

Cefmenoxime (SCE-1365) の内科領域における治療経験

進藤邦彦・室橋光宇・本村茂樹・福村基典
 蘇 鴻偉・松村恵理子・伊藤 章・福島孝吉
 横浜市立大学医学部第一内科学教室
 神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子
 横浜市立大学中換細菌部

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を臨床的に内科領域感染症に用いて、次の結論が得られた。

- ① *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* について非常に強い抗菌力を有し, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter anitratus* に対しても Cefotaxime や Cefoperazone とほぼ同等の抗菌力を有していた。
- ② 臨床的には呼吸器感染症 7 例, 敗血症 3 例, 不明熱 2 例, 胆嚢炎 1 例, 計 13 例に用いて, そのうち 7 例に有効で, 全体として有効率 53.8% であった。
- ③ 副作用として, 自覚的にも, 他覚的にも特記すべきものはみられなかった。

以上の結果から, Cefmenoxime は重篤な副作用もなく内科領域感染症に有用な化学療法剤になり得ると思われる。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は, すでに第 26 回日本化学療法学会総会で臨床的評価をうけている Cefotiam (CTM) を基本骨核としたもので, Cefotiam に比しより強い β -lactamase 抵抗性を持ち, *Serratia* にまで抗菌スペクトラムの拡大した, いわゆる第三世代に属する合成セファロスポリン剤である¹⁾。今回本剤を臨床的に用いる機会を得たので内科領域各種感染症に投与し, その臨床成績, 副作用, 臨床検査値への影響について検討するとともに, 臨床分離株の各種抗生剤についての MIC も検討した。さらに一例ではあるが気管支拡張症例に対し, 気管内注入および点滴注入を施行し, その吸収排泄についても検討した。

I. 研究方法

1) 試験管内抗菌力

臨床分離株 *Escherichia coli*, 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Serratia marcescens* 19 株, *Pseudomonas aeruginosa* 19 株, *Pseudomonas cepacia* 10 株, *Acinetobacter anitratus* 10 株について CMX, Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), Cefuroxime (CXM), Cefazolin (CEZ), に対する MIC を化学療法学会法により測定した。接種菌量は 10^6 /ml のみで行った。

2) 気管内注入²⁾と点滴投与後の呼吸排泄

1 日量 50 ml 以上喀痰のでる気管支拡張症患者を用い

CMX 500 mg を, 気管内注入および点滴により cross over にて投与し, 血清, 尿, 喀痰を定期的に採取し, *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いる薄層カップ法により濃度を測定した。点滴は CMX 500 mg をソリタ T₃ 200 ml に溶解し 30 分間で点滴し, 定期的に喀痰を採取した。また, 同一患者で同量を 10 ml の蒸留水に溶解し, オムニカインで麻酔しながら気管内へ注入し, 同様に喀痰を採取した²⁾。喀痰採取とともに尿, 血清を採取した。

3) 臨床的検討

当内科入院中の各種感染症患者 13 名に本剤を投与し, 治療効果, 細菌学的効果, 副作用についても検討した。さらに可能な限り, 本剤投与前後の GOT, GPT, Alkaline phosphatase, BUN, 血清 Creatinin についても検査した。

4) 判定基準

臨床効果判定基準としては, 発熱, 白血球数, 好中球百分率, CRP, 血沈, 尿所見, 咳嗽喀痰量, 性状, 胸部レ線上の陰影の消失および自覚症状, 細菌学的効果を参考として, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階にて判定した。

II. 成績

1) 試験管内抗菌力

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	No. of strain	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
<i>E. coli</i>	20	CMX	13	6	1								
		CXM				1	8	7	4				
		CTX	20										
		CPZ	8	7	3		1		1				
		CEZ					16	3				1	
<i>K. pneumoniae</i>	20	CMX	15	5									
		CXM				1	12	3	2	2			
		CTX	18	2									
		CPZ	4	6		1	1	1	1	3	1	2	
		CEZ					5	5	3	1	3	3	
<i>S. marcescens</i>	19	CMX	4	2	3	3	1		1	5			
		CXM								1	3	15	
		CTX	5	1	4	4	3	1			1		
		CPZ		1	1		3	5			2	7	
		CEZ											19

Inoculum size $10^6/\text{ml}$

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	No. of strain	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>P. aeruginosa</i>	19	CMX							3	9	2	5
		CXM										19
		CTX						1	7		7	4
		CPZ					2	9		5	3	
		CEZ										19
<i>P. cepacia</i>	10	CMX					3	6		1		
		CXM						3	5			2
		CTX					9		1			
		CPZ						1	3	6		
		CEZ										10
<i>A. anitratus</i>	10	CMX							3	5	2	
		CXM							2	4	4	
		CTX						3	7			
		CPZ								2	3	5
		CEZ										10

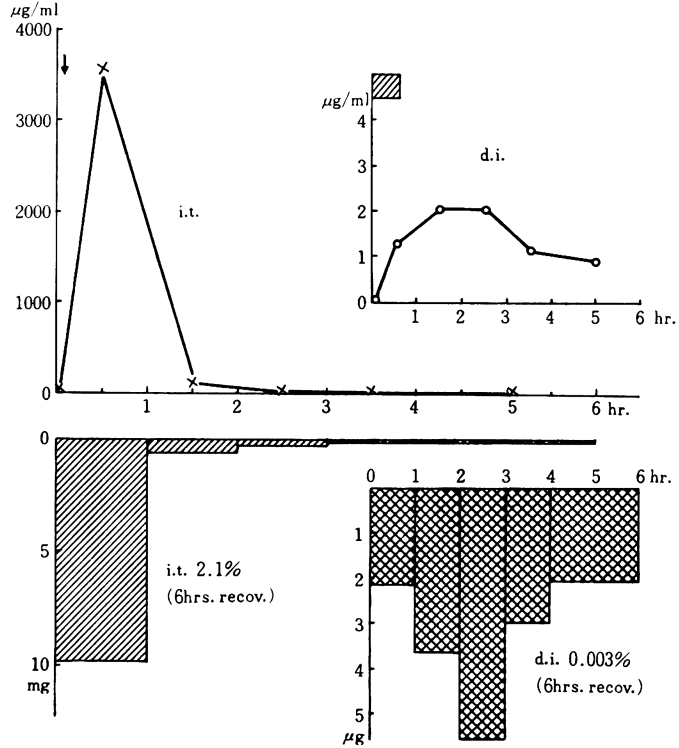
Inoculum size $10^6/\text{ml}$

E. coli, *K. pneumoniae* については CTX と同様に非常に強い抗菌力を示し、全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で、次いで CPZ, CXM, CEZ の順であった。*S. marcescens* に対しては $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下と $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$

に 2 峰性を示した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. anitratus* に対しては CPZ, CTX と同等かやや劣る結果であった (Table 1, 2)。

2) 気管内注入と点滴投与後の吸収排泄

Fig. 1 Sputum level and recovery
CMX 500 mg



CMX Sputum level
500 mg (I.M. 70yo. m. Bronchiectasie)

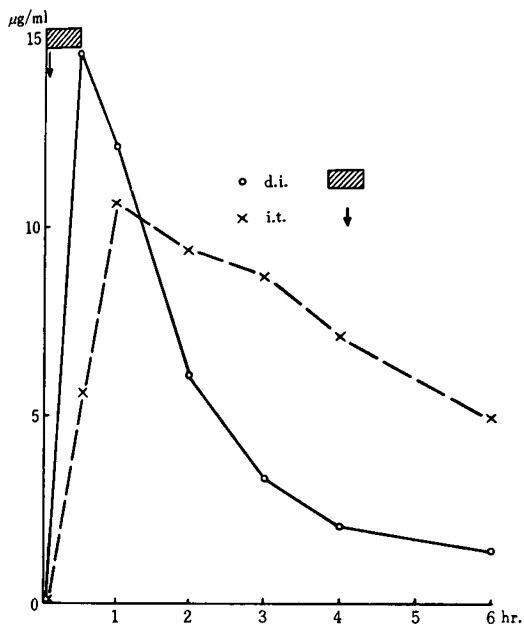
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6 hrs. Total
D.I.	Conc.	1.3	2.2	2.1	1.2	1.0	
	Quant	1.7	1.7	2.7	2.5	2.1	
	Total (g)	2.21	3.74	5.67	3.0	2.1	16.7
	Recovery (%)	0.0004	0.0007	0.0011	0.0006	0.0004	0.003
I.T.	Conc. (µg)	3550.0	116.3	19.9	1.8	1.3	
	Quant (g)	2.8	4.6	4.9	4.2	8.2	
	Total quant (µg)	9940	535.0	97.5	7.6	10.7	10590.7
	Recovery (%)	1.99	0.11	0.02	0.002	0.002	2.1

(Test organism : *P. mirabilis* ATCC 21100)

喀痰中へは点滴では 1~2 µg/ml の濃度で 6 時間回収量は 0.003% とわずかであったが、気管内注入では注入後 30 分間では 3,550 µg/ml と非常に高値で、以後著減し、4~6 時間後では 1.3 µg/ml と低濃度であった。

回収量は 2.1% であった (Fig. 1)。血中へも気管内注入で移行が認められ、2 時間以後ではむしろ点滴より高い値を示した (Fig. 2)。尿中へも 2~3 時間後は点滴より高濃度となり、尿中回収量は注入で 40.8%、点滴で

Fig. 2 Serum level
CMX 500 mg

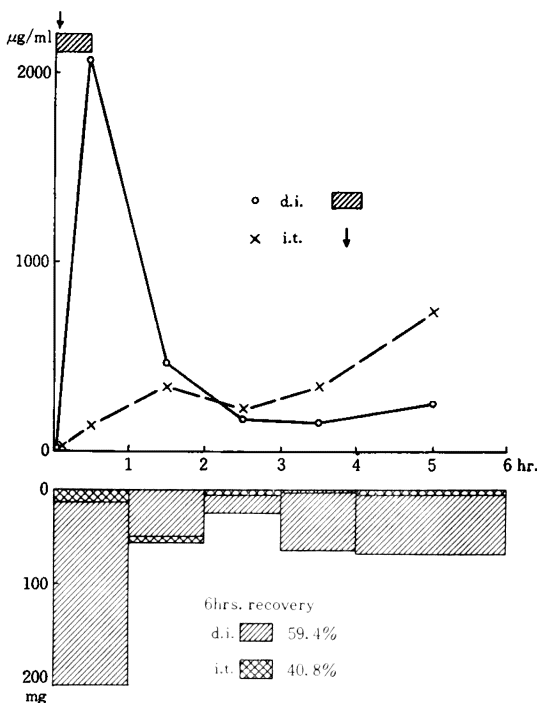


Serum level
CMX 500 mg
(I.M. 70yo. m. Bronchiectasie)

	½	1	2	3	4	6
D.I.	14.5	12.1	6.1	3.3	2.1	1.5
I.T.	5.6	10.6	9.4	8.7	7.1	5.0

(Testorg anism : *P. mirabilis* ATCC 21100)

Fig. 3 Urinary level and recovery
CMX 500 mg



CMX Urine level and recovery
500mg (I.M. 70yo. m. Bronchiectasie)

		0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6 hrs. Total
D.I.	Conc.	2070	478	190	180	264	
	Quant (ml)	100	100	125	25	50	
	Total (mg)	207	48	24	5	13	297
	Recovery (%)	41.4	9.6	4.8	1.0	2.6	59.4
I.T.	Conc.	143	352	238	374	766	
	Quant (ml)	100	160	5	170	90	
	Total (mg)	14	56	1	64	69	204
	Recovery (%)	2.8	11.2	0.2	12.8	13.8	40.8

(Test organism : *P. mirabilis* ATCC 21100)

59.4%であった (Fig. 3)。なお、本剤を投与した気管支拡張症例に対する本剤の効果は、後述の提示した症例にみる如く、喀痰量の減少がみられ、CRP 5+→3+、白血球正常化、胸部陰影の改善がみられたことから、臨床的に有効であったといえる。本剤の注入、あるいは点滴による副作用は認められなかった。

2) 臨床的検討 (Table 3)

㊦ 対象症例

肺炎 2 例、敗血症 3 例、気管支炎 4 例、不明熱 2 例、気管支拡張症 1 例、胆嚢炎 1 例、計 13 例に本剤を投与した。内訳は男 5 例、女 8 例で、年齢は 19 歳から 73 歳までにおよんでいる。

㊦ 基礎疾患

敗血症では 3 例中 2 例に、呼吸器感染症では 7 例中 4 例に、それぞれ重篤な基礎疾患を有しており、全体で 6

例 (46%) が、基礎疾患を有している。

㊦ 投与量および投回数

1 回 2 g を 1 日 2 回、1 日量 4 g 点滴静注が 7 例、1 回 1 g を 1 日 2 回、1 日量 2 g 点滴静注が 3 例、1 日 1 回 1 g の筋注が 3 例である。

㊦ 検出菌

Table 3 Clinical results with CMX

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage			Clinical effect	Side effect	Organism
					Daily (g/l)	Duration (day)	Total (g)			
1	T. S.	35	m	Sepsis (Hodgkin's D.)	2-4 d.i.	15	44	(-)	(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
2	T. S.	42	f	Sepsis (AML)	2 d.i.	17	34	(+)	(-)	(-)
3	K. S.	59	m	Bronchiectasis	1 i.m.	14	14	(+)	(-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>E. coli</i>
4	S. F.	71	m	Chr. bronchitis (Renal failure)	1 i.m.	21	21	(+)	(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
5	F. I.	47	f	Acute cholecystitis	4 d.i.	26	104	(+)	(-)	(-)
6	H. K.	32	f	Unknown fever	4 d.i.	7	28	(+)	(-)	(-)
7	H. K.	32	f	Unknown fever	4 d.i.	8	32	(+)	(-)	(-)
8	S. D.	73	f	Chr. bronchitis (COLD)	4 d.i.	6	24	(-)	(-)	<i>Pseudomonas cepacia</i>
9	I. M.	70	m	Pneumonie (Bronchiectasis)	4 d.i.	9	36	(+)	(-)	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>
10	S. H.	19	m	Pneumonie	2 d.i.	8	15	(-)	(-)	<i>Acinetobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>
11	A. M.	32	f	Chr. bronchitis (Bronchiectasis)	4 d.i.	3	12	(±)	(-)	Normal flora
12	F. K.	52	f	Acute bronchitis	1 i.m.	13	13	(±)	(-)	<i>Acinetobacter</i> <i>K. pneumoniae</i>
13	T. K.	50	f	Sepsis	2 d.i.	1	2	/	/	(-)

敗血症で1例に *Klebsiella pneumoniae* を検出している。呼吸器感染症7例全例に菌は検出されており、症例3に *P. aeruginosa*, *E. coli*, 症例4に *K. pneumoniae*, 症例8に *P. cepacia*, 症例9に *Staphylococcus epidermidis*, *P. aeruginosa*, 症例10に *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, 症例12に *Acinetobacter*, *K. pneumoniae* がそれぞれ検出された。症例11は normal flora であった。他の5例は菌検索は行われなかったかまたは、施行しても菌が検出されなかったものである。

㊦ 細菌学的効果

菌の検出例は重篤な基礎疾患を有していたため繰り返し検体を得ることが出来ず、そのため CMX 投与により菌が陰性化したかどうかは不明である。

㊧ 臨床効果

疾患別では、呼吸器感染症7例中有効3例、やや有効

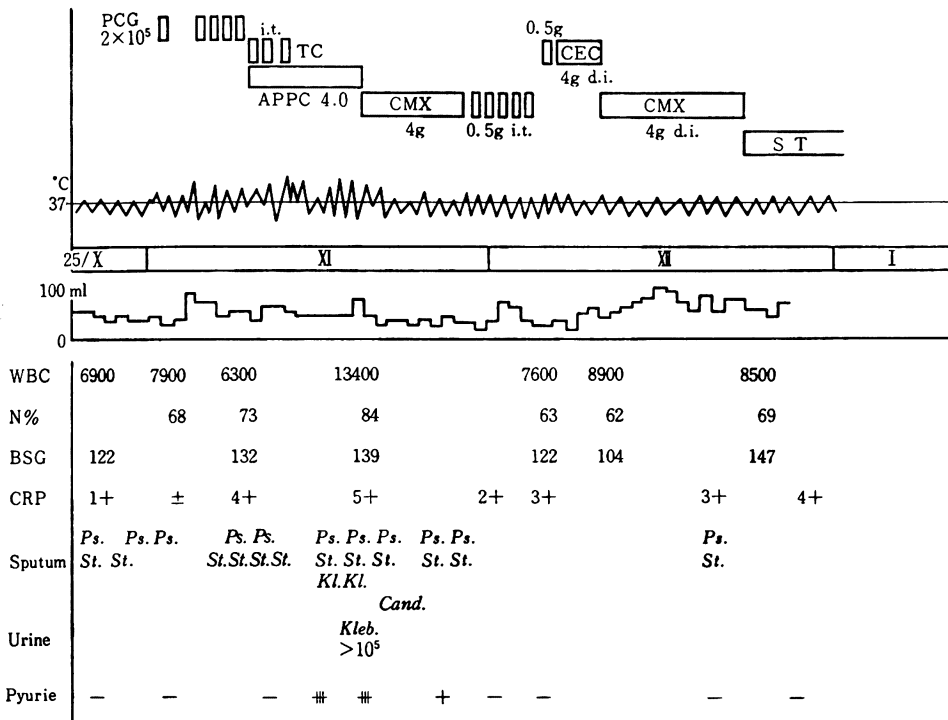
2例、無効2例、有効率7例中3例、42.8%である。敗血症3例中1例に有効、1例無効、1例判定不能である。その他不明熱2例にいずれも有効、胆嚢炎1例に有効であった。全体として13例中有効7例、やや有効2例、無効3例、判定不能1例で、有効率13例中7例で、53.8%である。

㊨ 副作用

自覚症状では特記すべき副作用はなかった。臨床検査値では、投与前および投与後に、可能な限り GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine 値をしらべ、本剤による異常値の有無を検討した。正常値は、当大学病院では GOT 9~27国際単位, GPT 4~27国際単位, Al-P 79~219国際単位, BUN 6~20 mg/dl, Creatinine 0.7~1.3 mg/dl である。

検査値上の副作用に関しても、13症例全例、特記すべ

Fig. 4 I.M. 70yo. m. Bronchiectasis (Lung ca. D.M.)



副作用は認められなかった。

㊦ 症例

症例9 I.M., 70歳, 男子, 気管内注入療法を施行した症例である。診断は肺炎で, 基礎疾患として気管支拡張症がある。昭和37年胃潰瘍の手術をうけたが, その際, 気管支拡張症を指摘される。昭和39年, 発熱と血痰を主訴に, 気管支拡張症の診断のもとに4ヵ月間入院する。昭和54年10月, 喀痰, 血痰, 微熱を主訴に当科へ入院する。入院時白血球6,900, 血沈122(1時間値)。CRP 1+, 喀痰(+), 喀痰より *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* が検出された。胸部 X-P 上も肺炎様陰影あり, ペニシリン20万単位を気管内注入し, その後 Apalcillin(APPC) 4g/日を投与したが, 自覚症状の改善はみられなかった。11月中旬頃より38°C近くの発熱みられ, 白血球13,400, 好中球84%と増加, 血沈も1時間値139mm, CRP 5+, 喀痰も膿性痰が多量(卅)にみられ, 喀痰から *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, が検出された。ただし CMX を1回2g, 1日4gを朝夕にわけて点滴した。その後, 前述した如く, 500mg/日を気管内注入した。投与後4日目には発熱もおさまり, 白血球数9,200, CRP 2+に改善, 膿性痰も消失, 喀痰量も著減した(投

与前90ml/日→投与後30~35ml/日)。胸部 X-P 上も改善がみられた。以上から臨床的に有効と判定した(Fig. 4)。

III. 考 案

すでに成績の項で述べた如く, *E. coli*, *K. pneumoniae* についての MIC から, 本剤は CTX と同様に非常に強い抗菌力を示しており全株 0.78 μg/ml 以下の MIC であったことから, 同種菌に対する感染症に対しては有力な薬剤になり得るものと思われる。*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. anitratus* に対しても CTX や CPZ とほぼ同等の抗菌力を示していた³⁾。この成績は第28回日本化学療法学会総会での本剤の新薬シンポジウムの成績とほぼ同様の成績であった。以上の成績からこれら菌種による感染症に対しても充分有効な薬剤と考えられた。気管内注入後のデータから, 他の抗生剤の気管内注入時の喀痰中濃度と比べて, 本剤は喀痰中からの消失が非常に速いように思われる。血中, 尿中への移行がかなりみられたことから, 血中, 尿中への移行のよさが, 喀痰中濃度の早期低下の原因のように思われる。このことは, まだ1例1回のみを検索であるため, さらに

症例回数をまして検討する必要がある。臨床効果については、第28回総会シンポジウムⅡの内科領域の成績をみると、有効率は、呼吸器感染症78%、尿路感染症85.8%、胆嚢炎74.2%、敗血症82.6%、不明熱37.5%、その他66.7%、全体で78.9%の有効率を示していた。われわれの成績では、全体では、13例中有効7例、やや有効2例、無効3例、判定不能1例で、有効率13例中7例、53.8%である。全体としての有効率が53.8%とやや低い値なのは、基礎疾患に重篤なものが多かったことを考慮しなければならないだろう。副作用としては、第28回総会シンポジウムの成績から、内科系では677例中25例、3.7%にみられ、主なものは発疹、下痢、発熱であり、臨床検査値の異常は GOT, GPT, Al-P の上昇と好酸球増多が主で、発現率は0.1~1.0%であるが、本教室の成績から、本剤によると考えられる臨床検査値の異常はみられず、自覚症状の点でも副作用は全例にみられなかつ

た。

従来のセファロスポリン系薬剤より抗菌力の点ですぐれており、副作用の点でも特記すべきものがみられず、使い易いすぐれた抗生剤といえる。

本論文の要旨は、第28回日本化学療法学会総会、において発表した。

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) 福島孝吉, 伊藤 章: 新抗生剤による気管内注入療法について。日本医事新報 No. 2480 19~22, 1971

CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

KUNIHICO SHINDO, KOU MUROHASHI, SHIGEKI MOTOMURA,
MOTONORI FUKUMURA, KOUJI SO, ERIKO MATSUMURA,
AKIRA ITO and KOKICHI FUKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City
University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA
Clinical Laboratories of Yokohama City University

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) was administered to patients of infections in the internal field and favorable results were obtained. The following are the results of the clinical trial.

1) A marked antibacterial activity of cefmenoxime was demonstrated against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Antibacterial activity of cefmenoxime against *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, and *Acinetobacter anitratus* was almost the same as cefotaxime and cefoperazone.

2) Cefmenoxime was clinically tried in a total of 13 cases consisting of 7 cases of respiratory tract infection, 3 cases of sepsis, 2 cases of unknown fever, 1 case of acute cholecystitis. The therapeutic effect was good in 7 cases, and the efficacy rate was 53.8%.

3) No side effects were observed in this series.

From these results cefmenoxime appears to be a valuable drug in the treatment of infection in the internal field.