

女子急性単純性膀胱炎における Cefuroxime axetil
(CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

斎藤 誠一・熊本 悦明・岡山 悟
広瀬 崇興・酒井 茂・西島 紀子
札幌医科大学泌尿器科学教室
(主任：熊本悦明教授)

本間 昭雄・三宅 正文・伊達 敏行
旭川赤十字病院泌尿器科

宮本 慎一・田宮 高宏・高塚 慶次
砂川市立病院泌尿器科

加藤 修爾・丹田 均
東札幌三樹会病院

江夏 朝松
苫小牧王子総合病院泌尿器科

藤田 征隆
函館五稜郭病院泌尿器科

水戸部 勝幸・西尾 彰
市立酒田病院泌尿器科

小熊 恵二
札幌医科大学微生物学教室

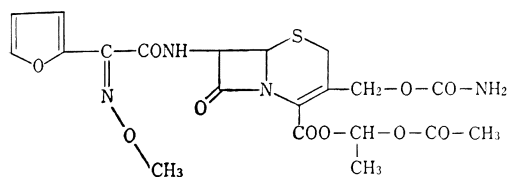
新しい経口セフェム系抗生剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX) に対し、基礎的、臨床的検討を行った。抗菌力については教室保存の臨床分離株 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* 各 31~50 株に対し、Cefuroxime (CXM), Cefaclor (CCL), Ampicillin (ABPC), Norfloxacin (NFLX), Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) の 6 剤の MIC 値を MIC 2000 システムにて測定し、比較したところ、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CCL と同等の感受性を示し、*P. mirabilis* に対しては CMZ より勝っており、Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E. faecalis* では広い分布を示した。*S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては耐性であったが、*S. epidermidis* においては NFLX とほぼ同等の強い感受性を示した。臨床的検討については炎症性下部尿路刺激症状を有する女子症例 182 例に CXM-AX 250 mg を朝夕 2 回、3~7 日間投与し、検討を行った。自覚症状、膿尿、細菌尿が UTI 薬効評価基準に合致した典型例は 120 例 (65.9%) であった。この 120 例で、3 日目に臨床効果を判定しえた 104 例では総合有効率 99.0% であった。同じく 7 日目に判定しえた 72 例では 100% の総合有効率であった。再発検討では 39 例中 1 例に再発が認められ、再発率は 2.6% であった。

自覚的副作用は 5 例 (2.9%) に認められた。

それらは発疹、頭痛、めまい、下痢、吐き気、胃部不快感であったが、経過観察や投与中止にて軽快した。

臨床検査値では、GOT, GPT の軽度上昇が 2 例に認められた。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



CXM-AX は英国 Glaxo 社で開発された Cephem 系抗生剤 (Cefuroxime axetil) で経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM)¹⁾ の 1-acetoxymethyl ester 誘導体である。Fig. 1 に示すような構造式を有しており、本剤それ自体に抗菌作用はないが、経口投与により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。その抗菌スペクトルは本剤が β -lactamase に安定であるので、従来の経口用 Cephem 系抗生剤より広く、これまで効果の期待できなかった *E. coli*、*Klebsiella* の Cephem 系耐性株や *Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* にも抗菌作用を示す²⁾。

今回、我々は本剤に対する基礎的、臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を以下に報告する。

I. 方法および対象

1. 基礎的検討 (抗菌力)

当教室において尿路感染症から分離保存している *E. coli* (50 株)、*K. pneumoniae* (39 株)、*P. mirabilis* (50 株)、Indole 陽性 *Proteus* spp. (50 株)、*Enterobacter* spp. (44 株)、*Citrobacter* spp. (31 株)、*S. marcescens* (50 株)、*P. aeruginosa* (50 株)、*E. faecalis* (50 株)、*S. epidermidis* (50 株) について、CXM, CCL, ABPC, NFLX, CMZ, LMOX の計 6 薬剤における最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を MIC 2000 システムにより 10^5 CFU/ml 接種菌量にて測定した。

2. 臨床的検討

対象の症例は昭和 59 年 10 月から昭和 60 年 4 月までに札幌医科大学泌尿器科、旭川赤十字病院泌尿器科、砂川市立病院泌尿器科、東札幌三樹会病院、苫小牧王子総合病院泌尿器科、室蘭市立病院泌尿器科、俱知安厚生病院泌尿器科、函館五稜郭病院泌尿器科、市立酒田病院泌尿器科に外来通院した炎症性下部尿路刺激症状を有する 182 例中、UTI 薬効評価基準に定められている条件を満たす女子急性単純性膀胱炎 120 例を対象とした。

投与方法は CXM-AX 1 日量 500 mg (2 分服) を朝夕食後 1 日 2 回 7 日間投薬した。効果判定は UTI 研究会による薬効評価基準 (第三版)³⁾ に従い、投与 3 日目と 7 日目に効果判定を行った。また、7 日間投与後著効

であった症例に対しては 7 日間休薬後再発判定を行った。

今回の検討症例から分離された起炎菌に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って行われた。

副作用に関しては、CXM-AX の投与終了後に自他覚的症状の有無を調査し、さらに投与前後の臨床検査にて血液像、肝機能、腎機能につき検討した。

II. 結果

1. 基礎的検討

抗菌力 (教室保存臨床分離株に対する MIC) の検討を以下に示す。

(1) *E. coli* (50 株) (Fig. 2)

CXM に対する MIC 値は 4 株 (8%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に 46 株 (92%) が分布し、ほぼ CCL と同等の値を示した。ABPC に対しては 47 株 (94%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が 19 株 (38%) であった。また LM OX に対しては全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に、NFLX では 1 株 (2%) を除いて残りの株は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、良好な感受性を示した。CMZ に対しては、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ を示した 9 株 (18%) を除いて 41 株 (82%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

(2) *K. pneumoniae* (39 株) (Fig. 3)

CXM に対しては 8 株 (20.5%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し *K. pneumoniae* も CCL と同程度の感受性を示した。ABPC に対しては 38 株 (97.4%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、12 株 (30.7%) が $200 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

LMOX, NFLX に対しては良好な感受性を示し、各各 1 株 (2.6%)、2 株 (5.1%) を除く全株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。CMZ に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ をピークとして $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

(3) *P. mirabilis* (50 株) (Fig. 4)

CXM に対しては $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークをもち、43 株 (86%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。CCL に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークをもち、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下が 40 株 (80%) であった。ABPC に対しては、33 株 (66%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 7 株 (14%) が分布した。また NFLX, LMOX に対しては、NFLX の $3.13 \mu\text{g/ml}$ を示した 3 株 (6%) を除く全株とも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、良好な感受性を示した。

(4) Indole 陽性 *Proteus* spp. (50 株) (Fig. 5)

CXM に対しては 6 株 (12%) が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布したが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 32 株 (64%) が分布した。CCL に対しては 49 株 (98%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 43 株 (86%) が分布した。AB

Fig. 2 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *E. coli* (50 strains)

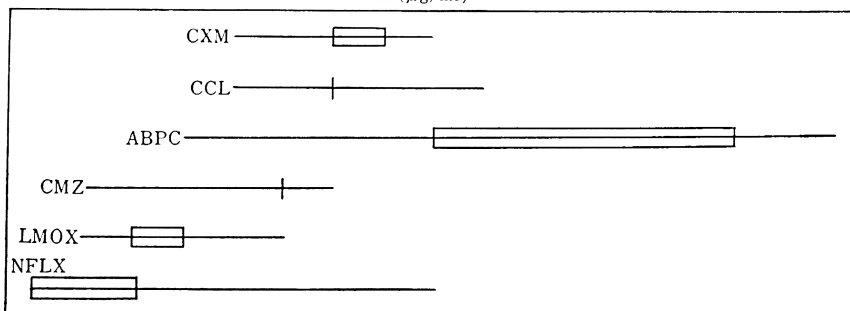
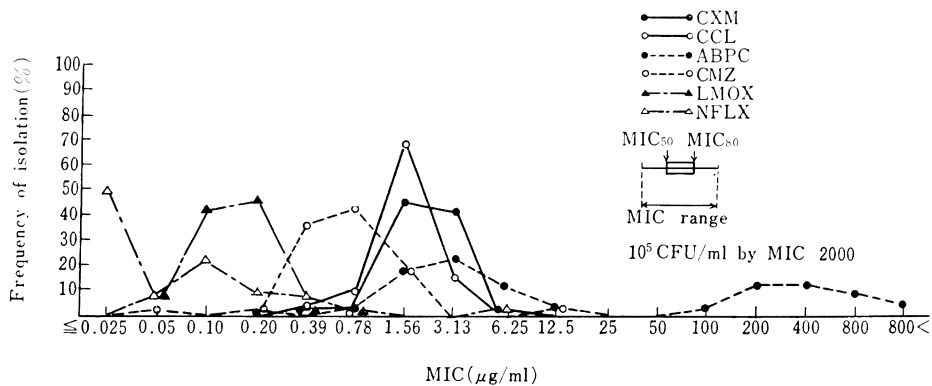
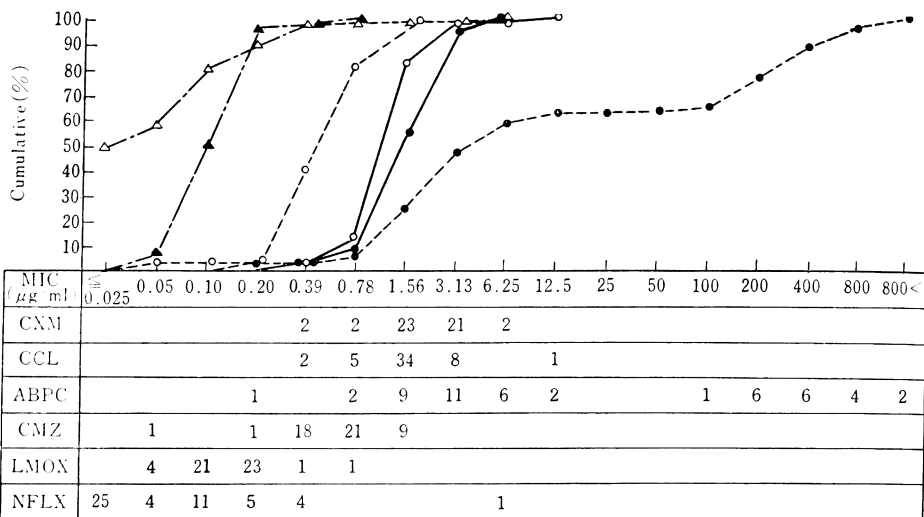


Fig. 3 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *K. pneumoniae* (39 strains)

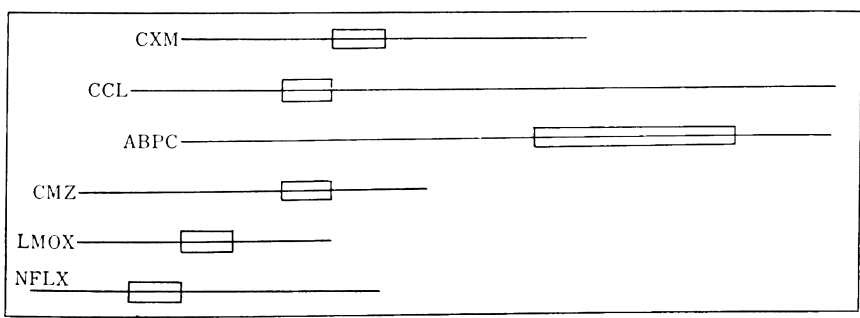
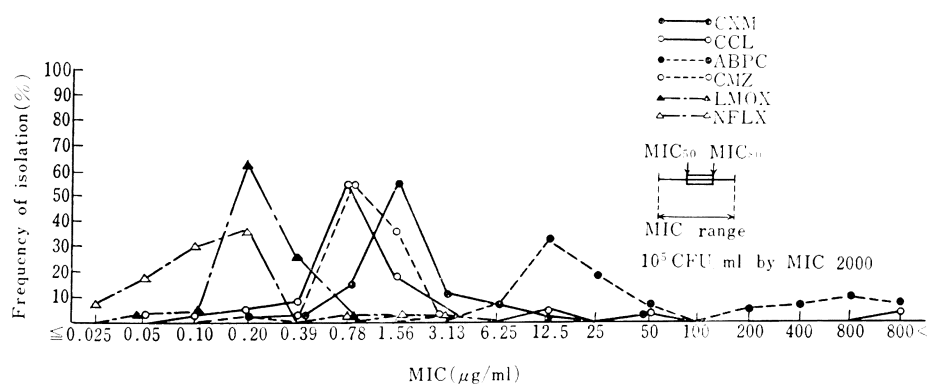
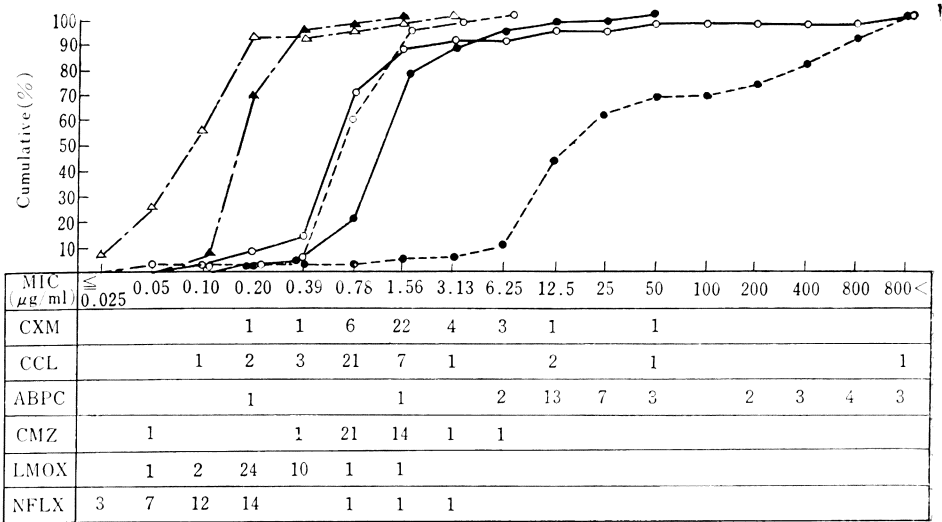


Fig. 4 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *P. mirabilis* (50 strains)

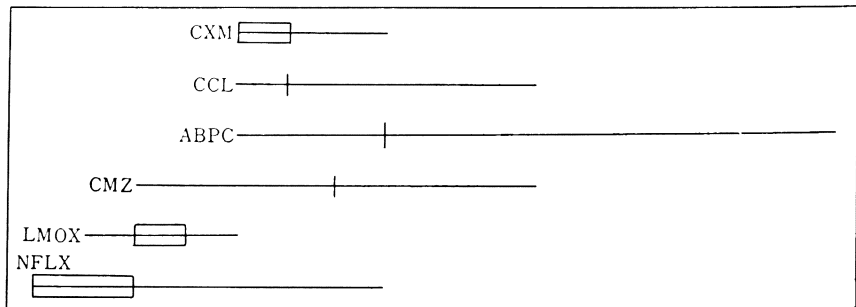
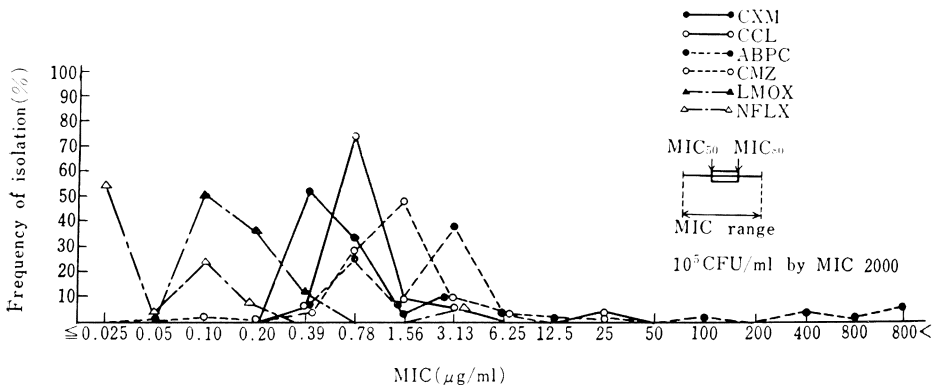
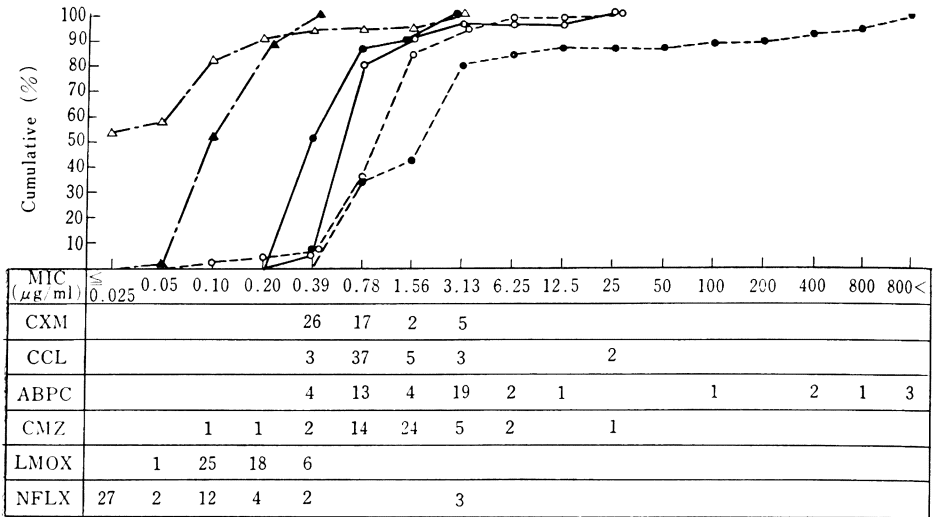


Fig. 5 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *Indol(+)* *Proteus*. (50 strains)

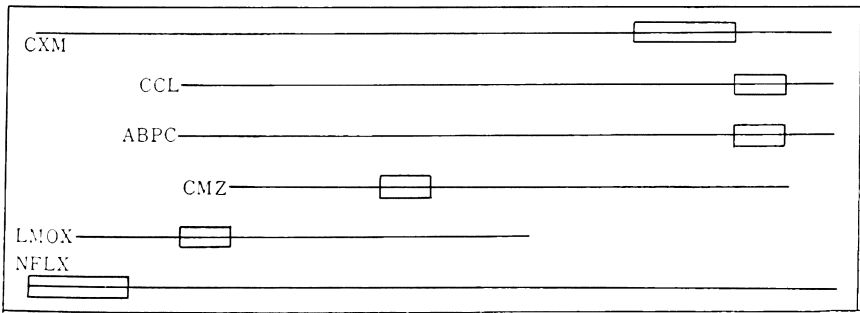
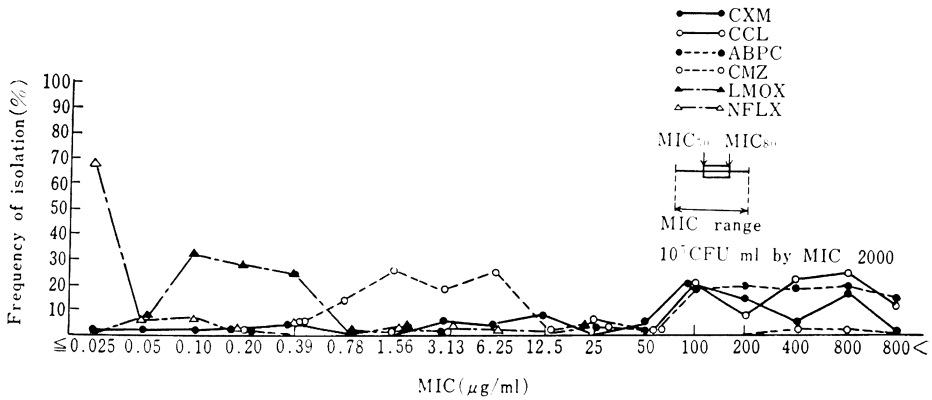
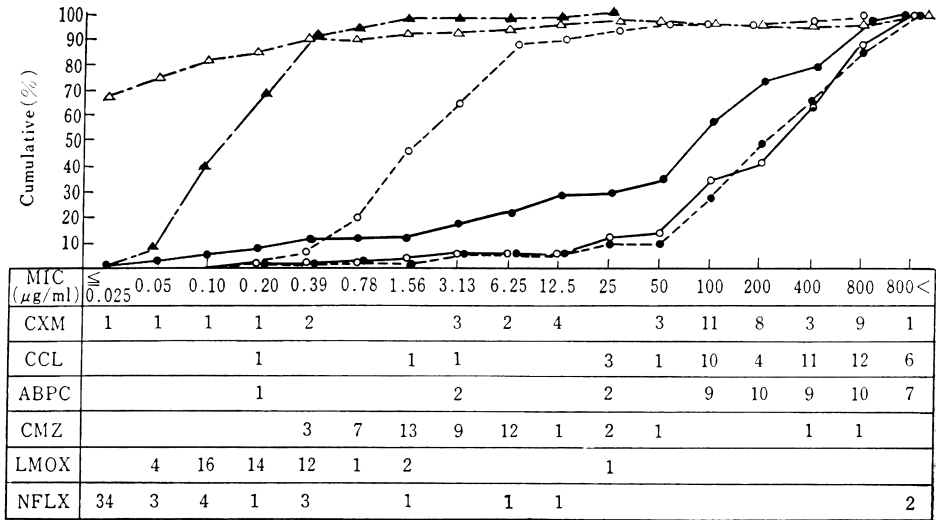


Fig. 6 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *Enterobacter* spp. (44 strains)

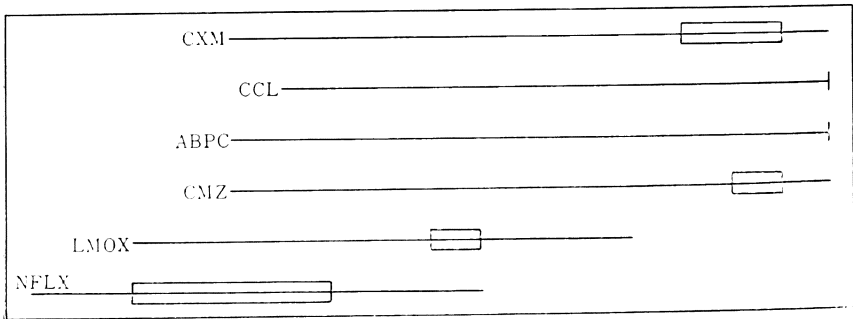
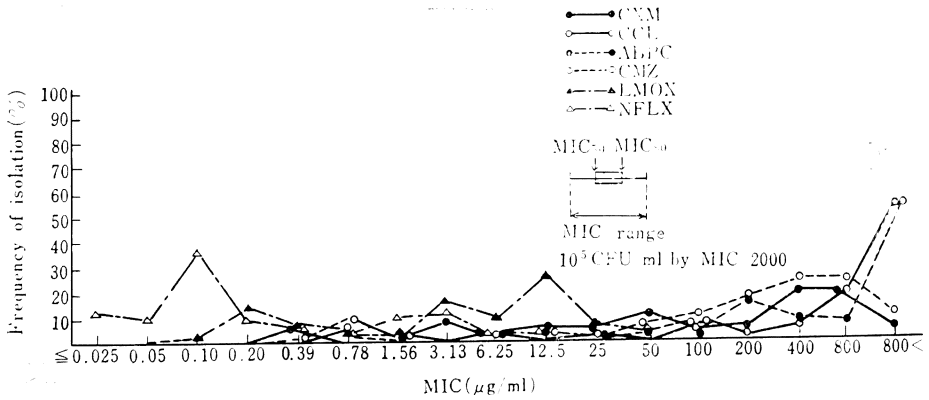
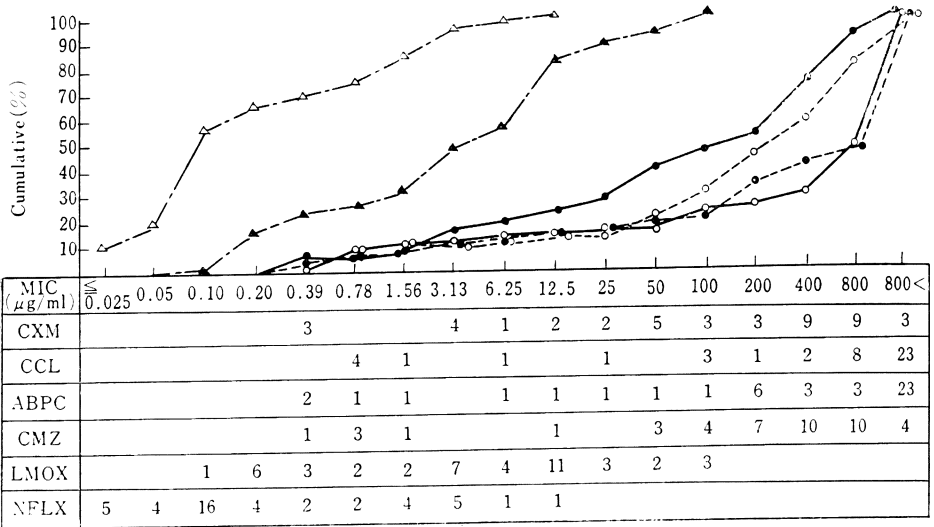


Fig. 7 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *Citrobacter* spp. (31 strains)

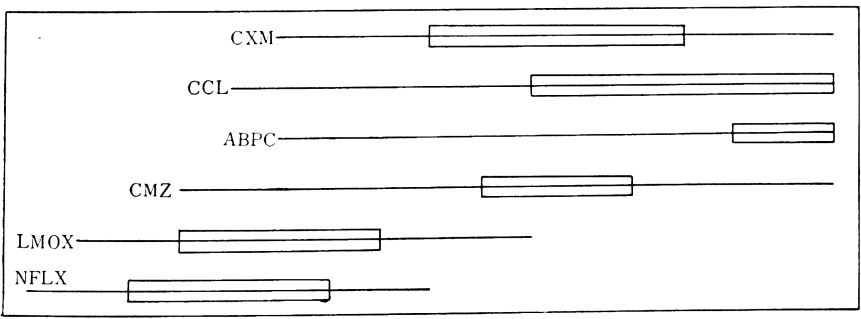
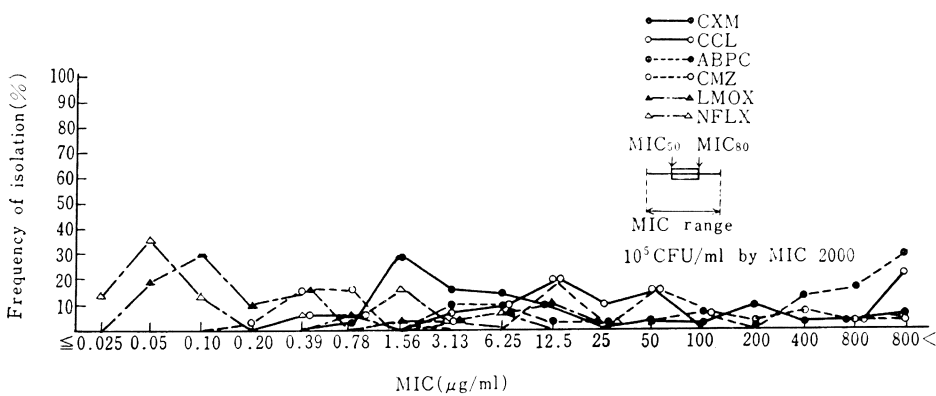
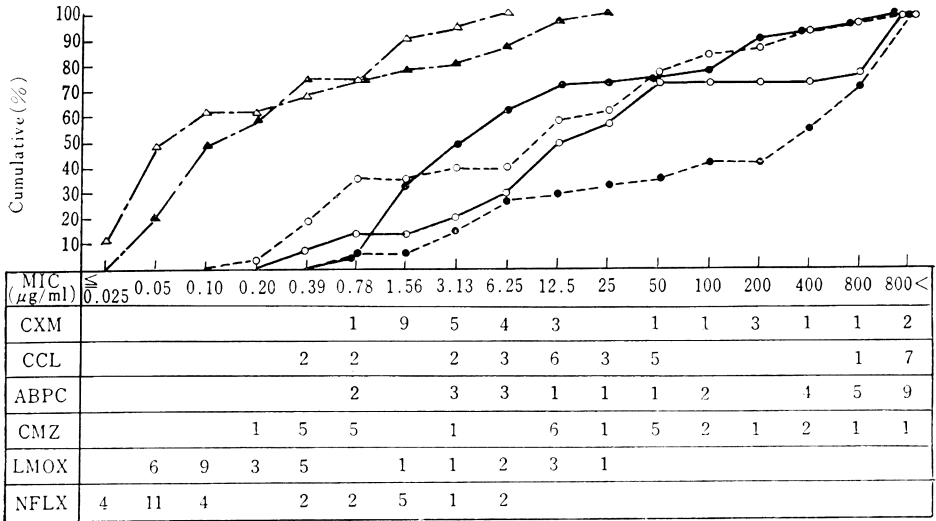


Fig. 8 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *S. marcescens* (50 strains)

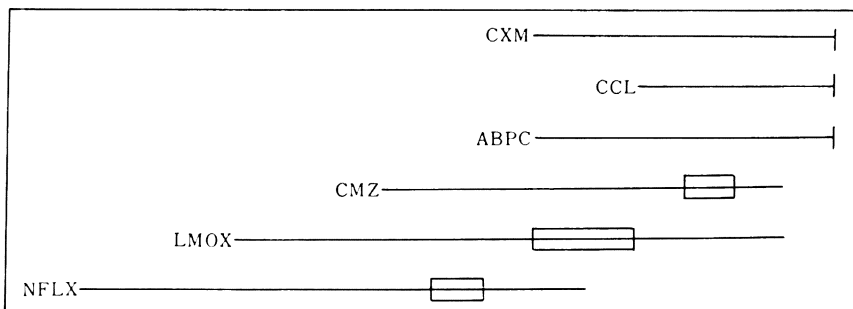
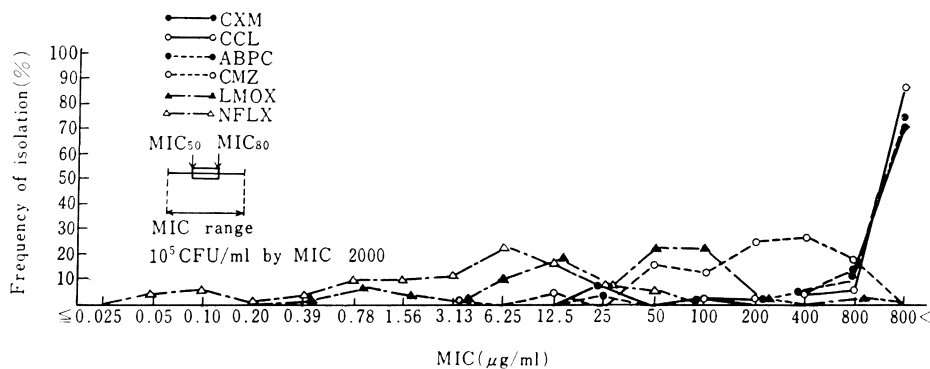
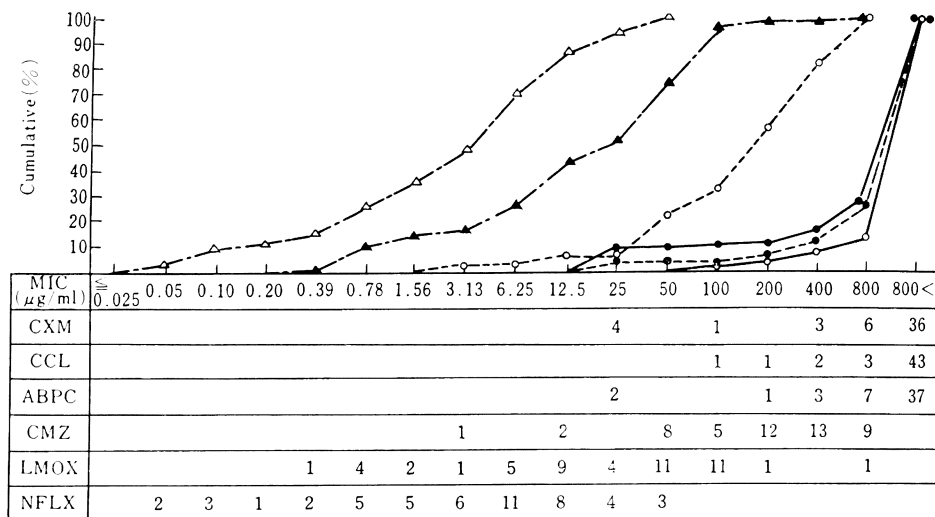


Fig. 9 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *P. aeruginosa* (50 strains)

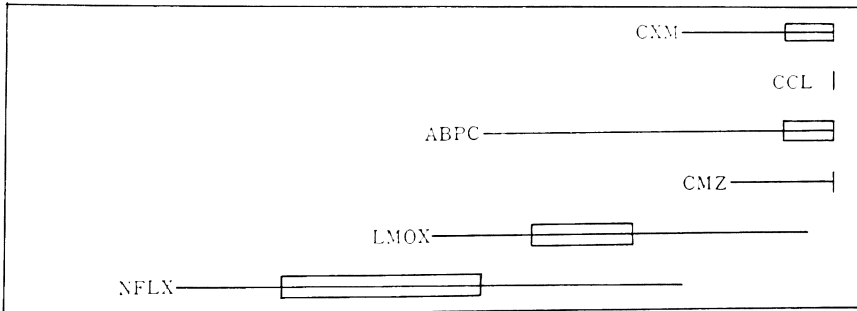
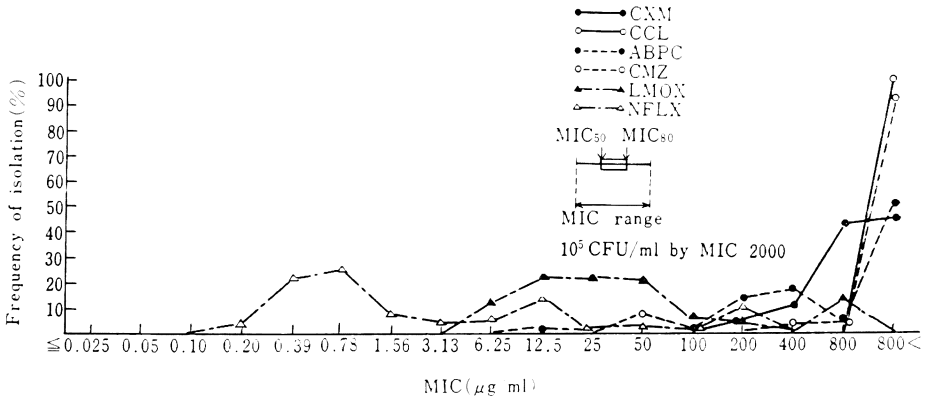
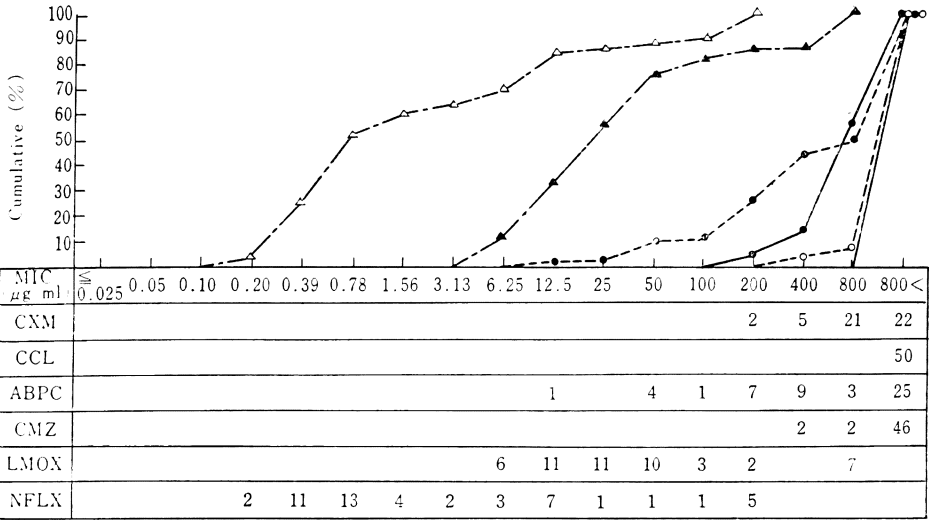


Fig. 10 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *E. faecalis* (50 strains)

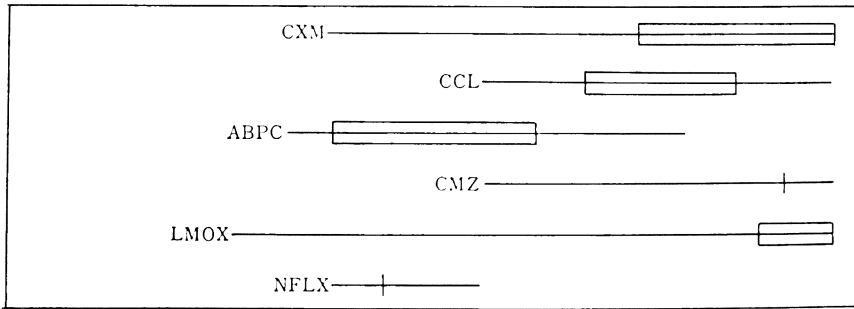
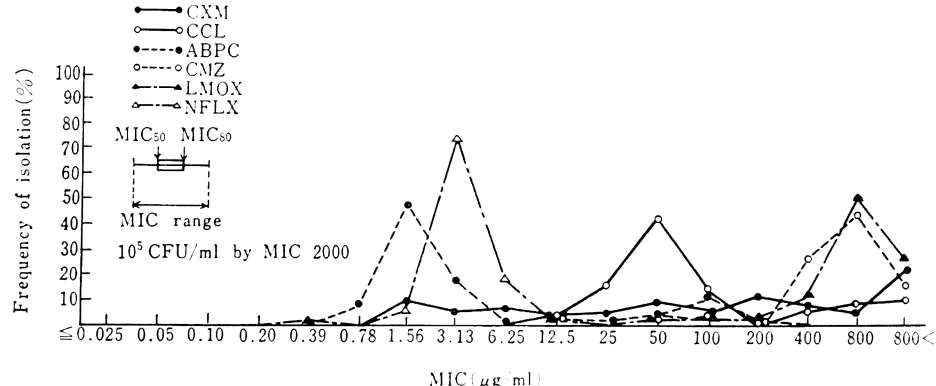
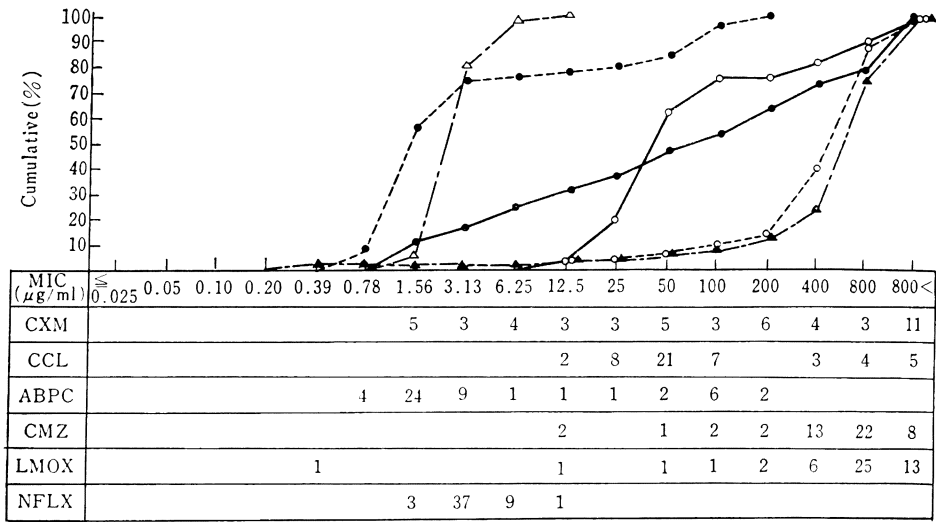
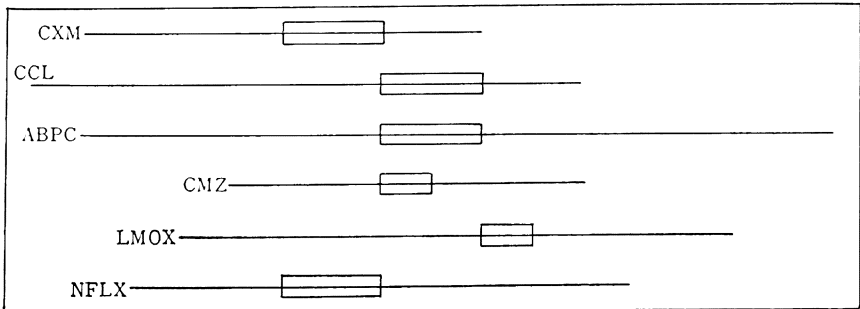
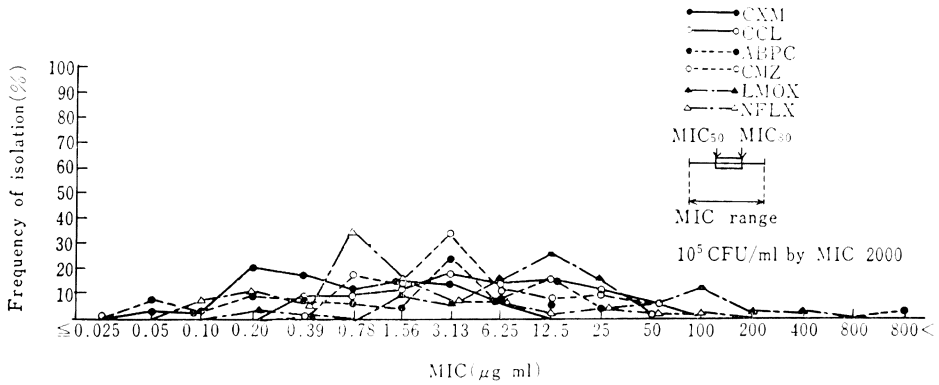
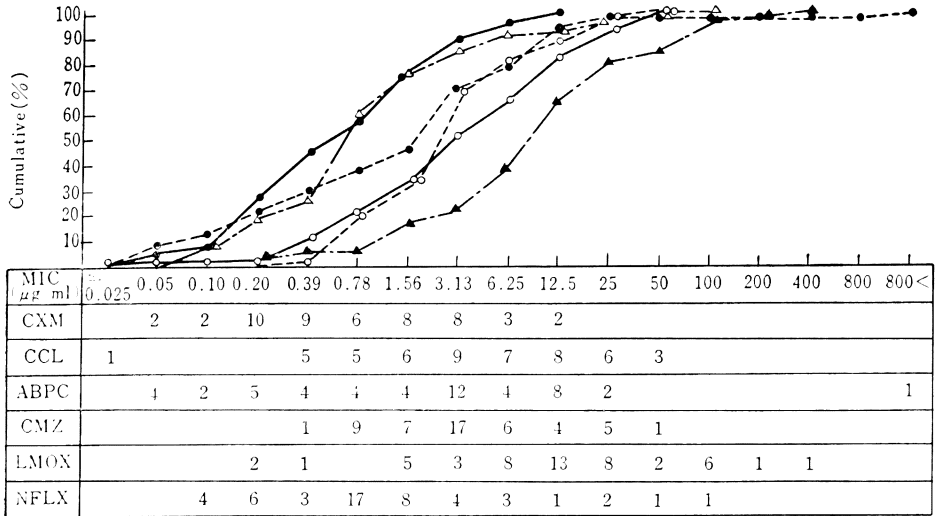


Fig. 11 Antibacterial activity of CXM and other antimicrobial agents *S. epidermidis* (50 strains)



PCにおいては0.20 $\mu\text{g/ml}$ に1株(2%)が分布するのみで他はすべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に45株(90%)が分布した。CMZに対しては1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもち, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に10株(20%)が分布した。

LMOXに対しては0.10 $\mu\text{g/ml}$ にピークをもち, 3株(6%)を除いてすべて, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, NFLXに対しては1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す株は5株(10%)であった。

(5) *Enterobacter* spp. (44株) (Fig.6)

NFLXに対して最も良好な感受性を示し33株(75%)が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。LMOXに対しては12株(27.3%)が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。CXMに対しては3株(6.8%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 41株(93.2%)は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に27株(61.4%)が分布した。CCL, ABPC, CMZに対しては100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が各々37株(84.1%), 36株(81.8%), 35株(79.5%)であった。

Table 1-1 Background analysis

Item	No. of cases	%	
Age (yrs.)	16~29	41	34.2
	30~39	33	27.5
	40~49	12	10.0
	50~59	17	14.2
	60~65	17	14.2
Duration until first medication from first onset (days)	0~1	42	35.0
	2~3	50	41.7
	4~7	23	19.2
	8~14	4	3.3
	15~	1	0.8
History (times/yr.)	Unknown	0	
	0	92	86.8
	1	13	12.3
	2 \leq	1	0.9
Frequency of micturition	Unknown	14	
	##	34	28.3
	+	39	32.5
	+	30	25.0
	-	17	14.2
Unknown	0		

(6) *Citrobacter* spp. (31株) (Fig.7)

NFLXに対して最も良好な感受性を示し, 21株(67.7%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, LMOXも同様な傾向を示した。CXM, CCL, ABPC, CMZに対してはほぼ同様な広い分布を示し, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ から800 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

(7) *S. marcescens* (50株) (Fig.8)

CXM, CCL, ABPC, CMZに対してはほとんど感受性が認められなかったが, LMOXでは5株(10%), NFLXでは13株(26%)が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

(8) *P. aeruginosa* (50株) (Fig.9)

NFLXにのみ感受性を示し, 35株(75%)が6.25

Table 1-2 Background analysis

Item	No. of cases	%	
Sensation of residual urine	##	31	28.2
	+	20	18.2
	+	31	28.2
	-	28	25.5
	Unknown	10	
Discomfort on urination	##	12	14.5
	+	17	20.5
	+	21	25.3
	-	33	39.7
	Unknown	37	
Urinary pain	##	35	29.2
	+	44	36.7
	+	41	34.1
	-	0	0
	Unknown	25	20.8
Pyuria	##	65	54.2
	+	30	25.0
	\pm	0	0
	\ominus^*	0	0
	$-^{**}$	0	0
Bacteriuria (/ml)	10^7	41	34.2
	10^6	33	27.5
	10^5	36	30.0
	10^4	10	8.3

* 1~4/hpf ** 0/hpf

μg/ml 以下に分布したが CXM, CCL, ABPC, CMZ には感受性はなく, LMOX に対しては6株 (12%) が 6.25 μg/ml 以下に分布したのみであった。

(9) *E. faecalis* (50 株) (Fig. 10)

ABPC に対しては 1.56 μg/ml にピークをもち 0.78~200 μg/ml に, NFLX に対しては 3.13 μg/ml にピークをもち 1.56~12.5 μg/ml に分布したが, 他の抗菌剤に対しては広い分布を示し, CXM に対しては5株 (10%) が 1.56 μg/ml に, 10 株 (20%) が 3.13~12.5 μg/ml に, 35 株 (70%) が 25 μg/ml 以上に分布した。CCL, CMZ, LMOX に対しては, LMOX の1株を除いて全て 12.5 μg/ml 以上に分布し, 特に CMZ, LMOX に対してはほとんどの株が 200 μg/ml 以上に分布した。

(10) *S. epidermidis* (50 株) (Fig. 11)

CXM に対しては 0.20 μg/ml にピークをもち, 29 株 (58%) が 0.78 μg/ml 以下であり, この MIC 分布は NFLX と同様な傾向を示し, 比較的良好な感受性が得られた。CCL に対しては 11 株 (22%) が 0.78 μg/ml 以下に分布, ABPC に対しては 19 株 (38%) が 0.78 μg/ml 以下に分布した。CMZ, LMOX は各々 3.13 μg/ml, 12.5 μg/ml にピークをもつ幅広い分布を示し, 0.78 μg/ml 以下は各々 10 株 (20%), 3 株 (6%) であった。

2. 臨床的検討

今回検討の対象とした 120 例の臨床的背景を Table 1 に示す。年齢分布は 16 歳から 65 歳までで, 20 代から 30 代にピークを認めた。発症から受診までの期間は 1 日以内が 42 例 (35%), 2~3 日の例が 50 例 (41.7%) と発症から 3 日以内の症例が 76.7% と大部分を占めた。過去 1 年間の膀胱炎の既往は 0 回のものが 92 例 (86.8%) であった。排尿痛は卅が 35 例 (29.2%), 卅が 44 例 (36.7%), 卅が 41 例 (34.1%) であった。頻尿は卅が 39 例 (32.5%) と多かった。残尿感は一が 28 例 (25.5%) であった。膿尿は卅が 25 例 (20.8%), 卅が 65 例 (54.2%), 卅が 30 例 (25%) であった。細菌尿は 10⁷ CFU/ml が 41 例 (34.2%), 10⁶ CFU/ml が 33 例 (27.5%), 10⁵ CFU/ml が 36 例 (30%), 10⁴ CFU/ml が 10 例 (8.3%) であった。

以上の症例に対する CXM-AX を 1 日 500 mg (朝夕 2 回, 2 分服) 投与による総合臨床効果を検討した。

Table 2 は投薬 3 日後の総合臨床効果であるが, 検討しえた 104 例では著効 85 例, 有効 18 例で有効率 99.0% であった。

Table 3 は投薬 7 日後の総合臨床効果であるが, 検討しえた 72 例のうち著効 59 例, 有効 13 例で有効率 100% であった。

これら症例の 3 日目判定における細菌学的効果を Table 4 に示した。分離菌種は Table に示すように *E.*

Table 2 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute simple cystitis fitting for criteria of UTI committee
250 mg × 2/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	85	7	4	3		1	2		1	103(99.0%)
	Decreased (Replaced)		1								1(1.0%)
	Unchanged										0(%)
Efficacy on pain on urination		97 (93.3%)			4 (3.8%)			3 (2.9%)			Case total 104
Efficacy on pyuria		90 (86.5%)			8 (7.7%)			6 (5.8%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Excellent		85 (81.7%)			Overall effectiveness rate			103/104 (99.0%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Good		13 (17.3%)									
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Poor (or Failed)		1 (1.0%)									

Table 3 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute simple cystitis fitting for criteria of UTI committee 250 mg × 2 /day, 7 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	58	3								61 (84.7%)
	Decreased (Replaced)	7		2							9 (12.5%)
	Unchanged	2									2 (2.8%)
Efficacy on pain on urination		72 (100%)			0 (%)			0 (%)			Case total 72
Efficacy on pyuria		67 (93.1%)			3 (4.2%)			2 (2.8%)			
<input type="checkbox"/> Excellent					58 (80.6%)			Overall effectiveness rate 72/72 (100%)			
<input type="checkbox"/> Good					14 (19.4%)						
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)					0 (%)						

3 days result in the same cases

Excellent	59 (81.9%)	Overall effectiveness rate 72/72 (100%)
Good	13 (18.1%)	
Poor (or Failed)	0 (%)	

Table 4 Bacteriological efficacy of CXM-AX in acute simple cystitis fitting for criteria of UTI committee 250 mg × 2 /day, 3 days treatment (104 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*	Strains* appearing after treatment
<i>E. coli</i>	93 (1)**	92	1	
<i>P. mirabilis</i>	3	3		
<i>S. saprophyticus</i>	3	3		
<i>S. cohnii</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		
<i>E. faecalis</i>	1 (1)**	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
Total	105 (2)**	104	1	1

* Regardless of bacterial count

** Poly-microbial infection

Table 5 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis excellent cases in 7 days treatment

Symptoms of bladder irritability		(-)				(+) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <th colspan="4">Miction pain (-)</th> <th colspan="4">Miction pain (+)</th> </tr> <tr> <th>-</th> <th>⊖</th> <th>±</th> <th>+~#</th> <th>-</th> <th>⊖</th> <th>±</th> <th>+~#</th> <th>-</th> <th>⊖</th> <th>±</th> <th>+~#</th> </tr> </table>								Miction pain (-)				Miction pain (+)				-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#
						Miction pain (-)				Miction pain (+)																							
-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#																						
Pyuria		-	⊖ 1~4 HPF	± 5~9 HPF	+~# ≥10 HPF	-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#																				
Bacteriuria	-	32	2	1				1																									
	<10 ³ cells/ml																																
	10 ³ cells/ml	1																															
	≥10 ⁴ cells/ml	1											1																				

Follow up of recurrence

No recurrence	Recurrence	Recurrence rate
38	1	2.6%

Table 6 Side effect

Case No.	1	2	3	4	5
Symptom	Dizziness	Gastric discomfort	Eruption (whole body)	Headache Nausea	Diarrhea
Period of treatment	7 days	7 days	1 day	3 days	3 days
Appearance day	2nd day	7th day	1st day	1st day	1st day
Severity	+	+	+	+	+
Relation to CXM-AX	Possible	Probable	Definite	Definite	Definite
Treatment	Continue No special treatment	Discontinue Drug for gastrointestinal disorders used	Discontinue No special treatment	Discontinue No special treatment	Discontinue No special treatment
Prognosis	Improved	Improved	Improved	Improved	Unknown

coli が 93 株と最も多く、*P. mirabilis* 3 株、*S. saprophyticus* 3 株、以下 *S. cohnii*、*S. epidermidis*、*Streptococcus* spp.、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*E. aerogenes* 各々 1 株であった。CXM-AX 3 日間投与により菌が持続したのは *E. coli* 1 株であり、菌消失率は 99.0% であった。

Table 5 に示した如く再発の検討は UTI 薬効評価基準⁹⁾に従い膿尿、細菌尿の有無により検討した。CXM-AX 7 日間投与後、著効と判定しえた症例について 7 日間休薬し、再発の有無を検討した。検討しえた症例は 39 例であり、1 例に再発が認められ、再発率は 2.6% であ

った。

3. 副作用

自覚的副作用は初診日以降来院しなかった 9 例を除く 173 例中 5 例 (2.9%) に認められた。それらは Table 6 に示すようにめまい、胃部不快感、発疹、頭痛、吐き気、下痢であった。胃部不快感に対しては胃薬を使用し、下痢の症例は、その後来院しないため経過不明であるが、他は経過観察や投与中止にて軽快している。

各種臨床検査値に対する影響では Table 7 に示すように GOT、GPT の軽度上昇が 2 例に認められた。また LDH の高値が 1 例に認められたが投与以前より高値で

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	34							1 (2.9%)	33 (97.1%)	
Hb	34							1 (2.9%)	33 (97.1%)	
Ht	34							1 (2.9%)	33 (97.1%)	
Seg.	9							1 (11.1%)	8 (88.9%)	
GOT	33		1	1	2 (6.1%)				31 (93.9%)	
GPT	33		1		1 (3.0%)				32 (97.0%)	
LDH	29					1		1 (3.4%)	28 (96.6%)	
t-Protein	26						1	1 (3.8%)	25 (96.2%)	

Table 8 MIC₅₀ and MIC₈₀ values of *E. coli*, gram positive cocci and other gram negative rods isolated before CXM-AX treatment

Isolates	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)			MIC ₈₀ ($\mu\text{g/ml}$)		
	CXM	CDX	NFLX	CXM	CDX	NFLX
<i>E. coli</i>	1.56	6.25	≤ 0.02	3.13	6.25	0.05
GPC	1.56	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56
Other GNR	1.56	12.5	0.1	1.56	12.5	0.1

Inoculum size : 10^8 cfu/ml

あり、本剤との関係は否定的であった。

III. 考 察

感染症に対する化学療法剤として Penicillin 系および Cephem 系の β -lactam 系抗生剤も現在なお、臨床面で広く使用されている。特に注射剤における Cephem 系抗生剤はいわゆる第3世代の時期を過ぎようとしている。その中で経口剤も発展し、耐性菌に対する対策が着々と為されている。

β -lactam 系抗生剤に対する主要な耐性機序は、それを加水分解する β -lactamase を細菌が産生することによる。従って、 β -lactamase 産生菌による難治性感染症の対策としては、 β -lactamase により分解されない β -lactam 系抗生剤の開発と β -lactamase を阻害する薬剤を併用することにより、従来の β -lactam 系抗生剤の抗

菌力を維持させようとする試みがなされている。 β -lactamase に分解されない β -lactam 系抗生剤は、Cephem 系抗生剤を中心として開発が進み、Cephemycin 系抗生剤やいわゆる第3世代 Cephem 系抗生剤の多くが β -lactamase に分解されがたい構造を有している。従ってこれらの抗生剤はグラム陰性桿菌をはじめとして各種細菌に対し強い抗菌力を有しており、現在日常臨床に広く使用されつつある。しかし、これらの Cephem 系抗生剤はすべて注射剤であり、投与方法に限界があるために、 β -lactamase に分解されない経口用 β -lactam 系抗生剤の開発もまたれていた。

CXM-AX は経口投与により腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され、抗菌力を発揮する⁵⁾。

しかも、空腹時より食後投与の方が血中や尿中濃度が高く、投与量の 50% が Cefuroxime として吸収され、代謝されることなく腎臓を経由して排泄される⁵⁾。また、連続投与時の腸内細菌叢に対する本剤の影響は軽微である⁶⁾。以上の点より、副作用は少ない。

抗菌力については、教室保存の臨床分離株の検討において、CXM は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CC L と同等の感受性を示すが、*P. mirabilis* においては C MZ よりも勝っており、*S. epidermidis* においては NF LX とほぼ同等の強い感受性を示した。

Table 8 に CXM, CDX, NFLX の本臨床的検討での分離菌に対する MIC₅₀ および MIC₈₀ をまとめるが、特

に急性単純性膀胱炎の起炎菌として大部分を占める *E. coli* に対しては MIC₅₀, MIC₈₀ ともに NFLX には劣るものの, CDX より, 1~2 管ほど勝り, GPC に対しては MIC₅₀ で NFLX と同等な値を示していた。他の GNR に対しては CDX を 3 管ほど上回る結果であった。

臨床的検討においては 3 日判定で著効率 81.7%, 有効率 17.3%, 7 日判定においては著効率 81.9%, 有効率 18.1% と, 著効率においても 3 日と 7 日でほとんど同じ臨床効果が得られており, 少量短期間投与にて十分な効果が得られた。副作用の出現率は 2.9% であり, いずれも軽度なものであった。

以上の検討より, CXM-AX は膀胱炎の起炎菌となるような菌種に対して有効であり, 臨床成績からみても今までの抗菌剤と比して 1 日 500 mg という少量で有効, かつ副作用も少なく安全性があり, 臨床的にすぐれた薬剤と期待している。

文 献

- 1) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiotics 35: 283~295, 1982
- 2) 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 (SN 407), 1985
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版), Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. Chemotherapy 29: 79~119, 1981
- 5) WILLIAMS, P. E. O. & S. M. HARDING: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. J. Antimicrobial Chemother. 13: 191~196, 1984
- 6) SOMMERS, D. K.; V. W. MARIETA, E. O. W. PETER & M. H. STUART: Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. Antimicrob. Agents. Chemother. 25: 344~347, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CXM-AX IN FFMALE ACUTE SIMPLE CYSTITIS

SEIICHI SAITO, YOSHIAKI KUMAMOTO, SATORU OKAYAMA, TAKAOKI HIROSE,
SHIGERU SAKAI and NORIKO NISHIJIMA
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director : YOSHIAKI KUMAMOTO)

AKIO HONMA, MASAFUMI MIYAKE and TOSHIYUKI DATE
Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

SHUJI KATO and HITOSHI TANDA
Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

CHOSHO ENATSU
Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

MASATAKA FUJITA
Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital

KATSUYUKI MITOBE and AKIRA NISHIO
Department of Urology, Sakata Municipal Hospital

KEIJI OGUMA
Department of Microbiology, Sapporo Medical College

The fundamental and clinical studies were performed on Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral cephem antibiotic.

MICs of CXM, CCL, ABPC, NFLX, CMZ and LMOX were determined, using MIC 2000 system, for clinical isolates, i. e. 31—50 strains each of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* and *S. epidermidis*. The antibacterial activities of CXM were comparable to those of CCL against *E. coli* and *K. pneumoniae*, and higher than that of CMZ against *P. mirabilis*. The ranges of MIC distribution of CXM for Indol(+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* and *E. faecalis* were wide. Although *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were resistant to CXM, *S. epidermidis* showed high susceptibility which was comparable to that of NFLX.

In the clinical study, CXM-AX was administered in the dose of 250 mg b. i. d for 3—7 days to 182 female patients with acute simple cystitis including the urethral syndrome. 120 cases (65.9%) were of typical infections, with subjective symptoms, pyuria and bacteriuria in accordance with the "UTI Criteria". In the 104 cases out of the 120, in which clinical efficacy was assessable on the 3rd day of dosing, overall efficacy rate was 99.0%. In the 72 cases, in which clinical efficacy was assessable on the 7th day, the overall efficacy rate was 100%.

The recurrence of infection was examined in 39 cases, and recurrence was noted in 1 case, the recurrence rate being 2.6%.

Subjective adverse events were observed in 5 cases (2.9%), i. e. dizziness, gastric discomfort, eruption, headache, nausea and diarrhea. They were improved during observation of the clinical course or after discontinuance of administration.

As for abnormal laboratory findings, slight elevation of GOT and GPT values were noted in 2 patients.