

## Cefroxadine (CGP-9000) に関する基礎的、臨床的検討

徳永勝正・志摩 清・福田安嗣

浜田和裕・徳臣晴比古

熊本大学第一内科学教室

## 1) 抗菌力

本剤の抗菌力は *St. aureus*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* に対して CEX より1管ないし2管程度強い抗菌力を示した。

## 2) 血中、髄液内濃度

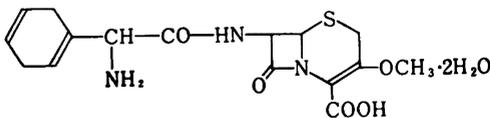
血中濃度は本剤500 mg 内服にて1時間後にピークが認められ、平均12.8 µg/ml であった。髄液内濃度は内服後4時間目では平均0.15 µg/ml であった。

## 3) 臨床成績

呼吸器感染症24例に使用し、著効3例、有効16例、無効5例で有効率79%であった。副作用は、軽い胃痛を訴えた症例と WBC, Hb の軽度低下を示した症例の2例であった。

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らが既存の経口セファロスポリン剤より有効で、かつ毒性が弱いものの開発を目的として行った種々の検索の結果、3-methoxy-7-amino-ceph-3-em-4-carboxylic acid を D-2-(1,4-cyclohexadienyl) glycine でアセチル化し合成に成功した新しい経口セファロスポリン系抗生物質であり、Fig. 1 のような構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of CXD



本剤は他のセファロスポリン系抗生物質と同様にグラム陽性菌、陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的であり、また本剤をヒトに経口投与した場合、速やかに高い血中濃度が得られ体内ではほとんど分解されることなく尿中に排泄されるといわれている<sup>12)</sup>。

今回、私達は本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を測定し、CEX の抗菌力と比較した。また、血中濃度、髄液内濃度を測定するとともに臨床効果および、副作用について検討したので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 実験方法および材料

各種臨床材料から最近分離同定された *St. aureus* 50株, *E. coli* 50株, *Kleb. pneumoniae* 50株, *Proteus mirabilis* 21株, *Proteus vulgaris* 8株, *Serratia* 49株, に対する本剤と CEX の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って測定した。すなわちブイオンを用いて一昼夜培養を行った菌液の100倍希釈液の白金耳を、0.1~50 µg/ml の各濃度段階の薬剤を含む、heart infusion agar (ニッサン) に接種し、37°C 20時間培養した後、各菌が完全に発育を阻止された濃度をもって最少発育阻止濃度 (MIC) とした。

## 2. 成績

感受性分布に関する成績は Table 1 に示す。Fig. 2 ~7 にその累積曲線を示す。

1) *Staphylococcus aureus* (50株)

本剤では0.39 µg/ml 以上、CEX では1.56 µg/ml 以上に分布しており、ピークはそれぞれ1.56 µg/ml, 3.12 µg/ml であり、本剤は1.56 µg/ml にて92%、CEX は3.12 µg/ml で90%の発育が阻止されている。50 µg/ml 以上の耐性菌は本剤に1株、CEX に2株認められた (Table 1, Fig. 2)。

2) *E. coli* (50株)

本剤は1.56 µg/ml, CEX は6.25 µg/ml 以上に分布し、ピークは3.12 µg/ml および12.5 µg/ml であり、

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX

(Inoculum size :  $10^8$ /ml)

Clinical isolates (No. of strains)	Antibiotics	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	50<
<i>S. aureus</i> (50)	CXD			3	19	24	2				1	1
	CEX					11	34	2	1			2
<i>E. coli</i> (50)	CXD					1	35	4	6		3	1
	CEX						5	36	3			6
<i>K. pneumoniae</i> (50)	CXD					8	28	4	6			4
	CEX						4	30	9	2	1	4
<i>P. mirabilis</i> (21)	CXD					1	2	15	1			2
	CEX								19			2
<i>P. vulgaris</i> (8)	CXD	2		1			1					4
	CEX	1	1			1			1			4
<i>Serratia</i> (49)	CXD					2		4	8		9	26
	CEX						1		1	1	4	42

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX

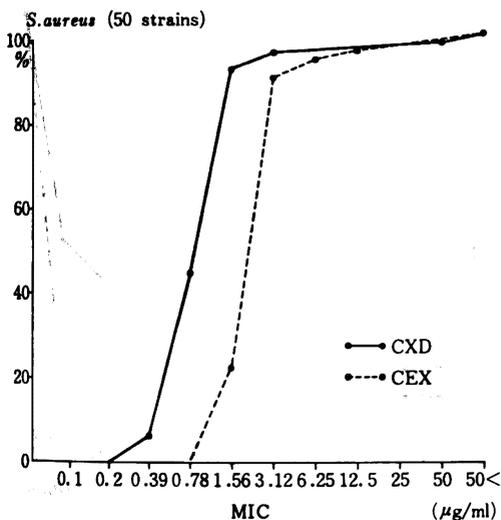
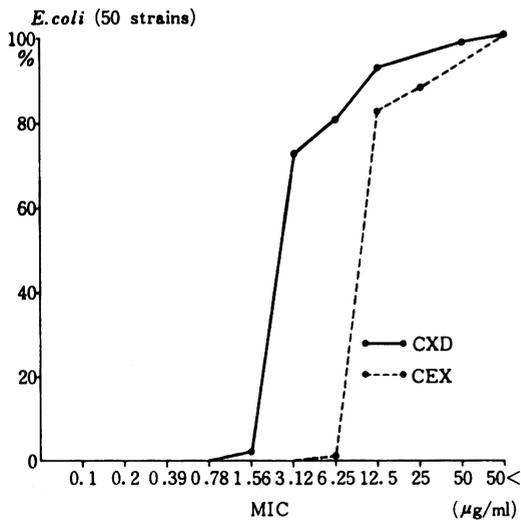


Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX



12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の發育阻止率は92%と82%であった。また50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌はそれぞれ1株、6株であった (Table 1, Fig. 3)。

### 3) *Klebsiella pneumoniae* (50株)

本剤は1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CEX は3.12  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、ピークは3.12  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、12.5

$\mu\text{g/ml}$  以下の發育阻止率は92%と86%である。また50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌はともに4株認められた (Table 1, Fig. 4)。

### 4) *Proteus mirabilis* (21株)

本剤は1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CEX は12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、ピークは6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、12.5

Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX

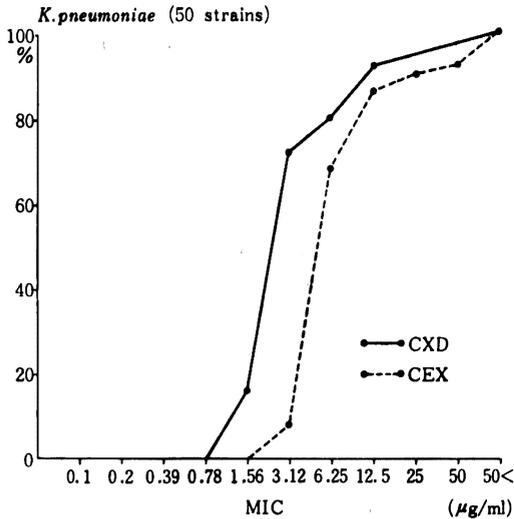


Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX

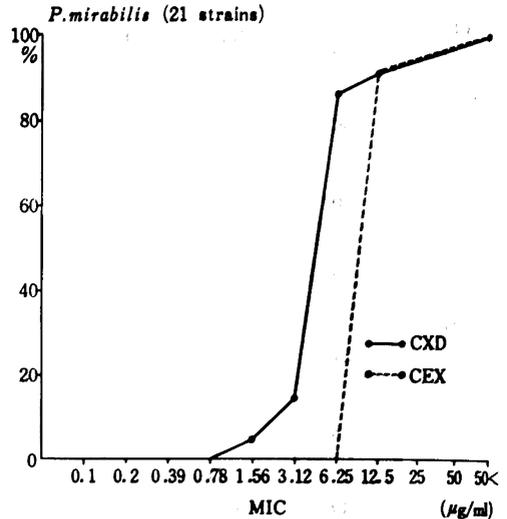


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX

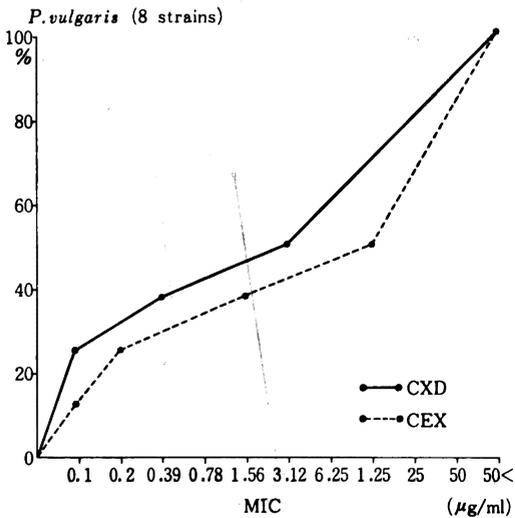
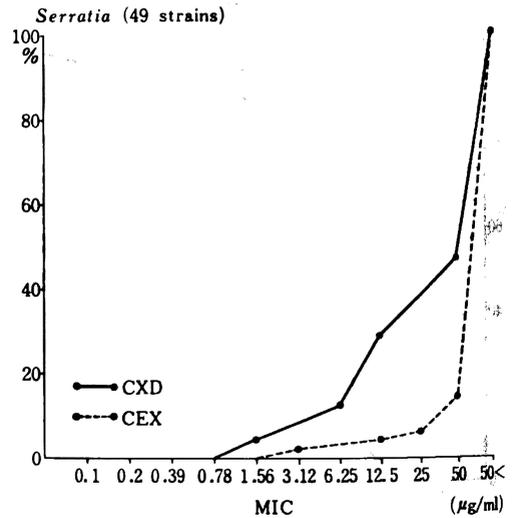


Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates to CXD and CEX



µg/ml 以下での発育阻止率はともに90%であった。また50 µg/ml 以上の耐性菌はともに2株認められた (Table 1, Fig. 5)。

#### 5) *Proteus vulgaris* (8株)

両剤ともに0.1 µg/ml より50 µg/ml 以上と広く分布しており、50 µg/ml 以上の耐性菌もともに4株認められた (Table 1, Fig. 6)。

#### 6) *Serratia* (49株)

本剤は1.56 µg/ml, CEX は3.13 µg/ml 以上に分布し、ピークはともに50 µg/ml 以上であり、50 µg/ml 以上の耐性菌は53%, 86%に認められた。12.5 µg/ml 以下での発育阻止率は、本剤で29% (14株) であるのに対して CEX はわずか2株4%のみに認められた (Table 1, Fig. 7)。

Table 2 Serum and C.S.F concentrations of CXD after 500 mg oral administration

Case No.	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				C.S.F concentration (4hours)	C.S.F/Serum (%)
	1 hour	2	4	6		
1	10.5	8.2	2.0	0.8	0.14	7.0
2	15.6	10.5	4.0	1.2	0.22	5.5
3	12.4	7.0	2.0	0.7	0.1	5.0
Average	12.8	8.6	2.7	0.9	0.15	5.6

## II. 血清中濃度, 髄液内濃度

### 1. 方法

当科入院中の患者3名にCXD, 500 mg 1回投与後, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間に採血し, また髄液は内服後4時間目に腰椎穿刺法にて採取し, 濃度測定を行った。濃度測定方法は *M. luteus* ATCC 9341株を検定菌とし, 薄層カップ法にて行い, 標準曲線は pH 7.0の buffer にて希釈系列を作製した。

### 2. 成績

症例は36才, 男性, 84 kg, 脊椎腫瘍の疑い, 73才, 女性, 30 kg, 脳血管障害, 52才, 男性, 55.5 kg, 緊張性頭痛, の3症例であり, 血中濃度および髄液内濃度は Table 2 に示す。血中濃度の最高は1時間後で, 10.5~15.6  $\mu\text{g/ml}$ , 平均12.8  $\mu\text{g/ml}$  であり, その後すみやかに減少し, 6時間後では0.7~1.2  $\mu\text{g/ml}$ , 平均0.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。

髄液内濃度は0.1~0.22  $\mu\text{g/ml}$ , 平均0.15  $\mu\text{g/ml}$  で, 4時間目の血中濃度との比率を取ると5~7%, 平均5.6%であった。この3症例の髄液所見は Table 3 に示すように, Protein が軽度上昇している以外に異常所見は認められなかった。

## III. 臨床効果

### 1. 対象および投与方法

当科および関連病院の入院中, 外来に受診して来た呼吸器感染症の24例に本剤を使用した。内訳は男性7例, 女性17例, 年齢18~78才, 平均52才であった。疾患別には, 咽頭炎1例, 急性気管支炎8例, 気管支肺炎・肺炎6例, 細気管支炎1例, 慢性気管支炎3例, 気管支拡張症5例, であった。

投与方法は1回250 mg, 3回投与10例, 4回投与2例, 500 mg 3回投与12例, 投与期間は3~16日で平均10日であった。

効果判定は投与前および投与後を通じて全症例について体温, 喀痰の菌消長, 赤沈値, CRP, 白血球数, 胸部

Table 3 C.S.F findings

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Cerebrospinal fluid			
				Pressure (mmHg)	No. of cells	Protein (mg/dl)	Glucose
1	36	m	84	195	4/3	169.3	70
2	73	f	30	50	15/3	137.3	81
3	52	m	55.5	150	2/3	92.8	64

レ線所見, および咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの自覚症状を参考にし, 著効, 有効, やや有効, 無効に分けた。

副作用については, BUN, 血液像, 肝機能検査を経時的に検査するとともに自覚症状を観察した。

### 2. 成績

上気道感染症, 咽頭炎の1例に本剤1日750 mg 10日間投与した結果, 基礎疾患として, 肺結核, 肺気腫があり, 咽頭炎の消失とともに喀痰の喀出が容易になり, 下気道に対しても効果があったものと考えられ, 有効と判定した。

急性気管支炎8例では, 1日750 mg 投与3例, 1,500 mg 投与5例, の両群とも速やかに軽快, 改善を訴えるものが多く認められ, 著効3, 有効5例で, 全例に有効以上の効果が認められた。

気管支肺炎, 肺炎6例では, 1日1,500 mg 投与例が5例あり, 1例は750 mg 投与であった。効果は有効5, 無効1であり, 無効例は中葉症候群で中葉入口部の完全閉塞があり, 白血球数の減少および自覚的症狀の改善は認められたが, 胸部レ線上的改善が全く認められず, 外科的処置を行った症例である。

細気管支炎の1例は, 1回750 mg 10日間投与したところ, 胸部レ線上的改善度はあまりよくなかったが, 咳嗽, 喀痰量の改善およびCRP, 白血球数の減少が認められ, 有効と判定した。

慢性気管支炎の3例では, 有効1, 無効2例, 気管支拡張症5例では, 有効3, 無効2例であった。

急性呼吸器感染症15例では, 著効3, 有効11, 無効1例で有効率93%, 慢性呼吸器感染症9例では, 有効5, 無効4例で有効率56%であった。全例での有効率は79%である。

1日の投与量別に有効率をみると, 750 mg 投与群では, 著効1, 有効7, 無効2例で有効率80%, 1,500 mg 投与群では, 有効8, 無効2例で有効率80%であり, 1日750 mg, 1,500 mg 投与両群の間に有意差は認められなかった。

### 副作用

Table 4 Clinical cases of CXD

No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Basic disease (Complication)	Dose			Causative organisms	Overall clinical efficacy	Side effect
					Single dose (mg)	Times	Duration (days)			
1	62	f	Pharyngitis	Pneumono-phthisis Pneumothorax	250	3	10	—	Good	+
2	25	f	Acute bronchitis	—	250	3	7	—	Excellent	—
3	62	f	Acute bronchitis	—	{250 500}	{3 3}	{2 $\frac{2}{8}$ 7 $\frac{1}{8}$ }	—	Excellent	—
4	31	f	Acute bronchitis	—	500	3	15	—	Good	—
5	29	f	Acute bronchitis	—	500	3	8	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Excellent	—
6	54	f	Acute bronchitis	Cardiomegalia	500	3	14	G.P.B	Good	—
7	64	f	Acute bronchitis	Pneumono-phthisis	250	3	8	—	Good	—
8	67	m	Acute bronchitis	Pneumono-phthisis	250	3	9	—	Good	—
9	78	m	Acute bronchitis	Atrial fibrillation	500	3	14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	—
10	18	f	Broncho-pneumonia	—	500	3	10	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Good	—
11	58	m	Broncho-pneumonia	—	500	3	14	—	Good	—
12	48	f	Broncho-pneumonia	Bronchiectasis Bronchial asthma	500	3	14	—	Good	—
13	68	f	Broncho-pneumonia	Middle lobe syndrome	500	3	14	—	Good	—
14	66	f	Pneumonia	Fibrosis of the lung	250	3	14	—	Good	—
15	31	m	Pneumonia	Middle lobe syndrome	500	3	10	—	Poor	—
16	55	f	Bronchiolitis	Asthma	250	3	10	—	Good	—
17	53	m	Chronic bronchitis	Ischemic cardiopathy	500	3	7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Poor	—
18	60	m	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	250	3	14	—	Poor	—
19	72	f	Chronic bronchitis	Pneumono-phthisis	250	3	6	—	Good	—
20	60	f	Bronchiectasis	—	250	3	7	—	Poor	—
21	45	f	Bronchiectasis	—	250	3	7	—	Good	—
22	53	f	Bronchiectasis	—	500	3	16	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	—
23	49	f	Bronchiectasis	—	250	4	7	<i>Pseudomonas</i>	Good	—
24	45	m	Bronchiectasis	—	250	4	5	—	Poor	—

自覚的なものとして症例1で胃痛を訴えたがしかし投薬中止するまでにはいたらなかった。他に皮疹などのアレルギー様症状を呈した症例は認められなかった。また検査所見において症例7で1日750 mg 8日間投与し、中止後3日目の検査値にて、赤血球数が $404 \times 10^4$ から $351 \times 10^4$ , Hbが10.1から8.6 g/dlと減少を認めた。しかし本症例は基礎疾患に肺結核、気管支喘息を有しており、本剤との関連性は疑わしい。他のBUN, creatinine

尿所見などの腎機能および肝機能検査では異常値は認められなかった。

#### IV. 考 案

日常診療において急性呼吸器感染症および、慢性呼吸器感染症の急性増悪は、よく経験するところであり、特に慢性呼吸器感染症の場合治療に困難を感じることが多い。従来の経口セファロスポリン剤より優れた抗菌力が

Table 5 Laboratory findings of CXD

No.	ESR (1h)		CRP		RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		GOT (U)		GPT (U)		Al-P ( $\mu$ /ml)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1					368	365	4,800	5,200	21	17	15	8	2.9		13.4	9.8
2					392	405	6,700	8,300	12	16	7	12	3.9	4.0	12.0	8.0
3	40	14	1.5+	-	405	401	8,350	7,000	19	15	17	14	10.3	10.9	23.0	19.0
4	12				454	427	5,900	5,000	10	11	6	8	4.3	4.0	9.5	9.3
5	13				462	380	11,200	4,800	12	15	5	8	5.2	4.4	11.3	12.5
6					435	421	8,300	6,100	16	12	9	6	8.7	6.7	15.9	13.0
7					404	351	6,200	7,900	28	17	21	10	6.3	6.6	10.0	5.8
8					385	378	7,900	8,600	13		8		4.1		14.3	14.3
9	4			+	372	413	5,300	6,300	31	23	8	10	9.4	9.3	19.7	20.6
10	108	66	+	-	418	385	8,400	5,200	55	41	47	35	6.8	8.5	19.0	25.0
11	28	8	++	-	470	479	11,000	8,100	10	8	16	8	7.0	4.0	18.0	19.0
12	87	60	5+	-	400	433	12,100	4,700	20	23	14	14	7.0			
13	45	8	-		354	305	4,500	4,400	15	18	15	15	5.4	4.8	10.0	8.0
14	70	73	$\pm$	+++	489	407	6,400	7,800	29	18	23	10	7.7	5.9	11.0	17.0
15			++	++	553	501	9,700	6,700	38	28	35	30	6.4	7.5	17.0	15.0
16	90		++	+	461	418	11,500	7,800	23	22	14	16	3.6	4.9	7.0	8.0
17					495	435	9,900	4,600	23	33	15	19	9.8	7.8	13.0	14.0
18	127	110	+++	++	330	354	8,800	4,100	22	24	22	26	8.0	7.0	22.0	
19	42	40			312	319	6,800	4,500	35	30	45	34	9.7	9.1	12.7	16.9
20					358	364	6,700	6,700	18	16	12	11	8.2	6.0	12.0	8.0
21	10		+		496	453	5,100	4,500	18	26	12	18	8.0	7.0	16.0	12.0
22	55				471	466	13,700	9,500	18	21	11	17	9.9	9.0	12.9	13.6
23	47				479	505	7,600	7,500	20	19	7	10	6.8	7.7	17.0	15.0
24	64		+		438	403	14,700	9,000								

B : before, A : after

あるといわれている CXD について基礎的ならびに臨床的検討を行う機会を得た。

試験管内実験では、グラム陽性菌として *St. aureus*, グラム陰性菌として *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* に対する抗菌力を CEX と比較したところ、各種について1管ないし2管程度 CXD が優れていた。

血中濃度は500mg 内服後、最高値は1時間目に12.8  $\mu$ g/ml に達し、その後速やかに減少している。また髄液内濃度は平均0.15  $\mu$ g/ml と低値を示しているが、対象症例の髄液所見が乏しいので、このように低値を示したものとされる。われわれは抗生剤の髄液移行について検討を行った結果、髄液所見正常例では血中比5%前後であり、本剤は注射用抗生剤と同程度の移行率を示しており、内服薬としてはよい移行率を示している。

このように高い血中濃度と優れた抗菌力を有する本剤

を呼吸器感染症に使用した結果、急性呼吸器感染症では93%の有効率を示した。また慢性呼吸器感染症では56%と低値を示しているが、慢性呼吸器感染症は器質的変化も加わり難治性とされている。しかし、*E. coli*, *Kleb. pneumoniae* に対する抗菌力は優れている故、これらが起炎菌となっている場合は十分な効果が期待出来るものと考えられる。

セファロsporin系抗生剤として過敏症が問題となるが、われわれが治験を行った症例ではアナフィラキシー様症状および皮疹を呈した症例はなく、胃痛を訴えた症例が1例認められたが、投薬を中止するにはいっていいない。また検査所見において赤血球数、Hb 値に軽度の低下を認めたが本剤との関連性は疑わしいと考えられた。また腎機能、肝機能の検査値には本剤の影響によると思われる異常は認められなかった。安全性の高い薬剤といえる。

## 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) CASTANER, J. ; A. C. PLAYLE: CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 1977
- 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
- 4) WIRZ, H. ; W. A. VISCHER, J. FULLHAAS & P. R. IMHOF : Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10 th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 827~829, 1978
- 5) HOLT, H. A. ; J. M. BROUGHALL, J. FULLHAAS, A. J. BINT & D. S. REEVES : Multidose human pharmacology of CGP-9000 in volunteers. *Current chemotherapy. Proc. of the 10 th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 829~830, 1978

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000)

KATSUMASA TOKUNAGA, KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA,  
 KAZUHIRO HAMADA and HARUHIKO TOKUOMI  
 First Department of Internal Medicine, Kumamoto  
 University School of Medicine

Cefroxadine (CGP-9000, CXD), a new synthetic cephalosporin, showed an antibacterial activity of twice to four times more potent than CEX against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *Serratia*. The peak serum level of CXD was obtained one hour after an oral dose of 500 mg, with its mean level being 12.8  $\mu\text{g/ml}$ . The mean cerebrospinal fluid level was 0.15  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours after oral administration.

CXD given in 24 cases with respiratory tract infections has produced excellent effect in 3 cases, good effect in 16 and poor result in 5, with a total effective response of 79%. Adverse reactions occurred in 2 cases : mild gastralgia in one case and a slight decrease of WBC and Hb in another case.