外科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的，臨床的検討

横山　隆・三好信和・児玉　節・竹末芳生・沖田光昭
広島大学医学部第一外科

岸　明宏・中垣　満
加計町立病院外科

新しく開発された経口用抗生剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) について，外科領域から分離された細菌に対する抗菌力を検討すると共に，皮膚軟部組織感染症に投与し，臨床効果，安全性および有用性について検討し，以下の結果を得た。

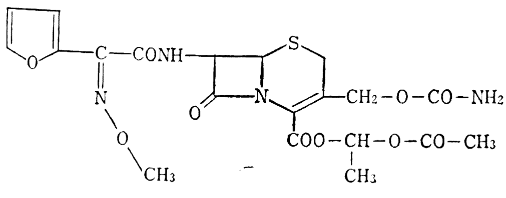
1. 抗菌力　CXM-AX は生体内で吸収された後に Cefuroxime (以下 CXM と略す) として抗菌力を発揮するため，CXM の抗菌力を測定した。教室保存の臨床分離株 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して各々の MIC のピーク値は 0.78, 3.13, 1.56 μg/ml と良好な抗菌力を示した。

2. 臨床成績　皮膚軟部組織感染症 21 例 (癤，皮下膿瘍，感染性アテローム 8 例，蜂窩織炎 5 例，創感染 6 例，その他 2 例) に使用した。その結果，著効 2 例，有効 17 例，やや有効 2 例で有効率 90.5% であった。細菌の消長を検討した 13 症例中 12 例で菌が消失し，細菌の消失率は 95.0% と高率で，本剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

以上より，本剤は外科領域の皮膚軟部組織感染に対して有用な抗生剤と考えられた。

Cefuroxime axetil (以下 CXM-AX と略す) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン剤で，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[1]。本剤は Fig. 1 の様な構造を有し，それ自体は抗菌作用を有さないが，経口投与されると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[2]。本剤の特徴は β-lactamase に安定であるので，抗菌スペクトルが広く，従来の経口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* にも抗菌力を示すことである[2]。我々は本剤の外科臨床分離株に対する抗菌性について検討を加えるとともに，外科感染症主として皮膚軟部組織感染症例に本剤を投与し若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

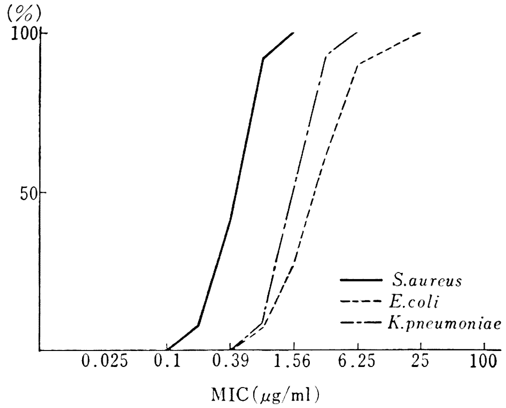


I. 抗　菌　力

1. 測定法

CXM-AX は生体内では CXM として抗菌力を発揮するため，CXM の抗菌力を測定した。臨床分離保存の

Fig. 2 Susceptibility distribution of clinically isolated to CXM (Cumulative)



MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
S. aureus		1	4	6	1				
E. coli				1	4	6	5	1	1
K. pneumoniae				1	6	5	1		

Table 1-1 Clinical results of CXM-AX therapy

Case No.	Age & Sex	Infection (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage schedule: Daily dose(g)	Dosage schedule: Duration (days)	Dosage schedule: Total dose(g)	Combined surgery	Clinical course	Clinical evaluation	Bacteriological effectiveness	Side effect
1	32 F	Phlegmone on the hip (D.M. SLE)	*S. aureus*	0.75	5	3.75	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
2	41 M	Phlegmone on the face	*Streptococcus* sp. *B. fragilis*	0.75	$5\frac{2}{3}$	4.25	Puncture	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
3	76 F	Wound infection (Post ope Appe.)	*S. epidermidis* *Enterococcus* sp.	0.5	8	4.0	Incision & drainage	Wound healed	Good	Eradicated	None
4	54 F	Lymphadenitis purulenta at the neck	No growth	0.75	7	5.25	Puncture	Pus discharge decreased	Fair	Unknown	None GOT 50→100 GPT 50→118
5	24 M	Wound infection (Sigmoid volvulus)	*E. cloacae* *K. pneumoniae*	0.75	6	4.5	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
6	32 F	Wound infection (Intra abdominal abscess)	*S. aureus*	0.5	6	3.0	None	Pus discharge decreased	Fair	Unchanged	None
7	35 M	Subcutancous abscess (Injury)	*S. epidermidis*	0.5	4	2.0	None	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
8	33 M	Periproctal abscess	*E. coli* *Bacteroides* sp.	0.75	$5\frac{2}{3}$	4.25	Incision & drainage	Pyorrhea(−)	Good	Eradicated	None
9	27 M	Infectious atheroma	*E. coli*	1.0	7	7.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Excellent	Eradicated	None
10	49 M	Infectious atheroma	No growth	1.0	2	2.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Unknown	None
11	34 F	Infectious atheroma	*S. epidermidis*	0.5	5	2.5	Incision & drainage	Pus discharge disappear	Good	Eradicated	None
12	45 M	Fruncle of the hip	*E. faecalis* *C. freundii*	1.0	7	7.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None

Table 1-2 Clinical results of CXM-AX therapy

Case No.	Age & Sex	Infection (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage schedule			Combined surgery	Clinical course	Clinical evaluation	Bacteriological effectiveness	Side effect
				Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)					
13	21 M	Fruncle of the hip	*S. epidermidis*	1.0	3	3.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
14	66 M	Fruncle of the hip	*S. hominis* *Streptococcus* sp.	1.0	3	3.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
15	35 M	Fruncle of the hip	*E. coli* *K. pneumoniae*	1.0	5	5.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
16	35 M	Panaritium	Unknown	1.0	8	8.0	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None
17	76 M	Phlegmone on the leg (D.M.)	Unknown	1.0	8	8.0	Debridement	Local lesion improved	Good	Unknown	None
18	72 M	Phlegmone on the knee	Unknown	1.0	8	8.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Unknown	None
19	44 M	Wound infection (Burn)	No growth	1.0	12	12.0	None	Pus discharge disappear	Excellent	Unknown	None
20	67 M	Wound infection (Burn)	Unknown	1.0	7	7.0	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None
21	58 F	Wound infection (Injury)	Unknown	1.0	3	3.0	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None

S. aureus 12 株, *E. coli* 18 株, *K. pneumoniae* 13 株について, CXM の発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法[2]に従い, 測定した。

2. 測定成績

CXM の *S. aureus* (12 株) に対する抗菌力は Fig. 2 に示すように 0.2〜1.56 μg/ml の MIC 分布を示し, ピーク値は 0.78 μg/ml であった。*E. coli* (18 株) に対する抗菌力は 0.78〜25 μg/ml とやや広い MIC 分布を示し, ピーク値は 3.13 μg/ml であった。*K. pneumoniae* (13 株) に対する抗菌力は 0.78〜6.25 μg/ml の MIC 分布を示しピーク値は 1.56 μg/ml であった。

II. 臨床的検討

対象は皮膚軟部感染症を主体とする臨床症例 21 名で, 症例の一覧表を Table 1 に示す。性別は男性 15 例, 女性 6 例で, 年齢は 21 歳から 76 歳 (平均 46 歳) であった。疾患の内訳は癤, 皮下膿瘍, 感染性アテローム 8 例, 蜂窩織炎 5 例, 創感染 (含熱傷後) 6 例, 頸部リンパ節炎, 肛門周囲膿瘍各 1 例であった。この内 15 例に対し外科的処置を加えた。

1. 投与方法

CXM-AX の投与方法は 250 mg を 1 日 2〜4 回経口投与し, 投与期間は 2〜12 日 (平均 6 日), 総投与量は 2.0〜12.0 g (平均 5.0 g) であった。

2. 効果判定

臨床効果の判定には, 臨床症状あるいは起因菌の消失を目安とし, 3 日以内を著効, 5 日以内を有効, 7 日以内をやや有効, それ以外は無効とした (Table 2)。治療症例 21 例中著効 2 例, 有効 17 例, やや有効 2 例で有効率は 90.5% であった (Table 3)。

やや有効例は症例 4 と症例 6 であった。症例 4 は頸部化膿性リンパ節炎で本剤 250 mg を 1 日 3 回, 7 日間投与した。頸部の腫脹は軽減し排膿も減少するも完全には消失せずやや有効と判定した。症例 6 は腹腔内膿瘍後創感染で本剤 250 mg を 1 日 2 回, 6 日間投与した。局所症状は軽快するも排膿が持続しやや有効と判定した。検出菌は *S. aureus* であったが, 病巣の瘻孔化が同部への薬剤到達を妨げたものと考えられた。

Table 2 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days

Table 4 Bacteriological responses of CXM-AX

	No. of strains	Responses		Eradication rate (%)
		Eradicated	Unchanged	
S. aureus	2	1	1	50
S. epidermidis	4	4		100
S. hominis	1	1		100
Streptococcus spp.	2	2		100
Enterococcus spp.	2	2		100
Sub total	11	10	1	90.1
E. coli	3	3		100
K. pneumoniae	2	2		100
C. freundii	1	1		100
E. cloacae	1	1		100
Sub total	7	7	0	100
Bacteroides sp.	2	2		100
Total	20	19	1	95.0

Table 3 Clinical result of CXM-AX

	No. of cases	Effectiveness			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Superficial soft tissue infection	(19)				
Fruncle, abscess & infectious atheroma	8	1	7		
Cellulitis	5		5		
Wound infection	6	1	4	1	
Others	(2)				
Lymphadenitis	1			1	
Periproctal abscess	1		1		
Total	21	2 (90.5%)	17	2	0

3. 細菌学的効果

検出菌種は 10 種で Table 4 に示すように，*S. aureus* 2株，*S. epidermidis* 4株，*S. hominis* 1株，*Streptococcus* 2株，*E. faecalis* 2株，*E. coli* 3株，*K. pneumoniae* 2株，*E. cloacae* 1株，*C. freundii* 1株，*Bacteroides* sp. 2株，計 20 株が検出された。本剤投与により *S. aureus* 1株は残存するも他の 19 株はすべて除菌された。除菌率は 95.0% であった。複数菌感染は6例であったが，いずれも除菌され有効であった。外科的処置が 15 例に加えられているが好成績が得られた。

4. 副作用

自他覚的所見については投与例のいずれにも異常を認めなかった。臨床検査値異常については，本剤投与前後の臨床検査値を Fig. 3-1, 3-2 に示した。症例4に投与後肝機能検査値異常がみられた。本症例は頸部リンパ節炎例で，本剤投与後 GOT 50→100, GPT 50→118 と上昇した。しかし本例は本剤投与前より GOT, GPT の上昇を認め，投与後約1ヵ月経過しても GOT 71, GPT 115 であり，この GOT, GPT 値上昇が本剤と関連がないものと考えられた。

III. 考　　　察

CXM-AX は Cefuroxime の 1-acetoxyethyl ester 誘導体で本剤はそれ自体に抗菌作用はないが，経口投与されると腸管内で脱エステル化され，Cefuroxime (CXM) として吸収され，抗菌作用を発揮する。

CXM は β-lactamase に安定で，これまでの経口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。今回我々は外科臨床株に対する本剤の MIC を測定すると共に，外科的感染症に対する適用を検討するため 21 例の外科的感染症に対する治療効果を検討した。*S. aureus* 12 株，*E. coli* 18 株，*K. pneumoniae* 13 株に対する MIC ピーク値は，0.78, 3.13, 1.56 μg/ml であり，良好な抗菌力を示した。皮膚軟部感染 19 例，その他2例に対する臨床効果は著効2例，有効 17 例，やや有効2例，有効率 90.5% の結果が得られた。細菌学的にも 10 種 20 株が検出されたが，本剤投与により *S. aureus* 1株を除いていずれも除菌された。本治験の対象となった疾患は皮膚軟部組織感染症であり，この感染症の起因菌が主としてグラム陽性球菌，中でもブドウ球菌が主体を占めること[3]，及び比較的軽

Fig. 3-1 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX

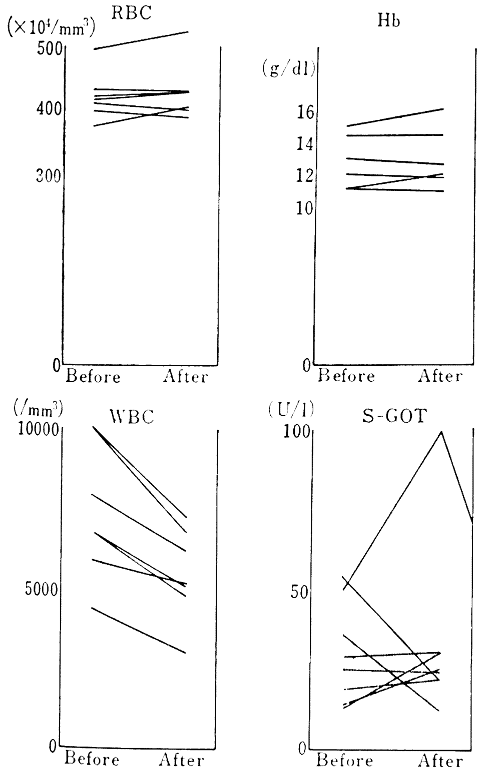
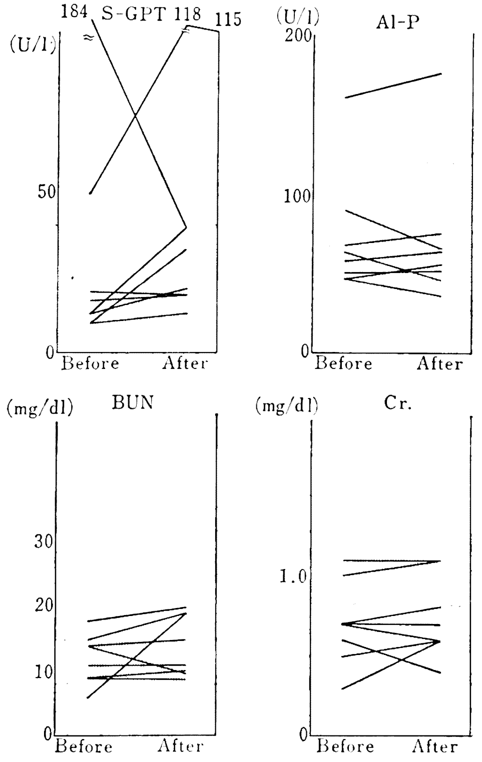


Fig. 3-2 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX



症例が多く適切な外科的処置が加えられたため高い有効率を示したものと考えられるが，本剤はセファロスポリン耐性株にも抗菌力を有し，抗菌力もすぐれているため有効性が優れているものと思われた。副作用は下痢等が報告されている[2]が本治験では全例認めなかった。また本剤投与後の GOT, GPT の上昇が1例に認められたが本剤との関連はなかった。

CXM-AX は皮膚軟部組織感染症に対して有効性が高く，副作用の少ない有用性の優れた薬剤と考えられる。

文　献

1) SOMMERS. DE. K.; M. V. WYK, P. E. O. WILLIAMS & S. M. HARDING: Parmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. Antimicrob. Agents & Chemother. 25: 344～347, 1984
2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について（1968 年制定，1974 年改訂）。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
3) 黒坂公生：ブドウ球菌感染症。日本臨床，春季増刊，感染症学の進歩：495～501, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE FIELD OF SURGERY

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE and MITSUAKI OKITA

The First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

AKIHIRO KISHI and MITSURU NAKAGAKI

Kake Municipal Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a newly developed oral antibiotic, was evaluated for its antibacterial activities against clinical isolates in the surgical field as well as for clinical efficacy, safety and usefulness in skin and soft tissue infections.

The results were as follows.

1. Antibacterial activities

As CXM-AX exerts antibacterial activity as Cefuroxime (CXM) after absorption *in vivo*, MICs of CXM were determined. CXM showed strong antibacterial activities, its peak MICs for clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* being 0.78, 3.13 and 1.56 μg/ml, respectively.

2. Clinical results

CXM-AX was used for treatment of 21 cases of skin and soft tissue infections (8 of fruncle, hypodermic abscess and infectious atheroma, 5 of phlegmone, 6 of wound infection and 2 of others). The clinical efficacy was excellent in 2, good in 17 and fair in 2, the efficacy rate being 90.5%. Among 13 cases examined for bacteriological response, bacterial strains were eradicated in 12 cases, with the eradication rate as high as 95%. Adverse events attributable to CXM-AX were not observed.

From the above results, CXM-AX is considered to be a useful drug for the treatment of skin and soft tissue infections in the surgery.