

## Cefroxadine (CGP-9000) の呼吸器感染症に対する検討

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を呼吸器感染症に使用し、以下の結果を得た。

対象は、肺炎5例、気管支炎10例の計15例であり、1日投与量は1g ないし2g で、4回分割投与を行った。臨床効果は著効9例、有効4例、やや有効例は0、無効1例、不明1例、有効率92.9%であった。15例全例に関して、生化学的検査、末梢血の検査および自他覚的に本剤によると思われる副作用は認められなかった。

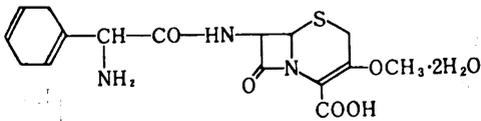
## はじめに

PC 系および Cephalosporin 系薬剤が近年の抗生物質の中心的役割を演じているが、それらも年々改良が加えられ、より有効に、より毒性の弱いものへと進歩しつつある。

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年スイス CIBA-GEIGY 社で開発された Cephalosporin 系抗生剤で、Fig. 1 のような構造式を有する。メトキシ基を導入したことにより既存の経口セファロスポリンよりさらに有効で、毒性も弱いとされる。抗菌スペクトラムはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌活性を示し、その抗菌力は CEX より強く、短時間で強い殺菌、溶菌作用を示す<sup>1)2)</sup>。

今回われわれは呼吸器感染症に対する本剤の治療効果を検討する機会を得たので報告する。

Fig. 1 Structure of CXD



7β-(D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido)-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid

## 臨床成績

## 1) 対象と薬剤投与方法

呼吸器感染症15例に CXD を経口投与した。成績の概要を Table 1 に示した。

症状の程度は軽症および中等症であり、重症例は投与の対象より除外した。

対象はいわき市立総合磐城共立病院呼吸器科を受診した15例の呼吸器感染症患者であり、男性5例、女性10例である。年齢は15歳から68歳で、肺炎5例、急性気管支炎10例である。

投与方法はいずれも経口で、1日4回とした。

投与量は1日1,000 mg が12例、2,000 mg 1例、はじめ2,000 mg、あとで1,000 mg としたものが2例である。

投与期間は7日間3例、10日間2例、14日間8例で、4日で中止したもの1例、250 mg ずつ合計6回で中止したもの1例を含む。投与総量は1.5 g から28 g までであった。

## 2) 有効性判定の基準

臨床効果の判定には臨床症状(咳、痰、発熱、胸痛、胸部ラ音、呼吸困難、チアノーゼなど)および検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP 値、胸部レ線写真所見など)の改善を指標としたが、われわれは判定の基準を概ね次のように設定している。

著効：喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投薬3日以内に改善傾向が認められたもの。

有効：喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投薬1週間以内に認められたもの、およびこれに準ずるもの。

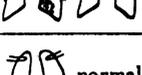
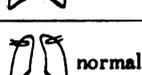
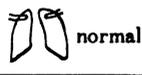
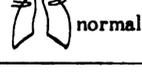
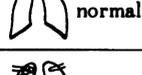
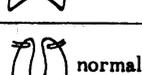
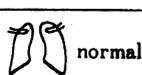
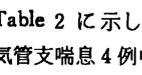
やや有効：細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的な効果はなかったが投薬1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは増悪したもの。

## 3) 成績

CXD の臨床効果を総合的に判定すると、肺炎では投

Table 1 Therapeutic effect of CXD on respiratory tract infection

Case No	Name	Age & sex	Diagnosis	Organism isolated		Daily dose and duration	Clinical response				Side effect	Clinical effect
				Before	After		X-photo	Fever	ESR	WBC		
1	K.H.	63 F	Pneumonia	N.D.	<i>Klebsiella</i>	1000mg × 7		37.5 4days (-)	78 ↓ 63	10,900 ↓ 5,200	(-)	Good
2	H.S.	30 F	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	(-)	1000mg × 7		38.6 ↓ 38.0	80 ↓ 23	9,900 ↓ 9,000	(-)	not evaluated
3	F.O.	65 F	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1000mg × 4		37.3 ↓ 7 (-)	3 ↓ 45	6,200 ↓ 5,500	(-)	Good
4	H.M.	65 F	Pneumonia	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	250mg 6times		38.0 ↓ 37.0	2 ↓ 2	9,900 ↓ 6,700	(-)	undeterm
5	K.K.	68 M	Pneumonia	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	1000mg × 14		38.7 ↓ 4 (-)	23 ↓ 7	12,000 ↓ 6,900	(-)	Excellent
6	T.S.	37 F	Bronchitis	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	1000mg × 14	 normal	37.9 ↓ 2 (-)	20 ↓ 40	5,000 ↓ 5,300	(-)	Excellent
7	M.Y.	15 F	Bronchitis	<i>S. aureus</i>	(-)	1000mg × 10	 normal	37.8 ↓ 4 (-)	5 ↓ 3	9,600 ↓ 4,700	(-)	Excellent
8	T.H.	33 M	Bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	1000mg × 7	 normal	37.3 ↓ 2 (-)	10 ↓ 5	10,300 ↓ 9,200	(-)	Excellent
9	K.A.	45 F	Bronchitis	<i>β-Streptococcus</i> <i>Klebsiella</i>	(-) (-)	2000mg × 7 1000mg × 7	 normal	(-) ↓ (-)	6 ↓ 5	3,400 ↓ 4,600	(-)	Excellent
10	Y.N.	30 F	Bronchitis	<i>α-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i>	2000mg × 6 1000mg × 8	 normal	37.2 ↓ 37.2	55 ↓ 20	5,100 ↓ 5,100	(-)	Good
11	T.E.	49 F	Bronchitis	<i>H. influenzae</i>	(-)	1000mg × 10	 normal	37.6 ↓ 5 (-)	5 ↓ 1	5,300 ↓ 4,100	(-)	Excellent
12	M.N.	56 M	Bronchitis	<i>S. aureus</i>	(-)	1000mg × 14	 normal	37.4 ↓ 5 (-)	3 ↓ 2	5,700 ↓ 5,600	(-)	Excellent
13	I.O.	58 M	Bronchitis	N.D.	<i>α-Streptococcus</i>	2000mg × 14	 normal	37.9 ↓ (-)	5 ↓ 8	8,400 ↓ 12,300	(-)	Good
14	S.S.	62 M	Bronchitis	<i>H. influenzae</i>	(-)	1000mg × 14	 normal	37.6 ↓ (-)	3 ↓ 11	5,600 ↓ 8,700	(-)	Excellent
15	Y.O.	24 F	Bronchitis	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	1000mg × 14	 normal	37.6 ↓ (-)	7 ↓ 2	5,700 ↓ 4,800	(-)	Excellent

与5例中著効1, 有効2, 無効1, 不明1で, 改善率は4例中3例75%であった。気管支炎では10例中8例に著効, 有効2例で有効率100%であった。肺炎, 気管支炎合わせると14例中13例に有効で, 有効率は92.9%となる。

基礎疾患に注目して臨床効果を総合的に判定するとTable 2に示した如く, 基礎疾患なし5例中著効5例, 気管支喘息4例中著効1, 有効2, 不明1, 陳旧性肺結核+気管支喘息1例は著効, 陳旧性肺結核1例は著効, 糖尿病1例も著効, 横隔膜弛緩症1例と肺線維症1

Table 2 Therapeutic effect of CXD on respiratory tract infections

Underlying disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
1) Non-underlying disease	5					5
2) With asthma bronchitis	1	2			1	4
2) With TB+asthma	1					1
4) With TB	1					1
5) With diabetes mellitus	1					1
6) With relaxatio diaphragmatica		1				1
7) With lung fibrosis		1				1
8) With hypertension				1		1
Total	9	4	0	1	1	15

Table 3 Bacteriological response

Organism	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Unknown	Total
<i>H. influenzae</i>	3	1			4
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			2
<i>S. aureus</i>	2				2
$\alpha$ or $\beta$ - <i>Streptococcus</i>	4		2		6
<i>K. pneumoniae</i>	1				1
Total	11	2	2	0	15

Table 4 Clinical effect on organism

Organism	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
<i>H. influenzae</i>	2	1		1		4
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				2
<i>S. aureus</i>	2					2
$\alpha$ or $\beta$ - <i>Streptococcus</i>	4	1			1	6
<i>K. pneumoniae</i>	1					1
N.D.*	1	1				2
Total	11	4	0	1	1	17

\* N.D.=Not determ

例はともに有効、インコによる過敏性肺炎は起炎菌は消失したが胸部レ線上不変なので無効とした。すなわち基礎疾患のない単純な急性群では治療効果は完全であり、肺結核や糖尿病を有していても病状が安定しているもの急性感染症では優れた治療効果を示した。しかし気管支喘息、横隔膜弛緩症、肺線維症など呼吸器に機能的、器質的に病変のあるものに対しては治療効果がやや劣った。

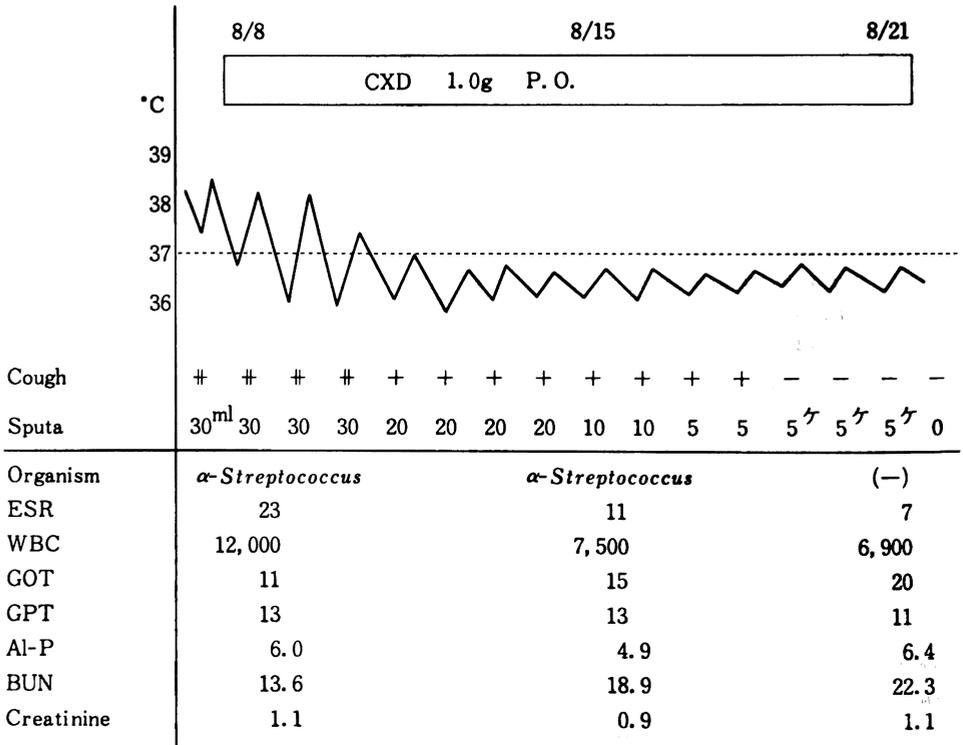
分離菌別臨床効果を Table 3, 4 に示した。15例から菌が分離されたものは13例で延べ15株であった。そのうち10株はグラム陽性菌で、*H. influenzae* の1例に臨床効果が無効であり、1例に不明の他は13例とも有効もしくは著効であった。細菌学的効果は *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の混合感染でやや菌が減少したのと、 $\alpha$ -*Strept.* の2株が不変であった他は11株が消失した。ただし、本剤使用前に起炎菌が同定されなかった肺炎1

Table 5 Laboratory findings before and after administration of CXD

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT		GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Creatinine		Coombs' test	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	431	385	12.1	11.5	39	36	13	14	11	10	10.2	9.5	18.4	13.6	0.6	0.8		
2	496	522	12.1	14.5	42	45	9	12	8	7	6.0	7.4	8.1	8.1	0.7	0.7	(-)	(-)
3	342	403	11.6	11.9	33	39	34	34	32	31	8.0	6.3	15.9	19.2	0.8	1.0	(-)	(-)
4	545	511	15.7	14.9	48	44	15	15	10	10	7.6	6.6	15.0	16.0	0.7	0.7	(-)	(-)
5	534	468	16.3	14.9	55	46	11	20	13	11	6.0	6.4	13.6	22.3	1.1	1.1	(-)	(-)
6	436	430	10.7	10.8	35	35	25	14	9	8	5.8	5.3	11.0	10.4	0.8	0.8	(-)	(-)
7	472	473	14.6	14.5	44	45	22	18	12	11	16.9	16.0	17.7	13.4	0.9	0.9	(-)	(-)
8	523	503	14.2	14.2	46	44	17	16	11	8	6.8	6.7	16.1	15.9	0.8	0.8	(-)	(-)
9	484	535	13.4	13.5	41	44	23	27	22	27	4.5	4.6	13.1	9.6	0.8	0.9	(-)	(-)
10	453	448	13.6	13.2	40	38	15	17	14	11	6.9	9.0	16.0	15.0	0.7	0.8	(-)	(-)
11	380	423	11.6	11.9	35	37	16	19	9	17	5.0	4.9	16.6	16.1	0.6	0.8	(-)	(-)
12	486	483	16.0	15.7	47	46	63	87	29	28	9.0	9.3	19.5	16.0	0.8	0.9		
13	555	519	16.3	15.8	45	47	25	19	38	25	7.5	7.2	19.9	20.1	0.9	0.8	(-)	(-)
14	456	524	14.9	16.6	43	50	20	20	16	18	8.5	8.6	16.0	20.0	0.7	0.9	(-)	(-)
15	454	501	13.1	14.5	43	46	17	16	8	15	6.5	6.4	14.0	15.1	0.7	0.7	(-)	(-)

B : Before, A : After

Fig. 2 Case No. 4 K. K. 68y.o. m. 52kg. pneumonia (Old TB)



例に、使用後 *Klebsiella* が検出された。しかしこの症例は臨床的には著効であった。

臨床検査値を一括して Table 5 に示したが特に異常値を示すものはなかった。

次に代表的な症例について記す。

症例 5 68歳男, 肺炎 (Fig. 2)

昭和39年肺結核で両側胸廓整形術, 現在外来にて INH 単独治療中。昭和53年 8月1日より発熱, 咳, 痰を伴い 8月8日受診し左肺炎と診断, 喀痰から  $\alpha$ -*Streptococcus* 分離した。本剤投与後 4日目には症状が改善し, 1週間後の胸部レ線では陰影はわずかに残存する程となり, 2週後には完全に治癒した。本剤は14日間投与され, 副作用は出現しなかった。

#### 4) 副作用

症例 4 の気管支喘息を基礎に有し, 外来で管理中右下肺野に肺炎を併発した65歳女性において 1日4回, 1回 250 mg を投与し, 2日目第5カプセルを内服した約30分後, 軽い胸部不快感がありそのまま放置しすぐ改善した。しかし, さらに6時間後第6カプセルを内服したところ今度は喘息発作様症状を呈し, 胸部苦悶感と呼吸困難を覚えた。ベッド内で安静にして約20分後正常に戻り次から投薬を中止した。めまい, 嘔気, 発熱, シビレ感, 頭痛, 意識障害, 胸痛, 腹痛などはなかった。この症例はピリン系に薬剤アレルギーを有するが, 他の抗生剤では, アレルギー変化を示したことはなかった。本剤6カプセルのみの使用で中止し, 1週間後の胸部レ線では肺炎は消失していた。白血球数も正常化し, CRP も陰性化し, 症状も改善したが薬効は不明と判定した。

その後急性気管支炎で再度来院したので, 患者の了解を得て, 充分注意を払い本剤 1日 750 mg 1週間再投与する機会を得たが, まったく異常を認めなかったので前回起こした症状は本剤によるものとは考えられなかった。

他の14例に関しては生化学的検査, 末梢血の検査, 自覚的に副作用と思われるものは認められなかった。

## 考 察

Penicillin 系薬剤とならんで Cephalosporin 系抗生剤が今日の抗生物質の主流であることは周知の通りである。グラム陽性菌および陰性菌に対する CXD 抗菌力を *in vitro* および *in vivo* において CEX, CED と比較検討した実験成績<sup>2)</sup> では, これら 3 剤の MIC はほとんど同じであるが *K. pneumoniae* および *E. coli* に対する殺菌作用は CXD が他の 2 剤に比べすぐれ, ED<sub>50</sub> においても CXD が 2~7 倍すぐれ, LD<sub>50</sub> でも CXD は

CEX に比しよく忍容した。また, CXD と CEX との抗菌力の比較成績<sup>3)</sup> では, 両者は同様な抗菌スペクトルを有し, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* sp., インドール (+) *Proteus* などの  $\beta$ -lactamase 産生菌に対し有効であるが, *Pseudomonas* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia* には両者とも抗菌作用を持たないことがわかった。*in vivo* でも  $\beta$ -lactamase (+) *E. coli* 感染マウスでは CEX よりはるかに優れた成績をおさめた。また, CXD の吸収<sup>4)</sup>, 排泄<sup>5)</sup> は CEX とほぼパラレルであり, 組織内分布<sup>6)</sup> も CEX とほぼパラレルと考えられた。

今回われわれが本剤の臨床投与を行った対象は軽症ならびに中等症の呼吸器感染15例である。これらの症例群の背景は先に述べたが本剤の投与量は 1日 1g の単独投与で充分であり, 基礎疾患と感染症の程度で 1日 2g を投与すればなお確実であろうと思われた。

## 文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 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, *J. Antibiotics*. 29 : 653~655, 1976
- 3) VISCHER, W. A. ; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGOS & W. TOSCH : Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 825~827, 1978
- 4) HOLT, H. A. ; J. M. BROUGHALL, J. FULLHAAS, A. J. BINT & D. S. REEVES : Multidose human pharmacology of CGP-9000 in volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 829~830, 1978
- 5) WIRZ, H. ; W. A. VISCHER, J. FULLHAAS & P. R. IMHOF : Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 827~829, 1978
- 6) GILLET, A. P. et al. : Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man. *The Lancet*, May 6 : 962~964, 1978

## CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki City Hospital

Clinical investigations were performed on Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new orally synthetic Cephalosporin.

CXD was administered to total 15 cases of respiratory tract infections, at daily dose 1.0~2.0 g for 7~14 days to 5 cases of pneumonia and to 10 cases of bronchitis. Clinical response of CGP-9000 was excellent in 9 cases, good in 4 cases, ineffective in 1 case and unknown in 1 case.

No marked side effects were observed with CXD administration.