

Cefroxadine (CGP-9000) の臨床的検討

後東俊博・滝下佳寛・香西勝人

仁井昌彦・田村正和・螺良英郎

徳島大学医学部第3内科

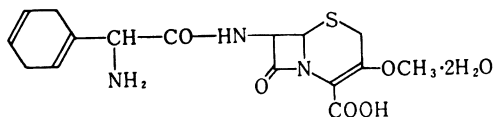
内科領域で経験した各種感染症19例に対して Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を経口投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用と血液、肝、腎機能におよぼす影響について検討した結果以下の成績を得た。

- 1) 効果判定の対象となった上気道、肺感染症8例中、総合効果判定で著効3例、有効4例、無効1例の成績を得た。細菌学的には、投与前検出された *Haemophilus influenzae* は投与後7日ですべて(4例中4例)消失し本菌に対する有効性の大きいことが示唆された。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては無効であった。
- 2) 腎・尿路感染症に対しては6症例中著効3例、有効2例、無効1例であり、細菌学的には、*E. coli* (3例)、*Staphylococcus epidermidis* (2例) はすべて消失した。
- 3) 呼吸器、尿路感染症以外の感染症3例(歯肉膿瘍、皮下膿瘍、胆道感染症)に本剤を投与し、著効1、有効2であった。
- 4) 投与全症例19例中、効果判定の対象となった17例で、著効7(41%)、有効8(47%)、無効2(12%)であり有効率は88%であった。
- 5) 副作用に関しては、19症例中臨床的に認められたものはなく、検査上2例に軽度の好酸球増多を認めたのみであり、投与前すでに存在した肝・腎機能障害や基礎疾患に対して何ら悪影響をおよぼすことはなく安全性にとむ薬剤と考えられた。

は じ め に

3-methoxy-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylic acid を D-2 (1,4-cyclohexadienyl) glycine でアセチル化した新しい経口セファロsporin系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) (Fig. 1) は、既存の経口セファロsporin剤より、より強い殺菌力を有しかつ毒性が低い。

Fig. 1 Chemical structure of CXD



グラム陽性菌および陰性菌に対して広域スペクトルを有し、殺菌、溶菌作用は CEX より強い。かつ経口投与で速やかに高い血中濃度が得られ、生体内で代謝されることなく活性のまま主として尿中に排泄されることなどが特徴としてあげられる¹⁾²⁾。

内科領域における各種感染症例に対して本剤を使用した成績を報告する。

対象および方法

対象は、徳島大学第三内科の入院患者および外来受診患者のうち感染症状を有する男7例、女12例の計19例である。年齢、体重などを一括して Table 1 に示す。19例中9例は次の基礎疾患を有している。糖尿病1、子宮癌1、高血圧1、慢性腎炎2、前立腺肥大1、脳血管障害1、SLE 1、甲状腺機能低下症1。SLE 例では維持量として長期にわたりプレドニゾンが15mg/日使用されている。

感染症の病型分類では (Table 1)、上気道および下気道感染症9例(急性咽喉頭炎3、慢性気管支炎4、気管支拡張症1、肺炎を疑ったが後に肺結核と判明した症例1)、腎尿路感染症7例(急性膀胱炎4、慢性膀胱炎1、急性腎盂腎炎1、急性膀胱炎を疑ったが確診が得られなかったもの1)、その他の感染症としては、歯肉膿瘍1、皮下膿瘍1、胆のう炎1であった。

原因菌の検索は15例について行った。上気道、肺感染症では、 α -*Streptococcus*、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa* などが検出され、Case 4で

Table 1 Cases of infection treated with CXD

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Medication (g × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Overall effect	Side effect	Underlying disease
1	T. K.	68	f	45	Acute pharyngolaryngitis	Unknown	0.75 × 7	(++)	(?)	+	Eosino- philia	Diabetes mellitus
2	K. H.	69	f	50	Acute pharyngolaryngitis	<i>α-Streptococcus</i>	0.75 × 5	(++)	(?)	+	(-)	(-)
3	H. H.	46	f	60	Acute pharyngolaryngitis	<i>α-Streptococcus</i>	0.75 × 7	(++)	(?)	+	(-)	Portiocancer
4	S. Y.	45	m	45	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.5 × 10	(-)	<i>H. influenzae</i> (disappeared) <i>P. aeruginosa</i> (unchanged)	-	(-)	(-)
5	T. S.	72	m	50	Chronic bronchitis	<i>α-Streptococcus</i> , <i>E. coli</i>	0.75 × 14	(++)	(?)	+	(-)	(-)
6	A. Y.	64	f	48	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	(-)
7	S. S.	49	f	46	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	(-)
8	T. Y.	49	m	56	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	(-)
9	O. H.	69	f	42	Pulmonary tuberculosis	<i>Mycobact. tub.</i>	0.75 × 7	—	—	—	(-)	(-)
10	K. T.	38	f	44	Acute cystitis	<i>S. epidermidis</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	Eosino- philia	(-)
11	S. K.	47	f	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	Essential hypertension
12	N. S.	62	m	54	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	Prostata hypertrophy
13	K. H.	69	f	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.5 × 7	(++)	<i>P. morganii</i> (replaced)	+	(-)	Chronic nephritis
14	N. K.	66	f	51	Chronic cystitis	Unknown	0.75 × 7	(-)	(?)	-	(-)	Hypothyroidism
15	K. M.	52	f	44	Acute cystitis (susp.)	<i>S. epidermidis</i>	0.75 × 7	—	—	—	(-)	Chronic nephritis
16	K. T.	40	m	56	Acute pyelonephritis (susp.)	<i>S. faecalis</i>	1.0 × 7	(++)	(?)	+	(-)	(-)
17	M. Y.	65	m	46	Gingival abscess	<i>S. aureus</i>	0.75 × 7	(++)	(++)	+	(-)	Cerebrovascular disorder
18	O. A.	38	f	45	Subcutaneous abscess	Unknown	0.75 × 7	(++)	(?)	+	(-)	SLE
19	K. M.	35	m	77	Cholecystitis	Unknown	0.75 × 3	(++)	(?)	+	(-)	(-)

Table 2 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases except for urinary tract infection

Clinical effect

- ++ : Disappearance of clinical manifestations
- +
 : Disappearance of either clinical symptoms or examinations
-
 : No disappearance of clinical manifestations

Bacteriological effect

- ++ : Negative return of etiologic microbes
- +
 : Decrease of number of etiologic infectious agents or superinfection
-
 : Etiologic organisms were unchanged

Cumulative effect

	Clinical effect	Bacteriological effect
	++	++
++ (Excellent)	++	++
+	+	+
- (Poor)	-	-

は後2者の混合感染が疑われた。Case 9からは、喀痰中結核菌が陽性に認められた。腎・尿路感染症では、*E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* が認められたが、Case 15, 16からはいずれも尿定量培養にて菌数は $1 \times 10^3/\text{ml}$ であり、急性膀胱炎症状を示したCase 15の起炎菌は不明に終わっている。なおこれら尿路感染症例においては、いずれにも尿路カテーテルなどの処置は行っていない。その他の感染症例で、歯肉膿瘍例からは、*Staphylococcus aureus* が検出された。

CXDの投与はすべて経口的に行い原則として1日量750 mg(分3, 食後投与)を7日間投与したが、症例により500 mg~1,500 mg/日を3~14日間投与した。投与総量は最小2.25 gから最大15 gであった。

効果の判定は、急性および慢性膀胱炎は、UTI薬効評価基準に従い、著効、有効、無効の三段階で判定し、他の感染症については判定基準をTable 2に示すごとく、自・他覚的所見および検査所見、細菌学的効果を指標とし、総合効果を、著効、有効、無効の3段階で判定した。Table 1に示す19症例のうちCase 9は肺結核と診断されたため、Case 15では、急性膀胱炎が疑われたものの尿細菌検査で、*Staphylococcus epidermidis* が $1 \times 10^3/\text{ml}$ しか検出されなかったため確定診断がなされず、この2症例は効果判定から除外し、結局17症例が効果判定の対象となった。

副作用に関しては主として造血臓器、肝機能、腎機能におよぼす影響をみた。自・他覚的症狀、所見に加うるに一般検血、血清transaminase, BUN, Creatinineなどについて可能な限り投与前後で検査し、判定資料と

した。

成 績

上気道および肺感染症例9例(Case 1~Case 9)のうちCase 4を除く8症例に本剤を750 mg/日投与した。効果判定の対象となった8症例中7例が有効と判定された(Table 1)。臨床症状および細菌学的効果を含めた総合効果判定では、著効8例中3例、有効8例中4例、無効8例中1例であった(有効率88%)。無効例は多量の膿性痰を認めた気管支拡張症例(Case 4)であり、喀痰中細菌検査の結果、*Haemophilus influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染が疑われ、本剤を1.5 g/日、10日間投与した。細菌学的には、*Haemophilus influenzae* は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* は不変であり、自・他覚的症狀、所見は全く改善されなかった。気管支・肺感染症例中4例に *Haemophilus influenzae* を認めたが、これらはすべて本剤投与により消失し、本剤の *Haemophilus influenzae* に対する除菌効果が優れていることが示唆された。

腎・尿路感染症：急性膀胱炎4例(Case 10~13)、慢性膀胱炎1例(Case 14)、腎盂腎炎1例(Case 16)に本剤を投与した。Case 15は臨床的には急性膀胱炎が最も疑われたが、細菌学的には尿中 $1 \times 10^3/\text{ml}$ の *Staphylococcus epidermidis* が検出されたため確定診断にいたらず効果判定から除外した。急性膀胱炎4例にあっては、本剤最小投与症例(Case 13, 500 mg/日)を含めて臨床症状、所見はすべて著効を示した。細菌学的にも投与前に認められた *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* はすべて消失したが、Case 13では、起炎菌である *E. coli* は消失したものの薬剤投与後7日目の細菌学的検査にて *Proteus morganii* が $1 \times 10^3/\text{ml}$ 認められ、菌交代現象によるものと考え総合効果は有効とした。急性膀胱炎4例中著効3例、有効1例であった。無効例は慢性膀胱炎(Case 14)であり、起炎菌は不明であるが、基礎に甲状腺機能低下症があり、糖尿著しく本剤投与前に投与されたNA, AMPCのいずれにも無効であった。本剤を1,000 mg 7日間投与したが、症状、糖尿ともに全く改善が得られなかった。Case 16は悪感を伴う中等度発熱、下腹部不快感、腰痛を主訴として来院、尿細菌検査では *Streptococcus faecalis* が $1 \times 10^3/\text{ml}$ 認められた。CRP 4+, 赤沈の亢進などから腎盂腎炎を疑い、本剤を1 g, 7日間投与することにより臨床症状、検査所見の著しい改善を認め有効と判定した。腎尿路感染症例中効果判定の対象となった6例中3例が著効、2例に有効、1例が無効と判定された(効果判定は急性およ

Table 3 Laboratory findings of each case before and after CXD administration

Case		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
		T.K	K.H	H.H	S.Y	T.S	A.Y	S.S	T.Y	O.H	K.T	S.K	N.S	K.H	N.K	K.M	K.T	M.Y	O.A	K.M
RBC (×10 ⁴)	B *	393	404	424	549	328	366	507	477	410	438	nd	446	389	178	375	435	318	461	460
	A	378	nd**	nd	586	nd	381	453	451	390	450	442	nd	386	136	nd	418	337	529	429
Hb (g/dl)	B	12.4	13.5	13.6	17.2	10.0	10.9	15.7	15.1	13.9	7.1	nd	13.9	11.6	6.0	11.3	13.4	12.0	13.6	14.7
	A	12.4	nd	nd	17.7	nd	11.3	14.3	14.4	13.0	7.2	13.8	nd	12.4	5.8	nd	13.3	12.5	14.9	14.0
Ht (%)	B	36	38.7	37.3	48.3	30.8	31.5	45.4	42.3	39.1	25.9	nd	40.8	33.6	18.0	32.8	37.8	33.0	40.2	40.9
	A	34.0	nd	nd	52.5	nd	33.4	40.6	39.7	37.2	26.8	41.5	nd	33.4	16.0	nd	37.3	35.0	45.6	32.8
WBC	B	8400	13200	4000	5900	8300	4000	6000	8400	5000	4500	nd	6400	5800	9100	8800	6600	8500	10200	9600
	A	8500	nd	nd	8000	nd	4000	5900	5500	4600	5900	5200	nd	5600	9200	nd	4300	6500	10400	5100
Eosinocyte (%)	B	2	1	3	nd	1	5	1	4	4	1	nd	1	6	2	10	0	2	2	0
	A	6	nd	nd	nd	nd	5	1	4	4	9	nd	nd	9	0	nd	4	1	0.5	6
GOT (K.U.)	B	23	9	21	16	16	15	485	12	nd	19	nd	22	28	65	20	23	13	19	105
	A	28	nd	nd	8	21	17	418	23	nd	19	19	23	30	72	nd	nd	26	nd	20
GPT (K.U.)	B	20	9	29	9	6	8	412	9	nd	7	nd	21	14	38	10	24	17	10	129
	A	24	nd	nd	6	9	12	389	18	nd	8	11	38	16	41	nd	nd	33	nd	63
Al-P (K.A.U.)	B	8.4	6.2	8.0	5.4	4.7	5.9	17.0	5.2	nd	5.6	nd	2.9	6.1	6.6	4.4	8.1	4.0	4.6	9.6
	A	7.3	nd	nd	7.0	6.8	7.5	14.3	4.8	nd	6.4	4.7	3.7	6.1	5.0	nd	nd	4.4	nd	7.3
BUN (mg/dl)	B	15.0	15.3	13.6	12.7	10.1	8.0	15.0	17.3	nd	8.8	nd	10.6	9.3	35.0	13.5	11.8	22.0	12.6	11.9
	A	15.0	nd	nd	9.9	nd	15.7	16.0	16.1	nd	8.2	nd	nd	9.6	32.0	nd	nd	20.0	nd	15.0
Creati. (mg/dl)	B	1.0	1.0	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9	1.2	nd	0.8	nd	0.9	0.9	2.0	0.8	0.9	1.0	0.7	1.1
	A	1.0	nd	nd	0.8	nd	0.7	0.8	1.0	nd	0.8	nd	nd	0.6	2.1	nd	nd	0.9	nd	1.0
Urine protein	B	(-)	(-)	(±)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	nd	(-)	(±)	(±)	(+)	(±)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
	A	(-)	nd	nd	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	nd	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)

* B : Before treatment ** nd : not done
A : After treatment

び慢性膀胱炎については、UTI 薬効評価基準に従った。

呼吸器、尿路感染以外に3例の感染症例に対して本剤を投与した。Case 17は歯肉膿瘍例で膿中から *Staphylococcus aureus* が検出され治療により臨床症状も消失し、細菌学的にも菌の消失がみられ著効と判定した。Case 18はSLEの経過中に右足関節外側に皮下膿瘍を形成(熱感、腫脹、軽度疼痛を伴う)した症例である。本例においては原疾患治療のためステロイド剤(Prednisolone 15 mg/day)が併用されているが、維持量でありしかも長期にわたり同量使用されているため効果判定の対象とした。750 mg/日、7日の投与で治療したため起炎菌は検出されていないが、有効と判定した。Case 19も同様症状所見より胆道感染を疑い本剤投与による改善が著明に認められたため有効と判定した。

以上19症例に本剤を投与し、効果判定の対象となった17例中著効7例(41%)、有効8例(47%)で17例中15例に有効(有効率は88%)であり2例(12%)は無効であった。

副 作 用

投与に伴う自・他覚的な副作用とともに、造血機能、

肝、腎機能を中心に本剤投与による影響をみた (Table 3)。本剤投与前、後で検査したものは、血液検査13例肝機能12例、腎機能10例であった。

症状、所見上本剤によると考えられる副作用は皆無であった。検査所見上 Case 1 と Case 10に軽度の好酸球増多を認めた (Case 1 : 2→6%, 総数で170/cmm→510/cmm, Case 10 : 1→9%, 総数で45/cmm→590/cmm) 以外特記すべきものはなかった。これらの2症例においても好酸球増多に随伴して発疹などのアレルギー症状の発現は認められなかった。本剤投与時すでに肝機能異常が存在した症例が3例 (Case 7, 14, 19) あり、特に Case 7 では GOT 485 KU, GPT 412 KU の高値を示したが、いずれにも本剤投与による増悪は認められていない。同様に Case 14では、本剤投与前 BUN が35mg/dl と高値を示したが、本剤投与による増悪はみられていない。また何らかの基礎疾患を有する症例が19症例中9例にあったが、本剤の投与はこれら基礎疾患に対して何ら悪影響をおよぼすことはなかった。

考 案

CXD を内科領域の感染症例19例に投与し、効果判定の対象となった17例中15例に有効性を認め、有効率88%

であった。勿論薬剤の効果を判定する場合、対象例の年齢、基礎疾患や重症度などの背景因子、投与量や投与回数、期間がすべて同一でなくては、同レベルでの厳密な効果判定は出来ない。とくに内服製剤の場合、外来通院治療可能な症例に投与されることが多いため、注射用製剤に比して対象となる疾患が比較的軽症であったため有効率が高かったと考える。上気道・肺感染症において喀痰中の起炎菌を同定することは、常在菌の混入のため困難なことが多いことは以前よりよく指摘されるところであり、われわれの得た成績でも8例中起炎菌が推定されたのは4例であり (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*)、4例は起炎菌不明あるいは投与前後の菌検索がなされていない。正確な菌検索が行われていれば著効に加えてよい症例が含まれていると考える。

本剤は、*in vitro* において、*Haemophilus influenzae* に対する MIC は比較的高値を示すとされるが、われわれの症例4例では、すべてに *Haemophilus influenzae* の消失を認めている。そのメカニズムは不明であるが、*in vivo* においてはかなり有効に作用した結果と考えられ、今後検討されるべき問題を含んでいる。また本剤は従来のセファロスポリン系内服薬に比してより抗菌力の強いことが特徴でもあるが、最小 500 mg/日から 750 mg/日で効果をえたことは注目される。

副作用に関しても検査所見上2例に軽度の好酸球増多を認めた以外何ら重篤なものはなく、投与前に肝機能障害を示した3症例(最高 GOT 485 KU, GPT 412 KU)、あるいは、腎機能障害を示した1例 (BUN, 35 mg/dl) への投与においても増悪の傾向はみられず、また9例に何らかの基礎疾患を認めたが、これらに対しても特に影響をおよぼすことはなく、安全な薬剤と考えられた。

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) 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
- 3) 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

CLINICAL EVALUATION OF CEFROXADINE (CGP-9000)

TOSHIHIRO GOTO, YOSHIHIRO TAKISHITA, KATSUHIKO KOHZAI,
MASAHIKO NII, MASAKAZU TAMURA and EIRO TSUBURA

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima
University, School of Medicine, Tokushima, Japan

Clinical effectiveness of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new synthetic cephalosporin, were studied in 19 cases of various types of adult infections. These infections consisted of 9 cases of acute or chronic upper or lower respiratory tract infection, 7 cases of acute or chronic urinary tract infection and 3 of others.

CXD were given to the patients 1,500~500 mg/day orally (mostly 750 mg/day).

Clinical effectiveness were observed about 7 days. The cumulative efficacy including clinical effect and bacteriological effect was observed 15 out of 17 cases (88%). Excellent result obtained in 7, good in 8, and poor in 2 cases.

It was remarkable that this antibiotics revealed efficacy on *Haemophilus influenzae* infection.

Side effects such as eosinophilia, were noted in 2 cases. However there were no serious adverse reactions in our study.

It is concluded that CXD might be effective in rather mild cases of respiratory or urinary tract infections.