため、やや有効とした。

症例7~10は尿路感染症の患者であり、3例に *E. coli* を、1例に *S. epidermidis* をそれぞれ 10^6 cell/ml を検出した症例で、いずれの症例も本剤投与により発熱、排尿痛、下腹部痛、腰痛などの自覚症状が速やかに軽快し、また尿中細菌も消失したため著効とした。

症例11は、本剤投与開始後マイコプラズマ肺炎と判明したため、効果判定からは除外した。なお、Minocycline (MINO) 100 mg/日投与により著効を示した。

3. 副作用

副作用発現例は1例も見られなかった。

Table 1. Clinical result of C.VI.A.5.

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (O: Out patient) (I: In patient)	Underlying disease	Oligo-man (MIC: 10 ⁶ µg/ml)	Dose (mg × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	N.H.	34	M	Upper RTI (O)	Tonsillitis	Normal flora	1,500 × 7	Good	Unevaluated	GOT 26 → 50 GPT 25 → 44
2	K.T.	53	M	Pneumonia (I)	Diabetes mellitus Old tuberculosis	<i>K. oxytoca</i> (1.56)	1,500 × 7	Excellent	Disappeared	—
3	T.A.	51	F	Pneumonia (I)	Lung fibrosis cor pulmonale	<i>P. aeruginosa</i>	1,500 × 6	Poor	Unevaluated	—
4	M.M.	72	F	Pneumonia (I)	—	<i>S. pneumoniae</i> (± 0.025)	1,500 × 10	Fair	Altered	—
5	S.S.	57	M	Pneumonia (O)	Pneumectomy (Due to bronchiectasis)	N.D.	1,500 × 19	Excellent	Unevaluated	GOT 24 → 44 GPT 22 → 40
6	Y.M.	62	F	Bronchiectasis (I)	Livercirrhosis	<i>P. vulgaris</i> (> 100)	1,500 × 10	Fair	Persisted	—
7	M.A.	36	F	Acute cystitis (O)	Anemia	<i>S. epidermidis</i>	1,500 × 7	Excellent	Disappeared	—
8	N.H.	27	F	Acute pyelonephritis (O)	—	<i>E. coli</i> (1.56)	1,500 × 7	Excellent	Disappeared	—
9	T.K.	45	F	Acute pyelonephritis (O)	—	<i>E. coli</i> (3.13)	1,500 × 10	Excellent	Disappeared	—
10	K.K.	15	M	Acute pyelonephritis (O)	—	<i>E. coli</i>	1,500 × 7	Excellent	Disappeared	—
11	S.A.	16	F	Mycoplasma pneumonia (I)	—	Normal flora	1,500 × 5	—	Unevaluated	—

Fig. 12 Laboratory findings of CXM-AX (I)

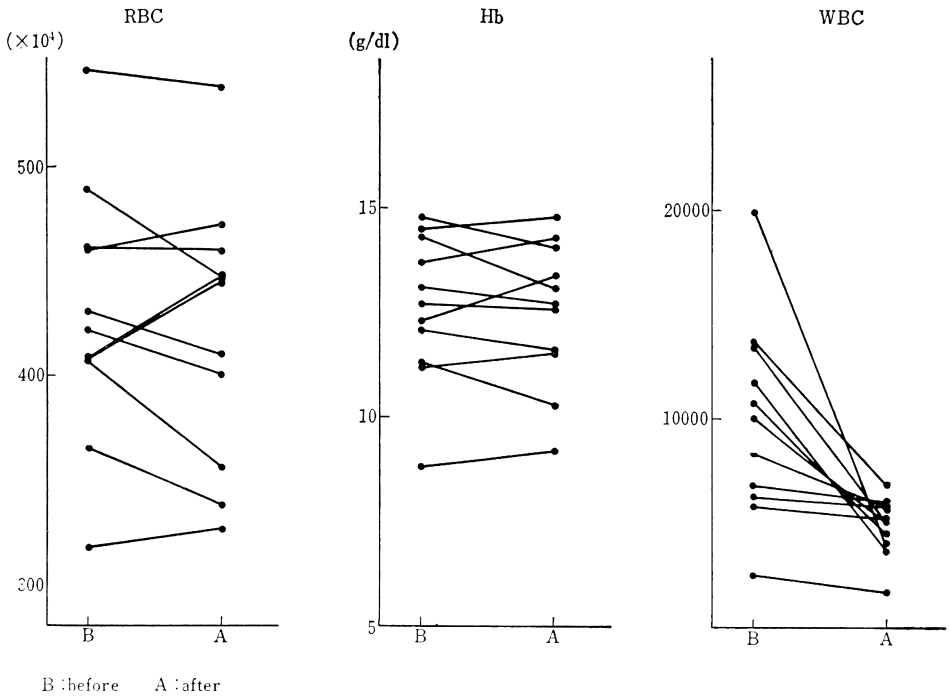
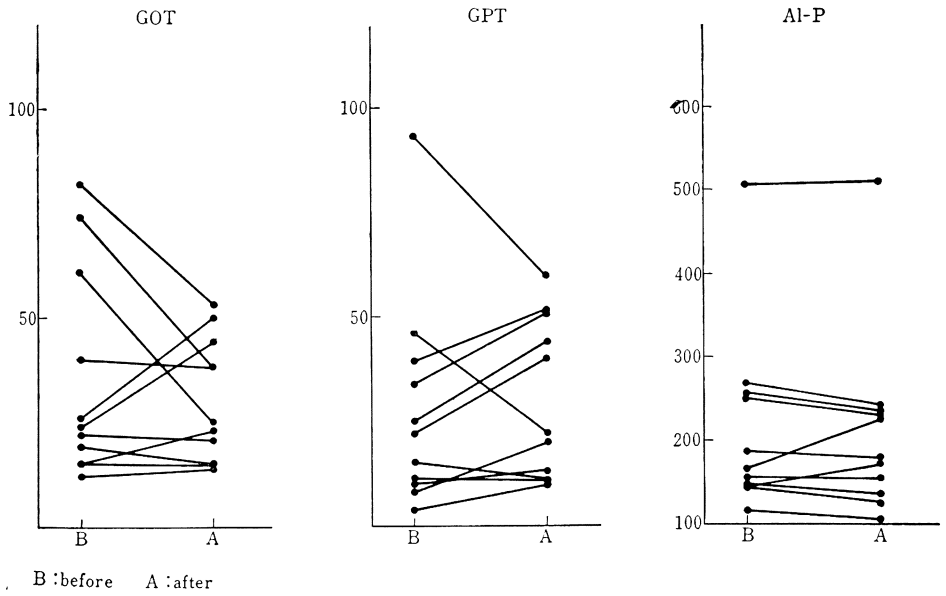


Fig. 13 Laboratory findings of CXM-AX (II)



臨床検査値の異常は、症例1および症例5に一過性の GOT, GPT の上昇が認められたが、いずれも軽度であった。臨床検査値の推移は Fig. 12 に末梢血所見を、Fig. 13 に肝機能の推移を示した。

III. 考 察

CXM-AX は、経口投与によりほとんど吸収されなかった CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、経口投与により主に腸管粘膜からの吸収過程で脱エステル化し、血液中では CXM として抗菌作用を発揮するいわゆるプロドラッグである。CXM は β -lactamase に対して安定であるため、その抗菌スペクトルは従来の経口用セフェム剤より広く、またそれらの耐性株にもしばしば抗菌力を示すが、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対しては抗菌作用を示さない。また、CXM-AX は投与量の 30~50% 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^{3,4)}。

今回のわれわれの臨床分離保存菌株に対する検討では、既述のように CEX, CCL, CDX, ABPC などの経口抗生剤と比較したところ *S. aureus* に対し最も優れ、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* にも優れた抗菌力を認め、*Klebsiella*, *P. mirabilis* にも良好な MIC を呈し、従来の報告と同様であった²⁾。

臨床的検討では、年齢 15~72 歳の当院の外来ならびに入院患者 11 症例に対して投与した。呼吸器感染症では、除外例 1 例以外の 6 例では有効率 50% とやや低率であった。ただし、無効の 1 例は *P. aeruginosa* 感染例であり、上述のように同菌に対し本剤は抗菌力を示さない。やや有効の 2 例中 1 例は *S. pneumoniae* から *A. calcoaceticus* に菌交代した症例であり、他の 1 例は *P. vulgaris* が起炎菌の症例であり、本菌に対しても本剤は

抗菌力を示さない。以上のようにやや有効および無効の 3 例は起炎菌あるいは交代菌が本剤耐性菌であり、結果的には本剤適応外の疾患とも言える。

尿路感染症の 4 例は、起炎菌がいずれも本剤に感受性のある菌であったため、全例著効であった。

副作用は 1 例もなく、検査値異常は一過性トランスアミナーゼ値上昇が 2 例に認められたが、いずれも軽度のものであった。経口抗菌剤に多く見られる消化器障害が認められなかったのは、本剤がプロドラッグであるためであろう。

以上のように、本剤は β -lactamase に比較的安定であり、従来の経口セフェム剤 CEX, CCL より抗菌スペクトルも広く、かつこれらの耐性株にもしばしば抗菌力を有する点優れている。臨床的には有効率 70% を示し、検査値異常は 2 例に軽度に見られたが、副作用は認められず、有効かつ安全性の高い有用性のある経口抗生剤と考えられた。

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) 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
- 3) 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
- 4) 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

IN-VITRO AND CLINICAL STUDIES ON
CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

KAZUMICHI TSURUMACHI, REIKO SAITO, TOSHIO FUKUI,
HISASHI TAKIZUKA, SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

The *in-vitro* and clinical studies were performed on Cefuroxime axetil (CXM-AX), a newly developed cephem antibiotic, 1-acetoxyethyl ester of Cefuroxime (CXM) for oral use.

The MICs of CXM for 190 strains of 10 species of clinical isolates were compared with those of other antibiotic agents (Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefadroxil (CDX) and Ampicillin (ABPC)). The antibacterial activity of CXM against *S. aureus* was superior to that of any other antibiotic, and that against *S. pneumoniae* was comparable to that of ABPC and higher than those of other antibiotics studied.

In the clinical study, CXM-AX was administered to a total of 11 patients, namely 7 with respiratory tract infections (pneumonia : 4, bronchiectasis : 1, upper respiratory tract infections : 1, mycoplasmal pneumonia : 1) and 4 with urinary tract infections, in the daily dose of 1,500 mg for 5~19 days.

The clinical response was Excellent in 6, Good in 1, Fair in 2 and Poor in 1, and the other case (mycoplasmal pneumonia) was excluded.

No adverse event was developed in any patient. As for abnormal laboratory findings, transient elevation of transaminase values was observed in 2 cases, both of which were only mild ones.