

尿路感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的, 臨床的検討

松本 茂・杉田 治・藤田 幸利

高知医科大学泌尿器科

(主任: 藤田幸利教授)

Cefuroxime axetil (CXM-AX) について基礎的, 臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤, Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX) の MIC を測定し, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* では3剤ともほぼ耐性, その他の菌種では本剤は CCL, CEX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 健康成人3名に本剤 250 mg を空腹時内服させ, 6時間までの血中, 尿中濃度を測定した。血中濃度は内服後2時間で $1.54 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ と peak を示した。尿中濃度は2~4時間で, $237.0 \pm 235.4 \mu\text{g/ml}$ と最高濃度を示した。6時間までの尿中回収率は $23.3 \pm 6.5\%$ であった。

3. 急性単純性膀胱炎5例, 慢性複雑性尿路感染症4例を対象に本剤を前者には1日, 750 mg, 後者には1,500 mg を3回に分け内服させ, その薬効を UTI 基準に従って検討した。急性単純性膀胱炎5例では全例著効であり, 慢性複雑性尿路感染症4例では有効3例, 無効1例であった。

4. 副作用は自覚的的症状は認められず, 臨床検査値でも, 本剤投与後, 異常値を示した例はなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で, Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり, Fig. 1 の構造式を有している。

今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を行うとともに, 種々の尿路感染症に本剤を投与し, その有効性, 安全性について検討したので報告する。

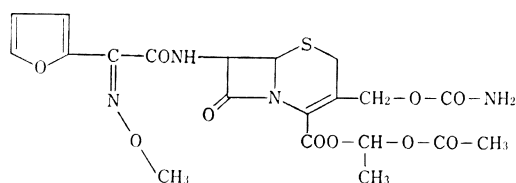
I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離した8菌種, 97株について本剤ならびに Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX) の MIC を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX



健康成人3名に本剤 250 mg を空腹時内服させ, 内服後6時間までの血中および尿中濃度を測定した。

方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法であり, 標準液の作製は血中濃度においてはモニター I (デイド社) を, 尿中濃度においては $1/15$ M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を使用した。また培地は下記の本剤測定用培地を用いた。

ペプトン	5.0 g
肉エキス	3.0 g
クエン酸ナトリウム	10.0 g
寒天	15.0 g
蒸留水	1000 ml
	(pH 6.5)

3. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎5例, 慢性複雑性尿路感染症4例を対象に本剤を前者には1日 750 mg, 後者には1,500 mg を3回に分けて内服させ, その薬効を UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾に従って判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 に本剤, CCL, CEX について 10^6 cells/ml 接種時の各種細菌に対する MIC を示した。

Table 1 MIC ($\mu\text{g/ml}$) of CXM, CCL and CEX

Organism	Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											No. of strains
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
<i>S. aureus</i>	CXM	10^6		1	2	1	1		2					7
	CCL					2	2		1	2				
	CEX						4			2	1			
<i>E. faecalis</i>	CXM	10^6											3	3
	CCL										3	1	2	
	CEX													
<i>E. coli</i>	CXM	10^6	2			1	1	7	14	2				27
	CCL		1			4	7	10	4	1				
	CEX		2						10	11	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	CXM	10^6						5	2				1	8
	CCL					2	5						1	
	CEX								2	5			1	
<i>S. marcescens</i>	CXM	10^6										1	28	29
	CCL												29	
	CEX												29	
<i>P. mirabilis</i>	CXM	10^6				1	2	2	1		3	2		11
	CCL						2	8				1		
	CEX									6	3		2	
<i>P. vulgaris</i>	CXM	10^6										1	4	5
	CCL												5	
	CEX											1	4	
<i>P. aeruginosa</i>	CXM	10^6											7	7
	CCL												7	
	CEX												7	
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	CXM	10^6					1							1
	CCL						1							
	CEX						1							
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	CXM	10^6				1								1
	CCL								1					
	CEX									1				

S. aureus では本剤は CCL, CEX に比し, 1~2 管程度優れ, *K. pneumoniae* では CCL に比し 1 管程度劣っていたが CEX に比し 1 管程度優れた抗菌力を示した。*S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* では 3 剤ともほぼ耐性であった。

Fig. 2 に本剤, CCL, CEX の *E. coli* 27 株における MIC 累積分布を示した。本剤は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を有し, CCL に比し, 1 管程度劣り, CEX に比し 1 管程度優れた抗菌力を有していた。Fig. 3, 4 に本剤と CCL および CEX の感受性相関を示した。Fig. 5 に本剤, CCL, CEX の *P. mirabilis* 11 株における MIC 累積分布を示した。本剤は $25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を有し, CCL に比し, 3 管程度, CEX に比し 1 管程度

劣った抗菌力であった。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度

2 例において投与後 2 時間で, また 1 例において投与後 4 時間で peak を示し, その値は $2.21 \mu\text{g/ml} \sim 1.18 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2, Fig. 6)。

2) 尿中濃度

尿中濃度は 2 例で内服後 2~4 時間, 1 例で 4~6 時間で最も高い濃度を示し, その値は $165.0 \mu\text{g/ml} \sim 500 \mu\text{g/ml}$ であった。内服後 6 時間までの尿中回収率は 17.2%~30.1%, 平均 $23.3 \pm 6.5\%$ であった (Table 3, Fig. 7)。

3. 臨床的検討

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains 10⁶ cells/ml

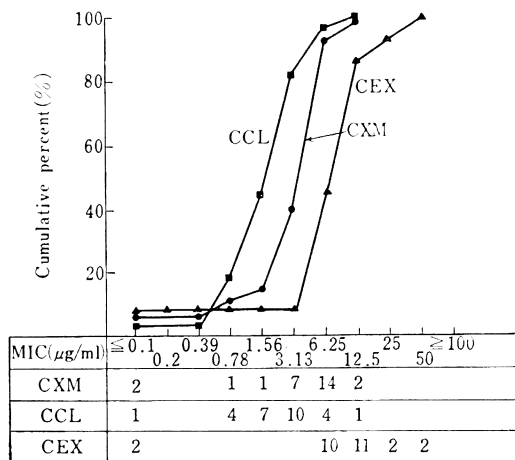


Fig. 3 Correlogram between CXM and CCL *E. coli* 27 strains

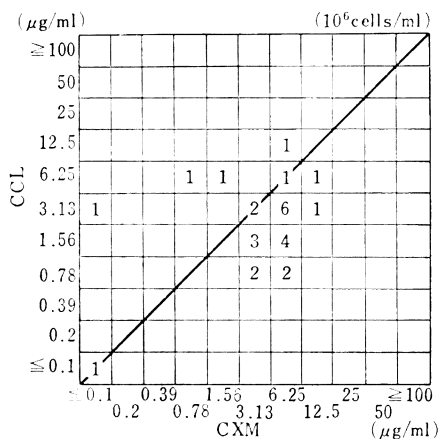


Fig. 4 Correlogram between CXM and CEX *E. coli* 27 strains

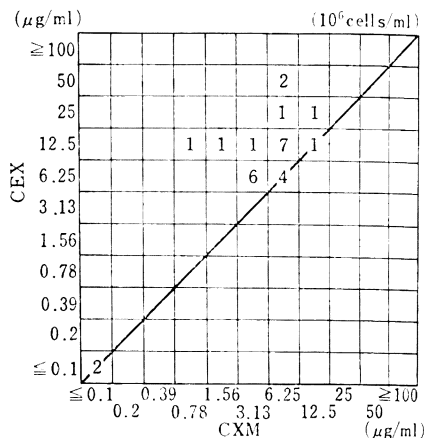


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 11 strains 10⁸ cells/ml

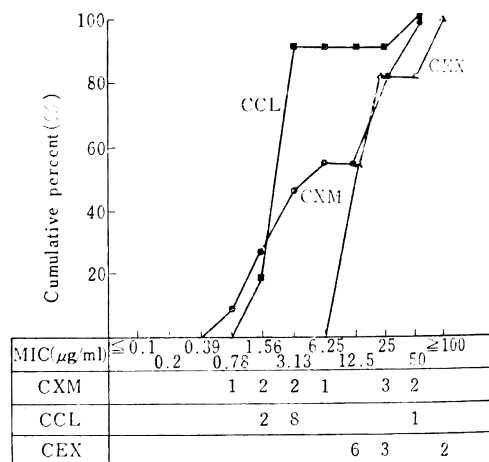


Table 2 Serum levels of CXM after a single administration of 250mg in 3 healthy volunteers in fasting

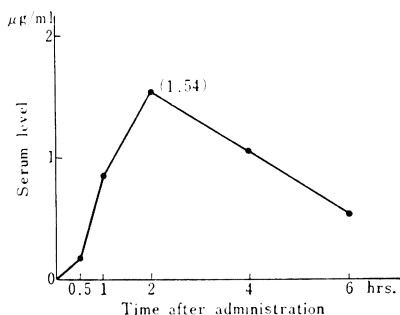
Time after administration (hrs.)	0.5	1	2	4	6
Case No.					
1	N.D.	N.D.	0.90	1.18	0.78
2	0.53	1.06	1.50	0.71	<0.39
3	N.D.	1.48	2.21	1.25	0.44
Mean ± S.D.	0.18 ± 0.31	0.85 ± 0.76	1.54 ± 0.66	1.05 ± 0.29	<0.54

(N.D. : Not detected)

Table 3 Urinary excretion and concentration of CXM after a single administration of 250mg in 3 healthy volunteers in fasting

Time after administration (hrs.)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6
Case No.				
1	Cumulative recovery (%)	0.6	10.0	17.2
	Concentration (μg/ml)	19.8	46.0	430.0
2	Cumulative recovery (%)	9.6	24.6	30.1
	Concentration (μg/ml)	95.2	165.0	60.0
3	Cumulative recovery (%)	6.4	17.8	22.6
	Concentration (μg/ml)	222.9	500.0	156.9
Mean ± S.D.	Cumulative recovery (%)	5.5±4.6	17.5±7.3	23.3±6.5
	Concentration (μg/ml)	112.6±102.7	237.0±235.4	215.6±191.9

Fig. 6 Serum levels of CXM after a single administration in fasting



1) 急性単純性膀胱炎

Table 4 に 5 例の要約を示したが、総合臨床効果は 5 例とも著効を示し、総合有効率は 100% であった。細菌学的効果でも本剤投与前に分離された *E. coli* 4 株、*S. epidermidis* 1 株はすべて除菌され、投与後出現菌も認めなかった (Table 5)。

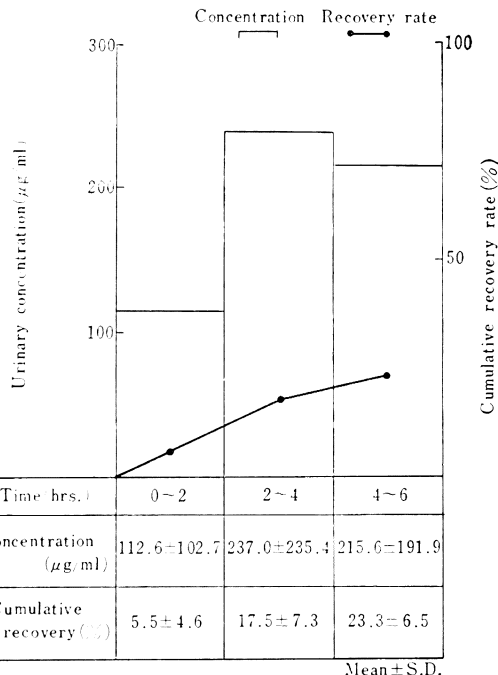
2) 複雑性尿路感染症

Table 6 に 4 例の要約を示した。慢性膀胱炎 3 例では有効 2 例、無効 1 例であり、慢性腎盂腎炎 1 例は有効であった。

Table 7 は 4 例の総合臨床効果を示したものである。細菌尿に対しては 3 例 (75%) が陰性化、1 例が不変であった。膿尿に対しては改善が 3 例、不変が 1 例であった。細菌尿、膿尿を指標とした総合臨床効果は 4 例中、有効 3 例、無効 1 例で、有効率は 75% であった。

疾患病態群別の有効率を Table 8 に示した。全例、単独菌感染例であり、群別にみると、3 群の 1 例、4 群の 3 例中 2 例が有効であった。細菌学的効果を見ると、本剤投与前に尿中より分離された 3 菌種 4 株のうち 3 株

Fig. 7 Urinary excretion and concentration of CXM after single administration of 250 mg in fasting (n=3)



(75%) が除菌されたが、*E. coli* 2 株中 1 株が存続した (Table 9)。

3) 副作用

副作用は 9 例について検討したが、本剤によると思われる自覚的副作用は 1 例も認めなかった。

本剤投与前後の血液生化学的検査値を Table 10, 11 に示したが、本剤投与後、異常値を示した例は認めなかった。

Table 4 Clinical summary of acute simple cystitis treated with CXM-AX

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage mg/day×days	Symptoms *	Bacteriuria* (/ml)	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Abnormal value or side effects
1	64	F	A.S.C.	750×3	## —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (—)	## —	Excellent	(—)
2	18	F	A.S.C.	750×3	## —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (—)	## —	Excellent	(—)
3	58	F	A.S.C.	750×3	## —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (—)	## —	Excellent	(—)
4	62	F	A.S.C.	750×3	## —	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁶) (—)	## —	Excellent	(—)
5	48	F	A.S.C.	750×3	+ —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (—)	## —	Excellent	(—)

A.S.C. : Acute simple cystitis

* Before treatment
After treatment

** Criteria by the committee of UTI

Table 5 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	
Bacteriuria	Eliminated	5									5 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		5 (100%)			0			0			Case total 5
Efficacy on pyuria		5 (100%)			0			0			
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (100%)			Overall effectiveness rate			5/5 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		0									
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		0									

Table 6 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXM-AX

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Dosage g/day × days	Bacteriuria* (/ml)	Pyuria*	Evaluation (UTI)**	Abnormal value or side effects
			Underlying condition						
1	44	F	C.C.P.	G-3	1.5×5	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)	---	Moderate	(-)
			Bil. renal stones			(-)	+		
2	65	F	C.C.C.	G-4	1.5×5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	++	Moderate	(-)
			Neurogenic bladder			(-)	±		
3	73	F	C.C.C.	G-4	1.5×5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	---	Poor	(-)
			Bladder tumor post-ope			<i>E. coli</i> (10 ⁶)	+		
4	71	M	C.C.C.	G-4	1.5×5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	+++	Moderate	(-)
			B.P.H.			(-)	+		

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** Criteria by the committee of UTI

Table 7 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated U.T.I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.
1.5g×/day, 5 days treatment

Pyuria \ Bacteriuria	Bacteriuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated		2	1	3 (75%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged		1		1 (25%)
Efficacy on pyuria		3 (75%)	1 (25%)	Case total 4
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Excellent				Overall effectiveness rate 3/4 (75%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Moderate		3		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Poor (or Failed)		1		

Table 8 Overall clinical efficacy of CXM-AX classified by type of infection
Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Group		No. of percent cases of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (25%)		1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (75%)		2	1	67%
	Sub total	4 (100%)		3	1	75%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		4 (100%)		3	1	75%

Table 9 Bacteriological response to CXM-AX in complicated U.T.I.
Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
Total	4	3 (75%)	1

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 10 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX on acute simple cystitis

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr
1	F	B	402	13.7	38.0	20.8	7,200	14	16	114	11	0.6
	64	A	396	13.9	38.0	19.7	4,300	17	17	116	14	0.7
2	F	B	454	14.3	40.0	20.6	4,500	13	7	124	12	0.8
	18	A	433	14.0	39.0	21.6	3,500	13	5	117	14	0.7
3	F	B	438	13.9	43.5	15.5	5,400	27	17	141	13	0.7
	58	A	440	14.0	43.0	16.6	4,100	23	22	143	14	0.8
4	F	B	453	15.5	43.0	18.5	4,200	18	20	168	13	0.7
	62	A	414	13.9	40.5	16.6	4,000	15	16	148	15	0.6
5	F	B	477	14.4	42.0	27.7	4,900	31	31	147	10	0.7
	48	A	508	15.2	45.0	29.3	5,200	31	27	167	6	0.6

Table 11 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX on complicated U.T.I.

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr
1	F 44	B	408	11.4	35.5	28.9	5,900	19	10	89	6	0.5
		A	401	11.1	34.5	28.4	5,200	20	13	71	7	0.6
2	F 65	B	390	12.2	35.0	21.4	7,400	20	14	109	24	0.7
		A	346	11.0	32.0	20.8	4,300	16	13	120	20	0.7
3	F 73	B	364	11.2	36.0	10.1	4,400	27	12	156	12	1.3
		A	388	11.7	37.5	16.4	4,500	27	13	156	15	0.8
4	M 71	B	406	11.3	36.5	31.8	6,000	23	19	133	20	1.1
		A	406	11.3	36.0	29.2	5,200	23	21	127	19	1.0

III. 考 察

CXM-AX は β -lactamase に安定であり、従来の経口用セファロスポリン剤では効果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* にも抗菌作用を示す³⁾。

われわれの抗菌力の検討では本剤, CCL, CEX は *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の3菌種にはほぼ耐性であったが、他の菌種ではほぼ同等の優れた抗菌力を有しており、前述3菌種を除く菌による尿路感染症では本剤の臨床効果が期待できるものと考えられた。

本剤の血中ならびに尿中への移行は空腹時より食後投与の方が高い³⁾と報告されている。

われわれは空腹時と食後 cross over で検討していないため、この点については言及できない。われわれの行った空腹時、本剤 250 mg 単回投与での結果を新薬シンポジウムの成績³⁾と比較すると、血中濃度の peak 値、尿中回収率もやや低値であった。

臨床成績については、急性単純性膀胱炎5例はすべて著効で、また複雑性尿路感染症4例でも75%とまざまの有効率を示した。

副作用に関しては、自験例においては特記すべき自他覚的症状は認めず、また臨床検査値でも、本剤投与後、異常値を示した例は1例も認めなかった。

以上より本剤は安全性が高く、単純性尿路感染症はむろんのこと複雑性尿路感染症に対しても有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 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

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

SHIGERU MATSUMOTO, OSAMU SUGITA and YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

(Director : Prof. Y. FUJITA)

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral antimicrobial agent, was investigated for its antibacterial activities, absorption and excretion, clinical effectiveness and side effects. The results obtained were as follows.

1. The antibacterial activities of CXM-AX against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were similar to those of Cefaclor and Cephalexin, but these three agents showed low activities against *S. marcescens*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*.

2. 250 mg of CXM-AX was administered to three healthy volunteers orally in fasting. Serum levels reached the peak of $1.54 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ at two hours. The urinary recovery rates within six hours were $23.3 \pm 6.5\%$.

3. Five patients with acute simple cystitis and four patients with complicated urinary tract infections were treated with CXM-AX. Clinical effectiveness rates were 100% in acute simple cystitis and 75% in complicated urinary tract infections.

4. No side effect was observed.