

Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する基礎的臨床的検討

加藤政仁・加藤錠一・林 嘉光・都筑瑞夫
 多代友紀・伊藤 剛・山本俊幸・武内俊彦
 名古屋市立大学医学部第一内科

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明
 名古屋市立東市民病院内科

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は腸管壁で脱エステル化されて Cefuroxime (CXM) として吸収され抗菌力を発揮する。CXM および CXM-AX について基礎的臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などの各種細菌 227 株について CXM の抗菌力を測定し, Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Amoxicillin (AMPC) の成績と比較した。その結果, *S. aureus* に対して CXM は AMPC より劣るが CEX より優れ, CCL と同程度の抗菌力であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対して CXM は CCL より劣るが, CEX および AMPC より優れた抗菌力であった。*P. mirabilis* に対して CXM は CCL と同程度で, AMPC および CEX より優れた抗菌力であった。*E. faecalis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対して CXM は CCL および CEX 同様ほとんど抗菌力を示さなかった。

2) 臨床的検討：急性扁桃炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気道感染症急性増悪 1 例, 肺炎 5 例 (マイコプラズマ肺炎 1 例を含む) の計 12 例に CXM-AX を使用した。その結果, 臨床効果は有効 11 例, 判定不能 1 例 (マイコプラズマ肺炎の 1 例) であり, 100% の有効率が得られた。細菌学的効果は *H. influenzae* および *K. pneumoniae* の各 1 例が除菌された。副作用として胸やけが 1 例, 臨床検査値異常として白血球数減少が 2 例みられたが, いずれも軽度であり継続投与可能であった。

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系抗生物質であり Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。CXM-AX はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく, 経口投与されると腸管壁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。CXM は各種グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に安定であるので, 従来の経口用セファロスポリン剤よりその抗菌スペクトラムが広く, *E. coli*, *Klebsiella* をはじめ, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌, さらに *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* などに強い抗菌力を示す^{1,2)}。また *S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示している²⁾。

今回, 私共は CXM および CXM-AX について基礎的, 臨床的に検討したのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 9 月までに当科で分離された *S. aureus* 27 株, *E. faecalis* 27 株, *E. coli* 26 株, *K. pneumoniae* 27 株, *P. mirabilis* 27 株, *P. vulgaris* 27 株, *M. morganii* 27 株, *S. marcescens* 23 株, *P. aeruginosa* 16 株について日本化学療法学会標準法³⁾により CXM の MIC を測定し, Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Amoxicillin (AMPC) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 臨床的検討

(1) 対象症例

急性扁桃炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例, 急性気管支炎 4 例, 気管支拡張症に伴う慢性気道感染症急性増悪 1 例, 肺炎 5 例 (マイコプラズマ肺炎 1 例を含む) の計 12 例に CXM-AX を使用した。マイコプラズマ肺炎を除く 11 例を効果判定対象とし, 副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。男性 7 例, 女性 5 例で年齢は 21~77 歳 (平均 52 歳) である。

(2) 投与方法

1日投与量は0.75gが2例、1.5gが10例であり、それぞれ1日3回に分割し、毎食30分後に経口投与した。投与日数は5~14日(平均10.7日)、総投与量は3.25~21.0g(平均15.21g)である。

(3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部レ線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent):本剤投与後7日以内に自覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効(Good):本剤投与後7日以内に自覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効(Fair):本剤投与後7日以内に自覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効(Poor):本剤投与後7日以内に自覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown):臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated)、減少(Decreased)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)に判定した。

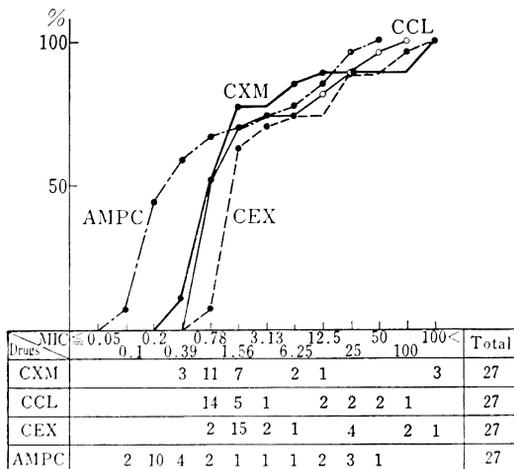
II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

(1) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように CXM の MIC は 0.39~100 µg/ml 以上に分布し、そのピークは 0.78 µg/ml にある。CXM は CCL と同等で、CEX より1段階程度優れ、

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (27 strains) (10⁶ cells/ml)



AMPC より2段階程度劣る成績であった。

(2) *E. faecalis*

Fig. 2 に示すように CXM の MIC は 3.13~100 µg/ml 以上に分布し、そのピークは 100 µg/ml 以上にある。CCL, CEX と同様に CXM は *E. faecalis* に対する抗菌力を認めなかった。AMPC は MIC が 0.39~1.56 µg/ml に分布し、強い抗菌力を示した。

(3) *E. coli*

Fig. 3 に示すように CXM の MIC は 0.2~12.5 µg/ml に分布し、そのピークは 3.13 µg/ml にある。CXM は CCL より1段階程度劣るが、CEX より1段階程度優れた成績であった。本菌は AMPC に対して26株

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* (27 strains) (10⁶ cells/ml)

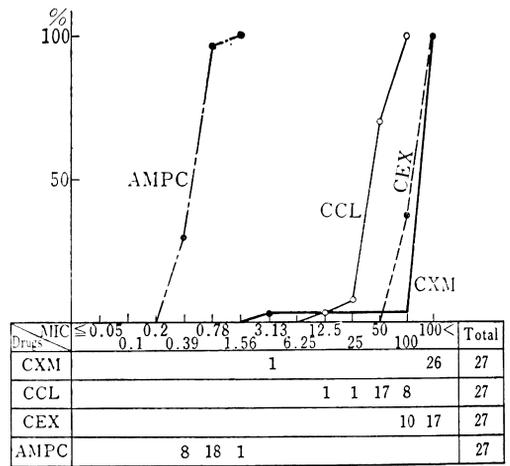


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (26 strains) (10⁶ cells/ml)

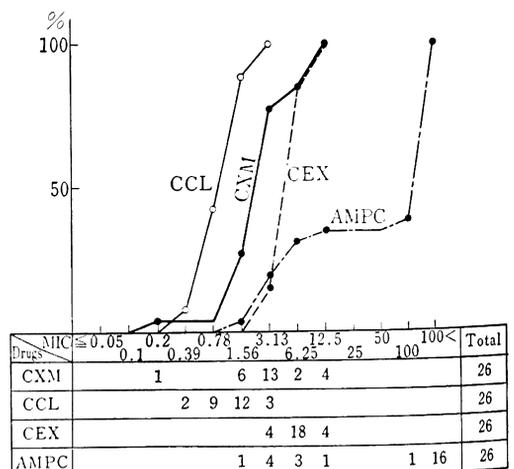


Fig 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (23 strains) (10^6 cells/ml)

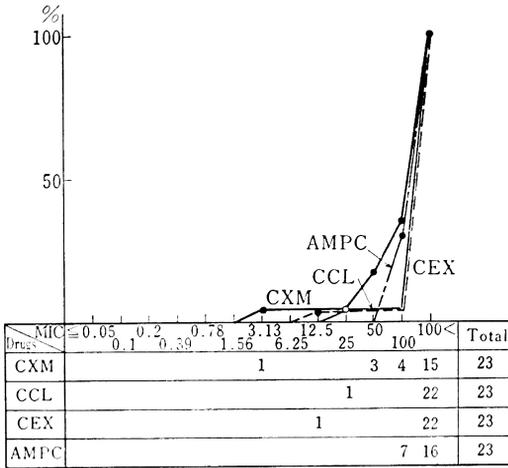


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (16 strains) (10^6 cells/ml)

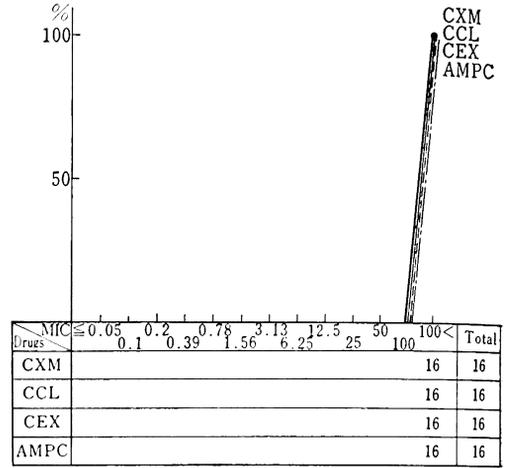


Table 1 Results of clinical trial with CXM-AX

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease & complication	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1	N.E.	29 F	Acute tonsillitis	(-)	250 \times 3	5	3.25	N.D.	Good	Heartburn
2	Y.Y.	21 M	Acute pharyngitis	Sarcoidosis	500 \times 3	7	10.5	N.D.	Good	-
3	Y.K.	74 F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	500 \times 3	14	21.0	N.F.	Good	WBC \downarrow
4	U.M.	68 F	Acute bronchitis	Chronic hepatitis	500 \times 3	14	21.0	N.F.	Good	WBC \downarrow
5	K.M.	71 M	Acute bronchitis	Multiple bulla	500 \times 3	14	21.0	N.D.	Good	-
6	M.O.	25 M	Acute bronchitis	(-)	500 \times 3	7	10.5	N.D.	Good	-
7	N.Y.	51 M	Infected bronchiectasis	Bronchiectasis	500 \times 3	14	21.0	N.F.	Good	-
8	K.T.	77 M	Pneumonia	Encephalomalacia	500 \times 3	14	21.0	<i>H. influenzae</i> \downarrow (-)	Good	-
9	W.K.	39 M	Pneumonia	(-)	500 \times 3	7	10.5	N.F.	Good	-
10	T.T.	61 F	Pneumonia	(-)	250 \times 3	7	5.25	N.F.	Good	-
11	M.K.	72 M	Pneumonia	Encephalomalacia	500 \times 3	14	21.0	N.F.	Good	-
12	M.N.	36 F	Mycoplasmal pneumonia	(-)	500 \times 3	11	16.5	<i>K. pneumoniae</i> \downarrow (-)	Unknown	-

N.D.: Not done N.F.: Normal flora

った。

(8) *S. marcescens*

Fig. 8 に示すように CXM の MIC は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にある。CCL, CEX, AMPC と同様に CXM に対し本菌の大部分は耐性であった。

(9) *P. aeruginosa*

Fig. 9 に示すように CXM の MIC は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にある。CCL, CEX, AMPC と同様に CXM に対し本菌は全株耐性であった。

2. 臨床的検討 (Table 1, 2)

(1) 臨床効果

急性扁桃炎および急性咽頭炎の各 1 例は共に有効、急性気管支炎 4 例は全例有効。気管支拡張症に伴う慢性気道感染症急性増悪の 1 例は有効。肺炎 5 例は有効 4 例、判定不能 1 例 (マイコプラズマ肺炎) であった。全体で 12 例中 11 例有効、判定不能 1 例であり有効率は 100% であった。

(2) 細菌学的効果

Case 8 の肺炎例で分離された *H. influenzae* および Case 12 のマイコプラズマ肺炎例で分離された *K. Pneumoniae* が CXM-AX 投与により除菌された。その他の症例では有意菌が分離されず細菌学的効果は不明であった。

(3) 副作用

CXM-AX が原因と考えられる副作用として胸やけが 1 例、臨床検査値異常として白血球数減少が 2 例みられたがいずれも軽度であり継続投与可能であった。詳細は症例の概略の項で示す。

症例の概略

Case 1 29 歳、女性、急性扁桃炎

5 日前から発熱、咽頭痛あり来院、扁桃腫大および著明な発赤がみられ急性扁桃炎と診断した。CXM-AX を 1 回 250 mg, 1 日 3 回、5 日間投与により、発熱、咽頭痛、CRP の改善がみられ有効と判定した。本剤投与 2 日目から軽い胸やけがみられたが、その後も継続投与

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX

Case No.	Name	ESR (1h)	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT	GPT	Al-P (IU.)	BUN	Creatinine
1	N.E.	8	2+	476	3,600	17	0	26	15	122	16.8	1.0
		21	±	424	5,500	30.3	0	18	16	96	12	0.7
2	Y.Y.	4	±	518	3,900	14.6	2	16	24	77	16	0.9
		2	-	544	4,600	15.0	2	13	11	70	12	1.0
3	Y.K.	35	+	345	6,100	26.3	3	20	12	79	10	1.0
		8	-	319	3,000	22.8	2	34	35	70	13	1.0
4	U.M.	36	2+	414	12,200	9	0	75	70	168	9	0.8
		20	-	421	3,100	9.9	4	105	112	154	14	0.7
5	K.M.	81	5+	417	11,800	26.7	1	21	23	84	13	0.9
		29	-	470	8,100	32.7	2	22	15	75	13	0.9
6	M.O.	10	+	514	4,200	19.1	9	21	31	83	16	1.1
		4	-	495	5,300	19.1	6	19	29	74	12	1.2
7	N.Y.	85	4+	408	8,400	22.8	4	21	24	155	11	0.9
		52	-	403	5,700	30.1	1	27	31	145	12	0.9
8	K.T.		+	443	6,600	22.7	1	14	10	289	15.3	0.8
		15	+	477	5,900	16.5	1	22	24	355	19.5	0.8
9	W.K.	4	±	558	4,800	26.1	9	44	63		15.6	1.0
		3	±	507	4,800	27.0	2	32	62			
10	T.T.	8	-	414	3,800	28.2	1	12	13	155	16.6	0.6
		10	-	407	4,200	29.4	5	15	13	145	17.4	0.6
11	M.K.	31	3+	446	5,500	22.4	6	18	14	149	12.7	0.6
		15	±	429	4,700	28.3	4	23	15	135	13.2	0.6
12	M.N.	104	±	377	5,700	8.3	4	18	20	81	8	0.7
		36	-	361	4,700	8.1	2					

可能であり、4日目は改善した。

Case 2 21歳, 男性, 急性咽頭炎

サルコイドーシスにてプレドニゾロン1日20mgを投与中、3日前から発熱、咽頭痛をきたしCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状の改善がみられ有効と判定した。

Case 3 74歳, 女性, 急性気管支炎

気管支喘息にて気管支拡張剤投与し経過良好であったが、1週間前から発熱、咳嗽、喀痰、喘鳴が持続しCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 14日間投与により、自覚症状、CRP、赤沈などの改善がみられ有効と判定した。この間臨床検査値異常として白血球数減少がみられた。CXM-AX投与前白血球数6,100/mm³であったが、14日間投与終了時白血球数3,000/mm³に減少した。約2ヵ月後の再検では白血球数4,100/mm³と正常に復した。

Case 4 68歳, 女性, 急性気管支炎

慢性肝炎にて近医で治療中、数日前から咳嗽、喀痰あり、抗生剤投与を受けていたが症状改善せず来院した。CXM-AX 1回500mg, 1日3回, 14日間投与により自覚症状、CRPの改善がみられ有効と判定した。この間臨床検査値異常として白血球数減少がみられた。CXM-AX投与前白血球数12,200/mm³であったが、14日間投与終了時白血球数3,100/mm³に減少した。その後の検査は行っていない。

Case 5 71歳, 男性, 急性気管支炎

多発性肺膿瘍症にて経過観察中、3日前から発熱、咳嗽、喀痰、労作時息切れをきたしCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 14日間投与により自覚症状、白血球数、CRP、赤沈などの改善がみられ有効と判定した。

Case 6 25歳, 男性, 急性気管支炎

数日前から微熱、咳嗽、喀痰あり来院、CXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状、CRPの改善がみられ有効と判定した。

Case 7 51歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症に伴う慢性気道感染症にて治療中、発熱、喀痰の膿性化をきたし、CXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 14日間投与により解熱、膿性痰の改善およびCRPの陰性化がみられ有効と判定した。

Case 8 77歳, 男性, 肺炎

脳軟化症後遺症で経過観察中、約2週間前から咳嗽、喀痰が持続し、胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認めCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 14日間投与により自覚症状および胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。CXM-AX投与前、喀痰から *H.*

influenzae が分離されたが、投与終了時には除菌された。

Case 9 39歳, 男性, 肺炎

約2週間前から咳嗽、喀痰ありしだいに増強し、微熱が出現したため来院。胸部レ線にて左下肺野に浸潤影を認めCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状および胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。

Case 10 61歳, 女性, 肺炎

約2週間前から胸痛、咳嗽、喀痰あり持続していたが発熱をきたしたため来院、胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認めCXM-AXを投与した。1回250mg, 1日3回, 7日間投与により自覚症状および胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。

Case 11 72歳, 男性, 肺炎

約3週間前から咳嗽、喀痰あり、しだいに増強したため来院、胸部レ線にて左下肺野に浸潤影を認めCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 14日間投与により自覚症状、胸部レ線所見、CRP、赤沈などの改善がみられ有効と判定した。

Case 12 36歳, 女性, マイコプラズマ肺炎

約3週間前から咳嗽あり近医で抗生剤投与を受けていたが改善せず来院。胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認めCXM-AXを投与した。1回500mg, 1日3回, 11日間投与により咳嗽軽減し、胸部レ線所見の改善を見たが、マイコプラズマ抗体2,560倍と高値を示したため、マイコプラズマ肺炎と診断しCXM-AXの効果を判定不能とした。CXM-AX投与前喀痰から *K. pneumoniae* が分離されたが、投与終了時には除菌された。

III. 考 察

Cefuroxime axetil(CXM-AX)はCefuroxime(CXM)の1-acetoxyethyl ester誘導体であり、それ自体にはほとんど抗菌作用はないが、経口投与されると腸管壁でesteraseにより脱エステル化されCXMとして血中に入り、抗菌作用を発揮する。

CXMの臨床分離株に対する抗菌力は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *N. gonorrhoeae* に対して特に強い抗菌力を示し、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii* 等に対しては既知のβ-ラクタム系経口抗生剤と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示したと報告されている²⁾。私共が測定したCXMの抗菌力は *S. aureus* に対してはAMPCより劣るがCEXより優れCCLと同程度であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対してはCCLより劣るが、CEXおよびAMPCより優れていた。*P. mirabilis* に対しては、CCL

と同程度で AMPC および CEX より優れていた。*E. faecalis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては CCL, CEX 同様ほとんど抗菌力を示さなかった。

また CXM-AX は食後投与により約 50% が CXM として吸収され、その血中濃度は同量の CCL を経口投与した際のそれを上まわる成績が報告されている⁴⁾。

このような特徴を有している CXM-AX の臨床面での有用性を検討するため、急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 4 例、気管支拡張症に伴う慢性気道感染症急性増悪 1 例、肺炎 5 例（マイコプラズマ肺炎 1 例を含む）の計 12 例に対し CXM-AX を使用した。その結果、臨床効果は有効 11 例、判定不能 1 例（マイコプラズマ肺炎の 1 例）であり、100% の有効率が得られた。細菌学的効果では *H. influenzae* および *K. pneumoniae* の各 1 例が除菌されこれらの菌種に対する CXM の優れた抗菌力の反映と考えられた。

副作用として胸やけが 1 例、臨床検査値異常として白

血球数減少が 2 例みられたが、いずれも軽度であり継続投与可能であった。

以上、CXM-AX は各種呼吸器感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えられた。

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) 辻 明良、小川正俊、五島瑛智子、武田憲三、増田順一、田口邦夫、達 彦二、奥村和夫：SN 407 の細菌学的評価。第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム抄録：33、1985
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定、1974 年改訂)、*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 齊藤 篤、嶋田甚五郎、大森雅久、柴 孝也、山路武久、北條敏夫、加地正伸、奥田新一郎、堀誠治、宮原 正、上田 泰：SN 407 にかんする研究。第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム抄録：42、1985

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

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, YOSHIMITSU HAYASHI,
MIZUO TSUZUKI, TOMONORI TASHIRO, TSUYOSHI ITO,
TOSHIYUKI YAMAMOTO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI

Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX) is changed to Cefuroxime (CXM) through de-esterification in the intestinal mucosa, and absorbed as CXM, which exhibits antibacterial activities. We carried out laboratory and clinical studies on CXM and CXM-AX, and obtained the following results.

1) Antibacterial activities :

The MICs of CXM were determined for clinical isolated 277 strains of bacterial species, i. e. *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, and the results were compared with those of Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX) and Amoxicillin (AMPC). CXM was more active than CEX against *S. aureus* and as active as CCL, although less active than AMPC. Against *E. coli* and *K. pneumoniae*, CXM was less active than CCL and more active than CEX and AMPC. The activity of CXM against *P. mirabilis* was comparable to that of CCL and higher than those of AMPC and CEX.

Like CCL and CEX, CXM showed little activity against *E. faecalis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

2) Clinical evaluation :

CXM-AX was administered to a total of 12 patients, i. e. 1 with acute tonsillitis, 1 with acute pharyngitis, 4 with acute bronchitis, 1 with acute exacerbation of chronic RTI, 5 with pneumonia (including 1 patient with mycoplasmal pneumonia). The clinical response was good in 11 cases and the other case (mycoplasmal pneumonia) was not assessable, with the efficacy rate of 100%.

Bacteriologically, strains of *H. influenzae* and *K. pneumoniae* were eradicated in each case.

As for adverse event, heartburn was observed in one patient, and as for abnormal laboratory findings, decrease in WBC counts was noted in 2. All of them, however, were mild and the CXM-AX treatment was continued.