

Cefroxadine (CGP-9000) の呼吸器感染症に対する臨床的研究

前川 暢夫・中西 通泰・川合 満

倉沢 卓也・西山 秀樹・戸川 真一

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

稲 葉 宣 雄

大阪赤十字病院呼吸器科

賀 戸 重 允・長 谷 光 雄

福井赤十字病院呼吸器科

網 谷 良 一

天理よろず相談所病院呼吸器内科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を急性あるいは慢性の呼吸器感染症28例に単独使用し、著効4、有効17、やや有効2、無効2、不明1、除外2の成績を得、有効率(著効+有効)は84%であった。

無効の1例は緑膿菌感染例であったので、これを除外すると有効率は87.5%となる。

副作用は1例に発疹をみたのみで、これも投与中止で1週後には消失した。

臨床検査で本剤投与に原因する異常値を認めなかった。

1日投与量はほとんどの症例で500 mg を3回、計1.5 g であったが、250 mg を3回、あるいは250 mg を4回の投与例にも著効、有効例があった。

以上のことから本剤は、急性あるいは慢性の呼吸器感染症の治療にすぐれた効果を示し、有用性のあることが認められた。

序

CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らにより合成された経口 Cephalosporin 系の新抗生剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は淡黄色の結晶性粉末で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広く抗菌活性を有し、その抗菌力は CEX より強く、かつ毒性は少ないとされている。

経口投与後の血中濃度は約1時間でピークに達し、その値は CEX とほぼ同等で、食事による影響はほとんど受けない。

今回、われわれは28例の呼吸器感染症患者に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

対 象、方 法

各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* など) が分離された症例、あるいはこれらの菌による呼吸器感染の疑われた患者28名を対象とし、CXD を食後に単独投与した。

対象は15才(症例 No. 1)、10才(症例 No. 28)の2例を除いて成人の男女で、男15例、女13例、入院13例、外来15例である。

初診時から重篤で予後不良と思われる症例、重篤な腎、肝障害を有する例などは対象から除外した。

1日投与量は500 mg を3回、計1.5 g が23例でほとんどを占め、他に250 mg を3回、計0.75 g が4例、250 mg を4回、計1 g が1例あった。投与日数は28例中26例までが7~14日間で、他に20日間と30日間が各1例であった。

疾患別では、肺炎、気管支肺炎が13例、気管支拡張症(感染症状の増悪)が7例、急性上気道炎が5例、慢性気管支炎が1例で、他に除外例となったマイコプラズマ肺炎と肺線維症の各1例があった。

成 績

効果判定はX線経過、症状改善度、検査成績値、細菌学的効果などをもとに総合判定し、著効、有効、やや有効、無効、不明の4段階で判定し、Table 1 ではこれら

Table 1 Result of clinical trials with CXD

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease and Complication	Isolated organism	Dose			Clinical response	Side effect	Preceding chemothe- rapy
							daily (mg)	days	total (g)			
1. A. Y.	m	15	56	Pneumonia			500×3	13	19.5	++	—	
2. T. M.	f	62	41	Bronchopneumonia		<i>H. influenzae</i>	500×3	14	21	++	—	ACPC ineffective
3. H. S.	m	52	71	Pneumonia			500×3	14	21	++	—	
4. H. O.	f	59	49	Pneumonia	Bronchiectasis (probably)		500×3	7	10.5	++	—	
5. W. M.	m	70	51	Bronchopneumonia		<i>S. viridans</i>	500×3	14	21	—	—	
6. R. N.	f	23	41	Bronchopneumonia		<i>H. parahaemoliti- cus</i>	500×3	30	45	++	Rash	
7. T. K.	m	54	53	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis		500×3	14	21	++	—	?
8. Z. O.	m	77	59	Bronchopneumonia	Pulmonary cancer	<i>K. aerogenes</i>	500×3	7	10.5	++	—	ineffective CEX ineffective
9. M. Y.	f	36	41	Pneumonia			250×3	7	5.3	++	—	
10. M. H.	m	22	55	Pneumonia	Thymus cyst		500×3	14	21	++	—	
11. K. W.	m	59	50	Bronchopneumonia	Pulmonary cancer		500×3	14	21	?	—	
12. A. S.	m	62	60	Pneumonia	Diabetes mel.		500×3	20	30	++	—	
13. T. J.	m	59	60	Pneumonia			500×3	7	10.5	++	—	
14. M. N.	f	65	41	Bronchiectasis	Atypical mycobacteriosis	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	500×3	14	21	++	—	
15. M. F.	f	65	30	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	500×3	7	10.5	—	□	
16. T. N.	m	73	49	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis	<i>Alcaligenes</i>	500×3	7	10.5	+	□	
17. S. H.	f	52	37	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis		500×3	7	10.5	+	—	
18. K. W.	f	40	50	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	250×4	14	14	++	—	
19. H. S.	f	42	43	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis		250×3	12	9	++	—	
20. K. T.	m	66	48	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Neissetia</i>	500×3	14	21	++	—	INH, RFP
21. S. K.	m	36	64	Acute bronchitis			250×3	7	5.3	++	—	
22. T. M.	f	65	44	Acute bronchitis	Hypertension		500×3	14	21	++	—	
23. G. N.	m	68	44	Acute bronchitis	Bronchial asthma		500×3	14	21	++	—	
24. S. N.	f	69	42	Acute bronchitis	Diabetes mel. Pulm. tuberc.		500×3	8	12	++	—	
25. K. T.	m	54	46	Acute laryngitis, tonsillitis	Pulmonary tuberculosis	<i>K. aerogenes</i>	500×3	10	15	++	—	CEX ?
26. S. S.	m	22	61	Chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i>	500×3	14	21	++	—	
27. K. N.	f	71	47	Mycoplasma pneumonia			500×3	8	12	/	—	
28. Y. I.	f	10	27	Pulm. fibrosis			250×3	7	5.3	/	—	

を++, ++, +, —, ?で示した。

副作用の発現には注意し, Table 2 に示したように,
投与の前後に諸検査を行った。

成績は除外の2例(症例 No. 27, No. 28)を除いた

26例中, 著効4例, 有効17例, やや有効2例, 無効2例,
不明1例となり, 有効率(著効+有効)は84%となった。
無効のうちの1例は気管支拡張症で, 緑膿菌のみが分離
された症例であるので, これを除外すると有効率は87.5

Table 2 Laboratory finding before and after CXD therapy

Case	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	Platelet ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	GOT	GPT	Al-P	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	ESR 1h	CRP
1	b 490 a 516	14.9 14.8	42.8 44.4	34 44.3	31500 6300	10 33	11 41	2.6*** 2.5	16.7 11.8	1.2	54	+++ —
2	b 365 a 391	11.6 12.0	34.3 35.8	41.7 34.4	14800 6600	47 17	39 13	3.1*** 2.2	10.3 18.8	1.08 0.9		+++ —
3	b 438 a 470	14.2 15.1	42.2 44.8	38.4 29.2	8800 5300	31 20	49 17	19 9.3	17.6	0.99	38 3	+++ —
4	b 457 a 434	13.5 13.2	41.3 37.8		10000 6900	17 15	13 7	15.8*** 10.1	15.0 14.9	0.75 0.73	122 40	+++
5	b 413 a 398	11.4 11.1	36 34	21 24	9200 10200	20 25	9 10	6.7*** 6.2	14.3 15.7	1.19 1.68	40	+
6	b 449 a 423	12.6 11.8	39 38	38 21	8600 6200	19 17	7 9	4.1*** 5.0	13.4 11.4	0.79 0.76	101	++
7	b 423 a 410	13.8 13.6	39 38	23 24	6900 6800	19 18	16 12	29 * 26 *	14 16			
8	b 350 a 352	11.0 11.1	32 34	18 22.2	12300 11300	15 10	11 7	* 24	12 15		122	+++
9	b 399 a 410	13.2 13.0	37 37	28 26	8300 6100	18 18	14 12	31 * 28	11 11			
10	a 508 b 467	14.2 14.0	44.5 44	17.8 14.7	10000 5300	9 11	6 10	28 * 26	15 14	1.10	30 14	+++ —
11	b 432 a 326	13.7 10.1	41 32	28.6 19.4	9700 5000	12 13	14 15	129 * 202	13 14			+++ +++
12	b 503 a 502	15.7 15.8	48 47	22 18	6600 7900	23 29	41 48	31 * 10	16 16			— —
13	b 322 a 293	10.3 9.6	32.8 28.9	22.9 38	10200 4700	45 18	31 17	10 *** 10.3	28.6	1.64	106 55	+++ ++
14	b 379 a 398	11.7 12.7	36 38	18.4 20.4	8400 4700	29 16	34 17	78 * 58	9 15		116 100	++ —
15	b 365 a 370	12.6 12.4	38 38	24 21	9400 8900	18 16	14 12	34 * 31	19 20			
16	b 421 a 420	13.2 12.8	39 39	23 28	8200 6900	14 16	14 12	27 * 24	16 14		68	
17	b 395 a 390	13.0 12.4	38 38	27 24	6900 6500	18 18	16 14	28 * 27	18 16			
18	b 410 a 405	12.1 12.0	36 37	21 24	7100 6800	18 18	16 12	24 * 26	12 11		26	
19	b 428 a 416	12.3 13.2	37 36	24.7 25	11900 6100	15 16	6 12	20 * 23	12 13			
20	b 474 a 452	14.5 13.6	43 42	24.8 22.6	5200 3800	18 11	11 7	36 * 33	15 13	1.1 0.7	37	++ —
21	b 423 a 431	13.7 14.1	40 40.5	28.3 37.4	7300 7200	17 18	19 16	6.0*** 6.5	13.4 14	1.03 0.9		
22	b 413 a 410	13.1 13.0	38 36		7700 7500	17 18	13 12	31 * 28	19 17		36 14	
23	b 432 a 406	14.1 13.0	42 39	25.8 28.6	10400 8700	14 11	26 17	20 * 35	27 21	1.0 0.7		
24	b 443 a 377	13.0 10.8	38.3 32.5	40.7 42.6	9500 6500	33 17	29 9	8.2*** 5.4	12 11.3	0.97 0.78		
25	b 451 a 428	13.3 12.8	40 39	28.4 27.4	7800 7600	19 23	19 24	39 * 42	9 10	0.8 0.6		+++ +++
26	b 500 a 503	13.9 14.1	42 43	20 24.1	9600 9400	11 8	10 9	49 * 52	9 10	0.9 1.0		++ —
27	b 366 a 342	11.7 11.1	34.2 34.3	21.7 33.5	6400 5500	28 36	9 17	1.1** 1.4	7.5 6.4	0.9		+++ +
28	b 539 a 519	15.0 14.6	44 44	50.8 42.8	15500 11400		5 12	69 * 14	11 14	0.6	22	— —

b : before a : after

Normal range of Al-P * 20~48 (Bessy-Lowry) Intern. U.

** 0.7~2.7 (Bessy-Lowry)

*** 3~13 (King-Armstrong)

%となる。

副作用は1例(症例 No. 6)に発疹がみられた。500 mg を1日3回投与し、25日目に下肢に発疹が出現、30日目には全身にひろがったので投与を中止したところ、1週間後には消失した。

投与の前後に行った検査で、検査値に本剤投与が原因と思われる異常変動はなかった。

次に主な症例の経過を略述する。

症例 No. 1 男, 15才, 大葉性肺炎

39.3℃の熱, 咳, 痰で発病, 胸部X線で右中葉の肺炎陰影を認め, WBC 31500, CRP 強陽性, 赤沈1時間54 mmであった。本剤500 mg を1日3回, 13日の投与で陰影はほとんど消失し, 検査値はすべて正常に復し, 自覚症状も消失した。原因菌を分離出来なかったが, 臨床効果は著効と判定した。

症例 No. 2 62才, 女, 気管支肺炎

昭和53年10月17日より咳, 痰(白色), 嘔声, 咽頭痛があり, 10月20日外来受診し, X線検査を受けたが異常なく, 感冒として ACPC を3日投与された。しかし咳は増強し, 痰は膿性となって増量し, 38.5℃の熱とともに30日にはX線写真で両側肺野にびまん性, 辺縁不鮮明な小粒状陰影を認め, 気管支肺炎と診断されて入院した。

WBC 14800, CRP (卅)。本剤500 mg, 1日3回の投与を開始したところ, 2日目から平熱となり, 14日目には陰影は完全に消失, 自覚症状, 胸部のラ音も消失し, 諸検査値も正常化した。原因菌は *H. influenzae* で, 治療により喀痰中の菌は著減した。著効と判定した。

症例 No. 18 40才, 女, 気管支拡張症

25才頃から膿性痰が出始め, 下肺野の陰影のため過去しばしば肺結核と診断され, 治療も受けているが, 結核菌が証明されたことはない。昭和53年, 気管支造影ではじめて両側性の広汎な気管支拡張症と診断された。

慢性副鼻腔炎の合併もあり, 咳, 膿性痰が強いため, 人前に出るのを遠慮するようになった。

外来受診時, 1日量約100 ml の膿性痰, 喘鳴があり, これに本剤 250 mg を1日4回で投薬を始めたところ, 痰量は急速に減少し, かつ粘液性となり, 8日目には喀痰は全く消失し, 気分爽快となった。投与開始前の喀痰から多数の *H. influenzae* と少数の *Klebsiella* が分離された。副作用なく, 著効例と判定した。

症例 No. 19 42才, 女, 気管支拡張症

幼児期から痰が多く, よく風邪をひき, 学校を休むことも多かった。肺結核とされ入院したこともある。同じ頃から副鼻腔炎も合併している。

膿性痰, 呼吸困難, 全身倦怠感などの訴が強く, 極め

て神経質で, 発疹がよく出るので治療は抗生剤をさけ, 外来では去痰剤, 喀痰溶解剤を主として用いていた。

この症例に本剤を, 250 mg, 1日3回で投与を始めたところ, 12日目には喀痰量は著明に減少し, 呼吸困難のため乗れなかった自転車にも楽に乗れるほど自覚症状は改善した。投与7日目に発疹が出現したが, 患者は意に介せず, 継続内服を希望したのでそのまま続け, 発疹は2日後には消失した。併用内服した bisolvon でも以前に発疹が出たことがあり, 今回の発疹は CXD との関連は不明である。著効例と判定した。

症例 No. 5 70才, 男, 気管支肺炎

昭和53年8月上旬より咳, 痰, 全身倦怠感, 体重減少が始まり, 9月はじめ, X線写真で両肺, とくに左舌部に不均等陰影を認めた。気管支鏡検査では悪性所見を認めず, 多量の膿性分泌物, 粘膜の発赤と腫脹があり, 気管支肺炎と診断された。WBC 9,200, CRP (+), 赤沈1時間40 mm。

これに対し本剤 500 mg を1日3回, 14日間投与したが, X線所見, 全身状態ともに改善せず, WBC も10,200と増加した。

治療前の喀痰からは, *S. viridans*, *H. parahaemolyticus*, *Corynebacterium* が, 治療後には *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* などが分離された。無効例。

症例 No. 15 65才, 女, 気管支拡張症

慢性副鼻腔炎を合併し, 若い頃から風邪をひき易く, 膿性痰, 喀血, 肺炎をくり返している。

昭和53年10月, 痰の増加, 呼吸困難が著明となったので, 外来で本剤を500 mg, 1日3回, 7日間投与したが無効であった。治療開始時の喀痰の培養で *P. aeruginosa* が多数分離された。

症例 No. 27 71才, マイコプラズマ肺炎

53年10月26日より38~39℃の熱, 心窩部痛を伴う乾性咳が始まり, 10月30日のX線写真で右中下肺野に空気気管支像を含む浸潤影を認めた。

本剤 500 mg を1日3回で投与開始したが, 7日目にマイコプラズマ肺炎なることが判明(寒冷凝集反応2,048倍, マイコプラズマ血清試験(CF)320倍以上陽性)したので投与は8日目で中止した。2週間後X線陰影は消失, 諸症状も改善したが, 自然経過と考えられるので除外例とした。

症例 No. 28 10才, 女, 肺線維症

53年10月20日頃から軽い労作時呼吸困難, 37℃の熱, 食思不振, 咳, 痰, 体重減少あり。X線写真では両肺野に不規則な陰影がびまん性に散布, WBC 15,500, CRP (一), 赤沈1時間22 mm。感染症を疑い, 本剤を250 mg,

1日3回で7日間投与したが無効であった。続いて投与した ABPC, 1日 2g の治療も同様無効であった。このあと開胸肺生検で肺線維症と判明したので除外例とした。

症例 No. 11 59才, 男, 気管支肺炎

左上肺野の扁平上皮癌に伴なう感染と診断し, 本剤を投与したところ, 白血球数は減少したが, CRP 不変, X線陰影も不変, 本剤と同時に Co^{60} の照射を行っているため, 効果判定は困難となり, 不明例とした。

考 按

グラム陽性菌, グラム陰性菌に広く抗菌力を有する CXD の MIC は, CEX, CED と同等であるが, 殺菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して CEX, CED より強く, ED_{50} は CEX, CED より 2~7 倍優れるが¹⁾²⁾, *Pseudomonas* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia* などには抗菌作用がない³⁾。

このような特徴を有する本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果は, 国内諸報告を総合すると⁴⁾, 有効率は著効, 有効を合せて 86.9% でありきわめて優れている。咽喉頭炎, 急性気管支炎, 肺炎ではとくに優れ, 軽症例の多いことを考慮しなければならないが 90% 前後の有効率である。また気管支拡張症のような慢性感染症に対しても 62% の有効率である。

これらの報告におけると同様な疾患を対象としたわれわれの治療の成績も, これとほぼ同じで, 全体の有効率は 84% であった。

気管支拡張症 7 例 (No. 14~No. 20) についての成績

は, 著効 2 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であり, 著効の 2 例はいずれも, 両側性の広汎な拡張であるが, 250 mg×3, 250 mg×4 の比較的少量の投与でありながら著効をおさめたことを注目される。なお無効の 1 例は緑膿菌感染であった。

副作用の発現率は諸報告によると, 本剤との関連が明らかなものは発疹が 0.5%, 胃腸症状が 0.3%, その他 0.1% で, 重篤なものはない。われわれの治療では 28 例中 1 例に発疹が出現したが, 治療の目的は達し, 投薬中止で発疹は消失した。

文 献

- 1) CASTANER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000, Drugs of the future 11 : 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. J. Antibiotics 29 : 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) 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

CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

NOBUO MAEKAWA, MICHIMASU NAKANISHI, MITSURU KAWAI,
TAKUYA KURASAWA, HIDEKI NISHIYAMA and SHINICHI TOGAWA
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University

NOBUO INABA
Chest Clinic, Osaka Red Cross Hospital

SHIGECHIKA KADO and MITSUO HASE
Chest Clinic, Fukui Red Cross Hospital

RYOICHI AMITANI
Chest Clinic, Tenri Hospital

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new orally active cephalosporin, was applied to the treatment of a 28 patients with respiratory infections.

The drug was administered orally, 1.5 g/day mainly, divided into three doses, for the period of 7~14 days.

The results were as follows; excellent in four cases, good in 17 cases, slightly good in two cases, ineffective in two cases (one case was bronchiectasis with symptomatic aggravation caused by *P. aeruginosa*), and not judgeable in one case.

Drug eruption was observed in one patient.