

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

新しく開発された経口セファロsporin剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討を行った。

呼吸器感染症 10 例 (急性咽喉頭炎 2 例, 扁桃炎+急性咽喉頭炎, 扁桃炎, 慢性気管支炎急性増悪, 肺炎各 1 例, 急性気管支炎 4 例), 尿路感染症 4 例 (急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎各 2 例) の計 14 例を対象に, 原則として 1 回 250 mg, 1 日 3 回, 4~14 日間経口投与しその臨床効果をみた。

結果は呼吸器感染症では, マイコプラズマ肺炎と判明した 1 例を除いた 9 例で臨床効果判定を行い, 有効 8 例, 無効 1 例 (急性気管支炎例) であり, 有効率 89% であった。細菌学的には, 気管支炎例 3 例より分離された *S. aureus*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae* は, すべて菌消失をみた。尿路感染症 4 例では, 臨床効果判定は著効 1 例 (*Enterococcus* の急性腎盂腎炎例), 有効 3 例であり, 有効率は 100% であった。細菌学的にはいずれも菌消失を認めた。以上を総合すると臨床効果判定は 13 例中, 著効 1 例, 有効 11 例, 無効 1 例で, 有効以上の有効率は 92% であった。また臨床的に副作用は全例で認めず, 本剤投与前後における臨床検査値で本剤によると思われる異常値は認めなかった。

CXM-AX は英国 Glaxo 社で開発された経口セファロsporin剤 Cefuroxime axetil (Fig. 1) で, 経口投与された本剤は腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime (CXM) として吸収され, 抗菌作用を発揮することが知られている<sup>1)</sup>。

今回著者らは本剤を呼吸器感染症ならびに尿路感染症に投与する機会を得, その臨床的效果, 安全性等につき検討を加えたので報告する。

## I. 対象ならびに投与方法

対象は, 昭和 59 年 5 月から同年 11 月までの川崎市立川崎病院内科の外来患者で認めた呼吸器感染症 10 例 (急性咽喉頭炎 2 例, 扁桃炎+急性咽喉頭炎, 扁桃炎, 慢性気管支炎急性増悪, 肺炎各 1 例, 急性気管支炎 4 例), 尿路感染症 4 例 (急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎各 2 例) の計 14 例である。投与症例は Table 1 に示した。性別は男 2 例, 女 12 例, 年齢は 10 歳台 1 例, 20 歳台 3 例, 30 歳台 2 例, 40 歳台 3 例, 50 歳台 2 例, 60 歳台 3 例

で, 平均年齢は 42 歳であった。基礎疾患は, 扁桃肥大, 肝障害, 気管支拡張症各 1 例, 計 3 例で認めた。

各症例の原因菌は呼吸器感染症では, *S. aureus*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae* 各 1 例, 原因菌不明 6 例であり, マイコプラズマ肺炎と判明した 1 例 (症例 10) については細菌学的効果判定ならびに臨床効果判定から除外した。尿路感染症では, *E. coli* 3 例, *Enterococcus* 1 例であった。

CXM-AX は, 原則として 1 回 250 mg, 1 日 3 回経口投与し, 投与期間は最短 4 日, 最長 14 日で, 投与総量は 3.0~10.5 g であった。

細菌学的効果の判定は, 原因菌が明らかな場合, 消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 不変 (Unchanged), 菌交代 (Alternated) とし, 原因菌が不明の場合, 不明 (Unknown) とした。

臨床効果の判定は以下の如く 4 段階で行った。

著効 (Excellent): 本剤投与後すみやかに原因菌の消失をみ, 臨床的に自・他覚症状の著明な改善をみたものの。

有効 (Good): 本剤投与により原因菌の消失ないし明らかな減少をみ, 臨床的に自・他覚症状の改善をみたものの。原因菌不明の場合は, 本剤投与後完全解熱を含め明らかな臨床症状の改善をみたものの。

やや有効 (Fair): 本剤投与により原因菌の消失ないし減少をみるが, 臨床症状の改善が明らかでないもの,

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

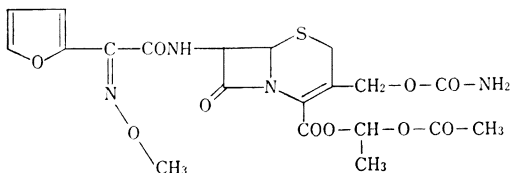


Table 1 Summary of cases treated with CXM-AX

No.	Case	Age Sex	Infection	Primary disease	CXM-AX				Specimen	Isolates		Effect		Side effect
					Dose (mg $\times$ time/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Administration route		Before treatment	After treatment	Bacteriological	Clinical	
1	W.N.	61 F	Acute laryngopharyngitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Throat swab	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	—
2	M.M.	24 M	Acute laryngopharyngitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Throat swab	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	—
3	K.S.	55 F	Acute laryngo- pharyngitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Throat swab	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	—
4	F.M.	23 F	Tonsillitis	Tonsillar hypertrophy	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Throat swab	N.E.	Normal flora	Unknown	Good	—
5	N.R.	19 F	Acute bronchitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Sputum	<i>S. aureus</i>	Normal flora	Eradicated	Good	—
6	S.M.	44 F	Acute bronchitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Sputum	<i>H. haemolyticus</i>	Normal flora	Eradicated	Good	—
7	K.H.	62 F	Acute bronchitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Sputum	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	—
8	Z.K.	61 F	Acute bronchitis	Liver dysfunction	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Sputum	Normal flora	Normal flora	Unknown	Poor	—
9	I.T.	39 M	Acute exacerbation of Chronic bronchitis	Bronchi- ectasis	250 $\times$ 3	14	10.5	P.O.	Sputum	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	Eradicated	Good	—
10	M.S.	44 F	Pneumonia *	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Sputum	Normal flora	Normal flora	/	/	—
11	K.E.	40 F	Acute cystitis	—	250 $\times$ 3	4	3.0	P.O.	Urine	<i>E. coli</i> 6 $\times$ 10 <sup>4</sup> /ml	<i>Micrococcus</i> 1,200/ml	Eradicated	Good	—
12	U.T.	54 F	Acute cystitis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Urine	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	Eradicated	Good	—
13	N.R.	21 F	Acute pyelonephritis	—	250 $\times$ 3	5	3.75	P.O.	Urine	<i>Enterococcus</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	Eradicated	Excellent	—
14	I.S.	35 F	Acute pyelonephritis	—	250 $\times$ 3	4	3.0	P.O.	Urine	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	<i>Enterococcus</i> 2,000/ml	Eradicated	Good	—

\* Mycoplasma pneumoniae

N.E.: Not examined

あるいは菌交代はあっても臨床症状の改善をみたもの。

無効 (Poor) : 本剤投与により原因菌は消失せず、臨床症状の改善がみられないもの。

分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法に従い、岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設、新日本実業(株)東京研究所にて測定し、Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC), Cefadroxil (CDX) の MIC と比較検討した。

また、本剤投与後 CXM の血清中濃度の推移を1例(症例9)につき、薄層ディスク法により新日本実業(株)東京研究所にて測定した。

II. 成績

1. 治療効果 (Table 1)

細菌学的効果は Table 1 で示した如く、呼吸器感染症9例では、急性気管支炎例および慢性気管支炎急性増悪例より分離された *S. aureus*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae* 各1例は菌消失し、他の6例は原因菌不明のため細菌学的効果は不明であった。尿路感染症4例では、4例とも菌消失と判定した。以上原因菌の明らかな7例での菌消失率は100%であった。

臨床的効果は、呼吸器感染症9例では、急性咽喉頭炎2例(原因菌不明)、扁桃炎+急性咽喉頭炎(原因菌不明)、扁桃炎、慢性気管支炎急性増悪(*H. influenzae*)各1例、急性気管支炎3例(*S. aureus*, *H. haemolyticus*, 原因菌不明各1例)の計8例が有効、急性気管支炎1例(原因菌不明)が無効であり、呼吸器感染症における本剤の有効率は89%であった。尿路感染症4例では、急性腎盂腎炎(*Enterococcus*)1例が著効、急性膀胱炎

(*E. coli*) 2例、急性腎盂腎炎(*E. coli*) 1例の計3例が有効であり、有効以上の有効率は100%であった。以上を総合した臨床効果判定では、13例中著効1例、有効11例、無効1例であり、有効以上の有効率は92%であった。

次に主な症例を呈示する。

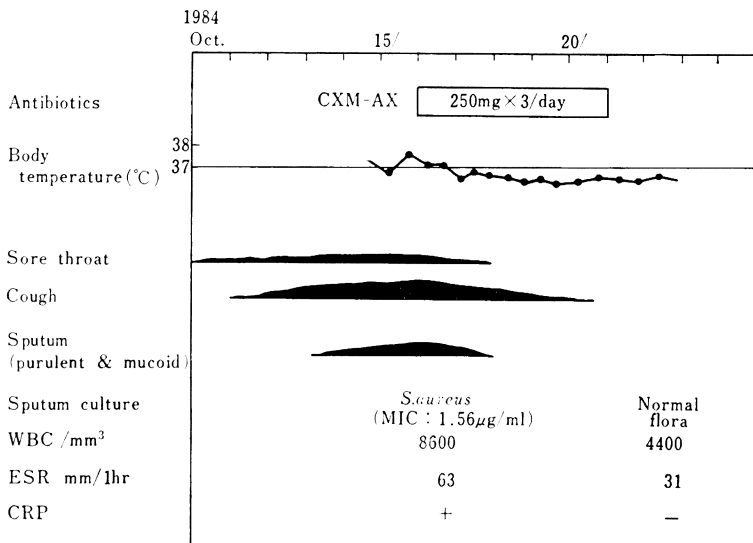
症例 5 N.R., 19歳, 女, 急性気管支炎 (Fig. 2)

昭和59年10月10日より、咽喉頭痛、咳嗽、膿粘性痰、微熱が出現し、同月16日当院外来受診、急性気管支炎の診断にて本剤1回250mg錠、1日3回経口投与を開始した。受診時の体温37.1°C、同日の検査で赤沈亢進(63mm/1hr)、CRP陽性等を認め、喀痰培養にて*S. aureus*を分離した。本剤投与翌日より解熱、3日目には咽喉頭痛、膿粘性痰の消失、5日目には咳嗽も消失し、同月21日本剤の投与を打切った。以上より、本例において本剤は有効と判定した。

症例 8 Z.K., 61歳, 女, 急性気管支炎

昭和59年9月5日より、咽喉頭痛、咳嗽、発熱等出現し、近医にて感冒薬を投与されたが著効なく、膿粘性痰も加わり同月11日当院外来受診。急性気管支炎の診断にて本剤1回250mg錠、1日3回経口投与を開始した。受診時の体温37.7°C、同日の検査で白血球増多(11600/mm<sup>3</sup>)、赤沈亢進(80mm/1hr)、CRP 2+, GOT, GPT 高値等を認めた。喀痰培養では normal floraのみであり、胸部X線上異常は認めなかった。本剤投与後も解熱せず、咳嗽、膿粘性痰や白血球増多、赤沈亢進、CRP陽性等の自・他覚所見の改善を認めず、同月15日本剤投与を終了した。以上より本剤は無効と判定した。

Fig. 2 Case 5 N.R. 19 y/o, F, Acute bronchitis



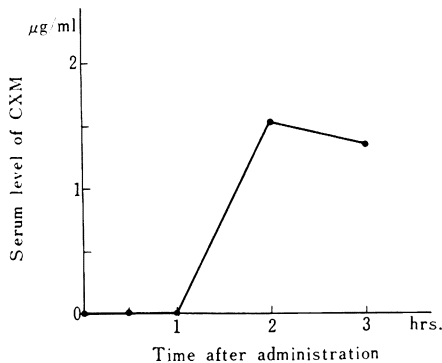
症例 13 N.R., 21 歳, 女, 急性腎盂腎炎

昭和 59 年 7 月 16 日より, 頻尿, 排尿終末時痛が出現し, 同月 18 日より 38.3°C の発熱, 肋骨脊椎角圧痛, 尿混濁等を認め当院外来受診。急性腎盂腎炎の診断にて本剤 1 回 250 mg 錠, 1 日 3 回経口投与を開始した。同日の検査で CRP 陽性, 尿に白血球沈渣を認め, 尿培養で *Enterococcus*  $>10^5$ /ml を検出した。本剤投与翌日には解熱, 頻尿の消失, 2 日後には排尿終末時痛, 肋骨脊椎角圧痛の消失を認め, 同月 23 日の CRP および尿所見の正常化, 尿培養での菌消失等より, 本例は本剤が著効の症例であると判定した。

今回 3 症例よりの臨床分離菌, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* につき本剤の MIC を測定し, 各々 1.56, 0.78, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$  cells/ml) であった。この成績は CCL, ABPC とほぼ同等, CEX よりやや低い MIC 値であった (Table 2)。

症例 9 (39 歳, 男, 慢性気管支炎急性増悪) におい

Fig. 3 Serum level of CXM after single 250 mg oral dose (CXM-AX) in Case 9



て, 本剤 250 mg 錠 1 回投与後の CXM 血清中濃度を, 経時的に 30 分後, 1, 2, 3 時間後と測定した。その結果, 30 分後, 1 時間後は trace であり, 2 時間後 1.54  $\mu\text{g/ml}$ , 3 時間後 1.36  $\mu\text{g/ml}$  という値であった (Fig. 3)。

## 2. 副作用

今回検討した 14 例において, 臨床的に副作用は認めなかった。臨床検査値については, 本剤の投与前後に, 末梢血, 肝機能, 腎機能, 尿所見につき検討した (Table 3)。全例において本剤によると思われる異常値は認めなかった。

## III. 考 按

今回, 著者らが対象とした 14 例中, マイコプラズマ肺炎例 1 例を除く呼吸器感染症 9 例, 尿路感染症 4 例の計 13 例における CXM-AX の臨床的効果は, 有効以上の有効例 12 例で有効率 92% と比較的高値であった。呼吸器感染症 9 例では 8 例有効で有効率 89% であったが, 無効の 1 例は原因菌不明の急性気管支炎で肝障害を合併し, 全身的に障害を認める症例であった。尿路感染症 4 例の有効率は 100% と満足すべき成績であった。

CXM-AX の細菌学的効果をみると, 気管支炎例より分離された *S. aureus*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae* 各 1 株, 急性膀胱炎および急性腎盂腎炎例より分離された *E. coli* 3 株, 急性腎盂腎炎例より分離された *Enterococcus* 1 株のすべてが菌消失しており, 菌消失率 100% と良好な成績であった。

MIC を 3 症例の臨床分離菌について測定した結果, 従来より指摘されている CXM の成績とはほぼ一致するものであった<sup>2)</sup>。

また 1 例において本剤 250 mg 錠を 1 回投与後の CXM 血清中濃度を経時的に測定したが, 従来<sup>3)</sup>より血清中濃度の立ち上がりおよびピークの値が若干低い成績であった。これは本剤が経口剤であるためにその

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to CXM and other antimicrobial agents

Case No.	Isolated day	Isolates	Inoculum size	CXM	CCL	CEX	ABPC	CDX
9	5/30	<i>H. influenzae</i>	$10^6$	1.56	1.56	6.25	0.78	
			$10^8$	1.56	6.25	25	1.56	
	5/31	<i>H. influenzae</i>	$10^6$	1.56	1.56	6.25	0.78	
			$10^8$	1.56	6.25	25	0.78	
	6/7	<i>H. influenzae</i>	$10^6$	0.39	0.05	$\leq 0.025$	0.2	
			$10^8$	1.56	12.5	25	1.56	
11	6/15	<i>E. coli</i>	$10^6$	0.78	0.39	3.13	0.78	
			$10^8$	1.56	0.78	3.13	1.56	
5	10/16	<i>S. aureus</i>	$10^6$	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
			$10^8$	1.56	6.25	3.13	50	3.13

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 3 Laboratory data

Case No.	RBC ( $\times 10^4 \text{ mm}^3$ )	Hb (g dl.)	Ht (%)	Plts. ( $\times 10^4 \text{ mm}^3$ )	WBC ( $\text{mm}^3$ )	Eosinophil (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	A1-P (IU)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urimalysis				
												Protein	Glucose	RBC (/hpf)	WBC (/hpf)	Cast
1 b	414	11.9	37.6	19.6	5,700	0	28	16	141	1.0	10.8	-	-	-	-	-
1 a	414	12.2	37.5	24.6	5,600	1	18	12	136	1.1	11.5	-	-	-	-	-
2 b	537	16.9	52.0	27.3	10,200	2	30	45	132	1.0	13.1	-	-	-	-	-
2 a	511	16.5	49.4	26.0	9,600	0	25	31	139	0.9	11.2	-	-	-	-	-
3 t	425	13.8	40.9	20.6	11,600	0	16	9	137	0.9	14.2	-	-	-	-	-
3 a	417	13.5	40.0	24.1	5,600	0	19	11	126	0.9	16.0	-	-	-	-	-
4 b							N.E.									
4 a	404	12.4	38.8	30.6	3,200	0	23	8	44	0.8	16.8	±	-	-	-	-
5 b	387	10.0	30.3	35.3	8,600	1	17	9	133	0.8	9.3	-	-	-	-	-
5 a	401	10.6	32.1	31.9	4,400	1	15	11	142	0.8	10.5	-	-	-	-	-
6 t	388	12.1	36.4	20.9	6,800	1	16	10	107	0.8	14.6	-	-	-	-	-
6 a	374	12.2	36.5	21.5	5,300	0	18	12	100	0.7	15.3	-	-	-	-	-
7 b	436	14.3	42.2	29.3	8,400	1	34	25	137	0.9	13.5	-	-	-	-	-
7 a	441	14.3	42.4	24.7	4,800	1	23	17	118	1.0	15.1	-	-	-	-	-
8 b	440	13.7	40.2	40.4	11,600	0	97	100	245	1.2	17.7	#	3-4	9-10	-	-
8 a	432	13.3	39.6	44.8	13,100	0	72	80	332	1.1	15.8	+	-	-	-	-
9 b	475	11.5	37.0	30.6	5,700	0	25	17	113	0.9	12.9	-	-	-	-	-
9 a	526	12.7	41.0	29.1	5,600	0	27	24	105	1.0	12.4	-	-	-	-	-
10 b	401	11.9	34.6	16.0	6,100	2	17	15	113	0.8	8.7	-	-	-	-	-
10 a	419	12.6	36.8	18.1	6,800	2	14	11	130	0.8	8.1	-	-	-	-	-
11 b	454	13.3	41.6	21.5	9,300	0	16	6	110	0.8	7.6	#	2-3	#	-	-
11 a	407	11.8	35.9	20.8	3,400	0	20	13	106	0.9	12.4	-	-	-	-	-
12 b	390	11.5	35.4	21.6	4,000	0	38	50	140	0.9	14.1	-	-	-	+	-
12 a	402	11.7	36.3	20.4	3,400	0	21	32	116	0.9	13.5	-	-	-	0-1	-
13 b	368	11.0	33.9	15.5	6,000	0	16	3	87	0.9	14.7	+	-	-	#	#
13 a	363	10.9	33.4	15.2	3,800	2	16	10	84	1.1	12.6	-	-	-	1-2	1-2
14 t	396	12.0	37.1	27.5	11,100	1	16	11	78	0.8	7.4	±	-	-	-	-
14 a	335	10.0	31.3	29.8	5,000	1	15	10	53	0.8	7.7	±	-	-	-	2-3

N.E.: Not examined      b: before treatment      a: after treatment

吸収過程が各種条件により影響されるためと考えられた。

副作用は、臨床的にも臨床検査成績的にも全く認めず、今回の検討では安全性の点で特に問題はなかった。

#### 文 献

- 1) 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

- 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) 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

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

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new orally-absorbed prodrug of cefuroxime, was evaluated clinically in 14 patients aged 19~62 years with respiratory tract infections (10 cases) and urinary tract infections (4 cases). A daily dose of CXM-AX was 750 mg in three divided oral doses, and the duration of CXM-AX therapy ranged from 5 to 14 days.

The results were as follows.

1. The clinical response to CXM-AX therapy of respiratory tract infections was good in 8 cases, poor in one and unknown in the other (mycoplasma pneumonia), and that in urinary tract infections was excellent in one case and good in 3 cases. The overall efficacy rate was 92%.
2. No side effect was noted.