

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

若松和代

いわき市立常磐病院検査室

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の眼科領域における基礎的臨床的検討を行った結果、次の結論を得た。

1. 臨床分離株 3 菌種に対する Cefuroxime (CXM) の抗菌力をみると、*S. aureus* に対する MIC 分布は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ にあり 2 峰性を示し、0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ までの分布と 50 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ までの分布が認められ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ までの MIC の累積百分率は 90% であった。また、*S. epidermidis* に対する MIC 分布は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布するも 3.12 $\mu\text{g/ml}$ までの MIC の累積百分率は 80% であった。一方、*E. agglomerans* に対する MIC 分布は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ までの MIC の累積百分率は 73.3% であった。

2. 家兎の実験によると 50 mg/kg 経口投与後の CXM の血中濃度と涙液中濃度のピークは 1 時間と 30 分にありそれぞれ 7.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また房水中濃度のピークは投与後 2 時間にあり 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。CXM-AX の吸収にみられる特徴は房水内移行の方が涙液内移行にくらべ良好なことであることが知られた。

3. 臨床効果をみると 1 日 3 回分服、1 回 250 mg、おおよそ 3 日間の投与にて総症例数 24 例に対し有効例 21 例にて、CXM-AX の麦粒腫、眼瞼蜂窩織炎、角膜感染症等の眼感染症に対する有効率は 87.5% と高率を示した。なお自覚的には何等の副作用も認められなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX と略) は英国の Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン系抗生剤で注射剤 Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。本剤それ自体には抗菌作用がなく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生ずるとされている。CXM の抗菌スペクトルは β -lactamase に安定であるため本剤はセファロスポリン系抗生剤の経口用としては *E. coli*、*Klebsiella* のセファロスポリン耐性株や、*Citrobacter*、*Proteus*、*Enterobacter* にも抗菌作用を示し、本剤の特徴となっている。また、*H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対しても従来の経口セファロスポリン剤に比較し、特に強い抗菌力を有するも *P. aeruginosa* に対して抗菌作用がないといわれている。

本剤の分子式は $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 、分子量 510.47 で外観は白色ないし淡黄色の粉末でその溶解性はメタノールにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくいとされ、安定性をみると原末は遮光室温保存で 2 年以上安定であり、錠剤も室温保存 (SP 包装) で 2 年以上安定といわれている¹⁾。

今回われわれはこの新しい経口用セファロスポリン剤である CXM-AX を使用する機会を得、眼科領域における基礎的・臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 実験方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

昭和 60 年 1 月から 12 月の間に眼科外来を訪れた眼感染症の患者の病巣より分離した菌のうち分離頻度の多かった 3 種の菌、すなわち *S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. agglomerans*、それぞれ 30 株に対する CXM の MIC 分布を検討した。

測定方法は日本化学療法学会標準法に従い接種菌量は 10^8 cells/ml、1 白金耳を使用した。

2. 家兎の血清中、房水中および涙液中濃度

CXM-AX を 3 kg 前後の白色成熟家兎に 50 mg/kg を経口投与し、一定時間毎に家兎から血液は心穿刺により 1 家兎 2 時点にて房水、涙液は 1 時点、1 家兎、1 眼より採取した。これらの材料に移行する CXM の濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする薄層カップ法により測定した。また、これら

材料中への CXM の移行濃度の力価算定は、CXM 標準品 (原末) を 1/15 M 磷酸塩緩衝液 (pH 6.0) に 1,000 $\mu\text{g/ml}$ となる様に溶解した標準原液より標準曲線を作成して計算した。次に涙液中濃度の測定には検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 とする薄層ペーパーディスク法を用いて測定した。涙液の採取には東洋濾紙 No. 6 を直径 6 mm にくりぬき、これを採取時間 1 分前に採取眼の結膜嚢内に挿入し、涙液を吸収せしめた。実験値は 2 家兎 2 眼の平均値を示してある。

3. 臨床検討

昭和 59 年 11 月より昭和 60 年 10 月まで当科外来を訪れた眼感染症患者のうち、麦粒腫 19 例、眼瞼蜂窩織炎 1 例、角膜感染症 4 例、計 24 例に CXM-AX 1 回 1 錠 (250 mg) 1 日 3 回投与を原則としその成績を検討した。また、24 例中 CXM-AX 投与前に病巣より菌の検出をみたものは 14 例で、そのうち複数菌を認めた症例は 5 例あり、これらの菌別による臨床効果も検討した。判定基準は主治医判定とし、3 日以内に治癒または症状

の軽減改善のみられたものを有効、3 日ないしそれ以上投与するも一部の症状のみしか改善のみられなかったものをやや有効、3 日ないしそれ以上投与するも症状の改善がみられないものを無効とした。なお副作用の検討はもっぱら投与後の自覚的な症状を主体とし vital sign は施行していない。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する CXM の抗菌力

臨床分離株に対する CXM の MIC 分布の成績は Fig. 1 のとおりである。

S. aureus に対する MIC 分布は、0.39 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、この時の MIC 分布の累積百分率は 83.3% であった。また、*S. epidermidis* に対する MIC 分布をみると 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ とやはり広く分布し、そのピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にありこの時の MIC 分布の累積百分率は 46.6% であった。

E. agglomerans に対する MIC 分布は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ か

Fig. 1 MIC of CXM-AX

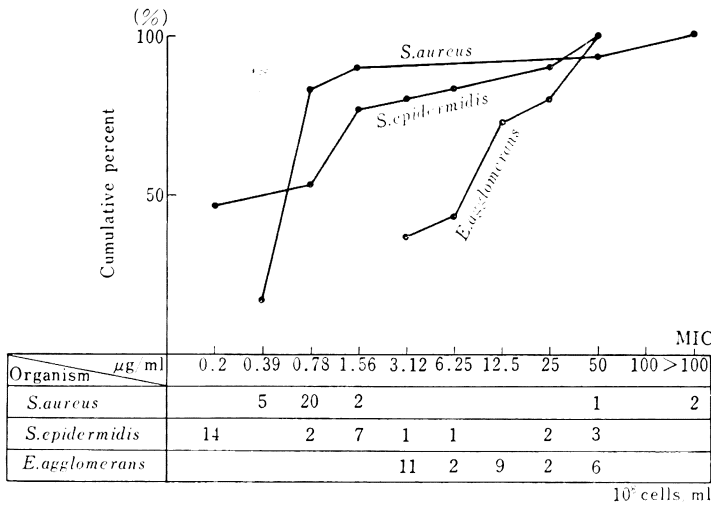


Table 1 Concentration of CXM in rabbit after 50mg/kg p.o. administration

Time (hr)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Aq. humor ($\mu\text{g/ml}$)	Tear ($\mu\text{g/ml}$)	Aq. humor / Serum (%)	Tear / Serum (%)
0.5	7.0	2.2	2.4	31.4	34.2
1	7.2	2.4	2.2	33.3	30.5
2	6.3	4.0	2.0	63.4	31.7
3	6.0	3.1	1.4	51.6	23.3
4	4.4	2.3	0.8	52.2	18.1
6	2.5	1.4	0.4	56.0	16.0

ら 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にありこの時の MIC 分布の累積百分率は 36.6% であった。

2. 家兎の血清・房水・涙液中濃度

CXM-AX 50 mg/kg 投与後の CXM の家兎の血清、房水、涙液中濃度の成績は Table 1, Fig. 2 のとおりである。

家兎の血清内移行でのピーク値は投与後 1 時間にて 7.2 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低値を示したが 6 時間後にも 2.5 $\mu\text{g/ml}$ と移行の持続時間の長いことが知られた。一方、房水内移行では、その濃度のピークは投与後 2 時間にあり 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、この時の房血比は 63.4% であった。また涙液内移行をみると、その濃度のピークは投与後 30 分にあり 2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その時の涙血比は 34.2% であった。

3. 臨床成績

全症例 24 例、うち麦粒腫 19 例、眼瞼蜂窩織炎 1 例、角膜感染症 4 例に CXM-AX を 1 回 250 mg、1 日 3 回を毎食後 30 分に内服せしめ、その効果を検討した。その成績は Table 2 のとおりである。麦粒腫 19 例に対する効果をみると、有効 16 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。また眼瞼蜂窩織炎 1 例では有効、角膜感染症 4 例ではすべて有効であった。全症例でみると 24 例中 21 例が有効で有効率 87.5% を示した。

次に 24 例中 CXM-AX 投与前に病巣より菌の検出された症例は 14 例で、その分離菌別の臨床効果の成績は Table 3 のとおりである。

14 例中 3 例は *S. aureus* が検出され、5 例は *S. epidermidis*、1 例が *E. agglomerans* であり、他の 5 例は *S. epidermidis* と *E. agglomerans* との複数菌が検出

された。分離菌別の臨床効果をみると *S. epidermidis* と *E. agglomerans* との複数菌分離例のうち、1 例がやや有効であった以外はすべて有効であり、有効率は 92.8% であった。

III. 考 察

当科外来を訪れた眼感染症の病巣より分離された菌のうち分離頻度の多い 3 種の菌、すなわちグラム陽性菌である *S. aureus*、*S. epidermidis* とグラム陰性菌である *E. agglomerans* に対する CXM の MIC 分布をみると *S. aureus* に対する MIC 分布は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し、2 峰性を示した。すなわち 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布する群と 50 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布する群とに分けられた。前群の分布にある菌株は全体の 90% (27 株) を示し、MIC 分布のピークである 0.78 $\mu\text{g/ml}$ では 83.3% の菌株の発育が阻止されることが知られた。一方、MIC が >100 $\mu\text{g/ml}$ を示す耐性菌と思われるものは、6.6% (2 株) 存在することも知られた。次に *S. epidermidis* に対する MIC 分布をみると 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布し、ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にて 46.6% の菌株の発育が阻止され、3.12 $\mu\text{g/ml}$ では 80% の菌株の発育が阻止されることが知られた。また、*S. epidermidis* では CXM に対し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性菌と思われる菌は認められなかった。一方、*E. agglomerans* に対する MIC 分布は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ では比較的高濃度にもかかわらず 73.3% の菌株しか発育を阻止することが出来なかった。

一般にわれわれの検討では眼病巣由来の菌に対しては CXM は *E. agglomerans* よりも、*S. aureus* や *S. epidermidis* に対して強い抗菌力を示した。この成績は CXM-AX の第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムで報告された成績¹⁾ と一致するものであった。

次に CXM-AX の眼内移行を知るため家兎に 50 mg/kg を経口投与し血清中濃度と共に房水中濃度、涙液中濃度を検討した。まず房水中濃度であるが投与後 2 時間にて 4.0 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、その時の房血比は 63.4% であった。この値は、近年開発された経口用抗生剤 Lenampicillin (LAPC)²⁾ や Sultamicillin (SBTPC)³⁾ のピーク時の房血比 (12.5%, 10.2%) よりはるかに高い値であり、CXM-AX の房水内移行の良好さを示すもので、眼感染症に対し、極めて有用であることを示唆するものであった。

また、房水中濃度と同様に細菌性角膜感染症や、さらに細菌性結膜炎の治療効果にも深い関係のある涙液中濃度をみると、CXM-AX 投与後 CXM の濃度は 30 分で

Fig. 2 Concentration of CXM in rabbit after 50 mg/kg p. o. administration

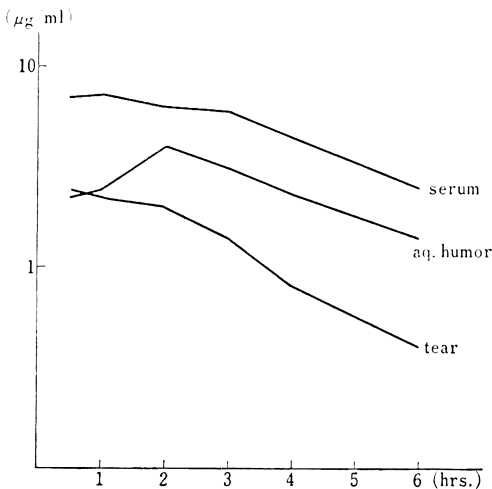


Table 2 Clinical results of CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
1	73	F	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
2	30	F	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
3	38	M	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Poor	—
4	27	M	External hordeolum	—	250×3	6	4.5	Fair	—
5	28	F	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	250×3	3	1.75	Good	—
6	18	F	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
7	20	F	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	250×3	3	2.25	Good	—
8	16	F	External hordeolum	<i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Good	—
9	16	F	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Fair	—
10	40	F	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
11	16	M	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	250×3	3	2.25	Good	—
12	69	M	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
13	54	F	External hordeolum	—	250×3	3	2.25	Good	—
14	36	F	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Good	—
15	50	M	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	250×3	3	2.25	Good	—
16	60	F	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	250×3	3	2.25	Good	—
17	29	M	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	250×3	3	2.25	Good	—
18	16	F	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	250×3	3	2.25	Good	—
19	17	F	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Good	—
20	57	F	Lid phlegmone	<i>S. aureus</i>	250×3	3	2.25	Good	—
21	42	M	Infectious corneal disease	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Good	—
22	34	F	Infectious corneal disease	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	250×3	3	2.25	Good	—
23	25	M	Infectious corneal disease	—	250×3	3	2.25	Good	—
24	57	M	Infectious corneal disease	—	250×3	3	2.25	Good	—

ピークとなり、2.4 µg/ml を示し、その時の涙血比は 34.2% にて、Lenampicillin の涙液中濃度のピーク時の涙血比 29.1% より高く²⁾、Sultamicillin³⁾ の涙液中濃度のピーク時の涙血比 34.7% とほぼ同様の成績を示した。

CXM-AX の房水中濃度と涙液中濃度の関係を見ると、房水中濃度が涙液中濃度より高く、Type 2 に属する抗生剤、すなわち房水中および涙液中濃度がピーク時にて 1.0~5.0 µg/ml にあるものであることが知られ、また従来のペニシリン系やセファロスポリン系経口用抗生剤に多くみられるものとは異なり、ピーク時における房水中濃度が涙液中濃度より高く、この点は CXM-AX⁴⁾ の特徴と思われた。

いずれにしろ CXM-AX は房水、涙液中への移行濃度が高く、移行が良好で眼内移行の面からみても眼感染症には有用であると思われる。

次に CXM-AX の臨床成績であるが麦粒腫 19 例、眼瞼蜂窩織炎 1 例、角膜感染症 4 例、総症例数 24 例に対し CXM-AX 1 回 250 mg、1 日 3 回分服にて原則として 3 日間の投与で治療効果をみると、症例は軽症例が大部分であったが総症例 24 例中有効 21 例、やや有効 2 例、無効 1 例にて有効率 87.5% を示した。また疾患別にみると麦粒腫 19 例中有効 16 例、有効率 84.2%、その他角膜感染症 4 例中有効 4 例にて有効率 100%、眼瞼蜂窩織炎 1 例に対しても有効であり、臨床的にみても有

Table 3 Clinical isolates and therapeutic results of CXM-AX

Case No.	Diagnosis	Organism	Clinical effect
5	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	Good
7	External hordeolum	<i>S. aureus</i>	Good
20	Lid phlegmone	<i>S. aureus</i>	Good
11	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	Good
15	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	Good
16	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	Good
17	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	Good
18	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	Good
8	External hordeolum	<i>E. agglomerans</i>	Good
9	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	Fair
14	External hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	Good
19	Internal hordeolum	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	Good
21	Infectious corneal disease	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	Good
22	Infectious corneal disease	<i>S. epidermidis</i> <i>E. agglomerans</i>	Good

用な薬剤であることが知られた。投与期間は 24 例中 21 例が 3 日間で有効であり、軽症の麦粒腫、角膜感染症に対し CXM-AX は 3 日間の投与で充分のように思われた。特に角膜感染症に対しては家兎の実験からみて、すなわち房水中および涙液中濃度の高いことからみて臨床的に有用であることが示唆されたが、臨床成績もそれをうらづけるものであった。

副作用については vital sign は施行していないが投与期間が短い故か特に忌むべき自覚的な副作用は認められなかった。

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) 葉田野博, 馬場安彦, 大西人美: Lenampicillin (KBT-1585) の眼科領域に於ける検討, Chemotherapy 32 S-8: 729~733, 1985
- 3) 葉田野博: Sultamicillin の眼科領域における検討, Chemotherapy 33 S-2: 804~809, 1985
- 4) 葉田野博, 馬場安彦: 細菌性角膜感染症に対する抗生剤の選択に関する検討, 新しい眼科 2 (11): 1575~1580, 1985

STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX)
IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

KAZUYO WAKAMATSU

Clinical Laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on Cefuroxime axetil (CXM-AX) were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MICs of Cefuroxime (CXM) against *S. aureus* isolated from patients with infectious eye diseases ranged 0.39 $\mu\text{g/ml}$ — $>100 \mu\text{g/ml}$, and those against *S. epidermidis* and *E. agglomerans* were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ —50 $\mu\text{g/ml}$ and 3.12 $\mu\text{g/ml}$ —50 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. The CXM concentrations were high in aqueous humor and low in tear, after oral administration of 50 mg/kg cefuroxime axetil in rabbits.

3. Cefuroxime axetil was administered orally in the daily doses of 750 mg to 24 patients with eye infections including 19 cases of hordeolum, 1 case of lid-phlegmone and 4 cases of mild corneal infection. The effectiveness rate obtained was 87.5%. As for side effects, clinical symptoms were not observed.