

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

梅村茂夫・小原淳伸・下江敬生・米谷育子・野原 望
岡山大学医学部皮膚科教室

皮膚科領域の各種細菌感染症に対する Cefuroxime axetil (CXM-AX) の有効性・安全性を検討するために、基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 50 株に対する CXM の MIC (接種菌量 10^6 cfu/ml) のピーク値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、Cephalexin (CEX), Latamoxef (LMOX) より 1~2 管程度優れていた。
2. ラットにおける CXM-AX の皮膚移行は、血清中の 31~56% であった。
3. 19 例の皮膚細菌感染症患者に CXM-AX を 750 mg/day あるいは 1,000 mg/day 投与治療したが、最終全般改善度は治癒 9 例、著しく改善 5 例、改善 3 例、やや改善 2 例で、著しく改善以上が 74%、改善以上が 89% であった。
4. CXM-AX 投与 19 症例のうち 1 例に嘔気・嘔吐がみられたが、投与中止により自然消退した。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は、英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質であり、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⁾。

本剤はそれ自体にはほとんど抗菌作用はなく、経口投与された CXM-AX は、腸管壁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¹⁾。

CXM は、 β -lactamase に安定であるので、従来の経口用セファロスポリン剤より抗菌スペクトルが広い²⁾。

今回、CXM-AX を使用する機会を得て、皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行い、皮膚細菌感染症に対する本剤の有効性および安全性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

(1) 抗菌力

岡山大学医学部皮膚科において、皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 50 株に対する CXM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MIC の測定方法は、日本化学療法学会標準法³⁾にしたがって、接種菌量 10^6 cfu/ml に行なった。対照薬剤として CEX, LMOX を用いた。

(2) ラット皮膚内・血清中濃度

CXM-AX を 1% カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む $1/15$ M リン酸ナトリウム buffer pH 6.0 に溶解し、雄のウィスター系ラット 20 匹 (1 群 5 匹)

に胃ゾンデにて 20 mg 力価/kg/匹投与した。投与 30 分後、60 分後、120 分後、240 分後に断頭し、全血と 3 g の背皮を得た。血液は室温 30 分静置後、3,000 回転×10 分遠沈して血清を得た。皮膚はハサミにて細切し、等量の $1/15$ M リン酸ナトリウム buffer pH 6.0 を加えポリトロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000 回転×30 分遠沈して上清を得た。

Bacillus subtilis ATCC 6633 を検定菌に用い、薄層カップ法により、CXM の濃度を測定した。

2. 臨床的検討

岡山大学皮膚科を受診した 16 歳以上 70 歳未満の皮膚細菌感染症患者を対象とした。

対象疾患を Table 1 に示した。CXM-AX の用法・用量は原則として 1 回 250~500 mg 力価を 1 日 2~3 回、食後投与とした。他の抗菌剤や、抗炎症剤、解熱・鎮痛剤など、本剤の治療効果、副作用に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は行わなかった。観察日ごとに投与前と比較した自覚症状、他覚所見の改善を、卍：治癒、卐：著しく改善、卑：改善、+：やや改善、○：不変、×：増悪の 6 段階で評価した。

II. 結 果

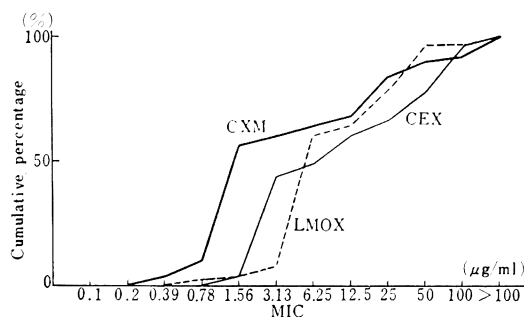
1. 基礎的検討

(1) 抗菌力

CXM, CEX および LMOX の *S. aureus* に対する MIC (接種菌量 10^6 cfu/ml) を Fig. 1 に示した。CXM の MIC のピーク値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ (23 株) にあり、CEX,

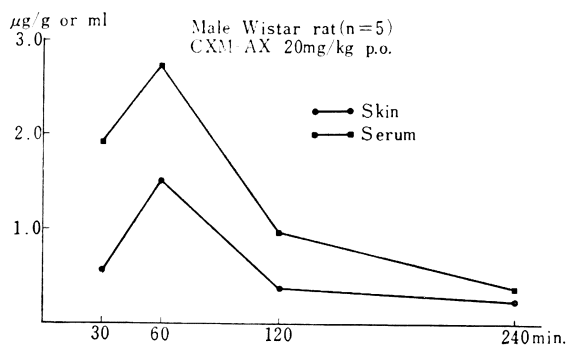
Table 1 Target infection

Group	Disease
I	Folliculitis, Acne pustulosa
II	Furuncle, Furunculosis, Carbuncle
III	Impetigo contagiosa, Eczema impetiginosum
IV	Erysipelas, Cellulitis, Lymphangitis, Lymphadenitis, Perleche, Suppurative paronychia, Infectious thrombophlebitis
V	Subcutaneous abscess, Hidradenitis suppurativa, Acne conglobata, Infectious atheroma, Chronic pyoderma, Perianal abscess
VI	Secondary infection due to wound, burn or operation, Decubitus infection

Fig. 1 MICs to *S. aureus* (50 strains) inoculum size 10^8 cfu/ml (=diluted to 100 fold)

MIC	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXM				2	3	23	2	2	8	3	1	4
CEX					2	20	5	3	3	6	9	2
LMOX					1	1	2	26	2	7	9	2

Fig. 2 Skin and serum levels of CXM in rats



LMOX のそれは、それぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$ (20 株), $6.25 \mu\text{g/ml}$ (26 株) であった。また $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は CXM で 5 株, CEX で 11 株, LMOX で 2 株みられた。全体として CXM は, CEX および LMOX よりも 1~2 管程度優れていた。

(2) ラット皮膚内・血清中濃度

ラットに 20 mg/kg /匹の CXM-AX を経口投与した時の CXM の皮膚内および血清中濃度の推移を Fig. 2

に示した。CXM 濃度のピーク値は、皮膚内、血清中とも投与 60 分後にみられ、その値はそれぞれ $1.51 \mu\text{g/g}$, $2.71 \mu\text{g/ml}$ であった。

CXM の皮膚内濃度は、投与 30 分後では血清中の 31%, 60 分後では 56%, 120 分後では 38%, 240 分後では 65% であった。

2. 臨床的検討

CXM-AX の投与症例一覧を Table 2 に示した。投与症例数は 19 例で、年齢は 19 歳から 66 歳、男性 8 例、女性 11 例であった。750 mg/day 投与したものが 10 例、1000 mg/day 投与したものが 8 例、途中投与量を変更したものが 1 例であり、投与日数は 4 日から 17 日であった。疾患は毛包炎 5 例、膿疱性痤瘡 1 例、癩および癬腫症 5 例、化膿性爪囲炎 1 例、感染性粉瘤 2 例、化膿性汗腺炎 1 例、集簇性痤瘡 1 例、二次感染 3 例であった。

最終全般改善度は治癒 9 例、著しく改善 5 例、改善 3 例、やや改善 2 例で、著しく改善以上が 74%, 改善以上が 89% であった。

16 症例から 18 株の菌が分離され、その内訳は *S. aureus* 13 株, *S. epidermidis* 4 株, *S. intermedius* 1 株であった。細菌学的効果は消失 13 例、不明 3 例であった。

症例 2 に CXM-AX 投与 7 日目に嘔気・嘔吐を来し自分で内服を中止した。しかしながら症状は軽度のもので、CXM-AX 内服中止後、副作用は消失した。

III. 考 察

皮膚細菌感染症の主たる原因菌は *S. aureus* であり、60~70% を占める³⁾。また *S. epidermidis* は約 20% の皮膚細菌感染症より分離される³⁾。

CXM-AX は経口投与により CXM として抗菌力を発揮する¹⁾が、今回の検討では CXM の *S. aureus* に対する抗菌力は CEX, LMOX よりも 1~2 管優れていた。

Table 2 Clinical summary

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Administration (mg×day)	Isolated organisms	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effect
1	S.O.	52	F	Folliculitis	750×10	<i>S. aureus</i>	Moderately improved	Cleared	-
2	T.O.	26	F	Acne pustulosa	750×7	<i>S. aureus</i>	Slightly improved	Unknown	Nausea, Vomiting
3	T.N.	37	F	Infectious atheroma	750×12	<i>S. epidermidis</i>	Healed	Cleared	-
4	H.Y.	63	M	Hidradenitis suppurativa	1,000×12	<i>S. aureus</i>	Remarkably improved	Cleared	-
5	S.N.	66	M	Folliculitis	1,000×7.5	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
6	Y.H.	46	F	Secondary infection	750×5	-	Healed		-
7	K.Y.	56	M	Furunculosis	1,000×14	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
8	S.S.	21	F	Furuncle	1,000×9.5	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
9	H.T.	52	M	Secondary infection	750×7	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
10	S.M.	58	F	Folliculitis	750×7	<i>S. aureus</i>	Remarkably improved	Cleared	-
11	Y.T.	43	F	Folliculitis	750×5	-	Moderately improved		-
12	J.K.	55	F	Suppurative paronychia	750×7	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	Slightly improved	Unknown	-
13	M.I.	28	M	Folliculitis	750×4	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
14	M.I.	24	F	Furunculosis	1,000×7	<i>S. aureus</i>	Remarkably improved	Cleared	-
15	K.T.	61	M	Infectious atheroma	1,000×15, 500×2	-	Remarkably improved		-
16	R.M.	23	M	Furuncle	1,000×9.5	<i>S. aureus</i>	Healed	Cleared	-
17	M.T.	19	F	Acne conglobata	750×7	<i>S. epidermidis</i>	Moderately improved	Unknown	-
18	S.O.	53	F	Furunculosis	1,000×7	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	Remarkably improved	Cleared	
19	Y.Y.	47	M	Secondary infection	1,000×14.5	<i>S. intermedius</i>	Healed	Cleared	

経口用セファロsporin剤は、皮膚細菌感染症の治療薬として第1次選択薬剤として使用されるものである⁹⁾が、CXM-AXは、まず抗菌力の点から皮膚細菌感染症の第1次選択剤としてよいと思われる。

ラットを用いたCXM-AXの皮膚内移行の検討では、皮膚内濃度は血清中の31~56%であった(240分値は皮膚内、血清中とも値が低いので何ともいえない)。CXM-AXをヒトに単回投与(食後)した場合、250mg投与では2.5時間後にピーク値がみられその値は3.02 µg/ml、また500mg投与時では2時間後にピーク値がみられ、その値は5.20 µg/mlである¹⁾。したがってヒトの皮膚内でも、血清中の30~50%になっているとすれば、250mg投与時で0.94~1.7 µg/g、500mg投与時で1.6~2.9 µg/gの皮膚内濃度になるであろうと推察される。

CXMの*S. aureus*に対するMICのピーク値が1.56 µg/mlであり、また通常炎症組織では、より皮膚内濃度が高まることから、CXMが皮膚内で抗菌作用を示すために充分の濃度が保たれているものと思われる。

臨床的検討では、19例の皮膚細菌感染症患者についてCXM-AXを投与したが、最終全般改善度が著しく改善以上74%、改善以上89%と良好な結果であった。分離菌は*S. aureus* 13株、*S. epidermidis* 4株、*S. intermedius* 1株と、グラム陽性菌のみであったが、菌の消長を追求していない3例を除いて、細菌学的効果は100%であった。

副作用は1例に軽度の嘔気・嘔吐がみられたが、中止により消退した。

以上よりCXM-AXは皮膚細菌感染症に対して有用かつ安全性の高い薬剤といえる。

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) 野原 望、梅村茂夫、山本康生：“皮膚科領域の感染症”研修医のための細菌感染症治療の実際、第6版、257~271、1985

BASIC AND CLINICAL INVESTIGATION OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN THE DERMATOLOGICAL FIELD

SHIGEO UMEMURA, ATSUNOBU OHARA, KEISEI SHIMOE,

IKUKO MAITANI and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

We investigated cefuroxime axetil (CXM-AX) basically and clinically in order to evaluate its usefulness and safety in the dermatological field, and the following results were obtained.

1. Minimum inhibitory concentration (inoculum size : 10^6 cfu/ml) of CXM for 50 strains of *S. aureus* isolated from skin infections was lower than those of CEX and LMOX. The peak MIC was $1.56 \mu\text{g/ml}$.

2. CXM level in skin of rats was 31 to 56% of serum concentration.

3. Nineteen patients suffering from skin infections were treated with 750 mg/day or 1,000 mg/day of CXM-AX.

Nine patients were assessed as 'healed', five as 'remarkably improved', three as 'moderately improved' and two as 'slightly improved'. Seventy four percent of the total cases were evaluated as 'healed' or 'remarkably improved', and 89% as 'healed', 'remarkably improved' or 'moderately improved'.

4. One patient complained of nausea and vomiting after administration of CXM-AX, but these adverse events were resolved immediately after withdrawal of the drug.