

Cefmenoxime (SCE-1365) に関する研究

三輪 史朗・国井 乙彦

東京大学医科学研究所内科

深谷 一太

東芝林間病院

新しいセファロスポリン系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について検討を行った。臨床材料分離各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力の検討では、とくに大腸菌・クレブシエラに対してすぐれていた。

肝障害ラットに対して投与したときの胆汁中排泄を、正常ラットと比較すると、最初は正常群より胆汁中濃度が高かったが、その後は低めに経過した。

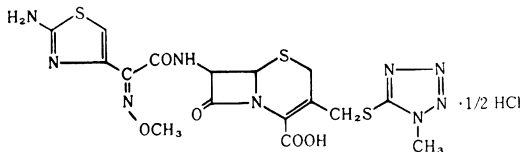
臨床的には、原因菌不明の肺炎膿症の1例に、1日2g 14日間点滴静注し、有効と判定した。

まえがき

武田薬品中央研究所にて開発された新合成セファロスポリン剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は、各種グラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を有する抗生物質であることが知られた¹⁾。その構造式は Fig. 1 に示すようであり、近年開発された Cephalosporin (CEPs) である Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD), Cefoperazone (CPZ), 6059-S さらに YM-9330 などと同じく Tetrazole-thiomethyl 基を3位側鎖に有し、7位側鎖には、Cefotaxime (CTX) と同一の Aminothiazole 基を有し、CTM, Ceftizoxime (CZX) ともきわめて類似した構造となっている。両側鎖構造はともすぐれた抗菌作用を与える基であり、このことから本剤のすぐれた性質がうかがわれる。

本剤について、私どもの行った検討成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CMX



1. 感受性試験

医科研付属病院において、臨床材料から分離されて、原因菌と考えられた各種グラム陰性桿菌について、本剤に対する感受性を日本化学療法学会法に準じて、ブイオン(栄研)一夜培養原液と、その100倍ブイオン希釈液

とを1白金耳宛、HI 寒天平板(栄研)に接種し、一夜培養して測定した。

その成績は Table 1 のようで、大腸菌・クレブシエラの多くの株に対してすぐれた抗菌力を示した。プロテウスに対しては幅広く分布した。緑膿菌に対する抗菌力

Fig. 2 Correlogram between MICs of CMX and CEZ

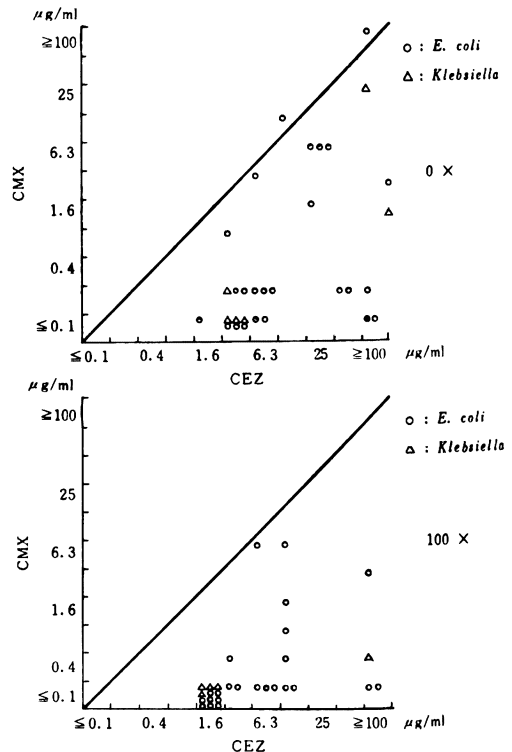


Table 1 Susceptibility of clinical isolates of gram negative bacilli to CMX

	No.	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100 (μg/ml)
<i>E. coli</i>	27	0× 100×	3 6	5 12	9 3	2 2	2 1	1 1	1 2	3	1	1		1	
<i>Klebsiella</i>	8	0× 100×	1 3	2	1 2	2				1	1	2			
<i>P. aeruginosa</i>	28	0× 100×	1					1	1	1	2 6	6 7	4 8	8 3	8
<i>Proteus</i>	11	0× 100×	2 2			2			1 1			2 1	1 2	2	3
<i>Serratia</i>	3	0× 100×			1	1				2		1			
<i>Enterobacter</i>	1	0× 100×					1			1					

はやや弱いようであった。

大腸菌とクレブシエラについて、Cefazolin (CEZ) との感受性相関をみる事ができたものを Fig. 2 に示す。上段はブイヨン-夜培養原液接種時、下段はその100倍希釈液接種時の MIC について示す。両者において、明らかに本剤が CEZ より優れていることが示されている。

2. 肝障害ラットにおける血中濃度および胆汁中、尿中排泄

四塩化炭素を 1 ml/kg 3 日間 1 群 5 匹の体重 300 g 前

Table 2 Serum levels, biliary and urinary excretion of CMX in rats (40 mg/kg i.m.)

		Control n=5		CCl ₄ , 3d n=5	
Serum level μg/ml	1 h	17.5		25.4	
	2 h	19.7		17.3	
	4 h	15.3		9.8	
Biliary level and cumulative excretion		μg/ml	%	μg/ml	%
	1 h	255.9	1.4	454.3	3.1
	2 h	609.8	3.3	457.7	6.1
	3 h	652.7	5.3	374.7	7.5
	4 h	486.6	7.4	114.9	8.2
Urinary level and cumulative excretion		μg/ml	%	μg/ml	%
	6 h	3001	18.2	4036	39.9
	24 h	217	24.6	334	55.7

後の Wister 系雄ラットに筋注して肝障害を作成した。これらのラットに、翌日正常ラット 5 匹とともに、CMX 40 mg/kg 筋注したのち、経時的に採血し、胆汁は総胆管カニューレにより、尿はメタボリックケージを

Fig. 3 Serum levels, biliary and urinary excretion of CMX in rats (40 mg/kg i.m.)

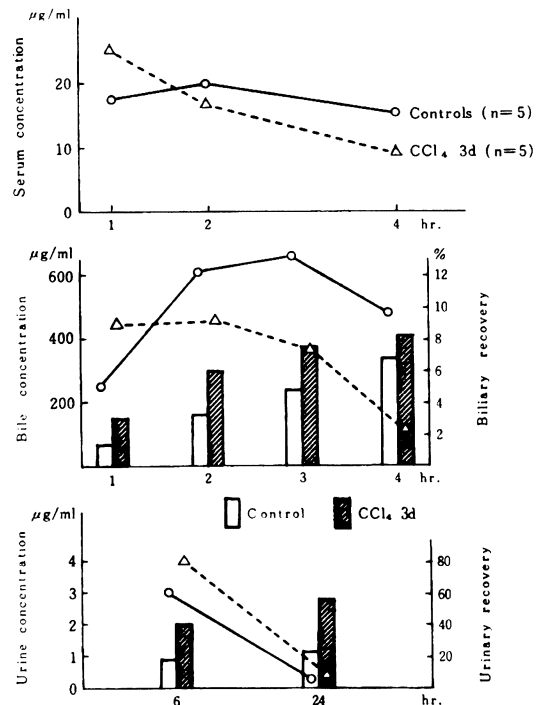
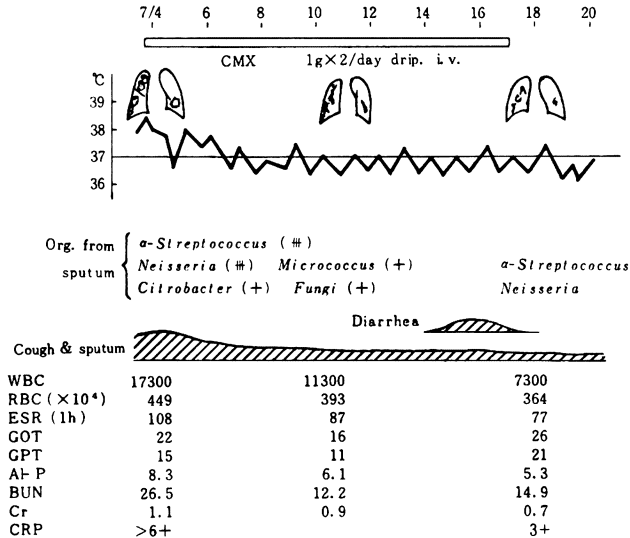


Fig. 4 S.N. 64yr m. pulmonary suppuration



用いて採取した。

濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とし、DST 寒天 (diagnostic sensitivity test agar, pH 7.4, Oxoid) を用いた薄層カップ法またはペーパーディスク法により行った。標準曲線は pH 7.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液を用いて薬剤を溶解して作成した。

その成績を平均値で Fig. 3, Table 2 に示す。肝障害群では血中濃度の 1 時間値がやや高く、2, 4 時間値がやや低かった。胆汁中濃度は 1 時間値が正常群より高く、2, 3, 4 時間値は低かった。4 時間までの排泄量は肝障害群の方が大きかった。尿中排泄も肝障害群の方が多かった。

3. 臨床例

医科研病院に 54 年 7 月入院した 64 歳男子の肺化膿症の 1 例に使用した。本剤 1g 宛 1 日 2 回、リンゲル液 300 ml に溶解し、約 1.5 時間かけて点滴静注し、14 日間施行した。

入院時、空洞が多発性にとめられ、咳・痰が著しかった。喀出痰の細菌学的検査は、嫌気性培養をもふくめて行ったが、原因菌と決定できるものはみとめられなかった。

その経過は、Fig. 4 のようで、終了時 X 線写真上空洞は 1 個を残す程度となり、臨床症状も軽快し、有効と判定された。

投与開始 12 日目頃より、1 日 1~2 回の下痢が 2 日間

みられたが、投与継続中に消失した。薬剤との関連は不明であった。

臨床検査値で、当初赤血球数 449 万であったものが、投与終了翌日 364 万、Ht 45% であったものが 35%、Hb 15.1 g/dl が 12.1 g/dl とそれぞれ低下した。これは入院前存在した体液濃縮の解除によるものと考えた。

4. 考 察

本剤は次々と登場した。いわゆる第 3 世代 CEPs のほとんどのもので、3 位ないし 7 位側鎖の何れかが共通ないしきわめて類似した構造を有している。本剤の有する抗菌力・体内動態のそれらの物質との類似性がうかがわれるところであろう。

しかも 3 位の共通性よりも、7 位の共通性が、抗菌スペクトルのパターンにより多く類似性をもたらしているようにみえた。

急性肝障害ラットに対する本剤投与時の成績を、CTM 投与時の成績²⁾と比較すると、胆汁中排泄はやや本剤の方が少いようであった。ヒトの胆汁中排泄の比較では、CTM と cross over してほとんど差のない成績であり、CEZ よりかなり高い濃度をうることが報告されている³⁾。

私どもの臨床例は 1 例にすぎなかったが、その有効性は充分報告されている³⁾ ところであり、本剤も他の第 3 世代の CEPs の間に伍して、その存在が認められるであろう。

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) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 小松 喬, 岩田 晃一郎 : Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 241~245, 1979
- 3) 清水喜八郎, 五島瑛智子, 齊藤 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

STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365)

SHIRO MIWA and OTOHIKO KUNII

Department of Internal Medicine, Institute of Medical
Science, University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Toshiba Rinkan Hospital

Antibacterial activity of cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new antibiotic of cephalosporin derivative, against clinical isolates of a variety of gram-negative bacilli, was tested, showing excellent activity especially to *E. coli* and *Klebsiella* among them.

Biliary excretion of cefmenoxime in rats with liver injury was higher initially and followed lower thereafter than that of control rate.

Clinically one case of lung suppuration with unknown etiological agent was treated in dose of 2 g per day b.i.d. for 14 days using 1.5 hour drip infusion. This case was judged as effective.