

## Cefroxadine (CGP-9000) の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤邦彦・福島孝吉

横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎

横浜市立大学中央検査室細菌部

Cefroxadine(CGP-9000, CXD) を臨床的に用い、以下の成績を得た。

1. *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC は、同等かやや Cefroxadine の方が CEX よりすぐれている。
2. 臨床的には、15例中12例で有効または著効で、有効率は80.0%であった。
3. 細菌学的には、6例中4例で消失、1例で減少、1例で不変であった。
4. 副作用は認められず、本剤によると思われる臨床検査値の異常もみられなかった。
5. 症例を選択して用いることにより、有用な抗生剤となるであろう。

## I. 緒 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、スイス CIBA-GEIGY 社により合成された経口 Cephalosporin 系抗生物質で、3位にメトキシ基を導入したことにより、既存のセファロスポリンより、さらに有効で、かつ毒性の弱いものとして開発された。

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広く抗菌活性を示し、その抗菌力は CEX より強い。血中濃度は、内服したほぼ1時間で peak に達し、CEX とほぼ同等で、食事による影響はほとんどみられず、生体内でもほとんど代謝を受けることなく活性のまま主として尿中に排泄される。

今回、本剤を臨床的に用いる機会を得、本剤の臨床効果、副作用、投与前後の臨床検査値に対する影響について検討し、また臨床分離株についての MIC も測定したので、これらの成績についても報告する。

## II. 研究方法

## 1) 試験管内抗菌力

臨床分離の *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 18株, *S. marcescens* 14株について、CXD と CEX とに対する MIC (minimum inhibitory concentration) を、化学療法学会法により測定した。なお、接種菌量は、 $10^6$ /ml のみで行った。

## 2) 臨床的検討

当内科入院および外来患者を対象とし、上気道感染症、尿路感染症、胆のう炎を主なる対象疾患とした。

投与量は、1回 250~500 mg を毎食後1日3回経口投与し、投与期間は、原則として5日間以上投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。また、可能な限り本剤投与前後の臨床検査値をしらべ、本剤による影響をも検討した。検討項目は、白血球数、好中球%、好酸球%、GOT, GPT, Al-phosphatase, BUN, 血清クレアチニン、尿蛋白である。

効果判定基準は、体温、自覚症状、白血球数、好中球%、CRP、血沈、尿所見、検出菌の消長などにより、著効、有効、無効と判定した。

細菌学的効果は、尿路感染症は検出菌の消長により消失、減少、不変、菌交代と判定した。

臨床検査値の当病院中央検査室における正常値は、下記の如くである。

GOT	10~28 mlu/ml
GPT	3~24 mlu/ml
Al-phosphatase	24~88 mlu/ml
BUN	6~18 mg/dl
Creatinine	0.5~1.2 mg/ml

## III. 成 績

## 1) MIC (Table 1) (Fig 1)

イ) *E. coli*

CXD は、3.13~12.5  $\mu$ g/ml の間に全株分布し、CEX は、6.25~25  $\mu$ g/ml の間に全株分布しており、CXD の方が CEX よりやすぐれた MIC を示した。

ロ) *K. pneumoniae*

Table 1 Distribution of sensitivity of clinically isolated gram-negative bacilli to-CXD and CEX (Inoculum size  $10^8$ /ml)  
*E. coli*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	8.13	6.25	12.5	25	50	100	$\geq 200$	
CXD				9	9	2					20
CEX					6	12	2				20

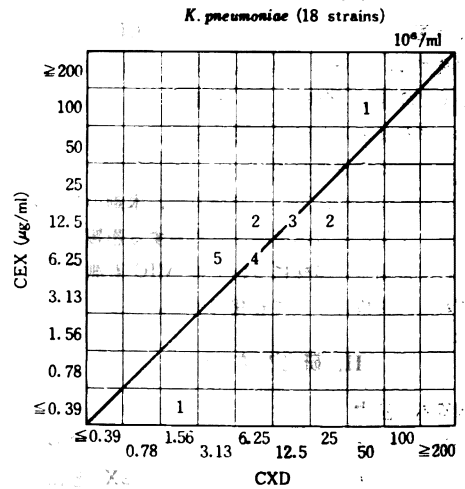
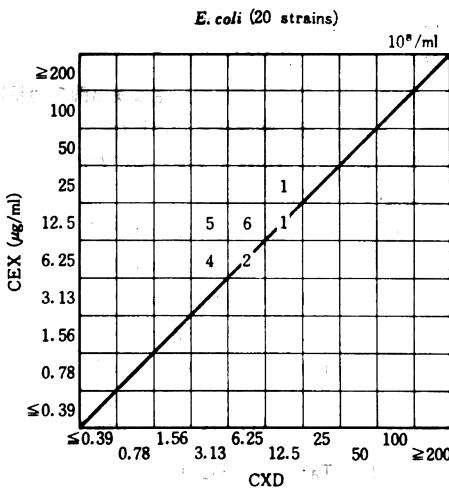
*K. pneumoniae*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$\geq 200$	
CXD			1	5	6	3	2	1			18
CEX	1				9	7			1		18

*S. marcescens*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$\geq 200$	
CXD										14	14
CEX										14	14

Fig. 1 Cross sensitivity of CXD and CEX



CXD は、1.56~50  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布しているが、CEX は、18株中16株が6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で他の2株は、0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下と100  $\mu\text{g/ml}$  で、両薬剤間には、大きな差はみられなかった。

ハ) *Serratia marcescens*

全株、CXD、CEX とも 200  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC で高度耐性株であった。

2) 臨床成績 (Table 2, 3)

Table 2 Clinical results of CXD

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage		Detected organism	Clinical result	Side effect	
					daily (mg)	days				
1	O. T.	27	m	Pharyngitis	750	7	N.D.	+	-	
2	T. K.	41	f	"	750	5		-	-	
3	M. M.	39	m	"	1500	5		+	-	
4	M. S.	34	m	"	1500	7		+	-	
5	S. Y.	40	f	"	1500	12		-	-	
6	K. H.	44	f	Pharyngo-laryngitis	750	5		+	-	
7	M. K.	57	m	"	1500	5		+	-	
8	I. H.	26	m	Tonsillitis	1500	9		<i>S. aureus</i> →(-)	+	-
9	S. K.	59	m	Bronchiectasis	1500	51		<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	-	-

Table 3 Clinical results of CXD

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage		Detected organism	Clinical result	Side effect	Remarks
					daily (mg)	days				
10	S. K.	35	f	Chr. pyelonephritis	750	12	<i>E. coli</i> (12.5)→(-)	+	-	SLE Chr. renal failure
11	S. M.	54	m	Acute cystitis	1500	14	<i>S. aureus</i> 10 <sup>5</sup> >→10 <sup>2</sup>	+	-	CLL
12	S. M.	19	f	Chr. cystitis	1500	17	<i>K. pneumoniae</i> →(-)	+	-	SLE
13	Y. K.	58	f	Acute pyelonephritis	750	26	<i>S. aureus</i> →(-)	+	-	DM
14	K. T.	29	f	Cholecystitis	1500	5	N.D.	+	-	Galleustein
15	T. M.	36	f	"	1500	5	N.D.	-	-	

上気道感染症 8 例, 下気道感染症 1 例, 尿路感染症 4 例, 胆道感染症 2 例, 計 15 例に本剤を投与した。

上気道感染症の内訳は, 咽頭炎 5 例, 扁桃炎 1 例, 咽喉頭炎 (上気道炎) 2 例で, 1 日投与量は, 750 mg 3 例, 1,500 mg 5 例で, 投与期間は, 5~12 日間で 7 日以内が 6 例を占める。起炎菌検索は 2 例で行われているだけで, 1 例は, 正常細菌叢, 他の 1 例は, *S. aureus* が検出され, 治療により菌消失している。

臨床効果は, 著効 4 例, 有効 2 例, 無効 2 例であった。

下気道感染症 1 例は, 気管支拡張症例で, 1 日 1,500 mg, 51 日間投与したが, 臨床症状も不変で, 検出菌も不変であった。症状悪化はみられなかったことからみれば, 効果はあったとも考えられ, 臨床的には有効と判定した。

尿路感染症 4 例の内訳は, 膀胱炎, 腎盂腎炎とも, 急性慢性各 1 例ずつで, 全例に基礎疾患があり, それらは, SLE 2 例, 糖尿病, 慢性リンパ性白血病各 1 例で

ある。

投与量は, 1 日 750 mg, 1,500 mg 各 2 例ずつで, 投与期間は 12~26 日間で, 比較的長期間にわたっているが, いずれも入院症例であることも, 長期間投与の一因であろう。

尿検出菌は, *S. aureus* 2 例, *E. coli*, *K. pneumoniae* 各 1 例で, 3 例で消失, 1 例で減少がみられている。MIC は, *E. coli* 12.5 µg/ml であった。

臨床効果は, 著効 3 例, 有効 1 例で, すぐれた臨床効果が認められた。

胆道感染症はいずれも胆のう炎で, 外来症例で 1 例に胆石症の基礎疾患がある。

投与量は, 1 日 1,500 mg で, 5 日間投与し, 1 例では有効, 1 例無効であった。

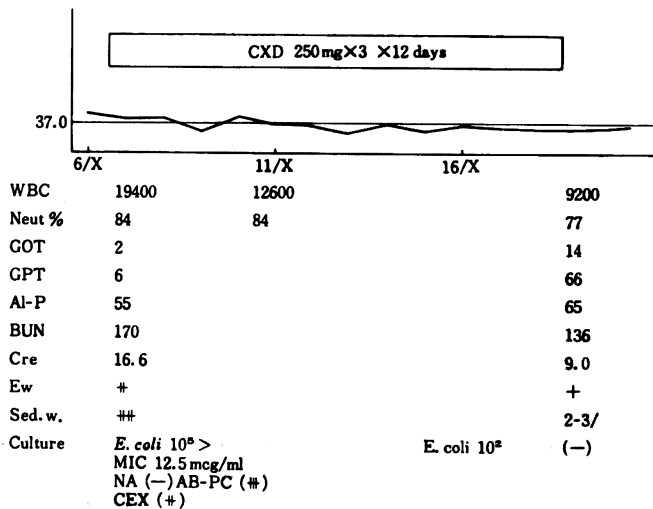
以上 15 例をまとめると, 男 7 例, 女 8 例, 年齢分布は, 26 才~59 才, 1 日投与量 750 mg 5 例, 1,500 mg 10 例, 投与期間 5 日~51 日間, 平均 12.2 日, 7 例で起炎菌検索が行われ, 6 例から菌検出され, 細菌学的には,

Table 4 Laboratory findings before and after treatment

Case	WBC		Neut. %		Eos. %		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Creat	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	6900		76		0		26		15		64		14		1.0	
2	5000		65		1			18		17		82		9		
3	9100	6900	55	66	1	1		42		34		77		10		
4	4300		60		4			27		24		60		9		
5	8700	5900	72	84	7	4	(22)	18	(10)	7	(55)	60	(10)	8		
6	9400	6100	83	68	0	1		18		13		44		11		
7	5100	5200	88	68	0	0	16	18	14	12	60	65	10	14	0.9	0.9
8		7600		60		0		18		7		47		12		0.6
9	5900	6200	46	76	0	1	26	25	17	20	65	85	10	11	1.1	1.0
10	19400	9200	83.5	76	2.5	1	2	14	6	66	55	65	170	136	16.6	9.0
11	18200	14600	16	45	0	0	24	23	18	17	80	72	17	16	1.1	1.4
12	5500	9400	64	69	1	0	22	21	41	28			7	10	0.6	0.5
13	5500	6200	72	66	2	2	32	21	36	18	126	112	12	10	0.8	0.8
14	8800	5600	79	49	0	1	13	18	23	22	59	59	10	10		
15	6600	5700	64	42	0	1	129	87	76	49	102	84		9	0.7	

B : before, A : after

Fig. 2 Case 10. K.S. 35 yo f. Ch. pyelonephritis (SLE+renal failure)



消失4例, 減少1例, 不変1例であった。

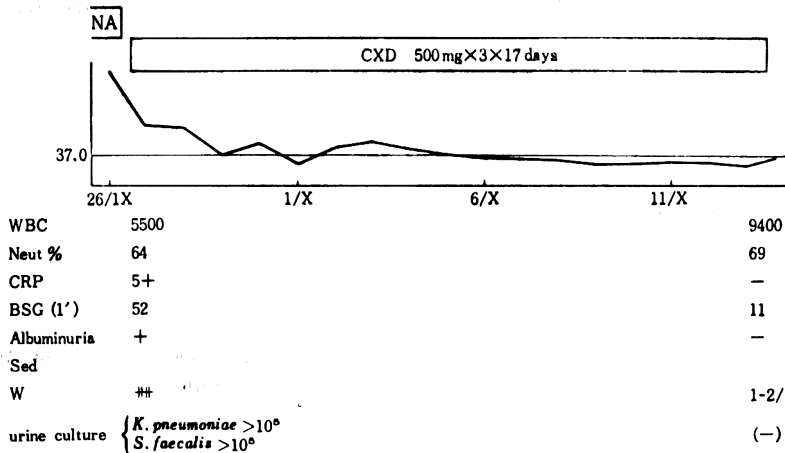
臨床効果は, 著効7例, 有効5例, 無効3例で, 有効率80.0%であった。

副作用としては, 特に認められなかった。

検査し得た臨床検査値で, 本剤投与した GOT 2例,

GPT 4例, Al-phosphatase 1例, BUN 1例, Creatinine 1例で, 異常値がみられたが, 投与前より異常値を示していたり, 基礎疾患によるための異常値であると考えられ, 症例3の軽度異常値 (GOT 42, GPT 34) は, 投与前検査が行われておらず, はたして本剤による

Fig. 3 Case 12. M.S. 19 yo. f. Chr. cystitis (SLE + pleuritis)



かどうかは、断定できないと思われる (Table 4)。

臨床例を示す。

症例10 35才・女 慢性腎盂腎炎 (SLE+慢性腎不全)  
(Fig. 2)

SLE にて腎不全を来し、週1回人工透析施行し、ときどき腰痛、発熱をきたす症例。

37.4°Cの発熱、腰背部痛、排尿痛あり、尿にて蛋白(++)、沈渣で白血球多数認め、尿培養にて *E. coli* 10<sup>6</sup>以上検出、CXD 12.5 μg/ml、NA (-) のため投与中のNAを中止し、CXD 1回250 mg、1日3回経口投与する。

徐々に下熱、白血球数減少を示し、投与9日目の尿培養では *E. coli* 10<sup>2</sup> 個/ml と減少、12日間投与後では、尿所見も正常化し、尿中細菌も消失し、臨床的に著効と判定した。

BUN, Creatinine は、腎不全のため高い異常値を変動しているが、GPT は、投与前6が投与後65と上昇している。GOT には異常値はみとめられていない。これは、人工透析を長期にわたってくり返しており、ときどき異常値を来していることもあることから、本剤による影響とは、断定できないと思われる。

症例12 19才・女 慢性膀胱炎 (SLE+胸膜炎)

(Fig. 3)

SLE にて入院、プレドニン投与を受けており、ときどき、尿混濁、発熱を来している症例。

今回も軽度の排尿痛あり、NA が投与されていたが、急に40°Cの発熱あり、尿蛋白は(+)、尿沈渣で白血球多数認めため、CXD 1日1,500 mg 投与に変更した。

尿よりは、*K. pneumoniae* と *S. faecalis* が10<sup>6</sup>個以上検出された。ABPC (-)、CEX (##)、NA (-) であった。

本剤投与後下熱し、17日間投与後の血沈、CRP も正常化し、尿所見も正常化し、尿中細菌も陰性化した。

臨床的には、著効と判定した。

特に副作用も認められず、臨床検査値への影響も認められなかった。

#### IV. 考 按

既存の経口セファロsporinより、さらに有効で毒性の少ないものとして開発された CXD の特長が、いかに臨床に反映し、有用性のある新しい経口セファロsporinとして用いられ得るかどうかに興味をいできて本剤を臨床的に応用してみた。

臨床分離株については、*E. coli* は、CEX よりやすぐれた抗菌力を示したが、*Klebsiella* では殆ど差はみられず、研究会の集計でも CEX と CXD は、ほぼ同程度か、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* でやすぐれている程度の成績であった。

臨床的には、経口剤であるため外来にて用い得るため、軽症例が多かったが、呼吸器感染症9例中7例有効(77.8%)、胆道感染症2例中1例(50.0%)有効と全国集計の有効率86.9%、66.7%より低かった。しかし、尿路感染症は、全例基礎疾患を有する入院症例であったにもかかわらず、4例とも有効で、全国集計有効率93%よりもすぐれていた。

また、本剤は、菌検出された6例中5例で、菌の消失

あるいは減少がみられており、それらの菌は、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* といった菌で、いずれも感受性がある菌であったためであろう。

副作用としては、全国集計では、1.9%に発疹、胃腸症状、熱感などが認められているが、われわれの症例では、1例も、副作用と思われるものは認められなかった。

臨床検査値異常は、GOT, GPT, Al-phosphatase, 好酸球増多, RBC, Ht 減少の報告がみられているが、1%前後であり、比較的少ないといえよう。

以上から、検出菌の種類、症例の選択が適当に行われれば、経口剤でもあり、今後とも有用な抗生剤となり得るであろう。

ただ、CEX とあまりかわりない印象も受けるが、これは現在進められている比較試験の結果を待たねばならないであろう。

本論文の要旨は、第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム(昭54. 6) および CGP-9000 研究会(東京)において発表した。

#### 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム IV. CGP-9000, 1979
- 2) ZAK, O.; et al.; A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. The J. of Antibiotics 21: 653~655, 1976

## CLINICAL EXAMINATION OF CEFROXADINE (CGP-9000) ON INFECTIOUS DISEASES IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO and KOHKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA

Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

Clinical application of the new cephalosporin, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) on infectious diseases in the field of internal medicine

- 1) MICs of CXD were as same as those of CEX against *E. coli* and *Klebsiella*.
- 2) The effect of CXD on 15 infectious diseases in the field of internal medicine was considered excellent or good in 12 cases (80.0%).
- 3) The bacteriological effects revealed that 5 of 6 strains were converted negatively or decreased.
- 4) No side effect was observed.
- 5) This drug seems to be a useful antibiotic if application is selected prudently.