

新経口抗生剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的研究

中 村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次英一

天使病院内科

幅広い抗菌スペクトラムと抗 β -lactamase 性、高い安全性より広く使用されている Cefuroxime (CXM) をエステル化し、経口用とした Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) を用い、皮膚、軟部組織感染症 7 例、急性乳腺炎 6 例、胆道系感染症 12 例、計 25 例に対して CXM-AX 錠 1 回 2 錠 (500 mg)、1 日 3 回、食後に 5~10 日間、平均 5.84 ± 1.7 日間投与し、著効 6 例、有効 18 例、やや有効 1 例 (有効率 96.0%) をしめた。起炎菌の判明したものは 14 例で 17 株を得た。11 例は単数菌感染で 3 例は 2 種の菌による複数菌感染であった。分離菌は *Escherichia coli* 9 株、*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* が各 3 株、*Staphylococcus aureus* 2 株であった。CXM の MIC は *E. coli* の 1 株が 10^8 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ をしめたが、他はすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下であり CXM-AX 投与によって全株が除菌された。起炎菌不明の症例は 11 例であった。全例において副作用はなく、CXM-AX によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

胆嚢炎の 3 例において CXM-AX による治療後に手術を施行し、その際 CXM-AX 500 mg を頓用せしめ、術中に採取した胆汁、胆嚢内 CXM 濃度を測定した。1 例は測定限界以下であったが、他の 2 例では総胆管胆汁で $2.32 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁で $1.32 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 $1.26 \mu\text{g/g}$ の CXM 濃度をしめた。

この結果 CXM-AX は軽症および中等症の外科的感染症に内服にて有用な薬剤であるといえる。

抗菌抗生剤の進歩発達、普及および高齢人口の増加等により、細菌感染症における起炎菌も大きく変化して来ている。以前に多く認められたグラム陽性球菌群による感染症は減少し、グラム陰性桿菌群による感染が増加して来ている。しかも 1 種の菌のみではなく、2 種あるいは多種類の菌の混合感染による複数菌感染症が増加して来ている¹⁻³⁾。起炎菌の検索は、感染病巣よりの滲出液等の培養により施行されているが、菌の培養が陰性であって起炎菌の不明のことも多く、また临床上、起炎菌の同定の結果を得る以前に、起炎菌を推定して治療を開始せねばならぬことも多い。従って、幅広い抗菌スペクトラムを有する薬剤が第一選択となり、また毒性が低く、安全性の高い点より β -lactam 系抗生剤が広く使用されている。しかし、これらの大部分は注射剤であって、患者の症状によっては、内服剤で十分な効果が期待出来、また内服剤が望ましいことも多い。

現在広く使用されている内服抗生剤は、マクロライド系、テトラサイクリン系、 β -lactam 系などがあるが、一部を除いて主としてグラム陽性球菌群を対象としており、グラム陰性桿菌群には、合成抗菌剤などが使用され

ている。今日、著しい進歩をしめしている β -lactam 系抗生剤、とくに Cephem 系抗生剤では、グラム陽性菌より陰性菌に抗菌力をしめず第一世代から、抗菌力を非常に高めるか、または、Cephamycin として β -lactam 系抗生剤に耐性をしめず酵素の β -lactamase に抵抗性を有する第二世代の Cephem 剤、さらに抗 β -lactamase 性と強い抗菌力、各種の日和見感染菌にも抗菌力を拡げた第三世代の Cephem 剤が開発されて来ている。しかし現在の Cephem 系内服抗生剤はすべて第一世代に属する Cephem 剤であり、第二、第三世代の薬剤はすべて注射剤である。

Cefuroxime (CXM) は、英国 Glaxo 社で開発された第二世代に属する Cephem 系抗生剤で、各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、グラム陽性菌より陰性菌に及ぶ広い抗菌力と高い安全性より、本邦においても今日広く使用されている注射用抗生剤である。この Cephalosporin 系抗生剤 CXM を、エステル化して経口用とした Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN-407) が英国 Glaxo 社より開発された⁴⁻¹⁰⁾。

著者らは、本剤を用いて若干の感染症の治療をおこな

い、興味ある結果を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤⁴⁻¹¹⁾

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407 と略す)

CXM-AX は英国 Glaxo 社で開発された経口用 Cephalosporin 剤で、経口投与ではほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり Fig. 1 にしめす構造式を有する。

本剤はそれ自体に抗菌作用はないが、経口投与された CXM-AX は腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され、この CXM が抗菌作用を発揮する。

化学名は (RS)-1-acetoxyethyl (6R, 7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(2Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate で、分子式 $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ 、分子量は 510.47 の物質である。外観は白色～淡黄色の粉末で、メタノール、アセトン、酢酸エチルまたはクロロホルムにやや溶けやすく、95% エタノール、トルエン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい (約 0.04%)。力価 250 mg の錠剤として提供された。

Cefuroxime の抗菌スペクトルは本剤が大部分の β -lactamase に安定であるので、従来の経口用 Cephalosporin 剤より広く、*E. coli*, *K. pneumoniae* 等の Cephalosporin 耐性株や、*Citrobacter* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp. にも抗菌作用をしめす。また、*H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しては従来の経口用 Cephalosporin 剤に比して特に強い抗菌力を有するが、緑膿菌に対しては抗菌作用をしめさない。

また、CXM-AX は投与量の 30~50% が CXM として吸収され、代謝されることなく、腎から排泄される。

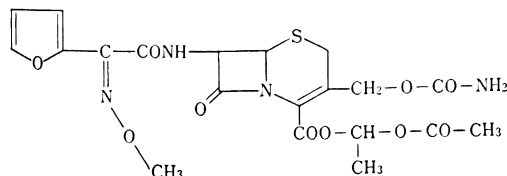
CXM-AX は空腹時よりも食後投与が高い血中濃度をしめし、約 2 時間でピークに達し、500 mg 投与時には $6.41 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ をしめす。6 時間までの尿中排泄率は 44.6~51.0% である。

2. 対象症例

1) 臨床的検討

昭和 59 年 9 月より昭和 60 年 8 月までの 1 年間に天徳病院外科を受診した患者のうち、皮膚、軟部組織感染

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime axetil



症 7 例、急性乳腺炎 6 例、胆石症を伴う急性、亜急性胆嚢炎 12 例、計 25 例を対象とした。外来 13 例、入院 12 例。年齢は 11 歳より 81 歳、平均 46.32 ± 17.5 、男性 9 例、女性 16 例、体重 $35 \text{ kg} \sim 76 \text{ kg}$ 、平均 $56.50 \pm 10.7 \text{ kg}$ であった。CXM-AX の投与は食後投与として、1 回 500 mg、1 日 3 回投与を原則とした。投与期間は 5~10 日間、平均 5.84 ± 1.7 日であった。

皮膚、軟部組織感染症の 1 例は瘻孔より排膿し、1 例は膿瘍穿刺を施行したが、他の 5 例は切開ドレナージを併用した。急性乳腺炎の 3 例は切開排膿、ドレナージを併用、1 例は穿刺排膿、1 例は冷湿布を併用したが、他の 1 例は CXM-AX のみの治療を施行した。胆嚢炎の 12 例は、全例 CXM-AX による治療後に胆嚢摘出術を施行している。

起炎菌の検索は、皮膚、軟部組織感染症、急性乳腺炎では、穿刺排膿、切開時に得た膿汁の培養により施行し、胆嚢炎においては、十二指腸ゾンデによる十二指腸液あるいは、経十二指腸逆行性総胆管造影 (ERCP) 施行時の胆汁の培養により検索し、CXM-AX 施行後の菌の検索は胆嚢摘出手術時の胆嚢胆汁の培養により検索した。

2) 組織内濃度の検討

胆嚢炎患者のうち 3 例の手術時に、術前に CXM-AX 500 mg を頓用せしめ、手術中に採取した胆汁および胆嚢壁内の CXM 濃度を bioassay 法により検索した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、それぞれ次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4~5 日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失、または減少著明のもの。

やや有効 (Fair): 6~7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor): 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により CXM の MIC を測定した。菌の一部は岐阜大学嫌気性菌実験施設に送付して検索を施行した。

4. 組織内濃度の試料採取と濃度測定法

1) 試料採取法

CXM-AX 内服による CXM の総胆管胆汁、胆嚢胆汁、胆嚢壁などの濃度測定試料は次のように採取した。

CXM-AX による治療をおこなった胆嚢炎患者のうち 3 例で検索を施行した。手術前に CXM 500 mg を頓用せしめ、術中に試料を採取した。総胆管胆汁は胆嚢管結紮後、胆嚢管より総胆管に挿入し、術中胆管造影に使用するカテーテルより採取し、胆嚢胆汁は摘出胆嚢より採取した。胆嚢は壁を切開き、内容の胆石、胆汁等を除去し、付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、胆汁等の検体と共になるべく速かに -20°C にて凍結保存した。これらの凍結保存試料は、凍結状態のまま新日本実業株式会社東京研究所（東京都、練馬区）に送付して、測定に供した。

2) 測定方法¹¹⁾

試料はゆっくり融解後、胆汁は 3,000rpm, 15 分間の遠心沈澱後の上清を測定に供した。胆嚢組織は秤量後、その重量の 3 倍量の 1/15 M phosphate buffer solution (PBS) pH 6.0 を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製、3,000rpm, 15 分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

濃度測定は測定用培地に、ペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, クエン酸ナトリウム 1.0%, 寒天 1.5% の組成にて pH 6.5 に調整した培地を使用し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法にて施行した。標準液として 1/15 M PBS (pH 6.0) により作製した標準液系列を用いて検索した。

II. 検討成績

CXM-AX の検討結果を Table 1 から Table 7 にしめした。皮膚、軟部組織感染症に対する成績を Table 1 にしめし、Table 2 は急性乳腺炎に対する成績を、Table 3-1, 3-2 には胆嚢炎に対する成績をしめした。Table 4 は臨床効果のまとめ、Table 5 には分離された起炎菌と臨床効果との関連をしめした。Table 6 および Fig. 1 には 3 例の胆嚢炎、胆石症患者の手術に際して測定した CXM-AX 500 mg 内服後の胆汁および胆嚢壁内の CXM 濃度をしめした。Table 7 には CXM-AX 内服による感染症治療前後の臨床検査値をしめした。

1. 皮膚、軟部組織感染症

Table 1 にしめす如く、7 例に使用した。全例外来患者である。CXM-AX の投与は 1 回 500 mg, 1 日 3 回食後内服せしめ、投与期間は 2 例が 10 日間、他は 5 日間であった。起炎菌は 6 例より 9 株が分離され、3 例は 2 種の菌による複数菌感染であった。*E. coli* は 5 株を得たが CXM の MIC は 10^8 および 10^6 cells/ml にて 3.13 および $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ をしめした。

K. pneumoniae は 3 株を得たが CXM の MIC は、

10^8 cells/ml にて $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml では $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ をしめした。*S. epidermidis* は 1 株であったが MIC は 0.78 および $0.39 \mu\text{g/ml}$ を認めた。瘻孔の存在する 1 例を除いて、穿刺あるいは切開、ドレナージ等の処置を併用した。

臨床効果は、著効 2 例、他は有効で、やや有効、無効例はなく、副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

一部の興味ある症例について略記する。

症例 1 北〇み〇, 81 歳, 女, 体重 35 kg

30 年前、工場災害により左腎損傷を受け、約 10 年前頃より時折、左側腹部に膿瘍を形成し、自潰して瘻孔を形成するようになった。最近 1 年間以上閉鎖していたが、昭和 59 年 9 月 17 日より膿瘍の形成があり、9 月 18 日受診し、Cefaclor (CCL) 500 mg, 1 日 3 回内服を 7 日間受けるも無効にて排膿が続き、9 月 25 日から 5 日間 CXM-AX 500 mg, 1 日 3 回内服に変更した。投与後 3 日にて排膿は停止し有効と判定した。起炎菌として中等量の *E. coli* を得たが、CXM の MIC は、 10^8 cells/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml では $1.56 \mu\text{g/ml}$ を認めた。CXM-AX 投与開始後 2 日の培養では菌陰性となり、起炎菌の消失を認めた。副作用は認められなかった。

症例 2 高〇信〇, 67 歳, 男, 体重 54.5 kg

昭和 59 年 8 月 2 日、高熱と右上腹部痛にて内科に入院、肝左葉の膿瘍にて 8 月 18 日切開、ドレナージを施行し、Flomoxef (6315-S, FMOX) 1g 1 日 2 回点滴静注を 9 日間施行、一時症状消失せるも再発し、Latamoxef (LMOX) 2g 1 日 2 回 19 日間施行、軽快後 CCL 500 mg, 1 日 3 回内服に変更し、9 月 17 日退院した。退院後も CCL の内服を持続していたが、59 年 10 月 15 日、切開部の発赤腫脹が現れ、切開、ドレナージを施行、CXM-AX 500 mg, 1 日 3 回内服を 10 日間施行した。起炎菌は膿の培養により *E. coli* と *K. pneumoniae* を得たが CXM の MIC は、 10^6 cells/ml にて *E. coli* が $1.56 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* は $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^8 cells/ml では両者とも $3.13 \mu\text{g/ml}$ をしめした。CXM-AX 投与後 3 日にて菌の培養は陰性となり消失を認め、4 日にて排膿も停止、症状も軽快し有効と判定した。副作用は認められなかった。肝機能は CXM-AX 投与前 GOT 55 u, GPT 88 u, Al-phos 11.3 であったが、CXM-AX 投与後 GOT 40 u, GPT 35 u, Al-phos 10.6 と軽快した。

2. 急性乳腺炎

Table 2 にしめす如く、6 例に使用した。全例外来例で、授乳中の患者である。CXM-AX 500 mg, 1 日 3 回

Table 1 Clinical efficacy of cefuroxime axetil (CXM-AX) on skin and soft tissue infection after oral administration

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	Cefuroxime axetil Daily dose, duration, total dosis	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
1. MK, 81 F, 35 kg	Left lateral abdominal fistula with abscess due to left pyelitic fistula	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 1.56 eradicated	Good	None	Before CXM-AX treatment, CCL 1.5g p.o. for 7 days, clinical effect was poor
2. NT, 67 M, 54.5 kg	Abscess of abdominal wall after liver abscess	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 10 days, 15.0 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 1.56 <i>K. pneumoniae</i> (+) 3.13, 3.13 eradicated	Good	None	Incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 30 days, clinical effect was recurred
3. A O, 64 F, 41 kg	Suture abscess of abdominal wall after perforative appendicitis with diffuse peritonitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 10 days, 15.0 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 1.56 eradicated	Good	None	6 months before appendectomy with drainage, incision with drainage
4. MH, 77 M, 61.5 kg	Suture abscess of abdominal wall after choledochal drainage due to choledocholithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 3.13 <i>S. choleraesuis</i> (+) 0.78, 0.39 eradicated	Excellent	None	1 year before T-tube choledochal drainage, incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 7 days, clinical effect was poor
5. MM, 11 M, 38 kg	Abscess of abdominal wall with umbilical infection	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 3.13 <i>K. pneumoniae</i> (+) 1.56, 0.78 eradicated	Excellent	None	Incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 7 days, clinical effect was recurred
6. HY, 52 M, 62 kg	Abscess of abdominal wall	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>K. pneumoniae</i> (+) 0.78, 0.39 eradicated	Good	None	Puncture and incision with drainage
7. KM, 65 F, 57 kg	Abscess of abdominal wall after perforative appendicitis with diffuse peritonitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	No growth before and after CXM-AX treatment, unknown	Good	None	7 years before appendectomy with drainage, puncture of pus

Table 2 Clinical efficacy of cefuroxime axetil (CXM-AX) on acute mastitis after oral administration

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	Cefuroxime axetil Daily dose, duration, total dosis	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
8. K U, 33 F, 48 kg	Left acute mastitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>S. aureus</i> (##) 1.56, 0.78 eradicated	Good	None	Incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 6 days, clinical effect was poor
9. M Y, 26 F, 56 kg	Left acute mastitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>S. chidromidis</i> (#) 1.56, 0.78 eradicated	Excellent	None	Puncture of pus, before CXM-AX treatment, BAPC 1.5 g p.o. for 3 days, clinical effect was poor
10. T K, 44 F, 51.5 kg	Left acute mastitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 8 days, 12.0 g	Before CXM-AX treatment, <i>S. chidromidis</i> (#) 1.56, 0.78 eradicated	Good	None	Incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 7 days, clinical effect was recurrent
11. N M, 26 F, 56.5 kg	Left acute mastitis after removed of mastopathy	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 7 days, 10.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>S. aureus</i> (##) 3.13, 3.13 eradicated	Excellent	None	Incision with drainage, before CXM-AX treatment, CCL 1.5 g p.o. for 12 days, clinical effect was poor
12. Y I, 29 F, 59 kg	Right acute mastitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before and after CXM-AX treatment, unknown	Good	None	Combined therapy was cold pack
13. S F 36 F 49 kg	Left acute mastitis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before and after CXM-AX treatment, unknown	Good	None	None combined treatment

Table 3-1 Clinical efficacy of cefuroxime axetil (CXM-AX) on biliary tract infection after oral administration

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	Cefuroxime axetil Daily dose, duration, total dosis	Isolated organisms, MIC 10 ⁶ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
14. SM, 44 M, 60 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	After CXM-AX treatment, cholecys- tectomy, slight inflammatory degree of gall bladder wall
15. HE, 41 F 75 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 1.56 from ERCP bile, no growth after treatment, eradicated	Good	None	Before CXM-AX treatment, CCL 1.5g p.o. for 14 days, clinical effect was recurred, cystic duct was obstructed, moderate inflammatory degree
16. MM, 64 M, 76 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis, liver cirrhosis and adhesion of intestine after gastrectomy due to gastric ulcer	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Excellent	None	Cystic duct not obstructed, moderate inflammatory degree
17. K T, 54 F, 55 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	Before CXM-AX treatment, CCL 1.5g p.o. for 6 days, clinical effect was poor
18. AM, 63 F, 47.5 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	Before CXM-AX treatment, CTM 2g i.v.d. for 4 days, clinical effect was recurred
19. T T, 43 M, 71 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg × 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 0.78 from duodenal juice, no growth after treatment, eradicated	Excellent	None	

Table 3-2 Clinical efficacy of cefuroxime axetil (CXM-AX) on biliary tract infection after oral administration

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	Cefuroxime axetil Daily dose, duration, total dosis	Isolated organisms, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
20. A H, 30 F, 53.5 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 6.25, 1.56 from duodenal juice, no growth after treatment, eradicated	Good	None	Before CXM-AX treatment, CEZ 2 g i.v.d. for 15 days, clinical effect was recurred
21. T S, 36 M, 59.5 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	
22. M S, 36 F, 70 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 6 days, 9.0 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	Before CXM-AX treatment, CEZ 2 g i.v.d. for 5 days, clinical effect was poor
23. Y T, 34 F, 53.5 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Before CXM-AX treatment, <i>E. coli</i> (+) 3.13, 1.56 from ERCP bile, no growth after treatment, eradicated	Good	None	
24. K F 55 M, 63.5 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 5 days, 7.5 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Fair	None	Before CXM-AX treatment, CTM 2 g i.v.d. for 10 days, clinical effect was good, CCL 1.5 g p.o. for 12 days, clinical effect was recurred
25. S T, 47 F, 70.5 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis	1.5 g (500 mg $\times$ 3), 10 days, 15.0 g	Not tested before treatment, no growth after treatment, unknown	Good	None	

Table 4 Summary of clinical efficacy after cefuroxime axetil (CXM-AX) administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Skin and soft tissue infection	7	2	5	0	0	100.0 %
Acute mastitis	6	2	4	0	0	100.0 %
Cholecystitis (cholelithiasis)	12	2	9	1	0	91.7 %
Total	25	6	18	1	0	96.0 %

Table 5 Correlation of clinical effects and isolated organisms after cefuroxime axetil (CXM-AX) administration

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
1. Single infection					
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	6	1	5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1	0	0
2. Mixed infection					
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	1	0	0
<i>Escherichia coli</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	0	0
No growth or not tested cases	11	1	9	1	0
Total	25	6	18	1	0

Total no. of strains were 17 strains

Table 6 Cefuroxime concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after oral administration of 500 mg of cefuroxime axetil (CXM-AX)

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks	Cefuroxime concentration at indicated time after cefuroxime axetil administration		
		Common duct bile (µg/ml)	Gall bladder bile (µg/ml)	Gall bladder wall (µg/g)
14. SM, 44 M, 60 kg	Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis, cystic duct was obstructed, slight inflammatory degree of gall bladder wall	trace at 98 _{min}	trace at 105 _{min}	trace at 105 _{min}
15. HE, 41 F, 75 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis, cystic duct was obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall was phlegmonous moderate	1.01 at 101 _{min} 1.30 at 102 _{min}	0.39 at 120 _{min}	1.56 at 120 _{min}
16. MM, 64 M, 76 kg	Acute cholecystitis with cholecystolithiasis, liver cirrhosis and adhesion of intestine after gastrectomy due to gastric ulcer, cystic duct was not obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall was phlegmonous moderate	3.44 at 46 _{min} 3.54 at 48 _{min}	2.24 at 49 _{min}	0.96 at 49 _{min}

Determination method was thin layer disc bioassay with *Bacillus subtilis* ATCC6633 as test organism

Table 7 Laboratory findings of patients before and after administration of cefuroxime axetil (CXM-AX)

Case No. Age, Sex	RBC (10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-phos		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 81 F	414	431	11.3	11.6	37.5	37.0	9,100	4,300	35	25	30	20	7.6	6.6	18.5	11.3
2 67 M	395	373	11.5	11.1	37.5	36.5	10,300	4,900	55	40	88	35	11.3	10.6	19.3	11.3
3 64 F	389	405	12.1	12.5	40.0	38.5	8,500	4,000	35	25	25	20	8.3	7.1	16.3	11.3
4 77 M	425	430	12.7	12.6	40.5	39.5	8,400	4,100	45	35	35	25	9.8	8.4	10.5	10.1
5 11 M	485	490	13.6	13.7	41.0	40.0	9,600	4,100	18	20	15	15	5.1	4.8	11.5	10.3
6 52 M	505	500	15.3	15.1	43.0	40.0	9,100	3,900	35	30	25	20	7.6	7.1	12.5	11.0
7 65 F	448	451	13.6	13.7	41.0	40.0	7,900	5,000	18	15	15	10	3.6	7.1	9.8	10.1
8 33 F	455	450	14.1	13.9	40.5	39.5	10,700	4,900	20	15	15	10	5.6	5.1	18.5	11.3
9 26 F	444	450	13.1	13.3	38.5	39.0	8,700	4,500	20	18	15	10	6.8	7.1	11.5	11.3
10 44 F	433	438	12.5	12.3	37.5	38.0	7,800	4,900	25	20	20	18	6.7	5.5	11.5	9.8
11 26 F	455	460	14.3	14.1	40.0	39.5	10,500	4,000	25	10	15	10	7.7	6.3	11.3	9.8
12 29 F	455	459	14.5	14.4	38.0	37.5	7,800	4,300		10		8		6.5	11.3	9.8
13 36 F	435	448	13.3	13.6	37.5	38.5	7,800	4,000	18	13	15	10	6.6	5.8	12.5	11.0
14 44 M	456	445	14.6	14.8	40.5	40.0	6,500	5,600	35	28	30	19	7.6	5.5	16.3	15.8
15 41 F	458	438	14.6	13.9	40.5	39.5	8,500	4,300	28	19	25	15	7.8	6.3	9.8	15.3
16 64 M	515	489	15.9	15.1	43.5	40.0	8,900	6,600	40	35	30	28	7.3	5.6	15.7	11.3
17 54 F	430	441	13.8	13.9	41.0	40.5	7,900	4,300	35	25	30	18	7.6	5.5	11.3	10.5
18 63 F	456	448	14.3	13.9	40.5	37.5	9,100	5,300	30	20	28	13	6.9	5.5	11.5	15.1
19 43 M	503	501	16.1	15.9	41.5	40.5	7,100	4,800	31	25	25	20	7.7	7.1	9.8	11.3
20 30 F	443	455	13.5	13.7	39.5	38.0	7,300	4,100	25	20	20	10	7.1	7.0	11.3	11.1
21 36 M	505	495	16.1	15.9	42.5	40.5	8,100	4,100	35	25	25	15	8.3	8.1	15.1	11.3
22 36 F	434	425	12.4	12.1	38.5	38.0	8,300	5,800	33	25	25	15	7.1	6.6	15.1	11.3
23 34 F	450	439	14.5	13.8	40.0	37.5	7,800	4,100	20	15	10	10	6.7	7.7	11.3	13.5
24 55 M	485	470	13.6	13.5	39.5	38.0	9,100	7,800	45	38	35	25	7.3	5.3	18.1	15.6
25 47 F	430	445	13.9	14.1	41.0	39.0	9,700	6,500	35	18	25	15	7.7	5.8	18.1	11.3

B: Before, A: After treatment of cefuroxime axetil

内服投与で、投与期間は1例が7日間、1例が8日間、他は5日間であった。起炎菌として4例の膿汁の培養により各2株の *S. aureus* と *S. epidermidis* を得た。CXM の MIC は、*S. aureus* が 10⁸ cells/ml で 1.56 および 3.13 μ g/ml、10⁶ cells/ml では 0.78 および 3.13 μ g/ml であった。*S. epidermidis* では 10⁸ cells/ml で 1.56、10⁶ cells/ml で 0.78 μ g/ml を認めた。併用療法として、3例は切開、ドレナージを施行、1例は膿汁穿刺、1例は冷湿布を施行したが、他の1例は特に併用治療を施行しなかった。

臨床効果は著効2例、有効4例で、やや有効無効例はなく、副作用および CXM-AX によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

一部の興味ある症例について略記する。

症例 11 見○直○、26 歳、女、体重 56.5 kg

2 年前より左乳腺の腫瘤に気付いていたが放置していた。昭和 59 年 11 月 25 日、出産後、授乳に伴って腫

瘤が大きくなり、昭和 60 年 1 月 17 日、腫瘤摘出を施行し、アデノーム及び授乳期乳腺炎との診断を得た。術後感染予防として CCL 500 mg、1 日 3 回内服を 12 日間施行していたが、創感染が現れ、発熱および排膿が著明となり 1 月 23 日、切開ドレナージを施行せるも軽快せず、1 月 29 日より CXM-AX 500 mg、1 日 3 回 7 日間投与する。1 月 28 日の膿汁培養にて *S. aureus* を得たが CXM の MIC は 3.13 μ g/ml を認めた。CXM-AX 内服後 3 日にて菌の培養は陰性となり、症状も軽快し著効と判定した。副作用および CXM-AX によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

3. 急性および亜急性胆嚢炎

Table 3-1、3-2 にしめす如く、12 例に使用を試みた。全例入院患者である。CXM-AX の投与は 1 回 500 mg、1 日 3 回の食後内服で、投与期間は 1 例が 6 日間、1 例が 10 日間であるが、他の 10 例は 5 日間投与であった。これらの症例は、全例胆石を有しており、右上腹痛

等の症状にて受診し、超音波診断その他の方法にて胆石を発見され、手術をすすめられて外科を受診した患者である。

起炎菌の得られた症例は十二指腸ゾンデによる十二指腸液の培養により2例、内視鏡による経十二指腸逆行性胆管造影(ERCP)の際の胆汁培養による2例、計4例よりそれぞれ少量の *E. coli* を得た。CXM の MIC は、 10^3 cells/ml にて $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml では $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ を認めた。

臨床効果は著効2例、有効9例、やや有効1例をしめた。副作用および CXM-AX によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

全例 CXM-AX による治療にて症状軽快後手術を施行した。手術時に胆嚢胆汁を採取し、一部は培養して起炎菌の検索をおこない、他は遠心沈澱後沈渣を鏡検して白血球数を検索した。手術時胆嚢胆汁の培養は全例陰性であり、CXM-AX 投与前に起炎菌の *E. coli* を認めた4例は、全例菌の消失を認めた。白血球は一部では多数を認めたが、大部分は中等量の存在を認めた。

CXM-AX 投与前に軽度の肝障害を認めた症例も CXM-AX 投与後に軽快を認めた。

症例 14~16 の3例において、手術前 CXM-AX 500 mg を頓用せしめ、術中に採取した胆汁および胆嚢壁内の CXM 濃度を測定した。この結果については後にまとめてしめす。

若干の症例について略記する。

症例 14 牧○茂○, 44 歳, 男, 体重 60 kg

昭和 59 年 10 月 22 日, 右上腹部痛があり, 10 月 24 日, 超音波診断にて胆石を発見されて受診, 11 月 8 日, 筋性防禦, 圧痛があるため, CXM-AX 500 mg, 1 日 3 回 5 日間内服投与し, 11 月 10 日入院した。症状は内服後 4 日にて消失し, 有効と判定した。11 月 13 日, 手術を施行した。手術前 CXM-AX 500 mg を頓用せしめ, 98 分後の総胆管胆汁, 105 分後の胆嚢内胆汁および胆嚢壁の CXM 濃度を測定したが, 濃度はすべて測定限界以下であった。胆嚢壁の充血, 肥厚等の変化は軽度であったが, 胆嚢胆汁には中等度の白血球があり, 胆汁の培養は陰性であって, 起炎菌は不明であった。術後は感染防止のために Cefmetazole (CMZ) 2g, 1 日 2 回の点滴静注を施行した。

症例 15 江○久○, 41 歳, 女, 体重 75 kg

昭和 59 年 10 月 23 日, 右上腹部痛があり, 超音波診断にて胆石を発見され, 10 月 25 日より急性胆嚢炎として CCL 500 mg, 1 日 3 回 14 日間内服し, 一時軽快せるも再発し, CXM-AX 500 mg 1 日 3 回内服に変更し 5 日間投与した。11 月 8 日施行した ERCP 時の胆汁の

培養により少量の *E. coli* を得た。CXM の MIC は 10^8 cells/ml にて $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml にて $1.56 \mu\text{g/ml}$ をしめた。11 月 12 日入院, CXM-AX 投与後 3 日間にて症状は軽快し有効と判定した。11 月 15 日胆嚢摘出術を施行した。胆嚢壁の変化は肥厚, 充血中等度にて, 胆嚢胆汁には多量の白血球が存在していたが菌の培養は陰性であり, 起炎菌の消失を認めた。手術前 CXM-AX 500 mg を頓用せしめ内服後 101 および 102 分後の総胆管胆汁内 CXM 濃度は 1.01 および $1.30 \mu\text{g/ml}$ をしめた。内服後 120 分に摘出した胆嚢の胆汁内濃度は $0.39 \mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁は $1.56 \mu\text{g/g}$ をしめた。術後は Cefotiam (CTM) 2g, 1 日 2 回の点滴静注により感染防止を施行した。

症例 16 三○政○, 64 歳, 男, 体重 76 kg

10 年前, 急性虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎にて手術を受け, その後腸管癒着症および肝硬変症にて治療を受けていた。昭和 59 年 11 月 15 日, 右上腹部痛があり胆石を発見されている。12 月 13 日, 筋性防禦, 圧痛著明となり入院し, 急性胆嚢炎として CXM-AX 500mg, 1 日 3 回, 5 日間投与を受ける。2 日後症状は軽快し著効と判定する。12 月 20 日, 胆嚢摘出術を施行し, 胆嚢の変化は著明で, 周辺に充血癒着も著明であったが, 胆嚢胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。胆汁内に多数の白血球を認めた。術前 CXM-AX 500 mg 頓用後 46 および 48 分後の総胆管胆汁内 CXM 濃度は 3.44 および $3.54 \mu\text{g/ml}$ をしめし, 49 分後に摘出した胆嚢内胆汁は $2.24 \mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁は $0.96 \mu\text{g/g}$ を認めた。術後は Latamoxef (LMOX) 2g 1 日 2 回の点滴静注投与をおこなった。

症例 19 常○毅○, 43 歳, 男, 体重 71 kg

昭和 59 年 5 月頃より時折右上腹部痛があり, 昭和 60 年 5 月 10 日, 超音波診断にて胆石を発見され, 5 月 17 日十二指腸液培養にて少量の *E. coli* を認めた。5 月 20 日より腹痛があり, 5 月 21 日入院, CXM-AX 500 mg 1 日 3 回 5 日間内服投与を施行した。1 日後疼痛は消失, 3 日にて筋性防禦も消失し, 著効と判定した。5 月 27 日, 胆嚢摘出術を施行した。胆嚢壁の変化は中等度で, 胆嚢胆汁の培養は陰性で菌の消失を認めたが, 胆汁内に中等量の白血球を認めた。起炎菌に対する CXM の MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて 3.13 および $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例 20 長○英○, 30 歳, 女, 体重 53.5 kg

昭和 60 年 5 月 13 日, 右上腹部痛があり, 超音波診断にて胆石を発見され, 内科に入院, Cefazolin (CEZ) 2g 点滴静注 15 日間投与を受く。一時軽快せるも再発し, 5 月 31 日, 十二指腸液の培養により少量の *E. coli*

を得たが CXM の MIC は、 10^8 , 10^8 cells/ml にて 6.25 および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。6 月 3 日、手術の目的にて外科に転科、圧痛および軽度の筋性防禦があり胆嚢炎として CXM-AX 500 mg 1 日 3 回 5 日間内服せしめ、4 日後症状は消失し、有効と判定した。6 月 11 日手術を施行し、胆嚢の変化は軽度であったが、胆嚢胆汁の培養は陰性で起炎菌の消失を認めたが、胆汁内の白血球は中等量を認めた。術後は LMOX 2g, 1 日 2 回の点滴静注を施行した。

症例 23 高〇由〇, 34 歳, 女, 体重 53.5 kg

昭和 60 年 6 月頃より、時折右上腹部痛があり、7 月 15 日胆石を発見され、7 月 18 日 ERCP を施行した。この際の胆汁より少量の *E. coli* を得た。CXM の MIC は 10^8 , 10^8 cells/ml にて 3.13 および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。7 月 22 日入院、軽度の圧痛および筋性防禦があり CXM-AX 500 mg 1 日 3 回内服 5 日間を施行した。4 日にて症状消失し有効と判定した。8 月 1 日手術を施行、胆嚢の変化は軽度であったが、胆嚢胆汁の培養は陰性で起炎菌の消失を認め、胆汁内に中等量の白血球を認めた。

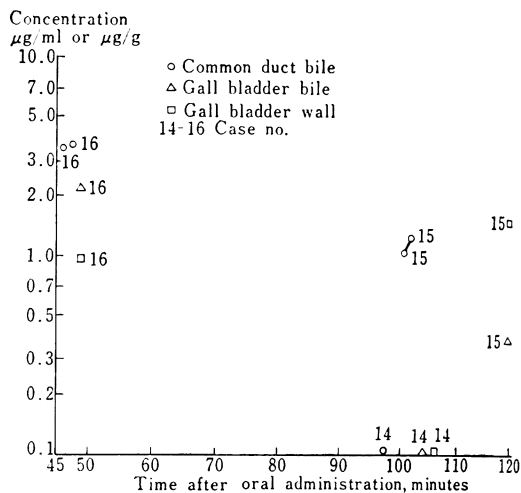
症例 24 古〇宏〇, 55 歳, 男, 体重 63.5 kg

昭和 60 年 7 月 9 日、右上腹部痛にて内科に入院、急性胆嚢炎として CTM 2g 点滴静注 10 日間に軽快、CCL 500 mg 1 日 3 回内服 12 日間の施行を受けたが、胆石を発見され、胆嚢炎再発のため 7 月 31 日、外科に転科した。圧痛および筋性防禦著明のため CXM-AX 500 mg 1 日 3 回 5 日間内服投与を施行した。4 日にて筋性防禦は消失せるも圧痛は持続し、やや有効と判定した。8 月 5 日、手術を施行したが、胆嚢壁は高度の充血、肥厚をしめし、胆嚢内に膿性胆汁があり、白血球は多数を認めたが、胆汁の培養は陰性で起炎菌は不明であった。術後は CMZ 2g の点滴静注を施行した。

4. 症例のまとめ

Table 4 に CXM-AX の臨床成績をまとめてしめた。また Table 5 には分離された菌と臨床効果との関係をしめた。全例 25 例中、著効 6 例、有効 18 例、やや有効 1 例、無効例はなく有効率 96.0% を認めた。分離された起炎菌は 17 株で、14 例より分離され、11 例は単数菌で 3 例は 2 種の菌の複数菌感染であった。分離菌は *E. coli* 9 株、*K. pneumoniae* 3 株、*S. epidermidis* 3 株、*S. aureus* 2 株であったが、このうち *E. coli* と *K. pneumoniae* の混合感染が 2 例、*E. coli* と *S. epidermidis* の複数菌感染が 1 例であった。CXM の MIC は *E. coli* の 1 株のみが 10^8 cells/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ をしめたが、他はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であって、CXM-AX 投与によって全株が除菌された。起炎菌の不明な症

Fig. 2 Cefuroxime concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after oral administration of 500 mg of cefuroxime axetil



例は 11 例であった。

Table 7 に CXM-AX 投与前後の臨床検査値成績をまとめてしめた。CXM-AX 投与前の検査成績で肝機能の低下例が若干認められるが、本剤投与により悪化した症例はなく、かかる症例でも安全に投与が可能であった。全例において CXM-AX によると思われる臨床検査値の異常は認められず、また全例においてアレルギー、循環器系、消化器系、泌尿器系等の副作用は認められなかった。

5. CXM-AX 投与後の人組織内濃度

Table 6 および Fig. 2 に CXM-AX 500 mg 内服後の胆道系感染症における胆汁および胆嚢壁内の CXM 濃度をしめた。

測定症例数は 3 例と少ないが、測定結果を述べると、症例 14 では、内服後 98 分の総胆管胆汁濃度、内服後 105 分の胆嚢胆汁濃度および胆嚢壁濃度ともすべて測定限界以下であった。症例 15, 16 の総胆管胆汁では、内服後 46~102 分に 4 検体に検索し 1.01~3.54 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 $2.32 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ をしめた。胆嚢内胆汁は 49 分および 120 分後で 2.24 および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 1.32 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁は 0.96 および 1.56 $\mu\text{g/g}$ 、平均 1.26 $\mu\text{g/g}$ を認めた。

III. 考 按

内服用抗生剤は、注射剤とくに静注剤に比べて、体内吸収の面で不利であるのは当然であるが、一部の重症例を除いて、とくに外来症例では、比較的容易に投与が可能であり、また数回に亘り内服せしめることにより、高

濃度には至らなくとも、持続的に血中濃度を維持することが可能であって、重篤なアレルギー反応を呈することが少ない反面、食欲不振、嘔吐、下痢等の消化器障害を起す欠点があるといえる。

現在、広く使用されている内服抗生剤は、マクロライド系の Erythromycin (EM), Josamycin (JM) など、テトラサイクリン系の Doxycycline (DOXY), Minocycline (MINO) など、ペニシリン系の Ampicillin (ABPC), Amoxycillin (AMPC), Bacampicillin (BAPC) などに加えて、セファロスポリン系の Cephalixin (CEX), Cefradine (CED), Cefatrizine (CFT), Cefroxadine (CXD), Cefadroxil (CDX), Cefaclor (CCL) などがあるが、一部の薬剤を除いて、主としてグラム陽性菌を対象として使用されている。グラム陰性桿菌群に対する薬剤としては、最近開発された Cephem 系内服剤および合成抗菌剤があるが、近年、これらに対する耐性菌が多く指摘され、また常在菌あるいは弱毒菌と称せられる起炎菌による所謂、日和見感染症が問題となり、とくに高齢人口の増加によって感染症起炎菌の様相も大きく変化して来ており、さらに一種の細菌ではなく、複数菌の感染による感染症の増加が指摘され、現在の内服抗生剤では効果が期待出来ない治療困難な感染症が多くなって来ているといわれている。

近年における Cephem 系抗生剤の進歩、発達は目ざましく、グラム陽性球菌に対する強い抗菌力を *E. coli* などのグラム陰性桿菌にまで拡げた第一世代の Cephem 剤に続き、グラム陰性桿菌群に対する抗菌力を飛躍的に高めるか、または Cephamycin などの如く、耐性菌の形成する β -lactamase に対する抵抗性を有する第二世代の Cephem 剤、さらに第二世代の抗菌力と抗 β -lactamase 性の両者を一剤に兼ねそなえた第三世代の Cephem 剤が開発されて来ている。しかし、これらは第一世代を除いてすべて注射剤であって、内服用製剤は第一世代にとどまっているのが現状であった。

Cefuroxime (CXM)⁶⁾ は、グラム陽性球菌群より、グラム陰性桿菌群に対する幅広い抗菌スペクトラムを有し、各種の β -lactamase に抵抗性を有する安全性の高い注射用 Cephalosporin 剤として現在広く使用されている Cephem 系抗生剤である。本剤は β -lactamase 産生菌に対して抗菌力をしめし、*E. coli*, *Klebsiella* の Cephalosporin 耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力をしめす。*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* には第一世代の Cephalosporin に比して強い抗菌力をしめすが、緑膿菌に対しては抗菌性をしめさない。またこの抗 β -lactamase 性は大部分の菌の産生するものに安定であるが *Bacteroides fragilis* の一部の菌の

産生する β -lactamase には分解される。Cephem 系抗生剤の分類では第二世代に属することになるが、第三世代の Cephem 剤の共通の欠点として、グラム陽性菌、とくに *S. aureus* に対する抗菌力が弱いことが指摘され、近年、第三世代 Cephem 剤の使用量が増加するにつれて、耐性 *S. aureus* の増加が懸念されて来ている。したがって CXM は使い易い Cephem 系抗生剤であり、現在広く使用されているわけである。

CXM は経口投与では殆んど吸収されず、エステル化することにより経口用として開発されたのが Cefuroxime axetil (CXM-AX) である。CXM-AX はそれ自体は抗菌力をしめさないが、内服により腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収されて抗菌作用を発揮する。したがって CXM-AX の抗菌作用は CXM そのものであるといえる。

CXM-AX 内服時の血中および尿中への移行は空腹時よりも食後投与の方が高く、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排泄される。250 mg あるいは 500 mg 食後投与時の最高血中濃度は投与後 2~2.5 時間で 3.0 $\mu\text{g/ml}$ および 5.2 $\mu\text{g/ml}$ をしめす。尿中排泄率は投与後 6 時間までに 250 mg で約 47%, 500 mg で約 51% を認めている。ヒトの血清蛋白結合率は 35.0% である。T-tube 施行時の胆汁中濃度は 250 mg 投与後 4 時間でピークに達し 2.09 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、500 mg 投与では 5 時間、4.31 $\mu\text{g/ml}$ をしめすとされている。また喀痰中には 500 mg 投与後 0.27~0.46 $\mu\text{g/ml}$ を認め、扁桃、上顎洞粘膜、皮膚等への移行も良好である⁴⁻¹⁰⁾。

これらの結果より CXM-AX は、皮膚、軟部組織感染症、胆道系感染症などの軽症あるいは中等症の外科的感染症に対して幅広い適応があるものと考えられ、効果が期待出来る薬剤であるといえる。CXM-AX の投与量および投与間隔は、1 回 500 mg, 1 日 3 回の食後投与が望ましいといえる。今回の検索における投与方法はこの方法により 5~10 日間の投与を施行した。

臨床効果は Table 1 より Table 3 にしめす如くであるが、著効 6 例、有効 18 例、やや有効 1 例（有効率 96.0%）をしめした。起炎菌の分離された症例は 14 例で 17 株を得たが、グラム陽性菌は *S. aureus* 2 株、*S. epidermidis* 3 株の 5 株を得、グラム陰性菌は *E. coli* 9 株、*K. pneumoniae* 3 株、計 12 株であった。CXM の MIC は *E. coli* の 1 株が 10^8 cells/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ をしめしたが、他はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。このことは CXM の有効性ととも本剤の有用性をしめしているといえる。

項目別に若干の考察を加えると、皮膚、軟部組織感染

症は、外科および皮膚科領域で取扱われる疾患であるが、一般に多く遭遇する疾患の、癰、癰、癰疽等は除き、比較的グラム陰性菌感染の多い腹壁膿瘍等に使用した。本剤の抗菌力よりみて蜂窩織炎、痔瘻、肛門周囲膿瘍等にも有用性が期待されると考えられる。また形成外科等の術後感染防止にも熱傷等の感染にも有効であろう。

Table 2 にしめしたのは急性乳腺炎である。Cephem系抗生剤の乳汁への移行は不良であるとされ、乳腺炎には、マクロライド系等の使用が望ましいとされている¹¹⁻¹⁴⁾。しかし急性乳腺炎患者の大部分は授乳中の母親であり、乳汁移行の良好な薬剤の投与は、乳児に対する影響が考えられ、特に一侧の乳腺炎では他側の乳房よりの授乳は可能なことが多く、母乳授乳の意義よりみても可能であれば授乳は中止すべきでないと考えられる。また乳汁移行の検索は正常な乳汁により検索されており、乳腺炎に感染した母乳への移行が、正常と同一であるかは不明である。著者らの以前におこなった CCL の検索では¹⁴⁾、少数例であるが感染乳汁への移行は正常乳汁に比して良好なことを認めており CXM-AX も同様と考えられ、今後機会をみて検索を試みる予定であるが、Table 2 にしめす如く全例に有効を認めていることより、CXM-AX は急性乳腺炎に有用な薬剤であると考えている。

胆道系感染症とくに胆嚢炎は現在増加している疾患の一つである。食生活の変化、高齢人口の増加がその一因と考えられるが、胆石症の増加も関連あるものと考えられる。胆嚢炎の原因は細菌感染のみではないが、細菌の存在は胆嚢炎を悪化させるので、抗生剤の投与が必要であるとされている。胆汁より分離される細菌は近年グラム陰性桿菌が多いとされ、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* が多く分離されている。一方、胆道系感染症に対する抗生剤の選択は、胆汁移行の良好な薬剤が有用であるとされ、各種抗生剤の胆汁への移行が検討されている。著者らも各種抗生剤について、主として手術に際して採取した試料によって胆汁および胆嚢壁への移行を検索して来た¹⁵⁻¹⁹⁾。CXM-AX についても少数であるが検索をおこない、総胆管胆汁 $2.32 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁では $1.32 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁 $1.26 \mu\text{g/g}$ を得た。いずれも 500 mg 内服後の CXM 濃度である。これらの数値は注射剤に比しては低濃度であるが、CXM の MIC よりみて充分な量であるといえよう。

胆道系感染症とくに胆嚢炎においては、起炎菌の検索が手術時以外には困難であり、今回の検索の如く、術前に CXM-AX による治療をおこなった症例では、術中に採取した胆汁の培養は陰性のことが大部分で、もし得られても菌交代の問題もあり、起炎菌と決定することは

困難である。したがって、十二指腸ゾンデによる十二指腸液、または ERCP により得た胆汁の培養により、起炎菌を推定する他はなく、この方法でも菌の得られることは少ないことが多い。その代りとして手術時の胆嚢胆汁中の白血球数を検索する方法がとられていることが多いが、胆汁は多量の粘液を混在しているために、尿の如く単純な沈渣鏡検は不可能であり、今回は膿性の胆汁はそのまま、粘液の比較的小さい胆汁では 1,500 rpm 5 分間の遠心沈澱後の沈澱をギムザ染色あるいはメチレンブルー染色により鏡検して白血球を検索し、少量、中等量、多数の3段階により判定したが、CXM-AX 治療後に施行した手術時の胆嚢胆汁の大部分では白血球が少量ないし中等量に検出されており、胆嚢炎の存在が認められ、しかも菌の培養が全例陰性であり、起炎菌の認められた症例では陰性化除菌されたことが認められ、臨床効果が裏付けられたものと考えられる。

副作用に関しては、アレルギー、循環・呼吸器系、泌尿器系、神経系等の何等の副作用も認められず、消化器系に関しては、内服剤であり、また抗 β -lactamase 性と強い幅広い抗菌力より考えて、下痢、軟便等の副作用が起る可能性が考えられるが、1回 500 mg、1日3回食後内服においても、また手術時の 500 mg 空腹時頓用においても、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、軟便等の何等の消化器系副作用を認めなかった。一方、投与前より肝機能の低下していた症例も認められたが、本剤によると思われる悪化例はなく、他の臨床検査値の異常も特に認められなかった。

以上の結果より CXM-AX は、皮膚、軟部組織感染症、急性乳腺、胆嚢炎などに対して、極めて有用な内服抗生剤であるといえる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、CXM-AX 内服後の胆汁および胆嚢壁内 CXM 濃度の測定に当たられた新日本実業株式会社研究所の諸氏に深謝する。

文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明: 今日の化学療法, 感染症起炎菌の動向 (清水喜八郎)。ライフサイエンス社: 3~13, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討 (横田 健)。メディカル・ジャーナル社: 3~22, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: これからの抗生物質の使い方 (日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識——適切な化学療法を行なうための基礎的背景——(五島義智子)。メディカル・ジャーナル社: 17~30, 1982
- 4) 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
- 5) 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
 - 6) WILLIAMS, P. E. O. & S. M. HARDING: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 191~196, 1984
 - 7) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRTON: Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob. Agents and Chemo ther.* 25: 78~82, 1984
 - 8) SOMMERS, DE. K.; M. V. WYK, P. E. O. WILLIAMS & S. M. HARDING: Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. *Antimicrob. Agents and Chemo ther.* 25: 344~347, 1984
 - 9) WISE, R.; S. A. BENNETT & J. DENT: The pharmacokinetics orally absorbed cefuroxime compared with amoxycillin/clavulanic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 603~610, 1984
 - 10) 奥村和夫, 遠 彦二, 福田一郎, 武田憲三, 小林順子, 加藤日出子: Cefuroxime の吸収, 体内分布, 代謝および排泄について。Chemotherapy 27 (Suppl. 6): 104~110, 1979
 - 11) BRIEN, O. & E. THOMAS: Excretion of drugs in human milk. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31: 844~854, 1974
 - 12) CECCAELLI, G.; F. CATIZONE, P. PIRILLO & M. M. CASALINO: Passage into the human milk of ampicillin after the oral administration of bacampicillin, amoxicillin and ampicillin. Current Chemotherapy, Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy. Amer. Soc. Microbiol. Vol. I: 403~404, 1978
 - 13) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cefuroxime の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27 (Suppl. 6): 600~602, 1979
 - 14) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘: Cefaclor 経口剤の使用経験。Chemotherapy 27 (Suppl. 7): 453~460, 1979
 - 15) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (Suppl. 4): 202~205, 1979
 - 16) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentrations in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 18: 980~982, 1980
 - 17) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. Proceedings of the 13th ICC, part 101, PS 4.2/4-9, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (vienna)
 - 18) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13th ICC, part 58, SE 4.2/5-6, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (vienna)

CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION IN INFECTIOUS DISEASES IN SURGICAL FIELDS

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

(Franciscan Missionaries of Mary)

Sapporo, Japan

Cefuroxime, with relatively broad antibacterial spectrum, stability to many beta-lactamases and proven safety, has an established place in antibacterial therapy. However, like many other cephalosporins, its clinical application is handicapped by the need for parenteral delivery. Recent work has led to the development of cefuroxime axetil, the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime, a derivative which is well absorbed from the gastrointestinal tract and promptly cleaved to cefuroxime thereafter. Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), in a dose of 500 mg, was given after meal by oral administration 3 times a day for 5-10 days in infectious diseases in surgical fields. The patients were 13 outpatients including 7 cases of skin and soft tissue infections and 6 cases of acute mastitis and hospitalized 12 patients with acute or subacute cholecystitis complicated with cholecystolithiasis. Clinical response was rated as excellent in 6 cases, good in 18 cases, and fair in 1 case. No adverse effects were observed.

17 strains of organisms were isolated from 14 cases. They consisted of 9 strains of *Escherichia coli*, 3 strains each of *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* and 2 strains of *Staphylococcus aureus*. The MICs of CXM were under 3.13 $\mu\text{g/ml}$ with inoculum size of 10^8 and 10^6 cells/ml except that against 1 strain of *E. coli* (6.25 $\mu\text{g/ml}$ with 10^8 cells/ml).

In 3 patients with cholecystitis with cholecystolithiasis, CXM-AX was administered orally in a dose of 500 mg before the operation, and bile samples and gall bladder specimens were taken during the operation. The CXM concentration was determined by bioassay with *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism. CXM concentrations in common duct bile ranged from 1.01 to 3.45 $\mu\text{g/ml}$ (2.32 ± 1.35 $\mu\text{g/ml}$) at 46 to 102 minutes after oral administration. CXM concentrations in gall bladder bile were 0.39 and 2.24 $\mu\text{g/ml}$ (1.32 $\mu\text{g/ml}$) at 49 to 120 minutes after oral administration and those in gall bladder wall were 0.96 and 1.56 $\mu\text{g/g}$ (1.26 $\mu\text{g/g}$).

In conclusion, cefuroxime axetil appears to be a very useful drug when used for chemotherapy on skin and soft tissue infections, acute mastitis and biliary tract infectious diseases.