

尿路感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の使用経験

松本 哲朗・北田真一郎・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

Cefuroxime (CXM) の prodrug で、経口用抗生物質である Cefuroxime axetil (CXM-AX) を急性単純性膀胱炎 7 例、慢性複雑性尿路感染症 12 例に使用し、有効性、安全性を検討した。

急性単純性膀胱炎に対しては、1 回 250 mg、1 日 3 回投与とし、慢性複雑性尿路感染症に対しては、1 回 250 mg ないし 500 mg、1 日 3 回投与とし、投与期間は 3~13 日間であった。

臨床効果は、UTI 薬効評価基準によると、急性単純性膀胱炎では、著効 2 例、有効 2 例で、総合有効率 100% であり、慢性複雑性尿路感染症では、有効 4 例、無効 4 例で、総合有効率 50% であった。主治医の判定は急性単純性膀胱炎では著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例で、有効率 85.7%、慢性複雑性尿路感染症は有効 3 例、やや有効 5 例、無効 4 例で、有効率 25% であった。細菌学的効果では、急性単純性膀胱炎で菌消失率 60%、慢性複雑性尿路感染症で菌消失率 81.8% であった。

副作用は全く認めなかったが、3 例に GOT または GPT の異常変動をみた。

経口用セフェム系抗生物質はすでに多くのものが一般臨床に使用されているが、いずれもいわゆる第一世代セフェム系抗生剤に属するものであり、抗菌力、抗菌スペクトラムには制限がある。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発され、第二世代セフェム系抗生剤に属する Cefuroxime (CXM) の prodrug である。本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく、経口投与により腸管内で脱エステル化され CXM として吸収され、抗菌作用を発揮すると報告されている¹⁾。Fig. 1 に構造式を示した。

CXM はすでに報告されているように、 β -lactamase に安定で、緑膿菌を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有し、これまで経口用セフェム系薬剤では効果の期待できなかった *E. coli*、*Klebsiella* のセファロスピリン耐性株や *Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* にも抗菌作用を示し、*H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対して従来の経口用セフェム剤に比して強い抗菌力を有している²⁾。

今回、私達は尿路感染症に対する本剤の臨床効果およ

び安全性について検討したので、その成績を報告する。

I. 投与対象、投与方法および臨床効果判定

投与対象は 1984 年 4 月より 1985 年 6 月までに九州大学医学部泌尿器科において、尿路感染症と診断され、治験参加の同意の得られた患者である。

投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては本剤 1 回 250 mg、1 日 3 回、慢性複雑性尿路感染症に対しては 1 回 250 mg ないし 500 mg、1 日 3 回食後に投与し、投与期間は急性単純性膀胱炎には 3 日間、複雑性尿路感染症には 5 日間を原則とした。

臨床効果の判定は、症状、膿尿、細菌尿を指標とした UTI 薬効評価基準 (第 2 版)³⁾ に準じて行なったが、主治医 (担当医) による著効、有効、やや有効、無効の 4 段階判定も行なった。また、自・他覚的副作用の有無を観察し、臨床検査値に及ぼす影響を調べた。

II. 成績

症例は 19 例で、年齢は 20 歳から 78 歳までで、平均 48.9 歳であった。急性単純性膀胱炎 7 例、慢性複雑性尿路感染症 12 例であった。

急性単純性膀胱炎の 7 例では、いずれも 1 日投与量は 750 mg で、投与期間は 3 日から 13 日までであった。UTI 薬効評価基準に合致した症例は 4 例であった。症例 4 は 70 歳以上のため、症例 5、6 は投与前細菌尿陰性のため除外した (Table 1)。総合臨床効果は著効 2 例、有効 2 例、無効 0 で、有効率 100% であった。症状に対する効果は 4 例とも消失、膿尿効果は 4 例とも正常化した。細菌尿効果では陰性化 2 例、不変 2 例であった。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

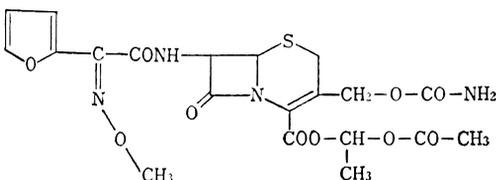


Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Treatment		Pyuria	Isolated organism				Evaluation		Side effects
					Dose (mg · day ⁻¹)	Duration (days)		Before→After	Before		After		UTI	
							Species		Count	Species	Count			
1	26	F	A.S.C.*	A	250 × 3	13	+ → -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 ² 10 ⁴	Moderate	Moderate	-
2	22	F	A.S.C.	A	250 × 3	10	++ → -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	-		Excellent	Excellent	-
3	41	F	A.S.C.	A	250 × 3	3	+ → -	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	-		Excellent	Excellent	-
4	73	F	A.S.C.	/	250 × 3	6	+++ → -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Unknown		/	Moderate	-
5	56	F	A.S.C.	/	250 × 3	8	+++ → #	-		<i>P. cepacia</i>	10 ³	/	Fair	-
6	41	F	A.S.C.	/	250 × 3	7	± → -	-		-		/	Moderate	-
7	24	F	A.S.C.	A	250 × 3	3	# → -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴	Moderate	Moderate	-

* A.S.C. : Acute simple cystitis

Table 2 Overall clinical efficacy of CXM-AX in acute simple 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	2									2 (50.0%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged	2									2 (50.0%)
Efficacy on pain on urination		4 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Case total 4
Efficacy on pyuria		4 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input type="checkbox"/> Excellent					2 (50.0%)			Overall effectiveness rate			4 / 4 (100%)
<input type="checkbox"/> Moderate					2 (50.0%)						
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)					0 (0%)						

Table 3 Bacteriological response to CXM-AX in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	4	2 (50.0 %)	2
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100 %)	
Total	5	3 (60.0 %)	2

Table 4 Strains appearing after CXM-AX treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (33.3 %)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (33.3 %)
<i>P. cepacia</i>	1 (33.3 %)
Total	3 (100 %)

(Table 2)。細菌学的効果では *E. coli* が 4 株検出され、2 株消失し、*E. faecalis* 1 株も消失した。消失率は 60% であった (Table 3)。投与後出現菌は *E. faecalis*、*Enterococcus* sp. と *P. cepacia* の 1 株ずつであった (Table 4)。

慢性複雑性尿路感染症は 12 例で、UTI 薬効評価基準台致症例は 8 例であった。症例 12、15、16 および症例 18 は投与前の細菌尿陰性または菌量不足のため除外した (Table 5)。慢性複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、有効 4 例、無効 4 例で総合有効率 50% であった。膿尿効果は正常化 3 例、不変 5 例であり、細菌尿効果は陰性化 1 例、菌交代 5 例、不変 2 例であった (Table 6)。細菌学的効果では、8 菌種 11 株分離され 9 株消失し、81.8% の消失率であった。*P. aeruginosa* および *P. cepacia* の 1 株ずつ残存したが、他の菌種には良好な成績であった (Table 7)。投与後出現菌は 7 菌種 8 株であった (Table 8)。また、主治医による判定では、急性単純性膀胱炎は著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例で、有効率 85.7%、慢性複雑性尿路感染症は有効 3 例、やや有効 5 例、無効 4 例で、有効率 25% であった。

副作用は全投与症例 19 例ともに認めなかった。また、臨床検査値の変動を RBC、Hb、Ht、WBC、GOT、GPT、Al-P、BUN、S-Cr について検討した。

症例 8 において GOT が 91 から 122 へ、GPT が 84 から 127 へ異常変動を示し、2 ヶ月後には GOT 93、GPT 96 と使用前値に改善した。症例 11 は GOT が 37 から 45 へ、症例 12 は GPT が 36 から 47 へ変動し

Table 5-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXM-AX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria Before→After	Isolated organism				Side effect GOT ↑ GPT ↑	
					Dose (mg × day)	Duration (days)		Before	After	Before	After		UTI
8	55 F	C.C.C.*	Radiation cystitis	G-4	500 × 3	5	+ → -	Species <i>E. coli</i>	Count 10 ⁷	Species <i>P. cepacia</i>	Count 10 ⁵	Moderate	Moderate
9	53 F	C.C.C.	Radiation cystitis	G-6	500 × 3	5	+ → -	Species <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	Count 10 ⁷ 10 ⁴	Species <i>E. faecium</i> <i>Klebsella</i>	Count 10 ⁶	Moderate	Moderate
10	73 M	C.C.C.	Post op. Bladder tumor	G-6	500 × 3	7	+ → +	Species <i>E. faecalis</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. cepacia</i>	Count 10 ⁵	Species <i>P. cepacia</i>	Count 10 ⁵	Poor	Fair

* C.C.C. : Chronic complicated cystitis

Table 5-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXM-AX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Pyuria Before → After	Isolated organism				Evaluation		Side effects
					Dose (mg × day)	Duration (days)		Before		After		UTI	Dr.	
11	75 M	C.C.C.*	BPH**	G-4	500 × 3	5	# → #	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Poor	Poor	GOT ↑
12	68 M	C.C.C.	Bladder stone	/	500 × 3	5	+ → +	—		—		/	Poor	GPT ↑
13	39 F	C.C.P.***	r-renal stone	G-3	500 × 3	10	+ → +	<i>E. cloacae</i>	10 ⁸	<i>E. aerogenes</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—
14	64 F	C.C.P.	l-hydronephrosis l-renal stone	G-3	250 × 3	7	+ → +	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—		Moderate	Moderate	—
15	20 F	C.C.P.	r-renal stone	/	250 × 3	8	+ → —	—		<i>P. cepacia</i>	10 ³	/	Fair	—
16	78 F	C.C.P.	Renal stone	/	500 × 3	5	# → —	—		<i>P. cepacia</i>	10 ³	/	Fair	—
17	25 M	C.C.P.	r-renal stone	G-3	500 × 3	5	+ → +	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	<i>P. cepacia</i> <i>P. acidovorans</i>	10 ³	Poor	Fair	—
18	37 F	C.C.P.	Renal stone	/	500 × 3	5	## → #	<i>Flavobacterium</i>	<10 ³	<i>P. cepacia</i>	<10 ³	/	Poor	—
19	59 M	C.C.C.	Prostatic cancer	G-4	500 × 3	5	## → —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Moderate	Fair	—

* C.C.C. : Chronic complicated cystitis

** B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

*** C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 6 Overall clinical efficacy of CXM-AX in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated			1
Decreased				0 (0%)
Replaced	3		2	5 (62.5%)
Unchanged			2	2 (25.0%)
Efficacy on pyuria	3 (37.5%)	(%)	5 (62.5%)	Case total 8
Excellent		0 (0%)		Overall effectiveness rate 4/8 (50.0%)
Moderate		4 (50.0%)		
Poor (or Failed)		4 (50.0%)		

Table 7 Bacteriological response to CXM-AX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	(%)	1
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	(%)	1
Total	11	9 (81.8%)	2

Table 8 Strains appearing after CXM-AX treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. faecium</i>	1 (12.5%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (12.5%)
<i>Kluyvera</i> sp.	1 (12.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (12.5%)
<i>P. cepacia</i>	2 (25.0%)
<i>P. acidovorans</i>	1 (12.5%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (12.5%)
Total	8

たが、いずれも軽度の上昇であった (Table 9)。

III. 考 察

β -ラクタマーゼに安定な CXM は緑膿菌以外のグラム陽性および陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、すでに広く一般臨床に使用されている。我々は慢性複雑性尿路感染症 20 例に対する使用経験を報告している。その際の有効率は 40% とやや低い結果であったが、効果の期待されない緑膿菌を除いた成績では有効率 67% と良好な成績であった。

CXM の prodrug である CXM-AX は細菌学的には CXM と変化しないものと思われるが、今回の検討では急

性単純性膀胱炎に対しては有効率 100%、慢性複雑性尿路感染症に対しては有効率 50% と良好な成績を示した。細菌学的には、急性単純性膀胱炎症例において、*E. coli* の消失率が 50% と低かったが、複雑性尿路感染症例においては、*P. aeruginosa*、*P. cepacia* の緑膿菌属の残存をみたものの、*E. coli* を含めて、全株消失した。このように、本剤は緑膿菌属以外の菌による尿路感染症に幅広く有効性の期待できる薬剤と考えられた。

安全性に関しても、全投与症例 19 例に全く副作用がみられず、臨床検査値の異常変動は 3 例認められたものの、その変動は比較的軽度であったが、本研究では投与

Table 9 Laboratory findings before and after treatment with CXM AX

Case No.	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (mm^3)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	434	405	12.7	11.8	38.6	36.0	11,000	5,400	10	14	15	15	97	90	12	12	0.8	0.6
3	441	436	12.5	12.3	38.3	37.4	11,700	3,800	16	15	8	8	47	52	11	11	0.6	0.7
4	418	420	13.0	13.6	39.3	39.4	4,400	4,600	36	41	49	53	87	93	14	16	0.9	0.9
5	361	358	11.4	11.8	35.1	34.5	4,800	2,800	28	20	32	18	84	67	17	9	0.9	0.8
6	389	367	12.4	12.1	36.3	34.7	5,300	6,000	15	13	12	14	46	49	11	11	0.9	0.7
7	438	417	13.3	12.8	39.8	38.7	15,700	8,000	20	14	12	7	74	59	9	7	0.8	0.7
8	453	477	14.3	14.9	42.7	42.1	3,200	3,700	91	122	84	127	152	144	11	11	0.8	0.8
9	441	438	12.8	13.1	38.4	41.1	3,900	3,600	30	34	38	39	—	—	12	11	0.7	0.8
10	461	413	12.9	12.4	39.1	31.5	8,100	6,400	28	24	21	21	106	111	14	11	1.8	1.6
11	418	451	14.9	16.0	46.7	45.6	6,400	6,600	37	45	15	19	108	97	18	15	1.1	1.1
12	451	454	14.3	14.7	45.6	44.2	8,200	8,600	30	28	36	47	84	76	17	16	1.3	1.1
13	423	443	10.7	11.3	33.1	35.0	4,400	3,500	17	19	11	14	61	48	13	19	0.9	0.7
14	447	436	14.1	14.0	41.9	41.1	4,100	3,300	30	28	39	26	202	196	10	13	1.0	0.9
15	468	463	14.1	14.0	40.9	40.7	21,300	11,700	17	21	20	25	81	69	11	12	0.9	0.8
16	382	394	11.5	11.8	34.3	35.4	4,700	6,300	22	20	19	15	56	59	21	20	1.1	0.8
17	510	530	15.8	16.1	47.7	50.0	7,200	7,200	23	23	48	59	89	86	12	12	0.8	1.0
18	483	464	12.4	12.2	40.4	37.2	7,400	6,900	18	21	18	20	154	118	14	12	1.3	1.2
19	494	467	14.9	13.8	46.1	43.2	17,000	12,800	14	19	9	12	66	61	15	15	0.7	0.8

*B: Before

**A: After

期間も比較的短く、症例数も少ないので、安全性に関しては今後共検討を要するものと考えられる。

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) 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) 大越正秋，他 (UTI 研究会)：UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28：321~341，1980
- 4) 能澤浄一，尾形信雄，小嶺信一郎，北田真一郎，百瀬俊郎：慢性複雑性尿路感染症に対する Cefuroxime の使用経験。Chemotherapy 27 (S-6)：574~579，1979

CLINICAL EXPERIENCES WITH CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN URINARY TRACT INFECTIONS

TETSURO MATSUMOTO, SHINICHIRO KITADA and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Cefuroxime axetil (CXM-AX) was orally administered to 7 patients with acute simple cystitis (ASC) and 12 patients with chronic complicated urinary tract infections (UTI) at 750 mg or 1,500 mg/day.

Clinical evaluations were made in 4 cases of ASC and 8 cases of chronic complicated UTI according to criteria of Japanese UTI committee. The effect in ASC was excellent in 2 cases and moderate in 2 cases, and that in chronic complicated UTI was moderate in 4 cases and poor in 4 cases. Overall effectiveness rate was 100% in ASC and 50%, in chronic complicated UTI.

Clinical side effect was observed in none of the cases, but elevation of transaminases (GOT and/or GPT) was observed in 3 cases.