

Cefmenoxime (SCE-1365) の *in vitro* 抗菌力の検討とその臨床効果

荒井澄夫・小西一樹・西岡きよ・佐藤裕子・丹野恭夫
 本田一陽・坂本正寛・佐藤清記・大野 勲・滝島 任
 東北大学医学部第一内科学教室

新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について抗菌力および臨床使用から次の成績を得た。

1) 抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰から分離された菌株について MIC を測定し、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* に対し強い抗菌力を示すとともに *Pseudomonas aeruginosa* に対しても、多くの菌株に対し小さい MIC を示した。

2) 臨床成績

呼吸器感染症 7 例では著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。その他の感染症 5 例では 3 例に著効、有効 1 例、やや有効 1 例であった。

副作用は GOT, GPT の一過性上昇 1 例、顆粒球減少が 1 例に認められた。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品工業で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質で、グラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示し、とくに *Serratia*, *Klebsiella* にも比較的強い抗菌力を示すことが知られている¹⁾。

われわれは本剤の *in vitro* における抗菌力を検討するとともに、昭和54年4月から昭和55年2月の間に入院した臨床症例に本剤を投与し、その臨床効果および副作用を検討したので報告したい。

I. 抗 菌 力

1. 使用菌株および方法

使用菌株は臨床材料より分離した *Haemophilus influenzae* (50株), *Klebsiella* (63株) および *Pseudomonas aeruginosa* (50株) である。なお、喀痰由来株はすべて定量培養法により 10^7 cells/ml 以上分離された株を実験に供した^{2,3)}。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により行った⁴⁾。増菌培地としては、Tripticase Soy Broth (BBL), 感受性測定培地としては感受性ディスク用培地(栄研)を使用した。接種は 10^6 cells/ml に調整した菌液を用いて、タイピングアパレートによって行った。なお *H. influenzae* の増菌は 3% Fildes enrichment 加 Brain Heart Infusion Broth (Difco) を、測定には 5% BHI 寒天培地を使用した。

2. 実験結果

CMX の *H. influenzae*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* の抗菌力およびその累積百分率を Fig. 1, 2, 3 に示した。

CMX の *H. influenzae* に対する抗菌力は強く $0.2 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で全株の発育を阻止した。対照の Ampicillin (ABPC), Cefotaxime (CTX) に比して抗菌力が強く、特に CTX と比較すると $0.013 \mu\text{g/ml}$ 又はそれ以下の濃度で 44% の *H. influenzae* の増殖が阻止されたのは注目に値する。

CMX の *Klebsiella* に対する抗菌力は CTX とほぼ同様の MIC 分布を示し Cefazolin (CEZ) に比し 50 倍以上の抗菌力を有することが明らかとなった。

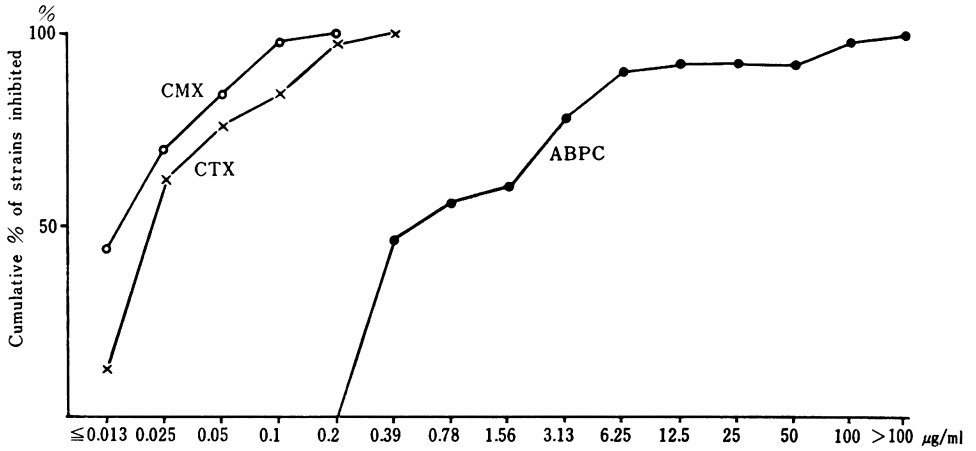
P. aeruginosa に対する抗菌力では CMX はほぼ Sulbenicillin (SBPC) と同様な分布を示した。累積百分率の 75% 阻止で検討すると、CTX に比して 1 管小さい MIC ($25 \mu\text{g/ml}$) であった。

以上のことから本剤は *H. influenzae*, *Klebsiella* に強い抗菌力を有する薬剤であることが示唆された。

II. 臨 床 成 績

本剤を投与した症例および投与方法を Table 1 に一括して示した。すなわち、年齢は 44 歳～89 歳までの男性 8 名、女性 6 名である。疾患別では肺炎 6 例、基礎疾患をとまなう呼吸器感染症 3 例 (chr. bronchitis 1, pulmonary eosinophilia 1, pulmonary aspergillosis 1),

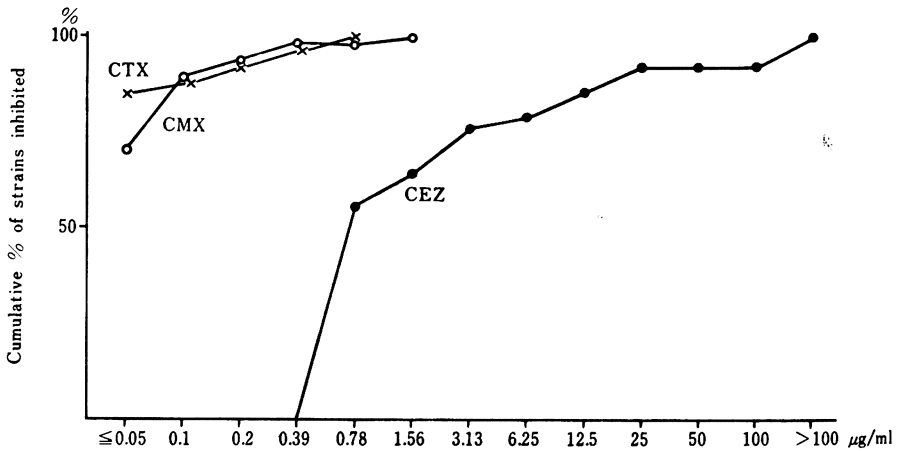
Fig. 1 Susceptibility of respiratory pathogenic *H. influenzae* (50 strains)



CMX	22(※2)	13(※1)	7(※1)	7	1														
ABPC						23	5	2	9	6	1							3*	1*
CTX	6	25(※2)	7(※2)	4	7	1													

Inoculum size : 10⁶ cfu/ml ※ β-lactamase +

Fig. 2 Susceptibility of *Klebsiella* (63 strains)



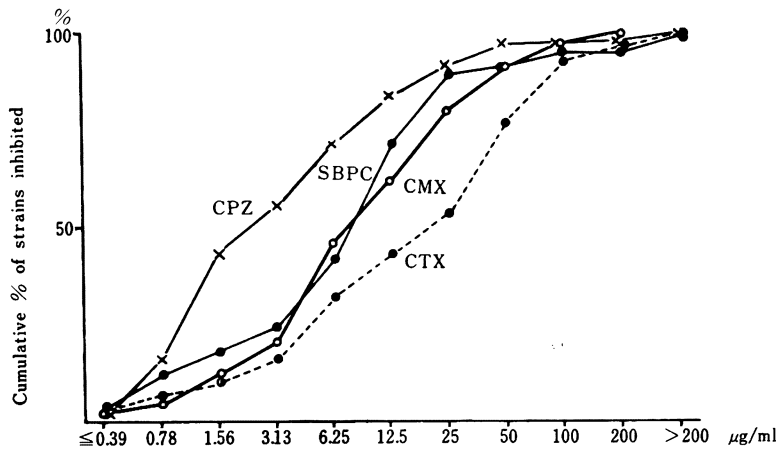
CMX	44	12	3	3	1														
CTX	54	2	2	4	1														
CEZ						35	6	7	2	4	4								5

Inoculum size : 10⁶ cfu/ml

膀胱炎 3 例，胆のう炎 1 例の計 13 例である。起炎菌としては呼吸器感染症では喀痰より 10⁷ cells/ml 以上分離されたものを起炎性有りとして判定した。喀痰，尿より分離された菌は *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Escherichia coli*,

Serratia, *Pseudomonas* などである。

投与方法は主として 1 回量 1~2 g を 5% glucose 液に溶解し，1.5 時間の点滴静注とした。また投与期間は 1 日から 109 日である。また，投与前施行した皮内反応

Fig. 3 Susceptibility of respiratory pathogenic *P. aeruginosa* (50 strains)

CMX	1	1	4	4	13	8	9	6	3	1
SBPC	1	5	3	3	9	15	9	1	2	2
CPZ	1	7	14	6	8	6	4	3		1
CTX		3	2	3	8	6	5	12	8	2

Inoculum size : 10^6 cfu/ml

Table 1 Summary of therapy with CMX

Case	Sex	Age	Diagnosis	Chief complaint		Causative agent		Days administration (Dose/day)	Total dose	Route and administration method
				Before	After	Before	After			
1	m	62	Pneumonia	Cough Sputum	No change	<i>Klebsiella</i> 5×10^8	<i>P. maltophilia</i> 2×10^7	15 (2)	30	d.i. 2 times 1.5 hr.
2	m	54	Pneumonia	Fever	No change	<i>E. coli</i> 5×10^7	N.D.	4 (4)	16	d.i. 2 times 1.5 hr.
3	f	89	Pneumonia	Cough Sputum	No change	<i>A. hydrophila</i> 2×10^5	<i>P. maltophilia</i> 2×10^8	18 (4)	72	d.i. 2 times 1.5 hr.
4	f	76	Pneumonia	Cough Sputum	Unknown	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^8	N.D.	1 (2)	2	d.i. 2 times 1.5 hr.
5	m	62	Pneumonia	Fever, Cough Sputa	Diminished	<i>Klebsiella</i> 1×10^5	$<10^2$	14 (4)	56	d.i. 2 times 1.5 hr.
6	m	62	Pneumonia	Fever, Cough Sputa	Diminished	Unknown		21 (4)	84	d.i. 2 times 1.5 hr.
7	f	71	Chn. bronchitis	Cough Sputa	Diminished	<i>H. influenzae</i> 5×10^8	$<10^2$	14 (4)	56	d.i. 2 times 1.5 hr.
8	f	44	PIE	Cough Sputum	No change	Unknown		29 (4)	116	d.i. 2 times 1.5 hr.
9	m	76	Pulmonary asperillosis	Cough Sputum	No change	<i>P. aeruginosa</i> 4×10^6 <i>Klebsiella</i> 1×10^7	No change	6 (4)	24	d.i. 2 times 1.5 hr.
10	f	76	Cystitis	Fever Proteinuria	Diminished	<i>E. coli</i> 10^5	$<10^2$	10 (2)	20	d.i. 2 times 1.5 hr.
11	m	33	Cystitis	Fever Proteinuria	Diminished	<i>Serratia</i> 3×10^4	$<10^2$	12 (2)	24	d.i. 2 times 1.5 hr.
12	f	89	Cystitis	Fever Proteinuria	Diminished	<i>Serratia</i> 5×10^8	<i>Serratia</i> 3×10^5	28 (4)	112	d.i. 2 times 1.5 hr.
13	m	65	Cholecystitis	Fever	Diminished	<i>E. coli</i> #	Negative	28 (4)	114	d.i. 2 times 1.5 hr.
14	m	33	Pyelonephritis	Fever	Diminished	<i>Klebsiella</i> 10^8	$<10^2$	109 (4)	436	d.i. 2 times 1.5 hr.

はすべて陰性であり、また皮内反応が陽性のため投与を中止した例は認められなかった。

2. 臨床効果判定基準

臨床症状、細菌学的検索、検査成績の推移を考慮し、下記の基準にもとずいて判定した。

著効：3日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの

有効：7日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ起炎菌の明らかな場合、1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの

やや有効：臨床症状、検査成績の改善に7日以上を要し、かつ起炎菌の明らかな場合、起炎菌の完全な消失が認められなかったもの

無効：臨床症状、検査成績の改善が7日以後もまったく認められなかったもの

3. 結果

1) 疾患別の臨床効果

Table 1 に示すように呼吸器感染症9例のうち起炎菌の明らかなものは7例であり、肺炎は5例で有効1例、やや有効2例であり、他の2例は極めて重症例であり判定から除外した (Case 2, 4)。また慢性気管支炎の増悪期で *H. influenzae* が検出されたものでは著効を示したが、Pulmonary aspergilloma に細菌感染を合併したものでは無効であった。原因不明の PIE では臨床症状の改善が認められず無効であった。起炎菌不明のもの2例中1例は有効 (Case 6)、1例は無効 (Case 8) であった。

尿路感染症4例では3例に著効、有効1例であり、他の1例は有効であった。

2) 起炎菌別の効果

Table 2 に示すように著効は *H. influenzae* 感染症1例、*E. coli* 感染症2例、*Serratia* 感染症1例であり、有効例は *Klebsiella* 感染症2例であった。またやや有効として *Achromonas hydrophilia* 感染症1例、*Klebsiella* 感染症1例、*Serratia* 感染症の各1例、無効は *Klebsiella* と *P. aeruginosa* の混合感染の1例であった。

3) 前投与抗生物質との関係

CMX 投与前に使用された抗生物質を Table 3 に示した。前投薬を受けたものは5例であり、起炎菌としては *Klebsiella*, *E. coli* であり、薬剤としては Penicillin 系または Cephalosporin 系であった。これらの症例に CMX を投与したが、2例 (Case 2, 4) は効果判定不能、2例 (Case 1, 3) はやや有効、1例 (Case 9) は無効であった。

4) 副作用

Table 4 に示すように、本薬剤投与前後における肝機能、腎機能を検査するとともに、投与中の発疹、発熱、白血球減少、悪心、嘔吐などの副作用を検討した。GOT, GPTの上昇を認めたのは Case 5, 6 であり、その1日投与量は4gであった。本剤投与中止後、GOT, GPTの改善が認められたので、本剤による軽度の肝機能異常の発現と考えられる。BUN, Creatinineの上昇は全例に認められなかった。

また、Case 13では Hypogranulocytosis (好中球 (桿

Table 2 Summary of CMX effects on clinical symptoms and causative agents

Micro organisms	Case No.	Dose g/day	Reduction of symptom (days)	Reduction of organisms (days)	Results of clinical trials
<i>Klebsiella</i>	1	2	No change	7	Fair
<i>E. coli</i>	2	4	*	*	*
<i>Achromonas hydrophilia</i>	3	4	No change	7	Fair
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	*	*	*
<i>Klebsiella</i>	5	4	7	7	Good
<i>H. influenzae</i>	7	4	5	5	Excellent
<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	9	4	No change	No change	Poor
<i>E. coli</i>	10	2	3	5	Excellent
<i>Serratia</i>	11	2	10	10	Poor
<i>Serratia</i>	12	4	4	7	Excellent
<i>E. coli</i>	13	4	4	7	Excellent
<i>Klebsiella</i>	14	4	7	7	Good

* : Unknown

Table 3 Summary of the antibiotics before administration of CMX

Case No.	Drug used before CMX administration	Administration of other antibiotics		Causative agents	Clinical effects	Bacteriological agent
		Dose/day	Duration			
1	CTX	4g	6days	<i>Klebsiella</i>	No	No
2	SBPC GM	10g 100mg	13days 8days	<i>E. coli</i>	No	No
3	CTX	4g	7days	<i>Achromonas hydrophilia</i>	No	No
4	CET	4g	10days	<i>P. aeruginosa</i>	No	No
9	ABPC	4g	10days	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	No	No

Table 4 Laboratory findings

Case No.	Days administration (dose/day)	Total dose (g)	Hepatic function						Kidney functione				Others
			GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	15days (2g)	30	23	20	6	7	7.0	7.1	32	33	0.8	0.7	—
2	4days (4g)	16	16	nt	10	nt	5.0	nt	25	nt	0.6	nt	—
3	18days (4g)	72	39	21	10	6	5.3	6.0	22	14	0.7	0.6	—
4	1days (2g)	2	13	nt	15	nt	6.2	nt	18	nt	0.6	nt	—
5	14days (4g)	56	31	49	18	26	6.5	6.6	14	19	1.0	0.9	—
6	21days (4g)	84	15	58	7	35	7.5	6.7	10	9	0.8	0.5	—
7	14days (4g)	56	12	18	5	12	8.2	7.8	10	10	0.7	0.6	—
8	29days (4g)	116	15	21	8	15	6.4	6.9	13	15	0.7	0.8	—
9	6days (4g)	24	25	—	38	—	6.0	—	nt	—	nt	—	—
10	10days (2g)	20	22	26	10	15	9.5	12.1	25	29	1.1	1.4	—
11	12days (2g)	24	12	31	22	21	19.5	16.1	nt	nt	nt	nt	—
12	28days (4g)	112	15	10	2	2	5.1	4.6	16	8	0.4	0.4	—
13	23days (4g)	108	25	26	38	35	6.0	5.8	15	13	0.8	0.7	Hypogranulocytosis
14	109days (4g)	56	15	17	16	19	9.8	10.1	16	13	1.6	1.8	—

GOT, GPT : Karmen units, Al-P : Kind-King method

BUN : Diacetylmonoxime method (mg/dl) Creatinine : Jaffe method (mg/dl)

B : Before, A : After Others : Exanthem, Fever, Leukopenia, Nausea, Vomiting

状) 10→15, 好中球 (分節) 55→5, リンパ球26→72, 単球4→10, 白血球5,200→2,900) が認められたが, 本剤投与中止後5日目には回復した (白血球数5,900)。他の薬剤は関与していないことから, 本剤によることが強く示唆された。

なお, 投与中には悪心, 嘔吐などの自覚症状を認めず, 発疹, 発熱などの症状も認められなかった。

III. 考 察

1. 抗菌力

CMX は *H. influenzae*, *Klebsiella* に特に強い抗菌力を有することが明らかにされた。これらの菌は近年

呼吸器感染症においても, その重要性が増大しつつあり⁵⁾, 本剤はこれらの菌種に有効な Cephalosporin 系抗生物質として, その存在は大きな意義を有するものと考えられる。また *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有することは注目に値する。すなわち, 慢性呼吸器感染症の起炎菌として, *H. influenzae* がしばしば重要視され, これに対して化学療法が施行されるが, 本疾患では時として *P. aeruginosa*, *Serratia* などへの菌交代現象が認められるが, 本剤はこれらの菌種にも高い抗菌活性を示すことから, 本剤の化学療法施行中, 菌交代現象の頻度は少ないものと推察される。

2. 臨床

主として呼吸器感染症に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。呼吸器感染症のうち、とくに *H. influenzae* に起因するものでは本剤は有効に作用した。本剤使用中に *P. maltophilia* への菌交代現象を示したのは2例であった (Case 1, 3)。

起炎菌別の有効性では *in vitro* の抗菌力とほぼ一致した成績を示したが、*Klebsiella* が起炎菌と推定された4例中3例に菌の消失が認められ、2例に臨床症状の改善が認められたのは特筆に値する。

副作用は1例に Hypogranulocytosis が認められ、本剤の投与が中止された (Case 13)。本症例は骨髄穿刺による検索も行われ、薬剤による Hypogranulocytosis が示唆された。本剤投与前後関係より CMX によるものと推定されたが、投与中止により、検査成績の改善が認められた。GOT, GPT の上昇は Case 5, 6 で認められたが、本例は同一患者で二度にわたり投与されたものである。投与中止後検査成績はすみやかに回復した。

その他の症例では、自覚的、他覚的副作用の発症は認

められず、とくに長期間109日 (総投与量436 g) 投与されたものでも、何ら副作用は認められなかった。

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 Disease* 1: 264~266, 1980
- 2) 中村 隆, 松本慶蔵, 伊藤政志, 齊藤順治, 籠野静香, 荒井澄夫: 慢性肺気腫を中心とした肺, 気管支疾患の喀痰細菌叢とその定量的長期観察。総合臨床14: 985, 1965
- 3) 西岡きよ: 喀痰の一般細菌検査・検査と技術。Vol. 7, No. 3, 1979
- 4) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 5) 荒井澄夫: 呼吸器感染症。臨床医, Vol. 3, No. 7, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFMENOXIME (SCE-1365)

SUMIO ARAI, KAZUKI KONISHI, KIYO NISHIOKA, YUKO SATO, YASUO TANNO,
ICHIYO HONDA, MASAHIRO SAKAMOTO, SEIKI SATO, ISAO ONO and TAMOTSU TAKISHIMA
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Laboratory and clinical investigations of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) were as follows:

1) Susceptibility of clinically isolated strains to cefmenoxime was tested by agar plate dilution method and compared to susceptibility to ampicillin, cefotaxime, cefoperazone, sulbenicillin and cefazolin. The minimum inhibitory concentrations of cefmenoxime for *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* were between 0.013 to 0.39, 0.05 to 1.56, and 0.39 to 200 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

2) Among 14 patients treated with cefmenoxime for respiratory tract (9 cases) and other infections, clinical results were effective in 7 cases. No side effects clearly due to this drug were observed except 2 cases of increased GOT and GPT one patient and one case of hypogranulocytosis. These side effects were immediately turned to normal level after the stopping of cefmenoxime