

耳鼻咽喉科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の 基礎的ならびに臨床的検討

波多野 努・馬場 駿吉・本堂 潤・和田 健二
村井 兼孝・木下 治二・杉山 和子
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

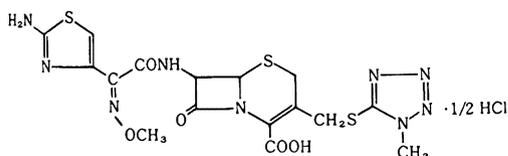
Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の基礎的ならびに臨床的検討を行い下記の結果を得た。

- 1) 抗菌力は Cefazolin に比し、ブドウ球菌ではやや劣るもグラム陰性桿菌でははるかによい成績を得た。
- 2) 扁桃移行濃度は 20~26 mg/kg 静注15分値で 7.83 $\mu\text{g/g}$ と高い値を得た。
- 3) 臨床成績では有効率 91% というよい成績を得た。1 例に GPT の高値を認めた。

I. 緒 言

既存の Cephalosporin 系抗生物質に比し、また先に発表された Cefotiam に比し、抗菌スペクトラムの拡大とより強い β -lactamase 抵抗性をもつ薬剤の開発を目的として武田薬品中央研究所で合成された新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) (Fig. 1) につき今回基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CMX



II. 抗 菌 力

1. 材料ならびに方法

標準菌株 7 株と耳鼻咽喉科感染症由来の菌株につき、日本化学療法学会標準法に準拠し Cefazolin (CEZ) と比較し、その発育阻止濃度 (MIC) を測定した。すなわち増菌用培地にはトリプトソイブイオン (栄研) を、測定用培地には Heart infusion agar (栄研) を使用した。被検菌の接種菌量は 10^8 cells/ml で行い、接種にはマイクロプランターを使用、 37°C 18 時間培養後の菌の発育で判定した。

2. 成績

標準菌株の成績は Table 1 のように示す、*Staphylococ-*

cus aureus FDA 209 P では ≤ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ (以下単位略)、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 でも ≤ 0.20 であり、その他の菌株についても強い抗菌力を示した。

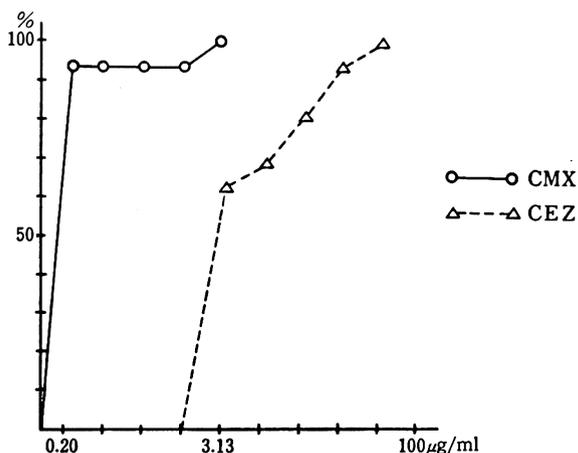
S. aureus 22 株 (Fig. 2) では、CEZ が ≤ 0.20 , 0.39 に 86%, CMX は 0.78, 1.56 に 91% と CEZ に比し約 2 管弱い抗菌力であるが、1.56 で全株の発育を阻止している。

Staphylococcus epidermidis 6 株 (Fig. 3) でも、*S. aureus* 同様 CEZ が ≤ 0.20 に 5 株、0.78 に 1 株であるのに比し、CMX は $\leq 0.20 \sim 1.56$ に分布し、CEZ に比し 1~2 管弱い抗菌力であったが、1.56 で全株の発育を阻止している。

Proteus mirabilis 16 株 (Fig. 4) では、CMX は 3.13 の 1 株を除いて 15 株は ≤ 0.20 であった。CEZ が 3.13~50 に分布するのに比し、はるかによい成績であった。*Proteus vulgaris* は 1 株あり、CMX は ≤ 0.20 , CEZ は

Table 1 MIC of CMX and CEZ
(Standard strains)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CMX	CEZ
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤ 0.2	≤ 0.2
<i>S. aureus</i> Terajima	≤ 0.2	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	≤ 0.2
<i>B. subtilis</i> PCI 219	≤ 0.2	≤ 0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.2	0.78
<i>P. vulgaris</i> MB-838	≤ 0.2	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	>100

Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* to CMX and CEZ (16 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	15				1						
CEZ					10	1	2	2	1		

Table 2 Sensitivity distribution of *E. coli* to CMX and CEZ (3 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	3										
CEZ			1		1	1					

Table 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* sp. to CMX and CEZ (3 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	3										
CEZ			2			1					

100と抗菌力に大きな差がみられた。

Pseudomonas aeruginosa 12株 (Fig. 5) では、CEZ が全株耐性であるのに比し、CMX は6.25~100に7株認め、耐性株は4株であった。

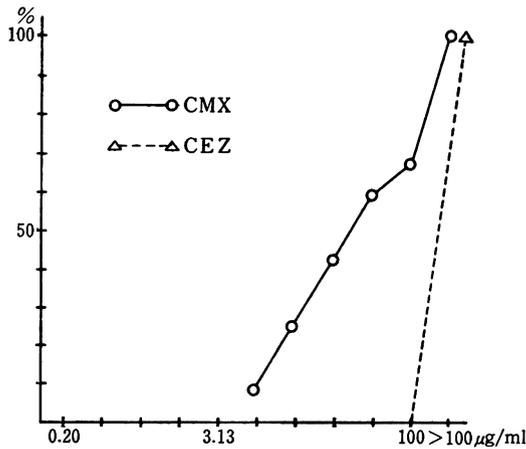
Escherichia coli 3株 (Table 2) では、CMX は ≤ 0.20

に全株、CEZ では0.78, 3.13, 6.25に各1株であった。

Klebsiella sp. 3株 (Table 3) では、CMX は ≤ 0.20 に3株、CEZ では0.78に2株、6.25に1株であった。

CMX の抗菌力は、ブドウ球菌では CEZ に比しやや劣るも、グラム陰性桿菌では CEZ よりはるかに強い抗

Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* to CMX and CEZ (12 strains)



Drug	MIC (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX						1	2	2	2	1	4
CEZ											12

菌力を示した。

III. 血清ならびに組織移行濃度

CMX 1g をソリタ T₃G 500 ml に溶解し、扁桃周囲膿瘍で入院中の患者 K.K. 33歳 男 体重 80 kg に2時間かけて点滴静注し、点滴開始後40分、1時間、2時間、4時間で採血し、血清中の CMX 濃度を測定した。

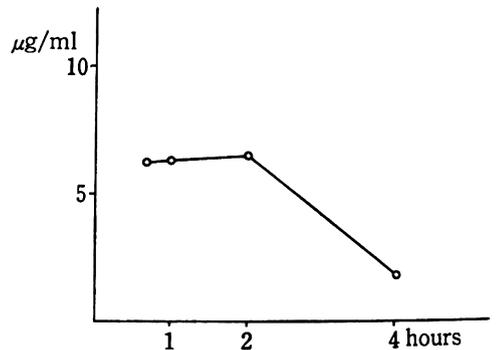
また、手術を目的として入院した3名の患者を対象にし、CMX 20~26 mg/kg を生食 20 ml に溶解し one shot 静注後15分後に採取した扁桃ならびに血清中の濃度を測定した。

扁桃は0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) で3倍希釈後、クボタ製 Insonater Model 200 M で20分間 sonication したものを10,000回転10分間の冷却遠沈を行い、その上清を使用した。濃度測定は、*P. mirabilis* ATCC 21100を検定菌、DST agar を測定用培地とした micro-pore 法¹⁾で行った。検体ならびに原末の希釈は 0.1 M phosphate buffer pH 7.0で行った。

2. 成績

1g を500 ml に溶解して2時間で点滴静注した症例の血清中濃度は (Fig. 6), 40分 6.25 µg/ml (以下単位略),

Fig. 6 Concentration of CMX in serum



CMX (1g) intravenous administration(D.I.)	%		
	1	2	4 hours
K.K. (80kg)	6.25	6.39	1.82 µg/ml

Table 4 Concentration of CMX in serum and tonsil (1/4h.)

Name	Age	Sex	Body weight	Dose total dose (mg/kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)
H. S.	7	m	22	440 20	9.72	5.13
T. B.	9	f	25	660 26	12.92	8.88
K. B.	12	f	33	660 20	19.46	9.49
Mean					14.03	7.83

1時間6.39, 2時間6.54と点滴終了時の2時間でピークを示し, 4時間では1.82と減少している。

扁桃への組織移行濃度は3例で測定し, Table 4に示すように平均7.83 $\mu\text{g/g}$ (以下単位略)であった。同時に採取した血清濃度は平均14.0であった。Tonsil/Serumは0.56で非常に高い値であった。

IV. 臨床成績

耳鼻咽喉科感染症11例に使用した。その内訳は、扁桃周囲膿瘍3例、急性陰窩性扁桃炎3例、急性扁桃炎1例、急性咽頭炎1例、急性喉頭蓋軟骨膜炎1例、慢性化膿性中耳炎急性増悪1例、先天性耳瘻孔化膿性に耳介軟骨膜炎を合併した症例1例であり、男7例、女4例、年齢は16~66歳であった。入院治療したもの4例、入院治療をし経過良好で途中より外来通院にしたもの1例、外来治療6例であった。総投与量は最少3gから最大40gであった。

各症例をTable 5に示した。急性扁桃周囲膿瘍3例では、いずれも初診時に切開を加えているが、1例著効、1例有効、1例やや有効であった。急性陰窩性扁桃炎3例、急性扁桃炎1例は著効、急性咽頭炎1例は有効であった。症例9, 11は症状改善にやや日数を必要としたが、病状の複雑性より考え有効とした。慢性中耳炎急性増悪1例は有効であった。以上11例に対する本剤の臨床効果は、著効5例、有効5例、やや有効1例であり、有効率は91%であった。なお症例3において2g 1日2回投与で10日間、総量40g使用でGPT(16→136)の上昇を認めた。投薬終了後自然に異常値の回復をみた。

V. 考案

CMXは、先に同じく武田薬品工業で合成されたCefotiam同様7位にAminothiazol基をもつ合成セファロスポリン系の抗生物質である。従来のセファロスポリン

系に比し、*Haemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, Indole陽性*Proteus*, *Serratia marcescens*を含むグラム陰性桿菌にまで抗菌スペクトラムが拡大されている。 β -lactamaseに対する抵抗性もCefotiamより強く、Cefotaxime, Cefuroximeと同等である²⁾。

当科で測定したMICの成績では、*S. aureus*, *S. epidermidis*に対してはCEZより2管程劣る抗菌力ではあったが、ともに1.56で全株の発育を阻止しており、決して弱いものではない。

グラム陰性桿菌では、特に*P. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp.では1株を除き ≤ 0.20 で発育を阻止しており、CEZに比しはるかに強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa*では、MICの最小値は6.25であり、100までに12株中の8株を認めずまずの抗菌力を示した。

扁桃移行濃度は3例で測定し、20~26 mg/kg one shot 静注15分後の平均値で血清14.0 $\mu\text{g/ml}$ 、扁桃7.8 $\mu\text{g/g}$ と高い扁桃移行濃度を認めた。この値は筋注後30分で扁桃移行濃度を測定したCefoperazone³⁾, Ceftizoxime⁴⁾, Cefotiam⁵⁾と同等の移行濃度であった。

臨床治験成績では、扁桃の急性炎症症例が多く11例中8例あり7例が著効・有効例で非常によい臨床成績を得た。この成績は先に述べたように、この薬剤の扁桃移行濃度のよさとともに、*S. aureus*, *S. epidermidis*にはCEZよりやや劣るも良好な抗菌力をもつこと、またグラム陰性桿菌である*H. influenzae*に対する抗菌力はCEZが弱いのに比しはるかに強いこと、またグラム陰性桿菌に対する抗菌力が目立つが、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*に対してもCEZよりもはるかに強い抗菌力をもっており²⁾、扁桃の急性炎症の起炎菌となりうる可能性の高い菌種に強い抗菌力をもっていることから納得できる。

1日4g 10日間(総量40g)使用例でGPTの上昇例をみた。この薬剤の主たる排泄経路である腎ならびに肝機能障害に注意を払う必要を感じた。

文 献

- 1) 和田健二：抗生物質の組織移行濃度測定法に関する基礎的研究 —とくに耳鼻咽喉科領域の微量検体における検討—。名市大医誌 29 (4) : 491~511, 1979
- 2) 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

Table 5 Clinical studies of CMX

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage Daily dose	Term (day)	Total dose (g)	Symptoms and progress	Re- sponse	Side effect	Re- marks
1	K. K. 33, m	Peritonsillar abscess	<i>β-Streptococcus</i> (Group A)	1 g × 1 d.i. 2 g × 1 d.i.	2 3	8	Sore throat (+) $\frac{5d.}{-}$ (-) Swelling (++) $\frac{5d.}{-}$ (±) Redness (+) $\frac{5d.}{-}$ (±)	Good	(-)	In- cision
2	T. K. 39, m	Peritonsillar abscess		1 g × 2 d.i. 1 g × 1 d.i. 1 g × 1 i.v.	2 1 4	9	Sore throat (++) $\frac{4d.}{-}$ (-) Swelling (++) $\frac{5d.}{-}$ (-) Redness (+) $\frac{2d.}{-}$ (-)	Excel- lent	(-)	In- cision
3	S. Y. 16, m	Peritonsillar abscess	<i>β-Streptococcus</i> (Group A)	2 g × 2	10	40	Pain (++) $\frac{4d.}{-}$ (-) Redness (++) $\frac{9d.}{-}$ (-) Swelling (++) $\frac{9d.}{-}$ (+) Pussy plugs (++) $\frac{4d.}{-}$ (-)	Fair	GPT 16 → 136	In- cision
4	Y. K. 20, f	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	1 g × 2 i.v. 1 g × 1 i.v.	3 2	8	Sore throat (++) $\frac{2d.}{-}$ (-) Pussy plugs (++) $\frac{3d.}{-}$ (-) Redness (+) $\frac{5d.}{-}$ (±)	Excel- lent	(-)	
5	T. K. 20, m	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2	5	10	Pain (++) $\frac{3d.}{-}$ (-) Redness (++) $\frac{4d.}{-}$ (-) Swelling (+) $\frac{2d.}{-}$ (-) Pussy plugs (++) $\frac{4d.}{-}$ (-)	Excel- lent	(-)	
6	Y. K. 40, m	Acute lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i> (Group A)	1 g × 1	5	5	Pain (++) $\frac{3d.}{-}$ (-) Redness (++) $\frac{3d.}{-}$ (-)	Excel- lent	(-)	
7	J. T. 30, m	Acute tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i> (Group A)	1 g × 1	3	3	Pain (+) $\frac{2d.}{-}$ (-) Redness (+) $\frac{2d.}{-}$ (-)	Excel- lent	(-)	
8	T. Y. 37, f	Acute pharyngitis		1 g × 1	3	6	Pain (+) $\frac{5d.}{-}$ (-) Redness (+) $\frac{5d.}{-}$ (-) Swelling (+) $\frac{5d.}{-}$ (±)	Good	(-)	
9	T. M. 66, m	Acute lacunar tonsillitis Perichondritis of the epiglot- tis	(-)	1 g × 2 d.i.	8	16	Sore throat (++) $\frac{2d.}{-}$ (-) Swelling (++) $\frac{8d.}{-}$ (+) Redness (+) $\frac{7d.}{-}$ (-)	Good	(-)	
10	Y. T. 31, f	Chronic otitis media (acute exacerbation)	(-)	1 g × 1 i.v.	6	6	Otorrhoea (++) $\frac{6d.}{-}$ (-)	Good	(-)	
11	S. K. 28, f	Suppurating congenital fistula of the ear Perichondritis of the auricle	(-)	1 g × 2 i.v. 1 g × 1 i.v.	6 4	16	Pain (++) $\frac{4d.}{-}$ (-) Pus (++) $\frac{9d.}{-}$ (-) Swelling (++) $\frac{9d.}{-}$ (±) Redness (+) $\frac{7d.}{-}$ (-)	Good	(-)	

- 3) 和田健二, 馬場駿吉, 加藤滋郎, 本堂 潤, 波多野努, 鈴木康夫: 耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 883~889, 1980
- 4) 波多野努, 馬場駿吉, 本堂 潤, 和田健二, 村井兼孝, 木下治二, 丸尾 猛, 伊藤博隆, 鈴木康夫: 耳鼻咽喉科領域における Cefprozil の基礎的ならびに臨床的検討。投稿中
- 5) 波多野努, 和田健二, 本堂 潤, 加藤滋郎, 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam (SCE-963) の検討。Chemotherapy 27 (S-3): 689~693, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365) IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

TSUTOMU HATANO, SHUNKICHI BABA, JUN HONDO, KENJI WADA,
KANETAKA MURAI, HARUJI KINOSHITA and KAZUKO SUGIYAMA
Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School

From the laboratory and clinical studies on cefmenoxime (CMX, SCE-1365), the following results were obtained.

- 1) Antibacterial activity of cefmenoxime was stronger than that of cefazolin against GNR, but the former was inferior to the latter against *Staphylococci*.
- 2) Tissue concentrations of cefmenoxime were obtained 15 minutes after intravenous injection of 20~26 mg/kg in human. The concentration in tonsil was 7.83 $\mu\text{g/g}$.
- 3) Cefmenoxime was used clinically in 11 cases with various infections in oto-rhino-laryngological field, and its effective rate was 91%.
- 4) As for side effect, elevation of GPT was noted in one case.