

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

栗山 学・村中幸二・加藤直樹

清水保夫・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

新しく開発された合成セファロsporin系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の、尿路感染症における有用性を検討する目的で、若干の基礎的検討とともに臨床例での効果判定を行って以下のような結論を得た。

1) Biophotometer を用いて *E. coli* NIHJ JC-2 に対する CXD と CEX の発育抑制態度を比較すると、 $\frac{1}{4}$ MIC~4 MIC の間では両剤間に差は認められなかった。また、ABPC との相乗効果の有無の検討では、CXD, CEX とともに、4 時間程度単独投与時より発育抑制能を認めた。しかし、添加時期をずらすと、この効果は発現しなかった。

2) 2 名の健康成人男子に本剤の 250 mg 1 カプセルを服用させ、血中・尿中濃度を経時的に測定した。血中濃度は 2 時間でピークに達し 4.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また、尿中濃度は服用後 2~4 時間目に 525 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークに達し、6 時間までの回収率は 52.2% であった。この尿を用いて Bioautogram を作製したが、CXD 原末、各尿ともに $R_f=0.25$ 付近に 1 コの spot を認めた。

3) 急性尿路感染症 8 例、慢性尿路感染症 22 例の外来患者に CXD を 1 日 750 mg 投与して、効果の判定を行った。総合臨床効果は急性症 88%、慢性症 77% であった。また、自覚的副作用は 2 例に nausea, itching and urticaria を認めたが、検査データ上本剤に基因する増悪例は 1 例もなかった。

序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、1972 年スイス CIBA-GEIGY 社において開発された経口セファロsporin系抗生物質である。3 位の位置に methoxy 基を導入することによって、MIC は他の経口セファロsporin系薬剤 Cephalexin (CEX), Cefradin (CED) と同等であるが、殺菌力は強く、毒性の低いことが特長であるとされている¹⁾。

今回私達は、本剤の尿路感染症に対する有用性の有無を検討する目的で、若干の基礎的検討と臨床効果の判定を行ったので報告する。

A. 基礎的検討

1. 増殖曲線におよぼす影響

1) 実験方法

E. coli の増殖曲線におよぼす影響について、Biophotometer (Bio-Log II) を用いて検討した。供試菌種は、教室保存の *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、接種菌量は 10^5

レベルとした。また、培地には Trypticase-Soy Broth (BBL) を用いた。CXD は、当初より 0, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4 MIC 添加して、*E. coli* の発育態度を同一 MIC の CEX のそれと比較した。本菌株に対する 1 MIC は CXD で 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEX で 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで β -lactam 系抗生物質相互の相乗効果をみるために、当初より $\frac{1}{2}$ MIC の CXD を添加した場合と、当初に $\frac{1}{4}$ MIC を添加しておき、 $T=10\%$ のところで ABPC $\frac{1}{4}$ MIC をさらに添加した場合、 $T=30\%$ で ABPC $\frac{1}{4}$ MIC を加えた場合とを同様原作をした CEX と ABPC の場合と比較した。

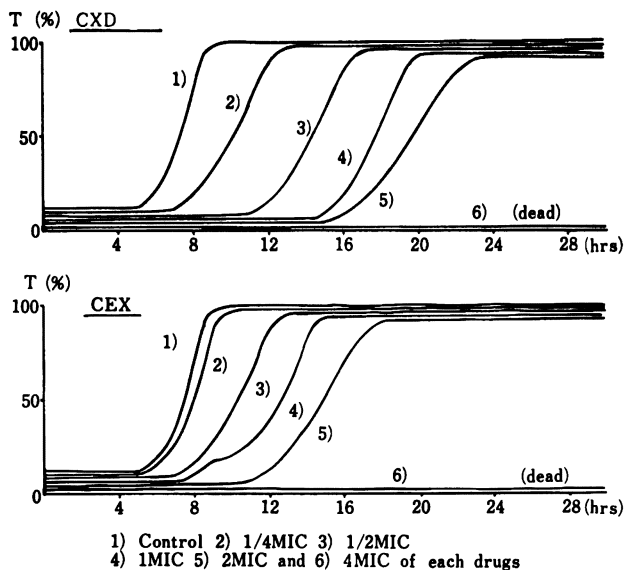
2) 実験成績

まず CXD, CEX 単独の場合 (Fig. 1) では、両剤ともに濃度に比例した発育抑制能を示し、4 MIC では bactericidal であった。両剤間では、各 MIC でやや CXD の方が立ちあがり遅延する傾向を示したが、顕著な差ではなかった。

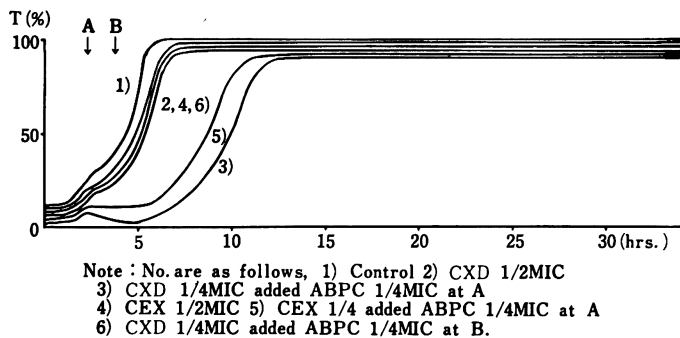
次いで ABPC との相乗効果発現の有無を検討すると、CXD, CEX とともに単独で $\frac{1}{2}$ MIC 添加時にはほぼコン

Fig. 1 Growth inhibition of CXD and CEX against *E. coli*

Strain : *E. coli* NIHJ JC2
 Inoculum size : 5×10^8 cells/ml
 MIC : CXD 6.25 $\mu\text{g/ml}$
 CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Synergistic effect of CXD and CEX adding ABPC against *E. coli*

Strain : *E. coli* NIHJ JC2
 Inoculum size : 1×10^6 cells/ml
 MIC : CXD 6.25 $\mu\text{g/ml}$
 CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$
 ABPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$



コントロールと同様の増殖態度を示したが、両剤 $\frac{1}{4}$ MIC 添加時に $T=10\%$ のA点で $\frac{1}{4}$ MIC の ABPC を加えると、約4時間の増殖抑制を認めた。しかし、 $T=30\%$ のB点で ABPC を添加した実験は、CXD についてのみ

行ったが、この効果は発現しなかった (Fig. 2)。

2. 血中・尿中濃度の測定

1) 実験方法

健康成人男子2名に、空腹時 250 mg · 1 カプセルの

Fig. 3 Serum level of CXD after a single oral administration of 250 mg in healthy volunteers

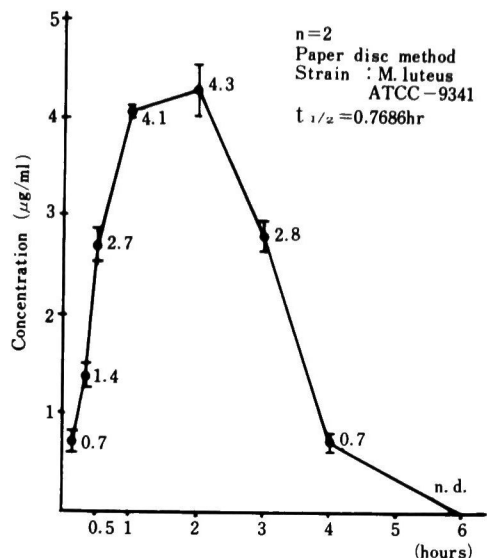


Fig. 4 Urinary excretion of CXD after a single oral administration of 250 mg in healthy volunteers

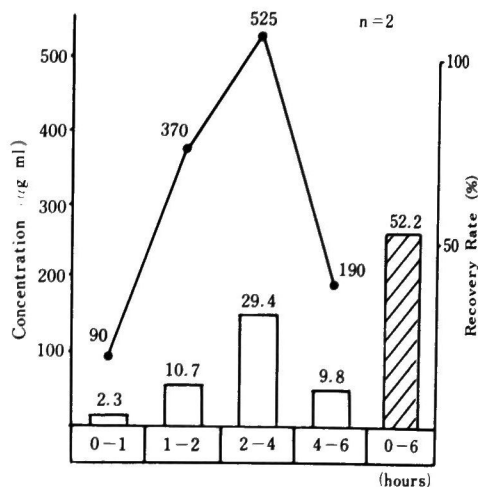
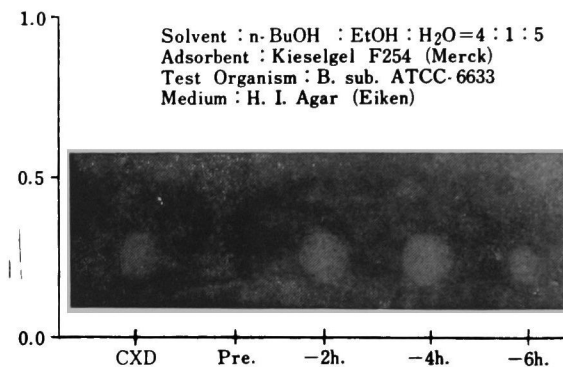


Fig. 5 Bioautogram of human urinary CXD after oral administration



CXDを投与して、経時的に6時間まで採血・採尿して、本剤の濃度を測定した。測定方法は、paper disk法を用い、検定菌には *M. luteus* ATCC 9341、培地は Heart Infusion Agar (栄研)を使用した。なお、尿はミリポアフィルターで滅菌後、0.05 M P.B. pH 7.0で希釈して使用した。

2) 実験成績

血中濃度の推移は、Fig. 3のようになり、服用後15分から測定可能であった。ピークは2時間目にあり、2例の平均値は4.3 µg/mlになった。その後速やかに低値を

とり、6時間目では測定不能であった。T_{1/2}は、0.7686時間であった。

尿中濃度と回収率は、Fig. 4に示した。濃度のピークは、服用後2～4時間にあり525 µg/mlに達した。また、6時間までの回収率は52.2%であった。

3. 尿中代謝産物の検討

1) 実験方法

CXDの尿中代謝産物の有無を検討する目的で、前実験に使用した1名の尿を用いて thin layer chromatographyをあげ、Bioautogramを作製した。Solventには、

Table 1 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
				Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
1	35	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
							-	+	(-)	/	/				
2	39	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	12.5	Excellent	Excellent	(-)	
							-	-	(-)	/	/				
3	31	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	50	Excellent	Good	(+) Nausea	
							-	-	(-)	/	/				
4	62	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	+	++	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	>100	Poor	Poor	(-)	
							-	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	>100				
5	67	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	50	Excellent	Excellent	(-)	
							-	-	(-)	/	/				
6	59	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	(-)	
							-	-	(-)	/	/				
7	51	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	(-)	
							-	-	(-)	/	/				
8	63	f	A.S.C.	0.25×3	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	(-)	
							-	-	(-)	/	/				

A.S.C. : Acute simple cystitis

** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

* Before treatment/After treatment

Dr : Dr's evaluation

n-Butanol, Ethanol, H₂O を 4 : 1 : 5 の比率にしたものを用い、Adsorbent には Merck 社製の Kieselgel F254 を使用した。また、検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を、培地には Heart Infusion Agar を用いた。

2) 実験成績

CXD の原末は、Rf=0.25 付近に spot を認めた。一方、尿では、投与前には spot はなく、0~2時間、2~4時間、4~6時間の3検体ともに、原末とはほぼ同一 Rf 値を示す one spot のみ証明しえた。阻止円の径はほぼ尿中濃度と平行関係にあった (Fig. 5)。

B. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

各種尿路感染症 30例に、CXD カプセルを投与して、その効果を検討した。

対象疾患は、急性単純性膀胱炎 8例、前立腺摘出後尿路感染症 1例、慢性複雑性腎盂腎炎 4例、慢性複雑性膀胱炎 17例で、いずれも昭和53年6月1日から昭和54年1月31日までに岐阜大学医学部泌尿器科を訪れた外来患者である。

投与方法は、急性症・慢性症ともに1回250 mg、1日3回毎食後に服用させ、投与期間は急性症で3日間、慢性症では5日間とした。

効果判定は、UTI 研究会の UTI 薬効評価基準^{第2版}によって施行した。

2. 成績

CXD 投与症例の一覧を急性症では Table 1, 慢性症では Table 2 に、それぞれ一括して示した。

まず、急性単純性膀胱炎では、Table 3 の総合臨床効果のように著効7例、無効1例と有効率は88% (7/8) であった。細菌学的効果 (Table 4) では、*E. coli* 7株は全て除菌したが、*C. freundii* の1株は投与後も存続した。MIC 別の効果検討 (Table 5) では、施行した5株のうち50 µg/ml まで除菌したが、*C. freundii* の100 µg/ml 以上を示した株には無効であった。なお、投与後に交代菌の出現はみなかった。

次いで、22例の慢性症での検討を行った。Table 6 の総合臨床効果では、著効13例、有効4例、無効5例と、著効率は59%、有効率は77% (17/22) であった。これを UTI 研究会に従って、群別にみたのが Table 7 である。1群、5群に該当する症例はなく、その他の群のなかでは、第4群が全症例の約70%と多数を占めていた。各群間での成績には大きな差を認めなかった。次いで細菌学的効果を検討した (Table 8)。慢性複雑性尿路感染症を反映して、分離菌種は多岐にわたったが、*E. coli* の大部分、*K. pneumoniae*, NF-GNR, *S. epidermidis*, *S. faecalis* は除菌できた反面で、*S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* は存続した。総合すると除菌率は84%であった。また、投与後に出現した交代菌は、*E. coli* を分離した症例に認められ、*P. morganii* に交代していた。これを MIC 別にみたのが、Table 9 であるが、やはり MIC の高い菌種ほど効果は劣る傾向に

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXD (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symp- toms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks	
					Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			U.T.I.
1	69 m	P.P.-U.T.I.	(-)	G-2	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ /	/	Excellent	Excellent	(-)	
2	59 m	CCPN Lt-H.N.	(-)	G-3	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	12.5 /	Excellent	Excellent	(-)	
3	26 f	CCPN Lt-R.S.	(-)	G-3	0.25 x 3	p.o.	5	+	NF-GNR (-)	10 ⁴ /	>100 /	Excellent	Excellent	(-)	
4	53 f	CCPN Lt-R.S.	(-)	G-3	0.25 x 3	p.o.	5	-	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵ /	/	Excellent	Excellent	(-)	
5	75 f	CCPN Lt-R.S.	(-)	G-3	0.25 x 3	p.o.	5	-	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ³	12.5 12.5	Poor	Good	(-)	
6	56 f	CCC Leucoplakia	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	/	Excellent	Excellent	(-)	
7	74 f	CCC B.T.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	25 /	Moderate	Moderate	(-)	
8	78 m	CCC BPH	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	6.25 /	Excellent	Excellent	(-)	
9	52 m	CCC BPH	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ /	25 /	Excellent	Excellent	(-)	
10	80 m	CCC BPH	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁶ /	/	Moderate	Excellent	(-)	
11	78 m	CCC BPH	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	6.25 /	Moderate	Excellent	(-)	
12	80 m	CCC BPH	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	-	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷ /	/	Moderate	Moderate	(-)	

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXD (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks	
						Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			U.T.I.
13	46	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	## -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	6.25 /	Excellent	Excellent	(-)	
14	78	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ /	12.5 /	Excellent	Excellent	(-)	
15	78	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	12.5 /	Excellent	Excellent	(+)	Itching urticaria
16	60	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ /	>100 /	Excellent	Excellent	(-)	
17	67	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ /	/	Excellent	Excellent	(-)	
18	61	m	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)	
19	62	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)	
20	50	f	CCC N.B.	(-)	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	## -	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 /	Poor	Poor	(-)	
21	66	f	CCC N.B.	(-)	G-6	0.25 x 3	p.o.	5	## +	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁶ /	100 /	Excellent	Moderate	(-)	
22	69	m	CCC N.B.	(-)	G-6	0.25 x 3	p.o.	5	+ +	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100 100 25 100	Poor	Poor	(-)	

P.P.-U.T.I. : Post prostatectomy U.T.I. CCFN : Chronic complicated pyelonephritis CCC : Chronic complicated cystitis

H.N. : Hydronephrosis, R.S. : Renal stone, B.T. : Bladder tumor, BPH : Benign prostatic hypertrophy

N.B. : Neurogenic bladder dysfunction ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I. * Before treatment/After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis
0.25 g × 3/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	7									7(88%)
	Decreased (Replaced)										0(0%)
	Unchanged			1							1(13%)
Efficacy on pain on urination		8 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Case total 8
Efficacy on pyuria		7 (88%)			0 (0%)			1 (13%)			
Excellent					7 (88%)			Overall effectiveness rate 7/8 (88%)			
Moderate					0						
Poor (or Failed)					1						

Table 4 Bacteriological response to CXD in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	0 (0%)	1
Total	8	7 (88%)	1

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in CXD treatment
(acute simple cystitis)

Isolates	MIC (μg/ml)										Inoculum size 10 ⁸ cells/ml	Not done	Total
	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					1/1	1/1		2/2				3/3	7/7
<i>C. freundii</i>										0/1			0/1
Total					1/1 (100%)	1/1 (100%)		2/2 (100%)		0/1 (0%)		3/3 (100%)	7/8 (88%)

あった。なお、前述の交代菌 *P.morganii* の MIC は 100 μg/ml 以上であった。

自覚的副作用は、急性症の 1 例 (No. 3) に投薬開始後 3 日目の朝に nausea が出現したが、投与中止によって無処置で軽快した。また、慢性症の 1 例 (No. 15) にも、投与開始後 3 日目の朝に全身皮膚の itching と urticaria が出現したが、投薬は継続されて 7 日目には治

癒していた。いずれも、その程度は軽く、検査データ上も変動しなかった (Table 10)。検査上のチェックは、18 項目にわたってのべ、218 回に投薬前後に施行した (Table 11) が異常値内での悪化と正常レベルから異常値への移行例は、4 例の患者に計 7 項目にわたって認められた。しかし、これも原疾患、併発疾患に帰因できるとも考えられ、本剤による明らかな悪化例とは断定でき

Table 6 Overall clinical efficacy of CXD in complicated U.T.I.
0.25 g×3/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		13	3	1	17 (77%)
Decreased					(%)
Replaced				1	1 (5%)
Unchanged		2	1	1	4 (18%)
Efficacy on pyuria		15 (68%)	4 (18%)	3 (14%)	Case total 22
Excellent		13 (59%)		Overall effectiveness rate 17/22 (77%)	
Moderate		4			
Poor (or Failed)		5			

Table 7 Overall clinical efficacy of CXD classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	(%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5%)	1			100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	4 (18%)	3		1	75 %
	4th group (Lower U.T.I.)	15 (68%)	8	4	3	80 %
	Sub total	20 (91%)	12	4	4	80 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No. catheter indwelt)	2 (9%)	1		1	50 %
	Sub total	2 (9%)	1		1	50 %
Total		22 (100%)	13	4	5	77 %

Table 8 Bacteriological response to CXD in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	15	14 (93%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1
NF-GNR**	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
Total	25	21 (84%)	4

* Persisted : Regardless of bacterial count

** NF-GNR : Glucose nonfermentative G(-) rod except for *P. aeruginosa*

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in CXD treatment (chronic complicated U.T.I.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^8 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					3/3	3/3	2/2		1/2	1/1	4/4	14/15	
<i>K. pneumoniae</i>											2/2	2/2	
<i>S. marcescens</i>										0/1		0/1	
<i>P. mirabilis</i>						0/1						0/1	
<i>P. aeruginosa</i>										0/1		0/1	
NF-GNR*										1/1		1/1	
<i>S. epidermidis</i>							1/1				1/1	2/2	
<i>S. faecalis</i>									1/1		1/1	2/2	
Total					3/3 (100%)	3/4 (75%)	3/3 (100%)		2/3 (67%)	2/4 (50%)	8/8 (100%)	21/25 (84%)	

* NF-GNR : Glucose nonfermentative G(-) rod except for *P. aeruginosa*

Table 10 Frequency of side effects

Side effects	No. of side effects				No. of side effects attributed to drug				
	Severity of symptoms			Total (%)*	Severity of symptoms			Total (%)*	
	##	++	+		##	++	+		
Nausea			1	1 (3)			1	1 (3)	
Urticaria			1	1 (3)			1	1 (3)	
Itching			1	1 (3)			1	1 (3)	
Total No. of cases evaluated 30 cases	Total No. of side effects			0	0	3	3		
	Total No. of cases** with side effects (%)			3 (10)			3 (10)		

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

: Discontinued due to side effect

++ : Treatment for side effect was necessary, but continued

+: Treatment for side effect was not necessary, and continued

なかった。

C. 考 察

1. 増殖曲線におよぼす影響について

CXD の *E. coli* 発育抑制能は、検討した $\frac{1}{4}$ MIC~4 MIC の範囲では dose dependent に効果を認め、その程度は CEX よりやや優れているもの大差のない結果となった。これは、全国諸機関の集計による *E. coli* の MIC 分布⁹⁾ が、CXD と CEX の間で大差のないことから、妥当な結果であったと考えられる。一方、1975 年に GREENWOOD と O'GRADY¹⁾ によって検討された

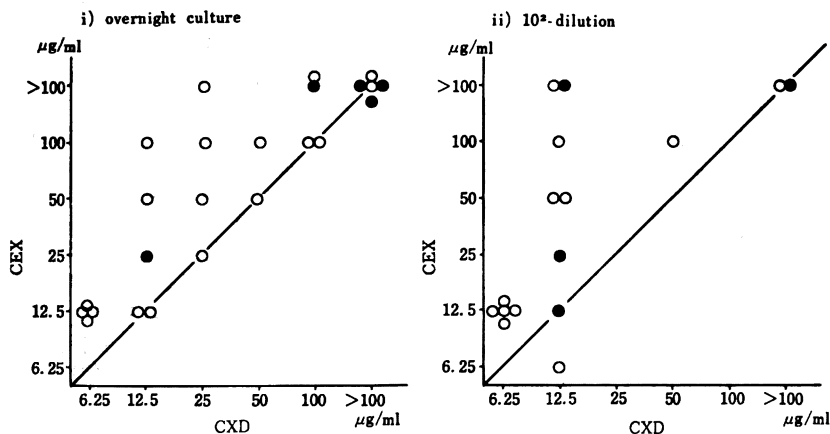
β -lactam 系抗生物質相互による相乗効果については、私達も Cefatrizine (CFT) と ABPC⁵⁾、CEX と Piv-mecillinum⁶⁾ (PMPC) などについて検討を行っている。今回も、本剤と ABPC との効果を検討したが、単独投与時より約 4 時間程度長い発育抑制能を発現していた。この程度は CEX と ABPC との組合せの場合とほぼ同程度であった。また、GREENWOOD と O'GRADY も述べているように、添加時期の違いによって効果に差が出ており、対数増殖期に ABPC を添加してもこの相乗効果は認められなかった。しかし、この結果は限られた条件下での結論のため、さらにパートナーの薬剤の種類、

Table 11 Changes in laboratory test results

Items	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test results*					Deterioration attributed to drug.
		A	B	C	D	E	
RBC	12(100%)	9(75%)	1(8%)	1(8%)		1(8%)	
Hb	12(100%)	7(58%)	1(8%)	2(17%)		2(17%)	
Ht	12(100%)	9(75%)	1(8%)			2(17%)	
WBC	12(100%)	10(83%)			2(17%)		
Thrombo.	11(100%)	11(100%)					
S-GOT	13(100%)	13(100%)					
S-GPT	13(100%)	13(100%)					
Al-Pase	13(100%)	13(100%)					
D-Bil	13(100%)	13(100%)					
I-Bil	13(100%)	10(77%)	2(15%)	1(8%)			
T-Bil	13(100%)	13(100%)					
BUN	14(100%)	10(71%)	1(7%)	3(21%)			
S-Cr.	13(100%)	13(100%)					
Na	14(100%)	14(100%)					
K	14(100%)	12(86%)		2(14%)			
Cl	14(100%)	12(86%)	1(7%)	1(7%)			
Coombs(D)	6(100%)	6(100%)					
Coombs(I)	6(100%)	6(100%)					
Total	218(100%)	194(89%)	7(3%)	10(5%)	2(1%)	5(2%)	
Deterioration cases					7	0	

* A: Within normal range B: Improved C: Abnormal value (no deterioration)
D: Abnormal value (deterioration) E: Deterioration from normal range

Fig. 6 Correlative susceptibility of clinical isolated bacteria



Note ; ○ : Eliminated ● : Persisted with this CXD trial.

添加時期などについては検討の余地があるものと思われる。

2. 吸収・排泄について

250 mg 服用時の血中濃度のピークは、2時間目に認められたが、これは他の報告³⁾とほぼ一致した結果であっ

た。尿中濃度は、2～4時間でピークに達したが、6時間目までの回収率は52.2%とかなり低い値であった。

濃度測定用に用いた1名の尿で thin layer chromatography をあげ、Bioautogram を作製して、尿中に抗菌活性を有する物質の存在を検討したが、CXD 原末も

各時間尿も $Rf=0.25$ 付近に一つのみの spot を認め、尿中には代謝物はないものと考えられた。しかし、中山³⁾の報告にもあるようにカプセルに微量混在している CGP-3940 もほぼ同一 Rf 値を示すため、この CGP-3940 の存在に関しては否定できない。

3. 臨床効果について

急性単純性膀胱炎 8 例では、*E. coli* を原因菌とした 7 例は著効であったが、*C. freundii* の 1 例は無効であった。有効率は 88% であったが、この *C. freundii* の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったことを考えれば、おおむね満足のゆく値であろうと思われた。投与量は、1 日 750 mg としたが、さらに少量でも十分に効果は期待できるとの印象をうけた。

一方、慢性複雑性尿路感染症 22 例では、17 例・77% の有効率であった。カテーテル非留置で single infection の慢性膀胱炎例が多かったとはいえ、何らかの基疾患を有するこの群での成績は優れたものといえる。しかし、原因菌別では、他のセファロスポリン系抗生物質と同様に *S. marcescens* や *P. aeruginosa* には無効であった。ただし、1 株のみではあるが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した NF-GNR を除菌しえたことは注目される点であった。一方、今回の臨床検討の結果分離された各菌種の MIC を CEX と比較したのが Fig. 6 である。over-night culture も 10^2 希釈時ともに CXD の方が優れており、臨床結果の良好さを裏づける結果であった。

副作用は、2 例に nausea と itching and urticaria の出現をみたが、他に原因と思われるものはなく、本剤によるものと考えられた。しかし、この 2 例とも無処置のまま約 1 週間で症状は消退しており、この間検査値の変動も認められなかった。一方、血算、肝機能、電解質、クームス試験などを施行した例のなかには、明らかに本剤に基づくと思われる増悪例はみいだせなかった。

D. 結 論

新しく合成された経口セファロスポリン系抗生物質 CXD について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、以下のような結論を得た。

1. 増殖曲線におよぼす影響について、CEX を対菌薬として検討した結果、*E. coli* NIHJ JC-2 に対しては、両剤とも大差のない成績であった。また両剤に ABPC を添加して相乗効果の検討を行うと、ほぼ同程度の効果発現をみたが、対数増殖期に ABPC を添加しても効果は認められなかった。

2. 血中濃度のピークは、投与後 2 時間目にあり、4.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、 $T_{1/2}$ は 0.7686 時間であった。また尿中濃度は 2~4 時間目にピークに達し、6 時間までの回収率は 52.2% であった。

3. この尿を用いた Bioautogram では、各時間の尿ともに CXD 原末と同一 Rf 値に一つのみの spot を認め、尿中に代謝産物の出現はないものと考えられた。

4. 外来患者 30 名（急性単純性膀胱炎 8 名、慢性複雑性尿路感染症 22 名）に、本剤 750 mg/日投与して、おのおの 3 日目と 5 日目に効果判定を行った。この結果、急性症 88%・慢性症 77% の優れた効果を示した。副作用としては、2 例に nausea と itching and urticaria を認めた他には、検査データ上の変動例はみいだせなかった。

以上より、本剤は中等度までの尿路感染症には有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYE: CGP-9000. *Drugs of the Future* 2: 574~578, 1978
- 2) UTI 研究会編: UTI 薬効評価基準 (第二版) 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
- 4) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: Lysis enhancement; A novel form of interaction between β -lactam antibiotics. *J. Med. Microbiol.* 8: 205~208, 1975
- 5) 栗山 学, 堀江正宜, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄: Cefatrizine (S-640P) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 24: 1893~1903, 1976
- 6) 堀江正宜, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄: Piv-mecillinam の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 25: 248~260, 1977

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE UROLOGICAL FIELD

MANABU KURIYAMA, KOJI MURANAKA, NAOKI KATO, YASUO SHIMIZU,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. T. NISHIURA, MD)

A new oral antibiotics, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was studied both bacteriologically and clinically on the urological field, and the following conclusion were obtained.

1) The effect of CXD against the growth curve of *E. coli* NIHJ JC-2 was studied with Biophotometer, used CEX as control. Both these drugs had almost equal ability in this function at $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2 or 4 MIC. Synergetic effect to ABPC against this strain was developed in both CXD and CEX. But in CXD, when ABPC was added at logarithmic phase of this strain, this synergetic phenomenon was not observed.

2) After oral administration of CXD 250 mg in the two male healthy volunteers, serum and urinary concentration of this drug was measured with bioassay. The peak of serum CXD was 4.3 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hour after administration. $T_{1/2}$ was 0.7686 hour. Urinary concentration reached the peak at 2~4 hours after administration and urinary recovery rate for 6 hours was 52.2%.

3) Bioautogram of this urine was made. Both CXD and urine marked only one spot at $R_f=0.25$. So it seemed that there was no antibacterial substance in the urine except for CXD after oral administration.

4) 30 cases of our out-patient clinic, 8 of acute simple cystitis and 22 of chronic complicated UTI, were administrated 750 mg of CXD daily. The duration of administration was 3 days at acute UTI and 5 days at chronic UTI. Overall effectiveness rate was 88% in the acute cases and 77% in the chronic ones. The MIC of CXD against strains isolated at this clinical trial was superior than that of CEX. In these patients, 2 cases complained nausea, skin itching and urticaria. But these symptoms were not so severe and diminished after 1 week without no treatment. Laboratory data was not changed attributed to this drug.