

## 尿路感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的、臨床的検討

高本 均・石戸 則孝・鎌田日出男・平野 学

近藤 捷喜・荒木 徹・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

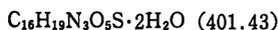
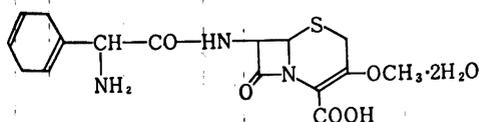
新しい経口セファロsporin系抗生剤である Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を基礎的、臨床的に検討し以下の結果を得た。抗菌力では、本剤は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis* および *Klebsiella* に対し感受性を有していたが、*P. vulgaris* ではやや劣り、*Serratia* および *Pseudomonas* sp. に対しては無効であった。本剤の抗菌力を Cephalexin (CEX) と比較すると、本剤の方が *E. coli*, *P. mirabilis* および *Klebsiella* に対し1~2管程度優れていた。吸収、排泄では、本剤と CEX を cross over で4名の volunteer に投与し、食事摂取の有無により検討した。本剤の最高血中濃度値、および生物学的半減期は CEX に比し食事の影響が少なく、本剤の尿中排泄は6時間までに空腹時内服で平均71.6%、食後で平均104.6%であった。臨床的検討では本剤を尿路感染症52例(8例脱落)に使用した。有効率は急性および慢性単純性膀胱炎36例では100%であり、慢性複雑性膀胱炎および腎盂腎炎8例では63%であった。副作用は52例中1例に発疹を認めたのみであり、臨床検査値で異常値を示した症例は認めなかった。

### 緒 言

### 抗 菌 力

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らにより合成された経口セファロsporin系抗生物質で、Fig. 1 に示す構造式を有する淡黄色の結晶性粉末である。3位にメトキシ基を導入したことにより既存の経口セファロsporinより、さらに有効で、かつ毒性の弱いものとして開発された。

Fig. 1 Structure of CXD



われわれは、CXD の抗菌力と血中濃度および尿中排泄を、既存の経口セファロsporin系抗生剤である Cephalexin (CEX) と比較検討するとともに、本剤を尿路感染症に使用し、その有用性について検討したので報告する。

#### 1. 実験方法

教室保存の尿由来グラム陰性桿菌109株とグラム陽性球菌10株、および標準菌株である *E. coli* NIH JC-2, *P. mirabilis* ATCC 9341, *P. aeruginosa* NCTC 10490, *S. aureus* MB 2786について CXD の抗菌力を  $10^8$ /ml 接種と  $10^6$ /ml 接種で測定した。また同時に上記菌種に対する CEX の抗菌力を  $10^8$ /ml 接種で測定し、本剤の抗菌力と比較検討した。さらに本剤投与前に尿路感染症患者より分離、保存したグラム陰性桿菌36株とグラム陽性球菌5株に対する本剤および CEX, Ampicillin (ABPC) の抗菌力を  $10^8$ /ml 接種と  $10^6$ /ml 接種で測定した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従い、Heart Infusion Agar (日水) を用い、寒天平板法で行った。

#### 2. 実験結果

CXD の教室保存株および標準株に対する MIC は以下の如くであった。 $10^8$ /ml 接種では、*E. coli* は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に、*P. mirabilis* は  $25 \mu\text{g/ml}$  に、*Klebsiella* は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  と  $100 \mu\text{g/ml}$  以上に、*S. aureus* は  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  にそれぞれピークを有した。一方、*P.*

Table 1 MIC of CXD

Organism	No. of strains	Inoculum size	(μg/ml)							
			1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	27	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		12	3 13	19	1		1	4 1
<i>P. vulgaris</i>	16	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>			1	1	2	1 2	1	14 10
<i>P. mirabilis</i>	26	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		2	4	2 8	9 3	6 5	8 3	1 1
<i>Klebsiella</i>	14	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		7	6 1	1	1		1	6 5
<i>Serratia</i>	12	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>							1	12 11
<i>P. aeruginosa</i>	14	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>							1 1	13 13
<i>S. aureus</i>	10 9	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	1 1	4	3 3	3 1	1	2		
<i>E. coli</i> NIH JC-2	1	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		1	1					
<i>P. mirabilis</i> ATCC 9341	1	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>		1	1					
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>								1 1
<i>S. aureus</i> MB 2786	1	10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	1 1							

Table 2 MIC of CXD and CEX against standard strains

Organism	(μg/ml)	
	CXD	CEX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	3.13	6.25
<i>P. mirabilis</i> ATCC 9341	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
<i>S. aureus</i> MB 2786	1.56	1.56

Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml

*vulgaris* は16株中14株が、また *Serratia* と *P. aeruginosa* は全株が100 μg/ml 以上の耐性を示した。標準株 *E. coli* NIH JC-2 および *P. mirabilis* ATCC 9341 は 6.25 μg/ml, *S. aureus* MB 2786 は 1.56 μg/ml, *P. aeruginosa* NCTC 10490 は 100 μg/ml 以上であった。10<sup>6</sup>/ml 接種では、*Serratia* と *P. aeruginosa* を除く各菌種とも1管程度良好な MIC を示した (Table 1)。

10<sup>6</sup>/ml 接種で標準株に対する本剤と CEX の MIC

Fig. 2 Correlogram of CXD and CEX

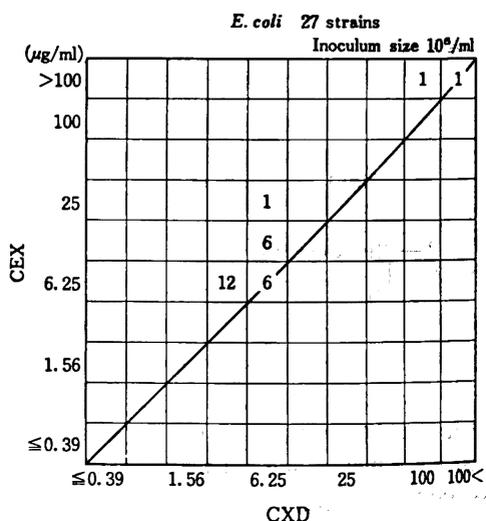


Fig. 3 Correlogram of CXD and CEX

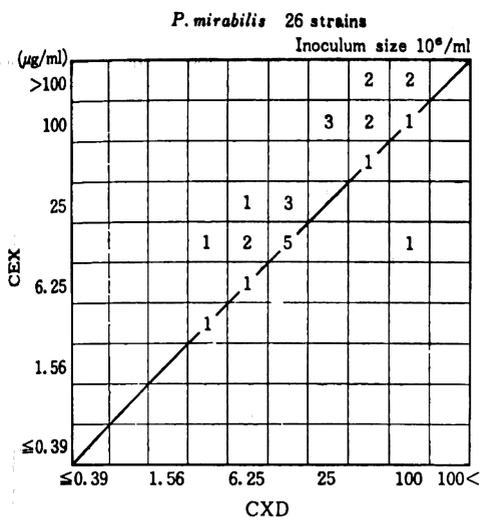


Fig. 4 Correlogram of CXD and CEX

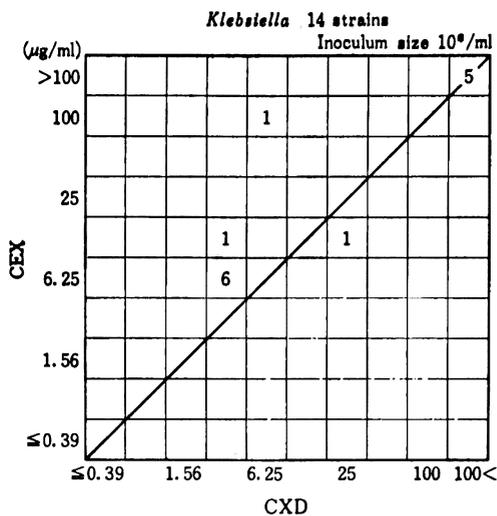


Fig. 5 Correlogram of CXD and CEX

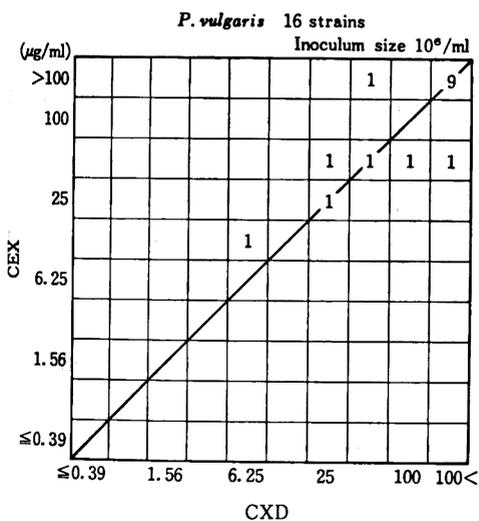
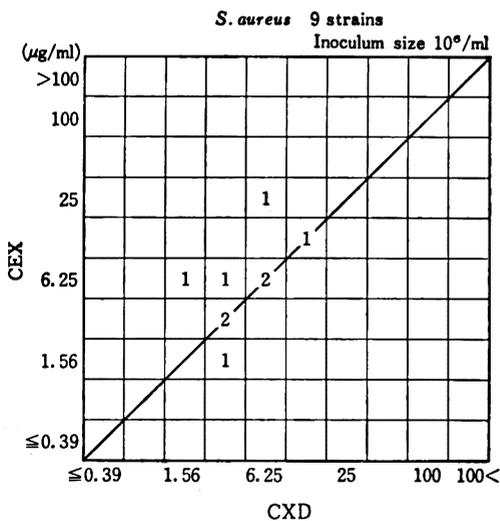


Fig. 6 Correlogram of CXD and CEX



を比較すると、*E. coli* NIH JC-2 と *P. mirabilis* ATCC 9341 で 1 管程度本剤が良好な MIC を示した (Table 2)。

同様に教室保存株に対する本剤と CEX の MIC を比較すると、*E. coli*、*P. mirabilis* および *Klebsiella* に対して本剤の方が 1~2 管程度良好な MIC を示した (Fig. 2, 3, 4)。しかし、*P. vulgaris* および *S. aureus* に対してはほぼ同程度の MIC であった (Fig. 5, 6)。

本剤投与前、尿路感染症患者より分離、保存した各菌株に対する本剤、CEX および ABPC の MIC は Table 14 の如くであった。そのうち、*E. coli* 28 株に対する各

抗生剤の MIC をみると、 $10^6$ /ml 接種では、教室保存の *E. coli* と同様に本剤は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを有したが、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は認めなかった。CEX も同様に  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを示したが、1 株  $200 \mu\text{g/ml}$  の耐性株を認めた。一方、ABPC は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下と  $400 \mu\text{g/ml}$  以上に明瞭な 2 峰性を示した。 $10^6$ /ml 接種では各抗生剤とも  $10^6$ /ml 接種より 1 管程度良好な MIC を示した (Table 3)。

これら *E. coli* 28 株に対する本剤と CEX および ABPC の感受性相関を  $10^6$ /ml 接種で比較すると、教室保存株

Table 3 MIC of CXD, CEX and ABPC against clinically isolated *E. coli* 28 strains

Antibiotics	Inoculum size	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	$>800$
CXD	$10^8$ $10^6$			2	2 5	8 14	14 7	3	1					
CEX	$10^8$ $10^6$				3	3 13	16 11	8	1		1			
ABPC	$10^8$ $10^6$	1	1 7	8 7	6 3	3		1	1	1	1	1 4	1 2	7 1

Fig. 7 Correlogram of CXD and CEX

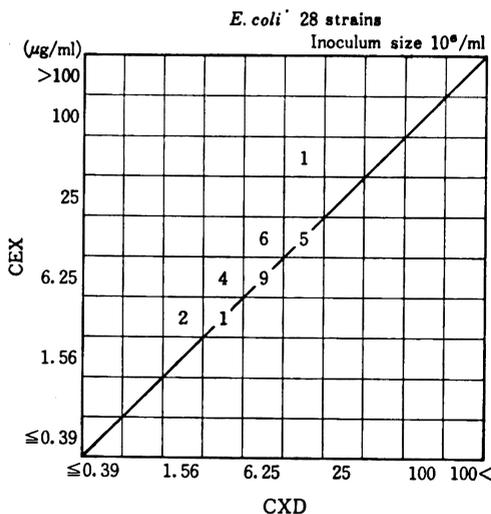
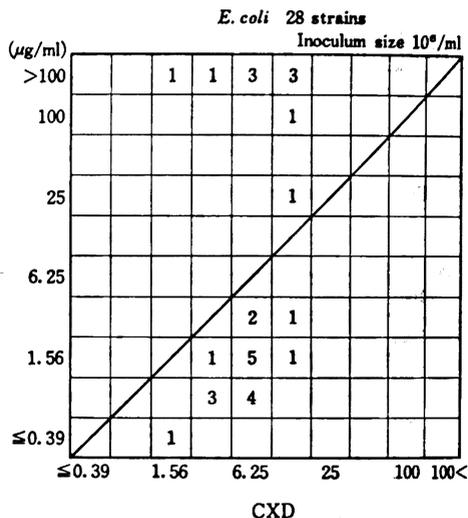


Fig. 8 Correlogram of CXD and ABPC



と同様に本剤の方が CEX より 1 管程度良好な MIC を示した (Fig. 7)。一方, ABPC と比較すると, ABPC に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株に対しても CXD は  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。しかし, ABPC 感受性株に対しては, ABPC の方が本剤より 1 ~ 3 管良好な MIC を示した (Fig. 8)。

さらに ABPC に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示す *E. coli* 9 株について, 本剤と CEX の MIC を比較すると, 本剤は CEX に比べほぼ同等あるいは 1 管程度良好な MIC を示した (Fig. 9)。

#### 血中濃度, 尿中排泄

##### 1. 実験方法

(1) 被験者: 健康成人男子 4 名で年齢  $20.3 \pm 0.5$  歳, 体重  $59.5 \pm 1.9$  kg, 身長  $166 \pm 1.6$  cm (いずれも平均値  $\pm$  S.E.) であった。

Fig. 9 Correlogram of CXD and CEX

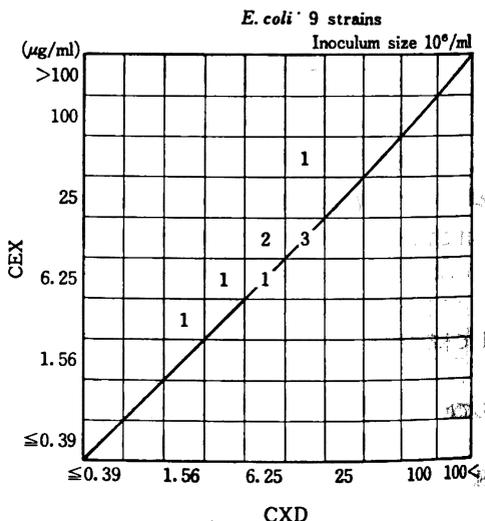


Table 4 Schedule of administration

Subj. \ Adm.	I	II	III	IV
K. S. m	CXD with food	CEX without food	CEX with food	CXD without food
M. I. m	CXD without food	CXD with food	CEX without food	CEX with food
M. U. m	CEX with food	CXD without food	CXD with food	CEX without food
T. J. m	CEX without food	CEX with food	CXD without food	CXD with food

I : 1, December, 1978

II : 10, December, 1978

III : 15, December, 1978

IV : 22, December, 1978

Table 5 Serum concentration and pharmacokinetic parameters of CXD (500 mg, p.o.; n=4)

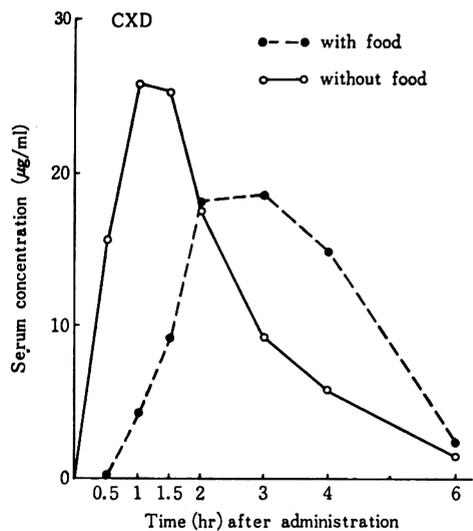
		With food	Without food
Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.5 hr	0.25 $\pm$ 0.25	10.33 $\pm$ 2.78
	1 hr	2.85 $\pm$ 1.30	17.03 $\pm$ 1.09
	1.5 hr	8.48 $\pm$ 2.38	16.75 $\pm$ 1.31
	2 hr	12.03 $\pm$ 3.23	11.58 $\pm$ 1.98
	3 hr	12.30 $\pm$ 1.62	6.15 $\pm$ 2.04
	4 hr	9.90 $\pm$ 1.46	3.90 $\pm$ 2.14
	6 hr	1.63 $\pm$ 0.31	1.00 $\pm$ 0.64
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ )		43.59 $\pm$ 5.46	43.74 $\pm$ 6.14
$T_{\text{max}}$ * (hr)		2.13 $\pm$ 0.31	1.25 $\pm$ 0.14
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		14.68 $\pm$ 1.33	18.08 $\pm$ 1.18
$T_{1/2}$ (hr)		1.32 $\pm$ 0.09	0.93 $\pm$ 0.23

\*  $p < 0.05$ 

(2) 投与量および試験スケジュール：試験は被験者を試験前日夕方より入院させておこなった。本剤 500 mg あるいは CEX 500 mg を早朝空腹時あるいは朝食後 20 分時に内服させ、内服後 6 時間までの血中濃度、尿中排泄を測定した。なお、朝食はトースト、ハムエッグ、ジュースとし、昼食は普通食とした。飲水は内服後 1 時間目と 2 時間目におのおの 180 ml のジュースを与えた。試験は 4 回、Table 4 に示すラテン方格に従って行い、各試験日は 5~9 日間の休薬期間をおいた。

(3) 測定方法：血中、尿中の CXD および CEX 濃度

Fig. 10 Serum concentration of CXD after 500 mg, p.o. dose with or without food in healthy subjects (n=4)



測定は *M. luteus* ATCC 9341 株を指示菌とする薄層カップ法で行った。血清はそのまま測定し、尿は pH 7.0 の 0.05 M Phosphate buffer で 10~1,000 倍希釈して測定した。標準曲線は血中濃度測定時はモニター I を、尿中濃度測定時は同上の Phosphate buffer を使用して作成した。

## 2. 実験成績

(1) 血中濃度：CXD の空腹時および食後内服時の血

Table 6 Serum concentration and pharmacokinetic parameters of CEX (500 mg, p.o.; n=4)

		With food	Without food
Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.5 hr	N.D.	9.30 $\pm$ 2.82
	1 hr	5.43 $\pm$ 2.51	25.68 $\pm$ 1.74
	1.5 hr	14.45 $\pm$ 1.54	20.45 $\pm$ 3.50
	2 hr	15.28 $\pm$ 1.55	11.80 $\pm$ 2.19
	3 hr	8.90 $\pm$ 1.54	6.35 $\pm$ 0.93
	4 hr	7.58 $\pm$ 1.76	3.00 $\pm$ 0.83
	6 hr	1.65 $\pm$ 0.47	0.55 $\pm$ 0.23
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ )		43.31 $\pm$ 2.85	47.97 $\pm$ 5.71
$T_{\text{max}}^*$ (hr)		1.88 $\pm$ 0.13	1.13 $\pm$ 0.13
$C_{\text{max}}^*$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		15.93 $\pm$ 1.32	26.10 $\pm$ 1.82
$T_{1/2}$ (hr)		1.28 $\pm$ 0.22	0.67 $\pm$ 0.03

\*  $p < 0.05$  N.D.: Not detective

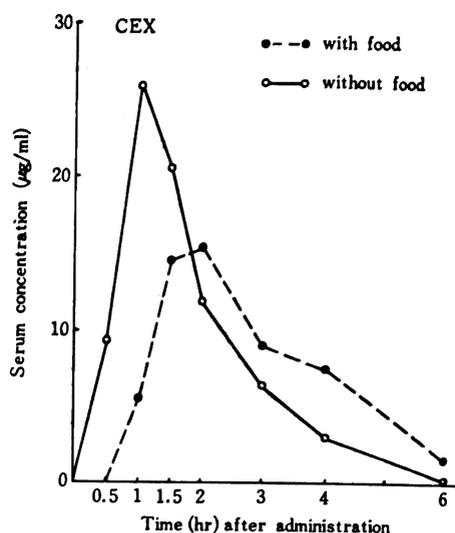
中濃度およびその薬動学的パラメーターは Table 5, Fig. 10に示す如くであった。すなわち空腹時内服では、内服後最高血中濃度に達する時間 ( $T_{\text{max}}$ ) は平均1.25時間で、最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は平均18.08  $\mu\text{g/ml}$ 、血中濃度曲線下面積 (AUC) は平均43.74  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 、生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ ) は平均0.93時間であった。食後内服との比較では  $T_{\text{max}}$  が平均2.13時間とやや遅れ、統計的にも有意差を認めなかったが、 $C_{\text{max}}$ 、AUC および  $T_{1/2}$  では差を認めなかった。

一方、CEX の空腹時および食後内服時の血中濃度およびその薬動学的パラメーターは Table 6, Fig. 11に示す如くであった。すなわち食事の有無により、統計的に AUC に差は認めなかったが、 $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$  および  $T_{1/2}$  で有意差を認めた。

さらに CXD と CEX を比較すると、空腹時内服で  $C_{\text{max}}$  にのみ CEX が高値で統計的にも有意差を認めた。

(2) 尿中排泄: CXD の空腹時および食後内服時の尿中濃度のピークは両剤とも1~2時間にあり、前者は平均2,730  $\mu\text{g/ml}$ 、後者は平均1,730  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間までの尿中回収率は空腹時平均71.6%、食後で平均105%であった。CEX の食事の有無による尿中濃度のピークも同様に1~2時間にあり、空腹時は平均2,960  $\mu\text{g/ml}$ 、食後は1,590  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間までの尿中回収率は空腹時平均65.6%、食後で平均74.7%であった (Fig. 12)。

Fig. 11 Serum concentration of CEX after 500 mg, p.o. dose with or without food in healthy subjects (n=4)



## 臨床的検討

### 1. 投与対象および投与方法

CXD を投与した対象は、昭和53年6月より昭和54年2月までに岡山大学泌尿器科および岡山赤十字病院泌尿器科を受診した外来患者52名で、男6名、女46名、年齢は19~79歳、平均42.9歳である。52例の内訳は急性単純性膀胱炎35例、慢性単純性膀胱炎1例、慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎4例、脱落症例8例である。症例一覧は Table 7 (急性単純性膀胱炎症例)、Table 8 (慢性膀胱炎および腎盂腎炎症例)、Table 9 (脱落症例) に示す。脱落症例は臨床および細菌学的効果の検討より除外し、副作用の検討には加えた。

投与方法は急性膀胱炎には1日500 mg、朝夕食後内服、3日間投与とし、慢性症には1日750 mg、毎食後内服、7日間投与とした。

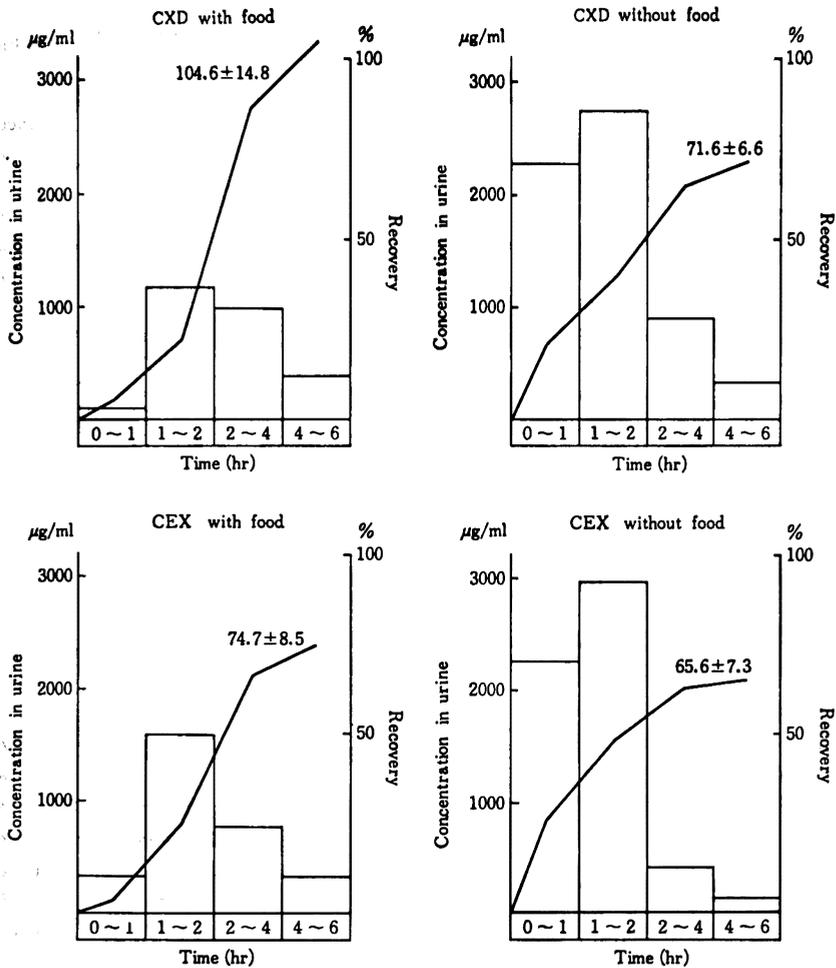
### 2. 効果判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup> に準じて行った。ただし、慢性症の場合は投与後7日目に判定した。

### 3. 臨床効果

急性単純性膀胱炎35例中、著効28例、有効7例であった。慢性単純性膀胱炎1例は著効であった。また慢性複雑性膀胱炎4例は有効2例、無効2例であり、慢性複雑性腎盂腎炎4例は著効2例、有効1例、無効1例であった (Table 10)。

Fig. 12 Urinary excretion of CXD and CEX after 500 mg, p.o. dose with or without food in healthy subjects (n=4)



尿路感染症を単純性と複雑性に分けてみると、前者では36例中著効29例、有効7例で、有効率100%であった。後者では8例中著効2例、有効3例、無効3例で、有効率63%であった。

#### 4. 細菌学的効果

CXD 投与前、尿中から分離し得た菌株は46株であり、混合感染は症例 No. 31, 32の2例のみであった。分離菌の頻度は *E. coli* が最も多く、32株で全体の70%を占めた。分離菌と臨床効果との関係を見ると *E. coli* 32株中著効22株、有効8株、無効2株で有効率94%であった。*P. mirabilis* 2株は著効1株、有効1株であり、*P.morganii* 1株、*K. pneumoniae* 2株、*Citrobacter*

1株は、いずれも著効であった。*E. aerogenes* 1株は無効であった。*P. aeruginosa* 1株は有効であり、*P. maltophilia* 1株、*P. putida* 1株はいずれも著効であった。グラム陽性球菌4株はいずれも著効であった (Table 11)。

尿中分離菌の消長をみると、*E. coli* 32株中消失29株 (91%)、存続3株であった。*Proteus* sp. 3株、*Klebsiella* 2株、*Citrobacter*、*E. aerogenes* 各1株、*Pseudomonas* sp. 3株、グラム陽性球菌4株はいずれも消失した。投与後出現菌は11株であるが、UTI 薬効基準でいう $10^3$ /ml以上の交代菌は *P. aeruginosa* 5株と *K. pneumoniae* 2株であった (Table 12)。

Table 7 Clinical cases of CXD (Acute simple cystitis)

All cases : Sex female, Doses 500 mg×3 days

No.	Age	Clinical findings before treatment				Clinical findings after treatment			Clinical response	Side effect
		Miction pain	WBC in urine	Organisms and Colony count	CEX Disc	Miction pain	WBC in urine	Organisms and colony count		
1	38	++	++	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	++	-	-	-	Excellent	-
2	19	++	++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-
3	26	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
4	42	++	++	" 10 <sup>7</sup>	-	-	-	-	"	-
5	35	++	+++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
6	55	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
7	20	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
8	36	++	10~15	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
9	26	+	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
10	31	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
11	36	+++	++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-
12	57	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
13	26	++	10~15	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
14	37	+++	+++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
15	49	++	+++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-
16	27	++	+++	" 10 <sup>7</sup>	++	-	3~4	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>1</sup> >	"	-
17	30	++	20~25	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-
18	65	+++	+++	" 10 <sup>7</sup>	++	-	-	-	"	-
19	74	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	8~9	-	Moderate	-
20	52	+	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	10~15	<i>E. coli</i> 10 <sup>2</sup>	"	-
21	58	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	+	-	-	"	-
22	31	+	++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	8~9	-	"	-
23	58	++	++	" 10 <sup>6</sup>	-	-	3~4	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>3</sup>	"	-
24	65	++	++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>4</sup>	"	-
25	32	+	15~20	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	Excellent	-
26	50	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	+	5~9	-	Moderate	-
27	26	+++	++	<i>P.morganii</i> 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	Excellent	-
28	57	+	10~15	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
29	41	++	++	" 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
30	62	++	++	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>4</sup>	+	-	-	-	"	-
31	39	++	++	<i>E. coli</i> <i>P. maltophilia</i> } 10 <sup>5</sup>	+++	-	-	-	"	-
32	28	+++	20~25	<i>P. putida</i> <i>S. faecalis</i> } 10 <sup>6</sup>	-	-	-	-	"	-
33	42	++	10~15	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>7</sup>	+++	-	-	-	"	-
34	45	++	+++	" 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-
35	26	+	++	<i>Micrococcus</i> 10 <sup>6</sup>	+++	-	-	-	"	-

尿中分離菌の CEX disc 感受性と臨床効果との関係を見ると、disc 感受性(+)以上は46株中39株で、そのうち臨床的に著効あるいは有効は36株であり、一致率92%であった。disc 感受性(++)で無効の3株中2株は *E. coli* で投与後いずれも *P. aeruginosa* との混合感染

を認めた症例であり、残り1株は *E. aerogenes* で *P. aeruginosa* に菌交代した症例である。また CEX disc 感受性(-)株は7株で著効4株、有効3株であった。7株の内訳は *E. coli* 3株、*Pseudomonas* sp. 3株、*S. faecalis* 1株であった (Table 13)。

Table 8 Clinical cases of CXD (Chronic U.T.I.)

All cases : Doses 750 mg × 7 days

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Clinical findings before treatment			Clinical findings after treatment		Clinical response	Side effect
			WBC in urine	Organisms and colony count	CEX Disc	WBC in urine	Organisms and colony count		
36	29 f	Chronic cystitis ( )	20~25	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	++	1~2	<i>Acinetobacter</i> 10 <sup>1</sup> >	Excellent	-
37	58 f	" (neurogenic bladder)	##	" 10 <sup>7</sup>	++	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>	Moderate	-
38	67 m	" (B.P.H. post op.)	##	" 10 <sup>7</sup>	-	20~25	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	"	-
39	50 m	" (prostatic calculi)	++	" 10 <sup>7</sup>	##	-	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> } 10 <sup>3</sup>	Poor	-
40	65 f	" (neurogenic bladder)	5~6	<i>E. aerogenes</i> 10 <sup>7</sup>	##	8~10	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	"	-
41	41 f	Chronic pyelonephritis (renal calculus)	##	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	++	3~4	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>1</sup> >	Excellent	-
42	48 f	" (lt. renal calculus)	7~8	" 10 <sup>7</sup>	##	-	<i>Serratia</i> sp. 10 <sup>1</sup> >	"	-
43	22 m	" (bil. VUR, cont. bladder)	10~15	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>4</sup>	-	5~6	-	Moderate	-
44	61 m	" (lt. ureteral calculi)	++	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	##	##	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> } 10 <sup>3</sup>	Poor	-

Table 9 Clinical cases of CXD (Drop out cases)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose mg × days	Clinical findings before treatment			Clinical findings after treatment		Clinical response	Side effect
				WBC in urine	Organisms and colony count	CEX Disc	WBC in urine	Organisms and colony count		
45	52 f	Acute cystitis	500 × 3	5~8	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	##	-	-	Drop out	-
46	21 f	"	500 × 1	##	" 10 <sup>7</sup>	++	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>2</sup>	"	-
47	43 f	"	500 × 1	++	" 10 <sup>6</sup>	##	-	/	"	Exan- thema
48	30 f	"	500 × 3	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>1</sup> >	/	15~20	-	"	-
49	58 f	Chronic cystitis (bladder diverticulum)	750 × 7	20~25	-	/	15~20	-	"	-
50	79 m	" ( )	750 × 7	6~7	<i>E. coli</i> 10 <sup>1</sup> >	/	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>3</sup>	"	-
51	43 f	" (neurogenic bladder)	750 × 7	5~6	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> } 10 <sup>3</sup>	++ -	-	-	"	-
52	23 m	Chronic pyelonephritis (ureteral calculus)	750 × 7	10~12	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> } 10 <sup>1</sup> >	/	3~4	/	"	-

Table 10 Clinical results of CXD

Diagnosis	Response			
	Excellent	Moderate	Poor	Total
Acute simple cystitis	28	7		35
Chronic simple cystitis	1			1
Chronic com- plicated cystitis		2	2	4
Chronic com- plicated pyelone- phritis	2	1	1	4
Total	31	10	3	44

Table 13 Correlation between sensitivity of  
organisms to CEX and clinical results

Disc to CEX	Result			
	Excellent	Moderate	Poor	Total
##	22	6	3	31
++	6	1		7
+	1			1
-	4	3		7
Total	33	10	3	46

Table 11 Correlation between isolated organisms and clinical results

Organisms	Results			
	Excellent	Moderate	Poor	Total
<i>E. coli</i>	22	8	2	32
<i>P. mirabilis</i>	1	1		2
<i>P. morganii</i>	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	2			2
<i>Citrobacter</i>	1			1
<i>E. aerogenes</i>			1	1
<i>P. aeruginosa</i>		1		1
<i>P. maltophilia</i>	1			1
<i>P. putida</i>	1			1
<i>S. epidermidis</i>	2			2
<i>S. faecalis</i>	1			1
<i>Micrococcus</i>	1			1
Total	33	10	3	46

Table 12 Bacteriological response of CXD

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Per-sisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	32	29(91%)	3	
<i>P. mirabilis</i>	2	2		
<i>P. morganii</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		2
<i>Citrobacter</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		6
<i>P. maltophilia</i>	1	1		
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>S. faecalis</i>	1	1		
<i>Micrococcus</i>	1	1		
<i>Acinetobacter</i>				1
<i>Serratia</i> sp.				1
<i>E. cloacae</i>				1
Total	46	43(93.5%)	3	11

Table 15 Laboratory findings before and after CXD administration

No.		RBC	Hb	Ht	WBC	Thromb	GOT	GPT	Al-Pase	BUN	Creatinine
		$\times 10^4$	g/dl	%		$\times 10^4$	u.	u.	B.L. u.	mg/dl	mg/dl
36	B	438	12.9	38.3	6900	36.8	24	16	1.0	9	0.74
	A	424	12.6	36.7	4300	27.7	17	11	0.9	9	
38	B	432	13.6	39.5	7800	24.4	17	12	2.3	23	
	A	449	13.6	40.8	8800	28.1	17	7	2.1	21	
41	B	426	11.7	35.6	6900	23.2	17	7	2.6	9	0.61
	A	407	11.0	33.5	5500	18.2	14	7	2.6	8	0.68
43	B	500	16.3	47.1	6400	18.6	24	39	2.4	14	0.96
	A	455	15.0	42.9	7200	28.0	21	29	2.2	12	0.89
49	B	448	13.5	39.9	6800	30.2	25	26	1.7	17	0.97
	A	446	13.4	40.1	6200	29.2	24	22	1.8	15	1.03
50	B	445	13.4	39.5	6500	14.9	18	5	2.1	39	1.12
	A	400	12.4	35.8	6700	14.5	22	7	1.5	19	0.93
51	B	439	12.7	36.3	9000	23.8	29	42	1.9	14	0.74
	A	445	12.9	37.5	5500	30.8	20	23	2.1	17	0.83

B : Before, A : After

尿中分離菌に対する CXD の MIC と細菌学的効果および臨床効果は、*Pseudomonas* sp. 3株、*Citrobacter* 1株、*S. faecalis* 1株を除いてよく一致した (Table

14)。

## 5. 副作用

CXD によると思われる副作用は52例中1例に発疹を

Table 14 MIC of CXD, CEX and ABPC on clinical isolated organisms

No. of case	Organisms	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )						Bacteriological effect	Clinical effect
		CXD		CEX		ABPC			
		$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$		
1	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	12.5	6.25	>800	400	Eradicated	Excellent
2	"	3.13	1.56	6.25	3.13	>800	400	"	"
3	"	12.5	6.25	25	12.5	3.13	1.56	"	"
4	"	50	12.5	200	50	>800	>800	"	"
5	"	6.25	3.13	12.5	6.25	1.56	0.78	"	"
6	"	12.5	6.25	12.5	6.25	3.13	1.56	"	"
7	"	12.5	6.25	25	12.5	800	200	"	"
8	"	12.5	6.25	12.5	6.25	3.13	1.56	"	"
9	"	25	12.5	25	12.5	6.25	3.13	"	"
10	"	12.5	6.25	12.5	6.25	1.56	0.78	"	"
11	"	25	12.5	25	12.5	>800	400	"	"
12	"	12.5	6.25	12.5	12.5	1.56	0.78	"	"
13	"	3.13	1.56	6.25	3.13	0.78	0.39	"	"
18	"	25	12.5	25	25	3.13	1.56	"	"
19	"	6.25	3.13	12.5	6.25	1.56	0.78	"	Moderate
20	"	12.5	6.25	25	6.25	6.25	3.13	Decreased	"
21	"	6.25	3.13	6.25	3.13	1.56	0.78	Eradicated	"
22	"	12.5	6.25	12.5	6.25	1.56	0.78	"	"
23	"	12.5	12.5	12.5	12.5	>800	800	Replaced	"
31	"	6.25	3.13	12.5	6.25	6.25	1.56	Eradicated	Excellent
36	"	12.5	6.25	12.5	6.25	3.13	1.56	"	"
41	"	12.5	12.5	12.5	12.5	400	100	"	"
42	"	6.25	6.25	12.5	6.25	3.13	3.13	"	"
44	"	6.25	6.25	12.5	6.25	1.56	1.56	Unchanged	Poor
45	"	12.5	6.25	25	12.5	>800	800	Eradicated	Drop out
46	"	12.5	6.25	12.5	6.25	1.56	0.78	Decreased	"
50	"	6.25	6.25	12.5	6.25	>800	400	Replaced	"
51	"	12.5	12.5	25	12.5	50	25	Eradicated	"
25	<i>P. mirabilis</i>	12.5	6.25	12.5	6.25	50	12.5	"	Excellent
26	"	12.5	3.13	12.5	6.25	1.56	0.78	"	Moderate
28	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	3.13	6.25	6.25	400	100	"	Excellent
30	<i>Citrobacter</i>	100	25	100	25	25	6.25	"	"
48	<i>P. aeruginosa</i>	>800	>800	>800	>800	>800	>800	"	Drop out
51	"	>800	>800	>800	>800	>800	>800	"	"
31	<i>P. maltophilia</i>	200	50	400	100	200	100	"	Excellent
32	<i>P. putida</i>	>800	>800	>800	>800	>800	>800	"	"
33	<i>S. epidermidis</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	0.39	0.20	"	"
52	"	0.39	0.39	0.78	0.39	25	12.5	Unknown	Drop out
32	<i>S. faecalis</i>	100	50	100	50	0.78	0.78	Eradicated	Excellent
52	"	100	100	200	100	1.56	1.56	Unknown	Drop out
35	<i>Micrococcus</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	0.10	0.05	Eradicated	Excellent

Table 16 Overall clinical efficacy of CXD and L-CEX

Diagnosis	Antibiotics g × days	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Acute simple cystitis	CXD 0.5 × 3	35	28	7		100
	L-CEX 0.5 × 7	24	22	2		100
Chronic complicated cystitis and pyelonephritis	CXD 0.75 × 7	8	2	3	3	63
	L-CEX 1.0 × 7	16	4	4	8	50

認めただけである。発疹の1例は症例 No. 47で本剤2回内服後に、両手掌、足趾に発疹、痒痒を認め服用を中止した。なお本症例は過去にも抗生剤内服による発疹の既往を有していた。症例 No. 46は本剤2回内服後に胃痛を認め服用を中止した。しかし3日後再度4回内服したが胃痛を認めず、本剤による副作用とは断定できなかった。

本剤投与前後に、血液像、BUN、Creatinine、GOT、GPT、Al-Pase について検討した症例は1日750 mg、7日間投与の7例であるが、投与後の異常値は認めなかった (Table 15)。

### 考 案

CXD は新しい経口セファロsporin系抗生物質で、グラム陽性菌、陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は CEX とほぼ同等であるが、CEX に比し短時間で強い殺菌、溶菌作用を示す。また  $\beta$ -lactamase に対し、CEX とほぼ同程度の抵抗性を有する。さらに、感染動物における感染防禦効果は CEX よりも、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* において有意に有効である<sup>3)~6)</sup>。本剤は経口投与されるが、食事の影響が少なく、速やかに高い血中濃度が得られ、体内でほとんど代謝されることなく主として尿中に排泄される。また本剤の安全性はきわめて高いと報告されている<sup>7)</sup>。

今回われわれの検討では、本剤の抗菌力は CEX に比べ、*E. coli*、*P. mirabilis* および *K. pneumoniae* に対して1~2管程度優れていた。また ABPC 耐性菌については CEX とほぼ同程度ないし1管程度良好な抗菌力を示し、 $\beta$ -lactamase 抵抗性は CEX に優るとも劣らない成績と考えられた。

吸収、排泄については、本剤は食事摂取の有無により

$T_{max}$  にも統計的に有意差を認めただけに対し、CEX は  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  および  $T_{1/2}$  で有意差を認め、本剤の方が食事の影響が少なかった。また本剤の6時間までの尿中排泄は食事摂取の有無によらず70%以上と良好であった。これらの結果は、本剤の使用にあたり食事による血中濃度の低下などを考慮する必要がなく、本剤の利点の一つと考えられた。

臨床成績は、急性単純性膀胱炎では1日500 mg、3日間投与で有効率100%であり、著効率は80%と切れ味のよい成績であった。慢性複雑性尿路感染症においても1日750 mg、7日間投与で63%の有効率であった。この成績を CEX の持続性製剤 (L-CEX)<sup>8)</sup> と比較すると Table 16の如くであった。効果判定は両者とも UTI 薬効評価基準に準じている。慢性複雑性尿路感染症例で L-CEX の無効例中に起炎菌が *Pseudomonas* の2例および *Citrobacter* の2例が含まれていることを考えると、両者の有効率はほぼ同等であった。しかし急性膀胱炎症例において投与期間が CXD は3日、L-CEX は7日であり、慢性複雑性尿路感染症例において1日投与量が前者は750 mg、後者は1,000 mgであることを考慮すると CXD の効果は、L-CEX と比べ優るとも劣らないと考えられる。

細菌学的には、*E. coli* は32株中29株消失し、91%の良好な消失率であり、また、*P. aeruginosa*、*P. maltophilia*、*P. putida* も消失したが、*P. maltophilia* と *P. putida* は *E. coli* との混合感染であり必ずしも起炎菌とは断定できなかった。

副作用は52例中抗生剤アレルギー既往のある患者1例 (1.9%) に発疹を認めただけのみで、臨床検査値で異常を認めただけはなく、副作用の少ない薬剤との印象を得た。

以上より、本剤は尿路感染症に有用な薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 日本化学療法学会標準法(改良法)。Chemotherapy 23 (8): 1~2, 1975
- 2) UTI 薬効評価基準 (第二版)。昭和53年6月16日
- 3) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE: CGP-9000. Drugs of the Future 2: 574~578, 1977
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 高本 均, 他: 尿路感染症に対する S-6436 の臨床的検討。感染症学雑誌 51 (6): 79~88, 1977

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN URINARY TRACT INFECTIONS

HITOSHI TAKAMOTO, NORITAKA ISHIDO, HIDEO KAMATA,  
MANABU HIRANO, KATSUYOSHI KONDO, TOHRU ARAKI  
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. H. OHMORI)

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

A new orally active, broad-spectrum cephalosporin Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was studied both fundamentally and clinically in the urological field, and the following conclusions were obtained.

1) Minimum inhibitory concentrations of CXD were measured against 160 strains isolated from urinary tract infections. CXD showed excellent activity against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis* and *Klebsiella*, but no activity against many strains of *P. vulgaris* and all strains of *Serratia* and *Pseudomonas* sp. When compared with Cephalexin (CEX), CXD showed superior antimicrobial activity against *E. coli*, *P. mirabilis* and *Klebsiella*.

2) The plasma concentration profiles, urinary elimination and pharmacokinetic parameters of CXD were determined and compared with those of CEX in 4 healthy volunteers administered orally before or after breakfast at dose of 500 mg in cross over experiments. The pharmacokinetic parameter (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) of CXD was less influenced than that of CEX by the meal. The urinary excretion of CXD was more than 70%.

3) CXD was given to 52 cases of urinary tract infections and 8 cases were dropped out. Overall clinical efficacy was proved in 100% of 36 patients with acute or chronic simple cystitis, while 63% in 8 patients with chronic complicated cystitis or pyelonephritis.

4) As for side effects, exanthema was observed in only one of 52 patients. Laboratory examinations after CXD administration showed no abnormal values.