

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の呼吸器感染症に対する臨床的検討

二木 芳人・角 優・中川 義久
日野 二郎・川西 正泰・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科

新しい経口セフェム系抗生物質である Cefuroxime axetil (CXM-AX) につき、呼吸器感染症 19 例を対象として臨床的有用性ならびに安全性の検討を行い以下の成績を得た。

急性気管支炎 2 例、肺炎 2 例、慢性気管支炎 8 例、肺気腫 2 例、感染性喘息 2 例、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、中葉症候群各 1 例の 19 例に対し、本剤 1 回 250~500 mg 1 日 2~3 回、3~14 日間使用した結果、その有効率は有効 15、やや有効 3、判定不能 1 の 83.3% であった。慢性下気道感染症 14 例については 78.6% の有効率を示した。

副作用は 1 例で軽度の胸やけを認め、また臨床検査成績では、4 例で軽度・一過性の好酸球増多を、1 例で白血球減少を、また 2 例で軽度の GOT 上昇を認めた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、英国 Glaxo 社で新しく開発された経口セフェム系抗生物質であり、既に臨床に広く応用されている Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である¹⁾。本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく、経口投与後、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 Pro-drug で¹⁻³⁾、Fig. 1 に示すとき構造式を有する。

CXM はグラム陰性桿菌群を中心に勝れた抗菌活性を示し、各種細菌の産生する β -lactamase に安定性も高い為、既存の各種経口セフェム剤に比して呼吸器感染症領域においても十分な有用性が期待し得るものである。今回我々は、この CXM-AX につき呼吸器感染症 19 例を対象として臨床的有用性ならびに安全性の検討を行い若干の成績を得たので報告する。

I. 研究方法

本剤使用症例は昭和 59 年 5 月から昭和 60 年 7 月までに当科外来を受診した呼吸器感染症患者 19 例で、その内訳は急性気管支炎 2 例、肺炎 2 例、慢性気管支炎 8 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺気腫 2 例、感染を伴った気管支喘息 2 例、気管支拡張症 1 例および中葉症候

群 1 例である。年齢分布は 33~79 歳、平均 60.2 歳で、性別は女性 5 例、男性 14 例であった。これらに対して 13 例では本剤 1 回 250 mg 1 日 3 回毎食後の内服、2 例では 1 回 500 mg 1 日 3 回毎食後の内服、また 4 例では 1 回 500 mg 1 日 2 回朝・夕食後内服で投与した。投与期間は 3~14 日間であった。

臨床効果の判定は、発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰などの自覚症状および胸部ラ音、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数などの改善の程度、ならびに起炎菌の明確であった症例ではその消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。

さらに本剤使用前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても可能なかぎり実施し検討した。

II. 成績

本剤使用 19 症例の性、年齢、診断名、分離菌、薬剤投与量および臨床的・細菌学的効果の一覧を Table 1 に示した。

急性気管支炎の 2 例は、いずれも本剤 1 回 250 mg 1 日 3 回の 3~7 日間投与で解熱、もしくは咳嗽、喀痰等の自覚症状の改善を得て有効であった。しかし、症例 2 では投与 2 日目より薬剤内服後の“胸やけ”を強く自覚し、4 日目に総量 2,250 mg 内服した時点で服用を中止している。症状は服用中止後翌日には消失しており、本剤の副作用と考えられた。

肺炎の 2 例は、ともに基礎疾患のない中高齢者に発症をみたものであるが、1 例では起炎菌を明らかにし得なかった。症例 3 は、約 3 週間前から肺炎にて入院加療後、退院 1 週間後に外来受診した例であるが、退院 3 日後頃より、再び咳嗽、喀痰増加傾向を示し、X 線上も退

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

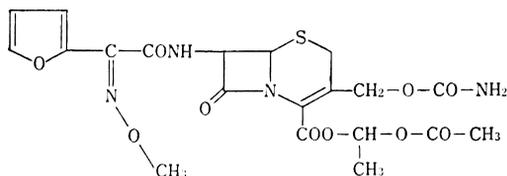


Table 1 Clinical efficacy of Cefuroxime axetil (CXM-AX)

Case	Age Sex	Diagnosis	Underline dis. or complication	Isolated organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1 H.O.	58 M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	N.F.	250 mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
2 M.H.	47 F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>K. pneumoniae</i>	250 mg × 3 × 3	Eradicated	Good	Chest burn
3 S.M.	51 M	Pneumonia	—	N.D.	250 mg × 3 × 14	Unevaluable	Good	—
4 T.M.	71 M	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	250 mg × 3 × 10	Eradicated	Good	—
5 S.I.	64 F	Chronic bronchitis	Old pulm. tuberculosis	<i>H. influenzae</i>	250 mg × 3 × 11	Eradicated	Good	—
6 T.K.	68 F	Chronic bronchitis	Old pulm. tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i>	500 mg × 2 × 7	Eradicated	Good	—
7 I.S.	73 M	Chronic bronchitis	Perkinsonisms	N.F.	500 mg × 3 × 4	Unevaluable	Good	—
8 Y.A.	79 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	500 mg × 2 × 7	Eradicated	Good	—
9 K.Y.	58 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	N.F.	500 mg × 2 × 7	Unevaluable	Good	—
10 E.O.	53 M	Chronic sino-bronchitis	—	N.F.	250 mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
11 Y.S.	75 M	Chronic bronchitis	P. fibrosis	N.D.	250 mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
12 S.I.	65 F	Chronic bronchitis	Old pulm. tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i>	250 mg × 3 × 7	Eradicated	Good	—
13 K.O.	36 M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	250 mg × 3 × 7	Persisted	Fair	—
14 S.M.	67 M	Pulmonary emphysema	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	500 mg × 3 × 7	→ <i>B. catarrhalis</i>	Fair	—
15 K.D.	76 M	Pulmonary emphysema	Angina Hypertension	N.F.	500 mg × 2 × 7	Unevaluable	Fair	—
16 T.S.	66 M	Bronchial asthma with infection	IHD Chr. Hepatitis	N.F.	250 mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
17 K.N.	48 M	Bronchial asthma with infection	D.M.	N.F.	250 mg × 3 × 3	Unevaluable		
18 T.S.	33 M	Bronchiectasis	—	<i>S. pneumoniae</i>	250 mg × 3 × 14	Unknown	Good	—
19 E.T.	55 F	Middle lobe syndrome	Atypical mycobacteriosis	N.D.	250 mg × 3 × 14	Unevaluable	Good	—

院時に比し若干増悪傾向を認めた為本剤1回250mg1日3回の投与を行った。14日間の使用でX線上の陰影はほぼ消失し、自覚症状も改善をみた。

慢性気管支炎の症例5~12(症例10は慢性副鼻腔炎気管支炎症候群)では、4例で1回250mg1日3回、また残りの4例では1回500mg1日2~3回の投与を行ったが、全例有効の優れた成績を得た。起炎菌は *H. influenzae*, *K. pneumoniae* を各々2例で認めたが、いずれも7~11日間の本剤投与で陰性化している。

症例13のびまん性汎細気管支炎例は、以前から *H. influenzae* による感染増悪をくり返しており、OfloxacinやCiprofloxacin(CPFX)等の新しいQuinolone系の合成抗菌剤で良好なcontrolが得られていた例である。今回も発熱、膿性痰の増加等を訴えて来院し、治療前の喀痰からは *H. influenzae* を 28×10^6 cfu/ml 認め、本剤1回250mg1日3回の投与を開始した。しかし、7日間の投与で咳嗽、喀痰はやや減じたが、喀痰中の *H. influenzae* は不変 (57×10^6 cfu/ml)、白血球数やCRP値の正常化も得られない為、患者自身の希望もあってCPFX投与(200mg \times 3/日)に変更した。CPFXは8日間の投与で十分な臨床的効果を示し、菌陰性化も得られた。

肺気腫に感染を併発した症例14,15では、各々1回500mg1日2~3回の投与としたが、症例14では投与前の喀痰から *B. catarrhalis* および *H. influenzae* が分離されていた。1日1,500mg7日間投与した結果、*H. influenzae* は消失をみたが *B. catarrhalis* は不変であった。また、検査成績上は白血球数等の改善は得たが咳嗽・喀痰、胸部ラ音等はほぼ不変の為、やや有効と評価した。症例15も、本剤1日1,000mg7日間の使用にもかかわらず、自覚所見の改善は不十分で、同じくやや有効と評価した。

感染を伴った喘息の2例中、症例17は、喘息症状の増悪に伴い、膿性痰・咳嗽が増強した為本剤の投与を開始したが、3日後に喘息症状の悪化をみ、ステロイド剤投与のやむなきに至った為、臨床効果ならびに安全性の評価からは除外した。他の1例(症例16)は、本剤1回250mg1日3回、7日間の投与で臨床効果は有効であった。

症例18,19の気管支拡張症および中葉症候群の2例は、いずれも本剤250mg1日3回、14日間の投与で自覚症状の改善が得られ有効であった。

以上19例中効果判定可能な18例における有効率は、有効15、やや有効3、無効0の83.3%であり、慢性気道感染症の13例での有効率は76.9%であった(Table 2)。また細菌学的には *S. pneumoniae* 1, *K.*

pneumoniae 3, *H. influenzae* 4, *H. influenzae* と *B. catarrhalis* の混合感染1の計8例で起炎菌が明らかであったが、うち *H. influenzae* の1例と混合感染例での *B. catarrhalis* は CXM-AX 治療後も陰性化せず、いずれも臨床的にはやや有効と評価されていた。

副作用は1例(症例2)で“胸やけ”を認めたのみであった(前述)。また、本剤投与前後の臨床検査成績では(Table 2)、検査し得た範囲で4例(症例2,8,9,19)で投与後軽度、一過性の好酸球増多を、白血球減少を1例(症例4)に、また軽度のGOT上昇を2例(症例4,5)に認めた。症例16のGOT上昇は、基礎疾患の慢性肝炎に由来するもので本剤の影響とは考えていない。

III. 考 察

呼吸器感染症領域における既存の経口セフェム剤の有用性は、その抗菌力および体内動態等を総合的に評価した場合、決して十分なものではないと考えられる。特に外来受診症例において起炎菌頻度の高い *S. pneumoniae* や *S. pyogenes* あるいは *H. influenzae* 等に対する抗菌活性は Ampicillin (ABPC) 等に明らかに劣るものであり¹⁾、第一次選択剤としての信頼性は、やはり Amoxicillin (AMPC) や Bacampicillin (BAPC) に優るものではなかった⁴⁾。しかし、これらペニシリン系内服薬も近年 *H. influenzae* や *S. aureus* の耐性化が大きな問題^{5,6)} となっており、その対策として β -lactamase 阻害剤あるいは新しい Quinolone 系の合成抗菌剤等が相次いで開発され、既に一部は広く臨床使用されている。

これにやや遅れて経口セフェム剤も最近開発が目ざましく、今回検討した CXM-AX もその一つである。本剤の抗菌力は、*S. pneumoniae* や *S. pyogenes* に対しては各々 MIC のピークは 0.1 μ g/ml 以下で ABPC に比肩するものと報告されており、Cefaclor (CCL) には数段階優る成績と考えられる¹⁾。また *H. influenzae* に対しても 1.56 μ g/ml 以下で 95% 以上が感性株で、CCL には 2段階程度優り、また ABPC 耐性株にも良好な抗菌活性を示すようである¹⁾。*B. catarrhalis* については CCL と同等で、*E. coli* や *K. pneumoniae* については逆に CCL に 1~2段階劣る成績ではあるが¹⁾、先にも述べたごとく、外来における呼吸器感染症の主要感染菌種に対しては、ABPC を上回る抗菌活性を有するわけであり、この点では第一次選択剤として十分に評価し得るものと考えられる。また、今回の我々の臨床的検討成績では、慢性下気道感染症にも 76.9% と経口剤としては優れた成績が得られているが、症例13のびまん性汎細気管支炎例のごとく、やや重症度の高い疾患群に対しては、その有効性も新しい Quinolone 系の合成抗菌剤には若干劣るものと考えられた。

Table 2 Laboratory findings of patients treated with Cefuroxime axetil (CXM-AX)

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		S-GPT (i.u.)		S-GOT (i.u.)		Al-Pase (i.u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
1 H.O.	45.4	41.2	15.3	15.1	498	495	10,800	9,000	7	13	18	22	16	18	60	61	21	18	1.3	1.2	
2 M.H.	39.5	35.9	13.0	11.8	426	388	6,500	6,100	4	13	10	10	9	12	46	40	8	7	0.7	0.6	
3 S.M.	44.4	43.9	14.5	14.2	456	439	3,800	4,000	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4 T.M.	34.7	33.9	11.0	10.7	359	345	5,200	2,000	1	1	12	25	8	28	62	72	19	16	0.8	1.1	
5 S.I.	39.6	38.8	12.9	12.8	402	394	5,200	3,700	0	3	9	24	28	40	96	94	11	-	0.5	-	
6 T.K.	35.6	38.0	12.0	12.9	410	438	8,800	5,700	1	1	10	13	13	14	50	50	15	16	0.6	0.6	
7 I.S.	40.2	37.8	13.2	12.5	408	389	5,900	4,800	6	2	21	26	15	24	68	59	20	13	1.3	1.2	
8 Y.A.	36.6	37.8	12.4	12.1	381	389	10,100	8,000	1	7	9	5	25	14	114	98	14	11	0.8	0.9	
9 K.Y.	45.5	45.0	14.9	14.7	477	471	8,000	9,400	2	14	-	24	-	18	-	59	-	13	-	0.9	-
10 E.O.	41.8	41.5	13.6	13.4	475	474	6,800	5,600	-	2	8	10	11	14	56	52	19	16	0.9	0.8	
11 Y.S.	38.7	37.4	12.5	12.2	406	393	4,000	4,700	5	2	7	8	12	12	86	77	20	25	0.8	1.0	
12 S.I.	38.8	-	12.8	-	394	-	7,800	4,000	1	2	36	28	40	38	-	-	-	-	-	-	-
13 K.O.	45.4	42.5	15.0	14.3	513	480	14,200	14,400	0	1	13	10	14	11	62	54	15	11	0.7	0.7	
14 S.M.	39.9	36.9	13.0	11.8	432	392	9,700	6,100	-	3	33	31	35	27	38	30	44	9	1.3	0.7	
15 K.D.	43.4	44.7	14.1	14.2	487	483	7,400	8,300	1	3	10	14	16	18	79	81	11	13	0.9	0.8	
16 T.S.	40.9	39.4	13.9	13.9	443	426	5,900	3,900	11	14	64	64	36	54	119	108	19	18	1.0	0.9	
17 K.N.	44.7	-	15.4	-	483	-	6,500	6,300	6	4	28	-	25	-	58	-	11	-	1.0	-	
18 T.S.	45.6	45.0	15.8	15.2	549	544	11,000	9,000	1	2	14	-	16	-	71	-	22	-	0.8	-	
19 E.T.	32.8	34.6	10.3	10.9	345	364	5,500	4,800	1	6	13	13	13	13	74	74	11	12	0.7	0.8	

本剤の投与量については、急性の呼吸器感染症に対しては1回 250 mg 1日3回の投与で十分な効果を期待し得るものと考えられるが、血中濃度や喀痰移行性等¹⁾を合わせ考えた場合、慢性気道感染症では1回投与量を500 mg とする方が望ましいように思われた。

安全性については、我々の検討成績ではやや検査値異常の出現率が高かったが、全国集計成績¹⁾では好酸球増多 2.2%、GOT 上昇 0.8% 等の成績で、特に他剤に比して問題はないようである。

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，1988
- 2) WILLIAMS, P. E. O. & S. M. HARDING: The ab-

solute bioavailability of oral Cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 191~196, 1984

- 3) WISE, R.; S. A. BENNETT & J. PENT: The Pharmacokinetics of orally absorbed. Cefuroxime compared with amoxycillin/clavulanic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 603~610, 1984
- 4) 二木芳人: 最近の呼吸器感染症とその治療。香川県病院薬剤師会報 4: 4~14, 1986
- 5) 松本慶蔵, 副島林造, 二木芳人他: 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況—全国 12 施設による共同研究— *Chemotherapy.* 33, 8: 673~681, 1985
- 6) 横田 健: メチシリンセフェム耐性黄色ブドウ球菌, 感染・炎症・免疫 14: 87~97, 1984

CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOSHIHITO NIKI, MASARU SUMI, YOSHIHISA NAKAGAWA,
JIRO HINO, MASAYOSHI KAWANISHI and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases,
Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral cephem, was administered to 19 patients with respiratory tract infections, at the 250 mg—500 mg dose twice or three times a day for 3—14 days. And the clinical efficacy and safety were evaluated in 18 patients (2 acute bronchitis, 2 pneumonia, 8 chronic bronchitis, 2 pulmonary emphysema and 1 each of asthma with infection, diffuse panbronchiolitis, bronchiectasis and middle lobe syndrome).

Clinical efficacy was "good" in 15 and "fair" in 3, and the efficacy rate was 83.3%.

As a side effect, heartburn was observed in one case. In 4 cases, slight and transient eosinophilia, in one case leukocytopenia and in 2 cases slight elevation of GOT were observed.