

Cefuroxime axetil (CXM-AX) に関する臨床的研究

岡本 緩子・米津 精文・飯田 夕・榊原 嘉彦・安永 幸二郎

関西医科大学第一内科学講座

上田 良弘・大久保 滉

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は Glaxo 社によって開発された新セフェム系内服剤で、腸管壁で脱エステル化されて Cefuroxime (CXM) として吸収されて抗菌作用を発揮するといわれる。16 例の臨床症例に本剤 1 日 750~1,500 mg を使用し、その有用性および副作用につき検討した。効果判定可能症例 14 例中、呼吸器感染症で 72.7%、尿路感染症では 100% (両者合算して 78.6%) の有効率であった。副作用は 1 例に好酸球増多を認め、また 1 例の多型滲出性紅斑の患者で本剤投与による発疹の増悪と GOT・GPT の一過性上昇を認めた。

さきに Glaxo 社で開発されたセフェム系抗生剤の一種である Cefuroxime (CXM) は注射剤であったが、今回、この誘導体として経口剤の Cefuroxime axetil (CXM-AX) が開発された。その構造式を Fig. 1 に示した。これにつき臨床的效果ならびに副作用の検討を行ったので報告する。

I. 方 法

CXM-AX を投与した症例は男 5 例、女 11 例で、その年齢は 23~79 歳であった。

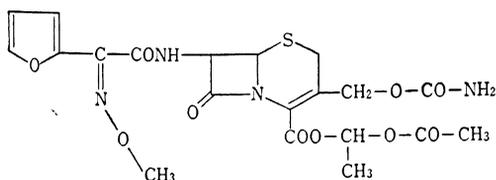
投与量および投与方法は 1 回 250~500 mg を 1 日 2~3 回、原則として食後に内服させた。投与期間は 3 ないし 10 日間である。

効果判定は臨床症状ならびに検査所見の改善の有無を主とし、有効、やや有効、無効の 3 段階とした。なお投与前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても検討した。

効果判定可能症例は、急性気管支炎 6 例、慢性気管支炎急性増悪 4 例、急性扁桃炎 1 例、急性膀胱炎 3 例の計 14 例である。

副作用の検討は、自覚的・他覚的臨床症状の有無について、また検査値については一般検血、肝機能、腎機能を中心に本剤の投与前後の変動について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



II. 成 績

1. 臨床効果

各症例の疾患名、投与量、臨床成績、副作用などを一括して Table 1 に示した。

急性気管支炎 6 例中 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 4 例中 3 例、急性扁桃炎 1 例は有効であった。また急性膀胱炎の 2 例と再発性尿路感染症の 1 例はすべて有効と判定した。

総合的には効果判定対象症例 14 例中、有効 11 例、やや有効 2 例 (ITP に併発した急性気管支炎および気管支喘息に併発した急性気管支炎)、無効 1 例 (潰瘍および高血圧を基礎にもつ慢性気管支炎) で、有効率は 78.6% であった。

対象とした症例中、呼吸器感染症が 11 例と最も多かったが、そのうち 8 例が有効であった。なお尿路感染症の 3 例はすべてに臨床的效果を認めた。

2. 細菌学的効果

本剤が内服剤であり、外来投与で、しかも投与対象例が大多数、軽症例であるため、明確な起炎菌が捉えられてないものがほとんどであるが、少量ながら *S. aureus* を認めた 2 例中消失したのが 1 例、*E. coli* の減少が 1 例あった。

3. 症 例

以下、一部の症例について説明を加える。

症例 No. 8 S. B. 77 歳、男、慢性気管支炎の急性増悪、肺気腫

数年来、肺気腫に伴う慢性気管支炎があった。昭和 60 年 2 月 5 日頃より咳嗽が増強、黄色痰および 38°C 台に近い発熱を認めるようになり、慢性気管支炎の急性増悪と考え、CXM-AX を病日 3 日目より 1 回 250 mg、1

Table 1 Clinical results of CXM-AX treatment

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Isolated bacteria	Daily dose (mg)	Duration (days)	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	T.K.	46 ♀	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (a few)	250×3	3	Good	Eradicated	
2	M.T.	63 ♀	Acute bronchitis (Chr. tonsillitis)	N.D.	250×3	5	Good	Unassessable	
3	T.K.	70 ♀	Acute bronchitis (I.T.P.)	N.D.	250×3	10	Fair	Unassessable	
4	H.S.	38 ♂	Acute bronchitis	Normal flora	500×3	5	Good	Unassessable	Eos. ↑
5	T.Y.	55 ♀	Acute bronchitis	Normal flora	500×3	5	Good	Unassessable	
6	T.T.	23 ♂	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	<i>S. aureus</i> (a few)	500×3	4	Fair	Persisted	
7	M.T.	67 ♂	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Normal flora	250×3	4	Good	Unassessable	
8	S.B.	77 ♂	Acute exacerbation of chr. bronchitis (Lung emphysema)	Normal flora	250×3	7	Good	Unassessable	
9	K.O.	79 ♂	Acute exacerbation of chr. bronchitis (Old pulm tbc)	Normal flora	250×3	10	Good	Unassessable	
10	U.S.	70 ♀	Acute exacerbation of chr. bronchitis (Gastric ulcer, Anemia, Hypertension)	Normal flora	250×3	4	Poor	Unassessable	
11	T.Y.	47 ♀	Acute tonsillitis	Normal flora	500×3	5	Good	Unassessable	
12	M.Y.	33 ♀	Acute cystitis	Unknown	250×3	5	Good	Unassessable	
13	S.O.	40 ♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁷	500×2	6	Good	Reduced	
14	S.K.	70 ♀	Recurrent UTI	<i>Enterococcus</i> (a few)	500×3	7	Good	Unassessable	
15	M.T.	35 ♀	Hypersensitivity inflammation of resp. tract (Erythema exsudativum multiforme)	Normal flora	500×3	3	Unassessable		Exacerbation of Eruption GOT·GPT ↑
16	R.N.	37 ♀	Mycoplasmal pneumonia	Normal flora	250×3	2	Unassessable		

日3回内服させて、症状は漸次改善し、7日間の投与でCRPも(卅)より陰性化したため有効とした。

症例 No. 10 U.S. 70歳、女、慢性気管支炎の急性増悪、胃潰瘍による出血性貧血、高血圧症

上記の基礎疾患で入院中、昭和60年1月17日、突然38°C台の発熱、ついで咳嗽・喀痰を認めるようになり、慢性気管支炎の急性増悪と診断し、CXM-AXを1回250mg、1日3回の投与を4日間行った。諸症状はほとんど軽快せず、以後Cefotetan 1日2gの静注で

治療せしめ得た。したがって本剤の効果は無効とした。

症例 No. 11 T.Y. 47歳、女、急性扁桃炎

昭和60年5月29日、突然、強度の咽頭痛を来し、38~39°C台の発熱を認めたので翌日入院した。扁桃は著明に腫大し、発赤強度で白苔を認めた。CXM-AXを1回500mg、1日3回投与し、4日目より平熱となり5日間の投薬で諸症状がほぼ消失したので有効と判定した。

4. 効果判定除外例

Table 2 Laboratory findings before & after treated with CXM-AX

No.	Case	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosin. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (I.U.)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
		$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$	$\frac{B}{A}$
1	T.K.	12.9	8,700	0	18	12	169	17	0.8
		12.8	5,800	1	21	15	163	14	0.8
2	M.T.	13.8	8,100	1	30	29	209	16	0.8
		13.3	6,000	0	33	34		15	0.7
3	T.K.	12.9	9,900	1.5	14	8	142	16	0.9
		12.1	7,000	2.5	15	9	167	13	0.8
4	H.S.	16.0	12,900	4.5	19	27	175	12	1.1
		14.9	6,800	14.0	25	30	140	14	1.0
5	T.Y.	11.7	6,700	3	19	10	142	17	0.8
6	T.T.	16.2	10,700	2	17	14	195	13	1.1
		15.0	5,100	3	18	18	185	12	1.0
7	M.T.	16.0	11,100	1	23	9	289	13	0.9
		15.1	7,600	2	24	15	222	19	0.9
8	S.B.	12.7	8,000	1	19	9	163	19	0.9
		13.2	4,600	6	26	21	215	23	0.8
9	K.O.	14.0	4,400	1	16	11	179	20	1.1
		14.3	4,500	2	16	12	190	19	1.1
10	U.S.	11.4	12,300	2	17	7	188	12	1.0
		9.3	6,100	2.5	14	7	162	12	1.2
11	T.Y.	12.6	11,800	2	21	12	135	13	0.9
		11.3	5,900	4	24	19	132	14	0.9
12	M.Y.	11.5	8,500	1	18	7	135	9	0.8
		11.8	4,500	1	24	9	136	8	0.8
13	S.O.	15.0	9,900	0.5	18	24	132	13	0.9
		15.3	6,100	3	21	18	131	13	0.9
14	S.K.	13.5	4,700	0	21	12	250	18	0.4
		13.5	2,900	1	21	11	232	16	0.7
15	M.T.	13.4	2,800	0	66	23	127	9	0.8
		13.1	3,600	2	103	60	139	5	0.7
16	R.N.	13.7	8,300	0	38	53	242	15	0.6
		12.4	5,800	3	21	26	73	17	0.6

症例 No. 15 35 歳、女、気道の過敏性炎症、多型滲出性紅斑

昭和 59 年 7 月来、多型滲出性紅斑の診断のもとに副腎皮質ステロイドを本院皮膚科で投与されて一時軽快していた。翌年 1 月 10 日再び前回同様の発疹を生じ、近医でヒスタグロビン・抗ヒスタミン剤の投与を受けたが軽快せず、やがて咳嗽・咽頭痛・発熱を伴うようになり消炎酵素剤や Dibecacin が使用されたが効果なく、当院を訪れた。CXM-AX を 1 日 1.5g 3 日間使用したが、39°C 台の発熱、発疹の増悪、咽頭痛が持続するため中止した。なお本剤投与後 GOT・GPT の上昇を認めたが中止 3 日目に正常化したので本剤との関係が疑われた。

なお、この症例はその後、副腎皮質ステロイド剤ですべての症状が改善されていることより、呼吸器症状も過敏性のもと考えられたので CXM-AX の臨床効果判定より除外した。

症例 No. 16 37 歳、女、マイコプラズマ肺炎

本剤投与 3 日目にマイコプラズマ肺炎であることが判明したので、本剤の臨床効果判定より除外した。

5. 副作用

本剤投与前後における自・他覚的作用の発現状態を検討し、同時に Table 2 に示すような一般血液所見、肝・腎機能検査を実施した。症例 No. 4 で好酸球が本剤投与前 4.5%、投与後 14% (実数 952)、中止 3 日目に 5% と一過性の上昇を認めた。

また症例 No. 15 に本剤投与後、発疹の増悪と GOT・GPT の上昇が認められ、中止により元に復した。その他の症例には自・他覚的に何ら副作用はみられなかった。

III. 考 按

CXM-AX は CXM の 1-acetoxyethyl ester で英国 Glaxo 社で開発された経口セフェム剤である。本剤は腸管壁で脱エステル化されて CXM として吸収されて抗菌力を発揮する。CXM は 3 位に carbamoyloxymethyl 基をもち、生体内で不活化されず¹⁻²⁾。すでに第 26 回日本化学療法学会総会でその安全性と有用性が評価された

抗生剤である³⁾。

われわれも以前、CXM については基礎的・臨床的に検討し、報告した。すなわち、その抗菌力は *S. aureus* については Cephalothin (CET)、Cephaloridine (CER) および Cefazolin (CEZ) より劣るが、これらの薬剤に耐性の *E. coli*、*Klebsiella* および *Proteus* に対する抗菌力が優れていること、ラットでの臓器内濃度では CEZ に類似しているが、肝内濃度は CXM の方が高いこと、および臨床的にかなりの基礎疾患をもつ患者にも有効であることを認めている。

CXM-AX は生体内で CXM として抗菌力を発揮する内服薬で、今回われわれがこれを呼吸器感染症および尿路感染症の計 14 例に使用した成績では、全体的には 78.6% の有効率 (うち尿路感染症では 100%) であった。胆道感染症例が 1 例もなかったが、前に経験した実験成績より見て、これらにも有用であろうと考えられる。

副作用として 1 例に好酸球の増多を認めた。また、後日、副腎皮質ステロイドの使用で諸症状の軽快を認めたことより過敏性呼吸器疾患と考えられた症例に本剤投与後、発疹の増悪と GOT・GPT の上昇があったがこれは中止により軽快した。

その他には特記すべき副作用が認められず、本剤は従来のセフェム系内服抗生剤と同様に有用な経口抗菌剤と考えられた。

文 献

- 1) NORRBY, R.; R. D. FOORD & P. HEDLUND: Clinical and pharmacokinetic studies on cefuroxime. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 355~362, 1977
- 2) FOORD, R. D.: Cefuroxime: Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 741~747, 1976
- 3) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。Cefuroxime, 東京, 1978
- 4) 大久保滉, 岡本綾子, 呉 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefuroxime の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-6): 415~427, 1979

CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

YURUKO OKAMOTO, SEIBUN YONEZU, YUBE IIDA,

YOSHIHIKO SAKAKIBARA and KOJIRO YASUNAGA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO

Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University, Kyoto

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new cephem developed by Glaxo Group Research Ltd., was examined for its clinical usefulness.

The results obtained were as follows.

CXM-AX therapy (0.25—0.5 g \times 2—3/day for 3—10 days) was effective in eight patients out of eleven with RTI, as well as in all of the three UTI patients.

As for the untoward reaction to the therapy, out of 16 administered cases, one showed eosinophilia, and another slight exacerbation of eruption and elevation of S-GOT·GPT.