

Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・久保研二・川合 暲 英

高松 健次・河野 雅和

大阪市立大学医学部第一内科

(主任: 塩田憲三教授)

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について、臨床分離菌に対する抗菌力を測定し、併せて、内科系感染症に対する治療効果を検討した。

低接種菌量により測定した病巣分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の CXD に対する感受性分布のピークは、3.12 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にそれぞれ認められ、*S. aureus* に対する CXD の抗菌力は CEX とほぼ同等、*P. vulgaris* に対する CXD の抗菌力は CEX よりやや劣るが、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する CXD の抗菌力は CEX の抗菌力のほぼ2倍強いことが認められた。

急性咽頭炎7例、急性気管支炎4例、感染を伴った気管支喘息1例、急性膀胱炎1例、計13例に CXD を1日750 mg (1例のみは1,500 mg) 投与し、有効10例、やや有効2例、無効1例の成績を得た。副作用はとくに認められなかった。

スイス CIBA-GEIGY 社において合成された新経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) 7 β -[D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid^{1)~4)} について臨床分離菌に対する抗菌力を Cephalexin (CEX) と比較するとともに、内科系感染症に対する治療成績を検討したので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 31株、*E. coli* 31株、*Klebsiella* 26株、*P. mirabilis* 30株、*P. vulgaris* 15株の CXD に対する感受性を測定し、同時に測定した CEX に対する感受性と比較した。なお標準菌株として、*S. aureus* 209 PJC および *E. coli* NIH JC-2 に対する CXD と CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法に則り HIA (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は Trypticase Soy broth (Difco) 一夜培養菌液を原液のまま、その100倍希釈液の2段階について実施した。

2. 成 績

S. aureus 209 PJC に対する CXD の MIC は原液接種、100倍希釈液接種ともに1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CEX の MIC は原液接種で1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100倍希釈液接種で

0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

E. coli NIH JC-2 に対する CXD の MIC は原液接種、100倍希釈液接種ともに6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、一方 CEX の MIC は原液接種、100倍希釈液接種ともに12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の CXD および CEX に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*S. aureus* の感受性分布のピークは CXD に対しては原液接種で6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、100倍希釈液接種では3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEX に対する感受性分布のピークと差が認められなかった。*E. coli*, *Klebsiella* ならびに *P. mirabilis* の CXD に対する感受性分布のピークは原液接種の場合、それぞれ25 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEX に対する感受性分布のピークとの間に差は認められなかったが、100倍希釈液接種の場合には、CXD に対する感受性分布のピークは、それぞれ6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、CEX に対する感受性分布のピーク12.5 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に比べて低い値を示した。*P. vulgaris* 15株中14株は原液接種時、100倍希釈液接種時、ともに CXD に対して100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、CEX に対しては15株中9株は、12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ の感受性が認められた。

各菌種別の個々の菌株の CXD と CEX に対する感受性相関は Fig. 1~5 に示したとおりである。

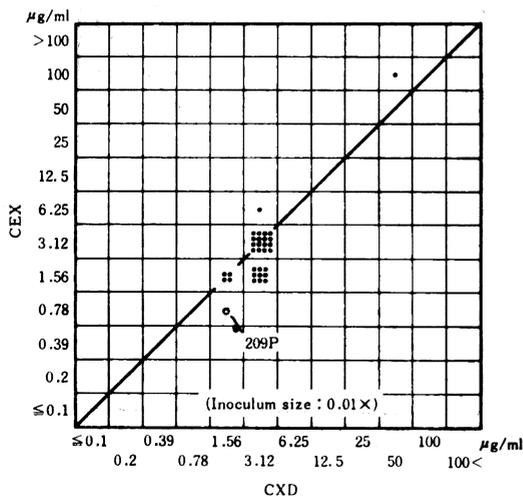
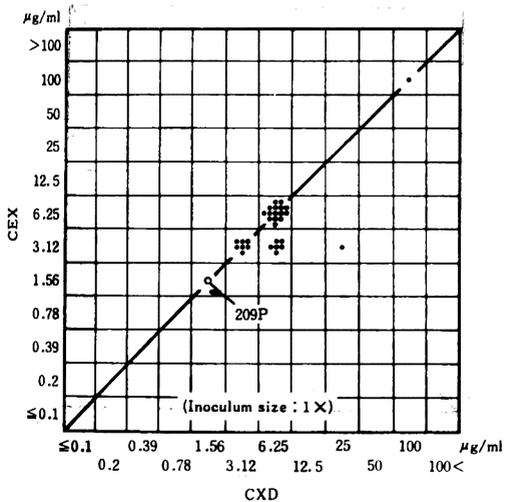
Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to CXD and cephalixin

Organism	Antibiotic	Inoculum* size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i>	CXD	1 \times 0.01 \times					4	7 26	22		1		1	
	CEX	1 \times 0.01 \times					13	14 16	15 1	1			1 1	
<i>E. coli</i>	CXD	1 \times 0.01 \times						5	22	7 2	10 1	1 3	4	
	CEX	1 \times 0.01 \times						1	2	9 4	14 22	3 1	1 2	1
<i>Klebsiella</i>	CXD	1 \times 0.01 \times						3 17	10 5	9 2	2		1	
	CEX	1 \times 0.01 \times						5	15 18	6 1	3		1	
<i>P. mirabilis</i>	CXD	1 \times 0.01 \times							10	20 11	2 1	1 1		7 7
	CEX	1 \times 0.01 \times							1	19 20	1 1		1	8 8
<i>P. vulgaris</i>	CXD	1 \times 0.01 \times								1 1				14 14
	CEX	1 \times 0.01 \times								1	3	4	1 1	13 6

* 1 \times : Non-diluted pre-culture, 0.01 \times : 100 \times diluted preculture

Fig. 1 Sensitivity correlogram between CXD and cephalixin

— *S. aureus* —



II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和54年1月より2月にかけて当内科および関連施設外来を受診した急性咽頭炎7例、急性気管支炎4例、感染を伴った気管支喘息1例、急性膀胱炎1例、計13例にCXDを投与した。

Table 2 に CXD 投与対象症例の疾患名、原因菌、CXD 投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

CXD の投与は、症例11は1回量 500 mg 宛、他の症

例はすべて1回量 250 mg 宛、1日3回、毎食後に経口投与した。

治療効果の判定に際して、CXD 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を示し、3日以内に殆んど全ての症状の消失した場合を有効、CXD 投与により症状の改善を示したが、症状消失に4日以上を要した場合をやや有効、CXD 投与によっても症状の改善の認められない場合を無効と臨床効果を判定した。なお、CXD 投与による原因菌の消長を基として、細菌学的効果を判定した。

Fig. 2 Sensitivity correlogram between CXD and cephalaxin

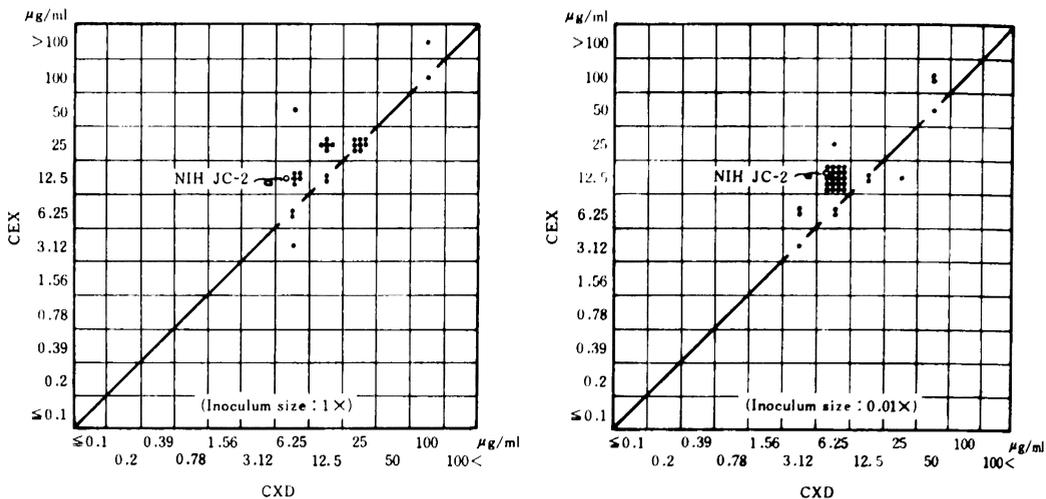
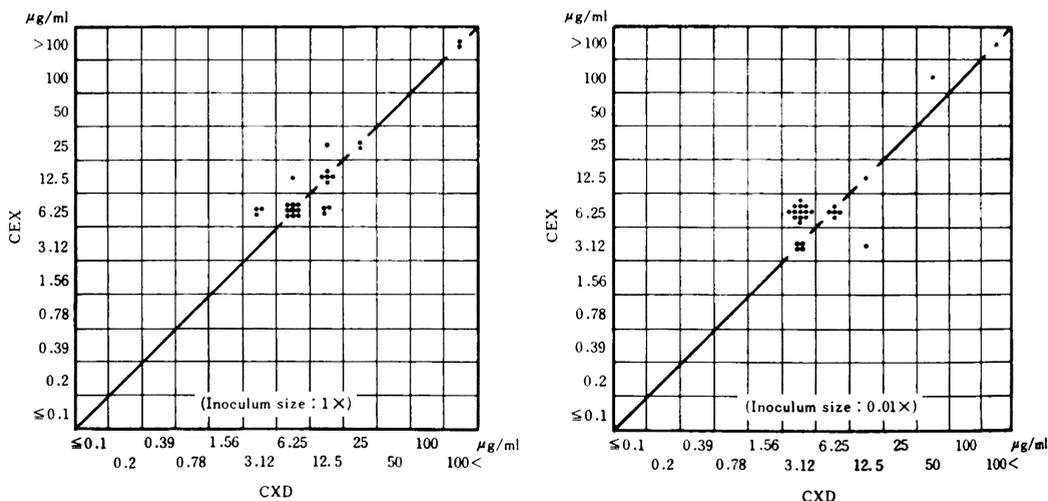
— *E. coli* —

Fig. 3 Sensitivity correlogram between CXD and cephalaxin

— *Klebsiella* —

副作用有無の判定は、自他覚症状出現の有無をもって行った。なお、今回の CXD 投与量はすべて少量かつ、短期間のため CXD 投与に伴う臨床検査値の変動についてはとくに検討を行わなかった。

2. 成績

CXD 投与により得られた臨床効果は Table 2 に示したとおり、急性咽頭炎では 7 例中有効 5 例、やや有効 2 例、急性気管支炎 4 例中 3 例有効、1 例無効、感染を伴った気管支喘息の 1 例は有効、急性膀胱炎の 1 例は有効

の成績であった。

CXD 投与前、原因菌を確認し得た症例は 3 例のみであったが、急性気管支炎の *Klebsiella* と急性膀胱炎の *E. coli* はともに消失、急性気管支炎の *H. influenzae* は、CXD 投与後の菌検索を行い得なかった。

なお、CXD 投与により、臨床的にも細菌学的にも効果を収め得た *Klebsiella* による急性気管支炎 (症例 9) は、CXD 投与前、Ampicillin の投与により一時軽快したが Ampicillin 投与中止後症状再燃をみていた患者で

Fig. 4 Sensitivity correlogram between CXD and cephalixin

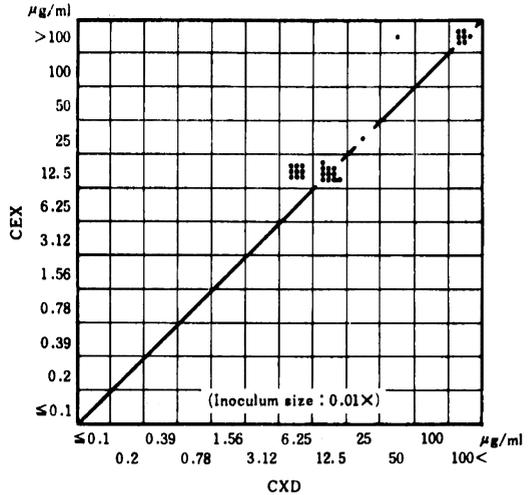
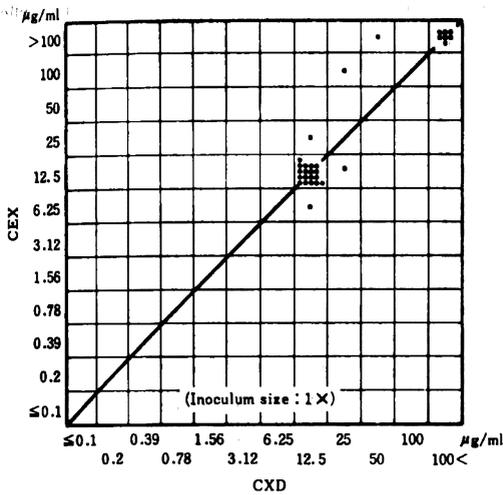
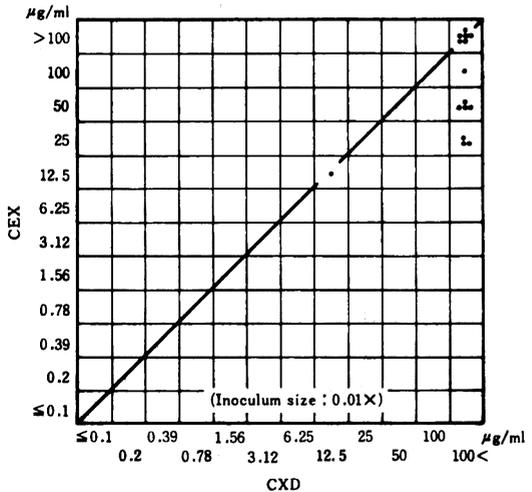
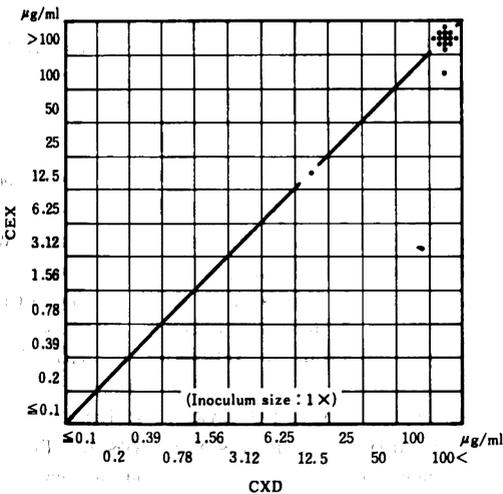
— *P. mirabilis* —

Fig. 5 Sensitivity correlogram between CXD and cephalixin

— *P. vulgaris* —

あり、一方、CXD 無効であった *H. influenzae* による急性気管支炎（症例11）は CXD 中止後 Amoxicillin の投与に変更し、有効の成績を得た。

以上13症例において、いずれも自他覚的副作用は全く認められなかった。

III. 総括ならびに考按

既存の経口セファロスポリン系抗生物質、Cephalexin や Cefradine に比して *in vitro* ならびに *in vivo* 抗

菌活性が強いことが特徴とされている CXD^{2)~4)} について検討を加えた。

臨床分離菌の CXD に対する感受性分布を測定し、同時に測定した CEX に対する感受性分布の成績と比較した。*S. aureus* に対する CXD と CEX の抗菌力には殆んど差が認められなかったが、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* は CEX より、CXD の方が1段階濃度で発育が阻止される菌株が多く、とくに接種菌量の少ない場合に、この傾向が強く認められた。すなわち *E. coli*,

Table 2 Clinical results with CXD

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Administration of CXD	Clinical effect	Bact. effect	Side effect
1	13	f	Acute pharyngitis	—	?	mg days 250×3×3	Good	?	—
2	19	m	"	—	?	"	Fair	?	—
3	34	f	"	—	?	"	Good	?	—
4	43	f	"	Aortitis syndrome	?	"	Good	?	—
5	46	m	"	Gastric ulcer	?	"	Fair	?	—
6	61	f	"	—	?	"	Good	?	—
7	28	f	"	Gall stone	?	"	Good	?	—
8	29	m	Acute bronchitis	—	?	"	Good	?	—
9	24	m	"	—	<i>Klebsiella</i>	"	Good	Eradicated	—
10	33	f	"	—	?	"	Good	?	—
11	16	m	"	—	<i>H. influenzae</i>	500×3×3	Poor	?	—
12	16	m	Infected bronchial asthma	Bronchial asthma	?	250×3×5	Good	?	—
13	52	f	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i>	250×3×3	Good	Eradicated	—

Klebsiella, *P. mirabilis* に対する CXD の抗菌力は CEX の抗菌力よりすぐれていることが認められた。なお *P. vulgaris* は、接種菌量の少ない場合 CXD よりも CEX に対して高い感受性を示す菌株が数株存在した。

急性咽頭炎 7 例、急性気管支炎 4 例、感染を伴った気管支喘息 1 例、急性膀胱炎 1 例に CXD を主として 1 日 750 mg 3 回に分けて経口投与し、効果と副作用を検討した。今回 CXD の投与対象とした症例はいずれも軽症例であった。なお、急性咽頭炎のうちの 3 例（症例 1～3）は鼻汁、鼻閉塞などの症状からウィルス感染の可能性が強く示唆され抗菌剤投与の適応としてやや不適当とも考えられる症例であった。このように対象とした症例の多くは、かなり自然治癒傾向を示す可能性の多い疾患であったため、CXD の効果判定は、投薬開始後きわめて速やかに症状の改善を示し、3 日以内に殆んど全ての症状が消失した場合を有効、症状消失に 4 日以上を要した場合はやや有効と判定することとした。この結果、気道感染症 12 例中有効 9 例、やや有効 2 例、無効 1 例、尿路感染症 1 例は有効の成績が認められた。なお、急性気管支炎で 1 日 1,500 mg 投与にもかかわらず無効であった 1 例は *H. influenzae* による感染であり、本剤の抗菌スペクトラムから考えて、当然の結果とも考えられた。今回の CXD 投与量は 1 日 750 mg、3 日間ときわめて少量短期間のため、投与前後における臨床検査値の比較を実施しなかったが、少なくとも自他覚症状にのみ限り、CXD 投与に伴う副作用は何ら認められなかった。

CXD は経口剤であり、その投与対象は中等症状以下に限定されると考えられるが、以上得られた成績より、少なくとも軽症感染症に対しては 250 mg 宛 1 日 3 回の投与により、かなりの治療効果が得られるものと考えられた。

（本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会総会において発表した）

文 献

- 1) CASTANER, J. & A. C. PLAYLE: CGP-9000. *Drugs of the Future* 2: 574~578, 1977
- 2) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KARDOLFER & 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) ZAK, O.; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER: Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methylcephems. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3: 11~20, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

FUMIO MIKI, KENJI KUBO, MICHIHIDE KAWAI,

KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

The First Department of Internal Medicine,
Osaka City University Medical School (Director : KENZO SHIOTA)

The antibacterial activity of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) against clinical isolates was microbiologically determined, and also its therapeutic efficacy in infections in the field of internal medicine was studied.

The peak of susceptibility which CXD has shown, with a small inoculum size, against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, and *P. vulgaris* isolated from pathological specimens was distributed at 3.12 μ g, 6.25 μ g, 3.12 μ g, 6.25~12.5 μ g and above 100 μ g per ml, respectively. The antibacterial action of CXD against *S. aureus* was almost equal to that of CEX. Despite its less potent activity than CEX against *P. vulgaris*, CXD was proven to be about twice more active than CEX against *E. coli*, *Klebsiella*, and *P. mirabilis*.

A dose of 750 mg of CXD daily (For one case, 1,500 mg daily was given) was administered to a total of 13 cases consisting of 7 cases of acute pharyngitis, 4 cases of acute bronchitis, 1 case of bronchial pneumonia associated with infection and 1 case of acute cystitis. The clinical responses obtained by this drug were effective in 10 cases, slightly effective in 2 and ineffective in the remaining 1 case. Any specific adverse reactions were not observed.