

Cefroxadine (CGP-9000) にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久

柴 孝也・山路武久・井原裕宣・北條敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

新経口 Cephalosporin 剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について、若干の検討を行い、以下のごとき成績をえた。

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, *Indole positive proteus*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する感受性分布は *E. coli* $3.13 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, *Kl. pneumoniae* $1.56 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, *Pr. mirabilis* $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, *Indole positive proteus* $6.25 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* $12.5 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* $100 \leq \mu\text{g/ml}$ にあり、本剤の抗菌力は CEX, CED とほぼ同等であった。

2. 血中濃度、尿中排泄

健康成人に Cefroxadine 250, 500 mg 各1回経口使用した際の血中濃度 peak 値は1時間後にそれぞれ6.17, 13.30 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後減少し、6時間後に0.06, 0.31 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減時間は0.75, 0.93時間であった。

Cefroxadine の尿中排泄は早く、しかも良好で、6時間までの尿中回収率は74.9~80.3%であった。

3. 臨床成績

呼吸器感染症4例、胆のう炎1例、尿路感染症22例の計27例に Cefroxadine を使用し、著効1例、有効23例、無効3例の成績をえた。

副作用としてはとくに重大なものは認められなかった。

はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年スイス CIBA-GEIGY 社により開発された経口用新 Cephalosporin 系抗生剤である。本剤は Cephalosporin 核の3位に methoxy 基を導入したことによりとくに強い殺菌作用、溶菌作用を示すことを特徴としている、又 β -lactamase に対して比較的強い抵抗性を有している。

今回、われわれは CXD について基礎的検討を行うとともに、内科系諸感染症に対する臨床評価を試みたので、その成績を以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1) 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*) 各50株, *Proteus mirabilis* (*Pr. mirabilis*) 12株, *Indole positive proteus* 12株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 12株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 12株に対する CXD の抗菌力を化学療法学会標準法により測定した。すなわち、CXD

の濃度 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの2倍希釈系列で作製した pH 7.2 の heart infusion agar に bouillon 一夜培養菌液の100倍希釈液を1白金耳(内径1mm)接種し、37°C, 24時間培養し、各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度(MIC)とした。

同時に Cephalexin (CEX), Cefradin (CED), Cefatrizine (CFT) に対する感受性もあわせ測定し、本剤のそれと比較検討した。

2) 成績

各菌種の CXD に対する感受性分布は Fig. 1, 3, 5, 6, 7, 8 のとおりである。

E. coli 50株の CXD に対する感受性は $3.13 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上に分布し、その peak は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、50株中40株(80%)が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CFT に2~3段階劣るも、CEX, CED のそれとほぼ同等であった。

E. coli 50株について CXD と CEX または CFT との感受性の相関を検討した成績は Fig. 2 のごとくである。本剤に $100 \leq \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す10株中6株は

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to CXD

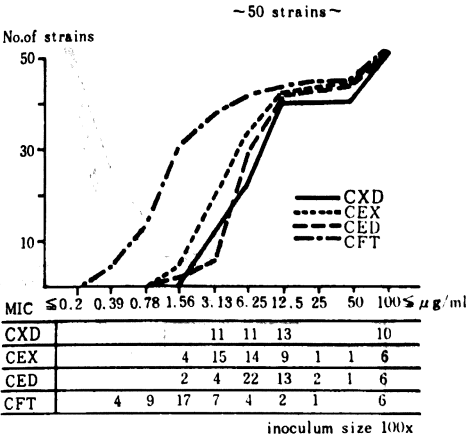


Fig. 3 Susceptibility of *Kl. pneumoniae* to CXD

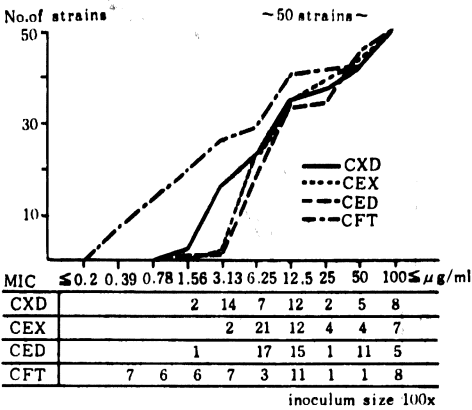


Fig. 2 Correlogram between CXD and CEX or CFT

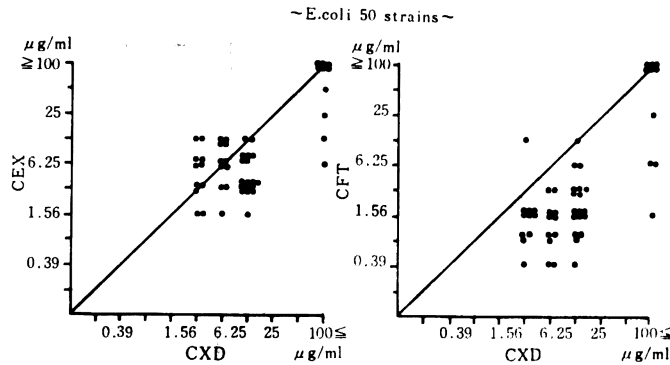


Fig. 4 Correlogram between CXD and CEX or CFT

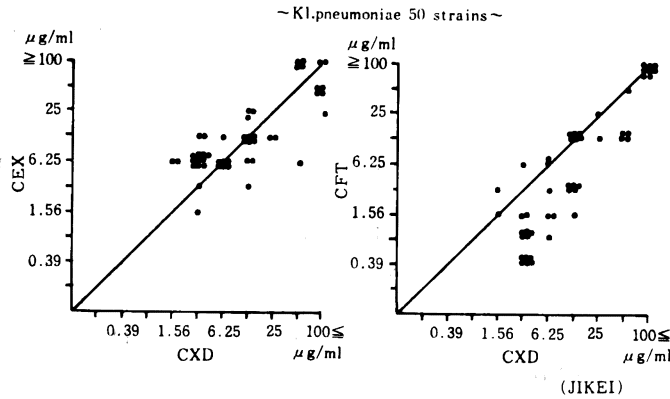
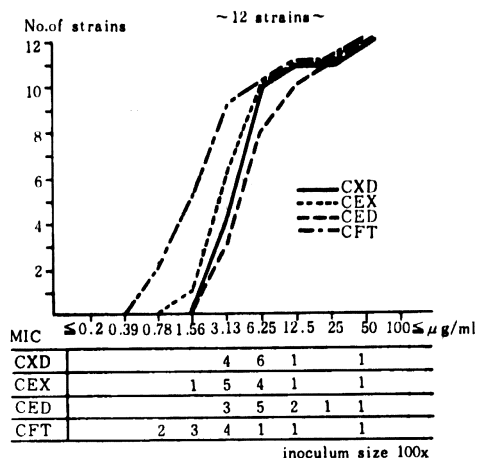
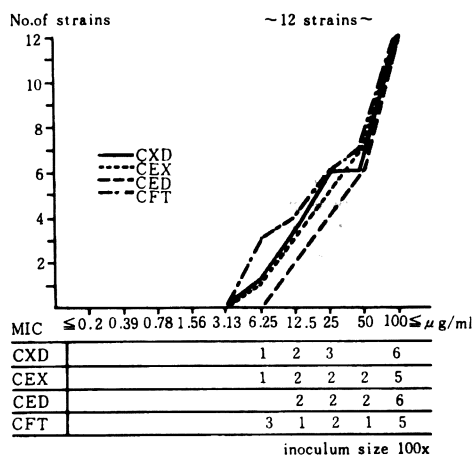
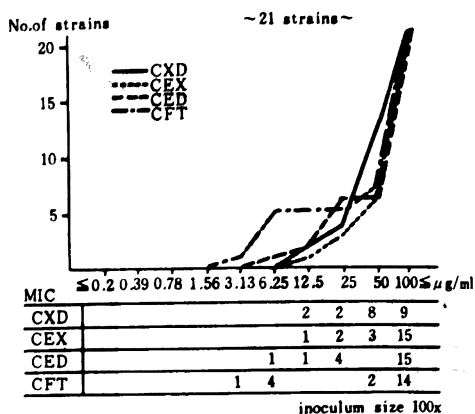
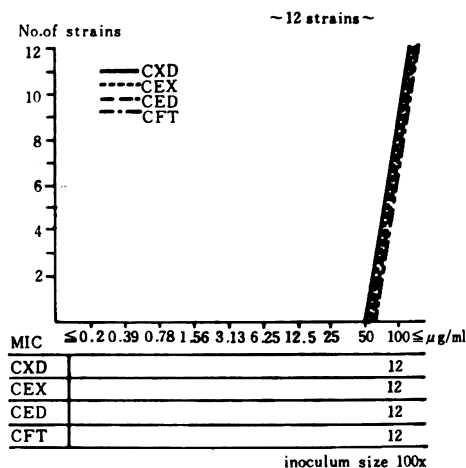


Fig. 5 Susceptibility of *P. mirabilis* to CXDFig. 6 Susceptibility of Indole positive *Proteus* sp. to CXD

CEX, CFT にも $100 \leq \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、交叉耐性の傾向が認められた。しかし、本剤に $100 \leq \mu\text{g/ml}$ の MIC であっても CEX, CFT に $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す菌株が 3 株認められた。

Kl. pneumoniae 50 株に対する CXD の感受性は $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上に分布し、その peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、50 株中 35 株 (75%) は $12.5 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の濃度で発育が阻止された。本剤の *Kl. pneumoniae* に対する抗菌力は CFT に劣るも、CEX, CED より 1 段階程度すぐれていた。

Kl. pneumoniae 50 株について CXD と CEX または CFT との感受性の相関を検討した成績は Fig. 4 のご

Fig. 7 Susceptibility of *E. cloacae* to CXDFig. 8 Susceptibility of *S. marcescens* to CXD

とくである。本剤に $50 \leq \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌株の多くは CEX, CFT にも $50 \leq \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、交叉耐性の傾向が認められた。

Pr. mirabilis 12 株に対する CXD の感受性は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。*Pr. mirabilis* に対する本剤の抗菌力は良好で、CEX, CED とほぼ同等であった。

Indole positive *Proeus* 12 株に対する CXD の感受性は $6.25 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ に分布し、12 株中 6 株は $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上であった。Indole positive *Proteus* に対する本剤の抗菌力は鈍く、CEX, CED, CFT とほぼ同等であった。

Table 1 Serum levels of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
P.O. adm.

Dose	Case	Age, Sex, B.W. (yr) (kg)	Serum levels (μg/ml)					Half life (hrs)
			1/2	1	2	4	6 hrs	
250 mg	K. I .	20, m, 64	4.5	5.5	4.5	1.20	0.05	0.74
	K.M.	18, m, 63	1.3	5.3	4.0	0.34	0.04	0.68
	M. I .	22, m, 77	2.3	7.7	4.6	0.71	0.09	0.84
	Mean	20, m, 68	2.70	6.17	4.37	0.75	0.06	0.75
	±S.D.	±1.63 ±6.38	±1.34	±1.09	±0.26	±0.35	±0.022	±0.066
500 mg	M. I .	20, m, 64	8.6	13.0	10.0	2.6	0.38	0.96
	K.M.	18, m, 63	6.7	14.7	5.5	3.5	0.34	1.00
	M. I .	22, m, 77	7.3	12.2	8.6	2.3	0.20	0.84
	Mean	20, m, 68	7.53	13.30	3.03	2.30	0.31	0.93
	±S.D.	±1.63 ±6.38	±0.79	±1.04	±1.88	±0.51	±0.077	±0.068

Fig. 9 Serum levels of CXD
healthy volunteers, cross over (N=3)
P.O. adm.

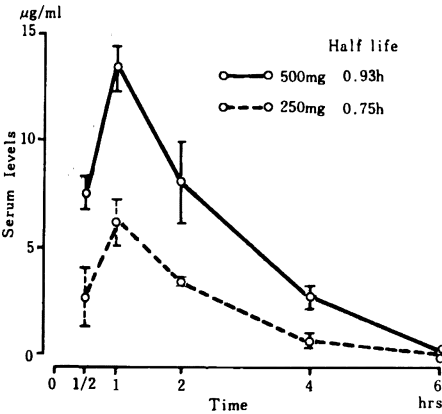
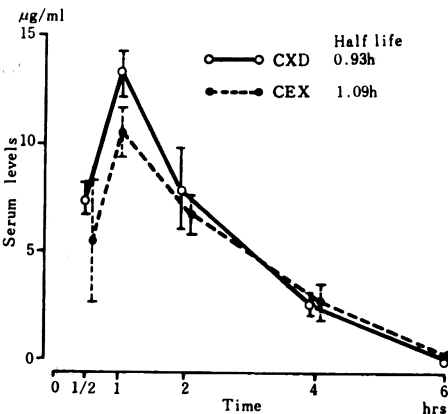


Fig. 10 Serum levels of CXD
healthy volunteers, cross over (N=3)
500 mg, P.O. adm.



E. cloacae 21株に対する CXD の感受性は 12.5~100 μg/ml またはそれ以上に分布し, 21株中17株は50 μg/ml 以上の MIC を示した。本剤の *E. cloacae* に対する抗菌力は鈍く, CEX, CED とほぼ同等であった。

S. marcescens 12株に対する CXD の感受性は, 他の Cephalosporin 剤と同様に全株が 100 ≤ μg/ml であっ

II. 血中濃度, 尿中排泄

1) 測定方法

健康成人 3 例に 早朝空腹時 CXD を 250 mg あるい

は 500 mg 1 回内服時後の 血中濃度推移, 尿中排泄を cross over 法にて検討した。また, 同一例について本剤あるいは CEX 500 mg 1 回内服後の血中濃度推移, 尿中排泄についても同様に検討した。

CXD 内服後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間にそれぞれ採血し, その検体を血中濃度測定に供した。なお, 検体は採血後血清に分離し, -20℃に凍結保存した。また, 血中濃度測定と同時にこれら薬剤内服後から 2 時間, 2~4 時間, 4~6 時間まで各時間尿について尿中濃度を測定した。この各時間尿の尿中濃度に尿量を乗じて尿中排泄量を求め, 使用量との比から, 6 時間までの尿中回収率

Table 2 Serum levels of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
500 mg, P.O. adm.

Drug	Case	Age, Sex, B.W.		Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					Half life (hrs)
		(yr)	(kg)	$\frac{1}{2}$	1	2	6	6 hrs	
CXD	K. I.	20, m,	64	8.6	13.0	10.0	2.6	0.38	0.96
	K.M.	18, m,	63	6.7	14.7	5.5	3.5	0.34	1.00
	M. I.	22, m,	77	7.3	12.2	8.6	2.3	0.20	0.84
	Mean	20, m,	68	7.53	13.30	8.03	2.80	0.31	0.93
	$\pm$ S.D.	± 1.63	± 6.38	± 0.79	± 1.04	± 1.88	± 0.51	± 0.077	± 0.068
CEX	K. I.	20, m,	64	4.8	10.2	7.8	3.8	0.94	1.45
	K.M.	18, m,	63	2.4	9.3	5.6	2.9	0.34	1.09
	M. I.	22, m,	77	9.3	12.1	7.0	1.8	0.09	0.72
	Mean	20, m,	68	5.50	10.53	6.80	2.83	0.46	1.09
	$\pm$ S.D.	± 1.63	± 6.38	± 2.86	± 1.17	± 0.91	± 0.82	± 0.36	± 0.298

Table 3 Urinary excretion of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
P.O. adm.

Dose	Case	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
		Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)
250 mg	K. I.	127.38	50.95	62.10	24.84	27.01	10.80	216.41	86.56
	K.M.	90.00	36.00	51.30	20.52	36.10	14.29	177.40	70.96
	M. I.	115.62	46.25	61.60	24.64	31.20	12.48	208.42	83.34
	Mean	111.00	44.40	58.33	23.33	31.44	12.52	200.74	80.29
	$\pm$ S.D.	± 15.61	± 6.24	± 4.98	± 1.99	± 3.71	± 1.43	± 16.83	± 6.72
500 mg	K. I.	225.00	45.00	90.00	18.00	21.75	4.35	336.75	67.35
	K.M.	184.44	36.89	187.50	37.50	39.60	7.92	411.54	82.31
	M. I.	333.27	66.65	33.00	6.60	9.60	1.92	375.87	75.17
	Mean	247.57	49.51	103.50	20.70	23.65	4.73	374.72	74.94
	$\pm$ S.D.	± 62.82	± 12.56	± 63.79	± 12.76	± 12.32	± 2.46	± 30.54	± 6.11

を算出した。なお、尿中濃度測定には各時間尿を pH 7.2 の phosphate buffer で 50 倍に希釈して測定した。

各濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法により行い、standard curve は血中濃度測定には monitrol I 血清希釈を、尿中濃度測定には pH 7.2 phosphate buffer 希釈を用いた。

2) 成績

1. 血中濃度

健康成人 3 例に CXD 250 mg 1 回経口使用した際の血中濃度推移は、内服後 1 時間に peak 値を示し、その値は平均で $6.17 \pm 10.9 \mu\text{g/ml}$ であった。以後は比較的すみやかに低下し、2 時間値 4.37 ± 0.26 、4 時間値 0.75 ± 0.35 、6 時間値 $0.06 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ となった。この際の血中半減時間 ($T_{1/2}$) は 0.75 時間であった。一方、

Table 4 Urinary excretion of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
500 mg, P.O. adm.

Drug	Case	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		0 ~ 6 h	
		Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)
CXD	K. I.	225.00	45.00	90.00	18.00	21.75	4.35	336.75	67.35
	K. M.	184.44	36.89	187.50	37.50	39.60	7.92	411.54	82.31
	M. I.	332.27	66.65	33.00	6.60	9.60	1.92	375.87	75.17
	Mean	247.57	49.51	103.30	20.70	23.65	4.73	374.72	74.94
	±S.D.	±62.82	±12.56	±63.79	±12.76	±12.32	±2.46	±30.54	±6.11
CEX	K. I.	183.60	36.72	190.00	38.00	37.44	7.49	411.00	82.20
	K. M.	135.00	27.00	209.56	41.91	80.00	16.00	424.56	84.91
	M. I.	211.20	42.24	156.96	31.39	78.20	15.64	446.36	89.27
	Mean	176.60	35.32	185.51	37.10	65.21	13.04	427.31	85.46
	±S.D.	±31.50	±6.30	±21.71	±4.34	±19.65	±3.93	±14.57	±2.91

Fig. 11 Urinary excretion of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
P.O. adm.

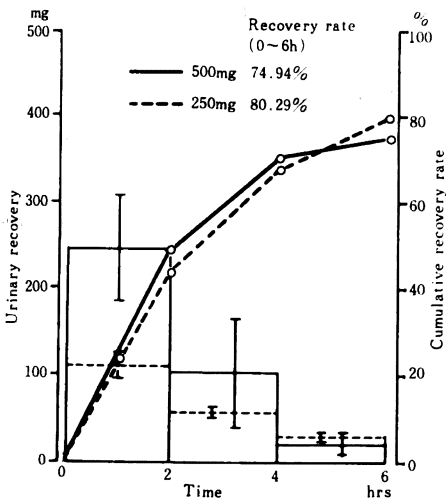
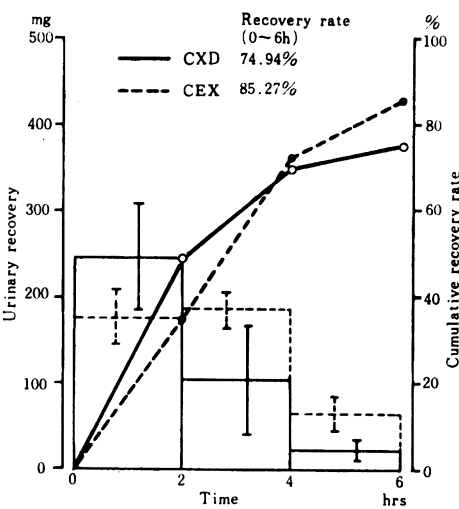


Fig. 12 Urinary excretion of CXD healthy volunteers, cross over (N=3)
500 mg, P.O. adm.



500 mg 1 回内服後の血中濃度推移は、1 時間後に peak 値を示し、その値は $13.3 \pm 1.04 \mu\text{g/ml}$ であった。以後 0.93 時間の $T_{1/2}$ をもって比較的すみやかに減少し、2 時間値 8.03 ± 1.88 、4 時間値 2.80 ± 0.51 、6 時間値 $0.31 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ となり、増量使用による明らかな dose response が認められた (Table 1, Fig. 9)。

また本剤 500 mg、CEX 500 mg 1 回内服後の血中濃度推移を cross over 法により検討した成績は Table 2、

Fig. 10 のごとくである。

CXD 500 mg 内服後の血中濃度推移についてはすでに述べたが、CEX 500 mg 内服後のそれは、1 時間値が peak で $10.53 \pm 1.17 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後比較的すみやかに減少して 2 時間値 6.80 ± 1.17 、4 時間値 2.83 ± 0.82 、6 時間値 $0.46 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ となった。この際の $T_{1/2}$ は 1.09 時間であった。CXD の血中濃度 peak 値は CEX のそれよりやや高値を示したが、血中濃度推移

Table 5 Clinical response with CXD

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration		Result		Side effects	Remarks
				Daily dose	Duration (day)	Bacteriol	Clinical		
1. R. F.	37, m	Acute bronchitis	N.D.	750 mg	7	Inevaluable	Good	—	DM Cholelithiasis
2. H. K.	35, f	"	"	"	4	"	"	—	
3. M. H.	38, m	Bacterial pneumonia	"	1500 mg	12	"	"	—	
4. H. Y.	59, m	"	"	"	10	"	"	—	
5. S. M.	73, m	Cholecystitis	<i>Kl. pneumoniae</i>	"	10	Persisted	"	—	
6. Y. F.	25, f	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	750 mg	7	Eradicated	"	—	
7. M. N.	27, f	"	"	"	5	"	Excellent	—	
8. N. T.	24, f	"	"	"	7	"	Good	—	
9. N. T.	30, f	"	"	"	7	"	"	—	
10. T. Y.	20, f	"	"	"	7	"	"	—	
11. Y. A.	28, f	"	"	"	7	"	"	—	
12. T. W.	30, f	"	"	"	5	"	"	—	
13. Y. U.	22, f	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	750 mg	7	Eradicated	Good	—	DM Hypertension
14. A. Y.	54, f	"	<i>Pr. mirabilis</i>	"	7	"	"	—	
15. M. W.	42, f	"	N.D.	"	7	Inevaluable	Poor	—	
16. M. T.	30, f	"	"	"	11	"	"	—	
17. M. S.	28, f	"	<i>E. coli</i>	"	7	Eradicated	Good	—	Hypertension
18. S. N.	62, f	"	<i>Pr. mirabilis</i>	"	8	"	"	—	
19. S. O.	49, m	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	"	7	"	"	—	Hypertension
20. H. F.	54, f	"	"	"	7	Eradicated →relapse	"	—	
21. S. K.	45, m	"	N.D.	"	7	Inevaluable	"	—	Hypertension
22. K. W.	66, m	"	<i>Kl. pneumoniae</i>	"	7	Eradicated	Poor	—	
23. A. M.	33, f	"	<i>E. coli</i>	"	7	"	Good	—	Urolithiasis
24. E. H.	56, f	Chronic pyelonephritis	"	"	7	Eradicated →relapse	"	—	
25. K. Y.	26, f	"	"	"	7	Eradicated	"	—	
26. T. T.	31, f	"	<i>Kl. pneumoniae</i>	"	7	"	"	—	
27. K. I.	42, f	"	<i>Pr. mirabilis</i>	"	7	"	"	—	

N.D. : Not detect

Table 6 Laboratory findings before and after CXD administration

Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al P (U/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1. R.F.	B	411	14.0	29.3	18	22	1.6	14.0	0.8
	A	426	14.1	22.6	23	18	2.0	15.0	0.7
3. M.H.	B	389	12.6		17	16	2.0	17.8	0.8
	A	386	12.0		14	15	2.2	17.0	0.7
4. H.Y.	B	426	14.0	27.6	18	16		14.0	1.0
	A	412	13.9	18.8	14	10		16.0	
5. S.M.	B	418	13.2	19.4	89	120	5.9	15.8	0.9
	A	445	13.3	36.0	17	21	3.6	13.4	0.9
6. Y.F.	B	427	12.0	29.3	8	9	2.8	16.0	0.8
	A	406	11.8		15	20	1.3	15.0	0.9
7. M.N.	B	412	13.6		14	10		10.4	1.0
	A	414	13.8						
8. N.T.	B	462	13.5	27.6	16	19	1.5	10.0	0.7
	A	422	13.6	24.5	18	16	1.2	12.4	0.8
9. N.T.	B	424	12.1	32.7				9.0	0.5
	A	416	13.0	27.4	22	18		8.0	0.6
10. T.Y.	B	530	15.0	28.2	16	16	1.4	12.8	0.7
	A	480	14.0	30.2	12	10			
11. Y.A.	B	412	13.6	28.4	14	12			
	A	422	13.2	30.2	15	10			
13. Y.U.	B	422	13.1	21.0	18	9	1.6	14.0	0.8
	A	432	13.4	22.0	16	12	1.4	12.0	0.9

B : Before, A : After

は両剤はほぼ同等であった。

2. 尿中排泄

健康成人に CXD 250 mg, 500 mg それぞれ1回内服後の尿中排泄量, 尿中回収率は Table 3, Fig. 11のごとくである。

本剤 250 mg 1回内服後2時間までの尿中排泄量は平均 111.0 ± 15.6 mg (44.4%) であった。以後2~4時間に 58.33 ± 4.89 mg (23.33%), 4~6時間に 58.33 ± 4.89 mg (12.52%) が尿中に排泄され, 内服後6時間までの尿中回収率は80.29%であった。一方, 本剤 500 mg 1回内服後2時間までの尿中排泄量は 247.57 ± 62.82 mg (49.5%) で, 以後2~4時間尿 103.50 ± 63.79 mg (20.7%), 4~6時間尿 23.65 ± 12.32 mg (4.73%) で, 6時間までの尿中回収率は74.94%であった。この尿中回収率は250 mg 内服時とほぼ同等であった。

CXD および CEX 500 mg 1回内服後の尿中排泄量は Table 4, Fig. 12のごとくである。

CEX 500 mg 内服後の尿中排泄量は, 0~2時間尿

176.6 mg (35.32%), 2~4時間尿185.5 mg (37.1%), 4~6時間尿 65.21 mg (13.04%) で, 6時間までの尿中回収率は85.46%であった。本剤の尿中排泄は CEXと比較して速やかで, 0~2時間に約50%が排泄された。

III. 臨床成績

1) 対象

内科系一般細菌感染症のうち呼吸器感染症4例(急性気管支炎2例, 細菌性肺炎2例), 胆のう炎1例, 尿路感染症22例(急性膀胱炎7例, 慢性膀胱炎6例, 急性腎盂腎炎5例, 慢性腎盂腎炎4例)計27例に本剤を使用した。年齢分布は20~73歳で, 男性4例, 女性23例であった。

2) 使用方法ならびに使用量

本剤の使用は全例内服により行った。1日使用量は細菌性肺炎の2例, および胆のう炎の1例では1,500 mgを, その他の症例では750 mgを3回にわけて分割使用

(Continued)

Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (KU/ml)	S-GPT (KU/ml)	Al-P (U/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
14. A. Y.	B	428	12.6	16.8	17	15	2.7	18.0	0.8
	A	433	12.8	15.1	17	15	2.9	20.4	0.8
15. M. W.	B	386	12.6	28.6	18	12	2.4	11.0	0.8
	A	406	13.0	24.5	8	2	1.8	12.0	0.7
16. M. T.	B	399	12.0	22.0	14	13	1.3	18.2	0.7
	A	404	12.4	21.0	16	8	1.2	15.0	0.8
17. M. S.	B	431	13.1	27.0	19	21	1.1	16.6	0.7
	A	468	13.7	33.0	20	23	1.0	15.0	0.6
19. S. O.	B	463	14.9	20.5	26	20	2.8	13.0	1.0
	A	494	15.6	33.1	17	19	2.7	16.0	0.9
20. H. F.	B	401	11.9	22.4	16	15	2.7	12.1	0.8
	A	414	12.0	34.0	14	16	2.0	14.0	0.7
21. S. K.	B	430	13.2	24.8	14	15	2.3		
	A	424	13.2	44.0	19	23		12.0	0.8
22. K. W.	B	452	14.1	34.3	15	18	0.9	15.0	1.0
	A	423	13.8		12	16		10.0	0.7
23. A. M.	B	420	12.0	33.1	12	11	1.7	10.7	0.8
	A	390	12.0	37.8	14	16	1.7	11.9	0.6
24. E. H.	B	450	13.1	24.0	16	19	2.0	11.0	0.7
	A	432	13.6	21.0	18	15	1.8	13.0	0.8
25. K. Y.	B	444	12.9	27.7	15	13	1.0	17.8	1.4
	A	410	13.0					15.0	1.2
26. T. T.	B	447	15.1	22.8	15	16	1.0	16.0	1.0
	A	443	13.5	29.7	12	17	1.2	11.4	0.7
27. K. I.	B	416	13.3	18.5	17	15	1.2	16.0	0.8
	A	418	13.6	22.4	16	12	1.4	15.0	0.7

B : Before, A : After

した。使用期間は4～12日間におよんだが、大部分の症例では7日間であった。

3) 成績

本剤の臨床効果判定は、CXD 使用3日以内に自他覚所見の改善が認められたものを著効、4～7日以内に改善の認められたものを有効とし、本剤の使用によってもまったく改善が認められないか、または悪化したものを無効と判定した。

各症例に対する CXD の臨床効果は Table 5 のごとくである。急性気管支炎、細菌性肺炎の各2例はいずれも臨床的に有効の成績をえた。胆石症を合併する胆のう炎は本剤1日1,500 mg の使用により臨床的には有効の成績をえたが、細菌学的には胆汁中より菌の消失がえられなかった。尿路感染症22例中急性膀胱炎7例では例全

菌は消失し、臨床的にも著効1例、有効6例の成績をえた。慢性膀胱炎6例では有効4例、無効2例であった。急性腎盂腎炎では5例中有効4例、無効1例であり、慢性腎盂腎炎の4例はいずれも有効の成績をえた。

4) 副作用

今回検討した27例では格別な副作用は認められなかった。また本剤使用前後における諸臨床検査成績は Table 6 のごとく、血液、肝機能、腎機能などに異常変動を示した症例は1例も認められなかった。

IV. 考 案

1) 抗菌力

CXD は gram 陽性球菌および gram 陰性桿菌に広く抗菌 spectrum を有し、 β -lactamase に抵抗性を示

し、*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis* などにすぐれた抗菌力を有する薬剤であるとされている。

ZAK²⁾らは臨床分離の *E. coli*, *Kl. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力を CEX, CED と比較したところ、その MIC 分布は3剤ともほぼ同等であるが、その殺菌作用は CXD が他の2剤にくらべてすぐれていることを報告している。VISCHER²⁾らも *E. coli*, *Kl. pneumoniae* について同様の成績を報告し、また本剤は *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Pseudomonas* 属などには抗菌力を示さないと述べている。著者らの検討成績でも *E. coli* 50株中40株 (80%), *Kl. pneumoniae* 50株中35株 (70%), *Pr. mirabilis* 12株中11株 (91.7%) が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の濃度で発育が阻止され、その抗菌力は CEX, CED とほぼ同等であった。

CXD の *E. coli*, *Kl. pneumoniae* などに対する MIC 分布は CEX, CED とほぼ同等であるが、その殺菌力のすぐれていることから CXD は *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis* などによる感染症に対して臨床効果を期待しうものと考ええる。

2) 血中濃度, 尿中排泄

健康成人に CXD 250 mg, 500 mg 各1回内服した際の血中濃度 peak 値はいずれも1時間後にあり、その値はそれぞれ6.17, 13.3 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後0.75, 0.93時間の $T_{1/2}$ をもって減少したが、増量使用により明らかな dose response が認められた。また CXD, CEX 各500 mg 1回内服後の血中濃度 peak 値はいずれも1時間後にあり、それぞれ13.3, 10.53 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後6.93, 1.07時間の $T_{1/2}$ をもって減少し、6時間後にはそれぞれ0.31, 0.46 $\mu\text{g/ml}$ となった。

WIRZ³⁾ らの CXD 250, 500, 1,000 mg 使用時の血中濃度 peak 値はそれぞれ10, 14, 23 $\mu\text{g/ml}$ で dose response が認められ、 $T_{1/2}$ は約1時間であり、また、本剤と CEX との血中濃度推移はほぼ等しかったと報告している。これらの成績は著者らの成績とはほぼ等しく、本剤の吸収が早く、しかも良好なことを示すものと考ええる。

WIRZ³⁾ なら、HOLT⁴⁾ は本剤500 mg 内服時の尿中排泄を検討し、内服後3時間までに72%, 4時間までに81%が尿中に排泄され、6時間までの尿中回収率は88.4~90%であったと報告している。著者らの検討でも本剤内服後2時間までに44.4~49.5%が、4時間までに67.7~70.2%が尿中に排泄され、6時間までの尿中回収率は79.4~80.3%であった。これらの尿中排泄の成績、また WIRZ³⁾ による本剤の腎クリアランス値などより考慮すれば、本剤の尿中排泄は速やか、かつ良好であると考えられる。

3) 臨床成績

呼吸器感染症4例、胆のう炎1例、尿路感染症22例の計27例に CXD を1日750~1,500 mg, 4~12日間使用して、著効1例、有効23例、無効3例、有効率88.9%の成績をえた。無効例は慢性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎1例であった。慢性膀胱炎の2例はいずれも他医で抗生剤の使用をうけており、原因菌を明らかにしなかったが、臨床所見、尿沈渣所見の改善が認められなかった。急性腎盂腎炎の無効例は *Kl. pneumoniae* を原因菌とするもので、臨床症状の改善がおくれ、1日750 mg の使用量では少なかったものと考えられた。その他、2例に治療中止後の再発を認めたが、尿路結石、高血圧症などの合併症を有しており、これらの合併症も誘因のひとつと考えられた。

その他の症例ではいずれも著効ないし有効の成績をえた。この高い有効率は本剤の強い殺菌作用のためと推察される。CXD は *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis* などを原因菌とする感染症の治療剤として十分に臨床使用しうが、軽症例には1日750 mg, 重症例には1日1,500 mg の使用が必要であろう。

今回の検討では CXD 使用例になんら重大な副作用は認められなかったが、さらに症例を増して十分な検討の必要があろう。

V. 結 語

新経口 Cephalosporin 剤 CXD について若干の臨床的検討を行った結果、以下のごとき結論をえた。

1) 抗菌力

E. coli, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, Indole positive *Proteus*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する感受性分布は *E. coli* 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$, *Kl. pneumoniae* 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$, *Pr. mirabilis* 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$, Indole positive *Proteus* 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力は Cephalexin, Cefradine とほぼ同等であった。

2) 血中濃度, 尿中排泄

健康成人に CXD 250 mg, 500 mg 各1回経口使用した際の血中濃度 peak 値は1時間後にそれぞれ6.17 $\mu\text{g/ml}$, 13.30 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後減少し、6時間後に0.06, 0.31 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減時間は0.75, 0.93時間であった。

CXD の尿中排泄は早く、しかも良好で6時間までの尿中回収率は74.9~80.3%であった。

3) 臨床成績

呼吸器感染症 4 例, 胆のう炎 1 例, 尿路感染症 22 例の計 27 例に CXD を使用し, 著効 1 例, 有効 23 例, 無効 3 例の成績をえた。

副作用としてとくに重大なものは認められなかった。

文 献

- 1) ZAK, O. W. & W. A. VISCHER, et al. : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29 : 653, 1976
- 2) VISCHER, W. A. ; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGÖS & 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. 827~829, 1978
- 3) 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
- 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

CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA,
TOSHIO HOJO and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new oral semisynthetic cephalosporin antibiotic was studied with respect to its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects, and the following results were obtained :

1) Antibacterial activity :

Minimum inhibitory concentration of CXD was $6.25 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, $3.13 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ for *Klebsiella pneumoniae*, $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ for *Proteus mirabilis*, $6.25 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ for Indole positive *Proteus*, $12.5 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ for *Enterobacter cloacae*, $100 \leq \mu\text{g/ml}$ for *Serratia marcescens*. Antibacterial activity of CXD against gram-negative bacteria was similar to cephalexin and cefradine.

2) Serum levels and urinary excretion :

CXD was administered orally in a dose of 250 or 500 mg in healthy volunteers, and peak serum levels were 6.17, 13.3 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour, and serum half life of the drug was 0.75, 0.93 hours, respectively. The mean urinary recovery of CXD was 74.9% in 6 hours after 500 mg oral administration in the healthy volunteers.

3) Clinical results :

CXD was clinically applied to 27 cases of bacterial infections, including 4 cases of respiratory tract infections, 1 case of cholecystitis and 22 cases of urinary tract infections. The results obtained were excellent in 1 case, good in 23 cases and poor in 3 cases. No marked side effects were observed with CXD administration.