

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

渡辺 一功・池本 秀雄

順天堂大学医学部内科 (感染症)

英国 Glaxo 社で開発された経口用第 2 世代セフェム系抗生物質の Cefuroxime axetil (CXM-AX) を呼吸器感染症 10 例に使用し、その臨床効果と副作用などについて検討した。

対象患者は男性 5 例、女性 5 例、年齢分布は 61 歳より 75 歳 (平均年齢 71.4 歳) に及び、疾患の内訳は慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎各 3 例、気管支拡張症 + 感染 2 例、肺炎、肺気腫 + 感染各 1 例である。本剤の投与方法は 1 日 750 mg、分 3 経口投与 6 例、1 日 1,500 mg、分 3 経口投与 4 例で、投与日数は 7 日より 18 日 (平均投与日数 12.3 日)、総投与量は 5.25 g より 27 g (平均投与量 13.2 g) であった。

臨床効果は有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率は 60% である。疾患別では慢性気管支炎 3 例中有効 3 例、びまん性汎細気管支炎 3 例中有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、気管支拡張症 + 感染 2 例中有効 1 例、無効 1 例、肺炎の 1 例は有効、肺気腫 + 感染の 1 例はやや有効の成績であった。細菌学的効果は 10 例中 9 例に喀痰培養を試み 4 例に *H. influenzae* を分離したが、何れも除菌不能であった。*B. catarrhalis* は 1 例で分離されたが除菌に成功した。

副作用については本剤投与による発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの臨床症状はなく、調べた臨床検査では 1 例に軽度の一過性の血清クレアチニンの上昇を認めたのみであった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口セフェム系抗生物質で、その化学構造は Fig. 1 に示すごとくで、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<sup>1)</sup>。

Fig. 2 は CXM の化学構造である。CXM-AX はいわゆる第 2 世代のセフェム系経口剤であり、4 位のカルボン酸をエステル化した prodrug で<sup>2)</sup>、経口投与後主に腸管壁のエステラーゼにより脱エステル化され CXM

として吸収される。

CXM は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位の amino 基に、2-methoxyiminofurylacetic acid を導入し、この側鎖にある methoxyimino 基が  $\beta$ -ラクタマーゼによる  $\beta$ -ラクタム環の C-N 結合に対する攻撃を立体的に阻害することにより、*E. coli*、*Klebsiella* などのセファロスポリン耐性株や *Citrobacter*、*Enterobacter*、*Proteus* などの  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌作用を示すようになった<sup>3)</sup>。

今回、我々は CXM-AX を呼吸器感染症 10 例に使用する機会を得たので、その成績について報告する。

## I. 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科に外来通院している呼吸器感染症患者 10 例であり (Table 1)、そのうち 1 例 (症例 3, 4) は同一症例で、時期および 1 回投与量をちがえて 2 度にわたり本剤を投与した。

年齢分布は 61 歳より 75 歳で、平均 71.4 歳、男女比は男性 5 例、女性 5 例である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで、慢性気管支炎 3 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、気管支拡張症 + 感染 2 例、肺炎 1 例、肺気腫 + 感染 1 例の計 10 例である。

投与方法は Table 1 に示すように 1 回 250 mg、1 日 3 回投与が 6 例、1 回 500 mg、1 日 3 回投与が 4 例で

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

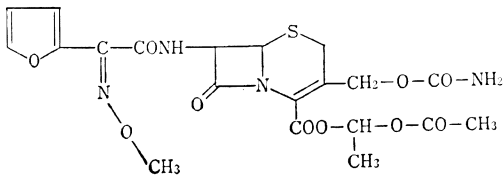


Fig. 2 Chemical structure of CXM

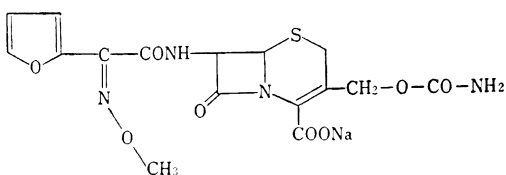


Table 1 Clinical results of CXM-AX

No. Case	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of CXM-AX			Causative organism Before ↓ After	Effects		Side effects
			Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose(g)		Bacteriological	Clinical	
1	A.A., 73, F	Bronchiectasis	0.5 × 3	14	21	N.F. ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	Exchanged	Poor	(-)
2	M.S., 72, F	Chr. bronchitis	0.5 × 3	7	10.5	N.F. ↓ N.F.	Unknown	Good	(-)
3	K.Y., 74, M	D.P.B.	0.5 × 3	14	21	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Fair	(-)
4	K.Y., 74, M	D.P.B.	0.25 × 3	14	10.5	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	Reduced	Good	(-)
5	T.K., 65, F	Pneumonia (Bronchial asthma)	0.5 × 3	18	27	N.F. ↓ N.F.	Unknown	Good	(-)
6	S.H., 73, M	Chr. bronchitis	0.25 × 3	7	5.25	N.F. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
7	K.O., 75, F	Bronchiectasis	0.25 × 3	14	10.5	N.D. ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
8	K.S., 74, M	RTI (Pulmonary emphysema)	0.25 × 3	7	5.25	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Fair	(-)
9	H.D., 61, M	D.P.B.	0.25 × 3	14	10.5	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Persisted	Poor	(-)
10	K.H., 73, F	Chr. bronchitis	0.25 × 3	14	10.5	<i>B. catarrhalis</i> (##) <i>C. freundii</i> (+) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)

D.P.B.: Diffuse panbronchiolitis, N.F.: Normal flora, N.D.: Not done

ある。投与日数は最短7日より最長18日であり、平均投与日数は12.3日であった。総投与量は5.25gより27g、平均投与量は13.2gであった。1回投与量別にみると、1回250mg、1日3回投与の6例では投与日数は7日から14日、平均11.7日、総投与量は5.25gより10.5gであり、平均8.8gであった。1回500mg、1日3回投与の4例では投与日数は7日から18日、平均13.3日、総投与量は10.5gより27g、平均19.9gであり、投与日数、総投与量の平均値は1回500mg、1日3回の症例の方が高かった。

臨床効果の判定は、自覚症状のほか白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像、起炎菌の推移などを参考に

して総合的に判断し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)とした。

## II. 成績

臨床成績はTable 1に示すとおりで、有効6例、やや有効2例、無効2例であり、有効率は60%である。疾患別では慢性気管支炎3例中有効3例、びまん性汎細気管支炎3例中有効1例、やや有効1例、無効1例、気管支拡張症+感染の2例では有効1例、無効1例、肺炎の1例は有効、肺気腫+感染の1例はやや有効であった。1日投与量別では、1回250mg、1日3回の6例では有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率は66.7%(4/6)、1回500mg、1日3回の4例では有効2例、や

や有効1例、無効1例で有効率は50% (2/4) であった。

細菌学的効果は症例7を除く9例で本剤投与前に喀痰培養を試み、4例が正常細菌叢のみ、4例に *H. influenzae* を(卅)~(卅)分離し、1例で *B. catarrhalis* (卅), *C. freundii* (+) を分離した。本剤投与後の喀痰培養は8例に行われたが、症例6は喀痰が消失しているため、また症例7は当初より喀痰が少ないため菌検索はできなかった。

*H. influenzae* については、症例8, 9では不変であり、臨床効果もやや有効、無効であり、症例3は(卅)→(卅), 症例4は(卅)→(卅)で、臨床効果はやや有効、有

効という結果であった。

症例1の正常細菌叢は *P. aeruginosa* (卅) に菌交代し、臨床効果も無効であった。症例2, 5の正常細菌叢の症例はともに不変で、臨床効果はともに有効であった。症例10の *B. catarrhalis* (卅), *C. freundii* (+) はともに除菌でき、臨床効果も有効であった。

### III. 副作用

本剤投与によると思われる発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢などの副作用は全例に認められなかった。本剤投与前後および投与後の血液生化学的検査所見、末梢血液検査所見をTable 2および3に示すが、特記すべき所見は認めていない。症例8の肺気腫と尿染の74歳男性の血

Table 2 Laboratory findings before(B) and after(A) with CXM-AX

No. Case	Age	Sex	S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-P (K-AU)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	A.A.	73	F	13	17	7	7	8.7	8.0	24	16	0.7	0.6
2	M.S.	72	F	22	21	9	10	5.9	6.3	21	16	0.6	0.6
3	K.Y.	74	M	14	22	8	10	5.6	7.6	15	14	0.9	0.9
4	K.Y.	74	M	16	18	12	9	8.2	7.7	20	12	0.9	0.9
5	T.K.	65	F	12	14	6	5	6.9	7.8	9	15	0.6	0.6
6	S.H.	73	M		18		9		5.4		13		0.9
7	K.O.	75	F	20	18	9	9	7.9	6.7	21	21	0.8	0.7
8	K.S.	74	M	15	18	11	8	7.6	6.4	14	(12)	0.7	$\frac{1.4}{(0.7)}$
9	H.D.	61	M	15	13	13	15	7.5	7.6	13	14	0.7	0.8
10	K.H.	73	F	15	12	8	8	6.9	6.1	23	17	0.5	0.5

( ): 7 days after treatment

Table 3 Laboratory findings before(B) and after(A) with CXM-AX

No. Case	Age	Sex	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Htc (%)		Pl ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Eosino. (%)		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	A.A.	73	F	429	445	12.2	12.7	36.3	39.9	24.8	27.1	0	2
2	M.S.	72	F	345	370	10.8	11.3	31.6	33.2	20.1	17.7	0	0
3	K.Y.	74	M	428	437	12.0	12.2	36.4	37.6	35.4	31.3	3	0.5
4	K.Y.	74	M	455	478	12.9	12.5	39.0	39.8	32.8	37.3	0.5	0
5	T.K.	65	F	433	407	12.9	12.7	40.1	38.2	44.2	44.1	1	0
6	S.H.	73	M	465	417	14.6	13.4	44.3	38.4	19.5	17.4	8	2
7	K.O.	75	F	366	374	10.8	10.8	32.8	32.2	17.7	21.3	4	7
8	K.S.	74	M	516	495	14.9	14.5	46.4	44.5	39.1	32.4	0.5	2.5
9	H.D.	61	M	446	390	14.1	13.0	42.5	38.0	52.1	39.8	0	1
10	K.H.	73	F	388	349	11.4	10.5	35.3	32.0	18.3	15.0	0	3

清クレアチニン値が 0.7 mg/dl より 1.4 mg/dl に上昇したが、本剤中止後 1 週間にて 0.7 mg/dl に改善していた。この原因が本剤に起因するか否かは不明である。症例 7 の気管支拡張症の 75 歳、女性で好酸球が 4% より 7% に増加しているが、好酸球実数値では  $272/\text{mm}^3$  より  $392/\text{mm}^3$  の変動であり、正常範囲内の動きで、本剤とは関係ないものと考えられた。

#### IV. 考 按

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セフェム系抗生物質で、経口投与ではほとんど吸収されなかった CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である<sup>1)</sup>。本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく、経口投与された CXM-AX は主に腸管壁のエステラーゼにより脱エステル化され、CXM として吸収されるが、投与された CXM-AX のごく一部は腸管内で CXM-AX- $d^2$  を生成し、小腸粘膜を通過する過程で CXM- $d^2$  に脱エステル化され尿中に排泄される。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<sup>4)</sup>において発表され、7-amino-cephalosporanic acid の 7 位の amino 基に、2-methoxyimino-furyl acetic acid を導入し、この側鎖にある methoxyimino 基が  $\beta$ -ラクタマーゼによる  $\beta$ -ラクタム環の C-N 結合に対する攻撃を立体的に阻止することにより、それ迄効果の期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力を示すようになった<sup>3)</sup>。

また CXM は *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しても従来の経口用セファロスポリン剤に比較して強い抗菌力をもつが、緑膿菌には抗菌作用を示さない<sup>1)</sup>。

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經由して排泄される。CXM として 250 mg あるいは 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  $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$  および  $5.2 \mu\text{g}/\text{ml}$  を示す。

今回、我々は 10 例の呼吸器感染症に本剤を投与し、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 60% の成績であったが、新薬シンポジウム (第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会) の成績<sup>1)</sup> では、呼吸器感染症 432 例中、慢性呼吸器感染症は 220 例で、有効率は 72.3% と報告されている。その疾患の内訳は慢性気管支炎で 78% (78/100)、びまん性汎細気管支炎で 42.1% (8/19)、気管支拡張症+感染で 68.3% (41/60)、肺気腫+感染で 42.9% (6/14) の有効率であり、我々の成績

では 100% (3/3), 33.3% (1/3), 50% (1/2), 0% (0/1) であった。慢性呼吸器疾患における 1 日投与量別の成績では 1 回 250 mg, 1 日 3 回投与例の有効率は 71.3% (82/115), 1 回 500 mg, 1 日 3 回投与例の有効率は 76% (63/83) であり、我々の症例では各々 66.7% (4/6), 50% (2/4) であった。

急性呼吸器感染症 (上気道炎, 急性気管支炎, 肺炎) は 212 例で有効率は 81.1% (172/212) であり、肺炎の有効率は 77.2% (44/57) であった。

分離菌別の細菌学的効果は新薬シンポジウムの成績によれば *H. influenzae* の除菌率は 67.5% (63/85) であり、*B. catarrhalis* の除菌率は 33.3% (1/3) と報告されているが、我々の症例では 4 例に *H. influenzae* が検出されたが、2 例で (卅)→(卅) と不変であり、1 例で (卅)→(卅), 1 例で (卅)→(卅) であり全例除菌不能であった。この原因は第 3 世代の経口セフェム剤とされている FK 027, 87.7% (56/74)<sup>5)</sup>, T-2588, 86% (98/114)<sup>6)</sup> に比較して低い率であり、本剤の抗菌力の問題か、または吸収の問題かと考えられる。

副作用に関しては新薬シンポジウム<sup>1)</sup> では 2416 例で 85 例、すなわち消化器症状 2.6% (63/2416)、アレルギー症状 0.4% (10/2416)、その他 0.5% (12/2416) と報告されているが、我々の症例では自覚的な副作用は認めなかった。

臨床検査値の異常も主なものはトランスアミナーゼの上昇と好酸球増多がみられたが、他剤に比較して特に多いものではない。我々の症例では血清クレアチニンの一過性の軽度上昇を認めたのみであった。

以上の結果から、本剤は軽症ないし中等症の呼吸器感染症に有用な抗生物質と考えられるが、今後投与方法、服用方法などの検討が必要かもしれない。

#### 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) 嶋田甚五郎: 第 3 世代セフェム系一経口剤一. Prog. Med., 5: 1349~1355, 1985
- 3) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiotics, 35: 283~295, 1982
- 4) 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
- 5) 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. FK 027, 横浜, 1984
- 6) 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

## CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a newly developed prodrug of cefuroxime, was studied for its clinical efficacy. CXM-AX was used in the treatment of 10 cases of respiratory infectious diseases comprising 3 cases of chronic bronchitis, 3 cases of diffuse panbronchiolitis, 2 cases of bronchiectasis with infection, one case of acute pneumonia and one case of pulmonary emphysema with infection.

CXM-AX was administered orally at a dose of 750–1,500 mg, 3 times daily for 7–18 days and results obtained were good in 6 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases, the efficacy rate thus being 60%.

As for bacteriological effect, *H. influenzae* persisted in all the 4 cases but *B. catarrhalis* was eradicated in one case.

Adverse reaction such as drug eruption, drug fever, nausea, vomiting, diarrhoea were not observed and as for the laboratory findings, transient slight elevation of serum creatinine was found in one case.