

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的、臨床的検討

清水 高 八 郎・熊 田 徹 平

東京女子医科大学 内科

新セファロスポリン系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について基礎的、臨床的検討をおこなった。本剤の *E. coli* に対する MIC は CEX よりやすすぐれていたが、*Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する MIC は CEX とほとんど同等であった。

吸収、排泄について、CXD の血中濃度、尿中排泄を2例の健康成人に食前250 mg/kg 投与し測定した。投与後30分で、3.2, 6.0 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で7.4, 6.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間で3.2, 2.7 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で0.2, 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 6時間では2例とも測定限界以下であった。

6時間までの尿中回収率は50.6%, 88.0%であった。

臨床成績は9例の尿路感染症に使用し、慢性腎盂腎炎の1例を除き、8例に有効、急性扁桃炎1例に有効、計10例中9例に有効であり、全例副作用を認めなかった。

緒 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は新経口セファロスポリン剤で、その抗菌スペクトルと抗菌力は Cephalexin (CEX) に類似しているものである。以下本剤についておこなった基礎的、臨床的研究の成績を報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 27株, *Staphylococcus epidermidis* 27株, *E. coli* 27株, *Klebsiella* 26株につき本剤の最少発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じ、平板希釈法により測定をおこなった。前培養液 (約 $10^8/\text{ml}$) とその100倍希釈液 (約 $10^6/\text{ml}$) の MIC を併せ測定した。同時に対照として CEX の MIC をあわせ測定し CXD の抗菌力と比較した。

2. 測定成績

CXD の *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は Table 1 にしめすごとく $10^6/\text{ml}$ 接種の場合は MIC は 6.3 または 3.2 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、 $10^8/\text{ml}$ 接種時には 50~6.3 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているのに比してよい抗菌力をしめした。この成績は CEX の MIC とほぼ同じ値をしめした。

Table 2 は *Staphylococcus epidermidis* 27株に対する本剤の感受性をしめしたものである。この成績でも $10^6/\text{ml}$ 接種時の成績は、 $10^8/\text{ml}$ 接種時の成績に比して、若干よい MIC 値をしめした。しかし、CEX の

MIC との比較では、 $10^6/\text{ml}$ 接種時に MIC として1段階すすぐれているものもあったがほぼ同じ値がしめされた。

CXD の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 3 にしめすごとく、 $10^8/\text{ml}$ 接種の場合の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布しているが、 $10^6/\text{ml}$ 接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~3.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC をしめし、とくに MIC 6.3 $\mu\text{g/ml}$ のものが20株認められた。これらの成績を CEX の MIC と比較してみると MIC として1段階すすぐれているもののがかなり認められた。

Klebsiella 26株に対する CXD の抗菌力は Table 4 にしめすごとくであり、*E. coli* の場合と同様 $10^8/\text{ml}$ 接種の場合の MIC は 25株が MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、同時に測定した CEX の MIC が全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC をしめしたのに対してやすすぐれた成績をしめした。 $10^6/\text{ml}$ 接種の場合の MIC は $10^8/\text{ml}$ 接種時に比してすすぐれた成績をしめし、25株は MIC 6.3 $\mu\text{g/ml}$ をしめした。この成績は CEX の $10^6/\text{ml}$ 接種の場合の MIC と比較してほぼ同等の成績をしめした。

以上 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella* について本剤の MIC を測定したが、CEX に比して、*E. coli* で若干すすぐれた成績を得た以外はほぼ同等の MIC をしめした。

吸 収・排 泄

1. CXD 体液濃度測定法

試験菌 *Micrococcus luteus* ATCC9341 を試験菌とす

る薄層カップ法により測定した。

平板にて37°C一夜培養した菌をトリプトソイ寒天中に0.1%になるように加え、それを10 ml ペトリ皿に注ぎ薄層を作成しカップ法にて測定した。血清は *conserva*, 尿は pH 7.0, 1/15 M, phosphate buffer にて標準液を作成し、100 µg/ml から倍々希釈で 0.2 µg/ml までの濃度を調整した。血清はそのまま、尿は50倍または100倍希釈の検体を測定に供した。検体をカップ内に添加後、氷室にて2時間放置し、37°Cで18時間培養判定した。

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to CXD and CEX

Anti-biotics	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8 µg/ml
CEX	× 1				1	8	17	1		
	× 100						3	24		
CXD	× 1			1	4	6	16			
	× 100						11	16		

Table 2 Susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* to CXD and CEX

Anti-biotics	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8 µg/ml
CEX	× 1	3			1	5	8	10		
	× 100	2	1				4	19	1	
CXD	× 1	2		2	1	2	8	11	1	
	× 100	1	1	1			5	7	11	1

Table 3 Susceptibility of *E. coli* to CXD and CEX

Anti-biotics	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8 µg/ml
CEX	× 1	15	4	3	4	1				
	× 100					17	10			
CXD	× 1	4	11	5	3	4				
	× 100					2	20	5		

Table 4 Susceptibility of *Klebsiella* to CXD and CEX

Anti-biotics	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8 µg/ml
CEX	× 1	26	1							
	× 100					1	20	4		
CXD	× 1	1	25							
	× 100			1				25		

2. 実験方法

健康成人2名(30歳70 kg, 30歳65 kg)に本剤を250 mg 食前投与し、血中濃度は投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間について、尿中濃度は0~2、2~4、4~6時間の各々検体につき測定した。尿中回収率は、尿量をあわせ測り、前記尿中濃度から各々の尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

3. 実験成績

CXD, 250 mg 食前投与時の血中濃度の成績は、Table 5, Fig. 1 に示すごとく、1例は30分で、3.2 µg/ml、1時間値で7.4 µg/mlとピークを示し、他の1例は30分で6.0 µg/ml、1時間で6.0 µg/mlとピークを示した。そして以後漸減し、2時間で3.2 µg/ml、2.7 µg/ml、4時間で0.2 µg/ml、0.4 µg/mlとなり6時間で、測定限界以下であった。6時間までの尿中回収率の成績は Table 6 にしめすごとくであり1例が50.6%、他の1例が88.0%であった。

臨床成績

Table 7 に示すごとく急性扁桃炎1例、尿路感染症9

Fig. 1 Serum levels of CXD

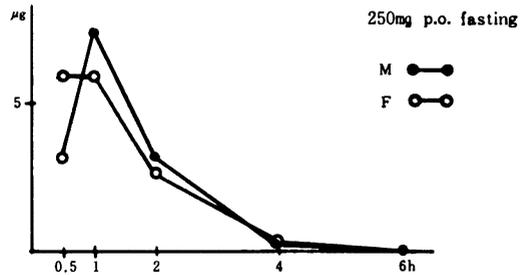


Table 5 Serum levels of CXD

Case	30'	1°	2°	4°	6°
m	3.2	7.4	3.2	0.2	0.2
f	6.0	6.0	2.7	0.4	0.2

(µg/ml)

Table 6 Urinary recovery of CXD (0~6hrs)

Case	Urinary recovery rate
m	50.6%
f	88.0%
Average	69.0%

例の計10例にて CXD を投与した。投与法は1日 750 mg を3回に分け経口にて投与した。投与期間は4日から13日であったが全例外来患者であったため、7日間投与が主体となった。呼吸器感染症の1例は原因菌不明であり、尿路感染症では8例に *E. coli*, 1例に *Klebsiella* が尿中より検出された。

臨床効果は症例1の急性扁桃炎では扁桃腫脹、咽頭痛の消褪、下熱により有効と判定した。尿路感染の8例では膿尿の改善、細菌尿の陰性化が7日後にみられ、著効または有効と判定した。

症例8では7日間の投与で臨床症状の改善がみられたが、膿尿、腰痛の持続によりさらに6日間の追加投与をおこない改善をみた症例である。

症例10の慢性腎盂腎炎の症例は本剤使用により *Klebsiella* が消失せず、膿尿も不変であったため無効と判定した。

副作用は全例認められなかった。本剤投与前後におけ

る臨床検査値は Table 8 にしめすごとくであった。血液検査、肝機能、腎機能検査成績では特に本剤による影響は認めなかった。

考 察

CXD は CIBA-GEIGY 社において開発された新経口セファロsporin 剤である²⁾。第27回日本化学療法学会総会において、本剤に関する研究会成績が新薬シンポジウムにおいて報告され、全国研究機関の集計成績がしめされた¹⁾。

本剤の抗菌スペクトルは CEX にきわめて類似しているが、抗菌力では *E. coli* に対して若干すぐれ、その他はほぼ CEX と同様であることが報告されたが、殺菌作用が CEX に比してややつよいことが報告された。

私どもの *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* についてしらべた成績でも、*E. coli* に対する MIC は CEX の MIC に比し1段階

Table 7 Clinical result with CXD treatment

No.	Name	Sex	Age	Disease	Bact.	Dose/Day	Days	Bact. effect	Clin. effect	Side effect
1	Y. Y.	f	18	Acute tonsillitis	—	250×3	7		(+)	(-)
2	M. T.	f	75	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	250×3	7	(+)->(-)	(+)	(-)
3	Y. M.	f	68	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	250×3	7	(+)->(-)	(+)	(-)
4	S. K.	f	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	250×3	4	(++)->(-)	(+)	(-)
5	M. K.	f	53	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	250×3	7	(++)->(-)	(++)	(-)
6	Y. U.	m	45	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250×3	7	(+)->(-)	(+)	(-)
7	T. K.	f	45	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250×3	7	(++)->(-)	(++)	(-)
8	T. S.	f	20	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250×3	13	(+)->(-)	(+)	(-)
9	T. E.	f	56	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250×3	10	(+)->(-)	(++)	(-)
10	R. T.	f	50	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	250×3	7	(+)->(+))	(-)	(-)

Table 8 Laboratory test before and after CXD treatment

Case No.	RBC (×10 ⁴)		Hb(g/dl)		Ht		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	390	390	14.5	13.7	40.5	40.0	8200	6500	15	13	8	7	5.0	4.0	7	6	0.5	0.5
2	384	390	11.6	11.7			6500	4700	22	21	13	15	6.0	5.0	28	20	1.8	1.3
3	361	342	12.0	12.5			7000	6000	22	10	10	5	8.0	6.0	15	10	0.6	0.5
4	416	410	13.3	13.6			7700	4500	23	20	16	10	6.9	7.2	14	11	0.7	0.7
5	420	400	13.9	13.0	35.0	34.0	7000	5800	10	12	8	9	4.0	4.5	4	3	0.7	0.6
6	350	345	11.8	12.0			10600	7500	7	5	4	4	6.3	4.9	9	8	0.6	0.5
7	430	410	13.2	12.8			7500	5600	18	15	10	10	6.0	5.0	10	10	6.0	5.0
8	431	387	13.6	12.0	41.0	37.0	15900	4700	11	14	8	10	6.3	6.9	11	8	0.9	1.0
9	460	429	12.5	11.6	39.0	37.0	4600	4600	22	35	13	14	13.1	13.1	17	20	0.7	1.2
10	329	339	11.5	11.3			8800	6500	12	10	11	14	5.0	7.0	10	11	0.8	0.8

B : Before administration, A : After administration.

すぐれた成績をしめし、全国集計成績と同様の傾向を示した。

その他の *Klebsiella*, *Staphylococcus* に対する MIC は CEX とほぼ同じであり、この成績も全国集計成績と同様であった。

本剤のヒトにおける吸収、排泄のパターンは CEX に類似しており、食事による影響も少ないことが報告されている。私達の食前投与の成績は、Cross over にて CEX との比較はおこなっていないが、文献からの CEX の成績と比べて、ほぼ同じような成績が認められ、尿中排泄についての成績も学会での報告とほぼ同等な傾向を示した。

以上のごとき基礎的検討に基づき、本剤の1日投与量は1回250 mg 1日3回投与が CEX 1日1g 投与と匹敵するであろうことが予測された1つの要因としては新薬シンポジウムで報告された殺菌力のつよいことがあげ

られるかもしれない。全国集計臨床症例1430例中882例(61.7%)は1日750 mg 投与であり、比較的軽症例に投与したものが多かったが、有効率85.7%がしめされた。

私達の症例も、全例1日750 mg 投与で、尿路感染症9例、急性扁桃炎1例、計10例中9例に有効であり、全例副作用および臨床検査値の異常を認めなかった。

私達の症例もすべて外来患者であり、適応症をえらべば、有用につかえる薬剤の1つである。

文 献

- 1) 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, 福岡
- 2) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGOS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. The J. of antibiotics 21 : 653~655, 1976

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Basic and clinical studies on Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new cephalosporin antibiotic, were performed and the following results were obtained.

1) MIC of CXD against *E. coli* was slightly superior to that of CEX, but against *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, MICs of CXD were almost equal to those of CEX.

2) Absorption and Excretion

50 mg of CXD was administered before meals to two healthy adults, and blood and urinary concentrations were determined. The blood level reached to 3.2 $\mu\text{g/ml}$ and 6.0 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after administration, 7.4 $\mu\text{g/ml}$ and 6.0 $\mu\text{g/ml}$ at one hour, 3.2 $\mu\text{g/ml}$ and 2.7 $\mu\text{g/ml}$ at two hours, and 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.4 $\mu\text{g/ml}$ at four hours, but at six hours after administration, it could not be detected for both two cases. The urinary recovery rate within 6 hours after administration was 50.6% and 88.0%.

3) Clinical Results

CXD was given to 9 cases with urinary tract infection. Except for one case with chronic pyelonephritis, the clinical results obtained were effective in 8 cases and in one case with acute tonsillitis.

Thus, 9 cases out the total of 10 responded well. No adverse side effect was noted in the total cases.