

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的・臨床的研究

山本俊幸・加藤政仁・永坂博彦

森 幸三・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

北浦三郎・加藤錠一・南条邦夫

名古屋市立東市民病院内科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の基礎的ならびに臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

- 1) ラットにおける経口時の血中および臓器内濃度は投与後 60 分にピークに達し、以後漸減し、その分布順位は腎>肝>門脈血>動脈血>肺の順であった。
- 2) 外胆汁瘻ラットの肝汁中移行は良好で、6 時間までの回収率は平均 5.75% であった。
- 3) 臨床的に軽症ないし中等症の呼吸器感染症 9 例、腸管感染症 2 例の計 11 例に使用し、著効 2 例、有効 8 例、判定不能 1 例の結果を得た。副作用としては 1 例に発疹ならびに GOT と GPT の一過性の上昇を認めた。

緒 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) はスイステババイギー社研究所で開発された経口セファロsporin 系抗生物質で CEX や CED と同等の抗菌力を有すが、殺菌力ではグラム陰性菌、特に *E. coli*, *K. pneumoniae* について CEX や CED より強いといわれ、生体ではほとんど代謝されず、また吸収も速やかで CEX に比し食事の影響を受けにくいといわれている¹⁾。今回、私どもは、CXD について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

基礎的検討

1. 血中ならびに臓器内濃度

〔材料と方法〕

体重約 210 g のウイスター系雄性ラットを 1 群 3 匹として用い、CXD を 50 mg/kg の割合で経口投与し、投与後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分、にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈ならびに門脈から採血し、その血液を濃度測定に供した。

臓器内濃度は各時間ごとに肝、腎、肺を採取し、各臓器 1 g に生理的食塩水 4 ml を加えて磨碎し、遠心沈殿後の上清について測定した。なおこの操作は氷冷下に行った。

測定方法は *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とする平板ディスク法で測定し、標準曲線は pH 7.2 の

M/15 リン酸緩衝液で希釈した。

〔成績〕

血中濃度では動脈血および門脈血とも投与後 60 分にピークに達し、その値はそれぞれ $30.2 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$, $42.8 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し、6 時間後では $3.2 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$, $3.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ となった。1 時間値までは門脈血が明らかに高値を示した。

臓器内濃度も血中濃度の推移と同様投与後 60 分にピークを認めた。肝では 60 分後 $50.8 \pm 9.7 \mu\text{g/g}$ で、以後漸減 6 時間後は測定不能であったが、その値は門脈血濃度とほぼ一致した。腎が最も高値で、60 分後 $135.2 \pm 8.0 \mu\text{g/g}$ で、以後漸減したが、6 時間後でも $39.8 \pm 16.2 \mu\text{g/g}$ と高濃度を維持していた。肺では 60 分後 $8.5 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ であり、以後低濃度を持続し、6 時間後では $6.5 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ であった。以上より濃度レベルは腎>肝>門脈血>動脈血>肺の順であった (Table 1, Fig. 1)。

2. 胆汁中移行

〔材料と方法〕

ラット 2 匹をエーテル麻酔下に開腹し外胆汁瘻を造設し、CXD 50 mg/kg 経口投与後 6 時間目まで 1 時間毎に胆汁を分画採取し、pH 7.2 の 1/15M リン酸緩衝液で 10 倍に希釈した後前項の方法で濃度を測定した。

〔成績〕

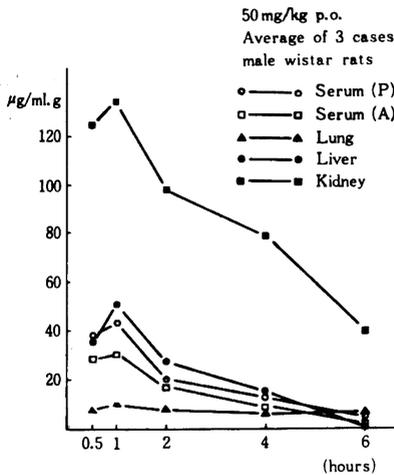
ピークは 3 あるいは 4 時間後にみられ、濃度はそれぞれ $265 \mu\text{g/ml}$ と $205 \mu\text{g/ml}$ であったが、6 時間後でも

Table 1 Serum and tissues concentration of CXD

	(μg/ml or g)				
	30 min.	60	120	240	360
Serum (P)	37.7 ± 6.8	42.8 ± 2.2	19.9 ± 2.7	12.5 ± 1.5	3.3 ± 1.2
Serum (A)	28.3 ± 4.7	30.2 ± 2.9	17.4 ± 2.5	9.3 ± 1.0	3.2 ± 1.5
Lung	7.4 ± 0.6	8.5 ± 1.0	6.6 ± 0.3	6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.1
Liver	36.9 ± 13.3	50.8 ± 9.7	27.3 ± 8.4	14.6 ± 4.1	N.D.
Kidney	124.8 ± 29.9	135.2 ± 8.0	98.3 ± 19.8	78.8 ± 5.4	39.8 ± 16.2

Male wistar rats 50mg/kg p.o. Average of 3 cases
 Disc plate method Nutrient agar *B. subtilis* PCI 219
 1/15 M phosphate buffer pH 7.2
 P: Portal vein A: Abdominal aorta

Fig. 1 Serum and tissues concentration of CXD



Method; Disc plate method.

Medium; Nutrient agar

Organism; *Bacillus subtilis* PCI 219

Standard; 1/15 M phosphate buffer pH 7.2

97.0 μg/ml と136.0 μg/ml と高値であった。前項の血中濃度に比しピークが2〜3時間遅れ、その値も著しく高値を示した。6時間後までの排泄量および率は643.4 μg, 5.85%および649.4 μg, 5.65%であった (Table 2, Fig. 2)。

臨床的検討

1. 対象

対象症例は27歳〜68歳にわたる男性2例, 女性9例の計11例であり, その疾患別内訳は咽頭炎1例, 扁桃炎1例, 急性気管支炎3例, 肺炎4例, 急性腸炎2例である。

2. 投与量ならびに投与方法

1回250 mg 1日4回毎食後と就寝前に服用させ, 1例のみ1日3回毎食後に投与した。投与期間は2〜9日, 平均5.4日間であった。

3. 効果判定基準

急性扁桃炎, 咽頭炎および急性腸炎

著効(+) : 本剤投与3日以内にすべての自他覚症状の消失したもの

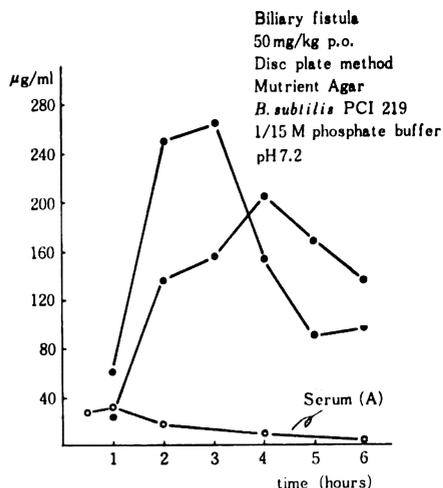
Table 2 Biliary concentration and excretion of CXD biliary fistula on male wistar rats

	(50mg/kg p.o.)					
	1	2	3	4	5	6 hours
1 μg/ml	60.0	250.0	265.0	154.0	90.0	97.0
ml	0.67	0.71	0.88	0.59	0.59	0.50
μg	40.2	177.5	233.2	90.9	53.1	48.5 643.4(5.85%)
2 μg/ml	23.5	136.0	155.0	205.0	168.0	136.0
ml	0.64	0.74	0.83	0.80	0.65	0.97
μg	15.0	100.6	128.7	164.0	109.2	131.9 649.4(5.65%)

Disc plate method, Nutrient agar,

B. subtilis PCI 219, 1/15 M phosphate buffer pH 7.2

Fig. 2 Serum and biliary concentration of CXD in male wistar rats



有効 (+): 3日以内に改善のみられたもの
急性気管支炎

著効 (⊕): 3日以内にすべての自他覚症状の著明な
改善をみたもの

有効 (+): 3日以内に改善のみられたもの
肺炎

著効 (⊕): 7日以内にすべての自他覚症状の著明な
改善をみたもの

有効 (+): 7日以内に改善のみられたもの

4. 臨床成績

前項の判定基準に従って判定した結果, 著効2例, 有効8例, 判定不能1例であった。ただし症例3は初診後來院しなかったため判定不能とした。

使用前に細菌学的検索が行われた症例は2例にすぎず, 検出菌は *Klebsiella* sp. と normal flora であったが, 使用後行われていず, 不明である。

5. 副作用

急性気管支炎の1例に投与8日目に蕁麻疹様の発疹を認めたが, 中止することなく2日後には消退した。また同じ症例に GOT, GPT, の上昇を来したが, 約1ヵ月後に正常に復した。(GOT 36→129→38), GPT (?→128→27)。その他自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常はみられなかった (Table 3, 4)。

考 按

CXD は CEX あるいは CED とよく類似した化学構造をもち, MIC においては, 大差がないが, 殺菌力では *E. coli*, *K. pneumoniae* について CEX や CED に比し強いといわれている^{1)~3)}。

CXD のラットにおける血中濃度と臓器内濃度を以前私どもが行った CEX と CED と比べると, 測定方法が異なるために厳密な比較はし難いが, 血中濃度では CXD の方が高く, 門脈血で特に CEX の2倍以上あり, 動脈血では CEX と CED の3倍近くあった。このことは CXD の腸管からの吸収のよさを示すものであると考える⁴⁾。また CXD では門脈血と動脈血で大きな差がないことから, 肝での代謝を受けにくいのではないかと考える。

臓器内濃度に関しては, 上述の血中濃度の影響を受けた可能性を否定することはできないが, 肝では CED の2分の1, CEX と同程度, 腎では両者よりも高値であった⁴⁾。

胆汁中排泄について, 今回は外胆汁瘻ラットの成績で回収率は2匹の平均5.75%であったが, ラット別出肝濃

Table 3 Clinical responses of CXD

No. of cases	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organism	Dosis/day and duration	Clinical effects	Side effects
1	N.O.	32	m	Acute bronchitis	?	1g×7 days	+	—
2	H.S.	61	m	Pneumonia, Cystic lung	Normal flora	1g×8	+	—
3	Y.S.	27	f	Pneumonia PAP susp.	?	1g×3	?	?
4	K.H.	68	f	Pneumonia, Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>	1g×7	+	—
5	Y.S.	51	f	Pharyngitis	?	1g×3	⊕	—
6	A.S.	32	f	Pharyngitis Acute bronchitis	?	1g×9	+	Exanthema GOT, GPT↑
7	K.F.	38	f	Tonsillitis	?	0.75g×4	+	—
8	T.S.	54	f	Acute bronchitis	?	1g×7	+	—
9	C.B.	64	f	Bronchopneumonia	?	1g×7	+	—
10	H.T.	35	f	Acute enterocolitis	?	1g×2	+	—
11	S.M.	35	f	Acute enterocolitis	?	1g×2	⊕	—

Table 4 Laboratory findings of CXD

No. of cases	ESR (1°)	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Meutro. (%)	Stab. (%)	Segl. (%)	Lymph. (%)	Eosi. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	542	16.3	48.9	5,300	48			47	4	10	10	6.8*		8	1.1
	After	533	15.8	48.7	4,700	55			38	6	9	8	7.2*		9	1.0
2	Before	402	10.2	40.4	8,400	60			39	1	8	10	8.1*		9	0.9
	After	32	10.4	42.1	6,700	53			42	3	10	11	7.6*		11	0.7
4	Before	360	11.4	36.4	6,000	38			51	0	11	9	6.1*		8	0.6
	After	65	11.1	37.1	5,600	40			55	0	11	10	5.2*		15	0.6
5	Before	550	15.8	45.2	7,400	62	6	56	31	2	22		72	0.4	17	
	After	541	15.1	46.5	6,900	66	12	54	29	0	21		71	0.5	18	
6	Before	502	15.2	45.3	8,400						36		63	0.5	14	
	After	19			5,700	64	4	60	31	3	129	128	73	0.3	12	1.2
About 1 month after																
8	Before	501	14.2	42.5	9,200	65	4	61	25	4	22		80	0.8	13	
	After	51	13.9	41.2	9,100						31		79	0.4	14	
9	Before	433	13.7	39.1	9,700	76	8	68	20	2	25		31	0.5	16	
	After	25	12.9	36.3	7,500	58	8	50	30	8	24		28	0.5	13	
11	Before	467	14.1	40.2	4,900	63	10	53	24	1	21		46	0.4	14	
	After										24	21	47	0.1		

Al-P* K.A. unit

流実験を行っていないので他の Cephalosporin と比較できないが、前述の臓器内濃度からみて CEX と同程度で良好であるものとする。

臨床的には呼吸器感染症を主とする軽症ないし中等症の内科感染症11例に使用し、そのうち1例は本剤投与後患者が来院しなかったため効果判定が行えなかったが、残り10例について検討した結果、著効2例、有効8例の成績をえた。症例数が少なく正確な結論は出せないが、中等症以下の症例に対して使用する薬剤であると考えられる。

副作用について、発疹と GOT, GPT, の一過性上昇が同時に認められた1例のみであったが、この例では GPT の使用前値はないが、1ヵ月後正常化していることから本剤によるものとする。他に自他覚異常はみられなかった。

参 考 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

- 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. 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. 825~827, 1978*
- 4) 岸川基明, 山本俊幸, 岡田和彦, 春日井将夫, 北浦三郎, 松浦伸夫: Cefradine に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 23: 145~151, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAHIKO KATO, HIROHIKO NAGASAKA,

KOZO MORI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City
University, School of Medicine

SABURO KITaura, KUNIO NANJO and JOICHI KATO

Department of Internal Medicine, Nagoya
Higashi Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies on Cefroxadine (CGP-9000, CXD) were carried out and the following results were obtained.

1. The peak blood and organ levels in rats reached 60 minutes after oral administration, thereafter gradually declining, and the concentrations were in the descending order of kidney, liver, portal blood, arterial blood and lung.

2. It has shown a good biliary transfer in rats with extra biliary drainage and a mean 6-hour recovery rate from the bile was 5.75%.

3. Clinical effects in 9 cases with respiratory tract infections and 2 cases with intestinal infections under the moderate grade were excellent in 2 cases, good in 8 and unknown in 1.

As for side effects, eruption and a transient elevation in GOT and GPT were observed in 1 case.