

Cefsulodin (SCE-129) に関する基礎的、臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・林 敏明・重野芳輝
 朝長陽光・堀内信宏・泉川欣一・広田正毅
 森 信興・齊藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第2内科学教室
 餅田親子・猿渡勝彦・伊折文秋・林 愛
 長崎大学病院中央検査部

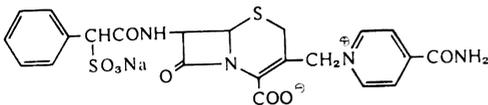
はじめに

近年、新しい抗生剤の開発によって細菌感染症の治療は容易となってきた。しかし一方においては、緑膿菌、大腸菌あるいはクレブシエラなどのいわゆるグラム陰性桿菌の関与する院内感染や opportunistic infection, あるいは高齢者、担癌体または副腎皮質ホルモン剤などの免疫抑制剤を使用した際の感染症などでは、その治療にはしばしば困難を感じている。

緑膿菌に対して有効な抗生剤としては、Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB)¹⁾ あるいは Amikacin (AMK)²⁾ などのアミノ配糖体系薬剤および Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC)³⁾, Apalcillin (APPC)⁴⁾ あるいは Piperacillin (PIPC)⁵⁾ などの合成ペニシリン系薬剤が開発されてきた。しかしながら、アミノ配糖体系薬剤はその強力な抗菌力に反して、腎毒性、聴器毒性のために長期連用や大量投与には慎重であらねばならず、またペニシリン系薬剤は一般に低毒性ではあるが、APPC, PIPC などを除いては抗菌力が弱い欠点がある。

今回武田薬品(株)および日本チバガイギー(株)で開発された Cefsulodin (SCE-129, CFS) は Fig. 1 に

Fig. 1 Chemical structure of Cefsulodin (CFS)



示すような構造式を有する合成セファロsporin系抗生剤で、(1)緑膿菌およびグラム陽性菌に有効で、殺菌的に作用し、かつ最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) とがほぼ同程度である。(2)緑膿菌に対する抗菌力は SBPC, CBPC より強く、GM, DKB と同程度である。(3) GM 耐性緑膿菌にも感性菌と同等の抗菌力

を示す。(4)各種細菌産生の β -lactamase に強い抵抗性を示す。(5)注射により速やかに高い血中濃度が得られ、生体内でほとんど不活化されることなく、主として尿中へ排泄される。…などの特長を有するとされている。また第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁶⁾ではその良好な細胞外膜透過性も追加発表された。

本剤についての抗菌力、血中濃度、喀痰内移行濃度と喀痰内細菌(緑膿菌、クレブシエラ)の動態および尿中排泄と尿中細菌(緑膿菌および大腸菌)の動態などの基礎研究、ならびに緑膿菌感染症に使用した場合の臨床効果、副作用について報告する。

基礎的研究

1. 抗菌力

実験方法; 教室保存の標準株22と臨床分離株856 (*P. aeruginosa* 106, *S. aureus* 54, *Salmonella* 36, *C. freundii* 38, *C. diversus* 30, *C. amalonatica* 10, *E. coli* 53, *Shigella* 45, *K. pneumoniae* 53, *E. aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *S. marcescens* 54, *P. vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morgani* 43, *P. putida* 31, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50 および *A. anitratus* 7) の計878株について化学療法学会標準法⁷⁾ に基いて最小発育阻止濃度を測定した。緑膿菌のうち106株については SBPC および PIPC と、86株については GM と比較した。その他の標準株と臨床分離株については Cefazolin (CEZ) と比較した。測定用培地としては Heart infusion agar (BBL) を使用し、プロテウス属の測定には BTB 寒天(栄研)を用いた。薬剤は 100 μ g/ml より二倍希釈した。接種菌は Trypticase soy broth (BBL) による37°C 4~6時間培養液(10⁸/ml 台)を用いた。

実験成績; 標準菌株に対する抗菌力測定成績を Table 1 に示した。緑膿菌に対する抗菌力は CEZ と比べて4

Table 1 Antibacterial activity of CFS and CEZ to standard strains

Organism		MIC $\mu\text{g/ml}$		
		CFS	CEZ	
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209 P	6.25	0.39	
	SMITH	6.25	0.39	
	TERASHIMA	6.25	1.56	
<i>Micrococcus luteus</i>	PCI-1001	12.5	≤ 0.20	
	ATCC 9341	12.5	≤ 0.20	
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	6.25		
<i>Salmonella typhi</i>	H-901	25	1.56	
<i>Shigella dysenteriae</i>	EW 3	12.5	0.78	
	<i>flexneri</i> 2a	EW 10	25	1.56
	EW 14	50	1.56	
	<i>boydii</i>	EW 29	25	1.56
	<i>sonnei</i>	EW 33	50	0.78
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	50	1.56	
	B	25	6.25	
	BHN	50	3.13	
	KP	25	1.56	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PCI-602	100	6.25	
	DENKEN	50	0.78	
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 2100	50	6.25	
<i>Aerobacter liquefaciens</i>	Y-62	6.25	100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 10490	0.39	>100	
	KABAYASHI	6.25	>100	

管以上優れていた。その他の株に対しては CEZ の方が全般に優れていた。次に緑膿菌 106 株および 86 株に対する MIC を SBPC, PIPC および GM と比較し、その感受性分布および相関を Fig. 2, Fig. 3 に示した。CFS の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は SBPC, PIPC より 1~4 管強く、GM よりは 1 管程度に弱い結果であった。12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感性の限界としてみると、CFS に感性で SBPC に耐性なものは 106 株中 101 株 (95.3%)、PIPC に耐性なものは 33 株 (31.1%)、GM に耐性なものは 86 株中 11 株 (12.8%) であった。CFS に耐性で PIPC に感性なものは 106 株中 1 株 (0.9%) であった。CFS 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は 1 株であった。

各菌種に対する MIC を CEZ と比較したものを Table 2~5 に一括して示し、その相関を Fig. 5~14 に示した。CFS は *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *P. putida*, *P. maltophilia* および *A. anitratus* に対して CEZ に比べて 1~2 管程度に強い

抗菌力を示した。*C. amalonatica*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. putrefaciens* および *Flavobacterium* spp. ではほぼ同等、*S. aureus*, *Salmonella*, *C. diversus*, *E. coli*, *Shigella*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対しては 1~5 管程度に弱い MIC を示した。緑膿菌の場合と同様に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感性の限界としてみると、CFS に感性で CEZ に耐性なものは *P. inconstans* 16 株中 2 株 (12.5%)、*P. maltophilia* 33 株中 9 株 (27.3%) および *Flavobacterium* spp. 50 株中 2 株 (4.0%) であった。CFS に耐性で CEZ に感性なものは、*Salmonella* 36 株中 34 株 (94.4%)、*C. freundii* 38 株中 7 株 (18.4%)、*C. diversus* 30 株中 24 株 (80.0%)、*C. amalonatica* 10 株中 2 株 (20.0%)、*E. coli* 53 株中 41 株 (77.4%)、*Shigella* 45 株中 45 株 (100%)、*K. pneumoniae* 35 株中 30 株 (6.6%)、*E. aerogenes* 54 株中 8 株 (14.8%)、*E. cloacae* 54 株中 2 株 (3.7%)、*S. marcescens* 54 株中 1 株 (1.9%)、

Fig. 4 Correlogram of sensitivity between CFS and GM
(*Pseudomonas aeruginosa*)

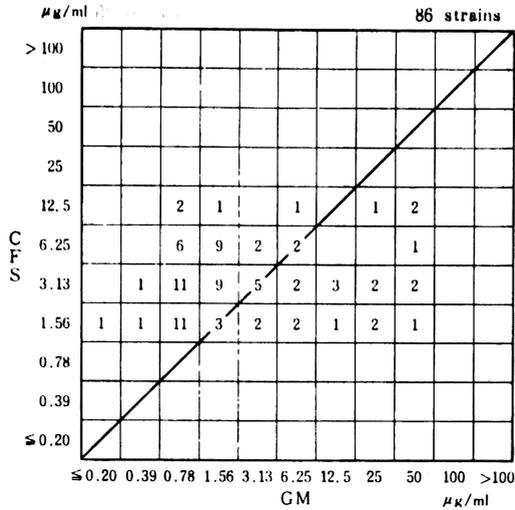


Table 2 Antibacterial activity of CFS and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	MIC µg/ml										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> 54 str.	CFS					2	51	1				
	CEZ	1	41	10	2							
<i>Salmonella</i> 36 str.	CFS			2	26	6	1	1	6	25	3	1
	CEZ								1			
<i>C. freundii</i> 38 str.	CFS							7	1	13	10	15
	CEZ								1	1	1	28
<i>C. diversus</i> 30 str.	CFS				5	11	3	6	1	16	3	10
	CEZ								1	1	1	2
<i>C. amalonatica</i> 10 str.	CFS										4	6
	CEZ						1		1	1	2	5
<i>E. coli</i> 53 str.	CFS								1	17	15	20
	CEZ				14	8	10	9	5		1	6
<i>Shigella</i> 45 str.	CFS								2	39	2	2
	CEZ			3	32	6	2	2				

Table 3 Antibacterial activity of CFS and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	MIC µg/ml										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>K. pneumoniae</i> 53 str.	CFS							3	8	11	10	21
	CEZ			4	7	10	8	4	1	2		17
<i>E. aerogenes</i> 54 str.	CFS									6	19	29
	CEZ				3	2	2	1		1	1	44
<i>E. cloacae</i> 54 str.	CFS									5	10	39
	CEZ						1	1	2	1	3	46
<i>S. marcescens</i> 54 str.	CFS										8	46
	CEZ					1					1	52

Table 4 Antibacterial activity of CFS and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	drug	MIC $\mu\text{g/ml}$										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. vulgaris</i> 12 str.	CFS											12
	CEZ							1				11
<i>P. mirabilis</i> 41 str.	CFS										22	19
	CEZ	1					6	12	10	1	2	9
<i>P. rettgeri</i> 22 str.	CFS									12	6	4
	CEZ											22
<i>P. inconstans</i> 16 str.	CFS					2				4	8	2
	CEZ						1				1	14
<i>P. morgani</i> 43 str.	CFS										6	37
	CEZ											43

Table 5 Antibacterial activity of CFS and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	MIC $\mu\text{g/ml}$										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. putida</i> 31 str.	CFS								1	3	12	15
	CEZ								1	1	1	28
<i>P. maltophilia</i> 33 str.	CFS	1			1	1	3	3	5	3	5	11
	CEZ											33
<i>P. putrefaciens</i> 14 str.	CFS										1	13
	CEZ							1				13
<i>Flavobacterium spp.</i> 50 str.	CFS		1								1	47
	CEZ						1			1	2	47
<i>A. anitratus</i> 7 str.	CFS									3	2	2
	CEZ										2	7

Fig. 5 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

(*Staphylococcus aureus*)

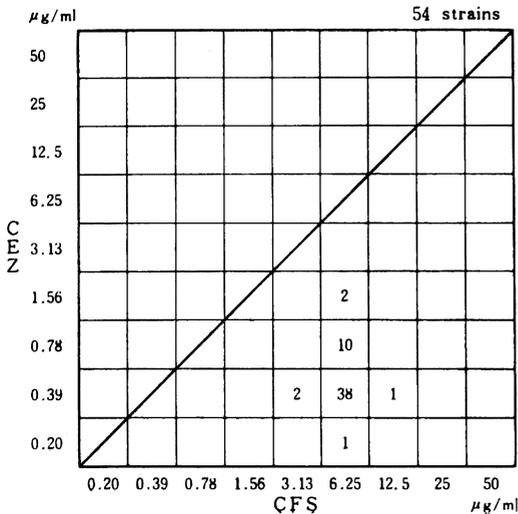


Fig. 6 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

(*Salmonella*)

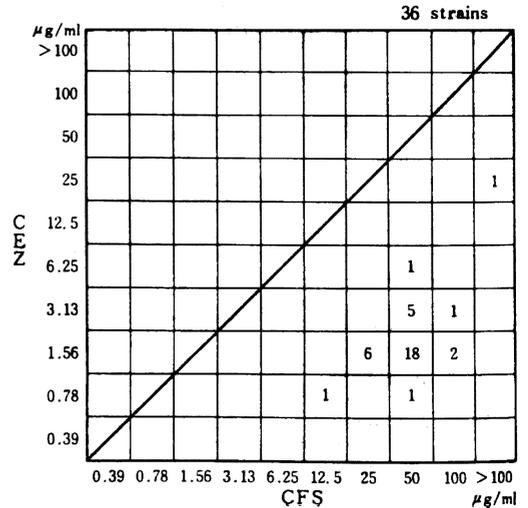
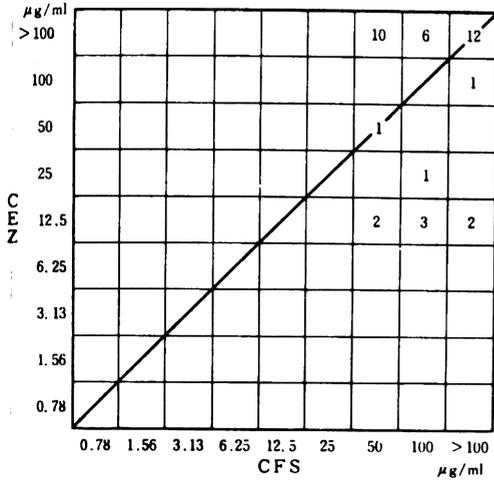


Fig. 7 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

Genus *Citrobacter*

C. freundii 38 strains



C. diversus 30 strains
C. amalonatica 10 strains

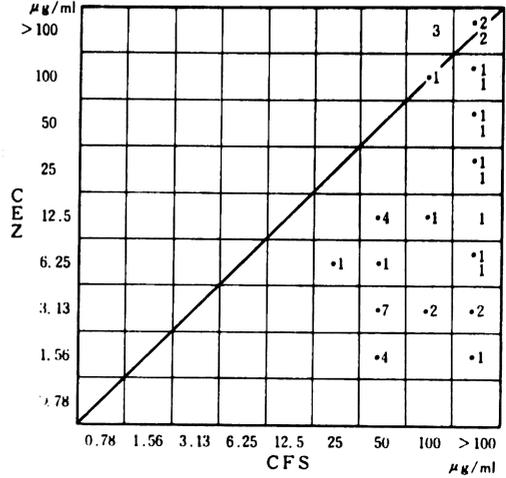
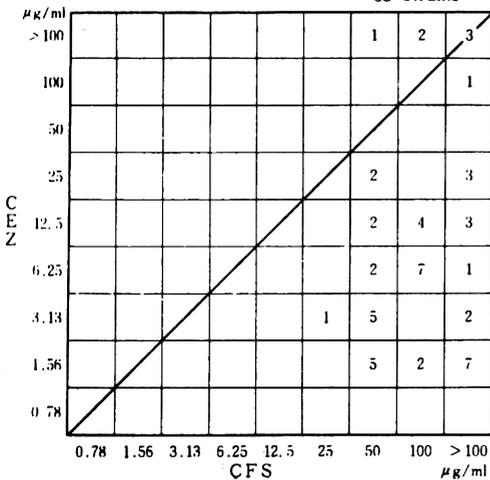


Fig. 8 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

Escherichia coli

53 strains



Shigella

45 strains

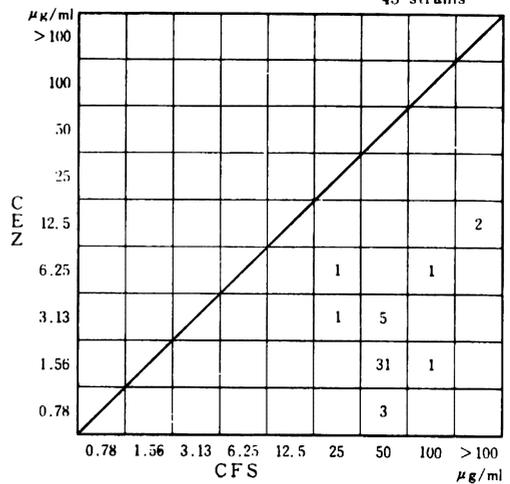


Fig. 12 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

Genus *Proteus*

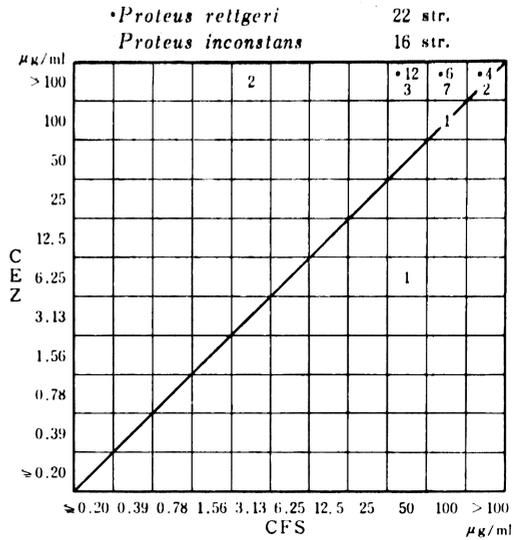
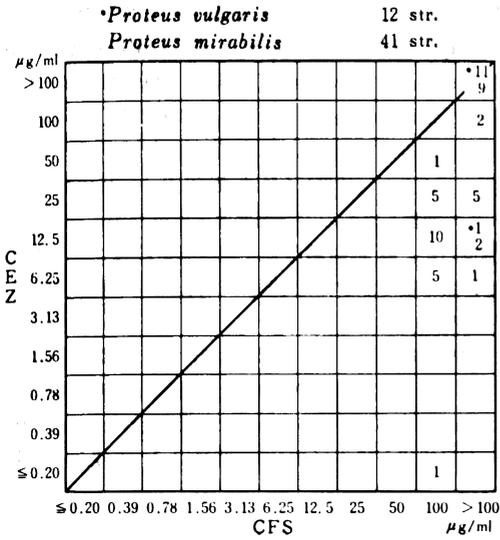


Fig. 13 Correlogram of sensitivity between CFS and CEZ

Genus *Pseudomonas*

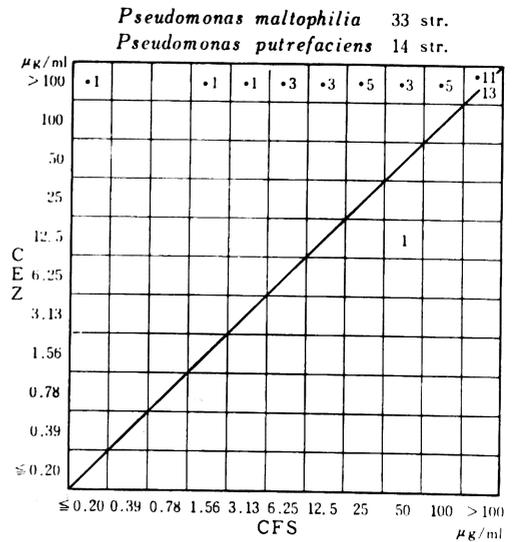
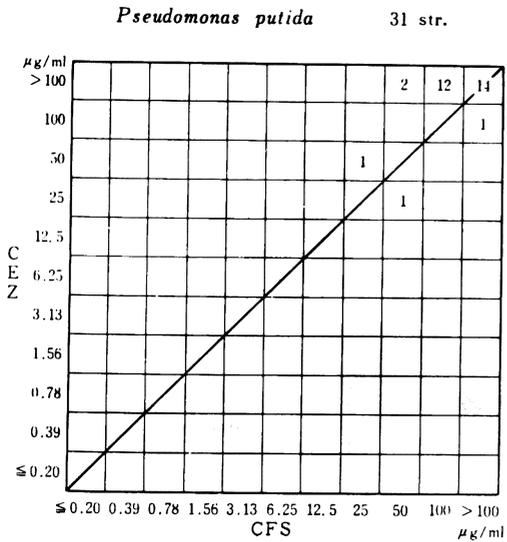
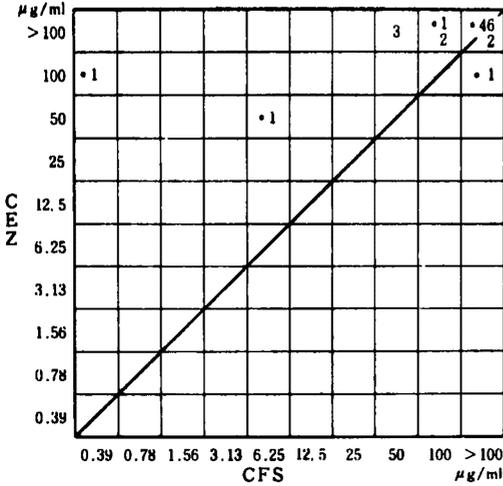


Fig. 14 Correllogram of sensitivity between CFS and CEZ

• *Flavobacterium* spp. 50 str.
 • *Acinetobacter anitratus* 7 str.



P. vulgaris 12株中1株 (8.3%), *P. mirabilis* 41株中19株 (46.3%), *P. inconstans* 16株中1株 (6.3%) および *P. putrefaciens* 14株中1株 (7.1%) であった。

2. 血中濃度および尿中排泄

実験方法; 46歳53 kg 男子 (症例1, 慢性汎細気管支炎) と68歳49 kg 女子 (症例14, 慢性気管支炎) の2症例に本剤1,000 mg を5%糖液300 ml に溶解し, 2時間点滴静注した。点滴開始後1時間目, 点滴終了時, 終了後30分, 1, 2, 4, 6および8時間目に採血した。症例

1については点滴中, 点滴終了より30分, 30分~1時間, 1~2時間, 2~4時間, 4~6時間, 6~8時間目の尿を全量採取した。各検体は薬剤濃度測定時まで-20℃に保存した。血中および尿中薬剤濃度測定には *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490を検定菌として, Trypticase soy broth (BBL) の37℃24時間培養液を用いた。測定用培地には D. S. T. 寒天 (Oxoid) 40 g, 酢酸ナトリウム (結晶) 1 g を蒸留水 1 L に溶解し, pH 7.0 に調整したもので薄層寒天平板を作製, カップ法で測定した。標準曲線は血中濃度測定にはプールの血清を, 尿中濃度測定には pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を用いて作製した。

実験成績; Fig. 15, 17の下欄に示したごとく血中濃度のピーク値は両症例ともに点滴終了時にみられ, その値は18~38 μg/ml であった。その後は点滴終了後1時間目で12~15 μg/ml, 6時間目で1~2 μg/ml であった。

尿中排泄は Fig. 16 に示したが, 点滴終了後2時間目までに65%, 8時間目までで87%の排泄がみられた。

3. 尿中排泄と尿中細菌の動態

実験方法; 緑膿菌10⁵/ml 以上および大腸菌10⁸~10⁹/ml が尿中に検出され, 基礎疾患にウィルス性髄膜炎を持つ37歳女子の慢性膀胱炎患者 (症例8) に本剤1日1,000 mg 点滴静注を行った。点滴開始後1時間毎に8時間にわたって採尿した。尿は採取直後に BTB 寒天 (栄研) を用いて生菌数を測定し, 一部は薬剤濃度測定のために-20℃に保存した。治療開始後2日目以降も毎日早朝尿の菌数計算を行った。薬剤濃度測定はすでに述

Fig. 15 Number of *Pseudomonas* and sputum and serum levels of CFS after d.i. of 1 gram

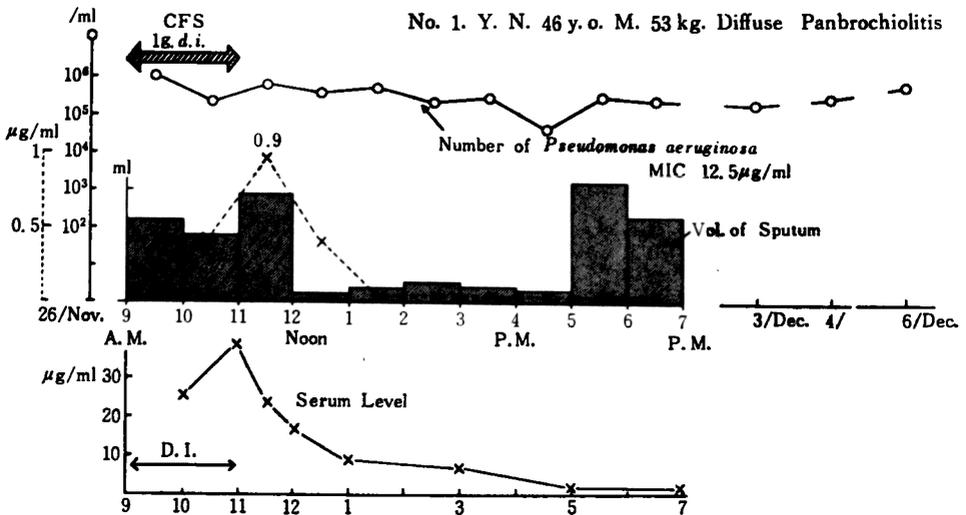


Fig. 16 Urinary Recovery of CFS (1g. d.i.)

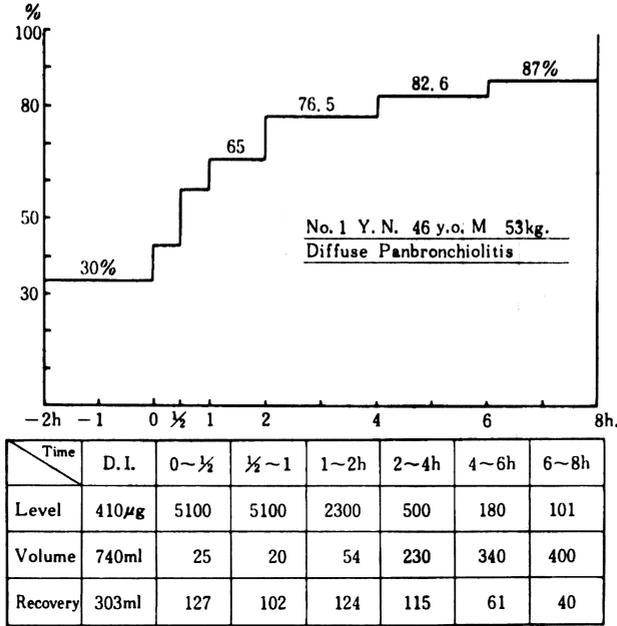


Fig. 17 Viable count of *P. aeruginosa* in sputum after intravenous drip infusion of CFS

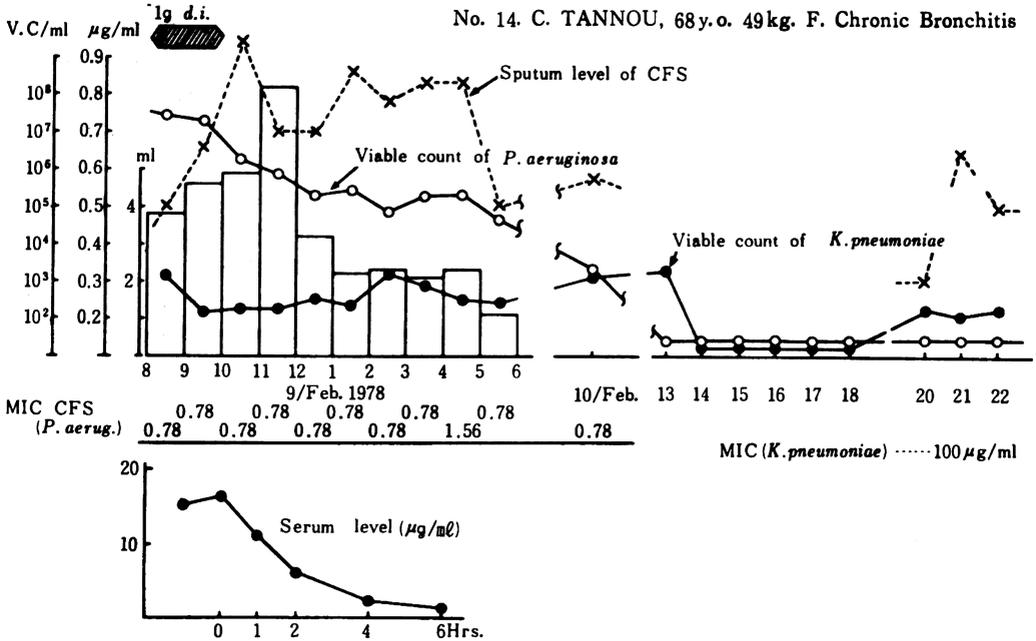
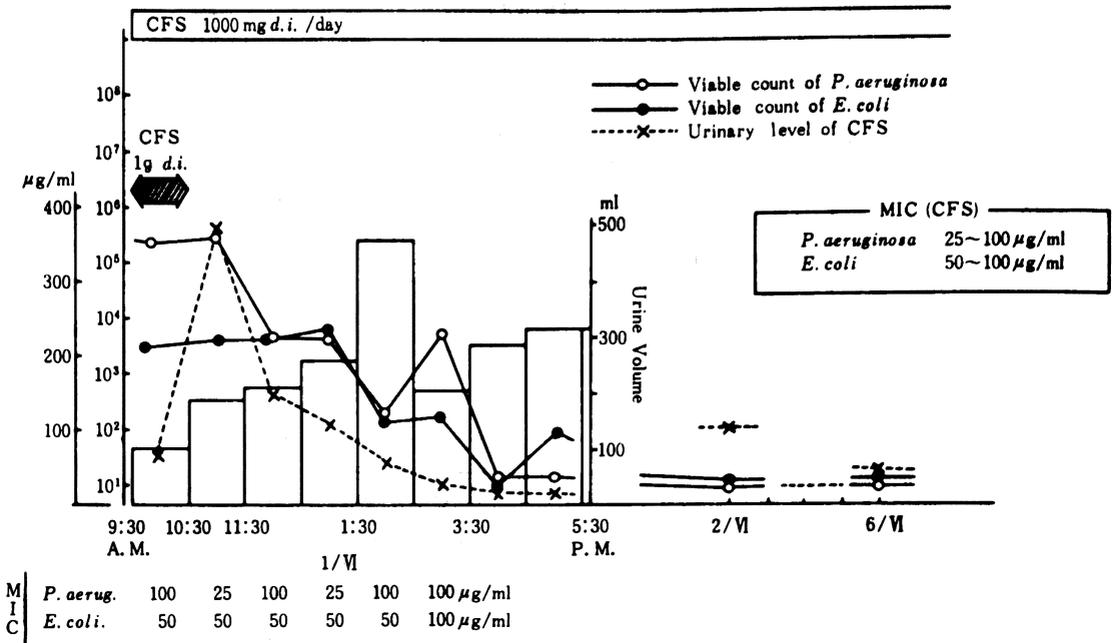


Fig. 18 Case No. 8. M. N. 37 y. o. F. 40 kg. Chronic Cystitis



べた方法に従った。また各時間毎に分離された緑膿菌と大腸菌に対する本剤の MIC を測定し、経時的な変動を検討した。

実験成績；実験成績を Fig. 18 に示した。点滴開始後 2 時間目には本剤 340 µg/ml の尿中移行があり、それにつれて緑膿菌は 10⁵/ml 台より減少し始め 7 時間目以降には消失した。同様に大腸菌も 7 時間目には検出されなくなったが、8 時間目には再び 10²/ml 検出された。2 日目以降は両菌種ともに検出されなくなった。分離された緑膿菌と大腸菌に対する本剤の MIC はそれぞれ 25~100 µg/ml, 50~100 µg/ml であった。

4. 喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態

実験方法；60 歳女子 28 kg 慢性気管支炎（症例 2），46 歳男子 53 kg 慢性汎細気管支炎（症例 1），37 歳女子 46 kg 慢性気管支炎（症例 7）および 68 歳女子 49 kg 慢性気管支炎（症例 14）の 4 症例に本剤投与後の喀痰内移行とそれに伴う喀痰内細菌の動態を検討した。本剤投与開始直後より各時間毎の喀出痰を全量採取した。BTB 寒天（栄研）にて喀痰内生菌数を測定し、一部は薬剤濃度測定のために -20℃ に保存した。症例によっては 2 日目以降も主に早朝の喀痰内細菌数を測定し、同様に薬剤濃度も測定した。喀痰の水様化のために N-Acetyl-L-cystein を 1% 以下に添加した。薬剤濃度測定のための標準曲線は pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液にて作製した。

各時間の喀痰より分離された緑膿菌とクレブシエラに対する CFS の MIC を測定して、MIC の経時的な変動をみた。

実験成績；症例 2 の全般的な経過と薬剤使用状況、臨床症状などを Fig. 19 に示し、Fig. 20 には本患者に本剤 500 mg 筋注後の喀痰内移行と緑膿菌とクレブシエラの推移を示した。筋注後 4 時間目には 0.86 µg/ml が喀痰内に証明されたが、緑膿菌 (10⁷~10⁸/ml) とクレブシエラ (10⁴~10⁵/ml) 生菌数には変化はみられなかった。7 日間の使用（5 日目より 1,000 mg 2 回点滴静注にした）でも変化はなかった。検出された緑膿菌に対する MIC は 0.78 µg/ml であった。

同様に症例 1 の経過を Fig. 21 に、また本剤 1,000 mg 点滴静注後 10 時間目までの喀痰内移行と緑膿菌数を Fig. 15 に示した。点滴開始後 3 時間目に 0.9 µg/ml のピーク値がみられたが、喀痰内緑膿菌数 (10⁶~10⁷/ml) には変化はみられなかった。11 日間使用したが、7 日頃に菌数の軽度の減少が見られた。分離緑膿菌に対する本剤の MIC は 12.5 µg/ml であった。

症例 7 の経過を Fig. 22 に示した。本剤 2,000 mg 点滴静注によって 6 時間目頃より喀痰内緑膿菌は 10⁷~10⁸/ml 台より 10⁶/ml 台へと減少し始め、8 時間目には 10³/ml となり、2 日目以降も 10³/ml 台を持続したが、消失はしなかった。喀痰内への本剤の移行は 0.78 µg/ml 以

Fig. 19 Case No. 2. S. K. 60 y. o. F. 29 kg. Chronic Bronchitis

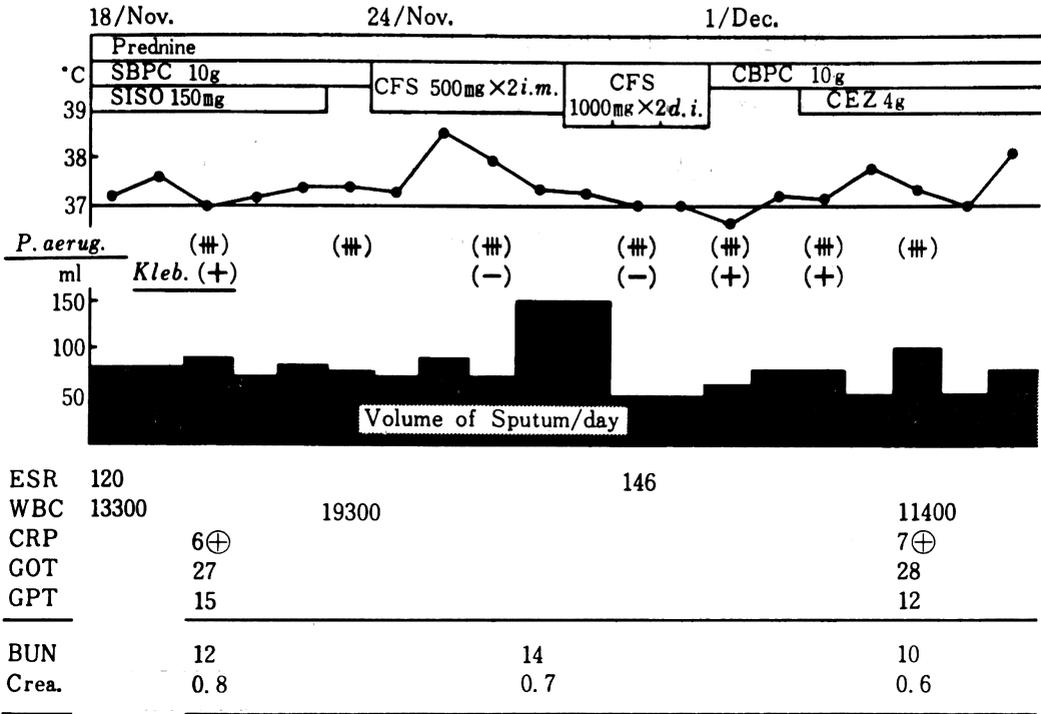
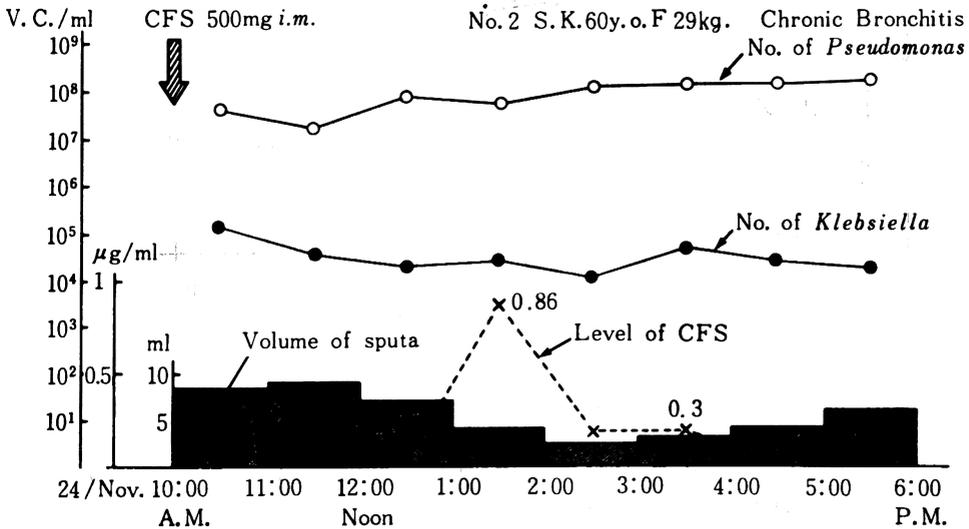


Fig. 20 Relationship between number of bacteria and levels of CFS in sputa



MIC 0.78 µg/ml (*P. aeruginosa*)

Fig. 21 Case No. 1. Y. N. 46 y. o. M. 53 kg. Diffuse Panbronchiolitis

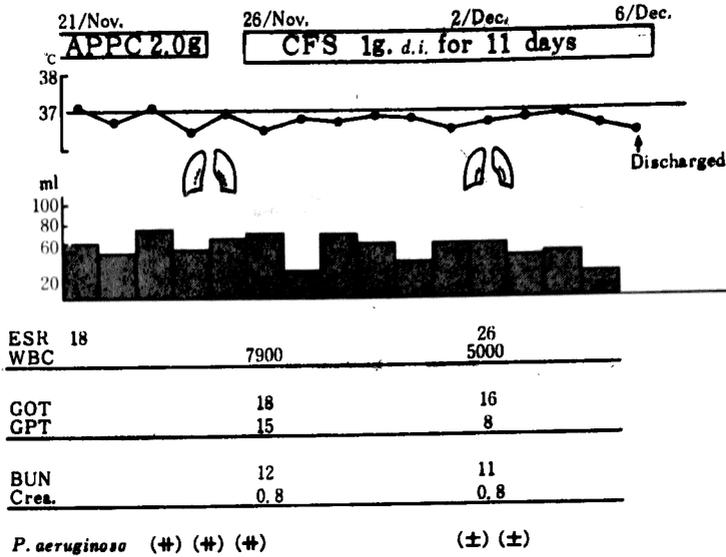
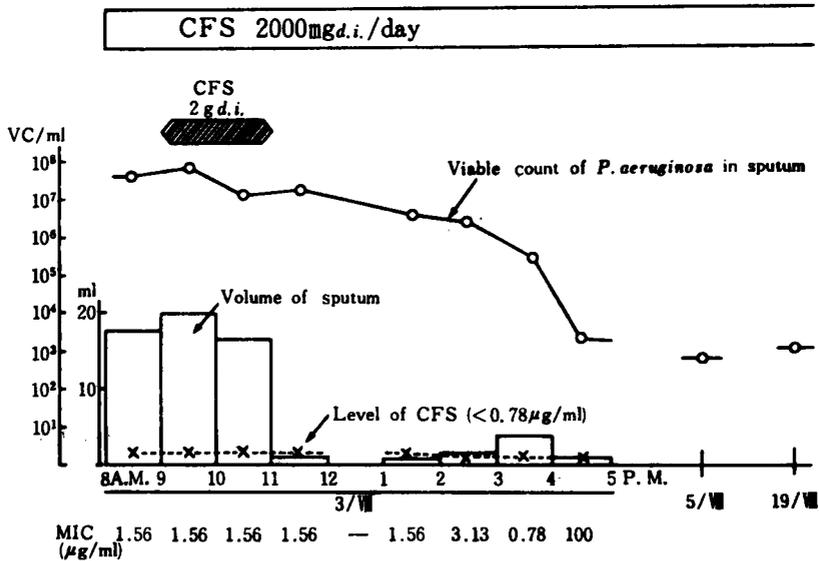


Fig. 22 Case No. 7. C. S. 37 y. o. F. 46 kg. Chronic Bronchitis



下で、分離緑膿菌に対する MIC は 0.78~3.13 µg/ml であった。

症例14の経過はすでに Fig. 17 に示したが、本剤 1,000 mg 点滴静注後 3 時間目には 0.92 µg/ml が喀痰内へ移行し、それにつれて 10⁷/ml 台に検出されていた緑膿菌は 10⁶/ml となり、10 時間目までの観察では 10⁴/ml 台に減少した。2 日目には 10³/ml となり、4 日目以降は検出されなくなった。同時に分離されていたクレブシ

エラも 5 日目には検出されなくなったが、11 日目よりは再び出現した。CFS の緑膿菌およびクレブシエラに対する MIC はそれぞれ 0.78~1.56 µg/ml, 100 µg/ml であった。

臨床的研究

1. 対象症例、投与方法および投与期間

喀痰または尿より緑膿菌が証明され、本菌が感染に関

Table 6 Clinical use of CFS

No.	NAME Age, Sex, Wt	Clinical Diagnosis	Dosis* (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	Y. N. 46, m, 53	Chr. diffuse Pan-bronchiolitis	1000 × 1 d.i. (11) 11 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	7900 ↓ 8000		18 ↓ 26	Not changed	(+)	(-)
2	S. K. 60, f, 28	Chronic Bronchitis	500 × 2 i.m. 1000 × 2 d.i. (7) 10 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) + ↓ <i>Klebsiella</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##) + ↓ <i>Klebsiella</i> (+)	9500 ↓ 13300	5 (+) ↓ 6 (+)	120 ↓ 146	Not changed	(-)	(-)
3	B. O. 54, m, 46	Chronic Bronchitis	2000 × 1 d.i. (24) 48 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	12700 ↓ 3700	3 (+) ↓ (+)	55 ↓ 10	Not changed	(+)	CBPC GM (-) ST
4	K. K. 71, m, 46	Chronic Bronchitis	1000 × 1 d.i. (14) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ (-)	5800 ↓ 5200	2 (+) ↓ (-)	3 ↓ 1	Not changed	(#)	(-)
5	U. T. 56, f, 40	Chronic Bronchitis	500 × 2 d.i. (15) 15 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	12200 ↓ 31200			Not changed	(-)	GOT ↑ 60 → 334 GPT ↑ 32 → 214 SBPC GM
6	M. K. 66, f, 53	Cystic Bronchiectasis	1000 × 1 d.i. (14) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	7900 ↓ 8000	(-) ↓ 1 (+)	13 ↓ 35	Not changed	(-)	(-)
7	C. S. 37, f, 46	Chronic Bronchitis	2000 × 1 d.i. (7) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	5700 ↓ 4800	1 (+) ↓ 1 (#)	34 ↓ 32	Slightly improved	(+)	(-)
8	M. N. 37, f, 40	Chronic Cystitis	1000 × 1 d.i. (7) 7 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>E. coli</i> (##) ↓ (-)	7200 ↓ 5000	(-) ↓ (-)	14 ↓ 7	Stable	(##)	(-)
9	Y. H. 46, f, 72	Second Bronchiectasis	1000 × 1 d.i. (14) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	7000 ↓ 6200	4 (+) ↓ (-)	72 ↓ 32	Not changed	(##)	(-)
10	S. N. 54, m, 47	Bronchiectasis	1000 × 1 d.i. (20) 20 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	8300 ↓ 9600	3 (+) ↓ 1 (+)	94 ↓ 90	Slightly improved	(#)	(-)
11	U. T. 25, f, 42	Chronic Bronchitis	1000 × 1 d.i. (16) 16 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	7000 ↓ 5300	4 (+) ↓ (-)	10 ↓ 3	Not changed	(+)	(-)
12	N. N. 56, f, 54	Cystic Bronchiectasis	1000 × 1 d.i. (1) 1 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ ?	6500 ↓ ?	1 (+) ↓ ?	28 ↓ ?		(?)	Skin test (-) ↓ Eruption (##)
13	Y. T. 46, m, 43	Chr. Bronchitis (old P.T.B.)	1000 × 2 d.i. (7) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ (-)	3900 ↓ 7700	(-) ↓ (-)	21 ↓ 21	Not changed	(+)	(-)
14	C. T. 68, f, 49	Chr Bronchitis	1000 × 2 d.i. (7) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ (-)	11800 ↓ 5000	2 (+) ↓ (-)	52 ↓ 46	Slightly improved	(##)	(-)
15	H. K. 66, m, 46	Chr. Bronchitis (old P.T.B.)	1000 × 2 d.i. (7) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ (-)	5300 ↓ 6800	(±) ↓ (-)	25 ↓ 22	Not changed	(#)	(-)
16	T. Y. 41, m, 72	Chr. diffuse Pan-bronchiolitis	1000 × 1 d.i. (14) 14 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	6700 ↓ 8000	3 (+) ↓ 2 (+)	1 ↓ 3	Not changed	(#)	(-)

Remarks : *.....mg

d.i.....Drip Infusion

Table 7 Laboratory data before and after administration of CFS

No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P(KAU)		BUN(mg/dl)		Creat(mg/dl)	
	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.
1	446	456	13.1	13.4	38.2	38.5	18	16	15	18	7.6	10.5	12	11	0.8	0.8
2	335	293	11.2	9.2	33.6	28.1	24	27	21	15	4.5	—	10	12	0.9	0.8
3	460	420	14.1	13.0	41.9	40.3	24	20	16	15	8.3	8.2	15	15	1.1	0.8
4	538	536	14.9	15.2	45.0	45.5	23	17	10	12	8.6	6.4	16	18	0.8	0.6
5	365	369	10.9	11.2	36	38	60	334	32	214	14.4	33.3	8.2	13.7	0.7	1.2
6	429	369	12.8	12.4	37.4	35.9	17	23	10	13	4.5	4.1	16	16	0.7	0.5
7	428	433	10.7	10.8	33.2	33.8	16	22	13	16	7.3	6.2	11	10	0.6	0.6
8	377	384	12.6	12.8	37.7	38.2	22	18	15	16	5.5	4.7	6	9	0.6	0.6
9	453	425	10.2	9.8	31.6	31.8	10	19	10	14	7.0	7.5	10.6	14.1	1.0	1.0
10	447	421	13.2	12.2	39.1	36.4	11	12	10	10	9.1	7.8	10	10.1	1.3	1.3
11	510	492	13.9	13.7	40.5	39.0	11	28	10	23	5.8	5.7	15.9	8.6	1.0	—
12	407	—	12.3	—	35.8	—	10	—	10	—	12	—	18.3	—	0.9	—
13	482	516	13.6	14.9	42	45	18	27	16	12	5.3	5.0	12	12	1.2	1.4
14	405	389	12.1	11.7	37.4	35.8	23	19	17	15	9.0	9.9	14	11	0.6	0.6
15	334	351	10.8	11.5	32	33	39	19	30	18	6.6	6.0	20.5	28.1	1.2	1.0
16	657	686	16.3	17.2	52.9	52.4	34	31	26	21	5.1	5.7	20	8	1.0	0.6

与していることが確実なものを対象症例とした。その内訳は慢性気管支炎9例、慢性汎細気管支炎2例、気管支拡張症4例および慢性膀胱炎1例の計16例であった。投与方法は症例2を除いては全例1日1,000~2,000mg, 7~24日間、適当な溶媒にて1日1~2回点滴静注した。投与総量は7~48gであった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は本剤の抗緑膿菌製剤としての特長上、呼吸器感染症では喀痰内緑膿菌、または尿路感染症では尿中緑膿菌の消長を基準として、自、他覚的には咳嗽・喀痰(性状、量)、呼吸困難、排尿障害などの臨床症状とCRP、血沈、ムコ蛋白、尿蛋白および尿中・血中白血球数などの検査所見を目安として、総合的に著効(卅)、有効(卍)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。なお判定不能なものは(?)として示した。また対象疾患の性質上胸部X線は余り参考にしなかった。

3. 臨床効果

臨床効果は一括してTable 6に示した。総合的臨床効果では著効3例、有効4例、やや有効5例、無効3例および判定不能1例であった。したがって有効以上は7例でその有効率は47%であった。細菌学的には、緑膿菌が消失したもの7例と減少したもの2例の9例で有効率は60%であった。緑膿菌よりヘモフィルス桿菌およびクレブシエラヘ菌交代したものが各1例みられた。緑膿菌と大腸菌が同時に証明されていた症例8の膀胱炎では両菌種ともに除菌された。緑膿菌とクレブシエラが同時に

検出されていた症例2の慢性気管支炎では両菌種に影響はなかった。

4. 副作用

本剤使用前後にS-GOT, S-GPT, Al-P.などの肝機能検査、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンなどの血液学的検査およびBUN, クレアチニンなどの腎機能検査を施行して副作用の有無を検討した。症例12は本剤のskin testは陰性であったが、使用2日目に全身の発疹を発現したため投与中止した。症例5はトランスアミナーゼの上昇(GOT 60→334, GPT 32→214)があったが、使用中止後22日目に正常に復した。その他の検査成績の推移は一括してTable 7に示した。

考 案

緑膿菌感染症を目的として、武田薬品(株)および日本チバガイギー(株)によって新しく開発されたセファロsporin系抗生剤CFS⁶⁾は、その特長として緑膿菌およびグラム陽性菌に有効で、殺菌的に作用し、MICとMBCとがほぼ同等で、その抗菌力はSBPC, CBPCより強く、GM, DKBと同程度であり、GM耐性緑膿菌にも抗菌力を有し、注射によって高い血中濃度が得られ、生体内では不活化されることなく尿中へ排泄されると報告され、さらに1978年6月の化学療法学会新薬シンポジウムでは細菌に対する細胞外膜透過性が良好と発表された。

われわれは今回、本剤について基礎的・臨床的検討を加えたので報告した。

教室保存の標準株22と各種臨床材料より分離された856株の計878株についてMICを検討したが、緑膿菌に対しては、CEZに比べて4管以上、SBPC、PIPCと比べて1~4管程度に優れた抗菌力を示した。しかしGMとの比較では1管程度に弱い抗菌力であった。感受性相関では、12.5 µg/mlを感性の限界とすると、CFSに感性でSBPC耐性なものは被検緑膿菌106株中101株(95.3%)、PIPCに耐性なものは33株(31.1%)、GMに耐性なものは86株中11株(12.8%)であり、CFSに100 µg/ml以上の株は1株のみで、緑膿菌に対する本剤の優れた抗菌力を示す結果であった。しかし一方においては、これまでに開発された抗緑膿菌製剤と同様に、*S. aureus*, *Salmonella*, *C. diversus*, *E. coli*, *Shigella*, *Klebsiella* あるいは *P. mirabilis* などに対する抗菌力はCEZと比較して弱い結果であった。

46歳男子53 kgと68歳女子49 kgに本剤1,000 mgを5%糖液300 mlに溶解して2時間で点滴静注した場合の最高血中濃度はいずれも点滴終了時で、その値は18 µg/ml, 38 µg/mlで、点滴終了後1時間目では12 µg/ml, 15 µg/ml, 6時間目では、それぞれ1 µg/ml, 2 µg/mlであった。同時に測定した前者の尿中回収率は点滴終了後2時間目までにすでに65%, 18時間目には87%と非常に高率であった。

さらに、薬剤の尿中排泄とそれに伴う尿中緑膿菌の動態を検討する目的で、緑膿菌と大腸菌がそれぞれ 10^5 /mlと 10^3 /ml以上に証明された37歳女子の慢性膀胱炎症例に本剤1,000 mgを点滴静注し、各時間毎の尿中細菌数と薬剤濃度を測定した。点滴開始後2時間目には本剤340 µg/mlが尿中に移行し、両菌に対する本剤のMIC 25~100 µg/mlをオーバーした。それにつれて緑膿菌数と大腸菌数は減少し始めたが、その減少速度はすでに報告したセファマイシン系抗生剤CS-1170⁹⁾の場合と同様に瞬間的なものではなかった。また経時的に分離された細菌のCFSに対するMICも一定であった。

慢性気管支炎3例と慢性汎細気管支炎1例で、本剤使用後の喀痰内移行濃度とそれに伴う喀痰内緑膿菌の消長を検討した。当然のことながら、検出される緑膿菌に対するCFSのMICが低く、しかも喀痰内への本剤の移行が良好であった症例では喀痰内の緑膿菌が早期にその数を減少する傾向があり、かつ除菌された。喀痰内へのCFSの移行は500 mg筋注の場合、最高0.78 µg/ml, 1,000 mg点滴静注の場合では0.9~1.0 µg/ml, 2,000 mg点滴静注の場合0.78 µg/ml以下となり、かならずしもdose responseを示さなかったが、症例数が少く

ことや、喀痰内薬剤濃度測定法あるいは症例の病期など、種々のfactorが関与していることが考えられ、さらに症例数を増して検討する必要があると思われた。

喀痰内へのCFSの移行に伴って同一症例で時間毎に分離された緑膿菌の本剤に対するMICの変動(上昇)をみたが、膀胱炎の場合と同様に経時的な分離菌のMICの変化は無く、2症例の検討ではMICはほぼ一定であった。

慢性気管支炎9例、慢性汎細気管支炎2例、気管支拡張症4例および慢性膀胱炎1例の計16例の緑膿菌感染症に、原則として本剤1日1,000~2,000 mgを1日1~2回の点滴静注法で7~24日間投与して、その総合的臨床効果を検討したが、著効3、有効4の合計7例が有効以上で、判定不能の1例を除いた有効率は47%であった。細菌学的効果として、緑膿菌が喀痰または尿中より消失ないし減少したものを取ると合計9例となり、その有効率は60%であった。総合的な有効率47%と細菌学的なそれとの間にかなりの差が見られたが、これは症例の選択には慎重を期したにもかかわらず、16例のなかに一過性に緑膿菌が検出された症例が混入していた可能性も否定できない。

本剤投与以前に何らかの抗緑膿菌剤が使用されていた症例はAPPCが1例、CBPCが2例およびCBPCとGMの併用1例の計4例であったが、本剤使用によって1例(CBPC投与例)が除菌され、臨床的にはやや有効であった。

緑膿菌が除菌された症例10、症例9ではその後クレブシエラとヘモフィルス桿菌が検出されるようになり、それに伴って咳嗽・喀痰なども再現した。これらの事実は本剤と他剤の併用法に対する示唆を与えるものと考えられる。

副作用として、症例12にみられた本剤使用2日目に発現した発疹と、症例5のトランスアミネースの上昇があった。前者は投与中止により回復し、後者も15日間の投与継続後22日目の検査では正常値に復していた。

以上の結果より、本剤は緑膿菌感染症の治療剤として、かなり有望であると考えられ、セファロsporin剤としての特長を生かした投与量、投与回数などを工夫し、併用法などを検討すれば、さらに優れた成績が期待できるものと思われる。

ま と め

抗緑膿菌抗生剤Cefsulodin (SCE-129, CFS) について基礎的、臨床的検討を加え、次の結果を得た。

1) 抗 菌 力

教室保存の標準菌株22と各種臨床材料分離菌856株

(*Pseudomonas aeruginosa* 106, *Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 38, *C. diversus* 30, *C. amalonatica* 10, *Escherichia coli* 53, *Shigella* 45, *Klebsiella pneumoniae* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morgani* 43, *P. putida* 31, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50 および *Acinetobacter anitatus* 7) の計 878 株について、日本化学療法学会標準法に基いて最小発育阻止濃度を測定した。緑膿菌のうち 106 株については SBPC および PIPC と、86 株については GM と比較し、その他の菌については CEZ と比較した。CFS は SBPC, PIPC より 1~4 管, CEZ より 4 管以上に優れた抗菌力を示した。GM と比較すると 1 管程度弱い抗菌力であった。

緑膿菌以外の菌に対しては同等かまたは劣る抗菌力を示した。

2) 人における血中濃度

46歳53 kg 男子と68歳49 kg 女子に1,000 mg を2時間点滴静注した場合の血中濃度のピークはいずれも点滴終了時で、その値は18 µg/ml と 38 µg/ml であった。点滴終了より6時間目では1~2 µg/ml 程度の活性があった。

3) 人における尿中回収率

上記46歳男子症例の本剤の尿中排泄は点滴終了後2時間目までで65%、8時間目には87%であった。

4) 尿中排泄と尿中細菌の動態

37歳40 kg 女子のウィルス性髄膜炎兼慢性膀胱炎症例に本剤1,000 mg 点滴静注後8時間目まで尿中移行と尿中細菌数を測定した。投与前に 10^5 /ml 以上と 10^3 /ml 以上に証明されていた緑膿菌と大腸菌は点滴開始3時間目頃より減少し始め、8時間目には 10^2 /ml 以下となり、2日目を以降は消失した。各時間に分離された両菌種に対する CFS の MIC はほぼ一定であった。

5) 喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態

慢性気管支炎3例と慢性汎細気管支炎1例の計4例に本剤を投与し、各時間毎の喀痰内移行濃度とそれに伴う喀痰内緑膿菌の消長を検討した。500 mg 筋注の場合の最高濃度は0.78 µg/ml、1,000 mg 点滴静注の場合は0.9~1.0 µg/ml、2,000 mg 点滴静注の場合は0.78 µg/ml 以下であった。2例の慢性気管支炎で、点滴終了後4~5時間目頃より喀痰内緑膿菌の減少が見られた。この2例から分離された緑膿菌に対する CFS の MIC は0.78~1.56 µg/ml で、残り2例のそれより低い値であった。各時間に分離された緑膿菌に対する CFS の MIC

は一定であった。

6) 臨床効果および副作用

慢性気管支炎9例、慢性汎細気管支炎2例、気管支拡張症4例および慢性膀胱炎1例の計16例の緑膿菌感染症に本剤1日1,000~2,000mg 1日1~2回の点滴静注で7~24日間投与した。著効3、有効4、やや有効5、無効3および判定不能1例で、その有効率は47%であった。細菌学的な有効率は60%であった。

副作用としては発疹とトランスアミナーゼの上昇を各1例づつ認めたが、投与中止により回復した。

文 献

- 1) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平, 林 愛, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦: 新抗生物質に関する基礎的, 臨床的研究。—Tobramycin について—。Chemotherapy 23(3): 1066~1076, 1975
- 2) 那須 勝, 斉藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 堤恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23(6): 2117~2127, 1975
- 3) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 難治性呼吸器感染症と抗生剤療法—特に Sulfbenzyl penicillin に関連して。臨床と研究 52(1): 238~248, 1975
- 4) 那須 勝, 中富昌夫, 堀内信宏, 泉川欣一, 堤恒雄, 広田正毅, 森 信興, 斉藤 厚, 原 耕平, 猿渡勝彦, 餅田親子, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀敬: Penicillin 系抗生物質 PC-904 に関する基礎的, 臨床的研究—呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 26(S-2): 371~382, 1978
- 5) 那須 勝, 中富昌夫, 泉川欣一, 堀内信宏, 広田正毅, 森 信興, 斉藤 厚, 原 耕平, 猿渡勝彦, 餅田親子, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀敬: Penicillin 系抗生物質 T-1220 に関する基礎的研究ならびに呼吸感染症への応用。Chemotherapy 25(5): 1094~1104, 1977
- 6) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II Cefsulodin。東京, 1978
- 7) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 8) 中富昌夫, 那須 勝, 斉藤 厚, 森 信興, 林 敏明, 重野芳輝, 朝長昭光, 岩崎博平, 大田祐祐, 泉川欣一, 岡 六四, 広田正毅, 原 耕平, 餅田親子, 猿渡勝彦, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀 敬: セフマイシン系抗生剤 CS-1170 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26(S-5): 350~367, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129), A NEWLY DEVELOPED ANTI-PSEUDOMONAL CEPHALOSPORIN

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, TOSHIAKI HAYASHI,
YOSHITERU SHIGENO, AKIMITSU TOMONAGA, NOBUHIRO HORIUCHI,
KINICHI IZUMIKAWA, MASAKI HIROTA, NOBUOKI MORI,
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SAWATARI, FUMIAKI IORI
and AI HAYASHI

Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Cefsulodin (SCE-129, CFS), a newly developed anti-pseudomonal cephalosporin was studied basically and clinically. Following results were obtained.

1) Antimicrobial activity :

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of CFS against 22 standard strains subcultured in our department and 856 clinical isolates (*Pseudomonas aeruginosa* 106, *Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 38, *C. diversus* 30, *C. amalonatica* 10, *E. coli* 53, *Shigella* 45, *Klebsiella pneumoniae* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morgani* 43, *P. putida* 31, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50 and *Acinetobacter anitratus* 7) were determined by agar plate method.

MICs of CFS against 106 *Pseudomonas aeruginosa* were compared with those of Sulbenicillin (SBPC) and Piperacillin (PIPC). MICs of CFS against 86 out of 106 *P. aeruginosa* were determined in combination with Gentamicin (GM). MICs of CFS against 22 standard strains and clinical isolates excluding *P. aeruginosa* were compared with those of Cefazolin (CEZ).

CFS had 1~4 tubes higher activities against *P. aeruginosa* than SBPC and PIPC and it was more than 4 tubes stronger than CEZ.

On the contrary, MICs of CFS against 84 *P. aeruginosa* were around one tube weaker than those of GM.

MICs of CFS against standard strains and clinical isolates excluding *P. aeruginosa* were almost the same as those of CEZ or higher.

2) Serum levels in man :

A 46 year-old 53 kg male patient with chronic diffuse panbronchiolitis and a 68 year-old 49 kg female patient with chronic bronchitis were given 1,000 mg of CFS by intravenous drip infusion with 300 ml solution for two hours. Peak serum levels were 18 $\mu\text{g/ml}$ and 38 $\mu\text{g/ml}$ at the end of injection in both cases. Six hours after injection 1~2 $\mu\text{g/ml}$ of the drug was measurable.

3) Urinary excretion and trends of bacteria in urine :

Urinary recovery rates of CFS in the above mentioned male patient were 65% at 2 hours and 87% at 8 hours after the end of injection respectively.

A 37 year-old 40 kg female patient with chronic cystitis and viral meningitis was treated with 1,000 mg intravenous drip infusion of CFS a day.

CFS was excreted in urine at the concentration of 340 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after injection, and numbers of *P. aeruginosa* and *E. coli* which were cultured more than 10^5 ml and 10^3 ml in number respectively at the beginning started to decrease around 3 hours. Both bacteria were less than 10^2 /ml at 8 hours after injection and were eliminated from the urine from the second day.

MICs of CFS against each *P. aeruginosa* strain isolated hourly were constant.

4) Sputum levels and trends of bacteria in its :

CFS was administered to three patients with chronic bronchitis and one with chronic diffuse panbronchiolitis intramuscularly and intravenously.

Peak sputum levels were 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.9~1.0 $\mu\text{g/ml}$ and less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ after 500 mg *i. m.*, 1,000 mg *d. i.* and 2,000 mg *d. i.* respectively.

Number of *P. aeruginosa* in sputum of two cases began to decrease 4~5 hours after injection, MIC of CFS against *P. aeruginosa* isolated from these two cases was 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ and this value was relatively lower.

5) Clinical effects and side effects :

Nine patients with chronic bronchitis, two with chronic diffuse panbronchitis, four with bronchiectasis and one with chronic cystitis infected by *P. aeruginosa* were treated with CFS parenterally for 7~24 days. Seven out of 15 cases except one drop out cured clinically being efficacy rate of 47%.

In regards to bacteriological effects, *P. aeruginosa* was eliminated or reduced in number in 9 cases being efficacy rate of 60%.

Skin rash was noted in one case and elevation of serum transaminase was in one case. Value of transaminase returned to normal after discontinuation of CFS.