

腹膜炎に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床使用成績

松村敏則・赤木正信・三隅厚信・池田恒紀

熊本大学医学部第二外科学教室

財津史朗・山崎勝美

荒尾市民病院外科

長尾和治・浜田建男

熊本市立熊本市民病院外科

野沢文基・落合隆志

牛深市民病院外科

広田昭三・松枝和人

宮崎県立延岡病院外科

高城克義・小堀恭裕

高千穂町国民健康保険病院外科

奥村恭久・渡辺齊

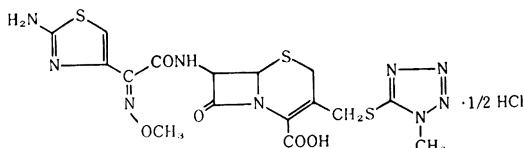
国立都城病院外科

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) を、18例の腹膜炎症例に使用した。全例経静脈の経路で投与し、大部分は点滴であり、1日使用量中大部分は1gから4gであったが、最高6gを使用した症例も含まれている。全使用量は最低6gから最高73gであった。細菌の検索はドレーンからの排液で行い、18例中14例に施行した。判明した起炎菌はほとんどがグラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌であった。細菌学的消失率は85%であった。Cefmenoxime の単独使用例は、18例中13例で、残り5例は他の抗生素との併用例が含まれているが、臨床効果は著効5例(38%)、有効6例(46%)、やや有効2例(15%)、無効0例で有効率は85%であった。副作用は1例に発疹がみられ中止した。この症例は、当日インドメタシンを服用しており、Cefmenoxime との関連性は少ないものと考えられる。また1例に GOT, GPT の上昇がみられたが本剤中止後正常に復した。

序 文

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は、Cefotiam (CTM) に続いて、武田薬品工業(株)中央研究所で合成された注射用セファロスボリン剤 (Fig. 1) であり¹⁾、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌について CTM

Fig. 1 Chemical structure of CMX



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

よりさらに広くかつ強力な抗菌作用を有しており²⁾、安全性に関しては、従来のセファロスボリン剤に比して遜色ない薬剤であると考えられている。

一方、近年腹膜炎の起炎菌の多くは、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* 属, *Pseudomonas aeruginosa*などのグラム陰性桿菌で占められている³⁾。そこでわれわれは、CMX を腹膜炎症例に対して投与し、その有用性を検討したので、報告する。

研究対象と方法

Table 1 に示すように、18例の腹膜炎症例に対して投与し、その原疾患は虫垂穿孔によるものが7例、大腸穿孔によるものが7例、胃穿孔によるものが4例であった。全例経静脈の経路で投与し、大部分は点滴であり、1日投与量も大部分は1gから4gであったが最高6

Table 1 Clinical experience of CMX in peritonitis cases

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose	Route	Duration (Days)	Organism	Comb. therapy	Efficacy	Side effects
1	Y. I.	69	m	Peritonitis	1 g × 2	d.i.	5	<i>K. pneumoniae</i>	—	Fair	None
2	M.M.	59	m	Diffuse peritonitis	1 g × 2	d.i.	12	Not detected	Gentamicin	Unknown	None
3	K.M.	41	m	Peritonitis	1 g × 2	d.i. i.v.	2 6	Not detected	—	Effective	None
4	T.A.	9	m	Diffuse peritonitis	0.5 g × 2	d.i.	6	<i>E. coli</i>	—	Fair	None
5	Y.K.	35	f	Perforated peritonitis	1 g × 2	d.i.	7	<i>E. coli</i>	—	Excellent	None
6	Y.K.	60	m	Perforated diffuse peritonitis	1 g × 4	i.v.	19	Not detected	Gentamicin	Unknown	None
7	M.H.	34	f	Pelvoperitonitis	1 g × 3	i.v.	11	Not detected	Gentamicin	Unknown	None
8	A.S.	78	m	Perforated diffuse peritonitis	1 g × 3	i.v.	21	<i>α-Streptococcus</i>	Linconycin Indomethacine	Unknown	Drug eruption (?)
9	A.Y.	37	m	Diffuse peritonitis	1 g × 2	d.i.	12	<i>S. marcescens</i>	—	Effective	None
10	K.T.	36	m	Diffuse peritonitis	1 g × 1	d.i.	7	G(−)Rods	—	Effective	None
11	S.I.	69	m	Diffuse peritonitis	1 g × 1	d.i.	7	<i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Peploccus</i>	—	Excellent	None
12	M.S.	37	m	Diffuse peritonitis	1 g × 1	d.i.	8	Unknown	—	Excellent	None
13	S.H.	77	m	Diffuse peritonitis	1 g × 1	d.i.	10	<i>S. epidermidis</i>	—	Excellent	None
14	Y.N.	51	m	Purulent peritonitis	2 g × 3	d.i.	12	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	gamma-Globulin	Effective	None
15	M.K.	26	m	Peritonitis	1 g × 4	d.i.	8	<i>Peplostreptococcus</i>	—	Excellent	None
16	T.F.	51	m	Peritonitis	1 g × 4	d.i.	17	<i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> <i>Peploccus</i> spp.	Dibekacain Gentamicin	Unknown	GOT ↑, GPT ↑
17	N.I.	72	m	Postoperative peritoneal abscess	0.5 g × 3	i.v.	13	<i>K. pneumoniae</i>	—	Effective	None
18	M.K.	51	f	Perforated purulent peritonitis	1 g × 4	i.v.	8	G(−)Rods	gamma-Globulin	Effective	None

Effective rate = $\left(\frac{\text{Excellent}(5) + \text{Effective}(6)}{\text{Total cases}(13)} \times 100 \right) = 85\%$

Table 2 Causative organism and bacteriological effect

Organism	No. of strains	Bacteriological effect			Unknown
		Eradicated	Decreased	Persisted	
<i>S. epidermidis</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	4	2		1	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1	1			
<i>S. marcescens</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1				1
Gram (-) Rods	2	2			
<i>B. fragilis</i>	1	1			
<i>Peptococcus</i>	1	1			
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1			

g を使用した症例も含まれている。投与日数は 1 週間から 2 週間投与が大部分であり、最長投与日数は 21 日であった。全使用量は、最低 6 g から最高 73 g であった。術中に全例洗浄とドレナージを行っており細菌の検索は、このドレナージからの排液で行った。

臨床効果は菌の消長、解熱、白血球数、排膿状態の消長などをもとに判定した。なお、他の抗生素を併用した 5 例は効果判定から除外した。

成 績

総合臨床効果は Table 1 に示すように効果判定のできた 13 例中著効 5 例 (38%), 有効 6 例 (43%), やや有効 2 例 (15%), 無効 0 で有効率 85% であった。

やや有効例の 2 例についてのべると、症例 1, 69 歳男性、腸穿孔による腹膜炎で Sulbenicillin (SBPC) 15 g 3 日使用した時点で、*K. pneumoniae* 感受性陰性が判明し、CMX に変更したが、臨床的には白血球減少がみられたが、菌の陰性化がみられず Dibekacin (DKB) に変更した。症例 4, 9 歳男性、虫垂穿孔による腹膜炎で、大腸菌が起炎菌であったが術後 5 日目になお菌の陰性化がみられなかった。細菌学的検索は、18 例中 14 例に施行した。残り 4 例のうち 2 例は膿汁が取れなかつたため検索不能、1 例は培養陰性、1 例は未検であった。混合感染例 3 例を含め判明した起炎菌のべ数は、*E. coli* 4 株、*K. pneumoniae*、*Bacteroides fragilis*、*Peptococcus* 各 2 株、*Staphylococcus epidermidis*、*α-Streptococcus*、*Streptococcus faecalis*、*Proteus vulgaris*、*Serratia marcescens*、*P. aeruginosa*、*P. peptosreptococcus* 各 1 株であった。臨床効果判定された症例のそれぞれの起炎菌の陰性化率は Table 2 のとおりであり、全体の菌の陰性化率

は 85% であった。

副 作 用

副作用は 1 例に発疹がみられた。本症例は直腸穿孔例で、穿孔部縫合閉鎖が不可能であったためドレンから排液が多く、CMX 1 日 3 g を長期間使用する結果となった。21 日目に発疹がみられ中止した。しかしこの症例は、当日膀胱炎症状のためインドメサシンを服用しており、CMX との関連性は少ないものと考える。症状は薬剤の中止により発現後 5 日目に消失した。

臨床検査値の異常は Table 3 に示すように、1 例にみられた。本症例は、作業中電気ノコにひきこまれ、腸骨切断、上行結腸損傷、右腎損傷例であり、上行結腸切開術（回腸結腸吻合）ならびに右腎摘出術をほどこしてある。本剤は、1 日 4 g を 17 日間使用しており、Gentamicin (GM) ならびに DKB を途中で併用している。臨床検査値の推移は、

GOT : 110 (11/30) → 160 (12/3) → 14 (12/24)

GPT : 30 () → 87 () → 16 ()

となっている。11/30 (投与 2 日目) の GOT 高値は、腎損傷のためと思われるが、その後 GPT 値も若干高値を示すようになっており、本剤中止後正常値に復していくことから、因果関係は否定できないと考える。

考 察

CMX は、セファロスパリン骨格の 7 位側鎖に Amionothiazolyl-methoxyimino acetyl 基を有し、従来のセファロスパリン剤に比し、 β -lactamase に対する安定性が、著しくすぐれているといわれている。よって抗菌スペクトラムならびに抗菌力では、ブドウ球菌に対しては

Table 3 Changes of laboratory findings

Cefazolin (CEZ) よりやや劣るものの、その他のグラム陽性菌、陰性菌、さらに嫌気性菌に対しては従来のセファロスポリン剤では期待できなかった幅広いスペクトラムならびに低い MIC 値を示している。この特徴は、臨床的検討結果にもよく反映されており、その結果は第28回日本化学療法学会総会にて発表されている¹⁾。また副作用ならびに臨床検査値の異常変動についても、同総会にて全国集計結果が発表されており、本剤投与と因果関係があると考えられた所見はそれぞれ1.8%，2.5%にみられており、いずれも投与中止例後正常に復している。

われわれは、18例の腹膜炎症例に対して、CMX を投与したが、この結果は腹膜炎に対する有効率が85%（全国集計では90%）、副作用で因果関係ありと考えられるものは、臨床検査値異常例1例と、有効性ならびに安全性に関する成績ともに、全国集計に類似している結果を得られている。

このように本剤の場合、その特徴は従来のセファロスポリン剤と同等の安全性を示しつつ、グラム陰性桿菌に対する広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を持ち合わせていることと考えれば、近年ますますグラム陰性桿菌の検出比率が高くなってきている腹膜炎の治療に対して、大きな期待がもてるとともに、副作用のためアミノ配糖体の投与が制限されている症例に対しても充分検討する価値があるものと考える。

ただ本剤は、ブドウ球菌に対する抗菌力は Cephalotin (CET), CEZ, CTM などに比較してやや劣っており、交代菌として本菌が出現する可能性が示唆されている。実

際頻度は低いが、前述の新薬シンポジウムでもそのような報告があり、今回われわれも1例経験している。従って、今後の治験においても、ブドウ球菌ならびに本剤が他菌種に比べてやや MIC 値が劣っている *P. aeruginosa*などの交代菌の出現には充分考慮していかねばならないと考える。

また安全性に関しては、上述のように本剤による因果関係が否定できない肝機能検査異常例が1例報告されており、これがセファロスポリン剤にほぼ共通して観察される現象であることを考慮すれば、今後の使用に際して、他のセファロスポリン剤と同様、留意しておく必要があると考える。

文 献

- OCHIAI, M.; O. AKI, A. MORIMOTO, T. OKADA & Y. MATSUSHITA : New cephalosporin derivatives with high antibacterial activities. *Chem. Pharm. Bull.* 25 (11) : 3115~3117, 1977
- 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 Diseases* 1 : 264~266, 1980
- 玉熊正悦, 石山 賢, 磯山 徹 : 術後感染症との治療。医学のあゆみ 111 (13) : 997~1004, 1979
- 清水喜八郎, 五島瑳智子, 斎藤 篤, 松本慶蔵, 石神寛次, 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 EXPERIENCE OF CEFMENOXIME (SCE-1365) IN PERITONITIS

TOSHINORI MATSUMURA, MASANOBU AKAGI,

ATSUNOBU MISUMI and TSUNEKAZU IKEDA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kumamoto University

SHIRO ZAITSU and KATSUMI YAMASAKI

Department of Surgery, Arao City Hospital

KAZUHARU NAGAO and TATEO HAMADA

Department of Surgery, Kumamoto City Hospital

BUNKI NOZAWA and TAKASHI OCHIAI

Department of Surgery, Ushibuka City Hospital

SHOZO HIROTA and KAZUTO MATSUEDA

Department of Surgery, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

KATSUYOSHI TAKI and YASUHIRO KOBORI

Department of Surgery, Takachiho National Health Insurance Hospital

YASUHISA OKUMURA and WATARU WATANABE

Department of Surgery, National Miyakonojo Hospital

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a newly synthesized cephalosporins by Takeda Chemical Industries Ltd., Japan, was administered to 18 peritonitis cases, and its efficacy and safety was studied. The major part of a route of administration was i.v. drip infusion and dose was 1 to 4 g daily. Isolation of the causative organisms was made from the exudate of drain and clinical effectiveness was evaluated by the doctors in consideration of the effect on causative organism, body temperature, white blood cells count, state of discharge and etc. The majority of causative organisms were gram-negative rods and anaerobes, and bacteriological eradication rate was 85%.

Regarding clinical efficacy, 5 cases (38%) responded to Cefmenoxime treatment excellently, 6 cases (46%) effectively and 2 cases (15%) fairly, and no poorly responded cases were found. Five cases received other antibiotics concomitantly were deleted from efficacy evalation.

As for side effects, drug eruption was noted in one case while the causality was doubtful according to doctor's opinion. Regarding abnormal change of laboratory findings, elevation of GOT and GPT values was noted in one case which returned to normal after the discontinuation of the administration.

Thus, cefmenoxime is considered to be the useful cephalosporins for the treatment of peritonitis from the view point of safety and efficacy.