

## 呼吸器感染症における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的研究

井手政利・松本慶蔵・田口幹雄・坂本 翊・山本真志

長崎大学熱帯医学研究所内科

Cefuroxime の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である、新経口セフェム剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の呼吸器感染症における有用性を検討することを目的として、基礎的・臨床的検討を行なった。

呼吸器由来病原性の明確な臨床分離株の MIC 測定成績は、*H. influenzae* 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *S. pneumoniae* 0.013~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* 3.13~>100  $\mu\text{g/ml}$ , *B. catarrhalis* 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。本剤 500 mg を食後 30 分に内服したときの血中ピークは投与後 2 時間にあり、5.02  $\mu\text{g/ml}$  であり、尿中回収率は投与後 6 時間までで 47% であった。

本剤 500 mg を 1 日 3 回内服した際の喀痰中濃度は 0.27~0.46  $\mu\text{g/ml}$  にあり、血中ピーク値の 5.4~9.2% であった。

14 症例の慢性呼吸器感染症の急性増悪例に、本剤 250~500 mg  $\times$  3/日 を投与し、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 1 例の臨床効果を得た。

1 例において本剤投与後胸部圧迫感を訴えたが、本剤との関連はないものと考えられた。

本剤は従来の経口セフェム剤に比し、特に *H. influenzae* および *S. pneumoniae* による呼吸器感染症に対し優れた効果が期待される。

近年における抗生物質の開発は、抗菌力の増強と抗菌域の拡大、体内動態の改善、副作用の軽減などを目的として多くの努力が払われつつ進められてきた。

経口投与でも十分な血中濃度を得るべく開発された、Ampicillin (ABPC) のプロドラッグである Talampicillin (TAPC), Bacampicillin (BAPC) などは現在広く用いられ、呼吸器感染症の治療においても一定の評価が与えられている。しかし経口セフェム剤のプロドラッグはまだ用いられていない。

このたび英国 Glaxo 社で開発された Cefuroxime axetil (CXM-AX)<sup>1,2)</sup> は、現在注射剤として投与されている Cefuroxime (CXM)<sup>3)</sup> の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、Fig. 1 のような構造式を有する。本剤は CXM のプロドラッグとして、それ自体に抗菌作用はないが、経口投与されると腸管内で脱エステル化されて

Cefuroxime として吸収され抗菌作用を発揮する。われわれは本剤について、呼吸器感染症の主要病原菌に対する抗菌力、ヒト血中濃度および尿中回収率、慢性呼吸器感染症における喀痰中濃度などの基礎的検討とともに、呼吸器感染症における臨床的研究を行ない、その有用性について検討したので報告する。

### I. 材料および方法

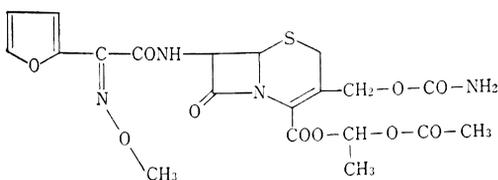
#### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰定量培養にて  $10^7/\text{ml}$  以上に分離され<sup>4)</sup>、呼吸器病原性の明確な *Haemophilus influenzae* 44 株、*Streptococcus pneumoniae* 46 株、*Staphylococcus aureus* 38 株、*Branhamella catarrhalis* 40 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

接種菌液は、*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は、5% 馬脱線維血液加 Mueller Hinton Broth [BBL], *S. aureus* は Mueller Hinton Broth [BBL], *Haemophilus influenzae* は 5% 家兔消化血液加 Brain Heart Infusion Broth [BBL] (Fildes Broth) を用い、37°C 18 時間培養後それぞれ同一の液体培地にて  $10^6$  CFU/ml に希釈して作製した。

感受性測定用培地は、Mueller Hinton Agar [BBL] を用い、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱線

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



維血添加, *H. influenzae* では5% 家兔消化血液添加にて作製し, タイピング・アパラード型[武藤器械]改良型を用いて被験菌を接種し, 37°C 18 時間培養にてMICを測定した。

2. 血中濃度, 尿中回収率および喀痰中濃度

慢性気管支炎の急性増悪例1例において, CXM-AX 500 mg×3/日, 食後 30 分に内服による治療を行ない, 血中濃度, 尿中回収率および喀痰中濃度の測定を施行した。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, Trypticase Soy Agar [BBL] を測定培地とする薄層カップ法で行ない, 標準曲線はヒト血漿および 1/15 M PBS (pH 7.2) 希釈系列にて作製, 血清はヒト血漿にて希釈し, 尿および喀痰は PBS にて希釈した。

3. 臨床症例の検討

慢性気管支炎 11, 気管支拡張症 2, 慢性肺気腫 1 の計 14 症例の呼吸器感染症患者に本剤を投与し, 臨床効果ならびに副作用を検討した。投与量は 1 日 750 mg あるいは 1,500 mg とし, 原則として食後 30 分投与とした。また 10 症例の MIC を測定し, 臨床評価との関連を検討した。臨床効果判定基準<sup>2)</sup>は, 自覚的所見の改善度, 細菌の動向, 胸部レ線所見, 血液生化学的検査より, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とし, また副作用の検討も行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1) *H. influenzae* に対する抗菌力

*H. influenzae* に対する CXM, ABPC, Amoxicillin (AMPC), Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL) の MIC を Fig. 2 に示す。CXM では 0.78~3.13 μg/ml に分布し, そのピークは 1.56 μg/ml にある。これは ABPC, AMPC より劣るが他のセフェム剤より優れており, CFT, CCL の 2 倍の抗菌力を有している。なお ABPC 耐性インフルエンザ菌は 44 株中 6 株みられ, うち 5 株が β-lactamase 産生菌であった。

2) *S. pneumoniae* に対する抗菌力 (Fig. 3)

本剤の MIC は 0.013~12.5 μg/ml に幅広く分布し, ピークは 0.05 μg/ml にあった。これは ABPC, AMPC に匹敵し, 他のセフェム剤よりかなり優れていた。

3) *S. aureus* に対する抗菌力 (Fig. 4)

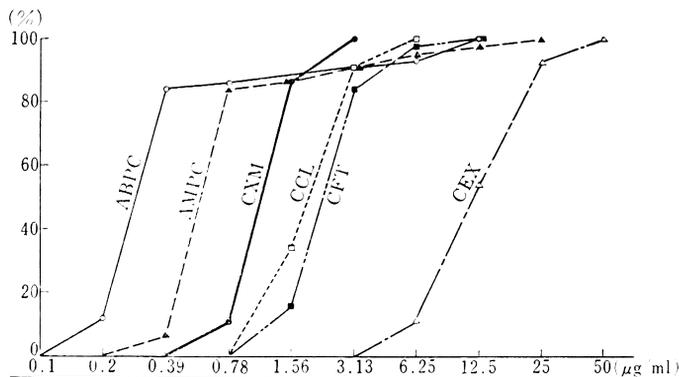
本剤の MIC は 2 峰性分布を示し, ピークは 3.13 μg/ml にあるが 50 μg/ml 以上の耐性菌も 26% みられた。また他の PC 剤, セフェム剤もほぼ同等の抗菌力を示した。

4) *B. catarrhalis* に対する抗菌力 (Fig. 5)

本剤の MIC は 0.39~6.25 μg/ml に分布し, そのピークは 3.13 μg/ml にあり, 62.5% が 1.56~3.13 μg/ml に位置していた。CEX, CFT もこれと同様の抗菌力を示し, CCL はこれよりやや優れていた。ABPC, AMPC もそのピークは本剤と同じく 3.13 μg/ml にあり, 少数の高感受性菌を含め幅広く分布していた。

2. 血中濃度, 尿中回収率および喀痰中濃度 (Fig. 6,

Fig. 2 MICs of CXM and other antibiotics against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* (44 strains) (inoculum size 10<sup>6</sup> cfu/ml)



CXM							
ABPC	5	32	1			3*	3**
AMPC		3	34	1		4	1
CEX						5	19
CFT				7	30	6	1
CCL				15	25	4	

\* 2 strains, β-lactamase (+)  
1 strain, non β-lactamase

\*\* 3 strains, β-lactamase (+)

Fig. 3 MICs of CXM and other antibiotics against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* (46 strains) (inoculum size 10<sup>8</sup> cfu/ml)

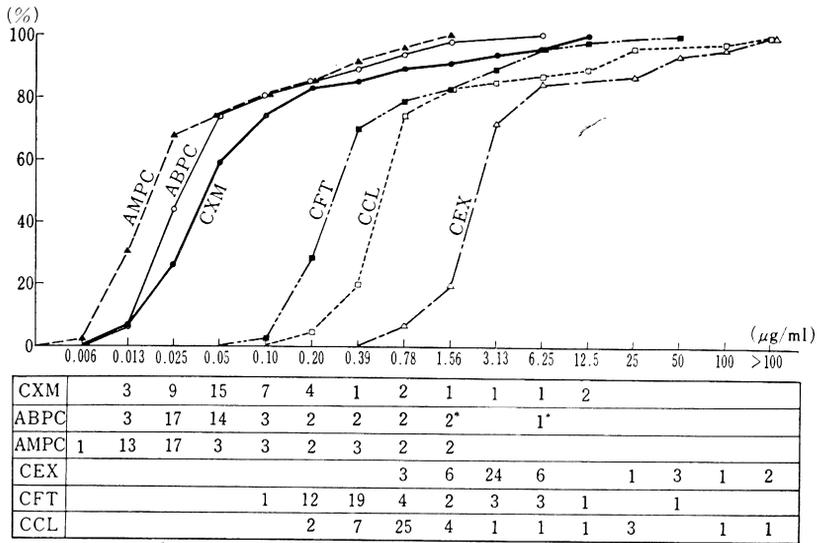
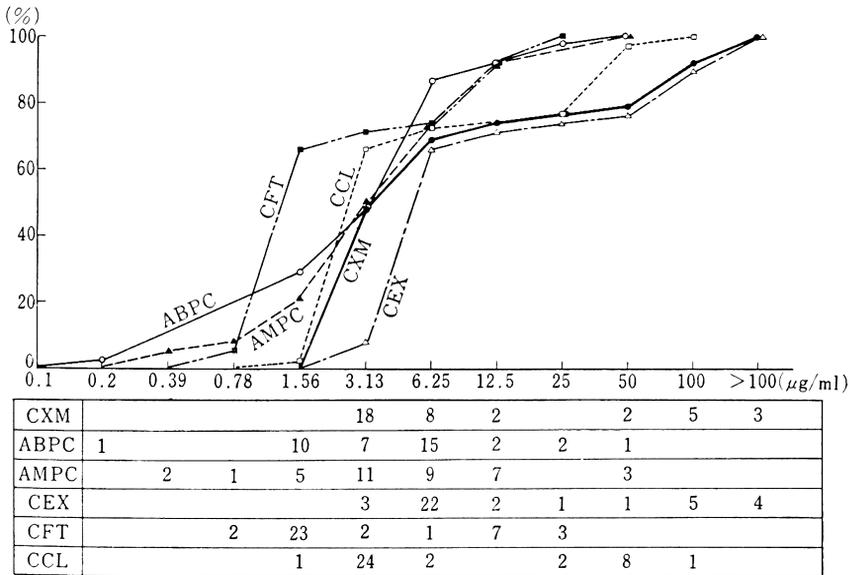


Fig. 4 MICs of CXM and other antibiotics against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus* (38 strains) (inoculum size 10<sup>8</sup> cfu/ml)



7, 8)

本剤 500 mg を食後 30 分に内服したときのピークは投与後 2 時間にあり、5.02 µg/ml であり、4 時間後、6 時間後にそれぞれ 2.37 µg/ml、0.7 µg/ml と漸減した。

尿中回収率は投与後 6 時間までで 47% であった。

本剤 500 mg を 1 日 3 回内服した際の喀痰中濃度を随時的に測定すると 0.27~0.46 µg/ml にあり、これは血中ピーク値の 5.4~9.2% であった。この症例は No. 4

の慢性気管支炎の急性増悪例であり、起炎菌である *H. influenzae* の MIC は 1.56 µg/ml であったが、起炎菌は消失し臨床効果は有効であった。

3. 臨床症例の検討

本剤で治療を行なった 14 症例の臨床効果の概要を Table 1 に、また臨床検査成績を Table 2 に示す。いずれも慢性呼吸器感染症の急性増悪例である。

起炎菌の内訳は、*H. influenzae* 8 例、*S. pneumoniae*

Fig. 5 MICs of CXM and other antibiotics against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis* (40 strains) (inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

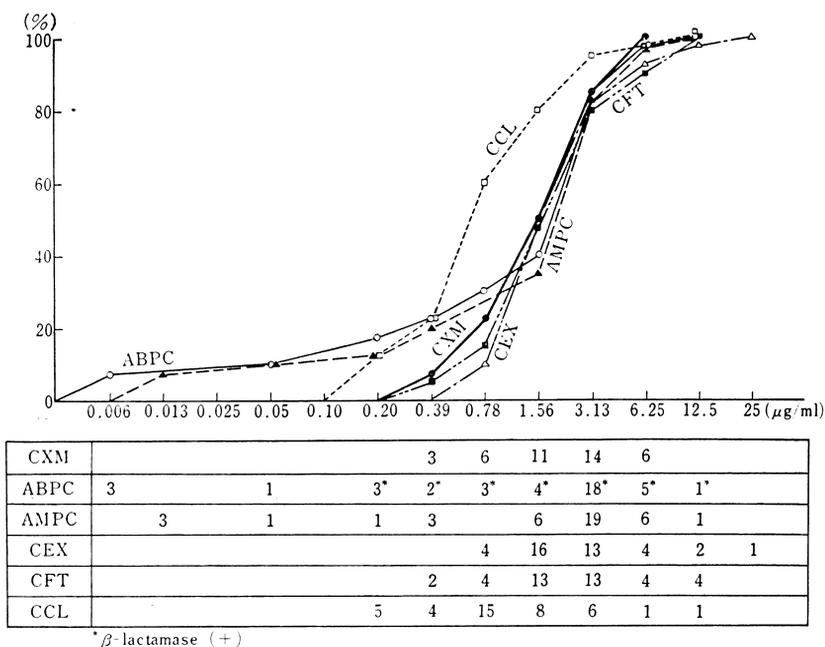


Fig. 6 Serum concentrations of CXM in Case 4 500 mg p.o.

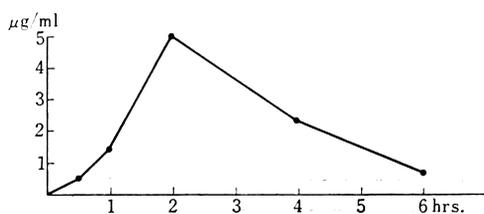


Fig. 7 Urine excretion of CXM in Case 4 500 mg p.o.

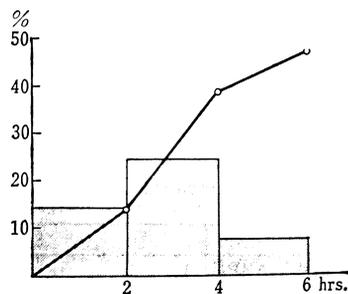


Fig. 8 Sputum levels of CXM in Case 4

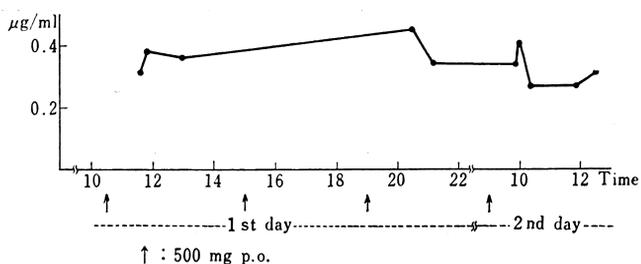


Table 1-1 Clinical results of CXM-AX

Case No.	Name	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC	Dosage (mg×time×days)	Clinical effect	Side effect
1.	S.M.	63	M	57	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 3×10 <sup>7</sup> /ml ↓ (-)	0.78	500×3×4	Good	(-)
2.	S.M.	80	M	56	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 8×10 <sup>8</sup> /ml ↓ (-)	1.56	500×3×7	Fair	(-)
3.	T.K.	68	M	67	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	<i>S. pneumoniae</i> 1×10 <sup>6</sup> /ml ↓ (-)	0.013	500×3×7	Fair	(-)
4.	Y.N.	59	F	64	Chronic bronchitis	Rheumatic valvular disease	<i>H. influenzae</i> 1×10 <sup>8</sup> /ml ↓ (-)	1.56	500×3×7	Good	(-)
5.	K.Y.	20	F	45	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 1×10 <sup>7</sup> /ml ↓ (-)	0.025	250×3×7	Good	(-)
6.	K.O.	50	F	45	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 2×10 <sup>7</sup> /ml ↓ (-)	0.78	500×3×7	Good	(-)
7.	C.H.	50	F	41	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 1×10 <sup>9</sup> /ml ↓ (-)		500×3×7	Good	(-)
8.	M.M.	73	M	54	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 2×10 <sup>7</sup> /ml ↓ (-)	0.78	500×3×7	Good	(-)

Table 1-2 Clinical results of CXM AN

Case No.	Name	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC	Dosage (mg × time × days)	Clinical effect	Side effect
9.	H.K.	74	F	60	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 <sup>6</sup> /ml ↓ 2 × 10 <sup>6</sup> /ml	0.78	500 × 3 × 7	Fair	(-)
10.	K.T.	86	F	56	Chronic bronchitis	Chronic glomerulonephritis	Normal flora ↓ Normal flora		500 × 3 × 7	Fair	(-)
11.	A.Y.	83	M	40	Chronic bronchitis	Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>8</sup> /ml ↓ (-)		500 × 3 × 7	Excellent	(-)
12.	R.H.	80	F	58	Bronchiectasis	Hypertension	<i>H. influenzae</i> 2 × 10 <sup>8</sup> /ml ↓ (-)	0.39	500 × 3 × 7	Good	(-)
13.	M.Y.	49	M	53	Bronchiectasis	(-)	Normal flora ↓ Normal flora		500 × 3 × 7	Good	(-)
14.	O.T.	59	M	40	Chronic pulmonary emphysema	(-)	<i>H. influenzae</i> 5 × 10 <sup>8</sup> /ml ↓ 1 × 10 <sup>9</sup> /ml <i>B. catarrhalis</i> 8 × 10 <sup>8</sup> /ml	1.56	250 × 3 × 7	Poor	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after the treatment with CXM-AX

No.	Name	RBC		Hb		WBC		ESR		CRP		GOT		GPT		AIP		BUN		S-Cr.	
		B	A	B	A	B	A	B	A	F	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	S.M.	501	492	15.3	15.2	6,800	6,700	13	13	1+	1+	30	29	18	21	7.3*	6.6*	17.6	15.1	1.3	1.3
2	S.M.	502	537	16.4	16.8	8,000	7,400	11	11	2+	2+	22	30	15	21	191	202	15	17	1.0	1.1
3	T.K.	481	473	15.6	15.6	7,300	6,700	21	21	(-)	(-)	43	42	54	45	198	180	19	19	1.2	1.1
4	Y.N.	396	405	12.2	12.5	7,500	5,500	63	67	1+	1+	13	14	10	9	187	167	17	18	1.0	1.0
5	K.Y.	387	399	11.6	11.9	6,100	5,000	52	33	1+	1+	14	11	8	4	104	97	10	8	0.9	0.9
6	K.O.	414	374	13.2	12.6	5,200	3,500	10	10	(-)	(-)	25	33	20	28	5.6*	4.8*	14.9	15.5	1.5	1.4
7	C.H.	335	338	10.8	11.0	5,800	5,200	19	25	1+	1+	14	19	7	12	174	204	12	10	0.7	0.7
8	M.M.	457	426	11.3	10.7	6,700	4,600	19	19	(-)	(-)	21	19	11	9	4.8*	4.2*	10	7.5	1.0	0.8
9	H.K.	404	412	12.9	13.6	7,500	5,200	34	33	1+	1+	24	22	21	20	5.3*	6.5*	16.7	18.1	1.1	1.2
10	K.T.	358	365	11.6	11.9	8,100	7,200	19	19	(-)	(-)	25	38	19	24	150	136	35	32	1.9	1.8
11	A.Y.	365	369	12.4	12.8	10,800	7,300	5	1	1+	1+	25	29	10	10	4.4*	4.0*	28.6	22.8	1.1	0.7
12	R.H.	494	498	14.6	15.0	6,300	7,000	5	1	(-)	(-)	31	30	13	14	5.6*	5.5*	15.3	14.2	0.8	0.8
13	M.Y.	503	503	14.7	15.5	11,100	7,900	66	66	1+	1+	20	20	11	14	183	182	13	14	0.9	1.1
14	O.F.	429	426	13.7	13.8	4,800	4,100	12	12	(-)	(-)	19	28	11	20	155	152	14	13	0.8	0.9

\* Normal range 2.7~10

3例, *B. catarrhalis* 1例, normal flora 2例である。*H. influenzae* の MIC は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 8例中6例が除菌され, 1例は不変, そして1例では *H. influenzae* が残存し, それに *B. catarrhalis* の重複感染を起こした。*S. pneumoniae* を起炎菌とする3例のうち2例の MIC はそれぞれ 0.013  $\mu\text{g/ml}$ , 0.025  $\mu\text{g/ml}$  と良好でいずれも除菌されている。*B. catarrhalis* を起炎菌とする症例では, その MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, 菌は消失した。

全 14 症例の臨床効果の内訳は, 著効 1例, 有効 8例, やや有効 4例, 無効 1例であった。*H. influenzae* を起炎菌とする 8例では有効 6例, やや有効 1例, 無効 1例で, 無効例は *B. catarrhalis* の重複感染を起こしたものである。起炎菌が *S. pneumoniae* である 3症例では著効, 有効, やや有効がそれぞれ 1例ずつみられた。著効例は本剤投与翌日に菌が消失し, 速やかな自・他覚的所見の改善をみたものである。

症例 1 において投与翌日から胸部圧迫感を自覚し, 患者自身が服薬を中止したが, 本剤との関連はないものと考えた。そのほか, 本剤に起因すると思われる自・他覚的副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 考 察

今日感染症における起炎菌の変貌は著しく, 呼吸器感染症においても既に報告したように<sup>6)</sup>, 1970年代以降急性および慢性気道感染症における起炎菌頻度の第1位は, それまでの *S. pneumoniae* から *H. influenzae* へととって替わり, また最近 *B. catarrhalis* の分離頻度も急速に増加しつつある<sup>7)</sup>。したがって現在では慢性気管支炎や気管支拡張症などの慢性気道感染症における共通の起炎菌は, *H. influenzae* を始めとして, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis* である。このため今回の CXM-AX の慢性気道感染症における有用性の検討では前述の4つの細菌に対する抗菌力を他の  $\beta$ -lactam 剤である ABPC, AMPC, CEX, CFT, CCL と検討した。

慢性気道感染症におけるインフルエンザ菌の重要性は前述の通りであるが, 最近, ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症の疫学的検討ならびに本菌の耐性機構の解明のため全国的な共同研究が行われた<sup>8)</sup>。これによると本邦では 1975年に千葉, 東京で初めて ABPC 耐性インフルエンザ菌が分離されその後全国的にその存在が確認され, その分離頻度は臨床分離インフルエンザ菌の 5.9~21% (平均 12.4%) であり各地域とも増加の傾向を示している。また本菌の耐性機構のほとんどは  $\beta$ -lactamase であり, かつ主として *r*-plasmid によるのでその伝播速度はやや遅いと考えられていたが, *R*-plasmid により伝達される菌株も見つけられ, 急速な拡がりも懸念されて

いる。今回の研究でも検討を行なったインフルエンザ菌 44 株中 6 株の ABPC 耐性菌がみられ、うち 5 株が  $\beta$ -lactamase 産生菌であった。ABPC 感受性菌の MIC を比較するとやはり本剤は ABPC, AMPC よりもやや劣るが、ABPC 耐性菌に対しては比較的良好な MIC 値を示した。また他のセフェム剤より 2~数倍優れた抗菌力を示しており、インフルエンザ菌性呼吸器感染症に対し十分有効性が期待されうる。実際今回の臨床例の検討でも 8 例中 6 例の有効例がみられた。

1970 年に *B. catarrhalis* が *Neisseria* 属から分離されて以来、咽頭炎、中耳炎や宿主条件の悪い患者での呼吸器感染症の起炎菌として本菌が注目され、私共も 1976 年以降毎年本菌による呼吸器感染症を経験してきたが、その分離頻度は年々増加してきている。さらに、これまで頻用されてきた合成ペニシリン剤や第 1, 第 2 世代のセファロsporin 剤に本菌は耐性化の傾向を有しており<sup>9)</sup>、今後本菌による感染症の増加が危惧される。今回の *B. catarrhalis* に対する各種  $\beta$ -lactam 剤の MIC 検討においても、40 株中 36 株 (90%) が  $\beta$ -lactamase 陽性であり、これらの菌株に対する各薬剤の MIC に著差はなく、そのピークは 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあった。今回は本菌を起炎菌とする臨床例は慢性気管支炎の 1 例のみであったが、本剤 500 mg  $\times$  3/日の投与にて菌は消失しており、その MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と比較的良好であった。しかし前述のように本菌は第 2 世代までの  $\beta$ -lactam 剤には耐性化の傾向が強く、本菌による感染が疑われるような症例にたいしてはその投与は慎重であらねばならない。

病原性の明確な *S. aureus* の  $\beta$ -lactam 剤に対する感受性については先に報告したが<sup>10)</sup>、今回の検討においても本剤の MIC  $\geq$  12.5  $\mu\text{g/ml}$  の耐性菌は 31.6% を占め、MIC  $>$  100  $\mu\text{g/ml}$  の高度耐性菌も 7.9% みられた。従って、本剤にかぎらず、現在頻用されている経口  $\beta$ -lactam 剤の *S. aureus* 感染症に対する適用には十分な注意が必要であろう。

*S. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は、従来の第 1 世代セフェム剤に比し明らかに優れており、本菌による呼吸器感染症に十分な効果が期待される。

慢性気管支炎の 1 例で本剤投与後の喀痰中移行濃度を検討したが、血中ピーク値に対する比率は 5.4~9.2% と比較的良好であった。血中濃度を BAPC, AMPC<sup>11)</sup> と比較すると本剤の方が低く、消化管からの吸収は劣るが、血中から喀痰への移行率は本剤の方が優れており、呼吸器感染症への適用に有利なものと考えられる。なお、臨床例の検討において、喀痰より分離された起炎菌に対する本剤の MIC が 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  と、予想さ

れる喀痰中濃度よりも高値の場合でも有効例がみられているが、これは病巣局所での薬剤濃度が喀痰中濃度を上回っているため<sup>12)</sup>と考えられる。

結論として、本剤は従来の経口セフェム剤に比し、*H. influenzae*, および *S. pneumoniae* による呼吸器感染症に対し優れた効果が期待される。ただ、*B. catarrhalis* あるいは *S. aureus* を起炎菌とする場合は、他の経口  $\beta$ -lactam 剤と同様、症例の選択には慎重であらねばならない。

## 文 献

- 1) WILLIAMS, P. E. O. & HARDING, S. M.: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 191~196, 1984
- 2) HARDING, S. M.; WILLIAMS, P. E. O. & AYRTON, J.: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxymethyl ester in volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 78~82, 1984
- 3) 松本慶蔵, 宍戸春美, 野口行雄, 宇塚良夫, 永武毅, 玉置公俊, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 27: 450~461, 1979
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法一  $\geq 10^7/\text{ml}$  の意義と再検討一)。 *メディヤサークル* 29: 181~199, 1984
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。 *chemotherapy* 投稿中
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症一起炎菌の正しい決定と感染症の変遷一。 *感染・炎症・免疫* 10: 359~371, 1980
- 7) 永武 毅, 松本慶蔵: ブランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症。 *診断と治療* 72: 164~167, 1984
- 8) 松本慶蔵, 他 (全国 12 施設): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況。 *Chemotherapy* 33: 673~681, 1985
- 9) 永武 毅, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 河野俊之: 喀痰から分離された *Branhamella catarrhalis* と非病原性 *Neisseria* の薬剤感受性。 *Chemotherapy* 30: 1425~1432, 1982
- 10) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。 *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 11) 松本慶蔵, 宇塚良夫: 抗菌剤のプロドラッグ。 *Prog. Med.* 5: 2173~2176, 1985
- 12) MATSUMOTO, K. & UZUKA, Y.: Concentrations of Antibiotics in bronchial secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4: 73~78, 1976

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN RESPIRATORY INFECTIONS

MASATOSHI IDE, KEIZO MATSUMOTO, MIKIO TAGUCHI

TASUKU SAKAMOTO and MASASHI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Cefuroxime axetil, the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime, has been studied to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

MICs of CXM against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Branhamella catarrhalis*, main respiratory pathogenic bacteria, ranged 0.78–3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 0.013–12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 3.13–>100  $\mu\text{g/ml}$  and 0.39–6.25  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

Maximum serum concentration of CXM following administration of CXM-AX 30 min. after meal in the dose of 500 mg, was 5.02  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours and urinary excretions for 6 hours after administration were 47%. Sputum concentrations ranged 0.27–0.46  $\mu\text{g/ml}$  and ratio of them to maximum serum concentration was 5.4–9.2%.

Fourteen patients with chronic respiratory tract infections were treated with cefuroxime axetil in the dose of 250–500 mg tid, and the clinical effects obtained were 1 excellent, 8 good, 4 fair and 1 poor. One of them complained of chest oppression but it is considered not to be attributable to CXM-AX.

It was concluded that CXM-AX was more useful than previous *oral* Cephems for treatment of respiratory infections, especially the cases caused by *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*.