

泌尿器科領域における Cefmenoxime (CMX) の臨床的検討

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

田中 寛・加藤 禎一・柿木 宏介

西尾 正一・前川 正信

十三市民病院泌尿器科

辻 田 正 昭

北市民病院泌尿器科

西 島 高 明

住吉市民病院泌尿器科

柏 原 昇

八尾市立病院泌尿器科

甲 野 三 郎

大阪鉄道病院泌尿器科

早 原 信 行

CLINICAL STUDY ON CEFMENOXIME (CMX) IN UROLOGY

Hiroshi TANAKA, Yoshikazu KATO, Kosuke KAKINOKI,
Shoichi NISHIO and Masanobu MAEKAWA*From the Department of Urology, Osaka City University, School of Medicine*

Masaaki TSUJITA

From the Department of Urology, Juso Municipal Hospital

Takaaki NISHIJIMA

From the Department of Urology, Kita Municipal Hospital

Noboru KASHIHARA

From the Department of Urology, Sumiyoshi Municipal Hospital

Saburo KONO

From the Department of Urology, Yao Municipal Hospital

Nobuyuki HAYAHARA

From the Department of Urology, Osaka Hospital of Japan Railways

Basic and clinical studies were made on Cefmenoxime (CMX), a new cephalosporin antibiotic, and the following results were obtained.

The serum concentration of CMX was examined in four healthy adults after administration of 250 mg of CMX by intramuscular injection, intravenous injection and one-hour intravenous drip infusion (cross over). In the case of intramuscular injection, the peak value of 5.9 $\mu\text{g/ml}$ was obtained 30 minutes after administration, and the half-life in serum was 1.41 hours. In the case of intravenous injection, a concentration value of 11.1 $\mu\text{g/ml}$ on the average was obtained after 15 minutes of administration, and the half-life in serum was 1.26 hours. In the case of intravenous drip infusion, the concentration was 12.4 $\mu\text{g/ml}$ upon completion of drip infusion, and CMX disappeared from serum at a half-life of 0.94 hour. The urinary recovery up to 6 hours was from 60 to 70% in each

case.

The efficacy rate of this preparation was 100% for 4 cases of acute simple cystitis. The efficacy rate of CMX was 70% for 10 cases of complicated urinary tract infection; the 3 cases in which CMX was not effective were patients with a residual catheter and *Pseudomonas* persisting or appearing as superinfection. It was noted that *Serratia*, which was resistant to the conventional cephalosporin antibiotics, became negative.

No subjective side effects due to the administration of this preparation were observed. As for abnormal laboratory findings, a slight and transient rise in transaminases was observed in one case.

On the basis of the above-mentioned results, it was concluded that CMX is an effective preparation for the treatment of urinary tract infections.

Key words: Cefmenoxime, Pharmacokinetics, Urinary tract infection

緒 言

Cefmenoxime (CMX) は武田薬品中央研究所で創製された注射用 cephalosporin 系抗生剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すごとく 7 位側鎖に amino-thiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を、3 位鎖に tetrazole 環を有することが特徴とされている。CMX はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌 spectrum を持ち、とくに *E. coli* をはじめ *Klebsiella*, *Indole* 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対して、従来の cephalosporin 系抗生剤より強い抗菌力を示すと報告されている^{1,2)}。

また本剤は腎・肝への移行も良好であり、生体内では代謝されることなく、大部分がそのまま尿中へ排泄されるといわれている³⁾。

今回われわれは CMX の抗菌力および生体内動態を考慮し、1 日量が 500 mg という低投与量による尿路感染症の治療効果を検討することを目的として、基礎的ならびに臨床的研究をおこなった。

CMX の血中濃度および尿中排泄について

対象

健康成人男子 4 名 (年齢 33~40 歳, 体重 54~82 kg) を対象とし、cross over 法を用いて CMX の投与方法にしたがいそれぞれ筋注群、静注群および点滴群と群別した。

方法

投与方法は各群別に以下のおこなった。

筋注群: CMX 250 mg を 0.5% carbocain 溶液 2 ml に溶解したのち、筋肉内に投与した。

静注群: CMX 250 mg を生理食塩液 20 ml に溶解したのち、5 分間をかけてゆっくり静脈内に投与した。

点滴群: CMX 250 mg を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解したのち、1 時間をかけて点滴静注した。

採血時間は各群別に以下のごとくとした。なお採血方法はヘパリン採血とし、遠心分離後血漿を冷凍保存した。

筋注群: 投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間。

静注群: 投与後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間。

点滴群: 点滴終了直後, 終了後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間。

また採尿は投与前および投与後 6 時間まで 2 時間毎におこなった。

CMX の定量には *Proteus mirabilis* ATCC 21,100 株を検定菌とする薄層平板カップ法を用いた。CMX 標準曲線の作成に際して、血中濃度では血清希釈を、尿中濃度では 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

なお測定値は Mean ± S.E. (n=4) で表わし、血中濃度の薬動学的解析には、各定数の最適値を最大傾斜法により求めるプログラム⁴⁾を用いた。

結果

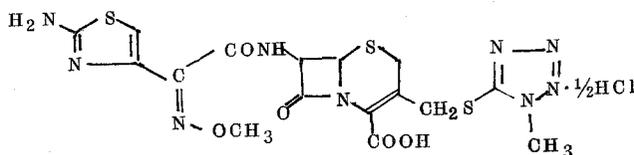


Fig. 1. Cefmenoxime (CMX) の化学構造式

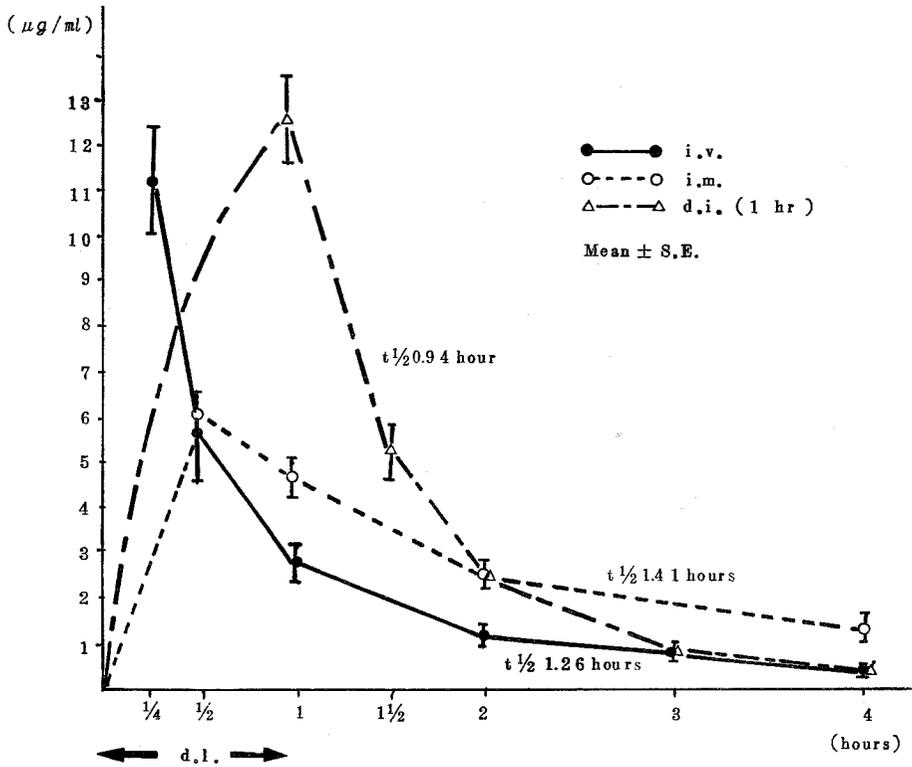


Fig. 2. Plasma levels of CMX in 4 healthy male adults after 250 mg administration (n=4 cross over)

各群の血中 CMX 濃度の推移を Fig. 2 に示す。筋注群では投与後 30 分に血中 CMX 濃度は最高値 $5.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ を呈し、その後漸減し、投与 4 時間後には $1.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ となり、血中半減時間は 1.41 時間であった。静注群においては投与後 15 分の血中 CMX 濃度は $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ で、その後すみやかに低下し投与 4 時間後 $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ となった。なお血中半減期は 1.26 時間であった。点滴静注群においては 1 時間の点滴終了後の血中 CMX 濃度は $12.4 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ で、その後静注群と同様すみやかに血中より消失し、投与 4 時間後には $0.4 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は 0.94 時間であった。

尿中 CMX 濃度の変化および CMX の尿中回収率を Fig. 3 に示す。3 群とも投与開始より 2 時間後までの尿中濃度が最高値を呈し、筋注群 $804.5 \pm 60.4 \mu\text{g/ml}$ 静注群 $790.0 \pm 90.3 \mu\text{g/ml}$ および点滴群 $634.5 \pm 63.1 \mu\text{g/ml}$ であった。また 3 群とも投与開始より 2 時間後までに大部分が尿中に排泄され、投与開始より 6 時間後までの尿中回収率は筋注群 $72.8 \pm 3.6\%$ 、静注群 $70.8 \pm 4.7\%$ および点滴群 $61.6 \pm 3.8\%$ であった。

CMX の治療効果について

対象

1981年3月から同年9月までに大阪市立大学医学部付属病院およびその関連病院の泌尿器科に入院または外来を受診した急性単純性膀胱炎 4 例と慢性複雑性尿路感染症 10 例（腎盂腎炎 7 例、膀胱炎 3 例）との計 14 例を対象とした。その年齢は 26~72 歳であり、性別は男子 8 例、女子 6 例であった。なお急性単純性膀胱炎症例はすべて女子であった。また対象とした症例の腎機能は生化学検査および経静脈的腎盂造影より判断して、正常と考えられる。

方法

急性単純性膀胱炎症例には CMX 500 mg を 1 日 1 回静注により 3 日間の投与をおこなった。慢性複雑性尿路感染症例には CMX 500 mg を 1 日 2 回に分けて点滴静注により 5 日間の投与をおこなった。

効果判定は主治医の判断および UTI 薬効評価基準²⁾の 2 方法により著効、有効および無効の 3 段階とした。

結果

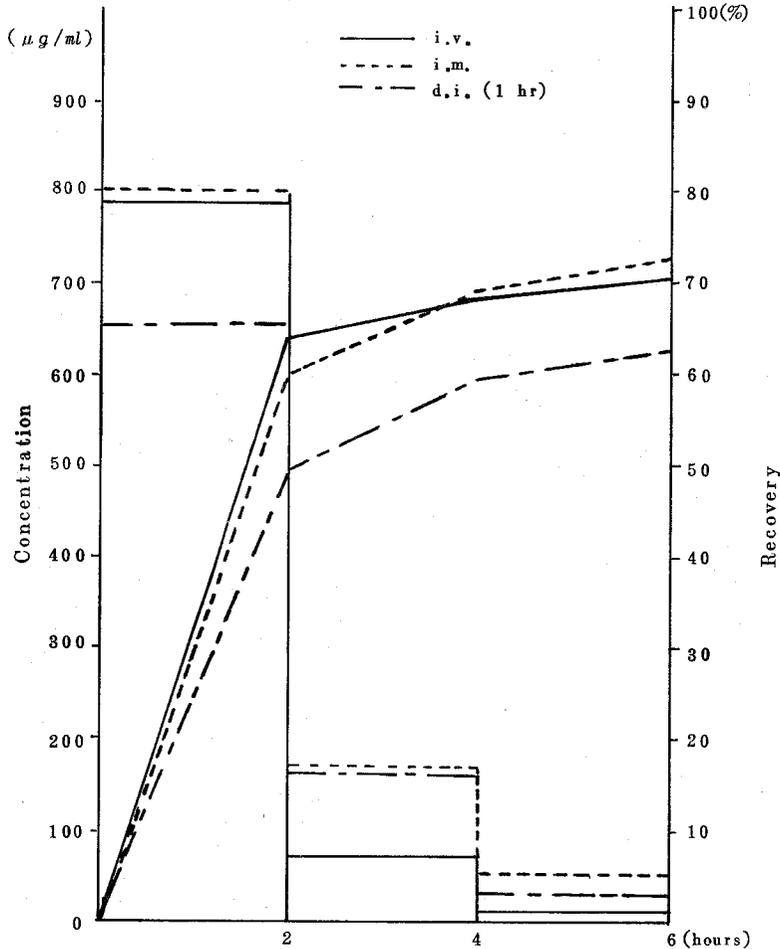


Fig. 3. Urinary concentration and recovery of CMX in 4 healthy male adults after 250 mg administration (n=4 cross over)

急性単純性膀胱炎4例はTable 1に示すごとく、全例 *E. coli* を起炎菌とするものであったが、症状の消失、膿尿の正常化、起炎菌の陰性化を認め著効と判定された。複雑性尿路感染症 (Table 2) のうち UTI 群別3群 (カテーテル非留置) にあたる腎盂腎炎4例に対する治療効果はいずれも著効もしくは有効であった。その起炎菌は *E. coli* 2例, *S. epidermidis*, *Serratia* 各1例であった。UTI 群別1群 (カテーテル留置) 3例のうち *Alcaligenes sp.* による腎盂腎炎および *P. inconstans* による膀胱炎にも有効であったが、*P. aeruginosa* による膀胱炎には無効であった。UTI 群別5群 (カテーテル留置の混合感染症) 3例においては有効1例、無効2例であった。なお無効の2例はいずれも *Pseudomonas cepacia* が残存または菌交代として出現したものであった。

以上 CMX の有効率は急性単純性膀胱炎では100%、慢性複雑性尿路感染症では70%、総有効率78.6%であった。また細菌学的効果はTable 3に示すごとくで、3例に検出された *Serratia* が2例で消失し、残る1例も菌量が有意に減少するなど、総除菌率は76.5%に達した。

副作用をみると CMX を投与した14例全例に重篤な自他覚的副作用はなんら認めなかった。しかし CMX 投与前後に血液、生化学的検査をおこないえた12例 (Table 4) 中1例に、軽度の transaminase の上昇が認められたが、投薬終了後すみやかに正常値に復した。そのほかの検査値の変動は、原疾患によるものと考えられた。

Table 1. Clinical efficacy of CMX on uncomplicated U.T.I. (500 mg×1/day, i.v. 3 days)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
							U.T.I.	Dr.	
1	29	F	Cystitis	⇒ ↓	⇒ ↓	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓	Excellent	Excellent	—
2	72	F	Cystitis	⇒ ↓	⇒ ↓	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓	Excellent	Excellent	—
3	48	F	Cystitis	⇒ ↓	⇒ ↓	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml ↓	Excellent	Excellent	—
4	30	F	Cystitis	⇒ ↓	⇒ ↓	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml ↓	Excellent	Excellent	—

考 察

CMXはグラム陰性菌に対して、とくに広く強い抗菌作用を有する注射用 cephalosporin 系抗生剤であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *H. influenzae* などに対しては、0.39 μg/ml 以下の MIC (最小発育阻止濃度) で菌株の発育を80%阻止するといわれている³⁾。CMX 500 mg

を筋注すると投与後30分に最高血中濃度 9.86 μg/ml がえられ、以後1.2時間の血中半減期をもって減少し、静注では投与後15分に 30.2 μg/ml の血中濃度、約1時間の血中半減期となり、両者とも投与後6時間までに70~80%が尿中に排出されると報告している³⁾。

いっぽう CMX 250 mg を健康成人男子に投与すると、筋注、静注および1時間の点滴静注での最高 CMX 濃度はそれぞれ 5.9±0.1 μg/ml, 11.1±1.2 μg/ml および 12.4±1.4 μg/ml となった。また 2 μg/ml 以上の血中 CMX 濃度を示す時間は、筋注3.5時間、静注1.5時間、点滴2.5時間、1 μg/ml 以上ではそれぞれ4時間以上、2時間、3時間となっている。尿路感染症にとってもっとも大切な尿中 CMX 濃度は、投与開始より2時間後までが 634.5~804.5 μg/ml, 2時間後より4時間後までは 71.5~165.8 μg/ml, 4時間後より6時間後までは 14.2~45.1 μg/ml であった。以上 CMX の薬物動態は 500 mg 投与例³⁾と dose response が認められ、その体内動態はほぼ一致した。また、これらの血中 CMX 濃度と持続時間、尿中 CMX 濃度と持続時間は CMX の各菌種に対する MIC から判断して、前述の CMX 500 mg 投与の場合よりは劣るが、十分臨床効果の期待できる数値であった。

事実、1日 CMX 500 mg の投与量 (250 mg 2回投与を原則とする) による臨床検討をおこない、14例の尿路感染症に対し、満足すべき結果をうる事ができた。*E. coli* による急性単純性膀胱炎4例および複雑性腎盂腎炎2例、ならびに *S. epidermidis* による腎盂腎炎1例に著効を示したことは、CMX の *E. coli* ならびに *S. epidermidis* に対する抗菌力から判断して十分予測できたことである。しかし注目すべきことには、既存の β-lactam 系抗生剤では難治とされている *Serratia* が2例において陰性化しており、CMX の特徴の1つがあらわれていると考えられる。ただ *Pseudomonas* 属に対する CMX の抗菌力は他のグラム陰性菌に比較して弱く、3例に *Pseudomonas* 属が存続または菌交代として出現したことは今後の問題となる。

CMX の安全性に関しては、1例に軽度の transaminase 上昇を認めたにすぎず、問題にはならないと考えられる。以上より CMX は尿路感染症治療薬として、従来の cephalosporin 系抗生剤に比し、少量投与にて効果が期待できる有用な薬剤の1つと考えられる。

結 語

新しい cephalosporin 系抗生剤である Cefmeno-

Table 2. Clinical efficacy of CMX on complicated UTI (250 mg×2/day, d.i. 5 day)

Case No	Age	Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Catheter	U.T.I. group	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
									U.T.I.	Dr.	
1	69	M	Pyelonephritis (Bladder tumor)	+	1	+	+	Alcaligenes sp. $10^4/ml$	Moderate	Excellent	-
2	65	M	Cystitis (BPH)	+	1	-	+	P. inconstans $> 10^5/ml$	Moderate	Good	-
3	69	M	Cyatitis (Bladder tumor)	+	1	-	+	P. aeruginosa $> 10^5/ml$ P. aeruginosa $10^3/ml$	Poor	Fair	-
4	51	M	Pyelonephritis (1-Renal pelvis tumor)	-	3	+	+	S. epidermidis $10^4/ml$	Excellent	Good	-
5	30	M	Pyelonephritis (After 1-ureterolithotomy)	-	3	-	+	E. coli $10^6/ml$	Excellent	Good	-
6	45	M	Pyelonephritis (r-Ureteral stone)	-	3	+	+	E. coli $10^4/ml$	Excellent	Good	GOT: 27→58 GPT: 25→40
7	64	M	Pyelonephritis (1-Renal tumor)	-	3	+	+	Serratia sp. $10^4/ml$ Serratia sp. $< 10^2/ml$	Moderate	Excellent	-
8	26	F	Cystitis (Vesicovaginal fistula)	+	5	-	+	S. faecalis Serratia sp. $10^4/ml$	Moderate	Good	-
9	59	M	Pyelonephritis (Neurogenic bladder)	+	5	-	+	S. faecalis Klebsiella S. faecalis P. cepacia $10^3/ml$	Poor	Good	-
10	68	F	Pyelonephritis (Urethral tumor)	+	5	-	+	Serratia sp. P. cepacia $10^4/ml$ P. cepacia $10^3/ml$	Poor	Poor	-

Table 3. Bacteriological response to CMX

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)		
<i>Serratia sp.</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. inconstans</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>P. cepacia</i>	1		1	1
<i>Klebsiella sp.</i>	1	1 (100%)		
<i>Alcaligenes sp.</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
Total	17	13 (76.5%)	4	1

* Persisted : regardless of bacterial count

xime (CMX) について、基礎的ならびに臨床的検討をおこない以下の結果を得た。

1. 健康成人4名に対し CMX 250 mg を cross over 法を用いて、筋注、静注および1時間の点滴静注の3方法で投与した。各投与方法における最高血中濃度(時間)、血中半減期はそれぞれ、筋注 $5.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ (30分)、1.41時間、静注 $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ (15分)、1.26時間、1時間の点滴静注 12.4 ± 1.4 (点滴静注終

了時) 0.94時間であった(いずれも Mean \pm S.E.)。

また CMX の投与後6時間までの尿中排泄率は、いずれも60~70%であった。

2. 急性単純性膀胱炎4例に対する CMX の有効率は100%であった。

3. 複雑性尿路感染症10例に対する有効率は70%であった。無効例はいずれもカテーテル留置例で *Pseudomonas* が存続もしくは菌交代として出現したものであ

Table 4. Laboratory findings before and after the therapy with CMX

a) Uncomplicated U.T.I.

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AI-P (KAu)	BUN (mg/dl)	
3	B	436	13.1	37.1	8,600	27.0	19	22	3.8	20
	A	472	14.0	40.0	9,100	29.5	23	16	3.8	22
4	B	414	12.2	34.8	10,200	43.8	17	14	3.9	15
	A	395	11.5	32.9	5,900	29.8	17	14	3.8	11

B : Before the therapy A : After the therapy

b) Complicated U.T.I.

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AI-P (KAu)	BUN (mg/dl)	
1	B	315	9.8	29.8	11,000	4.68	34	47	6.7	25
	A	323	9.8	30.3	7,800	4.74	33	47	6.8	24
2	B	432	13.6	41.5	4,800	15.9	19	22	4.1	18
	A	313	9.8	30.5	7,200	4.74	26	29	5.9	14
3	B	371	10.9	32.9	7,800	28.8	16	16	8.3	19
	A	416	11.8	36.6	5,600	31.8	27	23	8.5	13
4	B	457	12.7	39.1	16,200	58.5	29	32	21.2	17
	A	437	12.3	37.2	17,700	61.1	27	33	22.3	14
5	B	443	16.1	44	10,400		29	33		7
	A	450	16.3	46	7,800		40	40		9
6	B	446	15.1	45.9	4,400	19.9	27	25	5.6	15
	A	408	14.0	41.5	7,700	18.7	58	40	4.7	16
7	B	353	9.8	29.8	13,900	52.0	21	22	12.1	19
	A	360	9.8	30.3	9,200	58.5	31	27	10.1	22
8	B	375	10.7	32.6	10,000	39.4	37	49	10.8	8
	A	368	10.5	31.2	7,600	36.2	36	55	17.6	6
9	B	480	15.3	45.8	6,700	24.2	21	26	8.9	13
	A	473	15.1	46.2	10,700	23.7	32	38	8.9	20
10	B	341	9.1	28.3	10,400	49.9	37	17	12.5	16
	A	318	8.5	26.0	16,200	55.5	51	15	12.2	14

B : Before the therapy A : After the therapy

った。なお従来の cephalosporin 系抗生剤に耐性の *Serratia* が陰性化したことは注目に値する。

4. CMX 投与による自覚的副作用は認められなかった。しかし一過性に軽度の transaminase の上昇が1例にみられた。

5. 上記の成績より CMX は尿路感染症の治療上、有用な薬剤の1つとして考えられる。

文 献

- 1) Goto S, Ogawa M, Tsuji A, Kuwahara S, Tsuchiya K, Kondo M and Kida M: SCE-1365, a new cephalosporin: In vitro antibacterial activities. *Cur Chemother Infect Dis* 1: 264~266, 1980
- 2) Tsuchiya K, Kondo M, Kita Y, Yamazaki I, Fugono T, Goto S, Ogawa M, Tsuji A and

Kuwahara S: SCE-1365, a new cephalosporin : In vivo antibacterial activities and fates in experimental animals. *Cur Chemother Infect Dis* 1: 266~269, 1980

- 3) 清水喜八郎・五島瑛智子・斉藤 篤・松本慶蔵・石神襄次・国井己彦・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: 88~95, 1981
- 4) 大内田 明・水田栄治・島 高：電子計算機による薬物の血中濃度曲線のシミュレーション. *J Takeda Res Lab* 32: 522~531, 1973
- 5) 大越正秋・河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28:321~341, 1980

(1982年9月8日迅速掲載受付)