

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

安川明廣・畑地康助・藤井元広・仁平寛己

広島大学医学部泌尿器科学教室

室本鉄男・久米隆・福重満

県立広島病院泌尿器科

新セファロsporin系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について基礎的、臨床的検討を行った。

臨床成績は複雑性尿路感染症18例に使用し、膿尿に対する効果は61%、細菌学的効果は全分離菌20株中17株(85%)に消失がみられ、総合臨床効果は有効率77.8%であった。

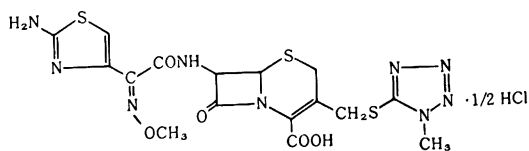
抗菌力は臨床分離株について、Cefazolin, Gentamicin について比較した。*Escherichia coli* に対する Cefmenoxime の MIC は接種菌量 10^6 /ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークがあり、*Pseudomonas aeruginosa* では $6.25 \mu\text{g/ml}$ に、*Serratia* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークがあり、MIC で比較すると Cefmenoxime は Cefazolin より数段すぐれていたが、*Pseudomonas aeruginosa* に関しては Gentamicin よりやや劣っていた。

吸収および排泄に関しては、正常腎機能群に比較して腎機能低下例では血中濃度の半減期の延長および尿中排泄率の低下をみとめた。

I. 緒言

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は武田薬品研究所において新しく開発された注射用合成セファロsporin で、Fig. 1 のような構造を有する。本剤の特徴は *Escherichia coli* などのグラム陰性菌はもとより Indol 陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens* を含むグラム陰性桿菌にも有効で、 β -lactamase に強い抵抗性を示す¹⁾。また注射により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど代謝されることなく、主として尿中へ排泄されるといわれている²⁾。今回われわれは複雑性尿路感染症に対して CMX を使用したので、その基礎的検討と臨床成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CMX



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

II. 臨床的検討

1. 対象および研究方法

対象は広島大学医学部付属病院および県立広島病院の泌尿器科における昭和54年6月から55年1月までの入院患者18例で、年齢は57~87歳、性別は男子16例、女子2例、いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。

基礎疾患の内訳は膀胱癌7例、前立腺癌3例、前立腺摘除術後3例、前立腺肥大症2例、腎結石、尿道狭窄および膀胱結石のそれぞれ1例である。

CMX 投与前後に、男子は中間尿、女子はカテーテル尿を採取して尿検査および尿の細菌学的検査を行い、UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致するものを対象とした。

投与方法は CMX を1回 500 mg 点滴静注、1日2回、5日間投与で、原則として CMX の 500 mg を5%ブドウ糖250 ml に溶解し約1時間の点滴静注を行った。

臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準(第2版)³⁾の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従い著効 excellent、有効 moderate、無効 poor の3段階に大別した。

2. 臨床成績

検討した症例18例の詳細を Table 1 に一括して示し

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CMX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	U.T.I. grouping	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation (U.T.I.-C)	Side effect
1	66	m	Chr. cystitis (After prostatectomy)	G-2	## +	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ <i>Klebsiella</i> 10 ³	Good	(-)
2	76	m	Chr. cystitis (BPH)	G-4	## (-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ (-)	Excellent	(-)
3	87	m	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	G-1	## ##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ <i>Candida</i> 10 ⁵	Poor	(-)
4	55	m	Chr. cystitis (After TUR-BT)	G-4	+ (-)	<i>P.morganii</i> 10 ⁵ (-)	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
5	76	m	Chr. cystitis (Bladder tumor)	G-4	## +	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
6	60	m	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	G-4	+ (-)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ (-)	Excellent	(-)
7	62	m	Chr. cystitis (Bladder stone)	G-4	## +	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
8	64	m	Chr. cystitis (Bladder tumor)	G-6	## +	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
9	73	m	Chr. cystitis (Bladder tumor)	G-6	## +	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
10	63	f	Chr. cystitis (Bladder tumor)	G-4	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
11	83	m	Chr. cystitis (BPH)	G-1	## ##	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵ <i>Enterobacter</i> 10 ⁵	Poor	(-)
12	64	m	Pyelonephritis (Renal stone)	G-3	## +	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	Poor	(-)
13	65	m	Chr. cystitis (Urethral stricture)	G-5	+ +	<i>P. vulgaris</i> <i>Citrobacter</i> 10 ⁵ <i>Candida</i> 10 ⁵	Poor	(-)
14	81	m	Chr. cystitis (After prostatectomy)	G-2	## +	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
15	57	m	Chr. cystitis (After prostatectomy)	G-2	+ (-)	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)	Excellent	(-)
16	77	f	Chr. cystitis (Bladder tumor)	G-4	## +	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
17	71	m	Chr. cystitis (After TUR-BT)	G-4	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)
18	65	m	Chr. cystitis (After TUR-P)	G-4	## ##	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵ (-)	Good	(-)

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CMX in complicated U.T.I.




Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	5	4
Suppressed	0	1	0	1 (5.6%)
Replaced	0	0	1	1 (5.6%)
Unchanged	0	1	2	3 (16.7%)
Efficacy on pyuria	4 (22.2%)	7 (38.9%)	7 (38.9%)	Case total 18
 Excellent	4 (22.2%)			Overall effectiveness rate 14/18 (77.8%)
 Good	10			
 Poor	4			

Table 3 Overall clinical efficacy of CMX in each group

Group		No. of cases (Percentage) shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	2 (11.1%)	0	0	2	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (16.7%)	1	2	0	100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (5.6%)	0	0	1	0%
	4th group (Lower U.T.I.)	9 (50%)	3	6	0	100%
	Sub total	15 (83.3%)	4	8	3	80%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	1 (5.6%)	0	0	1	0%
	6th group (No. indwel- ling catheter)	2 (11.1%)	0	2	0	100%
	Sub total	3 (16.7%)	0	2	1	66.7%
Total		18 (100%)	4	10	4	77.8%

た。本剤投与による膿尿の推移は正常化4例，改善7例，不変7例で膿尿に対する効果は61%であった (Table 2)。

疾患病態群別にみると第4群が9例と最も多く，ついで第2群3例，第1，第6群の2例，第3，第5群の1例の順で疾患群別有効率では第1，第3群を除き80~100%であった (Table 3)。

細菌学的効果の検討では全分離菌21株中18株 (85.7%) に消失がみられた (Table 4)。本剤投与後に新たに出現した分離菌は *Candida* 2株が認められた。

3. 副作用

発疹，アレルギー性変化，胃腸障害などは全例に認められなかった。血液像，BUN については本剤投与によると思われる異常値を示した例はない。血清トランスアミナーゼでは，1例 (症例4) に一過性の GOT, GPT の上昇を認めたが，投与終了後3日目には正常値に復した。

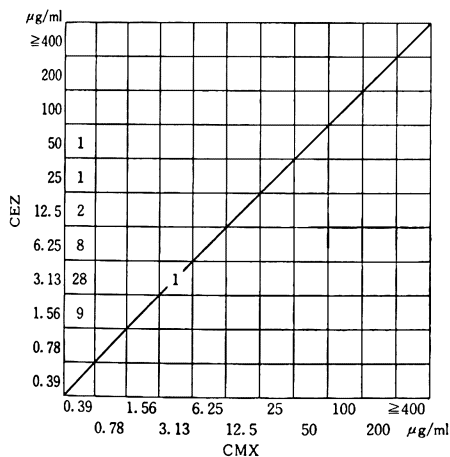
III. 抗 菌 力

1. 対象と方法

Table 4 Bacteriological response to CMX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	0
<i>Klebsiella</i> sp.	3	2 (66.7%)	1
<i>Enterobacter</i>	1	0 (0.0%)	1
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Serratia</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
Total	21	18 (85.7%)	3

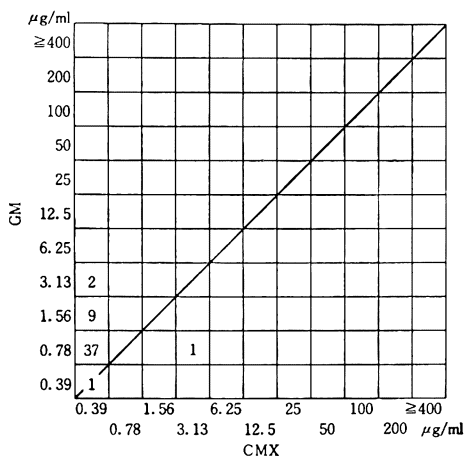
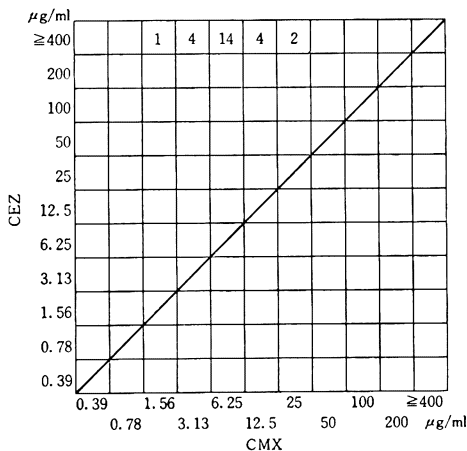
* Persisted : regardless of bacterial count

Fig. 2 Correlation of MICs between CMX and cefazolin *E. coli* : 50 strains (10^6 cells/ml)

当教室での臨床分離菌保存株 *E. coli*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* について、CMX, Cefazoline (CEZ), Gentamicin (GM) の MIC を測定し比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾に従った。

2. 結果

E. coli 50株において CMX の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CEZ, GM のそれよりすぐれていた。*P. aeruginosa* 25株において CMX の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CEZ のそれは $400 \mu\text{g/ml}$ 以上で、CMX の MIC は CEZ より数段階優れ、GM より

Fig. 3 Correlation of MICs between CMX and gentamicin *E. coli* : 50 strains (10^6 cells/ml)Fig. 4 Correlation of MICs between CMX and cefazolin *P. aeruginosa* : 25 strains (10^6 cells/ml)

は2段階劣っていた。*Serratia* 21株において CMX の MIC は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CEZ より数段階感受性がよく、GM のそれよりやや優れていた (Fig. 2~7)。以上より CMX の *E. coli*, *Serratia* に対する抗菌力は CEZ, GM よりすぐれるが、*P. aeruginosa* では GM よりやや劣るものと考えられた。

IV. 血中濃度, 尿中濃度

1. 対象と方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科の入院患者 8

Fig. 5 Correlation of MICs between CMX and gentamicin *P. aeruginosa* : 25 strains (10^6 cells/ml)

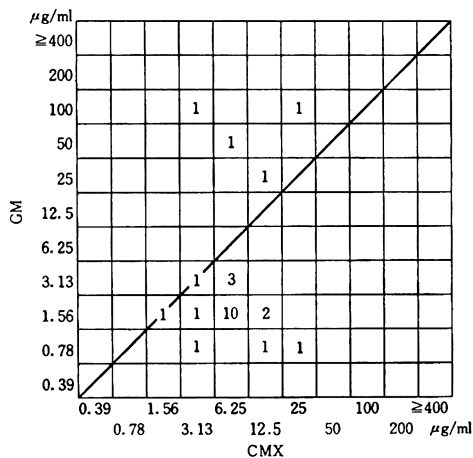


Fig. 7 Correlation of MICs between CMX and gentamicin *Serratia* : 21 strains (10^6 cells/ml)

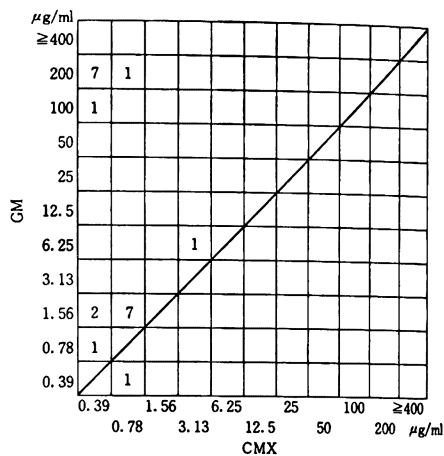


Fig. 6 Correlation of MICs between CMX and cefazolin *Serratia* : 21 strains (10^6 cells/ml)

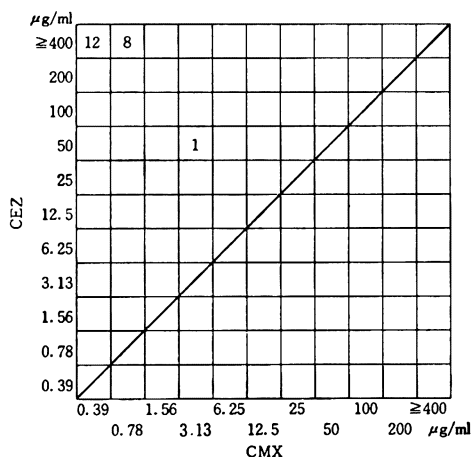
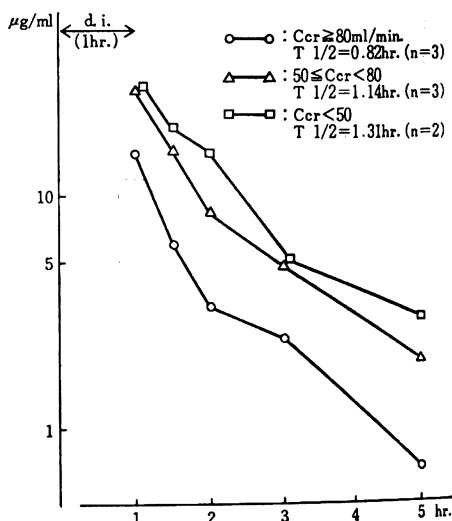


Fig. 8 Serum levels after drip infusion of CMX 500 mg in patients with various renal dysfunction



例で、全例男子である。腎機能の指標として内因性クレアチニンクリアランス (Ccr と略記) を用い、対象を Ccr (ml/min) ≥ 80 のものを正常腎機能群、 $50 \leq Ccr < 80$ を軽度腎機能障害群および $Ccr < 50$ を中等度腎機能障害群に分類した。投与方法は CMX 500 mg を 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、1 時間の点滴静注で投与した。

血中濃度は点滴開始後 1, 1½, 2, 3, 5 時間目に採血し、尿中濃度および尿中排泄量は点滴開始後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間の尿にて測定した。測定は

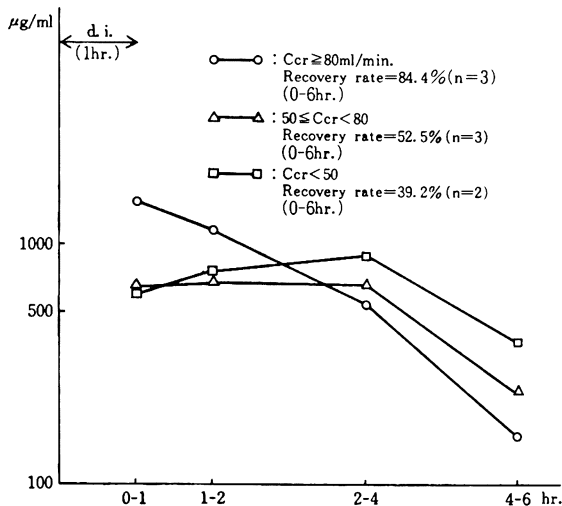
Proteus mirabilis ATCC 21100 を検定菌とする薄層カップ法で行い、標準曲線の作製には血中濃度では人血清を、尿中濃度では pH 7.0, 0.1 M リン酸塩緩衝液を使用した。

2. 成績

1) 血中濃度 (Fig. 8)

正常腎機能群では点滴終了時に最高濃度が保たれて平

Fig. 9 Urinary levels after drip infusion of CMX 500 mg in patient with various renal dysfunction



均15.1 µg/mlを示し、半減期は平均0.82時間であったが、軽度腎機能障害群では最高濃度は27.8 µg/ml、半減期は1.14時間、中等度腎機能障害群では最高濃度28.5 µg/ml、半減期は1.3時間となり、腎機能低下にもなって半減期の延長がみられた。

2) 尿中濃度と尿中排泄率 (Fig. 9)

尿中濃度は正常腎機能群では点滴終了後1時間に平均1,530 µg/mlの高い濃度を示し、6時間までの尿中排泄率も平均84.4%と良好であった。軽度腎機能障害群では点滴開始後1～2時間が平均710 µg/ml、6時間の尿中排泄率は52.5%、また中等度腎機能障害群では点滴開始後2～4時間が平均890 µg/ml、6時間の尿中排泄率は39.2%となり、腎機能の低下にもない排泄遅延が認められた。

V. 考 按

複雑性尿路感染症の起炎菌として、従来のセファロスポリン系抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌の分離頻度の増加がみられる^{5,6)}。Cephalothin, Ceftezole, Cefazolinなどの合成セファロスポリンはインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などに対する抗菌力はほとんどない。今回使用したCMXは合成セファロスポリン系抗生物質で、β-lactamaseに対する安定性が高く、多剤耐性菌を含めて多くの菌種に強い抗菌力を示すといわれている¹⁾。

臨床効果は単独感染では有効率80%、混合感染の有効

率は66.7%で総合臨床効果は77.8%と満足すべき治療効果を得た。

細菌学的効果の検討では全分離菌20株中17株(85%)に消失がみられ、その抗菌力も *E. coli*, *Serratia* に関してはCEZよりも数段階優れていた。

吸収および排泄面では正常腎機能群に比較して腎機能障害例においては血中濃度半減期の延長と尿中排泄率の低下がみられた。

以上の点から本剤が *E. coli* はもとより、今日複雑性尿路感染症の起炎菌として注目されている *Serratia* に対して従来のセファロスポリン剤よりもはるかに強い抗菌力を有し、その尿中排泄率も良好であり、さらに副作用も少ないことより臨床的には有効な抗菌剤と考えられた。

文 献

- 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
- TSUCHIYA, K.; M. KONDO, Y. KITA, I. YAMAZAKI, T. FUGONO, S. GOTO, M. OGAWA, A. TSUJI & K. KUWAHARA: SCE-1365, a new cephalosporin: *In vivo* antibacterial activities and fates in experimental animals. *Current Chemotherapy & Infectious Disease* 1: 266~269, 1980

- 3) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 (2) : 324~341, 1980
 4) 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
 5) 大越正秋, 河村信夫, 他 : 最近のグラム陰性桿菌に関する統計。Chemotherapy 25 : 480~491, 1977
 6) 三方律治, 本間之夫, 他 : セラチアによる尿路感染症の臨床的検討。臨泌 34 : 743~747, 1980

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

AKIHIRO YASUKAWA, YASUSUKE HATAJI,
 MOTOHIRO HUIII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

TETSUO MUROMOTO, TAKASHI KUME and MITSURU FUKUSHIGE
 Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital

Fundamental and clinical studies were made on cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new cephalosporin antibiotic.

As for cefmenoxime's clinical effects, it was administered to 18 cases of complicated urinary tract infections, and its effect against pyuria was 61%. As for its bacteriological effect, 17 strains were eradicated in a total of 20 clinically isolated strains; (85%). In the overall clinical effect, the effectiveness rate was 77.8%. Cefmenoxime's antibacterial activity against clinically isolated strains was compared with those of cefazolin and gentamicin. MIC of cefmenoxime against *Escherichia coli* had its peak at 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and under, when the inoculum size was $10^6/\text{ml}$. Against *Pseudomonas aeruginosa*, the peak was at 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and against *Serratia*, the peak was at 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$. When compared in MIC, cefmenoxime was several notches superior to cefazolin, but against *Pseudomonas aeruginosa*, it was a little inferior to gentamicin. As for absorption and excretion of cefmenoxime, elongation of half-life of blood concentration and drop in urinary excretion were observed in cases of lowered renal functions, in comparison with normal renal function group.