

尿路感染症における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的、臨床的検討

川島尚志・大井好忠・後藤俊弘・小島道夫・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知節夫・坂本日朗・新村研二

鹿児島市立病院泌尿器科

永田進一・陳英輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

新しい合成 Cephalosporin 剤である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について基礎的、臨床的検討をおこなった。*Escherichia coli* にたいする本剤の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に $10^8/\text{ml}$ 接種で 53.7%, $10^6/\text{ml}$ 接種で 63% 分布し、抗菌力が極めてつよいことが判明した。*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* に対する抗菌力もすぐれた結果がえられた。しかし *Serratia marcescens* では $10^8/\text{ml}$ 接種では $12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみとめられた。*Pseudomonas aeruginosa* にたいする抗菌力は Sulbenicillin と大差なかった。

健康成人 3 名に cross over 法で本剤 0.5 g, 1 g を one shot 静注した血清中濃度のピーク値は 5 分後にえられ、それぞれ 64, 113 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 69%, 70.1% であった。

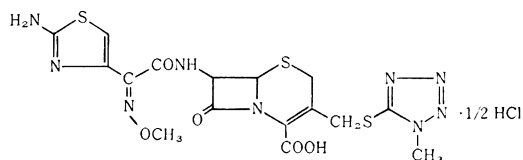
32 例の慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を 1 日量 1 g, 2 g, 5 日間静注投与した総合臨床効果は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版) より、有効率 81.3% であった。そのうち 1 例に一過性嘔気をもてめたが、他に自覚的に副作用はみとめなかった。

I. はじめに

Cephalothin (CET) をはじめ Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephacetrile (CEC), Ceftezole (CTZ) などは 1960 年代に開発され、現在広く臨床に用いられている注射用 Cephalosporin (CEPs) 剤は多くの細菌が産生する β -lactamase のために耐性化しているのが現状である。1976~1977 年にかけて開発された最近臨床に使用されはじめた Cefoxitin (CFX)¹⁾, Cefmetazole (CMZ)²⁾ は 7 位に methoxy 基をもつ Cephamycin 系薬剤であり、Cefotiam (CTM)³⁾, Cefamandole (CMD)⁴⁾ もいわゆる初代の CEPs 剤が無効であった一部の菌種にたいしても、ともに有効であり、 β -lactamase にたいして抵抗性があることが知られている。たしかに第二世代と呼ばれるこれらの CEPs 剤では抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増強ははかられたが、決して充分とはいえない。しかしその後開発されたいわゆる第三世代に属する Cefotaxime (CTX)⁵⁾, Cefoperazone (CPZ)⁶⁾, Ceftizoxime (CZX)⁷⁾ ならびに 7-ACA の 1 位の S が O で置換された Oxacephem 系抗生物質 (6059-S)⁸⁾ では抗菌力、抗菌スペクトルともに画期的にすぐれた特性を示す

にいった。武田薬品工業が開発した新しい合成 CEPs 剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) もこれら第三世代の CEPs 剤に属するものと考えられるので、試験管内抗菌力、吸・排の測定および尿路感染症にたいする臨床的検討をおこなった。本剤の構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of CMX

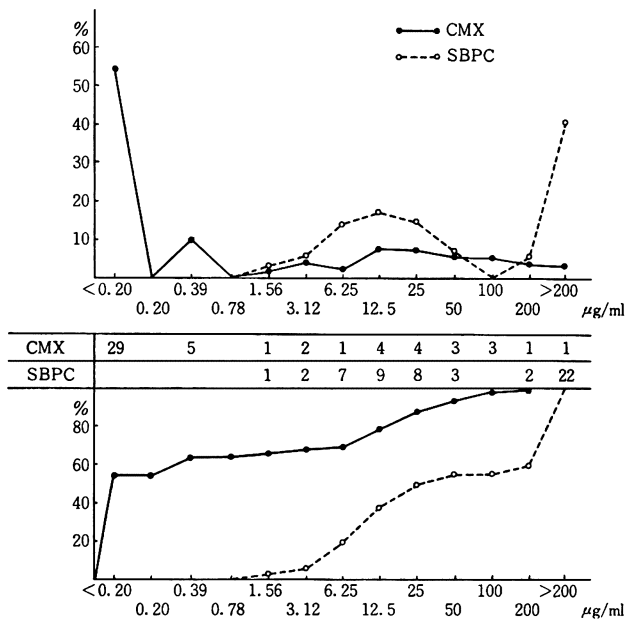


II. 試験方法

1. 試験管内抗菌力

教室保存の尿路感染症患者から分離した *Escherichia coli* 54 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Proteus vulgaris* 27 株および *Pseudomonas aeruginosa* 47 株, 計 182 株を用いた。*E. coli* と *P. aeruginosa* では本剤と Sulbenicillin (SBPC), *K.*

Fig. 2 Susceptibility of 54 strains of *E. coli* to CMX and SBPC (10^8)



pneumoniae, *S. marcescens* と *P. vulgaris* に対しては CEZ との MIC を比較検討した。Trypticase soy broth (栄研) で 37°C —夜培養したものを $10^8/\text{ml}$ と 100 倍希釈して $10^6/\text{ml}$ 液とし、日本化学療法学会標準法により、既知濃度を含有する Heart infusion agar (栄研, pH 7.0) にプランターを用いて接種し、 37°C , 20 時間培養後に判定をおこなった。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

健康成人 3 名に本剤 0.5 g を one shot 静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血した。48 時間後に同一健康成人 3 名に 1 g 静注し cross over した。検体は採血後ただちに遠沈し、血清に分離したのち、 -20°C の deep freezer に保存した。採尿は 2, 4, 6 時間後におこない、尿量を正確に測定した後その一部を deep freezer に保存した。本剤の濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする Agar well method でおこなった。血清はモニターール I (デイド, 米国) を、尿は PBP (pH 7.0) を希釈液として標準曲線を作成した。

3. 臨床的検討

UTI 薬効評価基準 (第 2 版) の患者条件に合致する慢性複雑性尿路感染症 32 例にたいして、本剤 1 日 1 ~ 2 g を朝夕 2 回に分割して、5 日間静注投与した。判定は同基準によった。

III. 成績

1. 試験管内抗菌力

E. coli にたいし本剤は $10^8/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$ 接種で $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下におおの 53.7%, 63.0% が分布し、抗菌力が極めてつよいことを示した。しかし $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が $10^8/\text{ml}$ 接種で 5 株 (9.3%), $10^6/\text{ml}$ 接種で 1 株 (1.9%) みとめられた。SBPC は $10^8/\text{ml}$ 接種で $200 \mu\text{g/ml}$ 以上に 22 株 (40.7%), $12.5 \mu\text{g/ml}$ に 9 株 (16.7%) が分布し二峰性分布を示した。 $10^6/\text{ml}$ 接種では約 1 段階感性側へ移行したが、両薬剤間の抗菌力の差は歴然としている (Fig. 2, 3)。

K. pneumoniae にたいする本剤の抗菌力は *E. coli* と比べるとやや弱い印象であり、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に $10^8/\text{ml}$ 接種で 3 株 (11.1%), $10^6/\text{ml}$ 接種で 9 株 (33.3%) 分布したが、とくに $10^8/\text{ml}$ 接種ではその他の株は $3.12 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布した。しかし $10^6/\text{ml}$ 接種ではすべての株が $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 4, 5)。CEZ では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が $10^8/\text{ml}$ 接種で 25 株 (92.6%), $10^6/\text{ml}$ 接種で 17 株 (63%) みとめられた。

S. marcescens にたいする CEZ の抗菌力は $10^8/\text{ml}$ 接種では全株が $200 \mu\text{g/ml}$ 以上、 $10^6/\text{ml}$ 接種では全株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。本剤でも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株

Fig. 3 Susceptibility of 54 strains of *E. coli* to CMX and SBPC (10⁶)

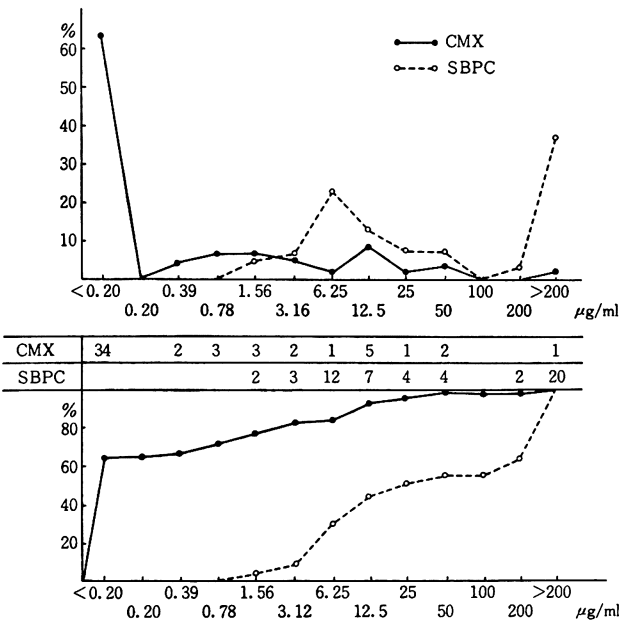


Fig. 4 Susceptibility of 27 strains of *K. pneumoniae* to CMX and CEZ (10⁸)

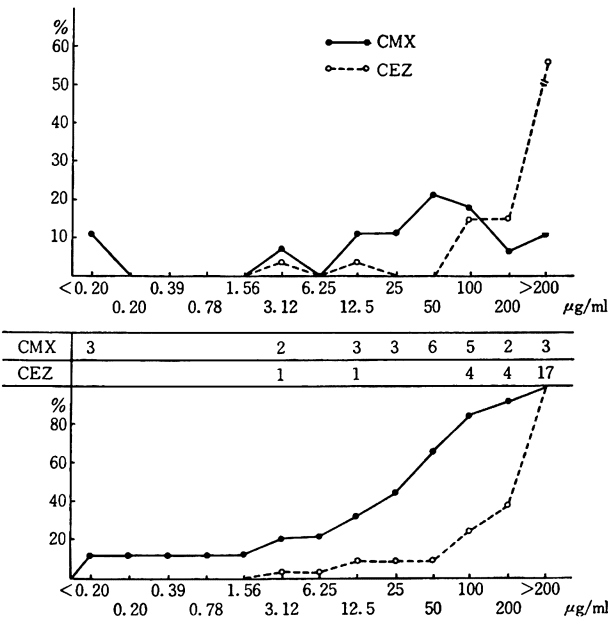
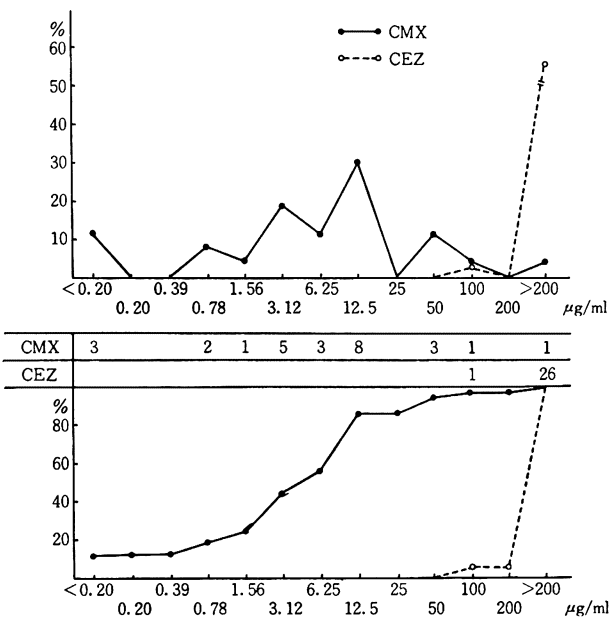


Fig. 7 Susceptibility of 27 strains of *S. marcescens* to CMX and CEZ (10^6)



が 10^8 /ml 接種で 20 株 (74.1%), 10^6 /ml 接種で 2 株 (7.4%) みとめられた (Fig. 6, 7)。 10^8 /ml 接種では感受性株は少ないが, 接種菌が少なくなると $12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみとめられ, $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に 22 株 (81.5%) が分布した。

P. vulgaris にたいする本剤ならびに CEZ の MIC の測定成績は 10^6 /ml 接種群のみであるが, 本剤は感性側に, CEZ は耐性側に偏った分布をしめた。Fig. 8 のように, CEZ では 21 株 (77.8%) が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり, 本剤では 19 株 (70.4%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の高度感性株が 14 株 (51.9%) にみとめられた。

P. aeruginosa 47 株にたいする本剤の MIC は 10^8 /ml 接種で $100 \mu\text{g/ml}$ に, 10^6 /ml 接種で $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有しており, SBPC に比較して 10^8 /ml では 1 段階劣るが, 10^6 /ml 接種では逆に 1 段階すぐれた成績を示した (Fig. 9, 10)。

感受性相関をみると *E. coli* にたいして本剤が明らかに SBPC よりもすぐれた抗菌力をもっていることが判るが, 本剤よりも SBPC の方が感性であるものが 10^8 /ml 接種で 4 株 (7.4%), 10^6 /ml 接種で 2 株 (3.7%) にみとめられた (Fig. 11, 12)。*P. aeruginosa* にたい

する両薬剤の感受性相関は感受性分布をよく反映しており, 10^8 /ml 接種では SBPC にたいして $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の株で本剤に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものが 10 株 (21.3%), 本剤に $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性で SBPC に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性のものが 5 株 (10.6%) にみとめられた。この関係は 10^6 /ml 接種では逆転した (Fig. 13, 14)。*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* にたいする感受性相関は本剤と CEZ の感受性をそのまま反映しており, 両剤の感受性が全く相関するものが極めて少数みとめられる以外, 3 菌種のほとんどの菌株では本剤の方がより感性であり, CEZ 感性で本剤耐性の菌株は全くみとめられなかった (Fig. 15~19)。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

本剤 0.5 g , 1 g one shot 静注後のおの 5 分目に $64 \mu\text{g/ml}$, $113 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度ピーク値がえられ, 以後比較的急速に減衰した。Fig. 20 のように, 0.5 g 投与で 15 分後 $33 \mu\text{g/ml}$, 30 分後 $15 \mu\text{g/ml}$, 1 時間後 $6 \mu\text{g/ml}$ と減衰し, 4 時間後には $0.3 \mu\text{g/ml}$ となった。 1 g 投与でも同様の減衰を示したが, dose response がみとめられ, 6 時間後には $1 \mu\text{g/ml}$ 以下となった。

0.5 g , 1 g one shot 静注後の尿中への排泄はおの最初の 2 時間に 301 mg (60.2%), 571 mg (57.1%)

Fig. 8 Susceptibility of 27 strains of *P. vulgaris* to CMX and CEZ (10^6)

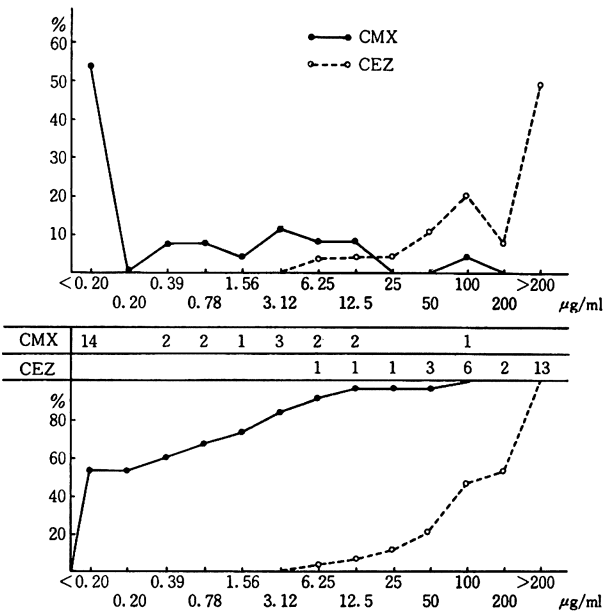


Fig. 9 Susceptibility of 47 strains of *P. aeruginosa* to CMX and SBPC (10^8)

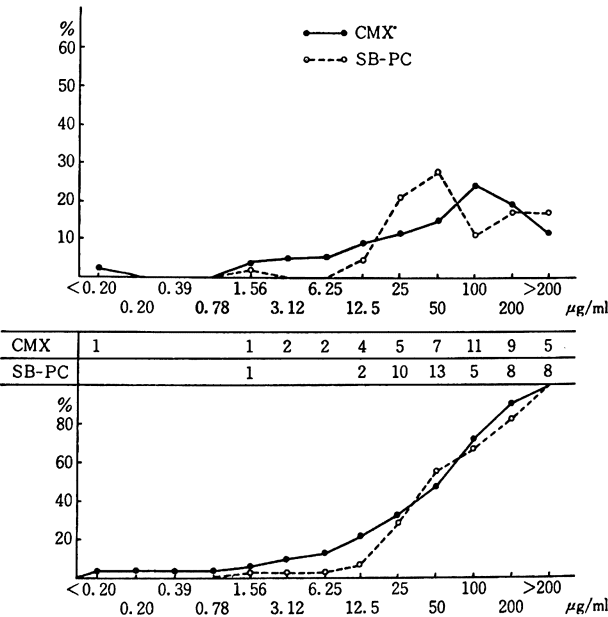


Fig. 10 Susceptibility of 47 strains of *P. aeruginosa* to CMX and SBPC (10⁶)

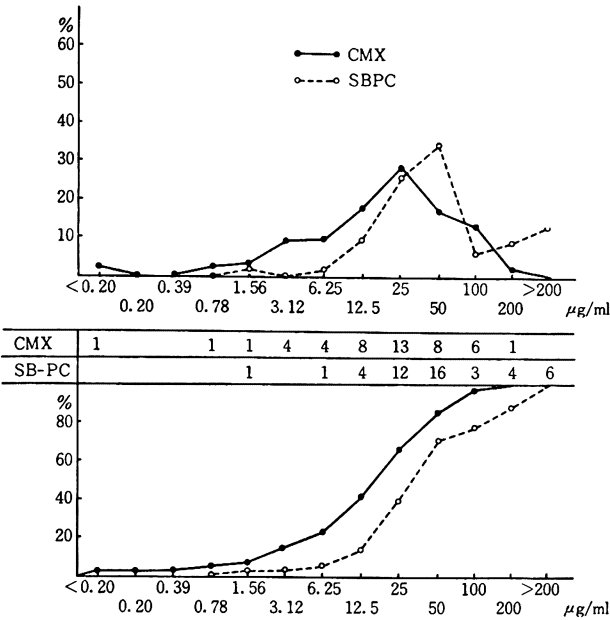


Fig. 11 Correlogram between CMX and SBPC *E. coli* 54 strains (10⁸)

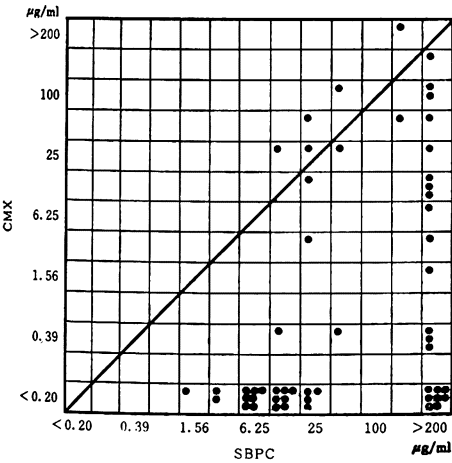
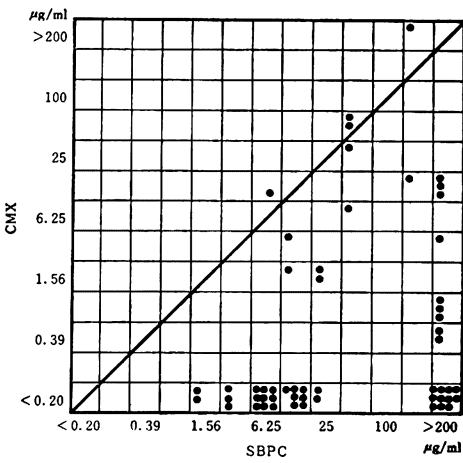


Fig. 12 Correlogram between CMX and SBPC *E. coli* 54 strains (10⁶)



とかなり大量に排泄され、6 時間までの尿中排泄量、回収率は0.5 g 投与群で345 mg, 69.0%, 1 g 投与群で701 mg, 70.1%であった。また尿中最高濃度は最初の2 時間にえられ、0.5 g, 1 g 静注群の平均値でおおの 1,453 μg/ml, 2,958 μg/ml と極めて高い値がえられた (Fig.

21)。しかし血中濃度の早い減衰を反映して、4 ~ 6 時間の尿中濃度は0.5 g 投与群で22 μg/ml, 1 g 投与群で80 μg/ml となった。

3. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症32例にたいして本剤を投与した

Fig. 13 Correlogram between CMX and SBPC
P. aeruginosa 47 strains (10^8)

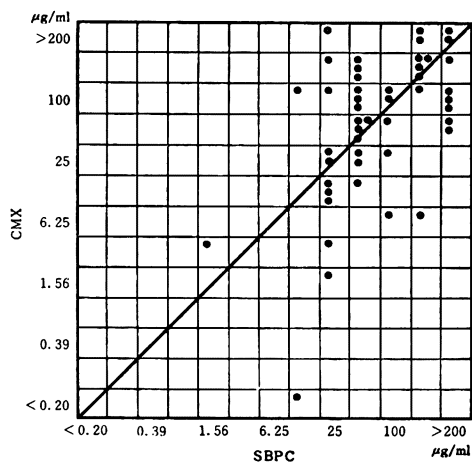


Fig. 14 Correlogram between CMX and SBPC
P. aeruginosa 47 strains (10^6)

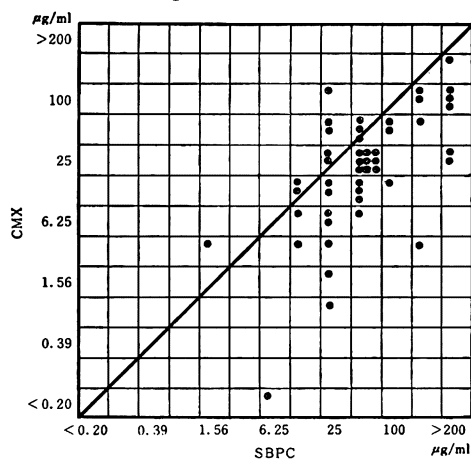


Fig. 15 Correlogram between CMX and CEZ
K. pneumoniae 27 strains (10^8)

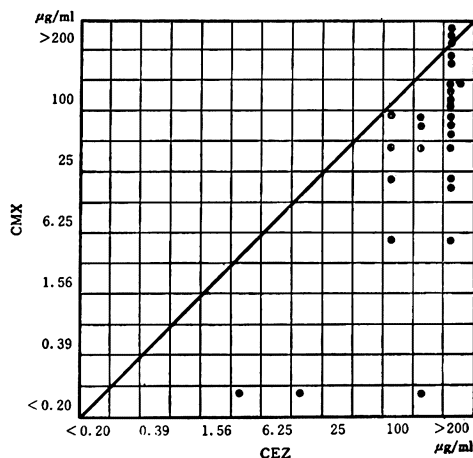


Fig. 16 Correlogram between CMX and CEZ
K. pneumoniae 27 strains (10^6)

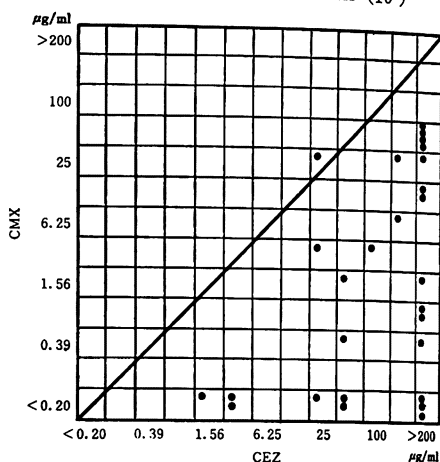


Fig. 17 Correlogram between CMX and CEZ
P. vulgaris 27 strains (10^6)

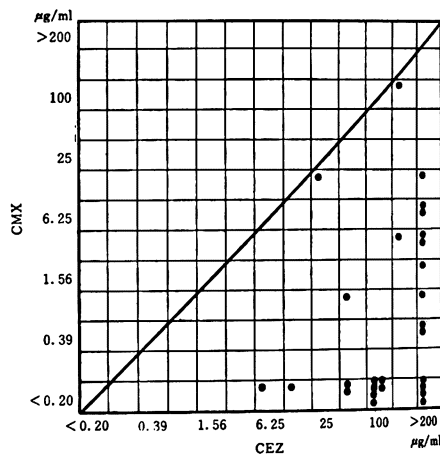


Fig. 18 Correlogram between CMX and CEZ
S. marcescens 27 strains (10^8)

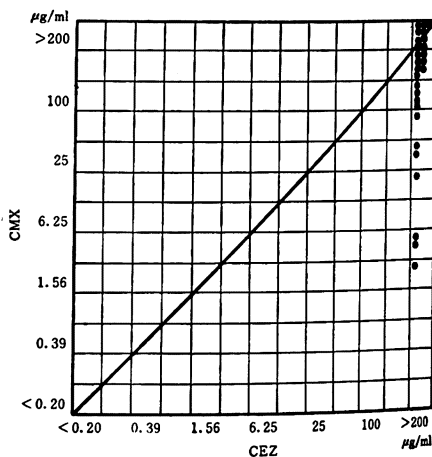


Fig. 19 Correlogram between CMX and CEZ
S. marcescens 27 strains (10⁶)

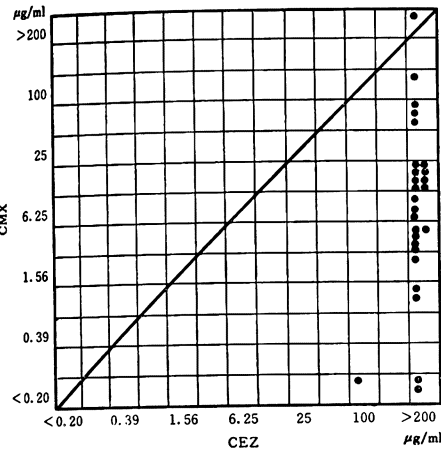
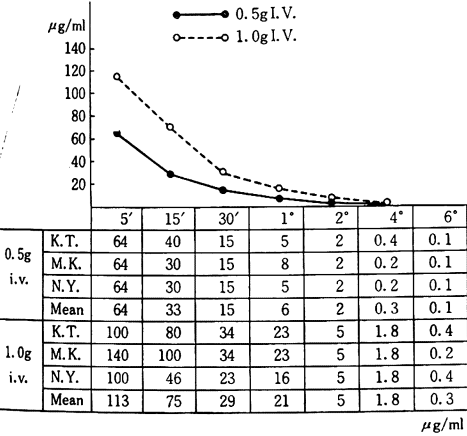
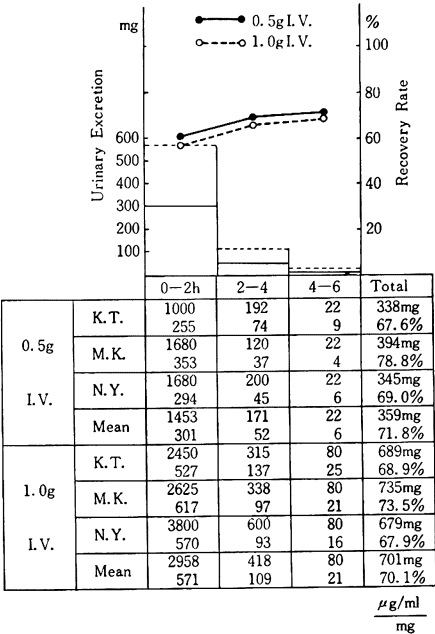


Fig. 20 Serum level of CMX (i.v.)
Agar well method
P. mirabilis ATCC 21100
n=3



		5'	15'	30'	1*	2*	4*	6*
0.5g i.v.	K.T.	64	40	15	5	2	0.4	0.1
	M.K.	64	30	15	8	2	0.2	0.1
	N.Y.	64	30	15	5	2	0.2	0.1
	Mean	64	33	15	6	2	0.3	0.1
1.0g i.v.	K.T.	100	80	34	23	5	1.8	0.4
	M.K.	140	100	34	23	5	1.8	0.2
	N.Y.	100	46	23	16	5	1.8	0.4
	Mean	113	75	29	21	5	1.8	0.3

Fig. 21 Urinary excretion of CMX
Agar well method
P. mirabilis ATCC 21100
n=3



		0-2h	2-4	4-6	Total
0.5g I.V.	K.T.	1000 255	192 74	22 9	338mg 67.6%
	M.K.	1680 353	120 37	22 4	394mg 78.8%
	N.Y.	1680 294	200 45	22 6	345mg 69.0%
	Mean	1453 301	171 52	22 6	359mg 71.8%
1.0g I.V.	K.T.	2450 527	315 137	80 25	689mg 68.9%
	M.K.	2625 617	338 97	80 21	735mg 73.5%
	N.Y.	3800 570	600 93	80 16	679mg 67.9%
	Mean	2958 571	418 109	80 21	701mg 70.1%

細菌学的検討では Table 4 のように除菌率が100%であったのは *Streptococcus faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, その他のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌であった。*S. marcescens* は10株中9株 (90%), *P. vulgaris* は5株中4株 (80%) 除菌されたが, *P. aeruginosa* にたいする除菌効果は5株中2株 (40%) と劣った。本剤投与後に出現した細菌は5株みとめられ, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* 各1株などであった。

本剤投与による自覚的副作用は, 症例30の1例にのみ確認された。26歳女子であり, 腎結石を基礎疾患とする腎盂腎炎に注射後一過性の嘔気がみられたが, 治療は継続できた。

末梢血, 血液生化学的検討では本剤によると思われる異常値は経験されなかった (Fig. 22)。血清クレアチニンが上昇 (異常→異常) した1例では BUN の上昇はみられなかった。

IV. 考 察

緒言でのべたように CEPs 剤の開発が画期的となった

治療成績は著効7例, 有効19例, 無効6例で, 総合臨床効果は有効率 81.3%であった (Table 1, 2)。群別構成では単独感染の1群 (カテーテル留置群) と4群 (下部尿路感染症) の症例が多く, 他群の患者数が少なくやや偏っているが, 単独感染群では29例中25例 (86.2%), 混合感染群では3例中1例 (33.3%) の有効率であった。群別有効率では, 2, 3, 4 群の10例は全例有効であり, 1群は19例中15例 (78.9%) の有効率であった (Table 3)。

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

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Dosage	Bacteria isolated	Judgement by U.T.I. criteria			Side effect
									Symp- toms	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	M.H.	69	m		C.C.C. BPH	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷ GNF 10 ⁶	— —	++ ±	Moderate	—
2	S.H.	86	m	60	C.C.C. BPH	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶ (—)	— —	+++ +	Moderate	—
3	K.T.	43	f	55	C.C.C. V-V fistula	G-1	1 g × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ (—)	— —	++ —	Excellent	—
4	S.U.	74	m	43	C.C.C. PC	G-1	1 g × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>P. vulgaris</i> 10 ²	— —	+++ +	Moderate	—
5	H.I.	64	m	55	C.C.C. BPH	G-1	2 g × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ (—)	— —	+ +	Moderate	—
6	F.K.	51	m	53	C.C.C. BT	G-4	2 g × 5	GNF 10 ⁷ (—)	— —	+ ±	Moderate	—
7	S.H.	61	m		C.C.P. left ureter stone	G-4	2 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷ (—)	— —	++ ±	Moderate	—
8	S.U.	70	m	51	C.C.P. U-C stomy	G-5	2 g × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ (—)	— —	++ ±	Moderate	—
9	T.Y.	57	m	72	C.C.C. BPH	G-1	1 g × 5	GNF 10 ⁴ (—)	— —	+ ±	Moderate	—
10	M.O.	75	m	50	C.C.P. U-C stomy	G-1	1 g × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ (—)	— —	+ ±	Moderate	—
11	K.N.	65	m	60	C.C.C. BPH	G-4	1 g × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ (—)	— —	+ —	Excellent	—
12	A.H.	78	m	38	BPH	G-4	1 g × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ GNF 10 ⁴	De- creased	Re- placed	Moderate	—
13	Y.Y.	62	m		BPH	G-4	1 g × 5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁷ (—)	Un- changed	Elimi- nated	Moderate	—
14	S.K.	79	m	52	Bladder neck control	G-4	1 g × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ (—)	Cleared	Elimi- nated	Excellent	—
15	T.N.	75	m		Neurogenic bladder	G-5	1 g × 5	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 10 ³	De- creased	Un- changed	Poor	—
16	S.T.	88	m	45	BPH	G-1	1 g × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	De- creased	Un- changed	Poor	—

Table 1 Clinical summary of chronic complicated U.T.I. cases treated with CMX (2)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Dosage	Bacteria isolated	Judgement by U.T.I. criteria			Side effect
									Symp- toms	Pyuria	Overall clinical efficacy	
17	S. I.	69	m		Urethral stenosis	G-1	1 g × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>Proteus</i> spp. 10 ⁵	Un- changed	Re- placed	Poor	—
18	H.N.	69	m		BPH	G-1	2 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
19	M.Y.	67	m		Uretercutane- stomy	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
20	S.S.	67	m		BT	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
21	H.N.	65	m		BPH	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁴ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
22	I.E.	27	f	40	Ileocystoplasty	G-3	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
23	T.O.	74	m		BPH	G-1	1 g × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴ (—)	De- creased	Elimi- nated	Moderate	—
24	K.N.	55	m	42	Ileum conduit stone	G-6	1 g × 5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>Citrobacter</i> 10 ² <i>Klebsiella</i> 10 ⁴	Un- changed	Re- placed	Poor	—
25	M.T.	65	f		Chyluria	G-4	2 g × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ <i>E. coli</i> 10 ⁷ (—)	Cleared	Elimi- nated	Excellent	—
26	K. I.	81	m	63	BPH	G-2	1 g × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (—)	Un- changed	Elimi- nated	Moderate	—
27	H. I.	45	m	42	C.C.C. Bladder stone	G-1	1 g × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ <i>Serratia</i> 10 ⁵	— —	++ +	Poor	—
28	R.T.	49	m	45	C.C.P. Renal stone	G-1	1 g × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	— —	++ ++	Poor	—
29	T.K.	62	m	55	C.C.C. Renal tumor	G-1	1 g × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ (—)	— —	++ —	Excellent	—
30	S.M.	26	f	45	C.C.P. Renal stone	G-3	1 g × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶ (—)	— —	+ —	Excellent	Nau- sea
31	S.O.	72	m	55	C.C.C. Bladder tumor	G-1	1 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>Serratia</i> 3 × 10 ²	— —	+ —	Moderate	—
32	A.S.	69	m	40	C.C.P. Bladder tumor	G-1	2 g × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁸ (—)	+ —	++ —	Excellent	—

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

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	10	5	22(68.8%)
Suppressed	1	1		2(6.3%)
Replaced		2	3	5(15.6%)
Unchanged		2	1	3(9.4%)
Efficacy on pyuria	8(25.0%)	15(46.9%)	9(28.1%)	Case total 32
Excellent	7 (21.9%)		Overall effectiveness rate 26/32 (81.3%)	
Moderate	19 (59.4%)			
Poor (of failed)	6 (18.8%)			

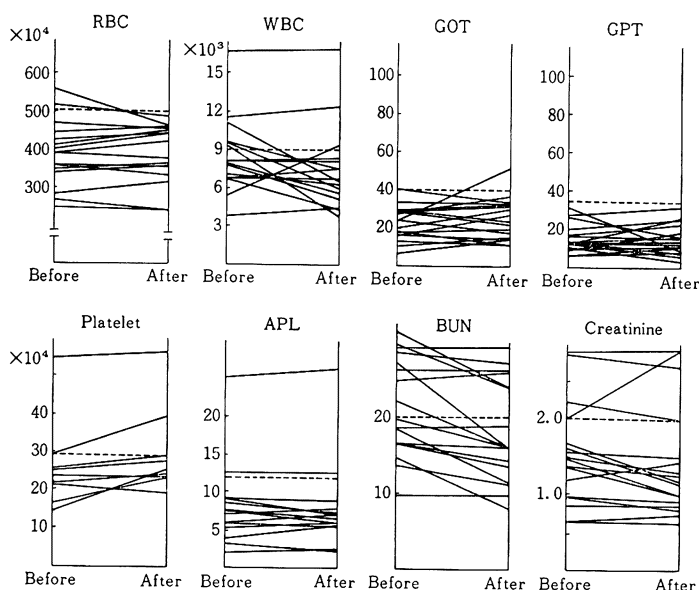
Table 3 Overall clinical efficacy of CMX classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st gr (Indwelling catheter)	19	59.4%	3	12	4	78.9%
	2nd gr (Post prostatectomy)	1	3.1%		1		100%
	3rd gr (Upper U.T.I.)	2	6.3%	1	1		100%
	4th gr (Lower U.T.I.)	7	21.9%	3	4		100%
	Sub total	29	90.6%	7	18	4	86.2%
Mixed infection	5th gr (Indwelling catheter)	2	6.3%		1	1	50%
	6th gr (No. indwelling cathe.)	1	3.1%			1	0%
	Sub total	3	9.4%		1	2	33.3%
Total		32	100%	7	19	6	81.3%

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>Escherichia coli</i>	2	2 (100%)	0	
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)	0	
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50%)	1	
<i>Enterobacter</i>	4	4 (100%)	0	1
<i>Serratia</i>	10	9 (90%)	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3 (100%)	0	
<i>Proteus vulgaris</i>	5	4 (80%)	1	1
<i>Proteus</i> spp.				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2 (40%)	3	2
GNF	2	2 (100%)	0	
Total	36	30(83.3%)	6	5

Fig. 22 Laboratory test before and after treatment with CMX



理由として、CEPs 剤の作用機序が次第に解明されるようになったこと、作用点が細胞壁にあり宿主細胞に障害を与えないこと、構造式をかなり人為的に変更しうる工業的技術が進歩したことなどがあげられる。第二世代以降の CEPs 剤は β -lactamase に極めて抵抗性をもち、各種細菌にたいする抗菌力はつよく、抗菌スペクトルも拡大されてきた。とくに従来の CEPs 剤では無効であった *Serratia*, *P. aeruginosa*, インドール陽性 *Proteus* にたいしても有効な CEPs 剤が出現するにいたった。本剤は *E. coli* にたいして SBPC に比し桁ちがいの抗菌力を有し、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* にたいしても CEZ よりはるかにすぐれた抗菌力を示した。このように本剤はグラム陰性桿菌にたいする抗菌力が従来の CEPs 剤に比し増強され、とりわけ *E. coli* にたいする抗菌力の強さは特筆に値する。10⁸/ml 接種で本剤によって 0.20 μ g/ml 以下の濃度で 53.7%, 10⁶/ml 接種で 63% の菌株の発育が阻止された。本剤とはほぼ同時期に開発され、ほぼ同等の抗菌活性、抗菌スペクトルをもつ薬剤の *E. coli* にたいする MIC を比較すると、10⁸/ml 接種で 0.2 μ g/ml 以下の MIC を示す菌株は教室の成績では CZX⁷⁾ 86.7%, CTX⁵⁾ 55.6%, CTM³⁾ 53.3%, 6059-S⁸⁾ 14.8%, CPZ⁶⁾ 0% であり、CTX, CTM とほぼ匹敵した。一方、第一世代の CEPs 剤で最も抗菌力がつよい CEZ の *E. coli* にたいする MIC

は 10⁸/ml 接種で 12.5 μ g/ml にピークを有し、100 μ g/ml 以上の耐性株は 37% にもみられる。また 10⁶/ml 接種でも 0.20 μ g/ml 以下の感受性株は 1 株もみられない⁵⁾。*K. pneumoniae* にたいする抗菌力も 10⁶/ml 接種では極めてすぐれたものであった。従来の第一世代の CEPs 剤では耐性菌が多くみられた *P. vulgaris* にたいする感受性も本剤は 10⁸/ml 接種で 0.20 μ g/ml 以下の驚異的な感受性株が 14 株 (51.9%) みとめられ、MIC 100 μ g/ml の 1 株を除き残り全株が 12.5 μ g/ml 以下に分布していた。*S. marcescens* にたいしては本剤は 10⁸/ml, 10⁶/ml の接種量でもおのおの 25 μ g/ml, 12.5 μ g/ml にピークをもつまでに至っている。ちなみにいわゆる第二世代の CEPs 剤である CMZ²⁾, CFX¹⁾, CMD⁴⁾ の本菌にたいする MIC は 10⁶/ml 接種で 25 μ g/ml 以下におのおの 24%, 12%, 2% に分布している。*S. marcescens*, *P. vulgaris* にたいする本剤の抗菌力はこのように画期的なものであるが、これは本剤がこれらの菌株から産生される β -lactamase にたいしてつよい抵抗性をもつためと考えられる。最近 β -lactam 抗生剤の耐性獲得の機序、抗菌スペクトル拡大の機序に関する新しい知見が次々と発表されている。大井ら⁹⁾ は尿路感染症患者から分離された GNB 37 株の検討で、Ampicillin (ABPC) のこれら菌株にたいする MIC は β -lactamase 非産生株が最も小さく、次いで PCase 産生株または CEPase 産生株であ

り、両酵素産生株はさらに大きな MIC を示すと報告している。一方、高乗ら¹⁰⁾は R-plasmid 由来の ABPC 耐性 *E. coli* が Carbenicillin (CBPC) にたいして高度耐性である理由は β -lactamase による不活性化に起因するものではなく、CBPC の細胞外膜透過能が低いためであることを実験的に証明している。一方、*P. aeruginosa* にも有効な PC 剤、CEPs 剤が開発されてきたが、これらの薬剤が抗菌力を拡大しえた主な理由として、細胞外膜透過性が高められたことが考えられている。本剤の *P. aeruginosa* にたいする抗菌力は 10^8 /ml 接種で SBPC より 1 段階劣り、 10^6 /ml 接種で若干まさる成績であるが、本剤の外膜透過性と抗緑膿菌作用とは関連が深いものと思われた。

Penicillin binding protein (PBP) の研究は、本物質の分離、精製、酵素反応の機構についても生化学分野において目ざましい成果がみられている。PBP の細菌細胞膜にたいする作用機序も欠損変異株を使って遺伝学的に研究解明されてきている¹¹⁾。PBP は細胞壁の peptidoglycan 形成における架橋反応にかかわる酵素である。 β -lactam 抗生剤は PBP に特異的に結合することによってその酵素活性を阻害すると考えられている。最もつよい致死作用標的は PBP 1Bs であり、この polypeptide 鎖を構成している peptidoglycan transglycosylase 部分と peptidoglycan transpeptidase 部分のうち後者に特異的に阻害作用をあらわすといわれている¹¹⁾。現在抗生物質の PBP にたいする affinity の測定は、被検対象となる無標識の抗生物質と ¹⁴C-標識ペニシリン G との competition 法によっている。本剤は PBP 1(1A, 1Bs), 2 および 3 にたいして affinity を示し、とくに 3 にたいしてつよい affinity を有することが示唆されている。

本剤の血中濃度は 0.5 g, 1 g one shot 静注 5 分後にそれぞれ 64 μ g/ml, 113 μ g/ml, 15 分後に 33 μ g/ml, 75 μ g/ml の高い濃度を示し、dose response がみとめられた。本剤の血中半減期は α 相では 30 分弱と思われ、第三世代の CEPs 剤と比較して血中半減期は CPZ⁶⁾, 6059-S⁸⁾ より遅く、CTX⁵⁾, CZX⁷⁾ とほぼ同等と考えられた。

尿中への排泄は 0.5 g, 1 g 投与でおのおの最初の 2 時間に 1,453 μ g/ml, 2,958 μ g/ml の極めて高い尿中濃度を示し、2~4 時間後においてもおのおの 171 μ g/ml, 418 μ g/ml の尿中濃度がえられた。

教室の角田は動物実験において基礎疾患を有する尿路感染症治療にあたって、十分な治療効果を期待するには、起炎菌の種類によってかなりの違いがみられるものの、*E. coli* では尿中濃度が MIC の数倍、*P. aeruginosa* の場合数 10 倍必要であるとのべている¹³⁾。本剤の優れた抗菌力から考えると、*P. aeruginosa* 以外の尿路

感染症の起炎菌の大半が 0.5 g one shot 静注により、少なくとも注射後 4 時間は bactericidal な damage を与えるものと考えられる。

複雑性尿路感染症を対象とした trial であり、有効率 81.3% の総合臨床効果がえられたことは評価されてよい。尿中細菌の除去率も *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* が 100%, *S. marcescens* 90%, *P. vulgaris* 80% であり、極めてすぐれたものであった。

副作用としては 1 例に一過性の嘔気がみられたが、治療続行可能であった。末梢血、血液生化学的に副作用はみられなかったので、本剤は尿路感染症治療薬剤として十分に評価に堪えるものであると思われる。

文 献

- 1) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592~599, 1978
- 2) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 542~549, 1978
- 3) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-3): 620~628, 1979
- 4) 川島尚志, 後藤俊弘, 大井好忠, 小島道夫, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜 勉: 尿路感染症における Cefamandole の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5): 543~550, 1979
- 5) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 829~838, 1980
- 6) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 768~778, 1980
- 7) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 岡元健一郎: 尿路感染症における Ceftizoxime (FK-749) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 797~811, 1980
- 8) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における 6059-S の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
- 9) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行: 尿路感染症における β -lactamase の基礎的, 臨床的研究。西日泌尿 41: 1055~1068, 1979

- 10) 高乗 仁, 信貴康孝, 西田 実: β -lactamase に安定な β -lactam 系抗生物質のグラム陰性菌に対する外膜透過能の新規評価法。Chemotherapy 28 : 22~25, 1980
- 11) 松橋通生, 野口 浩, 玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質, 理論と実際。Chemotherapy 27 : 827~840, 1979
- 12) 横田 健, 関口玲子, 東 映子: Cefmenoxime (SCE-1365) の各種 β -lactamase およびペニシリン結合タンパク質に対する親和性とその抗菌力との関係。Chemotherapy 投稿中
- 13) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19 : 931~962, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO,
MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
SETSUO ASECHI, NICHIRO SAKAMOTO and KENJI NIIMURA
Division of Urology, Kagoshima City Hospital
SHINICHI NAGATA and CHAN YING FAI
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) is one of the newly synthesized cephalosporins developed at Takeda Chemical Industries. The drug showed surprisingly strong antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* and *Proteus vulgaris*. Susceptibility of the drug against *Pseudomonas aeruginosa* seems to be as same as that of sulbenicillin.

Peak serum level reached to 64 $\mu\text{g/ml}$ and 113 $\mu\text{g/ml}$ respectively 5 minutes after intravenous administration of 0.5 g and 1.0 g of the drug.

The urinary concentration of the drug in the first two hours recorded as high as 1,453 $\mu\text{g/ml}$ and 2,958 $\mu\text{g/ml}$ after the administration, respectively and urinary recovery rate of the drug up to six hours just exceeded 70%.

The drug with 1 and 2 grams per day for 5 days was given to 32 cases with chronic complicated urinary tract infections. According to the criterion recommended by Japanese UTI Committee (2nd report), the result showed excellent in 7 cases, moderate in 19 cases and poor in 6 cases. Then overall clinical effectiveness rate becomes 81.3%.

No adverse subjective side effects have been noticed except a case who complained of transient nausea. No abnormal data were obtained in blood counts and blood chemistry after the administration of the drug.