

耳鼻咽喉感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的並びに臨床的検討

三辺武右衛門・吉浜博太・上田良穂

村上温子・小林恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎・稲福盛栄

関東通信病院微生物検査科

河村正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

三宅浩郷・坂井真・新川敦

東海大学耳鼻咽喉科

小倉脩二・三辺武幸

日赤医療センター耳鼻咽喉科

南条昭一

関東中央病院耳鼻咽喉科

渋谷弘一

あそか病院耳鼻咽喉科

松本和彦・末続義幸

江東病院耳鼻咽喉科

和田昌士

東京労災病院耳鼻咽喉科

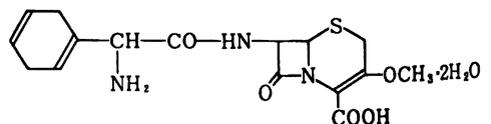
Cefroxadine (CGP-9000, CXD) の基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症の治療に応用し、以下の結果を得た。

- 1) 臨床分離の *S. aureus* 22株に対する CXD の MIC ピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) CXD, 250 mg と500 mg 投与後の1, 2, 3時間の血清は、Biophotometer で *S. aureus* 209株の増殖を抑制したが、4と6時間後の血清では抑制は認められなかった。
- 3) CXD, 250 mg (2例) と500 mg (3例) 投与後の血中濃度はともに1時間でピークとなり、それぞれ平均で5.0 $\mu\text{g/ml}$ と13.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 4) 投与2時間後の組織内濃度につき、扁桃では250 mg で0.4 $\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜では250 mg で0.2 $\mu\text{g/g}$ 、500 mg で0.3 $\mu\text{g/g}$ 、下甲介粘膜では500 mg で0.25 $\mu\text{g/g}$ 、鼻茸内では500 mg で0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。
- 5) 耳鼻咽喉感染症135例(急性化膿性中耳炎22例、慢性化膿性中耳炎22例、副鼻腔炎29例、急性扁桃炎50例、耳鼻膈9例、その他3例)に3例を除き1日750 mg 投与し、著効79例、有効41例、無効15例、有効率88.9%の結果を得た。
- 6) 副作用は発疹と軟便が各1例みられ、発現率は1.5%であった。

序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は CIBA-GEIGY 社が開発した広域抗菌スペクトルを有する新しい経口セファロスポリン系抗生物質で、淡黄色の結晶性の粉末で水

Fig. 1 Chemical structure of CXD



またはメタノールにやや溶けにくく、エタノールにはほとんど溶けない¹⁾。その化学構造式は Fig. 1 に示すよう、分子式は $C_{18}H_{19}N_3O_6S \cdot 2H_2O$ (401.43) である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、その作用は溶菌、殺菌的で Cephalexin よりも著しく高いこと、また経口投与により速やかに高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど分解されることなく尿中に排泄されることなどが報告されている²⁾。

われわれは本剤について基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症の治療に応用して、良好な治療成績を収めたので、その概要について報告する。

抗菌試験成績

1) 耳鼻咽喉病巣分離菌に対する CXD の抗菌力
病巣分離の *S. aureus* 22 株について、CXD, CEX, ABPC に対する感受性分布をみるに、CXD では大多数が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CEX よりもより高い感受性を示し、ABPC に比し感受性が高いことが認めら

れた (Fig. 2)。

2) CXD の *S. aureus* 209P 株に対する増殖阻止作用

本剤250 mg 投与後、1, 2, 3, 4, 6 時間後に採取した血清を (10倍希釈) について、Biophotometer で検討するに 1, 2, 3 時間の血清はよく菌の増殖を抑制したが、4, 6 時間の血清では増殖抑制作用は認められなかった。

500 mg 経口投与後、同様に菌増殖曲線について観察したが、250 mg 投与後の血清におけるとはほぼ同様の増殖曲線がみられた (Fig. 3, 4)。

血中及び組織内濃度成績

1) 血中濃度

Tryptosoy 培地を用い、検定菌に *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を使用し、0.05 M の phosphate buffer (pH 7.0) で希釈した。

成人 2 人の250 mg 内服後の血中濃度のピークは1時間にあり、その平均値は1, 2, 3 時間に、それぞれ5.0,

Fig. 2 Susceptibility of 22 strains of *S. aureus*
 10^8 CFU

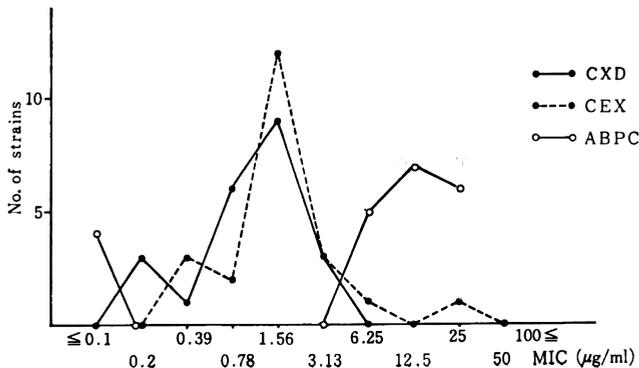
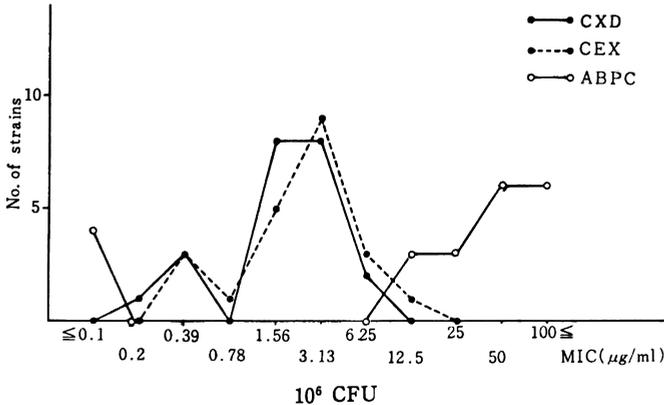


Fig. 3 Antibacterial activity of serum after oral administration of CXD 250 mg against *S. aureus* 209P T. G. 26 yr. m.

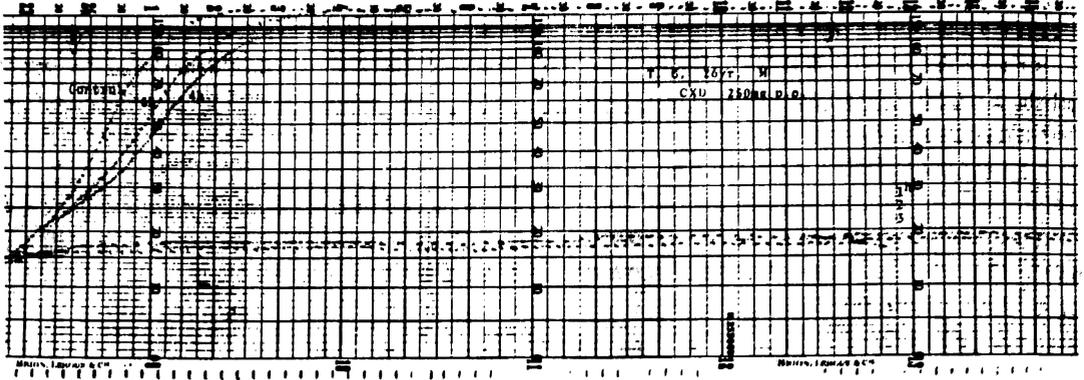


Fig. 4 Antibacterial activity of serum after oral administration of CXD 500 mg against *S. aureus* 209P T. B. 36yr. m.

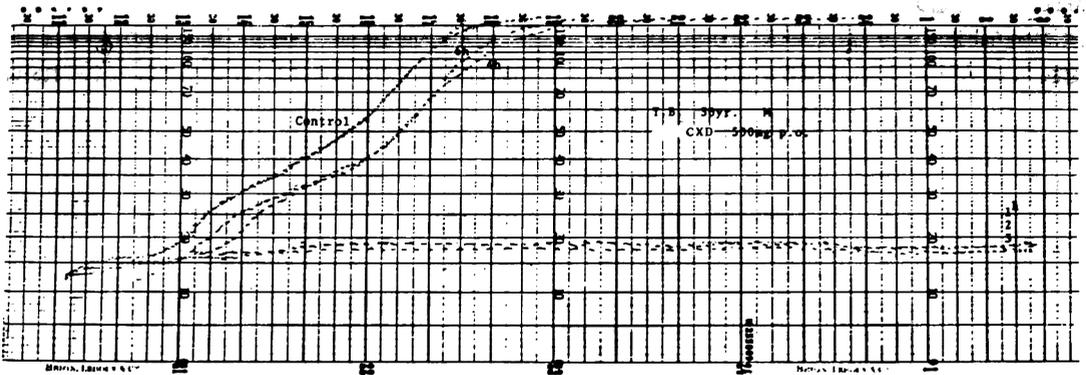


Table 1 Blood concentration of CXD 250 mg (p.o.)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	µg/ml					
				Vor	1	2	3	4	6 hr
1. K. T.	26	m	66.5	0	6.2	5.0	3.3	0	0
2. T. M.	38	m	60.0	0	3.8	4.5	2.8	0	0
Average				0	5.0	4.75	3.05	0	0

Table 2 Blood concentration of CXD 500 mg (p.o.)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	µg/ml					
				Vor	1	2	3	4	6 hr
1. Z. T.	51	m	60.0	0	11.5	9.6	4.2	0.2	0
2. K. S.	34	m	58.0	0	13.8	10.2	5.2	0.3	0
3. K. T.	36	m	62.0	0	14.0	10.5	5.0	0.0	0
Average				0	13.1	10.1	4.8	0.17	0

Table 3 Comparison of concentration of CXD in serum and tissues

Removed tissues	Dose (mg)	Cases	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues level ($\mu\text{g/g}$)	hr
Pharyngeal tonsil	250 (10.5 mg/kg)	1	6.4	0.4	2
Mucous membrane of maxillary sinus	250	1	5.0	0.2	2
	500	1	10.5	0.3	2
Mucous membrane of concha inf.	500	1	12.0	0.3	2
		1	10.5	0.2	2
		Average	11.2	0.25	
Nasal polyps	500	1	10.2	0.7	1

4.75, 3.05 $\mu\text{g/ml}$ を示した。同様に500 mg 経口投与の成人3人の血中濃度のピークは1時間後において、その平均値1, 2, 3, 4時間それぞれ13.1, 10.1, 4.8, 0.17 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1, 2)。

2) 組織内濃度

CXD を250 mg, 500 mg 経口投与2時間後に切除した組織をエマルジョンしたものを0.05M の phosphate buffer (pH 7.0) で希釈し、その遠心清を重層法により組織内濃度を測定し、血清濃度と比較した (Table 3)。すなわち7歳の小児において250 mg 内服2時間後の咽頭扁桃と血清濃度は、それぞれ0.4 $\mu\text{g/g}$, 6.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

250 mg 経口投与2時間後の上顎洞粘膜濃度と血清濃度はそれぞれ0.2 $\mu\text{g/g}$, 5.0 $\mu\text{g/ml}$ で、500 mg 経口投与2時間後の上顎洞粘膜濃度と血清濃度はそれぞれ0.3 $\mu\text{g/g}$, 10.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

500 mg 内服2時間後の下甲介粘膜濃度 (2例) と血清濃度の平均値はそれぞれ0.25 $\mu\text{g/g}$, 11.2 $\mu\text{g/ml}$ で、500 mg 内服1時間後の鼻茸内濃度と血清濃度はそれぞれ0.7 $\mu\text{g/g}$, 10.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床成績

耳鼻咽喉感染症について、本剤を経口投与により治療を行った。治療対象は昭和53年5月から昭和54年5月までにいたる13ヵ月間に、関東通信病院、順天堂大学、東海大学、日赤医療センター、関東中央病院、あそか病院、江東病院および東京労災病院の各耳鼻咽喉科において受診した患者について行った。投与法は成人においては本剤1日量750 mg を3回、1例のみ1,500 mg を3回に分け、毎食後経口投与し、学童においては1日量500 mg を2回に分け投与して治療を行った。7日以内の投与で治癒したものを著効、治癒に7日以上要したも

のや軽快したものを有効として治療効果を判定した。

1) 急性化膿性中耳炎の治療成績

治療を行った急性化膿性中耳炎症例は22例で、著効15例、有効5例、無効2例で有効率は90.9%であった。投与日数は4~12日間で総量3~9 g で、これらの症例のうち1例に発疹が認められた。検出菌は *S. aureus* 11株、*S. epidermidis* 3株、*S. pneumoniae* 3株、*Pseudomonas* 1株であった。無効例は *S. aureus* と *Pseudomonas* 混合感染例と *S. aureus* による1例であったが、その他のグラム陽性菌による感染症には良好な成績を収めた (Table 4)。

2) 慢性化膿性中耳炎の治療成績

慢性症22例に使用して著効7例、有効6例、無効9例、有効率59.0%の成績であった。投与日数は4~14日間で、投与総量は3.0~10.5 g であった。検出菌は *S. aureus* 8株、*S. epidermidis* 7株、*Corynebacterium* 2株、球菌1株で、その他はグラム陰性菌で *Pseudomonas* 3株、*P. incessans* 2株、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* はそれぞれ1株であった。治療効果と検出菌との関係をみるに、無効例9例のうち *S. aureus* と *S. epidermidis* の各1例を除いて、その他の症例はグラム陰性桿菌感染症であった (Table 5)。

3) 急性副鼻腔炎における治療成績

急性症13例に使用して著効6例、有効6例、無効1例、有効率92.3%の成績であった。投与日数は4~18日間、投与総量は3.0~13.5 g であった。検出菌は *S. aureus* 3株、*S. epidermidis* 2株、*S. pneumoniae* 2株、*Micrococcus* 1株、*H. influenzae* 2株、*K. pneumoniae*, *E. coli*, G.P.B. 各1株であった。治療効果と検出菌の関係をみるに、無効の1例は *H. influenzae* によるもので、その他の症例においてはみるべき成績を収めることができた (Table 6)。

Table 4 Therapeutic results with CXD in acute suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)		
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					
1	C. B.	17 f	Acute o.m.* (l)	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	6.25	3.13	50	12.5	750	4	3.0	-	†
2	T. S.	31 f	" (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.39	0.39	<0.1	<0.1	750	4	3.0	-	†
3	T. D.	25 f	" (l)	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.2	0.39	0.2	<0.1	<0.1	750	6	4.5	-	†
4	K. B.	15 m	" (l)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>			†		†		750	6	4.5	-	-
5	T. N.	56 m	" (l)	No growth							750	6	4.5	-	†
6	T. M.	30 m	" (l)	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	100	25	750	4	3.0	-	†
7	K. D.	10 m	" (l)	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	100	25	500	4	2.0	-	†
8	O. G.	38 m	" (r)	<i>S. aureus</i>			†		†		750	8	6.0	-	-
9	K. Y.	59 f	" (r)	<i>S. aureus</i>			†		†		750	6	4.5	-	†
10	K. B.	34 m	" (l)	No growth							750	6	4.5	-	†
11	U. M.	48 m	" (l)	G.P.B.			†		†		750	12	9.0	-	+
12	N. G.	17 f	" (l)	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
13	M. M.	22 f	" (r)								750	7	5.25	-	†
14	A. C.	35 f	" (l)	No growth							750	7	5.25	Eruption	†
15	O. M.	66 f	" (r)	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	0.39	0.39	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
16	T. F.	41 f	" (l)	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	†
17	N. T.	18 f	" (r)	<i>S. pneumoniae</i>			†		†		750	4	3.0	-	†
18	T. H.	19 f	" (r)	<i>S. pneumoniae</i>			†		†		750	4	3.0	-	+
19	K. M.	16 m	" (l)	<i>S. pneumoniae</i>			†		†		750	4	3.0	-	+
20	N. M.	45 m	" (r)	<i>S. aureus</i>			†		†		750	4	3.0	-	†
21	U. T.	25 m	" (r)	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	100	25	750	6	4.5	-	†
22	T. S.	30 m	" (l)	<i>S. epidermidis</i>	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	750	6	4.5	-	†

* o.m. : Otitis media

Table 5 Therapeutic results with CXD in chronic suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)		
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					
1	H. M.	46 f	Chronic o.m. (r)	<i>S. aureus</i>	3.13	3.13	3.13	1.56	50	12.5	750	6	4.5	-	+
2	H. N.	40 f	" (l)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	6.25 >800	3.13 800	12.5 >800	6.25 800	50 >800	12.5 800	750	10	7.5	-	-
3	S. G.	49 f	" (l)	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	25	6.25	750	6	4.5	-	+
4	H. S.	34 m	" (l)	<i>Klebsiella</i>			+		+		750	6	4.5	-	-
5	O. M.	46 f	" (r)	<i>Micrococcus</i>							750	4	3.0	-	+
6	M. M.	43 m	"	<i>Enterobacter cloacae</i>	200	25	200	50	400	100	750	8	6.0	-	-
7	I. T.	54 f	" (r)	<i>S. aureus</i>			+		-		750	13	9.75	-	-
8	W. N.	39 f	" (l)	<i>S. epidermidis</i>			+		+		750	6	4.5	-	+
9	Y. M.	69 m	" (r)	<i>Pseudomonas</i>			-		-		750	7	5.25	-	-
10	Y. S.	63 f	" (bilat)	<i>S. epidermidis</i>			+		+		750	4	3.0	-	+
11	S. T.	41 m	" (bilat)								750	4	3.0	-	+
12	K.	54 m	" (bilat)	<i>E. coli</i>			+				750	7	5.25	-	+
13	K. E.	30 f	"	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>			+		+		750	7	5.25	-	+
14	N. K.	41 f	"	<i>P. inconstans</i> <i>S. aureus</i>			+		+		750	14	10.5	-	-
15	K. T.	38 m	"	<i>S. aureus</i> <i>P. inconstans</i>			+		+		750	7	5.25	-	+
16	I. H.	36 m	"	<i>Corynebacterium</i>			+		+		750	14	10.5	-	-
17	A. T.	30 m	"	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>			+		+		750	7	5.25	-	+
18	I. M.	22 f	" (l)	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5	6.25	750	10	7.5	-	+
19	W. N.	42 f	" (l)	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	10	7.5	-	+
20	K. Y.	21 m	" (r)	<i>P. aeruginosa</i>	>800	>800	>800	>800	>800	>800	750	6	4.5	-	-
21	K. M.	37 m	"	<i>S. epidermidis</i>							750	7	5.25	-	-
22	K. D.	45 f	"	<i>S. epidermidis</i>							750	7	5.25	-	+

Table 6 Therapeutic results with CXD in acute paranasal sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect	
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)			
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶						
1	S. N.	42	f	Subacute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	6.25	3.13	25	12.5	750	10	7.5	-	+
2	U. D.	47	m	Acute " (l)	<i>Micrococcus</i>			†		†		750	6	4.5	-	†
3	N. M.	35	m	"	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	100	25	750	4	3.0	-	†
4	M. U.	40	f	"	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	0.78	3.13	1.56	<0.1	<0.1	750	18	13.5	-	+
5	K. H.	33	m	"	<i>S. aureus</i>			†		†		750	14	10.5	-	+
6	O. Z.	15	f	Subacute "	<i>S. epidermidis</i>	0.2	0.2	0.39	0.39	6.25	1.56	750	6	4.5	-	†
7	Y. M.	33	f	" (r)	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	3.13	6.25	3.13	100	25	750	12	9.0	-	+
8	H. K.	28	m	Acute " (r)	<i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	750	14	10.5	-	+
9	S. T.	56	m	" (l)	G.P.B.			†		†		750	6	4.5	-	†
10	S. Z.	35	m	" (r)	<i>H. influenzae</i>			†		†		750	14	10.5	-	-
11	Y. U.	15	m	Acute front sinusitis	No growth							750	6	4.5	-	†
12	S. Y.	31	m	Acute paranasal sinusitis								750	6	4.5	-	+
13	I. J.	31	f	"	<i>S. epidermidis</i> <i>S. pneumoniae</i>							750	7	5.25	-	†

Table 7 Therapeutic results with CXD in chronic paranasal sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect	
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)			
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶						
1	K. B.	32	f	Chronic paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>			†		†		750	15	11.25	-	+
2	T. H.	15	f	"	<i>H. influenzae</i>			+		†		750	14	10.5	-	-
3	E. S.	66	m	" (l)	No growth							750	10	7.5	-	+
4	H. G.	15	m	"	<i>α-Streptococcus</i>			†		†		750	17	12.75	-	+
5	O. S.	15	m	"	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>			†		†		750	10	7.5	-	†
6	F. S.	18	m	" (l)	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	0.2	0.1	750	6	4.5	-	†
7	S. T.	15	m	"	No growth							750	12	9.0	-	+
8	M. Y.	15	m	"	<i>S. aureus</i>			†		†		750	14	10.5	-	+
9	A. D.	15	m	" (r)	<i>H. influenzae</i> <i>α-Streptococcus</i>			†		†		750	11	8.25	-	+
10	M. U.	15	f	"	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>			†		†		750	12	9.0	-	+
11	Y. S.	42	f	" (l)	<i>S. aureus</i>			†		†		750	6	4.5	-	†
12	I. I.	15	m	"	<i>S. pneumoniae</i>			†		†		750	10	7.5	-	+
13	O. H.	18	m	" (r)	<i>Neisseria</i>			†		†		750	7	5.25	-	+
14	A. M.	51	f	" (l)	<i>Neisseria</i>			†		†		750	7	5.25	Loose stool	+
15	M. T.	20	m	" (bilat)	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	3.13	1.56	100	25	750	12	9.0	-	-
16	G. T.	31	f	"	<i>S. pneumoniae</i>							750	7	5.25	-	†

Table 8 Therapeutic results with CXD in acute tonsillitis (1)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)		
					10 ⁴	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁶					
1	M. U.	44 f	Lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	12.5	6.25	750	4	3.0	-	+
2	I. D.	17 f	"	α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	6	4.5	-	+
3	O. Y.	29 m	"	<i>S. aureus</i> α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	5	3.75	-	+
4	H. S.	37 f	"	<i>S. aureus</i> α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
5	T. S.	23 m	"	α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	6	4.5	-	+
6	S. M.	33 m	"	β - <i>Streptococcus</i>			+		##		750	6	4.5	-	+
7	A. S.	27 f	"	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
8	M. S.	37 m	"	α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
9	K. W.	27 m	"	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
10	O. D.	44 f	"	<i>S. pyogenes</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
11	T. M.	27 f	"	<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	4	3.0	-	+
12	H. S.	29 f	"	<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
13	O. T.	35 f	"	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	6.25	1.56	100	25	750	6	5.25	-	+
14	H. H.	68 m	Peritonsillitis	α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	4	3.0	-	+
15	S. C.	50 f	Lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	25	6.25	750	4	3.0	-	+
16	M. K.	30 f	"	<i>S. pyogenes</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
17	O. T.	40 f	"	α - <i>Streptococcus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	4	3.0	-	+
18	T. A.	52 f	"	γ - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	0.1	<0.1	750	4	3.0	-	+
19	M. N.	35 m	"	<i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
20	O. H.	35 m	"	γ - <i>Streptococcus</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	0.1	0.1	750	6	5.25	-	+
21	H. Y.	18 m	"	<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
22	T. N.	16 m	"	α - <i>Streptococcus</i>	1.56	0.78	3.13	1.56	0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
23	S. E.	36 m	"	α - <i>Streptococcus</i>			##		##		750	6	5.25	-	+
24	T. J.	15 f	"	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	+
25	S. K.	28 f	"	<i>Neisseria</i> α - <i>Streptococcus</i>	1.56	0.39	0.78	1.56	0.39	0.2	750	7	5.25	-	+

Table 8 Therapeutic results with CXD in acute tonsillitis (2)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect	
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)			
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶						
26	N.M.	21	m	Lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i>	0.78	0.78	1.56	0.78	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	†
27	I.K.	48	m	"	<i>α-Streptococcus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	9	6.75	-	+
28	Y.K.	33	f	"	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	50	12.5	750	6	4.5	-	+
29	T.H.	38	m	"	<i>α-Streptococcus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
30	M.U.	20	f	"	<i>S. aureus</i>	0.39	0.2	0.39	0.39	12.5	6.25	750	8	6.0	-	+
31	O.A.	25	m	Peritonsillar abscess (r)	<i>α-Streptococcus</i>	0.78	0.39	1.56	0.78	<0.1	<0.1	750	6	5.25	-	†
32	S.J.	35	f	" (l)	<i>α-Streptococcus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	<0.1	<0.1	750	10	7.5	-	+
33	Y.Y.	21	f	Lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
34	H.Y.	26	f	"	<i>α-Streptococcus</i>	0.39	0.2	0.39	0.39	<0.1	<0.1	750	5	3.75	-	†
35	I.M.	27	m	"	<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
36	S.K.	33	m	Peritonsillitis	<i>α-Streptococcus</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
37	S.I.	31	m	Lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.78	1.56	0.78	<0.1	<0.1	750	7	5.25	-	+
38	H.M.	23	f	"	<i>S. pneumoniae</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
39	I.H.	21	m	"	<i>S. aureus</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
40	S.Y.	16	m	"	<i>S. pneumoniae</i>			††	††			750	4	3.0	-	+
41	S.A.	19	f	"	<i>S. pneumoniae</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
42	T.S.	41	m	"	<i>S. haemolyticus</i>			††	††			750	4	3.0	-	+
43	K.S.	32	m	"	<i>S. aureus</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
44	T.M.	36	m	"	<i>S. haemolyticus</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
45	M.K.	26	m	"	No growth							750	4	3.0	-	†
46	M.K.	18	f	"	<i>Klebsiella Enterobacter cloacae</i>			†† ††	†† ††			750	6	5.25	-	†
47	K.T.	37	m	"	<i>α-Streptococcus</i>			††	††			750	4	3.0	-	†
48	K.K.	31	f	"	<i>S. pyogenes H. influenzae</i>			††	††			750	3	2.25	-	†
49	S.M.	19	m	"	<i>α-Streptococcus</i>	3.13	1.56	6.25	3.13	<0.1	<0.1	750	4	3.0	-	†
50	C.D.	18	f	"	<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	<0.1	<0.1	750	4	3.0	-	†

Table 9 Therapeutic results with CXD in furuncle and other infections

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	Sensitivity						Dosage			Side effect	Effect	
					CXD		CEX		ABPC		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (g)			
					10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶						
1	I. N.	23	f	Furuncle of ear (l)	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	50	12.5	750	6	4.5	-	++
2	U. H.	15	f	" (r)	<i>S. epidermidis</i>			++	++			750	4	3.0	-	++
3	K. G.	34	f	" (l)								750	4	3.0	-	++
4	O. B.	36	f	" (l)								750	4	3.0	-	++
5	M. G.	13	m	" (r)								750	5	2.5	-	++
6	H. R.	20	f	" (r)	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	50	12.5	750	4	3.0	-	++
7	Y. T.	27	m	" (r)	<i>S. epidermidis</i>			++	++			750	5	2.5	-	++
8	M. K.	36	m	"	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>			++	++			750	7	5.25	-	++
9	O. K.	47	m	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>			++	++			750	4	3.0	-	++
10	I. M.	48	m	Acute submaxillaritis								750	7	10.5	-	++
11	N. T.	14	m	Lymphadenitis under auricula (r)								1500	3	4.5	-	-
12	O. M.	38	f	Epilaryngeal abscess	<i>S. haemolyticus</i>			++	++			750	6	4.5	-	+

4) 慢性副鼻腔炎の治療成績

慢性症16例の治療を行い、著効3例、有効11例、無効2例、有効率87.5%であった。投与日数は6~17日、総量4.5~12.75 g 使用した。検出菌は *S. aureus* 3株、*S. epidermidis* 1株、*H. influenzae* 6株、*S. pneumoniae* 5株、 α -*Streptococcus* 2株であった。治療効果と検出菌の関係では、無効例の2例はそれぞれ *H. influenzae*、*S. aureus* を検出した症例にみられた (Table 7)。

5) 急性扁桃炎の治療成績

急性扁桃感染症50例 (Lacunar tonsillitis 46例, Peritonsillitis 2例, Peritonsillar abscess 2例) に使用して著効38例、有効12例と全例有効の成績を収めた。検出菌は *S. aureus* 10株、*S. pyogenes* 10株、*S. hemolyticus* 2株、 α -*Streptococcus* 22株、 β -*Streptococcus* 1株、*S. pneumoniae* 4株、*H. influenzae* 4株、*Klebsiella*, *Enterobacter cloacae* は各1株であり、全例に良好な治療成績を収めた (Table 8)。

6) 耳鼻膣ならびにその他の感染の治療成績

耳膣8例、鼻膣1例、その他の感染症3例についての治療成績は、著効10例、有効1例、無効1例であった (Table 9)。

副作用

135例のうち、59例について行った臨床検査成績について検討した。本剤使用前後の血液所見については赤血球数、白血球数などにおいて使用前後に著変は認められなかった。また、肝機能検査と腎機能検査について検討したが、使用前後に異常は認められなかった。1例に BUN の上昇がみられたが、S-Cr は下降しており CXD によるとは考えられなかった (Fig. 5)。これ以外に、発疹の発現をみたものが1例みられ、この症例は35歳の婦人の急性中耳炎で、本剤4日投与後、顔面に発疹が出現したが、継続可能で7日後には消失した。中耳炎は著効を収めた症例であった。もう1例に軟便をみたが、これは投与4日後に出現し、中止することなく6日後に消失した例であった。

この2例以外には副作用はみられなかった。

考案

CXD は *S. aureus* に対し CEX, ABPC よりも強い抗菌性を有し、MIC のピークは 1.56 μ g/ml にみられた。本剤250 mg 投与後1, 2, 3時間の血清 (10倍希釈) は *S. aureus* 209P 株の増殖をよく抑制するのが観察された。ZAK²⁾ らによれば、その他の菌、*K. pneumoniae* および *E. coli* に対する抗菌作用は CEX に比し優れ

Fig. 5 Laboratory findings

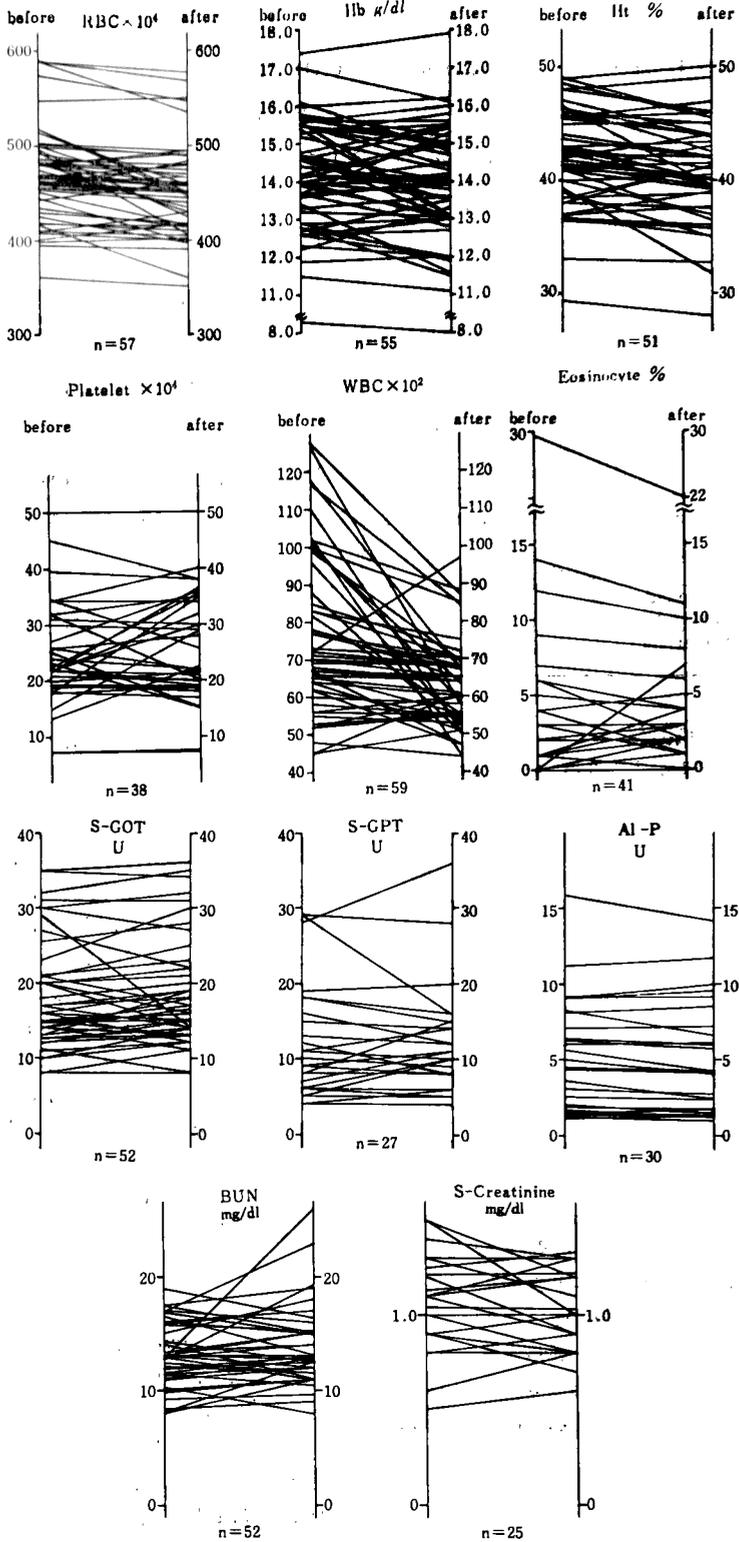


Table 10 Therapeutic results with CXD in ORL-field

Diagnosis	No. of case	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Acute otitis media	22	15	5	2	20/22 (90.9)
Chronic otitis media	22	7	6	9	13/22 (59.1)
Acute sinusitis	13	6	6	1	12/13 (92.3)
Chronic sinusitis	16	3	11	2	14/16 (87.5)
Acute tonsillitis	50	38	12		50/50 (100)
Furuncle	9	9			9/9 (100)
Other infection	3	1	1	1	2/3 (66.7)
Total (%)	135	79(58.5)	41(30.4)	15(11.1)	120/135(88.9)

ているといわれる。*Salmonella*, インドール (+) *Proteus* などの β -lactamase 産生菌に対して有効である。また, VISCHER³⁾ らのマウスを用いた実験感染により, 両剤の ED₅₀ を比較し CXD は β -lactamase 産生菌か否かに関係せず, 平均 4 倍抗菌力が強いことが報告されている。その他 *S. aureus*, *E. coli* などによる実験感染でも CEX に比し優れた成績が示されている。

WIRZ⁴⁾ らによれば, CXD と CEX の血漿濃度曲線は同様であり, 両剤とも速い吸収, 排泄を示し, 尿中排泄率は 88.4%, 投与 4 時間以内に 81% が排泄されたと報告されている。われわれの症例に本剤 250 mg, 500 mg 内服後の血中濃度のピークはともに 1 時間にあつて, 6 時間後には測定不能で, 吸収も早い排泄も早く蓄積はみられない。

本剤 250 mg, 500 mg 内服後の上顎洞粘膜, 下甲介粘膜, 口蓋扁桃濃度を測定した。

耳鼻咽喉感染症 135 例 (化膿性中耳炎 44 例, 副鼻腔炎 29 例, 急性扁桃炎 50 例, 耳鼻瘻 9 例, その他 3 例) に使用して (投与量は 1 例を除き成人では 1 日量 750 mg, 分 3 回, 学童には 1 日量 500 mg, 分 2 回であった), 著効 79 例 (58.5%), 有効 41 例 (30.4%), 無効 15 例 (11.1%) の成績を収め, 有効率は 88.9% であつた (Table 10)。

耳鼻咽喉感染症からの検出菌と治療効果との関係は Table 11 に示すようである。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性感染症が大多数を占め, その治療成績も良好であつた。グラム陰性菌では *H. influenzae* を検出した 12 例では混合感染 10 例に有効な治療成績を収め, その他 *Klebsiella* や

Enterobacter にも有効例があつたが, *Proteus* や *Pseudomonas* には効果はみられなかつた。

以上の結果, 本剤は成人に 1 日量 750 mg の投与によつて, CEX 1 g の投与と同等の治療成績もあげることができる。また, 発疹, 胃腸障害などの副作用の少ないことも本剤の特長と考えられる。

文 献

- 1) CASTANER, 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. REGOS & W. TOSCH : Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D. C., Amer. Soc. f. Microbiol. 825~827, 1978
- 4) 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) 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

Table 11 Correlation between bacteriological and therapeutic effect

	No. of case	Excellent	Good	Poor
<i>S. aureus</i>	30	19	8	3
<i>S. epidermidis</i>	11	9	1	1
<i>S. pneumoniae</i>	9	4	5	
<i>S. pyogenes</i>	8	6	2	
<i>S. haemolyticus</i>	3	1	2	
α - <i>Streptococcus</i>	18	12	6	
β - <i>Streptococcus</i>	1	1		
γ - <i>Streptococcus</i>	1	1		
<i>Micrococcus</i>	2	1	1	
<i>Corynebacterium</i>	1			1
G.P.B.	2	1	1	
<i>H. influenzae</i>	2			2
<i>E. coli</i>	1		1	
<i>Klebsiella</i>	2		1	1
<i>Enterobacter</i>	1			1
<i>Pseudomonas</i>	2			2
<i>Neisseria</i>	2		2	
Single infection total	96	55	30	11
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	2	1	1	
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. pyogenes</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. aureus</i> + α - <i>Streptococcus</i>	2	1	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	1		1	
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2			2
<i>S. aureus</i> + <i>P. inconstans</i>	2		1	1
<i>S. epidermidis</i> + <i>Corynebacterium</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3		3	
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1		
<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1		
α - <i>Streptococcus</i> + <i>H. influenzae</i>	3	2	1	
<i>Klebsiella</i> + <i>Enterobacter</i>	1	1		
α - <i>Streptococcus</i> + <i>Neisseria</i>	1		1	
γ - <i>Streptococcus</i> + <i>Neisseria</i>	1	1		
Mixed infection total	24	12	9	3
Unknown	15	12	2	1
All total	135	79	41	15

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFROXADINE
(CGP-9000) IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SANBE, HIROTA YOSHIHAMA, RYOHO UEDA,
HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI
Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and MORIE INAFUKU
Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

SHOZO KAWAMURA
Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

HIROSATO MIYAKE, MAKOTO SAKAI and ATSUSHI SHINKAWA
Department of Otorhinolaryngology, Tokai University, School of Medicine

SHUJI OGURA and TAKEYUKI SANBE
Department of Otorhinolaryngology, Japan Red Cross Medical Center

SHOICHI NANJYO
Department of Otorhinolaryngology, Kanto Chuo Hospital

KOICHI SHIBUI
Department of Otorhinolaryngology, Asoka Hospital

KAZUHIKO MATSUMOTO and YOSHIYUKI SUETSUGU
Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

MASASHI WADA
Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Rosai Hospital

Some laboratory examinations were made with a new cephalosporin antibiotic Cefroxadine (CGP-9000, CXD) as well as the drug was applied clinically to several otorhinolaryngological infections and the good results were obtained as follows.

1) The peak of MIC of CXD was 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against 22 strains of *S. aureus* isolated from the site of infections.

2) Observing by biophotometer, the growth of *S. aureus* 209P strain was inhibited well by the serum (diluted 10 fold) 1, 2, 3 hours after 250, 500 mg of CXD were administrated orally.

3) Serum concentration was determined by thin layer cup method with *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as the test organism. The peak of serum level was obtained 1 hour after oral administration of CXD.

4) Concentrations of CXD in tissues were estimated 2 hours after oral administration. The concentrations in serum and pharyngeal tonsil or mucous membrane of maxillas sinus were 6.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.4 $\mu\text{g/g}$, or 5.0 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/g}$ respectively after oral administration of 250 mg of CXD.

The concentrations in serum and mucous membrane of maxillas sinus or inferior turbinate 10.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.3 $\mu\text{g/g}$ or 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.25 $\mu\text{g/g}$ respectively after 500 mg of CXD.

5) CXD was administered by oral administration to 135 cases of otorhinolaryngological infection, and results obtained were excellent in 79 cases (58.5%), good in 41 cases (30.4%), and poor in 15 cases (11.1%). The effectiveness was 88.9%.

6) Side effects were skin eruption and loose stool in two cases and other side effects were not encountered throughout all cases.