

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 25 strains (×100)

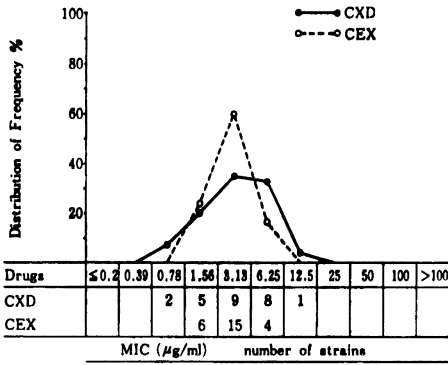


Fig. 2 Correlogram between CXD and CEX *Staphylococcus aureus* n=25 (×100)

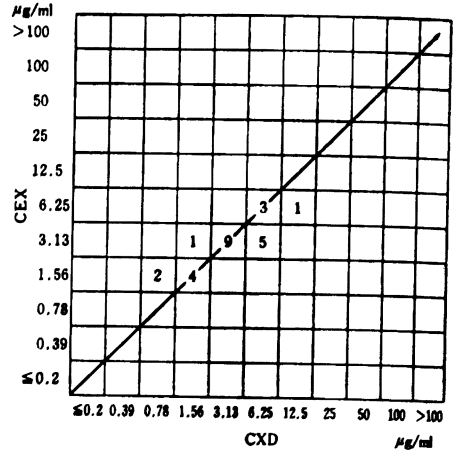


Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 25 strains (×1)

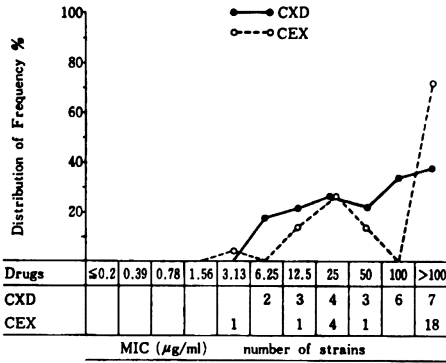


Fig. 3 Correlogram between CXD and CEX *Escherichia coli* n=25 (×1)

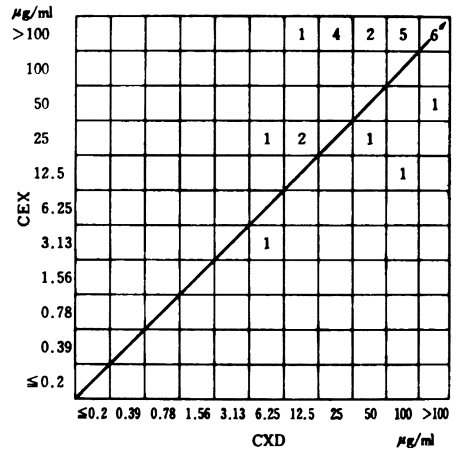


Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 25 strains (×100)

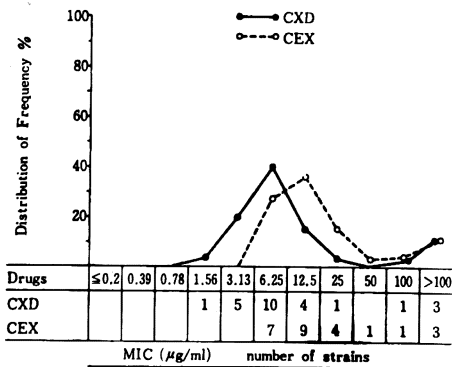


Fig. 4 Correlogram between CXD and CEX *Escherichia coli* n=25 (×100)

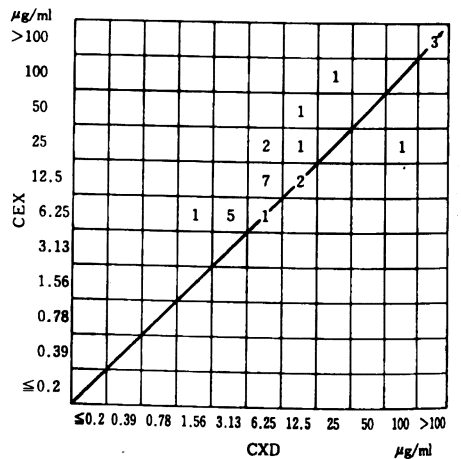


Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains (×1)

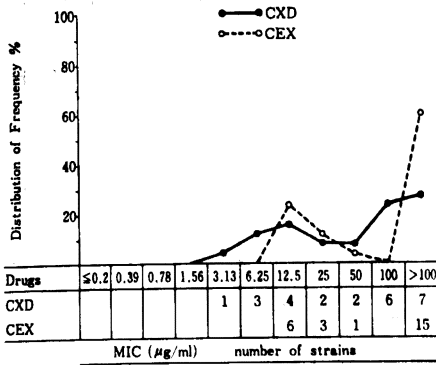


Fig. 5 Correllogram BETWEEN CXD and CEX *Klebsiella pneumoniae* n=25 (×1)

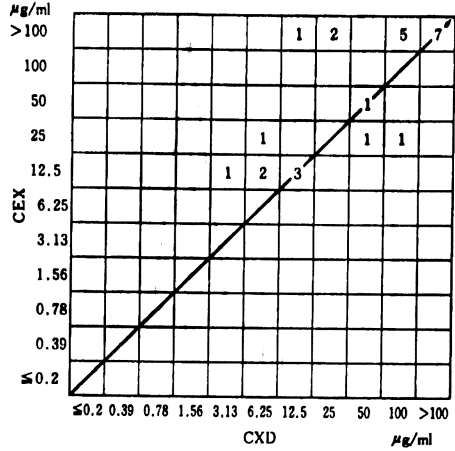


Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains (×100)

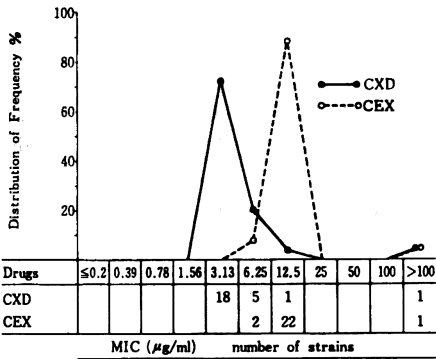


Fig. 6 Correllogram between CXD and CEX *Klebsiella pneumoniae* n=25 (×100)

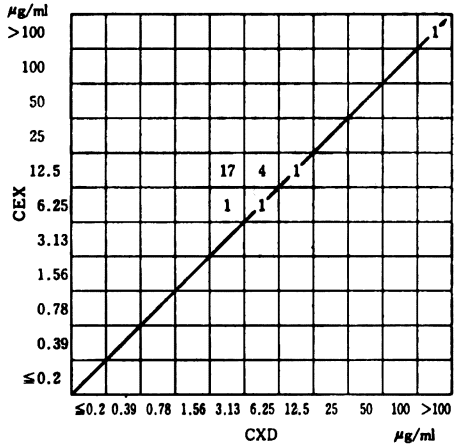


Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 25 strains (×1)

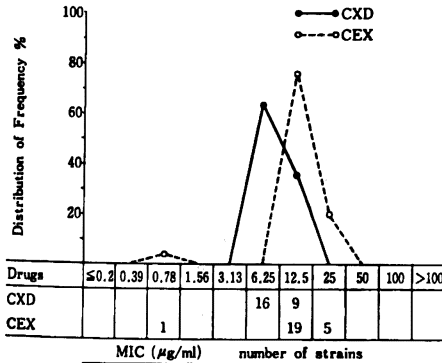


Fig. 7 Correllogram BETWEEN CXD and CEX *Proteus mirabilis* n=25 (×1)

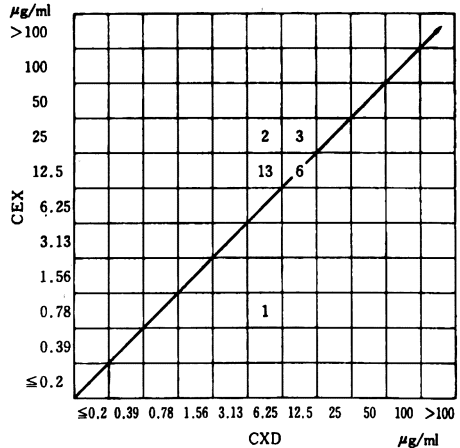


Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 25 strains (×100)

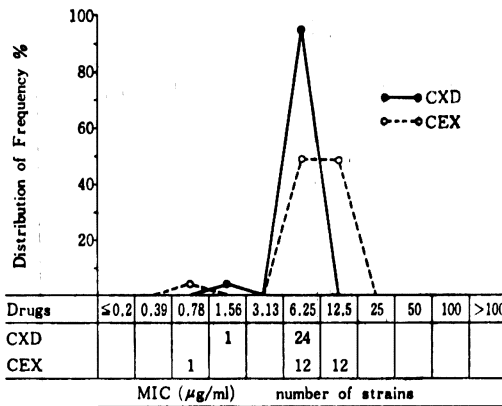


Fig. 8 Correlogram between CXD and CEX *Proteus mirabilis* n=25 (×100)

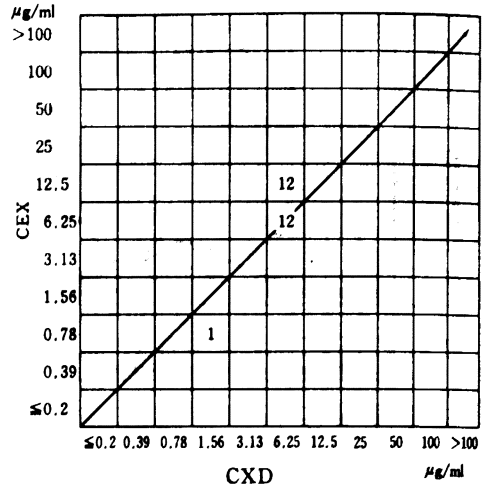


Table 1, Fig. 1 に示すように、また100倍希釈液接種の場合は Table 2, Fig. 2 に示すように CEX と比較して殆んど差違が認められなかった。

2) *E. coli* に対する抗菌力

E. coli に対する CXD の抗菌力は原液接種では Table 3, Fig. 3 に示すように CEX に比し 100 μg/ml 以上の株が若干少ない程度であるが、100倍希釈液接種では CXD の MIC は Table 4, Fig. 4 に示すように 3.13

μg/ml~6.25 μg/ml の株が多く CEX に比し若干すぐれていた。

3) *K. pneumoniae* に対する抗菌力

K. pneumoniae に対する CXD の抗菌力は原液接種では Table 5, Fig. 5 に示すように CEX に比し *E. coli* とほぼ同様で 100 μg/ml 以上の株が若干少ない程度であるが、100倍希釈液接種では CXD の MIC は

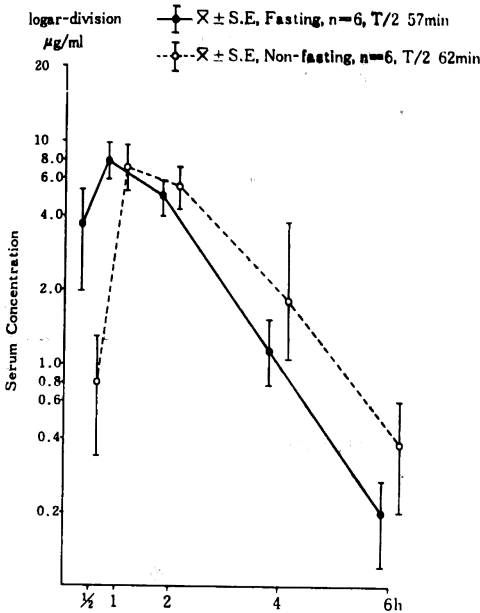
Table 9 Serum levels of CXD (500 mg, p.o.) with or without food in healthy volunteers cross over (n=6)

State	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Serum levels (μg/ml)				
					½ h	1 h	2 h	4 h	6 h
Fasting	E. T.	35	m	55	1.2	2.9	3.2	0.4	0.2
	K. M.	24	m	51	0.9	15.2	8.8	1.3	0.4
	H. T.	31	m	63	12.3	11.5	4.1	0.3	0.0
	Y. T.	25	m	65	1.0	3.8	3.8	2.7	0.4
	A. M.	20	m	58	4.8	10.2	1.9	0.4	0.0
	Y. U.	30	m	52	1.1	4.2	7.7	1.6	0.2
			$\bar{X} \pm S. E.$			3.55 ±1.69	7.96 ±1.87	4.92 ±1.01	1.12 ±0.35
Non-fasting	E. T.	35	m	55	0.0	3.3	2.9	1.4	0.2
	K. M.	24	m	51	0.0	0.5	1.6	6.4	1.5
	H. T.	31	m	63	1.2	9.0	6.5	0.5	0.2
	Y. T.	25	m	65	0.4	8.2	6.0	0.9	0.3
	A. M.	20	m	58	3.4	9.0	4.6	0.5	0.0
	Y. U.	30	m	52	0.0	15.0	12.5	1.6	0.2
			$\bar{X} \pm S. E.$			0.83 ±0.50	7.50 ±1.88	5.68 ±1.42	1.88 ±0.84

Table 6, Fig. 6 に示すように 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の株が大部分で CEX に比しすぐれていた。

4) *P. mirabilis* に対する抗菌力

Fig. 9 Serum levels of CXD (500 mg, p.o.) with or without food in healthy volunteers



P. mirabilis に対する CXD の抗菌力は原液接種では Table 7, Fig. 7 に示すように MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が多く CEX よりもすぐれており, 100 倍希釈液接種でも CXD の MIC は Table 8, Fig. 8 に示すように 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が大部分で, やはり CEX よりもすぐれていた。

2. 吸収および排泄

方法: CXD の体液内濃度測定法は次のような方法で行った。

Method: Paper disk method

Test organism: *Micrococcus luteus* ATCC 9341

Standard: Serum, Monitrol I

Urine, 1/15 M P.B.S. (pH 7.0)

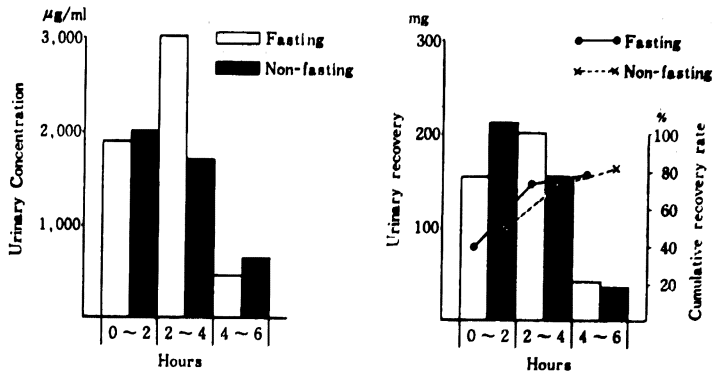
本剤 500 mg 経口投与後の血中濃度と尿中回収率を 6 名の健康男子につき食前と食後につき比較検討した。食事はパンと牛乳 1 本との軽食を与えた。本剤食前の投与の場合には 1 時間後の採血終了時に食事を与え, 本剤食後投与の場合は食事後 15 分以内に投薬した。

結果: 本剤 500 mg 経口投与の食前の血中濃度は Table 9 に示すように 6 例の平均で 30 分後, 3.55 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 7.96 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 4.92 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 1.12 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と漸減しており, 食後投与では 30 分 0.83 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 7.50 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 5.68

Table 10 Urinary excretion of CXD (500 mg, p.o.) with or without food in healthy volunteers, cross over (n=6)

State	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	0 ~ 2 h			2 ~ 4 h			4 ~ 6 h			0 ~ 6 h	
					$\mu\text{g/ml}$	mg	%	$\mu\text{g/ml}$	mg	%	$\mu\text{g/ml}$	mg	%	mg	%
Fasting	E. T.	35	m	55	1,800	198.0	39.6	850	144.5	28.9	180	49.5	9.9	392.0	78.4
	K. M.	24	m	51	3,500	105.0	21.0	2,300	184.0	36.8	500	35.0	7.0	324.0	64.8
	H. T.	31	m	63	2,200	132.0	26.4	1,850	166.5	33.8	210	21.0	4.2	319.5	63.9
	Y. T.	25	m	65	1,700	125.8	25.2	4,200	243.6	48.7	920	77.3	15.5	446.7	89.4
	A. M.	20	m	58	2,000	36.0	72.0	1,150	103.5	20.7	180	21.6	4.3	485.1	97.0
	Y. U.	30	m	52	150	7.5	1.5	8,000	360.0	72.0	850	46.8	9.4	414.3	82.9
			\bar{X}		1,891.7	154.7	30.9	3,058.3	200.4	40.1	473.3	41.9	8.4	396.9	79.4
Non-fasting	E. T.	35	m	55	1,150	172.5	34.5	1,300	143.0	28.6	310	46.5	9.3	362.0	72.4
	K. M.	24	m	51	500	45.0	9.0	2,800	280.0	56.0	1,650	82.5	16.5	407.5	81.5
	H. T.	31	m	63	1,600	259.2	51.8	1,750	168.0	33.6	280	33.6	6.7	460.8	92.1
	Y. T.	25	m	65	4,200	336.0	67.2	520	57.2	11.4	280	29.1	5.8	422.3	84.4
	A. M.	20	m	58	2,800	280.0	56.0	1,600	112.0	22.4	150	15.9	3.2	407.9	81.6
	Y. U.	30	m	52	1,800	201.6	40.3	2,300	172.5	34.5	550	30.3	6.0	404.4	80.8
			\bar{X}		2,008.3	215.7	43.1	1,711.7	155.5	31.1	536.7	39.7	7.9	410.8	82.2

Fig. 10 Urinary excretion of CXD (500 mg, p.o.) with or without food in healthy volunteers, cross over (n=6)



µg/ml, 4時間 1.88 µg/ml 6時間 0.4 µg/ml であり, Fig. 9 に示すように食前食後ともに peak は1時間にあり, 殆んど差はみられなかった。しかし30分後では食前が食後より高かったが, 2~6時間では食後の方が食前よりも若干高い血中濃度を示した。尿中回収率は6時間までで, 食前79.4%, 食後82.2%であり, とともに4時間までに大部分が排泄されていた (Table 10, Fig. 10)。

3. 臨床成績

方法: Table 11のように感染を伴った気管支拡張症4例, 肺気腫の二次感染症2例, 急性気管支炎9例, 急性扁桃炎3例, 急性腎盂腎炎1例の19例に本剤を使用した。1日投与量は750 mg から1,500 mg まで, 投与期間は2日から最長14日間, 総投与量は1.5 g から最大21 g であった。

効果判定は発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの臨床症状と白血球数, 血沈, CRP 値などの検査所見, 尿路感染症では臨床症状および膿尿より, 効果を判定し, 細菌学的効果は別途判定した。

結果: 気管支拡張症および肺気腫二次感染では6例中3例有効, 急性気管支炎および扁桃炎12例中副作用を生じ中止した例を除き全例有効, また急性腎盂腎炎1例も有効であった。細菌学的には不明例が多かったが10例中7例が有効であった。無効例はどれも基礎疾患に気管支拡張症, または肺気腫のある症例であった。

以上臨床的には呼吸器感染症18例中14例有効, 尿路感染症例1例もまた有効であった。副作用のみられた呼吸器感染症例は効果不明とした。

4. 副作用

副作用は発疹が1例にみられた。本症例は1日750mg

投与例で2日目に発疹を生じ本剤中止後3日目に完全に消失したが好酸球の増多はみられなかった。また本剤投与後に血液検査, 肝, 腎機能検査を行ったが Table 12 のように本剤の影響と思われる異常は認められなかった。症例2に GOT, GPT の軽度上昇がみられるが, 肝硬変症が基礎疾患にあり本剤投与前にも数値の変動があり, 本剤投与による副作用とは考えられなかった。

5. 考察

抗菌力では本剤は CEX に比し原液接種でも *P. mirabilis* においてすぐれていた。100倍希釈液接種の場合は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* で CEX より抗菌力がすぐれていた。本剤500 mg 投与後の健康男子6名について血中濃度, 尿中回収率を比較したが食前投与とパンと牛乳の軽食投与直後の血中濃度測定では peak はともに1時間で平均値はほぼ同じであり, わづかに30分値で食後が低く2~6時間で食後の方が減少速度が違い傾向がみられたが, 大なる食事による影響は認められなかった。

臨床成績では気管支拡張症, 肺気腫に合併した二次感染では6例中3例と有効率が低かったが, これは投与量の問題も考慮しなければならないが内服薬の一つの限界ともいえる。急性気管支炎, 扁桃炎および急性腎盂腎炎などの軽症感染症では1日投与量が1.0 g でも1.5 g でもさして効果に差がなかったこと, また接種菌量によっては本剤の方が CEX よりもすぐれていることなどからしてより少ない量でも有効例も多いものとも考えられ, 投与量についてはなお検討を要するものと思われる。副作用について1例に軽度の発疹をみたすぎなかった。以上の結果より本剤は軽症感染症に対する治療剤として有用性のある薬剤と考えられる。

Table 11 Clinical results of CXD

Case	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Organism before therapy ↓ after therapy	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. T.M.	75	m	Bronchiectasis Secondary infection	1.5	14	21	<i>E. coli</i> ++ ↓ <i>E. coli</i> ++	-	-	-
2. S.T.	77	m	Bronchiectasis Secondary infection	1.5	14	21	<i>H. influenzae</i> ++ ↓ <i>H. influenzae</i> ++	-	-	-
3. T.S.	74	f	Bronchiectasis Secondary infection	1.5	14	21	Normal flora ↓ Normal flora	+	?	-
4. T.N.	68	f	Bronchiectasis Secondary infection	1.0	7	7	β - <i>Streptococcus</i> ++ ↓ Normal flora	+	+	-
5. T.S.	75	m	Pulmonary emphysem Secondary infection	1.5	14	21	<i>K. pneumoniae</i> ++ ↓ <i>K. pneumoniae</i> ++	-	-	-
6. T.O.	76	m	Pulmonary emphysem Secondary infection	1.5	14	21	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	+	+	-
7. S.U.	22	m	Acute bronchitis	1.5	3	4.5	Normal flora ↓ Normal flora	+	?	-
8. M.S.	30	f	Acute bronchitis	1.5	7	10.5	Normal flora ↓ Normal flora	+	?	-
9. K.T.	45	m	Acute bronchitis	1.5	11	16.5	<i>H. parahaemolyticus</i> ++ ↓ (-)	+	+	-
10. N.N.	65	f	Acute bronchitis	1.5	7	10.5	Normal flora	+	?	-
11. Y.F.	48	f	Acute bronchitis	1.5	5	7.5	Normal flora	+	?	-
12. A.N.	73	f	Acute bronchitis	1.0	7	7	Normal flora	+	?	-
13. T.O.	37	m	Acute bronchitis	1.0	7	7	Normal flora	+	?	-
14. M.O.	73	m	Acute bronchitis	1.0	7	7	<i>K. pneumoniae</i> + ↓ (-)	+	+	-
15. N.O.	35	m	Acute bronchitis	1.0	7	7	Normal flora	+	?	-
16. F.O.	42	m	Acute tonsillitis	1.5	6	9	<i>S. aureus</i> ++ ↓ (-)	+	+	-
17. T.M.	43	f	Acute tonsillitis	0.75	2	1.5	Normal flora	?	?	Eruption
18. I.H.	37	m	Acute tonsillitis	1.5	7	10.5	<i>S. aureus</i> ++ ↓ (-)	+	+	-
19. T.H.	66	f	Acute pyelonephritis	1.5	7	10.5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	+	+	-

Table 12 Clinical laboratory tests

Case	Age	Sex	Blood						Hepatic function						Renal function						Coomb's test			
			Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4$)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT (I.U.)		S-GPT (I.U.)		Al-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		B	A
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
			B		A		B		A		B		A		B		A		B		A		B	
1. T.M.	75	m	13.3	13.2	39.5	40.0	412	418	6900	7600	21.5	23.2	8	9	21	4	11.3	12.1	16.6	13.0	1.1	1.0	-	-
2. S.T.	77	m	12.3	12.1	37.6	39.2	392	392	8200	8500	12.5	13.4	31	43	20	32	9.4	11.2	13.4	13.5	1.3	1.2	-	-
3. T.S.	74	f	12.1	12.6	37.7	39.0	411	419	8400	6500	18.2	17.1	13	12	3	6	7.2	8.1	14.6	14.1	1.4	1.1	-	-
4. T.N.	68	f	14.2	13.9	42.4	41.4	423	418	10600	6600	11.7	12.8	9	8	5	9	10.0	9.6	17.4	16.9	0.8	0.9	-	-
5. T.S.	75	m	14.3	14.1	45.8	43.1	470	433	6700	8800	21.7	19.8	10	10	12	6	10.4	9.7	16.6	20.4	1.0	1.1	-	-
6. T.O.	76	m	13.0	14.4	37.2	42.7	354	416	10300	8800	24.2	25.3	18	11	12	8	8.5	8.0	19.6	18.3	1.0	1.4	-	-
7. S.U.	22	m	15.6	15.0	44.6	42.8	486	484	8500	6200	17.4	18.6	12	10	14	8	6.5	5.6	15.1	14.0	1.0	0.9	-	-
8. M.S.	30	f	13.4	14.0	39.0	39.6	416	420	11100	6200	17.7	20.1	10	8	7	6	4.1	4.3	10.9	11.1	0.9	0.9	-	-
9. K.T.	45	m	14.5	14.0	43.0	42.4	458	430	9600	7800	19.9	23.6	12	15	8	12	4.3	4.0	16.7	15.2	0.9	0.9	-	-
10. N.N.	65	f	15.0	14.8	42.6	41.6	466	456	9700	6500	19.9	21.5	15	16	11	10	6.5	6.4	18.9	17.9	0.8	0.9	-	-
11. Y.F.	48	f	14.3	14.0	42.5	41.0	429	416	8300	7100	30.9	38.5	17	16	8	9	5.5	4.9	10.6	11.0	0.9	0.9	-	-
12. A.N.	73	f	13.0	12.8	40.5	38.9	454	434	10400	5200	30.6	30.5	16	14	4	3	9.1	8.6	16.1	15.8	0.9	0.9	-	-
13. T.O.	37	m	12.9	12.4	40.1	38.8	422	404	8600	5200	19.3	19.8	6	8	4	5	4.3	5.9	16.7	16.4	0.8	0.9	-	-
14. M.O.	73	m	14.0	13.7	41.9	41.9	425	438	9600	5700	14.5	19.9	13	14	4	9	8.0	8.0	21.2	18.0	1.1	1.1	-	-
15. N.O.	35	m	15.0	14.9	43.9	44.0	467	457	8900	5900	21.1	23.0	11	10	10	10	4.6	5.6	14.8	16.8	1.0	1.0	-	-
16. F.O.	42	m	14.9	14.8	44.8	42.6	465	455	9000	6000	18.1	19.6	10	11	6	7	5.3	4.8	7.7	6.9	1.0	1.0	-	-
17. T.M.	43	f	12.7	13.3	36.9	41.2	397	418	7900	8700			9	9	4	3	7.8	6.8	13.8	20.1	0.7	0.8	-	-
18. I.H.	37	m	14.4	16.2	45.0	48.5	511	548	9600	5800	32.0	24.8	13	13	15	11	6.1	6.5	12.3	11.4	2.8	1.1	-	-
19. T.H.	66	f	15.0	12.3	42.1	35.9	464	384	9400	4800	19.5	23.2	17	10	8	6	6.5	5.0	9.8	7.6	1.0	1.1	-	-

B : Before, A : After

参 考 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. *The J. of Antibiotics* 21 : 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) ZAK, O. ; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxyand 3-methylcephems. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3 : 11~20, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFROXADINE (CGP-9000)

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE

and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine,
Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Department of Clinical Laboratory,
Tokyo Kyosai Hospital

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a new orally active cephalosporin antibiotic developed by CIBA-GEIGY Ltd. in Switzerland. The antibacterial activity of CXD against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *P. mirabilis* isolated from clinical specimens was compared with that of CEX. When tested by inoculating the original isolates, the antibacterial activity of CXD against *P. mirabilis* was superior to that of CEX. With 100 times diluted isolates, CXD showed much stronger antibacterial activity against *E. coli* and *Klebsiella* than CEX.

The absorption and excretion of CXD were studied with 6 healthy male volunteers comparatively before and after a light meal. Its pharmacokinetic behaviour was little affected by the meal.

Moderate or severe infections of the respiratory system complicated by bronchiectasis, pulmonary emphysema, etc. were satisfactorily treated with CXD at an effective rate of 50%, whereas the drug was 100% effective against mild infections such as acute bronchitis, tonsillitis, acute pyelonephritis, etc. The incidence of adverse side-effect was low. Eruption occurred only in one case.

CXD was considered to be a useful antibiotic for the treatment of mild infections.