

呼吸器感染症における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

小田切繁樹・松村正典・鈴木周雄・室橋光宇
渡部紳一郎・鈴木尚子・吉池保博・木内充世
神奈川県立長浜病院呼吸器科

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) を呼吸器感染症 12 例および伝染性単核球症 1 例に使用した。投与量は 1 日 750 ないし 1,500 mg を毎食後、3 回に分割し、6~21 日間投与した。疾患の内訳は気管支拡張症 8 例、中葉症候群・慢性気管支炎・感染を伴った気管支喘息・急性上気道炎・伝染性単核球症各 1 例であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、不明 2 例で著効率 9.1%、有効率 81.8% であった。

副作用は自覚的なものは全くみられなかったが、臨床検査値では 1 例に好酸球増多が認められた。本症例は合併する気管支喘息のためにこれまでも数回、抗生剤投与と無関係に好酸球増多を認めており、臨床的には本剤投与に因るものとは考え難い。

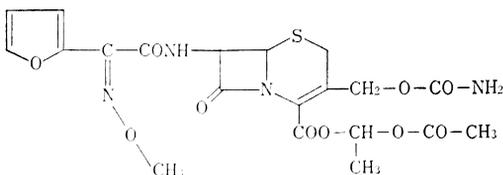
Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は英国グラクソ社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、第二世代の注射剤である Cefuroxime (CXM) の 2 位カルボキシル基を 1-アセトキシエチルエステル体とした CXM のプロドラッグである (Fig. 1)。本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用は無く、腸管内のエステラーゼにより脱エステル化され体内では Cefuroxime (CXM) として作用する。CXM は β -ラクタマーゼに安定であるため、従来の経口用セファロスポリン剤より抗菌スペクトラムが広く、グラム陽性球菌のほか *E. coli* や *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* にも抗菌作用を示し、特に *H. influenzae* に対しては従来の経口用セファロスポリン剤に比して強い抗菌力を有するといわれる¹⁻³⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、その有効性ならびに安全性を検討したので以下に報告する。

I. 対象および投与方法

対象症例は昭和 59 年 10 月より昭和 60 年 2 月まで

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



に当科を受診した外来患者 12 名および入院患者 1 名、計 13 名 (年齢 22~80 歳、男性 6 名、女性 7 名) の呼吸器感染症患者で、疾患の内訳は気管支拡張症 8 例、中葉症候群・慢性気管支炎・感染を伴った気管支喘息・急性上気道炎・伝染性単核球症各 1 例であった (Table 1)。

投与方法は本剤 1 回 250 ないし 500 mg (250 mg 投与 6 例、500 mg 投与 6 例、250 mg 投与より途中で 500 mg に増量したもの 1 例) を 1 日 3 回毎食後服用した。投与日数は 6~21 日であるが 6~14 日が 12 例と大部分を占め、250→500 mg と用量を途中から倍増した 1 例が 21 日であった。

臨床効果判定基準は体温、白血球数・白血球像、赤沈、CRP、胸部 X 線像、咳嗽、喀痰の量・性状、分離菌の消長、呼吸困難の有無などを参考として著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階に判定し、細菌学的効果については、分離菌の消長により消失、減少または部分消失、菌交代、不変、不明とした。

臨床検査値への影響については、本剤投与前・中・後において、可能な限り末梢血、血液生化学的検査、尿検査などを実施して検討した。

II. 臨床成績

各症例ごとの臨床成績の一覧表を Table 1、疾患別臨床効果を Table 2、原因菌別細菌学的効果を Table 3 に示した。

1. 臨床効果

投与症例全体の臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、不明 2 例で著効率 9.1%、有効率 81.8% で

Table 1. Summary of cases treated with CXM AX on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	Y.M.	63	♀	Middle lobe syndrome	(-)	250 × 3	14	10.5	Undetermined	Good	Unknown	(-)
2	K.A.	29	♀	Bronchiectasis	(-)	250 × 3	14	10.5	<i>S. pneumoniae</i> (##) → (-)	Good	Eliminated	(-)
3	Y.W.	39	♀	Bronchiectasis	Gastritis	500 × 3	14	21.0	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	Good	Eliminated	(-)
4	H.T.	43	♀	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	250 × 3	14	10.5	<i>H. influenzae</i> (##) → (+)	Good	Decreased	(-)
5	Y.K.	56	♀	Bronchiectasis	(-)	250 × 3	12	9.0	Undetermined	Good	Unknown	(-)
6	Y.F.	25	♂	Bronchiectasis	(-)	500 × 3	14	21.0	Undetermined	Good	Unknown	(-)
7	Y.K.	56	♀	Bronchiectasis	(-)	250 × 3 500 × 3	14 7	21.0	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	Fair	Eliminated	(-)
8	S.K.	80	♂	Bronchiectasis	(-)	500 × 3	14	21.0	Undetermined	Fair	Unknown	(-)
9	M.N.	43	♂	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	250 × 3	14	10.5	<i>K. pneumoniae</i> (##) → ?	Unknown	Unknown	(-)
10	K.U.	70	♂	Chronic bronchitis	Bronchial asthma B.P.H.	500 × 3	14	21.0	Undetermined	Excellent	Unknown	(-)
11	M.S.	55	♀	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	500 × 3	6	9.0	Undetermined	Good	Unknown	(-)
12	T.U.	56	♂	Acute upper respiratory infection	Chronic bronchitis Bronchial asthma	250 × 3	14	10.5	Undetermined	Good	Unknown	(-)
13	S.M.	22	♂	Infectious mononucleosis	(-)	500 × 3	7	10.5	Not done	Unknown	Unknown	(-)

Table 2 Clinical effect of CXM-AX classified by diagnosis

Clinical effect Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy rate (%)	
							Excellent	Excellent + Good
Middle lobe syndrome		1				1	11.1	77.8
Bronchiectasis		5	2			1		
Chronic bronchitis	1					1		
Bronchial asthma with infection		1				1	9.1	81.8
Acute upper respiratory infection		1				1		
Infectious mononucleosis					1	1		
Total	1	8	2		2	13		

Table 3 Bacteriological response to CXM-AX on causative organism

Causative organism	No. of strains	Bacteriological response			Eradicated rate (%)
		Eliminated	Decreased	Unknown	
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	3	2	1		66.7
<i>K. pneumoniae</i>	1			1	
Total	5	3	1	1	75.0

あった。これを疾患別にみると、気管支拡張症8例では有効5、やや有効2、不明1、慢性気管支炎1例は著効、中葉症候群・感染を伴った気管支喘息・急性上気道炎の各1例はいずれも有効であった。伝染性単核球症例は不明熱として入院した症例で、その後の精査により発熱の病因は伝染性単核球症と確認したため、この臨床効果は不明とした。

2. 原因菌の消長

原因菌は口腔を経て喀出された喀痰を用いて検索したが5例に判明し、内訳は *S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 3株、*K. pneumoniae* 1株であった。治療後の効果判定では、*S. pneumoniae* 1株は消失し、*H. influenzae* は3株中2株が消失、1株は減少した。*K. pneumoniae* 検出例は気管支拡張症の臨床効果不明とした例であるが、本剤投与にて病態改善（後日の来院時に確認した）したため服薬終了時には来院せず、その2週余後に喀血出現にて来院したため細菌学的効果は不明とした。全体では消失3株（消失率75.0%）、減少1株、不

明1株であった。

3. 副作用・臨床検査値異常

副作用は全くみられなかったが、臨床検査値では1例に好酸球増多（投与直前：WBC 21,300, Neutro. 89.0%, E₀. 0% → 投与終了後：WBC 6,800, Neutro. 45.0%, E₀. 16.0%）を認めた。本例は慢性気管支炎+気管支喘息で、本剤は慢性気管支炎の急性増悪に対して使用したわけであるが、合併する気管支喘息のためにこれまでも化療剤投与と無関係にこれ以上の好酸球増多を認めており（投与終了後 E₀. 16.0% の時、喘鳴（+））、臨床的にはこの好酸球増多は drug-induced とは考え難く、むしろ気管支喘息（+感染治療）に因る可能性が大であると考えている。その他の検査項目では特に異常値は認められなかった（Table 4）。

III. 症例呈示

Case 3: Y. W. 39歳, 女性, Bronchiectasis

昭和39年頃より症状発現。昭和53年の健診後の精査にて気管支拡張症と診断さる。その後、左葉切除術を

Table 4 Laboratory findings before and after administration of CXM AX

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/hr)	CRP	GOT (I.U./L)	GPT (I.U./L)	Al-P (I.U./L)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urinalysis	
																Prot.	Sugar
1	B	412	11.4	35.0	5,000	1.0	48.5	17.5	24	1+	20	13	148	11.1	0.8	-	-
	A	399	11.0	35.0	3,500	3.0	40.5	13.7	15	-	38	17	133	0.30	2.1	-	-
2	B	498	10.2	36.5	9,000	1.0	67.5	22.7	31	2+	9	5	122	7.2	0.5	-	-
	A	488	10.5	36.0	5,800	2.0	47.0	27.3	14	-	21	11	98	6.9	0.6	-	-
3	B	468	13.4	42.0	14,400	1.0	78.5	24.1	22	5+	3	4	195	12.5	0.5	-	-
	A	446	12.8	42.0	7,300	4.5	58.5	24.1	10	-	14	8	173	12.9	0.7	-	-
4	B	511	12.2	44.0	10,200	1.5	60.0	22.6	10	3+	9	5	109	10.9	0.5	-	-
	A	471	11.7	42.0	7,600	0	65.0	23.2	4	-	12	6	112	10.0	0.6	-	-
5	B	427	12.6	40.0	9,800	1.0	71.5	11.9	17	2+	15	5	196	14.3	0.6	-	-
	A	455	12.7	40.5	5,900	1.5	51.0	14.8	10	-	17	8	199	19.5	0.6	-	-
6	B	476	13.7	42.0	7,400	0	85.0	16.5	6	1+	14	12	130	18.0	0.9	-	-
	A	468	14.0	42.0	4,100	0	62.5	14.7	2.5	-	18	11	124	8.0	0.8	-	-
7	B	406	11.8	37.0	11,200	0	70.0	31.5	48	3+	12	8	211	8.7	0.7	-	-
	A	429	11.7	37.5	12,100	0	60.0	31.5	52	+	10	8	199	12.9	0.6	-	-
8	B	354	11.2	36.0	6,000	5.0	66.5	19.4	31	3+	10	4	132	18.4	1.1	-	-
	A	339	11.7	36.0	5,500	11.5	62.5	12.6	39	2+	20	11	142	19.8	1.0	-	-
9	B	423	12.3	37.5	9,900	1.0	78.0	30.4		1+	17	9	212	16.7	0.5	-	-
	A																
10	B	462	13.2	42.0	21,300	0	89.0	36.9	91	6+	12	20	280	6.9	0.8	-	##
	A	438	13.3	41.0	6,800	16.0	45.0	39.4	18	-	13	9	291	12.7	0.7	-	-
11	B	491	14.3	44.5	9,100	5.0	81.5	25.3		-	21	19	243	0.27	0.6	-	-
	A	478	13.9	44.0	7,200	12.0	71.0	23.4		-	13	11	248	0.30	0.6	-	-
12	B			48.5	7,000	2.5	68.0		3	2+	17	3	259	13.6	0.9	-	-
	A	471	16.0	48.0	6,000	2.0	60.0		2	-	18	7	256	12.5	0.8	-	-
13	B	525	15.2	46.5	10,200	0.5	26.5	13.5		+	51	48	161	8.2	1.0	-	-
	A	527	15.3	49.0	10,300	0.5	23.5	18.5		±	47	85	167	10.7	0.8	-	-

B: Before administration. A: After administration

Fig. 2 Case 3, Y. W., 39 yo., Female, Bronchiectasis

Date	'85 31 I	7 II	14/II
Body temperature (°C)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CXM-AX 500mg×3/day 14days p.o.</div>		
WBC	14,400	5,200	7,300
Neutro.(%)	78.5	48.0	58.5
CRP	5+	1+	-
ESR(mm/hr.)	22	15	10
Sputum	Volume #	+	+
culture	<i>H.influenzae</i> (#)	(-)	(-)
Cough	+	-	-
Chest X-P			
GOT(IU/L)	3		14
GPT(IU/L)	4		8
BUN(mg/dl)	12.5		12.9
Creat.(mg/dl)	0.5		0.7

Fig. 3 Case 10, K. U., 70 yo., Male, Chronic bronchitis

Date	'85 9 I	12 I	23 I
Body temperature (°C)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CXM-AX 500mg×3/day 14days p.o.</div>		
WBC	21,300		6,800
Neutro.(%)	89.0		45.0
CRP	6+		-
ESR(mm/hr.)	91		18
Sputum	Volume +	+	+
culture	(-)		(-)
Cough	+	-	+
Chest X-P			
GOT(IU/L)	12		13
GPT(IU/L)	20		9
BUN(mg/dl)	6.9		12.7
Creat.(mg/dl)	0.8		0.7

受けたが、その後も感染病態が反復す。約1週間来、高熱、膿性痰増強し近医で Cephalexin の投与をうけるもあまり改善しないため来院す。来院時、咳嗽(+)、膿性痰(卅)、WBC 14,400。これまでの経過、理学所見、胸部レ線所見等から気管支拡張症の急性増悪と診断し、1回 500 mg、1日3回の本剤投与を行った。その後の経過は Fig. 2 に示すとおりで喀痰の減少・胸部レ線写真の改善・検査成績の正常化等を認めた。細菌学的にも本剤投与直前に検出した *H. influenzae* の消失を確認した。副作用はなく、臨床検査値にも異常は認めなかった。

Case 10: K. U. 70 歳, 男性, Chronic bronchitis

約10年来、慢性気管支炎にて某医で治療を受けていたが、約1年半前に当院に来院し、以後当院で入・退院をくり返ししながら外来にて経過観察していた。今回は、4日前より微熱、咳嗽、胸痛出現し来院した。来院時、体温 37°C、咳嗽(+)、膿性痰(+), 胸部は理学的に左下部で湿性ラ音(卅)、WBC 21,300、レ線的には左下肺野で区域性浸潤影を認む。慢性気管支炎の感染性増悪病態と診断し、1回 500 mg、1日3回の本剤投与を行った。経過は Fig. 3 に示すとおり、投与4日目までに下熱がえられ、咳嗽も消失し、肺浸潤影も漸次吸収・消失した。臨床検査値では白血球増多・好中球増多の消失、CRP の陰性化を認めた。本例の原因菌は不明であった。副作用は無かったが、臨床検査値で好酸球増多が認められた。本患者は気管支喘息を合併するため、これまでも治療剤投与とは無関係に好酸球増多をしばしば認めており、本剤に因るものとは考え難い。

IV. 考 察

呼吸器感染症に於ては、急性気道感染(かぜ症候群と急性気管支炎)の多くはウイルス性であり、急性肺実質感染は細菌性が多いが、病態からして通常要入院となる。これに対して、慢性気道感染(慢性気管支炎、DPB、気管支拡張症)は気道の解剖学的変化を基礎として続発性に細菌感染が反復する。この場合の細菌は、インフルエンザ菌を中心とするグラム陰性桿菌で、陳旧化に伴い緑膿菌の関与が増加する。球菌では肺炎球菌が多い。本感染も重症例では入院下での化学療法が望まれるが、適切な化学療法剤が選択されるならば、これとても外来下でも治療は可能であり、いわんや長い臨床経過中にしばしばみられる細菌感染を伴う慢性増悪病態では、化学療法は通常外来下で行われる。そこで、既述の本剤の経口投与後の抗菌力を考慮するならば、緑膿菌関与のない慢性気道感染症例は、本剤投与の好適の対象疾患といえよう。

我々は既述の如く本治験で呼吸器感染症患者12名

(伝染性単核球症1例は除く)に本剤を投与したわけであるが、このうち、慢性気道感染症例は10名(病態より中薬症候群1例も含めて)と大部分(10/12=83.3%)を占めていたが、これは本剤の治験対象症例の選択が適切であったことを裏付けるものであろう。

この10症例の臨床効果は著効1、有効6、やや有効2、不明1で著効率11.1%、有効率77.8%であったが、(i)患者背景では、④年齢は50歳後半以上が5名と半数を占めた、⑤本感染の基盤となる気道の器質的変化が高度なものは7名(7割)を占めた、(ii)感染の重症度は中等症7名、軽症3名であった、(iii)もとより本感染は気道の器質的変化を基礎に感染が続発性に反復し、この修復による線維化の進展のため、全身投与では薬剤の有効濃度が得られ難いために RTI の難治群の一画を占める、等を考慮するならば、この有効率は極めて良好といえよう。本10症例の分離原因菌は5株で、その内訳は *H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae*・*K. pneumoniae* 各1株で、これらの何れにも本剤が強い抗菌力を有することより、その細菌学的効果は極めて良好であったが、当然のことながら、これが上述の良好な臨床効果の基礎となっていたと考えられる。

慢性気道感染以外の RTI は、感染を伴った気管支喘息、急性上気道炎各1例であり、前者は原因菌は不明なれど、WBC 9,100、N 81.5%、PM 痰(+)より、細菌感染の関与があったと考えられるが、後者は、白血球増多・好中球増多はなく、喀痰もMであることより、ウイルス性の可能性が強く示唆され、従って臨床効果「有効」は本剤の効果というよりは自然治癒の可能性が大きいと考えるべきであろう。

副作用は既述の如く、これを認めた症例は皆無で、臨床検査値の異常は、その項でのべた如く、1例に好酸球増多を認めたが、臨床的には drug-induced とは考え難い。

以上より、本剤は呼吸器感染症の外来診療に於て使いやすい優れた一薬剤といえよう。

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) 中川圭一: Cefuroxime Jpn. J. Antibiot. 35: 283~295, 1982
- 3) COOPER, T. J.; E. Ladusans, P. E. O. WILLIAMS, V. POLYCHRONOPOULOS, H. GAYA & R. M. RUDD: A comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxycillin in lower respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 16: 373~378, 1985

CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL
(CXM-AX) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, MASANORI MATSUMURA, KANEO SUZUKI,
KOU MUROHASHI, SHINICHIRO WATANABE, HISAKO SUZUKI,
YASUHIRO YOSHIKE and MITSUYO KIUCHI

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a newly developed oral cephalosporin antibiotic, was used in 12 patients with respiratory tract infections and one patient with infectious mononucleosis. The daily dose of 750-1500 mg was given in 3 divided doses after meals for 6-12 days. The diagnosis consisted of bronchiectasis in 8 cases and middle lobe syndrome, chronic bronchitis, bronchial asthma with infection, acute upper respiratory infections and infectious mononucleosis in 1 case each.

Clinical effects were excellent in 1 (9.1%), good in 8, fair in 2 and unknown in 2. The efficacy rate was 81.8%.

No clinical side effect was observed. In laboratory data, increase in eosinophil was noted in 1 patient. But it is not considered that this is attributable to the drug, because in this patient complicated with bronchial asthma, increase in eosinophil had been noted several times, irrespective of administration of antibiotics.