

## Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的、臨床的研究

渡辺 彰・青沼清一・大沼菊夫

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

新しく合成された経口の Cephalosporin 系抗生剤, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について臨床分離株に対する抗菌力と臨床効果の検討を行った。

本剤は、種々のグラム陽性菌・グラム陰性菌に対して抗菌活性が認められた。MIC を CEX と比較すると、*S. aureus* に対しては一希釈段階程度本剤が劣るが、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては CEX とほぼ同程度、*Enterobacter* に対しては本剤, CEX とともに無効であった。

本剤の 1~1.5g/日 を呼吸器感染症 7 例および尿路感染症 2 例に経口投与し、臨床効果を検討した。呼吸器感染症では判定から除外した 1 例を除く 6 例全例において有効であった。尿路感染症では 1 例が著効、1 例が有効であり、極めて良好な治療効果が得られた。

副作用および臨床検査値で異常を示す例は 1 例も認められなかった。

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は CIBA-GEIGY 社で開発された 3 位にメトキシ基を誘入した新しい経口セファロスポリン剤である<sup>1)</sup>。

本剤はグラム陽性および陰性菌におよぶ広いスペクトラムを有し、最も特長的なことは強い溶菌作用を示す点にあるという<sup>2)</sup>。

今回、私どもは本剤の、主として呼吸器由来の臨床分離株に対する試験管内抗菌力を測定し、Cephalexin (CEX) および Cefazolin (CEZ) との比較を行うとともに、呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 2 例に本剤を投与し臨床効

果を観察したので、その成績を報告する。

## I. 試験管内抗菌力

試験管内最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は化学療法学会標準法による寒天平板希釈法により行った。対照薬として Cephalexin (CEX) および Cefazolin (CEZ) を用いた。

黄色ブドウ球菌の臨床分離 12 株に対する MIC は Table 1 に示したごとく、 $10^6$  cells/ml 接種の場合、CXD では 6.25  $\mu$ g/ml にピークがあり、CEX より 1 段階、

Table 1 Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* to CXD and other cephalosporins

1) Inoculum size : $10^8$ /ml												$\mu$ g/ml
MIC	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD							2	6	3			1
CEX							7	2	1		1	1
CEZ				5	2	2			1	1		1

2) Inoculum size : $10^6$ /ml												$\mu$ g/ml
MIC	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD				1		1	8	1				1
CEX					1	7	1		2			1
CEZ			6	3			2					1

Fig. 1 Cumulative curve of cephalosporins against *Staphylococcus aureus*

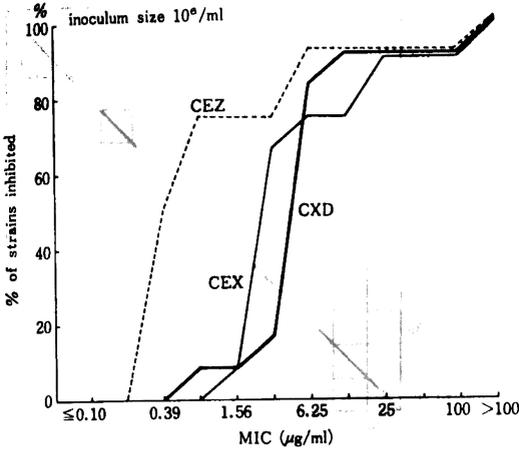


Fig. 2 Correlation between CXD and CEX *S. aureus* 12 strains

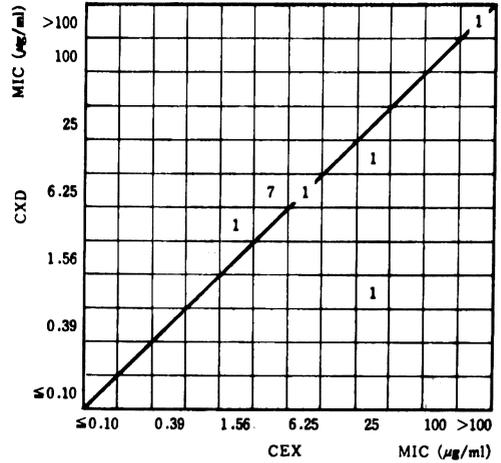


Table 2 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* to CXD and other cephalosporins

1) Inoculum size : 10<sup>8</sup>/ml

MIC	µg/ml											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD					1	1	2	3	3		1	6
CEX				1		1	3	4	2	1		5
CEZ				1	1	2	2	3			3	5

2) Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml

MIC	µg/ml											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD	1					3	6	2		1	1	3
CEX	1					2	6	3				5
CEZ	1				3	5	3				1	4

CEZ より3~4段階劣る成績であった。Fig. 1 は本剤および CEX, CEZ の黄色ブドウ球菌に対する MIC の累積百分率を示したものであるが、MIC の低さは CEZ, CEX, CXD の順であった。Fig. 2 に本剤と CEX の黄色ブドウ球菌に対する MIC の相関を示した。両者はよく相関していたが、1株のみ、CEX に 25 µg/ml、本剤に 0.78 µg/ml の MIC を示す株がみられた。

同様のことを臨床分離大腸菌17株で検討した。10<sup>8</sup>cells/ml 接種では本剤の MIC は 1.56~100 µg/ml 以上に幅広く分布している。10<sup>6</sup> cells/ml の接種菌量では本

剤の MIC のピークは CEX と同じ6.25 µg/ml にあった。CEZ ではこれより1段階低い3.12 µg/ml にピークがみられた。しかし、いずれの薬剤でも17株中5株が50 µg/ml 以上の耐性を示した (Table 2)。累積百分率をみると (Fig. 3)、本剤と CEX の累積曲線はほぼ重なり合い、CEZ のそれが僅かに低濃度の方にずれていた。

Fig. 4 に大腸菌17株に対する本剤と CEX の MIC の相関を示した。両剤の MIC はよく相関した。

肺炎桿菌18株に対する本剤の MIC は Table 3 のごとく幅広く分布し、10<sup>6</sup> cells/ml の接種で0.01 µg/ml と極

Fig. 3 Cumulative curve of cephalosporins against *Escherichia coli*

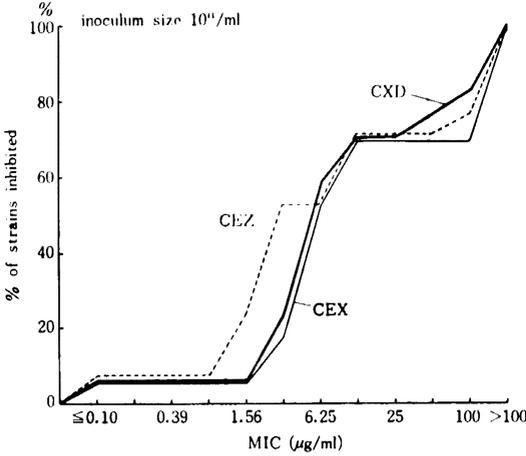


Fig. 4 Correlation between CXD and CEX *E. coli* 17 strains

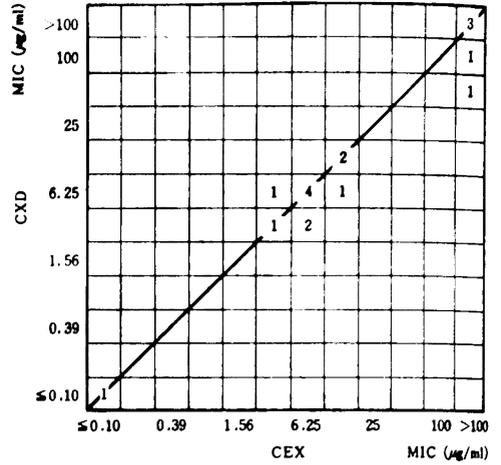


Table 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* to CXD and other cephalosporins

		1) Inoculum size : 10 <sup>8</sup> /ml										
		µg/ml										
MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD	1					1	3	2	1	3	1	6
CEX			1			1	4	3	2	1	1	5
CEZ			1	1		6			1		4	5

		2) Inoculum size : 10 <sup>6</sup> /ml										
		µg/ml										
MIC	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CXD	1				1	2	6	2	1		1	4
CEX			1			2	7	3			1	4
CEZ	1			1	4	3	2		2			5

めて高い感受性を示した1株を除く他の17株の感受性は1.56~100 µg/ml 以上におよんだ。MIC のピークは6.25 µg/ml にあった。CEX はほぼ同様の MIC の分布を示したが、CEZ では1.56~3.12 µg/ml にピークを認めた。Fig. 5のごとく、累積曲線は本剤とCEXとではほぼ重なり合い、CEZ が1~2段階低濃度の方に偏っていた。本剤とCEXのMICはよく相関した(Fig. 6)。

エンテロバクター4株は10<sup>8</sup> cells/ml 接種の場合は本剤、CEX および CEZ に対し100 µg/ml 以上の耐性を

示し、10<sup>6</sup> cells/ml の場合でも25 µg/ml 以上の耐性を示した (Table 4)。

II. 臨床成績

呼吸器感染症7例、尿路感染症2例の計9例に本剤を投与し臨床効果を観察した。

呼吸器感染症の症例の内訳は基礎疾患を持たない咽喉頭炎1例、急性気管支炎1例、基礎に肺気腫および気管支拡張症を有するものへの二次感染各1例、肺癌患者に併発した咽喉頭炎および二次感染各1例ずつで、さらに

Fig. 5 Cumulative curve of cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*

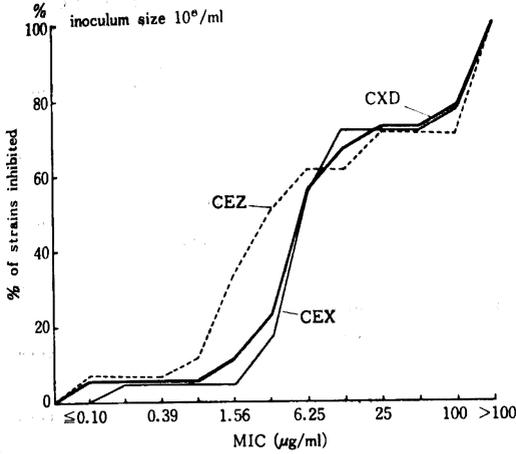


Fig. 6 Correlation between CXD and CEX *Kleb. pneumoniae* 18 strains

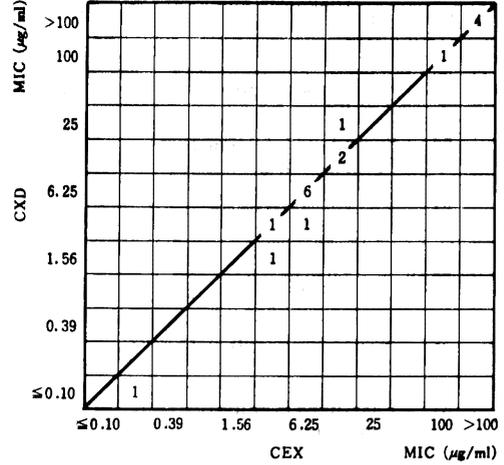


Table 4 Sensitivity distribution of *Enterobacter* to CXD and other cephalosporins

1) Inoculum size :  $10^6$ /ml

MIC	$\mu\text{g/ml}$											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
CXD												4
CEX												4
CEZ												4

2) Inoculum size :  $10^6$ /ml

MIC	$\mu\text{g/ml}$											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
CXD									1		1	2
CEX										1		3
CEZ									2			2

当初肺結核混合感染と考えられた1例の計7例である。

これらの症例に対し本剤の1.0~1.5g/日を7~14日間投与し臨床症状の改善の程度と、可能なものについては細菌学的効果を観察した。治療効果の判定は体温、咽頭痛、咳、痰などの自他覚症状の改善度およびレ線所見、白血球数、赤沈値、喀痰中細菌の推移などを勘案して行った。

第1例は28歳女性。尿路感染症を有する患者に咽喉頭炎を併発、咽頭痛を訴え39.1°Cの発熱、白血球増多、赤

沈値亢進を認め、喀痰から *H. influenzae* が純培養に分離された。本剤1gを投与、3日後に解熱咽頭痛の消失があり、同時に尿所見の改善もみられ有効と判定した。

第2例は82歳女性。陳旧性肺結核があり、広範な気管支拡張症に伴う感染例である。37°C台の微熱があり、1日10ml程度の粘膿性の喀痰を認める。赤沈値は高度に亢進しているが白血球数の増多はない。喀痰から *Streptococcus pneumoniae* が多数検出された。本剤1日1gの投与により、4日目頃から粘膿性喀痰の減少、咳

Table 5 Therapeutic effect of CXD on respiratory and urinary tract infections

No.	Age and Sex	Diagnosis and Underlying disease	Daily dose(g) × days	Organisms isolated	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
					Fever (°C)	ESR	WBC		
1	28 f	Pharyngolaryngitis	1.0×10	<i>H. influenzae</i> (###)	39.1	65	12800	(-)	Good
				(-)	Subsided	52	7800		
2	82 f	Secondary infection to Bronchiectasis	1.0×14	<i>Str. pneumoniae</i> (###)	37.3	106	5300	(-)	Good
				N.D.	36.8	70	5300		
3	64 f	Secondary infection to Lung cancer	1.0×14	<i>H. influenzae</i> (###)	37.3	60	11700	(-)	Good
				(-)	36.8	36	6500		
4	26 f	Acute bronchitis	1.5×8	<i>H. influenzae</i> (###)	37.3	32	6200	(-)	Good
				N.D.	Subsided				
5	59 f	Secondary infection to Emphysema	1.5×16	<i>Kleb. pneumoniae</i>	37.3	7	5800	(-)	Good
				(-)	37.0	6	5700		
6	54 f	Pharyngolaryngitis Lung cancer	1.0×14	N.F.	37.3	53	9300	(-)	Good
					36.5	58	5400		
7	45 m	Secondary infection to Pulmonary tuberculosis	1.5×7	<i>S. pneumoniae</i> (###)		22	11500	(-)	Not evaluated
				(###), G (II)		63	22100		
8	34 f	Acute pyelonephritis Carcinoma of uterus cervix (operated)	1.0×4	(-)	39.1	90	8800	(-)	Excellent
					36.6	43	8500		
9	76 f	Acute cystitis Pulmonary tuberculosis	1.0×14	(-)	37.8	38	5300	(-)	Good
					36.5	17			

の軽減を認め、7日目前後から微熱も消失した。有効と判定した。

第3例は64歳女性。肺癌二次感染の症例である。右癌性胸膜炎のためレ線所見の上から肺内感染果の有無は明らかでない。37°C台の発熱、白血球数増多、赤沈値の中等度亢進、粘膿性の喀痰を認めた。喀痰からは *H. influenzae* が検出された。本剤 1g/日投与により微熱の消失、白血球数の正常化、赤沈値の改善、喀痰からの *H. influenzae* の消失を認めた。臨床症状の改善は基礎疾患にマスクされて著明とはいえないが前記のような諸検査成績の推移から有効と判定した。

第4例は28歳女性。4～5日前から咽頭痛、鼻閉があり、2日前から咳を伴うようになった。日により37°Cを僅かに超える微熱を認めることもあった。急性気管支炎の診断で本剤 1.5g の投与を開始。投与4日目から微熱、咳の消失を認め有効と判定した。

第5例は肺炎腫に感染を併発した59歳の女性。同様の感染症状により過去数回入院治療を受けた既往がある。今回の入院以来 AMPC 1g の経口投与を受けていたが症状の改善がみられず37.5°C以下の微熱が持続した。本剤 1.5g/日の投与に切り換え、1週後に喀痰から *Klebsiella pneumoniae* が消失、喀痰の性状も改善したので

有効と判定した。

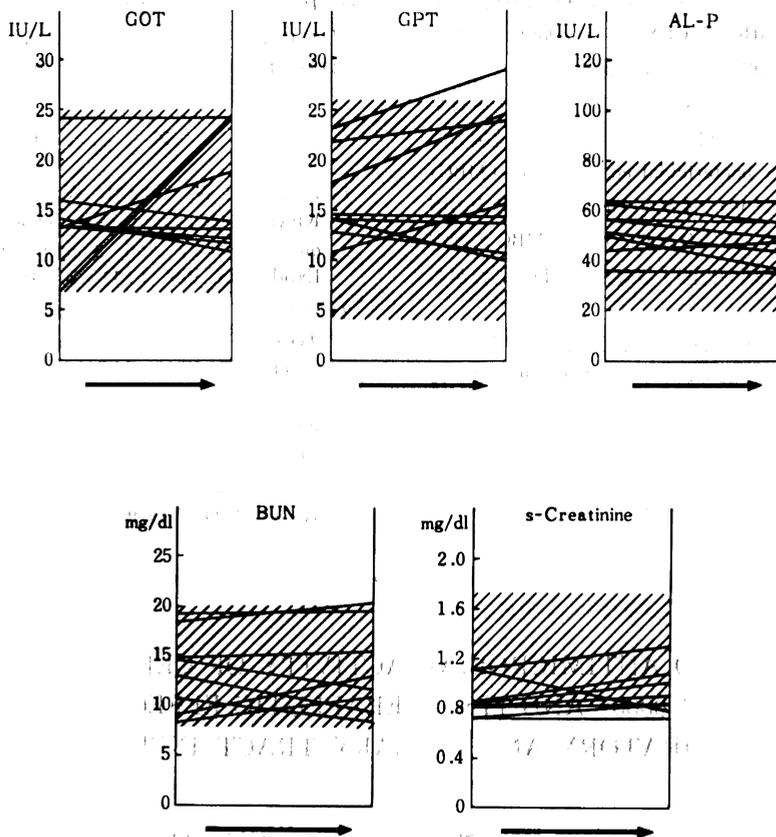
第6例は54歳女性。肺癌に急性の咽喉頭炎を併発した症例である。咽頭痛の訴えとともに37.2～37.3°C程度の微熱をみた。本剤 1g/日の投与により咽頭痛の消失、平熱化、白血球数の正常化をみたので、有効と判定した。

第7例は45歳男性で以前から集検の度に毎に要精査とされ、精検の結果、陳旧性肺結核で治療不要とされていた。約10日前から咳、膿性痰をみるようになり感冒感が持続。急性気管支炎兼陳旧性肺結核の診断で本剤 1.5g/日の投与による外来治療を開始した。1週間内服後に喀痰塗抹鏡検により Gaffky II号であることが判明した。したがって活動性の肺結核兼混合感染と診断を変更し本剤の投与を中止した。主症状が活動性肺結核にもつづものと考えられたので本剤の効果判定は行わなかった。

以上、7例の呼吸器感染症に対する本剤の治療効果は、判定から除外した1例を除く6例全例において有効であった (Table 5)。

尿路感染症2例のうちの1例は、34歳の女性に起きた急性腎盂腎炎の症例である。約4年前に子宮頸部癌の手術を受け、以後、年に2～3回急性膀胱炎の発症をみて

Fig. 7 Values of laboratory tests before and after administration of the drug



いた。今回は約1週間前に感冒様症状とともに、高熱、腰、背部痛が出現、前記診断で入院した。頻尿、残尿感、排尿痛などは顕著ではなかったが、蛋白尿陽性、尿沈渣の鏡検で白血球、赤血球、上皮、円柱がやや多数認められた。末梢血中の白血球増多、赤沈値の亢進があり、38~39℃の発熱をみていた。本剤1g/日の投与開始後3日目から解熱した。腰背部痛も消失し、赤沈値の改善も認められた。尿培養で細菌検出不能であり細菌の推移を追跡し得なかったが、臨床症状および諸検査値の速やかな改善が明らかであったので著効と判定した。

尿路感染の他の1例は76歳女性で肺結核で入院中に急性膀胱炎症状を呈した症例である。4日前から頻尿、排尿時痛、残尿感が出現、赤沈値は軽度に亢進していたが、白血球増多はなかった。蛋白尿、および尿沈渣で少数の赤血球、白血球を認めた。開始時、37.2℃程度の微熱を認めた。

本剤1g/日投与3日目から平熱化、1週目から頻尿、

残尿感、排尿時痛は完全に消失し、赤沈値の改善も認められた。尿中細菌を証明し得なかったため細菌学的効果を観察できなかった。臨床症状の改善から有効と判定した。

本剤の投与を受けた9症例に対する投与総量は4gから24gにおよび、平均13gであった。発熱、発疹などのアレルギー症状、胃腸症状などの発現をみた例は皆無であった。また9例のうち、外来患者の1例を除く8例で、本剤投与前後の肝機能、腎機能および血球算定などの臨床検査を施行し得たが、投与後に異常値を示した例は1例も認められなかった (Fig. 7)。

#### 考按および結語

呼吸器由来の患者分離株に対する本剤のMICを同じ経口剤であるCephalexin (CEX)と比較すると *S. aureus* に対しては1希釈段階程度本剤が劣り、*E. coli* および *Klebsiella pneumoniae* に対しては CEX とほぼ同程度、

*Enterobacter* に対しては本剤, CEX ともに無効であった。このように少くとも試験に供した菌種, 菌株に関する限りでは本剤の MIC は CEX のそれと同等か, または菌種により 1 段階程度劣る成績であった。

本剤は殺菌力, 溶菌力に優れているという特徴を有するといわれているが, 今回の私どもの試験管内抗菌力の観察では minimum bactericidal concentration (MBC) の測定は行っていないので本剤と CEX との抗菌力の優劣を論じ難い。今後, 臨床分離菌に対する MBC の測定を実施し, 本剤の抗菌力に関する観察を重ねる必要があると思われる。

本剤の 1~1.5 g/日を呼吸器感染症 7 例および尿路感染症の 2 例に投与し, 臨床効果を観察した結果, 呼吸器感染症 7 例では, 主症状が肺結核そのものによると考えられる 1 例を効果判定から除外したが, 他の 6 例では全例有効の成績を得た。尿路感染症 2 例に対し, 本剤は 1 例に著効を示し, 1 例で有効であった。

以上のように呼吸器および尿路感染症に対し本剤は極めて良好な治療効果を示した。

しかし経口剤という本剤の性質上, 比較的軽症例を投与対象としたことを考慮すべきと思われる。

#### 文 献

- 1) ZAK, O.; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER: Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methylcephems. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3: 11~20, 1977
- 2) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER: CGP-9000: A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *The J. of Antibiotics* 29: 653~655, 1976
- 3) 第27回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム IV. CGP-9000, 1979

## IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFROXADINE (CGP-9000) AND ITS THERAPEUTIC EFFECTS ON RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTIONS

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, KIKUO OHNUMA,  
MASAKO SASAKI, KOHTARO OJIZUMI and KIYOSHI KONNO  
Department of Internal Medicine The Research Institute  
for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a new semisynthetic derivative of cephalosporin designed for oral use. Its antimicrobial activity against bacterial isolates from clinical specimens was determined by the standard method of the Japanese Society for Chemotherapy.

CXD was found to be active against a variety of gram-positive and gram-negative bacteria. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of the drug against patient strains of *Staphylococcus aureus* were slightly higher than those of Cephalexin (CEX) and considerably higher than those of Cefazolin (CEZ).

No substantial difference was found between the levels of MICs of CXD and those of CEX against clinical isolates of *E. coli*, and CEZ was most active to these strains among the three drugs.

Ten of 18 strains of *Klebsiella pneumoniae* were inhibited at the concentrations of 6.25 µg/ml or less of CXD and CEX. One third of the strains were refractory to 25 µg/ml or more of the two drugs.

All four strains of *Enterobacter* tested were not susceptible to CXD, CEX and CEZ.

Seven patients with upper and lower respiratory tract infections and two patients with urinary tract infections were treated by oral administration of 1 to 1.5 gram a day of CXD.

All these patients responded quite well to the treatment by the drug. However, it must be taken into consideration that the infections in these patients who were chosen for the treatment by oral administration were relatively mild or moderate in severity.

None of undesirable symptoms and signs developed in these patients during the treatment with the drug and also no abnormality in laboratory findings was observed during or after the drug administration.