

外科領域における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木芳太郎

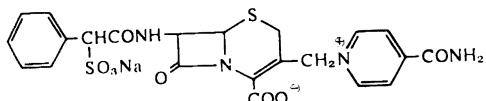
土井孝司・石川 周・高岡哲郎

名古屋市立大学第一外科

はじめに

新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質である Cefsulodin (SCE-129, 以下 CFS と略) について、外科領域において基礎的、臨床的検討を行った。CFS はその化学構造上、7 位側鎖は Sulbenicillin と同一であり、3 位側鎖は Cephaloridine のそれと類似しており、その特徴は、従来の cephalosporin 系抗生物質には見られなかった抗緑膿菌作用を有し、その抗菌力はアミノ配糖体系のものに近いということである¹⁾。Fig. 1 にその構造式を示す。

Fig. 1 Chemical structure of CFS



本剤の各種動物による基礎的一般薬理試験および吸収、排泄、代謝試験の成績よりその安全が認められている。

今回われわれも CFS を検討する機会を得たので、以下、われわれの教室における CFS の試験成績について述べてみたい。

(1) 抗菌力

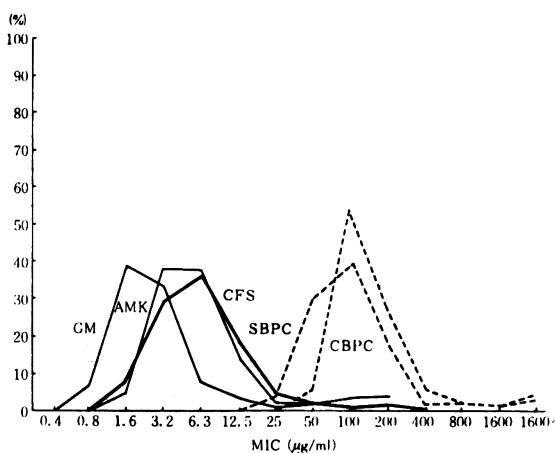
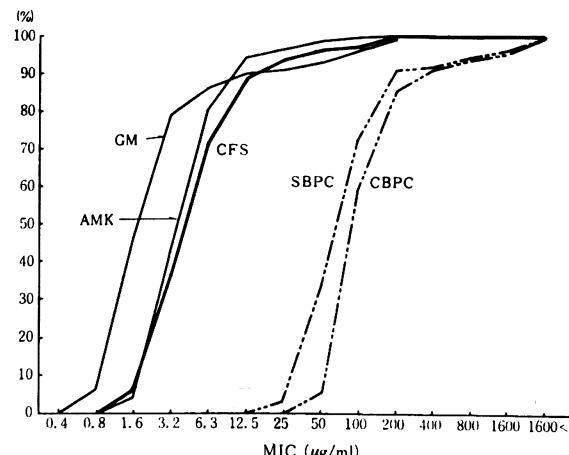
CFS の抗菌力については、すでに各施設で報告されているように、その特徴として緑膿菌に対して著しく優れた抗菌力を示すが、その他の菌に対しては、他の cephalosporin 系抗生剤より弱い抗菌力であるという点である。

〔方 法〕

外科臨床材料より分離された緑膿菌 130 株について、CFS の抗菌力を測定し同時に Gentamicin (以下 GM), Amikacin (以下 AMK), Carbenicillin (以下 CBPC) および Sulbenicillin (以下 SBPC) のそれと比較検討した。測定方法は、日本化学療法学会標準法²⁾に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を求め、接種菌液は、原液接種または 100 倍希釈液接種とした。

〔成 績〕

緑膿菌の原液接種時における感受性分布を Fig. 2 に示した。それぞれのピーク値は GM が最も小さく、1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AMK は 3.2 から 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CFS は 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

Fig. 2 Susceptibility of *P. aeruginosa* 130 str. ($\times 1$)Fig. 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* 130 str. ($\times 1$)

SBPC, CBPC はいずれも 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に認められ CFS の MIC 分布はほぼ AMK のそれに匹敵するものであり、全株 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC であった。また SBPC, CBPC と比べ 4 管もの差をもって優れた抗菌力を示していた。また、これらの累積率を Fig. 3 に示したが、CFS は MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ において、ほぼ GM と同等の累積率を示し、それ以上の MIC では逆に GM をしのいで、AMK に次いで良好な感受性を示していた。

またこれらの薬剤間の感受性相関を検討すると Fig. 4, 5, 6, 7 の如くとなっている。すなわち CFS は GM,

AMK と交差耐性を示さず、かつ GM 耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが明らかとなっている。また SBPC, CBPC とはやや正の感受性相関を示す傾向にあるが、明らかに、これら両剤と比べて CFS は良好な感受性を示すことが示された。

また以上、感受性を測定した綠膿菌 130 株のうち、昭和 50 年から 51 年にかけて教室で分離された綠膿菌 49 株について、Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB), Polymyxin-B (PLB), Colistin (CL), Piperacillin (PIPC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM) を加えて感受

Fig. 4 Cross resistance of *P. aeruginosa*

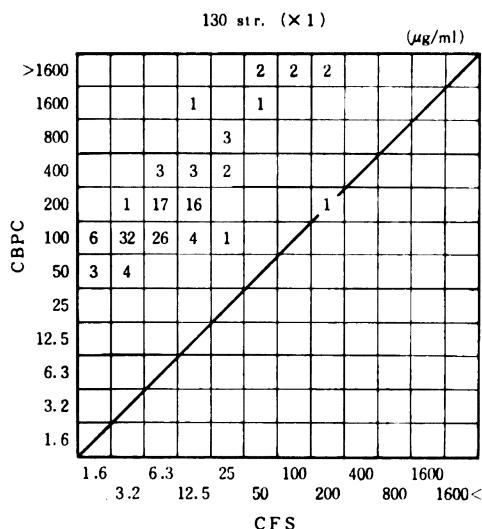


Fig. 6 Cross resistance of *P. aeruginosa*

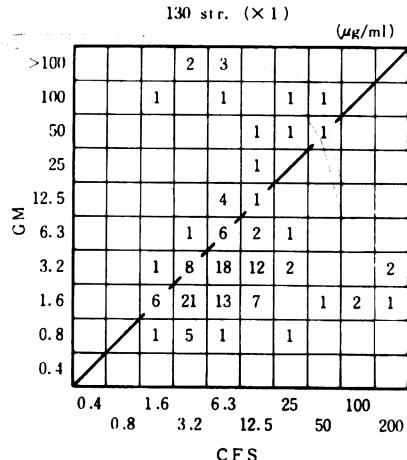


Fig. 5 Cross resistance of *P. aeruginosa*

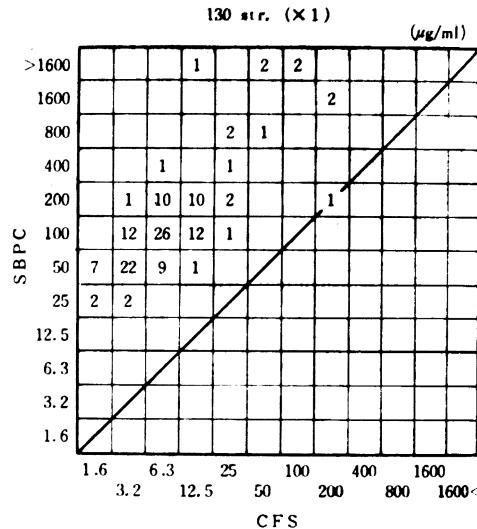
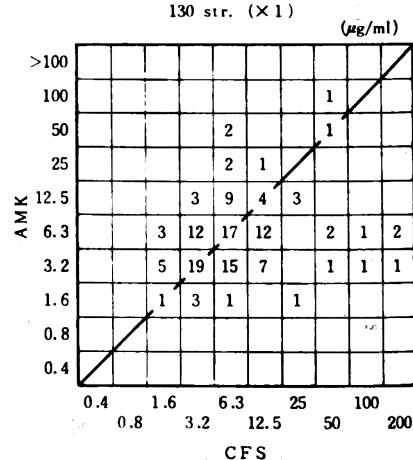


Fig. 7 Cross resistance of *P. aeruginosa*



性を検討すると Fig. 8, 9 となる。原液接種では、CFS はほぼ $6.3 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、累積希釈では AMK とほぼ同等である。また 100 倍希釈液接種では CFS のピークはほぼ $3.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、原液接種時と同様に AMK とほぼ同等であった。さらに昭和 150 年から 51 年の間に社会保険中京病院形成外科入院の重症熱傷患者より分離された緑膿菌 31 株について各種抗生素の感受性を検討すると Fig. 10 の如くとなり GM, DKB に耐性を示す株が多くなっている傾向にあるが、これらに對して AMK とほぼ同程度に CFS は優れた MIC を

示していることが明らかとなっている。

以上の如く CFS は緑膿菌に對して優れた抗菌力を示し、その MIC のピークは原液接種で $6.3 \mu\text{g/ml}$ にあり、全株 $200 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、GM 耐性菌に對しても優れた抗菌力を示し、ほぼ AMK のそれに匹敵することが明らかとなった。

(2) ヒトにおける胆汁中移行

〔対象および方法〕

胆道系疾患を有する臨床例 2 例において CFS の胆汁中移行を測定した。測定方法は *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to antibiotics ($\times 1$)
49 strains (S50~S51)

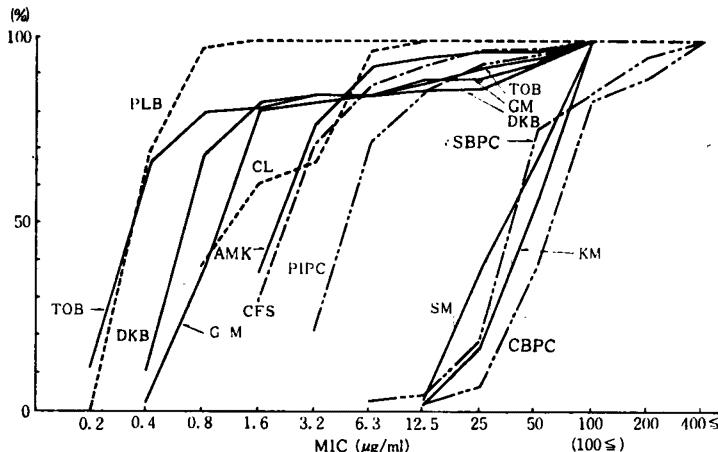


Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to antibiotics ($\times 100$)
49 strains (S50~S51)

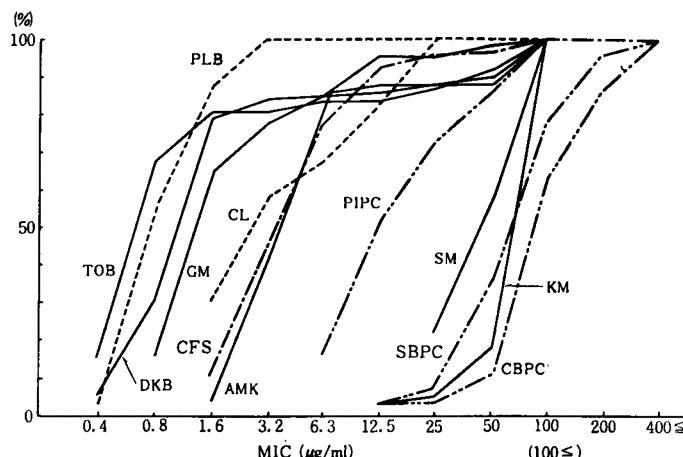


Fig. 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* to antibiotics (×1)
31 strains isolated from burn wounds (S50~S51)

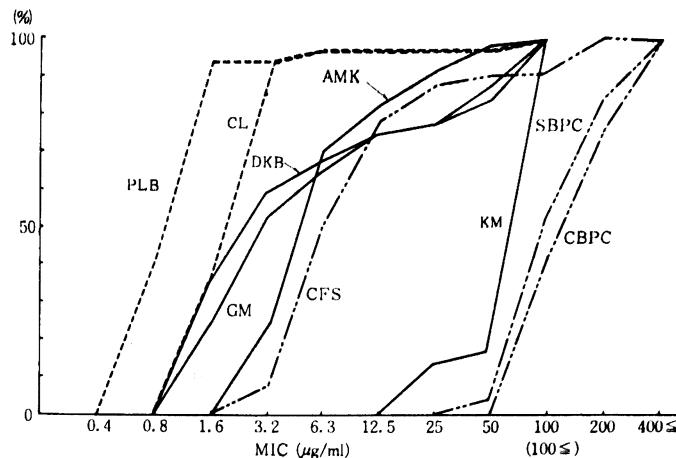


Table 1 (Case 1) Serum and bile levels of CFS
(250 mg i.m.)

		Hours	1/2	1	2	4	6	0~6
Serum	μg/ml	11.0	14.3	11.7	5.8	2.7		
Bile	μg/ml			1.7	3.4	2.4	1.7	406.5
	ml			35	47	45	48	(0.16)
	μg			59.5	159.8	108	79.2	%

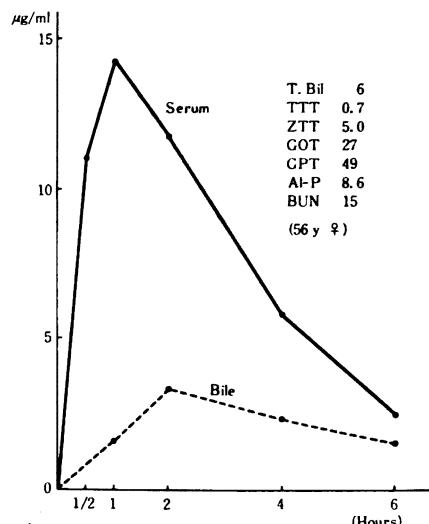
NCTC 10490株を検定菌とする薄層カップ法により測定し, standard として血中濃度には Monitrol Iを, 胆汁中濃度には 1/15 M の phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。なお胆汁は全量を採取し, 各時間の平均濃度として測定した。

〔成 績〕

Case 1. 56歳女性, 胆石症にて胆囊摘出術と総胆管Tチューブドレナージ施行例である。術後15日目にて肝機能, BUN ともほぼ正常値を示していた。CFS 250 mg を1回筋肉内投与した時の血清中濃度および胆汁中濃度を Table 1, Fig. 11 に示した。血中濃度は1時間後に 14.3 μg/ml と最高値を示し, 6時間後も 2.7 μg/ml を示していた。胆汁中濃度は投与後1~2時間にて平均 3.4 μg/ml と最高値を示し, 以後ゆるやかに減少し, 5~6時間後にも 1.7 μg/ml となっており, 全体として血中濃度より低い値となっていた。6時間までの胆汁中回収量は 406.5 μg, 0.16% であった。

Case 2. 33歳女性, 総胆管結石による閉塞性黄疸にてPTC-ドレナージ施行後6日目の症例である。肝機能検

Fig. 11 (Case 1) Serum and bile levels of CFS
(250 mg i.m.)



査上で, 総ビリルビン値 11.2 mg/dl, GOT 121, GPT 143, アルカリリフォスファターゼ 17.2 (K.A.) と肝機能障害を示していた。CFS 250 mg の1回筋注後の血中および胆汁中濃度を Table 2, Fig. 12 に示した。血中濃度は1時間後に 16.8 μg/ml と最高値を示し, 以後減少し6時間後にも 2.0 μg/ml を示していた。胆汁中濃度は投与後1~2時間にて 4.8 μg/ml と最高値を示している。PTC-ドレナージ後, 不完全閉塞の状態となり, 胆汁採取量が少なくなっているが, 5~6時間後では 1.3 μg/ml

Table 2 (Case 2) Serum and bile levels of CFS
(250 mg i.m.)

	Hours	1/2	1	2	4	6	0~6
Serum	μg/ml	16.4	16.8	11.3	5.3	2.0	
Bile	μg/ml			2.2	4.8	2.8	116.9
	ml					1.3	
	μg						116.9
	μg			22	6	10	(0.05)
	ml					9	
	μg						%
		48.4	28.8	28.0	11.7		

ml となっており、投与後 6 時間までの胆汁中回収量は 116.9 μg, 0.05% であり、Case 1 と同様、胆汁中濃度は血中濃度より低いものであった。

以上の 2 例より CFS の胆汁中移行を判定することは困難かもしれないが、およその傾向として、CFS の胆汁中濃度は全体として血中濃度より低く、胆汁中への移行はあまり良好ではないと考えられた。

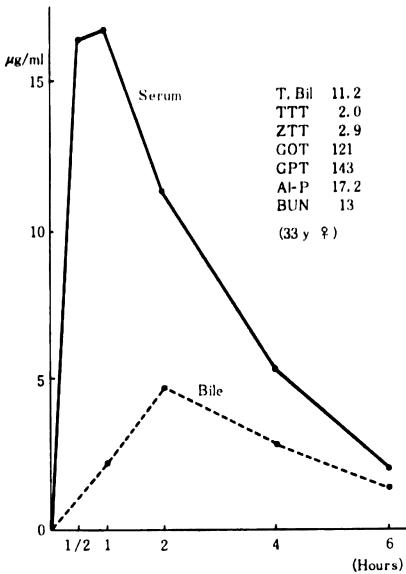
(3) 臨床使用成績

[対象および方法]

外科的感染症 6 例に CFS を使用した (Table 3)。そのうち 3 例は慢性尿路感染症であり、全例、何らかの抗生素投与中に緑膿菌を検出した症例である。投与方法は、症例 1~3 は CFS 250 mg 静注 1 日 2 回、症例 4 は 500 mg 静注 1 日 2 回、そして症例 5, 6 は 500 mg 点滴静注 1 日 2 回であり、投与期間は 5 日から 7 日間となっている。

[成 績]

症例 1. 尿中より緑膿菌が 10^6 個/ml に検出され、CFS 投与により緑膿菌は 10^2 個/ml に減少したが、大腸菌が 10^2 個/ml に検出されるようになった。尿所見の方に改

Fig. 12 (Case 2) Serum and bile levels of CFS
(250 mg i.m.)

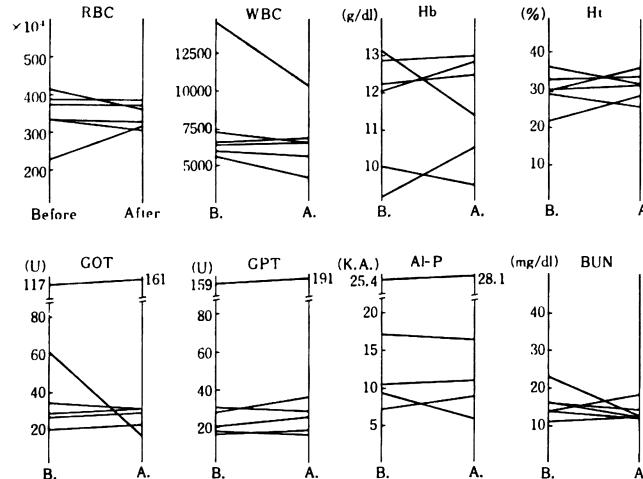
善がみられたので、UTI 効果判定に準じて有効とした。

症例 2. 同じく尿中より緑膿菌 10^6 個/ml を検出したが、本剤投与により緑膿菌は 10^1 個/ml と減少したが *Enterobacter* が 10^4 個/ml と検出された。しかし尿所見に改善がみられたので有効と判定した。

症例 3. 尿中より緑膿菌 10^6 個/ml を検出し、本剤投与後も 10^5 個/ml、さらに *Enterobacter* を 10^7 個/ml と検出したので無効と判定した。

症例 4. 胃全摘術後の限局性腹膜炎でドレナージを施

Fig. 13 Clinical laboratory findings in patients treated with CFS



行してあるが、当初、大腸菌を検出し、Cefazolin を 8 日間投与したところ緑膿菌に菌交代したので本剤を使用した。7 日間投与の結果、膿汁排泄は消失し、ドレナージ創も消失したので有効であった。

症例 5. 40 歳男性で、後腹膜腫瘍術後の肝下面を中心とする限局性腹膜炎の症例（腹腔内膿瘍）である。ドレナージ手術を施行して、*Staphylococcus epidermidis* を検出し、cephalosporin 系の抗生素を投与していたところ、緑膿菌および大腸菌に交代した。CFS を 5 日間投与したところ、緑膿菌のみ消失したが、臨床的には膿汁はやや漿液性となり、幾分減少傾向となつたので、やや有効と判定した。なお、この症例は術中術後と大量輸血を施行したため、肝機能として GOT, GPT, AL-P は本剤投与前より高値を示しており、投与後も高値を示していたが、本剤によるものではないと考えられた。

症例 6. 68 歳女性、右上腕部に膿瘍を形成し、切開にて膿汁より嫌気性菌を検出し、Lincomycin, Kanamycin を併用投与したところ、創はかなり改善され膿汁も減少したが、緑膿菌を検出するようになった。本剤を 6 日間投与した結果、創は良好な肉芽となり、菌も検出しなくなつたので有効であった。

以上、臨床例 6 例に CFS を使用し、効果判定をしたところ、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。また、本剤投与によると考えられる副作用、および臨床検査値の異常は全例認めなかつた (Fig. 13)。

考 按

近年外科領域でもグラム陰性菌による感染症が主流となつてきつており、特に緑膿菌感染症はその中でも opportunistic infection の主たるものとなつてゐる。今回検討の機会に恵まれた CFS は従来のセファロスボリン剤と異なり、緑膿菌に特異的に抗菌力を有する反面、その他のグラム陰性菌に対する抗菌力は弱いといつて極めてユニークな性質を持つ新しい半合成セファロスボリン剤である。そこで外科領域の臨床分離緑膿菌に対する CFS の抗菌力をその他の抗緑膿菌剤と比較検討した結果、CFS の緑膿菌に対する抗菌力はアミノ配糖体とほぼ同程度で、その他の β -lactam 系抗緑膿菌剤よりも勝る成績であった。また感受性相関ではアミノ配糖体とは交差耐性ではなく、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の GM または AMK 耐性の緑膿菌に対しても CFS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下ですべて阻止していることが明らかとなつた。

胆汁中濃度および血中濃度とを、胆道系疾患有する 2 例で検討した。胆汁中濃度は血中濃度の 25~30% であり、0~6 時間の胆汁中排泄率は全投与量の 0.05~0.16% と低く、投与された CFS は、ほとんどが腎を経て尿

中に排泄されていると推定された。

臨床的には 3 例の尿路感染症と 3 例の尿路感染症以外の外科感染症の計 6 例の緑膿菌感染症例に使用した。その結果、尿路感染症では 3 例中 2 例が有効、1 例が無効で有効率は 67%，一方その他の外科感染症（限局性腹膜炎 2 例、上腕部膿瘍 1 例）では 3 例中 2 例で有効、1 例がやや有効で、有効率は尿路感染症と同じく 67% であり、尿路感染症以外の外科感染症においても良好な成績であった。

細菌学的には、尿路感染症以外の外科感染症では、緑膿菌は 3 例で全て消失していたが、尿路感染症では 3 例中 2 例で緑膿菌は減少し、1 例では不变であった。全症例では 6 例中、1 例で緑膿菌が不变であったが、その他の例では消失または減少し、除菌率は 83% であった。なお細菌の耐性化傾向の高い尿路感染症では、CFS に感受性の低い細菌 (*Enterobacter* など) が CFS 投与終了後の尿中から検出された。

副作用面では、CFS 投与前から GOT, GPT, AL-P が高値を示していた症例で、投与終了後も、それらが高値であったが、本症例は後腹膜腫瘍の摘出術中および術後に大量の輸血を施行しており、CFS 投与終了後の経過をも勘案し、CFS の投与による影響ではないと判断した。その他、自他覚的には異常所見を経験しなかつた。

従つて、CFS は緑膿菌に対する抗菌力、吸収・排泄、ならびに臨床効果から判断し、外科系の緑膿菌感染症には、本剤単独でも充分使用可能であり、さらに広域抗生素との併用により一層すぐれた臨床効果が期待出来るものと考えられる。

結 論

外科領域における Cefsulodin (SCE-129, CFS) の基礎的、臨床的検討を行つた結果、次のような結論を得た。

(1) 抗菌力

各種外科病巣分離の緑膿菌 130 株に対する CFS の抗菌力は、原液接種にて MIC のピークは 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり全株 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、これは、ほぼ AMK と同等の優れた抗菌力であった。これは従来の cephalosporin 系抗生素にみられなかつたまったく新しい特徴であり、GM 耐性緑膿菌にも有効であった。

(2) ヒトにおける胆汁中移行

CFS 250 mg を 1 回筋肉投与を臨床例 2 例に行った結果、血中濃度は投与 1 時間後にピークがあり、14.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、16.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。またこれらの症例の胆汁中濃度は、2 例とも 1 時間から 2 時間までの胆汁にピーク値があり、3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。したがつて CFS の胆汁中移行は、血中レベルよりも低く、あまり

良好とは考えられない。

(3) 臨床使用成績

緑膿菌を検出した外科的感染症 6 例に CFS を使用し、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績であり、緑膿菌感染症に有用であると考えられた。なお、本剤投与によると思われる何らかの自他覚的副作用は認めなかつた。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム II。Cefsulodin 1978
- 2) MIC 測定法改定委員会、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH CEFSULODIN (SCE-129) IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, YOSHITARO SUZUKI,

TAKASHI DOI, SYU ISHIKAWA and TETSUO TAKAOKA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Fundamental and clinical studies with Cefsulodin (SCE-129, CFS) were performed in the surgical field and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

Antibacterial activity of CFS to *P. aeruginosa* isolated from surgical field was examined. As the result, the activity of CFS was almost the same as that of Amikacin.

2) Serum level and biliary excretion

After a single intramuscular injection of 250 mg of CFS to two patients with gallstone disease, serum and bile levels were determined. The serum levels reached to the peak after 1 hour (14.3 μ g/ml and 16.8 μ g/ml) and the bile levels reached to the peak after 1 to 2 hour (3.4 μ g/ml and 4.8 μ g/ml). Therefore, biliary excretion of CFS was not so good.

3) Clinical effectiveness

CFS was administered to 6 patients with surgical infections caused by *P. aeruginosa* and the results were good in 4 cases, fair in 1 and poor in 1. And no side effects were found.