

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・石丸敏之・仁保喜之  
九州大学第一内科, 医療技術短大部

新しく開発された経口用 cephalosporin 系抗生物質である Cefuroxime axetil (CXM-AX) について基礎的, 臨床的検討を行った。

最近の臨床分離株に対する Cefuroxime (CXM) の MIC を測定したところ, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の占める割合が *S. aureus* 76%, *E. faecalis* 8%, *E. coli* 82%, *K. pneumoniae* 75%, *K. oxytoca* 100%, *E. cloacae* 44%, *E. aerogenes* 56%, *S. marcescens* 4%, *P. mirabilis* 80%, *P. vulgaris* 0%, *M. morgani* 40%, *Citrobacter* spp. 48%, *A. calcoaceticus* 50%, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *P. maltophilia* 0% であった。

3名の健康成人男子に CXM-AX の 500 mg を食後 30 分に内服させたところ, 平均値で3時間後に 4.5  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られ, 8時間後も 0.6  $\mu\text{g/ml}$  が認められた。このときの尿中排泄率は2~4時間後が最もよく, 8時間後までの平均累積排泄率は 50% であった。

呼吸器感染症9例, 尿路感染症2例, リンパ節炎1例の計12例に CXM-AX を1日 0.5~1.5 g, 3~47日間使用したところ, 著効3例, 有効6例, やや有効1例, 無効2例で有効率は75%であった。*H. influenzae*, *S. pneumoniae* による呼吸器感染症, *E. coli* による尿路感染症にとくに有効であった。副作用としては何ら認められなかったが, 臨床検査成績で GPT 上昇1例, 好酸球増多が3例に認められた。

新しく内服剤として開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cefuroxime axetil (CXM-AX) は, Fig. 1 に示すように, Cefuroxime (CXM) の4位の carboxyl 基に acetoxyethyl 基がエステル結合されたもので, それ自体は殆んど抗菌作用がないものの, 腸管壁の esterase により加水分解されて抗菌活性のある CXM として吸収されるものと言われている<sup>1)</sup>。

CXM はすでに日常の臨床で注射剤として広く使用されているものであり,  $\beta$ -lactamase に安定で, 従来の経口用 Cephalosporin 系薬剤にはない広域の抗菌スペクトラムを有している<sup>2)</sup>。

そこで, 最近の臨床分離株に対する CXM の抗菌力を検討するとともに, 健康成人に CXM-AX を内服させたときの血清中 CXM 濃度と尿中排泄量を測定した。同時に CXM-AX を臨床応用したときの臨床効果と副

作用の有無, 有用性について検討したので報告する。

## I. 材料及び方法

## 1. 臨床分離菌に対する CXM の抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から, 主として昭和59年1月から10月までの間に分離された *S. aureus* 29株, *E. faecalis* 26株, *E. coli* 27株, *K. pneumoniae* 24株, *K. oxytoca* 1株, *E. cloacae* 18株, *E. aerogenes* 9株, *S. marcescens* 27株, *P. mirabilis* 15株, *P. vulgaris* 6株, *M. morgani* 5株, *Citrobacter* spp. 25株, *P. aeruginosa* 26株, *P. cepacia* 1株, *P. maltophilia* 1株, *A. calcoaceticus* 2株の計242株について, 日本化学療法学会標準法に準じて CXM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定培地としては Mueller-Hinton 培地 (BBL) を使用し, 接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの (Inoculum size:  $10^8$  cells/ml と表示) を用いた。

## 2. 血清中及び尿中 CXM 濃度測定

Table 1 に示した健康成人男子3名に 500 mg の CXM-AX (250 mg 錠2個) を朝食後 30 分に約 100 ml の水で内服させた。このときの内服前, 内服後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 時間にそれぞれ約 5 ml 採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前, 内服後

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

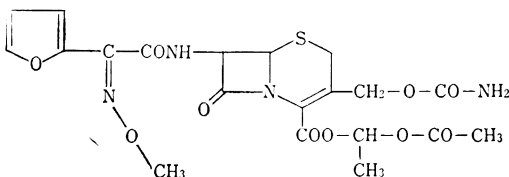


Table 1 Background of healthy volunteers

Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m <sup>2</sup> )
K.T.	45	M	162.0	63.0	1.66
T.T.	35	M	168.0	58.0	1.64
M.S.	33	M	167.0	56.0	1.61
Mean	37.7		165.7	59.0	1.64
±S.D.	±6.4		±3.2	±3.6	±0.03

2, 4, 6, 8 時間に完全に排尿させ、その尿量を測定してからその一部を採取した。これらの血清及び尿は CXM 濃度測定時まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

血清中及び尿中 CXM 濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によった。すなわち、測定用培地には Nutrient agar (BBL) にクエン酸ナトリウムを 1% に添加したもの (pH 6.5) を用い、*B. subtilis* を  $0.9 \times 10^6$  spores/ml になるように加えた。標準曲線作成のための標準液は、血清中濃度測定にはモントロール I (国際試薬)、尿中濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) により作成した。

得られた血清中 CXM 濃度の経時的推移について、one compartment open model による lag time のついた計算式を用いて最小二乗法で薬動学的係数を算出した。

### 3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科にて昭和 59 年 12 月から昭和 61 年 1 月までの間に加療された入院及び外来患者の呼吸器感染症 9 例 (うち 3 例は同一例)、尿路感染症 2 例、その他 1 例の計 12 例に CXM-AX を使用した。

CXM-AX の使用法、用量は、原則として 1 回 1~2 錠 (250 mg (力価) 錠) を 1 日 2~3 回、食後 30~60 分に内服させた。しかし、ときに就寝前を追加して 1 日 4 回とした。投与期間は原則として 3~14 日としたが、慢性疾患では 30 日以上長期使用することもあった。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と胸部 X 線写真や尿所見などの局所炎症所見及び起炎菌の消失などによった。すなわち、自覚症状が消失し、局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、白血球増多の正常化、CRP の陰性化、赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし、とくに 1 週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状や局所炎症所見のある程度の改善はみられたが、起炎菌が残存したり、臨床検査成績の完全な正常化が認められなかったとき「やや有効」とした。これら自覚症状の改善、局所炎症所見や臨床検査成績の正常化が認められなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果の判定は起炎菌の消長を可能な限り追及

し、その消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」、「不明」と判定した。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

## II. 成 績

### 1. 臨床分離菌に対する CXM の抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から最近分離された菌株について CXM の MIC を測定し、その累積百分率をみたのが Table 2 である。

グラム陽性球菌については、*S. aureus* の 76% が  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  の感受性株で、 $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  が少数あるものの、残りの多くは  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。また、*E. faecalis* は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 8% に認められるものの大部分が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。

グラム陰性桿菌では、感受性株はすべて  $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、その多くは  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  で、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株も多くの菌種で認められた。菌種ごとにみても、*E. coli* はすべて  $25 \mu\text{g/ml}$  以下であったが、その多くは  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  が 46% と多かったが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下は 75% で、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 8% に認められた。*K. oxytoca* の 1 株は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  とむしろ感受性株であった。*E. cloacae* は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 44% と少なく、 $50 \mu\text{g/ml}$  以下が 67% で、*E. aerogenes* は 56% が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であったが、その他は  $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であった。*S. marcescens* は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  が 4% にすぎず、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上が 74% と多かった。*P. mirabilis* は 80% が  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  とグラム陰性桿菌では最も感受性の高いものであったが、残りのものは  $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上の耐性株であった。一方、*P. vulgaris* は 50% が  $25 \mu\text{g/ml}$  で、*M. morgani* も 40% が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であったが、その他は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。*Citrobacter* spp. は幅広く分布し、耐性株が多かったが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 48% であった。*P. aeruginosa* 及び *P. maltophilia* はすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、*P. cepacia* の 1 株は  $25 \mu\text{g/ml}$ 、*A. calcoaceticus* の 2 株は  $12.5$  と  $25 \mu\text{g/ml}$  であった。

### 2. CXM-AX 内服時の吸収、排泄

3 名の健康成人男子に CXM-AX の 500 mg を食後 30 分に内服させたときの血清中 CXM 濃度を表示したのが Table 3 である。3 名とも 30 分後から血清中に CXM 活性が認められ、1~1.5 時間後にはほぼ  $1.0 \mu\text{g/ml}$  以上となり、3~4 時間後に  $3.6 \sim 5.2 \mu\text{g/ml}$  の最高値となって、6 時間後まではほぼ  $1.0 \mu\text{g/ml}$  以上の濃度

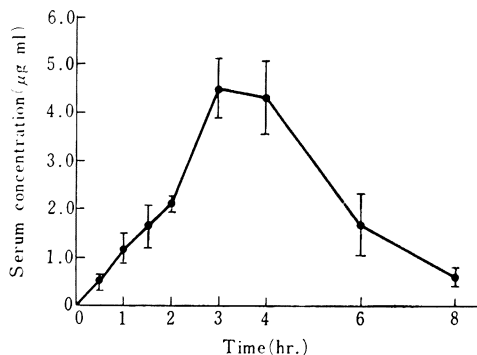
Table 2 Activity of CXM against clinical isolates

Strain (No.)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
<i>S. aureus</i> (29)						72	76			79	83		100
<i>E. faecalis</i> (26)			4						8		12	23	100
<i>E. coli</i> (27)							4	48	82	100			
<i>K. pneumoniae</i> (24)						4	46	67	75	92			100
<i>K. oxytoca</i> (1)						100							
<i>E. cloacae</i> (18)							11	28	44	56	67		100
<i>E. aerogenes</i> (9)								44	56	67		78	100
<i>S. marcescens</i> (27)									4	11	22	26	100
<i>P. mirabilis</i> (15)						47	80					93	100
<i>P. vulgaris</i> (6)										50			100
<i>M. morgani</i> (5)						40						80	100
<i>Citrobacter</i> spp. (25)							16	40	48	56	64	72	100
<i>A. calcoaceticus</i> (2)									50	100			
<i>P. aeruginosa</i> (26)													100
<i>P. cepacia</i> (1)										100			
<i>P. maltophilia</i> (1)													100

Table 3 Serum levels of CXM after the oral administration of CXM-AX 500 mg

Case	Serum concentration of CXM ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
K.T.	0	0.57	1.47	2.10	2.30	4.25	4.48	2.20	0.89
T.T.	0	0.39	0.85	1.43	2.00	4.03	3.55	0.98	0.35
M.S.	0	0.60	1.19	1.50	2.00	5.20	5.00	1.78	0.55
Mean $\pm$ S.D.	0	0.52 $\pm 0.11$	1.17 $\pm 0.31$	1.68 $\pm 0.37$	2.10 $\pm 0.17$	4.49 $\pm 0.62$	4.34 $\pm 0.73$	1.65 $\pm 0.62$	0.60 $\pm 0.27$

Fig. 2 Mean serum level of CXM after the oral administration of CXM-AX 500 mg



が持続した。しかし、8時間後には  $0.9 \mu\text{g/ml}$  以下となり、最低値は  $0.35 \mu\text{g/ml}$  まで減少した。これら3名の血清中 CXM 濃度の平均値を図示したのが Fig. 2 であるが、30分後から上昇し、1時間後からは  $1.0 \mu\text{g/ml}$  以上となり、2時間後は  $2.1 \mu\text{g/ml}$  であるが、3時間後は  $4.5 \mu\text{g/ml}$  と急増してピーク値となり、4時間後まではあまり減少せず、6時間後に  $1.7 \mu\text{g/ml}$  まで減少し、8時間後は  $0.6 \mu\text{g/ml}$  であった。

これらの血清中 CXM 濃度の経時的推移から算出された薬動学的係数を表したものが Table 4 である。その平均値の主なものをみると、 $V_d$  が  $61.1 l$  と大きく、 $T_{max}$  が 3.1 時間で  $C_{max}$  が  $3.37 \mu\text{g/ml}$  であり、 $T_{1/2}$  は 1.94 時間、 $AUC$  が  $19.9 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$  となっ

Table 4 Pharmacokinetic parameters of CXM after the oral administration of CXM-AX 500 mg

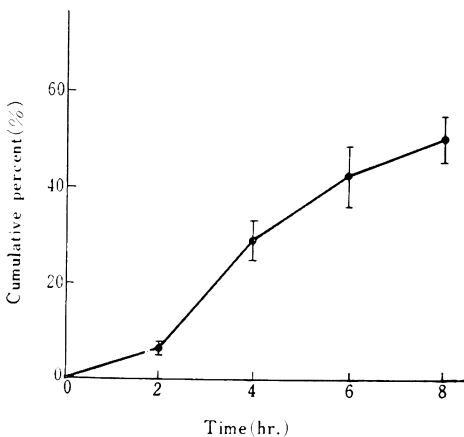
Case	Ka (h <sup>-1</sup> )	Kel (h <sup>-1</sup> )	Vd (L)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	Lag time (h)	T1/2 (h)	AUC (μg·h/ml)	Clse (h <sup>-1</sup> )
K.T.	0.4136	0.3419	56.4	3.32	3.57	0.67	2.03	22.65	22.07
T.T.	0.4830	0.3848	71.3	2.87	2.87	0.56	1.80	15.41	32.45
M.S.	0.4327	0.3489	55.5	3.12	3.68	0.55	1.99	21.53	23.22
Mean ± S.D.	0.4431 ±0.0358	0.3585 ±0.0230	61.1 ±8.9	3.10 ±0.23	3.37 ±0.44	0.59 ±0.07	1.94 ±0.12	19.86 ±3.90	25.91 ±5.69

Table 5 Urinary excretions of CXM after the oral administration of CXM-AX 500mg

Case	0 h		0 ~ 2 h			2 ~ 4 h			4 ~ 6 h			6 ~ 8 h			0~8h
	V	C	V	C	R	V	C	R	V	C	R	V	C	R	R
K.T.	65	0	95	0.355	6.7	95	1.300	24.7	80	0.690	11.0	90	0.425	7.7	50.1
T.T.	100	0	100	0.260	5.2	90	1.070	19.3	135	0.430	11.6	75	0.610	9.1	45.2
M.S.	71	0	285	0.122	7.0	188	0.650	24.4	285	0.320	18.2	178	0.155	5.5	55.1
Mean ±S.D.		0		0.246 ±0.117	6.3 ±1.0		1.007 ±0.330	22.8 ±3.0		0.480 ±0.190	13.6 ±4.0		0.397 ±0.229	7.4 ±1.8	50.1 ±5.0

V: Urine volume (ml), C: Urinary concentration of CXM (mg/ml), R: Urinary excretion rate (%)

Fig. 3 Mean cumulative urinary excretion rate of CXM after the oral administration of CXM-AX 500 mg



て、それらの個人差は比較的小さいものであった。

このときの CXM の尿中排泄状況をみたのが Table 5 である。尿中 CXM 濃度は最初の 2 時間は 122~355 μg/ml と比較的低値であったが、2~4 時間は 650~1,300 μg/ml と高濃度となり、その後も 155~690 μg/ml と比較的高濃度なものとして排泄されていた。そこで、CXM の経時的な尿中排泄率の平均値をみると、最初の 2 時間は 6.3% と少ないが、2~4 時間が 22.8% と多

く、ついで 4~6 時間が 13.6%、6~8 時間が 7.4% であり、8 時間後までの平均累積尿中排泄率は 50.1% であった。これらの平均尿中排泄率の累積百分率をみたのが Fig. 3 である。

### 3. 臨床効果と副作用

CXM-AX を臨床応用した症例は、Table 6 に示すように、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 6 例、急性咽喉炎及び扁桃炎 2 例、急性膀胱炎 2 例、リンパ節炎 1 例の計 12 例で、38 歳から 73 歳までの男子 6 例、女子 6 例であった。このうちの 3 例は同一症例で、1 ヶ月以上の間隔を置いて再燃してきたものであり、投与方法が大きく異なったために別個のものとして取扱った。これらの症例は 1 例を除いて何らかの基礎疾患を有しており、とくに呼吸器感染症では気管支拡張症、肺葉切除術後の肋膜癒着といった難治性要因といえるものだった。そのほか膠原病や自己免疫疾患のためにステロイド剤の投与されているものが 3 例と多かった。

起炎菌は呼吸器感染症では *H. influenzae* が最も多く、*E. coli* や *K. pneumoniae* といったグラム陰性桿菌のほか、*S. pneumoniae*、 $\beta$ -streptococcus、*S. pyogenes* といったものであり、複数菌のこともあった。尿路感染症はいずれも *E. coli* によるもので、リンパ節炎は起炎菌不明であったが、咽喉粘液からは *K. pneumoniae* と *S. aureus* が検出されていた。

CXM-AX の使用量は 1 日 0.5~1.5 g、分 2~4 で、

Table 6 Clinical results of cases treated with CXM-AX

Case	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dose of CXM-AX (g × d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
T.Y.	68	F	59	Acute bronchitis	Bronchial asthma Hashimoto's disease Sclerotic heart disease	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 × 21	Fair	Eradicated	—
T.F.	59	M	69	Chronic bronchitis	Pleural adhesion due to lobectomy	<i>H. influenzae</i>	1.5 × 7	Good	Diminished	—
T.F.	59	M	64	Chronic bronchitis	Pleural adhesion due to lobectomy	<i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	0.75 × 14 0.5 × 33	Good	Eradicated	—
T.F.	59	M	64	Chronic bronchitis	Pleural adhesion due to lobectomy	<i>H. influenzae</i>	1.0 × 35	Good	Colonization ( <i>E. coli</i> )	—
H.A.	51	M	60	Chronic bronchitis	Alcoholisms	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1.5 × 43	Good	Colonization ( <i>P. vulgaris</i> , <i>K. oxytoca</i> )	—
M.H.	63	M	73	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Sclerotic heart diseases	<i>E. coli</i>	0.75 × 14	Poor	Persisted	—
Y.A.	72	M	50	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1.5 × 19	Good	Eradicated	—
N.S.	81	F	50	Acute pharyngitis	Lung cancer	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	1.0 × 5	Excellent	Eradicated	—
K.H.	41	F	50	Acute tonsillitis	—	$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1.0 × 6	Poor	Unknown	—
K.A.	36	F	45	Acute cystitis	SLE	<i>E. coli</i>	0.75 × 3	Excellent	Eradicated	—
S.H.	34	F	49	Acute cystitis	Chronic glomerulonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 × 5	Excellent	Colonization ( <i>E. faecalis</i> , <i>S. epidermidis</i> )	—
T.S.	46	F	38	Lymphadenitis	MCTD	Unknown	1.5 × 12	Good	Unknown	—

3~47 日間投与し、総投与量は 2.25~64.5 g であった。投与期間は 3~14 日のものが 7 例と多かったが、1 ヶ月以上の長期間連用したのも 3 例あった。

臨床効果は気管支炎 7 例では有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、*H. influenzae* によるものにはいずれも有効で、*K. pneumoniae*, *E. coli* によるものがやや有効ないし無効であった。上気道炎の 2 例では著効、無効各 1 例で、 $\beta$ -*streptococcus* によるものが無効であった。また、リンパ節炎では解熱がみられ、有効であった。全体として、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率が 75% であった。

細菌学的効果は約半数の 5 例で菌消失し、1 例で菌減少がみられた。しかし、1 例で菌が残存し、3 例に *E.*

*coli*, *P. vulgaris*, *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* への菌交代現象が菌数としては少数ながら認められた。また、2 例では菌の消長がみられず、効果は不明であった。起炎菌の消失率は菌交代現象を示したものも加えると 80% であった。CXM-AX 使用前後の臨床検査値の変動をみたのが Table 7 であるが、1 例に GPT の軽度上昇がみられ、好酸球増多傾向が 3 例に認められた。

### III. 考 察

CXM-AX は経口用 cephalosporin 系抗生剤として開発された CXM のエステル誘導体であり、腸管壁の esterase により加水分解されて CXM として吸収される prodrug である。CXM は 7-ACA の 7 位の側鎖に

Table 7 Laboratory findings of cases treated with CXM-AX

Case	Age	Sex	Hemanalysis						CRP	ESR	Liver function			Renal function						Urinalysis		
			Hb	RBC	Ht	WBC	N (%)	E (%)			Th	GOT	GPT	ALP	T. Bil.	BUN	Cr.	Na	K	Cl	P	S
T.Y.	68	F	14.4 13.9	477 465	44 42	10,200 7,800	81 80	2 2	19.6 21.1	1+	5	33 26	34 23	77 68	0.4 0.3	17 17	0.7 0.9	140 142	3.5 3.1	99 98	-	-
T.F.	59	M	16.1 14.7	525 484	48 42	11,600 10,300	67	3	41.5 30.9	-	3	15 17	26 20	99 107	0.5 0.3	19 19	1.0 1.1	143 142	4.1 3.7	107 107	-	-
T.F.	59	M	14.8 15.8	479 499	42 47	10,200 9,100	71 54	0 7	37.8 30.9	-	6	19 19	19 13	100 93	0.4 0.4	19 18	1.1 1.1	143 142	3.9 4.1	105 105	-	-
T.F.	59	M	15.6 15.6	529 486	47 43	10,500 10,400	66 62	1 1	33.9 38.4	-	1	14 18	13 25	99 103	0.2 0.4	22 25	1.1 1.1	146 142	4.0 3.9	108 105	-	-
H.A.	51	M	14.0 15.2	464 505	45 48	10,100 7,800	68 51	2 2		2+	12	41 36	27 24	115 112	0.3 0.4	7 8	0.7 0.7	141 142	3.8 3.9	105 103	-	-
M.H.	63	M	15.4 16.5	475 510	41 48	6,700 7,100	85 68	0 6	21.8 20.0	1+	12	40 49	65 89	64 67	0.5 0.7	19 18	1.2 1.3	143 142	4.2 4.7	106 101	-	-
Y.A.	72	M	14.4 14.4	440 422	40 44	7,400 8,100	48	10	29.4 28.0	-	23	41 43	33 32	120 127	0.5 0.2	17 15	1.0 0.9	140 142	3.9 4.2	105 102	-	-
N.S.	81	F	11.8 11.6	419 424	33 34	5,100 6,000	34	4	13.7 14.3	-	5	22 24	11 12	69 62	0.4 0.4	17 11	1.1 1.0	143 141	3.7 4.2	103 101	-	-
K.H.	41	F																				
K.A.	36	F	12.2 12.5	411 394	38 37	4,800 6,300	70	0	22.5	-	4	12 12	12 18	48 46	0.3 0.3	17 19	0.7 0.7	139 140	3.8 3.5	103 101	-	-
S.H.	34	F	15.5 14.6	505 500	44 44	9,600 6,500			29.0 30.6	1+	48	23 20	15 12	59 71	0.3 0.4	15 10	1.0 0.9	138 141	3.8 5.0	103 106	#	#
T.S.	46	F	11.6 11.3	340 408	37 35	7,500 5,900	92 88	0 0	24.8 30.4	2+	92	29 26	38 45	106 76	0.2 0.2	11 11	0.5 0.5	138 144	3.6 3.4	97 101	-	-

methoxyimino 基が挿入された、いわゆる第3世代 cephem 系薬剤の先駆けとなったもので、 $\beta$ -lactamase に安定で、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有しているのが特長で、すでに注射剤として多用されている。

そこで、まず最近の入院患者由来の臨床分離株について CXM の MIC を測定し、新薬シンポジウムにおける全国集計<sup>1)</sup>や 1982 年度のまとめの抗菌力<sup>2)</sup>と比較してみた。*S. aureus* の 76% が 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  で Cefaclor (CCL) に優る抗菌力であったが、*E. coli* や *K. pneumoniae* では大部分が 3.13~25  $\mu\text{g/ml}$  であり、CCL よりやや劣る成績であったが、1982 年度と比べて明らかな耐性株の増加は認められなかった。グラム陰性桿菌の中では *P. mirabilis* の 80% が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下と優れた抗菌力であり、*Enterobacter* spp. や *Citrobacter* spp. で約 50% が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下と CCL などよりも優れた抗菌力であった。しかし、これらにもすでに高度耐性株が認められており、今後の薬剤感受性の動向が注目される。また、*E. faecalis* や *S. marcescens* には優れた抗菌力がなく、*P. aeruginosa* や *P. maltophilia* には全く抗菌力が認められないので、これらの菌種へ菌交代現象をきたしやすいかと思われる。われわれの検討できなかった菌種で、日常しばしば経験された菌種に対する CXM の抗菌力を MIC<sub>90</sub> でみてみると、*H. influenzae* 0.78, *S. pneumoniae* 0.05, *S. pyogenes* 0.025, *B. catarrhalis* 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と優れたものであった<sup>1)</sup>。

CXM-AX の吸収、排泄について、500 mg を食後 30 分に内服したときのみを検討したが、内服 30 分後から血清中に CXM 濃度が認められ、3 時間後には平均で 4.5  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られ、しかも 1 時間以上にわたって比較的高濃度が維持されており、8 時間後も 0.6  $\mu\text{g/ml}$  で、T 1/2 は 1.94 時間と計算された。これは他施設の成績<sup>1)</sup>よりもピーク値がやや低く、T 1/2 が 2 倍近く延長している。また、空腹時に服用すると C<sub>max</sub> がむしろ低下し、T 1/2 も減少傾向にあり、AUC は小さくなっている。CXM-AX の 250 mg の食後の内服ではピーク値が 3.0  $\mu\text{g/ml}$ 、T 1/2 が 1.11 時間と報告されている<sup>1)</sup>。これらの成績から CXM-AX の投与方法を考えると、1 回 500 mg、1 日 3 回の食後内服が最善のもののように思われる。とくに食事による影響が強く、食後の方が血中濃度が高くなり、尿中排泄もよくなることを留

意する必要がある。

CXM の尿中排泄は内服後 2~4 時間が最もよいものの、8 時間後まで比較的高濃度に排泄されており、8 時間後の累積尿中排泄率は平均で 50% と、この種の新しい内服剤に比べると良好であった<sup>3)</sup>。250 mg の内服の場合も同様の排泄状況といえる<sup>1)</sup>。

われわれは呼吸器感染症 9 例、尿路感染症 2 例、その他 1 例の計 12 例に CXM-AX を使用したが、大部分が外来患者で軽症のものであり、尿路感染症は急性であったが、呼吸器感染症は主として慢性の気管支炎であった。起炎菌は尿路では *E. coli* であったが、呼吸器感染症では *H. influenzae* が多く、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli* といったものであった。CXM-AX の使用量は 1 日 0.5~1.5 g、使用期間も 3 日から 47 日間といろいろであった。

臨床効果は全体として著効 3 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 75% でまずまずの成績であった。とくに、急性膀胱炎はすべて著効であり、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* による気管支炎では有効であった。しかし、*E. coli* による気管支炎、 $\beta$ -streptococcus による扁桃炎で無効であった。これらはいずれも 1 日 0.75 ないし 1 g の投与量であり、投与量が先に述べた投与方法と関連して問題であったかも知れない。全国集計にみられる臨床効果の有効率は急性呼吸器感染症 81%、慢性呼吸器感染症 72%、尿路感染症 81% であり、十分使用してみる価値のある薬剤と思われる。

副作用としては何ら認められなかったが、臨床検査成績で GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが、元來脂肪肝の認められている症例であった。また、3 例に好酸球の増多傾向がみられた。このことは全国集計でも同様の成績であり、今後さらに症例を重ねて検討すべき課題であろう。

## 文 献

- 1) 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：Cefuroximeo. Jap. J. Antibiotics 35: 283~295, 1982
- 3) 澤江義郎、岡田 薫、熊谷幸雄、仁保喜之：Cefixime (CFIX) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 418~430, 1985

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

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI,

TOSHIYUKI ISHIMARU and YOSHIYUKI NIHO

The First Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral cephalosporin, and the results were as follows.

### 1) Antimicrobial activity of Cefuroxime

MICs of Cefuroxime (CXM) against recent clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^8$  cells/ml. The percentages of strains susceptible to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  of CXM or less were: 76% for *S. aureus*, 8% for *E. faecalis*, 82% for *E. coli*, 75% for *K. pneumoniae*, 100% for *K. oxytoca*, 44% for *E. cloacae*, 56% for *E. aerogenes*, 4% for *S. marcescens*, 80% for *P. mirabilis*, 0% for *P. vulgaris*, 40% for *M. morgani*, 48% for *Citrobacter* spp., 50% for *A. calcoaceticus*, and 0% for *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *P. maltophilia*.

### 2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentrations and urinary excretion rates in three healthy volunteers after the oral administration of 500 mg of CXM-AX were measured using the bioassay method. The peak of mean serum concentrations of CXM was 4.5  $\mu\text{g/ml}$  at 3 hours after the administration. This decreased to 0.6  $\mu\text{g/ml}$  at 8 hours. The mean serum half life of CXM was 1.94 hours. The mean cumulative urinary excretion rate of CXM was 50% after 8 hours.

### 3) Clinical efficacy

Nine patients with RTI, 2 with UTI, and a patient with lymphadenitis were treated with CXM-AX in daily doses of 0.5~1.5 g for 3~47 days. Clinical response was assessed as excellent in 3, good in 6, fair in 1, and poor in 2 patients. The clinical efficacy rate was 75%. No side effect was observed, but GPT elevation was seen in 1 patient and eosinophilia in 3.