

Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床効果について

橋本伊久雄・沢田康夫・中村 孝・三上二郎
天使病院外科

戸次英一・阿部 弘
天使病院内科

中西昌美・葛西洋一
北海道大学医学部第一外科学教室

新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を外来13例, 入院42例, 男25例, 女30例, 外来を主とした皮膚軟部組織感染症17例, 急性および亜急性胆嚢, 胆管炎15例, 術後の胆管炎3例, 手術を行わなかった虫垂炎5例, 急性虫垂炎その他による急性腹膜炎15例の合計55例の感染症の患者に使用して, 著効19例, 有効34例やや有効2例, 無効0例の成績を得た。Cefmenoxime の投与法は, 静注または点滴静注12例, 筋注のみによるものが43例である。外来患者は1日1回500 mg の筋注により, 入院患者は1日2回の投与を原則とした。1回の投与量は筋注は500 mg, 静注および点滴静注は1 g とした。投与期間は3~19日間であった。

起炎菌として *Escherichia coli* 21例, *Klebsiella pneumoniae* 3例, *Streptococcus faecalis* 2例, *Enterobacter aerogenes* 2例, *Peptococcus* 1例, *Bacteroides fragilis* 2例を得た。このうち3例は複数菌感染であった。

一部の症例で手術に際し Cefmenoxime の組織内濃度を検索したが, その数値は起炎菌の MIC を大きく上廻っており, 臨床効果と比較して検討すると, 本剤の特長が認められた。副作用および臨床検査値の異常は全例において認められなかった。

緒 言

化学療法の進歩普及とともに最近の感染症の様相は大きく変化して来ている。ブドウ球菌などのグラム陽性菌群による感染症は減少し, 大腸菌などのグラム陰性桿菌群による感染症が増加するとともに, 1960年以降, 今日まで広く用いられて来ている Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) などの Penicillin 系抗生剤および Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) などの Cephalosporin 系抗生剤においても Penicillinase および Cephalosporinase である β -lactamase 産生菌が増加して来ていることが指摘され, このために現在有効性を保っている Cephalosporin 系抗生剤の多くにおいて, 使用効果の低下が予想され, 臨床上の大きな問題となって来ている^{1,2)}。

従って今日の抗生剤の開発は, この β -lactamase に抵抗性を有し, しかもグラム陰性桿菌群に有効な薬剤の開発に主力がおかれ, Cefamandole (CMD), Cefoxitin

(CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) などに続いて, 抗菌力を飛躍的に高めた第三世代といわれる Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), 6059-S などが現れ, 開発に努力されている。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は1977年, 武田薬品工業株式会社中央研究所において開発された第三世代に属する Cephalosporin 剤で, β -lactamase に抵抗性を有するとともに, 特にグラム陰性桿菌群に対して, 極めて低い MIC を有している³⁾。

今回著者らは, 本剤を使用して若干の感染症の治療を行い, その起炎菌の検索および手術時における本剤の感染病巣内の濃度を測定し, 一部の例ではあるが, その関連について検索し得たので報告する。

研究 方 法

1) 使用薬剤

CMX は Cephalosporin 系に属する新抗生剤で, 化学構造上7位側鎖には Aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し, 3位側鎖には Tetrazole 環を有する。

グラム陰性桿菌に対して既存の Cephalosporin 剤に比してさらに抗菌力が強く、1979年より Phase II の研究がすすめられている。Cefotiam (CTM) に比して、抗菌スペクトルでは *Pseudomonas*, *Serratia*, *Bacteroides fragilis* まで拡大され、*Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対する抗菌活性が *in vitro*, *in vivo* ともすぐれ、 β -lactamase に対しても安定で、既存 Cephalosporin 耐性菌に対しても強い抗菌活性をしめす。

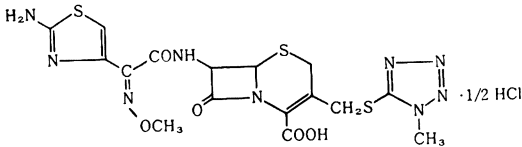
構造式は Fig. 1 のとおりで、

化学名は 7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid hemihydrochloride

分子式 $C_{16}H_{17}N_9O_5S_3 \cdot 1/2HCl$, 分子量529.78

白色～帯橙淡黄色の結晶または結晶性の粉末である³⁾。

Fig. 1 Chemical structure of CMX



2. 対象症例

症例は1979年12月より1980年8月までの9ヵ月間に天徳病院内科および外科で治療した感染症の患者中、55例を選んで検討を行う対象とした。年齢は6歳より78歳まで、性別では男性25例、女性30例である。

外来入院の別では、外来13例、入院42例であった。疾患別では、外来を主とした皮膚および軟部組織感染症17例、急性および亜急性胆嚢炎、胆管炎15例、術後の胆管炎3例、外来のみにて治療し、手術を行わなかった急性虫垂炎5例、急性虫垂炎穿孔、その他による急性腹膜炎15例、総計55例である。

CMX の投与方法は、静注または点滴静注によるものが12例、筋注のみによるものが43例であった。外来の患者13例は、1日1回500 mg の筋注により、入院患者は1日2回の投与を原則とした。1回の投与量は筋注は500 mg、静注および点滴静注は1 g とした。投与期間は3～19日間であった。

3. 効果の判定

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の区分とし、それぞれ次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの

有効 (Good): 4～5日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの

やや有効 (Fair): 6～7日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌の減少したもの

無効 (Poor): 7日以上経過しても症状が改善しないか、悪化したもの。起炎菌の減少しないもの

4. 病巣組織などの試料濃度測定

患者の手術時に、術前 CMX 500 mg を筋注または術中に1 g を静注し、炎症病巣の組織を採取し試料とした。

濃度測定は Heart infusion agar を培地として *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層カップ Bioassay 法により行った。血清は無希釈またはモニター I 血清を用い、腹水、胆汁、膿汁は0.1 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) にて希釈、組織は0.1 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) を倍量加えて破砕し、Polytron homogenizer にて Homogenate を作製し、3,000 rpm、10分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

標準液としてモニター I で作製した標準液系列を血中濃度に用い、腹水、膿汁、胆汁、組織内濃度に対しては、0.1 M Phosphate buffer solution (pH 7.0) で作製した標準液系列を用いた。この測定法の測定限界は0.1 μ g/ml であった。

細菌検査は病巣より採取した材料の培養により分離されたものを起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。

検 討 成 績

皮膚および軟部組織感染症17例を Table 1 にしめしたが、このうち起炎菌および組織内 CMX 濃度との関連を検討した9例を Table 2 にしめた。胆嚢炎、胆管炎の15例を Table 3 に、術後胆管炎3例を Table 4 に、外来における手術を行わなかった急性虫垂炎の5例を Table 5 に、急性腹膜炎10例を Table 6 にそれぞれしめた。Table 7, 8 は疾患別および起炎菌別のまとめである。各疾患別に臨床効果をみると、皮膚、軟部組織感染症17例では、著効6例、有効10例、やや有効1例で、有効率94.1%となり、胆嚢炎、胆管炎18例では、著効3例、有効14例、やや有効1例で、有効率94.4%となり、外来での急性虫垂炎は5例全例有効で有効率

Table 1 Clinical effect of CMX after parenteral administration for patients with infectious diseases of skin and soft tissues

Case No.	Name	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Remarks)	CMX Daily dose, Injection method, Duration	Organism CMX MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Clinical effect	Adverse effect
					10^8 ,	10^6		
1	Y. I.	27, f 54	Right purulent parotitis (Punctured, No incision)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 5 days	No growth		Good	None
2	Y. K.	46, m 60	Abdominal abscess with chronic hepatitis (Incision)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 9 days 1 g (0.5 \times 2) i.m. 6 days	<i>E. coli</i> MIC 0.2, 0.05		Good	None
3	K. N.	7, m 25	Face carbuncle (No incision, No punctured)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 5 days	Unknown		Good	None
4	K. H.	26, m 70	Right upper leg phlegmone (Incision, drainage)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 3 days	No growth		Good	None
5	T. Y.	29, f 55	Right lower leg phlegmone (Cold pack No incision)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 3 days	Unknown		Good	None
6	K. K.	35, m 65	Anal fistula with abscess (Fistulectomy, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.025, 0.0125		Good	None
7	K. S.	32, m 70	Periproctal abscess (Incision, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05		Good	None
8	M. K.	78, f 41	Left abdominal fistula (Drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 6 days	No growth		Excellent	None
9	Y. K.	47, m 62	Abdominal fistula, abscess (Fistulectomy, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 17 days	<i>E. coli</i> MIC 0.025, 0.0125		Good	None
10	K. M.	10, m 25	Right lower abdominal infected wound (Sutured)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 3 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05		Excellent	None
11	Y. K.	25, f 53	Periproctal abscess with atheroma (Abscess removed, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05 <i>Peptococcus</i> sp. MIC 1.56, 0.78		Good	None
12	T. K.	20, m 55	Periproctal abscess (Incision, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05 <i>B. fragilis</i> MIC 3.13, 1.56		Excellent	None
13	K. M.	25, f 53	Right upper leg abscess (Incision, drainage)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 3 days	No growth		Good	None
14	S. M.	39, m 53	Anal fistula with abscess (Incision, drainage)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 5 days	No growth		Excellent	None
15	T. M.	25, m 53	Rectal fistula with colostomy (Sigmoidectomy, drainage)	2 g (1 \times 2) i.v.d. 8 days	<i>E. aerogenes</i> MIC 1.56, 0.39		Excellent	None
16	S. M.	51, f 47	Right leg Buerger's disease with right foot necrosis (Amputation of right foot)	2 g (1 \times 2) i.v.d. 14 days	<i>B. fragilis</i> MIC 1.56, 0.78		Fair	None
17	M. K.	8, m 23.7	Abdominal fistula (Fistulectomy)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 3 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05		Excellent	None

Table 2-1 CMX concentration in various body fluid and tissues during operation after 500 mg intramuscular administration, and clinical effect of CMX after parenteral use for patients with acute or subacute skin and soft tissue infection

Case, No., Name	1. Case 6 K.K.	2. Case 7 K.S.	3. Case 9 Y.K.	4. Case 12 T.K.	5. Case 14 S.M.	
Age, Sex	35, m	32, m	47, m	20, m	39, m	
Body weight	65kg	70kg	62kg	55kg	53kg	
Diagnosis	Anal fistula with abscess	Periproctitis with abscess	Abdominal fistula with abscess	Periproctitis with abscess	Anal fistula with inner hemorrhoid	
Operation method	Fistulectomy	Incision drainage	Fistulectomy	Incision drainage	Fistulectomy hemorrhoidectomy	
CMX concentration in plasma, pus, fistula wall and abscess wall						
Method of CMX administration, Remarks	500 mg intramuscular injection	500 mg intramuscular injection	500 mg intramuscular injection	Urokinase 30,000 IU i.v. at 1°3' after CMX 500mg i.m.	Urokinase 30,000 IU i.v. at 1°36' after CMX 500 mg i.m.	
Plasma, Time after injection ($\mu\text{g/ml}$)	1°20' 2°6' 2°15' 3°16'	5.9	2.5(Blood)	7.7	3.5	
Fistula wall Time after injection ($\mu\text{g/g}$)	2° 2°5'	3.3		3.6	2.7 3.3(Hemorrhoid)	
Abscess wall with pus, Time after injection ($\mu\text{g/g}$ or ml)	1°13' 2° 3°10'	4.1	0.2(Pus)	4.0	2.2 0.2(Pus)	
Laboratory findings before after chemotherapy	WBC S-GOT S-GPT Al-P	9,800 5,600 8 7 6.7	12,300 5,600 9 8 6.7	6,500 4,500 38 14 25 12 5.8 6.5	9,700 4,500 8 7 6.7	7,200 4,500 38 10 31 8 7.8 6.7
Organism in pus, MIC ($\mu\text{g/ml}$) CMX 10^8 , 10^6 CTM CEZ	<i>E. coli</i> 0.025 0.0125 0.1 0.05 0.78 0.78	<i>E. coli</i> 0.1 0.05 0.39 0.2 1.56 0.78	<i>E. coli</i> 0.025 0.0125 0.1 0.05 0.78 0.78	1. <i>E. coli</i> 0.1 0.05 0.2 0.1 1.56 0.78	No growth 2. <i>B. fragilis</i> 3.13 1.56 >100 50 50 25	
Clinical effect	Good	Good	Good	Excellent	Excellent	
Adverse effect	None	None	None	None	None	
CMX Daily dose, Method, Duration	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	1 g (0.5×2) i.m. 7 days	1 g (0.5×2) i.m. 17 days	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	1 g (0.5×2) i.m. 5 days	

Table 2-2 CMX concentration in various body fluid and tissues during operation after 500 or 1,000 mg administration, and clinical effect of CMX after parenteral use for patients with acute or subacute skin and soft tissue infection

Case, No., Name	6. Case 17 M.K.		7. Case 15 T.M.		8. Case 16 S.M.		9. Case 11 Y.K.		
Age, Sex	8, m		25, m		51, f		25, f		
Body weight	23.7kg		53kg		47kg		53kg		
Diagnosis	Abdominal fistula with abscess		Rectal fistula with colostomy		Right lower leg TAO with foot necrosis		Periproctal abscess with atheroma		
Operation method	Fistulectomy		Sigmoidectomy		Amputation of right foot		Removed		
CMX concentration in plasma, fistula wall, abscess wall and other tissues									
Method of CMX administration, Remarks	500 mg intramuscular injection		1,000 mg intravenous injection		1,000 mg intravenous injection		Urokinase 24,000 IU i.v. at 5 min before CMX 1,000 mg i.v.		
Plasma, Time after injection ($\mu\text{g/ml}$)	30'' 5' 10' 20' 30' 1°		312.0 127.0 97.2 70.5 47.2 24.4						
Fistula or abscess wall with pus, Other tissue Time after injection ($\mu\text{g/g}$ or ml)	5' 20' 25' 1° 30'	7.6(Skin) 8.0(Abscess wall)	24.9(Sigmoid wall)		0.2(Necrotic skin) 8.2(Normal skin)		15.1(Abscess wall)		
Laboratory findings before after chemotherapy	WBC	6,500	4,100	5,800	5,100	5,800	6,900	7,500	4,000
	S-GOT	8	8	8	8	9	8		8
	S-GPT	7	7	18	7	7	7		7
	Al-P	9.6	10.1	5.4	7.6	6.9	6.5		7.6
Organism in pus, MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>B. fragilis</i>		1. <i>E. coli</i>		
CMX 10 ⁸ , 10 ⁶	0.1	0.05	1.56	0.39	1.56	0.78	0.1	0.05	
CTM	6.25	0.78	100	12.5	100	25	0.2	0.1	
CEZ	50	12.5	400	50	50	25	1.56	0.78	
CMX							2. <i>Peptococcus</i> sp.		
CTM							1.56	0.78	
CEZ							0.2	0.2	
							0.2	0.2	
Clinical effect	Excellent		Excellent		Fair		Good		
Adverse effect	None		None		None		None		
CMX daily dose, Method, Duration	1 g i.m.	(0.5×2) 3 days	2 g i.v.d.	(1×2) 8days	2 g i.v.d.	(1×2) 14 days	1 g i.m.	(0.5×2) 7 days	

Table 3 Clinical effect of CMX after parenteral administration for patients with acute or subacute cholecystitis and cholangitis

Case No.	Name	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Remarks)	CMX Daily dose, Injection method, Duration	Organism CMX MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^8 , 10^6	Clinical effect	Adverse effect
18	T.K.	67, f 44.5 kg	Subacute cholecystitis and cholangitis with choledochoduo- denal fistula (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 6 days	No growth	Good	None
19	F.W.	68, f 51 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	<i>K. pneumoniae</i> MIC 0.05, 0.025	Good	None
20	K.K.	57, m 54 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 5 days	No growth	Excellent	None
21	O.T.	70, f 52 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 9 days	No growth	Good	None
22	R.M.	65, f 64.5 kg	Subacute cholecystitis No gall stone (Pre-operative use)	1 g (1 \times 1) i.v.d. 10 days	No growth	Good	None
23	I.M.	62, f 57.5 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	No growth	Excellent	None
24	T.M.	33, f 59 kg	Acute cholecystitis No gall stone (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 20 days	<i>E. coli</i> MIC 0.05, 0.05	Good	None
25	Y.F.	53, f 61 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis Polyarthrits rheumatica (Pre-operative use)	2 g (1 \times 2) i.v.d. 6 days	No growth	Good	None
26	Y.F.	46, f 57 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 6 days	<i>S. faecalis</i> MIC 12.5, 6.25	Good	None
27	I.S.	50, f 57 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	2 g (1 \times 2) i.v.d., i.v. 6 days	No growth	Good	None
28	K.T.	56, f 62.5 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	0.5 g (0.5 \times 1) i.m. 6 days	<i>K. pneumoniae</i> MIC 0.05, 0.025	Good	None
29	S.I.	46, f 64 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	2 g (1 \times 2) i.v.d. 8 days	No growth	Excellent	None
30	S.T.	36, f 64 kg	Subacute cholecystitis and cholangitis with cholecyst- choledocholithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	No growth	Good	None
31	C.M.	60, f 62.5 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	2 g (1 \times 2) i.v.d. 6 days	No growth	Good	None
32	T.Y.	67, f 47.5 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis (Pre-operative use)	1 g (0.5 \times 2) i.m. 7 days	<i>S. faecalis</i> MIC >100, 100	Fair	None

Table 4 Clinical effect of CMX after parenteral administration for patients with subacute cholangitis post-operative T-tube drainage

Case No.	Name	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Remarks)	CMX Daily dose, Injection method, Duration	Organism	Clinical effect	Adverse effect
33	K. Y.	36, f 61 kg	Subacute cholangitis with T-tube drainage (Post-operative use)	1 g (0.5×2) i.m. 19 days	No growth	Good	None
34	T. K.	67, f 44.5 kg	Subacute cholangitis with T-tube drainage (Post-operative use)	1 g (0.5×2) i.m. 15 days	No growth	Good	None
35	S. T.	36, f 64 kg	Subacute cholangitis with T-tube drainage (Post-operative use)	2 g (1×2) i.v.d. 7 days	No growth	Good	None

Table 5 Clinical effect of CMX after intramuscular administration for patients with acute appendicitis (No operation)

Case No.	Name	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Remarks)	CMX Daily dose, Injection method, Duration	Organism	Clinical effect	Adverse effect
36	Y. I.	24, f 45 kg	Acute appendicitis	0.5 g (0.5×1) i.m. 3 days	Unknown	Good	None
37	Y. F.	64, m 53 kg	Acute appendicitis	0.5 g (0.5×1) i.m. 5 days	Unknown	Good	None
38	M. S.	14, m 65 kg	Acute appendicitis	0.5 g (0.5×1) i.m. 3 days	Unknown	Good	None
39	K. T.	24, m 58 kg	Acute appendicitis	0.5 g (0.5×1) i.m. 3 days	Unknown	Good	None
40	K. Y.	22, m 60 kg	Acute appendicitis	0.5 g (0.5×1) i.m. 3 days	Unknown	Good	None

100%, 急性腹膜炎症例は15例中, 著効10例, 有効5例で有効率100%であった。全体として55例中, 著効19例, 有効34例, やや有効2例で, 有効率は96.4%の優れた成績を得た。

病巣より分離した起炎菌は3例が複数菌感染であり, 他の25例は単独菌感染であった。複数菌感染は *E. coli* と *K. pneumoniae*, *B. fragilis*, *Peptococcus sp.* のそれぞれ1例ずつの2種類の菌による混合感染例であった。*E. coli* は21例より21株, *K. pneumoniae* が3例より3株(うち1例は前述の混合感染), *Streptococcus faecalis* が2例より2株, *Enterobacter aerogenes* が2例より2株, *B. fragilis* が2例より2株(うち1例は混合感染), *Peptococcus sp.* が1例より1株(混合感染)で起炎菌の判明した例数延31例のうち, 著効16例, 有効13例, やや

有効2例であった。

起炎菌に対する CMX の MIC をみると, *S. faecalis* は 10^8 cells/ml で >100.0 と $12.5 \mu\text{g/ml}$ の値をしめし, *B. fragilis* は 10^8 cells/ml で 1.56 および $3.13 \mu\text{g/ml}$, *Peptococcus sp.* は 10^8 cells/ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ をしめした。起炎菌の大部分をしめる *E. coli* では 10^8 cells/ml で 0.025 より $0.2 \mu\text{g/ml}$ をしめしたが, その多くは $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

副作用については全例に特別なものは認めなかった。投与前後における血液一般, 肝機能, 腎機能検査成績は Table 9 にしめすが, いずれも CMX によると思われる異常値は認めなかった。

以下, 皮膚軟部組織感染症例, 胆嚢炎および胆管炎症例, 腹膜炎症例について興味ある一部の症例を詳述する

Table 6 Clinical effect of CMX after parenteral administration for patients with acute peritonitis (Post-operative use)

Case No.	Name	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis (Remarks)	CMX Daily dose, Injection method, Duration	Organism CMX MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁸ , 10 ⁶	Clinical effect	Adverse effect
41	K.K.	11, f 36 kg	Acute peritonitis with perforate appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 7 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Good	None
42	A.T.	15, m 63 kg	Acute peritonitis with perforate appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.05, 0.025	Excellent	None
43	H.K.	42, f 43.5 kg	Acute peritonitis with gangrenous appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 5 days	<i>E. coli</i> MIC 0.2, 0.05	Excellent	None
44	M.S.	16, f 54.4 kg	Acute peritonitis with perforate appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Good	None
45	M.S.	19, f 55 kg	Acute peritonitis with phlegmous empyemic appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Excellent	None
46	T.E.	24, m 45.5 kg	Acute peritonitis with perforate appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 8 days	<i>E. coli</i> MIC 0.025, 0.0125	Good	None
47	M.U.	35, m 71 kg	Acute peritonitis with phlegmous empyemic appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 3 days	No growth	Good	None
48	H.K.	56, m 52 kg	Acute peritonitis, Intestinal obstruction with catarrhal appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.05, 0.0125	Excellent	None
49	T.S.	45, m 46 kg	Acute panperitonitis with ileum perforation	2 g (1×2) i.v.d. 10 days	<i>E. aerogenes</i> MIC 12.5, 1.56	Excellent	None
50	T.K.	71, f 54.5 kg	Acute peritonitis with gangrenous empyemic perforate appendicitis Diabetes mellitus	2 g (1×2) i.v.d. 10 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05 <i>K. pneumoniae</i> MIC 0.1, 0.05	Excellent	None
51	A.U.	9, f 35 kg	Acute peritonitis with gangrenous empyemic appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Excellent	None
52	M.T.	8, m 23 kg	Acute peritonitis with gangrenous perforate empyemic appendicitis	2 g (1×2) i.v.d. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Excellent	None
53	H.H.	49, m 64 kg	Acute peritonitis with perforate appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 5 days	<i>E. coli</i> MIC 0.1, 0.05	Excellent	None
54	M.O.	7, m 19 kg	Acute panperitonitis with Incarceration of small intestine and necrosis	1 g (0.5×2) i.v.d. 8 days	No growth	Good	None
55	J.A.	6, m 28 kg	Acute peritonitis with gangrenous appendicitis	1 g (0.5×2) i.m. 4 days	<i>E. coli</i> MIC 0.05, 0.025	Excellent	None

と共に、本剤の起炎菌に対する MIC と炎症組織内濃度の成績を加えて臨床効果との関連について述べることにする。

1. 皮膚軟部組織感染症

17例の皮膚および軟部組織感染症に対して CMX に

よる治療を試みた。Table 1 にこの結果をしめす。7例は外来患者で1例を除き1日1回500 mg の筋注を行ったが、著効1例、有効6例の成績を得た。10例は入院患者で2例は1日2回、各1 g の点滴静注を行った。他の8例は500 mg の筋注を1日2回施行した。閉塞性動

Table 7 Summary of clinical effect after CMX administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Skin and soft tissue infection	17	6	10	1	0	94.1
Cholecystitis and cholangitis	18	3	14	1	0	94.4
Appendicitis	5	0	5	0	0	100.0
Peritonis	15	10	5	0	0	100.0
Total	55	19	34	2	0	96.4

Table 8 Correlation of clinical effects and isolates after CMX administration

Isolates	No. of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	21	12	9	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	1	2	0	0
<i>S. faecalis</i>	2	0	1	1	0
<i>E. aerogenes</i>	2	2	0	0	0
<i>B. fragilis</i>	2	1	0	1	0
<i>Peptococcus</i> sp.	1	0	1	0	0
Total	31	16	13	2	0

脈炎による足切断部潰瘍の1例は1日2gの点滴を14日間行ったが、やや有効との判定を得たが、他の9例は著効5例、有効4例の成績であった。

Table 2-1, 2 に皮膚および軟部組織感染症のうち、手術時に CMX を投与して、組織内濃度測定を行った9例をしめす。症例の数字は Table 1 の症例番号である。全例入院後に瘻孔切除等の手術を行ない、その際起炎菌を胆汁等の培養により検索すると共に CMX の炎症組織内濃度を検索し、術後に CMX による治療を行って効果を検討している。

若干の症例について検討すると、

症例9： 47歳，男，体重62 kg

昭和38年胃癌にて胃切除，昭和43年イレウスにて手術，同年吻合病にて腸切除を受け，術後血清肝炎を合併，慢性肝炎にて治療を受けている。52年頃より下腹部手術創に瘻孔を形成し，再発治療を繰返していた。昭和55年2月12日再発のため，瘻孔切除，膿瘍ドレナージを行った。この際の組織内濃度は瘻孔壁3.6 μg/g，膿瘍壁4.0 μg/g を500 mg 筋注後2時間値で得た。起炎菌は *E. coli* でその MIC は 10^8 cells/ml で0.025 μg/ml であった。術後 CMX 500 mg を1日2回筋注にて投与したが7日にて排膿は停止し有効と判定された。

症例12： 20歳，男，体重55 kg

昭和55年6月4日肛門周囲膿瘍にて切開排膿，ドレナージを施行，その際 CMX 500 mg を筋注し，さらに1時間3分後に Urokinase 3万単位を静注し，その10分後の CMX 濃度は膿瘍壁で2.2 μg/g，胆汁で0.2 μg/ml を得た。起炎菌として胆汁培養で *E. coli* と嫌気性菌の *B. fragilis* を得て混合感染であることが判明した。これらの MIC は 10^8 cells/ml で0.1 μg/ml ならびに3.13 μg/ml であった。術後 CMX 500 mg 1日2回の筋注にて治療したが，2日目より排膿は著明に減少し，著効とされた。

症例15： 25歳，男，体重53 kg

以前より肛門周囲炎をくりかえしていたが，昭和54年10月直腸瘻より右大腿におよぶ広範囲の膿瘍形成のため S 字結腸にて人工肛門を作製した。55年5月人工肛門閉鎖のため入院，S 字結腸切除と骨盤内膿瘍ドレナージを施行した。手術時の CMX 濃度は1g 静注後25分の S 字結腸で24.9 μg/g を得，起炎菌として *E. aerogenes* を得たがその MIC は 10^8 cells/ml で1.56 μg/ml であり CEZ の MIC は400 μg/ml 以上をしめしていた。術後 CMX 1g の点滴静注を行ったが，4日で排膿停止しドレナージを抜去，著効と判定された。

症例16： 51歳，女，体重47 kg

昭和53年8月両下肢閉塞性動脈炎にて腰部交感神経節

Table 9 Laboratory findings before and after CMX parenteral administration

Case No.	Age, Sex	RBC($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		Ht(%)		S-GOT		S-GPT		Al-P	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	27, f			9,800	4,500										
2	46, m	416	431	7,500	4,700	14.1	14.4	41.5	41	14	38	20	27	6.6	6.7
3	7, m			12,500	5,000										
4	26, m			8,900	4,000										
5	29, f			8,700	4,500										
6	35, m			9,800	5,600						8		7		6.7
7	32, m			12,300	5,600						9		8		6.7
8	78, f	378	398	5,600	5,100	12.7	12.7	37	35	10	8	9	7	5.1	5.6
9	47, m	444	410	6,500	4,500	15.0	13.5	42	39.5	38	14	25	12	5.8	6.5
10	10, m			8,500	4,500						8		7		
11	25, f		395	7,000	4,000		12.3		39		8		7		7.6
12	20, m		501	9,700	4,500		14.5		38		8		7		6.7
13	25, f		413	7,500	4,500		12.6		38		8		7	6.7	6.7
14	39, m	385	401	7,200	4,500	13.6	13.8	39	38	38	10	31	8	7.8	6.7
15	25, m	435	445	5,800	5,100	13.7	13.8	38	39	8	8	18	7	5.4	7.6
16	51, f	445	420	5,800	6,900	14.4	13.9	42.5	38.5	9	8	7	7	6.9	6.5
17	8, m	395	409	6,500	4,100	13.1	13.5	38	39	8	8	7	7	9.6	10.1
18	67, f	385	334	8,500	5,600	12.1	11.4	38	32	16	18	20	31	17.4	5.8
19	68, f	360	345	7,500	4,900	12.1	11.9	34	33	20	13	20	10	6.7	7.6
20	57, m	385	365	11,600	5,400	14.5	11.9	43	35	10	8	8	7	8.6	6.8
21	70, f	448	385	8,900	8,500	13.7	11.6	39	34	27	12	21	7	20.7	5.6
22	65, f	365	375	4,900	4,900	12.6	12.6	35	34.5	8	17	7	14	7.8	6.7
23	62, f	399	391	6,000	12,600	12.9	13.2	36.5	38.5	9	24	8	47	6.5	7.5
24	33, f	399	418	5,100	5,600	12.5	12.3	36	35.5	71	35	87	45	45.1	15.5
25	53, f	404	375	13,900	18,500	12.8	12.3	35.5	36	8	9	7	9	4.8	4.5
26	46, f	367	397	5,100	6,100	11.2	12.1	32	36	9	20	7	7	5.7	5.7
27	50, f	440	412	5,700	8,400	11.3	11.4	34.5	35.5	8	10	7	9	5.4	9.9
28	56, f	395	385	6,500	5,600	12.6	12.3	39	36	8	8	7	7	10.5	6.7
29	46, f	425	419	10,500	7,500	13.8	13.2	41	39	8	8	7	7	6.5	6.0
30	36, f	385	375	8,900	5,500	12.5	12.6	38	35	13	15	11	25	19.5	11.5
31	60, f	405	402	7,800	6,200	13.2	13.0	37	38	15	12	13	12	7.6	6.9
32	67, f	375	344	12,500	6,800	12.1	11.1	39	32	15	13	13	17	9.6	8.9
33	36, f	328	353	3,400	4,500	11.1	11.7	30.5	34	97	33	111	47	5.8	6.9
34	67, f	334	358	5,600	5,600	11.4	12.1	32	35	18	10	31	9	5.8	6.7
35	36, f	389	375	4,300	5,500	12.4	12.6	36.5	35	11	15	17	25	22.9	11.5
36	24, f			7,600	4,000						8		7		6.5
37	64, m		478	16,800	5,000		12.6		40		8		7		6.8
38	14, m		415	8,700	4,500		13.6		38		8		7		5.6
39	24, m		425	9,900	5,000		13.5		37		8		7		6.9
40	22, m			9,700	5,000										
41	11, f		404	12,500	7,000		12.1		38		8		7		6.7
42	15, m		395	16,600	5,600		12.3		40		8		7		7.6
43	42, f		405	13,000	4,100		12.3		38		9		8		5.6
44	16, f		405	19,800	5,600		12.3		38		8		7		6.7
45	19, f		395	14,100	5,500		11.9		38		8		7		6.7
46	24, m		425	19,800	4,100		14.1		42		8		7		6.7
47	35, m		435	18,500	5,000		15.3		42		8		7		6.7
48	56, m	428	435	15,500	5,600	14.6	14.3	43	39	9	8	8	7	7.6	6.9
49	45, m	499	420	13,100	4,500	15.3	13.1	47	35	10	8	11	7	10.1	6.7
50	71, f	415	412	19,500	6,800	13.6	13.6	37	38	10	8	8	7	5.6	6.7
51	9, f		385	16,500	5,500		12.6		38		8		7		9.6
52	8, m		395	20,000	5,000		13.6		38		8		7		6.5
53	49, m		485	11,600	5,600		13.6		38		9		8		6.7
54	7, m	491	327	21,100	7,000	15.0	9.8	44	30	8	7	8	7	9.6	10.1
55	6, m	385	390	15,600	4,500	12.6	12.9	39	38		8		7		9.6

B : Before, A : After.

切除を受けたが、55年4月より右足の壊死が起こり、7月8日右足ショパール関節より切断を行った。切断端壊死および感染のため汚染手術となったが、膿汁培養により *B. fragilis* を得、その MIC は 10^8 cells/ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。CMX 1g 静注後5分後の壊死皮膚内濃度は $0.2 \mu\text{g/g}$ であったが、非壊死部では $8.2 \mu\text{g/g}$ を得た。術後の治療に CMX 1g の点滴静注を続けたが、排膿は減少したが少量持続するため、やや有効と判定された。このことはこの患者の炎症部位への血行が不良のために、抗生剤の移行も不良であるためと考えられる。

2. 胆道系感染症

Table 3 に急性および亜急性の胆嚢炎、胆管炎の手術前に使用した症例を、Table 4 に術後 T-tube によるドレナージを行った胆管炎の症例をしめす。急性および亜急性胆嚢炎にて入院し、CMX による治療を行った患者は15例であるが、2例は1日1回500mg の筋注を6日間行ない有効と判定された。1例は1日1回1g の点滴静注を行ない有効であった。他の12例は1日2回投与を行ったが、うち8例は500mg の筋注を行ない、3例は1日2回1g の点滴静注を、1例は1g の点滴静注および静注を併用した。3例は著効、8例は有効と判定されたが、筋注2回の1例のみは、やや有効であった。

起炎菌として5例の手術時のB胆汁培養より *K. pneumoniae* 2例、*E. coli* 1例、*S. faecalis* 2例を得た。やや有効の1例よりは *S. faecalis* を得、その MIC は 10^8 cells/ml で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

胆嚢炎の15例は全例手術を行ったが、このうち14例で CMX の胆汁および胆嚢壁内濃度を測定した。臨床成績と組織内濃度との対比検討は別稿にて述べることとする。

T-tube ドレナージを施行した胆管炎の3例は500mg の筋注2例、1g の点滴静注1例で1日2回投与を行ったが全例有効と判定された。

3) 急性虫垂炎 (非手術例)

急性虫垂炎は、虫垂切除術を施行するのが原則とされているが、種々の事情により手術が困難な場合には、化学療法を試みることも一法であろうと考える。5例の急性虫垂炎患者に対し CMX の500mg 筋注を1日1回外来にて使用し、3~5日間に治療せしめ得た。これらの症例を Table 5 にしめす。症例37の64歳の男性は、投与前白血球数16,800であったが、13,300, 12,400, 7,000, 5,000と改善し、臨床症状も軽快し治療せしめ得た。CMX のごとく急性虫垂炎の起炎菌として今日認められているグラム陰性桿菌に対して MIC の低い第三世代の強力な抗生剤によってのみ可能な療法ともいえる。

4. 急性腹膜炎

15例の種々の原因による急性腹膜炎症例に対して CMX を使用し、著効10例、有効5例の成績を得、やや有効、無効例はなかった。12例は1日2回500mg の筋注を行ったが、3例は1g を1日2回点滴静注を行った。この結果を Table 6 にしめす。起炎菌は2例を除き判明した。全例手術時に CMX の腹水、虫垂などの濃度検索を行っているが、これについては別稿で詳述する。

炎症程度の強い虫垂等の移行は良好であったが、虫垂内胆汁、あるいは粘稠な腹水への移行は必ずしも良好でなかった。このことは腹膜炎などにおけるドレナージの重要性を意義づけるものといえる。

考 按

最近の感染症において、グラム陰性桿菌群による感染症が増加して来ている。しかも現在主として使用されている ABPC, CBPC, SBPC などの合成 Penicillin 製剤、および CET, CEX, CEZ などの Cephalosporin 剤にも耐性を有しているものが増えている^{1,2)}。これらに有効な抗生剤の出現が強く望まれることとなって来た。この耐性の原因は β -lactamase によるとされ、この酵素に抵抗性を有する Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefamandole (CMD), Cefotiam (CTM) などの開発が行われて来たが、CMX は β -lactamase 抵抗性を有するとともに、グラム陰性桿菌に対して極めて低い MIC を有する薬剤として1978年、武田薬品中央研究所で創製されたものである。本剤は CTM に比して、抗菌スペクトルは *Serratia* 属、*B. fragilis* にまで拡大、*S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などに対する抗菌活性が *in vitro*, *in vivo* とも優れている。また既存の Cephalosporin 耐性菌に対しても強い抗菌活性をしめすとされている。

本剤の吸収、排泄については、血中濃度半減期は CTM よりやや長く、尿中排泄率は投与後6時間で約70~90%である。500mg の筋注で血中濃度は30分でピークに達し、 $9.86 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ となり、6時間後でも $0.69 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ を維持している。1g の静注では直後にピークがあり、著者らの例では $320.0 \mu\text{g/ml}$ に達したが、6時間後では平均 $0.29 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ となっている。点滴静注では点滴時間によって差異があるが、持続時間に大差はない。また1回の投与量を増量すると、量に応じてピーク値の上昇があり、持続時間も延長する傾向がある³⁾。

一方感染病巣である炎症組織内の抗生剤濃度は、筋注では血中濃度のピークよりやや遅れてピークに達するが、炎症の程度に比例して高い値をしめし、また持続時

間も長くなる傾向がある。胆管内胆汁は約2時間でピークに達し、下降はゆるやかである。膿性腹水は2時間以上に亘り上昇していく。炎症を有する患者では血中濃度も特に筋注では高くなる傾向がある。

静注においては炎症組織への到達はかなり早く、炎症の軽いものは10～20分でピークに達し、早く下降するが、炎症の重症のものは血行障害の状態に応じてピークまでの時間が延長し、高濃度に達する。胆管内胆汁は約1時間でピークに達するが下降はゆるやかである。膿性腹水は静注直後より高濃度をしめし、少なくとも1時間以上に亘り上昇して行き、長時間高濃度を維持している⁽⁴⁻⁸⁾。

感染症の治療に当って、起炎菌を検索し、その感受性を調べて後、抗生剤を使用することは理想的ではあるが、実際の臨床には困難なことが多い。起炎菌を推定して化学療法を行わねばならぬことは日常起こり得ることであり、むしろこの方が多いとさえいえる。

CMXはその抗菌力、MICよりみて、特にグラム陰性菌感染症が疑われる場合に使用される薬剤といえるが、MICおよび血中濃度、組織への移行よりみて中等度の感染症までは1日2回、各500mgの筋注にて充分カバー出来るものと考えられる。1日1回の筋注ではやはり効果は不十分であるといえよう。

CMXの使用患者の臨床検査の結果をTable 9に示したが、投与前肝機能の不良な2例Case 24, Case 33はいずれも正常値、または正常値に近くなり、本剤は特に肝機能に悪影響を与えないといえる。また投与後GOT, GPT値の上昇した1例も中止後正常値に復している。血液所見において投与後白血球数増多のみられる2例Case 23, Case 25は、手術直後の数値のためである。他の例では投与前の状態は改善されており、本剤投与による副作用および臨床検査値の異常は全例において認められなかったといえる。

抗生剤の効果の検討に当っては、起炎菌の同定およびそのMICの測定、さらに使用法による臨床効果、ならびに可能であれば同一患者の血中濃度、尿中排泄の動態のみならず、炎症組織内の濃度推移を検索することが望ましいといえる。しかしこれは現実には極めて困難であり、特に炎症組織内の濃度経時的変化の追究は不可能といえる。従って多くの症例を検討して推論出来るにすぎないが、本研究と平行して行ったCMXの組織内濃度

の研究は、本論文症例の大部分を含めて60例に達しており、その一部は解明出来たのではないかと考えている。

以上の経験により、本剤は内科、外科領域の感染症に対し、特に胆嚢炎、腹膜炎に有用であり、1日2回、各500mgの筋注にて、その大部分はカバー出来る薬剤であるといえる。また胆汁内移行の極めて良好なことは、本剤の大きな特長といえる。

文 献

- 1) HUNTER, P. A.; C. READING & D. A. WITTING: *In vitro* and *in vivo* properties of BRL 14151, a novel β -lactam with β -lactamase-inhibitory properties, Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, Washington D.C., 478~480, 1978
- 2) PITTON, J. S.; M. HEITZ & R. LABIA: Characterization of two new β -lactamases from *Klebsiella* spp., Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy, Washington D.C., 482~484, 1978
- 3) 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 新薬シンポジウムII SCE-1365. Chemotherapy 29(1): 88~95, 1981
- 4) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 5) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 6) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazoleの組織内濃度について—とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
- 7) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandoleの組織内濃度について、特に炎症との関係について。Chemotherapy 27 (S-5): 340~347, 1979
- 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部弘, 笠井一弘, 重樫幹夫, 藤本和己: Cefotaximeの人組織内濃度について (特に炎症組織内動態について)。Chemotherapy 28 (S-1): 81~88, 1980

CLINICAL INVESTIGATION OF CEFMENOXIME
(SCE-1365) INJECTION

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, TAKASHI NAKAMURA and JIRO MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI and HIROMU ABE

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

MASAMI NAKANISHI and YOICHI KASAI

First Department of Surgery, School of Medicine, Hokkaido University

The authors treated a total of 55 patients, employing an injectable preparation of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) a new antibiotic of the cephalosporin series. Included in this total were 17 cases of acute infectious diseases of skin and soft tissues, 15 cases of acute or subacute cholecystitis, 3 cases of postoperative cholangitis, 5 cases of not operated acute appendicitis, and 15 cases of acute peritonitis. The clinical efficacy obtained was excellent in 19 cases, good in 34 cases, and fair in 2 cases. In no case was cefmenoxime found to be completely ineffective. Determination of cefmenoxime tissue concentrations during surgery was made for some of the patients, and the concentrations exhibited were in most instances far greater than the MIC required, thus suggesting the general usefulness of the drug. Clinical adverse effect was not recognized.