

Cefmenoxime (SCE-1365) に関する基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・右馬 文彦・川上 晋
上田 良弘・前原 敬悟・米津 精文・間瀬 勘史
関西医科大学第一内科学教室

新 Cephalosporin 系抗生剤の一つとして武田薬品工業研究所で開発された Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は従来の Cephalosporin 剤よりすぐれた *in vitro* の成績を示し、その臨床的効果が期待される抗生剤である。

今回、われわれは本剤について基礎的、臨床的に検討した。まず *Staphylococcus aureus* およびグラム陰性桿菌に対する本剤の *in vitro* の抗菌力を検討したところ、Cefazolin より非常にすぐれ、Cefotiam にも劣らず、Cefotaxime と同様 β -lactamase に抵抗性をもつスペクトラムの広い合成抗生剤であることを確認することができた。

ラットに 100 mg/kg の Cefmenoxime を筋注し、臓器内濃度を測定した結果、腎にもっとも高く、ついで血液>肝>肺>筋肉>脳の順で Cephmandole のそれと近似していた。

臨床的に肺炎 4 例 (他に 1 例のマイコプラズマ肺炎)、慢性気管支炎の急性増悪 5 例、急性腎盂腎炎 3 例、慢性尿路感染症 2 例、胆嚢炎 1 例、不明熱ないし疑敗血症 4 例、頸部リンパ節炎 1 例の計 21 例に Cefmenoxime を 1 日 1~6 g 点滴静注した。1 例のマイコプラズマ肺炎を除く 20 例中、基礎に血液疾患をもつ疑敗血症ないし不明熱の 4 例以外の 16 例に何らかの効果をみとめた。

序 文

近年、合成セファロsporin 剤の開発はめざましく、しかも、従来のものにはほとんど抗菌性を認めなかったインドール陽性菌などにも効果を示すセファロsporin 剤が合成されるようになった。その一つとして、さきに Cefotiam が武田薬品工業研究所により開発されたが、今回、同所よりさらにその構造を改良して β -lactamase に強い抵抗性を示すとされる¹⁾ 抗生剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) が開発された。私どもはこの薬剤につき基礎的、臨床的検討を試みた。

I. 材料と方法

1. 感受性検査

臨床材料より分離したグラム陽性菌および陰性菌について CMX に対する MIC を測定し、同時に Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM) および Cefotaxime (CTX) のそれをも測定して比較検討した。なお測定方法は化学療法学会標準法²⁾ (寒天平板希釈法) による。

2. ラットにおける臓器内濃度

Wistar 系雌ラット 3 匹を 1 群とし、CMX 100 mg/kg を筋注後、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間に瀉血死させて、そ

れぞれの臓器エマルジョンを作製し、24時間冷蔵庫に放置し、その上清を試料として CMX の濃度を測定した。測定方法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする帯培養法³⁾ による。

3. 臨床的検討

気道感染症 10 例 (肺炎 5 例、慢性気管支炎 5 例)、尿路感染症 5 例、胆道感染症 1 例、疑敗血症 4 例、頸部リンパ節炎 1 例の計 21 症例に CMX を 1 日 2~6 g、点滴静注* (1 例のみ 1 回 0.5 g, 1 日 2 回の筋注) した。これら使用症例は、ほとんどが基礎疾患をもつ、いわゆる難治感染症であり、投与期間は 3~14.5 日である。

臨床的効果とともに副作用についても検討した。

II. 成績

1. 感受性検査

Staphylococcus aureus 40 株の CMX に対する MIC は、すべてが 3.12 μ g/ml 以下にあり (Fig. 1)、そのピークは 1.56 μ g/ml (17 株) であった。他の比較薬剤では 0.1 μ g/ml 以下の MIC の株がみとめられていないが、

*電解質溶液 200~250 ml に溶解し、1~2 時間かけて注入。

Fig. 1 Sensitivity distribution
S. aureus (40 strains)

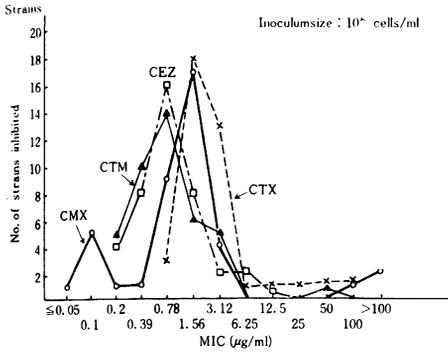


Fig. 3 Sensitivity distribution
E. coli (42 strains)

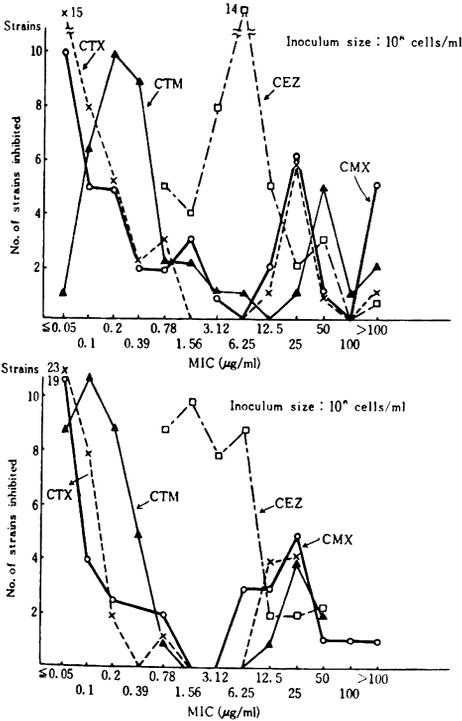
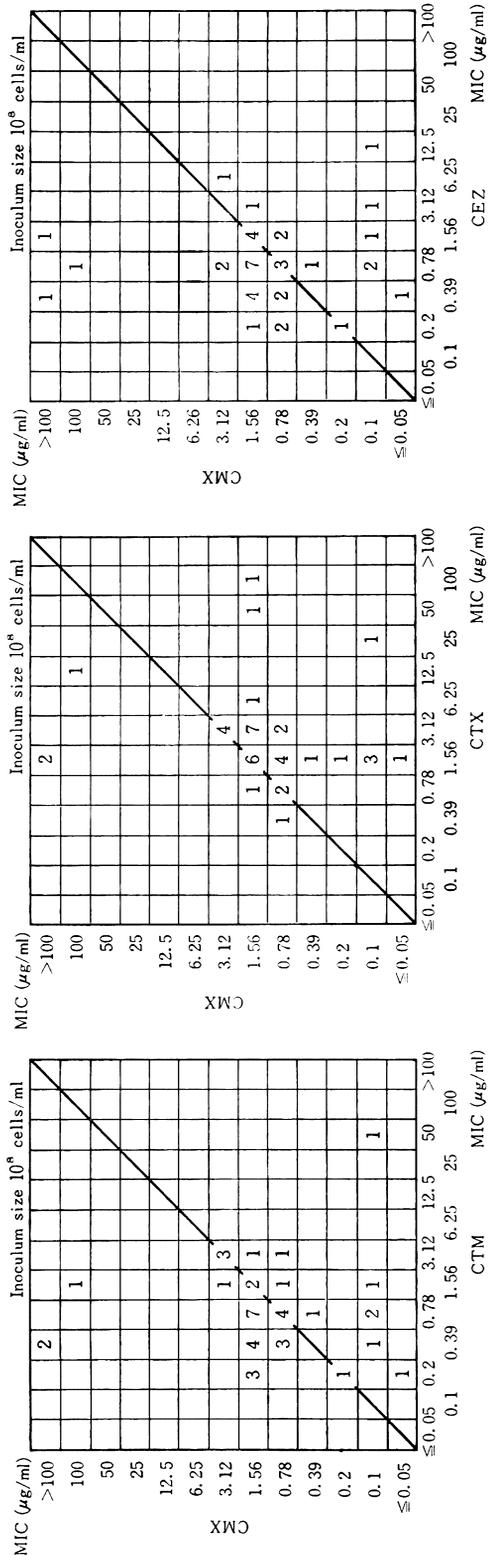


Fig. 2 Sensitivity correlogram *S. aureus* (40 strains)



本剤ではこれが6株あり、一方、100 μg/ml以上の3株を除き6.2 μg/ml以上のMICの株はなかった。Fig. 2にこれら菌株MICの相関々係を示したが、CTM, CTXおよびCEZとは交叉耐性がみとめられなかった。

Escherichia coli 42株に対するCMXのMICはCTMやCTX同様2相性を示し、ことに後者によく似た分布曲線がみられた。すなわち培養原液(約10⁸/ml)接種では3.12 μg/ml以下のMICの株(28株)と、12.5

$\mu\text{g/ml}$ 以上のものとに分れ、菌液の100倍希釈（約 $10^6/\text{ml}$ ）では、MIC が2~3段小さくなり、しかもその2相性ははっきりしている（Fig. 3）。Fig. 4に相関々係を示したが、あきらかな相関はみられなかった。

Klebsiella pneumoniae 28株のCMXに対するMICは、その約半数が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり（培養原液）、残りの株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広く分布していた。培養液の100倍希釈では、すべての株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下となり、うち約半数が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に集中していた（Fig. 5）。Fig. 6で各株の相関をみるとCEZより非常にすぐれている株がほとんどで、CTXに似た状態にあったが、いずれの対照薬とも交叉耐性を示すものが少数認められた。

Proteus mirabilis 37株に対するCMXのMICは、うち3株だけが $12.5\sim 50 \mu\text{g/ml}$ にあったが、他はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下にあった（Fig. 7）。菌液を100倍希釈すると、2~3段階MICが小さくなった。これら、それぞれの株の相関図でみると、対照のCEZよりはるかにすぐれ、CTMと比べても劣らず、CTXに似ていることが分った（Fig. 8）。

Pseudomonas aeruginosa 54株のCMXに対する

MICは、うち7株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあるが、他はすべて $6.25\sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間で、菌液の100倍希釈ではややMICの小さくなるものもあるが、ほとんど変わらず、CTXと同様な曲線を示していた。Fig. 10はそれぞれの株の相関図である。

Serratia marcescens 37株に対するCMXのMICは $0.1\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、菌液の100倍希釈では1~2段階よくなっていた（Fig. 11）。Fig. 12の相関図でみると、CTMは培養原液ではすべての株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、100倍希釈でも2株が $6.25, 12.5 \mu\text{g/ml}$ にあったが、21株がなお $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示していた。CTXとはほぼ同様のMICをとるものもあったが、CMXのMICの大きい株ではCTXの方がすぐれていた。

Enterobacter cloacae 12株に対してCMXは $0.1\sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に3株、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に1株、他は $12.5\sim 100 \mu\text{g/ml}$ の2相性をなしていた。菌液を100倍希釈すると2株が25と $50 \mu\text{g/ml}$ に分布した。他はすべて $0.1\sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ に分布してMICの低下が認められた。これに対し、CEZは培養原液および100倍希釈ともにすべての株が

Fig. 5 Sensitivity distribution
K. pneumoniae (28 strains)

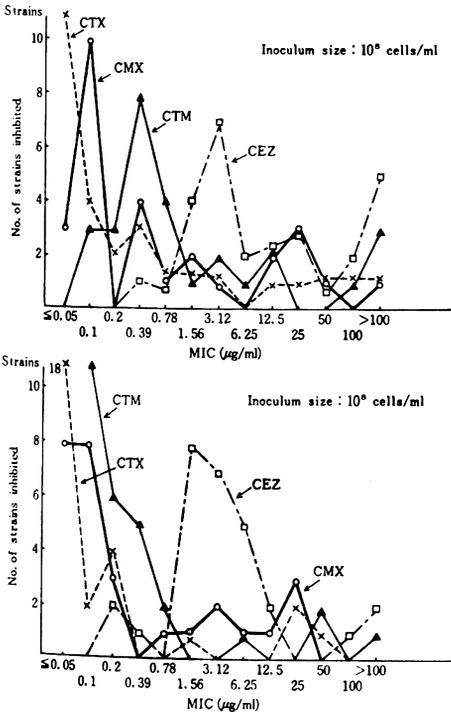


Fig. 7 Sensitivity distribution
P. mirabilis (37 strains)

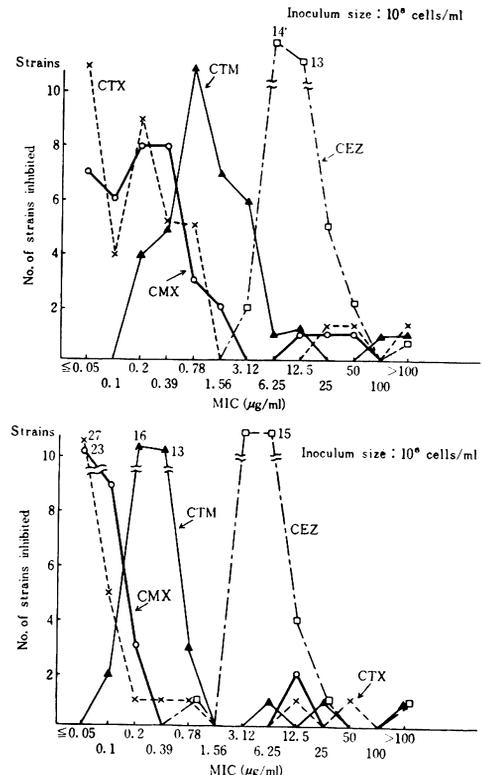


Fig. 6 Sensitivity correlogram *K. pneumoniae* (28 strains)

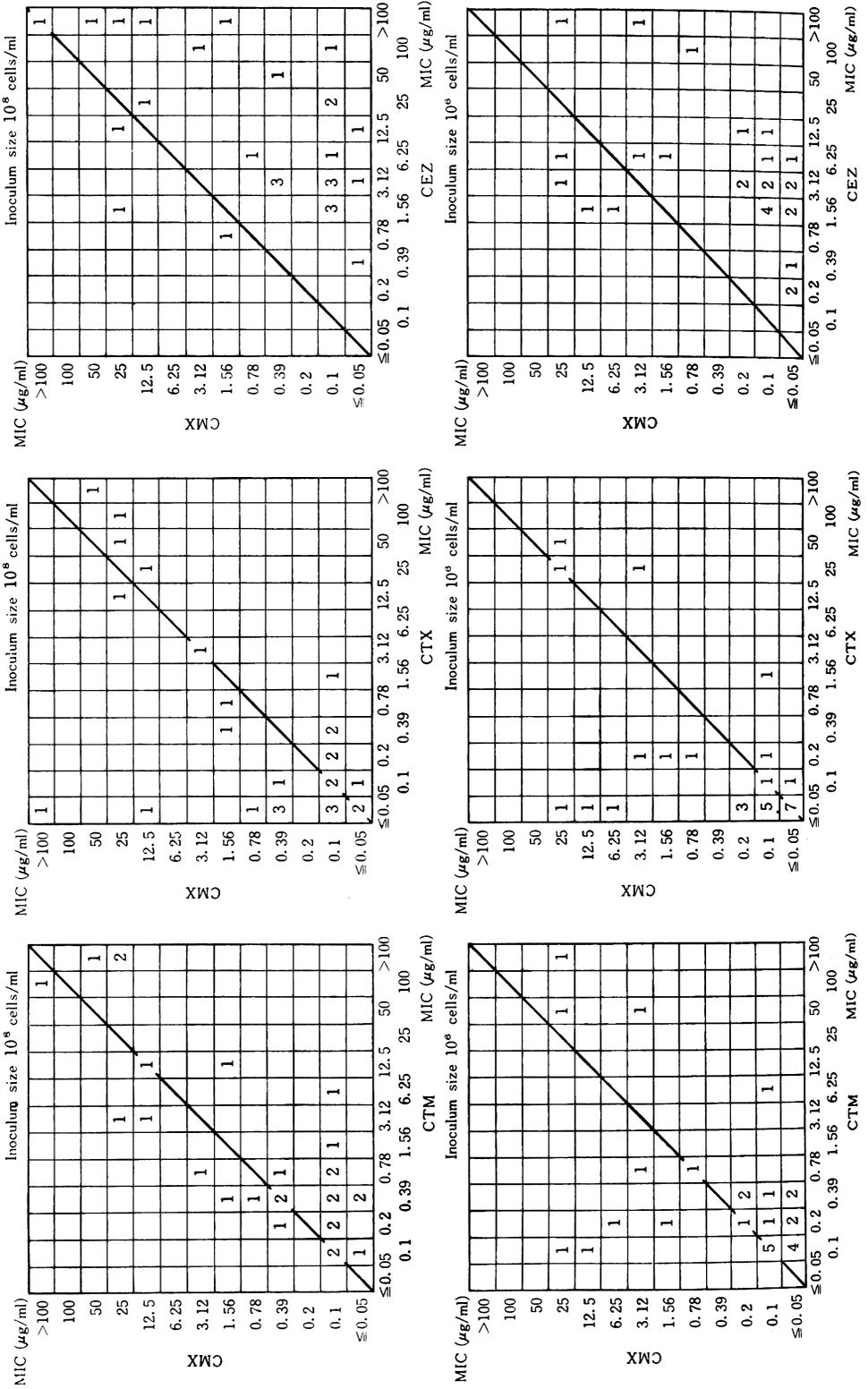


Fig. 8 Sensitivity correlogram *P. mirabilis* (37 strains)

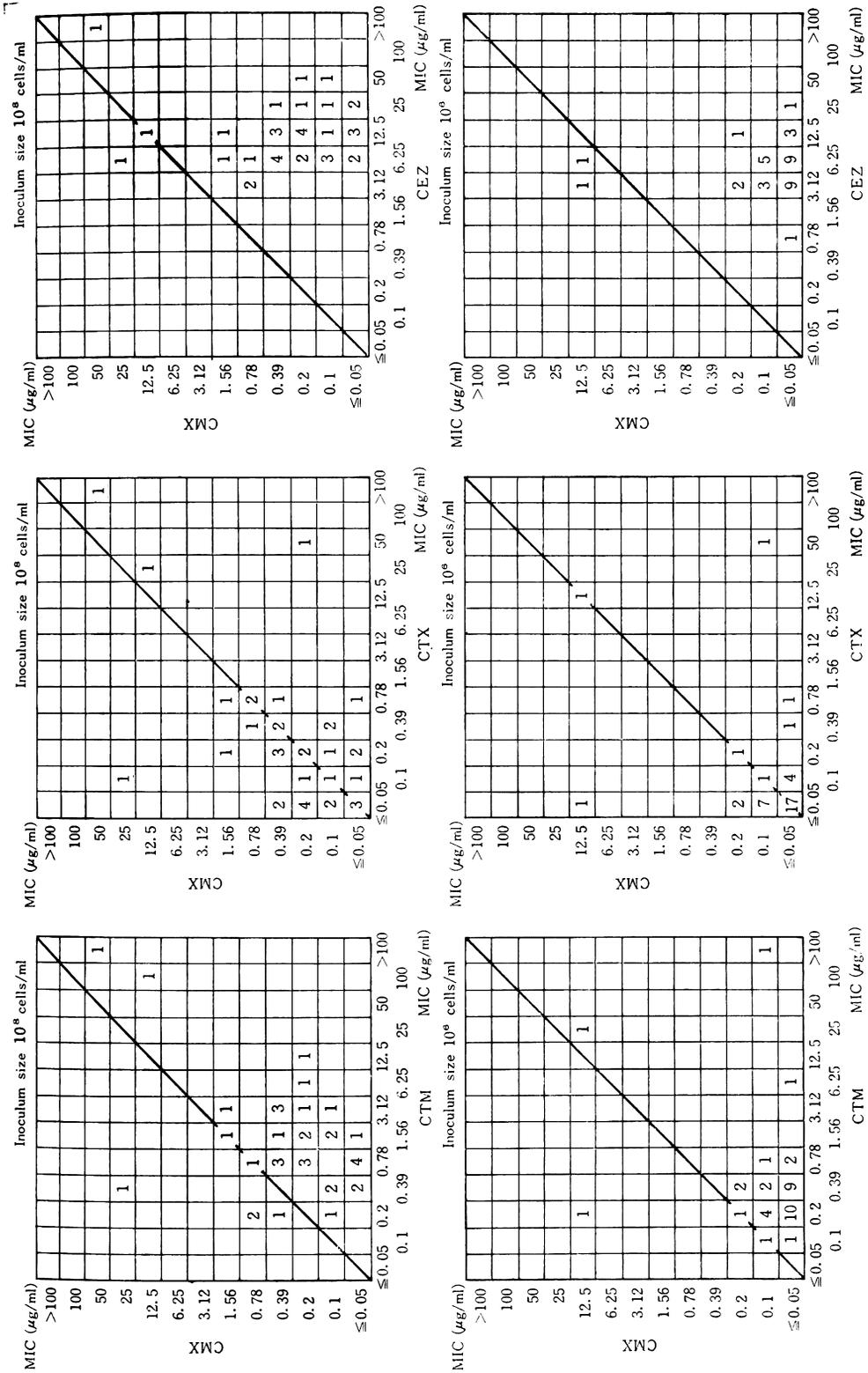


Fig. 9 Sensitivity distribution
P. aeruginosa (54 strains)

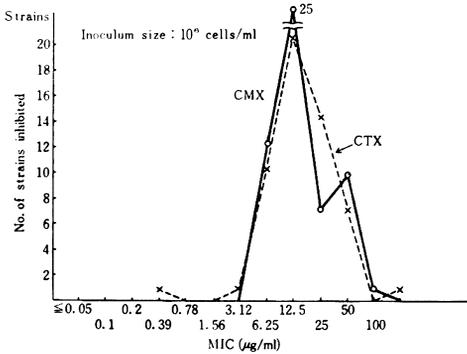
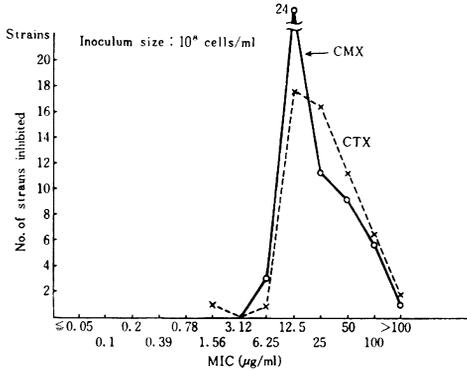


Fig. 11 Sensitivity distribution
S. marcescens (37 strains)

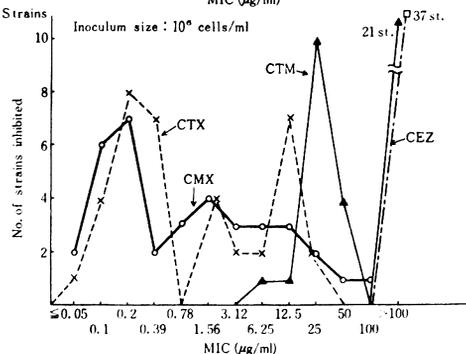
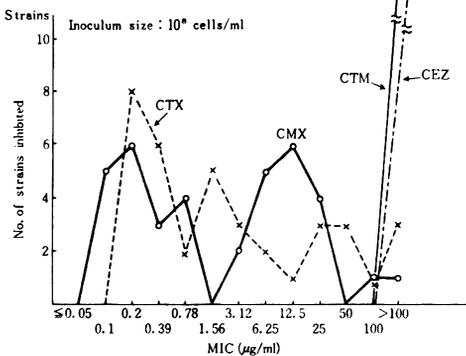
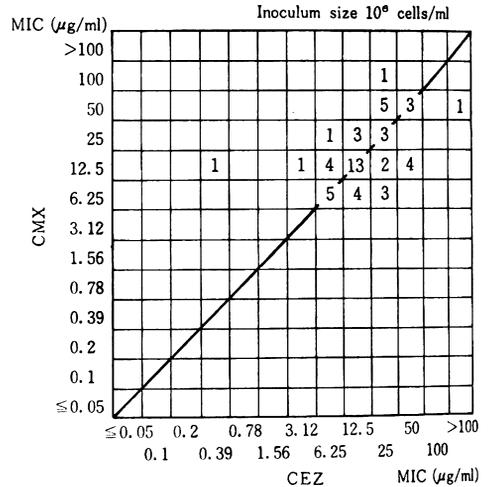
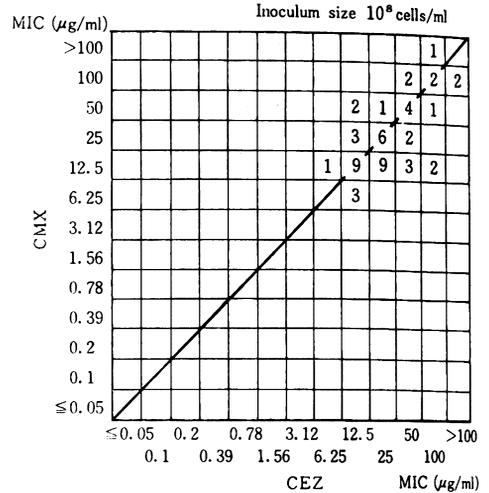


Fig. 10 Sensitivity correlogram
P. aeruginosa (54 strains)



100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, CTM では培養原液では12株中11株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 菌液 100倍希釈では幅広い MIC となったが, うち5株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。CTX でも菌量が少なくなると MIC のかなりの低下が認められた (Fig. 13)。Fig. 14 は MIC の相関図である。

Citrobacter freundii 17株の CMX に対する MIC は 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, 菌液の 100倍希釈では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下になるものがほとんど (14株) であった。これに対し CEZ はどの菌量でもほぼ全部が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 15)。これらの相関図をみると (Fig. 16), CMX が CTX よりやや劣る株は 3~4 株で, CTM との比較では 100 倍希釈菌液ではあきらかに優っていた。

Fig. 13 Sensitivity distribution
E. cloacae (12 strains)

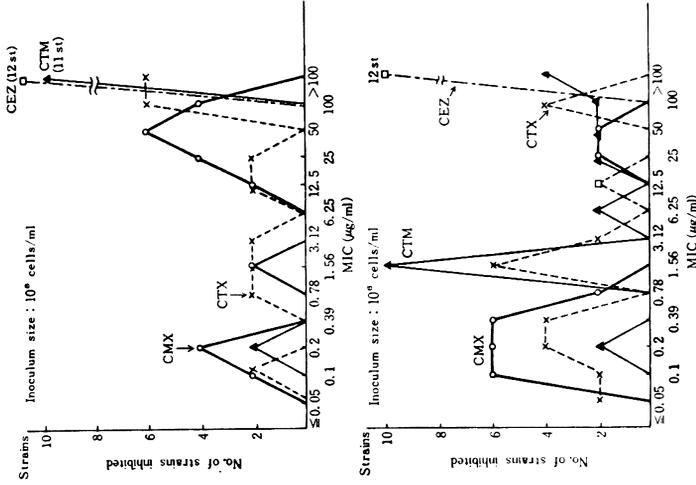


Fig. 12 Sensitivity correlogram
S. marcescens (37 strains)

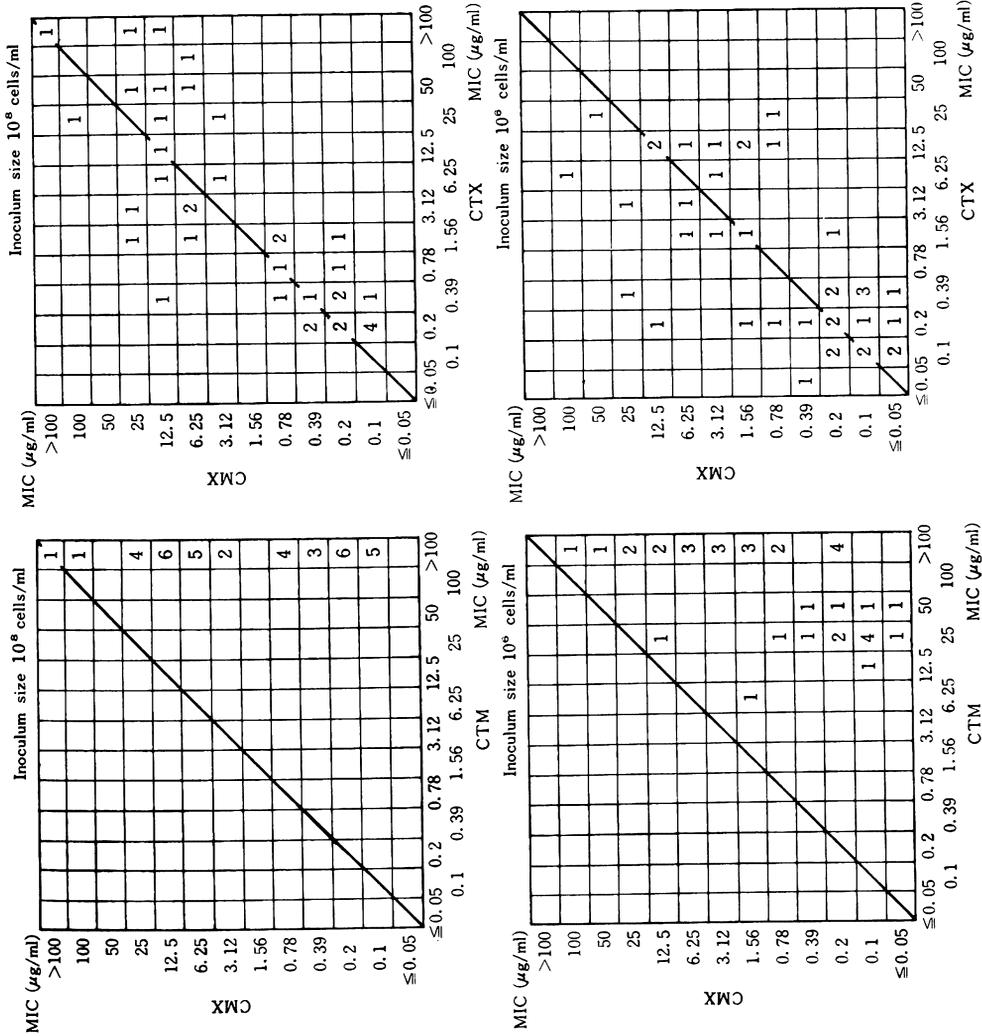


Fig. 15 Sensitivity distribution
C. freundii (17 strains)

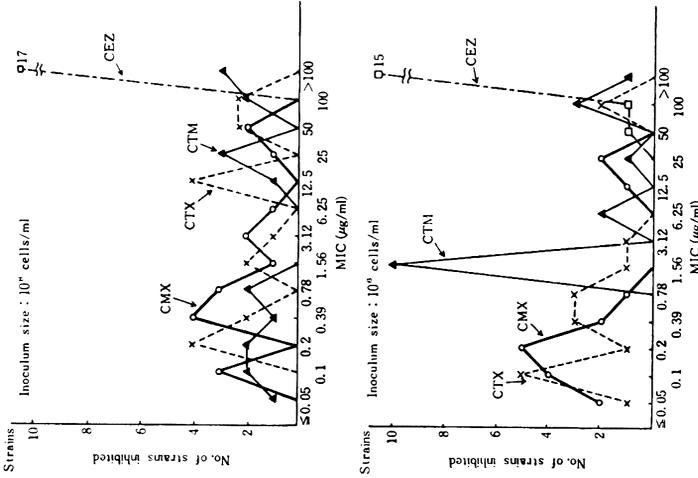


Fig. 14 Sensitivity correlogram
E. cloacae (12 strains)

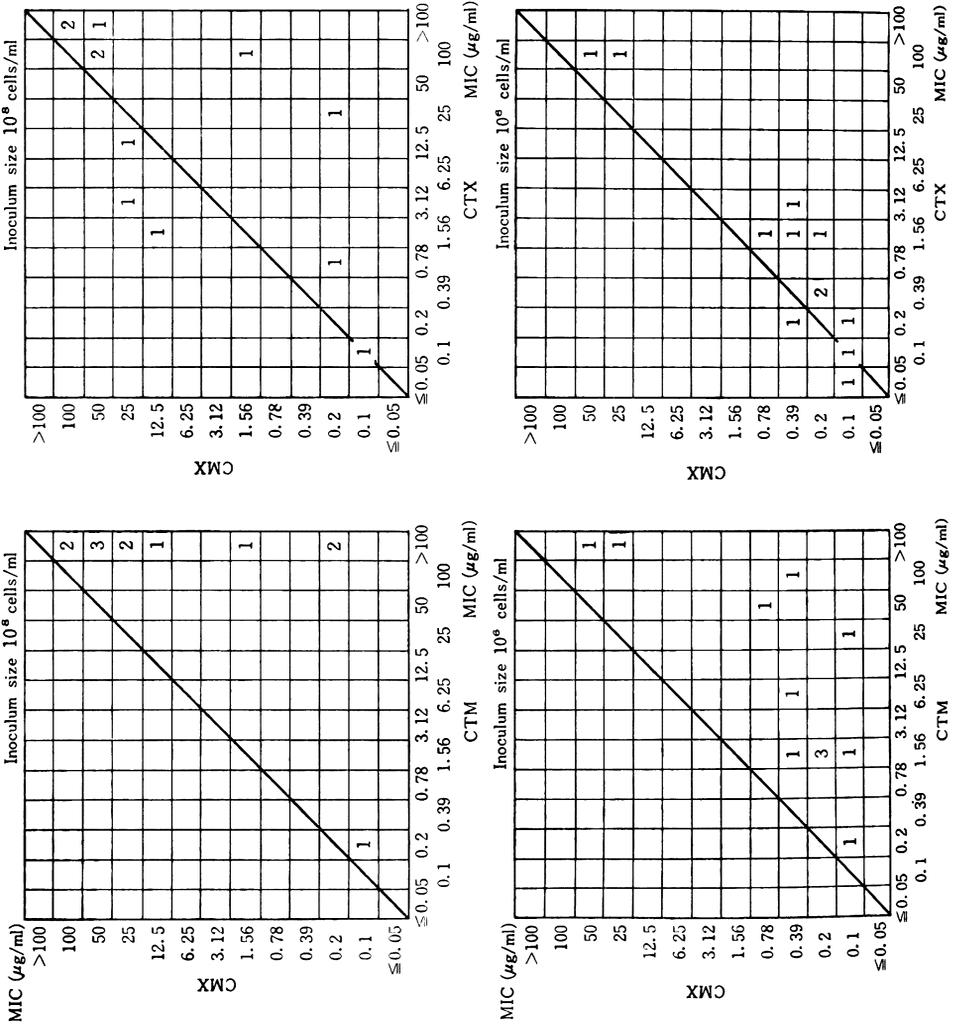


Fig. 16 Sensitivity correlogram *C. freundii* (17 strains)

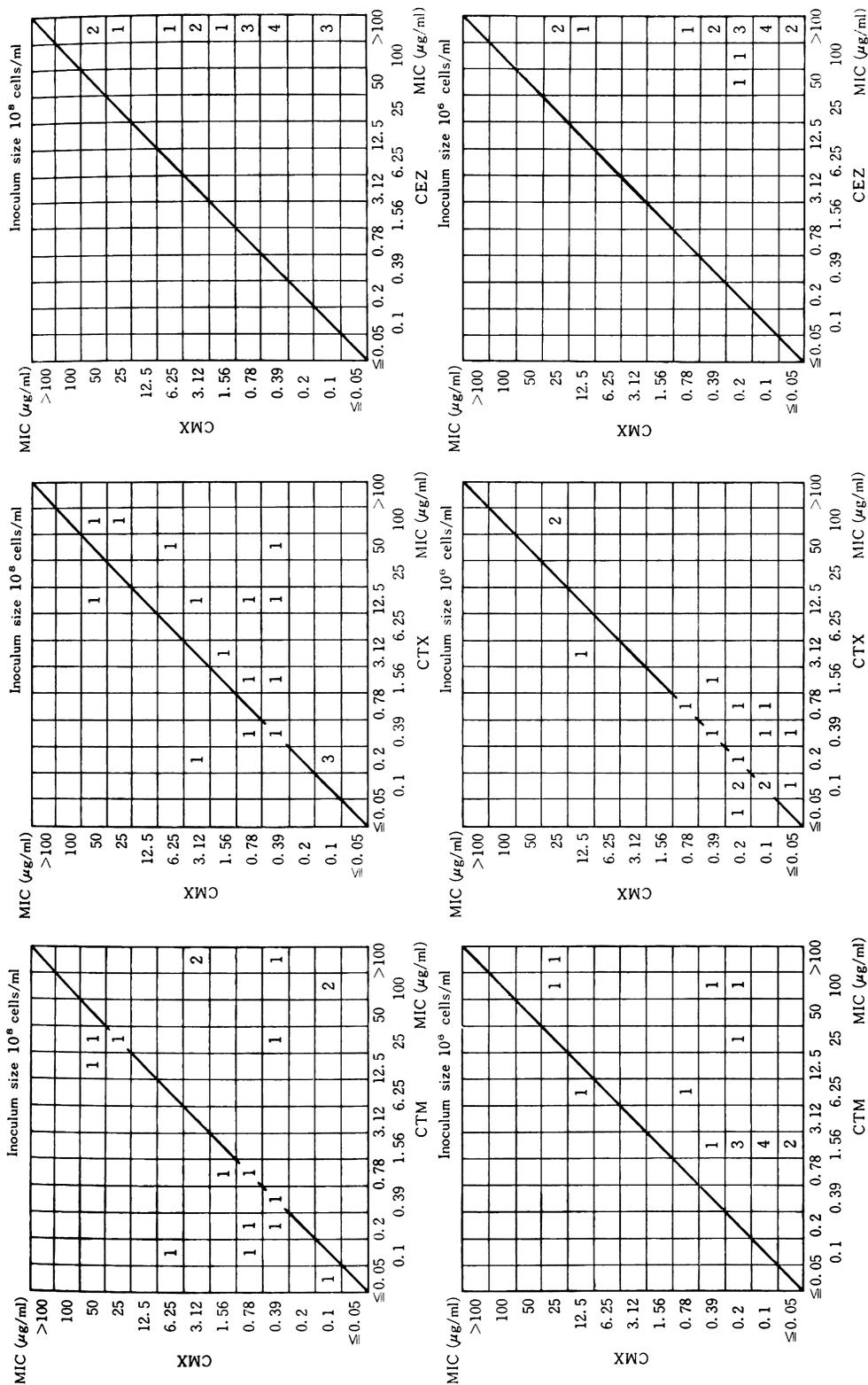


Table 1 MICs of CMX

<i>P. rettgeri</i>					<i>P. vulgaris</i>				
10 ⁸ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ	10 ⁶ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ
	0.78	>100	0.39	>100		0.1	0.39	0.2	50
	>100	>100	>100	>100		25	100	6.25	>100
	12.5	100	6.25	>100		3.12	12.5	6.25	>100
	0.39	3.12	0.05	100		0.025	0.39	0.02	12.5
<i>P. vulgaris</i>					<i>P. inconstans</i>				
10 ⁸ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ	10 ⁶ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ
	>100	>100	>100	>100		0.2	100	1.56	>100
	6.25	>100	0.78	>100		0.01	25	0.05	>100
	0.78	>100	25	>100		0.05	6.25	0.1	>100
	6.25	100	6.25	>100		0.2	12.5	0.39	>100
	>100	>100	50	>100		0.1	>100	0.1	>100
<i>P. inconstans</i>					<i>P. morgani</i>				
10 ⁸ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ	10 ⁶ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ
	6.25	100	1.56	>100		0.1	1.56	0.2	25
<i>P. morgani</i>					<i>P. mirabilis</i>				
10 ⁸ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ	10 ⁶ cells/ml	CMX	CTM	CTX	CEZ
	0.39	>100	1.56	>100		0.05	0.78	0.05	>100
	0.2	100	0.78	>100		0.01	0.02	0.02	>100
	0.1	25	3.12	>100		0.05	12.5	0.78	>100
	3.12	>100	3.12	>100		0.2	12.5	0.1	>100
	0.02	0.39	0.78	>100		0.02	0.2	0.2	>100

その他, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans* および *Proteus morgani* に対し CEZ ならびに CTM はほとんどの株が 100 µg/ml 以上の耐性を示していたが, CMX は CTX と同様, MIC は小さく, 殊に *P. morgani* では CTX よりもすぐれた MIC であった (Table 1)。菌量が少なくなると CTM の MIC も小さくなるが, CMX よりは劣る成績であった。

2. ラットにおける臓器内濃度

測定値は Fig. 17 および Table 2 に示したように腎にもっとも高く, ついで血液>肝>肺>筋肉>脳の順であった。これをわれわれがこれまでの CEPs について行ってきた臓器内濃度順位と比較してみると Cefamandole (CMD) のそれと近似していた⁴⁾。

III. 臨床的研究

その一覧を Table 3 に示した。

症例 1 Y.T. 44歳, 男, 肺炎

10月中旬より咳嗽および咯痰とともに高熱をきたし, 同月24日入院。左外側中肺野および右内側中下肺野に陰影をみとめ, マイコプラズマ感染を疑って Macrolide

Fig. 17 Tissue concentration of CMX in rats

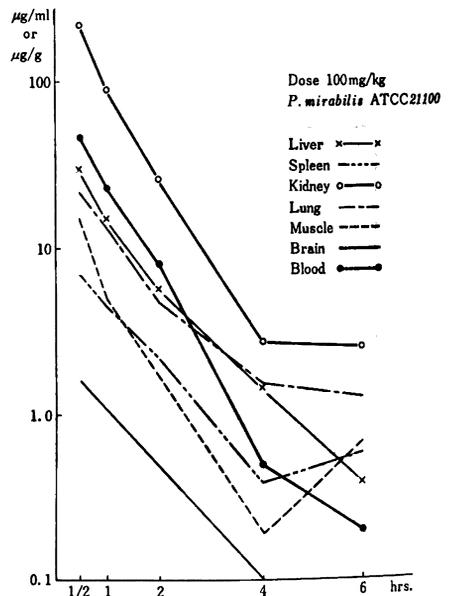


Table 2 Tissue concentration of CMX in rats

Tissues	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)				
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hrs.
Liver	33.0	16.7	5.9	1.5	0.4
Spleen	7.8	4.9	2.3	0.4	0.6
Kidney	233.3	98.8	28.9	2.8	2.7
Lung	24.2	16.3	5.3	1.6	1.3
Muscle	17.4	5.6	1.9	0.2	0.7
Brain	1.7	1.1	0.5	trace	trace
Blood	50.7	24.1	8.2	0.5	0.2

Dose : 100 mg/kg

Fig. 18

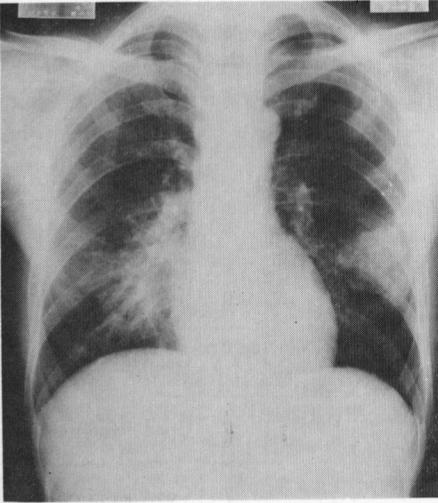


Fig. 19

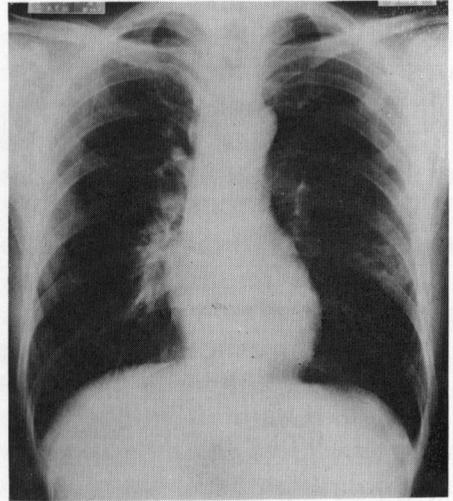


Fig. 20

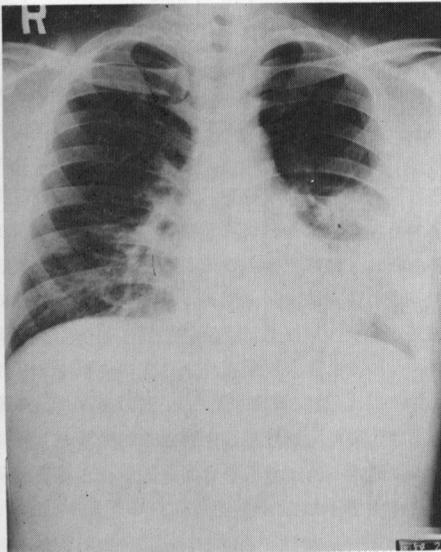


Fig. 21

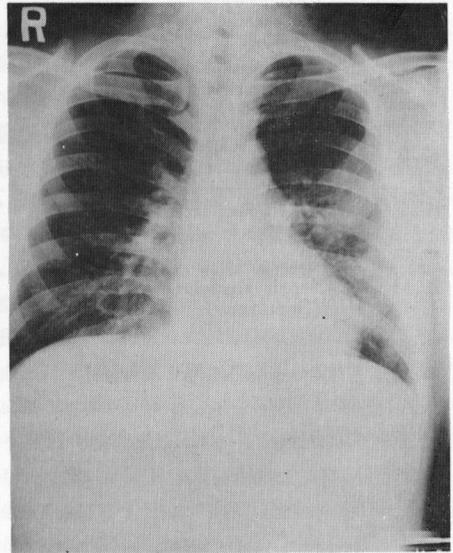


Table 3 Clinical cases treated with CMX

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated bacteria	Daily dose	Dura- tion	Response		Side effect
								Clin.	Bact.	
1	Y. T.	44 m	Pneumonia	(-)	Normal flora	1 g × 2 d.i.	4	Good	?	-
2	M. O.	31 m	Pneumonia	(-)	Normal flora	2 g × 2 d.i.	7	Good	?	-
3	S. I.	70 m	Pneumonia	Bronchiectasis	Unknown	2 g × 2 d.i.	13	Good	?	-
4	S. K.	43 f	Pneumonia	Bronchial Asthma	Unknown	1 g × 2 d.i.	6	Good	?	-
5	M. K.	31 m	Pneumonia	(-)	Mycoplasma	2 g × 2 d.i.	10	?	?	-
6	S. N.	54 f	Chronic bronchitis	DM Liver cirrhosis	Unknown	1 g × 2 d.i.	4	Good	?	-
7	T. M.	58 m	Chronic bronchitis	Bronchial Asthma	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.5 g × 2 i.m.	5	Good	Eradicated	-
8	S. K.	69 m	Chronic bronchitis	Bronchial Asthma	<i>S. marcescens</i> ↓ (-)	1 g × 2 d.i.	5	Good	Eradicated	-
9	T. S.	68 f	Chronic bronchitis	Encephalo- malacia Af. heart failure	Unknown	1 g × 2 d.i.	5	Good	?	-
10	T. O.	68 f	Chronic bronchitis	Cerebral Thrombosis	Normal flora	2 g × 2 d.i.	7	Good	?	-
11	T. O.	68 f	U.T.I. (Chr. bronchitis)	Cerebral Thrombosis (Catheter)	<i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	2 g × 2 d.i.	9	Good	Eradicated	-
12	K. M.	77 f	Acute pyelonephritis	Encephalo- malacia (Catheter)	<i>P. morgani</i> ↓ <i>P. mirabilis</i>	1 g × 2 d.i.	10	Good	Replaced	-
13	T. M.	68 f	Acute pyelonephritis	Diabetic coma (Catheter)	<i>S. marcescens</i> ↓ (-)	2 g × 2 d.i.	14.5	Good	Eradicated	-
14	T. S.	68 f	Chronic U.T.I.	Encephalo- malacia (Catheter)	<i>E. coli</i> ↓ (-)	2 g × 2 d.i.	5	Good	Eradicated	-
15	N. G.	26 f	Acute pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> ↓ (-)	1 g × 2 d.i.	7	Good	Eradicated	-
16	Y. K.	66 m	Cholecystitis	Cholelithiasis	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	2 g × 2 d.i.	12	Fair	Unchan- ged	-
17	K. K.	46 m	Sepsis suspected cholecystitis	AML	<i>E. coli</i> <i>K. aerogenes</i> ↓ <i>K. aerogenes</i>	2 g × 2 d.i.	13	Poor	Unchan- ged	-
18	K. K.	46 m	Sepsis suspected cholecystitis	AML	<i>K. aerogenes</i> ↓ <i>K. aerogenes</i>	2 g × 3 d.i.	7	Poor	Unchan- ged	-
19	H. T.	59 f	Sepsis suspected	A.L.L.	Unknown	1 g × 2 d.i.	3	Poor	?	-
20	H. M.	30 m	Sepsis suspected (Decubitus)	Malignant Lymphoma Decubitus	(Decubitus) <i>K. aerogenes</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> (Decubitus)	1 g × 2 d.i.	8	Poor	?	-
21	H. M.	45 m	Lymphadenitis	AML	Unknown	1 g × 2 1 g × 3 d.i.	2 10	Good	?	-

系抗生剤を使用した。4日目にも効果が認められず入院後、CMXによる治療に変更した。本剤の1回1g、1日2回の点滴静注により、急速に解熱、自覚症状も漸次消失、4日間の投与で治癒せしめ得た有効症例である。Fig. 18は投与前の胸部X線写真で、Fig. 19は投与後のものであり、わずかに残る陰影もその後自然消失している。

症例2 M.O. 31歳、男、肺炎

約10日前より38~39°Cに達する発熱をきたし、次第に咳嗽および喀痰が増強し、近医で肺炎の診断のもとに本院に紹介され、入院した。当時、赤沈は1時間63mm、CRPは(6+)で、左下肺野に陰影をみとめた。本剤を1回2g、1日2回の点滴静注を7日間おこない、4日目より平熱となり、自覚症状も次第に消失軽快した。投与終了時、赤沈は1時間値28mm、CRPは(+1)となった。またFig. 20, 21に示すのは本剤投与前、投与後の胸部X線写真で、左下肺野の陰影の軽減が認められる。起炎菌は不明であったが、臨床的に有効と判定した。

症例3 S.I. 70歳、男、肺炎

元来、気管支拡張症があって、咳嗽および喀痰の多い患者であったが、入院5日前より38°C台の発熱をきたし、咳嗽が増強し、血痰を伴うようになり、近医より紹介されて入院した。当時、胸部X線写真で左中下肺野に陰影をみとめ、白血球数13,600と増加、赤沈は1時間96mmであった。本剤を1回2g、1日2回、13日間投与することで、白血球数も正常化、赤沈値は1時間20mmとなり、胸部X線写真の異常陰影も改善を得て、有効と判定した。

症例4 S.K. 43歳、女、肺炎

元来、気管支喘息で通院中、発熱、咳嗽、喀痰、および強度の全身倦怠感をきたし、右下肺野に陰影をみとめ、Cephalexin (CEX) 1日1gの投与を行うも無効で、本剤を1回1g、1日2回、6日間の点滴静注を行い治癒せしめ、有効と判定した。

症例5 M.K. 31歳、男、マイコプラズマ肺炎

入院5日前より悪寒出現、咳嗽および喀痰がはげしくなって近医受診、胸部X線写真で肺炎と診断されて紹介入院した。入院後、本剤による治療を開始したが、投与開始10日目の検査値でマイコプラズマCF抗体2,560倍、寒冷凝集価128倍と陽性を示したためマイコプラズマ感染症として本剤を中止した判定除外症例である。

症例6 S.N. 54歳、女、慢性気管支炎

糖尿病、肝硬変にて治療中の患者で、咳嗽、喀痰ならびに発熱をみとめるようになり入院した。本剤を1回1g、1日2回4日間の点滴静注をおこない軽快した有効症例である。

症例7 T.M. 58歳、男、慢性気管支炎

元来、気管支喘息があって肺気腫を伴っている患者で、呼吸困難発作で入院中、発熱、咳嗽および膿性痰をみとめるようになった。本剤を1回0.5g、1日2回、5日間、筋注を行い臨床症状の軽快を得、喀痰より分離した*Streptococcus pneumoniae*が消失した有効症例である。なお、この*S. pneumoniae*に対する本剤のMICは、菌数 10^6 /mlでは0.0125 μ g/mlで、CTMの0.025 μ g/ml、CEZの0.05 μ g/mlより優れていた。

症例8 K.S. 69歳、男、慢性気管支炎

気管支喘息および肺気腫をもつ慢性気管支炎症例で、これまでしばしば急性増悪の再燃をくり返して諸種抗生剤の投与が再三行われたが、約1ヵ月前半から喀痰分離菌として*S. marcescens*を認めるようになった。諸種抗生剤の投与に抵抗して残存を続けていたが本剤を1回1g、1日2回の点滴静注5日間行うことでこの*Serratia*を消失に至らしめた有効症例である。

症例9 T.S. 68歳、女、慢性気管支炎

脳軟化症および心房細動を伴う心不全で入院中、39°C台の発熱、咳嗽および食思不振をきたし、慢性気管支炎の急性増悪と診断、喀痰は喀出不能であり起炎菌不明であったが、本剤を1回1g、1日2回、5日間の点滴静注により臨床症状は軽快、CRPは(+6)より(+2)へと軽減したので、有効と判定した。

症例10 T.O. 68歳、女、慢性気管支炎

脳硬塞後遺症(右片麻痺)で留置カテーテル使用中に慢性膀胱炎に起因する発熱をきたし、アミノ配糖体系抗生剤KW1070による治療を行っていたところ、尿所見は改善するにいかかわらず6日目より再度38°Cにおよぶ発熱をきたし、喘鳴が出現、慢性気管支炎の急性増悪と診断し、本剤に変更した。1回2g、1日2回、7日間本剤を点滴静注し、諸症状や検査所見ともに改善し、有効と判定した。

症例11 症例10と同一症例、慢性尿路感染症

脳硬塞後遺症(右片麻痺)で留置カテーテル使用中、膿尿、発熱を認め、尿中より*P. mirabilis*を検出し、本剤を1回1g、1日2回、9日間点滴静注を行った。解熱、尿中細菌の陰性化、CRPの減少(+6→+1)を認め有効と判定した。

症例12 K.M. 77歳、女、急性腎盂腎炎

高血圧、冠不全および脳軟化症で入院中、留置カテーテルに尿より*Proteus*属菌を多く認め、CRPが(+5)となり尿所見も増悪し、本剤を1回1g、1日2回点滴静注した。臨床症状は改善(解熱、CRP軽減)したため有効と判定した。細菌学的には*P. morgani*から*P. mirabilis*へと菌交代を認めた。

Table 4 Laboratory data of the patients treated with CMX

No.	Case	Age Sex	RBC	Hb	WBC	Eo	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creati.
			($\times 10^4$)	(g/dl)		(%)	(u)	(u)	(K.A & I.U.)	(mg/dl)	(mg/dl)
			Before After	Before After	Before After	Before After	Before After	Before After	Before After	Before After	Before After
1	Y. T.	44 f	447 398	13.6 12.4	5600 4200	0 0	18 23	11 24	191 210	15 10	1.2 1.0
2	M. O.	31 m	456 436	14.8 14.2	8600 6100	0 1	31 33	32 34	5.1 5.8	11 14	0.9 1.1
3	S. I.	70 m	412 406	12.2 13.0	13600 6200	0 0	19 21	13 17	8.3 8.1	12 13	1.2 1.2
4	S. K.	43 f	449 483	10.1 11.0	6800 7000	10 3	32 23	35 11	337 228	5 6	0.9 1.0
5	M. K.	43 f	446 454	13.7 14.4	7000 10200	2 1	60 21	58 21	28.6 18.6	11 8	0.9 1.1
6	S. N.	54 f	480 458	14.8 14.1	6100 4900	1 1	81 68	61 41	383 298	— —	— —
7	T. M.	58 m	451 453	14.4 14.7	11800 9200	5.5 16	40 24	40 24	606 655	42 27	1.8 1.3
8	S. K.	69 m	383 380	12.5 12.9	6000 8200	4 8	12 14	2 0	155 177	35 44	1.7 1.8
9	T. S.	68 f	395 376	12.7 12.0	8600 6100	0 0	14 13	10 10	6.4 7.9	20 14	1.6 1.4
10	T. O.	68 f	383 475	11.6 14.4	6900 4700	1 1	51 32	26 15	6.3 6.0	39 9	2.2 1.0
11	T. O.	68 f	283 279	9.2 8.8	9400 5200	0 2	46 20	16 10	4.4 4.1	9 5	0.7
12	K. M.	77 f	398 401	13.2 13.4	7300 6100	0 2	31 35	21 21	7.0 8.0	30 20	0.7 0.6
13	T. M.	68 f	315 305	8.1 7.7	10700 6600	1 1	20 14	2 2	86 71	27 12	1.7 1.2
14	T. S.	68 f	496 460	13.6 13.0	8900 6000	0 0	11 13	10 11	4.4 4.5	10 10	1.1 1.0
15	N. G.	26 f	371 376	11.3 11.4	20400 7400	0 0	87 61	75 28	11.1 14.2	59 34	2.3 1.7
16	Y. K.	66 m	362 354	12.5 11.0	13500 5000	0 1	102 27	57 15	14.6 11.2	21 12	1.4 1.1
17	K. K.	46 m	331 336	10.7 11.2	10800 11400	1 0.5	28 22	38 42	213 259	16 16	0.9 0.8
18	K. K.	46 m	336 372	11.2 12.4	11400 13200	0.5 0.5	22 354	42 918	259 375	16 18	0.8 0.9
19	H. T.	59 f	195 172	5.6 4.8	800 600	5 0	26 36	7 9	122 116	50 74	1.5 2.1
20	H. M.	30 m	331 185	10.5 5.7	2600 2500	0 0	183 429	90 228	328 1048	9 15	0.5 0.5
21	H. M.	45 m	261 278	8.6 9.0	2200 2700	0 0	35 37	69 86	220 192	12 15	0.9 0.9

症例13 T.M. 68歳，女，急性腎盂腎炎

糖尿病性腎症で某医で治療していたが，コントロール不良で前昏睡状態となり入院。カテーテル留置中，高熱および腰痛をきたし，尿中より *S. marcescens* を多く検出，尿所見の増悪があったので本剤を1日2g，1日2回，14.5日間点滴静注した。臨床症状は改善，膿尿正常化，尿中細菌も陰性化し，有効と判定した。

症例14 T.S. 68歳，女，慢性尿路感染症

脳動脈硬化症，心房細動で入院，カテーテルを留置中，発熱，尿中菌は *E. coli* が 10^8 であった。CRP (+4) で，本剤を1回2g，1日2回，5日間投与により尿中菌陰性化，臨床症状の軽快を得た有効症例である。

症例15 N.G. 26歳，女，急性腎盂腎炎

突然，38°C台の発熱，腰痛をきたして来院，尿所見より腎盂腎炎と診断し，本剤を1回1g，1日2回，7日間投与により尿中の *E. coli* は消失，CRPも(6+)より陰性となった有効症例である。

症例16 Y.K. 66歳，男，胆嚢炎

勤務中，突然，悪心および嘔吐をきたし，悪感を伴い救急搬送された。胆石症を基礎疾患として持つ *E. cloacae* による胆嚢炎症例である。本剤を1回2g，1日2回の点滴静注で12日間投与した。臨床症状は，漸次解熱改善し，CRPも陰性化した。胆汁中細菌は完全に消失させることができず，やや有効と判定した。なお本患者は治療の検査成績で血小板が 4.3×10^4 と減少しているが，元来，肝硬変による血小板減少症を有し，本剤によ

るものとは考えにくい。

症例17および症例18 K.K. 46歳, 男, 胆嚢炎, 敗血症疑

急性骨髄性白血病の経過中, 発熱をきたし, 感染巣検索をしたところ, 胆汁中(A, B, C-Bile)より *Klebsiella* 属を(+)検出, また血液培養は陰性であったが, Endotoxin test 陽性であった。胆嚢炎, 疑敗血症として本剤を1回2g, 1日2回, 13日間点滴静注した。しかし, 解熱は得られず, 胆汁中細菌も不変であったため無効と判定し中止した。なお, ステロイドホルモンの使用にて解熱を得ている。

その後, 基礎疾患の急性骨髄性白血病が, ほとんど緩解期にあるとき, 再び発熱し, 胆汁中より同じく *Klebsiella* 属を(+)検出した。今度は本剤を1回2g, 1日3回に増量して7日間投与したが, やはり解熱せず, 胆汁内細菌の軽度減少をみとめたのみであり, 無効と判定した。この発熱もステロイドホルモンにて解熱した。

症例19 H.T. 59歳, 女, 疑敗血症

急性リンパ性白血病の経過中, 高熱をきたし敗血症を疑って本剤を, 1回1g, 1日2回点滴静注を行った。3日間投与したが, 解熱せず基礎疾患により死亡, 無効と判定した。血液培養は, 本剤投与前後も陰性であった。

症例20 H.M. 30歳, 男, 褥瘡, 疑敗血症

混合細胞型の悪性リンパ腫で入院中の患者で, 褥瘡を生じ, 同部より *Klebsiella aerogenes*(++), *E. coli*(++), *P. aeruginosa*(+)を検出, さらに血中 Endotoxin test 陽性となり発熱をきたした。血液培養は陰性であったが敗血症が疑われ, 本剤を1回1g, 1日2回, 8日間点滴静注にて投与した。褥瘡の細菌は消失したが, 解熱せず, 臨床的には無効であった。

症例21 H.M. 45歳, 男, 頸部リンパ節炎

いわゆる, くすぶり型白血病で入院中, 急に頸部リンパ節の腫脹, 発熱をきたし発熱。1回1g, 1日2回本剤使用, 2日間投与で効果がみられず1日3回投与に増量, 5日目に微熱となり, 8日目より全く自覚症状が消失, 平熱となった。CRPは(5+)より(1+)となった。頸部リンパ節もほとんど触知しなくなり, 有効であった症例である。

以上21例に使用した。なお自覚的および検査成績に本剤によると思われる副作用は認められなかった(Table 4)。

考 按

今回, 武田薬品工業研究所で開発された CMX は従

来の Cephalosporin 剤よりすぐれた *in vitro* の成績を示すとされている。われわれは本剤と CTX, CEZ および CTM との MIC を測定したところ, *S. aureus* ではすべてが 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり, しかも, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株もあり, CTM, CTX および CEZ との交叉耐性もみられなかった。*E. coli* では他の比較薬剤同様 2 相性を示し, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものと, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものに分れ, 100倍希釈菌液ではさらに 2~3 段階 MIC が小さくなり, CTX におとらぬよい感受性を示した。*K. pneumoniae* や *P. mirabilis* でも CTX と似たすぐれた MIC であった。*S. marcescens* ではやはり CTX とほぼ同様の MIC であったが, CMX の MIC の大きい株では CTX の方がすぐれていた。

E. cloacae, *C. freundii*, *P. rettgeri* などの GNR に対しても, CTX と同じようにすぐれた感受性を示した。

以上のように *S. aureus* に対しては CTM, CTX および CEZ と交叉耐性をみとめなかったことや *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などグラム陰性桿菌に対して CEZ や CTM より優れ, CTX とほぼ似た成績であるという点は文献¹⁾にみられる成績と大差がない。

ラットを用いての臓器内濃度は, 腎でもっとも高く, その濃度順位は CMD に近似していた¹⁾。

臨床症例 21 例に CMX を 1 日 2~6g を主として点滴静注し, その効果を検討した。マイコプラズマ肺炎 1 例を除き 20 例中, 基礎に血液疾患をもつ疑敗血症の 4 例以外 16 例に何らかの効果をもとめた。症例 8 のように従来の抗生剤が無効で, 本剤に有効であった *Serratia* による呼吸器感染症などの例は注目に値する。

副作用あるいは本剤によると思われる臨床検査値の異常は 1 例にも認められなかった。

このように CMX は抗菌力(とくにグラム陰性桿菌に対する)がすぐれており, 吸収, 排泄, 体内分布についての検討成績, 臨床使用の成績をも総合して, 有用な新抗生剤であると考えられる。

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) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 3) 大久保 澁, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定一特に帯培養法 band culture method について一. *日本臨床* 32: 205~

211, 1973

関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 :
545~546, 1979

4) 大久保 澁, 岡本緩子, 他7名 : Cefamandol ㊦

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF
CEFMENOXIME (SCE-1365)HIROSHI OHKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMJHIKO UBA,
SUSUMU KAWAKAMI, YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA,
SEIBUN YONEZU, KANSHI MASE and JUNKO MAKINO
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new cephalosporin derivative recently developed by Takeda Chemical Industries, LTD, was examined with regard to its *in vitro* antibacterial activity and clinical availability. The following results obtained.

1. *In vitro* antibacterial activity against bacteria isolated from human infection foci: As to *Staphylococcus aureus* strains, cefmenoxime was more active than cefazolin and cefotiam. *Escherichia coli* strains were found to be very sensitive to cefmenoxime. MICs of the drug against *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* strains (mostly 0.1 $\mu\text{g/ml}$ and 1.6 $\mu\text{g/ml}$ respectively) were similar to those of cefotaxime, better than those of cefazolin and cefotiam.

Hundred-fold dilution of the bacterial inoculum yielded a significant decrease in the MIC value of cefmenoxime.

The major part of *Pseudomonas* strains showed susceptibility to cefmenoxime, although their MICs were widely distributed (6.25~100 $\mu\text{g/ml}$).

Serratia strains were more sensitive to cefmenoxime than *Pseudomonas* strains. The each of these GNR showed similar sensitivity to cefmenoxime and cefotaxime.

2. Organ distribution (rats): The highest concentrations of cefmenoxime after intramuscular administration of 100 mg/kg were found in kidney, followed by liver, serum, lung, muscles, spleen and brain.

This distribution pattern was similar to that of cefamandole, cefazolin and cefoxitin.

3. Clinical trials: Twenty one cases having some underlying disease with various infections (respiratory tract infection 10; urinary tract infection 5; biliary tract infection 1, sepsis suspected 4, lymphadenitis 1) were administrated with cefmenoxime (1.0~6.0 g/day, mostly by i.v. drip infusion).

Sixteen of the cases responded, at least fairly to the therapy.

Neither clinical side effects nor changes in laboratory data attributable to the drug were observed in these patients.

These results obtained should support the usefulness of cefmenoxime as a new antibiotics.