

Cefmenoxime (SCE-1365) に関する臨床的研究

青木 信樹・関根 理・薄田 芳丸

湯浅 保子・塚田 芳久

信楽園病院内科

清水 武 昭

信楽園病院外科

若林 伸 人・林 静 一

信楽園病院薬剤科

渡辺 京 子

信楽園病院検査科

呼吸器感染症16例，尿路感染症2例，腹膜炎1例，敗血症1例，不明熱1例の合計21例の感染症例に Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を使用した（うち腎不全の感染例2例）。

対象は26歳～81歳の男性14人，女性7人である。投与量は腎機能正常者では1日1.0～4.0g，腎不全例では1日1.0gで，経静脈または筋肉内投与により，投与期間は7～34日であった。

臨床効果は著効1，有効9，やや有効4，無効5，判定除外2であった。

明らかに本剤によると思われる副作用は，臨床的にも，検査上も認めなかった。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品中央研究所で開発された新注射用合成 Cephalosporin 剤である。

グラム陽性菌に対する抗菌力は既存の Cephalosporin 剤に比し一般にはやや劣るが，*Streptococcus pneumoniae* には Cefazolin (CEZ) よりも優れている。通常のグラム陰性菌に対しては非常に強い抗菌力を有し，*Enterobacter*，Indole positive *Proteus*，*Citrobacter*，*Serratia*，*Pseudomonas* にも抗菌活性を示す。抗嫌気性菌作用も従来のもよりも強いとされている^{1,2)}。また β -lactamase に対して安定であり，腎毒性が少ないなど，優れた特性を有することから，臨床的な有用性が期待される薬剤と考えられる。

われわれは21例の感染症例に本剤を使用する機会を得たので，その成績を報告する。

I. 対 象

対象は，昭和54年4月から昭和55年3月までに，信楽園病院に入院した21例で，男性14例，女性7例，年齢は26歳から81歳までである。

呼吸器感染症は，肺炎11例，慢性気管支炎，肺気腫，気管支拡張症，膿胸，胸膜炎各1例で，尿路感染症は2例とも急性腎盂炎であった。他は腹膜炎，敗血症，不明

熱各1例であった。

起因菌は呼吸器感染症のうち肺炎例は全例で不明であったが，後にマイコプラズマ感染と判明したものが2例あった。他には慢性気管支炎例で *Haemophilus influenzae*，気管支拡張症例で *Escherichia coli* が分離された。尿路感染症では2例とも *E. coli*，腹膜炎例，敗血症例も *E. coli* が分離された。

II. 投与方法，投与量

21例のうち，17例は経静脈投与，4例は筋肉内投与を行った。投与方法は静注の場合は生食または5%ブドウ糖20mlに溶解し約5分で投与し，点滴静注の場合は電解質液500mlに溶解し1～2時間かけて投与した。筋肉内投与は注射用蒸留水あるいは0.5%塩酸メピバカイン3～5mlに溶解して投与した。

腎機能正常例では，尿路感染症の場合0.5g 1日2回とし，その他の感染症ではほとんどが1gまたは2gを1日2回投与した。腎不全例2例ではいずれも1日1gを1回で投与した。

投与期間は症例20の34日が最長で，総投与量も同症例の136gが最高であった。

Table 1 Clinical results of CMX (1)

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Preceding therapy	Administration			Clinical course				Result	Side effect	Remark	
								Daily dose	Route	Duration (days)	Total dose	B.T.ESR	WBC	CRP				
1. M. G.	76	f	28	Pneumonia		<i>S. epidermidis</i> <i>Bacillus</i> → <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i>	CER	1g × 2	d.i.	14.5	29g	37.5 36.7	105 50	4500	4+ ±	Good	(-)	
2. J. J.	28	f	46	Pneumonia		<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> → <i>A. calcoaceticus</i>	(-)	1g × 2	d.i.	14	28g	38.2 36.8	47 8	6600 4900	3+ -	Undetermined	(-)	MPCF ↑
3. M. T.	83	m	40	Pneumonia	CVD	N.D. →N.D.	CEZ	1g × 2	i.v.	12	24g	37.7 36.5		5500 6100	4+ 1+	Good	(-)	+Steroid
4. J. Y.	69	m	38	Pneumonia	CVD	N.D. →N.D.	(-)	1g × 2	d.i.	14	28g	38.3 37.0	32 70	12400 15800	1+ 3+	Poor	(-)	
5. G. K.	67	m	53	Pneumonia	Lung ca.	N.F. → <i>E. aerogenes</i>	(-)	1g × 2 2g × 2	d.i. d.i.	7 7	42g	36.5 36.7	50 41	7400 7400	1+ 1+	Fair	(-)	
6. S. H.	26	m	57	Pneumonia		N.F. →N.D.	CEZ DKB	1g × 3	d.i.	22	66g	37.5 36.9	100 4	7300 5300	1+ -	Undetermined	(-)	MPCF ↑
7. M. Y.	68	f	32	Pneumonia	Lung ca.	N.D. → <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	1g × 2	d.i.	22	44g	38.1 37.4	70 130	8000 9000	3+ 2+	Fair	(-)	
8. S. T.	75	m	46	Pneumonia	Lung ca. CVD	N.D. →N.D.	(-)	1g × 2	d.i.	14	28g	37.6 37.0	19	6700 8400	5+ 3+	Poor	(-)	
9. Y. S.	81	m	43	Pneumonia		N.F. →N.D.	(-)	0.5g × 2	i.m.	9	9g	38.1 36.0		10500 6600	5+ 1+	Good	(-)	
10. M. U.	80	f		Pneumonia	CVD	N.D. →N.D.	CEZ YM-09330	0.5g × 2	i.m.	8	8g	39.1 36.9		18500 14000	5+ 4+	Good	(-)	
11. K. I.	78	m	46	Pneumonia	Asth. bron.	N.F. →N.F.	(-)	2g × 2	d.i.	21	84g	37.1 36.4	28 26	7400 7000	2+	Fair	(-)	

Table 1 Clinical results of CMX (2)

Case	Age (yr)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	Preceding therapy	Administration		Clinical course			Result	Side effect	Remark		
								Daily dose	Route	Duration (days)	Total dose	B.T.ESR				WBC	CRP
12. K. S.	78 m	58	Chr. bronchitis	CVD	◦ <i>H. influenzae</i> → <i>A. hydrophilia</i>	(-)	2g × 1	d.i.	15	30g	36.5 36.5	120 18	12300 14100	3+ ±	Good	(-)	
13. S. T.	78 m	37	Pulm. emphysema		<i>H. parahaemolyticus</i> → <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	(-)	1g × 2	d.i.	21	42g	37.4 36.7	17 14	6900 5000	1+ -	Good	(-)	
14. B. I.	65 m	57	Bronchiectasis		◦ <i>E. coli</i> → <i>P. aeruginosa</i>	(-)	1g × 2 2g × 2	d.i. d.i.	14 14	84g	37.0 36.0	14 12	10000 7800	1+ 1+	Fair	(-)	
15. M. Y.	50 m	72	Pyothorax	DM	(-) → <i>P. aeruginosa</i>	ABPC	2g × 2	d.i.	21	84g	38.0 38.5	88 95	11800 9900	3+ 3+	Poor	(-)	+ Drainage
16. A. A.	49 m	57	Pleuritis	Hypertension	(-) → (-)	?	2g × 2	d.i.	28	112g	38.1 36.2	122 38	16700 4100	4+ -	Good	(-)	
17. Y. S.	26 f	45	Acute pyelitis	Giant cell ca.	◦ <i>E. coli</i> > 10 ⁷ /ml → (-)	TOB	0.5g × 2	i.m.	12	12g	39.6 36.9	40 18	20600 8800	5+ -	Excellent	(-)	
18. M. S.	72 f	57	Acute pyelitis	RA Hypertension	◦ <i>E. coli</i> > 10 ⁷ /ml → (-)	?	0.5g × 2	i.m.	18	18g	37.4 36.4	100 32	9000 5700	5+ -	Good	(-)	
19. Y. N.	60 m	51	Peritonitis	ARF	◦ <i>E. coli</i> → N.D.	SBPC LCM	1g × 1	i.v.	12	12g	37.3 40.0		6000 9800		Poor	(-)	
20. K. M.	64 m	57	Sepsis		◦ <i>E. coli</i> → (-)	CBPC AMK	1g × 4	i.v.	34	136g	38.6 36.5	52 45	7200 5800	4+ -	Good	(-)	
21. M. W.	57 f	39	F.U.O.	CRF Hypertension		CEZ	1g × 1	i.v.	7	7g	38.8 38.9	98	10000 31500	5+ 4+	Poor	(-)	

III. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent): ①原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの ②原因菌が不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの ③他の抗菌剤が無効で CMX に変更してから急速な改善をみたもの

有効 (good): 原因菌消失と臨床症状の改善のいずれかがみられたもの

やや有効 (fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの

無効 (poor): 菌の消失をみず、臨床症状が不変かあるいは増悪したもの

判定不能 (undetermined): ①治療の適応でなかったもの。何らかの理由で効果判明以前に投与を中止したもの。他の抗菌剤、消炎剤 (Steroid など) が併用されたもの。

IV. 副作用の検討

投与時の血管痛、筋肉痛、投与期間中の発熱、発疹、めまい・運動失調などの神経障害、下痢・下血などの消化器障害などの副作用に留意した。また、投与前後の検査成績から、腎、肝、骨髓機能への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr.)、肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (AL-P)、トランスアミナーゼ (GOT, GPT) および総ビリルビン (T. Bil.)、骨髓機能については末梢血の赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、白血球数 (WBC)、血小板数 (Platelet)、全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球 百分比 (Eosin.) を指標とした。

V. 成績

1. 臨床効果 (Table 1)

著効 1, 有効 9, やや有効 4, 無効 5, 判定除外 2 の結果であった。

呼吸器感染症例では有効 7, やや有効 4, 無効 3, 判定不能 2 例であった。

症例 3 は Steroid (Prednisolone) が併用されているが、胸水貯留も疑われ本剤投与以前より Steroid が投与されたもので、投与量も変更されておらず、臨床経過より有効とした。

無効は 3 例であるが、症例 4 は脳硬塞後、左片麻痺が残存し長期臥床を余儀なくされている老人の肺炎で、一時解熱傾向と胸部 X 線像の改善をみたのであるが、再度発熱、胸部 X 線像の増悪をみた。症例 8 は基礎に肺癌、脳硬塞後遺症 (歩行障害) を有する老人の肺炎で、臨床症状、検査成績、胸部 X 線像のいずれも改善をみなかった。症例 15 は糖尿病患者の膿胸で、前医で Ampicillin (ABPC) の投与を受けたが効なく当院に入院し、本剤を使用したもので、排膿を併せ行ったが、解熱することがなかった。

判定除外は 2 例である。症例 2, 症例 6 といずれも臨床的には効果がみられたが、経過中マイコプラズマ CF 抗体価の上昇をみており、判定から除外した。

尿路感染症では著効 1, 有効 1 例であった。著効の症例 17 は巨細胞腫による両下肢麻痺の患者で、右上腹部痛、背部痛、高熱があり、尿培養で *E. coli* が分離されたので Tobramycin (TOB) 240 mg 3 日間の投与を行ったが改善せず、本剤を使用したところ、急速な臨床症状の改善と菌消失をみた。

腹膜炎の症例 19 は無効で、右側腹部打撲後、肋骨骨折と血尿で某病院に入院し、開腹術により、肝・脾の破裂の診断を受けたが、血尿の増悪をみ右腎摘出を行ったところ、腎不全状態となり、当院に転入院した。腹膜炎の状態が発熱が持続し、腹腔内ドレーンによる排膿を行う一方、Sulbenicillin (SBPC), Lincomycin (LCM) の投与を行ったが効なく、本剤に変更したが、全く改善をみなかった。

Table 2 Overall clinical efficacy of CMX

	No. of cases	Global judgement					Overall effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	
RTI	16		7	4	3	2	7/14 (50.0)
UTI	2	1	1				2/ 2 (100.0)
Others	3		1		2		1/ 3 (33.3)
Total	21	1	9	4	5	2	10/19 (52.6)

Table 3 Laboratory findings before and after CMX therapy (I)

Case	Total dose	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (K.A.u)	T. Bil. (mg/dl)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	E _o (%)
1. M.G.	29g	21	1.0	18	7	4.3	0.3	335	10.0	32.5	29.2	10800	3
	A	12	0.6	28	16	5.2		322	9.2	30.0	29.4	4500	6
2. J.J.	28g	10	0.8	16	9	5.0	0.1	422	11.8	39.0	16.9	6600	1
	A	14	0.9	12	3	4.1	0.5	386	10.8	35.0	20.0	4900	7
3. M.T.	24g	20	0.8	30	9	9.2	0.3	393	12.3	39.0	25.7	5500	1
	A	34	0.7	27	35	7.3	0.4	413	11.9	38.0		5100	9
4. J.Y.	28g	8	0.4	13	12	4.6	0.5	450	11.6	41.0	30.1	12400	3
	A	10	0.5	14	9	4.5	1.0	437	10.9	38.0	26.5	15800	3
5. G.K.	42g	13	0.7	13	9	6.9	0.5	467	14.4	43.5	21.7	7400	5
	A	11	0.8	16	14	8.3	0.4	448	14.4	44.5	21.9	7400	7
6. S.H.	66g	11	1.0	75	105	9.1		498	15.3	47.0	7.6	7300	2
	A	7	0.8	25	56	5.7		531	14.5	46.0	3.3	5300	5
7. M.Y.	44g	7	0.4	9	6	5.8	0.5	327	10.4	34.0	16.2	8000	1
	A	4	0.5	8	6	6.0	0.2	321	10.2	33.0	29.7	9000	3
8. S.T.	28g	14	1.3	54	24	6.6	1.1	370	11.3	33.0	10.4	6700	3
	A	9	1.1	42	12	6.9	0.8	405	12.6	37.0	21.5	8400	2
9. Y.S.	9g	16	1.1	16	9	6.3		447	13.2	41.0	16.4	10500	1
	A	23	1.1	23	13	7.4		534	15.7	52.0	19.2	6600	0
10. M.U.	8g	27	0.6	25	17	6.7	0.3	332	9.4	31.5	34.9	18500	1
	A	28	0.8	16	12	6.6		377	10.4	33.0	52.1	14000	2

(B : Before therapy, A : After therapy)

Table 3 Laboratory findings before and after CMX therapy (2)

Case	Total dose	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (K.A.u)	T. Bil. (mg/dl)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ³ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eo. (%)
11. K. I.	84g	18	0.8	11	6	5.0	0.4	387	13.4	43.5	42.9	7400	11
	A	23	0.6	11	8	5.5	0.5	389	12.9	40.5	28.1	7000	5
12. K. S.	30g	12	1.1	15	12	8.9	0.5	436	13.7	42.0	25.9	12300	2
	A	13	1.1	34	29	8.4	0.9	454	14.7	43.5	19.8	14100	
13. S. T.	42g	13	0.7	13	5	9.0	0.7	466	14.0	42.0	14.9	6900	5
	A	13	0.7	27	14	8.2	0.7	428	13.5	41.0	13.8	5000	7
14. B. I.	84g	9	0.9	8	4	7.6	0.5	450	13.8	42.0	18.2	10000	1
	A	9	1.1	14	7	6.6	1.0	464	13.5	42.5	22.2	7800	5
15. M. Y.	84g	9	0.8	20	40	7.4	0.4	454	13.7	44.5	36.0	11800	1
	A	9	0.7	10	12	5.2	0.4	439	12.6	40.0	28.6	9900	1
16. A. A.	112g	12	1.0	6	9	6.0	0.3	519	13.2	46.0	29.1	16700	1
	A	11	0.9	17	15	7.7	0.3	445	10.8	36.5	19.8	4100	10
17. Y. S.	12g	17	0.9	32	27	5.5	0.1	434	12.3	39.0	62.9	20600	2
	A	17	0.9	13	12	6.9	0.2	442	11.9	34.5		8800	4
18. M. S.	18g	16	1.0	19	7	7.2	0.5	405	11.5	34.5	16.0	9000	0
	A	16	1.0	19	7	7.2	0.5	377	10.8	33.5	24.3	5700	2
19. Y. N.	12g			34	21	9.2	4.4	441	13.3	43.0	3.7	6000	
	A			25	22	11.3	1.1	412	12.1	40.0	14.4	9800	
20. K. M.	136g	20	1.2	21	22	9.0	0.8	342	10.4	33.0	24.1	7200	1
	A	10	1.1	33	24	11.1	0.8	390	12.7	39.0	16.5	5800	1
21. M. W.	7g			21	11	8.8	0.3				18.2	10000	0
	A			40	10	14.2	0.7				29.6	31500	1

(B : Before therapy, A : After therapy)

敗血症例は前医にて Carbenicillin (CBPC), Amikacin (AMK) が投与され、当院入院時には血液より菌は検出されなかったが、本剤投与後の臨床経過より有効とした。

不明熱の症例21は慢性腎不全にて血液透析中の患者の発熱で、CEZ の投与で効果なく、本剤を投与してみたが、全く解熱傾向がみられなかった。

疾患別の効果は、Table 2 のとおりで、有効以上の有効率では呼吸器感染症50.0%、尿路感染症100%、その他で33.3%、全体で52.6%であった。

細菌学的には起病菌 (Table 中○印) が決定出来た症例は6例で、1例に *H. influenzae* が分離され、他5例は *E. coli* であった。腹膜炎で分離された *E. coli* 以外はいずれも菌消失をみているが、気管支拡張例で菌交代症をおこしている。また、本剤投与後の菌交代現象の発現菌として、*Acinetobacter calcoaceticus* が4例にみられ最も多く、*Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* が2例より、*Aeromonas hydrophilia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes* がそれぞれ1例より分離された。

2. 副作用

発熱、発疹、下痢など、臨床的な副作用は全く認めなかった。

検査成績上は、症例3で BUN の軽度上昇をみているが、投与終了後まもなく正常に復しており、クレアチニンは正常であることから副作用と考える必要はないと思われる。また、症例21で Al-P の上昇をきたしているが、透析患者に Al-P の高値を示す患者が多いこともあり、本剤によるかどうかは不明である。骨髄機能は本剤によると思われる異常値は全く認めなかった。症例6の血小板減少は投与前よりあり、原因不明である。好酸球百分比の明らかな上昇は3例にみられたが、実数にしていずれも500/mm³ 以下のものであった。

以上より、明らかに本剤によると思われる副作用は認めなかった。

VI. 考 按

呼吸器感染症16例、尿路感染症2例、腹膜炎、敗血症、不明熱各1例の計21例に使用した結果は著効1、有効9、やや有効4、無効5、判定除外2であった。判定除外例を除くと有効率は52.6%であり、呼吸器感染症で

50.0%、尿路感染症で100%、その他で33.3%であった。尿路感染症は起病菌から考えて当然の有効率であるが、呼吸器感染症例で有効率が低かったのは、無効、やや有効の症例のほとんどが重篤な基礎疾患を有している老人で、免疫能低下、栄養状態が不良であったことなどが影響しているものと思われる。また本剤の血中濃度半減期が約1時間²⁾ であることから、重篤な感染症例では投与間隔にも問題があったかと思われる。

副作用としては明らかに本剤によると思われるものは全くなかったが、Al-P の軽度上昇を1例にみた。

本剤は各種細菌の産生する β -lactamase に対して安定であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力に優れている。*P. aeruginosa* を含む、既存の Cephalosporin 系薬剤で効果の期待出来ない菌種にも抗菌活性を示し、作用は殺菌的である。

近年、既存の抗生剤に感受性を示さない菌種による感染症例が増加しつつあること³⁾、呼吸器感染症においても起病菌としてグラム陰性菌の検出頻度が高くなっていることから⁴⁾、これらの感染症治療薬剤としての有用性が期待されるものといえよう。

今回のわれわれの臨床成績は文字通りそれを裏付けるものとはいえないが、免疫能の低下が推測される場合、あるいは複雑な経過をとった重篤な症例に使用する場合などに、投与量、投与間隔、補助療法など、より一層慎重な配慮を要すべきことを示唆するものであろう。

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) 清水喜八郎, 五島瑳智子, 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
- 3) GRAHAM, A. & F. AYLIFTE: Trend in resistance and their significance in primary pathogenic bacteria. Recent Advances in Infection 1~18
- 4) 藤森一平: 呼吸器感染症の原因微生物の推移。臨床と細菌 2: 33~40, 1975

CLINICAL STUDIES OF CEFMENOXIME (SCE-1365)

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, YASUKO YUASA
and YOSHIHISA TSUKADA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

A new antibiotic cefmenoxime (CMX, SCE-1365) has been studied in the clinic, and the following results were obtained.

1. Cefmenoxime was administered to 21 patients; 16 respiratory tract infections, 2 urinary tract infections, 1 peritonitis, 1 sepsis, and 1 fever unknown origin.
2. Cefmenoxime was given intravenously at a daily dose of 1.0 to 4.0 g to the patients with normal renal function, or at a daily dose of 1.0 g to the patients with renal insufficiency.
3. Clinical response was excellent in 1 patient, good in 9, fair in 4, poor in 5, and undetermined in 2.
4. No side effects caused by the drug were observed.