

## 尿路感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討

三田憲明・瀬尾一史・世古昭三

角井 徹・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科

岡田克彦・藤井元広

厚生連広島総合病院泌尿器科

新しく開発された Cefuroxime axetil (CXM-AX) について臨床的検討を行った。症例は急性単純性膀胱炎 10 例、慢性複雑性尿路感染症 7 例および淋菌感染症 11 例であった。投与方法は 1 回 500 mg 内服、1 日 3 回、3~7 日間投与した。

- 1) 急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果は著効 10 例、有効率 100% であった。
- 2) 慢性複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は著効 6 例、無効 1 例で有効率 86% であった。
- 3) 尿路感染症での細菌学的効果は、菌消失率 100% で、投与後出現菌は慢性複雑性尿路感染症例の *P. aeruginosa* 1 株であった。
- 4) 淋菌感染症に対する総合臨床効果は、STD 研究会判定基準（第 4 回 STD 研究会での決定事項、東京、1983）による判定では 3 日目判定で有効率 100% であった。
- 5) 副作用は 1 例に胃部不快感が認められたのみで、他に本剤投与によると思われる自覚的、他覚的異常所見、および臨床検査値の異常は認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、その化学構造は Fig. 1 のごとく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。本剤はその抗菌スペクトルが従来の経口用セファロスポリン剤より広く、これまで効果が期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や、*Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などにも抗菌作用を示す。また *N. gonorrhoeae* にも強い抗菌力を有するが、緑膿菌に対しては抗菌作用を示さない<sup>1-3)</sup>。今回著者らは本剤を 10 例の急性単純性膀胱炎、7 例の慢性複雑性尿路感染症、11 例の淋菌感染症に投与し、臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 対象と方法

対象は広島大学医学部付属病院泌尿器科および厚生連広島総合病院泌尿器科において、昭和 59 年 9 月より 60

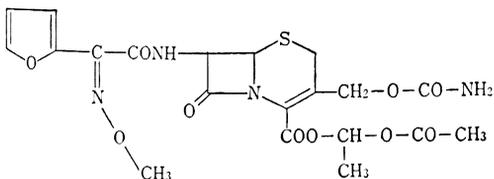
年 7 月までの期間に尿路感染症と診断された 28 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 10 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 6 例、淋菌感染症 11 例である。年齢、性別、尿路基礎疾患は Table 1 に示した。

投与方法は 1 回 500 mg 内服、1 日 3 回で、急性単純

Table 1 Background of the patients treated with CXM-AX

I. Acute uncomplicated cystitis (10 patients)	
Age	: 21~69 yr.
Sex	: Male 0, Female 10
II. Chronic complicated U.T.I. (7 patients)	
1. Pyelonephritis (1 patient)	
Age	: 49 yr.
Sex	: Female 1
Underlying condition	: Renal stone
2. Cystitis (6 patients)	
Age	: 61~73 yr.
Sex	: Male 3, Female 3
Underlying condition	: BPH 2, NVD 3, BT 1
III. Gonorrhoeal infection (11 patients)	
Age	: 18~48 yr.
Sex	: Male 8, Female 3

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



性膀胱炎には3日間、慢性複雑性尿路感染症には5日間、淋菌感染症には3~7日間投与した。投与前後で尿検査、尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を行い、副作用については、本剤に基づくと思われるアレルギー症状に留意するとともに、治療に伴う末梢血液像、血小板数、肝機能および腎機能の変動を検討した。臨床効果判定については尿路感染症はUTI薬効評価基準<sup>4)</sup>にて行い、淋菌感染症は以下のSTD研究会の判定基準に準じ、治療開始後3日目(2~4日目を含む)および7日目(5~8日目を含む)にて行った。

著効: 淋菌消失, 分泌物消失(検鏡所見にても可)

有効: 淋菌消失, 分泌物残存(膿性, 漿性を問わない)

無効: 淋菌残存(分泌物残存)

## II. 成績

本剤投与症例の概要を、急性単純性膀胱炎はTable 2に、慢性複雑性尿路感染症はTable 3にそれぞれ一括し

て示した。

急性単純性膀胱炎10例に対する臨床効果は、排尿痛の消失、膿尿の正常化および細菌尿の消失が全て100%であった。以上より著効10例、100%の有効率であった(Table 4)。

慢性複雑性尿路感染症7例に対する臨床効果は、膿尿では改善6例(86%)、不変1例(14%)で、細菌尿は陰性化6例、菌交代1例で、総合臨床効果は著効6例(86%)、無効1例(14%)で、有効率は86%であった(Table 5)。病態群別に検討すると、単独感染6例では有効率83%、混合感染1例では有効率100%であった(Table 6)。

細菌学的効果の検討は、急性単純性膀胱炎では起炎菌は全て *E. coli* で消失率100%であった。慢性複雑性尿路感染症では5菌種8株が分離され、菌消失率は100%であった。本剤投与後の出現菌株は慢性複雑性尿路感染

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC 10 <sup>6</sup> /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	60	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
2	57	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
3	21	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
4	46	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Good	-
5	63	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	Gastric discomfort
6	22	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Excellent	Excellent	-
7	69	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
8	35	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
9	37	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
10	23	F	AUC	500×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-

AUC: Acute uncomplicated cystitis

\* Before treatment  
After treatment

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
			Underlying condition				Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC 10 <sup>6</sup> /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	49	F	CCP	Renal stone	—	G-3	500 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	—
2	73	M	CCC	BPH	—	G-4	500 × 3	5	##	<i>K. ozaneae</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	—
3	69	M	CCC	BT	—	G-4	500 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	—
4	63	F	CCC	NVD	—	G-4	500 × 3	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	Excellent	Excellent	—
5	69	F	CCC	NVD	—	G-6	500 × 3	5	##	<i>M. morgani</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	<sup>25</sup> 3.13	Excellent	Excellent	—
6	69	M	CCC	BPH	—	G-4	500 × 3	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	—
7	61	F	CCC	NVD	—	G-4	500 × 3	5	##	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	3.13 >100	Poor	Poor	—

CCC : Chronic complicated cystitis  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
 BT : Bladder tumor

BPH : Benign prostate hypertrophy  
 NVD : Neurogenic vesico dysfunction

\* Before treatment  
 After treatment

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

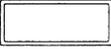
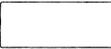
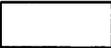
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	10									10 (100%)
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged										(%)
Efficacy on pain on urination		10 (100%)									Case total 10
Efficacy on pyuria		10 (100%)									
	Excellent			10 (100%)			Overall effectiveness rate				
	Moderate										
	Poor (or Failed)										
										10/10 (100%)	

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

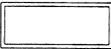
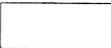
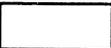
Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	6		
Decreased				
Replaced			1	1 (14%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	6 (86%)		1 (14%)	Case total 7
	Excellent		6 (86%)	Overall effectiveness rate
	Moderate			
	Poor (or Failed)		1	
				6/7 (85%)

Table 6 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	1 st group (Catheter indwelt)					
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper U.T.I.)	1 ( 14 %)	1			100 %
	4 th group (Lower U.T.I.)	5 ( 71 %)	4		1	80 %
	Sub total	6 ( 86 %)	5		1	83 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)					
	6 th group (No catheter indwelt)	1 ( 14 %)	1			100 %
	Sub total	1 ( 14 %)	1			100 %
Total		7 (100 %)	6		1	86 %

Table 7 Bacteriological response to CXM-AX

Diagnosis	Isolates	No. of strains	Eradicated ( % )	Persisted *
Acute uncomplicated cystitis	<i>E. coli</i>	10	10 (100 %)	
	Total	10	10 (100 %)	0
Complicated U.T.I.	<i>E. coli</i>	4	4 (100 %)	
	<i>K. ozanae</i>	1	1 (100 %)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100 %)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)	
	<i>M. morgani</i>	1	1 (100 %)	
	Total	8	8 (100 %)	0

\* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 8 Strain \* appearing after CXM AX treatment in complicated U.T.I.

Isolate	No. of strain ( % )
<i>P. aeruginosa</i>	1 (100 %)
Total	1 (100 %)

\* Regardless of bacterial count

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response after CXM-AX treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolates	MIC ( $\mu\text{g ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells ml										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>				8 8	1 1	1 1						10 10
Total				8 8 (100 %)	1 1 (100 %)	1 1 (100 %)						10 10 (100 %)

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response after CXM-AX treatment in complicated U.T.I.

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Not done	Total	
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$			
<i>E. coli</i>				3/3	1/1								4/4
<i>K. ozaneae</i>						1/1							1/1
<i>K. oxytoca</i>				1/1									1/1
<i>K. pneumoniae</i>				1/1									1/1
<i>M. morgani</i>							1/1						1/1
Total				5/5 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)						8/8 (100%)

Table 11 Clinical efficacy of CXM-AX in gonorrhoeal infection

(11 patients)

Dose	Day of judgment	No. of case	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate (%)
500 mg $\times$ 3 /day	3	11	4	7	0	100%
	7	10	9	1	0	100%

症において *P. aeruginosa* 1株だけであった (Table 7, 8)。細菌学的効果と本剤の MIC との関連をみると、ほとんどの株に対して 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の優れた MIC を示した (Table 9, 10)。

淋菌感染症 11 例に対する臨床効果は 3 日目判定では、著効 4 例、有効 7 例で有効率 100% であった。そのうち 10 例は 7 日目まで経過観察ができ、7 日目の判定では著効 9 例、有効 1 例で有効率 100% であり、著効例の増加がみられた (Table 11)。

副作用は 1 例に軽度の胃部不快感を認めたが一過性のもので、他に本剤投与によると思われる自覚的、他覚的異常所見および臨床検査値の異常は認められなかった。

### III. 考 察

CXM-AX は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、経口投与によりほとんど吸収されなかった CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤はそれ自体にはほとんど抗菌作用はなく、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、抗菌作用を発揮する。本剤は  $\beta$ -lactamase に安定であるので、従来の経口用セファロスポリン剤より広い抗菌スペクトルを有し、これまで効果が期待できなかった *E. coli*, *Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* などにも抗菌作用を示す。また *N. gonorrhoeae* に対しては、従来の経口用セファロスポリン剤に比較して強い抗菌力を有する。本剤は食後投与では投与量の約 50% が

CXM として吸収され、代謝されることなく腎を経由して尿中へ排泄され、尿路感染症に対して有効な薬剤と考えられる<sup>1-3)</sup>。今回、著者らは尿路感染症、淋菌感染症に対する本剤の有用性を検討した。

今回の治験において UTI 薬効評価基準に従って判定した有効率は、急性単純性膀胱炎では 100%、複雑性尿路感染症では 86% と高い有効率が得られた。細菌学的効果でも除菌率 100% と良い成績であり、これらの菌に対する本薬剤の MIC は大部分が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。また淋菌感染症に対する効果は、3 日間投与で 100% と高い有効率が得られた。

副作用は 1 例に軽度の胃部不快感を認めたのみで、他に本剤投与によると思われる自覚的、他覚的異常所見および臨床検査値の異常は認められなかった。

以上の検討から CXM-AX は安全性が高い薬剤で、単純性、複雑性尿路感染症および淋菌感染症の治療に有用であると考えられた。

### 文 献

- 1) 中川圭一: Cefuroxime. Jpn. J. Antibiot. 35: 283~295, 1982
- 2) 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
- 3) 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
- 4) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

## CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN URINARY TRACT INFECTIONS

NORIAKI SANDA, KAZUSHI SEO, SHOZO SEKO, TORU SUMII,

HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

KATSUHIKO OKADA and MOTOHIRO FUJII

Urological Clinic, Hiroshima General Hospital

Clinical studies were performed on cefuroxime axetil (CXM-AX), a new semisynthetic antimicrobial agent, and the following results were obtained.

CXM-AX was administered orally, in the daily dose of 1,500 mg in 3 divided doses, for 3 days to 10 patients with acute uncomplicated cystitis, for 5 days to 7 patients with chronic complicated urinary tract infections, and 3 to 7 days to 11 patients with gonorrhoeal infection.

1) Overall clinical results in acute uncomplicated cystitis were excellent in 10 cases, and the overall efficacy rate was 100%.

2) Overall clinical results in complicated urinary tract infections were excellent in 6 cases and poor in 1 case, and the overall efficacy rate was 86%.

3) All of the 18 isolated strains were eradicated, and the eradication rate was 100%.

4) Overall clinical effects evaluated on the 3rd day of dosing in gonorrhoeal infections were excellent in 4 cases and moderate in 7 cases, and the overall efficacy rate was 100%.

5) As to the adverse events, 1 case of gastric discomfort was observed. No abnormal laboratory findings were observed.