

新抗菌薬 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的検討 ならびに尿路感染症に対する有用性の検討

兼松 稔・張 邦光・小林克寿・山羽正義・斉藤昭弘
出口 隆・加藤直樹・栗山 学・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

鄭 漢彬

長浜赤十字病院泌尿器科

英国 Glaxo 社で新しく開発された経口用セフェム系薬剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、経口投与では、ほとんど吸収されない Cefuroxime (CXM) の prodrug で、腸管内で脱エステル化され CXM として吸収され抗菌力を発揮する。尿路感染症に対するその有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的研究を行った。

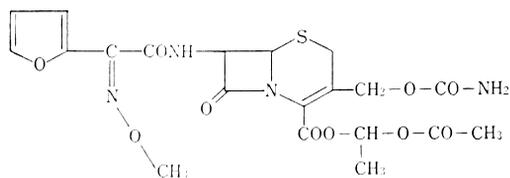
1. 当教室保存の各種標準株に対する CXM の抗菌力は、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌全般において優れていた。尿路由来の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* に対する CXM の MIC 分布をみると、*E. coli* と *K. pneumoniae* に対しては 3.13 $\mu\text{g/ml}$ をピークとする 1 峰性の分布を示したが、*Serratia* に対してはほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

2. 26 例の女子急性単純性膀胱炎症例と 10 例の複雑性膀胱炎に本剤を経口投与し、薬剤の治療効果と安全性とを検討した。薬効評価の可能な例についてその有効率をみると、単純性膀胱炎では 100%、複雑性膀胱炎では 90% という極めて高い有効率であった。全例とも外来症例で、カテーテル留置例はなかったが、高い有効率を示した要因のひとつは高い細菌尿陰性化率にあると思われる。

本剤投与による副作用として、軽度の胃痛の訴えを 1 例にのみ認めた。血液生化学的検査値の異常は 1 例もみられなかった。以上の検討により、本剤は単純性ならびに複雑性尿路感染症に対し有効かつ安全性の高い薬剤と思われる。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セフェム剤で Fig. 1 に示す化学構造を有し、経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である¹⁾。CXM-AX は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 CXM として吸収され、抗菌作用を発揮する。CXM は英国 Glaxo 社で開発された β -ラクタマーゼに安定な注射用のセフェム剤で国内においてもその臨床的有用性が確認されている²⁾。

Fig. 1 Structure of cefuroxime axetil



今回われわれは、CXM の各種細菌に対する抗菌力と、CXM の prodrug である CXM-AX の尿路感染症に対する有効性と安全性とを検討したので報告する。

I. 検討方法

1. 抗菌力

CXM-AX の脱エステル化物すなわち生体内で抗菌活性を示す CXM の抗菌力を、日本化学療法学会標準法³⁾にしたがって測定した。測定菌種は教室保存の標準株¹²株および尿路由来の *Escherichia coli* 99 株、*Klebsiella pneumoniae* 49 株、*Serratia* 28 株で、接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。菌株の前培養には Mueller Hinton broth (Difco) を、薬剤希釈平板には Mueller Hinton agar (Difco) を用いた。また CXM の対照薬として、Cephalexin (CEX, シオノギ製薬)、Cefaclor (CCL, 同) Cefotaxime (CTX, ヘキスト) を用いた。

2. 臨床的検討

昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 2 月までの岐阜大学泌尿器科外来ならびに長浜赤十字病院外来患者のうち、女

Table 1 Antibacterial activity of CXM against standard strains

Test strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CXM	CEX	CCL	CTX
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209 P	0.78	0.78	0.39	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	1.56	0.78	0.19	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	6.25	0.78	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	1.56	25	12.5	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.10	6.25	0.78	≤ 0.05
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	100<	100<	0.20
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	25	100<	100<	0.10
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.10	6.25	0.78	≤ 0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	1.56	12.5	0.78	≤ 0.05
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	3.13	0.39	≤ 0.05
<i>Morganella morganii</i> 1510	25	100<	100<	3.13
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	100<	100<	100<	100<

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

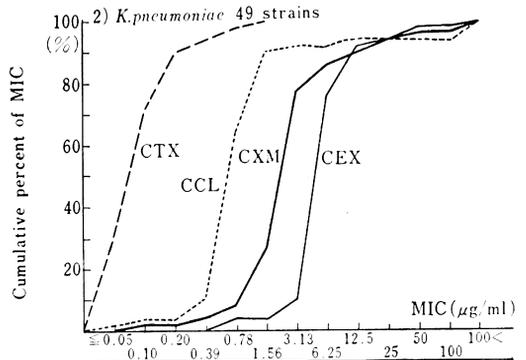
子急性単純性膀胱炎 26 例と、慢性複雑性膀胱炎 10 例に本剤を投与し、その有効性と安全性とを検討した。投与量、投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては本剤を1回 250 mg、1日3回連続3日間、複雑性膀胱炎に対しては1回 250 mg ないし 500 mg 1日3回連続5日間毎食後経口投与を原則とした。薬剤の有効性は、主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準⁹⁾による判定により検討した。また、本剤投与による自覚的副作用の有無や血液生化学的検査値の異常の有無をチェックすることにより、安全性の検討を行った。

II. 検討結果

1. 抗菌力

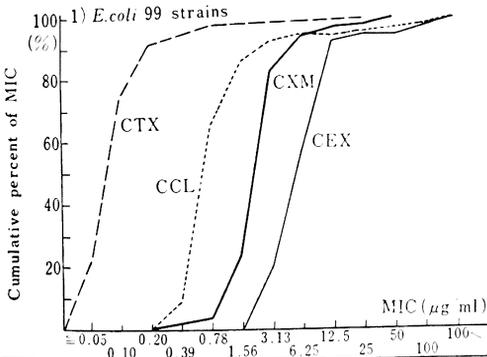
当教室保存の標準株に対する各薬剤の MIC を Table 1 に示した。CXM の抗菌力は、対照薬とした他の経口

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolate



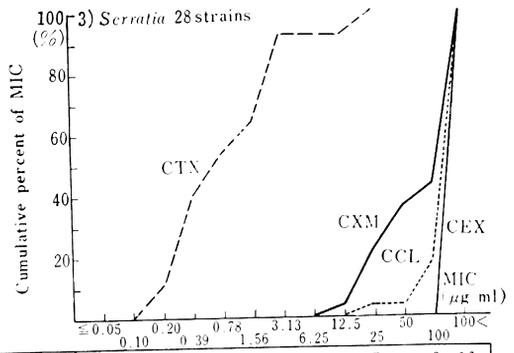
CXM	1	1	2	9	25	4	2	2	1	2
CEX				2	3	32	8	1	2	1
CCL	1	1	3	26	13	1		1		3
CTX	15	20	9	2	2	1				

Inoculum size : 10^6 CFU/ml



CXM		2	2	20	59	10	3	1	2
CEX				20	57	15	2		3
CCL		9	56	20	7	2		1	1
CTX	22	52	17	3	3	1		1	

Inoculum size : 10^6 CFU/ml



CXM					1	5	4	2	16
CEX									28
CCL							1	4	23
CTX	3	8	4	3	8			2	

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

Table 2-1 Clinical summary of uncomplicated U.T.I. cases treated with CNM AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg×/day)	Route	Duration			Species	Count	MIC***	U.T.I.	Dr.	
1	54	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	5-10 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—
2	22	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	25-30 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—
3	37	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	12-15 0	<i>S. phidermidis</i> N.G.	10 ⁵	0.78	Excellent	Excellent	—
4	59	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	—
5	20	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
6	72	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	—
7	69	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	N.T. N.T.	Moderate	Good	Stomach ache
8	29	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# 5-6	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	N.T. N.T.	Moderate	Good	—
9	51	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0-1	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	Excellent	Excellent	—
10	54	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	Excellent	Good	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

* Before treatment/After treatment

** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation

*** MIC : MIC of Cefuroxime ($\mu\text{g/ml}$), inoculum size 10⁶cfu/ml

Table 2. Clinical summary of uncomplicated U.T.I. cases treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects		
				Dose (mg × day)	Route			Duration	Species	Count	MIC***	U.T.I.		Dr.	
11	30	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0~1	<i>Staphylococcus</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	Excellent	Good	—
12	47	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0~1	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ¹ >	N.T.	Moderate	Good	—
13	25	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# +	# +	0	<i>E. coli</i> <i>G (+) bacillus</i> <i>E. coli</i> <i>G (+) bacillus</i>	10 ⁷ 10 ¹ >	3.13	Moderate	Good	—
14	66	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	6.25	Excellent	Good	—
15	39	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0~1	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁶	3.13	Excellent	Good	—
16	39	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0	<i>Staphylococcus</i> N.G.	10 ⁷	0.78	Excellent	Good	—
17	35	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0~1	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	—
18	25	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	—
19	30	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	>100	Excellent	Good	—
20	35	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# —	15~20 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Excellent	Good	—

A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis

* Before treatment After treatment

** U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.

Dr.: Dr's evaluation

*** MIC: MIC of Cefuroxime (μg/ml), inoculum size 10⁶cfu/ml

Table 2-3 Clinical summary of uncomplicated U.T.I. cases treated with CNM AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg×/day)	Route	Duration			Species	Count	MIC***	U.T.I.	Dr.	
21	24	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	# —	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	—
22	73	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	+ 0	<i>Arizona</i> N.G.	10 ⁵	0.78	Excellent	Good	—
23	64	F	A.U.C.	500×3	P.O.	5	# —	# 2~3	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	—
24	55	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	+ —	# 0	<i>P. aeruginosa</i> N.G.	10 ¹	>100	/	Excellent	—
25	68	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	— —	3~5 0	<i>K. pneumoniae</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	/	Good	—
26	22	F	A.U.C.	250×3	P.O.	3	— +	+ +	N.G. N.G.	/	/	/	/	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

* Before treatment/After treatment

** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

Dr. : Dr's evaluation

*** MIC : MIC of Cefuroxime (μg/ml), inoculum size 10⁶ cfu/ml

Table 3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptom	Pyuria**	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC***	UTI		Dr.
1	66	M	C.C.C. BPH	-	G-4	500 × 3	P.O.	5	-	# 0	<i>P. mirabilis</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	Excellent	Excellent	-
2	82	M	C.C.C. BPH	-	G-4	500 × 3	P.O.	5	+	20-30 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁶	N.T.	Excellent	Excellent	-
3	53	M	C.C.C. BPH	-	G-4	250 × 3	P.O.	5	#	# 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	-
4	76	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	500 × 3	P.O.	4	+	# 3-5	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	N.T.	Excellent	Excellent	-
5	57	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	P.O.	5	+	# 0	<i>K. pneumoniae</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Excellent	Good	-
6	69	M	C.C.C. BPH	-	G-4	250 × 3	P.O.	5	#	# 0-1	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	-
7	74	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	P.O.	5	#	+ 0-1	<i>K. oxyloca</i> N.G.	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	-
8	57	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	500 × 3	P.O.	5	-	# 8-10	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	-
9	24	F	C.C.C. Urolithiasis	-	G-4	250 × 3	P.O.	7	#	+ 0	<i>E. coli</i> N.G.	10 ⁷	1.56	Excellent	Good	-
10	69	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 × 3	P.O.	7	#	# 0	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Fair	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment / After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

*** MIC : MIC of Cefuroxime (μg. ml), Inoculum size 10⁶ cfu/ml

Table 4 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

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	19									19 (83%)
	Decreased (Replaced)	1	1		1						3 (13%)
	Unchanged	1									1 (4%)
Efficacy on pain on urination		22 (96%)			1 (4%)			0			Case total 23
Efficacy on pyuria		22 (96%)			1 (4%)			0			
<input type="checkbox"/> Excellent		19 (83%)			Overall effectiveness rate			23/23 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		4									
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		0									

セフェムと同様グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌全般にわたり強い抗菌力を示した。CXM はグラム陰性桿菌のうち，*Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii* などに対しては，第3世代の CTX には及ばないものの他の経ロセフェム剤より優れた抗菌力を示した。

尿路由来の *E. coli* 99 株，*K. pneumoniae* 49 株，*Serratia* 28 株に対する各薬剤の MIC 累積分布を Fig. 2 に示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CXM は CEX より1管程度強い抗菌力を示すが CCL より2管ほど劣っていた。*Serratia* に対して CXM は他の経ロセフェムより若干優れていたが，CTX ほど強い抗菌力は示さなかった。

2. 臨床的検討

本剤投与症例の一覧は Table 2, 3 に示した。単純性尿路感染症は全例とも女子急性単純性膀胱炎であったが，症例 No. 26 は投薬前の尿細菌陰性のため，副作用の検討にのみ含めた。全例とも症状，尿所見の改善がみられ，主治医判定による効果では，著効 8 例，有効 17 例，やや有効と無効は 0 で，有効率は 100% であった。UTI 薬効評価基準による判定可能な 23 例についての成績をみると，症状の消失が 22 例 (96%)，軽快 1 例 (4%)，膿尿正常化 22 例 (96%)，改善 1 例 (4%)，細菌尿陰性化 19 例 (83%)，減少または菌交代 3 例 (13%)，不変

1 例 (4%) であった。したがって著効 19 例 (83%)，有効 4 例，無効 0 例で総合有効率は 100% であった (Table 4)。

複雑性尿路感染症は，全例ともカテーテル非留置の下部尿路単独感染症であった。したがって UTI 病態群は全例 4 群であった。基礎疾患は神経因性膀胱機能障害 5 例，前立腺肥大症 4 例，尿路結石症 1 例でそれほど重篤な例はなかった。主治医による効果判定では著効 5 例，有効 4 例，やや有効 1 例で，有効率は 90% であった。UTI 薬効評価基準による判定では，膿尿正常化 9 例，改善 1 例，細菌尿陰性化 9 例，不変 1 例で，総合有効率は 90% であった (Table 5)。

細菌学的検討の結果を Table 6, 7, 8 に示した。急性単純性膀胱炎 23 例から 24 株が分離され，そのうち *E. coli* が 19 株 (79%) 分離された。薬剤投与後 20 株 (83%) が消失したが，*E. coli* 3 株とグラム陽性桿菌 1 株が存続した。*E. coli* の細菌消失率は 84% であった。慢性複雑性膀胱炎 10 例から 10 株が分離され，*E. coli* が 6 株と最も多く分離された。薬剤投与後も菌が存続したのは *S. liquefaciens* 1 株のみで，全体の細菌消失率は 90% であった。薬剤投与後出現菌は急性単純性膀胱炎例の *E. faecalis* 1 株のみであった。

薬剤投与によると思われる自覚的副作用は，本剤投与症例 36 例中 1 例に軽度の胃痛がみられたのみであ

Table 5 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	8	1	
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged	1			1 (10%)
Efficacy on pyuria	9 (90%)	1 (10%)	0	Case total 10
Excellent		8 (80%)		Overall effectiveness rate 9/10 (90%)
Moderate		1		
Poor (or Failed)		1		

Table 6 Bacteriological response to CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	19	16 (84%)	3
<i>Alizona</i>	1	1 (100%)	0
G(+) <i>Bacillus</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Staphylococcus</i>	2	2 (100%)	0
Total	24	20 (83%)	4

* Persisted: Regardless of bacterial count

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. liquefaciens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
Total	10	9 (90%)	1

* Persisted: Regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after CXM-AX treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (100%)
Total	1 (100%)

* Regardless of bacterial count

た。16例に薬剤投与前後の血液生化学的検査が行なわれたが、本剤が原因と思われる異常は1例もみられなかった (Table 9)。

III. 考 按

尿路感染症においても、感染宿主の免疫能の低下や尿路の基礎疾患の多様化により、いわゆる弱毒菌と称する細菌による日和見感染症が重要視されるようになった。またβ-ラクタマーゼを代表とする抗生剤不活化酵素を産生する菌の増加も問題となっている。これに対応して最近の抗菌剤の開発にはめざましいものがあり、とくにセフェム系薬剤は第2世代、第3世代と開発がすすむにつれて抗菌力の増強や抗菌スペクトラムの拡大あるいはβ-ラクタマーゼに対する安定化などにより、尿路感染症の治療効果も向上してきたように思われる。ところがこれらの新しいセフェム剤の大部分は、消化管からの吸収が極めて低く、臨床上経口投与できないという難点があ

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	16 (100%)								16 (100%)	
Hb	16 (100%)								15 (94%)	1 (6%)
Ht	16 (100%)								15 (94%)	1 (6%)
WBC	16 (100%)							1	1 (6%)	
Baso.	12 (100%)								12 (100%)	
Eosino.	12 (100%)								12 (100%)	
Neutro.	12 (100%)								12 (100%)	
Lympho.	12 (100%)								12 (100%)	
Mono.	12 (100%)								12 (100%)	
Platelet	9 (100%)								9 (100%)	
S-GOT	8 (100%)								8 (100%)	
S-GPT	8 (100%)								8 (100%)	
Al-Pase	8 (100%)								8 (100%)	
Direct-Bil.	3 (100%)								3 (100%)	
Total-Bil.	4 (100%)								4 (100%)	
BUN	7 (100%)								7 (100%)	
S-Creat.	7 (100%)								7 (100%)	
Na	8 (100%)								8 (100%)	
K	8 (100%)					1		1 (13%)	6 (75%)	1 (13%)
Cl	8 (100%)								8 (100%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				1				

る。そこで最近では、上記の特徴をそなえた新しい構造の経口セフェムが開発されるに到ったが、CXM-AXは既存の注射用セフェム剤のひとつであるCXMを、経口投与可能な構造にしたユニークな薬剤であり、経口セフェム剤としては、臨床的にみて全く新規の薬剤と同一の意義を有する。

CXMはこのままの形で経口投与された場合はその1%程度しか吸収されないが、CXM-AXの形で経口投与されると腸管内で脱エステル化されCXMの形として40%以上吸収されるという⁵⁾。またCXM-AXはこのままの形では抗菌力は有しないが、脱エステル化されCXMの形になって抗菌力を発揮する。

CXMの各菌種に対する抗菌力を他のセフェム剤のそれと比較した成績⁶⁾をみると、グラム陽性球菌や *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌全般にわたって強い抗菌力を示している。また経口セフェムの抗菌力の及ばない、*Enterobacter cloacae* やインドール陽性 *Proteus* に対しても数管以上強い抗菌力を示している。尿路から比較的良好に分離される *E. coli*, *K. pneumoniae*

に関しては、われわれの検討ではCXMはCCLとCEXとの中間あたりの抗菌力を示し、*Serratia* に対しては第3世代のCTXには遠く及ばずほとんどが100 µg/mlを越える高度耐性を示していたが、CCL, CEXに比べ若干MIC分布が感性側に寄っていた。

CXM-AX経口投与時のCXMの体内動態は、空腹時投与と食後投与とは大きく異なっているようである。海外、国内でのhealthy volunteerでの検討^{5,7,8)}では、空腹時投与に比べて食後投与の方が、血中濃度、尿中回収率とも1.5倍ほど高くなっている。この理由についてHARDINGら⁵⁾は、胃の中の食物の存在が、腸の運動、胃酸の中和、界面活性化といった因子に関与し薬剤の吸収に影響を与えていると推論している。本剤の血中濃度のピークは食後服用の場合2時間後にみられ、1回250 mg服用時に3 µg/ml以上、500 mg服用時には5 µg/ml以上の濃度が得られている。また尿中濃度は1回250 mg服用時で4時間にわたって200 µg/ml以上の濃度が維持されており⁸⁾、臨床に必要十分な濃度と考えられる。

本剤の尿路感染症に対する治療効果は、全国集計の臨

床成績⁹⁾をみると、単純性膀胱炎の有効率は主治医判定で93.2%、UTI判定で99.6%と極めて高い値を示している。また複雑性尿路感染症の有効率は主治医判定で57.0%、UTI判定で54.3%という成績であった。われわれの成績でも、単純性膀胱炎100%、複雑性尿路感染症90%という極めて優れた有効率を示した。症例の内訳は全例外来通院症例でカテーテル非留置例であり、全国集計例も外来通院例が多くなっている。これは本剤が経口剤であるための特徴と思われる、したがってあまり重篤な基礎疾患を有する例は少ないとも言えるが、そういった点を割り引いても、上記の成績は他の注射用セフェム剤の複雑性尿路感染症に対する成績¹⁰⁻¹³⁾と遜色はないように思われる。

本剤投与による副作用については、われわれは軽度の胃痛を1例経験したのみで、血液生化学的検査値の異常は1例もなかった。全国2,416例の検討症例の集計¹⁴⁾によれば、下痢、腹痛、悪心・嘔吐・食欲不振などの消化器症状が63例(2.6%)、発疹などのアレルギー症状が10例(0.4%)にみられているが、他の経口剤¹⁵⁻¹⁸⁾と比較してもとくに高い値ではない。英国での検討は、ほとんど副作用を認めなかったとするもの¹⁹⁾や、高頻度に腸炎を発生したと報告するもの⁷⁾もある。後者の報告は21人中3人(14%)に腸炎を発生し、そのうち2例に糞便中に*Clostridium difficile*の菌体ならびにcytotoxinを証明したというものであるが、投与症例が70歳~93歳で平均年齢80歳という集団での検討であった。これらは特殊な例とも言えるが、本剤を含めて最近多く開発されている新しい経口抗菌剤は、全般的に抗菌スペクトラムが広いため、薬剤の投与に際しては腸内細菌叢の変動による重篤な腸炎の発症も十分考慮すべきものと思われる。

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, 1985
- 2) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiot. 35: 283~295, 1982
- 3) MIC測定法委員会(代表:三橋進):最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) UTI研究会(代表:大越正秋):UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 78~82, 1984
- 6) 五島瑳智子: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
- 7) ADAMS, D. H.; M. J. WOOD, I. D. FARRELL, C. Fox & A. P. BALL: Oral cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infection. J. Antimicrob. Chemother. 16: 359~366, 1985
- 8) 大泉耕太郎: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
- 9) 大井好忠: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
- 10) 清水保夫, 他(16施設及び関連施設):複雑性尿路感染症に対するCefotaxime (CTX)とSulbenicillinの効果の比較。Chemotherapy 29: 107~131, 1981
- 11) 坂義人, 他(16施設及び関連施設):Oxaphem系抗生剤6059-Sの複雑性尿路感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 29: 533~566, 1981
- 12) 守殿貞夫, 他(11施設及び関連施設):複雑性尿路感染症に対するCeftizoximeとCefazolinの二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 29: 759~781, 1981
- 13) 河田幸道, 他(7施設及び関連施設):複雑性尿路感染症に対するCefmenoxime (SCE-1365)とCefazolinの比較検討。Chemotherapy 29 (Suppl. 1): 912~929, 1981
- 14) 渡辺彰: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
- 15) 武部和夫:第29回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。BRL 25000, 1981
- 16) 稲松孝思:第31回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。FK 027, 1984
- 17) 齊藤玲:第32回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。Sultamicillin, 1984
- 18) 小林宏行:第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。T-2588, 1985
- 19) COOPER, T. J.; E. LADUSANS, P. E. O. WILLIAMS, V. POLYCHRONOPOULOS, H. GAYA & R. M. RUDD: A comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxycillin in lower respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 16: 373~378, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL IN URINARY TRACT INFECTIONS

MINORU KANEMATSU, PANG-KUANG CHANG, KATSUTOSHI KOBAYASHI,
MASAYOSHI YAMAHA, AKIHIRO SAITOH, TAKASHI DEGUCHI, NAOKI KATOH,
MANABU KURIYAMA, YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

KANHIN TEI

Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

Cefuroxime axetil is a new orally absorbed pro-drug of cefuroxime. The antimicrobial activity of cefuroxime was studied fundamentally. Also, cefuroxime axetil was used to treat the patients with urinary tract infections and the following results were obtained ;

1) The antimicrobial activity of cefuroxime was excellent against gram positive cocci and gram negative bacilli.

2) Twenty-three patients with acute uncomplicated cystitis and ten patients with chronic complicated cystitis were treated with cefuroxime axetil at a daily dose of 750 mg or 1,500 mg for 3 or 5 days, and the therapeutic results were evaluated in accordance with the criteria proposed by the UTI Committee, Japan. In acute uncomplicated cystitis, the clinical efficacies of the treatment were found to be excellent in nineteen patients and moderate in four patients, and the overall effectiveness rate was 100%. In the patients with chronic complicated cystitis, the clinical efficacies of the treatment were found to be excellent in eight patients, moderate in one and poor in one.

Only one patient complained of stomach ache after administration of the drug.