

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・右馬 文彦

上田 良弘・前原 敬悟・牧野 純子

関西医科大学第一内科

スイス、チバガイギー社で新しく開発された Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は従来の経口 Cephalosporin に劣らぬ抗菌力を持ち、感染防禦効果は CEX より優れるとされているが、これにつき基礎的、臨床的検討を行った。

抗菌力では *S. aureus* に対し Cefadroxil より劣るが CEX とはほぼ同等である。*E. coli* および *Klebsiella* に対しては CEX および Cefadroxil と大差ないが、菌量を少なくすると CXD はこれら抗生剤より優れた MIC を示す。*P. mirabilis* でも CXD は CEX ないし Cefadroxil と大差のない抗菌力を示した。

健康成人 4 名に CXD の 1 回 500 mg を食直後および食間に投与し、その血中濃度を cross over で比較した結果、食後投与では食間投与時よりややピークの時間は遅れるが、その高さは両者に大差なく、しかも食後投与の方が持続がやや長い。尿中排泄率も両者に大差を認めなかった。

呼吸器感染症 9 例、尿路感染症 3 例計 12 例に本剤を 1 日 750 mg 投与してその効果を検討した結果、食後および食間投与の別なく、全例有効であった。なお副作用と思われるものは 1 例にもみられなかった。

序 文

スイス、チバガイギー社が新しく開発した経口 Cephalosporin 系抗生剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、3-methoxy-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylic acid を D-2-(1,4-cyclohexadienyl) glycine でアセチル化合に成功したもので、Cephalexin (CEX) に劣らぬ抗菌力を示し、ことに感染防禦効果は CEX より著しく優れ、ほとんど代謝されず、速やかに高い血中濃度を示す¹⁾とされている。われわれは今回これにつき基礎的、臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を報告する。

材 料 と 方 法

I. 感受性検査

臨床より分離したグラム陽性およびグラム陰性菌について、CXD に対する MIC を測定し、Cephalexin (CEX) および Cefadroxil のそれと比較検討した。なお測定法は化学療法学会標準法²⁾ (寒天平板希釈法) による。

II. 吸収ならびに排泄

健康男子 4 名に CXD を 1 回 500 mg 投与し、早朝空腹時に与えた場合と、食直後 (1 回 600 cal の同一食餌

に内服させた場合の血中濃度および尿中排泄を cross over で比較検討した。投与後、30分、1、2、4、6時間目に採血し、同時に 2 時間ごとに採尿したものを試料とした。なお、測定法は枯草菌を検定菌とする帯培養法³⁾を用い、標準曲線は血中濃度測定には CXD のコンセーラ血清希釈を、また尿中濃度測定には pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈のそれによった。なお尿は 20 倍に Buffer で希釈したものを試料とした。

III. 臨床的検討

本剤が経口剤であり、しかも食餌の影響を受けないとのこと⁴⁾であるので、臨床症例を食後投与群と食間投与群の 2 群に分ち、その効果を検討した。症例はすべて軽症ないし中等症までの呼吸器感染症 9 例、あるいは尿路感染症 3 例の計 12 例で、投与量は 1 回 250 または 500 mg を 1 日 3 回、投与期間は 3～12 日間である。

成 績

I. 感受性検査

S. aureus 38 株に対する CXD の MIC は 1.6～50 $\mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは 6.2 $\mu\text{g/ml}$ で CEX とほぼ同じか、やや劣る。Cefadroxil より約 2 段階 CXD の MIC が高い (Fig. 1)。Fig. 2 にそれらの相関々係

Fig. 1 MIC distribution for *S. aureus* 38 strains

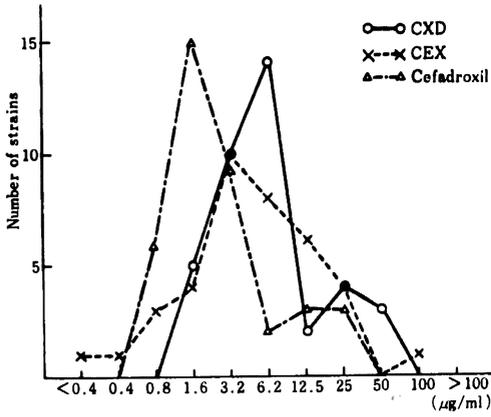


Fig. 3 MIC distribution for *E. coli* 50 strains

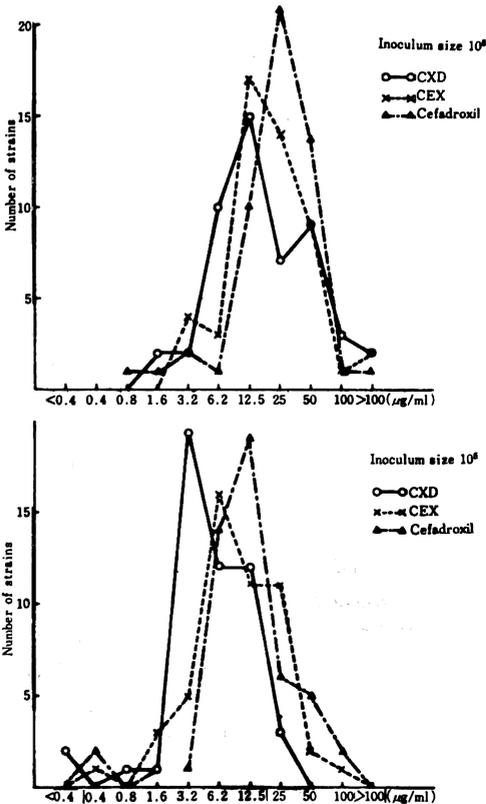
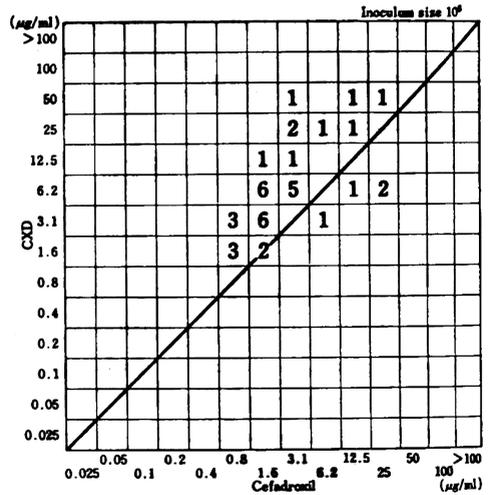
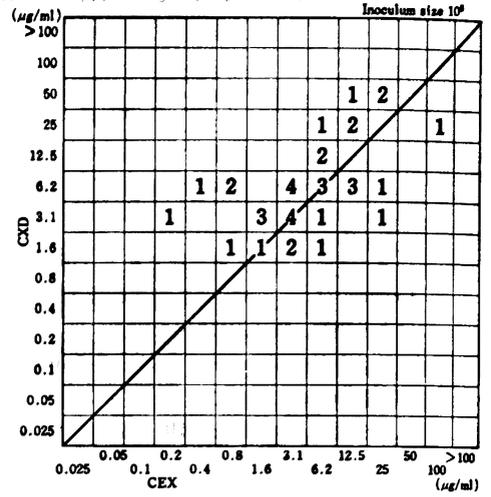


Fig. 2 Correlogram of MIC *S. aureus* 38 strains



を示したが、CEX とでは CXD より劣るもの、優るもの、同じものなど種々であるが、Cefadroxil とでは CXD の方が劣るものが多い。

E. coli 50株の CXD に対する MIC は 1.6~100 μg/

ml と幅広く分布 (Fig. 3) し、CEX および Cefadroxil と幅広く分布 (Fig. 3) し、CEX および Cefadroxil とほぼ同様である。ただし培養菌液を100倍希釈すると、0.4 以下~25 μg/ml と MIC がはるかに小さくなるが CEX, Cefadroxil では MIC がせいぜい1段階下るにすぎない。これを相関図でみると菌量の少ない時 (培養菌液 100倍) には CEX より劣る株は3株のみで、それ以外は13株が同じ MIC を、他はすべて CXD が優っている (Fig. 4)。

K. pneumoniae 30株に対する CXD の MIC は12.5 μg/ml 以下のものと100 μg/ml 以上の二峰性をとり、CEX および Cefadroxil と交叉耐性を示す。菌液100倍

Fig. 4 Correlogram of MIC *E. coli* 50 strains

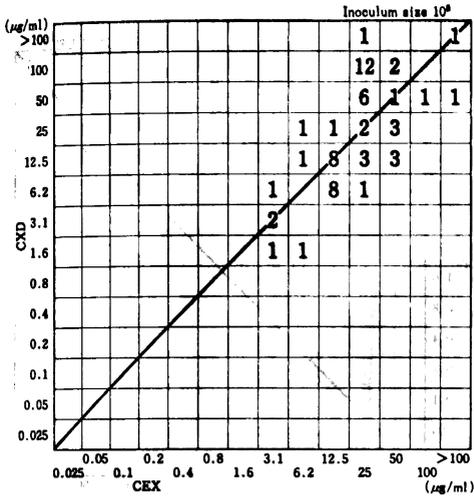


Fig. 5 MIC distribution for *K. pneumoniae* 30 strains

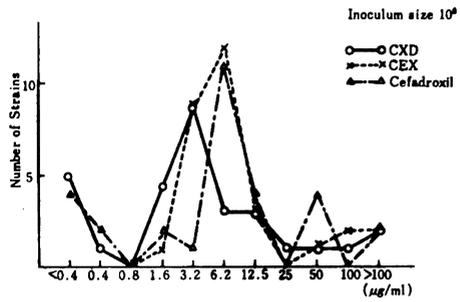
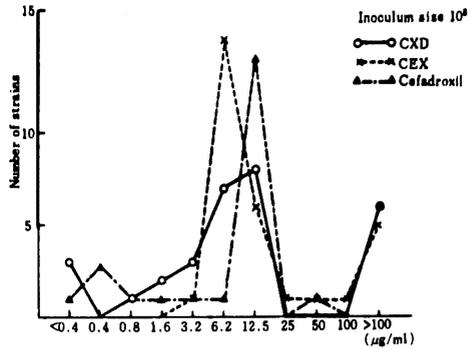
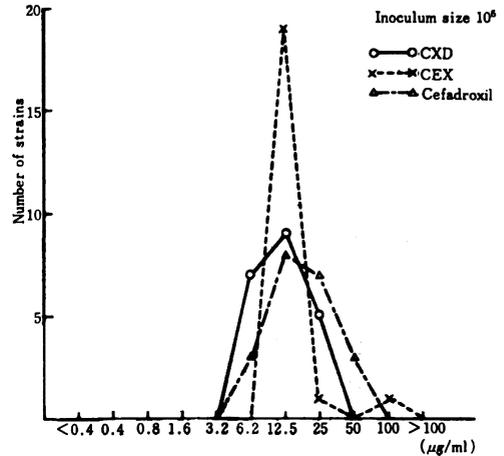
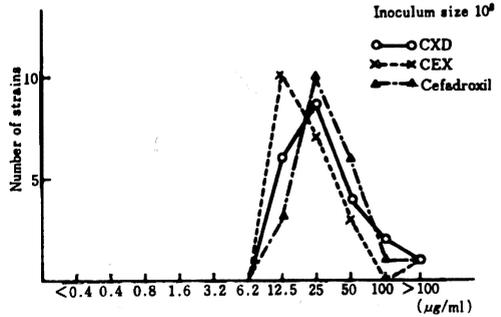


Fig. 7 MIC distribution for *P. mirabilis* 21 strains



希釈では CXD の MIC が他の 2 者よりもっとも小さくなる (Fig. 5)。この相関を Fig. 6 に示したが、菌液 100 倍希釈での CEX より劣る株が僅かに 2 株、同じもの 12 株、残り 16 株はすべて CXD が優っている。

P. mirabilis 21 株の CXD に対する MIC はすべて 12.5 μg/ml 以上にあり、菌液を 100 倍希釈すると MIC は 1~2 段階よくなるが、他の 2 剤と大差はない (Fig. 7)。これらの相関々係を Fig. 8 に示す。

II. 吸収および排泄

500 mg の CXD を 1 回内服させたときの血中濃度は

Fig. 6 Correlogram of MIC *Klebsiella pneumoniae* 30 strains

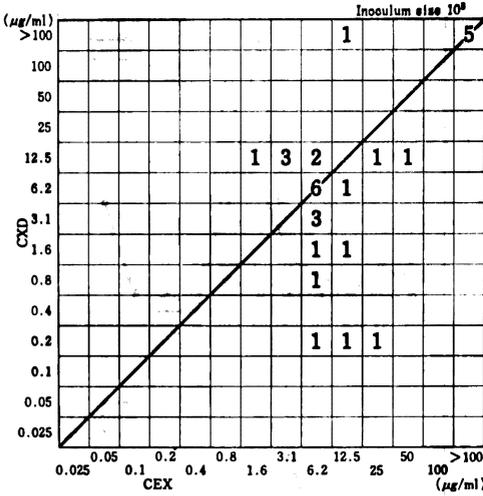


Fig. 8 Correlogram of MIC *Proteus mirabilis* 21 strains

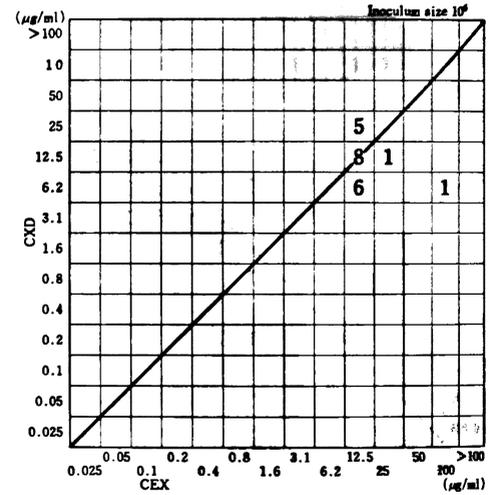
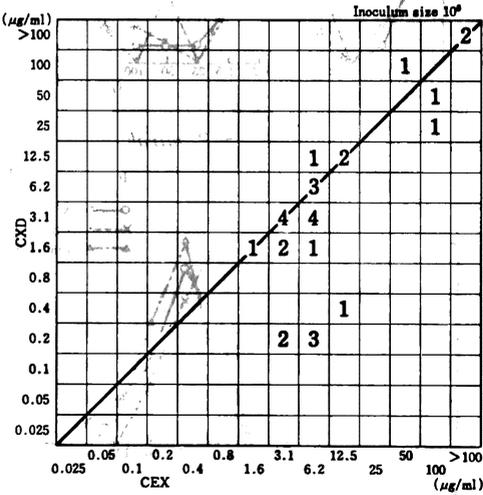
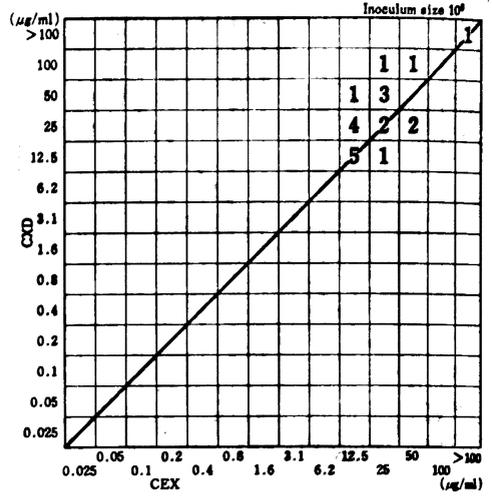


Table 1 に示してある。下段は食直後に、上段は早朝空腹時投与の場合である。これを各個人ごとに対比して図示したのが Fig. 9 である。空腹時投与ではピークが30分にあるもの1例、1時間後にあるもの2例、2時間後にあるもの1例となっているが、食後投与では全例ピークは2時間後にある。ピーク値の平均値はそれぞれ11.6, 14.1 μg/ml で食事の影響が殆ど認められず、むしろ食直後に与えた方がピークは遅れるが持続がやや長いという利点がある。

血中濃度の4例の平均を示すには例数が少ないが一応

Fig. 10に示した。

尿中排泄率は Table 2 に示すとおり、上段の空腹時投与では、はじめの2時間までに殆どが排泄されるが下段の食後投与では4時間までに大部分排泄される。ただし6時間目までの総排泄率は両者大差なく、それぞれ86.4%, 91.5%であった。

Ⅲ. 臨床成績

症例1 Y.K. 23歳, ♀, 急性咽頭炎

昭和50年初めより再生不良性貧血で通院中の患者で、5日前より咽頭痛、嚥下痛および発熱(39℃近く)をき

Fig. 9 Blood levels of CXD in each case (cross over)

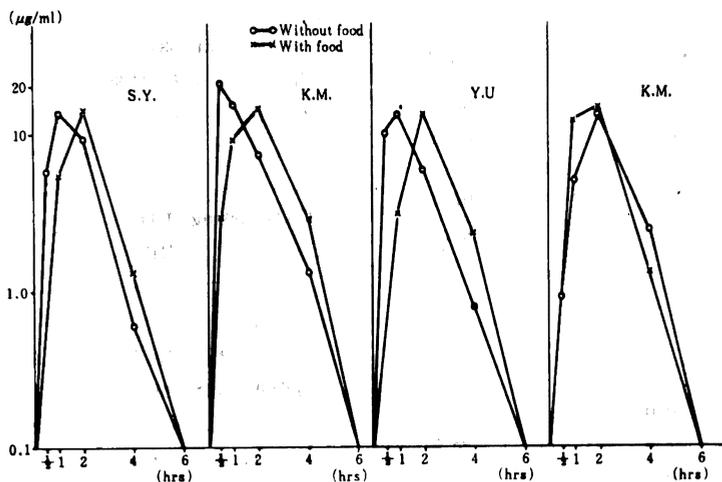
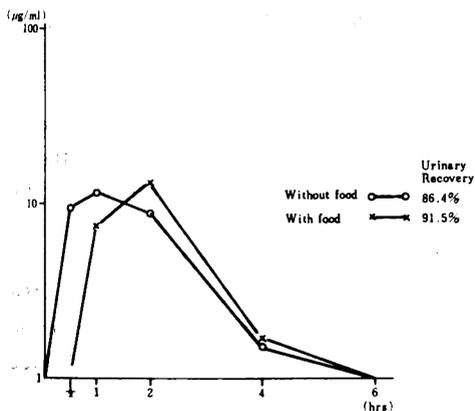


Fig. 10 Average blood level of CXD (500 mg p.o.)



Statistical analysis : N.S. (T-test)

Table 1 Blood levels of CXD (500 mg p.o.) Without food

	1/2 hrs	1	2	4	6
S. Y.	5.8	13.2	9.4	0.6	0
K. M.	21.0	15.1	7.3	1.3	0
Y. U.	10.0	13.2	5.8	Trace	0
K. M.	0.9	4.9	13.0	2.4	0
Average	9.4	11.6	8.9	1.5	0

Average of peak levels=11.6 (µg/ml)

With food

	1/2 hrs	1	2	4	6
S. Y.	0	5.4	14.2	1.3	0
K. M.	2.9	9.0	14.5	1.9	0
Y. U.	0	3.1	13.2	2.3	0
K. M.	Trace	12.1	14.5	1.3	0
Average	Trace	7.4	14.1	1.7	0

Average of peak levels=14.1 (µg/ml)

たし、咽頭発赤が強度であった。本剤1回 250 mg を1日4回(食間および就寝前)投与し、3日目より下熱、自覚症状も消失、4日間の投薬で治癒した。なお咽頭検出菌は *Haemophilus parainfluenzae* をみとめた。

症例2 Y.A. 16歳, 女, 急性扁桃炎

はじめに腰痛、翌日より39.2°Cの発熱とともに咽頭痛および頭痛ならびに軽度の呼吸困難をきたして来院、咽頭培養では normal flora であった。CXD を1日 750 mg 投与し、翌日より解熱、4日目には CRP も陰性化した。投与前比較的高かった好中球も正常に復した。

症例3 Y.H. 42歳, 男, 慢性扁桃炎

小学校時代より扁桃炎をしばしば繰り返していたが、

2ヵ月来食思不振、粘稠喀痰があった。約1ヵ月前より悪心、全身倦怠感があり、ときどき発熱を来たすのことで本院をおとづれた。当時扁桃は両側性に著明に肥大し、発赤を認め、苔もみられた。咽頭培養で *S. aureus* を検出した。CXD を投与し、4日目の来院時には苔は消失し、発赤も殆どなくなっていたが腫大はなお認められた。その後、漸次自覚症状も軽快した。

Table 2 Urinary recovery of CXD (500 mg p.o.)
Without food

	0~2 hrs	2~4	4~6	Total
S. Y.	93.6	3.6	1.6	98.8
K. M.	50.2	10.4	1.8	62.4
Y. U.	66.0	8.8	2.0	76.8
K. M.	41.8	52.8	12.8	107.4
Average	62.9	18.9	4.6	86.4 (%)

With food

	0~2 hrs	2~4	4~6	Total
S. Y.	38.6	60.0	3.4	102.0
K. M.	66.8	27.0	4.4	98.2
Y. U.	17.0	48.2	18.4	83.6
K. M.	54.4	22.8	5.0	82.2
Average	44.2	39.5	7.8	91.5 (%)

症例4 M.I. 33歳, ♀, 急性咽頭炎, 気管支炎

約1週間前より咽頭痛, 咳嗽および粘痰液性喀痰あり, 喀痰からは *K. aerogenes*, *Enterobacter* および *E. coli* が少数ずつ検出された。

CXD の1日750 mg 投与で諸症状は全く消失した(5日間投与)。

症例5 Y.K. 39歳, ♀, 急性気管支炎

約10日前より咳嗽および喀痰あり, 漸次黄緑色の喀痰となり, 微熱を伴うようになったので来院, 本剤の5日間投与で症状は全く消失した。

症例6 K.K. 15歳, ♀, 慢性扁桃炎および急性気管支炎

約10日前プールに行きより胸骨後部に疼痛あり, 漸次, 咳嗽, 喀痰, 咽頭痛および嘔声を伴うようになり来院, 喀痰より *S. aureus* を多数検出した。本剤250 mg を1日3回2日間服用後, 自覚的に軽快したので旅行し, 3日間休薬したが, 再び服用してからは順調に軽快した。なお生来, 扁桃腫大を指摘されている。

症例7 S.S. 65歳, ♂, 急性気管支炎

約1ヶ月前より咳嗽および膿性喀痰があり, 全身倦怠がつづき, 1週間前に背部痛が出現して当科に来院, 当時CRP 卅で肺部全体に紋理の増強あり, セファクロールを10日間使用して自覚症状も殆ど消失, CRP も+となっていた。セファクロール中止約6日目より咳嗽は再び強くなり, 喀痰も黄白色となった。CXD 500 mg 1日3回の投与で緩徐ながら, 赤沈, CRP ならびに自覚症状が

消失していった。喀痰には *H. influenzae* が証明された。

症例8 I.M. 58歳, ♂, 急性気管支炎

約2ヶ月前発熱, 咳嗽および喀痰をきたし, 近医で治療したが, その後時折, 発熱あり, 咳嗽および喀痰がつづくとのことで来院, 当時, 赤沈1時間87 mm, CRP 卅であった。

CXD 250 mg 1日3回4日間の投与により自覚症状は全く消失し, CRP も陰性化, 赤沈の軽度改善を認めた。なお, 初診時, 喀痰がうまく出ず検査不能であったが, 投与後の検出菌は *Klebsiella* および *P. aeruginosa* であり, これらが起炎菌であったかどうか不明である。

症例9 M.S. 29歳, ♀, 急性気管支炎

約2週間前より咽頭不快感があったが, 漸次咳嗽はげしくなり, 喀痰が粘稠となり増量してきた。本剤1日1.5 g 3日間の投与で一応症状は消失しているが, 喀痰には *H. influenzae* が証明されていた。

症例10 N.H. 61歳, ♀, 急性膀胱炎

2日前より全身倦怠感, 頻尿, 頭痛あり, 尿蛋白100 mg, 沈渣に無数の白血球を認め, 残尿感をも訴えた。CXD 1日750 mg, 6日間の投与により諸症状は全くなかった。尿中菌は *E. coli* であった。

症例11 H.T. 51歳, ♀, 慢性膀胱炎

高血圧症の患者で, 最近, 常に下腹部不快感あり, 尿量の減少を訴えた。尿蛋白弱陽性, 尿沈渣に白血球が多く認められ, 本剤1日750 mg, 4日間投与で症状は消失した。尿中菌は *S. epidermidis* であった。

症例12 S.N. 23歳, ♀, 慢性膀胱炎

胆のう症で通院中の患者で下腹部痛, 腰痛および残尿感を訴え, 慢性膀胱炎と診断(尿中菌: *S. epidermidis*)し, 本剤1日750 mg, 3日間の投与で症状は消失した(Table 3)。

以上12例の症例の臨床効果は, 全て有効であった。また, 食間に本剤を投与したもの(表中○印)7例と食後に投与したもの(△印)5例とに分けているが, 両群の間にはとくに効果についての差は認められなかった。なお細菌学的効果については全例外来患者のため, 投与後の検査のできないものも多く, 判定不能であった。副作用は1例にもみられなかった。また投与開始前後の臨床検査成績は Table 4 に示すとおりである。症例 No. 1で投与後の GOT, GPT 値が前値とくらべて上昇しているが, この症例は再生不良性貧血のためにフルオキシメステロンの投与を行っており, おそらくこれによる現象と考えられる。その他, 本剤によると思われる検査値の変動は全例に認められていない。

Table 3 Clinical trials with CXD

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Und. disease)	Isolated Organismus	Dairy dose (mg/day)	Duration	Clinical effect	Side effect
○ 1	Y. K.	23 f	Acute pharyngitis (Aplastic anemia)	<i>Haemophilus parainf.</i>	250 × 4	4	(+)	(-)
△ 2	Y. A.	16 f	Acute tonsillitis	Normal flora	250 × 3	4	(+)	(-)
○ 3	Y. H.	42 m	Chr. tonsillitis (Hepatopathy)	<i>S. aureus</i>	250 × 3	10	(+)	(-)
○ 4	M. I.	33 f	Acute bronchitis Pharyngitis	<i>K. aerogenes Enterobacter.</i>	250 × 3	5	(+)	(-)
○ 5	Y. K.	39 f	Acute bronchitis	Normal flora	500 × 3	5	(+)	(-)
○ 6	K. K.	15 f	Acute bronchitis Chr. tonsillitis	<i>S. aureus</i>	250 × 3	12	(+)	(-)
○ 7	S. S.	65 m	Acute bronchitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	500 × 3	11	(+)	(-)
△ 8	I. M.	58 m	Acute bronchitis	<i>K. aerogenes P. aeruginosa</i>	250 × 3	4	(+)	(-)
△ 9	M. S.	29 f	Acute bronchitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	500 × 3	7	(+)	(-)
△ 10	N. H.	61 f	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	250 × 3	6	(+)	(-)
○ 11	H. T.	51 f	Chr. cystitis (Hypertension)	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3	4	(+)	(-)
△ 12	S. N.	23 f	Chronic cystitis (Cholecystopathy)	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3	3	(+)	(-)

Between meals : ○, After meals : △

Table 4 Laboratory findings before and after CXD treatment

Case	Name	B and A	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	RBC × 10 ⁴	Hb (g/dl)	WBC	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
○ 1	Y. K.	B	19	15	7.3	395	12.7	4700	7	8.0
		A	35	45	7.1	389	12.7	5900	6	8.0
△ 2	Y. A.	B	10	3	4.2	490	12.9	6700	11	1.1
		A				457	12.0	5400		
○ 3	Y. H.	B	29	26	8.8	510	16.1	8200	12	0.9
		A				510	16.4	6000		
○ 4	M. I.	B	13	8	4.6	430	13.4	6000	19	1.0
		A	14	9	4.7	412	12.8	5100	22	0.9
○ 5	Y. K.	B	17	8	5.4	365	11.9	4100	13	0.9
		A	16	8	5.6	387	12.8	4400	12	0.9
○ 6	K. K.	B	27	29	8.7	445	12.0	8500	10	1.1
		A	15	9	8.5	474	12.8	7400	9	0.9
○ 7	S. S.	B	20	8	7.9	488	13.9	6600	13	1.7
		A	15	4	6.4	462	12.9	5200	15	1.2
△ 8	I. M.	B	16	7	7.6	428	13.3	5300	13	1.9
		A	19	12	7.3	407	12.7	4900	13	0.9
△ 9	M. S.	B	12	6	3.1	415	10.8	3200	15	0.9
		A	13	4	2.8	402	10.3	4100	16	0.9
△ 10	N. H.	B	38	20	7.4	501	14.8	5700	21	1.9
		A	21	9	6.7	447	13.2	6300	15	1.1
○ 11	H. T.	B	23	16	6.6	482	14.2	5800	18	1.1
		A				468	13.5	6200		
△ 12	S. N.	B A	13	6	4.9	448	13.0	9000	11	1.0

After meals : △, Between meals : ○ B : Before, A : After

考 察

今回、新しくスイス、チバガイギー社が開発した経口 Cephalosporin 系抗生剤、CXD の基礎的、臨床的検討を行った。

まず試験管内抗菌力について得られた成績についてみると、*S. aureus* に対しては本剤の抗菌力は Cefadroxil より劣るが、CEX とはほぼ同等と考えられる。

E. coli, *Klebsiella* および *P. mirabilis* に対しては、その MIC は CEX ならびに Cefadroxil と大差ないが、菌量が少ない時には CXD の MIC 値が低くなり、この点、臨床的応用における利点となるかも知れない。

従来の内服 Penicillin 剤や Cephalosporin 剤が食事により、その血中濃度が低くなるものが多いが、本剤にはそれが認められない⁴⁾といわれる。この点につき4名の健康成人につき cross over で比較検討した結果、食後投与では食間投与時より血中濃度のピークはやや遅れる傾向にあるが、その高さは大差がなく、総合的にみておそらく臨床効果についても食後投与で食前投与に劣らないであろうと考えられた。そこで臨床例を食後投与群

(5例)と、食間投与群(7例)とに分ち、その効果を検討したが、両群とも全例に効果がみられた。本剤による副作用あるいは臨床検査値の異常は1例にもみられなかった。

以上の成績から CXD は、経口 Cephalosporin 系抗生剤として、Cefadroxil あるいは CEX と比較して少なくとも同程度の有用性を持つものと考えられる。

文 献

- 1) ZAK, O. ; W. TOSCH, W. A. VISHER & F. KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methyl cepheps. Drugs Exptl. Clin. Res. 3 (1) : 11~20, 1977
- 2) 最小発育阻止濃度測定法 : Chemotherapy 16 : 98, 1968
- 3) 大久保滉, 岡本綾子 : 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定法—とくに帯培養法 band culture method について。日本臨床引 2 : 205, 1973
- 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA,

YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new derivative of cephalosporin recently developed by CIBA-GEIGY Co., was examined on its *in vitro* antibacterial activity, as well as on its blood levels and urinary excretion rates in humans. Some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows :

1) *In vitro* antibacterial activity against bacteria isolated from human infectious foci : MIC of the drug against *S. aureus* strains distributed from 1.6 to 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, their peak being located at 6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, similarly to cephalexin ; while cefadroxil showed higher MIC against these strains. CXD showed similar activity against *E. coli* to cephalexin, the peak being located at 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; while 100 \times dilution of the bacterial inoculum yielded remarkable descent of the former's MIC. MIC of CXD against *Klebsiella* strains distributed widely (<0.4~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), while those against *P. mirabilis* were over 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

2) Blood levels and urinary excretion rates in humans : The average peak plasma level of CXD four adult volunteers after single oral dosage of 500 mg in fasting was 11.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ one hour after the administration ; while same dosage to same volunteers after meal yielded an average peak plasma level of 14.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ two hours after the administration ; but, no significant difference of the peak concentration was found between both regimens. The average urinary excretion rate of the antibiotic during six hours after administration was 86.4% in fasting and 91.5% after meal respectively, although the excretion within initial two hours was larger in the fasting group.

3) Clinical trials : All of twelve patients with various infections acute bronchitis 6, tonsillitis 2, pharyngitis 1, and acute cystitis 3) responded at least fairly to the treatment with CXD (750~1,500 mg/day p.o., 4~12 days). No significant difference in its effectiveness was observed between the group administered in fasting and that of after meal dosages. All cases were good. Neither side effects nor changes in laboratory data attributable to the drug were observed in these patients. These results obtained should support the availability of CXD as on of the cephalosporin derivatives for oral use.