

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

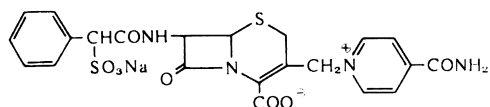
山本泰寛・古原 清・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

はじめに

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は新しい半合成セファロスポリン剤である。7 位側鎖は Sulbenicillin (SBPC) と同一であり、3 位側鎖は Cephaloridine (CER) と類似している。この CFS は武田薬品中央研究所で開発された薬剤で、その構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of CFS

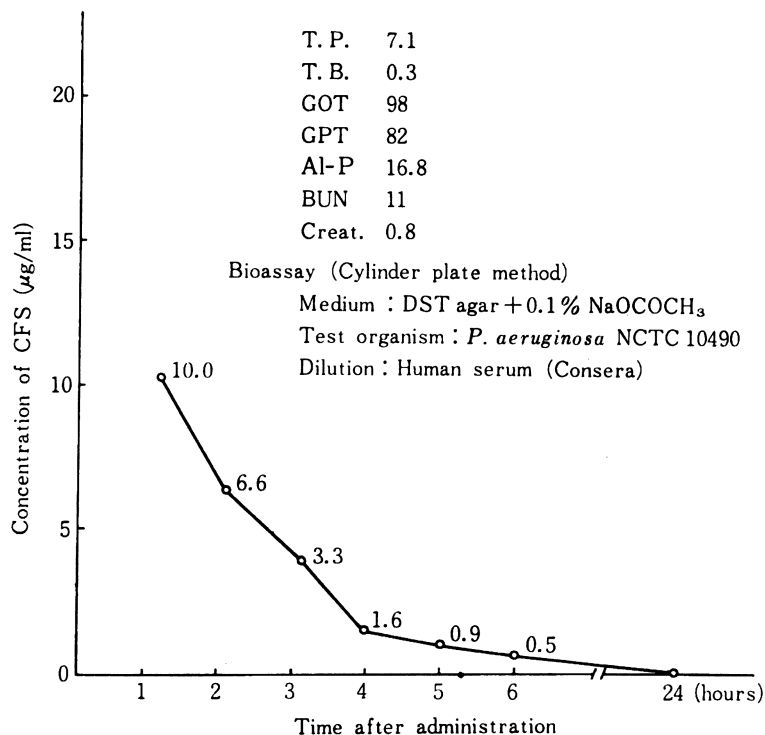


従来のセファロスポリン剤に見られない細菌学的な特

徴として緑膿菌に対して強い抗菌力を有し、その強さはアミノ配糖体とはほぼ同程度で、かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌に対しても感受性菌とはほぼ同程度の抗菌活性を示し、また各種細菌の産生する β -lactamase に対しても極めて安定である。

動物実験による急性毒性、亜急性および慢性毒性、催奇形性、腎毒性および一般薬理試験ならびに吸収・体内分布・排泄・代謝試験から安全性が認められた。また生体内においても、アレルギー反応などの異常所見を認めないという安全性と吸収・排泄では投与量の増加による dose response および生体内では代謝を受けず殆どが腎を介して排泄されたという基礎検討成績¹⁾ から臨床における安全性と有効性が期待されたので、われわれも CFS

Fig. 2 Serum levels of CFS following an i. m. administration of 250 mg in a patient with choledcho-drainage



の血中濃度、胆汁中および尿中排泄濃度を経時的に測定し、外科術後緑膿菌感染症に使用し、その効果について検討を加えたので報告する。

吸 収・排 泄

〔対象および方法〕

総胆管結石症にて胆のう摘出術、総胆管切開取石術および総胆管ドレナージを施行した39歳の女性で術後2週間に CFS 250 mg を1回筋肉内注射し、血中濃度、胆汁中および尿中排泄濃度を経時的に測定した。この症例は GOT, GPT, Al-P 値は軽度上昇していたけれども、BUN, creatinine は正常範囲内であった。注射後にも副作用と思われるアレルギー様症状および GOT, GPT, Al-P, BUN などの臨床検査所見にも異常化を認

めなかった。

〔成績〕

1. 血中濃度

Fig. 2 に示すように CFS 250 mg を1回筋肉内注射後の血清中濃度は、1時間後に 10.0 $\mu\text{g/ml}$ で、その後漸次下降し2時間後には 6.6 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後は 3.3 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後は 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 5時間後は 0.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間後には 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、6時間～24時間までは測定限界濃度 (0.2 $\mu\text{g/ml}$) 以下となった。

2. 胆汁中排泄濃度

Fig. 3 に示すように CFS 250 mg を1回筋肉内注射し、投与後1時間までの胆汁中排泄濃度は測定限界以下であり、1～2時間の排泄濃度は 0.3 $\mu\text{g/ml}$, 2～3時間目に 12.9 $\mu\text{g/ml}$ と上昇して3～4時間目には 31.1

Fig. 3 Biliary levels of CFS following an i. m. administration of 250 mg in a patient with choledocho-drainage

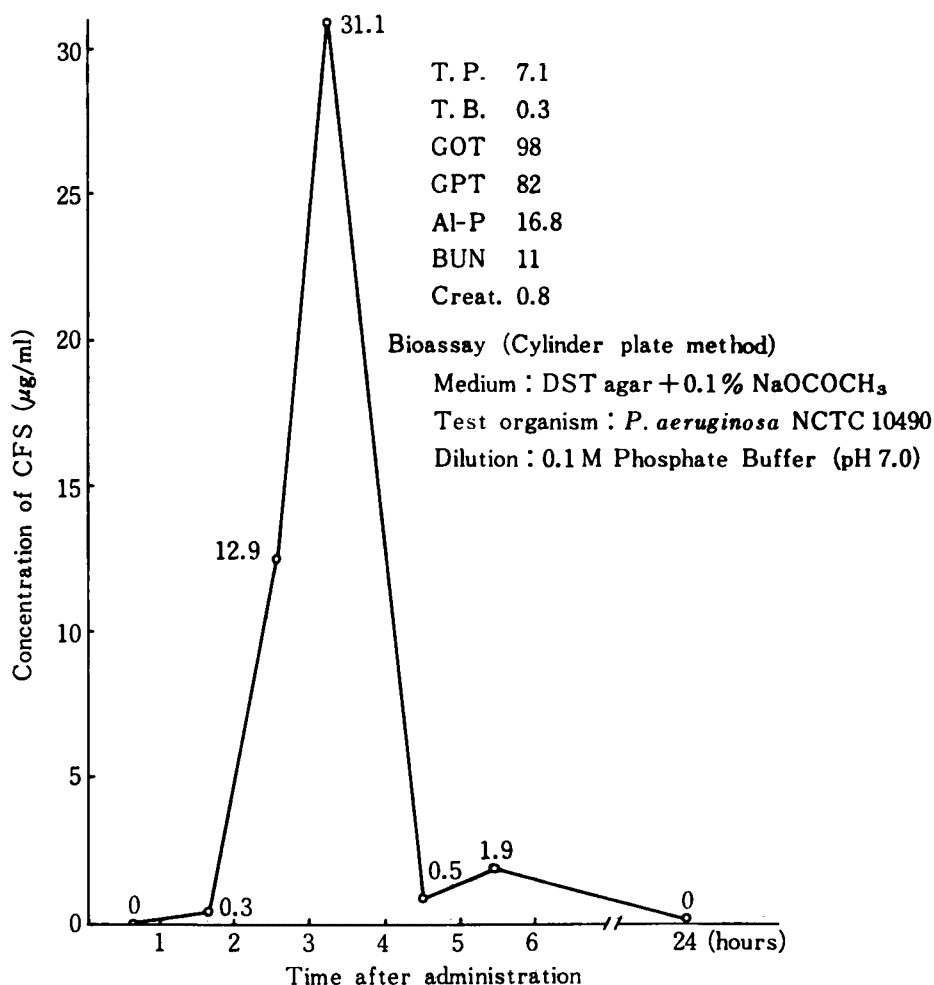
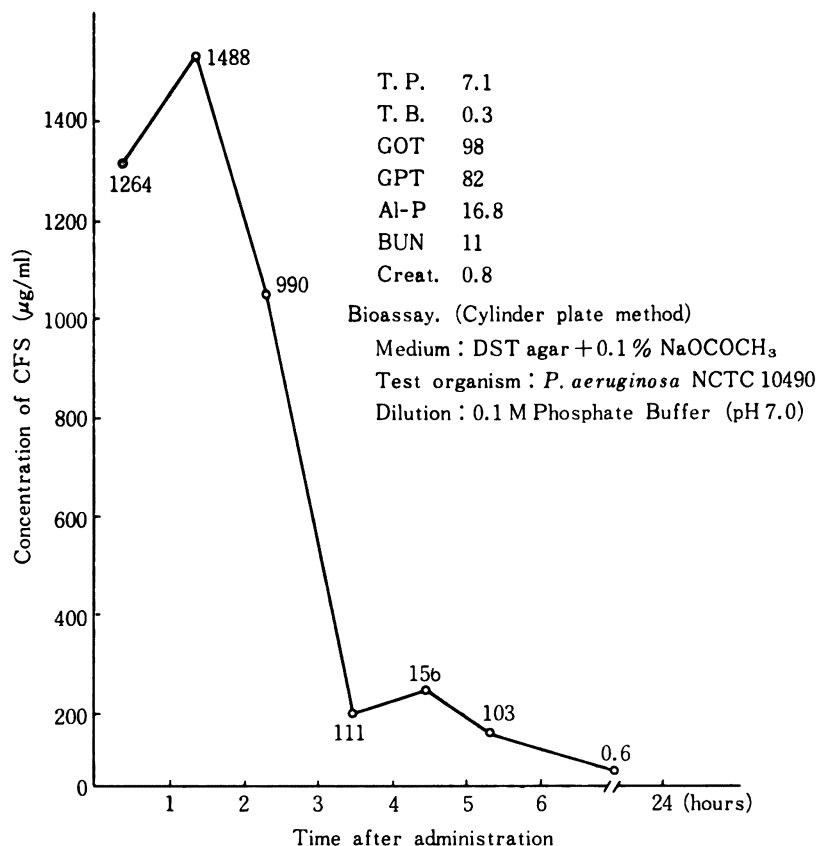


Fig. 4 Urinary levels of CFS following an i.m. administration of 250 mg in a patient with choledcho-drainage



µg/ml と非常に高濃度の排泄を見た。その後は急速に減少し 4～5 時間目には 0.5 µg/ml と下降し、5～6 時間目は 1.9 µg/ml となった。6～24 時間の胆汁中排泄濃度は測定限界以下の濃度となり、投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は投与量の 0.45% であった。

3. 尿中排泄濃度

Fig. 4 に示すように投与後 1 時間目までに 1,264.3 µg/ml と非常に高濃度に排泄され、1～2 時間にはさらに 1,487.5 µg/ml と高濃度の排泄を測定し、その後は漸次下降し、2～3 時間目には 989.9 µg/ml、3～4 時間目には 110.8 µg/ml、4～5 時間目には 156.1 µg/ml、5～6 時間目には 102.6 µg/ml となり、6 時間までの尿中回収率は 75.4% であった。また 6～24 時間の尿中排泄濃度は 0.6 µg/ml で 1 日尿量 1,285 ml 中の回収率は 75.6% であった。

臨床使用経験

1. 使用症例

昭和 51 年 12 月から昭和 52 年 7 月まで当教室において入院加療を行った患者のうち、本剤が特に緑膿菌に強い抗菌力を示すという点から原疾患が、胃・十二指腸疾患 4 例、直腸疾患、胆道疾患、虫垂疾患の各 1 例の 7 症例の術後緑膿菌感染症患者に使用した。感染症の内訳は局限性腹膜炎 4 例、術後創感染 2 例、会陰部膿瘍 1 例であった。

2. 投与方法

症状に応じて 1 日 500 mg～4,000 mg を点滴または静注にて分 2～分 4 で 5～10 日間投与した。この投与期間中は他の抗生剤の併用は行わなかったが、No. 3, No. 4 の局限性腹膜炎と No. 7 の創感染は感染部を滅菌生食液 40 ml で洗滌を行った。

3. 効果判定基準

効果判定は自覚的所見の消失、他覚所見の正常化および起炎菌の消菌効果のいずれもが 5 日以内に認められたものを著効とし、上記 3 項目のいずれの 1 項目でも改善あるいは正常化、消失および陰性化の場合を有効とした。上記 3 項目のいずれもが改善を認めず、または増悪

Table 1 Clinical results and laboratory findings of CFS in surgical *P. aeruginosa* infections

No.	Case	Age and Sex	Primary disease (Infectious disease)	Organism isolated	Sensitivity			Administration		W.B.C.		GOT		BUN		Creatinine		Clinical course	Clinical effect	Side effect
					GM	DKB	CBPC	SBPC	Daily dose (mg)	Route	Period (day)	Before	After	Before	After	Before	After			
1	Y. H.	44 m	Rectal cancer (Periproctal abscess)	<i>P. aeruginosa</i>	++	++	—	—	250 × 4	i. v.	5	8,100	7,200	92	91	103	30	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> → <i>Pseudo.</i>	Good	—
2	M. Y.	28 f	Acute appendicitis (Localized peritonitis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	++	—	—	—	250 × 2	i. v.	8	9,400	6,200	24	17	10	12	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> } → (—) <i>E. coli</i>	Good	—
3	O. S.	69 m	Vent. cancer (Localized peritonitis)	<i>P. aeruginosa</i>	++	++	—	—	1000 × 2	i. v.	10	7,400	6,200	8	20	6	19	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> → <i>Pseudo.</i>	Good	—
4	M. K.	62 m	Duodenal injury (Localized peritonitis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Bacteroides</i>	++	++	++	++	250 × 4	d. i.	7	3,200	2,500	18	27	9	18	Pus → Fever → <i>Pseudo.</i> } → Un- <i>Acineto.</i> } changed <i>P. mirabilis</i> <i>Bacteroides</i>	Poor	—
5	R. H.	50 m	Duodenal cancer (Wound infection)	<i>P. aeruginosa</i>	++	++	—	—	2000 × 2	d. i.	6	8,100	7,500	24	19	27	23	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> → <i>Pseudo.</i>	Good	—
6	T. Y.	55 m	Cholelithiasis (Localized peritonitis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	++	+	+	—	1000 × 2	d. i.	10	21,400	14,400	36	52	23	42	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> } → <i>Enteroc.</i> <i>E. coli</i> } → <i>E. coli</i> } → <i>Bacteroides</i>	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	H. H.	45 m	Duodenal cancer (Wound infection)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	++	++	+	—	1000 × 2	i. v.	7	9,100	7,500	62	74	35	38	Pus ↓ Fever ↓ <i>Pseudo.</i> } → (—) <i>Enterobacter</i>	Good	—

* *Pseudo.* = *P. aeruginosa*

Fig. 5 Effects of CFS on GOT and GPT

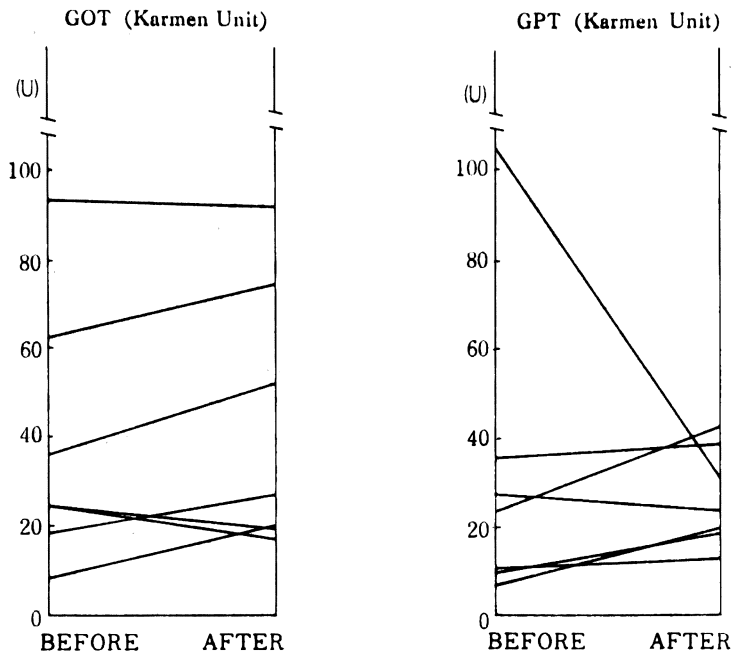
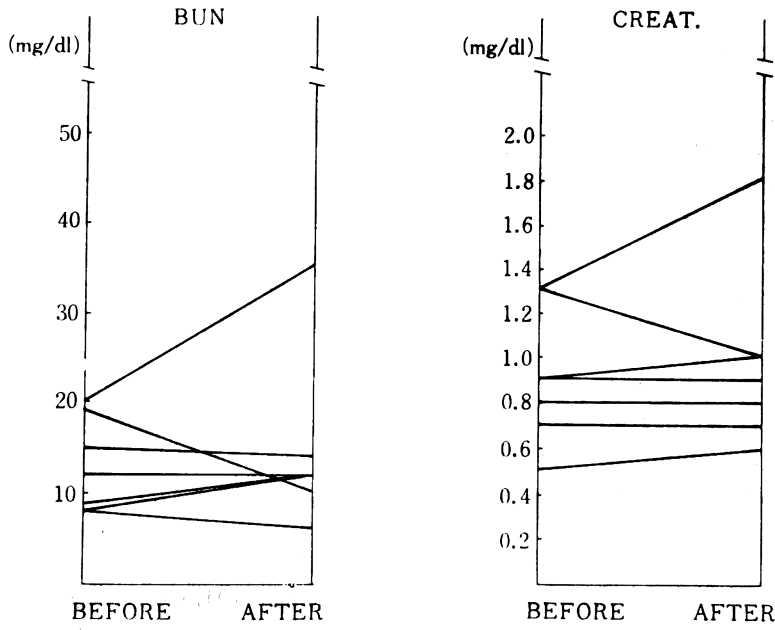


Fig. 6 Effects of CFS on BUN and creatinine



した場合を無効とした。

4. 臨床成績

Table 1 に示すように CFS を前記の症例および方法で投与し、効果判定基準によって臨床効果を判定すると、十二指腸損傷術後限局性腹膜炎の1症例に無効であったが、その他の症例はいずれも臨床的に有効と判定され、有効率は85.7%であった。

細菌学的効果は検出した *P. aeruginosa* 7株中3株は消失したが、他は投与後もなお検出した。また *P. aeruginosa* と *E. coli* の混合感染を起こした No. 6 の症例では治療終了後に *Enterobacter*, *Bacteroides* が *E. coli* とともに検出された。細菌学的効果は緑膿菌について見ると42.6%であった。

5. 副作用

全症例に発疹などのアレルギー様反応は見られなかった。しかし GOT, GPT が正常範囲内にあった No. 6 の胆石症術後腹膜炎の1症例にわずかの上昇が見られたが、通常の肝底臓を行い、投与終了後1週間で正常値に戻った。これは術後ということと原疾患の影響とも考えられるが投与終了時上昇を認めた。また Fig. 6 に示すように BUN, クレアチニンにおいては特に異常高値を示した症例はなかった。

考 察

最近、外科領域の術後感染症のなかで、グラム陰性菌感染症が主流をしめつつあり、特に緑膿菌感染症も増加し、重症感染症としてわれわれの重要な治療課題となっている。したがって安全かつ有効で、強い抗菌活性をもち、血清中、胆汁中、尿中に高濃度に移行、排泄される薬剤のうちに、細菌の感受性に応じて最適なものを選択するよう心がけている。CFS は従来のセファロsporin 剤と違った細菌学的特徴をもつ新しい半合成セファロsporin で、緑膿菌に強い抗菌力を示し、その強さはアミノ配糖体とほぼ同程度で、かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌に対しても感受性菌とほぼ同程度の抗菌活性を示す。生体内では代謝を受けず腎を介して殆どが尿中に排泄されることから、胆汁移行を検討するため、総胆管結石症術後で総胆管ドレナージを施行した症例に CFS 250 mg を1回筋肉内注射し、経時的に胆汁中排泄濃度を測定するとともに、血清中濃度および尿中排泄濃度も測定した。血清中濃度は1時間に 10.0 $\mu\text{g/ml}$ の高い濃度を示し、以後漸次減少し、6時間後には 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、24時間後には測定限界以下となった。胆汁中排泄濃度はこの症例においては1～2時間から測定可能で、3～4時間後には非常に高濃度の 31.1 $\mu\text{g/ml}$ の排泄を見た。そして6時間後までに殆どの排泄を行ない、0～

6時間の胆汁中排泄率は0.45%で、0～6時間の尿中回収率75.4%と比較して非常に低い値であった。しかしながら、胆汁中濃度は非常に高く、たとえ総胆管ドレナージから胆汁排泄が partial drainage であり、手術侵襲による胆汁組成への影響、個体差などの宿主側に問題があり、なお検討を要する点があるとはいえ、CFS の緑膿菌に対する抗菌力を考慮したとき十分に臨床使用可能と考えられた。

次いで CFS の臨床的效果を検討すべく、胃・十二指腸疾患、直腸疾患、胆道疾患、虫垂疾患などの術後緑膿菌感染症7例に使用した。その内訳は限局性腹膜炎4例、術後創感染2例、会陰部膿瘍1例で、1日500 mg～4,000 mg を点滴または静注で1日2回または4回に分けて投与した。十二指腸損傷による術後限局性腹膜炎の1例に無効であったが、他の6症例では臨床的に有効で、有効率は85.7%と非常に満足する結果であるとともに、本剤の術後感染症への使用に対して基礎成績を裏付ける効果が得られたと考えられた。

細菌学的検索においては緑膿菌の消菌効果は7例中3例に認められ、42.6%の消失率であった。また *E. coli* 1株、*Enterobacter* 1株にも消菌効果が認められたが、*Enterobacter* および *Bacteroides* が検出された症例があった。

副作用は特に重大と思われるものは認めなかったが、胆石症術後の症例で GOT, GPT が CFS を使用後一過性に軽度上昇した。

お わ り に

1. 総胆管ドレナージを施行した肝障害を伴った総胆管結石症術後患者に Cefsulodin (SCE-129, CFS) 250 mg 1回、筋肉内注射後、経時的に血清中濃度、胆汁中、尿中排泄濃度を測定した。

血清中濃度は1時間後に 10.0 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、以後漸次下降し6時間後には 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。

胆汁中排泄濃度は3～4時間に 31.1 $\mu\text{g/ml}$ と非常に高い濃度を測定し、6時間後までに殆ど排泄した。

尿中排泄濃度は1～2時間に 1,487.5 $\mu\text{g/ml}$ と非常に高濃度の排泄であった。1日尿中回収率は75.6%であり、6時間後までに殆ど排泄した。

2. 術後の重症緑膿菌感染症7例に CFS を使用し、6症例に臨床効果が認められ、有効率は85.7%であった。細菌学的検索では緑膿菌7株に対する消菌効果は3株に認められた。

副作用は GOT, GPT の一過性軽度上昇例を、胆石症術後腹膜炎の1症例に認めたを、他の症例においては特記すべき副作用を認めなかった。

文 献

II Cefsulodin, 1978年, 東京

- 1) 第26回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATION OF CEFSULODIN (SCE-129) IN SURGICAL FIELD

YASUHIRO YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA and HIDEHIKO SHIMURA
The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Laboratory and clinical evaluation on Cefsulodin (SCE-129, CFS) was made and the following results were obtained.

1) Absorption and excretion

CFS was given 250 mg intramuscularly to hepatic insufficient patients with choledochal drainage after operation of cholelithiasis to measure blood, urinary and biliary concentrations.

Blood level reached to a peak (10.0 $\mu\text{g/ml}$) at one hour after injection and decreased gradually to 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours and was not detected at 24 hours after dosing.

Biliary concentration reached to a peak (31.1 $\mu\text{g/ml}$) in 3~4 hours after injection and then decreased rapidly to undetectable range (0.4 $\mu\text{g/ml}$) in 6~24 hours after dosing.

Urinary concentration was a high level of 1,264~1,488 $\mu\text{g/ml}$ in one to two hours after dosing. Urinary recovery of 0~24 hours was 75.4%.

2) Clinical application

CFS was given to 7 patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections after operation of such underlying diseases as duodenal cancer, rectal cancer, acute appendicitis and cholelithiasis in a daily dose of 500 to 4,000 mg by intravenous drip infusion or intravenous injection as a bolus for 5~10 days.

Therapeutic effect in patients with such *Pseudomonas* infections as localized peritonitis, wound infection, periproctal and intraabdominal abscesses was good in 6 patients and poor in one patient with metastasis of gastric cancer to liver. Clinical effective rate was 85.7%.

Bacteriologically *Pseudomonas aeruginosa* was eradicated in 3 patients out of 7. In mixed infections with *P. aeruginosa* and *E. coli*, replacement to *Enterobacter* and *Bacteroides* was found.

No side effect was seen except transient elevations of GOT and GPT in one patient with peritonitis after operation of cholelithiasis.