

Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・玉置公俊・山本真志
井手政利・永武 毅・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

永塚道夫・永岡百合子
釜石市民病院内科

高木善三郎・吉田 博・本間一男
大原綜合病院内科

林 雅人・沢口常康
平鹿綜合病院内科

伊藤 亜司
竹田綜合病院内科

新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) につき Cephalexin (CEX) と対比させて基礎的・臨床的研究を行った。呼吸器病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* に対する本剤の MIC ピーク値は CEX より 2 倍優れていたが, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対しては CEX とほぼ同様であった。本剤 20 mg/kg 投与によるラット臓器内濃度は投与 2 時間後にピークに達し, 腎 (16.0 $\mu\text{g/ml}$), 血清, 肝, 肺の順で高く, 投与 4 時間後でも腎に 11.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認め, CEX と比較して本剤はより長い臓器内維持が示された。ヒトに本剤 500 mg を空腹時投与した場合血清中濃度ピークは投与 30 分~1 時間後に認められ (9.7~14.1 $\mu\text{g/ml}$), 食後 30 分投与では 1 名で 1~2 時間後 (12.3 $\mu\text{g/ml}$) に, 他の 1 名で 4 時間後 (14.8 $\mu\text{g/ml}$) にピークがみられ個体差が顕著であった。CEX 500 mg 食後 30 分投与では血清中濃度ピークは 2~3 時間後 (8.7~11.7 $\mu\text{g/ml}$) に認められた。CEX と比較して本剤の尿中濃度は高く, 尿中への排泄は速やかで, 回収率は高率であった。本剤の治験成績では, *H. influenzae* 感染を含む呼吸器感染症 19 例における有効率は 95% (肺炎 10 例中有効 9 例, 1 例判定不能), 尿路感染症 4 例における有効率は 100% で, 両者において高い有効率を得た。副作用としては 24 例中 3 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが投与中止後正常に復しており, 本剤の高い安全性が示唆された。

結 言

1972年スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らによって合成された新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質である Cefroxadine (CGP-9000, CXD) (7-[D-2-Amino-2-(1,4-Cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylic acid) は 3 位に methoxy 基を有し, このことが本剤の構造上の大きな特徴となっている¹⁾。本剤のグラム陽性菌・陰性菌に対する抗菌スペクトラムは広く, その作用は殺菌的・溶菌的で, マウ

ス実験感染においては既存の経口 Cephalosporin 系薬剤に比較して ED₅₀, LD₅₀ の値から本剤の感染防禦効果は高く, より弱毒性であることが報告されている^{2)~4)}。

このたび私どもは Cephalexin (以下 CEX) と対比させて臨床分離株に対する本剤の抗菌力を検討するとともに, ラット臓器内濃度, ヒト血清中, 尿中濃度および尿中回収率を測定して体内動態を研究し, さらに呼吸器および尿路感染症を主とした臨床症例に本剤を投与し, その有用性と副作用発現の有無について検討したので報告する。

研究方法

1. 抗菌力の測定

喀痰内細菌定量培養法⁵⁾⁶⁾により呼吸器感染症患者の喀痰から 10^7 /ml以上に分離された病原性の明確な *Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) 15株, *Streptococcus pneumoniae* (以下 *S. pneumoniae*) 54株, *Escherichia coli* (以下 *E. coli*) 9株, *Enterobacter species* (以下 *Enterobacter sp.*) 11株, *Klebsiella pneumoniae* (以下 *K. pneumoniae*) 27株, *Haemophilus influenzae* (以下 *H. influenzae*) 59株を研究対象とし, 対比薬剤として CEX を用いた。

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会感受性測定法⁷⁾に準じて寒天平板希釈法により測定した。菌種別の測定用培地として, *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *K. pneumoniae* に HI Agar, *S. pneumoniae* に 5%馬血液加 HI Agar, *H. influenzae* に 5%消化血液加 BHI Agar を用い, 10^8 cells/ml の菌液の1白金耳接種とした。

2. ラット臓器内濃度

実験動物として Wistar 系ラット雄, 体重約 100 g を 1群3匹として用いた。本剤 20 mg/kg をエーテル麻酔下に経口投与した後経時的に脱屠殺し, 血液, 肺, 肝, 腎を摘出採取した。血液は 4°C で凝固させ血清を分離して検体とし, 肺, 肝, 腎はそれぞれの臓器に対して2倍量の 1/15 M Phosphate Buffer Solution (PBS) (pH 7.2) を加えて, Universal homogenizer (日本精機) を用いて乳化しそのまま検体とした。

濃度測定の検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 (以下 *M. luteus* ATCC 9341) を用い, 測定法としては SL-15 (栄研) による薄層カップ法を用いた。標準曲線はヒトプール血漿および 1/15 M PBS (pH 7.2) 希釈系の2本作成し, 血清中濃度測定にはヒトプール血漿希釈系を, 他臓器内濃度測定には PBS 希釈系を用いた。

CEX についても, ラットに 20 mg/kg を経口投与し, 同様に処理した。培地は Antibiotic Medium 11 (Difco) を用い, 検定菌, 濃度測定法, 希釈系に関しては本剤と同様である。

3. 健康成人における血清中, 尿中濃度と尿中排泄

体重約 50 kg の健康な男性 3名を用い, 1群2名として本剤 500 mg (カプセル) 空腹時, 食後 30分投与, CEX 500 mg (カプセル) 食後 30分投与を行い血清中, 尿中濃度および尿中排泄量を測定した。空腹時投与群には朝食前に投薬し, 検体採取終了時まで絶食とした。食後投与群には約 510 cal の朝食を摂取せしめ, 30分後に投薬した。

両薬剤の濃度測定はラット臓器内濃度測定法に準じて行い, 検定菌は *M. luteus* ATCC 9341, 培地は Antibiotic Medium 11 を用いた。標準曲線と希釈系列は, 血清中濃度測定にはヒトプール血漿により, 尿中濃度測定には 1/15 M PBS (pH 7.2) により作成した。

4. 臨床症例の検討

呼吸器感染症, 尿路感染症を主たる対象として本剤の投与を行った。投与量は原則として 1日 0.75~1.5 g とし, 投与方法は毎食後および就寝前服用の 3~4 分割投与とした。投与期間は 14日以内で症状の経過に応じて決定することとした。

有効性の判定は次の基準により行った。

著効 (Excellent): 起炎菌が消失し, 臨床症状および検査所見の改善が速やかで, かつ著しく, 発熱を伴う症例では 48時間以内に解熱したもの。

有効 (Good): 起炎菌が消失し, 臨床症状および検査所見の改善がみられたもの。

やや有効 (Fair): 起炎菌の減少, あるいは臨床症状および検査所見の軽度改善の何れかが認められたもの。

無効 (Poor): 起炎菌の消失または減少も臨床症状および検査所見の改善も認めなかったもの。

起炎菌不検あるいは不明の症例については上記規準に準じてその有効性を判定した。

副作用に関しては, 自, 他覚的症候, 所見の有無とともに, 本剤投与前後の血液, 血清生化学検査成績につき検討した。

成 績

1. 抗菌力

呼吸器感染症由来の病原菌に対する抗菌力の結果を Fig. 1~3 に示す。グラム陽性菌についてみると, *S. aureus* 15株に対する本剤の MIC は 3.13~12.5 μ g/ml に分布し, ピーク値は 6.25 μ g/ml で CEX (1.56~12.5 μ g/ml に分布) とほぼ同様であった。*S. pneumoniae* 54株に対する本剤の MIC は 0.39~12.5 μ g/ml に分布し, ピーク値は 1.56 μ g/ml で CEX (1.56~25 μ g/ml に分布) のピーク値 3.13 μ g/ml に比較して 2倍優れていた。グラム陰性菌では, *E. coli* 9株に対する本剤の MIC は 6.25~50 μ g/ml に分布し, ピーク値は 6.25 μ g/ml であった。CEX の MIC は 7株が 12.5 μ g/ml, 2株が 50~100 μ g/ml に分布して二峰性を示し, ピーク値で比較すると, 本剤が 2倍優れていた。*Enterobacter sp.* 11株に対する本剤の MIC は 6.25~25 μ g/ml, 100 μ g/ml 以上の二峰性に分布し, 11株中 4株に耐性が認められた。CEX においても MIC は 6.25~12.5 μ g/ml, 50 μ g/ml 以上に分布する二峰性を示し, 11株中 8株に

Fig. 1 Susceptibility of various clinical isolates to Cefroxadine and Cephalexin (Inoc. size : 10⁶/ml)

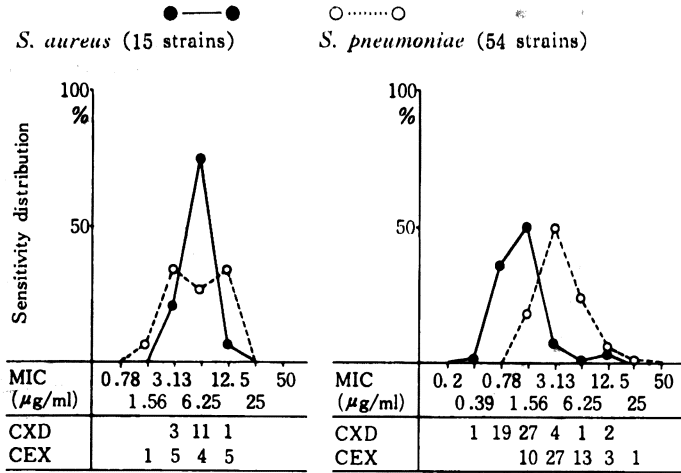
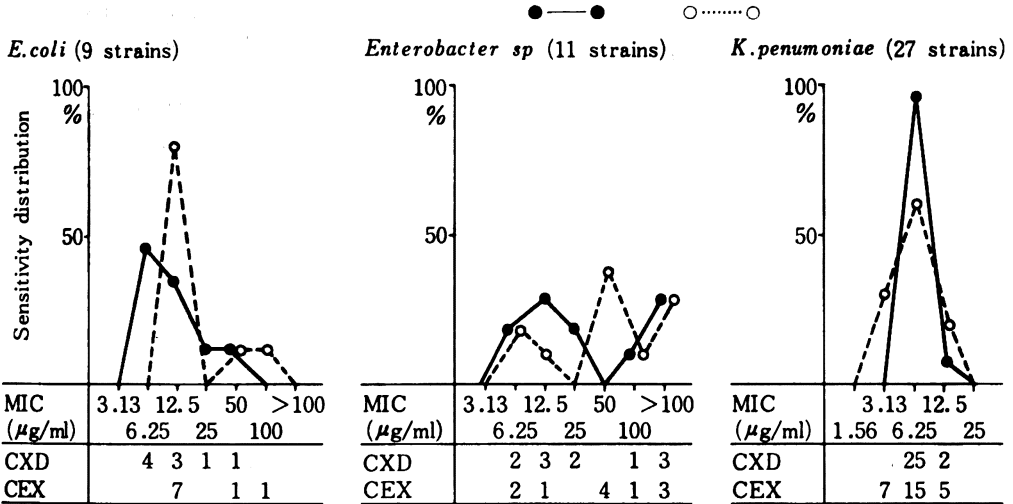


Fig. 2 Susceptibility of various clinical isolates to Cefroxadine and Cephalexin (Inoc. size : 10⁶/ml)



耐性がみられた。*K. pneumoniae* 27株に対する本剤のMICは6.25~12.5 µg/mlに分布, CEXのMICは3.13~12.5 µg/mlに分布し, ピーク値はともに6.25 µg/mlであった。*H. influenzae* に対しては本剤のMICは6.25~50 µg/mlに, CEXのMICは3.13~50 µg/mlに分布し, ピークは両者とも12.5 µg/mlであった。

2. ラット臓器内濃度

濃度測定に用いた標準曲線を Fig. 4, 5 に示す。ヒトプール血漿希釈系, 1/15 M PBS 希釈系ともに変曲点を有する直線となっているが, 各直線部分の相関係数は

0.99以上でよい直線関係を示している。

Fig. 6 に示す如く, 本剤の臓器内濃度のピークは投与2時間後にあり, 腎 (16.0 µg/ml), 血清 (4.8 µg/ml), 肝 (3.3 µg/ml), 肺 (1.8 µg/ml) の順であった。腎においては投与4時間後でも11.2 µg/ml, つまりピーク値の70%の濃度が認められ, 一方, CEXのピークは投与1時間後にあり, Fig. 7 に示す如く腎 (88.1 µg/ml), 肝 (10.0 µg/ml), 血清 (9.0 µg/ml), 肺 (2.9 µg/ml) の順に高く, 4時間後における腎中濃度は7.7 µg/ml (ピーク値の8.7%) で, これらの成績から本剤は CEX

Fig. 3 Susceptibility of clinically isolated *H. influenzae* to CXD and CEX

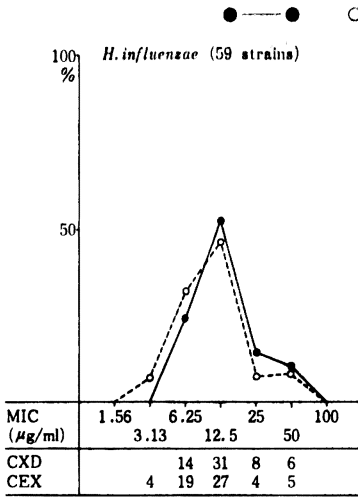


Fig. 4 Standard curves of CXD

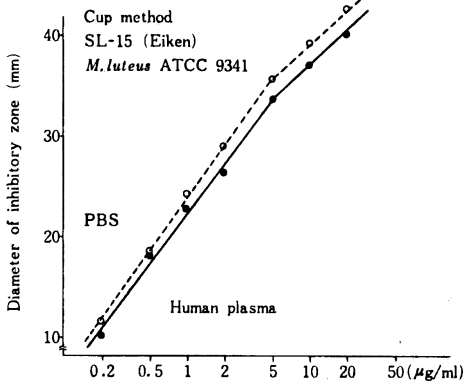


Fig. 5 Standard curves of CEX

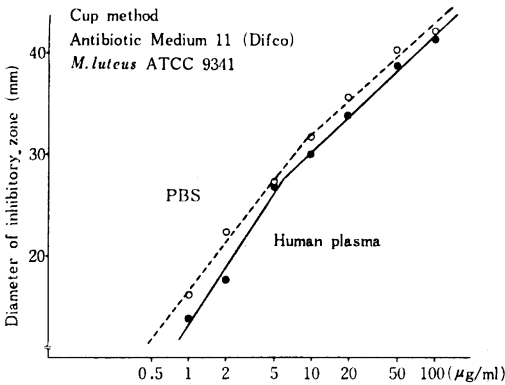


Fig. 6 Tissue concentrations of CXD in rats 20 mg/kg P.O. (n=3)

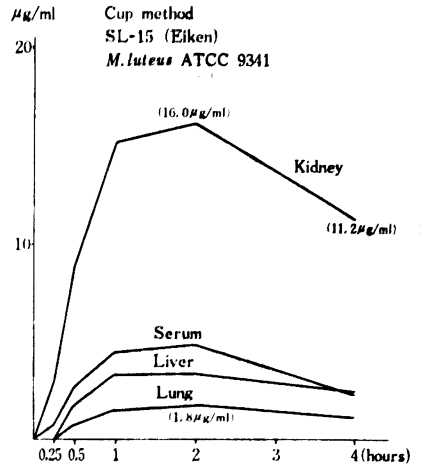


Fig. 7 Tissue concentrations of CEX in rats 20 mg/kg P.O. (n=3)

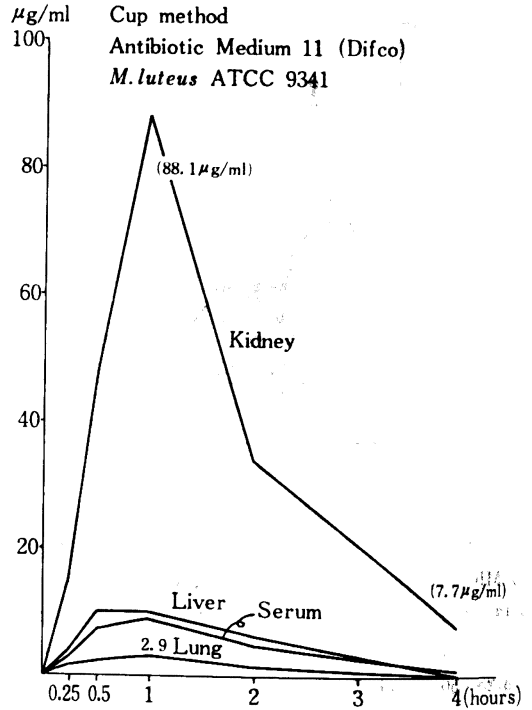


Fig. 8 Serum concentration of CXD (500 mg) with or without food and CEX (500 mg) with food

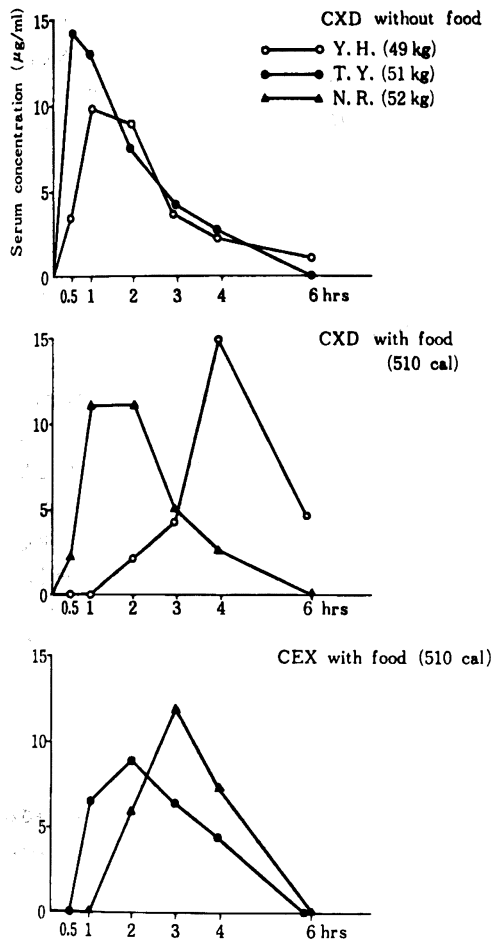
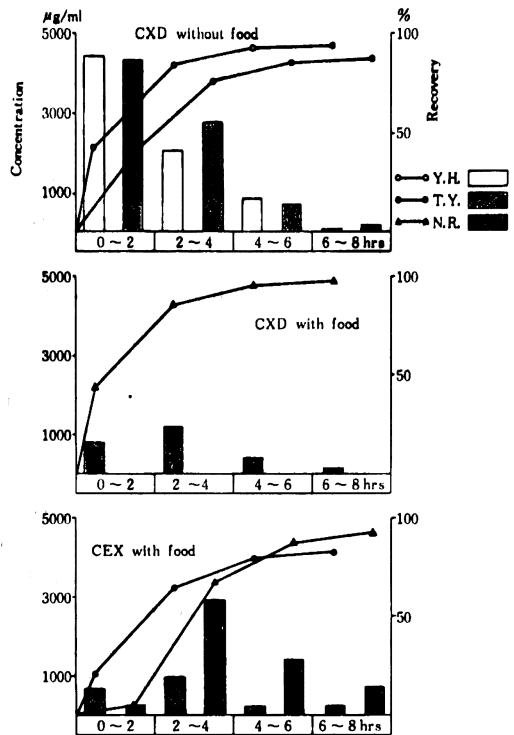


Fig. 9 Urinary excretion of CXD with or without food and CEX with food



と同様主として腎から排泄されると推定される薬剤であり、ラットにおいては CEX に比較して本剤の体外への排泄遅延が示唆された。

3. 健康成人における血清中、尿中濃度と尿中排泄

濃度測定のための標準曲線を再度検討したが、これらにおいてもヒトプール血漿希釈系、PBS 希釈系とも相関係数0.99以上のよい直線関係を示しており、実験結果の安定性が確かめられた。

Fig. 8 に示す如く本剤500 mg 空腹時投与後の血清中濃度ピークは投与30分～1時間後であり、食後30分投与では1名で1～2時間後に、他の1名では4時間後にピークがあり、個体差が顕著であった。また、食餌摂取によるピーク到達時間の延長傾向が示唆された。本剤空腹

時投与、食後投与の血清中濃度ピーク値を比較すると、前者では9.7 µg/ml, 14.1 µg/ml で平均11.9 µg/ml, 後者では12.3 µg/ml, 14.8 µg/ml で平均13.6 µg/ml となり、食餌摂取による本剤血清中ピーク値の低下はみられなかった。本剤の空腹時投与、食後投与の両者が行われた Y.H. で比較すると、空腹時投与の場合血清中濃度ピーク到達時間は1時間でピーク値9.7 µg/ml, 食後投与の場合それぞれ4時間、14.8 µg/ml で、血清中濃度ピーク到達時間の差は明確であったが、食餌摂取によりピーク値が低下することはなかった。CEX 500 mg 食後30分投与時の血清中濃度ピークは2～3時間後にあった(8.7 µg/ml, 11.7 µg/ml, 平均10.2 µg/ml)。

薬剤投与後0～2時間、2～4時間、4～6時間、6～8時間の尿中濃度および回収率を Fig. 9 に示す。薬剤投与後2時間までの尿中濃度で比較すると、本剤空腹時投与では平均4,500 µg/ml, 食後30分投与では800 µg/ml, CEX 食後30分投与では平均450 µg/ml であった。本剤と CEX 両者の食後投与が行われた N.R. においては本剤800 µg/ml, CEX 250 µg/ml で、本剤が約3倍高い濃度を示した。投与後4時間までの回収率は、本剤空

腹時投与で80%, 食後投与で85%, CEX 食後投与で65%であり, 投与後8時間までの回収率はそれぞれ, 90~95%, 99%, 82~92%で, 食後投与と比較すると本剤が速やかな排泄と高い回収率を示す傾向がみられた。食後30分本剤投与を行った他の1名については, 信頼できるデータが得られなかったので省略した。

4. 臨床症例の検討

各症例に対する本剤の治療効果は一括して Table 1 に示した。他剤に引続き本剤を投与された症例 No. 18 を評価対象外とすると, 本剤の有効性, 安全性の評価の対象となった症例は呼吸器感染症19例, 尿路感染症4例の計23例である。

(1) 呼吸器感染症

呼吸器感染症19症例の内訳は, 咽頭炎2例, 扁桃炎1例, 急性気管支炎2例, 慢性気管支炎(慢性細気管支炎を含む)5例, 肺炎9例で, 重症例は含まれず, 何れも軽症~中等症である。年齢は17歳から85歳にわたり, 性別分布は男15, 女4であった。投与量は1日量0.75~1.5gで, 1.5g投与が過半を占めていた。投与期間は1~3日1例, 4~7日7例, 8~14日11例であった。有効率(著効+有効例数の割合)は急性呼吸器感染症(咽頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎)100%に対し, 慢性呼吸器感染症(慢性気管支炎-慢性細気管支炎を含む)80%, 全体では95%の高い有効率を得た。

咽頭炎2例に対しては本剤1.0~1.5g/日が4日間投与され1例に有効, 1例に著効であった。症例 No. 2は, 39°Cの発熱, 咽頭痛を主訴として来院。WBC数9,200, CRP(2+)。咽頭培養にて α -Streptococcus を検出し本剤0.5g, 1日3回投与を開始。翌日より咽頭痛消失, 平熱となり WBC数4,500, CRP(+)と改善したので著効と判定した。

扁桃炎の1例は, 咽頭痛を主訴として来院。37.2°Cの軽度発熱と扁桃部の浸出液を認め, WBC数12,500, CRP(5+), ESR 55 mm/hour。浸出液の培養にて β -Streptococcus を検出し本剤0.5g, 1日3回投与を開始。翌日より平熱となり3日目には咽頭痛消失し, WBC数5,300, CRP(2+)と改善したので著効と判定した。

急性気管支炎2例には本剤0.25~0.5gが1日3回投与され, 何れも著効であった。症例 No. 4は膿性痰を喀出し, 喀痰培養にて α -Streptococcus 10^7 /ml, *H. hemolyticus* 10^6 /ml, *Neisseria* 10^7 /ml を検出したので混合菌感染(mixed infection)と診断した。本剤投与により2日目には平熱となり喀痰量減少するとともに喀痰性状の改善をみたので著効とした。症例 No. 5では喀痰培養にて *S. pneumoniae* 10^7 /ml 検出され, 本剤の MIC

は1.56 μ g/ml と高感受性であった。

慢性気管支炎(慢性細気管支炎を含む)5例に対する有効率は80%であった。起炎菌としては *H. influenzae* 2例, *K. pneumoniae* 2例, *S. pneumoniae* 2例(1例にて2種の起炎菌を検出)がみられた。症例 No. 6は基礎疾患として慢性肺気腫症を有し, 約10年前より咳嗽, 喀痰持続。*H. influenzae* を主として種々の細菌が検出されていた症例で, 本剤はその増悪時に投与されたものである。本剤0.5gが1日3回, 14日間投与され起炎菌がやや減少し咳嗽, 喀痰量に軽度改善をみたのでやや有効と判定した。症例 No. 10は約3年前から咳嗽, 膿性痰あり, 化学療法にて難治のため精査を目的として当科入院中に成人型T細胞性白血病と診断され, その後の入院経過中に膿性痰増加し本剤が投与された症例である。起炎菌 *S. pneumoniae* に対する MIC は6.25 μ g/ml とかなり高いものであったが, 本剤投与により本菌は消失し, 症状の改善がみられたので有効と判定した。

肺炎10例の内 No. 18は CEZ 投与を受け, その効果が不明のまま引続いて本剤が投与されたため効果判定から除外した。残り9例についてみると, 4例が軽症, 5例が中等症で, 軽症4例を含む6例に本剤0.75g/日が投与されており, 投与期間は9例中8例が14日間となっている。有効率は100%である。症例 No. 15は左側肺癌の症例で, 手術後脳硬塞を併発。リハビリテーション実施中突然ショック状態となり, その後発熱, 右中葉の肺炎と心不全を合併した。強心剤, CEZ, DKB などの投与で咳嗽軽減したがX線像の改善なく本剤が投与された。本剤0.25g, 1日3回14日間投与で症状改善し陰影の消失をみたので有効と判定した。

(2) 尿路感染症

尿路感染症4例の内訳は, 急性膀胱炎2例, 急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎各1例で, いずれも軽症~中等症である。年齢は46歳から56歳にわたり, 全例女性である。1日投与量は0.75~1.5gで投与期間は5~7日であった。有効率は100%と高率であった。

4例中3例に *E. coli*, 1例に *K. pneumoniae* が検出されており本剤はこれらに対して除菌効果を示した。症例 No. 24では本剤投与により *E. coli* は消失し, 投与終了後 *Proteus vulgaris* が検出されているが, 起炎菌の消失, 尿検査所見および症状の改善を認めたので有効とした。

(3) 副作用について

全症例において嘔気, 嘔吐, 腹痛, 下痢などの消化器症状なく, 発疹なども認めなかった。Table 2は本剤投与前後の血液, 血清生化学検査成績を示したものであ

Table 1 Clinical results of CXD

Case No.	Name Age (y.o.)	Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying problems	Causative organisms		Dosage	Clinical effect	Side effect
					Before	After			
1	S. M. 38	m 65	Pharyngitis	(-)	NT	NT	0.25g × 4 4 days	Good	(-)
2	K. M. 17	m 50	Pharyngitis	(-)	<i>α-Streptococcus</i> ##	(-)	0.5g × 3 4 days	Excell.	(-)
3	E. T. 31	m 62	Tonsillitis	(-)	<i>β-Streptococcus</i> ##	(-)	0.5g × 3 3 days	Excell.	(-)
4	M. K. 34	f 52	Acute bronchitis	(-)	Mixed infection	Sputum(-)	0.25g × 3 5 days	Excell.	(-)
5	Y. A. 85	m 52.5	Acute bronchitis	Hyperten- sion	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (MIC : 1.56 μg/ml)	(-)	0.5g × 3 5 days	Excell.	(-)
6	T. S. 85	m 48	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml (MIC : 12.5 μg/ml) <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml (MIC : 3.13 μg/ml)	0.5g × 3 14 days	Fair	(-)
7	K. O. 70	m 61	Chronic bronchitis	Apoplexy	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml	(-)	0.5g × 3 5 days	Good	(-)
8	Y. A. 70	m 56.5	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>K. pneumoniae</i> (MIC : 3.13 μg/ml)	(-)	0.5g × 3 7 days 0.25g × 3 7 days	Good	(-)
9	I. U. 76	m 43	Chronic broncho- bronchiolitis	C.M.L.	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (MIC : 1.56 μg/ml)	(-)	0.5g × 3 5 days	Good	(-)
10	T. H. 33	f 53	Chronic bronchiolitis	Adult T cell leukemia	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (MIC : 6.25 μg/ml)	(-)	0.5g × 3 8 days	Good	(-)
11	C. I. 82	m 51	Pneumonia	C.O.P.D.	Unknown	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	(-)
12	M. F. 80	m 68	Pneumonia	Arterio- sclerosis	<i>K. pneumoniae</i> (MIC : 1.56 μg/ml)	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	(-)
13	M. K. 76	m 47	Pneumonia	C.P.E.	Unknown	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	(-)
14	I. K. 68	m 52	Pneumonia	A.I. + M.I.	Unknown	(-)	0.5g × 3 14 days	Good	(-)
15	M. A. 61	f 39	Pneumonia	Lung Ca. (post ope.) C.V.A.	Unknown	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	GOT ↑ GPT ↑
16	K. K. 75	m 55	Pneumonia	Bronchial asthma Arterio- sclerosis	Unknown	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	(-)
17	F. T. 28	m 53	Pneumonia	(-)	NT	NT	0.5g × 3 14 days	Excell.	GOT ↑ GPT ↑
18	K. F. 50	f 45	Pneumonia	Eczema of the head	NT	NT	0.5g × 3 10 days	Undeter- mined	(-)
19	K. H. 53	m 60	Pneumonia	Chronic hepatitis	<i>K. pneumoniae</i> (MIC : 6.25 μg/ml)	(-)	0.5g × 3 7 days	Excell.	(-)
20	C. U. 44	f 63	Pneumonia	(-)	Unknown	(-)	0.25g × 3 14 days	Good	(-)
21	F. F. 59	f 50	Acute cystitis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	(-)	0.25g × 4 5 days	Excell.	GOT ↑ GPT ↑
22	C. H. 46	f 56	Acute cystitis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ³ /ml	(-)	0.5g × 3 6 days	Good	(-)
23	S. T. 69	f 47	Acute pyelo- nephritis	Spondylosis deformans	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml (MIC : 6.25 μg/ml)	(-)	0.25g × 3 7 days	Good	(-)
24	T. H. 69	f 45	Chronic pyelo- nephritis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml (MIC : 6.25 μg/ml)	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁴ /ml	0.25g × 4 5 days	Good	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CXD

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	363	397	10300	4500	25	30	14	17	14.0	8.5	15.3	16.2	1.2	1.0
2	486	522	9200	4500	25	25	14	17	7.0	6.5	13.2	10.0	0.9	0.8
3	412	420	12500	5300	25	22	19	20	6.0	4.0	15.0	14.0	0.9	0.8
4	423	414	4800	5700	22	25	17	24	4.5	4.0	13.8	13.0	1.0	1.0
5	384	344	4400	4000	11	11	6	10	8.0	7.8	42.2	22.5	1.7	1.0
6	385	338	4800	3000	10.5	11	7	8	3.0	4.7	23.4	27.5	1.1	1.2
7	409	398	6600	3000	13	19	13.5	14	4.9	5.8	10.4	19.8	0.9	0.9
8	455	499	16100	7800	17	22	12	16	6.8	7.7	20.1	14.1	1.0	1.1
9	338	326	7200	7800	19	22	12	17	4.0	4.5	18.5	14.0	1.3	1.1
10	384	399	10600	8100	14	14	4	6	101 *	95 *	10.0	9.0	0.6	0.6
11	461	406	10100	5000	24	26	20	29	10.9	9.5	15.3	15.4	1.1	0.9
12	449	451	11400	5000	24	23	13	16	7.6	8.9	NT	18.5	NT	NT
13	437	424	8800	5800	30	31	20	25	9.7	7.9	14.3	17.5	1.0	0.9
14	388	418	6000	7300	26	25	23	21	9.6	5.5	14.4	26.4	1.0	1.1
15	375	382	4200	4900	32	65	24	49	19.5	17.9	9.4	NT	NT	NT
16	398	400	7600	7200	25	28	24	29	8.8	8.8	18.8	20.0	0.8	NT
17	485	449	5600	5500	18	33	8	37	11.0	9.0	16.0	13.6	1.1	0.9
18	366	406	6500	4300	24	22	10	9	8.0	11.0	17.3	21.7	NT	1.0
19	446	426	6900	4900	112	66	77	61	8.0	7.9	19.2	NT	0.8	NT
20	466	477	9600	8100	30	23	20	20	5.5	5.6	14.8	9.1	NT	NT
21	436	381	9100	6700	30	44	24	35	6.5	7.0	11.7	13.5	1.0	1.0
22	379	381	2900	5400	25	25	14	14	5.0	6.0	12.5	5.5	0.9	0.9
23	257	237	13900	9700	54	55	34	31	12.1	10.4	10.1	7.8	2.4	1.5
24	415	456	8300	5800	25	25	17	17	7.0	7.0	17.5	16.0	1.0	1.0

B : Before administration, A : After administration, * : Normal range (50-245), NT : Not tested

る。24例中3例において GOT, GPT の軽度上昇を認めただが一過性で、投与中止後正常に復した。BUN, クレアチニンについてみると、検査の行われた症例では本剤によると考えられる異常は認めなかった。

考 察

非経口投与で有効な Cephalosporin 系抗生物質は1962年以來次々と開発され、今日多数の薬剤が臨床に頻用されている。1965年経口 Cephalosporin として初めて登場した Cephaloglycin は、その代謝上の不安定性と消化管からの低吸収性の故に尿路感染症以外ではその効果を発揮できず、1969年に開発された CEX にその地位を取って代わられた⁸⁾。数年後、構造上 CEX に類似し、ほぼ同様の抗菌力を有する Cefradine (以下 CED) が開発され、その後も Cefatrizine (以下 CFT)⁹⁾、Cefaclor (以下 CCL)¹⁰⁾、Cefadroxil¹¹⁾ と経口 Cephalo-

sporin 系薬剤が開発されているが、後三者は現在何れも臨床研究段階にあり、今日臨床に広く用いられている経口の本系薬剤は CEX と CED の二種にすぎない。これら既存の経口剤より有効で、かつ毒性の弱い抗生物質の開発を目的として行われた種々の検索の結果、新たに合成された薬剤が CXD¹²⁾ である。私どもは CEX を対比薬剤として本剤の抗菌力、体内動態を検討し、臨床症例での有用性を明らかにすることを目的として本研究を行った。

種々のグラム陽性、陰性菌標準株に対する本剤の抗菌力に関しては ZAK ら²¹⁾、VISCHER ら²²⁾の研究があり、何れも本剤の抗菌力が CEX, CED と同等またはそれ以上に優れていることを指摘している。私どもは呼吸器感染症由来の病原性の明確な細菌数種について MIC を測定し CEX と比較したが、MIC ピーク値でみると *S. pneumoniae*, *E. coli* に対しては本剤が約2倍優れてお

り、*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. に対する抗菌力は両者の間にほとんど差を認めなかった。

慢性呼吸器感染症における *H. influenzae* の重要性は、私どもがすでに強調してきたところである¹³⁾。今回行った本菌59株に対する本剤と CEX の MIC 比較において、MIC ピークはともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、MIC 分布にも両者の間に大差をみなかった。私どもが過去に行った検索では、呼吸器感染症由来の本菌65株に対する CFT の MIC ピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり¹¹⁾、同じく72株に対する CCL の MIC ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった¹²⁾。これらの結果と比較すると、*H. influenzae* に対する抗菌力は $\text{CXD}=\text{CEX}<\text{CCL}<\text{CFT}$ ということになり、本剤の抗菌力はやや劣ると考えられる。

ラット臓器内濃度測定では、本剤の消化管からの吸収は良好で、CEX と同様主として腎から排泄される薬剤であり、血清中濃度ピークは本剤 4.8 $\mu\text{g/ml}$ 、CEX 9.0 $\mu\text{g/ml}$ と CEX が高値であることが示された。また、腎中濃度ピーク到達時間、および腎中濃度ピーク値に対する投与4時間後の腎中濃度の割合などから、本剤排泄は CEX に比較して遅延することが示唆された。一方、ヒトにおいては CEX よりも本剤の血清中濃度が高く、尿への排泄も速やかで、かつ、その回収率は高率であった。動物の種差により吸収、臓器内分布の異なることはよく知られており、私どもも確認した通りである¹¹⁾が、これらの差異も、種差に基づく相違点であると考えられる。

食餌摂取の本剤血清中濃度に対する影響をみると、私どもの成績では空腹時投与と比較して食後30分投与で血清中濃度ピーク到達時間がやや延長する傾向がみられたが、血清中濃度ピーク値で比較すると、空腹時投与と食餌摂取後投与との間に大差なく、本剤は食後投与で差し支えないことが示された。しかしながら、本剤食後投与を行った2名において血清中濃度個体差が顕著であった如く、経口抗生物質の吸収が、年齢、消化管機能、食餌内容により変化し得ることは考慮しておく必要がある。同一人 (N.R.) で本剤と CEX の投与2時間後までの尿中濃度を比較すると、本剤は 800 $\mu\text{g/ml}$ と、CEX の約3倍の高濃度が得られた。これらのことから、尿路感染症に対して本剤を使用し得る。

呼吸器感染症19例のうち急性感染症14例の臨床効果は100%と高率であった。特に肺炎においては6例に0.75 g/日の14日投与が行われ、しかも多数例で起炎菌不明のまま投与されているが、充分にその効果を発揮しており、本剤の有用性は高いと考えられる。しかしながら、対象となった肺炎が、本剤が経口剤故、全例軽症～中等症であった点には留意すべきであろう。これらのことを

考慮した上で、急性呼吸器感染症には本剤0.75～1.5 g/日の投与量が適当と考えられる。

慢性呼吸器感染症5例における有効率は80%であった。やや有効と判定された症例 No. 6 の起炎菌の一つである *H. influenzae* に対する本剤の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高く、本症例においてはこのことが本菌の消失に結びつかなかったものと考えられる。一方、本剤投与終了後も検出された、もう一つの起炎菌である *K. pneumoniae* に対する MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤投与により菌数が10分の1に減少していることは、MIC との相関で興味深い。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で除菌されなかったことは、本症例で病巣移行が不充分であったものと解される。*H. influenzae* に対する本剤の抗菌力が CEX とほぼ同等であることはすでに述べたが、症例 No. 7 にみられた如く、0.5 g 1日3回、5日間投与で除菌効果を現わしており、本菌感染に対しても本剤の有用な症例の存在を示唆する。その理由として本剤の抗菌性がフィラメント形成ではなく、溶菌効果が速やかなことに求められるかも知れない¹⁴⁾。

本剤の喀痰移行濃度は検討していないが、症例 No. 10 の起炎菌 *S. pneumoniae* (MIC ; 6.25 $\mu\text{g/ml}$)、症例 No. 19 の起炎菌 *K. pneumoniae* (MIC ; 6.25 $\mu\text{g/ml}$) が除菌されていること、私どもの気管支局所採痰法を用いての研究結果¹⁵⁾、すなわち、喀痰中濃度よりも局所痰中濃度が高く、かつ抗生物質が有効である場合には、局所痰中濃度は感染病原菌の MIC を越える濃度である、ということを考えあわせると、本剤は喀痰中にもかなり移行しているのではないかと推測される。

尿路感染症4例に対する本剤の有効率は100%であった。すでに触れたが、*E. coli* に対する本剤の MIC が CEX より約2倍優れていること、本剤の尿中濃度が CEX の約3倍である点は、尿路感染症に対する本剤の大きな利点であろう。ただし、症例 No. 24 において菌交代現象としての *Proteus vulgaris* の出現をみたことは、現在使用されている Cephalosporin 一般の弱点を反映したものと見えよう。尿路感染症に対しても本剤0.75～1.5 g/日が適当な投与量であろう。

副作用としては、発疹、消化器症状などなく、3例で一過性の GOT、GPT 上昇がみられたが投与中止により正常化しており、本剤は安全性の高い薬剤であるといえる。

以上の考察から、本剤は0.75～1.5 g を1日投与量として、軽～中等症の呼吸器および尿路感染症において、これまでの経口 Cephalosporin 剤よりも有用な薬剤であると結論できる。

文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 (9) : 574~578, 1977
- 2) ZAK, O. ; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methyl cepheps. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3 (1) : 11~20, 1977
- 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. 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
- 5) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ, 中村隆 : 呼吸器感染症の臨床病理学的診断(3)材料採取上の問題点。臨床病理 19 : 248~253, 1971
- 6) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 松本慶蔵 : 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討第1報, 喀痰定量培養法。臨床検査 17 : 1007~1009, 1974
- 7) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 巻頭, 1974
- 8) O'CALLAGHAN, C.H. : Classification of cephalosporins by their antibacterial activity and pharmacokinetic properties. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1 (Suppl.) : 1~12, 1975
- 9) 松本慶蔵, 他 : Cefazime に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 24(9) : 1800~1807, 1976
- 10) 松本慶蔵, 井手政利, 吉本博昂, 野口行雄, 渡辺貴和雄 : Cefaclor に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-7) : 334~343, 1979
- 11) 松本慶蔵, 野口行雄, 鈴木 寛, 穴戸春美, 永武毅, 渡辺貴和雄, 森 葉子, 今岡 誠 : セファドロキシールに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 投稿中
- 12) SCARTAZZINI, R. & H. BICKEL : New orally active cephalosporins. *Heterocycles* 7 (2) : 1165~1188, 1977
- 13) 松本慶蔵 : インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 48(4) : 117~125, 1974
- 14) 第27回日本化学療法学会総会 : 新薬シンポジウム。CGP-9000, 1979
- 15) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA : Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy, Plenum Pub. Corp., New York* 4 : 73~78, 1976

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

KEIZO MATSUMOTO, KIMITOSHI TAMAKI, MASASHI YAMAMOTO,
MASATOSHI IDE, TSUYOSHI NAGATAKE and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

MICHIO EIZUKA and YURIKO NAGAOKA

Kamaishi Municipal Hospital

ZENZABURO TAKAGI, HIROSHI YOSHIDA and KAZUO HONMA

Ohara General Hospital

MASATO HAYASHI and TSUNEYASU SAWAGUCHI

Hiraga General Hospital

TSUGUJI ITO

Takeda General Hospital

Laboratory and clinical studies on a new orally active cephalosporin Cefroxadine (CGP-9000, CXD) were performed, making a comparison with Cephalexin (CEX).

The antimicrobial activities of these drugs were examined against several respiratory pathogenic organisms. The peak values of MICs of CXD against *Streptococcus pneumoniae* and *Escherichia coli* were superior about two times to those of CEX. However, the antimicrobial activities of CXD against *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter species*, *Klebsiella pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were almost the same as those of CEX.

When 20 mg/kg of CXD was orally administered to rats, the tissue concentrations attained their peak at two hours after the administration. The concentration was the highest in the kidney (16.0 $\mu\text{g/ml}$), followed in descending order by the serum, the liver and the lung at their peak. It was shown that CXD was maintained longer in the tissues than CEX, as the former was found to be 11.2 $\mu\text{g/ml}$ in the kidney even at four hours after the administration.

When 500 mg of CXD was given without food to two healthy young men, the serum peak level was revealed at from 30 min. to one hour (9.7~14.1 $\mu\text{g/ml}$) after the administration. When the same dose of CXD was given at 30 min. after meals, the serum peak level was at from one to two hours (12.3 $\mu\text{g/ml}$) in one person and at four hours (14.8 $\mu\text{g/ml}$) in the other person after the administration. There was a remarkable difference between persons. When 500 mg of CEX was given at 30 min. after meals, the serum peak level appeared at from two to three hours (8.7~11.7 $\mu\text{g/ml}$). Comparing with CEX its urine concentration was higher its urinary excretion was faster and its urinary recovery rate was higher.

In the clinical study, CXD was effective in 95% of 19 cases of respiratory infection including that due to *Haemophilus influenzae* and was effective in 100% of 4 cases of urinary tract infection. As side effect, a slight elevation of GOT and GPT was observed in three of 24 cases. However, they returned to normal value after the cessation of the drug. CXD was evaluated to be very effective and safe comparing with the already prevalent orally active cephalosporins.