

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

池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科教室

Cefuroxime (CXM) をエステル化することにより消化管より吸収されやすくした経口用セファロスポリン剤である Cefuroxime axetil (CXM-AX) につき皮膚科的に検討した。

1) ラットに CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与し CXM の血清および皮膚内濃度を検討した。CXM の 30 分後、1 時間後、2 時間後の血清中濃度は各々 5.3, 4.7, 2.1  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は 2.88, 2.13, 0.82  $\mu\text{g/g}$  (湿重量) ( $n=4$ ) であった。4 時間以降では共に検出されなかった。

2) 成人手術患者 2 例に CXM-AX 500 mg 経口投与し CXM の血清および皮膚内濃度を検討した。1 例目は投与 2 時間 30 分後の血清中濃度 5.41  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度 2.96  $\mu\text{g/g}$ 、2 例目は投与 2 時間 15 分後の血清中濃度 1.92  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度 1.60  $\mu\text{g/g}$  であった。

3) 皮膚感染病巣より分離の *S. aureus* 50 株に対する CXM, Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefatrizine (CFT), Ampicillin (ABPC) の MIC を測定した。CXM の MIC 分布のピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  付近であったが、CFT よりやや耐性よりのカーブを示した。CCL は 1 管、CEX は 2 管程それぞれ CXM より MIC のピークが大きかった。ABPC は幅広い MIC の分布を示し、そのピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  付近にあった。

4) 臨床応用として皮膚科領域感染症 19 例に CXM-AX を投与し、著効 10、有効 3、やや有効 2、無効 3、脱落 1 で有効率は 72.2% であった。副作用としては 1 例に口腔内乾燥、1 例に嘔気、軟便を認めた。

Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である Cefuroxime axetil (CXM-AX) はそのままでは経口投与によりほとんど吸収されなかった CXM をエステル化することにより吸収されやすくした経口用セファロスポリン剤である。今回、我々は CXM-AX につき皮膚科的に検討したのでここに報告する。

### I. ラット生体内濃度

#### 1. 方法

約 200 g 前後のウィスター系雄ラット各 4 匹を用い、CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与し、投与 30 分、1 時間、2 時間、および 4 時間後にエーテル麻酔下に血液および皮膚を採取した。血液は遠沈した後、血清を分離しそれを試料とした。皮膚はラットの背を剃毛し、アセトンにて汚れを除去した後採皮し、皮下脂肪織をハサミにて切除したものをを用いた。採皮片をハサミにてできるだけ細切したあと、2 倍量の PBS に浮遊させた後、ホモゲナイザーにてホモゲナイズし 1 時間静置した後、高速遠沈 (4°C, 10,000 rpm, 10 分) を行ない、その上清を皮膚の試料とした。Bioassay 法としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし円筒平板法にて測定した。なお皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに

換算した。なお、標準曲線用の CXM 溶液は PBS を用いて希釈した。

2. 結果: Fig.1 に示す。

CXM の血清中濃度は 30 分後、1 時間後、2 時間後がそれぞれ 5.3, 4.7, 2.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、皮膚内濃度はそれぞれ 2.88, 2.13, 0.82  $\mu\text{g/g}$  (湿重量) ( $n=4$ ) であった。4 時間以降では共に検出されなかった。

### II. ヒト生体内濃度

#### 1. 方法

成人手術患者 2 例において CXM-AX 500 mg 経口投与し、一定時間後に血清中濃度および皮膚内濃度を測定した。濃度測定は新日本実業東京研究所にて行なった。

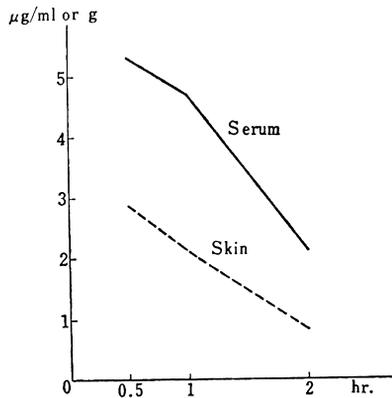
#### 2. 結果

1 例目は 82 歳、男性、頭部扁平上皮癌、体重 44.5 kg、CXM-AX 500 mg 経口投与 2 時間 30 分後の血清中濃度 5.41  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度 2.96  $\mu\text{g/g}$ 、2 例目は 73 歳、女性、外陰部ペーシェット病、体重 27 kg、CXM-AX 500 mg 経口投与 2 時間 15 分後の血清中濃度 1.92  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度 1.60  $\mu\text{g/g}$  であった。

### III. 臨床分離株に対する抗菌力

#### 1. 方法

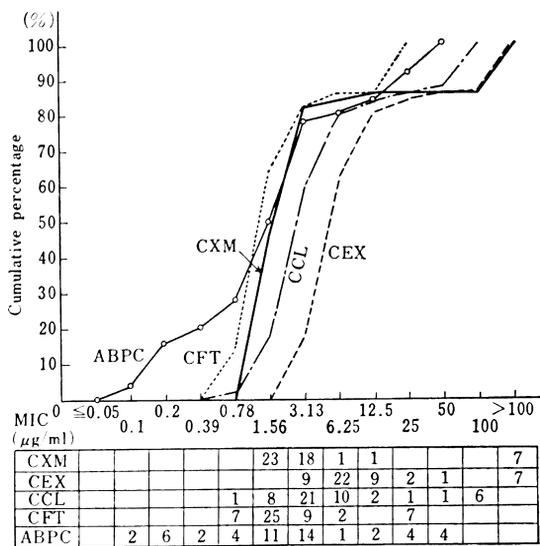
Fig. 1 Serum and skin levels of CXM after oral administration of CXM-AX (20 mg/kg) in rats (n=4)



Hour	1/2	1	2	4
Serum (µg/ml)	5.5 3.1 6.7 5.8	5.0 4.5 4.4 5.0	1.6 3.6 2.6 0.7	N.D. N.D. N.D. N.D.
Mean	5.3	4.7	2.1	N.D.
Skin (µg/g)	2.4 1.14 4.6 3.4	2.7 2.4 1.22 2.2	N.D. N.D. 0.82 N.D.	N.D. N.D. N.D. N.D.
Mean	2.88	2.13	0.82	N.D.

N.D.: not detected

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* (50 strains) ( $10^6$ /ml)



昭和 58 年 7 月から昭和 59 年 3 月の間に皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 50 株に対する CXM, CEX, CCL, CFT, ABPC の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、接種菌量  $10^6$  cells/ml で測定しそれぞれ比較検討を行なった。

2. 結果

Fig. 2 に MIC の累積曲線を示す。CXM は 1.56 µg/ml にピークを示し、12.5 µg/ml 以上の耐性株は 8 株、16% であった。うち 7 株、14% は MIC 100 µg/ml 以上の高度耐性株であった。CFT は同じく 1.56 µg/ml にピークを示したが、耐性株は 7 株、14% であり、やや感受性よりの曲線を示し、高度耐性株はなかった。CCL は 3.13 µg/ml, CEX は 6.25 µg/ml にそれぞれピークを持ち、耐性株はそれぞれ 10 株、20% および 19 株、38% であった。ABPC は幅広い MIC 分布を持ち、3.13 µg/ml にピークを示し、耐性株は 10 株、20% であった。

IV. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 59 年 10 月から昭和 60 年 5 月までの間に当科外来を受診あるいは当科に入院した 16 歳以上の成人で、癬、癬腫症、膿疱性痤瘡、毛嚢炎、二次感染などの皮膚感染症を対象とし、本剤 (1 錠中 CXM-AX 250 mg 含有) を 1 日 3 錠分 3, 1 日 4 錠分 2 または 1 日 6 錠分 3 にて経口投与した。効果判定は主治医判定により行なった。すなわち、最終観察日にほぼ治癒と認められるものを著効、同じく臨床症状が大幅に改善されたものを有効、一部臨床症状が改善されたものをやや有効、効果のみられなかったものを無効とした。

2. 結果

19 例の症例一覧を Table 1 に示す。19 例中著効 11 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 3 例、脱落 1 例で有効率は 72.2% であった。疾患別では癬、癬腫症 4 例中著効 3 例、やや有効 1 例、毛嚢炎 2 例中著効 1 例、無効 1 例、膿疱性痤瘡 1 例中著効 1 例、集簇性痤瘡 1 例中有効 1 例、伝染性膿痂疹 1 例中著効 1 例、化膿性爪囲炎 3 例中著効 2 例、無効 1 例、感染性粉瘤 4 例中著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例、二次感染 3 例中著効 1 例、無効 1 例、脱落 1 例であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 10 株、*S. epidermidis* 5 株、*E. faecium* 1 株、*K. oxytoca* 1 株、*Corynebacterium* 1 株、*Micrococcus* 1 株の計 19 株であった。分離菌に対する CXM の MIC では *S. aureus* 3 株と *E. faecium* 1 株が高度耐性株であったがほとんどの株は CXM に感受性であった。副作用は症例 5 に口腔内乾燥、症例 11 に嘔気、軟便を認めた。症例 5 では経過が追えなかったが、症例 11 では投与中止後速やかに症状は消失した。

V. 考 察

CXM をエステル化し経口投与により吸収されやすくした CXM-AX はそれ自体に抗菌作用はないが、経口投与後、腸管内で脱エステル化されて CXM として吸収

Table 1 Clinical results of CXM-AX

No.	Age, Sex	Diagnosis	Daily dose (tabs) × days	Isolated microorganism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^6/\text{ml}$ )	Clinical effect	Side effect
1	59 F	Folliculitis	3 × 4	<i>S. aureus</i>	0.78	Excellent	—
2	45 M	Folliculitis	4 × 2	<i>S. aureus</i>	3.13	Poor	—
3	23 M	Acne pustulosa	3 × 12	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Excellent	—
4	27 M	Acne conglobata	3 × 44			Good	—
5	56 M	Furuncle	4 × 3	( <i>S. marcescens</i> )	(25)	Fair	Oral dryness
6	31 F	Furuncle	6 × 10	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	—
7	35 F	Furunculosis	3 × 7	<i>S. aureus</i>	50	Excellent	—
8	43 M	Furunculosis	4 × 17	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	—
9	69 F	Impetigo contagiosa	3 × 3	<i>S. aureus</i>	3.13	Excellent	—
10	36 M	Paronychia	3 × 3	(—)		Poor	—
11	53 F	Paronychia	4 × 2	<i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i> <i>K. oxytoca</i>	0.78 >100 0.78	Excellent	Nausea, Loose stool
12	19 F	Paronychia	3 × 13	<i>S. aureus</i>	12.5	Excellent	—
13	30 M	Infected atheroma	3 × 16	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Good	—
14	54 F	Infected atheroma	4 × 3	<i>S. epidermidis</i>	0.78	Excellent	—
15	27 M	Infected atheroma	4 × 8	<i>Micrococcus</i>	0.2	Excellent	—
16	29 M	Infected atheroma	4 × 14	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	0.78 0.2	Fair	—
17	51 F	Secondary infection	4 × 9	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56 0.78	Excellent	—
18	47 M	Secondary infection	4 × 6	<i>S. aureus</i>	1.56	Poor	—
19	52 M	Secondary infection	6 × 3			(Fair)	—

され、抗菌作用を発揮する。

ラット生体内濃度では、血清中濃度が 30 分後、1 時間後、2 時間後でそれぞれ 5.3, 4.7 および 2.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、皮膚内濃度は各々血清中濃度の 1/3~1/2 であった。我々はこれまで内服用セフェム剤である CCL, CDX, CEX および CXD などの生体内濃度の報告を行ってきた<sup>3-5)</sup>。これらの報告では投与量が 50 mg/kg なので厳密な比較はできないが、CXM では血清中濃度および皮膚内濃度共に 30 分後にピークとなり以後漸減しているのに対し、他の内服用セフェム剤では 1 ないし 2 時間後にそのピークがあった。1 時間後の血清中濃度の比較では CXM は他の内服用セフェム剤の 1/3~1/4 であり投与量が 1/2.5 である事を考慮してもやや血清中への移行が悪いと思われた。皮膚内濃度と血清中濃度の比では他の内服用セフェム剤でも 1:2~3 であり CXM とほぼ同等であった。成人に CXM-AX 500 mg 投与時の血清中濃度は 2 時間後にピークを示し 4.32  $\mu\text{g/ml}$  とさ

れている<sup>1)</sup>。今回の人における濃度測定では血清中濃度は 5.41 および 1.92  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は 2.96 および 1.60  $\mu\text{g/g}$  であり、皮膚内濃度のピーク値は CXM の *S. aureus* に対する MIC のピークの 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上であることがわかり、皮膚へも充分量の CXM が移行していると思われる。

CXM の抗菌スペクトルは本剤が  $\beta$ -lactamase に安定であるため、従来の経口用セフェム剤より広いとされている。我々は内服用セフェム剤の *S. aureus* に対する感受性を検討したが<sup>6)</sup>、それによるとやはり CFT が最も感受性がよかった。今回 CXM の *S. aureus* に対する MIC の測定では、そのピークは CFT とほぼ同等で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であったが CFT の方がやや感受性よりの MIC 曲線を示した。しかし CCL および CEX と比較すると CXM の MIC 曲線は明らかに感受性よりであった。

臨床成績では、今回我々は計 19 例の皮膚感染症に対

し CXM-AX を使用し、うち 18 例について効果判定を行ない、有効率は 72.2% であった。1 日投与量では 3 錠、4 錠および 6 錠など種々の量で投与したが効果に大きな差は認めなかった。従って 1 日投与量は 3 錠 (750 mg) で十分であると思われる。副作用は 1 例に口腔内乾燥を認めたが経過は追えなかった。また他の 1 例に嘔気、軟便を認めたがこれは投与中止後すみやかに症状の消失をみた。

以上の成績から CXM-AX は皮膚感染症に対して選択対象となる薬剤であると思われた。

#### 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) 三橋 進: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 山本康生, 秋山尚範, 柏 尚裕, 洲脇正雄, 荒田次郎, 野原 望: 皮膚科領域における Cefaclor。Chemotherapy 27 (S-7): 727~731, 1979
- 4) 山本康生, 秋山尚範, 柏 尚裕, 洲脇正雄, 荒田次郎, 野原 望: 皮膚科領域における Cefadroxil。Chemotherapy 28 (S-2): 454~457, 1980
- 5) 山本康生, 他: 皮膚科領域における Cefroxadine (CGP-9000)。Chemotherapy 28 (S-3): 521~525, 1980
- 6) 荒田次郎: 感染症の変貌と化学療法: 皮膚科。化学療法の領域 1: 61~66, 1985

## CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA and JIRO ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School

(Director: Prof. JIRO ARATA)

1) Serum and skin levels of Cefuroxime (CXM) were followed in rats after oral administration of CXM-AX (20 mg/kg). Serum levels were 5.3, 4.7 and 2.1  $\mu\text{g/ml}$  and not detected (N. D.) at 0.5, 1, 2 and 4 hours after dosing, respectively, and the corresponding skin levels were 2.88, 2.13 and 0.82  $\mu\text{g/g}$  and N. D. (wet skin) (n=4).

2) Serum and skin levels of CXM were followed in two patients after oral administration of 500 mg of CXM-AX. In one case, serum level was 5.41  $\mu\text{g/ml}$  and skin level was 2.96  $\mu\text{g/g}$  at 2.5 hours after dosing. In the other case, serum level was 1.92  $\mu\text{g/ml}$  and skin level was 1.60  $\mu\text{g/g}$  at 2.25 hours after dosing.

3) MICs of CXM, CEX, CCL, CFT and ABPC were determined against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin lesions. The peaks of MIC distribution profile were at 1.56  $\mu\text{g/ml}$  in CXM, at 6.25  $\mu\text{g/ml}$  in CEX, at 3.13  $\mu\text{g/ml}$  in CCL, at 1.56  $\mu\text{g/ml}$  in CFT and at 1.56  $\mu\text{g/ml}$  in ABPC.

4) CXM-AX was used clinically in 19 cases of skin infections, and the following result was obtained: Excellent in 11 cases, Good in 2 cases, Fair in 2 cases and Poor in 3 cases and 1 case was dropped out. As to the side effects of the drug, oral dryness was in one case, and nausea and loose stool, in another.