

Cefroxadine (CGP-9000) による急性膀胱炎の治療

宮本 慎一・田宮 高宏・高塚 慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本 悦明・西尾 彰

札幌医科大学泌尿器科

新セファロsporin 抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の抗菌力を測定し、女子急性膀胱炎患者に本剤を投与し、以下の結果を得た。

1. CXD の抗菌力は Cephalexin より優れている。
2. 女子急性膀胱炎患者23例の治療成績はいずれも著効であった。
3. CXD 服用 2 時間後では82%の細菌消失率であった。
4. CXD による副作用はみとめなかった。

序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は新合成の経口セファロsporin系抗生物質である。本剤の抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌活性を示すことが報告されている¹⁾。

著者は本剤の尿路感染症、特に女子急性膀胱炎における有効性を検討したのでその成績を報告する。

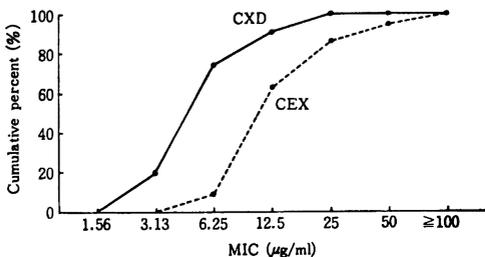
抗 菌 力

(1) 対象と方法

CXD および Cephalexin (CEX) とも女子急性膀胱炎患者から分離した *E. coli* を用い、CXD では31株、CEX では21株について、MIC と MBC を測定した。接種菌量は Trypticase Soy Broth にて37°C、18時間培養液の100倍希釈液の1白金耳とした。

(2) 結果

Fig. 1 MIC of Cefroxadine and cephalaxin against *E. coli* (31 str)



CXD は CEXより抗菌作用が強い (Fig. 1, 2)。

臨 床 成 績

(1) 対象と方法

CXD を女子急性膀胱炎患者に投与した。投与量は1日750~1,500 mg (3回分服)とした。一部の症例で、服薬開始 2 時間後に尿細菌培養を行った。

(2) 効果判定

UTI 薬効評価基準²⁾によった。

(3) 結果

① 総合効果

CXD を投与した患者は29例である (Table 1)。このうち UTI 薬効評価基準によって総合効果を判定した症例は、症例16, 19, 25, 26, 27, 28を除く23例である。全例著効であった (Table 2)。また症例16, 25, 26, 27は投薬後 1~2 日目での判定であるが、いずれもその時点で著効であった。

Fig. 2 MBC of Cefroxadine and cephalaxin against *E. coli* (31 str)

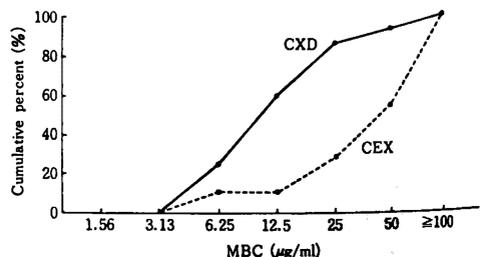


Table 1 Clinical findings of cases of acute cystitis received CXD

| Case No. | Age | Dose | Micro-organisms | Day for judgement | Progress following administration of drug | | | | | | Side effects | Efficacy | | |
|----------|-----|----------------|-----------------|-------------------|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|--------------|----------|----------------|----|
| | | | | | Culture | | | Pyuria | | Subjective symptoms | | | | |
| | | | | | K ₀ | K' ₀ | K ₁ | K ₀ | K ₁ | K ₀ | | | K ₁ | |
| 1 | 29 | A ₁ | M ₁ | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | 0 | ++ | |
| 2 | 32 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | 0 | 0 | ++ |
| 3 | 57 | | | 3 | ++ | | 0 | + | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 4 | 58 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 5 | 28 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 6 | 30 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 7 | 36 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 8 | 26 | | | 3 | ++ | | 0 | + | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 9 | 32 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 10 | 35 | | | 3 | ++ | | 0 | + | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 11 | 26 | | | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 12 | 48 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 13 | 61 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | ## | 0 | ++ |
| 14 | 41 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 15 | 70 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | ## | 0 | ++ |
| 16 | 45 | | | 1 | ++ | + | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 17 | 26 | M ₂ | 3 | ++ | | 0 | ## | 0 | ## | 0 | 0 | ++ | | |
| 18 | 19 | M ₃ | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | 0 | ++ | | |
| 19 | 48 | M ₄ | 2 | ++ | + | + | ## | 0 | ## | + | 0 | | | |
| 20 | 53 | A ₂ | M ₁ | 3 | ++ | 0 | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | ++ | |
| 21 | 48 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 22 | 20 | | | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 23 | 69 | | | 3 | ++ | + | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 24 | 70 | | | 4 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ## | 0 | ++ |
| 25 | 31 | | | 1 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | ## | 0 | |
| 26 | 60 | | | 2 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | ## | 0 | |
| 27 | 70 | | | 2 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | ## | 0 | |
| 28 | 62 | | | 1 | ++ | 0 | 0 | ## | ± | + | 0 | ## | 0 | |
| 29 | 47 | M ₃ | 3 | ++ | 0 | 0 | ## | 0 | + | 0 | 0 | ++ | | |

Dose A₁: CXD at a daily dose of 750 mgA₂: CXD at a daily dose of 1500 mgMicroorganism M₁: *E. coli* M₂: *P. mirabilis* M₃: *S. epidermidis* M₄: *S. aureus*

Time after treatment

K₀: Before treatmentK'₀: 2 hours later after first administrationK₁: The next day after termination of medication

Results of urine culture

(+) 10⁴/ml or more (+) 10³/ml or less (0) Sterile

Grade of pyuria

(##) Massive (+) More 30/HPF (+) 10-29/HPF

(±) 5-9/HPF (0) 0-4/HPF

Grade of subjective symptom (Miction pain)

(##) Severe (+) Moderate (+) Mild (0) Free

Side effects

(+) Encountered unwanted reactions

(0) Encountered no unwanted reactions

Efficacy

(+) Excellent (+) Good (0) Poor

Table 2 Clinical efficacy of CXD in acute cystitis

| Daily dose | Excellent | Good | Poor |
|------------|-----------|------|------|
| 750 mg | 17 | 0 | 0 |
| 1500 mg | 6 | 0 | 0 |

Table 4 Bacteriological response after first administration of CXD in two hours

| Single dose | Eliminated | Decreased | Unchanged |
|-------------|------------|-----------|-----------|
| 250 mg | 5 | 2 | 0 |
| 500 mg | 9 | 1 | 0 |

Table 3 Bacteriological response to CXD in acute cystitis

| Daily dose | Eliminated | Decreased | Unchanged |
|------------|------------|-----------|-----------|
| 750 mg | 17 | 0 | 0 |
| 1500 mg | 6 | 0 | 0 |

Table 5 Laboratory findings

| Case | RBC ($\times 10^4$) | | Hb (g/dl) | | WBC | | Eosino. (%) | | GOT (U) | | GPT (U) | | Al-P (U) | |
|------|-----------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | pre. | post. | pre. | post. | pre. | post. | pre. | post. | pre. | post. | pre. | post. | pre. | post. |
| 2 | 364 | 377 | 12.1 | 12.1 | 8900 | 5200 | 1 | 0 | 18 | 15 | 11 | 8 | 94 | 77 |
| 3 | 429 | 397 | 12.5 | 12.1 | 7300 | 5100 | 0 | 0 | 19 | 21 | 17 | 18 | 96 | 89 |
| 4 | 433 | 437 | 12.9 | 13.0 | 8100 | 4500 | 0 | 4 | 16 | 17 | 14 | 15 | 199 | 161 |
| 5 | 387 | 378 | 12.6 | 12.3 | 11500 | 6400 | 0 | 0 | 12 | 15 | 9 | 10 | 70 | 70 |
| 6 | 446 | 431 | 11.8 | 11.8 | 6900 | 4900 | 0 | 0 | 16 | 15 | 12 | 13 | 126 | 117 |
| 7 | 438 | 409 | 12.7 | 12.4 | 12400 | 8600 | 0 | 1 | 21 | 25 | 16 | 14 | 117 | 108 |
| 8 | 418 | 412 | 12.5 | 12.0 | 12500 | 6200 | 0 | 1 | 10 | 10 | 5 | 4 | | |
| 9 | 385 | 385 | 11.9 | 11.6 | 8900 | 5900 | 0 | 0 | 10 | 13 | 4 | 5 | | |
| 17 | 439 | 364 | 12.3 | 11.1 | 5900 | 4700 | | | 16 | 12 | 8 | 9 | 82 | 75 |

② 細菌学的効果

UTI 薬効評価基準によって判定した23例では、服薬3日後すべて菌陰性であった (Table 3)。1~2日目では効果判定を行った6例のうち症例19を除く5例ではその時点で菌陰性であった。

③ 服薬開始2時間後の尿中細菌

症例12~16, 18~29で服薬開始2時間後に尿細菌培養を行った。1回250 mg 投与群7例中、菌数不変0, 菌数減少2例 (*E. coli*, *S. aureus* 各1例), 菌陰性5例, 1回500 mg 投与群10例では、菌数不変0, 菌数減少1例 (*E. coli*), 菌陰性9例であった (Table 4)。

④ 副作用

本剤服用後、消化器症状、発疹などを訴えた症例はなかった。本剤投与前後で血液検査を行った9例では、症例17で赤血球の減少があったが、その後の検査を行っていないので、本剤によるものかどうか不明である。他にはいずれの症例においても検査値の異常変動は認めな

った (Table 5)。

考 案

Cefroxadine の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌力、特に bactericidal effect は他の経口セファロスポリン抗生物質の Cephalexin, Cephadrin より優れていると報告されている¹³⁾。著者らの検討した急性膀胱炎患者から分離された *E. coli* での成績も、MIC および MBC とも CXD が Cephalexin より強い抗菌力を示した。

CXD の血中濃度は、投与1時間前後でピークに達し、250 mg で10 $\mu\text{g/ml}$, 500 mg で14 $\mu\text{g/ml}$ になる⁴⁾。尿中排泄は速やかで尿中濃度も高く、500 mg 投与の場合、3時間のうちに72%が活性のまま排泄され、その濃度は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上である⁵⁾。従って、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などによる尿路感染症の治療薬として、従来の経口セファロスポリン抗生物質より優

た治療効果が期待できる。著者らは女子急性膀胱炎患者23例に本剤を1日750~1,500 mg 投与したが、全例著効であり、また今回の検討では副作用もなく、尿路感染症の治療薬として有用であろうと推察できる。

一方、女子急性膀胱炎患者の自覚症状、他覚所見は、服薬後速いもので数時間、多くは治療開始翌日にはかなり改善する。大越は Amoxicillin と Ampicillin との比較試験において、初回服用後60分では83例中13例 (15.6%)、2時間後で81例中35例 (43.2%) で細菌が消失したことを報告している⁶⁾。今回の CXD による検討でも、250~500 mg 服用で2時間後には82%が消失している。このことは急性膀胱炎における投薬内容の評価をより早い時期に行うべきであろうことを示唆する成績である。

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. The J. of Antibiotics 29 : 653~655, 1976
- 2) UTI 研究会 : UTI 薬効評価基準 (第2版), 1978
- 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) 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 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. 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 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. 829~830, 1978
- 6) 大越正秋 : 第21回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Amoxicillin 1973

TREATMENT OF ACUTE CYSTITIS BY CEFROXADINE (CGP-9000)

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA
and KEIJI TAKATSUKA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

YOSHIAKI KUMAMOTO and AKIRA NISHIO
Department of Urology, Sapporo Medical College

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a new oral broad-spectrum cephalosporin antibiotics.

The minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC) of CXD and cephalexin against *E. coli* were determined by the tube dilution method. Bactericidal effect was superior to that of cephalexin.

Twenty-nine female patients with acute cystitis received CXD 750 mg/d. (19 patients) or 1,500 mg/d. (10 patients). 23 patients of them were evaluated for clinical efficacy based on the parameters, urine culture, pyuria and subjective symptom.

All of them were evaluated as effective. The pathogenic microorganisms were eliminated within a few treatment day in all cases.

Eighty-two percent (14/17) of pathogenic bacteria was eliminated two hours later after the first administration of this drug.

This antimicrobial agent was tolerated and no unwanted reactions were encountered in the present study.