

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の胆嚢組織内 および胆汁中移行に関する臨床的研究

谷村 弘・小林展章・小澤和恵

京都大学医学部第二外科学教室

丸山啓介

守山市民病院外科

加藤仁司

武田病院外科

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は新しい経口用 Cephem 剤であり、腸管内で脱エステル化されて Cefuroxime (CXM) となつて、グラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に優れた抗菌力を示すといわれる。我々はその胆嚢組織内濃度と胆汁中移行に関する検討を行った。

1) CXM-AX, Cephalexin (CEX) それぞれ 500 mg を3日間5回連続同時投与した4例における CXM の血中濃度は3時間後 2.37 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 2.13 \pm 0.34 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆嚢組織内濃度は平均4時間後 1.02 \pm 0.23 $\mu\text{g/g}$ であった。CEX の胆嚢組織内濃度は 4.32 \pm 1.84 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) CXM-AX と CEX 各 500 mg を単回同時投与後6時間までの胆汁中移行を比較した結果、CXM の胆汁中濃度のピーク値は 8.64 $\mu\text{g/ml}$ と CEX の 1.34 $\mu\text{g/ml}$ より 6.4 倍高い値を示した。CXM-AX および CEX の6時間までの胆汁中回収率はそれぞれ投与量の 0.063%, 0.021% であった。

これら5例とも発疹や下痢など自・他覚的な副作用は全く認めなかった。

胆道感染症の患者は、すでに食欲不振、嘔吐など消化器症状を伴っていることが殆んどであり、治療を目的とした抗生物質といえども、経口摂取を避ける傾向にある。しかし、胆石を伴う中等度の胆嚢炎や胆管炎が胆道疾患症例の大部分を占めている一般病院では、手軽に、かつ安心して投与し得る経口抗生物質を投与しながら、胆道系の検査や鑑別診断を進めるのが常である¹⁾。しかし、すでに市販されている経口用 Cephem 剤は多数あるが、それらのうちで胆嚢炎や胆管炎をその適応症としているものは Cephalexin (CEX) だけである²⁾。一方、注射用 Cephem 剤の1つである Cefuroxime (CXM) はすでに胆道感染症の治療薬としての有用性は臨床的に認められているが³⁾、消化管から殆んど吸収されない性質のものであった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は、英国 Glaxo 社にて CXM の 1-acetoxyethyl ester 誘導体として開発された経口用 Cephem 剤であり、それ自体に抗菌作用はないが、腸管粘膜からの吸収過程で脱エステル化されて CXM となり、グラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に優れた抗菌力を示すといわれ

る⁴⁻⁶⁾。今回、我々はその胆嚢組織内濃度と胆汁中移行に関する他剤との比較検討を行った。

I. 対象と方法

昭和 59 年 9 月より 11 月までの 3 カ月間に武田病院および守山市民病院外科にて入院加療を受けた症例のうち、胆道疾患 5 例を対象とし、CXM-AX の胆嚢組織内濃度および胆汁中移行を検討した。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき 4 症例において、CXM-AX 250 mg 2 錠と CEX 250 mg 2 カプセルそれぞれ 500 mg を同時に、術前 3 日間、1 日 3 回、5 回連続投与した。手術当日、最終薬剤投与後 3~4 時間に採血し、さらに開腹後、できるだけ早期に胆嚢を摘出し、胆嚢壁の 1 \times 2 cm 片 (約 1g) を採取し、滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し、附着している胆汁や血液を除去し、乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これら試料は滅菌プラスチック試験管に入れ、直ちに凍結、分析に供するまで -20°C 以下で凍結保存した。

2. 経時的胆汁中移行は、総胆管截石後に T-tube を挿入した 84 歳の女性例において、CXM-AX および CEX それぞれ 500 mg を同時に服用させ、8 時間後ま

で毎時胆汁流量を計測し、そのうちから 3 ml を採取し、胆汁中濃度測定用試料とした。

CXM-AX および CEX の血清試料については、血清 0.5 ml にアセトニトリル 0.5 ml を加え攪拌後、3,000 rpm、5 分間遠心分離して除蛋白した上澄を別の試験管に移し、蒸留水で 4 倍に希釈したもの 100 μ l を、胆汁試料は、0.05 M リン酸塩緩衝液 pH 6.0 にて 2 倍希釈したもの 20 μ l を、胆嚢組織は解冻後 0.05 M リン酸塩緩衝液 pH 6.0 とともにポリトロンを用いて homogenize し、3,000 rpm、15 分間遠心分離した上澄 0.2 ml にアセトニトリル 0.2 ml を加え攪拌遠心後、上澄を蒸留水で 3 倍希釈したものを試料とし、その 100 μ l をそれぞれ氷冷下に保ちながら HPLC に注入した。一般には CEZ を内部標準とする CXM の HPLC 測定が行われているが、今回は CEX との同時投与を行っているので、内部標準は使用しなかった。

HPLC 装置は日立製作所 635 A 型高速液体クロマトグラフに Lichrosorb RP-18 (5 μ m) を充填したステンレススチールカラム 150 \times 4 mm I. D. (Merck 社) とガードカラム 10 \times 4 mm I. D. を装着したものを使用し、0.05 M リン酸塩緩衝液 pH 6.0 : メタノール : 0.5 M tetrabutylammonium phosphate 液 (TBAP) を血清および胆汁では 746 : 250 : 4 の比に混合したものを、胆嚢組織では 736 : 260 : 4 の比のものを移動相として用い

た。流速 1 ml/min とし、日立製作所多波長 UV モニター (635-0900 型) にて CEX の検出は 250 nm, CXM の検出は 280 nm の二波長にて検出し、得られたクロマトグラム各ピーク面積をレポート・インテグレーター (横河 Hewlett Packard 3390 A) にて算出し、標準溶液の絶対検量線との比較から、CXM および CEX の濃度を求めた。

II. 成 績

血清試料に妨害ピークがないことは容易に確認できたが、胆汁試料については、無菌胆汁 3 検体を用いて CXM と CEX の測定を妨害するピークのない HPLC 条件をまず設定した。しかし、CXM-AX および CEX それぞれ 500 mg 投与後の胆汁には、非投与時には認められなかった CXM, CEX 以外の unknown ピーク (保持時間 12~16 分) が出現したので、これを避ける条件を再度求めた。その CXM の標準溶液および胆汁試料の HPLC クロマトグラムを Fig. 1 に示した。CEX の保持時間は 6.9 分、CXM のそれは 9.7 分であり、CXM および CEX は 0.5~10 (力価) μ g/ml の範囲内でそれらの検量線は原点を通る良好な直線を示し (Fig. 2), 回収率はほぼ 100% であった。この方法による 5 回連続繰り返し測定時の変動係数 CV 値は、血清では CXM 1.22%, CEX 4.89%, 胆汁では CXM 1.38%, CEX 2.11% と良好な結果が得られた。

Fig. 1 HPLC Chromatograms of CXM and CEX in human bile

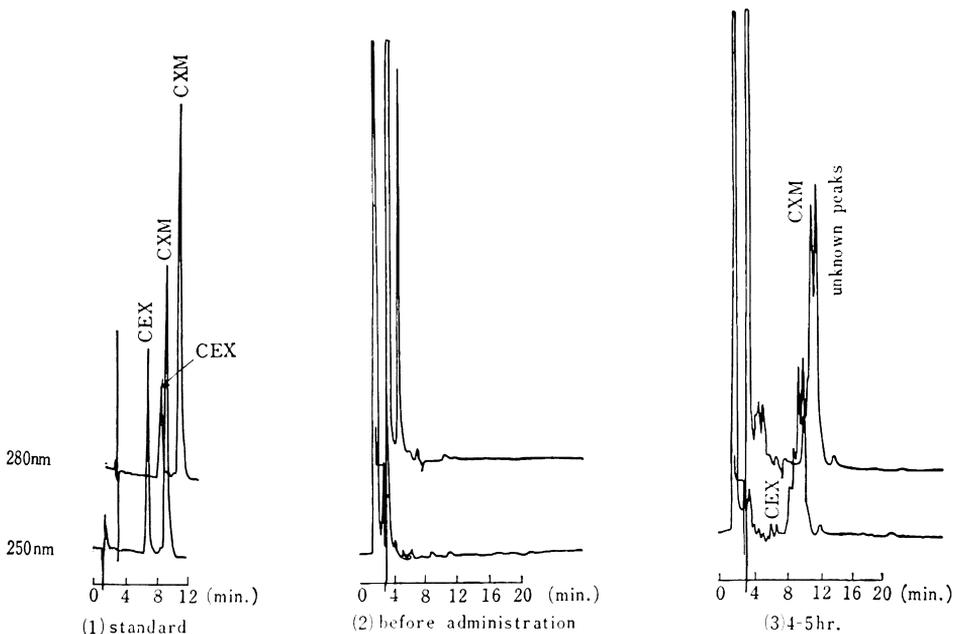


Fig. 2 Calibration curves for CXM and CEX in human plasma, bile and gallbladder tissue

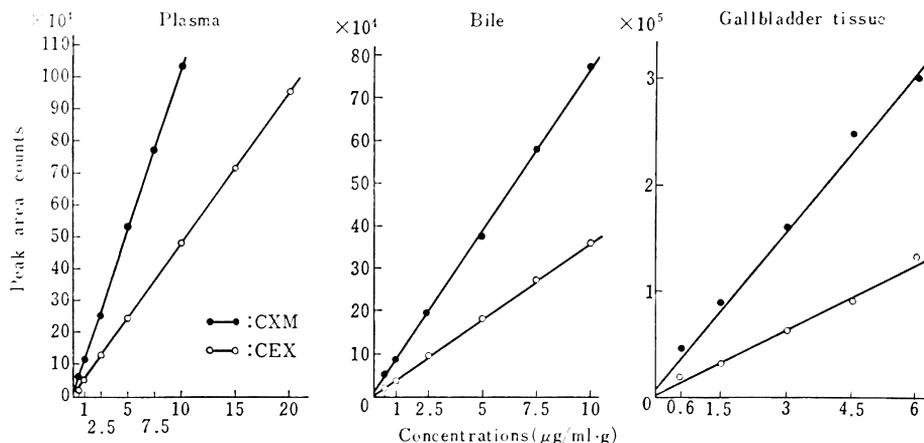


Table 1 Serum and gallbladder tissue concentrations after simultaneous oral administration of 500 mg each of CXM-AX and CEX

No.	Case	Sex	Serum(4 hr.) ($\mu\text{g/ml}$)		Gallbladder tissue(4 hr.) ($\mu\text{g/g}$)	
			CXM	CEX	CXM	CEX
1	Y.Y.	M	2.80	5.70	1.02	1.54
2	J.A.	F	1.79	3.49	1.36	8.11
3	H.S.	M	1.79	4.07	1.33	6.81
4	M.S.	M	(2.37)	(3.64)	(0.37)	(0.82)
Mean \pm S.E.			2.13 ± 0.34	4.42 ± 0.66	1.02 ± 0.23	4.32 ± 1.84

() : 3 hr.

Table 2 Biliary concentrations after simultaneous oral administration of 500 mg each of CXM-AX and CEX

Case	Drug	Biliary concentration ($\mu\text{g/ml}$)								Biliary recovery (0~6 hr)
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	
T.T.	CXM	N.D.	2.36	8.64	4.30	1.93	0.94	0.55	N.D.	0.063%
84.F	CEX	N.D.	0.17	1.01	1.34	0.91	0.65	0.47	N.D.	0.021%

N.D. : Not detected

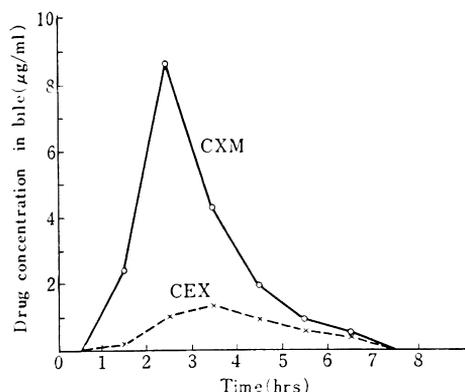
1. CXM の血中濃度

胆嚢摘出4例におけるCXMの血中濃度は、CXM-AXおよびCEXそれぞれ500mg3日間5回連続同時投与の最終投与3時間後2.37 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4時間後も2.13 ± 0.34 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これは臨床第1相における4時間後の血中CXM濃度2.34 $\mu\text{g/ml}$ と一致した。一方、CEXは3時間後3.64 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後4.42 ± 0.66 $\mu\text{g/ml}$ を示した(Table 1)。

2. CXMの胆嚢組織内濃度

CXM-AX投与平均4時間後の胆嚢組織内CXM濃度は1.02 ± 0.23 $\mu\text{g/g}$ であった(Table 1)。なお、胆嚢胆汁は粘度が極めて高く、カラム圧が異常に高くなったため、今回は測定不能であった。なお胆嚢胆汁を10倍希釈して再測定したが、CXMおよびCEXのピークは測定限界以下となり検出できなかった。またbioassay法への変更は検出菌がいずれもBacillus subtilis ATCC 6633であるため、両薬剤を同時投与している本症例に応用できなかった。CEXの4時間後の胆嚢組織内濃度

Fig. 3 Biliary concentrations after simultaneous oral administration of 500 mg each of CXM-AX and CEX



は $4.32 \pm 1.84 \mu\text{g/g}$ であった。

3. T-tube 挿入例における経時的胆汁中濃度の推移
CXM-AX および CEX 500 mg 単回同時投与を行った1例における最高胆汁中濃度は、CXM は2～3時間後にピーク値 $8.64 \mu\text{g/ml}$ を、CEX は3～4時間後にピーク値 $1.34 \mu\text{g/ml}$ を示し、CXM の方が CEX より6.4倍高い値を示した (Table 2)。両薬剤の胆汁中濃度の推移を Fig. 3 に示した。なお、0～6時間の胆汁中回収率は CXM-AX および CEX それぞれ投与量の 0.063%、0.021% であった。

III. 副作用

これら5例とも発疹や下痢など自・他覚的な副作用は全く認めなかった。

IV. 考察

胆道感染症の診断の第一歩は最近ではまず超音波検査による肝・胆道系精査であろう。その外来診察において、手軽に投与できる経口用抗生物質を内服させながら診断と治療方針を決定して行く際や、胆道系手術を施行し、術後早期に行う CXM など抗生物質の点滴静注をする程でなくなった時期になってもなお有菌胆汁を排出する症例では、経口用抗生物質を内服させることは、患者の負担を少なくする有用な治療法であろう⁷⁾。

一方、現在我が国において、胆道感染症 (胆嚢炎、胆管炎) に適応が認められている経口用抗生物質は多数あるが、Cephem 剤としては CEX しか承認されていない。したがって、それよりもさらに抗菌力が強く、かつ抗菌スペクトルの広い、胆汁中移行も比較的よい、新しい経口用 Cephem 剤の開発が渴望されていた。

最近、経口用抗生物質として、Cefixime など消化管よりの吸収可能な経口用 Cephem 剤も開発中であるが⁸⁾、CXM-AX は、CXM を1-acetoxyethyl ester 誘導体にする

ることにより吸収率を高め⁴⁾、胆道感染症において検出頻度の高いとされている *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. を含め、グラム陽性・陰性菌に広い抗菌スペクトルを有する点が CEX より優れている点であろう⁹⁾。

CXM そのものはヒトでは90%が腎から排泄されるが、動物における CXM-AX の胆汁中移行については、ラットに CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与し CEX と血清・組織内濃度を比較した成績では、肝・腎ともに CEX が高く、CXM-AX の胆汁中移行は24時間で1.6%に過ぎず、ビーグル犬に同じく CXM-AX を 20 mg/kg 経口投与した際の胆汁中移行は15時間で0.4%であるとされている⁹⁾。

ヒトにおける他剤との比較については、健康志願者における Ampicillin⁵⁾、Pivmecillinam (PMPC)⁶⁾ との血中濃度および尿中回収率の比較成績があるが、胆嚢組織内濃度や胆汁中移行に関する検討はされていない。

我々は CXM のヒトにおける血清蛋白結合率が $50 \mu\text{g/ml}$ で35.0%と CEX のそれが34.1%であるのと類似している点に注目し⁹⁾、CXM-AX と CEX それぞれ500 mg 同時投与による比較試験を施行した。その結果、CXM-AX の最高胆汁中濃度は $8.64 \mu\text{g/ml}$ であり、CEX のそれより6.4倍高値であった。しかし妨害ピークの出現など測定法上の問題があり、同時投与方法による胆汁中濃度の比較試験はこれ以上追求し得なかった。

Crossover 法でも、別々の日に施行することによる影響、たとえば炎症の改善、胆汁試料採取による胆汁酸プールの変化、胆汁流出量の日差変動など患者背景因子を完全に除外することはできないので、2剤同時投与による胆汁中移行や組織内濃度を HPLC で分離同定する方法を開発し、PC 剤や Cephem 剤で施行してきた¹⁰⁾。

しかし、最近、薬剤によっては、血中濃度の持続性や尿中排泄量において拮抗することが指摘されているが¹¹⁾、我々は初期の CAZ と CZX の同時投与に先立って検討した単回投与と同時投与時の血中濃度の比較成績では差を認めなかったことから¹²⁾、組織内濃度に関しては方法論的に立証することが不可能であるが、胆汁中移行に関しては薬剤間の相互影響は殆んどないと考えてよいとの結論を得た¹³⁾。

一方、経口用抗生物質や経口抗菌剤の胆道感染症への臨床使用は3日間以上連用するのが常であるので、連続投与時の濃度を検討しておく必要がある。Ofloxacin と PMPC¹⁴⁾、さらに Cefixime 使用時の胆汁中細菌の除菌速度を測定した経験から⁹⁾、4日間の服薬にて十分であることが判明しており、経口 Cephem 剤である CXM-AX においても3日間連続投与を行ってから胆嚢組織内

濃度を測定した。残念ながら全例粘稠な濃縮胆汁であったため胆嚢胆汁中濃度は測定できなかったが、CXM-AX 500 mg 3日間連続投与後4時間(平均)の胆嚢組織内濃度は $1.02 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ と、同時刻の血中濃度 $2.13 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ と比較して比率的にはよく胆嚢組織に移行した。CXM-AX の吸収は空腹時よりも食後投与の方がよいという健常志願者における血中濃度の測定成績⁹から考えると、手術のために16時間絶食しているという今回の条件下での測定成績より、臨床の実際では通常1日3回投与するので、さらに高いものと推測される。

しかし、CEX の胆嚢組織内濃度は500 mg 経口投与にて $1 \sim 3 \mu\text{g/g}$ と報告されており¹⁰、注射用抗生物質とは異なり、経口抗生物質投与時の体内濃度測定法は高感度のものが要求される。今回、我々はまず抗生物質非投与のヒト胆嚢組織2検体に2倍量の0.05 M リン酸塩緩衝液 pH 6.0 にて homogenize した上澄に、CXM および CEX を各 $0.6 \sim 6 \mu\text{g/g}$ になるように添加して検量線を作成した結果、良好な直線性は得られず、さらに濃度に対しピーク面積が小さいため、胆汁のように“投与前の検体を得る”ことが不可能な胆嚢組織では、生体ピークと抗生物質のピークとを誤認する危険性もあり、まだまだ経口用抗生物質の組織内濃度測定法には、その定量性に問題が残っている。

以上、胆汁中移行で CEX を上回る成績が得られたとはいえ、この程度の CXM-AX の濃度では多くの胆汁中検出菌の MIC を上回る胆汁中濃度が得られず、胆道感染症における切れ味のよい臨床効果は限定されるのではないと思われる。

文 献

- 1) 谷村 弘：胆道感染症の化学療法、とくに経口用抗生剤療法について。実験治療 585：178～180, 1982
- 2) 谷村 弘，他(12施設)：胆道感染症の化学療法Ⅳ、Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的効果。Jpn. J. Antibiot. 32：819～829, 1979
- 3) 谷村 弘，他(8施設)：胆道感染症の化学療法(Ⅳ)―特に Cefuroxime の胆汁排泄、胆嚢組織内濃度とその臨床効果について。Chemotherapy 27 (S-6)：496～516, 1979
- 4) WILLIAMS, P. E. O. & S. M. HARDING：The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. J. Antimicrob. Chemother. 13：191～196, 1984
- 5) HARDING, S. M.; P. E. O. WILLIAMS & J. AYRON：Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. Antimicrob. Agents & Chemother. 25：78～82, 1984
- 6) SOMMERS, D. E. K.; M. V. Wyk, P. E. O. WILLIAMS & S. M. HARDING：Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. Antimicrob. Agents & Chemother. 25：344～347, 1984
- 7) 谷村 弘，他(16施設)：胆道感染症の化学療法(XXI)―DL-8280 の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 32 (S-1)：865～884, 1984
- 8) 谷村 弘，他(8施設)：胆道感染症の化学療法(XXVI)―Cefixime の胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 33 (S-6)：499～518, 1985
- 9) 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
- 10) 谷村 弘：胆道感染症、真下啓明編、抗生物質の使い方。p.127～145, 薬事日報。東京。1984
- 11) 清水喜八郎：抗菌剤同士の併用の考え方。Mebio 3(1)：82～86, 1986
- 12) Huang, W. F.; A new comparative method of the pharmacokinetics of the two antibiotics by HPLC analysis aftersimultaneous administration. Arch. Jpn. Chir. 52：273～298, 1983
- 13) 谷村 弘，小澤和恵：肝・胆道感染症，外科MOOK 47：78～87, 1986
- 14) 谷村 弘，他(8施設)：胆道感染症の化学療法(XXV)―胆汁中薬剤濃度と細菌数の相関性からみた Crossover 比較試験について。Chemotherapy 32：458～470, 1984
- 15) VITTORINI, C. et al.: Controlled assessment of the concentrations of a new cephalosporin in bile and gallbladder. Arzneimittel Forsch., 31：1163～1165, 1981

A CLINICAL STUDY ON PENETRATION OF CEFUROXIME
AXETIL (CXM-AX) INTO GALLBLADDER
TISSUE AND BILE

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

KEISUKE MARUYAMA

Department of Surgery, Moriyama City Hospital

HITOSHI KATO

Department of Surgery, Takeda Hospital

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) is a new oral cephem which exerts excellent antibacterial activity as cefuroxime (CXM) against Gram-positive, Gram-negative and anaerobic organisms after de-esterification taking place in the intestinal mucosa.

We have studied the levels of CXM in gallbladder tissues and the excretion into bile after oral administration of CXM-AX.

1) In 4 patients who had received 5 multiple doses of CXM-AX and cephalexin (CEX), at 500 mg each, concurrently in 3 days, serum levels of CXM were $2.37 \mu\text{g/ml}$ at 3 hrs and $2.13 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ at 4 hrs after the last dose and the gallbladder tissue levels were $1.02 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ at 4 hrs. The corresponding gallbladder levels of CEX were $4.32 \pm 1.84 \mu\text{g/g}$.

2) When the excretion of CXM-AX and CEX into bile were compared up to 6 hrs after a single concurrent dose at 500 mg each, the peak bile level of CXM was $8.64 \mu\text{g/ml}$, i. e. 6.4 times higher than that of CEX which was only $1.34 \mu\text{g/ml}$. The 0-6 hr biliary recovery rates of CXM-AX and CEX were 0.063% and 0.021% of the given dose, respectively.

No subjective or objective symptoms of adverse effects such as rash or diarrhea were observed in any of these 5 patients.