

産婦人科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的、臨床的研究

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発された経口セファロsporin 剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) について抗菌力、500 mg 1 回投与後の臍帯血清・羊水・新生児血中濃度・胎児への移行、乳汁中移行および臨床効果を検討した。

本剤の産婦人科病原分離株に対する抗菌力は *S. aureus* については Cephalexin (CEX) と同等、Cefatrizine (CFT) よりやや劣っていた。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* においては CFT > CXD > CEX の順に優れた抗菌力を示した。*P. vulgaris* は 3 剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

臍帯血清中へは母体血清の約 $\frac{1}{2}$ 濃度、羊水中へは約 $\frac{1}{4}$ 濃度が移行した。新生児血中へはほぼ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、母乳中へは 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 以下の移行であり、量的にも特に問題とは思われなかった。妊娠初期 (8~9 週) で胎児への移行は 0.68~7.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

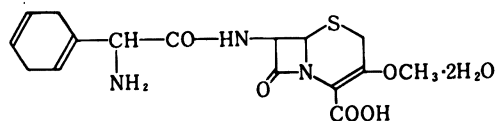
CXD 1 日 750 mg 経口投与による臨床効果は尿路感染症の有効率は 21/26 (81%) であり、婦人科感染症については 5/6 (83%) であった。自覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値異常が 1 例に認められた。

結 言

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は 3 位にメトキシ基を導入した新しい経口セファロsporin 剤である¹⁾。

本剤は Fig. 1 に示す構造式を有し、グラム陽性および陰性菌に対し広い抗菌力を示し、その作用は殺菌的であることが知られている²⁾⁻⁴⁾。

Fig. 1 Structure of CXD



し、母体血清・臍帯血清・羊水・新生児血中および胎児血清・乳汁中濃度を測定した。測定法は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とした cup 法で行った。培地は Trypto-soy agar を使用し、Moni-trol I により希釈した。

3) 臨床対象および投与方法：急性膀胱炎 23 例、慢性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例、附屬器炎 3 例、外陰膿瘍 1 例、腹壁膿瘍 1 例、リンパ節炎 1 例の計 32 例、年齢は 22 歳から 73 歳であった。投与方法は 1 日 250 mg 3 回投与し、期間は 3 日から 19 日間であった。臨床効果については、臨床症状の消長に細菌学的効果を加味して判定した。

(II) 結 果

1) 抗菌力：*S. aureus* に対する CXD の抗菌力は CEX と同等、CFT よりやや劣っていた。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する抗菌力は CFT > CXD > CEX の順で優れていた。*P. mirabilis* においては、3 剤に対し耐性である菌がほとんどであった (Table 1)。

2) 各種移行濃度：CXD 1 回 500 mg 投与後の母体血清・臍帯血清・羊水中への移行は Table 2 に示す通りであり、臍帯血清中へは、母体血清中への約 $\frac{1}{2}$ 、羊水へは約 $\frac{1}{4}$ が移行した。しかし、母体血清中よりも高濃度で移行した時点は、臍帯血清では 2 時間 31 分、4 時間、

今回、本剤の産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行う機会を得たので、その成績を報告する。

(I) 実験方法および投与対象

1) 抗菌力：*S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*P. mirabilis* 50 株、*P. vulgaris* 25 株について MIC を化学療法学会標準法に従って測定した。接種菌量は *S. aureus* は $10^8/\text{ml}$ のみとし、他の菌種は 10^8 および $10^6/\text{ml}$ で行った。

2) 各種移行濃度：母体に CXD 1 回 500 mg 経口投与

Table 1 Antimicrobial activity of CXD and other cephalosporins against clinically isolated bacteria

Bacteria	No. of strains	Inoculum size (cells/ml)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
				0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	50	10^8	CXD			11	15	21	2	1		
			CEX			13	19	16	2			
			CFT		36	11	1	1	1			
<i>E. coli</i>	50	10^8	CXD				1	15	15	12	5	2
			CEX					16	29	4		1
			CFT			1	16	11	11	8	1	2
		10^6	CXD			7	39	3				1
			CEX				27	20	2			1
			CFT		24	23	1	1	1			
<i>Klebsiella</i>	50	10^8	CXD			3	17	12	1	3	10	4
			CEX				15	18	12	3		2
			CFT		8	16	7	1	1	1	5	11
		10^6	CXD			26	19	4				1
			CEX			5	43			1		1
			CFT	18	16	6	9					1
<i>P. mirabilis</i>	50	10^8	CXD					41		4	1	4
			CEX					5	39	1		5
			CFT		1	27	16		1	1		4
		10^6	CXD				11	32	2	1		4
			CEX					30	15			5
			CFT		19	20	6			1		4
<i>P. vulgaris</i>	25	10^8	CXD							2		23
			CEX								2	23
			CFT					2				23
		10^6	CXD				1	1			3	20
			CEX				1	1		3	5	15
			CFT			5			3	3	2	12

5時間10分, 7時間, 8時間22分において, 羊水では3時間27分, 5時間10分, 5時間30分, 7時間, 8時間22分の各点で認められた。新生児血中への移行は投与後4時間に娩出した症例で, 最高0.33 $\mu\text{g/ml}$ を認めたが, 他の4例においては, 測定限界以下であった (Table 3)。妊娠初期 (8~9週) の胎児への移行は, 投与後4時間45分の症例において 7.6 $\mu\text{g/ml}$ であったが, その他は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Table 4)。母乳中への移行は全例において 0.32 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Table 5)。

Table 3 Blood levels of new born after a single oral administration of CXD 500 mg

Time	Maternal serum	3°	6°	9°	12°	24°
50'	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3° 27'	0.20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4° 0'	4.0	0.33	0.25	0.20	Trace	N.D.
9° 6'	0.52	Trace	Trace	N.D.	N.D.	N.D.
11° 0'	—	Trace	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. : Not detected ($\mu\text{g/ml}$)

Table 2 Maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid levels of CXD after a single oral administration of 500 mg

Time	Maternal serum	Umbilical serum	Amniotic fluid
20'	2.8	1.15	—
25'	1.9	0.7	—
50'	Trace	N.D.	N.D.
57'	N.D.	N.D.	N.D.
1°15'	—	1.15	1.15
30'	1.7	0.72	N.D.
40'	11.0	5.2	0.52
2°25'	0.64	0.46	N.D.
31'	2.4	3.2	—
35'	0.91	0.27	—
3°27'	0.23	0.2	0.27
4° 0'	2.4	4.0	1.9
5° 5'	2.8	2.2	1.0
10'	0.34	1.15	2.8
30'	0.8	—	2.8
7° 0'	0.23	0.64	1.9
8°22'	Trace	0.27	1.15

N.D. : Not detected

(μg/ml)

Table 4 Transference into foetus after a single oral administration of CXD 500 mg

Time	3°35'	4°22'	4°45'
Maternal serum	1.9	2.4	2.4 μg/ml
Foetus	0.68	1.0	7.6 μg/g

Table 5 Transference into milk after a single oral administration of CXD 500 mg

Time	1°	2°	3°	4°	5°	6°
Case						
1	N.D.	N.D.	0.18	0.32	0.32	0.24
2	N.D.	0.19	0.24	0.25	0.22	0.14
3	N.D.	N.D.	0.22	0.24	0.25	0.16
4	N.D.	0.11	0.22	0.27	0.32	0.27
5	N.D.	N.D.	0.10	0.16	0.18	0.20

N.D. : Not detected

(μg/ml)

Table 7 Laboratory findings before and after CXD treatment

Case No.	RBC		Hb		Ht		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	390	388	8.7	9.1	28.1	28.7	10200	5700	9	13	7	11	21	21	9	13
3	412	437	11.6	12.8	35.6	38.4	5700	3600	20	32	22	22	46	38	10	14
4	277	320	8.4	9.9	24.5	29.0	3700	4400	11	11	6	7	36	45	8	10
5	381	382	10.4	10.8	32.7	33.0	4700	4800	24	96	18	76	43	—	9	10
8	375	371	11.6	11.1	35.4	34.3	8300	11400	11	—	11	—	37	—	8	—
9	272	246	8.5	7.7	24.8	22.4	8200	7000	9	7	7	7	54	43	64	72
14	464	460	12.9	12.9	38.1	37.5	6800	7500	13	6	14	7	46	40	13	9
15	419	420	10.1	10.5	31.5	32.9	6400	5900	20	16	11	22	62	37	16	7
16	316	335	10.1	10.4	28.1	30.4	5200	5100	7	9	7	9	29	28	10	12
17	351	349	10.3	10.0	30.0	29.7	8400	8500	10	13	14	13	57	67	10	7
18	342	352	9.4	10.0	28.6	30.5	4900	8600	14	20	20	20	35	46	9	12
19	346	345	10.6	10.6	31.0	30.9	4600	4600	9	—	6	—	31	—	12	—
21	412	478	12.7	14.5	36.5	42.9	9200	8200	18	20	31	32	37	40	9	12
22	461	401	13.7	12.2	40.3	34.9	6300	4700	20	16	13	9	53	46	18	16
23	394	368	10.7	10.7	30.4	31.0	5400	4800	20	9	13	14	48	38	13	13
24	395	373	12.2	11.4	35.2	32.9	7100	4900	6	6	6	7	—	47	11	12
25	366	328	11.5	10.3	33.3	29.5	7900	6800	25	31	18	41	45	45	15	12
26	378	354	10.9	10.1	33.5	29.8	5000	5900	11	14	9	9	50	45	8	5
31	384	359	11.7	10.4	33.9	32.0	9500	7300	8	10	7	12	53	49	13	12
32	424	410	12.5	12.5	37.5	38.0	14200	6200	9	11	8	10	—	—	—	—

B : Before, A : After

Table 6 Clinical effects of CXD treatment (1)

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effect	Side effects	Note (Bacterial count)
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)			
1	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), CER(+)	250×3	5	3.75	++	-	10 ⁷ ↑→10 ⁵ ↓
2	39	"	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	ABPC(+), CEZ(+), EM(-) ABPC(+), CEZ(+), EM(+)	250×3	5	3.75	+	-	10 ⁶ →10 ³ ↓
3	39	"	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(+), AMK(+)	250×3	3	2.25	++	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓
4	39	"	<i>E. cloacae</i>	ABPC(-), CEZ(-), AMK(+)	250×3	3	2.25	-	-	10 ⁷ ↑→Unchanged
5	49	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), CER(+)	250×3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑→10 ³
6	49	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250×3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓
7	49	"	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(+), CER(+)	250×3	3	2.25	++	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓
8	49	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CER(+), CEZ(+)	250×3	5	3.75	+	-	10 ⁴ →10 ³ ↓
9	47	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), CER(+)	250×3	3	2.25	++	-	10 ⁷ ↑→0
10	28	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250×3	7	5.25	+	-	10 ⁵ ↓→10 ³ ↓
11	27	"	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250×3	6	4.5	++	-	10 ⁷ ↑→0
12	30	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), CEX(+)	250×3	5	3.75	+	-	5×10 ³ →10 ³ ↓
13	36	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250×3	5	3.75	++	-	10 ⁷ ↑→0
14	44	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250×3	3	2.25	++	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓
15	45	"	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250×3	5	3.75	++	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓
16	29	"	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+) ABPC(+), CEZ(+)	250×3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑→10 ³ ↓

Table 6 Clinical effects of CXD treatment (2)

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effect	Side effects	Note (Bacterial count)
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)			
17	42	Acute Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑ → 10 ³ ↓
18	37	"	<i>E. coli</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	7	5.25	+	-	10 ⁷ ↑ → 10 ⁴ ↓
19	31	"	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	ABPC(-), CEZ(-), TC(+) ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑ → 0
20	27	"	<i>E. cloacae</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑ → 10 ³ ↓
21	38	"	<i>Klebsiella</i>	ABPC(-), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑ → 10 ³
22	73	"	<i>P. mirabilis</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	5	3.75	+	-	10 ⁷ ↑ → 0
23	36	"	<i>P. morganii</i>	ABPC(+), CEZ(-), TC(+)	250 × 3	5	3.75	-	-	10 ⁵ ↑ → Unchanged
24	59	Chronic cystitis	<i>E. cloacae</i>	ABPC(-), CEZ(-), TC(+)	250 × 3	9	6.75	-	-	10 ⁷ ↑ → Unchanged
25	48	"	<i>P. aeruginosa</i>	ABPC(-), CEZ(-), TC(+)	250 × 3	5	3.75	-	-	10 ⁵ → Unchanged
26	52	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	ABPC(-), CEZ(+), CER(-)	250 × 3	5	3.75	-	-	<i>Klebsiella</i> → <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ → 10 ⁴ ↑
27	28	Adnexitis	-		250 × 3	4	2.5	+	-	
28	22	"	-		250 × 3	7	5.25	+	-	
29	47	"	-		250 × 3	7	5.25	+	-	
30	28	Abscess of the vulva	<i>Anaerobes</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	10	7.5	+	-	
31	29	Abdominal abscess	<i>Bacteroides fragilis</i>	ABPC(+), CEZ(+), TC(+)	250 × 3	19	14.25	-	-	
32	56	Lymphadenitis	-		250 × 3	14	10.5	+	-	

3) CXD 1日250mg 3回投与による臨床成績：尿路感染症26例，婦人科感染症6例の計32例の臨床効果はTable 6に示す通りである。尿路感染症においては著効13例，有効8例，無効5例（有効率81%）であり，婦人科感染症では有効5例，無効1例（有効率83%）であった。自・他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は症例5において GOT 24→96，GPT 18→76と上昇したのを認めたが約1ヵ月後に各々34，29に戻った（Table 7）。

〔III〕 考 察

現在，経口セファロスポリン剤として使用し得る薬剤は CEX, Cefradine の2剤のみであり，その使用状況には種々の問題はあるが経口セファロスポリン剤の外来治療上の重要性は変わっていないと考えられる。今回，われわれは新経口セファロスポリン剤 CXD を使用し，その抗菌力，各種移行濃度，臨床的検討を行った。抗菌力は CEX とほぼ同等であり，CFT よりやや劣っていた。しかし，臨床成績は全体で81%と高く，抗菌力より予想された結果よりも良好であった。この原因については，吸収・排泄動態がほぼ CEX と同じであるため今後，より一層の研究が必要と思われる。各種移行濃度は

臍帯血清，羊水，胎児中濃度において母体血清より高い濃度の得られた症例もあったが，測定時間の近い症例で低値が得られているようなこともあり，経口投与のためか個体差が激しく一定の傾向は認められなかった。

文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE : CGP-9000. *Drugs of the Future* 2 : 574~578, 1977
- 2) ZAK, O. ; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER : CGP-9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. *J. of Antibiotics* 21 : 653~655, 1976
- 3) VISCHER, W. A. ; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGÖS & W. TOSCH : Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 825~827, 1978
- 4) 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

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

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) is a newly developed cephalosporin which is reported to be orally active. This study was done to examine its antibacterial activity, body fluid concentrations in umbilical cord serum, amniotic fluid, neonatal blood, tissue of foetus and mother's milk after a single dose of 500 mg, and clinical efficacy in the treatment of various infections in the field of obstetrics and gynecology. The obtained results are summarized as follows.

1. Antibacterial activity

In the sensitivity distribution of organisms isolated clinically from gynecological and obstetrical foci, the antibacterial activity of CXD was comparable to that of Cephalexin (CEX) and inferior to that of Cefatrizine (CFT) against *S. aureus*. Against *E. coli*, *Klebsiella* and *P. mirabilis* the antibacterial activity was in the order of CFT > CXD > CEX. The MICs of these three antibiotics against *P. vulgaris* were 100 µg/ml or more.

2. Body fluid concentrations

The transfer of CXD to umbilical cord serum and to amniotic fluid was about 1/2 and 1/4 of the maternal serum concentration, respectively. The antibiotic was detected less than 0.2 µg/ml in neonatal blood and less than 1.0 µg/ml in mother's milk, which seemed not to be particularly high. The tissue concentration of CXD in foetus at the early stage of pregnancy (8~9 weeks) ranged from 0.68 to 7.6 µg/ml.

3. Clinical responses

With a daily dose of 750 mg, CXD was effective in 21/26 (81%) against urinary tract infections and in 5/6 (83%) against obstetric infections. No side-effect was noticed either subjectively or objectively, except that an abnormal laboratory finding was noted in 1 case.