

## 呼吸器感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討

小林宏行・高村光子・河野浩太

高村研二・北本 治

杏林大学医学部第一内科呼吸器

慢性気管支炎20例、肺炎2例に対して Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) 1回 1g, 1日2回点滴静注による臨床効果を観察した。

その結果、慢性気管支炎20例中著効1例、有効13例、無効6例、有効率70%、肺炎2例中著効1例、有効1例であった。

また、本剤によると思われる副作用は、発熱を伴った発疹1例、下痢1例、GPT 上昇1例、GOT、GPT 上昇1例であった。前2例は本剤を中止することにより愁訴は消滅しかつ、後遺症の残存は示されなかった。

検査値異常は本剤を中止することなく治療目的達成まで用いたが、本剤投与完了1週間後の時点でいずれも正常化した。

以上より、本剤は呼吸器感染症とくに複雑性要因を有する慢性気道感染においても有用性が示唆され、今後この領域での検討に充分価する抗生剤であると考えられた。

## I. はじめに

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品工業が開発した新しいセファロsporin系抗生物質であり、 $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示すとされている。すなわち、しばしば呼吸器感染症の原因菌となるグラム陽性菌をはじめ、とくにグラム陰性菌において、インフルエンザ桿菌、肺炎桿菌、緑膿菌および大腸菌などに対して幅広い抗菌力を有することも *in vitro* の成績から知られている<sup>1)</sup>。

かかる特徴を背景に、著者らは呼吸器感染症のうちでも成因が比較的複雑とされている慢性気管支炎の感染性再燃例を中心に本剤の臨床的效果を検討した。

## II. 方 法

慢性気管支炎の感染性再燃例および肺炎症例を対象とした。これらに対して本剤1.0g を朝夕2回、原則として生食水300ml に溶解し2時間かけた点滴静注を7~14日間施行した。またその前後における臨床症状、検査所見などを観察した。臨床効果の判定は連続投与が終了された時点でこれを行った。

## III. 成 績

## 1. 集積された症例の背景 (Table 1, 2)

26~72歳までの計22例が集積された。うち、慢性気管支炎20例、肺炎2例であった。

このうち、本剤投与直前に他の抗生物質が使用されており、これら無効のため本剤が試みられた症例は11例(症例番号に○印を付与)であった。その内訳は、症例1 Talampicillin (TAPC)、症例2 Amoxicillin (AMPC)、症例4 Cefmetazole (CMZ)、症例6 Sulbencillin (SBPC)、症例8 SBPC、症例10 AMPC、症例13 Cefotaxime (CTX)、症例15 CMZ、症例16 Cefoperazone (CPZ)、症例17 AMPC、症例20 CMZ であった。

また、本剤使用前に喀痰中より分離された推定起炎菌(表中○印)は10株であり、*Staphylococcus aureus* 1、*Haemophilus influenzae* 2、*Klebsiella* 2、*Pseudomonas aeruginosa* 4、*Escherichia coli* 1 であり、他の12例については起炎菌は不明であった。

投与期間は、臨床効果判定日と同一であるゆえ、臨床効果の欄にこれを記入した。

## 2. 臨床症状、所見の変化

## 1) 細菌学的効果 (Table 1, 2, 3)

推定起炎菌10株についてみると、*S. aureus* 1株中消失1株、*H. influenzae* 2株中消失2株、*Klebsiella* 2株中消失2株、*P. aeruginosa* 4株中減少3株、消失1株、*E. coli* 1株中消失1株であった。また菌交代症として *Acinetobacter* 1株がみられた(症例20)。

Table 1 Chronic bronchitis treated with 2.0 g daily dose of CMX

No.	Case	Organism	Sputum	Fever	Chest X-ray	≥2000 W.B.C	Pao2	GOT/GPT	BUN/Creat.	Side effect	Clinical effect
①	S. K. m, 29	◦ <i>P. aeruginosa</i> †† <i>P. aeruginosa</i> ††	†† ††	†† +	III	12300 10400	53 46	34/29 30/31	19/1.1 19/1.1	Diarrh	7d(-)
②	S. S. m, 69	N.S. <i>Candida</i> -	†† +	+ -	II	9100 7600	61 81	24/19 26/18	16/0.8 14/0.4	(-)	14d(+)
3	K. M. f, 64	N.S. N.S.	+ -	+ +	IV	7100 6300	51 50	24/18 22/17	18/0.9 17/0.6	(-)	12d(+)
④	A. S. f, 62	◦ <i>Klebsiella</i> †† <i>A. faecalis</i>	†† +	†† -	II	10800 6300	63 71	38/24 26/19	17/0.9 19/1.0	(-)	14d(+)
5	T. C. f, 45	◦ <i>H. influenzae</i> †† N.S.	†† +	- -	I	9900 8100	46 72	34/26 19/16	14/0.8 13/0.4	(-)	14d(+)
⑥	O. S. f, 62	◦ <i>P. aeruginosa</i> †† <i>P. aeruginosa</i> +	†† +	+ +	III	10200 8100	74 71	25/23 28/24	21/1.0 19/0.9	(-)	7d(-)
7	K. M. m, 64	N.S. N.S.	†† +	+ -	II	6900 6300	59 73	- 21/16	- 24/0.6	(-)	14d(+)
⑧	H. T. f, 58	◦ <i>E. coli</i> †† <i>A. faecalis</i> +	†† +	+ -	II	8100 5600	66 82	34/29 45/39	18/0.9 19/0.6	GOT ↑ GPT ↑	14d(+)
9	K. M. f, 64	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i> +	†† ††	†† -	III	8600 10300	61 64	19/14 18/13	19/0.8 16/0.9	(-)	14d(+)
⑩	O. M. m, 61	◦ <i>P. aeruginosa</i> †† <i>P. aeruginosa</i> +	+ +	+ -	II	7800 6900	66 79	23/16 21/18	14/0.6 11/0.6	(-)	14d(+)
11	Y. H. m, 54	◦ <i>Klebsiella</i> †† N.S.	†† -	+ -	I	9300 4600	76 92	16/11 15/9	16/0.8 14/0.5	(-)	14d(†)
12	W. S. f, 54	◦ <i>H. influenzae</i> †† N.S.	†† ††	+ +	III	11300 8100	84 79	21/23 26/28	19/1.1 18/0.9	(-)	4d(-)
⑬	N. M. m, 56	N.S. -	+ +	+ ††	III	9100 9800	72 68	19/19 24/28	16/0.4 14/0.5	Rush	4d(-)
14	K. S. m, 63	N.S. -	†† +	+ -	II	8100 4300	72 84	41/61 34/43	17/0.8 16/1.1	(-)	9d(+)
⑮	E. H. f, 26	◦ <i>S. aureus</i> †† <i>P. aeruginosa</i> +	†† ††	- -	II	8200 6300	69 71	14/8 11/6	21/0.9 17/0.6	(-)	10d(-)
⑯	F. T. f, 72	<i>Serratia</i> †† <i>S. aureus</i> +	†† +	+ -	II	14300 6100	62 79	34/21 32/26	19/1.1 22/1.0	(-)	14d(+)
⑰	U. K. m, 61	N.S. N.S.	+ +	- -	II	7900 7600	59 74	14/11 13/8	16/0.5 16/0.6	(-)	12d(+)
18	A. M. m, 41	N.S. -	†† +	+ -	II	10300 8100	- -	23/26 21/17	19/0.4 15/0.4	(-)	8d(+)
19	T. T. f, 71	N.S. -	†† +	†† -	III	9100 4300	54 69	24/21 28/66	16/0.5 14/0.7	GPT ↑	7d(+)
⑳	Y. Y. m, 60	◦ <i>P. aeruginosa</i> + <i>Serratia</i> + <i>Acinetobacter</i> ††	+ ††	+ ††	III	10600 11900	61 64	29/26 31/24	23/1.3 21/1.4	(-)	7d(-)

Table 2 Pneumonia-treated with 2.0 g daily dose of CMX





Case	Organisms	Duration Fever	Sputum	X-ray	WBC	ESR	Pao <sub>2</sub>	GOT/GPT	BUN/Creat	Side effect	Clin. effect
Y.M 42 m	n . s " . s	++ -	++ -	 	15300 6100	34 21	64 82	22/18 2-/19	18/0.5 16/0.6	-	10d(+)
O.S 52 m	n . s " . s	+ -	+ -	  4d.	11200 6300	26 19	78 /	13/10 16/11	21/0.8 17/0.8	-	7d(++)

Table 3 Changes in organisms in sputum

	Number	Eradicated	Decreased	Unchanged	Super infection
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	2	2			
<i>Klebsiella</i>	2	2			
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	3		
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>Acinetobacter</i>	0				1

Table 4 Changes in clinical symptoms and findings in chronic bronchitis

	0	I	II	III	IV	?
Sputum		2	11	6	1	
Fever	3	11	1	3	2	
Chest x-ray		2	10	8		
WBC	4	8	4	4		
CRP		4	10	3		3

2) 各個症状, 所見別にみた変化 (Table 1, 2 および 4)

本剤使用前に比較して使用直後の時点での各個所見の変化を観察した。各症状, 所見とも, 当初から有意性が示されなかったものを「0」, 当初に存在し使用後完全に消失したものを「I」, 有意改善したものを「II」, 不変を「III」, 悪化「IV」, 不明を「?」として表した。

喀痰量は 50 ml 以上を卍, 10 ml 以下を+, その中間を≡とした。慢性気管支炎例において使用前20例中全例に喀痰はみられたが, 本剤使用により消失 2例10%, 有

意改善10例50%, 不変 8例40%, であった。また肺炎例では 2例中 2例に消失がみられた (Table 2)。

発熱は, 38°C以上を≡, 37°C台を+, 37°C以下を一として記載し, 投与前後を比較して 1°C以上の増減をもって有意変化とした。慢性気管支炎例20例中当初より平熱であった 3例を除き17例についてみると, 平熱化11例65%, 1°C以上低下したが平熱化しなかったもの 1例 6%, 不変 3例18%, 1°C以上上昇したものの 2例12% (症例13, 20) であった。なお症例13は同時に発疹もみられ副作用としての発熱と解された。また, 肺炎例においては 2例中 2例とも平熱化が示された。

胸部X線所見については, 全例に有意所見がみられた。消失したものを I, 陰影が残存するが有意の改善を示したものを II, 不変 III, 有意な悪化を IV と判定した。慢性気管支炎20例中 I は 2例10%, II は10例50%, 不変 6例30%, IV は 1例10%であった。

白血球数は 8,000/mm<sup>3</sup> 以上を有意所見とし, 本剤使用後正常化したもの I, 2,000 以上低下したものを II, 変動が2,000未満のもの III, 2,000以上増加したものを IV とした。慢性気管支炎20例において当初より白血球数が正常を示した 4例を除き16例についてこれを見ると正常化 8例50%, 有意改善 4例25%, 不変 4例25%であった。

Table 5 Clinical effects  
(Chronic bronchitis)

	Cases	Excellent	Good	Un- changed	Efficacy
C.B.	20	1	13	6	75%
Pneumonia	2	1	1		100%

肺炎例は2例中2例が正常化した。

CRP については、±以下を正常、2段階以上の改善をⅡとしてこれを観察した。慢性気管支炎例において当初全例が陽性化していたが、このうち正常化したもの4例20%、有意改善10例50%、不変3例15%、また追跡不能例3例15%であった。肺炎例においては2例中2例が陰性化した。

### 3. 総合臨床効果 (Table 5)

以上あげた各個症状、所見のすべてが7日以内に改善したものを著効、当初の有意所見のうち、2項目以上のものが不変あるいは悪化したものを不変、その中間を有効として本剤の効果を観察した。

かかる基準で判定すると、慢性気管支炎の感染性再燃例20例中著効1例5%、有効13例65%、不変6例30%であり、有効率は70%であった。

また、肺炎例では2例中それぞれ著効1例、有効1例であった。

### 4. 副作用 (Table 1)

#### 1) 愁訴について

本剤投与中、発熱を伴った発疹1例(症例13)、下痢1例(症例1)がみられた。症例13は本剤投与4日後発熱39℃と上昇し、同時に全身に発疹がみられ本剤投与は中止された。以後ステロイドおよび対症療法により1日後発熱は平熱化し、発疹は7日後に消退した。症例1は、本剤投与5日後より腹痛を伴った下痢を訴え、この愁訴発現より2日後に本剤投与は中止され、さらに2日後これらの愁訴は消退した。なお本症においてはクロストリジウムの検索はなされなかった。

#### 2) 臨床検査値の異常

症例8において GOT, GPT の上昇、症例19において GPT の上昇がみられた。いずれも愁訴としての訴えはなく、原病の治療目的を達成するまで本剤は投与された。これら値は本剤の投与が完了した1週間後にいずれも正常値に復した。いずれも一過性の軽度のものであった。

## IV. 考 案

CMX は、 $\beta$ -lactamase 抵抗性であり、かつ緑膿菌に

対してもその抗菌性があるとされている。

血中濃度は1gを1時間かけて点滴した場合、そのピークは1時間で60  $\mu\text{g/ml}$  におよぶとされている<sup>2)</sup>。肺への移行性は、ラットによる動物実験の臓器移行性の成績によると、100mg筋注した場合、ピークは30分あり、血中で50.7  $\mu\text{g/ml}$  に対して、腎233.3  $\mu\text{g/g}$ 、肝33.0  $\mu\text{g/g}$  に対し肺は24.2  $\mu\text{g/g}$  であり<sup>2)</sup>、この成績からみると肺への移行性は血中濃度に比し比較的良好といえよう。

本剤の抗菌性を含め、これら一連の実験成績からヒトの呼吸器感染症に対する有用性もある程度期待できるものと考えられる。

今回、臨床試験で対象とした症例は、慢性気管支炎がその大多数を占め、かつ、前治療による無効例であったことも含めてかなり背景が複雑であった対象集団といえよう。

一般に慢性気管支炎の感染は、その初期は比較的除菌しやすいインフルエンザ菌などによるものが多いが、再燃を反復した例においては菌側因子は緑膿菌なども含めて複雑化する例が多く、かつ肺胞気道系の器質的変形と相まって症例は一般に難治性であることが少なくない。現在までの治験成績をみても、例えば比較的嚴重に行われた二重盲検比較試験においても、その効果はCTX 69.6%、CEZ 53.2%<sup>3)</sup>、CPZ で63.6%、CEZ 40.4%<sup>4)</sup>と肺炎での70~80%に比し、決して良好な成績は得られていない。もちろんこれらは、判定基準の差によるものであろうが、今回かかる難治性要因を含んだ例での有効率70%という数値は、かかる領域における本剤の有用性がさらに検討されるに十分な成績といえよう。

一方、緑膿菌に対して本剤の抗菌性は $10^6$ 接種で、12.5  $\mu\text{g/ml}$  にそのピークがみられ(約40%の菌株)、ある程度、その有用性も期待できるようにみえたが<sup>5)</sup>、今回著者らの臨床成績からは、緑膿菌感染症4例中消失1例、減少3例という成績であり、決して満足できる結果ではなかった。このことは、今後本剤の Dose-up の問題、あるいは投与法の工夫などを含めてさらに検討すべき課題であると考えられた。

また、菌交代症として *Acinetobacter* による再燃が1例みられた。これらいわゆる緑膿菌を除く、ブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌への菌交代症は、呼吸器感染症における広域抗生剤の頻用にともない増加する傾向がみられ、院内感染源としても漸次重要な位置を占めつつある<sup>6)</sup>。

しかしながら、これらはもともと弱毒菌であり、比較的早期に適切な抗生剤を用いることにより、たやすく除菌される傾向にあり、現在のところ呼吸器感染症におけ

る重要な意義を有するというものではないが、抗生剤の広域化とともに留意すべきことであり、本剤使用にあたって、この点を充分念頭におくべきであろう。

副作用について、今回の治験では、少なくとも重症なものなどはみられなかったが、下痢が1例みられており、本剤が胆汁への移行もよいことから、将来、偽膜性腸炎の出現などには充分注意する必要があると考えられた。

### 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) 清水喜八郎, 五島瑳智子, 斉藤 篤, 松本慶蔵, 石神襄次, 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
- 3) 小林宏行, 他 (45施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 54 (9): 471~517, 1980
- 4) 中川圭一, 他 (50施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する Cefoperazone (T-1551) と Cefazolin (CEZ) の二重盲検法による薬効比較試験成績 (第2報). *感染症学雑誌* 54 (12): 798~835, 1980
- 5) 小林宏行, 他: 院内感染. *現代医療* 12: 9, 1980
- 6) 小林宏行, 他: 慢性呼吸器感染症におけるブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌の意義. *MEDIC* 15: 3, 1980

## CLINICAL EVALUATION OF CEFMENOXIME (SCE-1365) IN THE FIELD OF RTI

HIROYUKI KOBAYASHI, MITSUKO TAKAMURA, KOTA KONO,  
KENJI TAKAMURA and OSAMU KITAMOTO

Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) was administered to 20 chronic bronchitis patients and 2 pneumonia patients daily 2 g d.i. by intravenous drip infusion.

In 20 chronic bronchitis cases, 1 case responded excellently, 13 cases effectively and 6 cases poorly to cefmenoxime treatment. In 2 pneumonia cases, 1 case excellently and the another effectively responded.

Regarding side-effect, eruption with fever was noticed in one case and diarrhea in the other one case, both of which were disappeared after the discontinuation of cefmenoxime administration. Regarding the abnormal change of laboratory finding, elevation of GOT value was noticed in one case and simultaneous elevation of GOT and GPT value was noticed in the other one case. In both cases, the administration of cefmenoxime was continued and the value was returned to normal one after one week of the completion of the administration.

Thus, it is suggested that cefmenoxime is an useful drug for the treatment of RTI especially complicated chronic RTI, and further evaluation in this field may be worthwhile.