

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的・臨床的検討

磯松 幸成・清水 保夫・河田 幸道

福井医科大学泌尿器科

新しく開発された経口セファロスポリン剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX) の泌尿器科領域における有用性を検討した。

1. 尿路由来の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しすぐれた抗菌力を示し、対照薬である Cefaclor (CCL) には劣るものの、Cephalexin (CEX) よりすぐれたものであった。また *Citrobacter*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* に対しては Cephalexin, Cefaclor よりすぐれた抗菌力を有していた。

2. 本剤 250 mg, 1 回経口投与時の血中濃度のピークは、被検者 4 名中 2 名では 2 時間目に得られたが他の 2 名では 2 時間以後に遅れる傾向が認められた。また、0～6 時間の尿中回収率は 20.3～64.5% とばらつきがみられた。

3. 急性単純性膀胱炎 6 例、複雑性尿路感染症 12 例に本剤を投与し、急性単純性膀胱炎では 100% の総合有効率が、複雑性尿路感染症では 50% の総合有効率が得られた。本剤の投与による副作用は認められなかった。

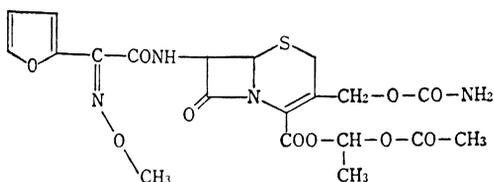
Cefuroxime-axetil (以下 CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口セファロスポリン剤であり、元来経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (以下 CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である (Fig. 1)。本剤はそれ自体に抗菌力を有さないが、経口投与された CXM-AX は腸管内で脱エステル化されて、CXM として吸収され抗菌力を発揮する。CXM は Penicillinase type および Cephalosporinase type いずれの β -lactamase に対してもきわめて安定であることが知られており、その抗菌スペクトルは従来の経口セファロスポリン剤より広く、これまで抗菌作用の期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や、*Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力を示す。今回われわれは本剤の尿路感染症に対する有用性について、抗菌力・体内動態および臨床効果の面から検討を加えた。

I. 基礎的検討

1) 方法

i) 抗菌力

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



尿路由来の *E. coli* 30 株, *K. pneumoniae* 30 株, *S. marcescens* 20 株, *Citrobacter* 14 株, *P. mirabilis* 25 株, *E. cloacae* 14 株について本剤の抗菌力 (MIC) を日本化学療法学会標準法¹⁾にて測定した。対照薬剤としては Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) を用いた。

ii) 体内動態

健康成人男子 4 名 (体重: A 78 kg, B 78 kg, C 55 kg, D 65 kg) について、食後 30 分に本剤 250 mg を経口投与し、6 時間までの血中濃度と尿中濃度を経時的に測定した。濃度測定は薄層ディスク法により、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌として行なった。

2) 成績

i) 抗菌力

E. coli 30 株に対する本剤の MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CCL に比べ 1 管程度劣るものの CEX より 2 管すぐれており、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した 1 株をのぞき 96.7% の株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されていた。*K. pneumoniae* 30 株に対する MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CCL に比べ約 2 管劣るものの CEX より 1 管すぐれており、また 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示す株は認められなかった。*S. marcescens* 20 株に対する本剤の MIC は CEX, CCL と同様すべて 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。*Citrobacter* 14 株に対する本剤の MIC は 1.56～100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にわたり分布しており、MIC のピークが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にある CCL, CEX に比べすぐれたものであった。*P. mirabilis* 25 株に対する MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、これは CCL と同程度で

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 30 strains (10⁸ CFU/ml)

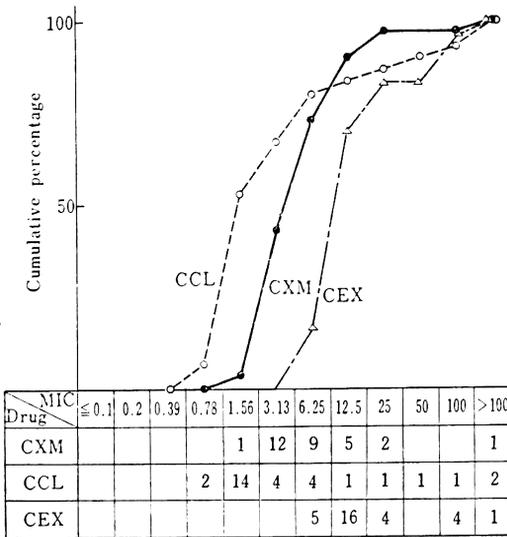


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 20 strains (10⁶ CFU/ml)

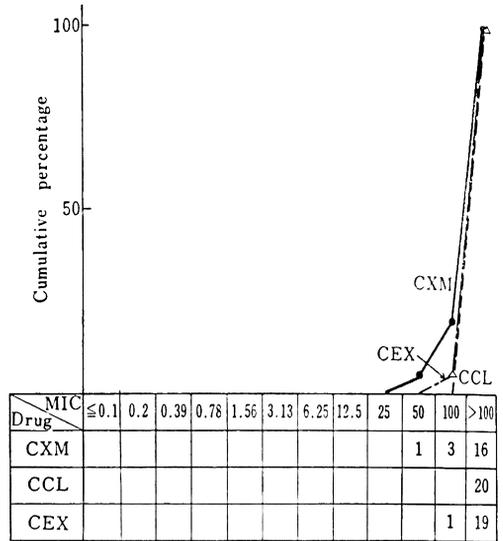


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 30 strains (10⁶ CFU/ml)

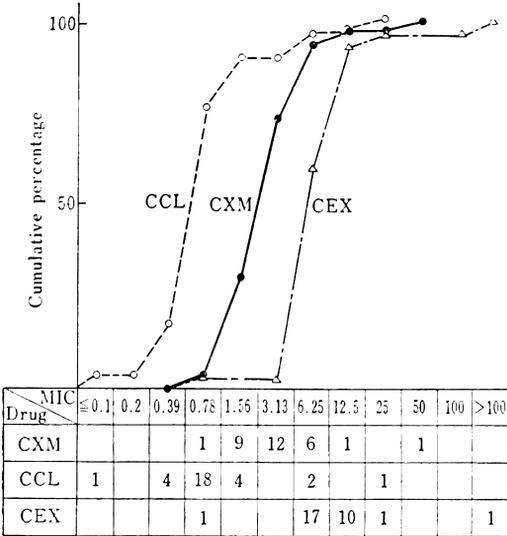
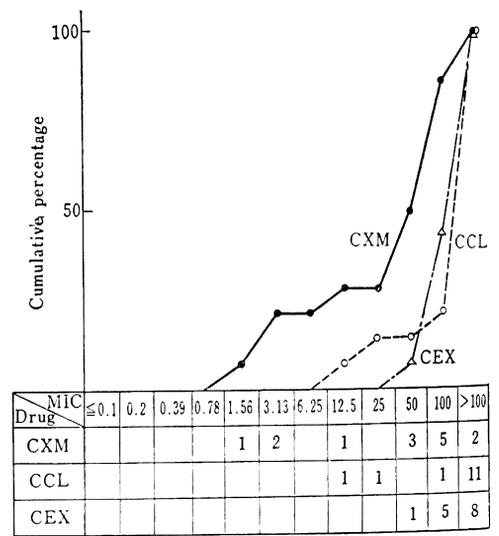


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* 14 strains (10⁶ CFU/ml)



あり CEX よりは約3管すぐれたものであった。*E. cloacae* 14 株に対しては、CEX, CCL の MIC がすべて 100 μg/ml 以上を示したのに対して本剤では 36% の株が 50 μg/ml 以下で発育を阻止されていた (Fig. 2~ Fig. 7)。

ii) 体内動態

本剤 250 mg 内服後の血中濃度は Fig. 8 に示したように被検者 C, D においては 2 時間後にそれぞれ 3.54 μg/ml, 3.73 μg/ml とピーク値がみられたが、被検者 A,

B ではピークが 4 時間後に遷延し、またその値も低い傾向がみられた。尿中回収率も同様の傾向を示し、被検者 C, D ではピークが 2~4 時間尿にみられたものの、A, B ではそれ以後にピークが遅れる傾向であった。また 0~6 時間における尿中回収率は 20.3~64.5% (平均 39.1%) と被検者間でばらつきがみられた (Table 1)。

II. 臨床的検討

1) 対象および方法

本剤の尿路感染症に対する有用性を評価するために

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 25 strains (10⁸ CFU/ml)

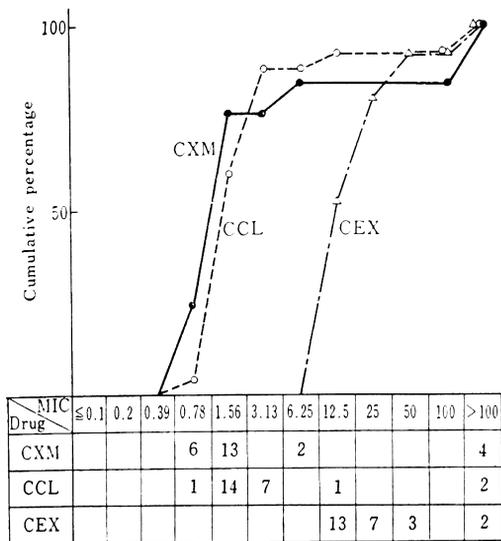


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 14 strains (10⁸ CFU/ml)

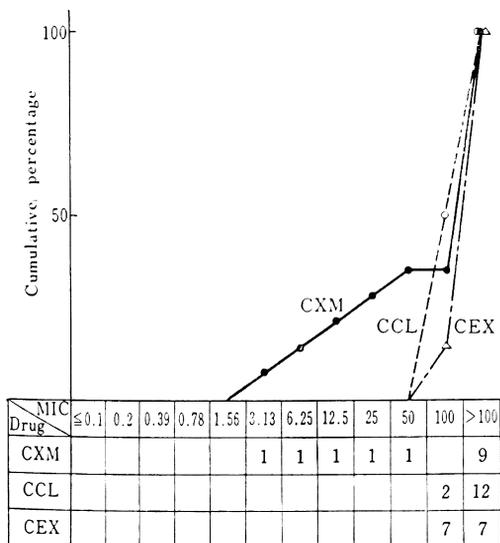
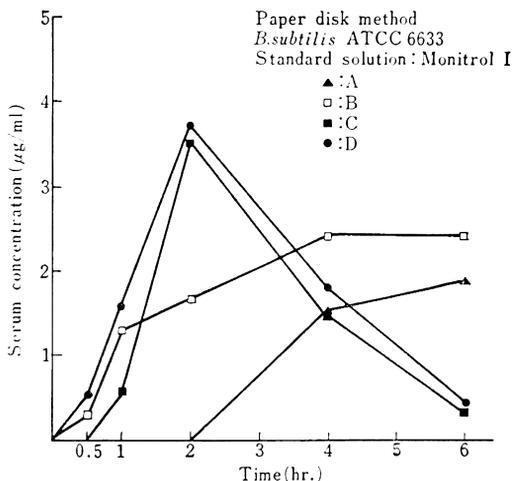


Fig. 8 Serum levels of CXM-AX after single oral administration of 250 mg in 4 male volunteers after meal



No.	Age (yr)	Wt (kg)	Time (hr)						T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/ml)
			Before	0.5	1	2	4	6		
A	34	78	N.D.*	N.D.	N.D.	N.D.	1.54	1.88	-	-
B	32	78	N.D.	<0.39	1.31	1.66	2.41	2.41	-	-
C	31	55	N.D.	N.D.	0.58	3.54	1.48	<0.39	0.84	9.56
D	35	65	N.D.	0.55	1.58	3.73	1.79	0.42	1.12	11.82

*N.D.: Not detected

評価基準に該当する症例は急性単純性膀胱炎 6 例、複雑性尿路感染症 10 例であった。自他覚的副作用の検討は 18 例すべてについてなされた。

2) 臨床成績

Table 2 に急性単純性膀胱炎 6 例の症例一覧を示した。主治医判定ではすべて著効で有効率は 100% であった。UTI 薬効評価基準による判定においても著効 5 例、有効 1 例で総合有効率は 100% であった (Table 3)。有効の 1 例は菌消失、膿尿正常化がみられたものの、症状が軽快にとどまったものであった。投与前の分離菌はほとんどが *E. coli* (5 株) で *S. saprophyticus* が 1 株認められ、これらはいずれも投与後に消失した (Table 4)。これらの菌株に対する MIC は、*E. coli* 3 株で 3.13 µg/ml で、0.78 µg/ml、6.25 µg/ml のものが各 1 株ずつ認められ、*S. saprophyticus* では 3.13 µg/ml であった。

複雑性尿路感染症 12 例の症例一覧を Table 5 に示した。2 例においては投与期間がそれぞれ 3 日間および 9 日間であったため、UTI 薬効評価基準からは除外し主治医による判定のみを行なった。12 例の主治医判定では、著効 5 例、有効 2 例、やや有効 3 例、無効 2 例で有効率は 58% であった。UTI 薬効評価基準に該当した 10 例では、Table 6 のごとく著効 4 例、有効 1 例、無効 5 例で総合有効率は 50% であった。これを疾患病態群

18 例の外來患者に本剤を投与した。18 例のうちわけは 6 例が急性単純性膀胱炎であり、9 例が慢性複雑性膀胱炎、3 例が慢性複雑性腎盂腎炎であった。薬効に関しては主治医が判定するとともに UTI 薬効評価基準²⁾に合致したものについては当基準にもとづいて判定した。投与量は原則として、急性単純性膀胱炎には 1 日 750 mg (分 3, 毎食後) 3 日間連続とし、複雑性尿路感染症には 1 日 1500 mg (分 3, 毎食後) 5 日間連続とした。主治医判定の行なわれたのは 18 例で、そのうち UTI 薬効

Table 1 Urinary concentration and excretion rate of CXM-AX after single oral administration of 250mg in 4 male volunteers after meal

Paper disk method *B. subtilis* ATCC 6633

Standard solution : M/15 Phosphate buffer pH6.0

Volunteers	Before	0 ~ 2 h.		2 ~ 4 h.		4 ~ 6 h.		Total %
		$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
A	N.D.*	8.89	0.5	63.6	3.2	422.0	16.6	20.3
B	N.D.	177.7	7.5	113.6	5.7	580.8	21.8	35.0
C	N.D.	408.4	12.2	302.8	14.3	206.0	9.9	36.4
D	N.D.	108.3	15.6	201.7	37.9	126.6	11.0	61.5

N.D.* : Not detected

Table 2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
				Dose (g \times /day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10^6)	
1	27	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	3	# —	<i>E. coli</i> —	> 10^5 —	3.13 —	Moderate Excellent	— Excellent
2	24	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	3	# —	<i>E. coli</i> —	8×10^4 —	0.78 —	Excellent Excellent	— Excellent
3	66	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	4	# —	<i>E. coli</i> —	> 10^5 —	3.13 —	Excellent Excellent	— Excellent
4	34	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	> 10^5 —	6.25 —	Excellent Excellent	— Excellent
5	30	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	> 10^5 —	3.13 —	Excellent Excellent	— Excellent
6	35	F	AUC	0.25 \times 3	P.O.	3	+ —	<i>S. saprophyticus</i> —	10^5 —	3.13 —	Excellent Excellent	— Excellent

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

0.25g × 3/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	5			1						6 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		5 (83%)			1 (17%)			0			Patient total 6
Effect on pyuria		6 (100%)			0			0			
Excellent		5 (83%)						Overall effectiveness rate 6/6 (100%)			
Moderate		1									
Poor (including Failure)		0									

Table 4 Bacteriological response to CXM-AX in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
Total	6	6 (100%)	0

* regardless of bacterial count

別にみると、総合有効率は第3群で100%である以外は50%以下であり、特に混合感染・カテーテル留置の第5群では0%であった (Table 7)。細菌学的効果を見ると、投与前に分離された細菌は6種15株で、*E. faecalis* 2株中1株、*E. coli* 6株中1株、*K. pneumoniae* 2株と、*P. aeruginosa* の3株はすべてが存続したが、それ以外は消失し細菌消失率は53%であった (Table 8)。存続した *E. faecalis* では本剤の MIC が 100 µg/ml 以上であったが、*E. coli* 1株と *K. pneumoniae* の1株は 3.13 µg/ml でありながら存続した。これら3株はすべて第5群に属する症例5由来であった。*P. aeruginosa* 3株に対する本剤の MIC はすべて 100 µg/ml 以上であった。投与後出現菌は、NF-GNR が1株みとめられたのみであった。本剤を投与した18症例すべてにおいて自覚的副作用は認められなかった。

III. 考 察

本剤は従来注射用セファロスポリン剤として使用されてきた CXM をエステル化することにより経口投与を

可能にしたものであり、吸収されたあとは CXM として抗菌力を発揮するものである。CXM としての有効性と安全性については第26回日本化学療法学会総会²⁾において検討され評価されているが、今回われわれは経口薬剤としての CXM-AX の尿路感染症に対する有用性を検討した。基礎的検討においては従来広く使われているセファロスポリン剤である CEX, CCL を対照としたが、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CEX よりすぐれた抗菌力を有するものの CCL に比べればやや劣り、ややもの足りなさを感じるものの、複雑性尿路感染症より分離されることの多い *Citrobacter*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* に対しては CEX, CCL の両剤をうまわる抗菌力を示すという特徴がみられた。体内動態においては、被検者間で血中濃度のピークが2時間後に出現するグループと2時間以後に遷延するグループに分かれ、吸収における個体間の差が示唆された。本剤は腸管吸収過程においてはエステラーゼにより脱エステル化されることが必要であり、この点で個体間の差があるのではない

Table 5-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CXM-AX

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
					Dose (gX/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MHC (10 ⁵)	UTI		Dr
1	82 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.5X3	P.O.	7	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁵ 3x10 ⁴	>100 >100	Poor Fair	Fair	-
2	62 F	C.C.P. Lt-Renal stone	-	G-3	0.5X3	P.O.	9	-	+	<i>E. faecalis</i> Unknown	10 ⁵	>100		Good	-
3	60 F	C.C.C. Vesicoureteral reflux	-	G-4	0.5X3	P.O.	5	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	-
4	74 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5X3	P.O.	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 10 ⁵	>100 >100	Poor	Poor	-
5	49 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ urethra	G-5	0.5X3	P.O.	5	-	±	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	3.13 3.13 >100	Poor	Fair	-
6	63 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5X3	P.O.	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁵ >10 ⁵		Poor	Fair	-
7	71 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ urethra	G-1	0.5X3	P.O.	5	-	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵		Moderate	Good	-
8	76 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ urethra	G-1	0.5X3	P.O.	7	-	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 >10	>100 >100	Poor	Poor	-
9	67 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.5X3	P.O.	3	+	#	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.78		Excellent	-

* Before treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

NF-GNR : Glucose Non-fermentative Gram Negative Rods

Table 5.2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CXM AX

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (g×/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
10	68 F	C.C.P. Rt-Hydronephrosis	-	G-3	0.5×3	P.O.	6	-	±	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	-	Excellent	Excellent	-
11	30 F	C.C.P. Rt-Hydronephrosis	-	G-6	0.5×3	P.O.	7	-	+	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵ 2×10 ⁴ >10 ⁵	-	Excellent	Excellent	-
12	55 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5×3	P.O.	5	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	-

• Before treatment •• UTI : Criteria by the UTI committee
 • After treatment •• Dr : Dr's evaluation
 NF-GNR : Glucose Non-fermentative Gram Negative Rods

かとも想像されたが、今後の検討が不可欠であろう。

次に臨床面についてであるが、急性単純性膀胱炎では主治医判定で有効率 100% であり、UTI 薬効評価基準でも著効 83, 有効率 17% と総合有効率は 100% というすぐれたものであった。これは全国集計⁴⁾における総合有効率 99.6% とともに、急性単純性膀胱炎に対しては経口剤として完璧な成績といえよう。複雑性尿路感染症では総合有効率 50% とやや低い結果であったが、これは本剤の適応菌種以外の *P. aeruginosa* が 3 症例で起炎菌であったこと、また *in vitro* では本剤がすぐれた抗菌力を示した *Citrobacter*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* による症例が今回の検討では皆無であったことが原因と考えられた。細菌学的検討では急性単純性膀胱炎から 1 株、複雑性尿路感染症から 4 株の球菌が分離されたが、*E. faecalis* 1 株以外はすべて消失し、球菌に対しては満足できる結果であった。桿菌では *E. coli* 1 株、*P. aeruginosa* 3 株、*K. pneumoniae* 2 株が存続したが、*E. coli*, *K. pneumoniae* に関しては *in vitro* の結果に反するものであった。これらの株のうち、*E. coli* 1 株と *K. pneumoniae* 1 株はともに第 5 群の症例 5 由来であったが、一般的には混合感染の方が単独感染より細菌消失率が高いこと、またカテーテル留置・非留置間では消失率に差が認められないということを考えれば、これらの菌種が存続した原因をカテーテル留置・混合感染に求めることはできないと思われた。またこれらの菌種の MIC が 3.13 μg/ml と低いという点からも本来は消失すべきものであり、これらの菌種の存続した理由としては基礎的検討でみられた本剤の個体間の吸収の差が関係していたのではなからうかとも考えられた。

副作用は 19 例中本剤によると思われる自覚的副作用を認めたものはなく、全国集計⁵⁾でも副作用発現率は 3.1% であり安全性については問題はないと思われた。

以上、本剤は吸収の点で今後の検討を必要とするものの、尿路感染症、特に単純性膀胱炎に対しては有用性が高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 2) 大越正秋，他：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 3) 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
- 4) 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，Cefuroxime axetil (SN 407)，(臨床，泌尿器科領域)，大阪，1985
- 5) 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。Cefuroxime axetil (SN 407)，(臨床，副作用)，大阪，1985

Table 6 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated UTI
0.5g × 3/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4		1	5 (50%)
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged			4	5 (50%)
Effect on pyuria	5 (50%)	0	5 (50%)	Patient total 10
Excellent		4 (40%)		Overall effectiveness rate 5/10 (50%)
Moderate		1		
Poor (including Failure)		5		

Table 7 Overall clinical efficacy of CXM-AX classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (20%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper UTI)	1 (10%)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	4 (40%)	2		2	50%
	Sub total	7 (70%)	3	1	3	57%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (10%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (20%)	1		1	50%
	Sub total	3 (30%)	1		2	33%
Total		10 (100%)	4	1	5	50%

Table 8 Bacteriological response to CXM-AX in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. coli</i>	6	5 (83%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	0 (0%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0%)	3
Total	15	8 (53%)	7

* Regardless of bacterial count

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)

YUKISHIGE ISOMATSU, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

We evaluated a newly developed oral cephalosporin, cefuroxime axetil (CXM-AX), for its clinical usefulness in the field of urology.

1. CXM-AX showed excellent antibacterial activities against *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated from urinary tract infections. Although they were not so strong as the activities of cefaclor, the comparator, they were stronger than those of cephalixin. Against *Citrobacter*, *P. mirabilis* and *E. cloacae*, antibacterial activities of CXM-AX were superior to those of cephalixin and cefaclor.

2. Following a single oral dose of CXM-AX 250 mg, the peak serum levels was attained at 2 hrs after dosing in 2 of the 4 subjects, but the serum levels tended to reach the peak more than 2 hrs after in the other two. The 0-6 hr urinary recovery rate varied from 20.3% to 64.5%.

3. CXM-AX was administered to 6 patients with acute uncomplicated cystitis and 12 patients with complicated urinary tract infections. The overall clinical efficacy rate was 100% in the former and 50%, in the latter. No adverse event due to the drug was observed.