

Cefotaxime の皮膚移行についての検討

吉田哲憲・大浦武彦・本間賢一・菅野弘之・野崎敏彦
北海道大学医学部形成外科学教室

黒川 えり・原田 祐輔・福島 政文
中外製薬株式会社応用研究所医科学センター

本 村 廣・迫 田 隆 志
日本ルセル株式会社研究開発本部

(昭和 60 年 9 月 30 日受付)

Cefotaxime (CTX) の皮膚への移行を知る目的で、全身麻酔下に全層皮膚移植術を受けた患者を対象として、手術中に CTX 1g を静注し、生物学的定量法 (Bioassay 法) および高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) により経時的に血清中濃度ならびに皮膚内濃度測定を行なった。

CTX の平均血清中濃度は、投与後 30 分で Bioassay 法では 52.4 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 法では 44.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後、時間の経過とともにいずれの測定方法でも同様の曲線を描いて低下し、投与後 4 時間で、Bioassay 法では 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 、HPLC 法では 2.8 $\mu\text{g/ml}$ の値をとった。

一方、HPLC 法により測定した Desacetyl-cefotaxime (D-CTX) の平均血清中濃度は投与後 30 分で 5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この濃度は同測定時点での CTX 濃度の 12% に相当した。

CTX の平均皮膚内濃度は投与後 30 分で Bioassay 法では 7.8 $\mu\text{g/g}$ 、HPLC 法では 4.7 $\mu\text{g/g}$ を示し、その後緩やかに低下して投与後 4 時間ではそれぞれ 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、1.2 $\mu\text{g/g}$ の値をとった。

HPLC 法による D-CTX の平均皮膚内濃度は投与後 1 時間で 11.1 $\mu\text{g/g}$ のピークを示し、その後緩やかに低下した。皮膚内では D-CTX 濃度が CTX 濃度より高い値を示した。

以上の結果、CTX、D-CTX とも皮膚内で長時間有効濃度を維持しており、形成外科・皮膚科領域における感染症に対して充分治療効果を期待し得ると考える。

Cefotaxime (CTX) はいわゆる第 3 世代の注射用 cephem 系抗生物質で、本剤については既に多くの基礎的、臨床的研究がなされ、現在臨床各領域で広範囲に使用されている。今回われわれは形成外科・皮膚科領域で最も重要な皮膚への移行を知る目的で、経時的に CTX の血清中濃度ならびに皮膚内濃度測定を行なった。

CTX は体内で一部が代謝されて D-CTX となることが知られているが (Fig. 1)、D-CTX も CTX には劣るものの抗菌活性を有し、一部の菌種には CTX より強い抗菌活性を示すことが知られている¹⁾。したがって濃度測定に当っては CTX、D-CTX 双方を定量するために Bioassay 法の他に高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法) を用い、比較検討を加えた。

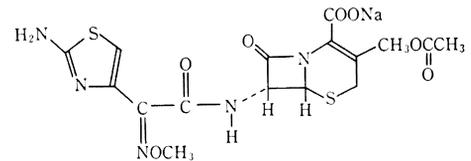
I. 対象と方法

1. 対象と検体の採取方法

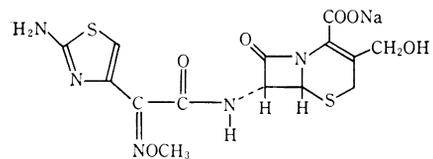
全身麻酔下に全層皮膚移植を受けた成人患者で、術前に肝機能および腎機能などの検査で異常を認めなかった症例を対象とした。症例数は 6 例で、手術中に CTX 1

g を one shot 静注し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、可能な例についてはさらに 5 時間に採

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime and desacetyl-cefotaxime

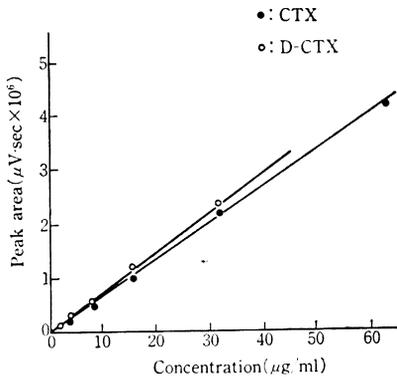


Cefotaxime



Desacetyl-cefotaxime

Fig. 2 Calibration curve for serum CTX and D-CTX observed through HPLC



血および鼠径部からの全層皮膚の採取を行なった。血清中濃度については CTX 投与直前にも採血を行ないコントロールとした。なお、皮膚の採取に当っては、採取皮膚の表面に付着した血液は十分に拭きとった後、濃度測定に供した。

2. 検体からの抽出法

血清：Bioassay 用には血清をそのまま試料とした。HPLC 用には共栓付スピッツ試験管に血清 700 μl をとり、クロロホルム 700 μl を加え、Vortex で 10 分間激しく攪拌し、これを 3,000 rpm, 4°C で 10 分間遠心分離した。次いで得られた上層の水層 500 μl を 0.1 M phosphate buffer (pH 7.45) 500 μl と混和し、Seppak C₁₈ カートリッジ (Waters 社) に充填した。このカートリッジを phosphate buffer 3 ml および蒸留水 0.5 ml で洗浄後、メタノール 4 ml で CTX と D-CTX を溶出した。このメタノール液をロータリーエバポレーターで湯浴上 (約 37°C) で乾固し、これに Mobile phase 200 μl を加えて溶解し、この 20 μl を HPLC (Waters 社, ALC/GPC, Type 204) に注入した²⁾。

皮膚：採取した皮膚の重量を測定した後、皮膚重量の 25 倍量のアセトンを加え、Polytron homogenizer にてホモジナイズした。これに皮膚重量の 5 倍量のリン酸緩衝食塩水 (PBS pH 7.0) を加え、3,000 rpm で 10 分間遠心分離した。この上清に皮膚重量の 10 倍量のクロロホルムを加えて Vortex にてよく混和し、同様に 3,000 rpm で 10 分間遠心分離した。次いで得られた上層の水層をとり、真空凍結乾燥機にて乾燥後、残渣を PBS 1 ml で溶解し、これを Bioassay ならびに HPLC 用試料とした。

3. 生物学的定量法 (Bioassay)

Bioassay は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌

とし、1% クエン酸培地を用いて paper disc 拡散法により行なった。検量線は血清の場合はヒトプール血清、皮膚の場合は PBS (pH 7.0) を用いた。

4. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

HPLC クロマトグラフ上の CTX と D-CTX のピークは島津クロマトバック (CR 2 AX) により面積を求め、絶対検量線法で定量した。検量線は、血清の場合は保存血清にそれぞれ既知量の CTX および D-CTX を加え、皮膚の場合は PBS (pH 7.0) にそれぞれ既知量の CTX および D-CTX を加えて上記操作を施して作製した (Fig. 2)。

HPLC の条件は下記のとおりであった。

Column : μ-Bondapak C₁₈ (Waters 社)

Mobile phase : H₂O/methanol (80/20)

containing 5 mM tetrabutyl ammonium phosphate

Flow rate : 1.5 ml/min

Wave length : UV 254 nm

なお、今回の皮膚内濃度測定法における回収率を検討した結果、Bioassay 法では CTX 相当量として 88%、HPLC 法では CTX 84%、D-CTX 96% であった。いずれも 80% 以上の回収率であることから測定値については回収率補正は行なわなかった。

II. 結果

1. 血清中濃度

Bioassay 法および HPLC 法による 6 症例の各測定時点における血清中濃度を Table 1 に、これら 6 症例の平均値の推移を Fig. 3 に示した。コントロールとして採取した CTX 投与前の血清には Bioassay 法、HPLC 法いずれの方法によっても CTX および D-CTX は検出されなかった。

CTX の 6 例の平均濃度は投与後 30 分で Bioassay 法では 52.4 μg/ml、HPLC 法では 44.4 μg/ml を示した。以後いずれの場合も時間の経過とともに減少し、投与後 4 時間ではそれぞれ 5.1 μg/ml、2.8 μg/ml となった。6 症例とも CTX 血清中濃度は Bioassay 法による値が HPLC 法による値より高値で推移した。

D-CTX の平均濃度は投与後 30 分で 5.4 μg/ml を示したが、これは同測定時点での CTX 濃度の 12% に相当した。以後緩やかに低下し、投与後 4 時間の値は 2.1 μg/ml であった。

2. 皮膚内濃度

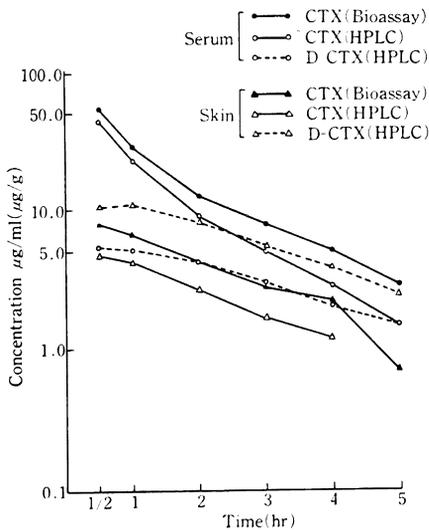
6 症例の各測定時点における皮膚内濃度を Table 2 に、平均値の推移を Fig. 3 に示した。

CTX の 6 例の平均濃度は投与後 30 分で Bioassay 法では 7.8 μg/g、HPLC 法では 4.7 μg/g を示し、時間の経過とともにいずれの場合も緩やかに低下し、投与後

Table 1 Concentration of CTX and D-CTX in the serum

Case	hour	HPLC ($\mu\text{g/ml}$)						Bioassay ($\mu\text{g/ml}$)					
		1/2	1	2	3	4	5	1/2	1	2	3	4	5
No. 1	CTX	52.3	23.0	9.1	4.3	2.2	—	49.6	27.4	13.0	7.0	4.3	—
	D-CTX	4.9	4.8	4.2	3.1	2.2	—	—	—	—	—	—	—
No. 2	CTX	57.2	33.2	17.7	10.3	5.7	—	77.9	44.3	21.5	15.1	9.6	—
	D-CTX	4.4	5.0	4.4	4.3	3.4	—	—	—	—	—	—	—
No. 3	CTX	41.6	23.8	9.4	5.7	2.5	1.2	45.0	27.3	14.1	7.6	4.9	2.6
	D-CTX	3.8	3.5	4.1	2.6	2.0	1.4	—	—	—	—	—	—
No. 4	CTX	39.1	15.4	3.9	2.1	—	—	48.5	23.1	6.9	5.4	—	—
	D-CTX	9.3	8.7	5.3	3.6	—	—	—	—	—	—	—	—
No. 5	CTX	38.6	21.0	7.9	4.4	2.3	1.7	43.3	26.8	12.3	7.4	4.0	3.1
	D-CTX	5.9	5.3	3.9	2.7	2.0	1.6	—	—	—	—	—	—
No. 6	CTX	37.5	18.8	5.0	3.0	1.3	—	50.1	21.0	7.4	4.5	2.8	—
	D-CTX	3.8	3.3	3.3	1.5	1.0	—	—	—	—	—	—	—
Mean \pm SD	CTX	44.4 \pm 8.3	22.5 \pm 6.0	8.8 \pm 4.9	5.0 \pm 2.9	2.8 \pm 1.7	1.5 \pm 0.4	52.4	28.3	12.5	7.8	5.1	2.9
	D-CTX	5.4 \pm 2.1	5.1 \pm 1.9	4.2 \pm 0.7	3.0 \pm 1.0	2.1 \pm 0.9	1.5 \pm 0.1	\pm 12.8	\pm 8.3	\pm 5.3	\pm 3.8	\pm 2.6	\pm 0.4

Fig. 3 Concentration of CTX and D-CTX in the serum and skin (1g one shot i. v., n=6)



4時間でそれぞれ $2.2 \mu\text{g/g}$, $1.2 \mu\text{g/g}$ の値をとった。CTX 皮膚内濃度は血清中濃度と同様、Bioassay 法による値が HPLC 法による値より高値で推移した。

D-CTX の平均濃度は投与後 30 分で $10.6 \mu\text{g/g}$ を示し、投与後 1 時間で $11.1 \mu\text{g/g}$ とピークに達し、その後は CTX 皮膚内濃度と同様に低下した。投与後 4 時間で

は $3.9 \mu\text{g/g}$ であったが、すべての測定時点で CTX の平均皮膚内濃度より高値をとった。

皮膚への CTX の平均移行率は血清中濃度および皮膚内濃度がピーク値を示す投与後 30 分においては、Bioassay 法では約 15%、HPLC 法では約 11% であった。

III. 考 察

抗生物質療法を行なう際には血中濃度が重要な指標となるが、臨床効果をあげるためには病巣内濃度を知ることが必要である。すなわち、形成外科・皮膚科領域での感染症に対する抗生物質療法では投与される抗生物質の皮膚内濃度を知ることが最も重要なこととなる。著者らはこれまで実験動物を用い、投与方法による有効血中濃度、有効皮膚内濃度の比較検討を行なってきたが³⁻⁷⁾、臨床症例による皮膚への抗生物質の移行について血清濃度と比較した経時的な検討は行なっていない。また、本邦においてもそのような報告はみられない。そこで、今回われわれは初めて臨床症例による血清中濃度および皮膚内濃度の経時的測定を行なった。また、濃度測定は CTX および CTX の代謝物である D-CTX の双方を定量するために Bioassay 法の他に HPLC 法を用いた。Bioassay 法による CTX 濃度は血清中、皮膚内ともすべての測定時点で HPLC 法による値よりやや高い値をとったが、Bioassay 法は D-CTX も含めた定量法であり、D-CTX も抗菌活性を有していることからこの結果が得られたものと考ええる。なお、両測定法間には良好な相関がみられた。

Table 2 Concentration of CTX and D-CTX in the skin

Case		HPLC ($\mu\text{g/g}$)						Bioassay ($\mu\text{g/g}$)					
		1/2	1	2	3	4	5	1/2	1	2	3	4	5
No. 1	CTX	5.4	4.8	3.4	3.0	1.9	—	6.4	6.6	5.4	4.5	3.1	—
	D-CTX	3.4	6.6	6.2	3.7	2.3	—						
No. 2	CTX	4.2	5.0	4.3	2.9	2.7	—	5.1	7.1	7.4	5.4	4.4	—
	D-CTX	8.0	10.6	14.4	12.0	7.1	—						
No. 3	CTX	4.0	3.5	2.5	2.5	ND	ND	10.8	6.7	4.4	3.5	1.9	1.3
	D-CTX	18.0	15.0	9.5	5.0	3.5	2.5						
No. 4	CTX	4.3	4.6	1.8	ND	—	—	7.3	7.8	3.4	1.5	—	—
	D-CTX	7.9	9.1	5.1	3.1	—	—						
No. 5	*CTX	—	—	—	—	—	—	—	4.6	2.3	ND	ND	ND
	D-CTX	—	12.7	7.5	5.1	4.2	—						
No. 6	CTX	5.6	3.2	1.5	ND	ND	—	9.5	7.0	2.5	1.7	1.4	—
	D-CTX	15.9	12.8	6.8	4.0	2.3	—						
Mean \pm SD	CTX	4.7 \pm 0.7	4.2 \pm 0.8	2.7 \pm 1.2	1.7 \pm 1.5	1.2 \pm 1.4	0	7.8 \pm 2.3	6.6 \pm 1.1	4.2 \pm 1.9	2.8 \pm 2.0	2.2 \pm 1.7	0.7 \pm 0.9
	D-CTX	10.6 \pm 6.1	11.1 \pm 3.0	8.3 \pm 3.4	5.5 \pm 3.3	3.9 \pm 2.0	2.5						

* Since the amounts of the samples were too small, it was impossible to measure the concentration.

Table 3 Half life ($T_{1/2\beta}$) and area under the curve (AUC) of CTX in the serum

Case No.	Bioassay		HPLC	
	$T_{1/2\beta}^{1)}$	$AUC_{0-\infty}^{2)}$	$T_{1/2\beta}$	$AUC_{0-\infty}$
1	1.25	97.9	0.97	94.5
2	2.03	175.7	1.25	126.5
3	1.26	94.6	0.62	219.5
4 ³⁾	—	—	—	—
5	1.74	89.9	1.68	69.9
6	1.70	88.9	4.54	66.3
Mean \pm SD	1.60 \pm 0.34	109.4 \pm 37.2	1.81 \pm 1.57	115.3 \pm 63.0

1) : hr.

2) : $\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$

3) : In regard to the data on the Case No.4, computer processing could not be carried out because blood sampling was made only four times.

CTX の平均血清中濃度の推移をみると (Fig. 3), 投与後 30 分で Bioassay 法では 52.4 $\mu\text{g/ml}$, HPLC 法では 44.4 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し, 投与後 4 時間でもそれぞれ 5.1 $\mu\text{g/ml}$, 2.8 $\mu\text{g/ml}$ と有効濃度を保っていた。コンピューターでシミュレーションしたカーブより血清中半減期を算出すると Bioassay 法では約 1.6 時間, HPLC 法では約 1.8 時間となり (Table 3), 真下らの報告 (Bioassay 法 0.9 時間, HPLC 法 0.7 時間) より大きい数値をとっていた⁹⁾。採血ポイントが少ないので, この結果をそのまま血清中半減期の延長と認めるにはやや無理があるが, 大きな値をとった原因の一つとして全身麻酔の影響なども考えなければならない^{9,10)}。しかし,

これらの麻酔の影響については今回の研究の目的ではなく, 今後の研究課題としたい。

CTX の皮膚内濃度は投与後 30 分で Bioassay 法では 7.8 $\mu\text{g/g}$, HPLC 法では 4.7 $\mu\text{g/g}$ を示し, 時間の経過とともにいずれの場合も緩やかに低下し, 血清中濃度とは良い相関を示した (Fig. 3)。CTX の皮膚内濃度を測定した研究は非常に少なく, われわれの調べた範囲ではわずかに K. GRÜNDER らの報告を見るだけである。彼らの Bioassay 法による 2g 静注時の成績は投与後 30 分で 10.1 $\mu\text{g/g}$, 投与後 4 時間で 3.3 $\mu\text{g/g}$ となっており¹¹⁾, 投与量を考慮すると今回のわれわれの結果とほぼ一致している。

血清中 CTX 濃度, D-CTX 濃度, 皮膚内 CTX 濃度がいずれも投与後 30 分にピークがみられたのに対し, HPLC 法による D-CTX の皮膚内濃度は投与後 1 時間にピークがみられ, その値は $11.1 \mu\text{g/g}$ であった。その後は緩やかに低下して投与後 4 時間では $3.9 \mu\text{g/g}$ であった (Fig. 3)。また, D-CTX の皮膚内濃度がすべての測定時点で CTX 皮膚内濃度を大幅に上回り, さらに血清中の D-CTX 濃度も上回っていた。

これらの理由として, CTX は肝などでカルボキシエステラーゼの代謝を受けて一部が D-CTX となるが, このカルボキシエステラーゼはほとんどすべての組織に分布していることが知られており¹²⁾, 皮膚においても CTX が代謝され D-CTX が産生されるものと考えられる。このカルボキシエステラーゼがどの程度皮膚に分布しており, また, どの程度の活性を有しているのか明らかではないが, 皮膚では血中から移行してくる D-CTX と皮膚で CTX が代謝されて生じた D-CTX の和が皮膚内 D-CTX として測定され, CTX より高い値を示していると理解することができる。このような組織内 D-CTX が CTX よりも高い値を示しているという成績は皮膚のみではなく, 前立腺や胆汁においてもみられており^{13,14)}, 今後さらに薬物代謝, 体内動態, 抗菌力の面から研究されるべき課題と思われる。

形成外科領域で扱う熱傷, 外傷, 褥瘡, レントゲン潰瘍などの感染症の主要起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属に対する CTX の 80% MIC 値はそれぞれ $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$ であることが知られている¹⁵⁾。これに対し, 今回の検討の結果によると, CTX は 1g one shot 静注後高値を維持し, HPLC 法で $1.2 \mu\text{g/g}$ 以上, Bioassay 法で $2.2 \mu\text{g/g}$ 以上の皮膚内濃度を 4 時間以上維持することになり, 上記菌種の 80% MIC 値を上回っているため, 十分な治療効果を期待することができる。さらに CTX と D-CTX が相乗的に作用するとの報告もあることから^{16,17)}, 上記菌種を起炎菌とする形成外科・皮膚科領域の感染症に対して優れた効果を期待しうるものと考えられる。

文 献

- 1) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 谷野輝雄: 新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cefotaxime に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-1): 42~64, 1980
- 2) 三原真理, 山本鉄夫, 黒川えり, 布村清忠, 福島政文, 西井易穂: HPLC による腎不全患者血中の Cefotaxime および代謝物 Desacetyl-cefotaxime の定量。臨床薬理 16: 119~120, 1985
- 3) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斉藤 玲: 抗生物質の投与速度と皮膚および熱傷組織内濃度の動態について。熱傷 1: 195~202, 1976
- 4) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斉藤 玲: 熱傷皮膚組織内抗生物質濃度の動態について。(第二報) 熱傷 2: 237~243, 1977
- 5) 吉田哲憲, 沖本雄一郎, 大浦武彦, 飯田和典, 斉藤 玲: 形成外科領域における Ticarcillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25: 2681~2689, 1977
- 6) 吉田哲憲, 沖本雄一郎, 飯田和典, 松本敏明, 大浦武彦: 抗生物質の皮膚への移行についての研究。形成外科 22: 305~313, 1979
- 7) 沖本雄一郎, 大浦武彦, 吉田哲憲, 飯田和典: 形成外科領域における Ceftrizoxime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 478~485, 1980
- 8) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 大和邦雄, 里見信子, 笠井一弘, 重栖幹夫: Cefotaxime に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 194~217, 1980
- 9) AMORY, D. W.; J. L. STEFFENSON, & R. P. FORSYTH: Systemic and regional blood flow changes during halothane anesthesia in the rhesus monkey. Anesthesiology 35: 81~90 1971
- 10) HIGASHI, Y.; N. NOTOJI, R. YAMAJO & N. YATA: Effect of anesthesia on drug disposition in the rat. Journal of Pharmacobio-Dynamics 5: 112~119, 1982
- 11) GRÜNDER, K.; V. MALERCZYK, D. PETZOLDT, K. SEEGER & G. SEIDEL: Concentrations of cefotaxime in skin. Infection 8 (Suppl. 3): S 280~S 283, 1980
- 12) JAKOBY, W. B. 編, 加藤隆一, 高仲 正, 佐藤哲男, 鎌滝哲也監訳: 薬物の解毒, 活性化機構の生化学, 326~362 頁, 清至書院, 1983
- 13) 藤田公生, 中野 優, 鈴木 明, 北川元昭, 鈴木和雄, 阿曾佳郎: Cefotaxime の前立腺組織移行について。Chemotherapy 32: 81~83, 1984
- 14) NOVICK, W. J. JR.: Levels of cefotaxime in body fluids and tissues: A review. Reviews of Infectious Diseases 4 (Suppl.) Sep.-Oct.: S 346~S 353, 1982
- 15) 三輪俊俊夫, 他: 新 Cephem 系抗生剤の新鮮臨床分離菌に対する抗菌力の検討, Cefotaxime を中心にした薬剤間の比較検討。The Japanese Journal of Antibiotics 36: 260~276, 1983
- 16) JONES, R. N.; A. L. BARRY & C. THORNSBERRY: Antimicrobial activity of desacetylcefotaxime alone and in combination with cefotaxime: Evidence of synergy. Reviews of Infectious Diseases 4 (Suppl.) Sep.-Oct.: S 366~S 373, 1982
- 17) NEU, H. C.: Antibacterial activity of desacetylcefotaxime alone and in combination with cefotaxime: Reviews of Infectious Dis-

eases 4 (Suppl.) Sep.-Oct.: S 374~S 378, 1982

THE PENETRATION OF CEFOTAXIME INTO THE SKIN

TETSUNORI YOSHIDA, TAKEHIKO OHURA, KEN-ICHI HONMA,
HIROYUKI SUGANO and TOSHIHIKO NOZAKI
Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
School of Medicine, Hokkaido University

ERI KUROKAWA, YUSUKE HARADA and MASAFUMI FUKUSHIMA
Medical Science Lab., Applied Research Labs.,
Chugai Pharm. Co., Ltd.

HIROSHI MOTOMURA and TAKASHI SAKODA
Research and Development Central Department of
Nippon Roussel K.K.

In order to investigate the penetration of cefotaxime (CTX) into the skin, 1 gram of CTX was administered by one bolus intravenous injection to patients during operations for full-thickness skin grafts under general anesthesia. The CTX levels in the serum and the skin were determined at specified time intervals using bioassay and HPLC methods.

Thirty minutes after administration, the mean CTX level in the serum was 52.4 $\mu\text{g/ml}$ by bioassay and 44.4 $\mu\text{g/ml}$ by HPLC. In both methods, the curves for the declining levels were similar over the specified intervals of time, and in 4 hours, they reached 5.1 $\mu\text{g/ml}$ and 2.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Meanwhile, the mean level of desacetyl-cefotaxime (D-CTX) in the serum was 5.4 $\mu\text{g/ml}$ by HPLC 30 minutes after administration, equivalent to 12% of the CTX concentration at the corresponding point in time.

Thirty minutes after administration, the mean level of CTX in the skin was 7.8 $\mu\text{g/g}$ by bioassay and 4.7 $\mu\text{g/g}$ by HPLC. These values gradually decreased to 2.2 $\mu\text{g/g}$ and 1.2 $\mu\text{g/g}$ after 4 hours.

The mean concentration of D-CTX in the skin reached a peak of 11.1 $\mu\text{g/g}$ one hour after administration according to the HPLC, showing a gradual decline afterwards. The levels of D-CTX were higher than the levels of CTX in the skin.

The above results show that both CTX and D-CTX are maintained at an effective concentration in the skin for a long period. Therefore, good therapeutic effect against skin infection can be expected.