

## 耳鼻咽喉科領域における Cefroxadine (CGP-9000)の 基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新経口用 Cephalosporin 系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、標準菌株でグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を有する broad spectrum antibiotic である。耳漏分離の Coagulase 陽性 *Staphylococcus* 80株に対して CXD は、0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  の広範囲に分布し、3.13  $\mu\text{g/ml}$  に MIC の peak が認められた。病巣分離の *E. coli* 25株、*Proteus mirabilis* 24株、*Klebsiella pneumoniae* 20株は、3.13~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC が分布しており、*Pt. aeruginosa* 60株は 100  $\mu\text{g/ml}$  で阻止されなかった。CXD 500 mg 経口投与後の血中濃度は、薄層カップ法で30分後に 5.7  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後に 10.9  $\mu\text{g/ml}$  と peak に達し、投与6時間後に 0.3  $\mu\text{g/ml}$  と残存した。CXD 経口投与後の臓器組織内濃度は、2時間後に手術時に抽出したヒト口蓋扁桃に 4.5  $\mu\text{g/g}$  (血清濃度 6.8  $\mu\text{g/ml}$ )、咽頭扁桃には 3.5  $\mu\text{g/g}$  (血清濃度 7.3  $\mu\text{g/ml}$ )、上顎洞粘膜には 3.2  $\mu\text{g/g}$  (血清濃度 6.4  $\mu\text{g/ml}$ ) の活性値を測定した。耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症30例に対する CXD の臨床治療効果は、著効8例、有効17例およびやや有効5例となり、その有効率は、著効、有効例を合算すると25例83.3%の好成績がえられ、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。また、CXD の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、ほぼ相関関係が認められた。

### 緒 言

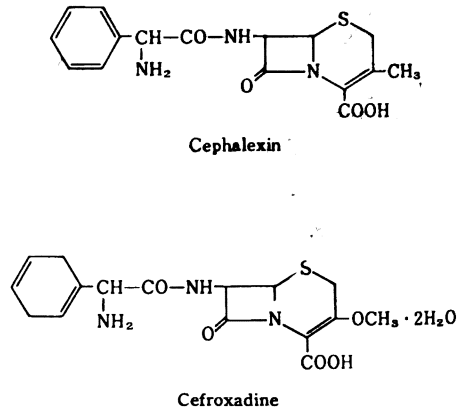
耳鼻咽喉科領域における感染症は、病巣の膿汁または分泌物中から *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* を主体とするグラム陽性球菌や *Proteus* group, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌などに加えて、近年ブドウ糖非酵菌も加って感染病像がかなり複雑な様相を呈してきた。

新抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、1972年スイス CIBA-GEIGY 社の R. SCARTAZZINI らが合成し、新規に開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質として登場した。

CXD の物理化学的性状は、外観が淡黄色の結晶性粉末であり、水またはメタノールにやや難溶、エタノール、塩化メチレンには殆ど不溶である。CXD の製剤は、室温で2年以上安定であるといわれる。CXD の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、3位にメトキシ基を導入した点が他の Cephalosporin 剤と相異するところである。CXD の分子式は、 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  で表わされ、その分子量は401.43と算出されている。なお、CXD の毒性は、動物実験で急性および慢性毒性とも極めて軽微であり、また催奇形作用も認められないという<sup>1)</sup>。

著者は、新経口用 Cephalosporin 系抗生物質 CXD

Fig. 1 Comparison of chemical structures



に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行うとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して臨床応用を行いすぐれた結果がえられたので、その成績の概要を報告する。

### 基礎的検討

新経口用 Cephalosporin 系抗生物質 CXD について、

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of CXD  
A) Gram-positive bacteria ( $10^6$  cells/ml) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

Test organisms	CXD	CED	CEX	CCL
<i>Staph. aureus</i> 209P JC-1	1.56	3.13	3.13	0.78
" Terashima	3.13	3.13	3.13	3.13
" Newman	3.13		6.25	1.56
" Smith	1.56	3.13	1.56	1.56
<i>Strept. pyogenes</i> Denken	0.39	1.56	6.25	0.39
" Cook	0.39	1.56		0.2
" Dick	0.39	1.56		0.2
<i>Strept. pneumoniae</i> Type 3	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.78	0.78	0.78	0.2
" ATCC 6633	0.78	0.78		0.2
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.2	<0.1	0.1	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW 8	0.39	0.78	1.56	0.39

その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行などの基礎的検討を行った結果、つぎのような成績がえられた。

#### 1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法: CXD の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準により寒天平板希釈で細菌の最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は、Trypto-soy broth (栄研) で  $37^\circ\text{C}$  で 18 時間増菌培養を行い、 $37^\circ\text{C}$ 、24 時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により測定し、その接種菌の MIC 値を測定した。CXD を初めとする被検薬剤は、最高濃度を  $100 \mu\text{g/ml}$  とし、以下順次 2 倍通減希釈を行い最低希釈濃度を作製した。培地の接種菌量は、グラム陽性球菌では  $10^6$  cells/ml、グラム陰性菌では  $10^8$  cells/ml とした。

Cefroxadine (CXD) の抗菌力の比較抗生物質は、Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG), Cephalexin (CEX), Cefradine (CED), Cefaclor (CCL), Cefazolin (CEZ), Cephapirin (CEPR), Ceftazidime (CTZ) および Cephacetrile (CEC) など Cephalosporin 系 10 種薬剤と Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Sulbenicillin (SBPC), Carboxybenzylpenicillin (CBPC), Aminocyclohexylpenicillin (A-CPC); Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Lidomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Genta-

micin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (O-M), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC), Polymyxin B (PLB), Colistin (CL), Debekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AKM) および Chloramphenicol (CP) などの 25 種既知抗生物質について MIC を測定し、CXD と抗菌力の比較検討を行った。

抗菌力試験に使用した被検菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌 26 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococcus* 80 株、病巣から分離した *Escherichia coli* 25 株、*Proteus mirabilis* 24 株、*Klebsiella pneumoniae* 20 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株について抗菌力を調べた。

ii) 実験成績: 前記実験方法にしたがった抗菌力を測定した結果、各標準菌株の抗菌力試験の成績は、Table 1 に示したとおり、グラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* は  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  の MIC であり、*Streptococcus pyogenes* は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と低く、*Streptococcus pneumoniae* は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  の MIC であった。*Bacillus subtilis* は  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*Micrococcus luteus* は  $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*Corynebacterium diphtheriae* は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  とそれぞれ低い MIC を示した。また、グラム陰性菌の抗菌スペクトラムは、Table 2 に示したとおり、*Escherichia coli*、*Proteus vulgaris*、*Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* は、 $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の比較的高い範囲内に MIC が分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* は、 $100 \mu\text{g/ml}$  で菌の発育阻止は不可能であった。*Aerobacter aerogenes* は  $50 \mu\text{g/ml}$ 、*Salmonella typhi*、*Shigella flexneri*

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of CXD  
B) Gram-negative bacteria ( $10^8$  cells/ml) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

Test organisms	CXD	CED	CEX	CCL
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6.25	12.5	6.25	12.5
" IAM 11253	12.5	25		25
<i>Pr. vulgaris</i> OX-19	25	25		25
" ATCC 21100	50	12.5		50
<i>Pr. mirabilis</i> PR-4	25	50		3.13
<i>Kl. pneumoniae</i> Type 22	6.25	12.5		3.13
" PCI-602	6.25	12.5		1.56
<i>Ps. aeruginosa</i> X-39	>100	>100	>100	>100
" Denken	>100	>100	>100	>100
" NCTC 1049	>100	>100	>100	>100
" IAM 11027	>100	>100	>100	>100
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	50	25	50	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	6.25	25	50	6.25
<i>Sh. flexneri</i> 2a	6.25	12.5		3.13

Table 3 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other cephalosporin against 80 coagulase positive *Staphylococcus aureus* strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD		1	3	18	29	21	6	2		
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CEP	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CCL	1	3	16	28	21	7	2	2		

などは6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。CXD は、グラム陽性、陰性菌に対して CEX, CED よりすぐれ、CCL と同程度の強い抗菌力を有する broad spectrum の抗生物質であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococcus* 80株に対する CXD の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  の比較的広範囲に感受性パターンがみられ、とくに1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に

MIC が集中しており、3.13  $\mu\text{g/ml}$  に MIC の peak が認められた。しかし CXD は50  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株はみられなかった。CXD と他の Cephalosporin 剤との比較では、とりわけ経口剤の CEX, CED, CEG などより一段階程度抗菌力がすぐれていた。また、CXD は、Table 4 に示したとおり、他 Cephalosporin 系以外の既知抗生物質よりブドウ球菌に対して強い抗菌力を有していた。

Table 4 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other antibiotics against 80 coagulase positive *Staphylococcus aureus* strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD		1	3	18	29	21	6	2		
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OM	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

Table 5 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD	25					2	10	8	4	1	
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CCL	25				2	3	10	6	4		

Table 6 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD	24						4	9	6	3	2
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEP	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CCL	24			2	5	12	4	1			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD	20					2	7	5	3	2	1
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEP	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CCL	20			2	10	6	2				

Table 8 Comparison of antibacterial activity of CXD with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
CXD	60										60
CEX	60										60
CED	60										60
CEZ	60										60
CTZ	60										60
CCL	60										60
CBPC	60							2		3	21
SBPC	37							1	2	12	15
KSM	60								1	1	2
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		

病巣分離の *Escherichia coli* 25株に対する CXD の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC の分布がみられ、その MIC の peak は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であったが他比較の CEX, CED より抗菌力がすぐれ、CCL と同程度であった。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 24株に対する CXD の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  の比較的高い範囲内に分布し、その MIC の peak は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。CXD は、他比較の CEX, CED と同程度の感受性であったが、CCL より2段階程度抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 20株に対する CXD の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  の比較的高い MIC 分布がみられ、とくに  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に MIC の peak が認められた。CXD は、他比較の CEX, CED と同程度の感受性であったが、CCL より2段階程度感受性が低かった。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する CXD の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、他の比較 Cephalosporin 系 抗生物質と同様に  $100 \mu\text{g/ml}$  で菌の発育阻止は不可能であった。

## 2. 血中濃度

i) 実験方法: CXD の血中濃度の測定は、被検対象

Fig. 2 Serum concentration of CXD in normal adults (500 mg, p.o.)..... average of 3 cases

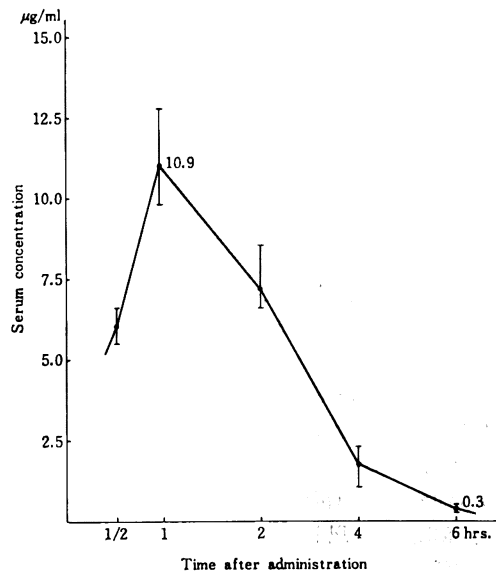


Table 9 Serum concentration of cefroxadine in normal adults (500mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	M. S.	20	f	56	6.2	10.2	8.0	2.4	0.4
2	K. N.	30	f	52	5.6	9.8	6.4	1.6	0.2
3	K. T.	19	m	62	5.4	12.6	6.2	1.4	0.3
Average					5.7	10.9	6.9	1.8	0.3

Table 10 Serum concentration of cephalexin in normal adults (500mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. O.	16	f	52	2.7	7.8	11.0	7.2	2.2
2	K. N.	51	f	56.3	4.4	6.4	18.0	6.1	0.5
3	U. N.	23	m	56	3.5	15.0	14.5	1.7	0.4
Average					3.5	9.7	14.5	5.0	1.03

Table 11 Serum concentration of cefradine in normal adults (500 mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				
					$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	K. K.	49	f	50	4.2	10.5	6.5	3.6	0.9
2	T. E.	32	m	54	5.0	9.5	5.2	4.0	1.0
3	S. A.	29	m	61.5	4.6	12.3	9.8	7.0	1.3
Average					4.6	10.8	7.2	4.9	1.1

の Volunteer の健康成人3例について、CXD 500 mg を経口投与後、30分、1時間、2時間、4時間および6時間ごとに経時的に肘静脈から採血を行い、その分離血清について *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を標準菌とした薄層カップ法で CXD の血中活性値の測定を行った。なお、CXD の標準曲線は、本標準品を 0.05 M phosphate buffer (pH 7.0) で溶解希釈して 100  $\mu\text{g/ml}$  を最高濃度とし、以下2倍段階希釈を行い薬剤の希釈系列を作製して CXD の各濃度の菌の発育阻止帯長を測定して標準曲線をえた。同時に CXD と CEX および CED 500 mg 経口投与後の血中濃度の時間的推移も比較検討

した。

ii) 実験成績: CXD 500 mg 経口投与後の成績は、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3例平均値が投与30分後に 5.7  $\mu\text{g/ml}$  と上昇し始め、1時間後に 10.9  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度の peak に達した。しかし、CXD 投与2時間後に 6.9  $\mu\text{g/ml}$  と血中活性値は減少傾向がみられ始め、4時間後に 1.8  $\mu\text{g/ml}$  となり、投与6時間には 0.3  $\mu\text{g/ml}$  と著しく消失した。

比較の CEX 500 mg 経口投与後の血中濃度は、Table 10に示したとおり、3例平均値が投与30分後に 3.5  $\mu\text{g/ml}$  となり、1時間後に 9.7  $\mu\text{g/ml}$  と上昇し始め、投与

2時間後に14.5  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度の peak に達した。しかし CEX は、4時間後には5.0  $\mu\text{g/ml}$  と減少し始め、投与6時間後には1.03  $\mu\text{g/ml}$  と消失した。

また、CED 500 mg 経口投与後の血中濃度は、Table 10に示したとおり、投与30分後に4.6  $\mu\text{g/ml}$  となり、1時間後に10.8  $\mu\text{g/ml}$  と急激に上昇し始め、血中濃度の peak に達した。しかし、CED は、投与2時間後に7.2  $\mu\text{g/ml}$  と消失し始め、4時間後には4.9  $\mu\text{g/ml}$  と低くなり、経口投与6時間後には1.1  $\mu\text{g/ml}$  と血中活性値は減少した。

CXD と CEX、CED 500 mg 経口投与後の血中濃度の比較は、Table 11, Fig. 3 に示したとおり、血中濃度の peak は CXD と CED が1時間後にみられ、CEX は2時間後に認められた。CEX, CED は、6時間後にも有効血中濃度を測定しえたが、CXD はほとんど消失していた。

### 3. 臓器組織内濃度

i) 実験方法: CXD の臓器組織内濃度の測定方法は、CXD 500 mg 経口投与2時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃8例、咽頭扁桃2例および上顎洞粘膜組織4例の切除組織片の各1gを破碎乳化させ、この組織乳化

Fig. 3 Comparison of concentration of Cefroxadine with that of cephalixin and cefradine in normal adults (500mg, p.o.).....the average of 3 cases

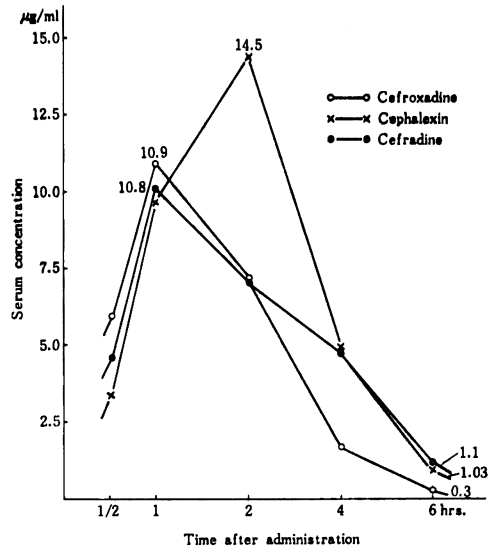


Table 12 Comparison of concentration of CXD in serum with that in tissues (2 hours after a single oral administration of CXD 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissues level ( $\mu\text{g/g}$ )
1	K.O.	9	m	36	Palatine tonsilla (R)	6.4	3.0
2	K.O.	9	m	36	" (L)	6.4	4.0
3	T.O.	7	f	29	" (R)	7.8	6.2
4	T.O.	7	f	29	" (L)	7.8	6.2
5	Y.O.	7	f	28	" (R)	6.8	5.0
6	Y.O.	7	f	28	" (L)	6.8	5.0
7	M.S.	19	f	55	" (R)	6.2	3.4
8	M.S.	19	f	55	" (L)	6.2	3.4
Average						6.8	4.5
1	T.O.	7	f	28	Pharyngeal tonsilla	7.8	3.0
2	Y.O.	7	f	29	"	6.8	4.0
Average						7.3	3.5
1	K.N.	32	f	56	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	6.2	3.0
2	K.N.	32	f	56	" (L)	6.2	3.0
3	S.K.	25	m	58	" (R)	6.4	3.2
4	M.K.	34	f	61	" (R)	6.6	3.6
Average						6.4	3.2



液を0.05 M phosphate buffer (pH 7.0) で5倍希釈を行い、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を血中濃度の場合に準じ、薄層カップ法により臓器組織内の CXD の活性値を測定した。

ii) 実験成績: CXD 500 mg 経口投与後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 12 に示したとおり、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 8 例の平均値は 4.5  $\mu\text{g/g}$  の活性値を測定し、その時点における血中濃度は 6.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。咽頭扁桃 2 例の平均値は 3.5  $\mu\text{g/g}$  の活性値がえられ、そのさいの血中濃度は 7.3  $\mu\text{g/ml}$  となった。また、上顎洞粘膜 4 例の組織内活性は 3.2  $\mu\text{g/g}$  を測定し、その場合の血中濃度は 6.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 臨床的検討

新 Cephalosporin 系抗生物質 CXD を耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して経口投与を行い、その臨床治療成績を検討した。

#### 1. 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症、すなわち Table 13 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 10 例、

Table 13 Diseases treated with CXD

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	5	5	10
Furuncle of the ear	6	1	7
Acute maxillar sinusitis	2		2
Acute lacunar tonsillitis	8	2	10
Peritonsillar abscess	1		1
Total	22	8	30 cases

耳癰 7 例、急性副鼻腔炎 2 例、急性腺窩性扁桃炎 10 例および扁桃周囲膿瘍 1 例、総計 30 例 (男 22 例、女 8 例) を CXD の使用対象とした。

CXD の使用方法は、通常 1 日 750~1,500 mg を 3 回分服投与を行った。

なお、CXD 経口投与にさいして感染病巣より、膿汁または分泌物中より病原菌の分離同定を行い、その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、CXD 経口投与による臨床効果を検討する関係

Table 14 Therapeutic results of CXD (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
1	I. A.	26	m	Acute purulent otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i>	3.13	750	7	5.25	3	7	-	+
2	R. S.	29	m	"	"	6.25	750	6	4.5	3	6	-	+
3	H. I.	10	m	"	"	3.13	750	8	6	4	8	-	+
4	S. K.	32	f	"	"	3.13	750	6	4.5	3	6	-	+
5	G. T.	16	m	"	"	3.13	750	5	3.75	2	5	-	+
6	J. U.	10	f	"	"	3.13	750	7	5.25	3	7	-	+
7	T. M.	30	f	"	"	3.13	750	7	5.25	3	7	-	+
8	H. K.	8	m	"	"		750	4	3	2	4	-	+
9	M. S.	8	f	"	<i>Streptococcus pyogenes</i>		750	8	6	4	8	-	+
10	H. S.	8	f	"	No culture		750	7	5.25	3	7	-	+
11	C. F.	34	f	Furuncle of the ear	<i>Staphylococcus aureus</i>	3.13	750	7	5.25	3	7	-	+
12	M. F.	27	m	"	"	12.5	750	16	12	7	16	-	+
13	M. I.	36	m	"	"	12.5	750	12	9	5	12	-	+
14	I. F.	40	m	"	"	6.25	750	8	6	4	8	-	+
15	S. N.	12	m	"	"	6.25	750	7	5.25	3	7	-	+
16	S. A.	53	m	"	"	6.25	750	8	6	4	8	-	+
17	H. K.	30	m	"	"	6.25	750	7	5.25	3	7	-	+

Table 15 Therapeutic results of CXD (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolate	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
18	S. Y.	47	m	Acute maxillary sinusitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.2	1,500	18	27	7	18	-	+
19	M. I.	48	m	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	6.25	1,500	20	30	7	20	-	+
20	I. S.	49	m	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.39	750	7	5.25	2	7	-	++
21	N. M.	33	f	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	750	4	3	2	4	-	+++
22	K. T.	18	m	"	"	0.78	750	11	8.25	6	11	-	+
23	K. S.	44	m	"	"	0.39	750	7	5.25	3	7	-	++
24	H. Y.	43	m	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	3.13 0.39	750	7	5.25	3	7	-	++
25	H. K.	16	m	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.39	750	5	3.75	2	5	-	+++
26	T. O.	26	m	"	"	0.39	750	4	3	2	4	-	+++
27	R. S.	30	m	"	"	0.39	750	4	3	2	4	-	+++
28	Y. S.	39	f	"	"		750	4	3	2	4	-	+++
29	M. H.	25	m	"	"		750	5	3.75	2	5	-	+++
30	H. O.	25	m	Peritonsillar abscess	"	0.39	750	7	5.25	3	7	-	++

上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行わなかった。

### 2. 治療効果の判定基準

CXD 経口投与による臨床治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち、CXD 経口投与後5日以内に全身状態が回復し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものをExcellent (++)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効 Good (+)、CXD 経口投与開始後10日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+)、CXD 経口投与後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor (-) と判定した。

### 3. 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における急性感染症30例に対して、前記の使用条件に従ってCXDの経口投与を行い、本剤の臨床効果を検討した結果、その治療成績は、Table 14, 15に示したとおりとなったが、以下CXD治療成績を各疾患別について詳述する。

#### i) 急性化膿性中耳炎

本疾患10例に対してCXDを1日750mgを3回分服させた結果、Table 14に示したとおり、平均投与3日で解熱、耳痛軽快、耳漏停止、鼓膜膨隆消失、菌培養陰性となり、経口投与平均7日に耳内閉塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退治癒した。本症例の耳漏中から*Staphylococcus aureus* 8株、*Streptococcus pyogenes* 1株を分離同定し、培養不能1例があった。*Staphylococcus aureus*のMICは3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

本疾患10例の治療効果は、著効2例および有効8例となった。

#### ii) 耳瘻

本疾患7例に対してCXDを1日750mgを3回分服させた結果、Table 14に示したとおり、投与平均4日で耳痛軽快、排膿停止し、菌培養陰性となり、治療9日で外耳道内は乾燥し、外耳道壁の発赤、腫脹は消退治癒した。耳漏中から*Staphylococcus aureus* 7株を分離同定し、そのMICは3.13~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

本疾患の治療効果は、有効5例およびやや有効2例の成績がえられた。

#### iii) 急性副鼻腔炎：本疾患2例に対してCXD 1日

Table 16 Efficacy of CXD by species of disease

Efficacy Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	2	8			10
Furuncle of the ear		5	2		7
Acute maxillary sinusitis			2		2
Acute lacunar tonsillitis	6	3	1		10
Peritonsillar abscess		1			1
Total	8 25 cases 83.3%		5		30 cases

Table 17 Efficacy of CXD by species bacterial isolates

Efficacy Bacterial isolates	Efficacy				Total
	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	11	2		15
<i>Staphylococcus aureus</i>		1			1
<i>Streptococcus pyogenes</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>			1		1
<i>Enterococcus</i>					
<i>Streptococcus pyogenes</i>		2	1		3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	1		3
<i>Neisseria</i>					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	1			6
<i>Haemophilus</i>					
No culture		1			1
Total	8	17	5		30 cases

1,500 mg を3回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、投与7日後に頭痛、頬部疼痛軽快し、膿性鼻漏過多、鼻閉塞感などが軽快、中鼻道からの排膿は停止した。CXD 投与19日間で固有鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失した。また、X線所見上で上顎洞、篩骨洞のびまん性陰影は消退し改善させた。本症例の中鼻道の膿汁中から *Streptococcus pyogenes* (MIC: 0.2 µg/ml) と *Staphylococcus aureus* (MIC: 6.25 µg/ml) + *Enterococcus* を分離同定した。

本疾患の治療効果は、いずれもやや有効であった。

#### iv) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患10例に対して CXD を1日750 mg を3回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、解熱、全身状態回復し、咽頭痛、嚥下痛軽快、扁桃膿栓子などは平均3日で軽快消退し、口蓋扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均6日で消失治癒した。口蓋扁桃の膿栓子から *Streptococcus pyogenes* 1株、*Streptococcus pyogenes* +

*Neisseria* 4例、*Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes* 1例、*Streptococcus pyogenes* + *Haemophilus* 5例を分離同定し、*Streptococcus pyogenes* は0.2~0.78 µg/ml、*Staphylococcus aureus* は3.13 µg/ml の MIC を示した。

本疾患の治療効果は、著効6例、有効3例およびやや有効1例となった。

#### v) 扁桃周囲膿瘍

本疾患1例に対して膿瘍を切開排膿後、CXD を1日750 mg を3回分服させた結果、Table 15 に示したとおり、解熱、全身状態回復、排膿停止、浮腫性腫脹は3日で消失し、菌培養陰性、切開創癒合閉鎖、発赤などは7日で消退治癒した。切開創の膿汁中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 6.25 µg/ml) + *Enterococcus* を分離同定し、臨床的に有効であった。

耳鼻咽喉科領域における急性感染症30例に対して CXD を1日750~1,500 mg を4~20日間にわたり経

Table 18 Interrelation between MIC and clinical response of CXD

Clinical response	Excellent (###)	X	X X X			○					
	Good (##)		X X X X			○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○				
	Fair (+)	X		X			○	○ ○			
	Poor (-)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100 μg/ml

Minimum inhibitory concentration (MIC)

\* ○ *Staphylococcus aureus* 16 strains× *Streptococcus pyogenes* 10 strains

口投与を行い治療効果を検討したが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対してCXDの経口投与を行い臨床治療効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 16に示したとおり、著効8例、有効17例およびやや有効5例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると25例83.3%の成績がえられた。

CXDの分離菌別治療効果は、Table 17に示したとおり、感染病巣から*Staphylococcus aureus*および*Streptococcus pyogenes*などの分離例に有効例が多く、また*Streptococcus pyogenes*+*Haemophilus*も有効であった。

CXDの臨床治療効果と病巣分離菌のMIC値とは、Table 18に示したとおり、両者間にほぼ相関関係が成立し合致していた。

#### 総括ならびに考按

最近のCephalosporin系抗生物質の研究開発は、まことにめざましくグラム陰性桿菌のうちでも*Klebsiella pneumoniae*や*Pseudomonas aeruginosa*などに対しても強い抗菌作用を有する新規のCephalosporin剤が相ついで感染症に有力な治療武器として登場してきた。とりわけ、経口用のCephalosporin剤は、腸管からの吸収が良好で、しかも食事の影響がなく、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の強い新規の薬剤の開発が注目を浴び

ている。

新経口用Cephalosporin剤CXDは、グラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲に抗菌スペクトラムを有し、病原菌に対して殺菌的に作用するとともに、経口投与で高い血中濃度がえられ、毒性が低いことが特徴としてあげられている。

CXDの試験管内抗菌力は、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などを主体とするグラム陽性球菌では比較的低いMICでCEX, CEDより抗菌力がまさり、CCLと同程度と思われた。しかし、グラム陰性菌に対しては一般に高いMICでCEX, CED, CCLなどとほとんど類似の感受性を示すようである。

化膿性中耳炎の耳漏から分離したCoagulase陽性*Staphylococcus* 80株に対するCXDは、0.39~25 μg/mlの比較的広範囲にMICが分布し、3.13 μg/mlにMICのpeakが認められたが、50 μg/ml以上の高度耐性株がみられなかったことも特徴的である。また、CXDは、比較のCEG, CEX, CEDなどより1段階程度抗菌力がまさっており、CCLとほとんど同程度の感受性を示したこともすぐれている点と思われる。

病巣分離の*Escherichia coli*に対するCXDの抗菌力は、3.13~50 μg/mlに感受性分布がみられ、そのMICのpeakは6.25 μg/mlにみられたが、CEX, CEDより抗菌力がすぐれて優位であり、CCLと同程度の感受性を有している。

病巣分離の*Proteus mirabilis*に対するCXDの抗菌

力は、6.25~ $\geq$ 100  $\mu$ g/ml の比較的高い MIC 分布を示し、その MIC の peak は 12.5  $\mu$ g/ml と高く、CEX、CED と同程度で CCL より抗菌力がやや劣っている。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は、3.13~ $\geq$ 100  $\mu$ g/ml の比較的高い MIC 分布を示しており、その MIC の peak は 6.25  $\mu$ g/ml で、CEX、CED と同程度であったが、該菌に対して CXD は CCL より感受性が低いようである。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対して CXD は、他の Cephalosporin 剤と同様に 100  $\mu$ g/ml でまったく菌の発育阻止は不可能で抗菌力は認められない。

CXD の血中濃度は、薄層カップ法で 500 mg 経口投与で 30 分後に 5.7  $\mu$ g/ml と上昇し、1 時間後に 10.9  $\mu$ g/ml と peak に達し、2 時間後に 6.9  $\mu$ g/ml と減少し始め、投与 6 時間後には 0.3  $\mu$ g/ml と低値となり、経口投与後短時間で吸収され高い血中濃度に達するが、比較的速度く体外に排泄されるように思われる。他の比較 CEX、CED の血中濃度は、6 時間後にも有効血中濃度が維持されていたが、CXD は CCL と類似した消長傾向を示している<sup>2)-4)</sup>。

CXD の臓器組織内分布に関しては、動物実験によると腎が最も高く、ついで肝、脾、肺の順で移行するといわれている<sup>1)</sup>。

経口投与 2 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃に 4.5  $\mu$ g/g (血清濃度 6.1  $\mu$ g/ml)、咽頭扁桃に 3.5  $\mu$ g/g (血清濃度 7.3  $\mu$ g/ml) および上顎洞粘膜組織に 3.2  $\mu$ g/g (血清濃度 6.4  $\mu$ g/ml) の活性値が測定され、CXD は臓器組織内移行が比較的良好といえる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 30 例に対して CXD の臨床使用成績は、有効例では本剤 1 日 750 mg 投与で 3 日前後で主要症状が軽快消失が可能であ

り、1 週間以内で自覚的所見の改善がえられて治癒させえた。CXD 経口投与による有効率は、著効 8 例、有効 17 例およびやや有効 5 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の好成績がえられ本剤の有用性を証左しえたものと考えられる。CXD の分離菌別治療効果は、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌の分離例に有効例が圧倒的に多く、また *Streptococcus pyogenes*+*Haemophilus* にも有効例が認められたことも注目に値する。また、CXD の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、両者ほぼ相関関係が認められ、本剤の治療効果を裏づけしているといえる。

CXD の副作用に関しては、全国集計の成績によると発疹、胃腸症状、熱感が多く、その発現率は 1.9% と報告されており<sup>1)</sup>、今回の著者の成績ではとくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、充分慎重に投与すべきであろう。

なお、本稿の要旨は、第 27 回日本化学療法学会総会 (1979) にて発表した。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 岩沢武彦：Cephalexin に関する基礎的、臨床的研究。J. Antibiotics Ser. B. 23 (2) : 203~212, 1970
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cephadrine に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23 (1) : 502~516, 1975
- 4) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefaclor に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7) : 682~695, 1979

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigation with Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new Cephalosporin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusions :

- 1) *In vitro* antibacterial activity : The minimum inhibitory concentration of CXD was tested by an agar plate dilution method. CXD revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. CXD had same antibacterial spectrum like those of other Cephalosporin antibiotics. The MIC of CXD against 80 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhea was distributed at a range of 0.39 to 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with a peak being observed particularly at 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Other strain of *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* were also examined on their sensitivity of CXD as well as other Cephalosporins.
- 2) Blood concentration : The blood concentration of CXD in healthy adults who were given 500 mg by oral administration reached peak level of 10.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  on the average one hour after oral administration. Even 6 hours clinically effective serum concentration of 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was still demonstrable.
- 3) Tissues concentration : CXD activity was demonstrable at the concentration of 3.2 to 4.5  $\mu\text{g}/\text{g}$  in tissues of human palatine tonsilla, pharyngeal tonsilla and mucous membrane of maxillary sinus after 2 hours of oral administration of 500 mg. At the same time, the serum concentration of CXD was 6.1 to 7.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .
- 4) Results of clinical treatment : CXD was oral administration to 30 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 8 cases, good in 17 cases, and fair in 5 cases. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 83.3 per cent (25 cases). No side effect was observed in these 30 cases.