

慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的、臨床的検討

蟹 本 雄 右・坂 義 人
河 田 幸 道・西 浦 常 雄
岐阜大学医学部泌尿器科教室

新しいセファロスポリン系抗生物質である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について基礎的ならびに臨床的検討を行い、つぎのような成績を得た。

1) 標準株17株に対する Cefmenoxime の抗菌力は、Cefazolin に比しグラム陽性球菌に対してはやや劣るが、グラム陰性桿菌に対しては強い抗菌力を示した。尿由来の *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia* に対しては Cefazolin より強い抗菌力を示し、とくに *Serratia* に対しては、Cefazolin の MIC が全株100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったのに対し、Cefmenoxime の MIC は大部分が0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2) 本剤 1g 静注後の最高血中濃度は、10分後に81 $\mu\text{g/ml}$ であり、その場合の血中半減期は45.1分であった。また 8 時間までの尿中回収率は32.5%であった。

3) *Serratia* を用いた家兎実験的腎盂腎炎に対しても、本剤はすぐれた治療効果を示した。

4) 慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の総合有効率は62%であったが、無効の5例中4例までがカテーテル留置症例であった。細菌学的効果では、従来のセファロスポリン系薬剤に耐性の *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* に対してもすぐれた効果を示した。

5) 本剤投与による自覚的副作用は認められず、また臨床検査値の異常を呈した症例も1例も認められなかった。

6) 以上の成績より、Cefmenoxime は尿路感染症の治療上有効かつ安全な薬剤と考えられた。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品研究所で新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質で、セフメタゾール (CMZ), セフォキシチン (CFX), セフォチアム (CTM) に比較してより強い β -lactamase 抵抗性をもち、グラム陰性桿菌全般、とくに従来のセファロスポリン系薬剤に殆ど全て耐性であった *Indole* 陽性 *Proteus*, *Serratia* に対して強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* にも比較的良好な抗菌力を有する¹⁾。われわれは今回 CMX について若干の基礎的検討とともに、慢性複雑性尿路感染症に対する臨床効果について検討を加えたので報告する。

I. 基礎的 検 討

1. 抗菌力

1) 実験方法

当教室保存の標準株17株 (グラム陽性菌9株, グラム陰性菌8株) と、各種尿路感染症疾患の尿中より分離された *Klebsiella* species 50株, *Serratia marcescens* 26株,

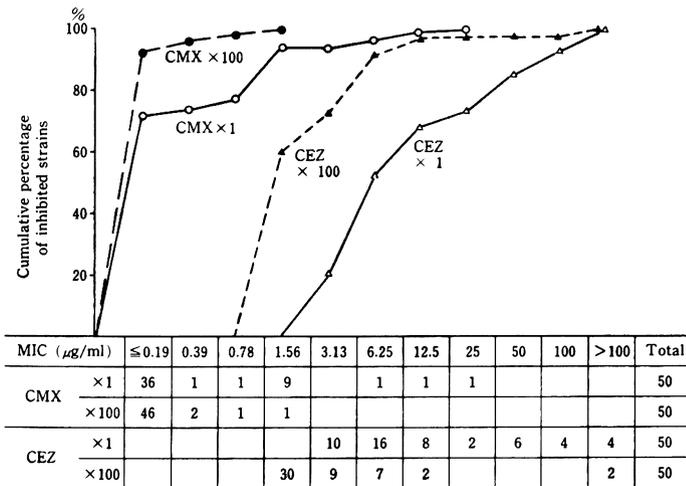
Escherichia coli 50株, および Cefazolin (CEZ) の MIC が原液接種で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示した *E. coli* 24株を選び、CMX と CEZ についてその抗菌力を MIC で比較した。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法に従い、菌液接種には多目的アパラーツを使用した。

2) 実験結果

標準株に対する抗菌力は (Table 1) グラム陽性菌に対しては CMX は原液接種, 100倍希釈液接種ともに CEZ に若干劣る抗菌力であったが、グラム陰性菌ではいずれの菌でも CEZ に比較して数倍の抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対して CEZ はいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、CMX は原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的よい抗菌力であった。*Klebsiella* 50株に対する MIC は (Fig. 1), 原液接種では CEZ のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌も4株認められたが、CMX は36株 (72%) が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と著しい差を認めた。また 100倍希釈液接種にても同様の傾向であった。*S. marcescens* 26株は (Fig. 2), CEZ で

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of CMX and CEZ against standard strains (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

Strains	CMX		CEZ	
	$\times 1$	$\times 100$	$\times 1$	$\times 100$
<i>S. aureus</i> Terajima	1.56	0.78	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> MP 2786	0.39	0.39	0.19	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> FDA 209P	1.56	0.78	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> ATCC 0538P	1.56	0.78	0.19	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> 226	0.78	0.39	0.19	≤ 0.10
<i>S. epidermidis</i> 1200A	1.56	0.78	0.19	0.10
<i>S. faecalis</i> IFO 12580	100	0.78	100	25
<i>S. lutea</i> ATCC 9341	≤ 0.10	≤ 0.10	0.78	0.19
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	0.19	0.19	1.56	1.56
<i>E. coli</i> K12	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56	1.56
<i>E. coli</i> KP	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56	1.56
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	0.39	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Shogen	25	6.25	>100	>100

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* species 50 strains

は全株が原液、100倍希釈液接種ともに100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であるが、CMXでは原液接種では16株(62%)、100倍希釈液接種では23株(88%)が0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、さらに原液接種で100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった1株を除いて全ての株は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*E. coli* 50株に対するMICでは(Fig. 3)、CEZは原液接種で

は3.13 $\mu\text{g/ml}$ と6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、100倍希釈液接種では3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めるが、CMXでは原液接種、100倍希釈液接種ともに検討を行った菌の90%以上が0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、CEZとの間に大きな差を認めた。さらにCEZのMICが原液接種で100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のCEZ耐性*E. coli* 24株に対するCMXのMICは

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 26 strains

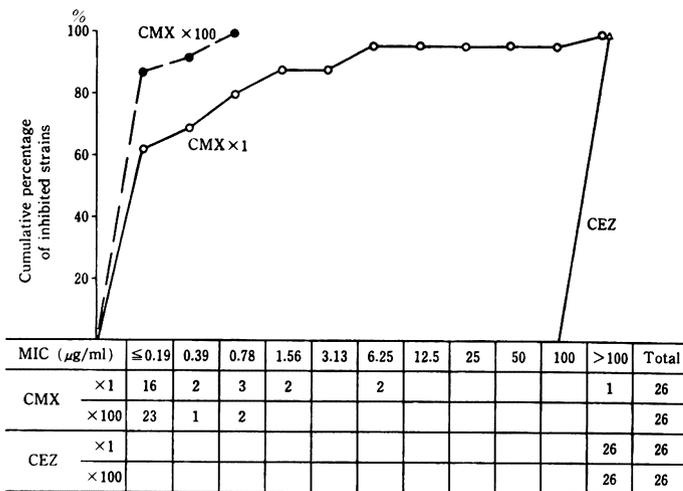
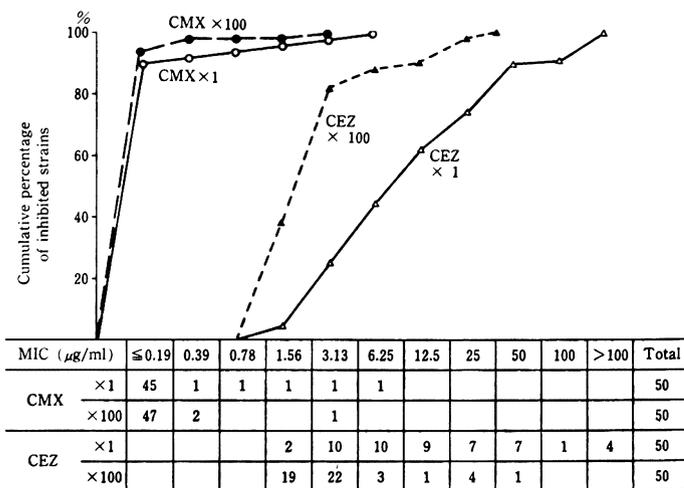


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains



(Fig. 4), 原液接種では11株 (46%), 100倍希釈液接種では16株 (67%) が0.19 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* に対しても CEZ よりはるかに強い抗菌力を示した。

2. 吸収, 排泄

1) 実験方法

健康成人男子4名を対象に CMX 1.0 g を静注して, 経時的に2名の血中濃度と4名全員の尿中濃度を測定した。濃度の測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした thin layer cup method で, 培地は DST

agar (Oxoid) を使用した。標準曲線の作製と検体の希釈は尿は0.1 M phosphate buffer pH 7.0, 血清は monitrol 1. plasma (American Hospital Supply Co.) を用いた。

2) 実験結果

2名を対象とした血中濃度の平均は (Fig. 5) 静注後10分が最も高い値を示し 81 $\mu\text{g/ml}$ であったが, その後漸減し, 30分後には 37 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後には12 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後には 2.0 $\mu\text{g/ml}$ となり, 血中半減期は45.1分

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates, CEZ-resistant *E. coli* 24 strains

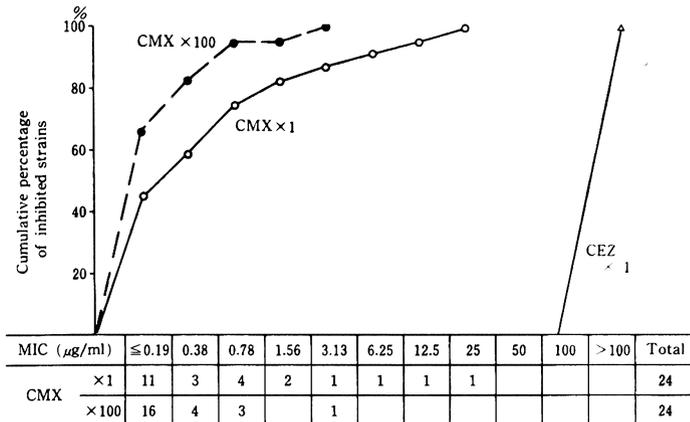


Fig. 5 An average serum level in men following one-shot i.v. injection of CMX (1.0 g)

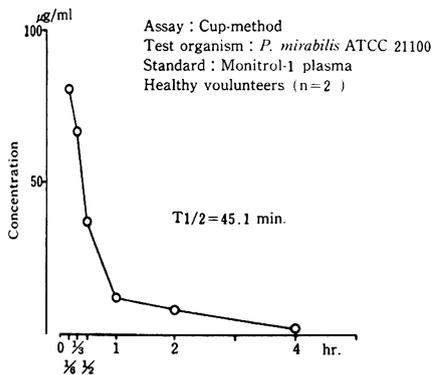
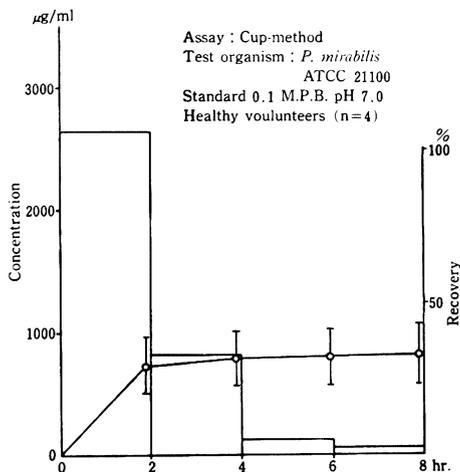


Fig. 6 An average urinary excretion in men following one-shot i.v. injection of CMX (1.0 g)



であった。4名の尿中濃度の平均は (Fig. 6), 0~2時間尿で2,650 μg/mlであり, その後2~4時間820 μg/mlと減少し, 8時間までの回収率は32.5%であった。

3. *S. marcescens* による腎盂腎炎ウサギにおける治療効果

1) 実験方法

白色家兎 2 kg を用いて, 全麻下に片側性の不完全尿管狭窄をつくり, ここより *S. marcescens* 菌液 10^7 /ml を0.2 ml 上行性に注入して片側性上行性の実験的腎盂腎炎を作製した。その後経時的に採血, 採尿を行い, 尿中の菌数, 膿尿の推移を中心に感染の発症を確認し, 尿中菌数が 10^5 コ/ml以上, 尿中白血球数が5コ/hpt以上となった5日目より, CMX を25 mg/kg 1日2回筋注

を, No. 1, No. 2 ウサギについては3日間, No. 3, No. 4 ウサギには5日間行い, 尿所見の変化と最終投与後の血中, 尿中, および腎, 膀胱組織内濃度を検討した。組織内濃度は組織を無菌的に homogenize 後, thin layer cup method で尿中, 血中濃度と同様の方法で行った。使用した *S. marcescens* は尿路感染症由来教室保存菌株で CMX の MIC が原液接種で100 μg/ml以上のNo. 18株と1.56 μg/mlのNo. 1株を用いた。

2) 実験結果

Fig. 7 Effect of CMX on experimental pyelonephritis

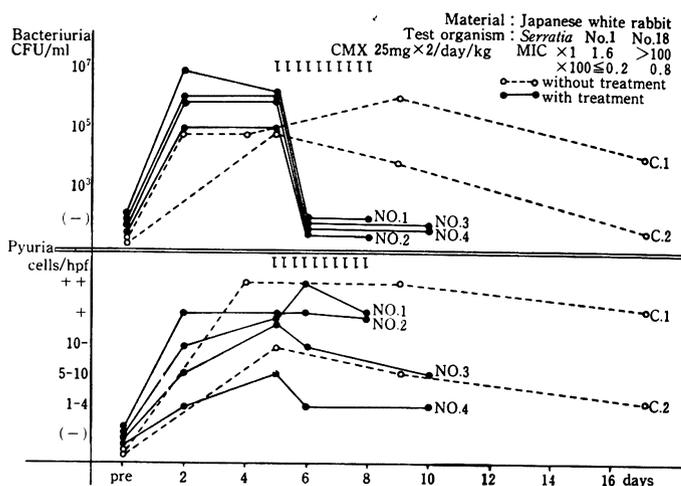


Table 2 Serum, urine, and tissue concentrations in rabbits after successive intramuscular injection of CMX 50mg×2/day for 3-5 days

Time	Material	No. 1 rabbit		No. 2 rabbit	
		Concentration (μg/g. ml)	Tissue weight(g)	Concentration (μg/g. ml)	Tissue weight(g)
day3 12hr	urine	6.9	/	24.5	/
	serum	0.1	/	0.1	/
	rt-kidney (infected)	9.1	18.2	6.2	16.0
	lt-kidney (non-infected)	11.0	7.5	10.8	8.9
	bladder	1.7	2.1	1.6	3.3
Time	Material	No. 3 rabbit		No. 4 rabbit	
		Concentration (μg/g. ml)	Tissue weight(g)	Concentration (μg/g. ml)	Tissue weight(g)
day5 30min	urine	1620	/	1190	/
	serum	32.2	/	52.0	/
	rt-kidney (infected)	29.0	20.7	28.0	13.6
	lt-kidney (non-infected)	220.0	5.3	115.0	7.1
	bladder	14.1	2.7	21.0	2.8

Fig. 7 の如く、CMX 投与開始後1日ですべて尿中より菌は検出されなくなり、屠殺時尿中、組織内ともに菌は陰性であった。膿尿の変化は比較的乏しく、3日間

投与群では殆ど改善はなく、5日間投与にて若干の減少を認めたのみである。No. 1, No. 2, の3日目最終投与後12時間目の血中、尿中、組織内濃度は (Table 2),

Table 3 Summary of cases treated with CMX (1.0g×2/day 5days. i.v.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Symptom	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
								Species	Count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	U.T.I.	Dr.	
1	83	m	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	-	+	GNF-GNR	10^6	25	Poor	Poor	(-)
								GNF-GNR	10^5	25			
								<i>Enterobacter</i>		1.56			
								GNF-GNR		6.25			
2	66	f	C.C.C. cervical carcinoma	-	G-6	-	+	<i>E. coli</i>	10^7	0.19	Poor	Poor	(-)
								<i>Citrobacter</i>		6.25			
								<i>P. mirabilis</i>		0.19			
								<i>P. aeruginosa</i>	10^4	50			
3	81	m	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	-	+	<i>S. faecalis</i>	10^6	50	Poor	Poor	(-)
								<i>S. faecalis</i>	10^3	50			
4	80	m	C.C.P. lt-ureterostomy lt-double ureter	+	G-1	-	+	GNF-GNR	10^5	12.5	Poor	Poor	(-)
								GNF-GNR	10^7	6.25			
5	53	f	C.C.C. lt-ureteral stonosis	+	G-1	-	+	<i>E. coli</i>	10^3	0.19	Drop Out	Good	(-)
								Negative					
6	89	m	P.P.U.T.I. B.P.H.	-	G-6	-	+	<i>E. coli</i>		0.19	Moderate	Good	(-)
								GNF-GNR		12.5			
								<i>P. aeruginosa</i>	10^7	>100			
7	54	f	C.C.C. lt-hydronephrosis	-	G-6	-	+	<i>E. coli</i>		0.10	Excel- lent	Good	(-)
								GNF-GNR		0.78			
								<i>S. marcescens</i>		1.56			
								<i>E. coli</i>	10^7	0.10			
8	43	f	C.C.C. rt-staghorn calculus	-	G-4	-	+	<i>E. coli</i>	10^7	0.19	Moderate	Good	(-)
								<i>S. faecalis</i>	10^3	100			
								GNF-GNR		12.5			
9	75	m	P.P.U.T.I. B.P.H.	-	G-2	-	10-15 2-3	<i>E. coli</i>	10^6	0.10	Excel- lent	Good	(-)
								-					
10	68	m	P.P.U.T.I. B.P.H.	-	G-6	-	+++ 10-15	<i>Enterobacter</i>		0.78	Moderate	Good	(-)
								GNF-GNR	10^7	50			
11	65	m	P.P.U.T.I. B.P.H.	-	G-2	-	++ 5-8	<i>S. faecalis</i>	10^6	50	Moderate	Good	(-)
								GNF-GNR	10^3	25			
12	55	m	C.C.P. rt-hydronephrosis	-	G-3	-	7-8 -	<i>E. coli</i>	10^6	0.19	Excel- lent	Good	(-)
								-					
13	83	m	C.C.P. blt-ureterostomy	+	G-5	-	5-6 3-4	<i>P. aeruginosa</i>		12.5	Poor	Poor	(-)
								GNF-GNR	10^6	0.19			
								GNF-GNR	10^5	100 6.25			
14	74	m	C.C.C. bladder carcinoma	-	G-4	-	++ 2-3	<i>E. coli</i>	10^6	0.10	Excel- lent	Good	(-)
								-					

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

P.P.U.T.I. : Post prostatectomy urinary tract infection

GNF-GNR : Glucose non fermentative gram negative rods except for *P. aeruginosa*

Table 4 Overall clinical efficacy of CMX in complicated U.T.I.
1g × 2/day, 5days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	1	
Decreased				0(0%)
Replaced	1		2	3(23%)
Unchanged			3	3(23%)
Efficacy on pyuria	5(38%)	1(8%)	7(54%)	Case total 13
Excellent	4 (11%)		Overall effectiveness rate 8/13 (62%)	
Moderate	4			
Poor (or Failed)	5			

Table 5 Overall clinical efficacy of CMX classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (23%)			3	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (15%)	1	1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (8%)		1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (15%)	2			100%
	Sub total	8 (62%)	3	2	3	53%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (8%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	4 (31%)	1	2	1	73%
	Sub total	5 (38%)	1	2	2	60%
Total		13 (100%)	4	4	5	62%

血中濃度は 0.1 µg/ml であり、尿中濃度は 6.9 µg/ml と 24.5 µg/ml であった。組織内濃度は感染腎で 9.1 µg/ml, 6.2 µg/ml と非感染腎濃度 11.0 µg/ml, 10.8 µg/ml に比較してやや低値であったが、腎重量を乗じた腎内総量では感染腎は非感染腎とほぼ同様の CMX 量であった。No. 3, No. 4 は 5 日目最終投与後 30 分で屠殺し検討した。尿中濃度は 1,190 µg/ml, 1,620 µg/ml, 血中濃度 32.2 µg/ml, 52.0 µg/ml と高い値であったが、感染腎は 29.0 µg/ml, 28.0 µg/ml と低く、非感染腎の 220.0 µg/ml, 115.0 µg/ml に比較して 1/4 ~ 1/2 の濃度であった。さらにこれに腎重量を乗じて感染腎の CMX 量は非感染腎の量の約 1/2 の値であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象は昭和 54 年 6 月から昭和 55 年 1 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症患者 14 例である。薬剤の投与方法は 1 回 1.0 g を添付溶解液で溶解後 5% 糖液で 20 ml に調整して、朝、夕 2 回 5 日間静注した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準第 II 版に従って行った。

2. 臨床成績

症例を Table 3 に一覧する。なお症例 5 は投与開始前の細菌尿が 10^3 コ/ml のため脱落とした。13 例の総合臨床効果は (Table 4)、著効 4 例、有効 4 例、無効 5 例で総合有効率は 62% であった。膿尿、細菌尿に対する効果は膿尿の正常化は 5 例、減少 1 例であり、不変も 7 例であったが、細菌尿の変化は消失 7 例、菌交代 1 例、不変 4 例であった。疾患病態群別の効果は (Table 5)、カテーテル留置例は単独、混合のいずれも無効であったが、

Table 6 Bacteriological response to CMX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	8	8 (100%)		
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)		
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)		1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		1
GNF-GNR	6	4 (67%)	2 (33%)	5
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1 (50%)	1
Total	22	19 (86%)	3 (14%)	8

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in CMX treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size $\times 100$ Dilution							Total
	≤ 0.10	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	4/4	4/4											8/8
<i>Citrobacter</i>							1/1						1/1
<i>Enterobacter</i>				1/1									1/1
<i>S. marcescens</i>					1/1								1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>								1/1				1/1	2/2
GNF-GNR		1/1		1/1				1/2	0/1	1/1			4/6
<i>S. faecalis</i>										1/2			1/2
Total	4/4 (100%)	6/6 (100%)		2/2 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/3 (67%)	0/1 (0%)	2/3 (67%)		1/1 (100%)	19/22 (86%)

カテーテル非留置例では9例のなかで無効は6群の1例のみで、他の8例はいずれも著効あるいは有効であった。細菌学的効果は (Table 6), 13例より分離された22株中19株が消失し、存続したのはブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 (以下 GNF-GNR) の2株と, *Streptococcus faecalis* の1株のみであった。ただし症例13のGNF-GNRは投与前のMICが0.19 $\mu\text{g/ml}$ であったが、投与後のMICは100 $\mu\text{g/ml}$ と6.25 $\mu\text{g/ml}$ と大きく異なることより、菌交代として集計した。菌交代として認められた菌は *Enterobacter* 1株, *P. aeruginosa* 1株, GNF-GNR 5株, *S. faecalis* 1株の8株であった。細菌学的効果とMICの関係は (Table 7), 100倍希釈液接種におけるMIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下では4株全て消失しているが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上では8株中3株が存続している。また, *P. aeruginosa* の1株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであったが消失している。

3) 副作用

14例全てに消化器症状、薬疹などの自覚的副作用は認めなかった。投与前後の臨床成績の推移は WBC, RBC, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, Creatinine について検討を行った (Table 8)。症例4においてBUNが63より95に上昇したが、Creatinineの変化はほとんどなく、全身状態不良のための catabolism によるもので、薬剤とは関係ないものと思われた。

III. 考 按

1. 基礎的検討について

近年の化学療剤の進歩は著しく、安全性および薬剤の抗菌力のおよぶ範囲は大きく広がっていく傾向である。しかし一方では感染症の起因菌、疾患病態も変化し、より安全で、より鋭い抗菌力を持つ薬剤の必要性も高まっている。CMXは β -lactamaseに対する高い抵抗性を持ち、CEZ耐性の*E. coli*でもその多くは0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、また *Klebsiella*, Indole 陽性 *Proteus*

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not		
RBC	14							14 (100%)	
WBC	14							11 (79%)	3(21%)
S-GOT	14							13 (93%)	1(7%)
S-GPT	14							13 (93%)	1(7%)
Al-P	14							14 (100%)	
BUN	14					1		12 (86%)	1(7%)
Sreat	14							14 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results		0				1			

に対しても従来のセファロsporin系抗生物質とは全く異なり、むしろアミノ配糖体に近い抗菌力を持っている。さらに *Serratia* に対して CMX は 100 倍希釈液接種で 26 株中 23 株 (88%) は $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下と、全てが耐性の CEZ とは極だった差であった。また *P. aeruginosa* に対しても五島ら^{1,2)}は比較的良好的な抗菌力を報告している。吸収、排泄について、斎藤²⁾は本剤の 1,000 mg 静注後の血中半減期は約 1 時間と比較的長い値を報告している。われわれの行った成人男子 2 名の検討では 0.75 時間であった。この値は他のセファロsporin系抗生物質と比較してみると、CEZ の 1.95 時間³⁾より短く、CMD の 0.28 時間より長く、Cefotaxime³⁾とはほぼ同様の値となるようである。また尿中回収率は 1.0 g 静注時 6 時間までで 72.3% と報告されているが⁴⁾、われわれの検討では 8 時間までの回収率は 32.5% とかなりの差を認めた。これは被験者 4 名がこの間最高で 398 ml、最低では 245 ml と尿量が極めて少なかったことによるものと考えられる。

現在われわれはウサギに上行性腎盂腎炎を作製し、細菌尿、膿尿の推移を菌種を変えて経時的に検討している。*S. marcescens* の腎感染に対する意義についてはまだ一定の見解は得られていないが⁴⁾、一定量以上の菌液を尿管内に接種し、ゆるやかな尿管狭窄を作製することにより、膿尿が出現し、組織学的にも炎症性の細胞浸潤が認められることは明らかである⁵⁾。一般に *S. marcescens* を用いたこの変化は 2 週間から 3 週間にて細菌尿は消失し、膿尿も改善し、治癒するかあるいは、無菌性の腎盂腎炎の形で進行して行く。これらの経過をたどる腎盂腎炎モデルを用いて CMX による治療実験を行ったが、投与開始翌日には耐性菌株、感受性菌株接種のい

ずれの家兎においても細菌尿は消失した。しかし膿尿の変化には乏しく、投与終了時 (3 日目, 5 日目) に完全な尿所見の正常化は得られなかった。また最終薬剤投与後 12 時間と 30 分後に測定した。血中、尿中、および組織内濃度では川村らの報告のように⁷⁾、ともに非感染腎が感染腎を上回る CMX 濃度であり、とくに 30 分後の値では大きな差を認めた。さらにこの値に腎重量を乗じた腎総量では、12 時間ではほぼ同量、30 分後では非感染腎が、感染腎の 2 倍であった。これは感染による腎組織の腫大と、相対的腎血流量低下によるものかと思われた。

2. 臨床的検討について

われわれは CMX を 1 回 1.0 g 静注を朝、夕 2 回、5 日間投与にて検討を行ったが、除外 1 例を除いて、総合有効率は 13 例中 8 例 (62%) と比較的よい成績であった。さらにこのなかでカテーテル留置例の 4 例を除くと 9 例中 8 例が有効となり、カテーテルの留置の有無が臨床効果に大きな影響を持つ結果であった。細菌尿、膿尿に対するそれぞれの効果は細菌尿の陰性化が最も多く、膿尿の正常化は少ない結果であり、また細菌尿の減少は全くなく、菌交代、存続それぞれ 2 例と CMX の鋭い抗菌活性を思わせる結果であった。細菌学的効果と MIC では *E. coli* は 8 株全て消失し、その MIC も全て $0.10 \mu\text{g/ml}$ か $0.19 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし *P. aeruginosa* では投与前に認められた 2 株の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、この 2 株は消失したが症例 2 において投与後菌交代として MIC $50 \mu\text{g/ml}$ の 1 株を認め、*S. faecalis* と同様に感受性、およびその細菌学的効果にもパラツキの多いものであった。また GNF-GNR は 6 株あり、その MIC および細菌学的効果もさまざまであったが、菌交代としても 5 株が出現した。CMX 感受

性と除菌効果を検討すると22株中14株は6.25 µg/ml以下であり、これらの菌は全て消失しているが、12.5 µg/ml以上の菌8株はこのなかで3株が存続している。このことより、臨床的にCMXが有効であるか無効であるかの境界をMICよりみると、6.25 µg/mlと12.5 µg/mlの間付近に境界があるのではないかと考えられた。安全性の面に関して国井ら²⁾は全体の副作用発現率2.3%と非常によい値を報告している。またわれわれの成績でも薬剤の投与によるものと思われる自覚的、他覚的症状の発現は認めず、臨床検査成績にても本剤によるものと思われる検査値の悪化は1例も認めなかった。

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) 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総会 新薬シンポジウムII SCE-1365. *Chemotherapy* 29(1): 88~95, 1981
- 3) 斉藤 篤: 第23回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム. Ceftezole 吸収, 排泄など. *Chemotherapy* 24(3): 569~570, 1976
- 4) 大井好忠, 片平司也: 尿路感染症の病原性検討のための実験的腎盂腎炎. *西日泌尿* 32: 152, 1975
- 5) 蟹本雄右, 他: 家兎を用いた上行性実験的腎盂腎炎(発症と経過). 第27回日本化学療法学会西日本支部総会(演), 1979, 大阪
- 6) WHELTON, A.; D. G. SAPIR, G. G. CARTER, M. A. GARTH & G. WALKER: Intrarenal distribution of ampicillin in the normal and diseased human kidney. *J. Infect. Dis.* 125: 466, 1972
- 7) 川村 猛: 実験的腎盂腎炎における薬剤の腎内拡散について一腎盂腎炎の薬剤治療に関する一考察一. *日泌尿会誌* 60: 555, 1969

EXPERIMENTAL AND CRINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUSUKE KAKIMOTO, YOSHIHITO BAN,

YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new cephalosporin antibiotic agent, was studied both bacteriologically and clinically and the following results were obtained;

1) The *in vitro* antibacterial activities of cefmenoxime against 17 standard strains were higher than those of cefazolin for gram negative rods but somewhat lower for gram positive cocci. Cefmenoxime was more active than cefazolin against urinary *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Serratia*. MICs of cefmenoxime for *Serratia* were lower than 0.19 µg/ml in most strains, whereas those of cefazolin were higher than 100 µg/ml in all strains tested.

2) The peak serum concentration of cefmenoxime achieved 10 min. after intravenous injection of single 1g dose was 81 µg/ml and the half-life was 45.1 min. Urinary recovery rate of cefmenoxime within 8 hours of administration was 32.5%.

3) A good therapeutic effect of cefmenoxime was demonstrated in an experimental pyelonephritis of rabbits infected with *Serratia*.

4) The overall effectiveness rate of cefmenoxime treatment in 13 patients with chronic complicated urinary tract infection was 62%. An indwelling catheter was present in 4 out of 5 patients with unsuccessful treatment. Bacteriological responses to cefmenoxime treatment were superior, even in patients infected with *Serratia* or *Pseudomonas aeruginosa* which were resistant to conventional cephalosporins.

5) Neither subjective side effects nor deteriorations in the laboratory test results were observed in all patients treated with cefmenoxime.

6) In conclusion, cefmenoxime was considered as effective and safe drug in the treatment of urinary tract infections.