

眼科学領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的・基礎的検討

矢田 浩二・清水 千尋・徳田 久弥

杏林大学医学部眼科学教室

新しいセファロsporin系の経口抗生剤 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) を麦粒腫 7 例, 瞼板腺炎 21 例の計 28 例に投与し, その臨床的効果を検討した。投与量は, 1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 3 回毎食後投与とし, 2~12 日間使用した。臨床効果は著効 16 例, 有効 11 例, やや有効 1 例で有効率は 96.4% であった。副作用としては胃部不快感, 下痢が各 1 例認められたがいずれも軽度で, 投与中止翌日にはすみやかに消失した。

また, 本剤 250 mg を健康成人に食後 1 回投与した際の涙液中濃度と血清中濃度を測定した。ヒト涙液中濃度は 2 時間付近にピークがあり, その平均値は $0.33 \mu\text{g/ml}$ であった。これは同時期の血清中濃度 $3.10 \mu\text{g/ml}$ の約 10% に相当し, 同じセファロsporin系の Cephalexin と同程度の涙血比を示した。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で, その化学構造式は Fig. 1 の如く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。

本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はなく経口投与後, 腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され, 抗菌作用を発揮する¹⁾。それ故, 従来の経口用セファロsporin系より抗菌スペクトルが広く, 抗菌力も強いことより経口剤として期待されている。

今回, 私共は CXM-AX を外眼感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告すると共に, ヒトでの涙液内移行についても検討したのであわせて報告する。

I. 試験方法

当科外来を訪れた眼感染症患者 28 例を対象として, CXM-AX 1 回 250~500 mg を 1 日 3 回毎食後経口投与した。投与日数は 2~12 日で, 大部分が 1 週間以内投与であった。対象は原則として成人とし, 重症例もしくは重篤な合併症を有する患者は対象から除外した。臨床

効果の判定基準としては眼痛, 異物感, 羞明, 流涙, 眼瞼腫脹, 眼分泌, 充血(発赤)などの有無を指標とし, 3 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを著効, 7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを有効, 14 日以内に主症状の改善をみたものをやや有効, 症状の改善がみられないものは無効とした。

一方, 涙液内移行については健康成人に CXM-AX 250 mg を食後 1 回経口投与し, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4 および 6 時間後に涙液と血液を同時に採取した。1 人の被験者からは 0.5~6 時間のいずれか 2~3 点を選び採取を行った。また, 涙液の採取にはマイクロピペットを用い, 1 回の採取で約 0.5 ml を得るようにした。測定は血清には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法で, 涙液は *S. pyogenes* IID 697 を検定菌とする重層法によりそれぞれ行った。

II. 臨床治療成績

CXM-AX を 28 例の外眼疾患(麦粒腫 7 例, 瞼板腺炎 21 例)に使用した。その内訳と検出菌, 投与方法, 総投与量, 臨床効果, 副作用は Table 1 および 2 に示す通りである。麦粒腫 7 例に対しては症例 1 で 500 mg を 1 日 3 回投与した以外はすべて 250 mg の 1 日 3 回投与とし, 2~4 日間の治療にて著効 6 例, 有効 1 例, 有効率 100% の成績であった。また, 瞼板腺炎 21 例に対しても大部分 250 mg × 3/日投与にて治療し, 症例 8, 9, 10 の 3 例のみ 500 mg × 3/日投与であった。その臨床効果をみると著効 10 例, 有効 10 例, やや有効 1 例で有効率 95.2% であった。全体としては著効 16 例, 有効 11 例, やや有効 1 例, 著効率 57.1%, 有効率

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

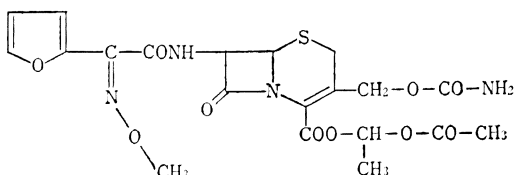


Table 1 Clinical results of CXM-AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	54	F	Hordeolum	—	500 × 3	2	3.0	Good	Stomach discomfort
2	17	F	Hordeolum	—	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
3	27	F	Hordeolum	<i>P. aeruginosa</i>	250 × 3	4	3.0	Excellent	—
4	25	M	Hordeolum	<i>P. fluorescens</i>	250 × 3	2	1.5	Excellent	—
5	20	F	Hordeolum	—	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
6	29	M	Hordeolum	—	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
7	12	F	Hordeolum	—	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
8	19	F	Meibomitis	—	500 × 3	5	7.5	Good	—
9	20	F	Meibomitis	—	500 × 3	7	10.5	Excellent	—
10	20	F	Meibomitis	—	500 × 3	3	4.5	Excellent	—
11	21	F	Meibomitis	—	250 × 3	6	4.5	Excellent	—
12	40	F	Meibomitis	—	250 × 3	5	3.75	Good	—
13	56	M	Meibomitis	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	250 × 3	7	5.25	Good	—
14	27	M	Meibomitis	<i>E. agglomerans</i>	250 × 3	7	5.25	Fair	—
15	31	F	Meibomitis	—	250 × 3	2	1.5	Excellent	—
16	57	F	Meibomitis	<i>S. hominis</i>	250 × 3	3	2.25	Good	—
17	26	M	Meibomitis	<i>S. aureus</i>	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
18	35	M	Meibomitis	—	250 × 3	3	2.25	Good	—
19	23	M	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i>	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
20	36	M	Meibomitis	—	250 × 3	12	9.0	Good	—
21	63	F	Meibomitis	—	250 × 3	6	4.5	Good	—
22	16	M	Meibomitis	—	250 × 3	3	2.25	Good	—
23	64	M	Meibomitis	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3	9	6.75	Good	—
24	18	F	Meibomitis	—	250 × 3	3	1.75	Excellent	Diarrhea
25	19	F	Meibomitis	—	250 × 3	3	2.25	Good	—
26	21	F	Meibomitis	<i>S. hominis</i> <i>E. coli</i>	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
27	36	F	Meibomitis	—	250 × 3	3	2.25	Excellent	—
28	24	F	Meibomitis	<i>Micrococcus</i>	250 × 3	3	2.25	Excellent	—

Table 2 Clinical effect of CXM-AX

Diagnosis	No. of cases	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Hordeolum	7	6	1			100.0
Meibomitis	21	10	10	1		95.2
Total	28	16	11	1		96.4

96.4%と優れた臨床成績が得られた。分離菌としては単独菌分離例7例(症例3, 4, 14, 16, 17, 23, 28), 複数菌分離例3例(症例13, 19, 26)の計10例より13株が検出された。その内訳は *S. aureus* 2株, *S. epidermidis* 3株, *S. hominis* 2株, *Micrococcus*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. agglomerans*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* 各1株であった。この内, 細菌学的効果を判明し得たのは症例3, 13, 14, 17, 23, 28の6例から分離された7株で, *S. aureus* 2株, *S. epidermidis* 2株, *Micrococcus* 1株, *E. agglomerans* 1株はすべて消失し, *P. aeruginosa* 1株は不変であった。

副作用は胃部不快感と下痢が各1例に認められた。症例1の胃部不快感は投与2日目に出現し, 3日目投薬中止により翌日には症状が消失した。また, 症例24の下痢は投与3日目に出現し, 軽度ではあったが投薬中止により翌日に消失した。いずれも投薬中止により消失したことより本剤によるものと思われる。

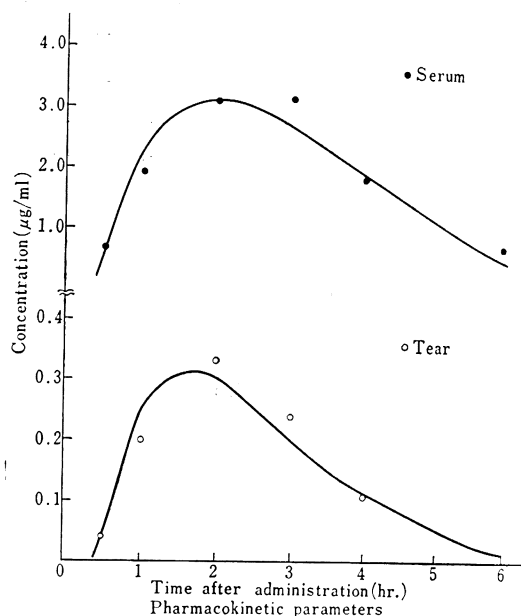
III. ヒト涙液中移行成績

健康成人に CXM-AX を 250 mg 食後1回経口投与した際の CXM の涙液中濃度と血清中濃度を測定し比較検討した。経口投与後 0.5, 1, 2, 3, 4 および6時間の値を平均したものが Table 3 で, 各時間における測定例数 n は3~4である。コントロールとして投与前の涙液も採取し測定したが阻止円の形成は認められなかった。

CXM 濃度は CXM-AX 250 mg 経口投与により, 30分後には血清中で $0.68 \mu\text{g/ml}$ の濃度が認められたが, 涙液中への移行はわずかで ($0.04 \mu\text{g/ml}$), その後徐々に移行して1時間後には血清中 $1.94 \mu\text{g/ml}$ に対し涙液中 $0.20 \mu\text{g/ml}$, 2時間後では血清中 $3.10 \mu\text{g/ml}$ に対し涙液中はピーク値 $0.33 \mu\text{g/ml}$ を示した。その後, 血清中濃度の低下とともに漸減し, 3時間後で $0.24 \mu\text{g/ml}$, 4時間後で $0.11 \mu\text{g/ml}$, 6時間後では測定濃度限度の $0.02 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

各時間の値を one compartment open model で解析し

Fig. 2 Tear levels and serum levels of CXM after a single oral administration at a dose of 250 mg of CXM-AX in healthy subjects



Pharmacokinetic parameters				
Sample	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr.)	T _{1/2} (hr.)	AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
Serum	3.11	2.01	1.25	12.9
Tear	0.31	1.73	0.964	0.995

たものを Fig. 2 に示す。シュミレーションカーブより求めた血清ならびに涙液中濃度のピーク値はそれぞれ $3.11 \mu\text{g/ml}$ および $0.31 \mu\text{g/ml}$ で涙血比は約 10%, ピーク時間はいずれも 2 時間前後にみられ, 半減期は 1.25 hr, 0.96 hr であった。

IV. 考 察

角膜潰瘍, 全眼球炎(眼内炎), 眼窩蜂巣炎など重篤な眼感染症を除くと, 大部分の外眼部感染症は外来治療を主とするため, 抗菌剤の剤型は経口用であることが望ま

Table 3 Tear levels and serum levels of CXM after a single oral administration at a dose of 250 mg of CXM-AX in healthy subjects

Time after administration (hr.)		0.5	1	2	3	4	6
Tear level ($\mu\text{g/ml}$)	n	3	4	3	3	3	3
	Mean \pm S.D.	0.04 ± 0.02	0.20 ± 0.14	0.33 ± 0.51	0.24 ± 0.15	0.11 ± 0.13	<0.02
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	n	3	4	3	3	3	3
	Mean \pm S.D.	0.68 ± 0.84	1.94 ± 1.28	3.10 ± 1.30	3.13 ± 0.94	1.84 ± 0.73	0.71 ± 0.56

しい。しかし、従来より用いられてきたセファレキシンは耐性株急増のため有効性はかなり失われている。最近、DL-8280 (Ofloxacin)²⁾, BAYo 9867 (Ciprofloxacin)³⁾ などの抗緑膿菌作用を有するピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤が開発されるに至り眼科領域での薬剤選択の幅も広がって来ているが、セファレキシン以後の新しいセファロsporin系薬剤としてはセファクロルを持つだけというのが現況である。眼感染症における分離菌の検出状況をみると相変わらずグラム陽性球菌が主体を占めており、他領域にみられるほどグラム陰性桿菌による感染は多くない。グラム陽性球菌の主な菌種としては、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎などの原因菌として多い *S. aureus*, *S. epidermidis* が、グラム陰性桿菌としては結膜炎、涙囊炎などから *H. influenzae* が、また、角膜感染症から *P. aeruginosa* が分離されるようになって来た。

今回、第二世代のセファロsporin系注射剤 CXM のブロードラッグである CXM-AX を外眼部感染症 28 例に使用し、麦粒腫 7 例で 100%、瞼板腺炎 21 例で 95.2%、あわせて 96.4% という優れた有効率を示したことは上記眼科感染症の背景と本剤の抗菌力を考えあわせる

と充分満足出来る成績といえる。また副作用としては胃部不快感、軽度の下痢が各 1 例に認められたが、これらの症状は従来のセフェム系経口剤で一般に認められているもので安全性の面でも問題はなかった。

ヒト涙液内移行では、Ofloxacin, Ciprofloxacin などのピリドンカルボン酸系の薬剤に比べ涙血比、涙液中濃度は共に低値となったが、血清中濃度はこれらよりも高値を示した。このことは、今回対象とした眼瞼や瞼板腺のような血管に富んだ組織の感染症において、本剤が好成績を示した一因となっていると思われる。

以上の結果より CXM-AX は外眼部感染症に対して有用性の高いセフェム系抗生剤であると考えられた。

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。SN 407 (Cefuroxime axetil), 大阪, 1985
- 2) 徳田久弥, 有本啓三, 清水千尋: 眼科領域における DL-8280 の臨床的, 実験的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 1056~1058, 1984
- 3) 矢田浩二, 清水千尋, 宮崎美子, 徳田久弥: 眼科領域における BAYo 9867 (ciprofloxacin) の臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 1022~1024, 1985

THE CLINICAL EXPERIMENT OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN EXTERNAL EYE DISEASES AND THE PENETRATION INTO THE TEAR OF HUMAN EYES

KOJI YATA, CHIHIRO SHIMIZU and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a new oral cephalosporin antibiotic, was administered to a total of 28 patients, i.e. 7 patients with hordeolum and 21 patients with meibomitis, to evaluate its clinical efficacy. 250 mg or 500 mg CXM-AX was given after meal three times a day, and the duration of administration ranged 2-12 days. The clinical efficacy was excellent in 16 patients, good in 11 and fair in 1, the efficacy rate being 96.4%. As for adverse events, gastric discomfort was observed in one patient, and diarrhea in another. They were, however, mild and rapidly disappeared on the next day of withdrawal of CXM-AX.

After a single dose of 250 mg CXM-AX given after meal to healthy volunteers, CXM levels in tear and serum were determined. The peaks of CXM levels in tear were achieved at about 2 hrs after dosing, and the mean peak level was 0.33 $\mu\text{g/ml}$, which corresponded to about 10% of mean serum level of 3.10 $\mu\text{g/ml}$ obtained at the time.

The ratio of concentrations in tear to those in serum was similar to that of cephalexin, another cephalosporin.