

Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する基礎的、臨床的研究

松本文夫・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋 孝行・杉浦英五郎・田浦 勇二

同 検査科

平林 哲郎

同 薬剤科

新 Cephem 系経口用抗生剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) について抗菌力、吸収、臨床効果を検討したところ、以下のごとき成績をえた。

1) 抗菌力：臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* それぞれ 25 株に対する本剤の MIC₈₀ 値は 1.56, 25, 3.13, 25, 50 µg/ml であって, *S. aureus* でもっとも低値を示した。

2) 吸収：臨床使用例のうち腎機能が正常な 3 名を対象に本剤 500mg 食後使用したときの 2 時間後の血中 Cefuroxime(CXM) 濃度は 0.56~4.24 µg/ml (平均 2.67 µg/ml) を示した。

3) 臨床成績：細菌性肺炎 2, 急性気管支炎 12, 慢性気管支炎 6, 急性扁桃炎 1, 急性膀胱炎 4, 慢性膀胱炎, 急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎各 1 例の計 28 例に本剤を 1 回 250~500mg 1 日 2~3 回使用したところ, 細菌性肺炎, 急性扁桃炎, 急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎では全例, 急性気管支炎では 12 例中 9 例, 急性膀胱炎では 4 例中 3 例に有効の結果をえた。なお, 本剤による副作用は認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン剤で, Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。

本剤はそれ自体抗菌作用はないが, 腸管内で脱エステル化されて CXM として吸収される¹⁾。CXM は各種細菌の産生する β-lactamase に対して強い抵抗性を有している²⁻⁵⁾ ので, 本剤は従来の経口セファロスポリン剤では効果が期待できなかったセファロスポリン耐性 *E. coli*, *Klebsiella* や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示す。また CXM は *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては従来の経口用セファロスポリン剤に比して特に強い抗菌力を有するが, 緑膿菌に対しては抗菌作用を示さない⁶⁾。

今回われわれは本剤の抗菌力, 吸収, ならびに臨床効果について検討をおこなったのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* それぞれ 25 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。培地には pH7.2 感受性用培地を使用

し, 一夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を用い, その 1 白金耳 (円径 1 mm) を接種した。37°C 24 時間培養後完全に発育が阻止された最低濃度をもって MIC とした。同時に Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefatrizine (CFT), Ampicillin (ABPC) の MIC もあわせて測定し, 本剤のそれと比較した。

2. 成 績

S. aureus に対する CXM の抗菌力は Fig. 1 のごとくである。本剤の MIC は 0.39~12.5 µg/ml に分布し, peak は 0.39 µg/ml にあって, 1.56 µg/ml の濃度で 25 株中 21 株 (84%) が発育を阻止された。この成績は CEX, CCL と同等もしくは 1 段階程度すぐれている。

Table 1 Serum levels of CXM

(CXM-AX 250 mg×2 Tab. Non fasting)

Name	Age	Sex	Serum levels (µg/ml) 2 hr.
T.S.	27	M	3.22
Y.N.	42	F	4.24
H.T.	52	M	0.56
Mean			2.67

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to CXM

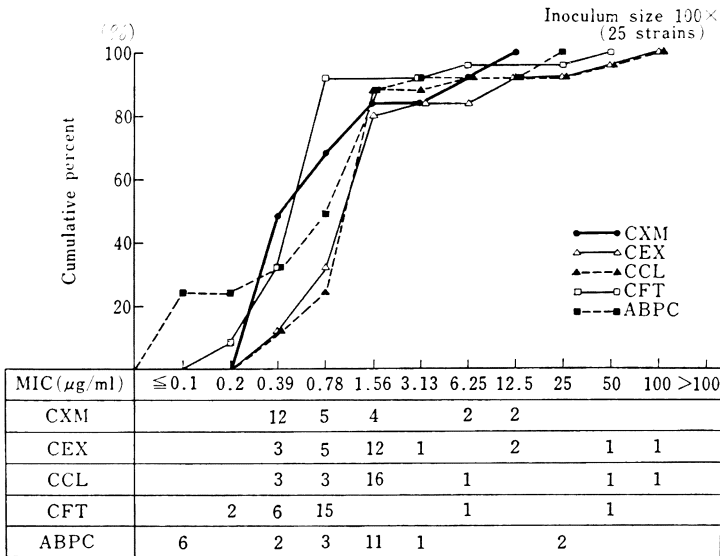
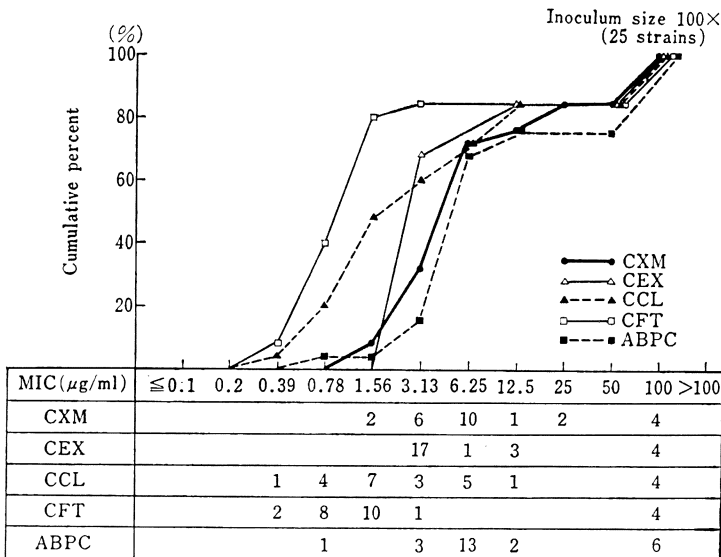


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to CXM



た。

E. coli に対する本剤の抗菌力を Fig. 2 に示した。6.25 μg/ml で 72% の菌株がその発育を阻止されたが、CEX, ABPC とほぼ同等、CCL, CFT より 2段階程度劣った成績であった。

K. pneumoniae に対する CXM の抗菌力は Fig. 3 の

ごとくで、MIC の peak は 3.13 μg/ml にあり、25 株中 23 株 (92%) が peak 値で発育を阻止された。他剤と比較すると CEX より 1段階すぐれ、CCL, CFT より 1段階劣った成績であった。

P. mirabilis に対する本剤の MIC は Fig. 4 に示した。CFT とほぼ同等で CCL, ABPC, CEX より 1~3

Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CXM

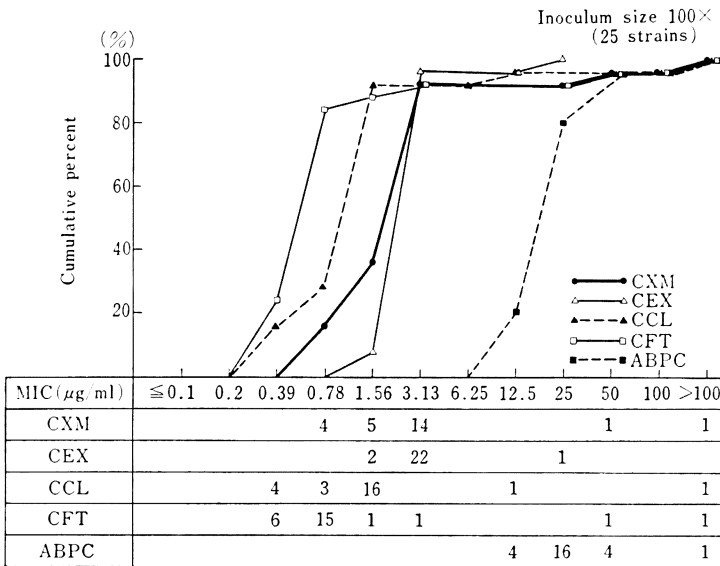
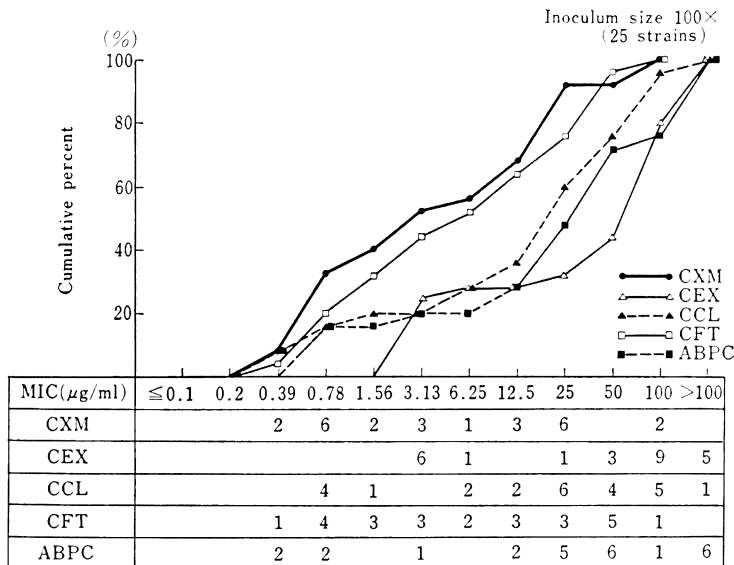


Fig. 4 Susceptibility of *P. mirabilis* to CXM



段階すぐれた成績であって、25 株中 23 株 (92%) が 25 μg/ml でその発育を阻止された。

E. cloacae に対する CXM の MIC は Fig. 5 のごとく 6.25 ~ >100 μg/ml に分布し、peak は 12.5 μg/ml にあり、25 株中 19 株 (76%) が 25 μg/ml で発育を阻止された。CEX, CCL より 3 段階程度すぐれた成績であった。

II. 吸 収

1. 測定方法

本剤使用例のうち腎機能が正常である 3 名を対象に毎回 500 mg (250 mg 2 錠) を食後服用し、服用後 2 時間に採血して血中 CXM 濃度を測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌としたディスク法によって行い、標準液はヒト血清を用いて作成した。

Table 2-1 Clinical result with CXM-AX

No	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Administration		Results		Side effect	Remarks
						Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacterial	Clinical		
1	Y.N.	35	F	Bacterial pneumonia	—	750	14	Invaluable	Good	—	CRP 4 + → -
2	I.S.	67	M	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1,500	14	Eradicated	Good	—	CRP 2 + → ±
3	M.M.	75	F	Acute bronchitis (mitral insufficiency)	—	750	7	Invaluable	Fair	—	
4	T.S.	27	M	Acute bronchitis	—	1,500	7	Invaluable	Good	GOT ↑ GPT ↑	Not responded to CCL (750mg/day × 3days)
5	S.E.	51	M	Acute bronchitis	—	750	10	Invaluable	Good	—	WBC 14,400 → 7,200 CRP 6 + → -
6	N.N.	62	M	Acute bronchitis	—	750	7	Invaluable	Good	—	Symptoms resolved WBC 10,700 → 7,800 CRP 2 + → ±
7	Y.I.	16	F	Acute bronchitis	—	750	4	Invaluable	Poor	—	Symptoms persisted
8	K.S.	26	M	Acute bronchitis	—	1,500	7	Invaluable	Good	—	Symptoms resolved
9	S.M.	59	F	Acute bronchitis	—	1,500	4	Invaluable	Good	—	CRP 4 + → +
10	M.K.	47	F	Acute bronchitis	—	1,500	10	Invaluable	Good	—	CRP 3 + → +
11	Y.N.	41	F	Acute bronchitis	—	1,500	8	Invaluable	Good	—	Not responded to AMPC
12	H.T.	51	M	Acute bronchitis	—	1,500	5	Invaluable	Good	—	Symptoms resolved CRP 2 + → -
13	M.M.	49	F	Acute bronchitis	—	1,500	7	Invaluable	Good	—	CRP 3 + → +
14	T.K.	55	F	Acute bronchitis	—	1,500	4	Invaluable	Poor	—	
15	R.S.	61	F	Chronic bronchitis	—	1,500	7	Invaluable	Good	—	WBC 11,100 → 5,500 CRP 3 + → -
16	E.K.	76	M	Chronic bronchitis	—	1,500	4	Invaluable	Good	—	Symptoms improved
17	S.K.	76	M	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	1,500	14	Eradicated	Good	—	Symptoms improved CRP 10 + → -
18	S.I.	42	M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	750	4	Resplaced	Poor	—	<i>H. influenzae</i> → <i>S. aureus</i>
19	M.E.	66	F	Chronic bronchitis	—	1,500	14	Invaluable	Good	—	Not responded to AMPC
20	H.H.	73	F	Chronic bronchitis	—	1,500	14	Invaluable	Good	—	Symptoms improved
21	C.H.	19	F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	1,500	4	Eradicated	Good	—	Symptoms improved

Fig. 5 Susceptibility of *E. cloacae* to CXM

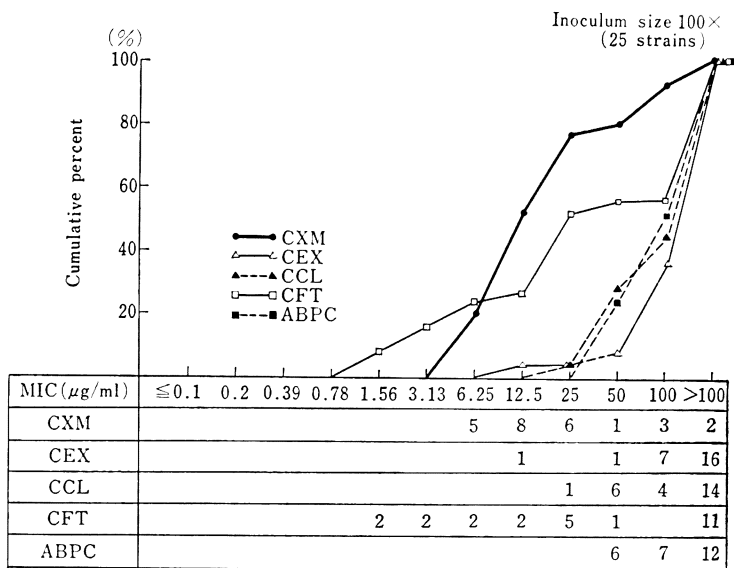


Table 2-2 Clinical result with CXM-AX

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Administration		Results		Side effect	Remarks
						Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacterial	Clinical		
22	T.K.	34	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	750	7	Replaced	Fair	--	Pyuria (Persisted) <i>E. coli</i> → <i>E. faecalis</i>
23	M.N.	53	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	750	7	Eradicated	Good	--	
24	Y.M.	30	F	Acute cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	750	7	Eradicated	Good	--	
25	T.H.	32	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	750	7	Eradicated	Good	--	
26	Y.O.	51	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	750	7	Persisted	Poor	--	
27	Y.T.	40	M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1,000	14	Eradicated	Good	--	
28	T.I.	47	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1,500	10	Eradicated	Good	--	

2. 成績

本剤 500mg (2錠) を3名の臨床例に使用したときの2時間後の血中 CXM 濃度は 0.56~4.24 µg/ml (平均 2.67 µg/ml) の値であった (Table 1)。

III. 臨床成績

対象症例は細菌性肺炎2, 急性気管支炎12, 慢性気管支炎6, 急性扁桃炎1, 急性膀胱炎4, 慢性膀胱炎, 急

性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎各1例であって男性10, 女性18の計28例で, 年齢は16~76歳である。

本剤を1回250~500mg 1日2~3回使用したところ細菌性肺炎, 急性扁桃炎, 急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎では全例, 急性気管支炎では12例中9例, 急性膀胱炎では4例中3例に有効の結果をえた (Table 2, 3)。これを菌種別にみると, *E. coli* 感染症の6例中4例,

Table 3 Clinical response of CXM-AX

Diagnosis	Daily dose (mg)	No. of cases	Clinical response		
			Good	Fair	Poor
Bacterial pneumonia	750	1	1		
	1,500	1	1		
Acute bronchitis	750	4	2	1	1
	1,500	8	7		1
Chronic bronchitis	750	1			1
	1,500	5	5		
Acute tonsillitis	1,500	1	1		
Acute cystitis	750	4	3	1	
Chronic cystitis	750	1			1
Acute pyelonephritis	1,000	1	1		
Chronic pyelonephritis	1,500	1	1		
Total	750	11	6	2	3
	1,000	1	1		
	1,500	16	15		1
		28	22	2	4

Table 4 Bacteriological response of CXM-AX

Isolates	No. of strains	Bacteriological response		
		Eradicated	Persisted	Replaced
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	6	4	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>H. influenzae</i>	1			1
Total	11	8	1	2

K. pneumoniae 感炎症 2 例中 2 例, *S. pneumoniae* 感炎症, *S. aureus* 感染症の各 1 例中 1 例で除菌された (Table 4)。なお, 1 日投与量別では 750mg 使用例では 11 例中 6 例, 1,000mg 使用例では 1 例中 1 例, 1,500mg 使用例では 16 例中 15 例が有効であった。

IV. 副作用

今回の臨床検討ではなんらかの自覚症状を呈した症例はみられなかった。臨床検査値は Table 5 に示すとおりで, 症例 4 は使用前 GOT, GPT の上昇を認めたが, 本剤を使用中・使用後も変動しないため, 本剤によるものとは考えられなかった。

V. 考察

1. 抗菌力

CXM の β -lactamase 安定性によって CXM-AX は, 従来の経口セファロスポリン剤に比べて *E. coli*, *Klebsiella* の耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌作用を示し, また *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を有する点が特長とされている¹⁾。今回のわれわれの検討成績では臨床分離諸菌種に対する本剤の MIC₉₀ 値は 1.56~50 μ g/ml であって CEX, CCL, CFT に比較すると *K. pneumoniae* をのぞき *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* では同等もしくはそれ以上の抗菌力を示していた。

この成績は従来の経口セファロスポリン剤をしのぐものであり, プロドラッグとしての本剤の吸収性は立証されているので臨床効果が期待されるものと思われる。

2. 吸収

臨床使用 3 例を対象にピーク値が予想される 2 時間後の血中 CXM 濃度を測定したが, 0.56~4.24 μ g/ml と幅広く一定の傾向は認められなかった。この成績は本剤の吸収性かなりの個人差があることを示唆するものであり, 臨床効果との関連性で注目の要がある。

Table 5-1 Laboratory findings before, during and after CXM AX administration

No.	Name		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Y.N.	B	423	12.6	31.4	24	20	8.6	21.0	1.00
		A	428	12.9	34.1	20	18	8.1	19.2	1.00
2	I.S.	B	528	16.0	24.7	18	15	7.7	17.4	0.96
		A	523	15.8	28.4	29	32	8.9	15.1	0.81
3	M.M.	B	424	12.4	23.5	39	34	9.9	19.0	1.10
		A	424	12.4	24.6	35	34	9.7	18.0	1.00
4	T.S.	B	527	15.7	11.2	43	65	6.3	19.4	1.10
		A	516	15.3	13.0	40	61	5.1	18.6	1.10
5	S.E.	B	481	15.3	54.1	30	24	10.2	24.0	1.20
		A	457	14.3	57.3	24	20	10.2	19.0	1.00
6	N.N.	B	434	13.6	29.6	32	41	15.1	18.0	0.96
		A	439	14.0	30.1	33	42	13.8	16.0	0.86
7	Y.I.	B	512	15.3	29.4	30	24	9.9	19.0	0.84
		A	524	16.0	28.6	24	18	9.0	16.0	0.82
8	K.S.	B	496	14.3	31.4	31	24	7.9	19.6	0.86
		A	501	14.7	30.4	18	14	7.4	19.2	0.81
9	M.S.	B	502	15.4	28.9	28	26	8.9	21.0	0.80
		D	462	13.5	30.1	24	25	9.0	20.0	0.90
10	M.K.	B	395	11.9	24.3	16	8	4.6	11.0	0.90
		A	396	12.1	29.4	18	12	4.8	13.0	0.80
11	Y.N.	B	469	13.6	34.4	25	24	9.6	13.0	0.90
		D	460	13.6	29.9	21	25	8.8	14.0	0.90
12	H.T.	B	633	18.1	34.6	29	31	10.3	18.5	1.10
		D	611	17.7	36.0	31	31	11.1	17.9	0.95
13	M.M.	B	509	15.3	26.4	26	19	6.4	19.6	0.96
		A	509	16.0	28.1	24	15	6.9	19.1	0.92
14	T.K.	B	430	12.6	35.4	18	14	8.6	12.0	0.86
		A	431	12.0	28.4	21	23	9.0	15.0	0.90
15	R.S.	B	439	13.6	23.3	35	24	9.9	24.0	1.20
		A	391	12.4	26.4	26	24	9.2	18.0	1.10
16	E.K.	B	418	13.4	29.4	29	24	7.6	21.0	0.90
		A	429	14.0	28.4	31	26	7.4	19.0	0.78
17	S.K.	B	473	14.3	23.7	29	28	9.6	21.0	1.20
		A	472	14.0	29.0	18	16	7.5	18.0	1.00
18	T.I.	B	527	15.6	34.2	21	23	7.6	20.0	1.10
		A	514	15.4	36.3	20	23	6.8	14.9	1.00
19	M.E.	B	384	12.5	39.4	30	26	9.4	24.0	0.99
		A	389	13.1	30.9	27	24	8.4	18.9	0.90
20	H.H.	B	386	12.9	28.4	24	20	7.9	21.0	0.98
		A	399	13.4	29.8	18	17	7.4	19.0	0.90
21	C.H.	B	453	13.5	25.6	30	29	7.6	19.0	1.10
		A	464	13.8	27.4	21	20	7.7	17.0	0.96

B : Before

A : After

D : During

Table 5-2 Laboratory findings before, during and after CXM-AX administration

No.	Name		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
22	T.K.	B	414	13.4	31.4	30	24	9.8	22.0	1.20
		D	410	13.2	32.4	20	18	8.1	16.0	0.96
23	M.N.	B	410	11.9	29.6	18	14	8.1	20.0	1.10
		A	416	11.8	30.1	17	16	8.2	18.4	1.00
24	Y.M.	B	404	12.8	24.6	20	16	7.4	20.0	1.10
		A	411	13.2	24.8	20	14	7.4	18.0	0.90
25	T.H.	B	439	14.5	31.4	20	14	6.6	18.0	1.10
		A	451	14.7	27.6	18	14	6.2	16.0	1.00
26	Y.O.	B	414	13.8	36.4	21	18	8.1	22.0	1.20
		D	420	13.4	34.6	20	18	8.2	20.0	1.10
27	Y.T.	B	462	13.9	34.2	49	57	10.0	24.0	0.56
		A	474	14.4	36.4	28	24	9.4	17.0	0.60
28	T.I.	B	416	10.9	26.4	27	24	7.6	18.6	0.90
		A	426	12.9	27.4	26	18	7.4	18.4	0.90

B : Before

A : After

D : During

3. 臨床成績

上気道感染症, 呼吸器感染症, 腎・尿路感染症を対象に検討した本剤の臨床効果は 28 例中 22 例有効, 有効率 78.6% であったが, 1 日 750mg 使用例では 11 例中 6 例有効であるのに対して, 1 日 1,000~1,500mg 使用例では 17 例中 16 例有効であって, 本剤は 1 回 500mg 1 日 2~3 回が妥当な用量と考えられた。

この成績は臨床分離諸菌種に対する抗菌力と血中濃度を考慮すると当然と思われる。

副作用については, 自覚症状の副作用は 1 例もなく本剤によるものと考えられる検査値異常例もなかったので現状では安全性の高い抗菌剤と思われる。

文 献

- 1) Harding, S. M., Williams, P. O., Ayrton, J.: Pharmacology of Cefuroxime as the 1-Acetoxyethyl Ester in Volunteers. *Antimicrob.*

Agents Chemother. 25(1) : 78~82, 1984

- 2) 五島瑛智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: Cephalosporinase に安定な新誘導体 Cefuroxime の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用および不活化酵素に対する安定性の検討。 *Chemotherapy* 27(S-6) : 1~18, 1979
- 3) 三橋 進: Cefuroxime の抗菌力について。 *Chemotherapy* 27(S-6) : 19~22, 1979
- 4) 宮村定男, 仁田原義之, 寺尾通徳: Cefuroxime に対する β -lactamase の作用。 *Chemotherapy* 27(S-6) : 66~69, 1979
- 5) 奥村和夫, 横田 健, 加藤日出子, 達 彦二: グラム陰性菌の産生する β -lactamase に対する Cefuroxime の安定性と抗菌力への影響。 *Chemotherapy* 27(S-6) : 70~75, 1979
- 6) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

FUMIO MATSUMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives
and Nurses Training School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Midwives
and Nurses Training School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Midwives
and Nurses Training School Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral cephem antibiotic, was evaluated for its antibacterial activities, absorption and clinical effectiveness. The following results were obtained.

1) Antibacterial activities: MIC₈₀ of CXM-AX for 25 strains each of clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *E. cloacae* were 1.56, 25, 3.13, 25 and 50 µg/ml, respectively, the value for *S. aureus* being the lowest.

2) Absorption: Following oral administration of CXM-AX in the dose of 500mg (250mg tablet × 2) to 3 patients with normal renal functions after meal, the blood levels were 0.56–4.24 µg/ml (mean: 2.67 µg/ml) at 2 hours after dosing.

3) Clinical results: CXM-AX was administered to a total of 28 patients, i.e. 2 with bacterial pneumonia, 12 with acute bronchitis, 6 with chronic bronchitis, 1 with acute pharyngitis, 4 with acute cystitis, 1 each with chronic cystitis, acute pyelonephritis and chronic pyelonephritis, in the dose of 250–500mg bid. or. tid. Clinical efficacy was assessed as good in all the cases of bacterial pneumonia, acute pharyngitis, acute pyelonephritis and chronic pyelonephritis, 9 out of 12 cases of acute bronchitis and 3 out of 4 cases of acute cystitis. No adverse event attributable to the drug was observed.