

泌尿器科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的、臨床的検討

岡田 敬司・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は Cephalexin (CEX) と同様の抗菌活性を示し、食事の影響を受けにくいとされる経口セファロスポリン剤である。本剤に関し、健康成人に対する吸収・排泄試験と臨床面での検討を行った。まず、CXD を健康成人2名に空腹時投与し、2名に摂食後30分してから投与し血清中および尿中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を試験菌とする薄層カップ法によって測定した。その結果投与後8時間までの AUC (area under the curve of serum concentration), 尿中回収率にはほとんど差を認めなかった。また血清中濃度のピーク値は投与後1~2時間で出現し、食事の影響はほとんど認められなかった。

臨床面では泌尿器科外来患者40名に1回250 mg を1日2~3回食後投与し効果をみた。UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎は19例で著効13例、有効4例、無効2例で有効率89.5%、慢性複雑性尿路感染症には7例使用し、有効率は42.9%であった。

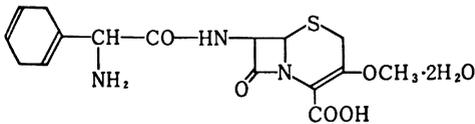
副作用に関しては1例に下痢を認め、投薬中止で改善している。また施行しえた血液諸検査で異常を示したものはなかった。

細菌学的効果は急性症では主として *E. coli* が起炎菌であるが、16株中15株、93.8%が消失した。

はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) はスイスのチバガイギー社で開発された新しい経口セファロスポリン剤で Fig. 1 のような構造式をもつ分子量401.43の物質である。

Fig. 1 Chemical structure of CXD



本剤は Cephalexin (CEX) とほぼ同様の抗菌スペクトラムをもつが、CEX と比して食事の影響を受けにくいとされている。また抗菌活性に関しては CEX より強く、短時間で強い殺菌・溶菌作用を示すといわれている¹⁾。

今回、本剤を使用する機会を得たので、健康成人4名に投与し、食事の影響を検討するとともに、泌尿器科外来患者40名に対し、臨床効果をみた。

I. 吸収・排泄試験

若い健康成人4名に500 mg の CXD を1回経口投

与し、血清中および尿中濃度を測定した。2名は空腹時投与、2名は食事摂取30分後にそれぞれ CXD 250 mg カプセルを2錠ずつ投与した。

CXD 投与直前と投与後1, 2, 3, 4, 6, 8時間で採血し、尿は投与前と投与後2時間ごとに8時間までしらべた。濃度測定は *M. luteus* ATCC 9341 を試験菌とする薄層カップ法によった。Standard curve は血清中濃度については Monitrol I を、尿中濃度については pH7 phosphate buffer を希釈液に用いた。

血清中濃度は、空腹時投与では1時間で、食後投与では2時間でピークを示しているものの、AUC に関してはほぼ同じ程度と考えられた (Fig. 2, Table 1)。

尿中回収率は Fig. 3, Table 2 に示すごとくであるが、8時間まででは空腹時投与で79.3%、食後投与で83.5%とほとんど差を認めなかった。

II. 臨床効果

泌尿器科外来通院患者40名に対し、急性症には3日間、慢性症には5日間、1回250 mg、1日2~3回食後に投与した (Table 3)。

対象とした疾患は急性単純性膀胱炎26例、急性腎盂腎炎1例、急性尿道炎2例、急性前立腺炎1例、慢性膀胱炎6例、慢性腎盂腎炎4例であるが、UTI 薬効評価基

Fig. 2 Serum levels of CXD (500 mg) with or without food

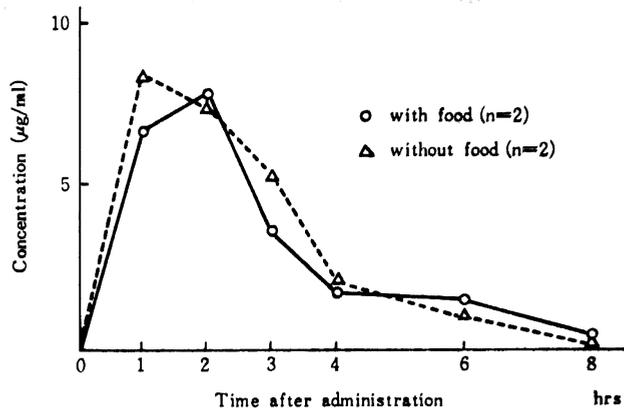


Table 1 Serum level of CXD in healthy volunteers

Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Dosage (mg)	Food	After administration ($\mu\text{g/ml}$)					
						1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
A	25	m	65	500	-	8.4	8.4	2.6	1.4	1.7	0.3
B	25	m	65	500	-	8.4	6.6	8.4	2.6	0.6	0
C	25	m	68	500	+	5.0	5.6	2.6	1.4	0.9	0.2
D	25	m	62	500	+	8.4	10.0	4.6	2.1	1.7	0.4

Fig. 3 Urinary excretion of CXD (500 mg)

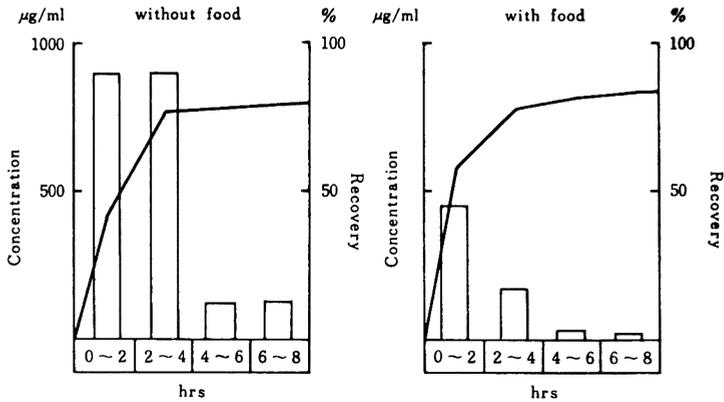


Table 2 Urinary excretion of CXD in healthy volunteers

Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Dosage (mg)	Food	After administration ($\mu\text{g/ml}$)				Total recovery (%)
						0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.	6~8hr.	
A	25	m	65	500	-	1000	1000	200	200	70.8
B	25	m	65	500	-	800	800	52	52	87.8
C	25	m	65	500	+	300	132	28	19	77.3
D	25	m	65	500	+	600	200	28	19	89.3

Table 3 Results of clinical trial with CXD

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Pyuria		Isolated organisms (counts/ml)		Overall clinical efficacy on criteria	Clinical evaluation by doctor	Side effect
					Before	After	Before	After			
145	f	ASC	250 × 3	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
259	f	ASC	250 × 3	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
366	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
457	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
551	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
658	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
752	f	ASC	250 × 3	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
853	f	ASC	250 × 3	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
921	f	ASC	250 × 2	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	Excellent	Excellent	—	
1026	f	ASC	250 × 2	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
1140	f	ASC	250 × 2	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
1248	f	ASC	250 × 2	++	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
1342	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	
1431	f	ASC	250 × 3	++	—	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	<i>S. epidermidis</i> 10 ²	Moderate	Moderate	—	
1563	f	ASC	250 × 3	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	—	Moderate	Moderate	—	
1638	f	ASC	250 × 2	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>Candida albicans</i> 10 ³	Moderate	Moderate	—	
1769	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. cloacae</i> 10 ⁴	Moderate	Moderate	—	
1863	f	ASC	250 × 3	+	++	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ⁶	Poor	Poor	—	
1954	f	ASC	250 × 3	++	++	<i>C. freundii</i> 10 ⁷	<i>C. freundii</i> 10 ⁷	Poor	Poor	—	
2030	f	ASC	250 × 3	+	—	—	—	—	Excellent	—	
2153	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>Streptococcus</i> 10 ²	—	—	Moderate	—	
2243	f	ASC	250 × 3	+	+	<i>E. coli</i> 10 ³ <i>Corynebacterium</i> 10 ³	—	—	Poor	—	
2323	f	ASC	250 × 3	+	—	—	—	—	Poor	—	
2465	m	ASC	250 × 2	++	++	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	—	Poor	—	
2584	f	ASC	250 × 3	++	++	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ <i>E. cloacae</i> 10 ⁷	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	—	Poor	—	
2643	f	ASC	250 × 3	+	—	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	—	Diar- rhea	
2767	f	Acute pyelonephritis	250 × 3	++	±	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	—	Moderate	—	
2833	m	Acute urethritis	250 × 3	+	+	<i>N. gonorrhoeae</i> 10 ⁷	<i>N. gonorrhoeae</i> 10 ⁷	—	Poor	—	
2953	m	Acute urethritis	250 × 3	+	+	<i>S. epidermidis</i> 10 ³	—	—	Poor	—	
3027	m	Acute prostatitis	250 × 3	+	+	—	—	—	Poor	—	
3173	f	CCC	250 × 3	+	—	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
3267	m	CCC	250 × 3	+	+	<i>C. diversus</i> 10 ⁵	—	Moderate	Moderate	—	
3364	m	CCC	250 × 3	+	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁴	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>E. cloacae</i> 10 ⁵	Poor	Poor	—	
3474	m	CCC	250 × 3	+	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	Poor	Poor	—	
3569	m	CCC	250 × 3	+	—	—	—	—	Moderate	—	
3669	m	CCC	250 × 3	±	—	—	—	—	Poor	—	
3720	f	CCP	250 × 3	++	—	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	
3840	f	CCP	250 × 3	++	++	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	Poor	Poor	—	
3940	f	CCP	250 × 3	—	—	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Poor	Poor	—	
4059	f	CCP	250 × 3	+	—	—	—	—	—	—	

Table 4 Clinical laboratory findings before and after administration of CXD

No. Case	S-GOT		S-GPT		Al-P		Bilirubin						BUN		Serum creatinine	
	B	A	B	A	B	A	Direct		Indirect		Total		B	A	B	A
							B	A	B	A	B	A				
7	24	28	22	22	95	79	0	0.1	0.6	0.3	0.6	0.4	18	14	0.9	0.7
17	13	10	7	10	159	134	0.1	0	0.2	0.2	0.3	0.2	16	20	0.8	1.0
38	9	13	2	3	67	71	—	—	—	—	—	—	8	8	0.8	0.8

B : before, A : after

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	21	18 (85.7)	3
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	3	2 (66.7)	1
<i>E. cloacae</i>	2	0 (0)	2
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50)	1
<i>Corynebacter</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0)	1
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0)	1
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0 (0)	1
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75)	1
<i>Streptococcus</i>	1	1 (100)	

準に合う症例は急性症で19例、慢性症で7例であった。この基準に従って効果判定を行うと急性症では著効13例、有効4例、無効2例で有効率は89.5%となり、慢性症では著効2例、有効1例、無効4例で有効率は42.9%であった。また、主治医による臨床効果判定可能な症例は12例あり、著効1例、有効3例、無効8例で、UTI 薬効評価基準の26例と合わせると、著効16例、有効8例、無効14例となり、有効率63.2%となる。このうち急性症だけをとりあげると著効14例、有効6例、無効9例となり有効率は68.9%である。また、慢性症では著効2例、有効2例、無効5例となり有効率44.4%であった。

副作用に関しては40例中1例に下痢を認めた以外にはなく、この症例は投薬を中止し改善している。また実施しえた血液化学、末梢血の諸検査で異常を示した症例はなかった (Table 4)。

つぎに細菌学的効果のみをみると、最も多く検出した *E. coli* は21株中18株消失し、消失率85.7%、UTI 基準に合う急性症だけに限ると16株中15株93.8%の消失であった (Table 5)。

III. 考 案

CXD は新しい半合成セファロsporin 剤で、抗菌活性に関しては MIC は CEX, Cefradine (CED) とほぼ同じ程度であるが、殺菌力や ED₅₀ に関しては本剤が勝っているとされている²¹⁾。われわれの施設における臨床分離 *E. coli* 30株に対する CEX と CXD の MIC を比較したが、ほぼ同程度の抗菌力を示していた⁴⁾。

また、本剤の血清中濃度・尿中回収率は諸家の報告に多少のずれはあるものの、CEX とほぼ平行した曲線をかき、血清中濃度ピーク値は投与後1時間程度とされている⁵⁾。尿中回収率に関しても投与後4時間で80%程度とわれわれの施設での結果とよく一致していた。

また CEX に比し、食事の影響も少いとされているが、そのこともわれわれの吸収・排泄試験で確かめられた。すなわち、若い健康成人4名を使って行った CXD 500 mg 1回投与時の血清中濃度、尿中回収率は空腹時投与でも食後投与でも血清中濃度のピーク時間に多少のずれはあるものの、それほど大きな差はなく、尿中回収率も8時間までで80%前後と差がなかった。したがって、食前投与による胃腸障害を少なくでき、患者にとって有益であろうと考えられた。臨床面に関しては、本剤が従来広く用いられている CEX と比し、対 *E. coli* の MBC が小さい¹²⁾ことが示されており、外来患者に多い大腸菌による急性単純性膀胱炎の治療剤として適当であろうと考えられたが、われわれの症例における *E. coli* の UTI 基準による消失率93.8%という成績からみてもそれが臨床治療上に反映されたと思われる。すなわち、外来患者40名に250 mg の CXD を1日2~3回食後服用させたが、UTI 基準に合う急性症に限れば有効率89.5%とよい成績を示した。また、慢性複雑性尿路感染症に対する有効率42.9%は、本剤が経口剤であり、主として外来で使用されているであろうことを考えれば、妥当かと思われた。

細菌学的効果では、全体で *E. coli* が85.7%の消失率

を示したものの、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae* に無効であったことは ZAK ら⁵⁾ のようにに本剤の性格から考えてうなづけるものである。

また、副作用に関しては主たるものが胃腸障害であると考えられるが、われわれの40症例中1例に下痢を認め投薬を中止している。その他には特に副作用を認めず、血液諸検査でも異常を認めたものはなかった。

結 語

新合成セファロスポリン剤である CXD について、基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 健康成人4名に CXD 500 mg を経口投与し、食事による影響をみたが、血清中濃度のピーク時間が多少ずれるものの、ピーク値にあまり差がなく、尿中回収率をみても8時間までで80%前後と差がなかった。したがって本剤は食後投与で有効であろうと考えられた。
2. 主として急性単純性膀胱炎患者に CXD 250 mg を1日2~3回食後投与してその効果をみた。UTI 薬効評価基準による急性症の有効率は89.5%、慢性症に対しては42.9%であった。主治医判定による有効率を含めると急性症で68.9%、慢性症で44.4%、総合有効率は63.2%であった。
3. 副作用は下痢を1例に認めたが、投薬中止で改善し、重篤なものはない。また、血液諸検査を施行

した症例で異常を示したものはなかった。

参 考 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム。CGP-9000, 1979
- 2) 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
- 3) 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
- 4) OKADA, K. ; N. KAWAMURA & M. OHKOSHI : Basic and clinical studies on new oral cephalosporin. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 4 : 313~321, 1979
- 5) ZAK, O. ; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER : Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methyl Cephems. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3 : 11~20, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a new orally effective cephalosporin provided with antibacterial activity comparable to that of cephalexin (CEX), and is reported to exert its activity almost independently of any influence of meals.

The absorption and excretion of CXD were studied in healthy adults, and its clinical efficacy was also evaluated.

CXD was administered to two healthy adults of fasting and the other two 30 minutes after meal, and its serum and urinary concentrations were measured according to the thinlayer cup method by using *M. luteus* ATCC 9341 as a test organism. As a result, there were almost no differences in AUC (area under the curve of serum concentration) and urinary recovery rate between the two groups.

The peak serum concentration was attained 1~2 hours after administration, and was not almost affected by meals.

To see the effect of CXD, 250 mg was administered 2~3 times daily after meals to 40 outpatients at the urological department. Of 19 patients with acute simple cystitis who met with the standard criteria for Drug Efficacy Evaluation in UTI, therapy with CXD was remarkably effective in 13 cases, effective in 4 and ineffective in 2, showing an effective rate of 89.5%. Complicated chronic urinary tract infection was treated with CXD in 7 cases, and its effective rate was found to be 42.9%.

As for adverse side-effects, diarrhoea occurred in one patient, which was alleviated on withdrawal of medication. Hematological examinations revealed no abnormal findings.

Bacteriological test demonstrated that acute infection was caused mainly by *E. coli* and 15 out of 16 strains (93.8%) were eradicated by CXD.