

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・金子 保・大久保隆男

横浜市立大学第一内科

急性上気道炎 2 例, 急性気管支炎 5 例, 肺炎 1 例, 気管支喘息 1 例, 気管支拡張症 1 例, 慢性気管支炎 4 例, 急性腸炎 1 例, 計 15 例に CXM-AX を投与し, 以下の成績がえられた。

1. 臨床的には著効 4 例, 有効 9 例, 無効 2 例で有効率は 15 例中 13 例, 86.7% であった。
2. 細菌学的には, 起炎菌が判明した 7 例中, 4 例で消失, 1 例で減少, 2 例で不明であった。
3. 副作用は咽頭掻痒感, 軟便が各 1 例ずつで認められたが, 軽度でいずれも継続投与可能であった。
4. 臨床検査値異常は認められなかった。
5. 食後内服後の血中濃度は, 1 例では測定できなかったが, 他の 7 例では 250 mg, 500 mg 投与例とも 1~2 時間後に 1.19~4.28 $\mu\text{g/ml}$ で投与量による差異は認められなかった。
6. 本剤の特長を生かして, 慢性気道感染症をも含め, 外未においても十分治療することが可能となる点に本剤の有用性が認められよう。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) 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, 経口ではほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。

本剤自体にはほとんど抗菌作用はないが, 経口投与された CXM-AX は腸管内で脱エステル化されて CXM として吸収され, 抗菌作用を発揮する。

抗菌スペクトルは, CXM として作用するため β -lactamase に安定で, 従来の経口用セファロsporin剤より広く, *E. coli*, *Klebsiella* のセファロsporin耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示す。また, *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては従来の経口用セファロsporin剤に比べて強い抗菌力を有するが, 緑膿菌に対しては抗菌作用は示さない。

血中および尿中への移行は, 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尿より排泄される^{1,2)}。

今回本剤を臨床的に用いる機会をえたので, 臨床効果, 副作用などについて報告するとともに, 一部の症例については内服による吸収状態をも検討した。

I. 研究方法

1. 血中濃度

本剤により治療中の患者 9 例に本剤 1 回 250 mg または 500 mg 食後 30 分内服後, 1~2 時間に採血し, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする, 薄層ディスク法にて血中濃度を測定した。標準曲線作成ならびに

試料の希釈には Moni-Troll (ティド社) を用い, 血漿試料は採血後 4°C 下に遠心分離し, 凍結下に保存してできるだけ早く測定した。

尚測定は, 新日本実業 (株) 東京研究所にて行った。

2. 臨床研究

昭和 59 年 5 月より, 昭和 60 年 1 月までの間に, 当内科に通院あるいは入院した症例で, 本剤投与の適用があると考えられた症例に本剤を経口投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用などについて検討した。

臨床効果は, 本剤使用開始 3 日以内に自覚症状の改善を認めたものを著効, 4~7 日で改善したものを有効, それ以上を要して改善がみられたものをやや有効, まったく改善が認められなかったか悪化したものを無効とした。

細菌学的には, 菌の消長により, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明と判定した。

このほか, 副作用を観察するとともに, 本剤使用前後に血液一般, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などの臨床検査を実施し本剤に起因する異常値の有無を検討した。

II. 研究成績

1. 血中濃度 (Table 1, Fig. 1)

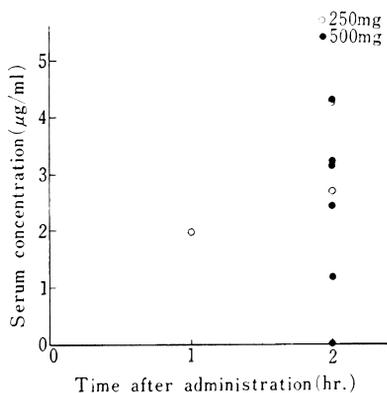
本剤により治療中の患者 9 例において血中濃度を測定した。1 回 250 mg 投与が 3 例, 1 回 500 mg 投与が 6 例で, 採血時間は内服 1 時間後が 1 例, 2 時間後が 8 例である。

血中濃度は 250 mg 投与例が 1.97~4.21 $\mu\text{g/ml}$, 500

Table 1 Serum concentration with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Dosage (mg)	Time after administration (hr.)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)
1	29	F	500	2	4.28
3	59	F	250	2	4.21
4	48	M	250	1	1.97
5	24	F	500	2	N.D.
11	70	M	250	2	2.67
12	50	M	500	2	2.42
				2	3.25
13	57	M	500	2	1.19
15	16	F	500	2	3.11

Fig. 1 Serum concentration with CXM-AX



mg 投与例が 1.19~4.28 $\mu\text{g/ml}$ で、投与量による差異および採血時間による差異は、認められなかった。また、500 mg 投与例で内服 2 時間後に血中濃度を測定できなかった例が 1 例見られた。

2. 臨床成績 (Table 2~4)

上気道炎 2 例、急性気管支炎 5 例、肺炎 1 例、気管支拡張症と気管支喘息各 1 例、慢性気管支炎 4 例、急性腸炎 1 例、計 15 例に本剤を投与した。年齢は 16 歳から 76 歳におよび男 6 例、女 9 例である。

2 例でのみ基礎疾患として糖尿病と多発性骨髄腫を有するが、ほかは基礎疾患のない比較的軽症の外來症例である。

投与量は、1 回 250 mg、1 日 3 回 4 例、1 回 500 mg 1 日 3 回 11 例で、投与期間は 4~21 日間、平均 9.6 日間で、総投与量は平均 12.1 g であった。

起炎菌が判明した症例は 7 例で、*H. influenzae* 2 例、

S. aureus 1 例、*K. oxytoca* 1 例、*P. aeruginosa* と *S. epidermidis*、*E. cloacae* と *S. epidermidis*、*H. influenzae* と *K. pneumoniae* が各 1 例ずつで細菌学的には 4 例で消失、1 例で減少、2 例で不明であった。

臨床的には、著効 4 例、有効 9 例、無効 2 例で、有効率は 15 例中 13 例、86.7% であった。

慢性気道感染症 6 例では、4 例で有効、2 例で無効で、有効率は 66.7% であった。

副作用は咽頭痛痒感、軟便が各 1 例で認められたが、軽度で継続投与可能であり、本剤によると思われる検査値異常は認められなかった。

III. 考 按

CXM-AX は、CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体で、経口投与された後、腸管内で脱エステル化されて CXM として吸収され、抗菌作用を発揮する¹⁾。

本剤の血中および尿中への移行は、空腹時より食後の方が高く 250 mg、または 500 mg、食後投与後の最高血中濃度は、投与後 2~2.5 時間で各々、3.0 $\mu\text{g/ml}$ および 5.2 $\mu\text{g/ml}$ を示しているが¹⁾、我々の検討でも食後 2 時間で各々 4.21 $\mu\text{g/ml}$ 、4.28 $\mu\text{g/ml}$ を示し、必ずしも投与量とは比例していなかったが、症例が少ないからはっきりしたことはいいきれないであろう。

本剤の抗菌力は、CXM の抗菌力であって、従って従来の経口用セファロスポリン剤よりは広く、*E. coli*、*Klebsiella* 耐性株や、*Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* にも抗菌作用を示すが、*P. aeruginosa* に対しては、抗菌作用は示さない²⁾。

我々が検討した症例から検出された起炎菌のうち 1 例で、*P. aeruginosa* と *S. epidermidis* の混合検出例があり、*P. aeruginosa* は本剤の抗菌スペクトルをはずれて

Table 2 Clinical results of CXM-AX

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration			Organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	M.M.	F	29	Acute tonsillitis	—	500 × 3	4	6.0	N.F.	Excellent	Unknown	Soft stool
2	T.K.	F	30	Acute pharyngitis	—	500 × 3	7	10.5	N.F.	Excellent	Unknown	—
3	K.T.	F	59	Acute bronchitis	—	250 × 3	7	5.25	(—)	Good	Unknown	—
4	I.T.	M	48	Acute bronchitis	—	250 × 3	7	5.25	N.F.	Good	Unknown	—
5	S.K.	F	24	Acute bronchitis	—	500 × 3	7	10.5	<i>H. influenzae</i>	Good	Eliminated	—
6	N.Y.	F	25	Acute bronchitis	—	500 × 3	9	12.5	N.F.	Good	Unknown	—
7	O.S.	F	41	Acute bronchitis	—	500 × 3	7	10.5	N.F.	Good	Unknown	—
8	T.Y.	F	19	Acute pneumonia	—	500 × 3	11	15.0	<i>H. influenzae</i>	Excellent	Eliminated	—
9	Y.S.	M	76	Infected bronchiectasis	—	250 × 3	13	9.75	N.F.	Poor	Unknown	Feeling itchy of pharynx
10	S.M.	M	36	Infected bronchial asthma	—	500 × 3	7	10.5	N.F.	Good	Unknown	—
11	H.J.	M	70	Chr. bronchitis	Diabetes mellitus	250 × 3	14	10.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	Good	Decreased	—
12	I.M.	M	50	Chr. bronchitis	Multiple myeloma	500 × 3	21	29.5	<i>S. aureus</i>	Good	Eliminated	—
13	S.N.	M	57	Chr. bronchitis	—	500 × 3	11	16.5	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i>	Good	Eliminated	—
14	H.K.	F	53	Chr. bronchitis	—	500 × 3	15	22.5	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Poor	Unknown	—
15	S.Y.	F	16	Acute enteritis	—	500 × 3	4	6	<i>K. oxytoca</i>	Excellent	Unknown	—

Table 3 Bacteriological effect of CXM-AX

Organism	No. of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Unknown
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	2	2			
<i>K. oxytoca</i>	1				1
Sub-total	4	3	0	0	1
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>S. epidermidis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1		
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1				1
Sub-total	3	1	1	0	1
Total	7	4	1	0	2

いるが、本剤投与により *S. epidermidis* は消失し、臨床的にも有効であったことより、*S. epidermidis* が今回の慢性気管支炎増悪の起炎菌であったものと考えられた。

H. influenzae は2例とも消失し、*S. aureus* および *Enterobacter* と *S. epidermidis* の混合検出例も、菌は消失しており臨床的にも著効あるいは有効であり、MIC測定は行っていないが、本剤の抗菌スペクトルで十分カバーできる菌であることから良好な臨床効果は当然であるといえよう。

無効症例は、慢性気管支炎と、気管支拡張症例各1例ずつであり、前者は、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* 混合検出例で、後者は菌不明例であった。両例とも菌の消長は、不明であったが、*H. influenzae*, *K. pneumoniae* とも十分抗菌スペクトラムがカバーできる菌種であるので慢性気道感染といった病態が、臨床効果のよくなかった原因であろう。

臨床的には、上気道炎、急性気管支炎、肺炎8例すべてが、著効あるいは有効の成績であり大変良好な臨床効果が認められており、全国集計の81.1%より優れていたが、いずれも軽症の外來症例であったためであろう。

慢性気道感染症6例は、2例が無効で、66.7%の有効率であり、全国集計の72.3%より劣るが、内服剤で66.7%の有効率ということは、慢性疾患でもあり、十分に手ごたえのある成績であるといえよう。

副作用は、2例で認められたが、全国集計での副作用

出現率は3.1%で消化器症状、アレルギー症状が主なものであった。

我々の症例でみられた副作用も程度は軽く、継続投与可能で、特に処置も必要ではなかった。

また、臨床検査値異常は、全国集計ではGOT, GPT, Al-P上昇、末梢血の変化が主なものであったが、我々の症例では認められなかった。

以上わずか15例に本剤を投与した臨床経験ではあるが、従来、入院させて治療させなければならないような慢性気道感染症をも、外來で治療が可能となりえる点に、本剤の有用性が認められるであろう。

本論文の要旨は、SN 407研究会および第33回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムにおいて発表(アンケート)した。

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) SOMMERS, DE. 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
- 3) 伊藤 章, 進藤邦彦, 福島孝吉, 神永陽一郎: Cefuroxime の臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-6): 388~393, 1979

Table 4 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX

No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosin. (%)		Neut. (%)		GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Urinary protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	445	440	9,900	5,900	0	2	71	64	24	20	20	20	87	89	15	17	1.0	0.9	+	±
2	437	406	8,000	4,600	1	0	76	73		14	8			110		11	0.9			-
3	379	380	6,700	4,100	2	1	71	52	18	25	6	13	122	122	12	14	1.0	0.9	-	-
4	469	445	7,100	6,700	4	3	71	68	17	19	10	10	133	108	14		1.2	1.2	±	-
5	453	435	6,100	5,800	1	3	73	69	13	22	5	12	141	157	13	16	0.9	1.0	+	-
6	432	397	9,400	7,600	2	2	73	70	12	11	3	3	132	113	9	10	0.9	0.9	±	-
7	441	408	9,400	4,900	1	0	68	78	45	15	59	36	130	116	15		0.9	0.9	-	-
8	440	405	5,600	3,500	4	1	60	38		16		11		191		13	0.9	0.9	-	-
9	454	447	13,800	13,700	1	3	85	83	19	14	9	4	270	243	17	14	1.0	1.0		
10	443	452	5,400	6,800	8	5	82	62	20	15	18	14	149	150	17	13	1.3	1.2	-	-
11	487	498	9,000	8,700	0	1	81	66	13	10	3	3	222	220	16	20	1.1	1.1	-	-
12	313	273	4,700	11,100					23	29	25	52	109	118	33	75	0.7	0.9	#	#
13	478	481	10,100	7,100	8	6	59	40	17	17	12	14	142	118	24	20	1.3	1.2	-	-
14	417	408	12,100	12,100	2	3	83	77	23	25	10	11	265	249	7	7	0.8	0.9		
15	421	420	14,900	7,100	0	2	85	58	9	11	1	2	136	140	9	11	1.2	0.9	#	±

B : Before A : After

CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, TAMOTSU KANEKO and TAKAO OKUBO

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

CXM-AX was administered to a total of 15 patients, i. e. 2 with acute upper airway infections, 5 with acute bronchitis, 1 with pneumonia, 1 with bronchial asthma, 1 with bronchiectasis, 4 with chronic bronchitis and 1 with acute enteritis.

The following results were obtained.

1. Clinical response was "Excellent" in 4 cases, "Good" in 9 and "Poor" in 2, the efficacy rate being 86.6% (13/15).
2. In 7 cases in which causative organisms were identified, bacteriological response was "Eradicated" in 4, "Decreased" in 1 and "Unknown" in 2.
3. As for side effects, itching and soft stool were observed in one case each. Both of them, however, were only mild and administration was continued.
4. No abnormal laboratory findings were noted.
5. The serum levels of CXM were attained at 1—2 hrs after oral dosing of 250 mg or 500 mg of CXM-AX after meal, and the serum levels were not in proportion to the doses given.
6. Usefulness of CXM-AX is evident, particularly in its nature that it exerts effects even in the treatment of out-patients including those with chronic respiratory infections.