外科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の臨床使用成績

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治
大阪市立大学医学部外科学第2教室
川畑徳幸
芦原病院外科
澤田晃
大阪市立桃山市民病院外科
土居進
大阪市立北市民病院外科
佐々木武也
藤井寺市立道明寺病院外科
政田明徳・川島正好・北野福男
城東中央病院外科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) 250 mg を健康成人4人に早朝空腹時経口投与させたのちの血清中濃度および尿中排泄量を測定したところ，CXD は，2時間後平均10.7 μg/ml のピーク値を示し，比較的長く血清中濃度が維持されるようである。一方，4時間目までの尿中排泄量は，171.0 mg (68.5%) であり，4時間以内には，投与量のほぼ3分の2が排泄されるようである。

外科領域51例に対する CXD の臨床効果は，著効28例，有効19例，無効4例となり，有効率は92.2%であった。

なお本剤と関係すると思われる副作用は1例も認められなかった。

序文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年スイス CIBA-GEIGY 社で開発された新しい経口セファロスポリン系抗生物質で，既存の経口セファロスポリン剤より抗菌力は強く，かつ毒性が弱いといわれている。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く抗菌活性を示し，その抗菌力は，CEX より強く，短時間で強い溶菌作用をあらわし，特に *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対して，CEXよりも顕著な殺菌効果を示すといわれている[1)2)]。本剤はカプセル剤として経口投与されるが，食物摂取の影響が少く，生体内ではほとんど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。われわれは，CXD の体液内濃度を測定するとともに，これを臨床症例に応用したので，その結果をあわせ報告する。

Cefroxadine (CXD) の体液内濃度

体液内濃度測定は，*M. luteus* ATCC 9341株を検定用菌とする薄層平板カップ法で行った。なお，working standard の稀釈にはモニトロールIを，尿の稀釈には phosphate buffer 液 (pH 7.4) を使用した。

1) CXD の血清中濃度 (Table 1, Fig. 1)

健康成人4人に CXD 250 mg を早朝空腹時に経口投与させ，血清中濃度を測定した。その結果，内服30分後に平均1.9 μg/ml，1時間後平均5.7 μg/ml，2時間後平

Table 1 Serum levels (μg/ml) of CXD after 250 mg oral administration before meal

Cases				Hours				
	sex	year	kg	½	1	2	4	6
T.K.	m	29	63	3.7	6.7	9.4	2.6	0.4
K.M.	m	34	55	0.1	9.8	10.2	1.9	0.5
R.O.	m	43	74	2.6	3.5	12.2	5.4	1.3
N.K.	m	55	72	1.3	2.6	11.0	3.6	0.7
Average				1.9	5.7	10.7	3.4	0.7

Fig. 1 Serum levels (μg/ml) of CXD after 250 mg oral administration before meal
(*M. luteus* ATCC 9341, Thinlayer cup plate method, Standard curve ; Monitrol 1)

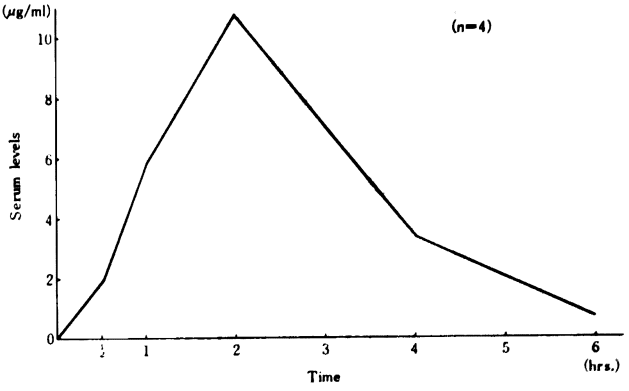
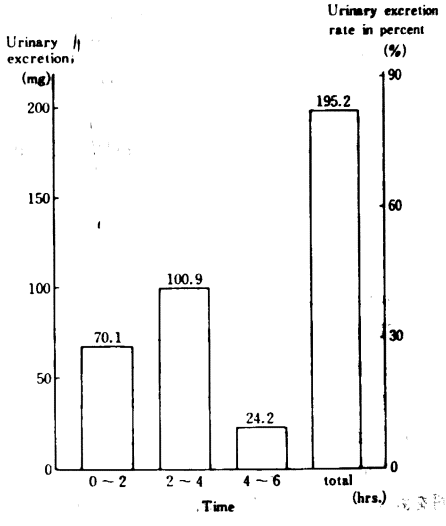


Table 2 Urinary excretion (mg) of CXD after 250 mg oral administration before meal

Cases				Hours			
	sex	year	kg	0～2	2～4	4～6	Total
T.K.	m	29	63	58.8	98.0	25.9	182.7 (73.1)
K.M.	m	34	55	104.0	75.0	18.1	197.1 (78.8)
R.O.	m	43	74	46.2	99.0	32.2	177.4 (71.0)
N.K.	m	55	72	71.5	131.6	20.4	223.5 (89.4)
Average				70.1 (28.1)	100.9 (40.4)	24.2 (9.7)	195.2 (78.1)

( ) : Excretion rate in percent

Fig. 2 Urinary excretion (mg) of CXD after 250 mg oral administration before meal



均10.7 μg/ml，4時間後平均3.4 μg/ml，6時間後平均0.7 μg/mlとなり，ピーク値は2時間後にあらわれ，比較的長く血中濃度が維持されるようである。

2) CXDの尿中排泄 (Table 2, Fig. 2)

上記健康成人4人について，血清中濃度測定と同時に尿中排泄量を測定した。その結果，2時間までに平均70.1 mg (投与量の28.1%)，2～4時間に平均100.9 mg (40.4%)，4～6時間に平均24.2 mg (9.7%) が排泄され，6時間までの総排泄量は平均195.2 mg (78.1%) となり，4時間までに投与量のほぼ3分の2が排泄された。

Cefroxadine (CXD) の臨床成績

本剤が使用された外科的感染症は51例であり，大部分は外来患者が対象となった。1日量500 mg 2分割投与群は18例，1日量750 mg 3分割投与群は33例であり，投与期間は，3～13日，総投与量は2.25 g～8.25 gとなった。

1日量500 mg 2分割投与群18例のうちわけは，感染粉瘤および膿瘍（肛囲膿瘍2例をふくむ。）がおのおの5例，癤3例，瘭疽2例，創感染，感染挫創および蜂巣炎がおのおの1例である。病巣分離菌としては不明のも

Table 3 Clinical effects of CXD (500 mg/day)

Case No.	Age Sex	Disease	Clinical isolates (MIC μg/ml)	Sensitivity (disc) ABPC	Sensitivity (disc) CEX	Dosage Duration (days)	Dosage Total dose (g)	Surgical treatment	Effects	Side effect
1	33 f	Panaritium on right middle finger	*Citrobactor*	+	+++	4	2.0	Incision and drainage	Excellent	None
2	17 m	Panaritium on left leg	*Sta. aureus* (3.12)	−	+++	5	2.5	〃	〃	〃
3	76 m	Furuncle on occipital region	*Sta. epidermidis*	++	+++	7	3.5	None	〃	〃
4	29 m	〃	〃	++	++	7	3.5	Incision and drainage	〃	〃
5	21 m	Furuncle on right lateral chest wall	*Sta. aureus* (3.12)	+	+++	5	2.5	〃	〃	〃
6	17 m	Abscess on right upper arm	Unknown			6	3.0	〃	〃	〃
7	51 m	Abscess on right pudental region	*Sta. aureus*	++	++	7	3.5	〃	Good	〃
8	35 f	Abscess on right patellar region	*Ps. cepacia*	−	−	7	3.5	〃	Poor	〃
9	36 m	Infectious sebaceous cyst on l-auricular region	Unknown			8	4.0	None	Good	〃
10	24 m	〃	〃			6	3.0	Incision and drainage	〃	〃
11	30 f	Infectious sebaceous cyst on nape	*Sta aureus* *E. coli*	+ +	+++ ++	13	6.5	〃	〃	〃
12	38 f	Infectious sebaceous cyst on face	Unknown			6	3.0	〃	〃	〃
13	49 m	Infectious sebaceous cyst on 1-pudental region	*Sta. epidermidis*	++	+++	6	3.0	〃	Excellent	〃
14	46 f	Cellulitis on left leg	*Sta. aureus* (6.25)	+	++	6	3.0	〃	〃	〃
15	36 f	Wound infection	Unknown			7	3.5	〃	〃	〃
16	70 f	Infectious contusion on left leg	*E. coli*	−	++	7	3.5	〃	Good	〃
17	35 m	Periproctal abscess	〃	+	++	7	3.5	〃	Excellent	〃
18	27 m	〃	*Pr. morganii* *E. coli* *Citrobactor*	+ + +	+ ++ +	7	3.5	〃	Poor	〃

のが4例あるが，他はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の単独または混合感染によるものである。なお，2例を除き何らかの外科的処置が施された（Table 3）。

1日量750 mg 3分割投与群33例のうちわけは，膿瘍10例（肛囲膿瘍2例をふくむ。），癤8例，瘭疽6例，蜂巣炎3例，乳腺炎2例，膿痂疹，感染挫創，臍炎および感染痔瘻がおのおの1例である。病巣分離菌不明のものが4例あるが，他はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の単独または混合感染であった。なお，4例を除き外科的処置が施行された（Table 4）。

Table 4 Clinical effects of CXD (750 mg/day) (1)

Case No.	Age Sex	Disease	Clinical isolates (MIC μg/ml)	Sensitivity (disc)		Dosage		Surgical treatment	Effects	Side effect
				ABPC	CEX	Duration (days)	Total dose (g)			
1	38 m	Panaritium on right thumb finger	GNB	−	++	3	2.25	Incision and drainage	Excellent	None
2	23 m	Panaritium on left index finger	Unknown			5	3.75	〃	〃	〃
3	57 f	Panaritium on right index finger	*Sta. aureus*	+++	+++	5	3.75	None	〃	〃
4	51 f	Panaritium on right 2nd toe	Unknown			6	4.5	〃	〃	〃
5	43 f	Panaritium on left index finger	*Sta. aureus*	+	+++	10	7.5	Incision and drainage	Good	〃
6	47 m	Panaritium on right middle finger	GPB	−	+++	6	4.5	〃	Excellent	〃
7	66 m	Furuncle on head	Unknown			5	3.75	None	Good	〃
8	43 f	Furuncle on left axillar region	〃			7	5.25	〃	Excellent	〃
9	22 f	〃	*Sta. aureus*	+	+++	8	6.0	〃	〃	〃
10	55 m	Furuncle on face	*Sta. epidermidis*	+++	+++	6	4.5	Incision and drainage	〃	〃
11	44 m	Furuncle on lumber region	*Sta. aureus*	+++	+++	5	3.75	〃	〃	〃
12	45 f	Furuncle on left leg	〃	++	+++	5	3.75	〃	〃	〃
13	17 m	Furuncle on bilateral pudental region	*Sta. aureus* (3.12)	++	+++	7	5.25	〃	〃	〃
14	47 f	Furuncle on left femoral region	*Sta. aureus*	−	+	8	6.0	None	Good	〃
15	71 f	Abscess on left middle finger	〃	−	+++	9	6.75	Incision and drainage	〃	〃
16	15 m	Abscess on right arm	〃	+++	+++	6	4.5	〃	Excellent	〃
17	35 f	Abscess on left breast	*Sta. epidermidis* (0.2)	+++	+++	6	4.5	〃	Good	〃

Table 4 Clinical effects of CXD (750 mg/day) (2)

Case No.	Age Sex	Disease	Clinical isolates (MIC μg/ml)	Sensitivity (disc) ABPC	Sensitivity (disc) CEX	Dosage Duration (days)	Dosage Total dose (g)	Surgical treatment	Effects	Side effect
18	33 m	Abscess on right scrotum	*Klebsiella* *Enterobacter*	+ −	++ +++	7	5.25	Incision and drainage	Good	None
19	41 f	Abscess on pudental region	*Sta. aureus* *E. coli*	+++ +++	+++ +++	6	4.5	〃	Excellent	〃
20	18 m	〃	GNB	−	++	6	4.5	〃	〃	〃
21	47 m	Abscess on right leg	*E. coli* (25)	+	++	6	4.5	〃	Good	〃
22	15 m	Impetigo on bilateral lower leg	*Sta. aureus*	+++	+++	7	5.25	None	〃	〃
23	47 m	Infectious sebaceous cyst on face	Unknown			4	3.0	Incision and drainage	Excellent	〃
24	57 f	Cellulitis on left arm	*Sta. aureus* *E. coli*	+++ ++	+++ +++	4	8.25	〃	Good	〃
25	31 m	Cellulitis on left leg	GPB	−	+++	6	4.5	〃	Excellent	〃
26	20 f	Cellulitis on right lower leg	*Sta. aureus* (25)	−	+++	7	5.25	〃	〃	〃
27	64 m	Infectious contusion on left lower leg	GNB	−	+++	9	6.75	〃	Good	〃
28	50 m	Periproctal abscess	*E. coli* *Klebsiella*	− ++	++ ++	9	6.75	〃	〃	〃
29	44 m	〃	*Proteus*	−	−	8	6.0	〃	〃	〃
30	20 m	Infectious anal fistula	*Pr. morganii* *Serratia* *Enterobacter*	− + −	− − −	10	7.5	〃	Poor	〃
31	35 m	Omphalitis	*Peptococcus* *Ps. cepacia*	+++ −	+++ −	7	5.25	〃	〃	〃
32	28 f	Left prulent mastitis	*Pr. mirabilis* *Sta. aureus*	+ ++	+ ++	10	7.5	〃	Good	〃
33	40 f	〃	Unknown			6	4.5	〃	Excellent	〃

Table 5 Clinical results of CXD therapy in surgical cases

Daily dose \ Effectiveness	Number of cases	Excellent	Good	Poor	Rate (%)
500 mg	18	10	6	2	88.9
750 mg	33	18	13	2	93.9
Total	51	28	19	4	92.2

臨床効果の判定には，臨床症状あるいは起因菌の消失をめやすとし，3日以内を著効，7日以内を有効，それ以外は無効とした。その結果500 mg 投与群では著効10例，有効6例，無効2例（有効率88.9%），750 mg 投与群では著効18例，有効13例，無効2例（有効率93.9%）となり，750 mg 投与群の臨床効果がややすぐれていたが，有意差は認められなかった。全体では著効28例，有効19例，無効4例となり，51例中47例が有効と判定され，有効率92.2%となった（Table 5）。

Table 6 Clinical effects of CXD on infections in the field of surgery

Disease \ Effectiveness	Number of csase	Excellent	Good	Poor	Rate (%)
Soft part infections	40	25	14	1	39/40 (97.5)
Periproctal abscess	5	1	2	2	3/5 (60.0)
Infectious contusion Wound infection	3	1	2		3/3
Mastitis and Omphalitis	3	1	1	1	2/3
Total	51	28	19	4	47/51 (92.2)

Table 7 Clinical effects of CXD on clinical isolates

Clinical isolates \ Effectiveness	Number of cases	Excellent	Good	Poor	Rate (%)
Sta. aureus	18	11	7		18/18 (100)
Sta. epidermidis	6	4	2		6/6 (100)
E. coli	8	2	5	1	7/8 (87.5)
Proteus	4		2	2	2/4 (50.0)
Klebsiella	2		2		2/2
Citrobacter	2	1		1	1/2
Enterobacter	2		1	1	1/2
Serratia	1			1	0/1
Ps. cepacia	2			2	0/2
Peptococcus	1			1	0/1

Table 8 Laboratory findings

Case Age Sex		RBC (×10⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10⁴)	WBC	Eosinocyte (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
33	b	398	11.8	35.0		9600		11	4	3.8		
f	a	421	12.7	36.5		4400		12	8	4.4		
51	b					10300						
m	a					7100						
35	b	521	10.2	49	25.7	9800		19	23	4.7		
m	a							26	26	3.1		
43	b					6100						
f	a	394	12.4	35.5		5500						
47	b	410	12.9	39.9	26	7700	4	50	31	12	12.8	1.25
m	a	405	13.0	39.0	30	6000	8	31	30	10	20.0	1.19
17	b	485	15.0	47	22.3	6600	4	22	29	12	15.1	1.29
m	a	500	15.9	47	22.0	8500	3	40	30	10	15.0	1.38
71	b	330	9.8	29.8	18.1	5000	4	20	15	7	11.9	1.30
f	a	350	10.3	33.0	23.3	6200	6	45	30		18.2	1.29
35	b	360	11.4	35	20	6000	1	40	18	6.5	16.9	0.93
f	a	330	10.3	32	18	3600	2	20	20	8.0	19.8	0.90
57	b	396	12.4	35.5		4500						
f	a	383	11.6	34.5		4400						
20	b	400	12.9	38		6100	1	29	20	8.0	14.6	0.9
f	a	410	12.5	37	19.3	5300	1	10	5	7.5	11.2	0.9
64	b	410	13.4	38	11.8	4800	3	26	33	9.7	14.3	1.23
m	a	400	14.0	39	12.0	5000	2	30	34	10.0	15.0	1.09
28	b	410	12.5	33.3	23.0	9900						
f	a	409	11.9	32.8	21.9	8200						
40	b	390	11.3	34.0	17.0	8600	2	28	29	6.5	16.3	0.89
f	a	400	11.9	36.2	20.5	4700	2	20	31	7.5	20.0	1.11

b : before, a : after

つぎに疾患別有効率をもとめてみると，癤・瘭疽・膿瘍・蜂巣炎・感染粉瘤など軟部組織感染症40例中39例が有効（有効率97.5%），肛囲膿瘍および感染痔瘻5例中3例が有効（有効率60%），感染挫創，創感染，乳腺炎はすべて有効であったが，膀炎の1例は無効であった（Table 6）。

起因菌別有効率をみると，黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌にはともに全例有効であった。大腸菌8例中著効2例，有効5例，無効1例で有効率87.5%であった。その他少数ではあるが，変形菌4例中2例，肺炎桿菌2例中2例，サイトロバクター，エンテロバクターおのおの2例中1例において有効であった。しかし，緑膿菌，セラチア，ペプトコッカスはいずれも無効であった（Tabe 7）。

副　作　用

本剤と関係すると思われる副作用を訴えたものは1例も認められなかった。その他，血液像，肝・腎機能にも異常値を認めたものはなかった（Table 8）。

考　　察

CXD は CEX より強い抗菌力を示すといわれている。ただし，臨床分離菌に対する本剤の抗菌力は必ずしも CEX に比してずばぬけて良好とはいえない。しかしながらその殺菌・溶菌作用は特徴的で CEX よりも短時間内でこれらの作用が発揮され，これが強い感染治療効果となってあらわれたものと考えられる[1]。われわれは主として外来の軟部感染症51例に本剤を投与し，有効率92.2%というすぐれた効果を認めた。このうちには，1日500 mg 投与群18例と，1日750 mg 投与群33例が含まれているが，両群の有効率には大差がなく，1日500～750 mg 投与で充分効果がえられるものと考える。副作用は全くみとめられなかった。

（本論文の一部は第27回日本化学療法学会総会で誌上発表された。）

文　　献

1) ZAK, O. et al.: CGP-9000: A new orally active broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29: 653～655, 1976
2) VISCHER, W. A.; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGOS & 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) 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

A CLINICAL STUDY ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN SURGICAL FIELD

TAKAMI UEDA, MIKIO FUJIMOTO and KATSUJI SAKAI
The Second Division, Department of Surgery Osaka City University Medical School
NORIYUKI KAWABATA
Department of Surgery Ashihara Hospital
SUSUMU DOI
Department of Surgery Osaka City Kita Hospital
TAKEYA SASAKI
Department of Surgery Fujiidera City Domyoji Hospital
AKIRA SAWADA
Department of Surgery Osaka City Momoyama Hospital
AKINORI MASADA, MASAYOSHI KAWASHIMA and FUKUO KITANO
Department of Surgery Jotochuo Hospital

Cefroxadine (CGP-9000, CXD), a new orally antibiotic derived from cephalosporin, has a broad spectrum and a bacteriocidal action. The authors investigated serum levels, urinary excretion, clinically effectiveness and untoward side effects of the agent. The result obtained are summarized as follows:

1. Following an oral administration of 250 mg CXD in 4 healthy adult volunteers, the mean serum levels showed a peak of 10.7 μg/ml 2 hours after administration, with 195.2 mg(78.1%) urinary excretion within 6 hours.
2. CXD was given on 51 patients with infections in the field of surgery, and the result was excellent in 28 cases, good 19, poor 4, the effectiveness rate accounting for 92.2%.
3. Side effects were not observed in all cases among 51 patients in CXD trial.