

## Cefmenoxime(SCE-1365)に関する研究

斎藤 玲・加藤 康道・石川 清文

上村 裕樹・小田柿栄之輔・篠原 正英

北海道大学医学部第二内科学教室

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院中央検査部

富沢 磨須美

札幌北辰病院

中山 一郎

札幌鉄道病院

木下 与四男

札幌通信病院

氏家 昭・熊野 博之・宮田 敏夫

苫小牧市立総合病院

松井 克彦

滝川市立病院

丹呉 幹彦

小樽市立病院

新合成 Cephalosporin 系製剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について、抗菌力、体内動態、臨床効果などについて検討を行った。臨床分離の大腸菌、肺炎桿菌、変形菌属などに対しては  $10^6$ /ml 接種でいずれも  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下に大部分の株の MIC があった。黄色ブドウ球菌は  $0.4 \mu\text{g/ml}$  に、緑膿菌は  $6.3 \mu\text{g/ml}$  にピークがあった。Cefotiam (CTM) に比べて数段階よい成績であった。3名の健康成人で 1g 静注時、 $\frac{1}{4}$  時間で血中濃度は  $117.7 \mu\text{g/ml}$  を示し、2相性を示して漸減し、6時間で  $0.24 \mu\text{g/ml}$  であった。 $t_{1/2\beta}$  は 0.94 時間であった。高齢者および腎機能低下例での 1g 静注では、 $\frac{1}{4}$  時間で血中濃度  $200 \sim 265 \mu\text{g/ml}$  を示し、 $t_{1/2\beta}$  は  $1.14 \sim 3.65$  時間であった。尿中排泄は 6 時間までに、健康成人は 87%，後者は  $14.1 \sim 52.5\%$  であった。6名の健康成人男子に Cefmenoxime 1g 1 時間で点滴静注を行った。血中濃度は点滴終了時最高で  $64.2 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後漸減した。 $t_{1/2\beta}$  は 0.94 時間であった。Cross-over で CTM についても同様の検討を行った。Cefmenoxime の方が最高血中濃度は高く、 $t_{1/2}$  はほぼ同じであったが AUC が約 2 倍であった。尿中排泄率は 5 時間までにそれぞれ 82.6%，75.9% であった。呼吸器感染症 16 例、胆道感染症と腸炎で 4 例、尿路感染症 22 例の計 42 例に本剤を投与し、臨床効果をみた。投与量は 1 日 1g～4g であり主として点滴静注で 4～15 日間の投与を行った。結果は著効 21 例、有効 16 例、やや有効 3 例、無効 2 例であり、総有効率は 88.1% であった。検出菌としては、*Escherichia coli* 12 株、*Klebsiella pneumoniae* 10 株が多く、それぞれ 11 株と 7 株が菌消失した。なお、副作用として特別のものはなく、臨床検査成績の上にも異常は認められなかった。

## 序 文

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品中央研

究所で開発された新合成 Cephalosporin 系製剤である。化学構造上 Cephalosporin 核の 7 位側鎖に Aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し、3 位側鎖に

Thiomethyl-tetrazol 環を有する。本剤は、すでに発売使用されている Cefotiam の基本骨核を化学的に修飾した多数の化合物のなかより見出され、その特長として、Cefotiam より  $\beta$ -actamase に対して強い抵抗性を持ち、抗菌スペクトルも、Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* にまで拡大し、多くの菌に対して抗菌力が強くなっている。体内動態においても、血中半減時間がやや長く、尿中へは代謝されることなく排泄され、胆汁中への移行もよいといわれている<sup>1,2)</sup>。この CMX について、臨床分離菌に対する抗菌力、体内動態、内科的感染症に対する臨床効果などについて検討を行ったので報告する。

## 方 法

### 1) 抗 菌 力

北海道大学医学部附属病院中央検査部において、患者由来の各種検体より分離した、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌について、日本化学療法学会標準法により、CMX の MIC を測定し、対照として Cefotiam についても行った。希釈薬剤は 100  $\mu\text{g/ml}$  より 0.025  $\mu\text{g/ml}$  の 13段階とした。接種菌量は一夜培養菌液原液と 100 倍希釈を用いた。なお、菌接種は、ミクロプランター MIT-P を用いた。

### 2) 体内動態

a) 健康成人 3 例 (腎機能正常の男 1 例, 女 2 例) に、CMX 1 g を 20% Glucose 20 ml に溶解し、3 分かけて静注後 1/6, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間に採血し、1, 2, 4, 6 時間に採尿した。また、高齢者 (77 歳, 女) と、腎機能低下者 (65 歳, 女 Ccr 45.1 ml/min, 53 歳男 Ccr 15.1 ml/min) に CMX 1 g を静注し、同様の検体採取 (ただし採血は最初を 1/4 時間に変更) を行った。それぞれ血中濃度の推移と尿中排泄をみた。さらに血中濃度の成績をもとにして、Two compartment open model で Pharmacokinetic parameter を算出した。

b) 6 名の健康成人男子 Volunteer (平均年齢 21.5 歳, 平均体重 64.2 kg) に、CMX 1 g を 250 ml 生理食塩液に溶解し、1 時間かけて点滴静脈内注射を行い、0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 5 時間に採血し、1, 3, 5 時間に採尿を行った。Cefotiam についても、Cross-over で同様の方法を行った。なお、a) 同様に Pharmacokinetic parameter を算出した。また両剤の投与中の血清中の GOT, GPT, Al-P, LDH,  $\gamma$ -GTP などの生化学的検査を行った。

c) 各種検体の CMX 濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行った。基層培地は DST 寒天培地 (Oxoid) pH 7.4 を用

いた。標準曲線は血清はヒトプール血清、尿は pH 7.0 磷酸緩衝液を用いた。CTM についても同様の方法で測定した。

### 3) 臨床成績

呼吸器、胆道、尿路感染症などに対して、CMX を投与し、その臨床効果を検討した。投与量、投与方法は症例に応じて選ぶこととしたが、1 回 1g, 1 日 2 回点滴静注、7 日間投与を原則とした。投与方法としては、筋注、静注も可とした。長期の使用も特に制限をおこななかった。効果判定は、細菌学的効果と臨床効果 (総合効果) に別けて検討した。細菌学的効果については、薬剤投与前後において、呼吸器感染症では喀痰、胆道感染症では B 胆汁、尿路感染症では尿の細菌学的検索を行い、菌の消長によって、菌消失 (Cure)、再排菌を伴った菌消失 (Cure with relapse)、菌減少 (Decreased)、菌不变 (Persistence)、菌交代 (Alternated)、菌交代症 (Superinfection) などの判定を行った。菌交代と菌交代症の差は、臨床症状は改善しているが、細菌学的検査で異種菌が出たものを菌交代、異種菌に代わり、かつ臨床症状が存続あるいは悪化したものを菌交代症とした。細菌学的検査で検出された菌が原因菌として判定しにくいものもあるが、検出菌として取り扱った。臨床効果については、各主治医の判断を優先し、臨床症状、検査成績そして細菌学的効果などを勘案して、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階で判定した。なお薬剤投与前後に、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などについて検査を行い、薬剤による影響をみた。なお、試験期間中副作用出現の有無について厳重に観察した。

## 結 果

### 1) 抗 菌 力

結果は Table 1 に示した。黄色ブドウ球菌 27 株では CMX は原液接種で 0.8~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは 1.6  $\mu\text{g/ml}$  にあり、100 倍希釈でピークが 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

大腸菌 24 株では原液で 0.4~6.3  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークが 0.8  $\mu\text{g/ml}$  にあり、100 倍でピークが  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。

なお  $>100 \mu\text{g/ml}$  のものが 1 株あった。

肺炎桿菌 24 株では、原液で 3.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  にあるが、 $>100 \mu\text{g/ml}$  が 5 株認められた。100 倍では  $\leq 0.025 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$  となり、ピークは  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  にあった。

変形菌属は、原液で 0.4~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは 0.4~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、100 倍でピークが  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to CMX and CTM

			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
			$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	$>100$
<i>S. aureus</i> (27 strains)	CMX	1 $\times$ 100 $\times$		1			17	5	17	3	1			4		
	CTM	1 $\times$ 100 $\times$				1	2	8	8	5			1	1	2	
<i>E. coli</i> (24 strains)	CMX	1 $\times$ 100 $\times$	18	4	1		1	11	2	5	4					1
	CTM	1 $\times$ 100 $\times$			9	10	4		1		19	3				1
<i>K. pneumoniae</i> (24 strains)	CMX	1 $\times$ 100 $\times$	12	5	3		1	3		12	3	4				5
	CTM	1 $\times$ 100 $\times$			7	3	3	6	2		1	4	16			3
<i>Proteus</i> sp. (30 strains)	CMX	1 $\times$ 100 $\times$		17	7	4	1	16	5	2		1				
	CTM	1 $\times$ 100 $\times$			12	14	2	23	1		1		1			
<i>P. aeruginosa</i> (30 strains)	CMX	1 $\times$ 100 $\times$					2		1		12	3	7	11	9	
	CTM	1 $\times$ 100 $\times$										6	4	4	1	30
																30

Table 2 Serum concentrations of CMX following 1 g intravenous administration in 3 normal adults and 3 patients

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	$\mu\text{g/ml}$							Renal function (Ccr, ml/min)
				1/6 hr.	1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	
1	33	m	66	96		51	28	6.2	1.4	0.26	} Normal
2	29	f	66	125		66	28	10	2.0	0.48	
3	27	f	65	132		59	20	5.4	1.1	0.27	
Mean	29.7		65.7	117.7		58.7	25.3	7.2	1.5	0.34	
4	77	f	34.5		210	125	55	26	8.5	1.7	86.6
5	67	f	57		200	132	53	25	6.8	1.6	45.1
6	53	m	52		265	200	165	130	96	60	15.1

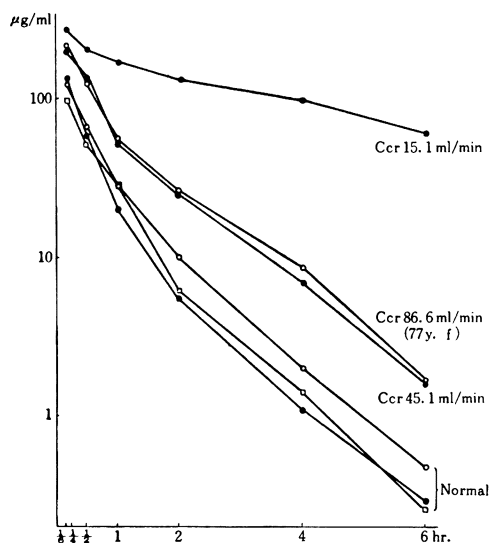
クが0.8  $\mu\text{g/ml}$  にあり、100倍では0.05~3.2  $\mu\text{g/ml}$  にあって、ピークは0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。

緑膿菌30株では、原液で12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークが50  $\mu\text{g/ml}$  であり、100倍では0.4~100  $\mu\text{g/ml}$  でピークは6.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。

いずれの菌でも100倍稀釈で MIC が2~7段階も上昇した。

なお対象とした CTM に比べて、黄色ブドウ球菌を除いた4菌種でよい MIC を示した。特に緑膿菌に対しては CTM は抗菌力が悪く、CMX では100倍で6.3  $\mu\text{g/ml}$  以

Fig. 1 Serum concentrations of CMX following 1g intravenous administration in 3 normal adults and 3 patients



下が50%あった。

## 2) 体内動態

a) CMX 1g 静注時の血中濃度を Table 2, Fig. 1 に示した。

健康成人3例の平均では $\frac{1}{2}$ 時間後 117.7  $\mu\text{g/ml}$  と最高を示し、以後漸減し、1時間 25.3  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で 0.34  $\mu\text{g/ml}$  であった。

1例の高齢者と、腎機能低下例の2例では、 $\frac{1}{4}$ 時間後に最高で 200~265  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後、Ccr 15.1 ml/min と高度の腎機能低下例では極めて遅延傾向を示し、1時間 165  $\mu\text{g/ml}$  で6時間でなお 60  $\mu\text{g/ml}$  であった。

他の2名は1時間で 55~53  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で 1.7~1.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。

この成績より算出した体内動態の諸因子を Table 3 に示した。 $t_{1/2\beta}$  は健康成人で 0.94 時間、高齢者と腎機能軽度低下例 1.14~1.16 時間、腎機能高度低下例で 3.65 時間であった。

尿中排泄については Table 4 に示した。健康成人では1時間までに 58.5% の排泄があり、尿中濃度も最高 9,600  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度であった。

6時間までの排泄率が 87.0% であった。

高齢者、腎機能軽度低下例では、1時間に 16.1~25.5% で、6時間までの排泄率は 46.5~52.5% であった。尿中最高濃度は 3,700  $\mu\text{g/ml}$  であった。

腎機能高度低下例では、1時間で 2.1% と悪く、6時間まで 14.1% であった。尿中濃度も最高で 480  $\mu\text{g/ml}$  であった。

b) 6名の健康成人男子 Volunteer で CMX, CTM 1g, 1時間点滴静注時の血中濃度の成績は Table 5, 6 に示した。CMX は6名平均でみると、点滴終了時の1時間にピークがあり、63.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後漸減し、1.5時間で 30.7  $\mu\text{g/ml}$ 、5時間で 2.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。

CTM は6名平均でみると点滴終了時1時間にピークがあって、47.0  $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、1.5時間 13.3  $\mu\text{g/ml}$ 、5時間で 0.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

両剤の比較を Fig. 2 でみると、CMX の方が血中濃度は高く持続する傾向を示しているが、これらの成績より体内動態の諸因子を算出した結果を Table 7, 8 に示した。

血中半減時間は CMX で  $t_{1/2\alpha}$  は 0.22 時間、 $t_{1/2\beta}$  で 0.94 時間、CTM で  $t_{1/2\alpha}$  で 0.23 時間、 $t_{1/2\beta}$  で 0.91 時間と両剤に差はなかった。

Vd は CMX で 13.6L、CTM で 23.8L と CTM が大きかった。

AUC は CMX 100 ( $\mu\text{g/ml}$ ) hr で、CTM は 55.7

Table 3 Pharmacokinetic parameters of CMX in 3 normal adults and 3 patients

Case	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$V_1$ (L)	Vd (L)	CR (ml/min)	AUC ( $\mu\text{g/ml}$ )hr
1	2.18	0.81	0.32	0.86	7.70	14.9	202	82.7
2	2.64	0.73	0.26	0.95	5.50	12.8	156	107
3	2.82	0.69	0.25	1.00	4.87	15.6	180	92.9
Mean	2.53	0.74	0.27	0.94	5.91	14.4	178	93.5
4	2.79	0.61	0.25	1.14	2.81	7.39	75.0	222
5	3.34	0.60	0.21	1.16	2.47	7.05	71.2	234
6	3.61	0.19	0.19	3.65	2.65	4.87	15.5	1078

Table 4 Urinary excretion of CMX following 1 g intravenous administration in 3 normal adults and 3 patients

Case	Time(hr.)	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6 mg (%)
1	Concentration (μg/ml)	9600	3900	980	220	907.16(90.7)
	Urine volume (ml)	64	50	80	88	
	Recovery (mg)	614.4	195.0	78.4	19.36	
2	Concentration (μg/ml)	4800	3700	600	56	841.24(84.1)
	Urine volume (ml)	121	50	108	190	
	Recovery (mg)	580.8	185.0	64.8	10.64	
3	Concentration (μg/ml)	5600	3400	1150	140	861.42(86.1)
	Urine volume (ml)	100	51	100	93	
	Recovery (mg)	560.0	173.0	115	13.02	
Mean	Recovery (mg)	585.1	184.3	86.1	14.34	869.9
	(Recovery rate %)	(58.5)	(18.4)	(8.6)	(1.4)	(87.0)
4	Concentration (μg/ml)	2300	1700	1400	720	524.6 (52.5)
	Urine volume (ml)	70	60	135	130	
	Recovery (mg)	161.0	102.0	189	93.6	
5	Concentration (μg/ml)	3700	900	730	225	464.96(46.5)
	Urine volume (ml)	69	81	126	199	
	Recovery (mg)	255.3	72.9	91.98	44.78	
6	Concentration (μg/ml)	180	370	170	480	140.75(14.1)
	Urine volume (ml)	115	135	140	110	
	Recovery (mg)	20.7	49.95	23.8	52.8	

Table 5 Serum concentration of CMX following 1 g intravenous drip infusion over 1 hour in 6 healthy male volunteers (μg/ml)

Case	Age	B.W. (kg)	0.5hr.	1 hr.	1.25hr.	1.5hr.	2 hr.	3 hr.	5 hr.
A	22	72	28.0	51.0	39.0	29.0	21.0	9.6	2.5
B	22	66	30.0	54.0	38.0	22.0	15.0	7.8	1.6
C	21	60	32.0	67.0	39.0	31.0	23.5	8.5	1.5
D	21	66	35.0	69.0	51.0	40.0	27.0	8.8	2.0
E	22	58	41.0	77.0	57.0	36.0	31.0	11.5	2.3
F	21	63	32.0	62.0	35.0	26.0	21.0	8.2	2.0
Mean	21.5	64.2	33.0	63.3	43.2	30.7	23.1	9.1	2.0

(μg/ml) hr と, CMX が約 2 倍の値を示した。

尿中排泄を Table 9, 10, Fig. 3 に示した。排泄率は CMX が点滴静注の 1 時間に 37.1%, 1 ~ 3 時間で 36.4% が排泄され, 5 時間までで 82.6% であった。最高尿中濃度は 3,700 μg/ml であった。また高濃度は約 3 時間持続している。

CTM は点滴静注の 1 時間に 52.1%, 1 ~ 3 時間で, 21.7% と排泄され, 5 時間までで 75.9% であった。最高尿中濃度は 7,800 μg/ml であった。

なお本試験中に検査した生化学検査の成績を Fig. 4 に示した。CMX, CTM いずれも, 特別な異常はなかった。GOT, GPT, γ-GTP いずれもやや高値を示す 1 例

Table 6 Serum concentration of CTM following 1 g intravenous drip infusion over 1 hour in 6 healthy male volunteers (μg/ml)

Case	0.5hr.	1 hr.	1.25hr.	1.5hr.	2 hr.	3 hr.	5 hr.
A	25.0	44.0	21.0	11.5	6.8	2.0	0.5
B	30.0	48.0	25.0	11.0	4.9	1.3	0.3
C	22.0	39.0	22.0	12.5	7.0	1.5	0.4
D	25.5	45.0	23.0	13.0	8.4	2.8	0.4
E	34.0	58.0	31.0	18.0	8.8	2.0	0.7
F	27.0	48.0	22.0	13.5	7.8	1.8	0.4
Mean	27.3	47.0	24.0	13.3	7.3	1.9	0.5

Fig. 2 Mean serum concentrations of CMX and CTM

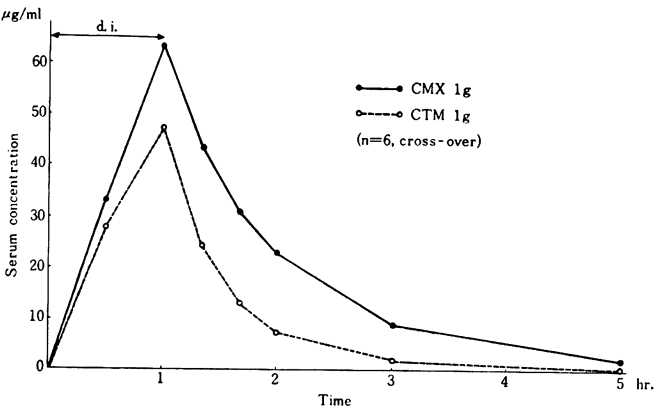


Table 7 Pharmacokinetic parameters of CMX in 6 healthy male volunteers

Case	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$V_1$ (L)	$V_d$ (L)	CR (ml/min)	AUC (μg/ml)hr
A	2.49	0.68	0.28	1.02	11.4	16.3	185	90.2
B	2.74	0.66	0.25	1.05	8.29	18.3	202	82.7
C	4.67	0.81	0.15	0.86	5.96	12.2	164	102
D	1.60	0.78	0.43	0.89	8.75	11.6	150	111
E	4.10	0.80	0.17	0.87	6.08	10.0	134	125
F	4.72	0.72	0.15	0.96	5.81	14.7	175	95.4
Mean	3.16	0.74	0.22	0.94	7.48	13.6	167	100

がいたが、異常な変動は認められなかった。

3) 臨床成績

呼吸器感染症16例（肺炎12例，慢性気管支炎3例，膿胸1例），胆道感染症3例（急性・慢性胆嚢炎各1例，急性胆管炎1例），腸炎1例，尿路感染症22例（急性膀胱炎11例，慢性膀胱炎6例，急性腎盂腎炎5例）の計42

例について検討を行った。これらの症例についての概要は Table 11, 12に示した。

症例は男11例，女31例である。年齢は16～80歳であった。60歳以上が約半数をしめていた。

尿路感染症では基礎疾患として，糖尿病をもつものが多かった。投与量は1日 1g×2が28例ともっとも多

Table 8 Pharmacokinetic parameters of CTM in 6 healthy male volunteers

Case	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	V <sub>1</sub> (L)	V <sub>d</sub> (L)	CR (ml/min)	AUC ( $\mu$ g/ml)hr
A	3.36	0.73	0.21	0.95	7.59	26.1	316	52.8
B	3.04	0.70	0.23	0.99	6.97	26.3	307	54.3
C	2.56	0.85	0.27	0.82	10.41	25.1	354	47.1
D	3.56	0.87	0.19	0.80	7.68	20.6	299	55.7
E	2.53	0.62	0.27	1.12	6.78	23.2	241	69.2
F	3.56	0.80	0.19	0.87	6.73	21.9	290	57.4
Mean	3.07	0.76	0.23	0.91	7.60	23.8	299	55.7

Table 9 Urinary excretion of CMX following 1 g intravenous drip infusion over 1 hour in 6 healthy male volunteers

Case	Time(hr.)	0 ~ 1	1 ~ 3	3 ~ 5	$\begin{matrix} 0 \sim 5 \\ \text{mg} \end{matrix}$ (%)
A	Concentration ( $\mu$ g/ml)	3,700	3,100	680	826.8 (82.7)
	Urine volume (ml)	95	127	120	
	Recovery (mg)	351.5	393.7	81.6	
B	Concentration ( $\mu$ g/ml)	1,700	2,450	1,080	842.2 (84.2)
	Urine volume (ml)	244	133	94	
	Recovery (mg)	414.8	325.9	101.5	
C	Concentration ( $\mu$ g/ml)	2,950	3,200	900	810.1 (81.0)
	Urine volume (ml)	114	116	114	
	Recovery (mg)	336.3	371.2	102.6	
D	Concentration ( $\mu$ g/ml)	2,950	2,900	820	817.3 (81.7)
	Urine volume (ml)	144	100	125	
	Recovery (mg)	424.8	290.0	102.5	
E	Concentration ( $\mu$ g/ml)	3,200	2,500	660	824.7 (82.4)
	Urine volume (ml)	107	166	102	
	Recovery (mg)	342.4	415.0	67.3	
F	Concentration ( $\mu$ g/ml)	2,600	1,950	560	836.3 (83.6)
	Urine volume (ml)	136	199	169	
	Recovery (mg)	353.6	388.1	94.6	
Mean	Recovery (mg) (Recovery rate %)	370.5 (37.1)	364.0 (36.4)	91.7 (9.2)	826.2 (82.6)

く、次いで0.5 g × 2が6例, 2 g × 1が5例, 2 g × 2が2例, 0.5 g × 3が1例であった。

投与期間は4～15日間であり, 呼吸器感染症では14日間, 尿路感染症は7日間が多かった。投与方法は点滴静注が大部分であったが, 筋注5例, 静注2例であった。なお, 最高総投与量は60 gであった。

疾患別の臨床効果を Table 13 に示した。呼吸器感染症16例では, 著効6例, 有効6例, 無効1例であった。肺炎, 慢性気管支炎はいずれもよい有効性を示した。

無効の1例は症例16, 膿胸の患者で, 胸水中より嫌気性グラム陽性球菌を検出し, 1日4 g, 10日間の使用で胸水中の菌は不変で, 臨床的にも効果はなかった。

Table 10 Urinary excretion of CTM following 1 g intravenous drip infusion over 1 hour in 6 healthy male volunteers

Case	Time (hr.)	0 ~ 1	1 ~ 3	3 ~ 5	0 ~ 5 mg (%)
A	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	7,800	2,650	250	752.2 (75.2)
	Urine volume (ml)	56	109	106	
	Recovery (mg)	436.8	288.9	26.5	
B	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,750	620	130	800.2 (80.0)
	Urine volume (ml)	364	231	154	
	Recovery (mg)	637.0	143.2	20.0	
C	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,150	740	145	772.1 (77.2)
	Urine volume (ml)	263	243	185	
	Recovery (mg)	565.5	179.8	26.8	
D	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	5,600	1,250	140	762.4 (76.2)
	Urine volume (ml)	93	176	154	
	Recovery (mg)	520.8	220.0	21.6	
E	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,150	1,250	270	725.1 (72.5)
	Urine volume (ml)	231	162	96	
	Recovery (mg)	496.7	202.5	25.9	
F	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	3,100	920	120	744.4 (74.4)
	Urine volume (ml)	151	292	64	
	Recovery (mg)	468.1	268.6	7.7	
Mean	Recovery (mg)	520.8	217.2	21.4	759.4 (75.9)
	(Recovery rate %)	(52.1)	(21.7)	(2.1)	

Fig. 3 Mean urinary recoveries of CMX and CTM

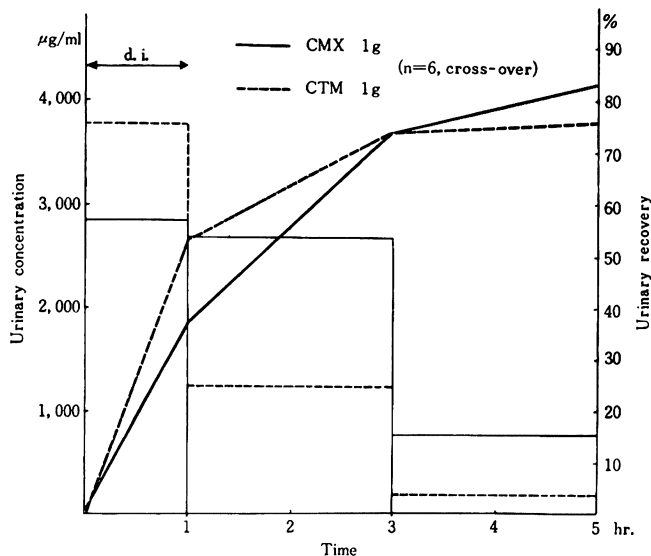




Table 11 Summary of 20 cases treated with CMX (Respiratory and biliary tract infections, and enteritis)

No.	Case	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	CMX			Responses		Remarks
							Dose(g)	Days	Route	Bacteriological	Clinical	
1	K. K.	28 f	41.5	Pneumonia	SLE Nephrotic syndrome	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	
2	K. A.	59 f	43.5	Pneumonia	RA	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	
3	F. H.	35 f	49.5	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	
4	T. Y.	37 f	50.5	Pneumonia			1 × 2	14	d.i.		Excellent	
5	I. T.	78 f	44	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Good	
6	K. K.	38 m		Pneumonia		<i>Streptococcus</i>	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
7	S. K.	16 m	55	Pneumonia		$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
8	K. Y.	30 m	53	Pneumonia		$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
9	H. Y.	33 f	58	Pneumonia		$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1 × 2	13	d.i.	Cure	Good	
10	T. F.	42 f	44	Pneumonia		<i>Streptococcus</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	
11	Y. S.	80 m	63	Pneumonia	DM Hypertension		2 × 2	15	d.i.		Good	
12	H. K.	40 m		Pneumonia	Asthma bronchiale	<i>Streptococcus</i>	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
13	W. Z.	62 m	49	Bronchitis chronica	Alcoholismus	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	12	d.i.	Alternate	Good	<i>E. agglonerans</i> <i>P. putida</i>
14	K. T.	71 f	41	Bronchitis chronica	Lung fibrosis	$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	1 × 2	10	d.i.	Cure	Good	
15	K. K.	53 f	44.5	Bronchitis chronica	Asthma bronchiale		1 × 2	14	d.i.		Good	
16	M. K.	57 m	45	Pyothorax		Anaerobic G(+)cocci	2 × 2	10	d.i.	Persistence	Poor	
17	N. K.	56 m	37	Cholecystitis acuta	DM		1 × 2	11	d.i.	Cure	Excellent	
18	N. S.	60 m	52	Cholecystitis chronica	Parkinsonism	<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>6</sup> )	1 × 2	7	d.i.	Alternate	Fair	<i>S. faecalis</i> (<10 <sup>3</sup> )
19	Y. R.	61 f	51	Cholangitis acuta		<i>K. pneumoniae</i> } (10 <sup>5</sup> ) <i>E. coli</i>	1 × 2	7	d.i.	Alternate	Good	<i>E. cloacae</i> (10 <sup>3</sup> )
20	T. K.	49 f	64	Enteritis	Nephritis		0.5 × 2	9	d.i.		Good	

Table 12 Summary of 22 cases treated with CMX (Urinary tract infections)

No.	Case	$\frac{\text{Wt}}{\text{kg}}$	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	CMX			Responses		Remarks
							Dose(g)	Days	Route	Bacteriological	Clinical	
21	O. Y.	54 f	50	Cystitis acuta	DM	<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>6</sup> )	0.5 × 2	5	i.m.	Cure	Excellent	Pains of injection site
22	K. S.	63 f	47	Cystitis acuta	DM	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	0.5 × 2	5	i.m.	Cure	Excellent	
23	K. T.	70 f	65	Cystitis acuta	DM	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	1 × 2	7	d.i.	Cure with relapse	Good	After 3rd day <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )
24	O. T.	77 f	64.5	Cystitis acuta	Hypertension	<i>P. mirabilis</i> (10 <sup>6</sup> )	0.5 × 3	5	i.v.	Cure	Good	
25	K. M.	64 f	68	Cystitis acuta	DM	<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>5</sup> )	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
26	A. K.	25 f	34.5	Cystitis acuta	SLE	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>6</sup> )	1 × 2	9	d.i.	Cure	Excellent	
27	Y. S.	78 f	55	Cystitis acuta	Apoplexia	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	1 × 2	4	i.v.	Cure	Excellent	
28	T. F.	64 f	48	Cystitis acuta	RA	<i>S. aureus</i> (10 <sup>5</sup> )	2 × 1	7	d.i.	Persistence	Fair	
29	T. F.	73 f	48	Cystitis acuta		<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	2 × 1	7	d.i.	Cure	Excellent	
30	M. H.	65 f	48	Cystitis acuta		<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>5</sup> )	2 × 1	12	d.i.	Cure	Excellent	
31	O. U.	69 f	74	Cystitis acuta Catheterization (+)	Hemiplegia	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	2 × 1	14	d.i.	Cure	Excellent	
32	H. K.	78 m	40	Cystitis chronica Catheterization (+)	DM	<i>S. marcescens</i> (10 <sup>6</sup> )	0.5 × 2	7	i.m.	Superinfection	Poor	<i>C. albicans</i> (10 <sup>5</sup> )
33	N. S.	60 m	52	Cystitis chronica Catheterization (+)	Coronarysclerosis	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (10 <sup>6</sup> )	0.5 × 2	5	i.m.	Cure	Excellent	
34	N. S.	78 f	56	Cystitis chronica Catheterization (+)	DM	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> (10 <sup>6</sup> ) <i>P. rettgeri</i>	1 × 2	7	d.i.	Cure with relapse	Good	<i>C. freundii</i> (10 <sup>4</sup> ) <i>S. faecalis</i> (10 <sup>4</sup> ) After 3rd day
35	N. S.	78 f	56	Cystitis chronica Catheterization (+)	DM Neurogenic bladder	<i>C. freundii</i> (10 <sup>5</sup> )	0.5 × 2	5	i.m.	Cure	Good	Pain of injection site
36	F. S.	77 f	34.5	Cystitis chronica Catheterization (+)		<i>Citrobacter</i> <i>P. mirabilis</i> (10 <sup>5</sup> ) <i>P. rettgeri</i>	1 × 2	7	d.i.	Cure	Good	
37	K. S.	47 f	66	Cystitis chronica Catheterization (+)	Carcinoma of uterus	<i>P. vulgaris</i> (10 <sup>5</sup> )	2 × 1	10	d.i.	Persistence	Fair	
38	S. M.	49 f	50	Pyelonephritis acuta		<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	1 × 2	8	d.i.	Cure	Excellent	
39	B. M.	50 f	56	Pyelonephritis acuta		<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>6</sup> )	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
40	K. M.	46 f	50	Pyelonephritis acuta		<i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> )	1 × 2	7	d.i.	Cure	Excellent	
41	K. K.	51 f	53	Pyelonephritis acuta		<i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> )	1 × 2	8	d.i.	Cure	Excellent	
42	K. M.	44 f	47	Pyelonephritis acuta with bacteremia		Urine : <i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> ) Blood : <i>E. coli</i>	1 × 2	14	d.i.	Cure	Excellent	

Fig. 4 Laboratory findings in serum of 6 healthy male volunteers

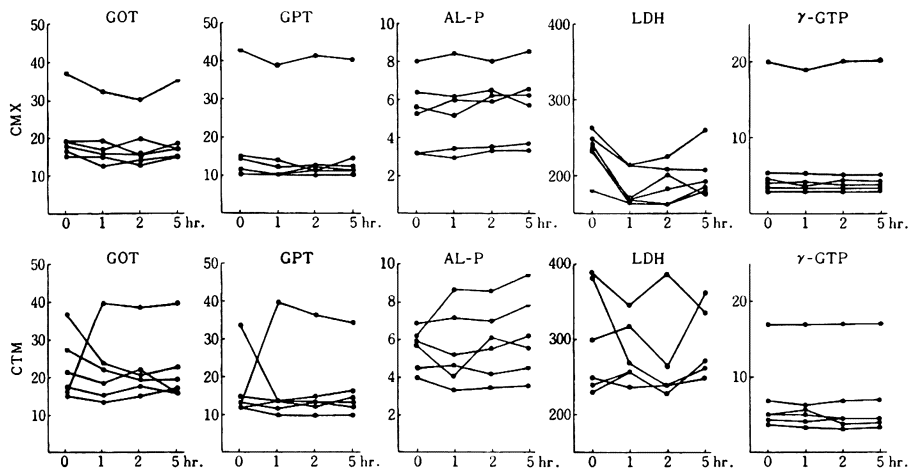


Table 13 Clinical responses to CMX treatment by diseases

Diseases	No. of cases	Clinical responses			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<u>Respiratory tract infections</u>	16	6	9		1
Pneumonia	12	6	6		
Bronchitis chronica	3		3		
Pyothorax	1				1
Biliary tract infections	3	1	1	1	
Enteritis	1		1		
<u>Urinary tract infections</u>	22	14	5	2	1
Cystitis acuta	11	8	2	1	
Cystitis chronica	6	1	3	1	1
Pyelonephritis acuta	5	5			
Total	42	21 (88.1%)		3	2

胆道感染症の3例は著効1例，有効1例，やや有効1例であった。症例18，19では，胆汁中細菌が菌交代を起こしており，臨床的にも著明な改善はなかった。腸炎の1例は有効であった。

尿路感染症22例では，著効14例，有効5例，やや有効2例，無効1例であった。急性膀胱炎に対してはよい効果を示したが，症例28で黄色ブドウ球菌を検出し，この菌が存続したため，やや有効であった。

慢性膀胱炎では症例32，カテーテル留置の例であるが，*Serratia marcescens* が検出され，0.5 g × 2の筋注投与を7日間行ったが症状は全く改善されず，むしろ悪化し，尿中細菌は *Candida albicans* に菌交代を起こし

ており，無効とした菌交代症の例と考える。2種，3種の複数菌感染も認められたが，治療中は菌消失をみている。急性腎盂腎炎の5例はいずれも著効であった。症例42は，血液培養で，尿中と同種菌の *Escherichia coli* を検出し，菌血症を合併した例である。5日間の血液培養で菌は陰性化しており，尿中の *E. coli* は10日目で菌消失し，臨床症状と合わせて，著効の症例であった。

全例42例で，著効21例，有効16例，やや有効3例，無効2例で，有効率は88.1%であった。

疾患別にみた細菌学的効果を Table 14 に示した。菌消失は31例で73.8%の菌消失率であった。そのなかの2例に再排菌をみた。菌不変は1例，菌交代4例，菌交代

Table 14 Bacteriological response to CMX treatment by diseases

Diseases	No. of case	Bacteriological responses					
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Alternated	Super infection	Unknown
<u>Respiratory tract infections</u>	<u>16</u>	<u>11</u>		<u>1</u>	<u>1</u>		<u>3</u>
Pneumonia	12	10					2
Bronchitis chronica	3	1			1		1
Pyothorax	1			1			
Biliary tract infections	3	1			2		
Enteritis	1						1
<u>Urinary tract infections</u>	<u>22</u>	<u>17</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	
Cystitis acuta	11	9	1		1		
Cystitis chronica	6	3	1	1		1	
Pyelonephritis acuta	5	5					
Total	42	29 <u>2</u> (73.8%)		2	4	1	4

Table 15 Bacteriological response to CMX treatment by isolated

Organisms	No. of strains	Bacteriological response				
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Alternate	Super infection
<i>S. aureus</i>	1			1		
<i>S. pneumoniae</i>	2	2				
<i>β-Streptococcus</i>	4	4				
<i>Streptococcus</i>	3	3				
<i>S. faecalis</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	12	10	1		1*	
<i>K. pneumoniae</i>	10	6	1		3**	
<i>Proteus</i> sp.	5	3	1	1		
<i>Citrobacter</i>	3	2	1			
<i>H. influenzae</i>	1	1				
<i>S. marcescens</i>	1					1***
Total	43	32	4	2	4	1

\* *E. cloacae*, \*\* *E. agglomerans*; *P. putida*; *S. faecalis*; *E. cloacae*,  
\*\*\* *C. albicans*

症1例であった。

検出細菌についてみた結果を Table 15 に示した。複  
数菌感染や、菌を検出し得なかった例もあり、症例数と  
一致していないが、黄色ブドウ球菌を除いたグラム陽性  
球菌はすべて菌消失した。大腸菌12株、肺炎桿菌10株の  
うち、それぞれ11株、7株が菌消失し、その内の1株づ  
つが再排便菌をみた。

菌交代は大腸菌1株、肺炎桿菌3株で、*Enterobacter*  
*cloacae*, *Enterobacter agglomerans*, *Pseudomonas puti-*  
*da*, *Streptococcus faecalis* などであった。*Proteus* 属の

1株が菌不変であった。

*S. marcescens* の1株は *C. albicans* に菌交代症を起  
した。CMX 投与後出現菌としては、*Enterobacter* 属、  
*S. faecalis*, *C. albicans* などであった。

副作用としては特別なものはなかったが、筋注例5例  
のうち、2例で注射部位疼痛を訴えたが、投与継続し支  
障はなかった。

薬剤投与前後において検査した臨床成績を Table 16  
に示した。検査値の異常は全く認められなかった。

Table 16 Laboratory findings of 42 cases before and after CMX treatment (1)

No.	Case	RBC( $\times 10^6$ )		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC		Platelet( $\times 10^4$ )		GOT		GPT		Al-P		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.K.	404	410	13	12.8	38	38	14600	6800	18	22	30	30	24	12	10	9	56.5	34	1.5	1.25
2	K.A.	382	390	11.6	12	38	39	14600	4800	22	26	25	28	9	14	8.9	9.0	18	16	1.2	1.0
3	F.H.	440	424	13.8	13.4	41	40	9600	4200	18	22	22	28	14	17	7.9	8.0	18	14	1.01	1.2
4	T.Y.	368	362	11.4	11.8	34	33	14700	7600	34	33	26	28	18	12	5.6	7.4	20	18	1.2	1.1
5	I.T.	380	362	11.4	11.0	40	38	8800	6800	29	28	28	18	12	8	6.0	8.0	14	12	1.2	1.0
6	K.K.	431	411	13.2	13.5	42	39	6900	5200	15	28	35	22	38	25	6.4	7.7	13.1	18.5	0.4	1.0
7	S.K.	533	524	13	12.8	42	41	4300	5500	14.5	27.8	19	29	11	25	12.7	12.4	5.8	8.6	0.9	0.8
8	K.Y.	466	487	14.4	12.9	44	41	10800	6700	29.7	14.5	17	19	12	21	7.4	7.6	6.3	8.5	1.1	0.9
9	H.Y.	341	342	12	12	33	36	5000	4800	18.6	15.5	36	30	24	26	5.4	5.2	16.2	15.6	0.6	0.5
10	T.F.	327	326	10.0	10.2	30	32	7300	5200	14.4	17.3	46	36	22	18	5.5	5.4	16.2	15.0	3.3	2.8
11	Y.S.	375	380	11.1	12.1	34.2	34.6	9400	8000	12.9	13.5	11	14	4	15	8.0	8.0	17.1	17.4	1.8	1.7
12	H.K.	451	414	15.0	14.2	47	41	7800	7200	19.1	21.1	29	25	35	43	5.2	7.0	10.0	9.7	0.9	0.9
13	W.Z.	491	405	14.3	11.8	41.6	34.5	9600	7300	14	20	10	11	12.1	10	11	7.9	25	18	1.5	1.1
14	K.T.	414	409	12.5	12.1	36	39	11500	6400	23.1	19.6	38	25	24	8	7.4	5.7	5.2	7.0	0.8	0.7
15	K.K.	424	377	12.2	11.7	37.0	34.6	21400	6100	20.5	25.0	18	20	10	8	10.3	7.9	9	13	0.9	0.7
16	M.K.	332	277	10.2	8.6	31.8	26.9	14000	8800	26.6	23.7	10	12	6	10	5.2	5.5	17.5	10.5	1.0	1.1
17	N.K.	444	442	13.4	13.4	40.7	40.1	10000	6300	19.2	35.0	11	15	14	11	5.2	4.4	13	11	0.9	0.7
18	N.S.	408	413	14.7	14.5	42	39.9	10200	4700	19.7	18.2	43	28	46	15	7.4	5.4	13.9	15.9	0.83	0.72
19	Y.R.	354	356	12.4	11.7	37	34	5400	5700	27.6	29	476	28	765	45	32.5	16.3	17.7	14.2	0.76	0.65
20	T.K.	438	430	13.2	12.9	39.1	38.4	9800	6400	22.5	40.5	36	17	50	12	10	7.5	9	8	1.2	1.0
21	O.Y.	361	352	11.8	11.3	36	35.5	8200	7900	23.6	33.0	14	13	6	7	5.4	5.7	21	17.1	0.60	0.66

Table 16 Laboratory findings of 42 cases before and after CMX treatment (2)

No.	Case	RBC( $\times 10^4$ )		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC		Platelet( $\times 10^4$ )		GOT		GPT		Al-P		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
22	K.S.	359	334	11.4	10.7	33.5	32	5600	4600	26.3	26.2	19	25	14	11	8.4	8.0	21.0	18.4	1.07	0.91
23	K.T.	548	476	16.3	14.4	52	46.5	6500	6800	23.6	25.5	20	23	9	9	7.1	5.4	21.2	12.6	0.77	0.67
24	O.T.	449	469	14.8	15	45	45.8	6400	5600	13	12	17	14	10	10	6	6	13	13	0.90	0.85
25	K.M.	449	438	14.2	13.9	39	38.5	5300	5100	19.7	40.0	17	16	11	11	7.5	6.9	14.6	14.9	0.96	0.96
26	A.K.	275	328	7.3	8.2	24.2	26.3	10700	7600	17.7	20.5	24	14	31	9	4.7	3.7	20.6	10.8	0.53	0.56
27	Y.S.	461	449	14.5	14.2	41.0	40.5	8800	6700	19.2	21.2	18	22	24	26	5	5	12	10	0.75	0.78
28	T.F.	324	316	10	9.6	32	30	2800	4000	16	18	28	28	16	20	9	8	30	28	1.4	1.2
29	T.F.	402	388	14	13	40	38	8400	6600	24	26	58	50	44	42	18.2	16.4	18	16	1.05	1.08
30	M.H.	388	402	12	13	38	38.5	14000	6200			30	26	14	12	6.0	7.8	18	12	1.0	0.9
31	O.U.	414	404	12	13	40	38	8000	6800	24	20	36	30	18	7	10	8	36	30	2.4	2.0
32	H.K.	361	383	9.8	9.9	32.5	32.5	10700	9200	40.7	41.8	18	18	10	9	8.8	9.1	29.0	22.5	1.44	1.2
33	N.S.	429	445	14.9	15.8	46.5	47.5	5400	4100	19.5	23.2	20	9	5	6	6.7	5.2	14.6	9.3	0.75	0.69
34	N.S.	396	390	12.1	12.1	36.5	36.0	6000	5900	26.6	32.6	16	17	4	8	8.5	7.9	16.7	17.9	0.73	0.74
35	N.S.	391	364	12.2	11.5	38.5	35.5	6400	5500	24.4	28.0	19	14	10	8	5.4	8.1	26.2	19.2	0.59	0.69
36	F.S.	316	326	10.2	10.9	29.5	31.3	5100	5500	14.8	18.9	16	12	6	6	6.6	7.6	12.6	14.6	0.76	0.78
37	K.S.	344	318	10.2	9.4	36	34	16400	8200			38	22	16	12	8	9	24	26	1.4	1.2
38	S.M.	461	455	14.0	13.8	39.8	39.5	10900	6600	15	20	17	18	12	16	5	5	12.5	10	0.82	0.76
39	B.M.	488	475	14.8	14.6	41	40.4	11800	7500	17	20	21	21	20	25	5	5	13	12	0.80	0.76
40	K.M.	448	459	14.1	14.2	40.3	40.6	11200	7500	12.5	18.0	20	24	22	28	5	5	15	12	0.81	0.75
41	K.K.	425	444	14.0	14.1	39.1	39.1	10800	6900	14.0	20.5	22	21	18	24	6	5	15	10	0.80	0.75
42	K.M.	420	410	12.6	12.3	37.4	36.4	9500	4700	16.8	20.9	25	13	21	13	7.1	6.8	9.0	8.5	1.2	0.9

B : Before, A : After

## 考 案

新合成 Cephalosporin 系製剤 CMX について抗菌力、体内動態、臨床成績について検討を行った。

抗菌力については、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌属、緑膿菌について検討し、CTM と比較した。接種菌量は一夜培養原液 ( $10^8$  cells/ml 相当) と、100倍希釈 ( $10^6$  cells/ml 相当) で MIC に大きな差が認められた。100倍希釈の成績では大腸菌、肺炎桿菌、変形菌属のいずれも、 $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下の極めてよい MIC を示し、CTM よりよい成績であった。黄色ブドウ球菌では CTM と差はなかった。緑膿菌に対して CMX は  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下に約50%の株があり、抗菌活性が上昇しているが、臨床的なその有意性はまだ疑問である。本剤の特長として、*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対して抗菌活性がよくなったこと<sup>1)</sup> があげられているが、その一部についてわれわれの成績も裏づけとなるものである。

体内動態について、まず 1g 静注でみたが、健康成人で  $\frac{1}{2}$  時間後に  $117.7 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後 2 相性で漸減している。血中濃度の推移は、他の報告<sup>2)</sup> に比べて、やや高値であった。 $t_{1/2\beta}$  は  $0.94$  時間であった。これは CTM の  $0.72$  時間<sup>3)</sup> にくらべてやや長い、Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) などより短かいものである。高齢者や腎機能低下例では、血中濃度は持続し、 $t_{1/2}$  は大きくなった。特に Ccr  $15.1 \text{ ml/min}$  の例では  $t_{1/2\beta}$  は  $3.65$  時間と延長していた。このことは、本剤の腎障害時の使用方法として、投与量、投与方法を充分考慮すべきであろう。尿中排泄は 6 時間で 80% 以上に達するが、その大部分ははじめの 1 時間で排泄されるので、尿中濃度は極めて高濃度になっている。しかし、腎障害例では排泄は悪く、尿中濃度は高くならない。1g 点滴静注を 6 名の健康成人男子 Volunteer で検討し、CTM と比較した。CMX は CTM より最高血中濃度は高く、かつ高い濃度が持続した。血中半減時間は両剤ほぼ同じ値であった。しかし、AUC は CMX が CTM の約 2 倍であった。尿中排泄率は、5 時間で CMX 82.6%, CTM 75.9% であったが、点滴静注時の 1 時間の排泄率は CMX 37.1%, CTM 52.1% と CTM の排泄が多く、これが以後の血中濃度に影響をおよぼしたものであろう。CTM は CMX より尿中排泄が早く、CR の成績も CMX 167

ml/min に比べ、CTM は  $299 \text{ ml/min}$  の値であった。総合的にみて CMX が CTM より AUC が大きいことがメリットになるかどうかは臨床における結果によらなければならない。

臨床成績については 42 例の感染症で検討したが、有効率は 88.1% と極めてよいものであった。呼吸器感染症、尿路感染症いずれもよい成績を示したが、無効例は嫌気性グラム陽性球菌による膿胸と、カテーテル留置の慢性膀胱炎で *S. marcescens* を検出したが *C. albicans* に菌交代症を起こした例であった。また黄色ブドウ球菌による急性膀胱炎も菌不変であった。著明な効果があったが菌存続、再排菌、菌交代など 9 例に認められた。投与後出現菌は *Enterobacter* 属, *S. faecalis*, *C. albicans* などであった。

副作用は、筋注例で局所疼痛を訴えたものが 2 例あったが、投与を中止するほどのものではなかった。その他は、全く異常を認めなかった。また、臨床検査成績についても、本剤によると思われる検査値異常は全くなかった。

CMX について検討を行ったが、臨床に、有効性・安全性について確認され、有用性のある第三世代の Cephalosporin 系薬剤として期待し得るものである。

## 文 献

- 1) GOTO, S.; M. OGAWA, A. TSUJI, S. KUWAHARA, K. TSUCHIYA, M. KONDO & M. KIDA: SCE-1365, a new cephalosporin: *In vitro* antibacterial activities, Current Chemotherapy & Infectious Diseases 1: 264~266, 1980
- 2) TSUCHIYA, K.; M. KONDO, Y. KITA, I. YAMAZAKI, T. FUGONO, S. GOTO, M. OGAWA, A. TSUJI & K. KUWAHARA: SCE-1365, a new cephalosporin: *In vivo* antibacterial activities and fates in experimental animals, Current Chemotherapy & Infectious Diseases 1: 266~269, 1980
- 3) 清水喜八郎, 五島瑳智子, 斉藤 篤, 松本慶蔵, 石神襲次, 国井乙彦, 河田幸道 第28回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II SCE-1365. Chemotherapy 29(1): 88~95, 1981
- 4) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男, 松井克彦: Cefotiam (SCE-963) の体内動態および臨床効果. Chemotherapy 27 (S-3): 192~201, 1979

## CEFMENOXIME (SCE-1365) : SUSCEPTIBILITY, PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFECTS

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, HIROKI UEMURA,  
EINOSUKE ODAGAKI and MASAHIDE SHINOHARA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

KIYOSHI SATO

Central Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Sapporo Teishin Hospital

AKIRA UJIIE, HIROYUKI KUMANO and TOSHIO MIYATA

Tomakomai City Hospital

KATSUHIKO MATSUI

Takikawa City Hospital

MIKIHICO TANGO

Otaru City Hospital

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new cephalosporin antibiotic, has been investigated to give the following results.

As to the susceptibility of cefmenoxime against clinical isolates, a concentration of the drug of 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , an inoculum of  $10^6$  c.p.m, inhibited the growth of 23 strains of 24 *Escherichia coli*, 20 of 24 *Klebsiella pneumoniae* and 24 of 30 *Proteus* sp. All strains of 27 *Staphylococcus aureus* were inhibited at 3.2  $\mu\text{g/ml}$  and 15 of 30 *Pseudomonas aeruginosa* were inhibited at 6.3  $\mu\text{g/ml}$ .

It was more potent than those of cefotiam.

As to the pharmacokinetics, concentrations of the drug were determined in serum and urine of 3 normal adults and 3 patients following 1 g intravenous administration.

The mean peak levels were 117.7  $\mu\text{g/ml}$  after 10 minutes in normal adults and 200~265  $\mu\text{g/ml}$  after 15 minutes in patients.

The half-life in serum was 0.94 hr in normal and 1.14~3.65 hr in renal insufficiency. Urinary recovery for 6 hours was 87% and 14.1~52.5%, respectively.

After one hour drip infusion administration of 1 g of cefmenoxime and cefotiam in 6 healthy male volunteers (cross over test), the peak serum levels were yielded 63.3 and 47.0  $\mu\text{g/ml}$  at the end of infusion, and 9.1 and 1.9  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours after the end of infusion, respectively.

The half-life in serum was estimated to be 0.94 and 0.91 hr, and AUC was 100 and 55.7 ( $\mu\text{g/ml}$ ) hr, respectively.

The mean urinary recovery rates in 5 hours were 82.6 and 75.9%, respectively.

Forty two cases with various infections (16 cases of respiratory tract infections, 22 cases of urinary tract infections and others) were treated with cefmenoxime receiving 1.5 to 4 g per day by mainly intravenous drip infusion.

Clinical responses were excellent in 21 cases, good in 16, fair in 3 and poor in 2.

The overall effective rate was 88.1%.

Eleven cases of 12 *Escherichia coli* and 7 of 10 *Klebsiella pneumoniae* infections were cured.

No side effect was observed in clinical symptoms and laboratory findings.