

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の薬動学的モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

稲松孝思・浦山京子・岡 慎一

東京都養育院付属病院感染症科

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の薬動学的モデル (pharmacokinetic model) を用いて CXM-AX 250 mg 内服時の血中濃度推移を *in vitro* で再現させ、*S. aureus* 209 P, *E. coli* NIHJC-2, *E. coli* NIH の生菌数の変動を測定した。*S. aureus* 209 P (MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) は1時間後より減少し始め、8時間後では接種菌量の  $1/10^3$ 、薬剤無添加の対照菌量の  $1/10^5$  まで減少し、8時間でも再増殖を開始しなかった。*E. coli* NIH (MIC 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) でも *S. aureus* とほぼ類似の殺菌曲線が得られたが、*E. coli* NIH JC-2 (MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) は3時間後より急速な再増殖がみられた。

呼吸器感染症2例、尿路感染症4例、胆道感染症1例での臨床検討では著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例の成績で、副作用や臨床検査値の異常はみられなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は Cefuroxime (CXM) の acetoxyethyl ester で、経口投与されると腸管壁で脱エステル化され、Cefuroxime として吸収され、抗菌力を発揮する。今回、CXM-AX の薬動学的モデル (pharmacokinetic model) を用いて *in vitro* で CXM-AX 250 mg 内服時の血中濃度推移を再現させて、この際生菌数の変動を検討した。また7症例に対する臨床検討をおこなった。

### I. 方 法

#### 1. Pharmacokinetic model による生菌数の変動

Pharmacokinetic model は GRASSO<sup>1)</sup>、西田<sup>2)</sup>らの dilution model を応用した。Simulate した血中濃度は、CXM-AX と Cefaclor (CCL) 各 250 mg を健康成人5名に食後に内服させた東京慈恵会医科大学第二内科の cross over 試験成績<sup>3)</sup>である。Heart infusion 液体培地に CXM の血中濃度推移を再現させ、 $10^5$  CFU/ml の被検菌を接種 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分、240 分、300 分、360 分、420 分、480 分と経時的に生菌数を測定した。

#### 2. 臨床検討

対象患者は 30~50 歳代2例、70 歳代3例、80 歳代1例、90 歳代1例の計7症例である。疾患は肺炎1例、急性気管支炎1例、急性腎盂腎炎2例、慢性膀胱炎2例、胆嚢炎1例で、いずれも軽症ないし中等症の例であり、CXM-AX 1回 250 mg、1日3~4回の内服治療

をおこなった。臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状が投与3日以内に著明に軽減し、7~10日以内に膿尿、白血球、CRP などの検査成績もほぼ正常に復したものを著効、検査成績や臨床症状の改善がこれより数日遅れたが、投与中止の時点で結局は消失したものは有効、不完全消失はやや有効、改善の得られなかったものや悪化したものは無効とした。投与前後を通じて発疹、下痢などの副作用症状に留意し、併せて Hb, RBC, WBC, Platelet, GOT, GPT, Al-P, S-Cr, 尿所見の変動を検討した。

### II. 成 績

#### 1. Pharmacokinetic model での生菌数の変動

CXM-AX 250 mg 内服時の血中の薬剤濃度推移下における *S. aureus* 209 P, *E. coli* NIH JC-2, *E. coli* NIH の生菌数の変動を Fig. 1, 2, 3 にしめす。なお  $10^6$  CFU/ml 接種時の CXM の MIC は *S. aureus* 209 P が 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* NIH JC-2 が 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* NIH が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  である。*S. aureus* は1時間後より減少し始め、CXM 濃度が MIC を下廻る5時間目以降も減少を続け、8時間目でも再増殖を開始しない。同じ dilution kinetic model で薬剤を添加しない条件下での生菌数と対比すると、8時間後には  $1/10^5$  まで菌数が減少したことになる。*E. coli* NIH JC-2 の場合は、CXMの最高血中濃度が約  $1/2$  MIC であるが、1~2.5時間後より菌は減少し始め、3時間目に最小となるが、この時点では薬剤

Fig. 1 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CXM-AX on the CFU/ml of *S. aureus* 209 P in the *in vitro* dilution kinetic model

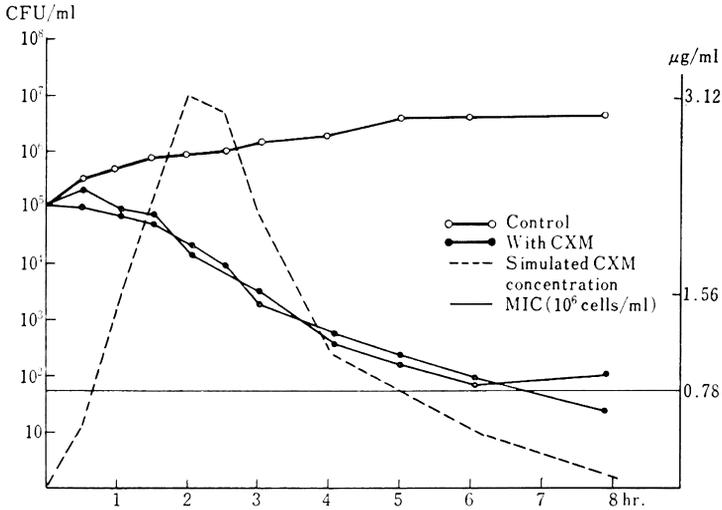
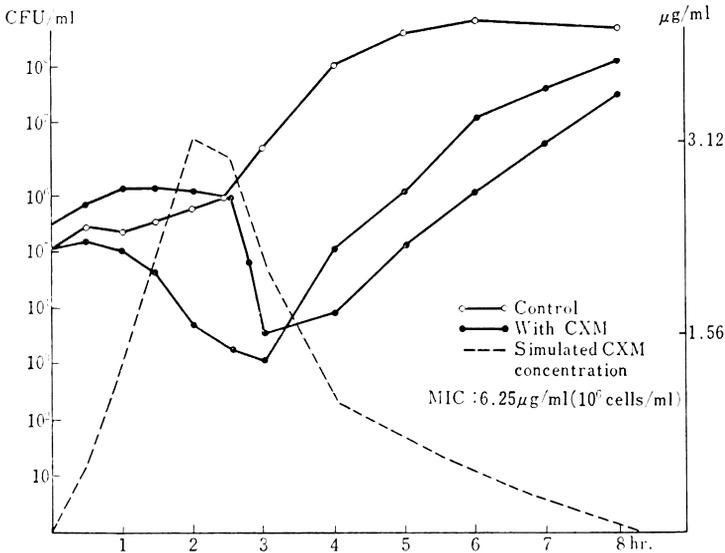


Fig. 2 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CXM-AX on the CFU/ml of *E. coli* NIH JC-2 in the *in vitro* dilution kinetic model



無添加で増殖した時の生菌数より  $1/10^3$  減少していた。3時間以降は菌数は急激に増加した。MICが  $0.2 \mu\text{g/ml}$  と低い *E. coli* NIH 株は直ちに菌数が減少し始め、4～5時間で最低値に達し、以後ゆるやかに再増殖を開始する。薬剤無添加で増殖した時の生菌数との間に最も大きな差がみられるのは4～5時間で、 $1/10^7 \sim 1/10^8$  に減少していた。

健康成人に食後に CXM-AX と CCL 各 250 mg を内

服させた cross-over 試験の、CCL の血中濃度推移を simulate させた場合の、各被検菌の生菌数を Fig. 4, 5, 6 にしめた。*S. aureus* 209 P は、CCL の薬力学的モデルで CXM-AX の場合とほぼ同じ生菌数の推移をしめた。

2. 臨床的検討

臨床効果を Table 1 にしめた。急性気管支炎と肺炎の呼吸器感染症は起炎菌を把握できなかったが、1週以

Fig. 3 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CXM-AX on the CFU/ml of *E. coli* NIH in the *in vitro* dilution kinetic model

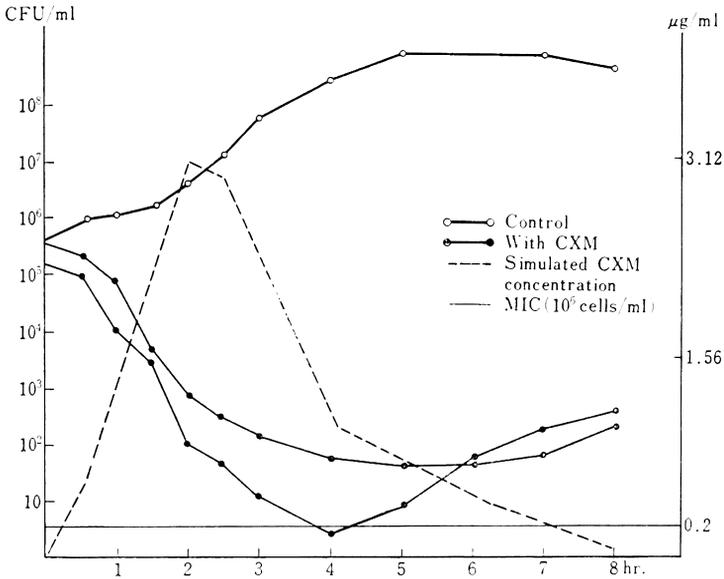
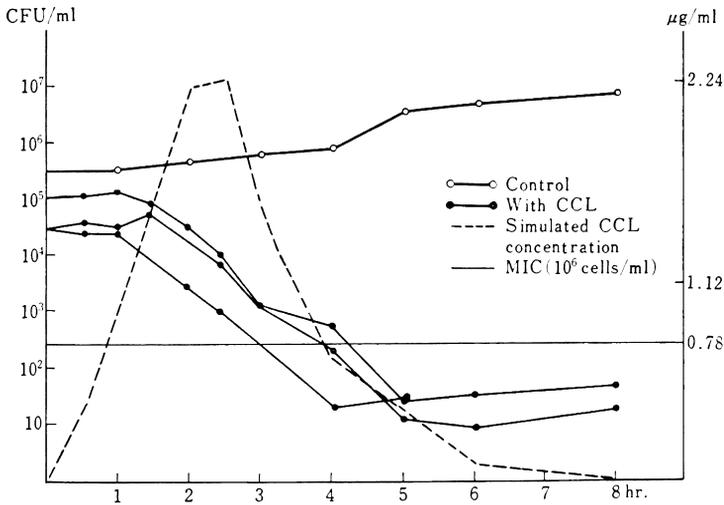


Fig. 4 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CCL on the CFU/ml of *S. aureus* 209 P in the *in vitro* dilution kinetic model



内に解熱し、急性気管支炎では 10 日目には咳嗽・喀痰が全く消失し肺炎では陰影の消失に 2 週間を要したので有効と判定した。症例 3, 4 の急性腎盂腎炎は起炎菌がともに *E. coli* で、CXM-AX 内服 3~4 日で平熱となり、1 週間目には起炎菌は消失し、尿所見も正常化した著効例であった。症例 5, 6 は糖尿病と脳血管障害をもつ例の慢性膀胱炎に、3 ヶ月をおいて 2 回投与したものであるが、本剤の抗菌スペクトラム外の *P. aeruginosa*

と *Enterococcus* の感染が根底にあるため、1 回目は細菌学的効果はなく、膿尿の改善も得られなかった。2 回目は *P. aeruginosa* と *Enterococcus* に加えて *P. vulgaris* の感染が加わり、CXM-AX で *P. vulgaris* のみが消失したが膿尿の改善はなく、やや有効と判定した。なおこの例はカテーテルの長期留置患者である。症例 7 は胆石保有例におこった胆道感染例で、臨床症状の軽快、CRP の改善が認められた有効例であった。

Fig 5 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CCL on the CFU/ml of *E. coli* NIH JC-2 in the *in vitro* dilution kinetic model

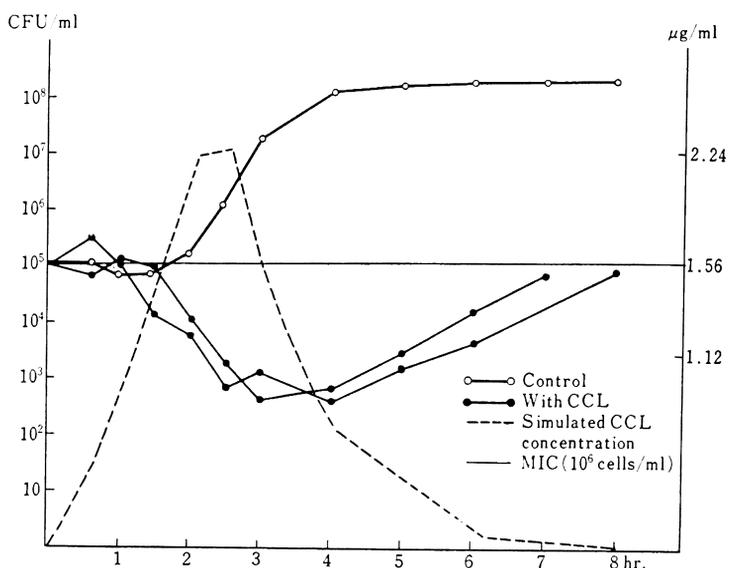
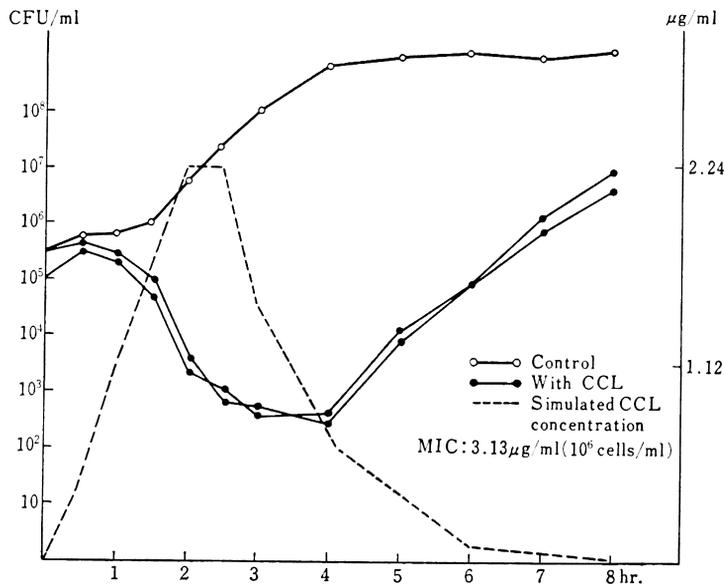


Fig. 6 Effect of simulated oral administration of 250 mg of CCL on the CFU/ml of *E. coli* NIH in the *in vitro* dilution kinetic model



副作用や検査値異常は認められなかった。

### III. 考 察

*in vitro* の抗菌力の試験では、一定濃度の薬剤と菌の一定時間の接触で MIC あるいは生菌数を測定しているが、*in vivo* での薬剤濃度は時間とともに変動し続けるので、臨床的見地からは薬動学も加味した抗菌力試験

法の確立が望ましい。この意味で pharmacokinetic model は一歩前進を試みたものと言えよう。pharmacokinetic model<sup>2,4,5)</sup> がこれまでほとんど用いられなかった理由として、手数が繁雑であること、装置が高価であり、とくに Zinner らが考案した dialysis 法<sup>4)</sup>、running cost が高くつくこと、一回に一菌株と一薬剤しか

Table 1 Clinical results of CXM AX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology Before → After	Administration			Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg×times/day)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	54	M	Acute bronchitis (Old pulmonary tbc.)	Unknown	250 × 3	10	7.50	Good	(-)
2	82	F	Acute pneumonia	Unknown	250 × 4	10	10.00	Good	(-)
3	74	M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> → (-)	250 × 3	7	5.25	Excellent	(-)
4	34	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> → (-)	250 × 3	11	8.00	Excellent	(-)
5	74	F	Chronic cystitis (DM, Cerebral infarction, Neurogenic bladder)	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> → <i>Enterococcus</i>	250 × 3	7	5.25	Poor	(-)
6	75	F	Chronic cystitis (DM, Cerebral infarction, Neurogenic bladder)	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> → <i>Enterococcus</i>	250 × 3	7	5.25	Fair	(-)
7	92	F	Cholecystitis (Gallstone)	Unknown	250 × 3	7	5.25	Good	(-)

Table 2 Clinical laboratory findings

Case No.		RBC (×10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet (×10 <sup>4</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU) (KU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	447	15	44.0	4,500	19.1	21	18	5.5*	11.1	1.2
	A	417	13.7	42.0	4,300		23	20	5.7	13.7	0.9
2	B	341	10.7	31.6	9,900	17.0	13	7	40	20	1.4
	A	334	10.1	30.6	4,800	20.7			54		
3	B	326	7.0	21.8	11,100	33.6	16	13	25	17	1.3
	A	373	7.9	25.0	5,700	42.1	12	11	25	16	1.2
4	B	398	13.4	39.5	3,600		17	10	2.9*	12.1	0.7
	A	410	13.2	40.0	5,100		25	18	2.9	12.0	0.7
5	B	409	12.1	37.6	11,200	38.0	8	1	29	18	0.6
	A	395	11.8	36.1	11,000	36.9	7	1	30	18	0.6
6	B	411	13.2	40.5	10,400	28.8	8	1	25	17	0.6
	A	366	11.9	36.1	12,000	25.9	10	1	25	11	0.6
7	B	249	8.1	24.0	6,400	21.7	13	5	50	51	3.0
	A	238	7.8	22.9	5,000	22.1	18	7	46	57	2.6

B: Before      A: After      \* KU

検討できず、非能率的であること、などがあり、方法自体としても確立したものではない。pharmacokinetic model については、今後幾つかのタイプが考案されると思われるが、それぞれのタイプの model を用いてデータを作成し、各 model の長所短所を明確にするとともに、得られたデータと臨床成績との関連を検討するのが課題である。pharmacokinetic model の性質から考えると、顆粒球減少ないし無顆粒球患者の化学療法の設定に最も適していると思われる。今回用いた model は dilution 法で、試験管内の抗生物質濃度を増加させる時には薬剤を含有した液体培地を添加し、濃度を低下させる場合は薬剤を含まない液体培地で経時的に稀釈している。かつ試験管内の液量をほぼ一定量に保持するためには、その内容の一部を外に排泄棄却する必要がある、この際、生菌の一部も棄却されて菌数に誤差を生ずる欠点がある。薬剤濃度の低下が経口剤のようにゆるやかな時は誤差は少ないが、無顆粒球患者に用いるような大量の抗生物質の one shot 静注ないし点滴静注のように急激に濃度が低下する時は、誤差も大きく、その程度によってはこの model で無理な面が生じてくることが予想される。この model 自体の長短と、これから得られる成績の解釈や臨床応用については、今後更に検討、報告の予定である。またこれらの pharmacokinetic model の有効な活用のためには、臨床例における各組織内濃度の推移をすることが必要である。現在一部の手術での摘出臓器についての薬剤濃度が断片的に判明している程度であるが、今後 positron CT 等を用いて各臓器の、ひいては病巣内の薬剤濃度の成績が集積されれば、pharmacokinetic model と臨床の結びつきは、極めて有機的になるものと期待される。

今回、この model の予備的検討のため CXM-AX と CCL を用いて *S. aureus* 209 P, *E. coli* NIH, *E. coli* NIH J C-2 の生菌数の変動を検討したわけであり、成績の再現性をみるため、各薬剤と菌株の組合せをそれぞれ2回反覆したが、CXM-AX と *S. aureus* 209 P (Fig.1), CCL と *E. coli* NIH J C-2 (Fig.5), CCL と *E. coli* NIH (Fig.6) では生菌数の推移は2回ともほぼ一致した。CXM-AX と *E. coli* NIH J C-2 (Fig.2), CXM-AX と *E. coli* NIH (Fig.3), CCL と *S. aureus* 209 P (Fig.4) の組合せて1回目と2回目の生菌数の変動曲線は必ずしも重らなかったものの、各測定点での生菌数の差はほとんどが 1 log 以内であった。

CXM-AX あるいは CCL と菌の組合せを個々にみると、*S. aureus* 209 P に対しては、CXM-AX 250 mg 内服と CCL 250 mg 内服は、ほぼ同様の殺菌曲線を描いた。*E. coli* NIH J C-2 の MIC は、CXM-AX で

6.25  $\mu\text{g/ml}$  と CCL の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に比して2管高く、CXM-AX 250 mg 内服の最高血中濃度は2時間後の 3.12  $\mu\text{g/ml}$  で、MIC の 1/2 であるため、1時的な *E. coli* NIH J C-2 の菌数減少はみられるものの、3時間目以降は急速に再増殖し、CCL との比較では後者により強い発育抑制がみられた。逆に MIC の低い *E. coli* NIH では8時間後でも菌数は接種菌量の 1/10<sup>3</sup> に、薬剤無添加時の *E. coli* NIH の増殖菌量の 1/10<sup>3</sup> に減少し、MIC の高い CCL より強い発育抑制が得られた。

今回 simulate した血中濃度はともに食後に内服した際のもので、CXM-AX の血中濃度が CCL を僅かに上回るものの、 $T_{1/2}$  は 1.07 時間および 0.97 時間と類似していたため、MIC の差が生菌数の推移に強く反映される結果となった。CXM-AX あるいは CCL を *E. coli* に接触させると、ともに強い filament を形成するため、その薬剤作用点は同じ PBP と推定される。薬物の血中濃度推移が同じでも、形態変化の異なる菌の生菌曲線がどう異なるかは興味ある点である。また CCL の腸管からの吸収は食事の影響をうけ、250 mg を空腹時に内服すれば  $C_{\text{max}}$  は 8  $\mu\text{g/ml}$  前後に達し、 $T_{1/2}$  は 0.6~0.7 時間と短縮するので、殺菌曲線は異なってくると考えられる。より強力な殺菌効果を上げる投与方法の検討に、この model は一つの解析手段となり得ることが予想され、pharmacokinetic model の臨床的意義はこの辺に存在すると考えられる。

臨床の検討症例は7例で、呼吸器感染症2例に有効、急性腎盂腎炎の2例に著効、カテーテル留置の慢性膀胱炎にやや有効ないし無効の成績は、本剤の抗菌力と薬動力学的特性からほぼ妥当なものであり、本剤の全国集計成績<sup>3)</sup>と矛盾する点はないと考えられる。

## 文 献

- 1) GRASSO, S.; G. MEINARDI, I. DECARNERI & U. TAMASSIA: New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 570~576, 1978
- 2) NISHIDA, M.; T. MURAKAWA, T. KAMIMURA, & N. OKADA: Bactericidal activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. *Antimicrob. Agents chemother.* 14: 6~12, 1978
- 3) 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
- 4) Zinner, S. H.; M. Husson, & J. Klustersky: An artificial capillary *in vitro* kinetic model of antibiotic bactericidal activity. *J. Infect. Dis.* 144: 583~587, 1981

5. Zinner, S.H.; J. Blaser: *In vitro* models in the study of antibiotic therapy of infections in neutropenic patients. Am. J. Med. 80 (5C) 40~44, 1986

## STUDIES ON CEFUROXIME AXETIL ; ITS PHARMACOKINETIC MODELS AND CLINICAL EVALUATION

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and SHINICHI OKA

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Center

Effect of simulated oral administration of 250 mg of cefuroxime axetil was determined on the viable counts of the *S. aureus* and the *E. coli*. By exposure of the *S. aureus* with MIC of 0.78  $\mu\text{g/ml}$  to the fluctuating levels of cefuroxime axetil which would occur *in vivo*, 99.9% eradication of the inoculum of bacteria was observed at 6 hr. after inoculation and regrowth did not resume at 8 hr. Exposure of the *E. coli* strain with MIC of 0.2  $\mu\text{g/ml}$  resulted 99.999% eradication of the inoculum of bacteria at 6 hr. after inoculation. The *E. coli* strain with higher MIC of 6.25  $\mu\text{g/ml}$  decreased by  $2 \log_{10}$  below the counts of inoculum at 3 hr. followed sharply by logarithmic growth.

Cefuroxime axetil was administered to seven patients. Two patients with respiratory tract infection, two with acute pyelonephritis, and one with cholecystitis responded satisfactorily. Two patients with chronic cystitis failed to respond. No adverse effect was observed.