

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

前川 暢夫・中西 通泰・川合 満
倉沢 卓也・西山 秀樹・牛田 伸一

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

長 谷 光 雄

福井赤十字病院呼吸器科

種 田 和 清

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

池 田 宣 昭

国立療養所南京都病院呼吸器科

入院中の呼吸器感染症の患者16例に Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を使用し、以下の成績を得た。患者の内訳は、肺炎4例、気管支肺炎6例、慢性気管支炎1例、膿胸1例、肺膿瘍1例、扁桃炎・急性気管支炎の1例、マイコプラズマ肺炎1例、肺結核1例である。

マイコプラズマ肺炎および肺結核のおおの1例を除外して、本剤を1回1g、1日2回点滴静注した13例と、1gを1日1回点滴静注した1例の合計14例の治療成績は、著効6例、有効5例、やや有効3例であった。対象には肺癌、肺線維症、肺気腫、糖尿病などの合併症あるいは基礎疾患を有していた者が多く、分離された細菌には *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Haemophilus* などが含まれていることを考慮すれば、臨床効果はほぼ満足すべきものであった。

副作用には、咳発作と呼吸困難をきたした1例と、発疹、発熱、頭痛などをきたした1例があった。使用前後の臨床検査値には、本剤によると思われる異常な変動はなかった。

Cefotiam (CTM) から誘導された新しい注射用セファロスポリン Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は、 β -lactamase に対し CTM より強い抵抗性を持ち、抗菌スペクトラムはグラム陰性菌ではセラチアまで拡大され、グラム陽性菌では *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対して抗菌力は Cefazolin (CEZ) より著しく強い。

今回、われわれは16例の呼吸器感染症に対して本剤を使用し、臨床的効果を検討したので、その成績を報告する。

1. 対 象

Staphylococcus aureus, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などのグラム陰性菌が分離された患者、あるいはこれら細菌による呼吸器感染症の疑われた患者で、入院中の16例を対象として、本剤を単独投与した。対象の年齢は19歳から73歳にわたり、男9例、女7例で

あった。

きわめて重篤な症例、重篤な肝、腎機能障害を有する患者、セフェム系およびペニシリン系に過敏な患者は対象から除外した。

2. 投与方法、投与量

本剤1gのバイアルに5mlの蒸留水を加え完全に溶解したのち、これを5%ブドウ糖液の300~500mlに加えて点滴静注した。1日2回の投与はほぼ12時間をあけて注射した。

投与前の皮内反応が陽性のため、投与対象から除外した症例はなかった。投与期間は3日間から29日間に、総投与量は6gから50gにおよんだ。

3. 効果判定

臨床症状の改善度に、赤沈値、白血球数、X線所見などを勘案し、原因菌を分離し得たものではその消長を追い、臨床効果の度合いを、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。Table 1 ではこれを、 \oplus ,

Table 1 Results of clinical trials with CMX

Sex	Case Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease Complication	Isolated organism	Dose			Clinical response	Side effect
						Daily (g)	Days	Total (g)		
1 f	K. I. 19	54	Pneumonia	—	—	2	8	15	++	—
2 m	Y. M. 73	40	Pneumonia	Emphysema	—	2	7	14	##	—
3 m	T. I. 59	52	Pneumonia	Lung cancer	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	2	14	23	+	—
4 f	S. I. 79	34	Pneumonia	—	<i>P. cepacia</i>	2	15	70	+	—
5 m	T. U. 57	61	Bronchopneumonia	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	2	17	34	++	—
6 f	M. T. 65	31	Bronchopneumonia	Bronchiectasis Herpes zoster	<i>K. ozaenae</i>	2	10	20	##	—
7 m	K. T. 57	38	Bronchopneumonia	Bronchiectasis Chronic nasal sinusitis	<i>H. influenzae</i> <i>S. marcescens</i>	2	3	6	++	Cough Dyspnea
8 m	M. K. 71	78	Chronic bronchitis	Pulmonary fibrosis	<i>P. putida</i> <i>S. marcescens</i>	2	10	20	++	—
9 m	T. K. 54	64	Empyema	Diabetes mellitus	—	2	17	34	++	Fever Rash
10 m	K. H. 39	50	Lung abscess	—	—	2	10	20	##	—
11 m	T. U. 27	53	Tonsillitis Acute bronchitis	—	—	2	6	10	##	—
12 m	A. Y. 68	50	Bronchopneumonia	—	—	2	25	50	##	—
13 f	K. S. 25	45	Bronchopneumonia	—	—	2	16	32	+	—
14 f	K. G. 68	35	Bronchopneumonia	—	—	1	29	29	##	—
15 f	M. M. 42	56	Pneumonia (Mycoplasma)	—	—	2	3	6	/	—
16 f	K. Y. 24	47	Pulmonary tuberculosis	—	<i>M. tuberculosis</i>	2	5	9	/	—

Table 2 Laboratory findings before and after CMX therapy

Case	RBC 10 ⁴ /mm ³	WBC 10 ² /mm ³	Hb g/dl	Ht %	PLT 10 ⁴ /mm ³	ESR mm/h	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN
1	B 464	82	14.2	41.8	20.4	20	+	13	8	32	14
	A 480	64	14.4	44.0	28.8	12	-	7	6	32	10
2	B 445	95	13.8	41.2			-	20	14	1.8**	11.6
	A 500	84	15.6	44.8	19.7		+	29	17	1.8	11.0
3	B 355	104	11.6	35.7	26.5	46	+	19*	8*	9.4**	30.9*
	A 331	79	10.6	32.3	41.3	20	+	34	17	12.0	23.7
4	B 377	168	11.2	35.8	35.4	14	+	11*	4*	5.8**	*
	A 350	57	10.2	32.6	30.1		-	41	22	6.9	12.0
5	B 489	93	16.1	49	30.2		+	52	69	56	15
	A 473	66	15.1	47	35.4		-	28	31	39	12
6	B 282	121	8.5	27	20.8	82	卅	9	5	56	11
	A 299	76	9.5	29	18.8	40	-	13	5	40	11
7	B 496	104	15.1	47	26.8	47	+	11	4	15	14
	A 524	83	16.0	49	34.2	21	-	14	8	17	14
8	B 573	83	17.8	54	24	8	-		9	27	11
	A 541	59	16.8	51	28	5	-		13	26	10
9	B 423	150	13.2	42	24.2	142	卅	22	21	42	21
	A 411	75	12.8	39	20.8	102	-	19	32	48	11
10	B 454	55	14.3	45	24.6	56	+	11	9	32	11
	A	50	14.5	43	25	10	-	12	11	30	12
11	B 524	290	16.4	48.1	23.5	31	+	18*	10*	3.0**	11.2*
	A 476	80	14.9	44.5	38.2		-	19	15	2.7	12.1
12	B 298	117	11.1	29.4	36.1	65	卅	16*	7*	6.3**	15
	A 418	83	12.8	37.6	27.6	21	+	25	20	9.0	16
13	B 404	53	13.3	37.2	44.2		-	*	*	**	**
	A 393	38	12.5	36.8	17.7		-	14	6	2.9	16
14	B 282	88	9.7	29	25.7	110	卅	19*	8*	3.8**	17
	A 277	92	9.9	29.2	29.7	50	-	20	14	4.0	16
15	B 350	111	11.6	34.3	41.6	91	+	27*	20*	8.5**	7.1*
	A 357	82	12.1	35.7	43.1		+				7.1
16	B 445	87	11.8	39	37.4	112	卅	9	7	42	12
	A 373	95	10.6	34	39.4	108	+	11	12	40	9

B : Before, A : After

Normal ranges { 5~19 4~25 20~48 8~19
*8~40 *5~35 **2.7~10 *9~17

卅, +, -で示した。

4. 治療成績

除外の2例を除いた14例についてみると、著効6例、有効5例、やや有効3例であった。

次に症例を略述する。

症例1 19歳，女，肺炎

咳について膿性痰，全身倦怠で発病，X線では左中肺野に肺炎陰影を認め，発病6日目から投与を開始した。諸症状の改善とともに，投与後8日目にはX線陰影もほとんど消失した。投与3日目から2日間，軽い下痢をきたしたが，自然に軽快した。検査値の変動などにもとくに問題はなかった。

症例2 73歳，男，肺炎

胸膜炎（20歳頃）の既往と肺気腫の合併があり，呼吸困難に加えて，従来も時々発熱があった。昭和54年10月，39℃の熱，咳，粘液性痰，胸痛，ラ音聴取とともに左下肺野に肺炎陰影の出現があった。これに対し Amoxicillin (AMPC) 1g が2日間投与されたが無効であったので，本剤を開始した。3日目には下熱，4日目には他の諸症状も軽快，8日間の投与で治療を終った。副作用，異常検査値もなかった。

症例3 59歳，男，肺炎

右中葉気管支原発の類上皮癌があり，浸潤は主気管支までおよんでいた。39℃の熱，膿性痰，呼吸困難，上中肺野の陰影増強，ラ音などの症状で閉塞後肺炎を起こした。本剤投与後8日目に37.2℃まで下熱，X線陰影もほぼ消失，白血球数も正常となった。しかし，喀痰，咳，ラ

Table 3 MIC of some isolated organisms

Case	Isolated organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			10^8 cells/ml	10^6 cells/ml
No. 6 M. T. Before treatment	<i>Klebsiella ozaenae</i>	CMX	0.05	0.025
		CTM	0.2	0.1
		CEZ	3.13	1.56
No. 5 T. U. Before treatment	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CMX	100	25
		CTM	>100	>100
		CEZ	>100	>100
No. 7 K. T. Before treatment	<i>Serratia marcescens</i>	CMX	6.25	0.78
		CTM	>100	>100
		CEZ	>100	>100
No. 7 K. T. After treatment	<i>Haemophilus influenzae</i>	CMX	0.025	0.0125
		CTM	0.78	0.39
		CEZ	50	12.5

音などは持続し、14日目のX線で右下肺野に再び陰影が出現し、38°Cの発熱をみたので、本剤を Minocycline (MINO) に変更した。やや有効と判定した。Table 2 にみるように、GOT, GPT, Al-P 値が本剤使用後に上昇しているが、この時すでに MINO を使用中であり、本剤との因果関係は明らかでない。

症例4 79歳，女，肺炎

右下肺野の陰影，WBC $168 \times 10^2/\text{mm}^3$ ，CRP (+)，発熱，膿性痰，ラ音などで発病，15日間の本剤投与で WBC $57 \times 10^2/\text{mm}^3$ ，CRP (-)，下熱，痰量の減少がみられたが，咳，ラ音は持続し，X線的に明らかな改善はみられず，気管支鏡的にも気管支内にかなりの痰が認められた。喀痰からは *Pseudomonas cepacia* が分離された。やや有効と判定。

症例5 57歳，男，気管支肺炎

慢性通年型の気管支喘息で，3ヵ月前にも肺感染を合併し，Cephalexin (CEX) を使用したことがある。今回は右下肺野に陰影の出現と微熱があり，本剤を使用した。喀痰からは *P. aeruginosa* が分離された (Table 3)。本剤投与により陰影消失，緑膿菌も喀痰より消失し，平熱化した。GOT, GPT 値は使用前異常であったが，使用中に正常化した。

症例6 65歳，女，気管支肺炎

WBC $121 \times 10^2/\text{mm}^3$ ，RBC $282 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Ht 27%，ESR 82 mm と全身倦怠，多量の膿性痰，CRP(++)，呼吸困難，熱，ラ音，両側下肺野の陰影増強で発病した。

本剤投与の3日目から平熱となり，10日間で喀痰量著減，喀痰中の *Klebsiella ozaenae* (Table 3) は消失，CRP (-) となり肺炎陰影も消失した。副作用，異常検査値なく，著効と判定した。

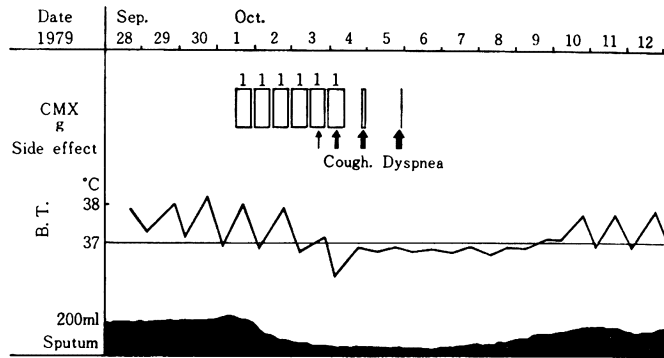
症例7 55歳，男，気管支肺炎

広範な両側性の気管支拡張症で，発熱，膿性痰の増加，すい弱，血痰，喀血をくり返す患者である。本剤使用前に Ticarcilin (TIPC) を使用し，ある程度の効果が得られたが，使用中を中止すると，すぐに再燃した。本剤使用後の経過を Fig. 1 に示した。

副作用のため投与は僅か 6g で終わったが，下熱し，膿性痰は明らかに減少，白血球数，CRP は改善し，効果は認められた。継続投与が可能であれば著効の成績が得られたと思われる。

この症例の副作用は特異であった。すなわち，54年10月1日夜から本剤の点滴を開始したが，10月3日夜の点滴 (5回目) で，開始後約10分頃，突然激しい咳の発作が出現して呼吸困難を来し，つづいて粘性痰を喀出した。点滴はなんとか完了した。10月4日朝も同様の発作が起こった。4日夜はさらに激しい発作を起こし，チアノーゼ，起坐呼吸を呈し，全肺野に水泡性ラ音を聴取したので点滴を中止した。この時の注射量は約 70 ml であり，点滴中止後約20分で諸症状は消失し，平静となった。5日朝は点滴を休み，5日夜は聴診しながら点滴を開始したところ，7分で咳が発作的に始まり，チアノーゼ，起坐呼吸を呈し，同時にラ音の増強を認めたのでた

Fig. 1 Case 7. K.T. 57ys. m. Bronchopneumonia



だちに抜針した。

この患者には今までに、点滴静注の経験はかなりあったが、このような症状を来したことは全くなかった。検査値にも何ら異常を認めていない。

症例 8 71歳，男，慢性気管支炎

約1年半前から労作時呼吸困難，粘液膿性痰があり，治療を受けていたが症状の改善はなく，むしろ増悪するので入院した。肺線維症に合併する慢性気管支炎の増悪と診断し，本剤を使用した。11日間の投与で，膿性痰は粘液性となり，痰量も減少し，咳，呼吸困難，ラ音も明らかに減少した。喀痰の変化は気管支鏡的にも確認された。使用前，喀痰から分離された *S. marcescens*, *Pseudomonas putida* は消失した。

症例 9 54歳，男，膿胸

右胸痛，右側腹痛，38.5°Cの熱，WBC $15 \times 10^2/\text{mm}^3$ ，呼吸困難で発病，膿血性痰を伴った。投与11日で平熱化，X線所見その他諸症状改善し，有効例と判定した。しかし15日目38.3°C，16日目39.4°C，17日目37.9°Cと発熱し，17日目夜から全身に紅斑，掻痒感，頭痛をきたしたので，ここで投与を中止した。

合併する糖尿病のためのインシュリン，および喀痰溶解剤，気管支拡張剤などの併用薬はそのまま継続した。本剤中止後，これらの症状はしだいに軽快し，10日間で自然に消失した。従って，これは本剤による副作用と判断した。なお本剤使用中に GOT 24, GPT 45, ALP 86と異常値がみられたが，中止時にはいずれも正常値に復していた。

症例 10 39歳，男，肺膿瘍

感冒よりの症状の他には著明な症状はなかったが，左上肺野に空洞を伴う広範な陰影を認めた。使用開始後ただちに解熱し，赤沈値正常化，CRP 陰性化とともにX

線所見は著明に改善し，12日目に退院した。

症例 11 27歳，男，扁桃炎，急性気管支炎

39.5°Cの熱，咽頭痛，頭痛，WBC $290 \times 10^2/\text{mm}^3$ ，喀痰で発病。投与の3日目には平熱となり，6日間の投与で諸症状は全く消失した。

症例 12 68歳，男，気管支肺炎

咳嗽が強く，多量の膿性痰とともに左下肺野に広範な陰影を認めた。本剤投与開始後3日目頃より，咳，喀痰，呼吸困難などの諸症状は減少し始め，約3週間で，X線陰影，諸症状ともに完全に消失した。副作用，臨床検査値の異常も認められず著効と判定した。

症例 13 25歳，女，気管支肺炎

昭和55年2月20日頃より発熱し，咳嗽・喀痰がつづいており，Ampicillin (ABPC), MINO を投与したがいずれも無効であり，3月13日より本剤の投与を開始した。本剤投与後7日目に，咳嗽・喀痰などの症状は消失し，X線陰影は2週後にほぼ消失した。やや有効と判定した。なお副作用臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 14 68歳，女，気管支肺炎

発熱とともに膿性痰，咳，呼吸困難，胸部ラ音などの症状で発病し，これらの症状はいずれも著明で，体重35 kg，赤血球数 $282 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，CRP 強陽性，白血球数 $8,800/\text{mm}^3$ ，血沈1時間 110 mm であり，肺感染症状と全身衰弱が明らかであった。胸部X線では両側の中下肺野に広範な気管支肺炎の陰影を認めた。本剤の投与は1日 1 g であったが著効を奏し，投与2週後には，X線所見の著明改善とともに，軽度の胸部ラ音を残す以外の諸症状はすべて消失した。

症例 15, 16 は除外例で，投与量は 6 g と 9 g であったが，いずれにも副作用はなかった。

5. 副作用

16例の使用例中、本剤によると思われる副作用は、咳発作、呼吸困難(症例7)と、熱、発疹、頭痛(症例9)の2例がみられた。

本剤使用の前後における検査値に異常な変動はみられなかった。

6. 考案

CMX に関する新薬シンポジウム¹⁾でのまとめをみると、内科系領域の感染症612例のうち、523例が点滴で投与されており、投与量もほとんどが1日2gである。

呼吸器感染症全体についての有効率(著効, 有効以上)は78%, 肺炎のみについては85.4%とすぐれた成績が報告されている。

われわれの今回の経験では、効果判定の可能であった

ものが14例と少なかったが、投与量は主として1日2gの標準的なものであり、有効率は78.6%であった。

副作用については、シンポジウムでの報告をみると、発疹(0.8%), 下痢(0.4%), 発熱(0.3%)が主なものであり、発生頻度は低い。われわれの経験でも、発熱、発疹、頭痛を来たした1例があり、他に咳発作、呼吸困難の1例があった。後者は特異な副作用であり、発症の機序は不明であり、シンポジウムではこれに類するものは、われわれのもの以外には報告されていない。

以上のことは、本剤の有効性と有用性を示すものと考えられる。

文 献

- 1) 清水喜八郎, 五島瑳智子, 斉藤 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

CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

NOBUO MAEKAWA, MICHIASU NAKANISHI, MITSURU KAWAI,
TAKUYA KURASAWA, HIDEKI NISHIYAMA and SHINICHI USHIDA
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

MITSUO HASE

Respiratory Department, Fukui Red Cross Hospital

KAZUKIYO OIDA

Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

NOBUAKI IKEDA

Respiratory Department, Minami Kyoto Byoin National Sanatorium

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new member of a series of synthetic cephalosporin antibiotics, was applied to the treatment of 16 patients with respiratory infections.

The drug was administered intravenously by drip-infusion, 1~2g a day, for the period of three to 29 days.

The results obtained were excellent in six cases, good in five cases, slightly good in three cases, and unassessable in two cases (mycoplasmae pneumonia, pulmonary tuberculosis).

Side effects were observed in two cases. Cough attack and dyspnea in one case, fever, rash, and headache in another case were observed.