

泌尿器科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎と臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

長久保一朗・三井久男・小川 忠・玉井秀亀

立川共済病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・置塩則彦

浅野晴好・森口隆一郎・柳岡正範

名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

新しい非経口セファロsporin系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の試験管内抗菌力を、グラム陰性桿菌7種82株について測定した。対照薬剤として Cefazolin を用いた。本剤は全菌種に対して、対照に比較して大きな抗菌活性の差を示した。抗菌力で10管以上差のあったものは、*Enterobacter*, *Serratia*, Indole positive *Proteus* sp. などの菌種であった。*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などには MIC が極めて低く、ほとんどが $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas aeruginosa* にもかなり優れた抗菌力を示し、MIC のピークは $12.5\sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。

吸収、排泄について、2名の健康成人と2名の入院患者で検討した。健康成人に Cefmenoxime を500 mg, One shot 静注すると、血中濃度のピークは $\frac{1}{2}$ 時間後で $19.8 \mu\text{g/ml}$ であった。以後急速に減少し6時間でほぼ消失した。6時間までの尿中回収率は84.5%であった。入院症例のうち、腎機能に障害のない78歳の高令者では、健康者とほぼ同様の結果をみたが、障害例では明らかに排泄の遅延が認められた。

前立腺液内への移行を6名の前立腺炎の患者について検討した。1g 静注後1時間の前立腺液内の濃度の平均は $0.28 \mu\text{g/ml}$ で、対血清濃度比は0.02であった。

臨床検討症例数は計40例である。慢性複雑性尿路感染症26例に対する治療は1日 1~2g 5日間で行い、UTI 薬効評価基準で69.2%と優れた成績を得た。単純性尿路感染症6例はすべて慢性または急性腎盂腎炎で、全例に有効であった。男子急性尿道炎のうち4例の淋菌性には、1g 投与3日で全例著効であったが、非淋菌性の1例には無効であった。細菌性前立腺炎2例と急性副睾丸炎の1例では、すべて有効であった。

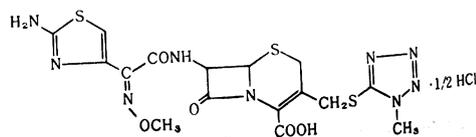
副作用では、1例に投与後一過性の発熱をみたが、この他の症例では特記すべき異常はみられなかった。臨床検査値では肝機能で、GOT 上昇1例、GPT 上昇1例をみたが、極く軽度のものであった。腎機能、末梢血の異常をみたものはなかった。

Cefmenoxime は、既存のセファロsporin系抗生物質にみられない多くの特長を有する抗菌剤で、安全性においても優れたものであると考えられた。

はじめに

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は最近武田薬品中央研究所で新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質である。その化学構造式は Fig. 1 に示すとおり

Fig. 1 Chemical structure of CMX



りて、特長としては7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し、3位側鎖に tetrazole 環を有することである。

本剤の大きな特長は、その強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムである。特にグラム陰性桿菌に対しては、既存のセファロsporin系抗生物質の抗菌力の10倍以上といわれており、抗菌スペクトラムも従来の同系薬剤に耐性を示す *Serratia*, Indole positive *Proteus* sp., *Enterobacter*, *Citrobacter* などにもおよび、*Pseudomonas aeruginosa* にもある程度の感受性を示すことが知られている¹⁾。

今回 CMX を武田薬品工業株式会社より提供を受け、基礎的検討としてグラム陰性桿菌に対する *in vitro* 抗菌力、吸収と排泄、ヒト前立腺液への移行を検討した。

臨床的には、複雑性尿路感染症を主体とした計40例に対し本剤により治療を行ったので、その成績と副作用に関する検討を併せて報告する。

I. 基礎的検討

1. *In vitro* 抗菌作用

1) 対象と実験方法

被検菌は、本剤の臨床検討症例および昭和53年度から55年度にかけて、名古屋保健衛生大学泌尿器科教室において尿路感染症患者の尿から分離したグラム陰性桿菌で、7種82株である。菌種と株数は以下のとおりである。*Escherichia coli* 19株、*Klebsiella* 12株、*Enterobacter* 15株、*Serratia* 10株、*Proteus mirabilis* 7株、Indole positive *Proteus* sp. 6株 (*Proteus morgani* 4, *Proteus rettgeri* 2) と *P. aeruginosa* 13株である。感受性測定方法は、日本化学療法学会の標準法によった。接種菌量は、 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml とした。対照薬剤は Cefazolin (CEZ) を用いた。

2) 成績 (Fig. 2~8)

E. coli では 10^6 接種の場合、CEZ の MIC 分布は $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ を示したが、CMX では $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ で、17/19 (89.5%) が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ と測定濃度中もっとも低い値で菌の発育阻止をみた。 10^8 接種とすると、両剤ともややばらけた分布を示し、CEZ では $3.12 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 、CMX では $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。しかしいずれの場合でも、CMX は CEZ に比べて2~3管以上抗菌力が優った (Fig. 2)。

Klebsiella では 10^6 接種で CEZ の MIC は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、ピークが $1.56 \mu\text{g/ml}$ であったが、CMX では全12株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止をみた。 10^8 接種でも同じ結果を得た (Fig. 3)。

Enterobacter では CEZ には15株すべてが $>200 \mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

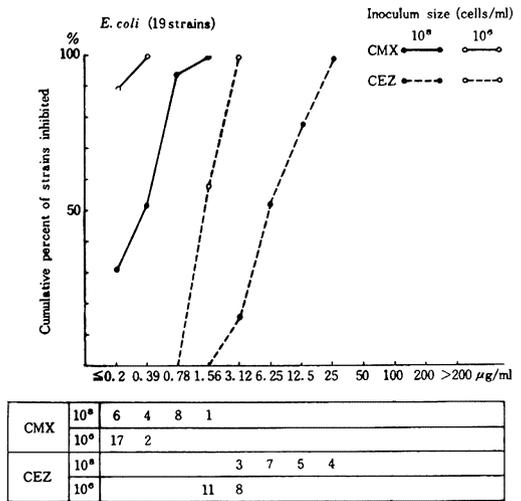
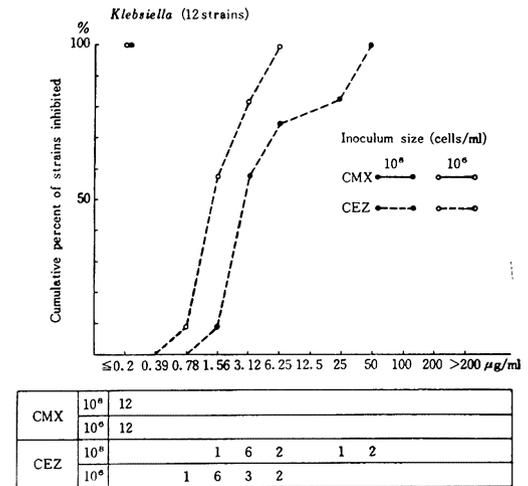


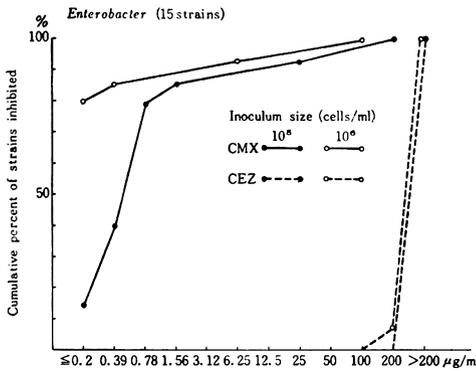
Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



ml の耐性をみたのに対し、CMX には 10^6 接種で1株が $100 \mu\text{g/ml}$ の MIC をみたものの、12株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、きわだった対照をみた。 10^8 接種とすると CMX の感受性はやや劣るが、それでも $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の極めて低い値で、ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

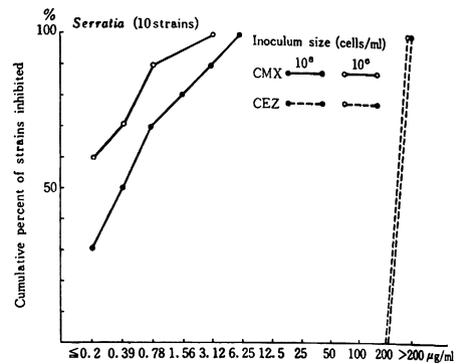
Serratia では CEZ には10株すべてが $>200 \mu\text{g/ml}$ の耐性であった。CMX には 10^6 接種で $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布をみ、ピークは $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ ともっとも低い値にあった。 10^8 接種では、ややばらけた展開となるものの $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止がみられ、ピークはやはり $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates



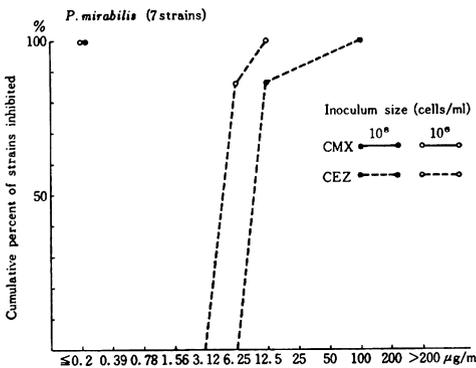
CMX	10 ⁶	2	4	6	1		1	1
	10 ⁸	12	1		1		1	
CEZ	10 ⁶							15
	10 ⁸						1	14

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



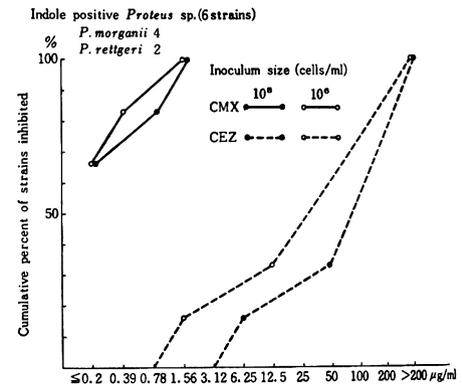
CMX	10 ⁶	3	2	2	1	1	1
	10 ⁸	6	1	2		1	
CEZ	10 ⁶						10
	10 ⁸						10

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



CMX	10 ⁶	7	
	10 ⁸	7	
CEZ	10 ⁶	6	1
	10 ⁸	6	1

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



CMX	10 ⁶	4	1	1	
	10 ⁸	4	1	1	
CEZ	10 ⁶		1	1	4
	10 ⁸		1	1	4

P. mirabilis では、CEZ に対し 10⁶、10⁸ 接種でそれぞれ 6.25~12.5 µg/ml、12.5~100 µg/ml の MIC 分布をみた。これに対し、CMX ではいずれの接種でもすべてが ≤0.2 µg/ml で菌の発育阻止をみた (Fig. 6)。

Indole positive *Proteus* sp. では、CEZ に感受性を示したものは 10⁶ 接種で 2 株 (1.56 µg/ml と 12.5 µg/ml) でこれ以外の 4 株は >200 µg/ml の耐性であった。CMX には全 6 株が ≤0.2~1.56 µg/ml の MIC を示し、4 株は ≤0.2 µg/ml の低い値であった。10⁸ 接種でも、ほとんど変りない感受性分布であった (Fig. 7)。

P. aeruginosa では、CEZ に対し全株が >200 µg/ml の高度耐性であった。CMX ではかなりばらついた分布をみるが、いずれの接種菌量でも ≤0.2~50 µg/ml の

範囲に MIC を認めた。ピークは概ね 12.5 µg/ml にあり、比較的よい感受性を示した (Fig. 8)。

2. 吸収と排泄

1) 対象と測定方法

CMX の血中、尿中およびヒト前立腺液 (prostatic fluid, PF) への濃度移行を測定した。血中、尿中濃度、回収率の測定は、健康成人 2 名の volunteer と、患者 2 名について行った。CMX 500 mg を生理食塩水 20 ml に溶解し、3 分かけて静注した後、6 時間まで測定した。2 名の患者は、1 例が 78 歳の女性で、体重 48 kg、BUN 23.1 mg/dl、Scr. 1.4 mg/dl であった。他の 1 例は、46 歳の男性で、体重 54 kg、慢性糸球体腎炎により BUN

66.2 mg/dl, Scr. 6.8 mg/dl, Ccr. 29.6 ml/min. の腎障害例である。

PF への濃度移行の検討では、前立腺炎患者（いずれも成人男子）6名に、CMX 1g を one shot 静注し、1時間後に PF を前立腺マッサージによって採取し、濃度測定を行った。

測定方法は、検定菌として *P. mirabilis* ATCC 21100 を用い、薄層カップ法によった。検体の希釈は、血清は無希釈またはモニターール血清を、尿および PF はリン酸緩衝液 (pH 7) を用いた。

2) 成績

i) 血中濃度 (Fig. 9, 10, Table 1, 2)

a) Volunteers (Control)。CMX の最高血中濃度は1/2時間後で平均19.8 $\mu\text{g/ml}$ で、以後急速に減少して1時間後で8.1 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後3.6 $\mu\text{g/ml}$, 6時間で0.5 $\mu\text{g/ml}$ とほとんど消失した。 β -phase での血中半減期 ($t_{1/2}$) は1.36時間であった (Fig. 9, Table 1)。

Fig. 9 Serum concentration of CMX

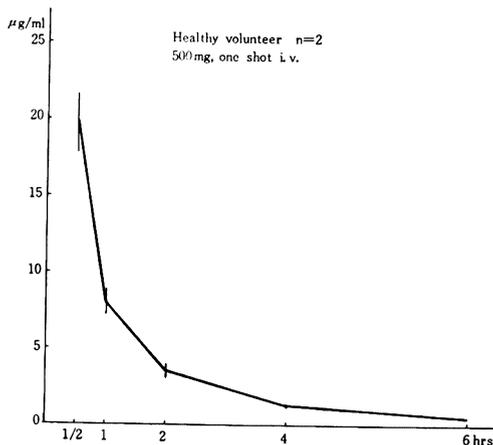


Fig. 10 Serum concentration of CMX

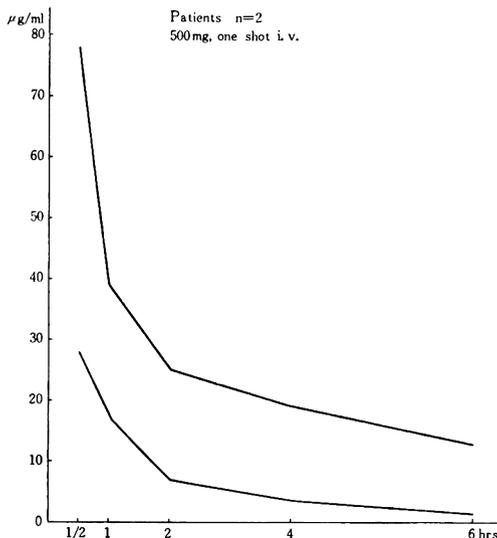
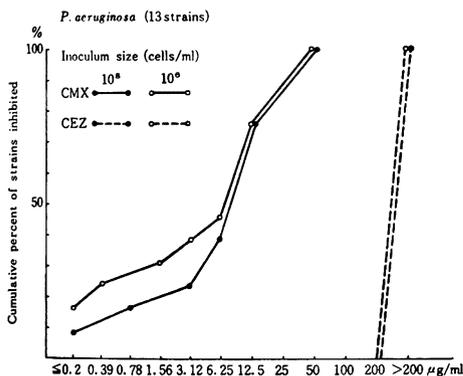


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



CMX	10 ⁶	1	1	1	2	5	3	
	10 ⁸	2	1	1	1	4	3	
CEZ	10 ⁶							13
	10 ⁸							13

Table 1 Serum concentration of CMX
Healthy volunteer n=2, 500mg, one shot i.v.

Time after dosing (hrs)		1/2	1	2	4	6
Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Volunteer 1 44y. m. 64kg	21.8	8.9	3.9	1.2	0.5
	Volunteer 2 39y. f. 50 kg	17.8	7.3	3.2	1.4	0.5
	Average	19.8	8.1	3.6	1.3	0.5

Table 2 Serum concentration of CMX
Patients n=2, 500 mg, one shot i.v.

Time after dosing (hrs)		1/2	1	2	4	6
Serum concentration (µg/ml)	Pt. 1 78y. f. 45 kg BUN 23.1, Scr. 14	27.8	17.1	7.1	3.6	1.5
	Pt. 2 46y. m. 54 kg BUN 66.2, Scr. 6.8	75.8	39.0	25.3	18.6	12.8

Table 3 Urinary concentration and recovery of CMX
Healthy volunteer n=2, 500 mg, one shot i.v.

Time after dosing (hrs)		0~1/2°	1/2°~1°	1°~2°	2°~4°	4°~6°	Total
Volunteer 1	Concentration (µg/ml)	2,993	2,518	1,816	128	128	—
	Recovery (%)	32.4	11.0	16.4	8.2	2.4	70.4
Volunteer 2	Concentration (µg/ml)	2,808	2,863	1,515	406	73	—
	Recovery (%)	39.4	10.4	30.4	15.8	2.6	98.6
Average	Concentration (µg/ml)	2,900.5	2,690.5	1,665.5	267	100.5	—
	Recovery (%)	35.9	10.7	23.4	12	2.5	84.5

Table 4 Urinary concentration and recovery of CMX
Patients n=2, 500 mg, one shot i.v.

Time after dosing (hrs)		0~1 (0~1/2 1/2~1)		1~2	2~4	4~6	Total
Pt. 1	Concentration (µg/ml)	2,859		1,733	996	907	—
	Recovery (%)	31.4		12.2	8.0	11.8	63.4
Pt. 2	Concentration (µg/ml)	22	108	144	218	93	—
	Recovery (%)	0.4	2.4	5.0	7.4	4.0	19.2

Fig. 11 Urinary concentration and recovery of CMX

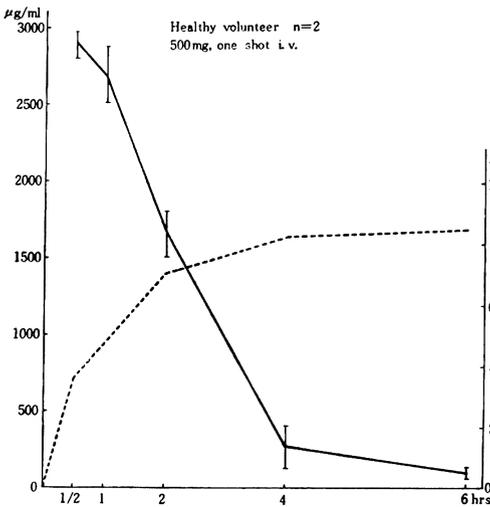


Fig. 12 Urinary concentration and recovery of CMX

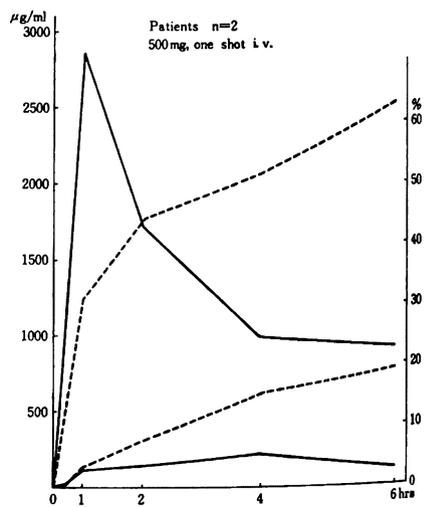


Table 5 Concentrations of CMX into human prostatic fluids
CMX 1g i.v., 1 Hour (μg/ml)

Case	1	2	3	4	5	6	Range	Average
PF	0.2	0.1	0.1	0.9	0.1	0.3	0.1~0.9	0.28
Serum	9.9	15.6	11.3	24.6	22.2	14.7	9.9~24.6	16.4
PF/Serum	0.02	0.01	0.01	0.04	0.01	0.02	0.01~0.04	0.02

b) 患者例。Pt. 1 では volunteer と同様の推移をとった。Pt. 2では、 $\frac{1}{2}$ 時間後で75.8 μg/ml と control の約3倍の濃度に達し、以後の排泄も明らかに遅延を示し、6時間後ではなお12.8 μg/ml の濃度を認めた。 $t\frac{1}{2}$ はそれぞれ2.17時間と4.33時間であった (Fig. 10, Table 2)。

ii) 尿中濃度と回収率 (Fig. 11, 12, Table 3, 4)

a) Volunteers. 尿中濃度は $\frac{1}{2}$ 時間後が最高で、2,900 μg/ml で、以後経時的に減少し6時間後では100 μg/ml であった。6時間までの平均回収率は84.5%であった (Fig. 11, Table 3)。

b) 患者例。Pt. 1 では、 $\frac{1}{2}$ 時間後の尿中濃度が約2,900 μg/ml と差はなく、6時間後で907 μg/ml と control に比してやや排泄が遅れる傾向を示し、回収率が63.4%と若干低かった。Pt. 2 では、明らかな排泄遅延が認められた。4時間後が最高の濃度で218 μg/ml と control の約 $\frac{1}{10}$ と低かった。6時間までの回収率は、19.2%と約 $\frac{1}{4}$ であった (Fig. 12, Table 4)。

iii) 前立腺液への移行 (Table 5)

6例の濃度範囲は0.1~0.9 μg/ml で、平均では0.28 μg/ml であった。対血清濃度比は0.01~0.04の範囲で、平均で0.02であった。

II. 臨床的検討

1. 検討方法

1) 対象

治療対象とした患者は、昭和54年5月から昭和55年9月までの間に平塚市民病院泌尿器科と立川共済病院泌尿器科に入院または外来を受診した尿路・性器系に感染を認めた成人 (16歳以上) で、合計39名である。このうち1名は一定の間隔において再感染をみたので、再び本剤による治療を行った。これを別個の症例とみなしたため検討例数は40例であった。

疾患の内容は、慢性複雑性尿路感染症26例 (膀胱炎15, 腎盂腎炎11), 急性単純性尿路感染症4例 (全て腎盂腎炎), 慢性単純性腎盂腎炎2例, 男子の急性尿道炎5例 (淋菌性4, 非淋菌性1), 細菌性前立腺炎2例と急性副睾丸炎1例である。

性と年齢構成は、男性31例, 女性9例で男性が女性の約3倍であり、年齢は19~88歳におよんでいる。このうち65歳以上の高齢者は11例で、全症例の約25%を占めた。全症例に既往歴で特筆すべき薬剤アレルギーを認めなかった。

2) 投与方法・量・期間

CMX の投与に先立って、全例に本剤の皮内テストを行い陰性であることを確認してから投与を行った。投与方法は one shot 静注 (生食20 ml に溶解し、3~5分で静注) したものの27例, 点滴静注 (500 ml の点滴液に溶解後、1~2時間で投与) したものの13例である。1回の投与量は1g が38例とほとんどであり、0.5g と2g がそれぞれ1例ずつであった。1日投与量は、1g が26例, 2g が14例で、投与回数は1日1回投与が25例, 2回投与が15例であった。投与期間は、すべての複雑性尿路感染症では5日とし、その他の症例では3~5日である。本剤による治療期間中は、他の抗菌性剤の併用投与は行っていない。また留置カテーテル症例においては、カテーテルの交換や膀胱洗浄などを実施していない。

本剤による治療開始前日まで他の抗菌剤の投与が行われていた例は計5例 (症例2, 3, 5, 15, 32) あったがいずれも無効であった。これら以外は少なくとも2日以前に抗菌剤の投与を中止しているか、全く与えられていない。

3) 効果判定

慢性複雑性尿路感染症は、UTI 薬効評価基準⁴⁾ と自他覚的症状などを加味した主治医による判定の双方より効果をみた。その他の感染症はすべて主治医の判定によった。

2. 臨床成績

1) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 6~9)

26症例の成績一覧と UTI 薬効評価基準による分析結果と菌種別効果は Table 6 から9までに示した。

Table 7 は全例に対する細菌尿と膿尿に対する効果をみたものである。細菌の陰性化 (eliminated) は17/26, 65.4%, 減少 (decreased) は1/26, 3.8%で陰性化と減少を合せた細菌に対する有効率は18/26, 69.2%であった。膿尿に対する効果は、正常化 (cleared) 8/26,

Table 6 Clinical efficacy of CMX on complicated U.T.I. (1)

Case No.	Age	Sex Wt. (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Syp- toms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	
						Dose g x / day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC*	U.T.I.		Doctor
1 S.M.	71	m 49	C.C.P. B.P.H. ⁽¹⁾	-	III	1 x 1	i.v.	5	## -	## ±	<i>E. cloacae</i> -	>10 ⁷ -	0.39	Moderate	Excellent	None
2 N.E.	62	f 46	C.C.P. Polycystic kidneys	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	- -	## ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ -	ND	Moderate	Excellent	None
3 S.T.	48	m 55	C.C.P. Renal stone	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	- -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ -	ND	Excellent	Excellent	None
4 C.U.	64	f 59	C.C.P. Renal stone	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	- -	## ±	<i>C. freundii</i> -	10 ⁵ -	ND	Moderate	Excellent	None
5 F.S.	62	m 45	C.C.P. Hydronephrosis	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	- -	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	ND	Poor	Poor	None
6 S.S.	70	m 53	C.C.P. B.P.H., D.M. ⁽²⁾	-	III	1 x 1	i.v.	5	## -	## +	<i>E. coli</i> -	>10 ⁷ -	≤0.2	Moderate	Excellent	None
7 Y.I.	19	m 65	C.C.P. Ureteral stone	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ -	≤0.2	Excellent	Excellent	None
8 T.A.	50	f 50	C.C.P. Neurogenic bladder	-	III	1 x 1	i.v.	5	## -	## -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷ -	≤0.2	Excellent	Excellent	GOT 36.6 ↓ 50.1
9 S.S.	27	m 75	C.C.P. Ureteral stone	+	I	1 x 2	i.v.d.	5	- -	## ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³	12.5	Moderate	Moderate	None
10 T.H.	31	m 60	C.C.P. Ureteral stone	+	I	1 x 2	i.v.d.	5	- -	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³	12.5	Moderate	Moderate	None
11 J.H.	30	m 62	C.C.P. Ureteral stone	-	III	1 x 2	i.v.d.	5	## -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	≤0.2	Excellent	Excellent	None
12 T.A.	30	m 65	C.C.C. Neurogenic bladder	+	I	1 x 2	i.v.d.	5	- -	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁵ -	12.5	Excellent	Excellent	None
13 T.H.	83	m 45	C.C.C. B.P.H.	-	IV	1 x 1	i.v.	5	## -	## ±	<i>E. coli</i> -	>10 ⁷ -	≤0.2	Moderate	Excellent	None

C.C.C. : Complicated chronic cystitis, C.C.P. : Complicated chronic pyelonephritis. (1) : Benign prostatic hyperplasia, (2) : Diabetes mellitus
* Inoculum size : 10⁶ cells/ml.

Table 6 Clinical efficacy of CMX on complicated U.T.I. (2)

Case No.	Age	Sex Wt. (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	
						Dose g × /day	Route			Duration (day)	Count	Species	U.T.I.		Doctor
14 R.F.	70	m 45	C.C.C. Aged bladder	-	IV	1 × 1	i.v.	5	+	+	10 ⁵	≤0.2	Excellent	Excellent	None
15 K.N.	74	m 48	C.C.C. B.P.H.	-	IV	1 × 2	i.v.d.	5	-	-	10 ⁵ 10 ⁵	ND	Poor	Poor	None
16 W.H.	63	f 45	C.C.C. Meatal stricture	-	IV	1 × 1	i.v.	5	+	-	>10 ⁷ <10 ²	≤0.2	Moderate	Excellent	None
17 S.N.	57	m 50	C.C.C. Urethral stricture	-	IV	1 × 1	i.v.	5	+	-	>10 ⁷	≤0.2	Excellent	Excellent	None
18 T.A.	50	f 50	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	1 × 1	i.v.	5	-	+	10 ⁶	1.56	Moderate	Excellent	None
19 K.H.	78	m 53	C.C.C. Bladder tumor	-	IV	1 × 1	i.v.	5	-	-	10 ⁵ 10 ⁵	50	Poor	Poor	None
20 R.K.	69	m 45	C.C.C. B.P.H.	+	I	1 × 2	i.v.d.	5	-	+	>10 ⁷ >10 ⁷	50	Poor	Poor	None
21 H.I.	64	m 48	C.C.C. Rectal tumor	+	I	1 × 1	i.v.	5	-	-	>10 ⁷ >10 ⁷	100	Poor	Poor	None
22 S.I.	72	m 48	C.C.C. Prostatic ca.	+	V	1 × 1	i.v.	5	-	-	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷ 10 ⁶	100 12.6	Poor	Poor	None
23 T.N.	79	m 48	C.C.C. B.P.H.	+	V	1 × 2	i.v.d.	5	-	-	10 ⁶ 10 ⁴ <10 ³ <10 ³	≤0.2 12.5 25	Moderate	Moderate	None
24 K.K.	85	m 40	C.C.C. B.P.H.	+	V	0.5 × 2	i.v.d.	5	-	-	>10 ⁷ 10 ³	50 20	Poor	Poor	None
25 S.K.	77	m 40	C.C.C. B.P.H.	+	V	2 × 1	i.v.	5	-	-	10 ⁴ 10 ³	12.5 0.78	Moderate	Moderate	None
26 S.W.	88	m 38	C.C.C. B.P.H.	+	V	1 × 1	i.v.	5	-	-	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ³ 10 ³ 10 ⁴	0.05 0.05 12.5	Poor	Poor	None

Table 7 Overall clinical efficacy of CMX in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	7	9	1
Decreased	1			1/26(3.8%)
Replaced			1	1/26(3.8%)
Unchanged	1		6	7/26(26.9%)
Efficacy on pyuria	9/26(34.6%)	9/26(34.6%)	8/26(30.8%)	Case total 26
	Excellent	7/26(26.9%)	Overall effectiveness rate 18/26 (69.2%)	
	Moderate	11/26(42.3%)		
	Poor (orFailed)	8/26(30.8%)		

Table 8 Overall clinical efficacy of CMX classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6(23.1%)	2	2	2	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I.)	8(30.8%)	3	4	1	87.5%
	4th group (Lower U.T.I.)	7(26.9%)	2	3	2	71.4%
	Sub total	21(80.8%)	7	9	5	76.2%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5(19.2%)		2	3	40.0%
	6th group (No. catheter indwelt)					
	Sub total	5(19.2%)		2	3	40.0%
Total		26(100.0%)	7	11	8	69.2%

Table 9 Bacteriological response to CMX

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
<i>E. coli</i>	7	7(100.0)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4(100.0)	
<i>C. freundii</i>	2	2(100.0)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100.0)	
<i>E. cloacae</i>	2	2(100.0)	
<i>S. marcescens</i>	1	1(100.0)	
<i>P. aeruginosa</i>	9		9(100.0)
<i>S. epidermidis</i>	3	2(66.7)	1(33.3)
<i>S. faecalis</i>	4		4(100.0)
Total	33	19(57.6)	14(42.4)

30.8%, 減少 (decreased) 9/26, 34.6% で, 正常化と減少を合せた有効率は, 17/26, 65.4% であった。細菌尿と膿尿との組合せで総合判定を行うと, 著効 (excellent) 7/26, 26.9%, 有効 (moderate) 11/26, 42.3% となり有効率は18/26, 69.2% であった。

Table 8 は UTI 群別有効率をみたものである。単独感染群では, 第2群の検討例がなく, 第1, 3, 4群がそれぞれ6, 8, 7例ずつとほぼ均等にわかれている。有効率のもっとも高かった群は第3群で, 7/8, 87.5% であった。これに比し第1, 第4群はやや成績が劣ったものの, 第1群で4/6, 66.7%, 第4群で5/7, 71.4% とほとんどこの両者には差がない優れた成績をみた。単独

Table 10 Clinical efficacy of CMX on uncomplicated U.T.I.

Case No.	Age	Sex Wt. (kg)	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effects
				Dose g×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC		
27 K.M.	23	f 59	A.S.P. ⁽¹⁾	1×1	i.v.	5	++ -	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	≤0.2	Excellent	None
28 T.A.	47	m 60	A.S.P.	1×1	i.v.d.	5	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	≤0.2	Excellent	None
29 H.M.	23	f 53	A.S.P.	1×1	i.v.	5	++ -	± -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	ND	Excellent	None
30 N.M.	22	f 45	A.S.P.	1×1	i.v.	5	++ -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	≤0.2	Excellent	None
31 K.T.	26	f 48	C.S.P. ⁽²⁾	1×2	i.v.d.	5	++ -	++ ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ <10 ³	ND	Moderate	None
32 K.H.	35	f 50	C.S.P.	1×1	i.v.	5	++ -	± -	<i>E. cloacae</i> -	10 ⁴ -	0.39	Excellent	None

⁽¹⁾ : Acute simple pyelonephritis,

⁽²⁾ : Chronic simple pyelonephritis

Table 11 Clinical efficacy of CMX on bacterial prostatitis and acute epididymitis

Case	Sex Age	Diagnosis	Daily dosis (g)	Route	Period days	Bacteriology	Efficacy	Remarks	Side effect
33 T.I.	m 60	Bacterial prostatitis	1×1	i.v.	4	* <i>E. coli</i> 10 ⁵ → <i>E. coli</i> <10 ³	Moderate	Cystitis complicated	NO
34 N.A.	m 53	Bacterial prostatitis	1×1	i.v.	5	* <i>E. coli</i> 10 ⁴ →Negative	Excellent	Epididymitis cystitis complicated	NO
35 M.A.	m 70	Epididymitis acuta	1×1	i.v.	5	Negative	Moderate		1) GOT 258→48.2 2) Fever

* Culture of prostatic fluids

感染群を総合的にみると16/21, 76.2%であった。

これに対して複数菌感染では有効率が劣り、第5群で5例中2例が有効で、40%の率にとどまった。

こうした判定以外に、臨床症状の改善などを加味した主治医による効果判定では、著効 (excellent) 14, 有効 (moderate) 4, 無効 (poor) 8 であった。総合有効率は18/26, 69.2%で、UTI 判定基準と変りないが、著効率が14/26, 53.8%と高かった。

Table 9 は分離菌別の有効率を示したものである。*E. coli* 7株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, *Enterobacter cloacae* 2株, *P. rettgeri* 1株, *Serratia marcescens* 1株, *Citrobacter freundii* 2株は、すべて CMX による治療後に菌の消失をみた。これに対して、*P. aeruginosa* 9株, *Streptococcus faecalis* 4株はいずれも菌の存続をみた。ただし、*P. aeruginosa* の2例では10⁵/ml→<10³/mlの減少が認められた。これらの結果をみると、分離

菌の感受性とよく一致した成績であった。

2) 単純性尿路感染症 (Table 10)

いずれも腎盂腎炎で、*E. coli* によるもの5例, *E. cloacae* によるもの1例で、治療後に菌陰性化したもの5例, 減少したもの1例であった。膿尿に対する効果も同様で消失5例, 減少1例であった。総合的にみると、著効5例, 有効1例であった。

3) 細菌性前立腺炎と副睾丸炎 (Table 11)

2例の *E. coli* による細菌性前立腺炎には、1g を4～5日の投与により、前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) 中の細菌は1例が10⁵/ml→<10³/mlに減少, 1例は10⁴/ml→陰性化した。このうち1例は膀胱炎を、他の1例は膀胱炎と副睾丸炎を併発していたが、いずれも治療により膀胱炎は治癒し、副睾丸炎は軽快した。したがって効果判定はそれぞれ有効, 著効とした。

Table 12 Clinical efficacy of CMX on male acute urethritis

Case No.	Age	Sex Wt. (kg)	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effects
				Dose g × /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC		
36 Y. A.	24	m 65	Urethritis gono.	1 × 1	i.v.	3	++ —	++ —	<i>N. gonococcus</i>	++ —	ND	Excellent	None
37 K. T.	31	m 65	Urethritis gono.	1 × 1	i.v.	3	++ —	++ —	<i>N. gonococcus</i>	+ —	ND	Excellent	None
38 T. H.	47	m 53	Urethritis gono.	1 × 1	i.v.	4	++ —	++ —	<i>N. gonococcus</i>	+ —	ND	Excellent	None
39 S. Y.	24	m 60	Urethritis gono.	1 × 1	i.v.	3	+++ —	++ —	<i>N. gonococcus</i>	++ —	ND	Excellent	None
40 S. K.	24	m 60	Urethritis non-gono.	1 × 1	i.v.	3	++ ++	++ ++	<i>GNB</i> <i>GPC</i> } <i>GNB</i> <i>GPC</i> }	++ ++	ND	Poor	None

急性副睾丸炎の1例は、1gを4日間投与し臨床症状の軽快をみたが、この症例では副作用として発熱をみたこともあり、以後の治療は内服薬に変更した。効果は有効とした。

4) 尿道炎に対する治療成績 (Table 12)

淋菌性のものである効果は極めて優れており、4例すべてが1g, one shot 静注で膿汁の減少または消失と排尿痛の消失をみた。同時に膿球中および膿汁中の細菌の陰性化を認めた。3~4日連続の投与で全例完治し、著効と判定した。これに対し非淋菌性の1例では3日後になお症状の持続、膿汁と細菌の排出を認め、無効と判定した。

3. 副作用の検討

1) 自覚的副作用

本剤によると思われるものとして、発熱例を1例認めた。症例は37歳男子の急性副睾丸炎(症例35)である。初回1g投与後、1時間ほどして約39°Cの発熱をみ、約5時間程度持続した。それ以降は無処置で下熱した。2日目の投与でもほぼ同じようなパターンの発熱をみた。その後3、4日目の投与後には認めなかった。本症例では、急性副睾丸炎という発熱を伴う疾患でもあり、かなり慎重に臨床症状を観察したが、発熱のパターンがほぼ2日間同様であり、副睾丸炎にともなう臨床症状も軽快しつつあったことなどからみて、本剤による一過性の drug fever と考えられた。この症例の血液検査では、GOT が25.8→48.2と軽度上昇をみたが、特に末梢血への影響はみられなかった。

2) 臨床検査値の異常 (Table 13, 14)

40症例のうち39症例について、本剤の投与前後の末梢血、肝機能、腎機能検査値を検討した。Table 13はこれ

を総括して示したものである。

このうち投与前から異常値を示したものと投与後に異常値を示した症例をとりあげて、本剤との影響をみたものが Table 14である。

肝機能値についてみると、正常→異常をみたもの3例、異常→正常に移行したもの3例、異常→異常であったもの2例であった。このうち本剤投与との関係ありと考えられるものは2例(症例8, GPT 36.6→50.1, 症例35, GOT 25.8→48.2)である。このうち症例8は慢性肝炎を合併していた。また、疑いありと考えられた例は2例(症例1, GOT 25.3→41.3, 症例18, GOT 54.1→62.1)であった。異常値に関しては、ここに示したようにすべて極めて軽度の上昇をみたのみである。

腎機能値については、全例に異常がなかった。特に投与前から軽度の腎障害のある4例に治療を行っているが、投与後すべてBUN, Scr.とも治療前の値より低くなっており、腎への影響は全く認められなかった。

末梢血では、腎障害例で腎性貧血と思われる2例のHgb.値の変動をみたが、本剤による影響をみなかった。

考 察

1. *In vitro* 抗菌作用

CMXは、検討したグラム陰性桿菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus* sp., *P. aeruginosa* などのすべての菌種に対して、対照としたCEZに比較して極めて大きな抗菌活性の差を認めた。このうち10管以上の際立った差をみた菌種は、*Enterobacter*, *Serratia*, Indole positive *Proteus*, sp. で、この他に多少のばらつきがみられるが *P. aeru-*

Table 13 Laboratory findings before and after the therapy with CMX

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (mm^3)		Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P (KAu)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		
	m 420~540 f 360~480		m 16 ± 2 f 14 ± 2		m $38 \sim 52$ f $34 \sim 44$		4000~9000		10~25		5~40		0~35		2.5~ 10.0		7~20		0.6~1.7		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	491	479	15.1	14.7	45.4	43.4	21300	7000	18.8	20.2	25.3	41.3	6.4	19.5	16.2	13.4	16.8	15.2	1.2	1.2	
2	352	369	11.0	11.2	32.4	32.0	11100	10300			8.0	10.0	4.0	8.0	5.0	5.8	42.0	37.5	5.6	5.0	
3	473	468	15.0	14.8	42.7	41.8	19700	14100	42.5	47.1	40.0	14.0	25.0	11.0			21.1	22.1	1.5	1.6	
4	437	431	13.7	13.7	40.1	39.7	17800	14500	14.5	12.6	12.0	8.0	7.0	4.0			15.7	15.0	0.8	0.9	
5	346	340	11.4	11.0	31.6	31.5	7800	6900	42.3	37.3	9.0	26.0	6.0	25.0	5.9	4.3	7.9	7.3	1.0	0.7	
6	444	414	13.9	12.8	41.7	39.2	9700	3600	7.4	8.2	48.6	22.7	27.6	16.2	6.6	5.7	10.2	10.8	1.3	1.2	
7	466	477	13.9	14.6	41.2	41.5	4300	4600	23.3	35.2	12.0	26.0	9.0	21.0	5.5	7.3	15.0	11.0	1.5	1.3	
8	442	466	13.8	14.4	40.1	41.8	9500	6200	14.0	17.0	36.6	50.1	20.6	21.5	7.6	7.3	13.9	14.8	1.1	1.2	
9	516	478	16.2	15.1	47.1	43.9	4800	4900	22.8	20.6	25.0	25.0	55.0	40.0	10.4	6.6	15.0	12.0	1.7	1.8	
10	463	476	14.3	14.6	42.6	43.4	4800	4400	22.5	18.0	17.0	32.0	14.0	17.0	4.4	4.7	12.0	11.0	1.1	1.4	
11	486	503	15.0	15.9	44.8	46.0	7300	4400	33.7	18.5	25.0	21.0	12.0	13.0	5.9	9.1	17.0	12.0	1.6	1.3	
12	519	475	15.1	13.6	43.2	38.8	7700	7200	24.5	29.6	31.0	21.0	25.0	18.0	6.3	6.9	9.0	6.0	1.2	1.1	
13	459	465	14.2	14.2	42.0	41.6	7300	6200	25.0	12.7	19.0	16.4	6.6	4.8	9.2	9.3	13.7	15.8	1.4	1.5	
14	442	413	11.3	11.7	33.6	33.0			23.4	18.6	24.3	23.9	4.1	6.6	9.8	10.7	15.2	16.5	1.1	1.3	
15	282	308	9.7	10.2	27.7	30.5	6700	10900	10.7	14.5	12.0	12.0	7.0	6.0			12.1	6.9	1.3	0.9	
16	423		11.6		37.0		6000		33.8		21.0		20.0		6.7		10.0			0.9	
17	450	464	14.5	14.7	41.7	43.4	6000	6500	15.1	13.9	29.3	23.8	19.9	15.3	6.6	7.1	13.9	12.8	1.4	1.2	
18	448	450	13.8	13.6	39.2	39.7	7700	5900	17.3	17.5	54.1	62.1	26.6	30.8	7.7	8.1	17.0	16.5	1.2	1.1	
19	429	398	13.8	13.1	41.4	39.8	9100	7100	19.8	20.3	22.1	18.0	7.9	8.1	7.9	7.6	34.0	29.4	1.8	1.6	
20	420	391	12.1	11.8	37.6	35.3	7500	8100	33.0	37.3	12.0	10.0	12.0	12.0	27.2	26.4	17.0	16.0	1.7	1.7	
21	282	289	10.6	10.7	31.7	32.9	5300	5100	10.3	9.6	51.3	65.7	15.1	12.3	13.2	13.7	20.9	23.5	1.3	1.5	
22	314	272	10.4	9.2	29.6	25.9	3600	4900	13.4	12.0	25.3	17.6	9.0	5.7	8.4	7.2	29.2	23.2	1.9	1.7	
23	310	310	11.4	10.8	30.0	30.0	9200	7600	15.9	13.8	12.0	17.0	6.0	13.0	9.4	8.0	24.0	23.8	1.4	1.5	
24	334	340	11.7	11.9	33.0	33.0	4800	5000	14.8	16.4	17.0	18.0	9.0	15.0	6.9	6.9	12.8	12.7	0.9	0.8	
25	309	323	8.8	9.5	26.8	27.9	5200	6500	28.4	32.6	17.4	18.1	14.0	7.4	6.9	6.7	55.8	39.9	3.1	2.5	
26	274	269	9.0	8.8	26.9	26.1	6400	4000	11.8	11.7	15.7	19.5	5.3	6.7	6.0	5.5	26.5	25.9	2.1	1.7	
27	462	448	14.4	14.1	41.2	39.9	9000	7000	28.1	24.4	13.6	24.1	6.6	9.9	5.3	7.5	8.9	9.6	1.2	1.1	
28	447	412	14.6	13.2	42.1	38.0	4400	5700	23.8		40.0	43.0	46.0	38.0	7.0	8.5	7.0	13.0	1.6	1.3	
29	459	419	14.0	12.7	41.0	37.8	5500	7000	19.0	20.8	16.1	22.4	4.4	7.6	4.3	3.7	8.3	7.4	1.1	0.7	
30	456	468	12.7	13.3	38.6	40.2	8300	6100	9.6	12.3	19.0	24.0	4.4	7.7	5.2	5.7	15.4	15.5	1.1	1.0	
31	418	392	12.4	11.3	36.2	32.5	4800	4100	27.3		21.0	19.0	21.0	13.0	7.4	5.4	13.0	12.0	1.2	1.1	
32	411	390	12.9	12.1	36.2	17.4	6500	4800	19.0		19.6	24.7	9.3	11.9	4.7	5.0	11.2	12.6	1.2	1.1	
33	487	477	14.5	14.5	41.9	41.4	4000	4900	17.9	18.5	20.2	12.3	4.7	4.7	8.8	8.1	20.8	16.8	1.2	1.1	
34	498	491	14.6	14.3	43.3	43.0	14600	10000	34.7	33.8	17.0	19.0	17.6	20.8	7.4	8.6	9.8	7.2	1.1	1.0	
35	532	541	15.4	15.6	45.1	45.1	9800	7400	16.5	18.1	25.8	48.2	23.6	26.1	8.4	8.2	16.2	13.0	1.2	1.2	
36	494	512	15.8	15.4	44.0	45.0	8600	5300	23.0	24.5	15.4	14.2	13.2	15.5	5.3	5.2	13.4	12.2	1.2	1.3	
37	438	453	14.4	14.8	39.9	42.3	6600	6700	16.5	17.8	25.1	21.4	12.6	12.1	5.7	5.7	12.6	12.4	1.3	1.2	
38	445	416	14.6	14.0	42.7	41.0	7700	4100	21.1	25.3	15.1	16.4	6.0	8.0	8.4	8.1	15.2	18.1	1.2	1.0	
39		488		15.6		44.6		4000			31.4		14.5		8.1		5.5	17.9		1.3	
40	471	477	14.8	15.3	41.9	42.6	4900	4900	17.8	25.8	21.8	22.9	13.9	14.2	6.0	6.5	13.6	12.9	1.2	1.3	

B : Before the therapy, A : After the therapy

Table 14 Studies on clinical abnormal values of liver, kidney and peripheral hematology

Case	Liver function (unit)	Kidney function (mg/dl)	Hematology (g/dl)	Reaction to drug administration
1	GOT 25.3→41.3			Suspectful
6	GOT 48.6→22.7			NO
8*	GPT 36.6→50.1			Yes
9	GPT 55.0→40.0			NO
18*	GOT 54.1→62.1			Suspectful
19†		BUN 34.0→29.4		NO
		Scr. 1.8→1.6		NO
22†		BUN 29.2→23.2		NO
23		BUN 24.0→23.8		NO
25†		BUN 55.8→39.9		NO
		Scr. 3.1→2.5	Hgb. 8.8→9.5	NO
26†		BUN 26.5→25.9	Hgb. 9.0→8.0	NO
		Scr. 2.1→1.7		NO
28	GOT 40.0→43.0			NO
	GPT 46.0→38.0			NO
35	GOT 25.8→48.2			Yes

* Chronic hepatitis complicated (same patient)

† Chronic minor renal dysfunction complicated

ginosa も大きな差をみた菌種の一つである。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などの菌種は, CEZ に感受性を示したが, これらには CMX が 2~3 管以上の優れた抗菌力を示し, ほとんどが $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

本剤の抗菌力, 抗菌スペクトラムを最近開発された第三世代のセファロスポリン剤 Cefotaxime (CTX)²⁾ や Ceftizoxime (CZX)³⁾ などと比較すると, ほとんど同等とみてよい成績であった。

この強い抗菌活性を示す背景には, CMX が細菌の細胞壁合成過程で, 最終段階である架橋形成にあずかる transpeptidase に, より強く結合し, その活性を阻害していることが考えられる。この他に外膜透過性に優れていること, penicillin binding protein (PBP) のうち 1A, 1B に極めて高い親和性を有することや β -ラクタマーゼに安定であることなどがあげられる¹⁾。

接種菌量による差は, 被検菌種のうちほとんどにおいて認められ, 10^6 cells/ml に比較して 10^8 cells/ml では, 全般に 2~3 管程度抗菌力が劣る傾向をみた。*P. mirabilis* や *Klebsiella* のように極めて低い MIC を示す菌種では, さらに低いレベルでの検討を行っていないので断言できないが, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ でのばらつきがあったとしても特に臨床的に大きな意義があるとは思えない。

2. 吸収と排泄

1) 血清中濃度および尿中濃度

健康成人 volunteer に CMX 500 mg, one shot 静注した場合, 血中濃度のピークは 1/2 時間で $19.8 \mu\text{g/ml}$ で, 6 時間後では $0.5 \mu\text{g/ml}$ とほとんど有効濃度を認めなかった。投与後 1/2 時間の血中濃度を最近開発された他の非経口セファロスポリン剤と比較すると, 本剤は CTX の約 2 倍, CZX と同等であった。文献的にみると, β -phase での血中半減期は本剤が 0.88 時間で, CTX が 0.78 時間, CZX が 1.22 時間であるから, 薬動学的にはこの 2 剤とあまり差がないようである¹⁻³⁾。

われわれの成績では本剤の $t_{1/2}$ は 1.36 時間で, これらの報告に比べてやや延長をみた。

尿中濃度は, 投与後 1 時間以内に約 $2,700\sim 3,000 \mu\text{g/ml}$ に達し, 6 時間では $100 \mu\text{g/ml}$ で消失傾向も血中濃度と同様で速やかである。回収率も 6 時間まで 84.5% と高い値をみた。このことは, 本剤が体内で代謝されることなく, 完全に, 速やかに排泄される結果であると考えられた。

入院症例の検討では, 1 例は 78 歳という高齢で Scr. は正常であるが, BUN が 23.1 mg/dl と軽度上昇をみたもので, 腎障害はほとんどないと考えられた。この例では, 血中濃度の推移はほぼ control と同様であるが, $t_{1/2}$ は 2.17 時間で control より延長をみた。尿中回収率は 63.4% とやや低かた程度であった。従って高齢者で, 潜在的に腎機能が低下している例では吸収排泄が多少遅れる傾向をみるが, 安全に投与出来ると考えてよ

い。他の1例は、腎障害の程度が比較的大きく、 $t_{1/2}$ が4.33時間と大幅に延長し、尿中回収率も6時間で19.2%と低かった。こうしたことは、本剤が腎からほとんど排泄されることからみて妥当な結果である。

2) 前立腺液への移行

1g 投与後1時間の成績を他剤と比較すると CTX が $1.05 \mu\text{g}/\text{ml}^2$, CZX が $1.68 \mu\text{g}/\text{ml}^3$ であるから、これらに比較すると本剤の濃度 $0.28 \mu\text{g}/\text{ml}$ はやや劣る。しかし抗菌力では、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などはほとんどが $\leq 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示すことから、この程度の濃度でもこうした感染には充分臨床的に治療効果が期待出来る。

3. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症に対し、UTI 薬効評価基準による判定で69.2%と、この種の疾患にはかなり優れた有効率を示した。この成績は分離菌の MIC と相関させて考えると明らかであるが、CMX の強い抗菌力を反映したものとみてよい。特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *S. marcescens* は100%の消失し、*in vitro* の成績とよく一致していた。

しかし *P. aeruginosa* による9例の感染症では、細菌の陰性化はなく、2例が $10^5/\text{ml} \rightarrow < 10^3/\text{ml}$ に菌の減少をみたのみにとどまった。有効率としては2/9、22.2%で劣った成績であった。本剤が既存の抗緑膿菌性ペニシリンには匹敵する抗菌力を持ちながら、効果が劣った主な原因は投与量に問題があると思われる。単独で緑膿菌感染症に対処するには、今回検討した投与量の1日2gを上回る量が必要と思われるが、安易に増量することは種々の観点から慎むべきで、より多くの検討を待つて行くべきである。現時点では、アミノ配糖体系剤、抗緑膿菌性ペニシリンや Cefsulodin などが第1選択と考える。

膿尿に対する効果は、おおむね細菌に対する効果と一致しており、65.4%であった。複雑性尿路感染症では、治療過程において一般に細菌消失に比べて消炎効果はかなり遅れる傾向があるが、この成績は両者がよく一致しており、本剤の優れた面を表わしているものといえる。今回のように主として薬効評価を目的としたものではなく、実際の治療ではさらに多くの日数が必要と思われる。投与量と日数では、入院症例で1日0.5~1gを2~3回、7~14日程度、外来症例では、比較的基礎疾患が軽いので1gを5~7日程度(細菌消失後は内服に変更)が標準の治療態度と考える。

すでに開発された第三世代のセファロsporin 剤 CTX や CZX と効果の点を比較すると、ほとんど差のない成績であった^{2,3)}。ただ *Enterobacter* に関しては、

CMX の成績がこの両剤より優れていた。

単純性腎盂腎炎の6例はすべて有効であったが、起炎菌のほとんどが *E. coli* であることからみて当然といえるが、内服に比べて鋭い切れ味と速効性であることは、外来において治療する上に大きな武器である。

副腎丸炎と細菌性前立腺炎の3例には有効であったが、症例が少ないのでなお検討の余地が多い。特に後者では、前立腺液への移行が低い点やグラム陽性菌による感染も多いので、さらに検討してみたい。

尿道炎のうち、淋菌性にはきわめて優れた効果を認め、4例がほとんど1g, one shot で治療に近い状態であり、有用なことが確認された。これに対し非淋菌性では無効で、臨床上膿汁中の細菌の確認が治療上重要である。

4. 副作用

今回検討した40症例で、自覚的副作用として1例に一過性の発熱をみたが、他の39例では何らの副作用をみなかった。抗菌剤の投与により発熱を来したという例は稀にみられるが⁵⁾、ほとんど一過性であり、無処置で軽快するが、こうした発生機序については明らかでなく、中止した方が好ましい。

血液検査で、GOT, GPT 上昇例をみた例がそれぞれ1例あったが、僅かの異常値にとどまった。末梢血、腎機能検査では全例異常をみなかった。

総体的に、注射製剤として安全度の高い薬剤であると考えられた。

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) 鈴木恵三, 長久保一朗, 森口隆一郎, 三井久男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野嗜好, 山越剛, 名出頼男: 泌尿器科領域感染症における Cefotaxime の基礎的ならびに臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-1): 734~755, 1980
- 3) 鈴木恵三: 泌尿器科領域の感染症に対する Ceftizoxime の基礎と臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-5): 629~647, 1980
- 4) 大越正秋, 他 (17施設): UTI 薬効評価基準 (第2版)。 *Chemotherapy* 28 (2): 324~341, 1980
- 5) 中富昌夫, 他 (2施設): Cefotaxime に関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-1): 406~435, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN THE FIELD OF UROLOGY

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, HISAO MITSUI,

TADASHI OGAWA and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, NORIHIKO OKISHIO,

HARUYOSHI ASANO, RYUICHIRO MORIGUCHI and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University

The *in vitro* antibacterial activity of cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new nonoral cephalosporin antibiotic, was measured against 82 strains of 7 species of gram-negative bacilli. Cefazolin was used as a control. The activity showed greater differences against all strains tested than that of the control. The isolates against which cefmenoxime showed greater than 10 tubes in antibacterial activity than cefazolin did were *Enterobacter*, *Serratia*, indole positive *Proteus* sp., etc. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, etc. The MICs of cefmenoxime extremely low. Most of the strains were inhibited in concentrations of less than 0.2 $\mu\text{g/ml}$. Cefmenoxime also had a moderate antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. The peak MICs ranged 12.5 to 50 $\mu\text{g/ml}$.

The absorption and excretion of cefmenoxime were studied in 2 healthy adult volunteers and 2 inpatients. When one shot intravenous injection of 500 mg of cefmenoxime was given to the volunteers, the peak blood concentration was 19.8 $\mu\text{g/ml}$ after 1/2 hour. It rapidly dropped and nearly disappeared after 6 hours. The urinary recovery up to 6 hours was 84.5%. Of the 2 inpatients, the result of a 78 years old person with normal renal function was almost the same as that of the healthy volunteers. However, a delay in excretion was clearly observed in the case of another inpatient with moderate renal impairment. The diffusion into prostatic fluid was assayed in 6 patients with prostatitis. The average concentration in the prostatic fluid, one hour after intravenous injection of 1 g, was 0.28 $\mu\text{g/ml}$. The ratio of the concentration to that of serum was 0.02.

The total number of the clinical trials was 40 cases. Twenty six cases of chronic complicated urinary tract infections were treated by 1 to 2 g administration of cefmenoxime per day, for 5 consecutive days. An excellent or moderate result of 69.2%, according to the UTI effectiveness evaluation standard, was obtained. All of 6 cases of simple urinary tract infections were chronic or acute pyelonephritis, and cefmenoxime was found effective in all cases. Against the cases of males with acute urethritis, 1 g of daily administration for 3 consecutive days was very effective in all 4 cases of gonorrhoeal infections, however, the result was poor in 1 case of non-gonorrhoeal one. Cefmenoxime was found all excellent in 2 cases of bacterial prostatitis and in 1 case of acute epididymitis.

As for side effects, except one case of transient fever elevation after administration, no any noteworthy untoward reactions were observed in other cases. In the results of clinical values, in liver function, a slight elevation of GOT in 1 case, and that of GPT in another one case were observed. No any abnormal values were found in renal function nor in peripheral blood.

We conclude that cefmenoxime was not only effective to various gram negative bacteria, but also showed well tolerated and marked effectiveness in the treatment of urological field infections