

泌尿器科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の使用経験

伊藤 登・高田健一・三田俊彦

守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任：石神襄次教授)

1) 抗菌力：各種尿路感染症分離株に対する Cefroxadine (CGP-9000, CXD) と CEX の MIC を比較した。その結果, *E. coli* では 10^8 /ml 接種で CEX の方が1管程度優れていたが, 10^9 /ml 接種では, 逆に本剤の方が1~2管優れた MIC であった。

K. pneumoniae, *P. mirabilis* では, 本剤の方が1~2管優れた MIC であった。

Enterobacter cloacae, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* では, 本剤, CEX ともにほとんど感受性は認めなかった。

2) 血中濃度：CXD, 500 mg 内服分の血中濃度のピークは2時間後にあり, 平均 $14.8 \mu\text{g/ml}$ を示し, 6時間後にも $0.35 \mu\text{g/ml}$ 認めた。Cross over による250 mg 投与では, 2時間後に, 平均 $4.8 \mu\text{g/ml}$ でピークに達し, 6時間後 $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) 尿中排泄率：血中濃度測定と同症例で, 6時間までに500 mg 投与で83.2%, 250 mg 投与で76.6%の尿中回収率を得た。

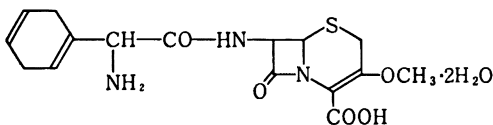
4) 臨床使用成績：急性単純性膀胱炎40例, 複雑性尿路感染症25例の計65例中, 著効36例, 有効20例, 無効9例で有効率は86%であった。

5) 副作用：臨床例65例中 CXD によると思われる副作用は認めなかった。

結 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は, 1972年スイス CIBA-GEIGY 社で, 新しく開発された経口セファロsporin系抗生物質 Fig. 1 に示す構造式を有し, 既存の CEX, CED より, その殺菌力や, 動物の感染実験で優れていることが知られている^{1)~3)}。また, 血中濃度のピークは, ほぼ1時間にあり, CEX とほぼ同等であり, 食事の影響はほとんど受けず, またきわめて高い安定性を有することが認められている⁴⁾⁵⁾。私達は, 本剤の有効性, 安全性を確認する目的で, 尿路感染症に使用し, その臨床的検討に加えて基礎的検討も行ったので, 報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CXD



基礎的検討

1. 抗菌力 (Table 1-1~1-13)

1) 材料及び方法

尿路感染症よりの臨床分離株, *E. coli* 50株, *K. pneumoniae* 20株, *P. mirabilis* 14株, *P. vulgaris* 12株, *Enterobacter cloacae* 20株, *Serratia marcescens* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 25株, に対して日本化学療法学会標準法に従い, 本剤および CEX, ABPC の MIC を測定し, 比較検討した。

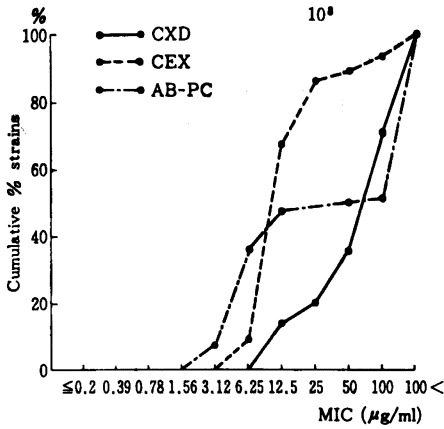
2) 実験成績

E. coli 50株では (Table 1-1~1-2)

10^8 /ml 接種で本剤の MIC は $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が35株であるのに対して, CEX は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の株は46株と本剤よりやや多く認められた。ABPC は 3.12 および $6.25 \mu\text{g/ml}$ に, 18株認めるが, $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の株は26株と, 本剤より少なかった。

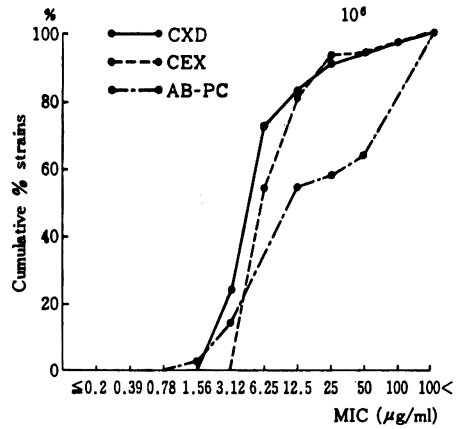
10^9 /ml 接種では, 本剤の MIC は $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, $3.12 \mu\text{g/ml}$ に12株認めるのに対して, CEX の MIC は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。ABPC は本剤同様 $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを認めるが $>100 \mu\text{g/ml}$ の株が18株と, 多く認められた。

Table 1-1 Susceptibility of 50 strains of *E. coli* to CXD, CEX, ABPC



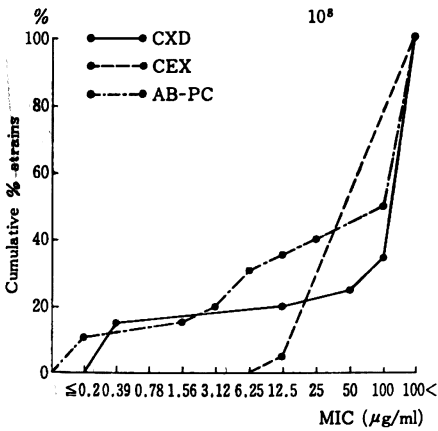
CXD						7	3	8	17	15
CEX					5	28	10	1	2	4
AB-PC				4	14	5		2	1	24

Table 1-2 Susceptibility of 50 strains of *E. coli* to CXD, CEX, ABPC



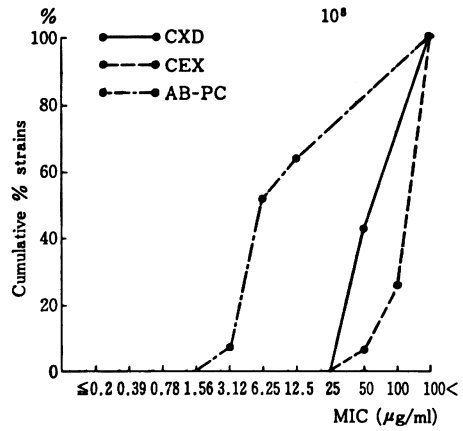
CXD						12	24	5	4		3	2
CEX						27	13	6	1	1	2	
AB-PC				1	6	18	2	2	3			18

Table 1-3 Susceptibility of 20 strains of *K. pneumoniae* to CXD, CEX, ABPC



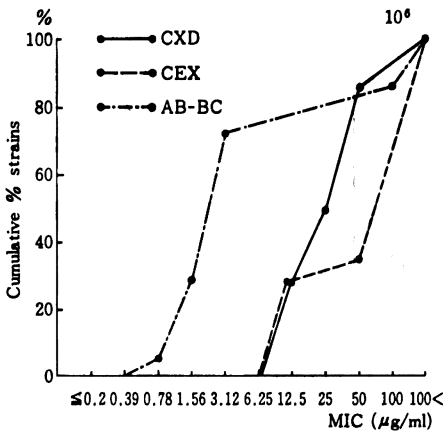
CXD		3				1		1	2	13
CEX						1				19
AB-PC	2			1	1	2	1	1	2	10

Table 1-4 Susceptibility of 14 strains of *P. mirabilis* to CXD, CEX, ABPC



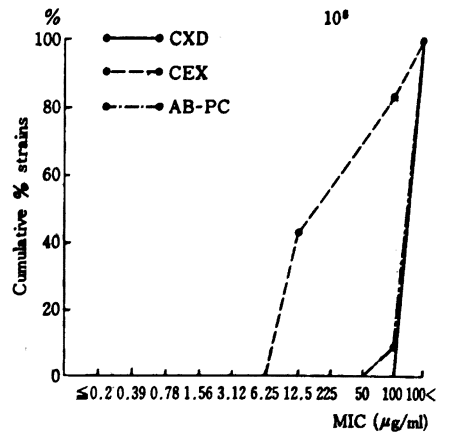
CXD									6	8	
CEX									1	4	9
AB-PC				1	6	2					4

Table 1-5 Susceptibility of 14 strains of *P. mirabilis* to CXD, CEX, ABPC



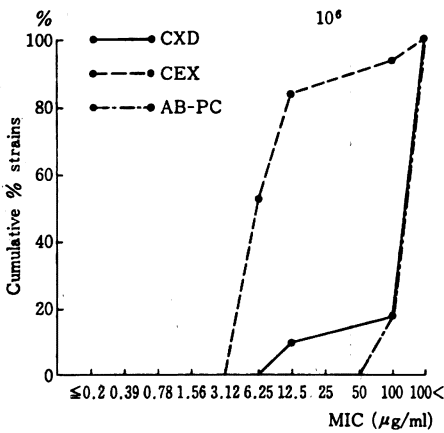
CXD					4	3	5	2
CEX					4		1	9
AB-PC		1	3	6				2

Table 1-6 Susceptibility of 12 strains of *P. vulgaris* to CXD, CEX, ABPC



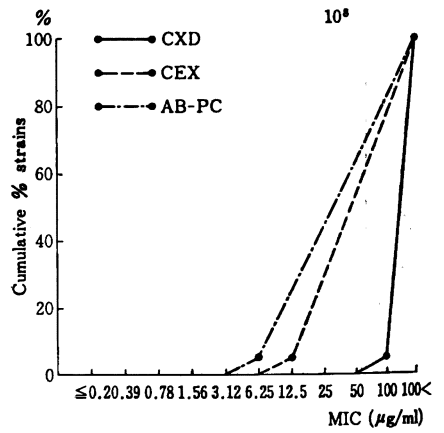
CXD								12
CEX					5		5	2
AB-PC								1

Table 1-7 Susceptibility of 12 strains of *P. vulgaris* to CXD, CEX, ABPC



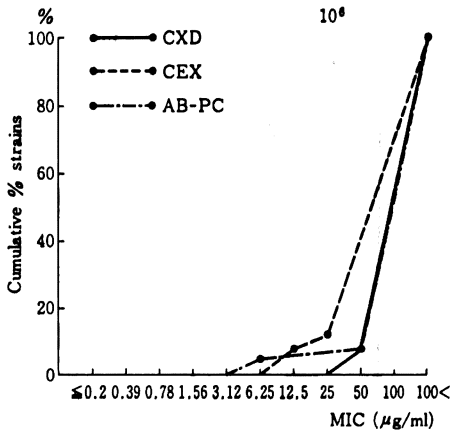
CXD					1			1	10
CEX					6	4		1	1
AB-PC								2	10

Table 1-8 Susceptibility of 20 strains of *Enterobacter* to CXD, CEX, ABPC



CXD								1	19
CEX						1			19
AB-PC				1					19

Table 1-13 Susceptibility of 25 strains of *Pseudomonas* to CXD, CEX, ABPC



CXD								2	23
CEX					2	1			22
AB-PC				1			1		23

K. pneumoniae 20株では (Table 1-3)

10⁸/ml 接種で本剤は 0.39 μg/ml に 3 株認め、100 μg/ml 以下が 7 株であるのに対して、CEX は、12.5 μg/ml に 1 株認める以外はすべて >100 μg/ml であった。ABPC は、100 μg/ml 以下が 10 株で、本剤より 1 管程度低い MIC であった。

P. mirabilis 14 株では (Table 1-4~1-5)

10⁸/ml 接種で、本剤は 50 μg/ml に 6 株認め 8 株が 100 μg/ml 以上であり、CEX は 50 μg/ml に 1 株認め、

13 株が 100 μg/ml 以上であった。ABPC は 3.12~12.5 μg/ml に 9 株認め本剤より 2~3 管低い MIC を示した。

10⁶/ml 接種では、本剤は 50 μg/ml 以下が 12 株に対して、CEX では 5 株で残り 9 株が >100 μg/ml に分布していた。ABPC は 0.78~3.12 μg/ml に 10 株認め、本剤より 3 管程度低い MIC であった。

P. vulgaris 12 株では (Table 1-6~1-7)

10⁸/ml 接種で、本剤は 12 株すべて >100 μg/ml であったが、CEX では 10 株が ≤100 μg/ml に分布していた。ABPC は本剤と同様の MIC を示した。

10⁶/ml 接種でもほぼ同様の結果であった。

Enterobacter cloacae 20 株では (Table 1-8~1-9)

10⁸/ml および 10⁶/ml 接種で、本剤、CEX、ABPC とともに、90~95% が >100 μg/ml であった。

Serratia marcescens 50 株では (Table 1-10~1-11)

本剤、CEX とともに 10⁸/ml、10⁶/ml 接種両方において、すべて >100 μg/ml の MIC であり、ABPC に 10⁶/ml 接種で 100 μg/ml 以下の株が 4 株認められたのみであった。

Pseudomonas aeruginosa 25 株では (Table 1-12~1-13)

10⁸/ml 接種では、本剤、CEX、ABPC とともに >100 μg/ml に分布し、10⁶/ml 接種では、100 μg/ml 以下の株が、本剤で 2 株、CEX 3 株、ABPC 2 株と、ほぼ同様の結果であった。

2. 血中濃度及び排泄

1) 材料及び方法

Fig. 2 Serum levels of CXD after a single oral administration of 250 mg, 500 mg with food in healthy volunteers (Mean, n=3)

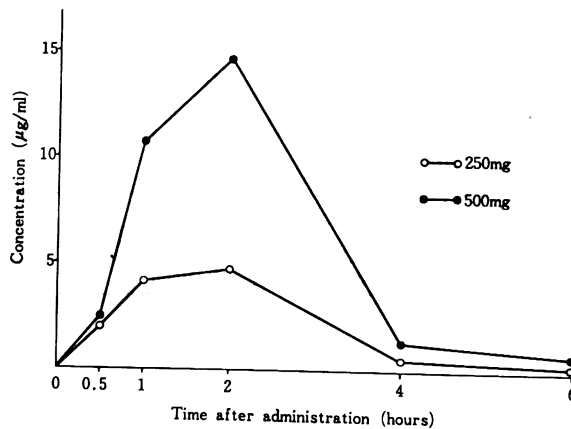
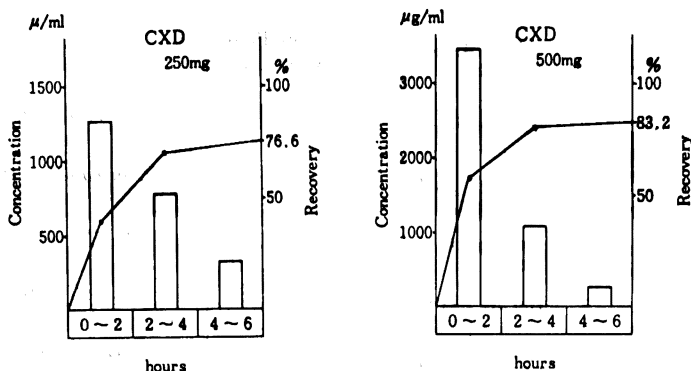


Fig. 3 Urinary excretion of CXD after a single oral administration of 250 mg, 500 mg in healthy volunteers (Mean, n=3)



腎機能正常な健康成人男子3名に、朝食30分後に、500 mg 内服投与、1週間休薬期間を置いて、250 mg 投与し、血中濃度、及び尿中排泄率を測定した。測定方法は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層カッ法により測定した。標準希釈液の調整には、血中濃度の測定は Monitrol-I、尿中濃度測定は 0.05M Phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

2) 実験成績

血中濃度の推移は Fig. 2 に示した。

500 mg 投与では、内服後30分で平均 2.43 µg/ml、1時間後には平均10.9 µg/ml、2時間後で平均14.8 µg/ml に達し、ここにピークを認め、4時間後1.2 µg/ml で、6時間後にも0.35 µg/ml 認めた。

250 mg 投与では、内服後30分で平均2.2 µg/ml、1時間後には平均4.4 µg/ml、2時間後で平均4.8 µg/ml でピークに達し、4時間後0.46 µg/ml、6時間後0.05 µg/ml であった。

尿中濃度と排泄率を Fig. 3に示した。

250 mg 投与の尿中排泄率は、内服後0～2時間で平均38.2%、2～4時間で平均31.7%、4～6時間で平均6.8%で、0～6時間までに76.6%の尿中排泄を認めた。

500 mg 投与の尿中排泄率は、内服後0～2時間で平均56.4%、2～4時間で平均23.1%、4～6時間で平均3.6%で、0～6時間までに83.2%の尿中排泄を認めた。

臨床的検討

1. 対象患者及び投与方法

神戸大学泌尿器科を受診した外来患者のうち、急性単純性膀胱炎40例、複雑性尿路感染症25例に、Cefroxadine (以下 CXD) を投与し、本剤の有効性、安全性について検討した。

投与方法は1回250～500mg を1日2回または3回投与で、投与日数は3～7日、総投与量は1.5～7.5g であった。

2. 臨床成績 (Table 2)

効果判定は、U.T.I. 薬効評価基準に準じて行った。全例65例中、著効36例、有効20例、無効9例で、有効率86%でそのうち急性単純性膀胱炎40例の成績は、著効27例、有効11例、無効2例で有効率95%であった。また、複雑性尿路感染症25例の成績は、著効9例、有効9例、無効7例で有効率72%であった。

自覚的副作用は臨床使用症例65例中、1例も認められなかった。

考 察

1. 抗菌力

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く抗菌活性を示し、その抗菌力は、CEX より強く、特に短時間で強い殺菌、溶菌作用を示すといわれ、さらに感染防御効果は CEX よりも *E. coli*, *K. pneumoniae*, および *P. mirabilis* において有意に有効といわれている。われわれの抗菌力のデータをみても、*E. coli* 10⁶/ml 接種では、本剤は、12.5～>100 µg/ml に分布し、CEX は6.25～>100 µg/ml に分布しており、また、100 µg/ml 以下の分布が本剤35株、CEX 46株、と CEX の方がやや優れた結果で、第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムで西野らが報告した集計⁶⁾より劣る成績であるが、10⁶/ml 接種では、本剤は3.12～>100 µg/ml に分布し、6.25 µg/ml にピークがあり、3.12 µg/ml に12株認めるのに対して、CEX は6.25～>100 µg/ml に分布しており、本剤の方が1管以上優れた成績であり、西野らが述べているように本剤は

Table 2 Clinical effect of CXD treatment in U.T.I. (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment dose mg/day	U.T.I. Group	Dura- tion (days)	Symptom		Pyuria		Bacteriuria evaluation		Side effect
							Before After	Before After	Before After	Before After	UTI-C		
1	58	f	Acute cystitis	500 mg	G-1	3	+	+	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
2	27	f	Acute cystitis	500 mg	G-1	3	+	++	+	+	<i>P. mirabilis</i> >10 ⁵	-	-
							+	+	-	-	-		
3	42	f	Acute cystitis	500 mg	G-1	3	+	+	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
4	20	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	3	++	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
5	59	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	3	++	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
6	59	f	Acute cystitis	500 mg	G-1	4	++	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	+	-
							-	-	-	-	-		
7	56	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	+	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
8	68	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	+	++	+	+	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
9	74	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	++	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
10	68	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	+	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
11	46	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	++	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
12	37	f	Acute cystitis	750 mg	G-1	5	+	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
13	62	m	Chronic cystitis Neurogenic bladder	750 mg	G-1	4	-	++	+	+	<i>Enterobacter cloacae</i> >10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵	-	-
							-	++	-	-	-		
14	69	m	Chronic cystitis BPH	750 mg	G-1	3	-	++	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	+	-
							-	+	-	-	-		
15	64	m	Chronic cystitis BPH	750 mg	G-1	5	+	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁴	-	-
							-	++	-	-	-		
16	40	f	Pyelonephritis Renal calculi	750 mg	G-1	7	-	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	+	-	-	-		
17	38	f	Pyelonephritis 1-hydronephrosis	750 mg	G-1	5	-	+	+	+	<i>S. epidermidis</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
18	69	f	Pyelonephritis 1-ureter stone	750 mg	G-1	5	-	+	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁴	-	-
							-	±	-	-	-		
19	25	f	Pyelonephritis	750 mg	G-1	7	-	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁴ <i>Enterobacter cloacae</i> 10 ⁴	-	-
							-	-	-	-	-		
20	45	f	Pyelonephritis Renal calculi	750 mg	G-1	5	-	++	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		
21	32	f	Chronic cystitis Urethral stenosis	500 mg	G-1	4	-	+	+	+	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	+	-
							-	-	-	-	-		
22	12	m	Chronic cystitis	500 mg	G-1	3	++	+	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
							-	-	-	-	-		

Table 2 Clinical effect of CXD treatment in U.T.I. (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment dose mg/day	U.T.I. Group	Dura- tion (days)	Symptom		Pyuria		Bacteriuria evaluation		Side effect
							Before After	Before After	Before After	Before After	UTI-C		
23	25	f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	750 mg	G-1	5	-	##	-	##	<i>S. spp.</i> >10 ⁵ <i>E. coli</i> >10 ⁵	+	-
24	69	m	Chronic cystitis Prostatic cancer	750 mg	G-1	5	-	##	-	##	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>Enterobacter cloacae</i> >10 ⁵	-	-
25	58	f	Chronic cystitis	500 mg	G-1	3	+	##	+	##	<i>S. epi.</i> >10 ⁵ <i>Acinetobacter</i> 10 ⁴ -	+	-
26	62	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ³ -	##	-
27	28	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>P. cepacia</i> 10 ⁹ -	+	-
28	27	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	6	##	##	+	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>E. coli</i> 10 ⁵	-	-
29	37	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ -	##	-
30	54	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>E. coli-Serratia</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ³	+	-
31	32	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶ -	##	-
32	24	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	+	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ -	##	-
33	52	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ -	##	-
34	63	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶ -	+	-
35	28	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴ -	+	-
36	34	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ -	##	-
37	39	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	5	+	##	-	-	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i> >10 ⁵	+	-
38	49	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	+	##	-	-	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	##	-
39	15	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ -	##	-
40	50	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	+	##	-	-	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	##	-
41	69	f	Acute simple cystitis	500 mg	G-1	3	+	##	-	-	<i>P. rettgeri</i> >10 ⁵ -	##	-
42	35	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	+	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 25 -	##	-
43	29	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 6.25 <i>P. aeruginosa</i> 10 ³ >800	+	-
44	31	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3 2	##	##	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶ 12.5 - <i>E. coli</i> 10 ³ 12.5	## +	-

Table 2 Clinical effect of CXD treatment in U.T.I. (3)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment dose mg/day	U.T.I. Group	Dura- tion (days)	Symptom	Pyuria	Bacteriuria evaluation		Side effect
							Before After	Before After	Before After	UTI-C	
45	28	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	+ -	## -	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ 1.56 -	##	-
46	28	f	Acute simple cystitis	750 mg	G-1	3	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 3.13 Yeast <10 ³	##	-
47	27	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	3	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 12.5 <i>P. cepacia</i> 10 ⁸ >800	+	-
48	45	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	3	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 12.5 -	##	-
94	68	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	3	## -	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 6.25 -	+	-
50	22	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	3	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 12.5 -	##	-
51	46	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	3	## -	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 12.5 -	+	-
52	46	f	Acute simple cystitis	1000 mg	G-1	5	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁶ 12.5 <i>E. coli</i> 10 ⁸ 25	+	-
53	40	m	Acute simple cystitis	1000 mg 1000 mg	G-1	3	## -	## -	-	##	-
						8	## -	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ 12.5 -	##	##
54	62	m	Pyelonephritis Renal calculi	750 mg	G-3	5	- -	## ##	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵	-	-
55	66	m	Pyelonephritis Renal calculi	1500 mg	G-3	5	- -	## ##	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ -	+	-
56	65	m	Chronic cystitis	750 mg	G-4	5	+ -	## -	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	##	-
57	60	m	Chronic cystitis BPH	750 mg	G-4	4	- -	## ##	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	+	-
58	15	f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	750 mg	G-4	5	- -	## +	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	+	-
59	65	f	Chronic cystitis	750 mg	G-4	5	- -	+ -	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	##	-
60	65	m	Chronic cystitis	750 mg	G-4	7	- -	## ##	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	+	-
61	17	f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	750 mg	G-4	4	+ -	## ##	<i>E. coli</i> >10 ⁵ -	+	-
62	7	m	Chronic cystitis	750 mg	G-4	7	+ -	+ -	<i>P. morgani</i> 10 ⁴ -	##	-
63	43	f	Chronic cystitis Bladder tumor	750 mg	G-4	5	- -	## -	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ -	##	-
64	74	f	Chronic cystitis Urethral stenosis	1500 mg	G-4	5	- -	## -	<i>S. spp.</i> >10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ -	##	-
65	34	f	Pyelonephritis Renal calculi	1500 mg	G-6	5	- -	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 12.5 <i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ 12.5	-	-
							- -	## +	<i>E. coli</i> 10 ³ 12.5 <i>P. mirabilis</i> 10 ³ 6.25		

Table 3-1 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Unchanged			Efficacy on bacteriuria
		Cle-ared	Im-proved	Un-cha-nge-d	Cle-ared	Im-proved	Un-cha-nge-d	Cle-ared	Im-proved	Un-cha-nge-d	
Bacteriuria	Eliminated	27	4							1	32/40 (80%)
	Suppressed	5									5/40 (12.5%)
	Unchanged	1	1				1				3/40 (7.5%)
Efficacy on pain on urination		38/40 (95%)			1/40 (2.5%)			1/40 (2.5%)			Case total
Efficacy on Pyuria		33/40 (82.5%)			5/40 (12.5%)			2/40 (5%)			40
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; border: 1px solid black; background-color: white; margin-right: 5px;"></div> Excellent </div>		27/40			(67.5%)			Overall effectiveness rate 38/40 (95%)			
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; border: 1px solid black; background-color: gray; margin-right: 5px;"></div> Good </div>		11/40			(27.5%)						
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 10px; border: 1px solid black; background: repeating-linear-gradient(45deg, transparent, transparent 2px, gray 2px, gray 4px); margin-right: 5px;"></div> Poor </div>		2/40			(5%)						

Table 3-2 Bacteriological response to CXD in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	33	30 (91%)	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus rettgeri</i>	1	1 (100%)	0
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1 (100%)	0
Total	40	37 (93%)	3

希釈の影響が強く、 $10^6/ml$, $10^4/ml$ と薄めると、明瞭に CEX より高い抗菌活性を示すということと一致していた。

K. pneumoniae $10^8/ml$ 接種では、本剤では $0.39 \mu g/ml$ に 3 株認め、 $100 \mu g/ml$ 以下が 7 株であるのに対して CEX は $12.5 \mu g/ml$ に 1 株認める以外すべて $>100 \mu g/ml$ であり、本剤の方が優れた結果で、*P. mirabilis* でも $10^8/ml$, $10^6/ml$ とともに *K. pneumoniae* と同様、本剤の方が優れた抗菌力を示しシンポジウムでの報告とはほぼ同様の結果であった。

P. vulgaris では 12 株と少ないが、 $10^8/ml$, $10^6/ml$ 接種とも CEX の方が優れた結果であった。

その他、*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* では、本剤、CEX とともにほとんど $\geq 100 \mu g/ml$ の耐性株であった。

2. 血中濃度, 尿中排泄率

私達は、腎機能正常な健康成人男子 3 名に朝食後 500

mg 内服投与、1 週間休薬期間をおいて 250 mg 投与し、500 mg と 250 mg の Crossover で血中濃度、尿中排泄率を測定した。

血中濃度は、500 mg 投与で内服後 30 分で、平均 $2.43 \mu g/ml$ 、1 時間後には平均 $10.9 \mu g/ml$ 、2 時間後で平均 $14.8 \mu g/ml$ に達し、ここにピークを認め、4 時間後 $1.2 \mu g/ml$ で、6 時間後にも $0.35 \mu g/ml$ 認めた。250 mg 投与では、内服後 30 分で平均 $2.2 \mu g/ml$ 、1 時間後には平均 $4.4 \mu g/ml$ 、2 時間後で平均 $4.8 \mu g/ml$ でピークに達し、4 時間後 $0.46 \mu g/ml$ 、6 時間後 $0.05 \mu g/ml$ であり、500 mg と 250 mg の Cross over で、Dose response を認めた。500 mg 投与の尿中排泄率で内服後 0 ~ 2 時間で平均 56.4%、2 ~ 4 時間で平均 23.1%、4 ~ 6 時間で平均 3.6% で、0 ~ 6 時間までに 83.2% の尿中排泄を認めた。

250 mg 投与では、内服後 0 ~ 2 時間で平均 38.2%、2 ~ 4 時間で平均 31.7%、4 ~ 6 時間で平均 6.8% で、

Table 3-3 Strains appeared after CXD treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains
<i>E. coli</i>	4 (40%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (20%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (10%)
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1 (10%)
<i>Klebsiella p.</i>	1 (10%)
<i>Serratia. m.</i>	1 (10%)
Total	10 (100%)

Table 3-4 Relation between MIC and bacteriological response

No. of strain eradicated
No. of strain isolated

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>				1/1	5/5	14/16	3/3	1/1			6/7	30/33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				1/1	1/1							2/2
<i>Proteus mirabilis</i>					1/1							1/1
<i>Proteus rettgeri</i>											1/1	1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1/1								1/1	2/2
<i>Pseudomonas cepacia</i>										1/1		1/1
Total			1/1 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)	14/16 (88%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	8/9 (89%)	37/40 (93%)

0～6時間までに76.6%の尿中排泄を認めた。

中山が新薬シンポジウムで報告⁶⁾した全国集計の平均値と比較すると、血中濃度においては、私達の結果は250 mg 投与では、やや低く、500 mg 投与で、やや高い成績であった。

尿中排泄率は、ほぼ同程度の成績であった。また、本剤と CEX の Cross over で、血中濃度、尿中排泄率は、同程度と報告されているが、第17回日本化学療法学会総会シンポジウムで、松本の報告⁷⁾をみると、CED と CEX の Cross over において、血中濃度、尿中排泄率はほぼ同じパターンであるとしており、その結果は中山が報告した。CXD のそれとも同等の成績であった。

3. 臨床成績

CXD の血中濃度、尿中排泄率は CEX, CED と同程度で、抗菌力は優れている点を考慮し、投与量を減量して56例に1日投与量500～750 mg とし、比較的重篤な、

複雑性尿路感染症7例に1日1,000 mg, 2例に1,500 mg 投与して臨床的效果を検討してみた。シンポジウムにおいて石神が各機関からのデータを一括して発表した報告⁸⁾をみると、泌尿器科系全体で481例中417例に有効で、有効率86.7%、急性単純性の膀胱炎で317例中309例に有効で、有効率97.5%、複雑性尿路感染症で135例中82例に有効で、有効率60%と述べており、私達の尿路感染症に対する治療効果は、急性膀胱炎40例中38例に有効、有効率95%、複雑性尿路感染症25例中18例に有効、有効率72%で、計65例で有効率86%と、各機関からの集計成績とはほぼ一致していた。

i) 急性単純性膀胱炎 (Table 3-1～3-5)

急性単純性膀胱炎症例の有効率は、100%とすぐれた有効率を示し、自覚症状の消失は、95%で軽快2.5%、不変2.5%で、膿尿の正常化は、82.5%、改善12.5%、不変5%で細菌尿に対する効果は、陰性化80%、減少

Table 3-5 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>			1/1	4/4	15/17	4/4					6/7	30/33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			1/1	1/1								2/2
<i>Proteus mirabilis</i>				1/1								1/1
<i>Proteus rettgeri</i>											1/1	1/1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1/1									1/1	2/2
<i>Pseudomonas cepacia</i>										1/1		1/1
Total		1/1 (100%)	2/2 (100%)	6/6 (100%)	15/17 (88%)	4/4 (100%)				1/1 (100%)	8/9 (89%)	37/40 (93%)

Table 4-1 Overall clinical efficacy of CXD in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9	6	2	17/25 (68%)
Suppressed				0/25 (0%)
Replaced		1	2	3/25 (12%)
Unchanged	1	1	3	5/25 (20%)
Efficacy on pyuria	10/25 (40%)	8/25 (32%)	7/25 (28%)	Case total 25
Excellent	9/25 (36%)	Overall effectiveness rate 18/25 (72%)		
Good	9/25 (36%)			
Poor	7/25 (28%)			

Table 4-2 Overall clinical efficacy of CXD in each group

Group		No. of cases (Percentage shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	1 (4%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (8%)		1	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	7 (32%)	2	2	3	57%
	4th group (Lower U.T.I.)	13 (52%)	7	5	1	92%
	Sub total	23 (92%)	9	8	6	74%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	0 (0%)				%
	6th group (No indwelling catheter)	2 (8%)		1	1	50%
	Sub total	2 (8%)		1	1	50%
Total		25 (100%)	9	9	7	72%

Table 4-3 Bacteriological response to CXD in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persistd
<i>E. coli</i>	15	11 (73%)	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3 (75%)	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2 (100%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1 (100%)	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus morganii</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
Total	28	22 (79%)	6

Table 4-4 Strains appeared after CXD treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains
<i>E. coli</i>	5 (50%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (20%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (20%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (10%)
Total	10 (100%)

Table 4-5 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml										Not done	Total	
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					4/5	7/8	1/2					1/1	13/16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						0/1						3/3	3/4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1/1	1/1									2/2
<i>Streptococcus</i> spp.												2/2	2/2
<i>Proteus mirabilis</i>						0/1							0/1
<i>Enterobacter cloacae</i>							1/1						1/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>									1/1				1/1
<i>Acinetobacter anitratus</i>										1/1			1/1
<i>Proteus morganii</i>												1/1	1/1
Total			1/1 (100%)	1/1 (100%)	4/5 (80%)	7/10 (70%)	2/3 (67%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)	7/7 (100%)		24/29 (83%)

Table 4-6 Relation between MIC and bacteriological response

No. of strain eradicated
No. of strain isolated

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml										Not done	Total	
	≤ 0.38	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>				4/5	7/8	1/2						1/1	13/16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						0/1						3/3	3/4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1/1	1/1										2/2
<i>Streptococcus</i> spp.												2/2	2/2
<i>Proteus mirabilis</i>						0/1							0/1
<i>Enterobacter cloacae</i>						1/1							1/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>							1/1						1/1
<i>Acinetobacter anitratus</i>										1/1			1/1
<i>Proteus morgani</i>												1/1	1/1
Total		1/1 (100%)	1/1 (100%)	4/5 (80%)	7/8 (88%)	2/5 (40%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)		7/7 (100%)	24/29 (83%)

12.5%, 不変7.5%であった。

起炎菌別効果は、Table 3-2 のとおり、*E. coli* が33例中30例に菌消失を認め、その他 *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* おのおの2例ずつ、*P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *Pseudomonas cepacia* おのおの1例ずつで、全例に菌消失を認め、合計して菌消失率93%であった。投薬後出現細菌は Table 3-3 に、MIC との関係は Table 3-4、3-5 に示した。

ii) 複雑性尿路感染症 (Table 4-1~4-6)

複雑性尿路感染症の有効率は25例中72%であり、膿尿に対する効果は正常化40%、改善32%、不変28%で、細菌尿に対する効果は陰性化68%、減少0%、菌交代12%、不変20%であった。

疾患病態群別に有効率をみると、単独感染では、第1群(カテーテル留置)が1例で無効、第2群(前立腺術後感染症)が2例中1例有効、第3群(非カテーテル留置、上部尿路感染症)が7例で有効率57%、第4群(非カテーテル留置、下部尿路感染症)が13例で有効率92%であった。混合感染では、第6群(非カテーテル留置症例)が2例中1例有効であった。

起炎菌別効果は Table 4-3 のとおり *E. coli* 15例中11例に菌消失、菌消失率73%、*K. pneumoniae* で4例中3例に菌消失を認め、その他、表に示すとおり *P. mirabilis* の1例以外全て菌の消失を認め、合計菌消失率は79%であった。

投与後出現細菌は Table 4-4 に示すとおりで、MIC との関係は、Table 4-5、4-6 に示した。

iii) 副作用

シンポジウムにて、国井は、各機関のデータを集計⁶⁾し、1,455例中24例、1.6%に何らかの副作用を認めたと報告しているが、私達の臨床使用症例65例中 CXD によると思われる副作用は認めなかった。

文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 1977
- 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. 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) 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
- 7) 第17回日本化学療法学会総会：シンポジウム 1969

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN UROLOGY

NOBORU ITOH, KENICHI TAKADA, TOSHIHIKO MITA,
SADAO KAMIDONO and JYOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Prof. JYOJI ISHIGAMI)

1) Antibacterial activity : The MICs of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) and CEX against various organisms isolated from urinary tract infections were compared. The MIC of CXD against *E. coli* was 1 tube lower at an inoculum size of 10^8 cells/ml, but on the contrary 1~2 tubes higher at an inoculum size of 10^6 cells/ml than that of CEX.

Against *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, CXD was 1~2 tubes superior to CEX.

Neither CXD nor CEX was practically active against *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *P. aeruginosa*.

2) Blood concentration : CXD, given by mouth in a dose of 500 mg, attained a peak blood level of 14.8 $\mu\text{g/ml}$ on the average 2 hours after administration, and still maintained 0.35 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours later. When 250 mg was administered by a cross-over method, the mean blood level was 4.8 $\mu\text{g/ml}$ at the highest after 2 hours of administration and 0.05 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours later.

3) Urinary excretion : In patients examined for blood concentration, the recovery rate of CXD from a 6 hour urine was 83.2% in a dose of 500 mg and 76.6% in a dose of 250 mg, respectively.

4) Clinical results : Of 65 cases consisting of 40 patients with acute simple cystitis and 25 with complicated urinary tract infection, CXD was remarkably effective in 36 cases, effective in 20 and ineffective in 9, showing an effective rate of 86%.

5) Adverse side-effect : No adverse side-effect ascribable to CXD occurred in 65 patients and 3 subjects examined for blood concentration.