

Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討

早 瀬 満・大 谷 信 夫

金沢医科大学呼吸器内科

新セファロスポリン系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を呼吸器感染症22例, 心内膜炎1例計23例に使用し著効2例, 有効10例, やや有効5例, 無効5例, 除外1例, 有効率54.5%の結果を得た。基礎疾患を有する例を除外すると有効率は69.2%, 急性症例のみでは有効率83.3%であった。

アレルギー症状は認めなかったが下痢を2例に認めた。検査成績では白血球減少を1例に認めたが, その程度は軽微で本剤投与継続に支障はなかった。

23例中起炎菌を推定しえた例は *Haemophilus influenzae* 6例, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* 4例, *Klebsiella pneumoniae* + *Serratia marcescens* 1例計11例で全例とも本剤で除菌しえた。

1. は じ め に

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品中央研究所で開発されたセファロスポリン系抗生物質で, 化学構造上7位側鎖に Aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し, 3位側鎖に Tetrazole 環を有する。本剤は既存のセファロスポリン剤よりグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強く, スペクトラムの拡大が認められ, β -lactamase に対しても安定といわれている¹⁾。今回, われわれは呼吸器感染症を主に23症例に本剤を使用したので報告する。

2. 対 象 症 例

昭和54年5月から昭和55年1月の9ヵ月間金沢医科大学呼吸器内科に入院した23症例で, 男18例, 女5例で, 年齢は21歳から79歳にわたっている。

呼吸器感染症は22例で, 西岡ら²⁾ の喀痰定量培養法を用いて推定しえた起炎菌は *Haemophilus influenzae* 6例, *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* 4例, *Klebsiella pneumoniae* と *Serratia marcescens* 1例の計11例であった。不明は10例で, MP-CF が3例に寒冷凝集素価が5例に軽度上昇を認めたが, 症例10の1例のみを *Mycoplasma* 肺炎と考え臨床効果判定からは除外した。残り1例は心内膜炎で原因菌は不明であった。基礎疾患は慢性閉塞性肺疾患4例, 肺癌3例, 糖尿病, 肺線維症, 増殖弁閉鎖不全症がおのおの1例であった (Table 1, 2)。

3. 投与量, 投与法

投与量は原則として1日2g分2で投与した。症状に応じて増量し投与総量は9gから72gにわたった (Table 1)。投与法は3例に静注 (one shot) を用いたが他20例は点滴静注を用いた。

4. 効果判定基準

原因菌の判明している場合はその動向を加味し, 臨床症状 (自覚症状: 咳, 痰の性状および量, 呼吸困難, 胸痛, 身体所見: 体温, ラ音, チアノーゼ) と臨床検査成績 (赤沈, CRP, WBC) および胸部X線写真の経過から著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階に分け判定した。本剤治療の適応でないと考えられた症例は除外した。

5. 副作用に関する検索

本剤投与による悪心, 嘔吐, 下痢, 発疹, 発熱など臨床的な副作用の発現に留意した。治療前後の検査成績から末梢血, 肝, 腎への影響をみた。末梢血については赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), ヘモグロビン (Hb), 好酸球百分比 (Eosino), 直接クームステスト, 肝機能に関してはトランスアミナーゼ (GOT, GPT) およびアルカリフォスファターゼ (Al-P), 腎機能に関しては血尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr) 蛋白尿の有無をみた。RBC, WBC, Hb は Hemalog-10 (テクニコン) で, GOT, GPT, Al-P, BUN, Cr は Smac (テクニコン) で測定した。

Table 1 Cases treated with CMX

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Uenderlying Disease	Dosage(g)	Clinical effect	Side effect
1	I. Y.	66	m	COPD acute excervation	COPD	2×10=20	Good	Diarrhea
2	A. M.	28	f	Pneumonia		2×7=14	Good	Diarrhea
3	M. S.	63	m	Acute bronchitis		2×7=14	Good	—
4	M. Y.	79	m	Bronchopneumonia	COPD	3×7=21	Good	—
5	S. K.	65	m	Pneumonia		4×7=28	Fair	—
6	A. E.	67	m	COPD acute excervation		2×10=20	Good	—
7	M. F.	68	f	Endocarditis	MS	4×11=44	Fair	—
8	E. M.	73	f	Bronchiectasis		2×7=14	Poor	—
9	Y. Y.	21	f	Pneumonia		4×7=28	Excellent	—
10	M. J.	23	m	Mycoplasma pneumonia		2×3+4×1=10	—	—
11	Y. Y.	69	m	COPD acute excervation	COPD	3×7=21	Poor	—
12	E. E.	24	f	Pneumonia		2×14=28	Good	—
13	N. A.	34	m	Pneumonia		2×7=14	Excellent	—
14	M. T.	30	m	Pneumonia		2×7=14	Good	—
15	Y. Z.	68	m	Obstructive pneumonitis	Lung cancer	2×7=14	Poor	—
16	T. T.	69	m	Obstructive pneumonitis	Lung cancer	3×6=18	Poor	—
17	T. M.	69	m	Pneumonia		4×11=44	Good	—
18	N. K.	35	m	Pneumonia	DM	1×1+2×4=9	Fair	—
19	T. K.	37	m	Bronchiectasis		4×18=72	Poor	—
20	T. T.	56	m	Bronchiectasis		4×7=28	Fair	—
21	S. S.	76	m	Obstructive pneumonitis	Lung cancer	4×14=56	Fair	—
22	Y. J.	74	m	Acute bronchitis	Pulmonary fibrosis	4×11=44	Good	—
23	Y. T.	23	m	Lung abscess		2×2+4×8=36	Good	—

6. 結 果

(1) 臨床効果 (Table 1)

呼吸器感染症22例中 Mycoplasma 肺炎 (症例10) を除外した21例では、著効2例、有効10例、やや有効4例、無効5例であった。無効例5例は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪1例、気管支拡張症2例、肺癌に合併した閉塞性肺炎2例で全例基礎疾患を有していた。心内膜炎1例は本剤投与前 Ampicillin (ABPC) を投与したが解熱傾向がなく、CRP と赤沈の改善がみられず、本剤に変更したところ、若干解熱傾向がみられ、赤沈と CRP の改善がみられたのでやや有効と考えた。全例22例中有効以上12例で有効率54.5%であった。基礎疾患を有した9例を除いた13例中有効以上9例で有効率は69.2%であった。急性症例12例では有効以上10例で有効率83.3%であった。

(2) 細菌学的検討 (Talbe 2)

本剤投与前後における喀痰よりの分離菌種を比較し

た。起炎菌と考えられた *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* は本剤投与にてすべて消失したが、本剤投与終了後、本剤に感受性が低い *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* が分離された例が8例認められた。特に、*P. aeruginosa* 以外の非発酵菌が5例により分離された。

(3) 副作用 (Table 1, 3, 4, 5)

アレルギー症状をみた例はなかった。下痢を2例 (症例1, 2) に認めた。2例とも常用の止痢剤の投与で1～2日で軽快し、本剤の投与継続は可能であった。

検査成績上からは末梢白血球数が治療後 2,900/mm³ に減少した例 (症例8) を認めた。本例は以前にもセファロsporin系薬剤で白血球減少を認めたことがあり、セファロsporin系薬剤に対して特異的な例と考えられる。なお、本剤投与終了後18日目には 3,800/mm³ に回復した。赤血球数, Hb では特に異常なく、好酸球増加例もなく、直接クームテストも全例陰性であった。

肝機能では GOT 上昇例1例 (症例14), GPT 上昇

Table 2 Bacteriological findings before and after CMX administration

No.	Case	CMX		Isolated organisms		Remarks
		T.D. (g)	Dura- tion	before	after	
1	I. Y.	20	10	* <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i>	No sputa	MP-CF × 8
2	A. M.	14	7	Normal flora	No sputa	
3	M. S.	14	7	• <i>H. influenzae</i>	Normal flora	**CH × 128
4	M. Y.	21	7	• <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	
5	S. K.	28	7	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i>	No sputa	
6	A. E.	20	10	<i>A. anitratus</i>	No sputa	
7	M. F.	44	11	Negative		
8	E. M.	14	7	• <i>H. influenzae</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	
9	Y. Y.	28	7	Normal flora	Normal flora	
10	M. J.	10	4	Normal flora	Normal flora	MP-CF × 128
11	Y. Y.	21	7	Normal flora	Normal flora	
12	E. E.	28	14	Normal flora	Normal flora	
13	N. A.	14	7	• <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i>	Normal flora	
14	M. T.	14	7	• <i>H. influenzae</i>	Normal flora	
15	Y. Z.	14	7	<i>A. anitratus</i>	<i>A. anitratus</i>	
16	T. T.	18	6	• <i>H. influenzae</i>	<i>A. anitratus</i> <i>P. fluorescens</i>	
17	T. M.	44	11	• <i>H. influenzae</i>	Normal flora	CH × 512
18	N. K.	9	5	• <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i>	Normal flora	CH × 128
19	T. K.	72	18	• <i>H. influenzae</i>	<i>P. fluorescens</i> <i>A. lwoffii</i>	CH × 128
20	T. T.	28	7	<i>P. maltophilia</i> <i>E. cloacae</i>	<i>K. ozanae</i>	CH × 128
21	S. S.	56	14	<i>E. coli</i>	<i>S. faecalis</i>	
22	Y. J.	44	11	• <i>K. pneumoniae</i> • <i>S. marcescens</i>	<i>P. fluorescens</i>	
23	Y. T.	36	10	Normal flora	Normal flora	MP-CF × 16

*.: Causative organisms, **CH: Cold Hemagglutination

例3例(症例2, 9, 18), GOT, GPT上昇例2例(症例10, 21), GOT, Al-P上昇例1例(症例4)計7例に認められた。しかし、これらの傾向はいずれも軽度であり、われわれの施設においては、この変動を有意のものとは考えていない。事実、これらの変動があったにもかかわらず投与続行しても、それ以上の異常値を示していないので、本剤による肝障害にともなう変動とは考え難い。

7. 考 察

CMX は従来のセファロスポリン系抗生物質に比し

S. aureus では抗菌力は若干劣るもののグラム陽性菌および *Serratia* を含めたグラム陰性菌までその抗菌スペクトルは広いといわれている¹⁾。呼吸器感染症22例、心内膜炎1例計23例に本剤を投与し、著効2例、有効10例、やや有効5例、無効5例、除外1例で有効率54.5%であった。肺癌などの基礎疾患を有する9例を除くと有効率は69.2%であった。CMX 研究会の有効率より若干劣る成績であったが、急性症例12例でみると有効率83.3%であり研究会の成績と大きな差はなく、基礎疾患の有無や年齢など症例の背景因子が有効率低下を招いた大きな要素と考えている。細菌学的にも起炎菌を証明して、

Table 3 Hematological findings before and after CMX administration

No.	Age	Sex	Total Dosage (g)	PBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Eosino (%)		Direct Coomb's test	
				*B	**A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	66	m	20	368	355	12,300	5,600	13.1	12.1	2	3	—	—
2	28	f	14	380	391	5,900	4,700	11.3	12.0	1	7	—	—
3	63	m	14	444	421	4,200	3,900	13.4	13.1	2	6	—	—
4	79	m	21	330	338	7,800	4,200	11.7	12.3	0	2	—	—
5	65	m	28	395	366	3,400	3,700	10.4	10.8	2	4	—	—
6	67	m	20	467	494	7,800	8,300	13.5	10.6	2	2	—	—
7	68	f	44	428	374	2,200	3,400	13.7	9.3	5	3	—	—
8	73	f	14	281	277	4,000	2,900	8.9	9.4	0	0	—	—
9	21	f	28	394	366	6,500	7,200	13.3	12.5	0	3	—	—
10	23	m	10	430	373	5,500	5,300	15.8	13.0	2	0	—	—
11	69	m	21	419	406	4,100	4,000	14.7	14.2	11	9	—	—
12	24	f	28	420	416	5,200	8,300	13.5	13.3	0	0	—	—
13	34	m	14	448	456	7,500	4,900	14.9	15.1	0	2	—	—
14	30	m	14	398	423	8,300	5,200	14.4	15.9	3	0	—	—
15	68	m	14	321	339	10,000	12,100	11.2	12.1	2	2	—	—
16	69	m	18	375	294	5,400	5,100	11.7	9.2	1	3	—	—
17	69	m	44	449	496	7,200	4,300	10.9	12.3	1	5	—	—
18	35	m	9	460	438	4,300	7,000	14.7	14.0	0	2	—	—
19	37	m	72	487	473	7,700	5,800	14.3	13.2	4	7	—	—
20	56	m	28	341	347	4,700	5,800	11.5	11.3	5	3	—	—
21	76	m	56	276	262	6,900	4,800	8.5	8.7	1	1	—	—
22	74	m	44	459	442	16,200	7,400	14.7	14.4	2	2	—	—
23	23	m	36	423	428	12,600	7,300	14.2	14.1	1	2	—	—

*B : Before, **A : After

本剤による除菌効果がありながら臨床効果が無効であった症例 8, 16, 19はその典型例といえる。従来のセファロスポリン系抗生物質は *H. influenzae* に抗菌力はなく、呼吸器感染症で第一選択剤としてセファロスポリン系薬剤を使用することはあまり推奨されなかったが、除菌効果のみからみれば今日のわれわれの検討では十分にその要に耐えうる薬剤と考えられる。しかし、近年重要視されつつあるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌には除菌効果は乏しく、院内感染、日和見感染、弱毒菌感染を疑わせる症例には本剤投与は慎重を期す必要があろう。副作用としては下痢を2例に、白血球減少を1例に認めたが全例ともその程度は軽微で他剤に比しその安全性に大

きな差異はないと考えられる。

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) 西岡きよ, 肋川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 松本慶蔵 : 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討, 第1報 喀痰定量培養法。臨床検査 17 : 1007~1009, 1974

Table 4 Liver function tests before and after CMX administration

No.	Age	Sex	Total Dosage (g)	GOT (U/L)		GPT (U/L)		Al-P ^{c)} (IU/L)		Remarks
				^{a)} B	^{b)} A	B	A	B	A	
1	66	m	20	15	18	19	17	89	69	
2	28	f	14	24	21	25	48	69	67	
3	63	m	14	26	37	28	38	70	69	
4	79	m	21	34	45	33	38	101	112	10 days Al-P 93
5	65	m	28	29	25	18	11	^{d)} 6.4	7.3	
6	67	m	20	11	17	14	11	75	47	
7	68	f	44	18	15	13	11	^{d)} 10.2	10.4	
8	73	f	14	26	28	21	27	105	106	
9	21	f	28	42	38	35	47	111	79	
10	23	m	10	44	47	28	56	47	53	30 days GOT8, GPT 23
11	69	m	21	51	26	52	43	117	101	
12	24	f	28	37	21	12	24	61	73	
13	34	m	14	49	36	59	59	115	73	12 days GOT 33
14	30	m	14	44	48	24	27	79	83	
15	68	m	14	21	33	21	25	190	162	Al-P Bone metastasis
16	69	m	18	29	27	18	35	80	99	
17	69	m	44	28	36	31	31	69	60	
18	35	m	9	17	29	28	49	75	80	10 days GPT 32
19	37	m	72	21	15	25	25	79	68	
20	56	m	28	26	25	33	39	69	67	
21	76	m	56	61	74	45	52	93	90	21 days GOT 43 GPT 38
22	74	m	44	11	26	29	28	95	71	
23	23	m	36	48	39	110	108	133	80	

^{a)}B : Before, ^{b)}A : After, ^{c)}U/L : international units/L(33-105), ^{d)}K.A.U.

Table 5 Kidney function tests before and after CMX administration

No.	Age	Sex	Total Dosage (g)	BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Proteinuria		Remarks
				B	A	B	A	B	A	
1	66	m	20	8	8	0.9	0.9	+	—	15 days Proteinuria—,
2	28	f	14	10	11	0.8	0.9	+	+	
3	63	m	14	18	17	1.0	1.0	—	—	
4	79	m	21	16	17	1.2	1.1	+	—	
5	65	m	28	14	19	0.8	1.0	+	+	15 days Proteinuria—,
6	67	m	20	14	14	0.9	0.7	+	—	
7	68	f	44	9	11	0.4	0.5	—	—	
8	73	f	14	7	11	1.3	1.0	—	—	
9	21	f	28	4	6	0.9	0.8	—	—	
10	23	m	10	16	11	1.2	1.0	+	—	
11	69	m	21	16	15	1.1	1.1	—	—	
12	24	f	28	12	11	0.5	0.8	+	—	
13	44	m	14	13	13	0.9	0.9	+	—	
14	30	m	14	33	27	1.1	1.2	—	—	
15	68	m	14	11	7	0.9	0.9	—	—	
16	69	m	18	22	13	0.9	1.1	—	—	
17	69	m	44	15	12	1.2	1.0	—	—	
18	35	m	9	17	15	1.0	1.1	—	—	
19	37	m	72	12	12	1.3	0.8	—	—	
20	56	m	28	16	15	1.3	1.2	—	—	
21	76	m	56	18	20	1.0	0.9	—	—	
22	74	m	44	18	17	1.3	1.0	—	—	
23	23	m	36	10	13	1.0	1.1	—	—	

CLINICAL STUDIES OF CEFMENOXIME (SCE-1365)

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA
Division of Respiratory Disease, Department of Internal
Medicine, Kanazawa Medical University

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) was administered to 22 patients with respiratory tract infection and 1 patient with endocarditis.

The clinical effectiveness was excellent in 2, good in 10, fair in 5 and poor in 5. In the remaining 1 case, however, the clinical result was unable to judged. The clinical effective rate was 54.5%.

As side effects, two cases complained of diarrhea which subsided in one or two days with medication of adsorbent, and one case showed a decrease in leucocyte counts from 4,000/mm³ to 2900/mm³ for seven days' administration of cefmenoxime.

In seven cases, the values of GOT, GPT and Al-Pase in serum showed a slight increase which was insignificant, considering confidence limit of the normal values of these enzymes in our laboratory.

The causative organisms were able to isolate in 11 cases: *Haemophilus influenzae*; 6 case, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*; 4 cases and *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*; 1 case.

These organisms didn't yield after administration of cefmenoxime.