

泌尿器科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

岸 洋一・富永登志・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科教室

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

浅野美智雄

東京都立豊島病院泌尿器科

弓削順二

都立共済青山病院泌尿器科

斉藤 功

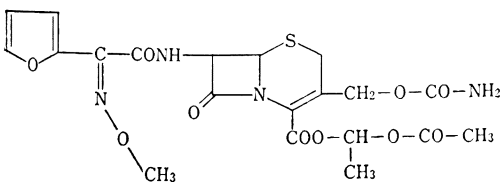
東京共済病院泌尿器科

各種泌尿器科感染症に対し、新経口セファロsporin系薬剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) を1日 500~1,500 mg 投与し、臨床的検討を行った。急性単純性膀胱炎 17 例中、著効 14 例、有効 3 例で、総合有効率は 100% であった。複雑性尿路感染症 15 例では著効 6 例、有効 2 例、無効 7 例で総合有効率は 53% であった。淋菌性尿道炎 4 例とも、投与後、淋菌は陰性化し、著効を示した。急性副睾炎 2 例、慢性前立腺炎 14 例の総合有効率はそれぞれ 100%、50% であった。また自覚的副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤で、その化学構造は Fig. 1 の如く、Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体では抗菌作用を持たないが、経口投与されて、腸管内で脱エステル化され、CXM として吸収されて、抗菌作用をあらわし、血中ならびに尿中移行は良好で、食後投与では投与量の約半分が CXM として吸収され、代謝されずに腎より排泄される¹⁾。CXM は既に、注射用セファロsporin剤として市販され、その臨床効果については一定の評価が得られている。

そこで今回、本剤を使用する機会を得たので、泌尿器科領域感染症患者に本剤を投与し、その有効性および安全性について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



I. 対象および方法

1984 年 9 月から 1985 年 11 月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科を受診した患者を対象とした。対象は急性単純性膀胱炎 18 例、複雑性尿路感染症 15 例、急性淋菌性尿道炎 4 例、急性副睾炎 2 例、および慢性前立腺炎 14 例であった。年齢分布は、急性単純性膀胱炎では 19~88 歳、複雑性尿路感染症は 39~82 歳、急性淋菌性尿道炎は 23~35 歳であり、急性副睾炎はそれぞれ 48、50 歳、慢性前立腺炎は 25~70 歳であった。また本剤投与に際しては原則として患者の同意を得ることとした。投与方法は急性単純性膀胱炎には大部分、1日 750 mg 3日間、複雑性尿路感染症、急性淋菌性尿道炎ならびに急性副睾炎には 1日 750~1,500 mg を 5~15 日間とした。また慢性前立腺炎では 1日 1,500 mg を最短 5 日から最長 60 日間投与した。急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症の臨床効果の判定は主治医および UTI 薬効評価基準 (第二版およびその補遺)^{2),3)} によって行った。また急性淋菌性尿道炎は自覚症状 (排尿痛) および尿道分泌物中の淋菌の有無により、慢性前立腺炎では前立腺圧出液 (Expressed Prostatic Secretion, EPS) 中の白血球数の変化により、主治医判定を行った。

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
			Dose (mg × day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
1	49	F	250 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
2	60	F	250 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	—
3	23	F	250 × 3	3	+	+	<i>α-strept.</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	—
4	49	F	250 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	—
5	53	F	250 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	—
6	55	F	250 × 3	7	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	—
7	19	F	250 × 3	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
8	46	F	250 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	N.D.	Excellent	Excellent	—
9	50	F	250 × 3	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	6.25	Moderate	Excellent	—
					—	—	<i>E. coli</i>	10 ²	N.D.			
10	21	F	500 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
11	52	F	500 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
12	19	F	500 × 3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Fair	—
					+	++						
13	50	F	500 × 3	3	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—
14	19	F	500 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Excellent	—
15	53	F	500 × 3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
16	26	F	250 × 3	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
17	26	F	250 × 2	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	N.D.	Excellent	Excellent	—
18	88	F	250 × 3	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13		Excellent	—

* Before treatment
After treatment** Inoculum size 10⁸ cells/ml N.D.: Not done*** UTI: Criteria by the committee
of UTI

Dr: Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	14	1				1				16 (94%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (6%)
	Unchanged										(%)
Efficacy on pain on urination		16 (94%)			1 (6%)			(%)			Case total 17
Efficacy on pyuria		15 (88%)			1 (6%)			1 (6%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent					14 (82%)			Overall effectiveness rate 17/17 (100%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate					3 (18%)						
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (or Failed)					0						

副作用の検討は 53 例について行い、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察した。血液検査の可能であった症例には、血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

II. 成績

急性単純性膀胱炎 18 例の臨床成績を Table 1 に示した。18 例のうち UTI 薬効評価基準の患者条件に適合している例は 17 例（症例 18 は年齢が 88 歳）で、細菌尿、膿尿、排尿痛の三項目を指標とし、UTI 薬効評価基準にて総合臨床効果をまとめたのが Table 2 である。細菌尿の陰性化は 16 例（94%）、減少が 1 例（6%）、膿尿の正常化は 15 例（88%）、改善 1 例（6%）、不変が 1 例（6%）、排尿痛に関しては消失が 16 例（94%）、軽快が 1 例（6%）であった。17 例中著効 14 例（82%）、有効 3 例で無効例はなく、総合有効率は 100% であった。この 17 例より分離された起炎菌は 17 株で、細菌学的効果を Table 3 に示した。E. coli が 14 株、K. pneumoniae, S. epidermidis, α-Streptococcus 各々 1 株で、E. coli の 1 株のみ存続し、他はすべて投与後消失した。なお投与後新たに出現した細菌はなかった。

複雑性尿路感染症 15 例の臨床成績を示したのが Table 4 である。いずれも UTI 薬効評価基準の患者条件に合致し、基礎疾患としては神経因性膀胱、前立腺肥大症、腎結石が主なものであった。UTI 薬効評価基準の群別に従って分類し、総合臨床効果をまとめたものが Ta-

Table 3 Bacteriological response to CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>α-Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	14	13 (93%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
Total	17	16 (94%)	1

* Persisted: Regardless of bacterial count

ble 5 である。すべて単独感染であり、その内訳は前立腺術後感染症（第 2 群）が 1 例、上部尿路感染症（第 3 群）が 4 例、下部尿路感染症が 10 例であった。著効 6 例、有効 2 例、無効 7 例で総合有効率は 53% であった。この 15 例の膿尿と細菌尿に関する本剤の効果について検討したのが Table 6 である。膿尿についてみると、正常化したものが 7 例（47%）、改善 2 例（13%）、不変 6 例（40%）であった。細菌尿については陰性化 8 例（53%）、菌交代 1 例（7%）、存続 6 例（40%）であった。この 15 例の起炎菌別の細菌学的効果を検討すると、Table 7 に示すように総分離菌株数は 15 株であり、E. coli 5 株、P. aeruginosa 3 株、E. faecalis 2 株が主なる菌株で、投与後消失したものは 9 株（60%）であり、P. aeruginosa は 3 株とも存続した。投与後出現菌は P. aeruginosa, C. albicans が各々 1 株であった（Table

Table 4 Clinical summary of complicated urinary tract infection treated with CNM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		U.T.I. group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC** (µg/ml)	UTI	Dr	
19	46	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	500 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	25	Excellent	Excellent	-
						500 × 2	10	-	-	-				
20	50	F	C.C.P.	Renal stone	G-3	500 × 3	14	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Good	-
								-	-	-				
21	70	M	C.C.C.	B.P.H.	G-2	250 × 3	7	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	Poor	Fair	-
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	>100				
22	71	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	250 × 3	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100	Poor	Good	-
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100				
23	77	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	250 × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.78	Excellent	Excellent	-
								-	-	-				
24	52	M	C.C.C.	Urethral stricture	G-4	500 × 3	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁸	100	Poor	Good	-
								±	<i>E. faecalis</i>	10 ³	>100			
25	53	M	C.C.P.	Renal stone	G-3	500 × 3	5	+	<i>P. picketti</i>	10 ⁵	>100	Poor	Poor	-
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100				
26	56	F	C.C.C.	Cystitis cystica	G-4	500 × 3	5	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	>100	Excellent	Good	-
								-	-	-				
27	82	M	C.C.C.	Vesical diverticulum	G-4	500 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	3.13	Moderate	Good	-
								+	-	-				
28	49	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	500 × 3	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	-
								<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100				
29	73	M	C.C.P.	Renal stone	G-3	500 × 3	5	##	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	-
								<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	>100				
30	60	M	C.C.P.	B.P.H.	G-3	250 × 4	7	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	-
								-	-	-				
31	74	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	250 × 4	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	-
						250 × 2	10	-	-	-				
32	81	M	C.C.C.	B.P.H.	G-4	250 × 4	5	+	<i>A. anitratus</i>	10 ⁴	N.D.	Poor	Poor	-
						250 × 2	10	+	<i>A. anitratus</i>	10 ⁴	N.D.			
33	39	M	C.C.C.	Urolithiasis	G-4	250 × 3	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	-
								-	-	-				

* Before treatment

** Inoculum size 10⁶ cells/ml

*** UTI: Criteria by the committee of UTI

After treatment

Dr : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

N.D. : Not done

Table 5 Overall clinical efficacy of CXM-AX classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	(%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (7 %)			1	0 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	4 (27 %)	1	1	2	50 %
	4th group (Lower U.T.I.)	10 (67 %)	5	1	4	60 %
	Sub total	15 (100 %)	6	2	7	53 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	(%)				%
	Sub total	(%)				%
Total		15 (100 %)	6	2	7	53 %

Table 6 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated urinary tract infection

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	6	1	1
Decreased				(%)
Replaced			1	1 (7 %)
Unchanged	1	1	4	6 (40 %)
Efficacy on pyuria	7 (47 %)	2 (13 %)	6 (40 %)	Case total 15
Excellent		6 (40 %)		Overall effectiveness rate 8/15 (53 %)
Moderate		2		
Poor (or Failed)		7		

Table 7 Bacteriological response to CXM-AX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50 %)	1
<i>E. coli</i>	5	5 (100 %)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. cloacae</i>	1	(%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	(%)	3
<i>P. pickettii</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. anitratus</i>	1	(%)	1
Total	15	9 (60 %)	6

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after CXM-AX treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (50 %)
<i>C. albicans</i>	1 (50 %)
Total	2 (100 %)

* Regardless of bacterial count

Table 9 Clinical summary of gonococcal urethritis treated with CXM-AX

Case No.	Age	Treatment		Symptom*	Urethral* discharge	Evaluation	Side effects
		Dose (mg×/day)	Duration (days)				
34	23	250 × 3	7	— #	<i>N. gonorrhoeae</i> —	Excellent	—
35	37	250 × 3	7	— #	<i>N. gonorrhoeae</i> —	Excellent	—
36	29	250 × 3	3	— —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	Excellent	—
37	35	250 × 3	3	— —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	Excellent	—

* Before treatment
After treatment

Table 10 Clinical summary of acute epididymitis treated with CXM-AX

Case No.	Age	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effects
		Dose (mg× day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC** (μg/ml)		
38	50	500 × 3	5	— #	— #	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.39	Good	—
39	48	250 × 3	14	— +	— #	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	>100	Good	—

* Before treatment
After treatment

** Inoculum size 10⁶ cells/ml

8)。

なお投与終了後の主治医判定では著効5例、有効5例、やや有効1例、無効4例で、有効以上は10例(67%)と良好であった。

急性淋菌性尿道炎4例の臨床成績をTable 9に示した。4例とも投与後、尿道分泌物中の*N. gonorrhoeae*は除菌され、また排尿痛も消失した。主治医判定はいずれも著効であった。

急性副睾炎の2例の臨床成績はTable 10に示したように、投与後2例とも陰嚢内容の疼痛は消失し、また尿中細菌も消失した。しかし1例目では膿尿は不変であった。主治医判定はいずれも有効であった。

慢性前立腺炎14例の臨床成績をTable 11に示した。EPS中の白血球変化を中心として判定すると、有効7例、やや有効2例、無効5例であった。

本剤による自覚的副作用は全例とも認めなかった。また臨床検査の可能であった症例で投与後異常を示したものは1例もみられなかった。

III. 考 案

CXMは第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて、その基礎的、臨床的成績が発表され、本邦では既に注射用セフェム剤として市販されている。抗菌力からみると、第二世代のセフェムに分類されている。Cefuroxime axetil (CXM-AX)は経口剤であるが、吸収されるとCXMとなるので、抗菌作用は第二世代のセフェムに相当する。

今回われわれは泌尿器科領域の感染症に対し、本剤を使用した。急性単純性膀胱炎、急性淋菌性尿道炎では1日投与量500~1,500mgで、極めて良好な成績が得られた。前者の起炎菌は*E. coli*が大部分を占め、その最小発育阻止濃度(MIC)はすべて6.25μg/ml以下であった。そのうち1株は投与後減少したのみで、存続したが、そのMICは測定できなかったため耐性化したかは不明であった。また*N. gonorrhoeae*のMICは新薬シンポジウムでの成績ではPenicillinase産生株(PPN⁺)、非産生株とも1.56μg/ml以下であり、本剤は急性

Table 11 Clinical summary of chronic prostatitis treated with CXM-AX

Case No.	Age	Treatment		White blood cells in EPS*	Evaluation	Side effects
		Dose (mg×/day)	Duration (days)			
40	37	500 × 3	14	$\frac{++}{-}$	Poor	-
41	25	500 × 3	21	$\frac{++}{-}$	Good	-
42	38	500 × 3	21	$\frac{++}{+}$	Good	-
43	30	500 × 3	24	$\frac{+}{+}$	Poor	-
44	26	500 × 3	35	$\frac{+}{+}$	Good	-
45	36	500 × 3	8	$\frac{++}{++}$	Poor	-
46	29	500 × 3	5	$\frac{+}{-}$	Good	-
47	29	500 × 3	15	$\frac{++}{++}$	Poor	-
48	34	500 × 3	14	$\frac{+}{+}$	Fair	-
49	70	500 × 3	50	$\frac{++}{+}$	Good	-
50	46	500 × 3	21	$\frac{+}{+}$	Poor	-
51	44	500 × 3	17	$\frac{+}{\pm}$	Good	-
52	25	500 × 3	28	$\frac{+}{+}$	Fair	-
53	52	500 × 3	60	$\frac{++}{+}$	Good	-

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

細菌性尿道炎に対し、極めて有効であり、PPNGによる尿道炎にもその効果が期待される。

複雑性尿路感染症 15 例に対し、本剤を投与し、その有効率は 53% であったが、これは新薬シンポジウム¹⁾での 219 例の総合有効率 (54.3%) とほぼ同様であった。われわれの成績をみると、無効症例の起炎菌は *Pseudomonas* 属、*E. faecalis*、*E. cloacae* といずれも MIC 値が 100 µg/ml 以上であり、本剤における非適応菌

種が大部分を占めていた。新薬シンポジウム¹⁾の成績でも *Pseudomonas* 属による感染の有効率は極めて悪くなっている。しかし、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* 等のグラム陰性桿菌の消失率は 75% 以上の好成績を示した。従って本剤投与中、*Pseudomonas* 属による感染と判明した場合は他剤への変更を考慮すべきであろう。

慢性前立腺炎に対し、本剤を投与したが、主治医判定による有効率は 50% であった。判定基準として今回は

EPS 中の白血球数の変化を中心としたが、前立腺炎に対する薬効判定のための検討項目としては自覚症状(会陰部不快感、残尿感、頻尿など)、前立腺触診所見、尿所見、EPS 所見などがある。今回はそのうち、EPS の白血球所見のみが、全例に対し、検討してあったので、これを基準に行ったわけである。特に慢性前立腺炎では細菌学的検討を行っていても、臨床上、感染の原因と断定できる菌が検出される症例は少ない。また慢性前立腺炎の原因として、*Ureaplasma urealyticum*、*Chlamydia trachomatis* の関与も示唆され、まだまだ前立腺炎、特に慢性前立腺炎の薬効評価法には多くの問題がある。

副作用に関しては、検討した 53 例中、本剤の投与によると考えられる副作用は 1 例も認めず、また臨床検査値異常もみられなかった。新薬シンポジウム¹⁾の報告で

も、副作用の発現率は 3.1% で、その主なものは消化器症状であり、本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

以上の臨床成績より、本剤は尿路性器感染症治療にとって有用な薬剤と考えられた。

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、1985
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準(第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準(第 2 版)補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 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

CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE FIELD OF UROLOGY

HIROICHI KISHI, TAKASHI TOMINAGA and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Cefuroxime axetil, a new oral cephalosporin, was administered at a daily dose of 500—1,500 mg to patients with the urogenital infections. Clinical responses of 17 patients with acute uncomplicated cystitis were excellent in 14 and moderate in 3, and the overall effectiveness rate was 100%. In 15 patients with complicated urinary tract infection, excellent response was seen in 6, moderate response in 2 and poor response in 7, respectively, and overall effectiveness rate was 53%. *N. gonorrhoeae* was eradicated in all 4 patients with acute gonococcal urethritis and excellent response was taken in all. Effectiveness rates of 2 acute epididymitis and 14 chronic prostatitis were 100% and 50%, respectively.

No significant side effects were observed clinically and conventional clinical laboratory tests showed no abnormalities related to the treatment.