

## 泌尿器科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的および臨床的検討

山崎 浩・近藤兼安・前田浩志・岡本恭行  
藤井 明・浜口毅樹・川端 岳・田寺成範  
荒川 創一・片岡陳正・守殿貞夫・石神 襲次\*  
神戸大学医学部泌尿器科

梅津 敬一

三木市立三木市民病院泌尿器科

片岡 頌雄・奥平 浩・中筋 徹也

西脇市立西脇病院泌尿器科

(\* 現国立神戸病院院長)

新しい経口用セフェム系抗生物質 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の有用性を基礎的および臨床的に検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力・グラム陰性桿菌 7 菌種、各 60 株につき本剤の活性体である Cefuroxime (CXM) の MIC 分布を、Cefatrizine (CFT), Ampicillin (ABPC), Cefaclor (CCL) および Cephalexin (CEX) を対照とし検討した。

CXM の MIC 分布は *C. freundii*, *E. cloacae* および *P. vulgaris* において他剤に比し最も優れ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* には CFT とほぼ同等で他剤には優り、*S. marcescens* では他剤同様全株 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。CXM は *S. marcescens* を除く上記 6 菌種において耐性菌が最も少なかった。

2. 体内動態：入院患者 3 名（腎機能正常 1 例、軽度腎機能低下例 2 例）に本剤 500 mg を食後単回投与し、血中移行および尿中排泄を検討した。本剤投与後の CXM 最高血中濃度は軽度腎機能低下例では 9.06 および 8.16  $\mu\text{g/ml}$  で、腎機能正常例の 6.03  $\mu\text{g/ml}$  に比し高く、8 時間後の濃度も前者で 4.48 および 4.43  $\mu\text{g/ml}$  と後者の 0.84  $\mu\text{g/ml}$  に比し高く、CXM の血中からの消失が遅延していた。内服 8 時間後までの尿中回収率は、正常例で 49.6%、軽度低下例で 18.1 および 18.7% であった。

3. 臨床的検討：急性単純性膀胱炎では、18 例中著効 13 例、有効 5 例で総合有効率 100%、除菌率 95%。一方、複雑性尿路感染症では、24 例中著効 7 例、有効 8 例で総合有効率 63%、除菌率 60%（主な存続菌は *P. aeruginosa*, *S. marcescens*）投与後出現菌 7 株であった。なお、精巣上体炎 6 例では著効 1 例、有効 3 例で有効率 67% であった。

4. 副作用は 3 例（便秘、胸やけ、軟便）に、臨床検査値異常は 4 例（GOT および GPT 上昇 2 例、GPT 上昇、好酸球増多各 1 例）に認められたが、いずれも一過性であった。

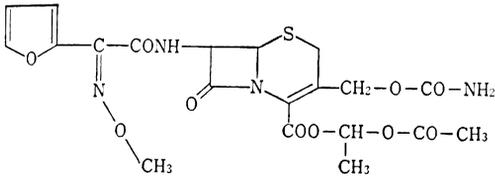
以上より、本剤は急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に有用であり、精巣上体炎にも有効な薬剤と考えられた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン剤で、Cefuroxime (CXM) (そのままの経口投与ではほとんど吸収されない) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、Fig. 1 に示す構造を有する。本剤は CXM の pro-drug でそれ自体に抗菌力はないが、経口投与後、腸管内で脱

エステル化されて CXM として吸収され良好な血中濃度および尿中排泄を示し、抗菌作用を発揮する。

本剤の活性体としての CXM は  $\beta$ -lactamase に安定であるため、抗菌スペクトルは従来の経口用セファロスポリン剤より広く、これまでに効果の期待できなかったセファロスポリン耐性の *E. coli* および *Klebsiella* な

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



どや, *Citrobacter* にも抗菌作用を示すとされる<sup>1)</sup>。  
 今回、著者は、本剤について基礎的検討を加えるとともに、各種尿路感染症に対するその臨床効果ならびに安全性につき検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

最近4年間(昭和56年12月~昭和59年10月)の当教室保存尿路感染症由来臨床分離菌のうち、グラム陰性桿菌7菌種各60株に対するCXM-AXの活性体CXMのMICを日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い測定し、その分布を対照4薬剤(CFT, ABPC, CCLおよびCEX)のそれらと比較検討した。被検菌種は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* および *Serratia marcescens* である。

2. 体内動態

3例の入院患者〔腎機能正常1例(BUN8, Cr0.7), 腎機能軽度低下例2例(BUN38, Cr1.9 および BUN29, Cr1.7)〕に本剤500mgを食後単回投与し、血中および尿中濃度を経時的に測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法による bio-assay で行なった。

3. 臨床的検討

(1) 急性単純性膀胱炎(Acute uncomplicated cystitis, 以下AUCと略す)18例に対し、本剤1回250mg~500mgを1日2~3回、3~7日間投与し、その効果および安全性を検討した。

(2) 複雑性尿路感染症(Complicated urinary tract infection, 以下C-UTIと略す)24例に対し、1回250~500mg, 1日2~3回、5~14日間投与し、その効果および安全性を検討した。

(3) 精巣上体炎6例に対し、1回500mg, 1日3回、4~14日間投与し、その効果および安全性を検討した。

なお、AUC, C-UTIともにそれらの臨床効果はUTI薬効評価基準第2版<sup>3)</sup>および同補遺<sup>4)</sup>により判定され、また精巣上体炎ではその自覚症状および膿尿の推移により主治医判定が行なわれた。

II. 結 果

1. 抗菌力

- (1) *E. coli* (Fig. 2): CXMのMICのピークは3.13 μg/mlで全株が50 μg/ml以下に分布していた。感受性側ではCFTおよびCCLより1管劣ったが、耐性側では優っており、他の2剤には全般に優れていた。
- (2) *K. pneumoniae* (Fig. 3): CXMのMICのピ

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains) 10<sup>8</sup> cells/ml

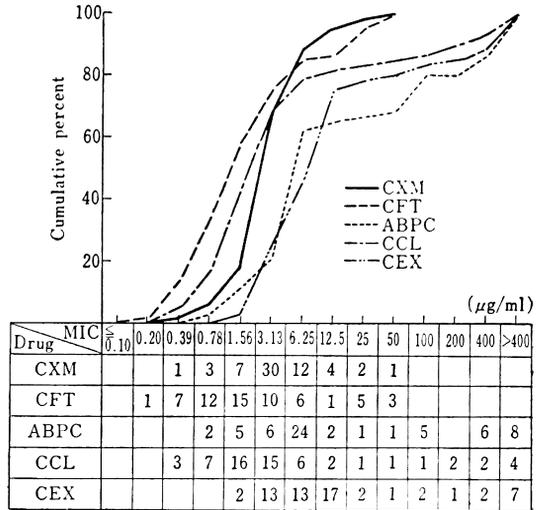


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains) 10<sup>8</sup> cells/ml

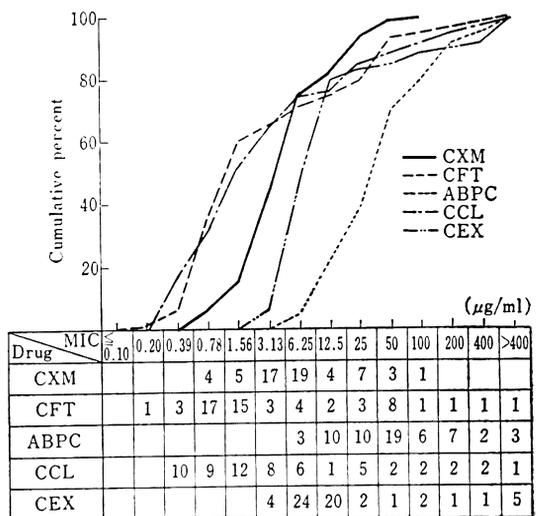


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. freundii* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains)  $10^6$  cells/ml

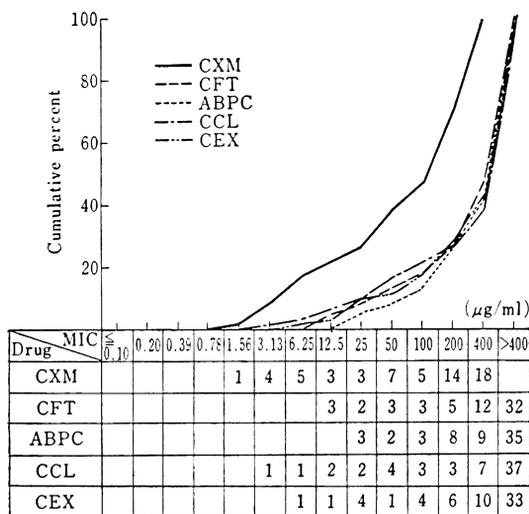
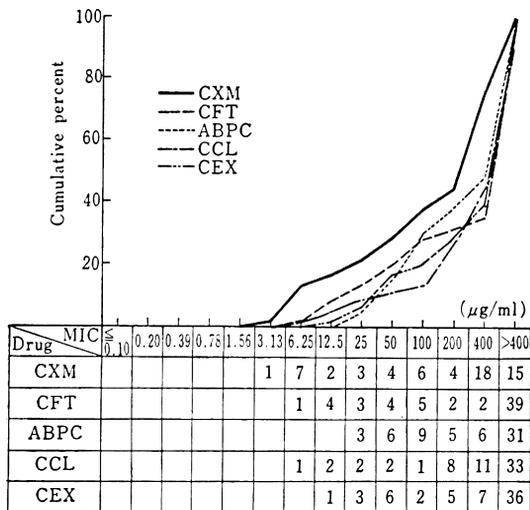


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. cloacae* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains)  $10^6$  cells/ml



ークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$  で、全株  $100 \mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。*E. coli* と同様 CFT および CCL に比しピーク値では2管劣っていたが、耐性側では優り、他の2剤には全般に優れていた。

(3) *C. freundii* (Fig. 4) : 全薬剤とも耐性株が大部分を占めたが、CXM では MIC が  $400 \mu\text{g/ml}$  をこえる高度耐性株はみられなかった。

(4) *E. cloacae* (Fig. 5) : *C. freundii* に類似してお

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains)  $10^3$  cells/ml

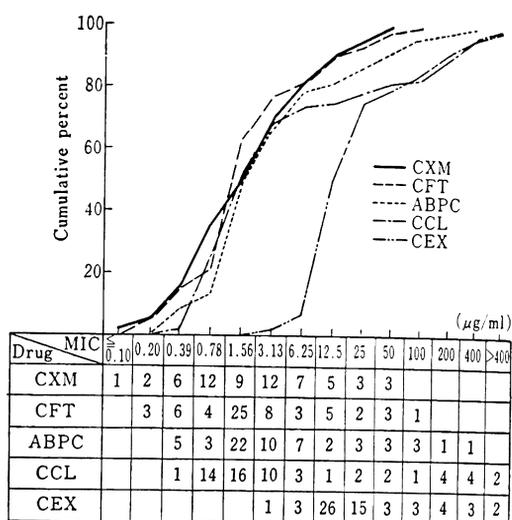
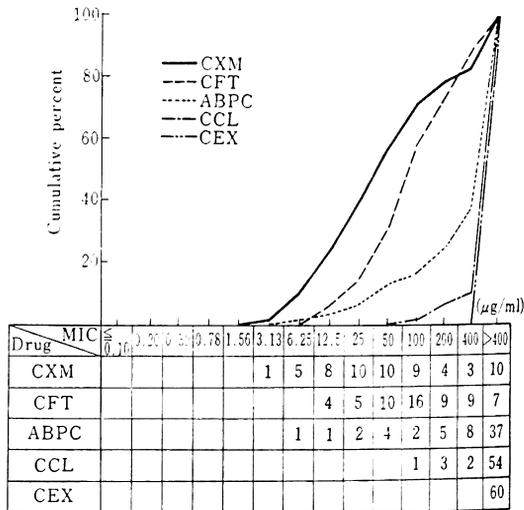


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. vulgaris* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains)  $10^6$  cells/ml



り、CXM の MIC のピークは  $400 \mu\text{g/ml}$  と悪いが、他剤よりは優れていた。

(5) *P. mirabilis* (Fig. 6) : CXM の MIC のピークは  $0.78$  および  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり、全株が  $50 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し、CFT と同等の分布を示していた。感受性側では CXM は ABPC および CCL とほぼ同等であったが、耐性側では優れていた。本剤は CEX には全般的に優っていた。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* to CXM, CFT, ABPC, CCL and CEX (60 strains)  $10^8$  cells/ml

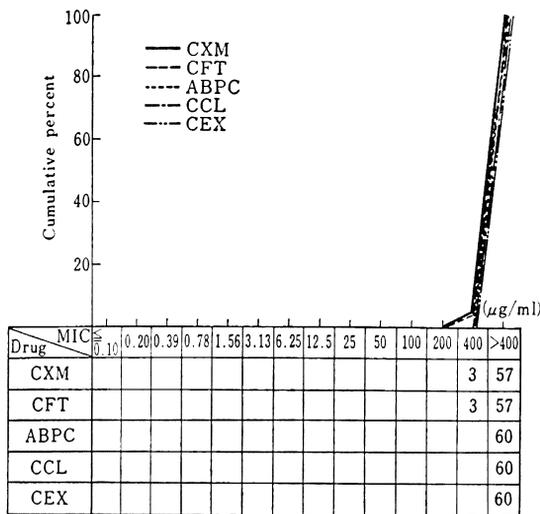
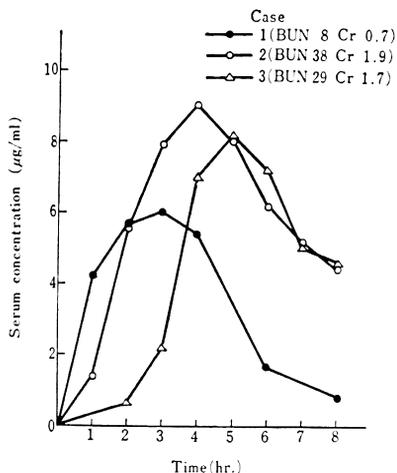


Fig. 9 Serum levels of CXM after oral administration of CXM-AX (500 mg)



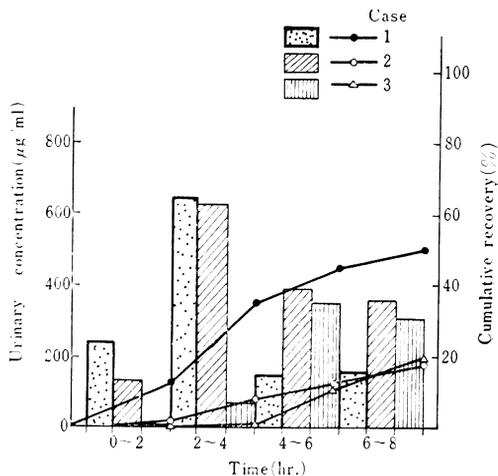
(6) *P. vulgaris* (Fig. 7): CXM の MIC 分布は5薬剤中最も優れていたが、そのピークは25~50 μg/ml で高度耐性株もみられた。

(7) *S. marcescens* (Fig. 8): 全株が5薬剤に対し MIC 400 μg/ml 以上の高度耐性を示した。

2. 体内動態

CXM の血中濃度の推移 (Fig. 9) をみると、腎機能正常の Case 1 (BUN 8, Cr 0.7) での最高濃度は内服3時

Fig. 10 Urinary excretion of CXM after oral administration of CXM-AX (500 mg)



間後で 6.03 μg/ml, 8時間後では 0.84 μg/ml であった。軽度腎機能低下の Case 2 (BUN 38, Cr 1.9) および Case 3 (BUN 29, Cr 1.7) では最高濃度はそれぞれ 9.06 μg/ml (4時間後) および 8.16 μg/ml (5時間後) と Case 1 より高く、8時間後で 4.48 μg/ml および 4.43 μg/ml と、その血中からの消失は Case 1 に比し遅延していた。内服8時間までの尿中回収率 (Fig. 10) は、Case 1 で 49.6%, Case 2 および 3 では 18.1 および 18.7% であった。

3. 臨床的検討

(1) AUC (Table 1): 総合臨床効果 (Table 2) は、18例中著効13例、有効5例で有効率100%であった。細菌学的効果 (Table 3) は、*E. coli* 17株および *S. epidermidis* 2株の計19株中、*E. coli* 1株を除き全て消失し、除菌率95%であった。

除菌率と MIC との関係 (Table 4) をみると、*S. epidermidis* 1株以外はすべて 25 μg/ml 以下の MIC であり、存続した *E. coli* 1株の MIC は 6.25 μg/ml であった。また、投与後出現菌 (Table 5) は、3菌種3株であった。

(2) C-UTI (Table 6): 総合臨床効果 (Table 7) は、24例中著効7例、有効8例、無効9例で、有効率63%であった。疾患病態群別 (Table 8) にみると24例中14例と過半数が第4群 (単独菌下部尿路感染症) で、その有効率は79%と良好な成績であった。細菌学的効果 (Table 9) は、10菌種25株中15株の菌が消失していた。なお、*E. coli* に限れば86% (6/7) の除菌率であった。存続菌は *Pseudomonas aeruginosa* 4株および *S. marcescens* 3株とこれらが大多数を占めた。MIC と

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom <sup>*1</sup>	Pyuria <sup>*1</sup>	Bacteriuria <sup>*1</sup>		MIC <sup>*2</sup>	Evaluation <sup>*3</sup>		Side effect
				Dose (mg×time/day)	Duration (days)			Species	Count		UTI	Dr	
1	60	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	3.13	Excellent	Excellent	—
2	41	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>4</sup> —	3.13 >100	Excellent	Excellent	Constipation
3	54	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	1.56	Excellent	Excellent	—
4	47	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	1.56	Excellent	Excellent	Heartburn
5	42	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	3.13	Excellent	Excellent	Loose stool
6	24	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	1.56	Moderate	Fair	—
7	36	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	12.5	Excellent	Excellent	—
8	24	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> —	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> —	3.13 3.13	Moderate	Good	—
9	26	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup> —	6.25 25	Moderate	Good	—
10	26	F	A.U.C.	250 × 3	3	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	3.13	Excellent	Excellent	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

<sup>\*1</sup> Before treatment<sup>\*1</sup> After 3-day treatment<sup>\*2</sup> MIC : µg/ml (10<sup>6</sup>CFU/ml)<sup>\*3</sup> UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom <sup>*1</sup>	Pyuria <sup>*1</sup>	Bacteriuria <sup>*1</sup>			Evaluation <sup>*3</sup>		Side effect
				Dose (mg×time/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC <sup>*2</sup>	UTI	Dr	
11	39	F	A.U.C.	250 × 3	7	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	6.25 —	Excellent Excellent	Excellent —	—
12	42	F	A.U.C.	500 × 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	1.56 —	Excellent Excellent	Excellent —	—
13	61	F	A.U.C.	500 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	3.13 —	Excellent Excellent	Excellent —	—
14	26	F	A.U.C.	500 × 3	3	# —	+ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>4</sup> —	0.78 —	Excellent Excellent	Excellent —	—
15	60	F	A.U.C.	500 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	6.25 —	Excellent Excellent	Excellent —	—
16	68	F	A.U.C.	500 × 3	3	# —	# +	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	25 —	Moderate Good	Good —	—
17	63	F	A.U.C.	500 × 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>7</sup>	6.25 >400 >400	Moderate Moderate	Good —	—
18	17	F	A.U.C.	500 × 3	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	3.13 —	Excellent Excellent	Excellent —	—

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis      \*1 Before treatment      \*2 MIC : µg/ml (10<sup>6</sup>CFU/ml)  
 After 3 day treatment      \*3 UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr : Dr's evaluation

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	13	1	1							15 (83%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (11%)
	Unchanged	1									1 (6%)
Effect on pain on micturition		18 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 18
Effect on pyuria		16 (89%)			1 (6%)			1 (6%)			
<input type="checkbox"/> Excellent					13 (72%)			Overall effectiveness rate			18/18 (100%)
<input type="checkbox"/> Moderate					5						
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)					0						

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

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. coli</i>	17	16 (94%)	1
Total	19	18 (95%)	1

\* Regardless of bacterial count

Table 5 Strains\* appearing after CXM-AX treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (33%)
<i>E. cloacae</i>	1 (33%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33%)
Total	3 (100%)

\* Regardless of bacterial count

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response to CXM-AX treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ bacteria/ml										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>		1/1								1/1		2/2
<i>E. coli</i>			4/4	7/7	3/4	1/1	1/1					16/17
Total		1/1 (100%)	4/4 (100%)	7/7 (100%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)		18/19 (95%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symp- <sup>*1</sup> toms	Pyuria <sup>*1</sup>	Bacteriuria <sup>*1</sup>			Evaluation <sup>*3</sup>		Side effects	Remarks
						Dose (mg×time/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC <sup>*2</sup>	UTI	Dr		
1	50	M	C.C.C. Bladder stone	+	G-1	250 × 2	5	—	#	<i>P. fluorescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>100	Poor	Poor	—	
2	70	M	C.C.C. Bladder tumor	—	G-4	250 × 3	5	+	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	>100 >100	Poor	Poor	—	GOT 25→63 GPT 20→87
3	88	M	C.C.C. Bladder tumor	+	G-5	250 × 3	5	—	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	0.39	Poor	Good	—	
4	84	M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	250 × 3	14	—	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	—	Poor	Good	—	
5	52	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	500 × 3	5	—	#	<i>P. mirabilis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	1.56 400	Moderate	Excellent	—	
6	57	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-2	500 × 3	5	—	#	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>	12.5 200	Moderate	Poor	—	Eosino 6→12
7	83	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-2	500 × 3	5	—	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	>400 >400	Poor	Poor	—	
8	73	F	C.C.C. Urethral caruncle	—	G-4	500 × 3	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	—	
9	81	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	500 × 3	5	—	#	<i>P. rettgeri</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

<sup>\*1</sup> Before treatment<sup>\*1</sup> After 5-day treatment<sup>\*2</sup> MIC :  $\mu\text{g/ml}$  (10<sup>6</sup> CFU/ml)<sup>\*3</sup> UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 6-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Syp- <sup>*1</sup> toms	Pyuria <sup>*1</sup>	Bacteriuria <sup>*1</sup>			Evaluation <sup>*3</sup>		Side effects	Remarks
						Dose (mg×time/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC <sup>*2</sup>	UTI	Dr		
10	69	F	C.C.C. Urethral caruncle	-	G-4	500 × 3	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	1.56 >400	Moderate Excellent	Excellent	-	
11	69	M	C.C.C. Neurogenic bladder Bladder diverticulum	-	G-4	500 × 3	5	- -	+ #	<i>Pseudomonas sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100	Poor	Poor	-	
12	72	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	500 × 3	5	- -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	
13	57	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	500 × 3	5	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	-	
14	75	M	C.C.C. Bladder stone Urethral stricture Neurogenic bladder	-	G-4	500 × 3	5	+ -	# +	<i>P. fluorescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	400 400	Moderate	Fair	-	
15	71	F	C.C.C. Urethral caruncle	-	G-4	500 × 3	5	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Excellent	-	
16	59	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	500 × 3	5	- -	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	12.5 12.5	Moderate	Good	-	
17	74	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	500 × 3	5	+ -	+ #	<i>M. morgani</i> -	10 <sup>7</sup>	6.25	Moderate	Good	-	
18	48	F	C.C.P. Lt. renal stone	-	G-3	500 × 3	5	- -	# -	<i>E. cloacae</i> -	10 <sup>7</sup>	25	Excellent	Excellent	-	

\* : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy  
<sup>\*1</sup> : Before treatment / After 5-day treatment  
<sup>\*2</sup> MIC : µg/ml (10<sup>6</sup> CFU/ml)  
<sup>\*3</sup> UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr : Dr's evaluation

Table 6-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria*1	Bacteriuria*1		Evaluation*3		Side effects	Remarks
						Dose (mg x time/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC*2	UTI		
19	57	F	C.C.C. Intraurethral polyp	-	G-4	500 x 3	9	- -	# #	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Moderate Fair	-	
20	67	M	C.C.C. Urethral stricture	-	G-4	500 x 3	10	-	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	-	
21	34	M	C.C.P. Bilat. renal stone	-	G-3	500 x 3	12	- -	# #	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	200 100	Poor Good	-	
22	82	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	-	G-2	500 x 3	14	+ +	# #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> < 10 <sup>3</sup>	100 400	Moderate Poor	-	
23	64	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	500 x 3	14	- -	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	>400 >400 >400	Poor Poor	-	
24	60	M	C.C.C. Bladder carcinoma	-	G-4	500 x 3	14	- +	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	>400 >400	Poor Poor	-	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\*1 Before treatment

\*2 MIC : µg/ml (10<sup>6</sup> CFU/ml)

\*3 UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	7		2
Decreased	1		2	3 (13%)
Replaced	2	1	2	5 (21%)
Unchanged		1	6	7 (29%)
Effect on pyuria	10 (42%)	2 (8%)	12 (50%)	Patient total 24
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Excellent		7 (29%)		Overall effectiveness rate 15/24 (63%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Moderate		8		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Poor (Including Failure)		9		

Table 8 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)	3 (13%)		1	2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (17%)		2	2	50%
	3rd group (Upper UTI)	2 (8%)	1		1	50%
	4th group (Lower UTI)	14 (58%)	6	5	3	79%
	Sub total	23 (96%)	7	8	8	65%
Polimicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (4%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0%)				0%
	Sub total	1 (4%)	0	0	1	0%
Total		24 (100%)	7	8	9	63%

細菌学的効果の関係 (Table 10) をみると、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以下では除菌率 85% (11/13)、100  $\mu\text{g/ml}$  以上では 25% (2/8) であった。投与後出現菌 (Table 11) は、*P. aeruginosa* の 3 株をはじめ 4 菌種 7 株であった。

(3) 精巣上体炎 (Table 12) : 6 例中著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 67% であった。発熱のみられた症例 (Case 5) では本剤投与により解熱し、精巣上体の腫脹、圧痛とも消失した。6 例全体では、腫脹は 4 例で消失または改善し、2 例で不変、圧痛は 5 例で消失し、1 例で不変であった。また 6 例中

3 例 (Case 2, 4, 6) では、投与前膿尿が認められ、このうち Case 4 (無効例) を除く 2 例では本剤投与により消失した。尿培養は 3 例 (Case 1, 2, 4) で施行されたが、いずれも投与前後も菌陰性であった。

以上の臨床投与 48 例中、副作用は 3 例 (便秘、胸やけ、軟便) に、臨床検査値異常が 4 例 (GOT・GPT 上昇 2 例 GOT 25→63 IU/l・GPT 20→87 IU/l および GOT 28→62 IU/l・GPT 16→66 IU/l、GPT 上昇 1 例 11→89 IU/l、好酸球増多 1 例 6→12%) に認められたが、いずれもその後特別な処置を必要とせず正常に復し、一過

Table 9 Bacteriological response to CXM-AX treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	7	6 (86%)	1
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	0
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	3	0 (0%)	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0%)	4
<i>P. fluorescens</i>	2	2 (100%)	0
Total	25	15 (60%)	10

\* Regardless of bacterial count

性であった。

## IV. 考 察

CXM は注射用セフェム系抗生物質としてすでに市販され、広く臨床に使用されている。本剤は、複雑性尿路感染症に対してもその有用性が認められており、著者らの施設でも藤井らにより同疾患 23 例中 57% の有効率が報告されている<sup>5)</sup>。今回新たに開発された CXM-AX は CXM の pro-drug であり、内服後腸管内のエステラーゼにより加水分解され、CXM として体内に吸収（食後投与では約 50% が吸収）され、抗菌活性を発揮す

Table 11 Strains\* appearing after CXM-AX treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>P. vulgaris</i>	1 (14%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1 (14%)
<i>S. marcescens</i>	2 (29%)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (43%)
Total	7 (100%)

\* Regardless of bacterial count

る。従って、本剤の抗菌スペクトルは、市販の経口セフェムでは及ばないグラム陰性弱毒菌の一部 (*Citrobacter*, *Enterobacter* および *Proteus* など) にも拡大され、複雑性尿路感染症の治療および管理にもその有用性が期待される。これらの事実から、今回著者らは本剤の有用性について基礎的臨床的検討を行なった。なお男子副性器の細菌感染症と考えられる精巣上体炎についても本剤の有用性を検討した。

抗菌力に関しては、最近の臨床分離保存株であるグラム陰性桿菌 7 菌種につき、本剤の活性体である CXM の MIC 分布を対照薬のそれらと比較した。その結果、全菌種において高度耐性株は CXM が最も少なく、*C. freundii*, *E. cloacae* および *P. vulgaris* においては対照 4 剤ともほとんどが耐性株であるのに対し、CXM では感受性株もみられ、最も優れていた。また市販経口セフェム剤が適応を有する *E. coli*, *K. pneumoniae* および

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response to CXM-AX treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ bacteria/ml										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. faecalis</i>									0/1			0/1
<i>E. coli</i>			2/2	2/2	1/1	0/1			1/1			6/7
<i>E. cloacae</i>						0/1	1/1					1/2
<i>P. mirabilis</i>			1/1	1/1								2/2
<i>P. rettgeri</i>	2/2											2/2
<i>M. morgani</i>					1/1							1/1
<i>S. marcescens</i>										0/1	0/2	0/3
<i>Pseudomonas</i> sp.											1/1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>										0/4		0/4
<i>P. fluorescens</i>										1/1	1/1	2/2
Total	2/2 (100%)		3/3 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)		1/2 (50%)	1/6 (17%)	2/4 (50%)	15/25 (60%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 12 Clinical effect of CXM-AX on Epididymitis

Case No.	Diagnosis	Treatment		Fever*	Swelling*	Tenderness*	Pyuria*	Bacteriuria* count (/ml)	Clinical effect	Side effect	Remarks
		Dose (mg×time/day)	Duration (days)								
1	Lt.-Epididymitis	500 × 3	5	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{+}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{0}{0}$	Fair	-	GPT 11~89
2	Rt.-Epididymitis	500 × 3	10	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{\pm}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{0}{0}$	Good	-	
3	Lt.-Epididymitis	500 × 3	14	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{+}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{-}{-}$	Good	-	
4	Lt.-Epididymitis	500 × 3	4	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{+}$	$\frac{+}{+}$	$\frac{+}{+}$	$\frac{0}{0}$	Poor	-	
5	Rt.-Epididymitis	500 × 3	14	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{-}{-}$	Excellent	-	
6	Lt.-Epididymitis	500 × 3	5	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	Good	-	GOT 28~62 GPT 16~66

\* Before treatment  
After treatment

*P. mirabilis* に対しても、CXM は CFT と同等で他剤より優っていた。これらの成績は新薬シンポジウムで報告された全国集計成績<sup>1)</sup>と一致するものである。

本剤 500 mg を健常成人男子に食後単回投与した場合の最高血中濃度は投与後 2 時間で平均 5.20  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後の濃度は平均 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、6 時間尿中回収率は平均 51.2% と報告されている<sup>1)</sup>。今回の検討成績すなわち入院患者に本剤 500 mg 単回投与後の体内動態をみると、腎機能正常例では血中濃度推移、尿中回収率とも上記健常成人男子における成績と類似していたが、軽度腎機能低下の認められる 2 例では最高血中濃度は腎機能正常例より高く、かつ、その血中からの消失は遅延しており、尿中回収率は 18.1 および 18.7% と低かった。このような腎機能低下例における血中濃度の高値、半減期の延長および尿中回収率の低下は植田ら<sup>1)</sup>の報告と一致しており、本剤の排泄が腎主体であることを反映した成績と考えられる。

臨床的検討では、AUC において有効率は 100% で除菌率も 95% と高い値を示した。1 日投与量別にみると 250 mg 3 回投与群と、500 mg 3 回投与群で効果に差は認められず、AUC に対する 1 日投与量は 250 mg × 3 回で十分と考えられる。C-UTI では全国集計で 219 例中有効率 54.3% である<sup>1)</sup>のに対し、著者らの成績では 24 例中 63% とやや上回っていた。疾患病態群別では第 4 群で有効率 79% と良好な成績であったのに対しカテー

テル留置例の第 1, 5 群ではあわせて有効率 25% (1/4) と低かった。カテーテル留置の尿路感染症は難治性であり、かつ起炎菌として *P. aeruginosa* や *Serratia* が分離されることが多い。事実、本研究でのこれらカテーテル留置例の起炎菌は CXM に感受性のない *P. aeruginosa*, *S. marcescens* で占められていた。従って、本剤はカテーテル留置例に対してその有用性が低いものと推察される。細菌学的効果は除菌率 60% であり、主な存続菌は *P. aeruginosa* *S. marcescens* と、CXM の抗菌スペクトルを反映する結果であった。C-UTI に対する適切な投与量については 750 mg 3 分割投与群の起炎菌が 3 例とも本剤に耐性であったため、今回の検討成績から投与量を決定することは困難である。投与後出現菌には、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* などがみられた。なお、精巣上体炎の 6 例では 1 例を除き自覚所見の消失または改善がみられ、満足すべき成績が得られた。

副作用は 3 例 (便秘、胸やけ、軟便) に、臨床検査値異常が 4 例 (GOT および GPT 上昇 2 例, GPT 上昇、好酸球増多各 1 例) に認められたが、いずれも一過性で特に問題となるものはなかった。

以上より本剤は急性単純性膀胱炎およびカテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対し有効と考えられた。さらに精巣上体炎に対しても有効と判断された。安全性に関しては、今回の検討成績からは特別な問題点はみられなかった。

## 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) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28 : 1354~1358, 1980
- 5) 藤井昭男, 安室朝三, 梅津敬一, 島谷 昇, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: Cefuroxime の基礎と臨床。Chemotherapy 27 (S-6) : 551~561, 1979

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE UROLOGICAL FIELD

HIROSHI YAMAZAKI, KANEYASU KONDO, HIROSHI MAEDA, YASUYUKI OKAMOTO,  
AKIRA FUJII, TAKEKI HAMAGUCHI, GAKU KAWABATA, SHIGENORI TADERA,  
SOICHI ARAKAWA, NOBUMASA KATAOKA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI\*

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(\*Presently Director of National Kobe Hospital)

KEIICHI UMEZU

Department of Urology, Miki City Hospital

NOBUO KATAOKA, HIROSHI OKUDAIRA and TETSUYA NAKASUJI

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

The fundamental and clinical studies on usefulness of cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a new oral cephem antibiotic, were carried out, and the following results were obtained.

### 1. Antibacterial activity :

The MIC distribution of cefuroxime (CXM), the active ingredient of this agent, was compared with those of CFT, ABPC, CCL and CEX, for 60 strains each of 7 species of Gram-negative bacilli, i. e. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens*.

CXM was more active than any other drug against *C. freundii*, *E. cloacae* and *P. vulgaris*, and the antibacterial activity of CXM against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* was comparable to that of CFT and superior to other drugs. As far as the organisms of these 6 species were concerned, the number of resistant strains was less to CXM than to any other agent. All strains of *S. marcescens* were resistant to CXM as well as to other antibiotics, the MIC of CXM being 400  $\mu\text{g/ml}$  or higher.

### 2. Pharmacokinetics :

To 3 inpatients (with normal renal function : 1, with mild renal impairment : 2), CXM-AX was administered after meal in a 500 mg single dose to evaluate its transfer into blood and urinary excretion. The peak serum levels of CXM in patients with mild renal impairment (9.06 and 8.16  $\mu\text{g/ml}$  at 4—5 hrs after dosing) were higher than that (6.03  $\mu\text{g/ml}$  at 3 hrs after dosing) in a patient with normal renal function. The serum levels in the former cases (4.48 and 4.43  $\mu\text{g/ml}$ ) were higher, also at 8 hrs after dosing, than that in the latter case (0.84  $\mu\text{g/ml}$ ) and this indicated delay in elimination of the drug in blood. The 0—8 hr urinary recovery was 49.6% in the normal case, and 18.1% and 18.7% in the cases with mild impairment.

### 3. Clinical evaluation :

The clinical efficacy in urinary tract infections was assessed according to the criteria by the Japanese UTI Committee. In 18 patients with acute uncomplicated cystitis, the assessment was Excellent in 13 and Good in 5, the overall clinical efficacy rate and the bacterial eradication rate being 100% and 95%, respectively. Out of 24 patients with complicated urinary tract infections, 7 were assessed as Excellent and 8 as Good, the efficacy rate and the eradication rate being 63% and 60%, respectively. (the major persisting strains were *S. marcescens* and *P. aeruginosa*) and 7 strains appeared after CXM-AX treatment.

In 6 patients with epididymitis, 1 patient was assessed as Excellent and 3 as Good, the clinical efficacy rate being 67%.

In a total of 48 patients given CXM-AX, side effects were noted in 3 (constipation, heartburn and loose stool) and abnormal laboratory findings in 4 (elevation of GOT and GPT in 2, elevation of GPT in 1 and increase in eosinophil count in 1), but all of these symptoms were only transient.

From the above results, CXM-AX is considered to be a useful drug in acute uncomplicated cystitis, chronic urinary tract infections and epididymitis.