

Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的、臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・柳瀬敏幸

九州大学第一内科

新しく開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質である Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について、その抗菌力、腎不全時の血中濃度、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討した。

九大第一内科入院患者由来の菌株について、CXD の MIC を測定した。接種菌量が 10^8 cells/ml のとき $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは *S. aureus* 63%, *S. faecalis* 0%, *E. coli* 8%, *K. pneumoniae* 70% で、 10^6 cells/ml ではそれぞれ 75%, 20%, 80%, 91% で、その他の *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* は 10^6 cells/ml のときでも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。これらの成績を CEX と比較すると、 10^8 では CEX にやや劣るが、 10^6 ではむしろややよいものであった。

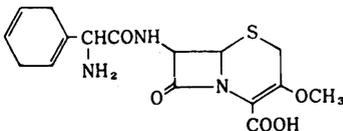
腎不全患者の 250 mg 内服による血中濃度は内服 1 時間後に 20.1 、4 時間後 $26.0 \mu\text{g/ml}$ と非常に高値となり、排泄が遅延し、8 時間後も $10.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

肺炎 2 例、気管支炎 7 例、上気道炎、副鼻腔炎、頸部リンパ節炎、麦粒腫各 2 例、胆道感染症 1 例、腎盂腎炎からの敗血症 1 例、腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 7 例の計 28 例に、CXD を 1 日 $750 \sim 1,500 \text{ mg}$ 、3~35 日間使用し、著効 9 例、有効 10 例、やや有効 6 例、無効 3 例であった。起炎菌として *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* が多かった。副作用としては何ら認められなかった。

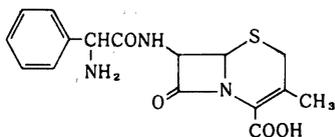
1. はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は新しく開発された経口用の Cephalosporin 系抗生物質である。Cephalexin と大きく異なるところは、Fig. 1 のごとく Cephalexin の 3 位の CH_3 基が OCH_3 基に置換されているが、その抗菌力は Cephalexin よりも強力で、とくに殺菌に要する時間の短いのが特長といわれている。

Fig. 1 Chemical structure of CXD and CEX



Cefroxadine (CXD)



Cephalexin (CEX)

そこで、われわれもこの CXD について、抗菌力、吸収・排泄、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無など、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

2. 材料および方法

2.1. 抗菌力測定

主として昭和52年4月から昭和53年6月までの間に、九大第一内科の入院患者の尿、咽頭粘液、喀痰、血液などから分離された、*S. aureus* 16株、*S. faecalis* 5株、*E. coli* 25株、*K. pneumoniae* 23株、*Enterobacter* sp. 25株、*S. marcescens* 6株、*Citrobacter* sp. 4株、*P. aeruginosa* 24株について、日本化学療法学会標準法により CXD と Cephalexin (CEX と略) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。その際、接種菌液はトリプトソイ・ブイヨン (栄研) の一夜増菌培養原液 (10^8 cells/ml) と滅菌生理食塩水による100倍希釈液 (10^6 cells/ml) とを用いた。

2.2. 血中濃度および尿中排泄量測定

CXD を使用して有効であった尿路感染症 (S.I.) 例で、1 日 750 mg 、16 日間使用の投薬中止直前の時期に血中濃度および尿中排泄量を測定した。症例は56歳の主婦で、血清尿素窒素量 32 mg/dl 、血清クレアチニン量 2.4

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CXD	16	10 ⁸						1 (6.3)	9 (62.5)	3 (81.3)	2 (93.0)		1 (100)
		10 ⁶				2 (12.5)	1 (18.8)	9 (75.0)		1 (81.3)	3 (100)		
CEX	16	10 ⁸					1 (6.3)	4 (31.7)	7 (75.0)	1 (81.3)	2 (93.8)	1 (100)	
		10 ⁶					5 (31.3)	7 (75.0)	1 (81.3)	1 (87.5)	2 (100)		

(): Cumulative percentage

mg/dl, クレアチニン・クリアランス19.4 ml/min, PSP 15分値0%, 120分値12.1%の腎不全患者であった。午前8時の内服時前, 内服後1, 2, 4, 6, 8時間後に約4 ml ずつ採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に内服前, 内服後1, 2, 4, 6, 8時間に排尿させ, その尿量を測定したのち, その一部を採取した。血清および尿の一部は-20°Cに保存したのち, CXD 濃度測定に供した。CXD の血中および尿中濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341を試験菌とする薄層カップ法によった。培地としてトリプトソイ寒天培地(栄研)を用い, *M. luteus* が10⁶ cells/mlに含まれるようにした。標準溶液の希釈にはpH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液および同緩衝液で2倍に希釈したコンセーラを用いた。検体の血清は同緩衝液で2倍に, 尿は100~500倍に希釈して測定した。

2.3. 臨床効果および副作用の有無

九大第一内科入院および外来患者の肺炎2例, 急性および慢性気管支炎7例, 上気道炎2例, 副鼻腔炎(再発を含む)2例, 頸部リンパ節炎2例, 皮膚化膿症2例, 胆道感染症, 腎盂腎炎による敗血症各1例, 急性膀胱炎6例, 慢性膀胱炎(合併例)1例, 急性腎盂腎炎1例, 後腹膜膿瘍に合併した尿路感染症1例の計28例にCXDを使用した。これらの症例の多くは何らかの基礎疾患を有するものであった。CXDの使用量は1日750 mgの3回分服を原則としたが, 基礎疾患や症状の程度に応じて1日1,000 mgの4回分服とした。1例のみ750 mgが無効であったため, 1日1,500 mgの3回分服を用いた。使用期間は4~15日間が多かったが, 1ヵ月以上におよぶものもあった。

臨床効果の判定は, 解熱をはじめとする自覚症状の改善と炎症局所所見の消失および起炎菌の消失をはじめとする検査成績の改善などによった。すなわち, 自覚症状および局所所見の改善, 起炎菌の消失, CRPの陰性化, 血沈促進や白血球増多の改善などの認められたものを

「有効」, なかでも1週間以内の投薬で有効であったものを「著効」, 自覚症状の改善はみられたが検査成績の完全な正常化が認められなかったものを「やや有効」, 自覚症状ならびに検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。

副作用の有無については, CXD 投薬前後の症状をよく聞くとともに, 投薬によって生じたと考えられる自覚症状の出現について尋ねた。また, 末梢血液像や GOT, GPT, アルカリ・フォスファターゼ (ALP), 血清総ビリルビンなどの肝機能検査および血清尿素窒素, 血清クレアチニン値などの腎機能におよぼす影響について, できるだけ定期的に検査して, その変動を観察した。さらに, CXD 使用中および中止時に, できるだけ直接キームス試験を施行した。

3. 成績

3.1. CXD の抗菌力

九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について, CXD の MIC を測定し, 同時に測定した CEX の MIC と比較した。

S. aureus 16株では Table 1 のごとく, 接種菌量が10⁸ のとき大部分が6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ で, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は10株, 62.5%にすぎなかったが, 10⁶ のときは12株, 75%が1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と1~2段階よくなった。CEX は10⁸ のとき12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが12株, 75%で CXD よりも優れていたが, 10⁶ のときは75%が3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で CXD と大差がなかった。

S. faecalis 5株では Table 2 のごとく, 10⁸ のとき25 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除いて100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であったが, 10⁶ のとき6.25の1株と50~100 $\mu\text{g/ml}$ で, わずかに抗菌力が認められた。CEX は10⁸ のときでも25 $\mu\text{g/ml}$ の1株のほかは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, CXD が僅かに優れていた。

E. coli 25株では Table 3 のごとく, 10⁸ のときはす

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CXD	5	10 ⁸									1 (20)		3 (80)	1 (100)
		10 ⁶							1 (20)			2 (60)	2 (100)	
CEX	5	10 ⁸										1 (20)		4 (100)
		10 ⁶									1 (20)		1 (40)	3 (100)

() : Cumulative percentage

Table 3 Susceptibility of *E. coli* to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CXD	25	10 ⁸								2 (8.0)	2 (16.0)	2 (24.0)	5 (44.0)	14 (100)
		10 ⁶							11 (44.0)	9 (80.0)	1 (84.0)	3 (96.0)		1 (100)
CEX	25	10 ⁸								1 (4.0)	4 (20.0)	12 (68.0)	5 (88.0)	3 (100)
		10 ⁶							3 (12.0)	16 (76.0)	5 (96.0)			1 (100)

() : Cumulative percentage

Table 4 Susceptibility of *Klebsiella* sp. to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CXD	23	10 ⁸							1 (4.3)	15 (69.6)	1 (73.9)		3 (87.0)	3 (100)
		10 ⁶						1 (4.3)	16 (73.9)	4 (91.3)	1 (95.7)		1 (100)	
CEX	23	10 ⁸							1 (4.3)	14 (65.2)	4 (82.6)	1 (87.0)	1 (91.3)	2 (100)
		10 ⁶							12 (52.2)	9 (91.3)	1 (95.7)			1 (100)

() : Cumulative percentage

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* sp. to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CXD	25	10 ⁸												25 (100)
		10 ⁶												25 (100)
CEX	25	10 ⁸												25 (100)
		10 ⁶												25 (100)

() : Cumulative percentage

Table 6 Susceptibility of *S. marcescens* to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CXD	6	10 ⁸											6 (100)
		10 ⁶											6 (100)
CEX	6	10 ⁸											6 (100)
		10 ⁶											6 (100)

(): Cumulative percentage

Table 7 Susceptibility of *Citrobacter* sp. to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CXD	4	10 ⁸											4 (100)
		10 ⁶									1 (25)	3 (100)	
CEX	4	10 ⁸											4 (100)
		10 ⁶										2 (50)	2 (100)

(): Cumulative percentage

Table 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CXD and CEX

Antibiotics	Strain No.	Inoc. size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CXD	24	10 ⁸											24 (100)
		10 ⁶											24 (100)
CEX	24	10 ⁸											24 (100)
		10 ⁶											24 (100)

(): Cumulative percentage

べて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上であり、しかも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 56% と多数であったが、10⁶ のときは 20 株、80% が 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX は 10⁸ のときに 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ が 17 株、68% となっており、CXD より数段階すぐれている成績であったが、10⁶ のとき 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 76% で、CXD の方がやや優るものであった。

Klebsiella sp. 23 株では Table 4 のごとく、10⁸ のとき多くが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、70% を占めていたが、100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上のものも 6 株、26% 存在した。しかし、10⁶ のときは大部分が 6.25 ないし 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEX は 10⁸ のとき大部分が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$

ml で、10⁶ のとき 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であるのに比べると、CXD がやや優る成績であった。

Enterobacter sp. 25 株、*S. marcescens* 6 株では Table 5, 6 のごとく、10⁸、10⁶ いずれでもすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、CEX と同様であった。

Citrobacter sp. 4 株では Table 7 のごとく、10⁸ のときは 100 以上であったが、10⁶ のとき 50~100 $\mu\text{g/ml}$ とやや抗菌力が認められた。CEX は 10⁶ のとき半数が 100 $\mu\text{g/ml}$ になるにすぎなかった。

P. aeruginosa 24 株では Table 8 のごとく、10⁸、10⁶ いずれでもすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と抗菌力がなく、CEX と同様であった。

Fig. 2 Serum concentration of CXD in a case of renal failure Case :
S. I. 56, f.

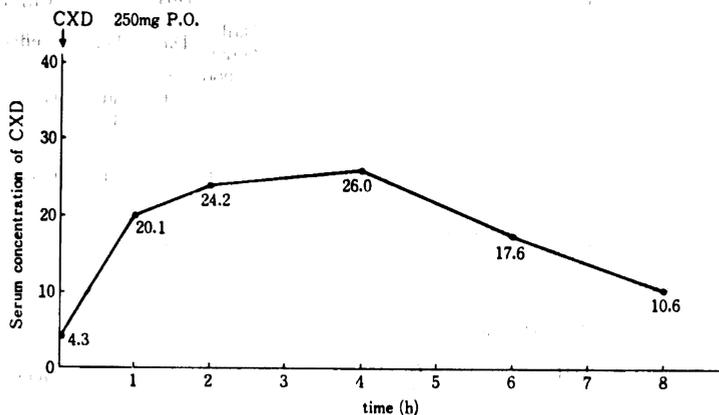


Table 9 Urinary excretion of CXD in a case of renal failure

Time	Before	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	Total
Urine volume (ml)	190	150	81	245	324	345	—
CXD concentration (mg/ml)	0.265	0.430	0.615	0.453	0.282	0.255	
Urinary excretion (mg)	50.4	64.5	49.8	110.9	91.4	87.9	404.5

3.2. 腎不全時の血中濃度と尿中排泄量

CXD を1日750 mg 使用中の腎不全 (S.I.) 例で、午前8時に250 mg 内服したときの血中濃度は Fig. 2 のごとく、内服時に前回までのものにより 4.3 $\mu\text{g/ml}$ の残存がみとめられ、内服1時間後には 20.1 $\mu\text{g/ml}$ と上昇し、2時間後 24.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 26.0 $\mu\text{g/ml}$ と徐々にあるがさらに上昇した。その後は減少して6時間後 17.6 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後もおお 10.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

そのときの尿中排泄量は、夜間尿 (内服時排尿) にも 0.265 mg/ml 含まれていたが、内服後から2時間までの尿に114 mg が排泄され、つぎの2時間は111 mg とほぼ同量が排泄されていた。さらに4~6時間後に91.4 mg、6~8時間後に88 mg が排泄され、全体で404.5 mg と内服量の 162% が排泄されていたことになった。

3.3. 臨床効果と副作用

九大第一内科入院および外来患者の28症例に CXD を1日750~1,000 mg、3~35日間使用した。なかには例外的に1日1,500 mg、17日間使用したものと、4ヵ月間といった長期間に亘って使用したのもあった。

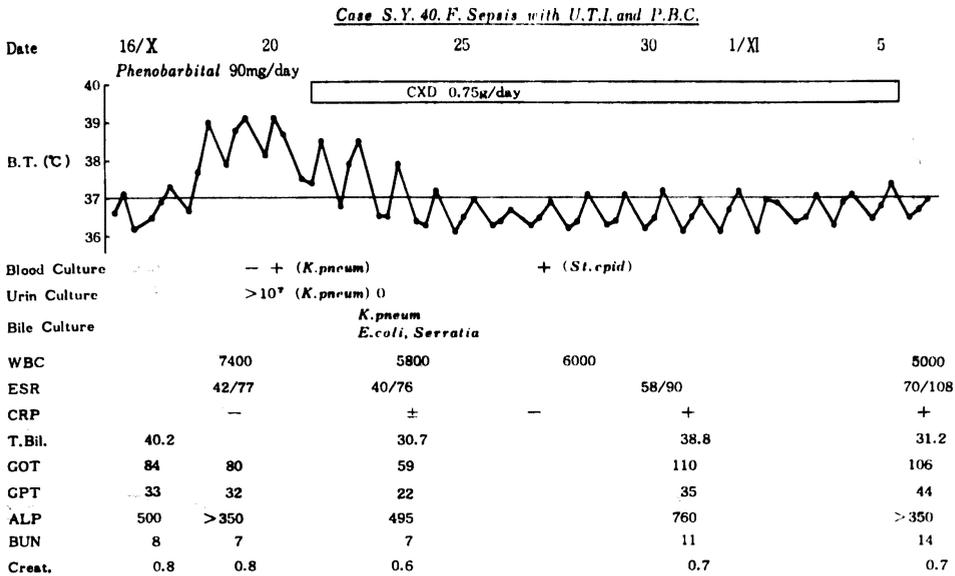
全体としての臨床効果は Table 10に表示したごとく、著効9例、有効10例、やや有効6例、無効3例であり、有効率は著効、有効合わせて67.9%、やや有効まで加えると89.3%であった。

疾患別に有効率をみると、*K. pneumoniae* による肺炎の2例はいずれも有効で、急性および慢性気管支炎の7例では、大部分が *H. influenzae* によるものであったが、著効1例、有効2例、やや有効3例、無効1例であった。これら下気道感染症に対する CXD の有効率は56%、やや有効まで入れると89%であった。とくに、*H. influenzae* の検出された汎細気管支炎の1例が無効であった。これに対して、上気道感染症の2例、および頸部リンパ節炎の2例と副鼻腔炎の2例の計6例では、*S. aureus* によるものが4例と多かったが、著効1例、有効3例、無効2例で、有効率は67%であった。麦粒腫の2例はいずれも著効であった。*K. pneumoniae* による胆道感染症が疑われた原発性胆汁性肝硬変症にはやや有効であった。また、これと同一症例であるが、Fig. 3に示すように、膿尿と発熱があり、尿および血液から *K. pneumoniae* が検出された例では有効であった。さらに、尿路感染症9例では、大部分が *E. coli* による急性炎症であったが、著効5例、有効2例、やや有効2例で、有効率は78%、やや有効を入れると100%とすぐれた臨床効果が得られた。やや有効と判定された2例のうち、1例は腎不全例で *P. aeruginosa* に菌交代現象がみられ、他の1例は小腸穿孔後の後腹膜下膿瘍が尿管に瘻孔形成した症例で難治性のものであった。

Table 10 Clinical results with CXD

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dose			Clinical effect	Side effect	Remarks
						Daily (mg)	Days	Total			
1. M. S.	75	f	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>K. pneumoniae</i>	1000 1000 750	22 50 50	22 50 37.5	Good	—	
2. T. Y.	59	f	Pneumonia	Hashimoto's disease Bronchial asthma SHD	<i>K. pneumoniae</i>	750	32	24	Good	—	
3. M. K.	70	f	Acute bronchitis	Angina pectoris Ureteral stone	<i>H. parainfluenzae</i>	750	8	6	Fair	—	
4. F. F.	58	f	Acute bronchitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i>	750	5	3.8	Excellent	—	
5. Y. A.	65	m	Acute bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1000	12	12	Good	—	
6. S. E.	72	f	Chronic bronchitis	SHD	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1000	28	28	Good	—	ABPC, CER resistant
7. S. K.	57	f	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	750	28	21	Fair	—	
8. K. O.	30	m	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	1000	11	11	Poor	—	
9. S. U.	52	f	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	750	35	26.3	Fair	—	
10. K. S.	30	m	Acute pharyngitis	—	<i>S. aureus</i>	750	7	5.3	Good	—	
11. N. O.	22	f	Acute tonsillitis	—	<i>H. influenzae</i>	1000	4	4	Excellent	—	
12. M. S.	30	f	Sinuitis	SLE	<i>S. aureus</i>	750 1500	9 17	6.8 25.5	Good	—	
13. M. S.	30	f	Sinuitis	SLE	<i>S. aureus</i>	1000	13	14.5	Poor	—	Relapsed after 6 months
14. T. T.	71	f	Lymphadenitis	Gingivitis	?	1000	8	8	Good	—	
15. M. H.	22	f	Lymphadenitis	Pharyngitis	<i>H. influenzae</i>	750	4	3	Poor	—	
16. F. K.	57	f	Hordeolum	Behçet's disease	<i>S. aureus</i>	750	7	5.3	Excellent	—	
17. S. N.	75	f	Hordeolum	Arteriosclerosis	?	750	3	2.3	Excellent	—	
18. S. Y.	40	f	Cholangitis	Primary biliary cirrhosis (P.B.C)	<i>K. pneumoniae</i>	750	12	8.8	Fair	—	
19. S. Y.	40	f	Sepsis	P.B.C. Pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	1000	15	15	Good	—	
20. S. I.	57	f	Acute cystitis	Renal failure Psychopathy	<i>E. coli</i>	750	8	6	Fair	—	<i>E. coli</i> 10 ⁸ → <i>P. aerug.</i> 10 ⁴ /ml
21. S. I.	57	f	Acute cystitis	Renal failure Psychopathy	<i>E. coli</i>	750	16	12	Good	—	
22. S. K.	46	f	Acute cystitis	Angina pectoris	<i>P. morganii</i>	750	7	5.3	Excellent	—	
23. H. O.	62	m	Acute cystitis	Chronic hepatitis Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	1000	5	5	Excellent	—	
24. T. S.	54	m	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. pyogenes</i>	750	7	5.3	Excellent	—	
25. S. M.	50	f	Acute cystitis	ASD+PH with CHF Bronchial asthma	<i>E. coli</i>	1000	7	7	Good	—	<i>E. coli</i> 10 ⁸ → <i>P. vulgaris</i> 10 ⁴ /ml
26. S. E.	72	f	Chronic cystitis	SHD	<i>E. coli</i>	1000	7	7	Excellent	—	Combined with case 6
27. T. T.	22	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	750	7	5.3	Excellent	—	
28. F. M.	21	m	Chronic pyelonephritis	Crohn's disease Retroperitoneal abscess	<i>K. pneumoniae</i>	750	17	12.8	Fair	—	

Fig. 3 Clinical course of case S. Y.



起炎菌別に有効率をみると、*S. aureus* 4例では著効1例、有効2例、無効1例で、有効率は75%であり、*E. coli* 7例では著効3例、有効3例、無効1例で、有効率86%、*K. pneumoniae* 6例では、有効4例、やや有効2例で、有効率は67%であった。また、*Haemophilus* 7例では、著効2例、有効1例、やや有効2例、無効2例で、有効率は43%と低かったが、やや有効まで入れると71%であった。その他の菌種では、*S. pyogenes*、*P. morganii* による尿路感染症例で著効であった。

副作用についてみると、自覚症状として訴えられたものは全くなく、検査成績にも Table 11にみられるように、著明な変化の認められたものはなかった。また、直接クームス試験の施行された18例では、すべて陰性であった。

4. 考 察

新しく開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質である CXD は構造的にも CEX と類似しており、広域性の殺菌作用を有したものとされている¹²⁾。そこで、教室入院患者からの臨床分離株について、その抗菌力 (MIC) を測定し、同時に CEX と比較した。その成績では、接種菌量が 10^8 cells/ml のときは *S. aureus* の大部分が $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で、*E. coli* はすべて $12.5 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上、*K. pneumoniae* の70%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ であって、他の *S. faecalis*、*Enterobacter*、*Serratia*、*Citrobacter*、*P. aeruginosa* といったものはほとんど $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、期待したほどの抗菌力がなく、むしろ

CEX の方がややよいような成績であった。しかし、接種菌量が 10^6 cells/ml になると、*S. aureus* は大部分が $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli*、*K. pneumoniae* の大部分が $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ となつて、CEX よりもむしろ少しよい成績であった。全国集計による抗菌力測定成績²⁾と比較すると、大学病院といった特殊施設のものであるためか、全体にやや悪い成績であった。

CXD の特長の一つが、CEX に比べて溶菌時間が短いといわれ、マウス感染実験での ED₅₀ は CEX の2~7倍といった報告があり¹⁾、CEX と同様に臨床に利用できるものと考えられる。

CXD の吸収、排泄については、われわれは腎不全症例の1例のみにしか検討できなかったが、正常成人では250 mg の内服で2時間後に $7.5 \mu\text{g/ml}$ 、500 mg の内服で1.5時間後に $17 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、半減時間は大体45分といわれている²⁾。われわれの腎不全例では前までの服薬により、内服前に $4.3 \mu\text{g/ml}$ あり、4時間後に $26.0 \mu\text{g/ml}$ のピークとなったが、すでに1時間後に $20.1 \mu\text{g/ml}$ となつており、8時間後も $10.6 \mu\text{g/ml}$ と CXD の排泄が遅延していた。この成績は金沢大泌尿器科のクリアランス値別の血中濃度曲線によく一致したものであった²⁾。しかも、この症例では尿中排泄も長時間かけると100%以上であった。

臨床応用したときの有効率は、著効・有効だけでみても尿路感染症は78%と高く、呼吸器感染症も上気道67%、下気道56%であり、まずまずの成績であった。そのほか敗血症、皮膚化膿症にも有効であった。これらの成

Table 11 Laboratory findings of cases treated with CXD (1)

Case	Age Sex	Test time*	Blood			ESR (1h/2h)	CRP	Liver function				Renal function		Urinalysis		Coombs	
			Hb	RBC	WBC			Ht	GOT	GPT	AL-P	LDH	T. Bil	BUN	Creat.		Prot.
1. M. S.	75, f	B A	11.6 9.8	394 401	9800 6000	90/133 47/ 82	+ -	21 41	17 26	108 129	182 259	0.3 0.3	16 14	0.9 0.9	± -	- -	- -
2. T. Y.	40, f	B A	14.4 15.0	460 474	10900 8000	18/ 41 12/ 20	+ ++	27 24	22 27	80 85	155 160	0.4 0.4	16 17	0.6 0.7	- ±	- -	- -
3. M. K.	70, f	B A	13.8 15.6	428 487	10900 7100	9/ 27 6/ 18	- +	40 37	22 30	145 150	234 250	0.4 0.4	25 24	1.0 1.1	+ ±	- -	- -
4. F. F.	58, f	B A	13.8 15.0	453 514	8100 11800	41/ 62 24/ 51	- -	25 30	27 43	60 74	200 293	0.3 0.3	11 11	0.7 0.7	- -	- -	- -
5. Y. A.	65, m	B A	15.4 14.5	484 429	10000 7200	59/ 87 42/ 60	+ -	30 26	30 29	137 130	165 193	0.6 0.3	14 11	0.7 0.9	- -	- -	- -
6. S. E.	72, f	B A	14.1	443	8900	33/ 73 41/ 71	+ +	28 40	12 18	108 106	165 165	0.4 0.4	22 26	0.9 1.1	± -	- -	- -
7. S. K.	57, f	B A	11.4 11.8	422 461	10700 10400	69/104 56/ 84	3+ 2+	22 22	15 24	87 95	150 170	0.3 0.4	11 12	0.6 0.6	- -	- -	- -
8. K. O.	30, m	B A	17.5 17.2	571 605	10500 8100	1/ 3 0/ 1	- +	30 25	22 15	65 63	180 210	0.7 0.4	10 14	0.9 1.0	- -	- -	- -
9. S. U.	52, f	B A	14.5 16.2	462 530	12800 9800	29/ 57 32/ 53	4+ 2+	18 16	7 5	70 93	164 160	0.6 0.4	8 9	0.6 0.6	- -	- -	- -
10. K. S.	30, m	B A				4/ 13 3/ 13	+ -	24	17	114	150	0.6	13	0.9	-	-	-
11. N. O.	22, f	B A	11.9 11.9	458 457	8700 5500	14/ 30 7/ 22	+ -	25 40	47 52	44 39	278 258	0.3 0.3	8 14	0.7 0.8	- -	- -	- -
12. M. S.	30, f	B A	12.0 12.6	420 415	8100 6200	100/120 8/ 16	+ -	19 11	13 16	61 51	132 104	0.4 0.4	15 15	0.6 0.6	± -	- -	- -
13. M. S.	30, f	B A	14.2	570	6900	6/ 18	-	27	18	45	130	0.4	21	0.8	-	-	-
14. T. T.	71, f	B A			7100 8200	16/ 41 7/ 19	± -	70 30	53 23	80 67	230 180	0.6 0.3	16 16	0.7 0.6	- -	- -	- -

*B : Before, A : After

Table 11 Laboratory findings of cases treated with CXD (2)

Case	Age Sex	Test time	Blood			ESR (1h/2h)	CRP	Liver function				Renal function		Urinalysis		Coombs		
			Hb	RBC	WBC			Ht	GOT	GPT	AL-P	LDH	T. Bil	BUN	Ceut.		Prot.	Sug.
15. M.H.	22, f	B A	12.8	425	6000		17/34	-	16	6	39	149	0.4	9	0.8	-	-	-
16. F.K.	57, f	B A	15.4 15.2	519 499	7200 8500		3/12 5/16	+	20 23	21 12	137 133	208 198	0.4 0.6	12.5 11	0.9 0.9	-	-	-
17. S.N.	75, f	B A	13.7	467	4700		6/20	-	8	19	62	208	0.8	15	1.0	-	-	-
18. S.Y.	40, f	B A	9.6 9.3	331 359	7200 6000	31 31	68/100 44/74	+	155 137	105 93	1140 1000	282 293	22.5 20.0	11 12	0.6 0.7	-	-	-
19. S.Y.	40, f	B A	10.5 10.1	363 401	7400 5000	35 32	42/77 70/108	-	80 106	32 44	500 285	295 285	20.4 30.0	7 14	0.8 0.7	+	-	+
20. S.I.	57, f	B A	9.1 8.5	316 288	10500 8600	34 26	66/108 44/60	3+	28 17	12 8	55 56	150 145	0.2 0.2	56 40	2.6 2.4	+	+	+
21. S.I.	57, f	B A	8.3 9.8	266 330	9200 10000	26 32	83/123 19/43	3+	31 23	15 15	48 50	145 136	0.2 0.2	37 32	2.2 2.4	+	+	+
22. S.K.	46, f	B A	11.5	522	4500	38	9/21 4/13	-	184 35	200 34	105 70	210 160	0.8 0.8	36 10	1.2 0.7	+	+	+
23. H.O.	62, m	B A	14.6	411	19100 9500	43	35/64	2+	47 39	31 22	100 97	165 135	0.5 0.6	17 15	1.0 0.9	+	+	+
24. T.S.	54, m	B A	18.0 16.5	520 496	10000 8500		20/44 6/21	2+	21 38	25 45	70 65	180 244	1.1 0.6	16 13	1.2 0.9	+	+	+
25. S.M.	50, f	B A	12.0 14.0	450 460	6700 5300	42 47	5/15 6/14	-	41 32	19 15	65 73	190 190	2.4 1.5	18 23	0.7 0.8	-	-	-
26. S.E.	72, f	B A	14.1	443	8900		33/77 31/71	+	28 40	12 18	108 106	165 165	0.4 0.4	22 26	0.9 1.1	+	-	+
27. T.T.	22, f	B A	14.0 14.4	606 466	12900 6200	41 39	16 16/34	4+	10 11	12 15	53 56	162 153	0.7 0.3	13 8	1.0 0.7	+	+	+
28. F.M.	21, m	B A	12.9 13.9	382 456	12000 8500	43 43	32/77 18/47	5+	27 38	61 56	124 125	246 165	0.6 0.7	7 7	1.0 1.0	+	+	+

績を全国集計と比較してみると²⁾、呼吸器感染症87%、尿路感染症86%となっており、われわれの成績がやや劣っていた。

起炎菌別にみて、*H. influenzae* による呼吸器感染症が多くなっており、有効率を下げる要因となっているが、これに有効なもの43%にあったことは、これまでの CEX などには考えられなかったことで、*H. influenzae* に対する CXD の MIC が 6.25 (10^8 cells/ml) ~ 12.5 (10^8 cells/ml) にピークがある²⁾ことを立証していると思われる。

副作用として、発疹、胃腸症状などの出現と臨床検査

値で GOT, GPT の上昇などが少数例に認められているが²⁾、われわれにほとんど経験されておらず、使い易い薬剤と思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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 OF CEFROXADINE (CGP-9000)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and TOSHIYUKI YANASE
1st Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a new orally active cephalosporin antibiotic. Its antibacterial activity, blood level in patients with renal insufficiency and clinical efficacy were studied.

The MICs of CXD against strains clinically isolated from inpatients at the 1st Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University were measured. At the inoculum size of 10^8 cells/ml, those strains showing MIC of 12.5 μ g/ml or below were 63% of *S. aureus*, 0% of *S. faecalis*, 8% of *E. coli* and 70% of *K. pneumoniae*. At 10^6 cells/ml, they were 75%, 20%, 80% and 91%, respectively. Other organisms such as *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *P. aeruginosa* were susceptible only at 100 μ g/ml or up at 10^6 cells/ml. Compared with CEX, CXD was slightly weaker at 10^8 cells/ml, but slightly stronger at 10^6 cells/ml in antibacterial potency.

The serum level of CXD in a patient with renal insufficiency who was given 250 mg p.o. was 20.1 μ g/ml at 1 hour and 26.0 μ g/ml at 4 hours after administration, showing delayed elimination from the body. It was still 10.6 μ g/ml at 8 hours later.

Twenty-eight cases consisting of 2 patients with pneumonia, 7 with bronchitis, 2 with inflammation of the upper respiratory tract, 2 with paranasal sinusitis, 2 with inflammation of the cervical lymphnode, 2 with hordeolum, 1 with biliary tract infection, 1 with sepsis due to pyelonephritis, 2 with pyelonephritis, and 7 with cystitis were treated with CXD in daily doses of 750~1,000 mg for 3~35 days. The drug was excellent in 9 cases, effective in 10, slightly effective in 6 and in-effective in 3. The main causative organisms were *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. aureus*. No adverse side-effects occurred.