

皮膚科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX)

錠の基礎的臨床的研究

下妻 道郎・五十 棲 健・江藤 隆史・渡辺 亮治

大路 昌孝・渡辺 晋一・中川 秀己・石橋 康正

東京大学医学部皮膚科学教室

諸種の浅在性皮膚感染症患者より、菌を分離し、分離菌の検討を行った。菌は、16株分離され、その内訳は *S. aureus* が10株であり、その他 *S. epidermidis*, *P. acnes*, *E. faecalis*, *P. asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp., *S. pyogenes* がそれぞれ1株であった。この16株の Cefuroxime (CXM) に対する MIC は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークが認められ、MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は、4株であった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) 錠の血清および皮膚組織内移行を調べる目的で、成人34例に対し CXM-AX 錠 250 mg または 500 mg を内服させ内服後の血中および皮膚組織内の薬剤濃度を測定した。結果は、血清中で 250 mg 内服群では、0~5.00 $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 内服群では 0~10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚組織内で 250 mg 内服群では 0~3.85 $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 内服群では、0.11~3.91 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また諸種の浅在性皮膚感染症に対して CXM-AX 錠の臨床的検討を行った。対象患者は、19例(性別:男12例,女7例,年齢:19~69歳)で対象疾患の内訳は毛嚢炎4例,癩3例,癩腫症2例,蜂窩織炎4例,炎症性粉瘤2例,膿痂疹性湿疹1例,二次感染3例であった。二次感染例のうち1例は、基礎疾患が対象疾患外であったため臨床効果判定から除外し、副作用のみ検討した。臨床効果は、治癒10例,著しく改善6例,改善2例で、有効率100%という好結果をおさめた。また自他覚的副作用は認められず、一般臨床検査値の異常も認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、英国 Glaxo 社において開発された経口セファロスポリン系抗生物質で、Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤は、経口投与後腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収される¹⁾。Cefuroxime は、 β -lactamase に安定であるので、抗菌スペクトルは、従来の経口セファロスポリン系抗生物質より広く、これまで効果の期待出来なかった *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¹⁾。本剤の動物における安全性は一般毒性試験、生殖試験、腎毒性試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験等により確認され、また健康人に対する連続投与時の腸内細菌叢に関する検討を含めた臨床第一相試験においても本剤に起因すると考えられる重篤な副作用は、認められなかった¹⁾。

そこで今回我々は、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌などのグラム陽性菌の分離される頻度が高い皮膚感染症に対し、本剤の有効性と安全性を確認するため治験を行い、若干の治療成績を得た。また臨床分離株に対する本剤および他の数種の抗生物質の抗菌活性を比較検討し

た。また本剤の血中および皮膚組織内への移行濃度を検討してみたので併せて報告する。

I. 細菌学的検討

1. 材料と方法

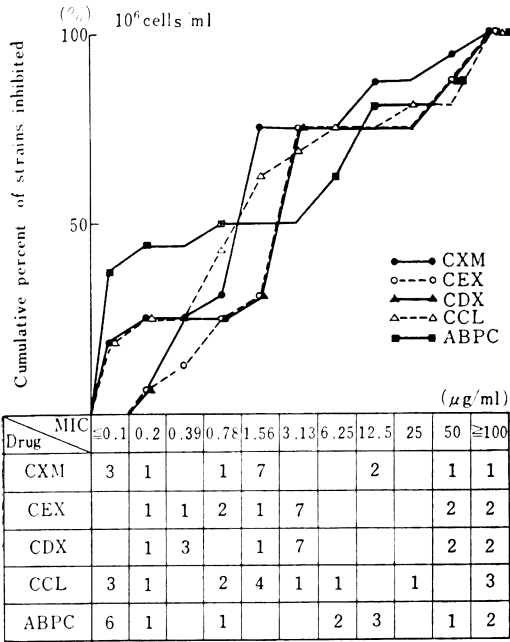
当科を受診した浅在性皮膚感染症患者15例の膿汁を採取し、その膿汁より菌の分離、同定を行い、浅在性皮膚感染症の原因菌の検討を行った。また、分離菌に対する CXM の感受性を他のセファロスポリン系およびペニシリン系抗生剤 (CEX, CDX, CCL, ABPC) を対照薬として検討した。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に準じて行い、接種菌量は、 $10^6/\text{ml}$ とした。

2. 結果

15例の検体より16株分離された。最も高率に分離された菌種は、*S. aureus* で10株であり、その他 *S. epidermidis*, *P. acnes*, *E. faecalis*, *P. asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus* sp., *S. pyogenes* がそれぞれ1株であった。以上の臨床分離株の感受性分布は、Fig.1に示す通りであり、セファロスポリン系抗生剤の内では本剤が優れており、また高感受性群においては、ABPCが優つ

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates 16 strains



ている様に思われるが低感受性株も比較的多く、全般的には CXM が優れている様に思われた。

II. CXM-AX 錠投与後の血中および皮膚組織内への CXM の移行

1. 材料と方法

当科を受診した皮膚疾患患者のうち、内科的には異常が認められず、かつ皮膚生検もしくは切除の必要のある成人 34 例に対して CXM-AX 錠 250 mg もしくは 500 mg を内服させ、内服後に採血および皮膚生検を行い、血清および皮膚組織内の CXM の濃度を測定した。

2. 測定方法

血中濃度測定では、採血後、遠心し血清を分離し、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウムを 1% 加えた普通寒天培地 (Difco, pH 6.5) を検定用培地とする薄層ディスク法により測定した。標準曲線は、血清に Moni-Trol I (デイド社) を用いた。

皮膚組織内濃度測定では、切除した皮膚組織を 1/20 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) で 4 倍希釈し、Polytron (スイスキネマチカ社) によりホモジナイズし、3000 rpm, 15 分遠心後の上清を測定溶液とした。検定菌は、*S. pyogenes* IID 697 を使い、10% 羊血液加 HI Agar (栄研) を検定用培地とする重層法により測定した。標準曲線は、1/20 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

3. 結果

結果は Fig. 2, 3 に示すとおりで、CXM-AX 錠 250

Fig. 2 Serum and cutaneous tissue concentrations after oral administration of CXM-AX 250 mg

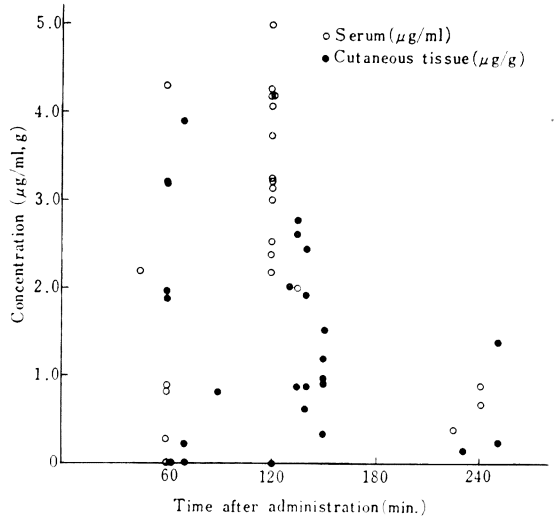
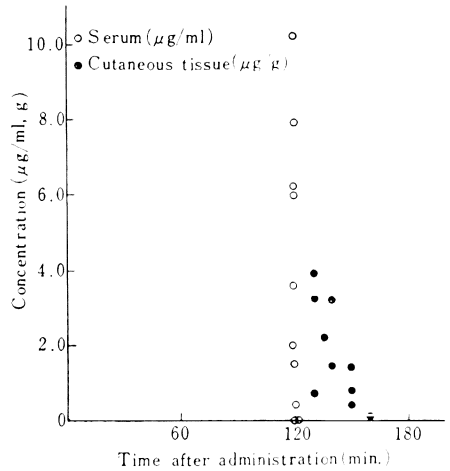


Fig. 3 Serum and cutaneous tissue concentrations after oral administration of CXM-AX 500 mg



mg 内服群では全体として 45~240 分後の血中濃度は 0~5.00 μg/ml で平均 2.44 μg/ml であった。さらに時間別に検討すると、内服後 45~60 分に採血した群の血中濃度は 0~4.30 μg/ml であり平均 1.44 μg/ml であった。内服後 120~165 分に採血した群では、2.04~5.00 μg/ml であり、平均 3.32 μg/ml であった。内服後 225~240 分に採血した群では、<0.39~0.89 μg/ml であり、平均 0.65 μg/ml であった。

一方皮膚組織内濃度は、採血後生検および切除までの時間があり採血時より若干ずれているが、全体として内

Table 1-1 Clinical summary of CXM AX

No.	Age	Sex	Diagnosis (Severity)	Treatment		Organisms*		Bacteriological response	GIR	GUR	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (days)	Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
1	29	M	Folliculitis (Moderate)	500 × 3	14	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Moderately improved	Moderately useful	—
2	43	F	Folliculitis (Mild)	250 × 3	7	<i>P. aeruginosa</i>	0.1	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
3	45	M	Folliculitis (Mild)	250 × 3	4	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
4	49	M	Folliculitis (Mild)	500 × 3	4	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
5	37	M	Furuncle (Severe)	500 × 3	7	—	—	Unknown	Cured	Remarkably useful	—
6	69	M	Furuncle (Moderate)	500 × 3	14	<i>S. aureus</i>	>100	Unknown	Remarkably improved	Moderately useful	—
7	52	M	Furuncle (Moderate)	250 × 3	11	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
8	37	F	Furunculosis (Severe)	250 × 3	13	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Remarkably improved	Remarkably useful	—
9	23	F	Furunculosis (Moderate)	500 × 3	14	<i>S. aureus</i>	50	Eliminated	Cured	Moderately useful	—
10	39	M	Impetiginous eczema (Moderate)	500 × 3	7	<i>S. aureus</i>	1.56	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
11	56	M	Phlegmone (Moderate)	500 × 3	7	—	—	Unknown	Cured	Remarkably useful	—

* Before treatment
 After treatment
 GIR : Global improvement rate
 GUR : Global utility rate

Table 1-2 Clinical summary of CXM-AX

No.	Age	Sex	Diagnosis (Severity)	Treatment		Organisms*		Bacteriological response	GIR	GUR	Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (day)	Species	MIC (μ g/ml)				
12	45	F	Phlegmone (Moderate)	500 × 3	7	—	—	Unknown	Remarkably improved	Moderately useful	—
13	54	F	Phlegmone (Severe)	500 × 3	14	<i>E. faecalis</i>	12.5	Unknown	Remarkably improved	Moderately useful	—
14	26	M	Phlegmone (Moderate)	500 × 3	7	<i>S. aureus</i> —	1.56	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—
15	25	M	Infected atheroma (Severe)	250 × 3	3	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.2	Unknown	Remarkably improved	Moderately useful	—
16	39	F	Infected atheroma (Moderate)	500 × 3	14	<i>Peptostreptococcus</i> sp. —	0.1	Eliminated	Remarkably improved	Moderately useful	—
17	24	F	Secondary infection (Moderate)	500 × 3	4	<i>S. aureus</i>	12.5	Unknown	Moderately improved	Moderately useful	—
18	23	M	Secondary infection (Moderate)	500 × 3	14	—	—	—	—	—	—
19	27	M	Secondary infection (Moderate)	250 × 3	7	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> —	1.56 0.05	Eliminated	Cured	Remarkably useful	—

* Before treatment

After treatment

GIR : Global improvement rate

GUR : Global utility rate

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CXM-AX

Case No.	Before or After treatment	RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plate. ($10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-Pase (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	Before	491	15.2	45.1	23.5	6,400	0	8	56	34	2	12	12	111	0.6	10	0.9	143	4.0	106
	After	461	15.1	44.5	21.9	7,300	0	3	64	32	1	17	12	104	0.7	10	0.8	144	4.2	105
2	Before	452	12.5	38.1	19.1	5,900	1	1	63	34	1	13	9	124	0.3	15	0.7	142	4.6	107
	After	454	12.8	38.6	21.8	6,400	1	2	62	26	9	16	13	126	1.5	15	0.8	141	4.5	105
4	Before	520	15.8	46.7	31.5	6,800						17	13	244	0.3	12	0.8	142	4.5	104
	After	543	16.2	48.5	39.3	8,300						16	20	256	0.4	11	0.8	137	3.7	99
6	Before	434	12.9	39.6	23.3	6,200	0	18	55	11	16	22	19	118	0.4	17	1.0	144	4.5	106
	After	426	13.1	38.4	23.2	4,800	1	10	66	15	8	19	18	109	0.4	17	1.0	143	4.3	107
7	Before	448	14.0	42.0	23.1	7,300	1	4	55	34	6	14	17	160	0.5	15	0.8	146	4.8	109
	After	495	15.4	46.5	24.7	8,900	0	1	68	29	2	17	29	179	0.6	17	1.0	147	4.4	108
8	Before	376	11.1	33.0	23.2	8,700	1	4	68	20	7	91	106	262	0.5	11	0.6	142	3.8	102
	After	420	12.3	37.6	30.8	6,100	0	5	55	34	6	24	27	237	0.3	14	0.6	136	4.2	104
9	Before	476	14.3	42.1	29.7	8,800	0	2	72	21	5	14	15	163	0.6	11	0.8	140	3.9	106
	After	466	14.2	42.2	31.2	6,800	1	4	55	39	1	16	17	156	0.3	11	0.9	139	3.6	108
11	Before	489	13.6	42.9	20.8	7,200	2	3	52	38	5	25	44	149	0.3	19	1.0	140	4.4	106
	After	490	14.0	43.6	20.4	6,200	0	2	60	31	7	19	31	149	0.3	16	0.9	142	4.4	109
12	Before	404	12.0	38.1	26.9	7,700	0	0	69	26	5	23	27		0.4	9	0.5	140	4.3	101
	After	387	12.0	36.5	33.8	5,200	0	0	60	39	1	19	24		0.2	8	0.6	144	4.6	107
13	Before	521	15.4	46.7	19.6	10,000	0	7	52	33	8	44	51	306	0.4	16	0.8	147	3.3	103
	After	519	15.7	46.5	17.6	6,200	1	5	56	37	1	64	61	313	0.5	16	0.7	140	3.9	104
16	Before	450	13.2	39.2	21.7	4,600	1	2	58	34	5	16	9	102	0.4	20	0.8	140	3.8	105
	After	453	13.5	39.9	22.4	4,200	0	2	46	47	5	15	4	96	0.2	17	0.8	147	4.0	110
18	Before	431	13.5	39.5	29.1	5,300	0	1	62	29	8	17	17	127	0.1	18	1.0	140	4.0	104
	After	441	13.9	40.6	28.1	3,600	1	2	46	47	4	22	22	128	0.3	15	1.0	133	3.8	101

服後 60~250 分で 0~3.85 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.26 $\mu\text{g/ml}$, 移行率 51.6% であった。内服後 60~90 分の群では 0~3.85 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.49 $\mu\text{g/ml}$, 移行率 103% であり, 内服後 120~150 分の群では, 0~2.76 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.27 $\mu\text{g/ml}$, 移行率 38.3%, 内服後 225~240 分の群では, 0.15~1.40 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.60 $\mu\text{g/ml}$, 移行率 92.3% であった。

CXM-AX 錠 500 mg 内服後の血中濃度は, 内服後 120 分では, 0~10.2 $\mu\text{g/ml}$, 平均 3.76 $\mu\text{g/ml}$, 一方, 内服後 130~160 分の皮膚組織内濃度は, 0.11~3.91 $\mu\text{g/ml}$ であり平均 1.72 $\mu\text{g/ml}$, 移行率 45.7% であった。

III. 臨床成績

1. 症例および使用法

東京大学医学部皮膚科を受診した浅在性皮膚感染症患者 19 例に対して, CXM-AX 錠を経口投与し, 臨床成績, 細菌学的効果および一般臨床検査成績を含む自他覚的副作用を観察した。内服薬の併用は, 本剤の効果判定に影響を及ぼすものは避けた。

対象患者の内訳は, 男 12 例, 女 7 例の計 19 例で, 年齢は, 19~69 歳であった。対象疾患は, 毛嚢炎 4 例 (第 1 群), 癩 3 例, 癬腫症 2 例 (第 2 群), 膿疱疹性湿疹 1 例 (第 3 群), 蜂窩織炎 4 例 (第 4 群), 感染性粉瘤 2 例 (第 5 群), 二次感染 3 例 (第 6 群) であった。ただし, 二次感染の症例のうち 1 例 (症例 No. 18) は基礎疾患が凍傷であり対象疾患外なので, 臨床効果の判定より除外し, 副作用調査のみに用いた。

2. 効果判定

細菌性皮膚疾患に対する抗菌剤の有効性の判定は, 自他覚所見, 臨床検査成績, 原因菌の減少ないし消失などを考慮して行われる。ここでは対象疾患別に以下の評価項目を観察し, 最終全般改善度を治癒, 著しく改善, 改善, やや改善, 不変, 増悪の 6 段階で評価した。

第 1 群: 丘疹, 膿疱, 硬結

第 2 群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 硬結

第 3 群: 水疱, 糜爛, 発赤, 発疹新生

第 4 群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 硬結

第 5 群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 硬結

第 6 群: 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿苔付着, 浸出液

ただし, 本治験の効果判定は上記の各評価項目の 5 段階評価 (0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, ④: 高度から増悪) をもとに, 主治医の判断により総合的に下された。

3. 治療成績

Table 1 に全症例の分離菌内訳および CXM に対する MIC と治療成績のまとめを示した。

前記の如く効果判定すると, 対象患者 18 例中治癒 10 例, 著しく改善 6 例, 改善 2 例であり, 改善以上を有効として有効率を算出すると 100% となり, 非常に優れた治療成績をおさめた。

4. 副作用

本剤の副作用と思われる自他覚症状の異常は無かった。本剤使用前, 使用後の臨床検査でも異常は認められなかった。(Table 2)

IV. 考察

セファロsporin系抗生物質は, セファマイシン系といわれるべき抗生物質が出現し, この両方をまとめてセフェム系抗生物質と呼ばれることとなった。最近このセフェム系抗生物質にも, 急速に耐性菌が増加し, それと同時に, 従来のセフェム系抗生物質に耐性の菌にも効力を発揮する新しいセフェム系薬剤が次々と開発されつつある²⁾。

英国 Glaxo 社により開発された CXM-AX に関し, 今回我々が検討した結果でも臨床分離株 16 株のうち MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した株は, 4 株見つかっているが, これは他の CEX, CDX, CCL, ABPCなどと比較して, 同等もしくはそれ以下であった。

また今回我々が行った CXM の血中および皮膚組織中の測定より, CXM-AX 錠 250 mg 内服では, 血中濃度のピークは, 内服後 120 分前後の時期と思われる, 皮膚組織内濃度は血中濃度より早い時期にピークを示すと考えられた。

一方, CXM-AX 錠内服による治療成績では, 18 例中治癒 10 例, 著しく改善 6 例, 改善 2 例であり, 改善以上を有効として有効率を算出すると 100% という優れた臨床効果を示した。

また, 副作用の点でも, 自他覚的な副作用はなく, 臨床検査成績における異常も認められず, 皮膚科領域でも非常に有用な薬剤と考えられた。

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) 紺野昌俊: II. セフェム系薬剤, 今日の治療指針: 810, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE DERMATOLOGICAL FIELD

MICHIRO SHIMOZUMA, KEN IOZUMI, TAKASHI ETOH,
RYOJI WATANABE, MASATAKA OHJI, SHINICHI WATANABE,
HIDEMI NAKAGAWA and YASUMASA ISHIBASHI

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

Cefuroxime axetil (CXM-AX), a new cephalosporine antibiotic, was studied preclinically and clinically. Minimal inhibitory concentrations of CXM, CEX, CDX, CCL, ABPC against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. acnes*, *E. faecalis*, *P. asaccarolyticus*, *Peptostreptococcus* sp., *S. pyogenes* isolated from clinical specimens were measured.

In pharmacokinetic studies, the concentrations of CXM in serum and cutaneous tissues were determined through skin biopsy or excision after oral administration of 250 mg or 500 mg of CXM-AX tablet to 34 patients. Serum concentrations ranged from 0 to 5.00 $\mu\text{g/ml}$ after 250 mg administration and 0~10.2 $\mu\text{g/ml}$ after 500 mg administration. Cutaneous tissue concentrations ranged from 0 to 3.85 $\mu\text{g/ml}$ after 250 mg administration and 0.11~3.91 $\mu\text{g/ml}$ after 500 mg administration.

In the clinical studies, CXM-AX tablet was administered orally to 19 patients with various suppurative dermatoses: folliculitis (4 cases), furuncle (3 cases), furunculosis (2 cases), impetiginous eczema (1 case), phlegmone (4 cases), inflammatory atheroma (2 cases) and secondary infection (3 cases).

The overall efficacy was 100% and no noteworthy side effect was found either in clinical or in laboratory findings.