

Cefroxadine (CGP-9000) の産婦人科領域における臨床的検討

松田 静治・丹野 幹彦

順天堂大学産婦人科

柏倉 高・田中 温

江東病院産婦人科

われわれは Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について基礎的検討を試みる他、産婦人科領域における臨床応用を行ない次の結果を得た。

最近の臨床分離株の CXD 感受性試験を *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に関して行い、CEX とほぼ同様の結果を得た。母児間移行については、臍帯血への移行は母体血濃度の $\frac{1}{8}$ ~ $\frac{1}{2}$ の濃度であり、羊水への移行は $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。臨床応用として、骨盤内感染症、外生殖器感染症、尿路感染症など計55例に使用し、有効率78.2% (43例) の成績を得た。副作用として特記すべきものは認めていない。

緒 言

近年 β -lactam 環を有する Cephalosporin 系抗生物質の開発が目ざましいが、ここに報告する Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は、CIBA-GEIGY 社で開発された新しい経口 Cephalosporin 剤である。本剤の構造式は Fig. 1 の通りである。その特徴としてグラム陽性および陰性菌に抗菌力を有し、その ED_{50} 値は Cephalexin (CEX) より低く、経口投与後、速やかに吸収され、尿中に高率に排泄されること、また急性、亜急性、慢性毒性、腎毒性の面でもいずれも低毒性が指摘されている^{1)~5)}。

今回、われわれは CXD の臨床有用性を検討する目的で、分離菌に対する感受性試験、母児間移行などの基礎的検討を行うほか、産婦人科感染症に対する臨床応用を行ったので、以下その成績を報告する。

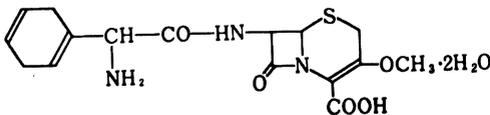


Fig. 1

I. 感受性試験

1) 方法

骨盤内感染症、乳腺炎、術創感染由来の *Staph. aureus* 26株、性器、尿路由来の *Staph. epidermidis* 8株、およびグラム陰性桿菌として骨盤内感染症、尿路感染症

由来の *E. coli* 24株、*Klebsiella* 11株、*Proteus mirabilis* 8株を用い、CXD と対照として選んだ Cephalexin (CEX) に対する感受性試験を日本化学療法学会標準法に準じ原液接種で実施し、MIC を測定した。

2) 結果

Staph. aureus では本剤の MIC の分布は $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にみられ、CEX とほぼ同じ分布を示した。*Staph. epidermidis* においても感受性分布は両剤とも上記 *Staph. aureus* とほぼ同様であった。一方、*E. coli* では本剤の感受性分布は、 $3.12 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性の peak が認められ、CEX でも同じ傾向がみられた。

Klebsiella, *Proteus mirabilis* においてもそれぞれ $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ、両剤ともほぼ一致した抗菌作用が認められている (Table 1)。

II. 母児間移行

1) 対象および測定法

CXD の母児間移行を観察する目的で、分娩前に本剤1回500 mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時に母体血も併せて採取し、濃度を測定した。

測定方法は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準稀釈には 0.05M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

実験対象の産婦は5例で、投与後材料採取までの時間

Table 1 Susceptibility of clinical isolated strains to CXD (10^8 /ml)

Organisms	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
			0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	CXD		2	7	9	6	2		
		CEX		3	7	10	4	2		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	CXD		2	3	1	1	1		
		CEX		1	4	1	2			
<i>E. coli</i>	24	CXD			1	6	9	5	2	1
		CEX				2	11	8	1	2
<i>Klebsiella</i>	11	CXD				6	3	1	1	
		CEX				6	4		1	
<i>Proteus mirabilis</i>	8	CXD					6	1	1	
		CEX					5	2	1	

Table 2 Transfer of CXD into maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid after administration of CXD 500mg p.o.

Time	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
50 min.	2.4	1.1	0
1 hr. 25 min.	5.6	3.2	Trace
2 hr. 10 min.	2.2	1.7	—
3 hr. 20 min.	1.8	0.6	0.8
4 hr. 5 min.	<0.3	Trace	Trace

は50分から4時間5分である。

2) 結 果

成績は Table 2 に示す通りで、本剤の臍帯血移行は1時間30分辺りに peak が認められるほか母体血濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ の濃度移行がみられた。

本剤の羊水移行は、3例に認められたが、50分の採取例では測定不能であった。また、3時間20分の例では、臍帯血濃度を上回る0.8 $\mu\text{g/ml}$ の羊水濃度が得られている。

III. 臨 床 成 績

1) 対象と方法

CXD を産婦人科領域の骨盤内感染症、外性器感染症および尿路感染症など計55例に使用した。

対象患者の年齢は20~67歳に分布し、平均33.3歳であった。投与方法は1日2~3回投与とし、1日0.5g 2例、0.75g 47例、1.5g 6例であり、投与日数は4~8日、平均5.0日であった。

2) 効果判定基準

産婦人科感染症については、主要自覚所見が3日以

内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効(++)、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合有効(+)とした。なお無効は3日経過しても主要自覚症状が改善されない場合である。

尿路感染症については、自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見をもとに行った。

3) 骨盤内感染症

CXD を子宮付属器炎1例、子宮内膜炎4例、子宮付属器炎に子宮内膜炎を合併したもの2例、産褥悪露滞留1例、感染流産1例の計9例に投与した。効果は有効6例、無効3例、有効率66.7%であった (Table 3)。

4) 外性器感染症

CXD をバルトリン腺膿瘍(炎)3例、乳腺炎8例、外陰部瘻2例、リンパ腺炎1例、外陰膿瘍2例、創感染2例の計18例に投与した。効果は有効14例、無効4例、有効率77.8%であった (Table 3)。

5) 尿路感染症

膀胱炎26例、腎盂腎炎2例の計28例に、CXD を投与した。効果は著効10例、有効13例、無効5例、有効率82.1%であった。起因菌の内訳は、*E. coli* 16例(有効率

Table 3 Therapeutic results of CXD (1)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dose		Note (clinical response)	Effect	Side effect	
					Daily (g) t.i.d.	Days				Total (g)
1	H. U.	26	Left adnexitis Endometritis		1.5	8	12.0	Slight fever Lower abdominal pain Tenderness of left adnexa and body Discharge	+	-
2	T. I.	37	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> (++) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Anaerobe</i> (+) <i>Bacillus</i> (+)	0.75	4	3.0	Thumb tip sized abscess formation (incision)	+	-
3	K. N.	32	Bartholinitis	<i>Staph. aureus</i>	0.75	5	3.5	Egg-sized redness and swelling Abscess formation, Pain Slight fever (+) → o.p. later	-	-
4	R. W.	25	Furuncle in vulva Lymphadenitis	<i>Staph. aureus</i>	0.75	6	4.5	Thumb tip sized redness and swelling Pain	+	-
5	A. A.	47	Furuncle in vulva	<i>Strept. haemolyt.</i> <i>Staph. epiderm.</i>	0.75	4	3.0	Soy bean-sized abscess and abscess formation in labium minus	+	-
6	Y. N.	28	Abscess in vulva	<i>E. coli</i> (+) <i>Staph. aureus</i> (++)	0.75	6	4.5	Redness and pain → (incision)	-	-
7	Y. K.	25	Wound infection in vulva	<i>Staph. epiderm.</i> (++) <i>Peptococcus</i> (+)	0.75	6	4.5	Little finger tip sized redness and swelling, Fluid from wound	+	-
8	T. T.	27	Left puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	1.5	6	9.0	Fever Egg-sized redness and swelling Pustule in areolar mammae	+	-
9	S. O.	23	Left puerperal mastitis		0.75	5	3.75	Pain, Redness and swelling in mamma	+	-
10	K. S.	28	Right puerperal mastitis		0.75	6	4.5	Slight fever and pain of mamma Redness and swelling	+	-
11	O. H.	29	Endometritis (postabortal)	<i>Uterus</i> (-)	0.75	6	4.5	Slight fever Lower abdominal pain Tenderness of uterus Discharge	+	-
12	M. I.	49	Left adnexitis (phyma in adnexa)		0.75	4	3.0	Fever Tenderness of adnexa → WBC 10200 → 11000	-	-
13	K. H.	35	Furuncle in vulva	<i>Staph. aureus</i>	0.75	6	4.5	Index finger tip-sized redness and swelling Pain	+	-

Table 3 Therapeutic results of CXD (2)

No.	Name	Age	Dasgnosis	Organisms	Dose			Note (clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g) t.i.d.	Days	Total (g)			
14	M. T.	20	Wound infection of perineum	<i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>	0.75	5	3.75	Redness and swelling Fluid from wound	+	-
15	Y. N.	24	Right puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	0.75	4	3.0	Fever→Pain of mamma→ Abscess information→ Incision	-	-
16	Y. S.	26	Right puerperal mastitis		0.75	7	5.25	Fever Pain of mamma Redness and swelling	+	-
17	T. S.	31	Left puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	0.75	5	3.75	Slight fever, Pain of mamma Redness and swelling Pustule	+	-
18	S. K.	28	Puerperal mastitis		0.75	5	3.75	Fever Pain of mamma Redness and swelling	+	-
19	K. I.	37	Endometritis (postabortal)		0.75	7	5.25	Slight fever Lower abdominal pain Tenderness of uterus Discharge	+	-
20	K. K.	27	Lochiometra	<i>Peptococcus</i> (+) <i>Streptococcus</i> (+)	0.75	6	4.5	Fever Lochia Tenderness of uterus	+	-
21	T. A.	28	Postabortal infection	<i>Bacteroides</i> (+) <i>E. coli</i> (+)	0.75	5	3.75	Fever→Tenderness of uterus→Lower abdominal pain→Discharge→	-	-
22	M. K.	26	Endometritis		0.75	4	3.0	Lower abdominal pain Tenderness of uterus→	-	-
23	A. K.	37	Endometritis (postabortal)		0.75	6	4.5	Lower abdominal pain Tenderness of uterus Discharge	+	-
24	Y. I.	32	Left adnexitis Endometritis		1.5	6	9.0	Slight fever Lower abdominal pain Tenderness of adnexa Tenderness of uterus	+	-
25	M. T.	52	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> Gram(+)rod	0.75	4	3.0	Egg-sized abscess formation(incision)	+	-
26	S. N.	29	Abscess in vulva	<i>E. coli</i>	0.75	6	4.5	Redness, swelling and pain(incision)	+	-
27	S. S.	27	Right puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	0.75	4	3.0	Fever→Pain of mamma→ Abscess formation→ Incision	-	-

Table 4 Therapeutic results of CXD (U. T. I., 1)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dose		Note (clinical response)	Effect	Side effect	
					Daily (g) t.i.d.	Days				Total (g)
1	Y. A.	35	Cystitis (post cesarean section)	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	Symptom→(-) Bacteriuria→(-) Pyuria→(-)	+	-
2	S. S.	40	Cystitis (post-op. myoma)	<i>E. coli</i>	0.75	5	3.75	"	+	-
3	T. S.	30	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
4	Y. N.	20	Cystitis (chronic)	<i>Enterococcus</i>	0.5	4	2.0	Bacteriuria→ unchange	-	-
5	H. K.	30	"	<i>Enterobacter</i>	0.75	5	3.75	Symptom↘ Bacteriuria-unchange Pyuria-unchange	-	-
6	M. Y.	26	Cystitis (postabortal)	<i>Proteus mirab.</i>	0.75	4	3.0	Symptom↘ Bacteriuria-unchange	-	-
7	S. K.	27	Cystitis (relapse)	<i>Klebsiella</i>	0.75	6	4.5	Symptom→(-) Bacteriuria→(-) Pyuria→(±)	+	-
8	S. N.	29	"	<i>E. coli</i>	0.5	4	2.0	"	+	-
9	E. H.	41	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.75	6	4.5	Fever↘Lumbago↘ Bacteriuria→(-)3days later Pyuria→(-)	+	-
10	T. K.	33	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	5	3.75	Symptom→(-) Bacteriuria→(-)2days later Pyuria→(-)	+	-
11	K. K.	28	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
12	H. S.	29	"	<i>Klebsiella</i>	0.75	6	4.5	"	+	-
13	M. M.	66	Cystitis (chronic)	<i>Enterococcus</i>	0.75	6	4.5	"	+	-
14	M. Y.	39	"	<i>E. coli</i>	1.5	4	6.0	"	+	-

Table 4 Therapeutic results of CXD (U. T. I., 2)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dose			Note (clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g) t.i.d.	Days	Total (g)			
15	K. M.	61	Cystitis (chronic post-op. uterus cancer)	<i>Prot. morgani</i>	1.5	4	6.0	Symptom→unchange Bacteriuria→unchange Pyuria→unchange	-	-
16	M. K.	23	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	Symptom→(-) Bacteriuria→(-)2days later Pyuria→(-)	+	-
17	Y. B.	29	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
18	Y. K.	28	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.75	5	3.75	Symptom→(-) Bacteriuria→(-)2days later Pyuria→(-)	+	-
19	T. T.	50	"	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
20	K. S.	41	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
21	M. S.	34	"	<i>E. coli</i>	0.75	5	3.75	Symptom↘ Bacteriuria-unchange Pyuria↘	-	-
22	T. I.	26	Cystitis (puerperal)	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	Symptom→(-) Bacteriuria→(-)3days later Pyuria→(-)	+	-
23	T. A.	26	"	<i>Staph. epiderm.</i>	0.75	5	3.75	Symptom→(-) Bacteriuria→(-)2days later Pyuria→(-)	+	-
24	H. N.	24	"	<i>E. coli</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
25	K. T.	22	"	<i>Prot. mirabilis</i>	0.75	5	3.75	"	+	-
26	K. S.	66	"	<i>Staph. epiderm.</i>	0.75	4	3.0	"	+	-
27	M. M.	67	Cystitis (chronic)	<i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i>	0.75	6	4.5	"	+	-
28	T. S.	28	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.5	5	7.5	Fever↘ Bacteriuria→(-)3days later Pyuria↘	+	-

: 93.8%), *Enterobacter* 1例(0%), *P. mirabilis* 2例(50%), *Klebsiella* 2例(100%), *P.morganii* 1例(0%), *S. epidermidis* 2例(100%), *Enterococcus* 2例(50%), *E. coli* と *Klebsiella* の混合感染1例(100%), *E. coli* と *Enterococcus* の混合感染1例(100%)であった(Table 4)。

6) 副作用

経口投与による自・他覚的副作用は認めなかった。

IV. 考 按

現在、経口投与可能な Cephalosporin 剤は, Cephalixin (CEX), Cefradine (CED) の 2 剤である。経口 Cephalosporin 剤の使用方法には、種々批判もあるが、現時点においても特に外来患者に対してその有用性は減少していないと考えられる。われわれは今回新しく開発された経口 Cephalosporin 剤 CXD について抗菌力、母児間移行の検討と臨床応用を行った。抗菌力に関しては、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* とともに CEX とほぼ同様の結果であった。母児間移行に関しては、臍帯血中へは母体血の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{2}{3}$ の濃度移行を示し、羊水への移行は $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、CEX や CED とほぼ同様の傾向を示した。臨床成績は、骨盤内感染症 9 例 (有効率: 66.7%), 外性器感染症 18 例 (77.8%), 尿路感染症 28 例 (82.1%) に使用し、総合有効率は 78.2% であった。従来の CEX, CED とともに投与回数が 1 日 4 回であるが、今回 CXD の投与回数は 1 日 2~3 回であるにもかかわらず効果が前 2 者に匹敵することは、外来患者にとっては、有意義であると思われる。また、副作用は全例に認めなかった。

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) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REG ÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER: CGP-9000: A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *The J. of Antibiotics* 21: 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) 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

CLINICAL STUDIES OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA and MIKIHICO TANNO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Juntendō University, School of Medicine,

TAKASHI KASHIWAGURA and ATSUSHI TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kohtoh Hospital

Laboratory and clinical studies of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) were carried out in the field of obstetrics and gynecology. The following results were obtained.

The antibacterial activity of CXD against clinical isolates such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* was found to be almost comparable to that of CEX.

The penetration of the drug from mother to fetus was shown that its umbilical cord blood level was $\frac{1}{3}$ to $\frac{2}{3}$ of its maternal blood level and its amniotic fluid level was not more than 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

The drug was tried in a total patient of 55 suffering from pelvic infection, external genital organ infection, urinary tract infection and other diseases. It was effective in 43 cases (78.2%) without any particular side effect.