

Cefsulodin (SCE-129) の研究

加藤康道・斉藤 玲・石川清文・小田柿栄之輔

北海道大学 第2内科

松宮英視・佐藤 清

北海道大学中央検査室

富 沢 磨須美

札幌北辰病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は cephalosporanic acid 母核の7位に Sulbenicillin (SBPC) と同じ sulfophenylacetamido 基をもち、一般にグラム陽性、陰性菌に対しては他の cephalosporin 剤に比べ抗菌力が弱い、ただ *P. aeruginosa* には *in vitro* で Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB) などの aminoglycoside に匹敵する抗菌力を示し、かつこれらと交差耐性を示さないといわれ、最近問題となっている *P. aeruginosa* による重症難治感染に対し期待されている。今回本剤の供与をうけたので、以下のような検討を加えた。

I. 基礎的検討

臨床分離の *P. aeruginosa* に対する抗菌力

1) 実験方法

本院中央検査室にて1976年8月より1977年6月までに臨床材料より分離された *P. aeruginosa* 315株を用い、

化学療法学会標準法で本剤に対する感受性を測定した。ただし接種菌量は 10^8 /ml である。また対照として Apalcillin (APPC) および Piperacillin (PIPC) の MIC を同様に測定した。

2) 実験結果

結果は Table 1 にしめた。CFS では MIC 濃度 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布の1つのピークがあり、25 $\mu\text{g/ml}$ で全体の71.4%の株が阻止されているが、MIC が200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が41株 (13.0%) あった。一方 APPC では12.5 $\mu\text{g/ml}$ までで74.6%が阻止され、PIPC は50 $\mu\text{g/ml}$ までで73.4%の株が阻止されたが、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株がそれぞれ13株、10株みられた。次にこれら薬剤間の交叉感受性を correlogram を用いて検討すると、Fig. 1, 2 の如く本剤と APPC 間には $r=0.568$ 、また本剤と PIPC 間には $r=0.515$ でいずれも著明な相関は認められない。

Table 1 Susceptibility of *P. aeruginosa*

	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CFS		1	8	33	78	86	19	24	16	9	41	315
%		0.3	2.5	10.5	24.8	27.3	6.0	7.6	5.1	2.9	13.0	
Cumulative %		0.3	2.8	13.3	38.1	65.4	71.4	79.0	84.1	87.0	100	
APPC			8	39	108	80	29	8	17	13	13	315
%			2.5	12.4	34.3	25.4	9.2	2.4	5.4	4.2	4.2	
Cumulative %			2.5	14.9	49.2	74.6	83.8	86.2	91.6	95.8	100	
PIPC				5	17	58	90	61	47	27	10	315
%				1.6	5.4	18.4	28.6	19.4	14.9	8.6	3.1	
Cumulative %				1.6	7.0	25.4	54.0	73.4	88.3	96.9	100	

Inoculum size : 10^8 ml

Fig. 1 Correlogram
1976, Aug~1977, Jun 315 Strains

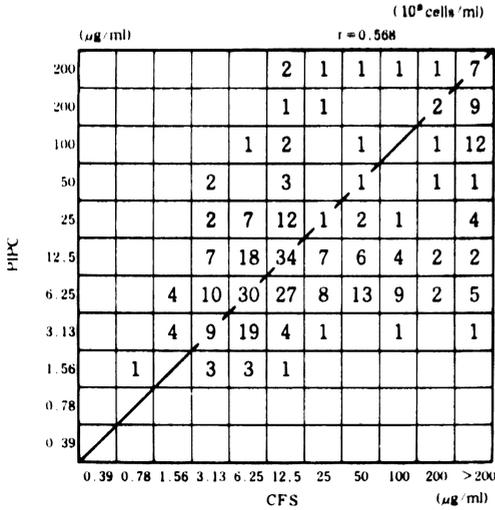


Fig. 2 Correlogram
1976, Aug~1977, Jun 315 Strains

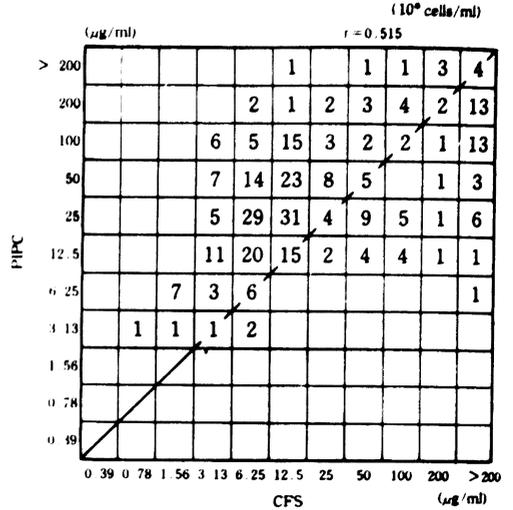


Table 2 Blood concentration of CFS

1) 250 mg i.m. dose

Case No.	Age (yr.)	B.W. (kg)	½	1	2	4	6 h
1	68	58	3.3	4.8	3.8	2.3	(μg/ml) <2.0
2	80	39	2.2	4.0	2.8	2.5	<2.0
3	53	50	2.5	3.3	2.7	2.0	<2.0
4	57	56	<2.0	2.4	3.2	2.0	<2.0
5	25	55	3.0	4.8	4.6	2.0	<2.0
6	82	44	3.6	5.6	5.0	4.0	3.6
Mean of 1~5			<2.6 ± (>0.24)	3.86 ± (0.46)	3.42 ± (0.35)	2.16 ± (0.10)	<2.0

± () Standard errors

2) 750 mg drip (1 hour)

7	78	37	25	48	25	15.5	8.2
---	----	----	----	----	----	------	-----

II. 吸 収・排 泄

ヒトにおける血中濃度と尿中排泄

1) 検討対象及び方法

各種疾患をもつ高齢者6例に本剤を250mg 1回筋注および1例に750mg 1時間点滴し、以後½, 1, 2, 4, 6時間目に採血し、また0~2, 2~4, 4~6時間に分割排尿させ尿量測定後一部を測定した。薬剤濃度の測定は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とし、測定培地は0.1% 酢酸ソーダ加 DST 培地 (オキソイド社)

を用いるディスク法で行った。接種菌量は1%で検量線はpH 7.0 磷酸バッファーで作製した。使用したディスクは Whatman AA (W & F Balston Co.) の径6mmのものである。検体の希釈は上記バッファーを用いた。この方法では測定限界は2.0 μg/ml 前後である。

2) 検討成績

筋注例の結果は、Table 2, 3の1) にしめた。血中濃度は½時間から4時間まで測定できたが、そのピークは1例を除き1時間目にあり、6時間目には測定限界以下となった。しかしNo. 6では6時間まで数 μg/ml の

Table 3 Urinary excretion of CFS

1) 250 mg i.m. dose

Case	Age (yr.)	B.W. (kg)	S-Cr (kg)	0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	Total (mg)	%	Mean ± S.E. (1 ~ 5)
1	68	58	1.1	960 $\mu\text{g/ml}$ 38.4mg	1040 39.5	320 26.2	104.2	41.7	130.0 ± 9.5mg (52.0 ± 3.8%)
2	80	39	0.7	540 40.5	840 67.2	600 49.2	156.9	62.8	
3	53	50	0.9	260 83.2	196 47.0	128 16.0	146.2	58.5	
4	57	56	1.0	500 30.0	1960 49.0	520 39.0	118.0	47.2	
5	25	55	1.0	480 62.4	136 33.4	72 29.1	124.9	50.0	
6	82	44	1.5 → 4.0	136 7.6	200 9.2	184 6.6	23.4	9.4	

2) 750 mg drip (1 hour)

7	78	37	1.3	1280 268.8	960 211.2	320 41.6	521.6	69.6	
---	----	----	-----	---------------	--------------	-------------	-------	------	--

濃度が持続した。本例の血中 Creatinine 値は 1.5mg/dl, Ccr 値 45 ml/min, BUN 値は 23.8 mg/dl で、本例を除いた No. 1~5 の平均値はピーク値 $3.86 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ であった。これから求めた血中半減時間は平均約 3 時間となった。また尿中濃度は尿量によりかなりばらつきがみられるが、No. 6 を除外すると尿中排泄量のばらつきはさほどでなく、0~2 時間平均 50.9 ± 9.7 , 2~4 時間 47.1 ± 5.8 , 4~6 時間 $32.0 \pm 5.6 \text{ mg}$ が排泄され、0~6 時間の総排泄量と回収率はそれぞれ $130.0 \pm 9.5 \text{ mg}$, $52.0 \pm 3.8\%$ となった。しかし No. 6 では尿中濃度、排泄量ともに低く、23.4 mg (9.4%) にとどまった。

750 mg を Xylitol 250mg に溶解し 1 時間点滴時の血中濃度と尿中排泄を同様に測定した。結果は Table 2, 3(2) の通り 30 分で $25 \mu\text{g/ml}$, 1 時間目 48, 6 時間目 $8.2 \mu\text{g/ml}$ で、血中半減時間は約 2.05 時間となる。また尿中排泄は 6 時間までに 521.6 mg (69.6%) であった。

III. 臨床例での検討

1) 検討対象及び投与方法

11例の *P. aeruginosa* を検出した各種感染症に本剤を投与してその効果をしらべた。症例の内訳は RTI 4例 (気管支炎 3, 肺癌の混合感染 1), 尿路感染 7例 (いずれも膀胱炎) であり、高齢者が大部分でしかも各種の基礎疾患をもつ難治例である。薬剤投与前後の検出菌は SBPC などに対するディスク感受性をしらべた。投与量は 1 回 250 mg 1 日 2 回が多いが、500 または 750 mg 投与例もある。投与日数は 7 日間が大部分であった。また投与前皮内反応をおこない、問診によりア

ルギーの有無を確認した。治療効果は細菌学的と臨床的の 2 面から総合効果を判定した。

2) 検討成績

結果は Table 4 にしめした。臨床効果は有効 3, 軽快 3, 改善なし 5 であるが、細菌学的には *P. aeruginosa* の消失または減少したものが 7 であるが、うち 2 例に再発または菌交代をおこした。また無効は 4 例であるが、うち 3 例に菌交代がおこっている。結局総合的に有効 4, 軽快 4, 無効 3 で、軽快を含めた有効率は 72.7% となった。

各症例中、No. 2 は肺気腫、結核性胸膜炎を合併した慢性気管支炎であるが、*P. aeruginosa* と *S. pneumoniae* を検出し、本剤投与により前者は消失したが *S. pneumoniae* は消失せず臨床的にも改善がみられなかった。

また症例 No. 4 は胆管癌患者におこった膀胱炎であるが、最初 *P. aeruginosa* を検出し、本剤投与開始したが、2 日目の尿中検出菌は *E. coli* であったため 2 日間で投与を中止されているが、本剤による菌交代か否か明らかではない。

また上記症例につき本剤投与前後の臨床検査値の変動とその他症候性の副作用の検討をおこなった。結果は Table 5 にしめした通りで、No. 6 例で BUN, 血清 Creatinine 値の上昇がみられた。本例は投与前からすでに腎機能の低下があったが、投与終了時 BUN 60.7, S-Cr 4.2 となり 1 ヶ月後も BUN 36.0, S-Cr 4.5 となった。その他に検査値異常を認めた例はない。またアレルギー性の反応はみられなかった。筋注例で局所の疼痛を訴えたものが 2 例あったが、連続投与可能であった。

Table 4 Clinical effect of CFS

Case	Age, Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology			Dose	Days	Response		Remarks
				Before	*	After			Clin.	Total	
1	68, m	Acute bronchitis	Hypertension coronary insuff	<i>P. aerug.</i> <i>S. epider.</i>	+	-	250 × 2 i.m.	7	±	±	Relapsed
2	78, m	Chr. bronchitis	Lung emphysema Tuberculous pleurisy	<i>P. aerug.</i> <i>S. pn.</i>	++ +	<i>S. pn.</i> ++	750 × 2 d.i.	7	-	±	-
3	81, m	Mixed infection of lung	Lung cancer	<i>P. aerug.</i>	++	<i>P. aerug.</i> ++	500 × 3 i.m.	6	-	-	GM no effect
4	75, f	Acute cystitis	Cholangioma	<i>P. aerug.</i> 10 ⁶	-	<i>E. coli</i>	500 × 2 i.m.	2	-	-	Superinfection
5	53, m	Chronic cystitis	Hypertrophy of prostate	<i>P. aerug.</i> 10 ⁷	+	<i>Haefuiae</i> 10 ⁵	250 × 2 i.m.	7	-	±	Superinfection
6	82, m	Chronic cystitis	Hypertrophy renal insuff	<i>P. aerug.</i> 10 ⁷	+	-	250 × 2 i.m.	7	+	+	-
7	56, f	Chronic cystitis	D.M. Hypertension	<i>P. aerug.</i> 10 ⁶	+	-	250 × 2 i.m.	7	+	+	-
8	80, f	Chronic cystitis	Hypertension thrombosis cerebri	<i>P. aerug.</i> 10 ⁶ <i>E. coli</i>	-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	250 × 2 i.m.	8	+	++ ↓	Superinfection
9	24, m	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	<i>P. aerug.</i> 10 ⁵	-	<i>Serratia</i>	250 × 2 i.m.	7	-	-	S-methizole no effect
10	84, m	Chronic cystitis	Hypertrophy of prostate	<i>P. aerug.</i> 10 ⁵	+	<i>P. aerug.</i> 10 ³	250 × 3 i.m.	7	±	±	SBPC no effect
11	74, m	Chronic cystitis	D.M. Neurogenic bladder	<i>P. aerug.</i> 10 ⁷	-	-	250 × 2 i.m.	7	±	+	-

* SBPC disc sensitivity.

Table 5 Fluctuation of laboratory values following administration of CFS

Case No.	Ht %	Hb g/dl	RBC $\times 10^4$	WBC $\times 10^3$	Platelet $\times 10^4$	GOT	GPT	Al-P	BUN mg/dl	S-creatinine	U-protein
1	38	12.1	397	85	12.4	17	2	7.2	18.4	1.05	+
	38	11.6	370	101	15.5	17	4	7.6	14.9	1.01	+
2	45.6	15.8	534	69	34.6	18	9	8.0	20	1.3	-
	42.2	15.1	499	79	25.0	19	12	6.6	16	1.1	-
3	34	11.4	382	88	21.9	32	33	6.2	18.8	1.09	-
	38	12.4	410	87	24.9	28	22	6.4	15.3	1.05	-
4	27.1	9.2	316	132		42	15	19.6	20	0.9	+
	29	9.0	317	158		39	7	16.2	12.6	0.8	+
5	39	12.5	405	96	21.3	22	13	6.3	14.3	0.87	+
	46	14.7	455	86	24.4	18	9	7.4	9.7	0.73	-
6	30	9.0	302	66	18.8	17	18	5.9	23.8	1.5	+
	30	9.0	302	76	17.4	11	6	4.9	60.7	4.19	+
7	43	12.6	570	66	9.2	18	12	7.3	16.2	0.99	+
	42	12.1	560	63	11.0	20	12	7.7	16.1	0.69	+
8	38	12.0	400	56	22.4	15	4	3.7	14.7	0.69	-
	38	11.6	400	50	21.6	14	5	3.3	15.0	0.67	-
9	46	15.1	450	95	20.5	17	12	7.6	24.3	1.00	-
	43	14.2	429	67	22.5	18	15	7.3	22.8	1.03	-
10	37	13.2	398	91	17	21	27	5	17	1.0	+
	37	13.0	382	84	20	25	30	6	15	1.0	+
11	36	12.8	354	100	14	27	32	7	15	0.9	-
	35	12.6	340	97	16	30	36	8	17	1.0	-

IV. 考案と総括

CFS は *P. aeruginosa* に対しきわめて高い抗菌力を示す一方, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* などに対する MIC は比較的高く, また *S. faecalis*, *Proteus*, *Klebsiella* などは 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしはそれ以上の株が多い。この程度の抗菌力では尿路感染など薬剤の高濃度に集中する臓器(尿路)感染以外はやや力不足と考えられる。一方 *P. aeruginosa* に対しては aminoglycoside 剤との間に交差耐性はなく, また β -lactamase に対し抵抗性が大きいといわれる¹⁾。本研究では APIC, PIPC との間に交差耐性が少ない成績がえられたが, Carbenicillin (CBPC), SBPC との間にも交差性は少ないようである¹⁾。また本剤に対する感受性分布は 10⁸/ml 接種の場合 2 峰性となり, 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 1 つのピークがあるが, 200 $\mu\text{g/ml}$ でも阻止されない株が 13 株みられたことが問題である。しかし 10⁸/ml 接種では 1 峰性とのことである¹⁾。さらに血清の存在下で MIC 値がむしろ低下するとのことであるが, これは臨床上的利点となるかもしれない。

ヒトに筋注または静注時の血中半減時間は健常者では 1.35 時間とのことであるが, 本研究で高齢者に投与した場合かなり延長がみられた。高齢者では BUN, S-Cr 値が正常範囲内でも腎機能が低下している場合もあり, 尿中排泄率も 52% 程度であったのはおそらくこのためであろう。一般に他の報告に比べ血中濃度が低目であるが,

理由は不明である。また明らかな腎機能不全例では血中半減時間も著明に延長し, 尿中回収率もきわめて低かった。

P. aeruginosa の単独または混合感染例 11 例に本剤を投与して総合的に有効 4/11, 軽快を含めると 8/11 の有効率をえた。ただし No. 4 例は本剤による菌交代か否か明らかでなく, 2 日間の投与で効果も無効となっているが, 判定不能とすべきかもしれない。この場合は 8/10 の有効率となる。しかし軽快を除いて判定すると 4/10 と低下する。

Pseudomonas 属が検出される症例は本来基礎疾患をもつ難治重症感染が多く, しかも混合感染をおこす場合が多いので本菌の病因的意義づけが充分明らかでない例が多い。たとえば No. 2 例は喀痰中検出菌は *P. aeruginosa* と *S. pneumoniae* で, 加療により前者は消失したが臨床所見の改善はみられず, 本菌が感染にはたしていた役割は明らかでない。むしろ *S. pneumoniae* が主役をなしていたと考える。かかる場合, 緑膿菌にも有効な広域剤使用によりどの程度の効果がみられるか興味がある。

副作用についてはアレルギー反応はみられず, また筋注時疼痛も著明なものはない。No. 6 例で投与後 BUN, S-Cr 値が投与前よりさらに上昇し, 1 ヶ月後にも低下がみられていないが, これが本剤投与と関係あるかあるいは原病の悪化によるのか明らかではない。その他に特記すべき異常はみられなかった。報告をみてア

アレルギー反応、臨床検査値の異常とも頻度は低いが、とくに投与量を増加する場合は注意が必要であろう。

本剤の問題点の1つとして、本剤がねらう緑膿菌が感染（検出）しやすい基礎疾患をもつ難治重症感染では混合感染、菌交代などがおこりやすいのであるが、本剤の抗菌スペクトルがあまりにも特異であるため緑膿菌以外の諸菌には力不足の気味があり、共存菌の抑制、交代菌の制圧などが困難である点であろう。

勿論、緑膿菌による敗血症などにはすぐれた効果がえられているようであるが、容易に混合感染や菌交代をおこしうる尿路、呼吸器などの慢性・複雑性感染で本剤がはたして第一選択剤となりうるのか否か問題であろう。この点毒性の点で問題がなければ、投与量を増加してみるのも1つの方法かもしれない。報告では内科的感染症に関する限り臨床効果でみると1日500 mg 投与で48%、1,000 mg で79%と dose-response がある如くである。しかし細菌学的には明らかな dose-response はみられない。この点は投与量の問題を含めて今後さらに検討を要するであろう。

結 語

緑膿菌に特異的に抗菌力を持つ新しい cephalosporin 剤 Cefsulodin (SCE-129, CFS) につき基礎的、臨床的に2, 3の検討を加え、以下の結論を得た。

1. *P. aeruginosa* の臨床分離株315株の感受性試験を寒天平板希釈法を使って行った。71.4%の株が本剤25 µg/ml 以下で発育が阻止された。感受性分布は二峰性を示した。

本剤と Apalcillin および Piperacillin との相関係数はそれぞれ0.568と0.515であり、これはこの3剤間に強い交差耐性がないことを示唆する。

2. 高齢患者6例に250 mg 1回筋注して吸収と排泄を調べた。重篤な腎あるいは肝障害のない5例では、平均最高血清濃度は $3.86 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$ 、平均尿中回収率は $52.0 \pm 3.8\%$ および平均半減期は約3時間であった。一方、中等度腎障害のある1例では血清濃度は遅延し、尿中排泄も低かった。

3. 4例の呼吸器感染症と7例の尿路感染症を含む11例の緑膿菌感染症の臨床効果は有効が4例、軽快が4例および無効が3例であった。大部分が高齢者であり基礎疾患を有していた。菌交代あるいは再発が5例でみられた。臨床検査値の異常は、BUN と血清クレアチニンの上昇を伴った腎障害例の1例を除いては認められなかった。

文 献

- 1) 真下啓明, 他: 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. Cefsulodin, 1978, 東京

STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129)

-- a New Antipseudomonal Cephalosporin Antibiotic --

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, KIYOFUMI ISHIKAWA
and EINOSUKE ODAGAKISecond Department of Internal Medicine,
Hokkaido University School of MedicineHIDEMI MATSUMIYA and KIYOSHI SATO
Clinical Laboratory, Hokkaido University School of MedicineMASUMI TOMIZAWA
Sapporo Hokushin HospitalICHIRO NAKAYAMA
Sapporo Railway HospitalYOSHIO KINOSHITA
Sapporo Communication Ministry Hospital

Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new antipseudomonal cephalosporin preparation has been investigated to give following results.

1) Insusceptibility test of 315 strains of *P. aeruginosa* isolated from clinical specimens using plate dilution method, 71.4% of strains were inhibited by 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of the drug. Sensitivity distribution curve of these strains showed 2 peaks.

Correlation coefficients between MICs of the drug and Apalcillin (APPC) and Piperacillin (PIPC) were 0.568 and 0.515 respectively, suggesting no strong cross-resistances between these drugs.

2) Absorption and excretion study following 250 mg i.m. administration was carried out on patients in advanced age. In 5 cases without serious renal or hepatic impairment, mean peak level of $3.86 \pm 0.46 \mu\text{g}/\text{ml}$ and mean urinary recovery of $52.0 \pm 3.8\%$ were obtained and worked out mean half life was about 3.0 hour, whereas in a case with moderate renal failure, prolonged serum concentration and poor urinary excretion were obtained.

3) In clinical evaluation in 11 patients with *Pseudomonas* infections including 4 respiratory and 7 urinary tract infection, 4 responded favourably, 4 showed fair, and 3 poor results. Most patients were in advanced age and had underlying diseases. Bacterial replacements or relapse have occurred in 5 cases. There were no abnormal fluctuation of laboratory values except in one case with renal impairment with increase in BUN and S-Cr values after the treatment.