

## 外科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験

—とくに腹膜炎を対象として—

平林雅彦・佐々木攻・兼松隆之・吉田猛朗・井口 潔

九州大学医学部第二外科学教室

古沢元之助

国立九州がんセンター外科

原口幸昭

早良病院外科

三戸康郎

福岡大学医学部第二外科学教室

朔元則

国立福岡中央病院外科

新合成セファロsporin系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を消化管穿孔や縫合不全による腹膜炎症例10例に使用し、臨床症状、検査成績、細菌検査などの点からその効果を検討した。

- 1) 点滴静注による Cefmenoxime 1g 投与直後から8時間までの腹水中 Cefmenoxime 濃度は2.6~13.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で8時間後でもかなりの濃度に維持された。
- 2) 臨床症状および検査成績にもとづく効果判定では、著効3例、有効6例、やや有効1例で、その有効率は90%であった。
- 3) 細菌学的効果は、菌陰性化5例、減少4例、不変1例であり、その除菌効果は90%であった。
- 4) 副作用は臨床症状および検査成績の上で、いずれの症例にも特に認められず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

## 序 文

外科領域における腹膜炎は、消化管穿孔や消化管手術後におこる縫合不全に起因することが多く、病状が進展するとショックに陥り肝、腎、肺などの重要臓器に致命的な影響を与える重篤な疾患である。起炎菌としては腸管由来の菌の混合感染であることが多く、治療にあたっては、手術療法とともに広範囲スペクトラムを有する抗生物質を強力に投与する必要がある。今回われわれは、元来特効薬がないとされていたセラチアにも強い抗菌力を有し、グラム陽性、陰性菌に対しより広範囲スペクトラムを有する武田薬品中央研究所で開発された新合成セファロsporin系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を使用する機会を得、本剤の腹水移行を検討するとともに10例の腹膜炎症例に使用し、有効であるとの治験を得たのでここに報告する。

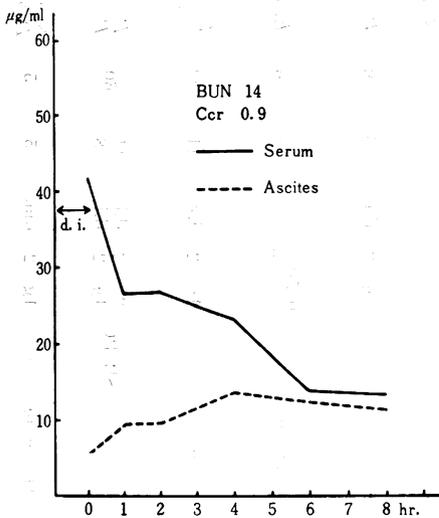
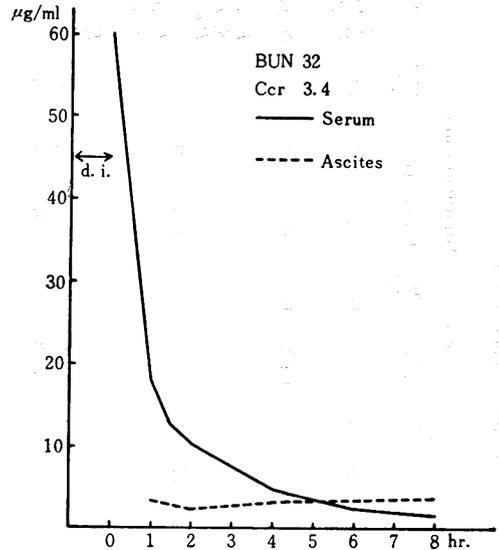
## 対象および方法

対象は昭和54年7月から昭和55年1月までの間に九州大学第二外科およびその関連施設において治療した腹膜炎症例10例で、うち汎発性腹膜炎2例、限局性腹膜炎8例であった。原因疾患は消化管切除後縫合不全4例(胃癌、大腸癌、十二指腸潰瘍、腸閉塞各1例)、急性虫垂炎穿孔4例、十二指腸潰瘍穿孔1例、クローン氏病穿孔1例であった。年齢は23歳から82歳であった。投与方法は静注、筋注各1例で、他はいずれも点滴静注で行った。1日投与量は1~2gで、総投与量は5gから60gにわたった。臨床症状および検査成績による効果判定は、胆汁排出量減少、解熱、白血球減少、白血球分画の正常化などにより行った。

CMXの腹水への移行を調べるために、Budd-Chiari症候群の患者および肝臓癌で腹水を有する患者の2名にCMX 1gを1時間で点滴静注し、血清および腹水中のCMXの濃度変化と尿中回収率を測定した。測定は点滴

Table 1 Serum and ascites concentration and urinary recovery of CMX  
(1g, drip infusion in 1hr.)

| Case  |     |     |                     | Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      |       |     | Ascites concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |      |      |       |      | Urinary recovery<br>(0~8 hr.) (%) |
|-------|-----|-----|---------------------|--|------|------|------|------|------|-------|-----|--|-----|------|------|-------|------|-----------------------------------|
| Name  | Age | Sex | Body weight<br>(kg) | 0  | 1    | 1.5  | 2    | 4    | 6    | 8 hr. | 0   | 1  | 2   | 4    | 6    | 8 hr. |      |                                   |
| I. A. | 43  | m   | 60                  | 60.0                                     | 18.0 | 12.8 | 10.4 | 4.6  | 2.5  | 1.6   | —   | 3.5  | 2.6 | 3.2  | —    | 3.8   | 71.0 |                                   |
| K. H. | 30  | f   | 58                  | 41.7                                     | 27.0 | 27.0 | 27.0 | 22.9 | 13.9 | 13.4  | 5.8 | 9.3  | 9.7 | 13.5 | 12.3 | 11.2  | 35.0 |                                   |

Fig. 1 Serum and ascites concentration of CMX  
K.H. 30y. f. 58kg, Budd-Chiari Syndrome,  
1g, d.i. in 1hr.Fig. 2 Serum and ascites concentration of CMX  
I.A. 43y. m. 60kg, Hepatoma, 1g, d.i. in  
1hr.

終了直後、1時間、1.5時間、2時間、4時間、8時間目に行い、採血および腹腔内に留置したエラストカ針からの腹水採取により行った。測定方法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした薄層カップ法で行い、培地には Diagnostic sensitivity test agar (oxid) pH 7.4 を使用した。なお、血清はモントロー I 血清希釈標準曲線により、また尿および腹水は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈標準曲線により濃度を算出した。

## 成 績

### 1) CMX の血清中濃度および腹水移行

腎機能の異なった Budd-Chiari 症候群患者および肝臓癌患者の 2 例について CMX の血清中濃度、腹水移行および尿中回収率を検討した。その時間的変化は Table 1, Fig. 1, 2 のとおりであり、点滴直後は血清中濃度はおのおの 60  $\mu\text{g/ml}$ 、41.7  $\mu\text{g/ml}$  であったが点滴終了後 8 時間には 1.6、13.4  $\mu\text{g/ml}$  となった。腹水中

には 1 時間後に 3.5、9.3  $\mu\text{g/ml}$  と移行したが、8 時間後も 3.8、11.2  $\mu\text{g/ml}$  とかなりの濃度に維持された。また尿中回収率は 71%、35% であった。

### 2) CMX の臨床的および細菌学的効果

CMX 治験症例を Table 2, 3 に示す。臨床症状および検査成績による効果判定では、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 1 例で、その有効率は 90% と良好な成績が得られた。細菌学的効果は、菌陰性化 5 例、減少 4 例、不変 1 例であり、その除菌効果は 90% であった。検査成績では Fig. 3 に示すように、投薬前後を比較すると、白血球数はほとんどの例で減少し臨床経過の改善を裏づける結果であった。

### 3) 検出菌に対する CMX の MIC

症例毎の検出菌に対して日本化学療法学会 MIC 測定標準法<sup>2)</sup>にしたがって測定した MIC を Table 4 に示す。CMX は、*Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas putida*, *Staphylococcus epidermidis* には耐性であったので、症例 1, 3, 5 ではこれらの菌が残り、うち症例 3, 5 では

Table 2 Clinical effect of CMX

| Case No. | Name  | Sex | Age | Body weight (kg) | Diagnosis               | Underlying diseases                       | Severity | Previous treatments | Administration     |              |         | Isolated organisms | Effect   |           | Side effect    |                 |
|----------|-------|-----|-----|------------------|-------------------------|---|----------|---------------------|--------------------|--------------|---------|--------------------|--|-----------|----------------|-----------------|
|          |       |     |     |                  |                         |   |          |                     | Dose (g)           | Route        | Days    |                    | Total (g)  | Clinical  |                | Bacteriological |
| 1        | H. S. | 63  | m   | 81               | Localized peritonitis   | Gastric cancer (Leakage)                  | Moderate | —                   | 1g × 2             | d.i.         | 7       | 14                 | <i>S. epidermidis</i><br><i>P. putida</i>  | Good      | Un-<br>changed | —               |
| 2        | S. S. | 68  | m   | 63               | Generalized peritonitis | Perforative appendicitis                  | Severe   | CEZ                 | 1g × 2             | d.i.         | 12      | 24                 | <i>S. faecalis</i>   | Fair      | Decreased      | —               |
| 3        | S. K. | 55  | f   | 50               | Localized peritonitis   | Perforative acute gangrenous appendicitis | Moderate | —                   | 1g × 2             | d.i.         | 9       | 17                 | <i>E. coli</i><br><i>S. faecalis</i><br><i>Bacteroides</i><br>↓<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>E. cloacae</i><br><i>S. faecalis</i> | Good      | Decreased      | —               |
| 4        | C. O. | 72  | f   | 42               | Localized peritonitis   | Perforative acute gangrenous appendicitis | Moderate | CEZ<br>SB-PC        | 2g × 2<br>0.5g × 2 | d.i.<br>d.i. | 3<br>5  | 6<br>5             | <i>E. coli</i><br><i>Peptococcus</i><br>↓<br><i>Bacteroides</i><br><i>Peptococcus</i>  | Good      | Decreased      | —               |
| 5        | C. Y. | 82  | f   | 30               | Localized peritonitis   | Ileus                                     | Moderate | SB-PC<br>DKB        | 0.5g × 2           | d.i.         | 5       | 5                  | <i>E. coli</i><br><i>P. vulgaris</i><br><i>S. faecalis</i><br>↓<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>E. cloacae</i><br><i>S. faecalis</i> | Good      | Decreased      | —               |
| 6        | Y. Y. | 69  | m   | 50               | Generalized peritonitis | Perforated duodenal ulcer                 | Severe   | —                   | 1g × 2             | d.i.         | 5       | 9                  | <i>P. aeruginosa</i>   | Good      | Eradicated     | —               |
| 7        | H. S. | 39  | m   | 57.5             | Localized peritonitis   | Perforative acute appendicitis            | Moderate | CEZ                 | 0.5g × 2           | d.i.         | 6       | 6                  | <i>E. coli</i>   | Excellent | Eradicated     | —               |
| 8        | K. F. | 80  | m   | 50               | Localized peritonitis   | Leakage perforated duodenal ulcer         | Severe   | —                   | 1g × 2             | i.v.         | 11      | 22                 | <i>F. meningosep-<br/>ticum</i>  | Good      | Eradicated     | —               |
| 9        | Y. M. | 23  | m   | 49               | Localized peritonitis   | Crohn's disease                           | Severe   | SB-PC               | 2g × 2<br>1g × 2   | d.i.<br>d.i. | 11<br>8 | 60                 | <i>P. morgani</i><br><i>Peptococcus</i>  | Excellent | Eradicated     | —               |
| 10       | M. T. | 79  | m   | 45.5             | Localized peritonitis   | Sigmoid colon cancer                      | Moderate | —                   | 1g × 2             | i.m.         | 5       | 5                  | <i>S. marcescens</i><br><i>Peptococcus</i>   | Excellent | Eradicated     | —               |

Table 3 Laboratory findings of CMX

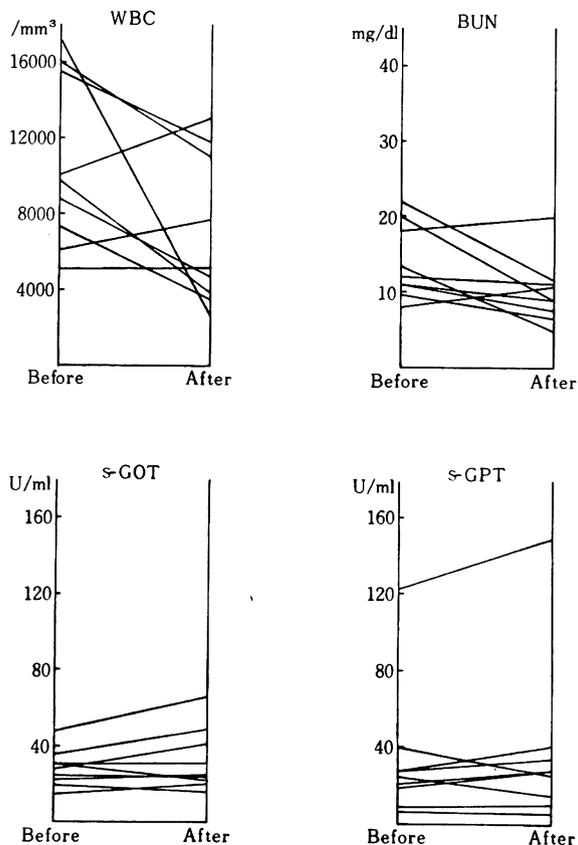
| Case No. | Hematology                 |     |                         |       |           |      |        |      |                                 |      | Hepatic functions |    |       |     |              |     | Renal function |      |              |     |  |
|----------|----------------------------|-----|-------------------------|-------|-----------|------|--------|------|---------------------------------|------|-------------------|----|-------|-----|--------------|-----|----------------|------|--------------|-----|--|
|          | RBC ( $\times 10^4/mm^3$ ) |     | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |       | Hb (g/dl) |      | Ht (%) |      | Platelet ( $\times 10^4/mm^3$ ) |      | S-GOT             |    | S-GPT |     | Al-P (I.U.)  |     | BUN (mg/dl)    |      | S-Gr (mg/dl) |     |  |
|          | B                          | A   | B                       | A     | B         | A    | B      | A    | B                               | A    | B                 | A  | B     | A   | B            | A   | B              | A    | B            | A   |  |
| 1        | 467                        | 438 | 5200                    | 5100  | 13.1      | 11.9 | 40.9   | 37.8 | 27.5                            |      | 29                | 23 | 39    | 23  | KA 112 KA 97 | 11  | 9              |      |              |     |  |
| 2        | 420                        | 392 | 17300                   | 2200  | 13.4      | 13.0 | 40     | 40.5 | 31.9                            |      | 20                | 15 | 8     | 9   | 4.5          | 5.5 | 20             | 8.6  | 0.9          | 0.7 |  |
| 3        | 456                        | 427 | 16200                   | 11000 | 15.1      | 13.1 | 46.5   | 43   |                                 |      | 24                | 21 | 21    | 13  | 9.0          | 8.0 | 21.3           | 11.5 | 1.3          | 0.7 |  |
| 4        | 375                        | 348 | 8900                    | 4400  | 10.5      | 9.9  | 32.5   | 30   |                                 | 47.2 | 13                | 19 | 6     | 5   | 5.5          | 6.0 | 8.3            | 10.7 | 0.7          | 0.6 |  |
| 5        | 418                        | 378 | 9800                    | 3600  | 14.6      | 13.5 | 41.6   | 38.0 | 19.7                            | 24.1 | 46                | 64 | 25    | 40  | 79           | 89  | 18             | 20   | 0.7          | 0.6 |  |
| 6        | 334                        | 404 | 15500                   | 11800 | 10.7      | 12.6 | 35     | 43   |                                 |      | 29                | 30 | 16    | 25  | 3.5          | 7.5 | 9.3            | 7.3  | 1.3          | 1.2 |  |
| 7        |                            | 484 |                         | 10800 |           | 14.3 |        | 40.4 |                                 | 14.3 |                   | 11 |       | 15  |              | 104 |                | 13   |              | 1.1 |  |
| 8        | 448                        | 284 | 9810                    | 13340 | 15.3      | 10.0 | 46     | 30   |                                 |      | 27                | 40 | 20    | 25  | 6.3          | 3.7 |                |      | 1.3          | 1.4 |  |
| 9        | 374                        | 499 | 7500                    | 3800  | 10        | 14   | 31.5   | 44.1 | 28.2                            |      | 36                | 49 | 121   | 148 | 211          | 135 | 13             | 5    | 0.6          | 0.7 |  |
| 10       | 357                        | 358 | 6100                    | 6800  | 11.3      | 11.3 | 32.8   | 33.5 |                                 |      | 22                | 26 | 26    | 31  | 102          | 105 | 11             | 8    | 1.0          | 0.8 |  |

B : Before, A : After

Table 4 Isolated organisms and MICs against CMX

| Case No. | Organisms                 | MICs ( $\mu g/ml$ ) |           |
|----------|---------------------------|---------------------|-----------|
|          |                           | $10^8/ml$           | $10^6/ml$ |
| 1        | <i>S. epidermidis</i>     | 50                  | 25        |
|          | <i>P. putida</i>          | 400                 | 100       |
| 2        | <i>S. faecalis</i>        | 100                 | 100       |
| 3        | <i>E. coli</i>            | 0.2                 | 0.1       |
|          | <i>S. faecalis</i>        | 100                 | 50        |
|          | <i>Bacteroides</i> sp.    | 3.13                | 0.78      |
| 5        | <i>E. coli</i>            | 0.05                | 0.0125    |
|          | <i>P. vulgaris</i>        | 0.1                 | 0.025     |
|          | <i>S. faecalis</i>        | 100                 | 50        |
| 7        | <i>E. coli</i>            | 0.2                 | 0.05      |
| 8        | <i>F. meningosepticum</i> | 25                  | 3.13      |
| 9        | <i>P. morganii</i>        | 50                  | 6.25      |
|          | <i>Peptococcus</i> sp.    | 0.39                | 0.2       |
| 10       | <i>S. marcescens</i>      | 3.13                | 0.78      |
|          | <i>Peptococcus</i> sp.    | 0.39                | 0.2       |

Fig. 3 Effect of CMX infusion on the laboratory data



投与出現菌として、*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* が認められた。一方、*Escherichia coli*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Proteus morganii*, *Serratia marcescens*, *Peptococcus* sp. には感性であったの

Fig. 4 Case 5 C.Y. 82y. f. Localized peritonitis

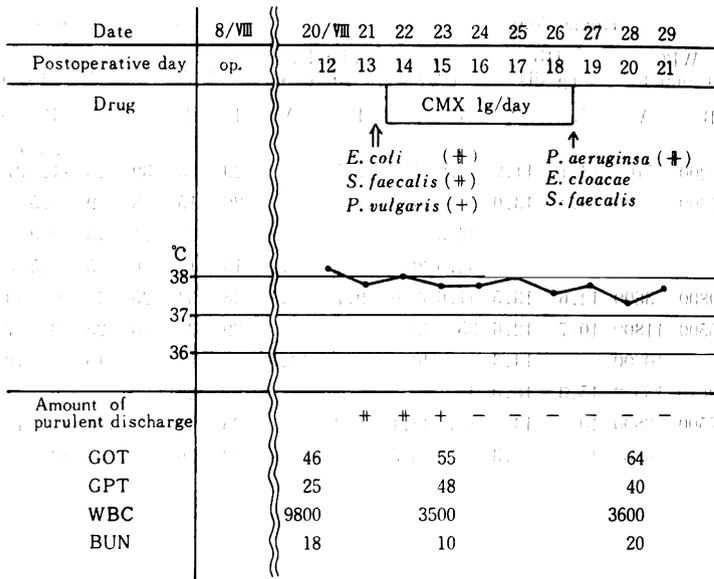
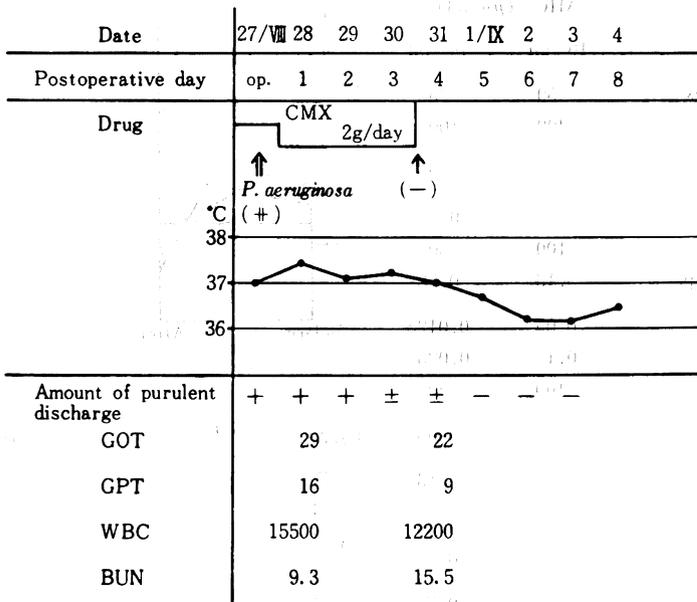


Fig. 5 Case 6 Y.Y. 69y. m. Generalized peritonitis



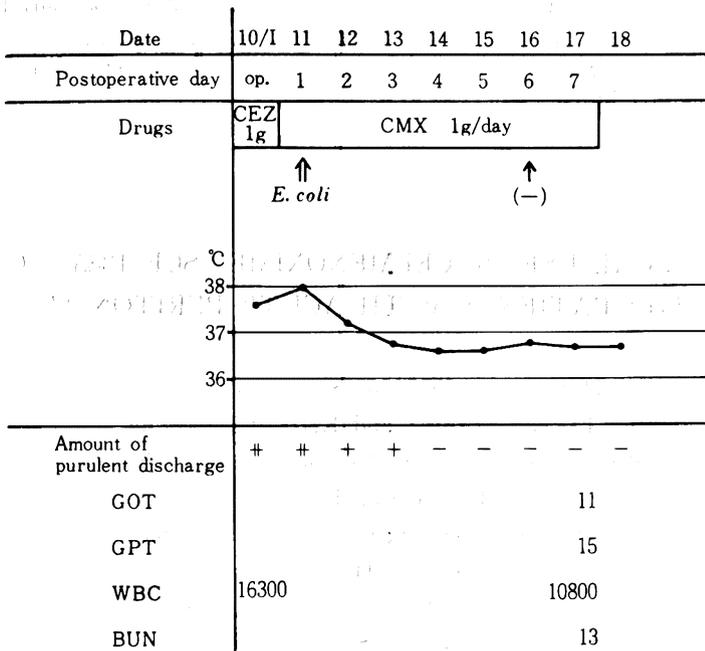
で、症例 7, 8, 9, 10では菌の陰性化が容易であったと考えられる (Table 2)。

4) 副作用

CMX 投与により、Table 2, 3 に示すように臨床症状の上でいずれの例にも特記すべき副作用はみられな

った。また、検査成績においても、Fig. 3 に示すように、肝機能、腎機能への影響をみたが、GOT, GPT は投与前に正常で投与後に有意に上昇したものは認めなかった。BUN も投与前後で有意の差を認めず、いずれも正常範囲内であった。

Fig. 6 Case 7 H.S. 39y. m. Localized peritonitis



次に治験例10例中の3例を供覧する。

**症例5** 82歳の女性で鼠径ヘルニア嵌頓による腸閉塞のため腸切除術を施行、術後2週目ごろドレーンから膿汁の排出を証明した。CMX 500 mg を点滴静注で1日2回投与したところ、投与前に検出された *E. coli* と *Proteus vulgaris* は投与開始後2日目から膿汁排出が減少し、9,800あった白血球数は3,500と正常化した (Fig. 4)。

**症例6** 69歳の男性で十二指腸潰瘍穿孔のため汎発性腹膜炎を起こしていた。緊急に胃切除およびドレナージ手術を行い、CMX 1g 点滴静注を1日に2回投与した。投与開始後4日目の細菌検査では、投与前に検出された *P. aeruginosa* は陰性化した。膿汁排出も減少し、15,500であった白血球数も12,200に減少した (Fig. 5)。

**症例7** 39歳の男性、急性虫垂炎穿孔による腹膜炎のため全身状態不良となり、緊急に虫垂切除術およびドレナージ手術を行った。術当日は Cefazolin (CEZ) を1g 使用したが、術後1日目から CMX 500 mg を点滴静注で1日2回投与した。投与開始後2日目から膿汁排出量が減少し、解熱してきた。投与開始後4日目には排膿がなくなり、平熱となった。投与前に検出された *E. coli* は6日目の細菌検査で陰性化した。白血球数も16,300から10,800と減少した (Fig. 6)。

## 考 案

急性腹膜炎は重篤な疾患であり、その死亡率は約20%

といわれている。その起炎菌は穿孔部位などにより違いはあるが、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌、グラム陽性球菌、さらには最近 *Bacteroides* や *Peptococcus* などの嫌気性菌も注目されている<sup>3-5)</sup>。したがって腹膜炎治療において投与される抗生物質は、これらの菌に対し強い抗菌力を持つことが必須とされる。今回、われわれはグラム陽性、陰性、好気性、嫌気性菌に対し広いスペクトラムを持ち、呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症、敗血症などに有効といわれている CMX<sup>1)</sup> を腹膜炎症例に使用しその効果を検討したところ、臨床効果は有効率90%、細菌学的効果は除菌率90%ときわめて良好な成績を得た。腹水中への移行も良く、かつ長時間にわたり腹水中に高濃度に保たれた。

副作用としてはこれまでに、発疹、下痢、発熱、GOT、GPT、Alkaliphosphatase、BUN の上昇などが報告されているが<sup>1)</sup>、今回の治験ではいずれも有意には認められず安全性の高い薬剤と考えられた。

以上より、CMX は腹膜炎治療に対する抗生物質としてきわめて有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) 清水喜八郎, 五島瑛智子, 斉藤 篤, 松本慶蔵, 石神襄次, 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

- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 3) 柴田清人, 児玉幸昌, 藤井修照, 品川長夫, 松村泰, 鈴木芳太郎：グラム陰性桿菌症とその対策。外科治療 29 (1) : 32~41, 1973
- 4) 秋田八年, 松窪尉雄：急性腹膜炎の診断と治療。外科治療 32(5) : 455~461, 1975
- 5) 品川長夫, 石川周, 由良二郎, 柴田清人：術後感染症の変遷。外科治療 40 (1) : 23~28, 1979

## CLINICAL USE OF CEFMENOXIME (SCE-1365) FOR THE PATIENTS WITH ACUTE PERITONITIS

MASAHIKO HIRABAYASHI, OSAMU SASAKI, TAKASHI KANEMATSU,  
TAKERO YOSHIDA and KIYOSHI INOKUCHI

The Second Department of Surgery, Kyusyu University, School of Medicine

MOTONOSUKE FURUSAWA

Department of Surgery, Kyusyu Gan Center

YUKIAKI HARAGUCHI

Department of Surgery, Sawara Hospital

YASUO SANNOHE

The Second Department of Surgery, Fukuoka University, School of Medicine

MOTONORI SAKU

Department of Surgery, Fukuoka Chuou Hospital

We used cefmenoxime (CMX, SCE-1365) for the patients with acute peritonitis to examine its clinical efficacy. Acute peritonitis of 10 cases were caused by ruptured appendix or by perforation of a viscus from duodenal ulcer or by leakage from suture of a viscus. Clinical efficacy of cefmenoxime was evaluated with decrease in purulent discharge, falls of temperature and/or normalization of leucocytosis. It was excellent in 3 cases, good in 6 and fair in 1. Clinical improvement was correlated well with disappearance of causative bacilli in the discharge. Good transfer of cefmenoxime into ascites from i.v. infusion was ascertained. No side effect was noticed.