

複雑性尿路感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床評価

沢木 勝*・平野章治**・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

(主任：上野一恵教授)

* 現富山労災病院泌尿器科

(主任：中村富夫院長)

** 現厚生連高岡病院泌尿器科

(主任：広島清一院長)

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) を慢性複雑性膀胱炎患者 12 例に使用し、その有効性および安全性を検討した。投薬は 1 回 250 mg を 1 日 3 回として、5 日間投薬終了後に UTI 薬効評価基準に従って効果判定を行った。慢性複雑性膀胱炎患者 12 例のうち効果判定可能な 11 例の総合臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、無効 8 例で有効率は 27% であった。副作用としての自覚症状は 1 例に軀幹および下肢に発疹がみられたが投薬中止にて軽快した。また 1 例に軽度の GPT の上昇が認められた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、英国 Glaxo 社で開発された経口用セフェム系抗生物質で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。本剤は経口投与ではほとんど吸収されない Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、腸管内で脱エステル化されて投与量の約 50% が CXM として吸収され、抗菌作用を発揮する¹⁾。

CXM の抗菌スペクトルは β -lactamase に安定であることより、従来の経口用セファロsporin 剤より広いといわれる²⁾。

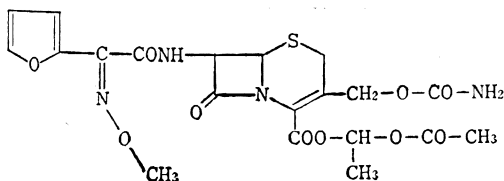
われわれは本剤を複雑性尿路感染症患者に使用し、臨床効果を中心に検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は昭和 59 年 10 月より昭和 60 年 6 月までに、

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



金沢大学医学部泌尿器科および富山労災病院泌尿器科を受診した患者で、尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性膀胱炎患者 12 例である。性別は男子 9 例女子 3 例で、年齢は 53 歳～91 歳 (平均 71.1 歳) であった。12 例の基礎疾患の内訳は前立腺肥大症 4 例、神経因性膀胱 3 例、前立腺癌、膀胱憩室各 2 例および膀胱腫瘍 1 例であった (Table 1)。

2. 投薬量および投薬方法

本剤 1 回 250 mg を 1 日 3 回食後に経口投薬し、投薬期間は 5 日間とした。

3. MIC の測定

投薬前後に尿中から分離された菌株に対する CXM の MIC は、日本化学療法学会の MIC 測定再改訂法³⁾に従って測定された。

4. 効果判定および副作用の検討

効果判定は本剤を 5 日間投薬後に UTI 薬効評価基準^{4,5)}に準じて行った。副作用については、投薬期間中の自覚症状の有無を観察するとともに、投薬前後の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ等の臨床検査値の変動についても検討した。

II. 成績

1. 臨床効果および細菌学的効果

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CXM-AX

Case No. Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects & remarks	
						Dose (mg x days)	Duration (days)	Route		Species	Count	MIC of CXM (10 ⁶)	UTI	Dr.		
1 S.K.	73 M	59	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-4	250 x 3	1	p.o.	+	10 ⁶	25	/	/	/	Exanthema	
																10 ⁶
2 M.T.	55 M	71	Chronic cystitis Bladder tumor	-	G-4	250 x 3	5	p.o.	+	10 ⁵ 8 x 10 ⁴	/	/	/	/	/	GPT22-52
3 K.H.	74 M	59	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	+	10 ⁵ 10 ⁵	100< 100<	/	/	/	/	/
4 M.N.	91 M	55	Chronic cystitis B.P.H.	+	G-1	250 x 3	5	p.o.	# #	10 ⁵ 10 ⁵	100< 100<	/	/	/	/	/
5 H.N.	66 F	53	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	# #	10 ⁵ 10 ⁵ 3 x 10 ⁴	/	/	/	/	/	/
6 S.T.	53 M	Unknown	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	# #	10 ⁶ 10 ⁶ 100< 100< 100< 100<	100 100< 100< 100< 100<	/	/	/	/	/
7 M.T.	65 M	64	Chronic cystitis B.P.H.	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	# -	10 ⁶ 10 ³	1.56 100< 100< 100<	/	/	/	/	/
8 Y.R.	72 M	Unknown	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	250 x 3	5	p.o.	# #	10 ⁷ 10 ⁷	100 100 100<	/	/	/	/	/

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CXM-AX

Case No. Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects & remarks
						Dose (mg x days)	Duration (days)	Route		Species	Count	MIC of CXM (10 ⁶)	UTI	Dr.	
9 N.T.	78 M	52	Chronic cystitis B.P.H.	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	12.5	Poor	Fair	
										<i>E. coli</i>		6.25			
										<i>E. faecalis</i>		100 <			
									<i>E. avium</i>		100 <				
									\pm	<i>P. vulgaris</i>		100 <			
										<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100 <			
										<i>S. liquefaciens</i>		100 <			
										<i>A. faecalis</i>		100 <			
										<i>E. faecalis</i>		100 <			
10 T.M.	66 M	Unknown	Chronic cystitis B.P.H.	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	100 <	Moderate	Fair	
										<i>P. vulgaris</i>		100 <			
										<i>P. aeruginosa</i>		100 <			
									-		10 ⁶				
										<i>P. vulgaris</i>		0.39			
										<i>Streptococcus</i> sp.		100 <			
										<i>M. morgani</i>		100 <			
										<i>S. aureus</i>	10 ⁴	100 <			
										<i>E. faecium</i>		100 <			
12 H.S.	83 F	Unknown	Chronic cystitis Bladder diverticulum	-	G-6	250 x 3	5	p.o.	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	
										<i>K. pneumoniae</i>		6.25			
										<i>S. marcescens</i>		100 <			
										<i>E. faecium</i>		100 <			

Table 2 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated UTI
250 mg×3/day, 5-day treatment

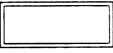
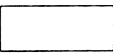
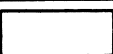
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1 (9%)		
Decreased				
Replaced	2 (18%)			2 (18%)
Unchanged	1 (9%)		7 (64%)	8 (73%)
Efficacy on pyuria	4 (36%)		7 (73%)	Case total 11
 Excellent		1 (9%)	Overall effectiveness rate 3/11 (27%)	
 Moderate		2 (18%)		
 Poor (or Failed)		8 (73%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of CXM-AX in each group

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	1 (9%)			1	0%
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper UTI)					
	4 th group (Lower UTI)	2 (18%)			2	0%
	Sub total	3 (27%)			3	0%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)					
	6 th group (No catheter indwelt)	8 (73%)	1	2	5	38%
	Sub total	8 (73%)	1	2	5	38%
Total		11 (100%)	1	2	8	27%

Table 4 Bacteriological response to CXM-AX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>K. pneumoniae</i>	4	3 (75%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>E. faecalis</i>	3		3
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>Enterococcus</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i> sp.	1		1
<i>S. epidermidis</i>	1		1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>E. avium</i>	1	1 (100%)	
Total	23	14 (61%)	9 (39%)

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Strains* newly isolated after CXM-AX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (15%)
<i>S. marcescens</i>	2 (15%)
<i>S. liquefaciens</i>	2 (15%)
<i>E. faecium</i>	2 (15%)
<i>P. vulgaris</i>	1 (8%)
<i>P. penneri</i>	1 (8%)
<i>M. morgani</i>	1 (8%)
<i>A. faecalis</i>	1 (8%)
<i>S. aureus</i>	1 (8%)
Total	13 (100%)

* Regardless of bacterial count

慢性複雑性膀胱炎 12 例のうち副作用のため脱落した 1 例を除く効果判定可能な 11 例の総合臨床効果は著効 1 例 (9%), 有効 2 例 (18%), 無効 8 例 (73%) で、総合有効率は 27% であった (Table 2)。UTI 薬効評価基準による群別効果は Table 3 のごとくとなり、11 例中 8 例は第 6 群のカテーテル非留置の複数菌感染症であった。

投薬開始前の尿中分離菌 23 株のうち、本剤投与により 14 株 (61%) が消失し、*Enterococcus faecalis* 3 株、

Pseudomonas aeruginosa 2 株など 9 株が存続した (Table 4)。投薬後出現菌として、*P. aeruginosa* 2 株をはじめ 13 株が認められた (Table 5)。MIC の測定成績は Table 1 の MIC 記入欄に一括して示したが、無効症例における分離菌の MIC はほとんど 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2. 副作用

自覚症状として症例 1 に投薬翌日に軀幹および下肢に発疹が認められたが、投薬中止にて軽快した。また症例 2 に軽度の GPT の上昇が認められた。

III. 考 按

CXM-AX は、既に注射剤として市販されている CXM の誘導体である。経口投与された本剤は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¹⁾。CXM の抗菌スペクトルは、 β -lactamase に安定であることより広く、かつ強い抗菌作用を示すが、*P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *E. faecalis* には抗菌作用を示さない^{1,2)}。

今回われわれは 12 例の慢性複雑性膀胱炎に対して本剤を用い、臨床効果を中心に検討した。効果判定可能な 11 例の総合臨床効果は 27% と他報告¹⁾に比して低率であった。この理由として 23 株の尿中分離菌のうち、*P. aeruginosa* 3 株をはじめ 12 株が本剤の薬効が期待できない菌種であったためと考えられた。なお残りの 11 株についての除菌率をみると 82% とほぼ満足できる値で

あった。

副作用として1例に認められた発疹は、CXM では約0.9% に認められているのに比し、本剤では約0.3% と減少していることが報告されている^{1,2)} が使用に際し考慮すべき副作用の1つであろう。また臨床検査値の検討では1例に軽度のGPTの上昇が認められたのみであった。

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) 中川圭一: Cefuroxime. *The Japanese Journal of Antibiotics* 35: 283~295, 1982
- 3) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 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) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。 *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺)。 *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980

A CLINICAL EVALUATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MASARU SAWAKI, SHOJI HIRANO, MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. HISAZUMI)

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University school of Medicine

(Director: Prof. K. UENO)

Cefuroxime axetil (CXM-AX) is a new orally absorbed prodrug of cefuroxime. The clinical efficacy and safety of this drug were evaluated in 12 patients with chronic complicated cystitis. The patients received orally 250 mg of CXM-AX three times daily for 5 days. According to the response criteria defined by the Japanese UTI Committee, the clinical effectiveness in 11 evaluable patients was excellent in one case, moderate in two cases and poor in eight cases, the overall efficacy rate being 27%. Out of 12 patients, one developed rash as a drug-related adverse reaction. In addition, a transient and slight elevation of GPT was observed in one patient after the treatment.