

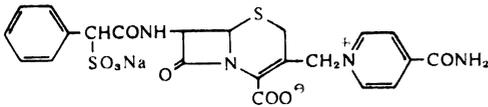
Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的研究

宮本慎一・西尾 彰・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は新規半合成 cephalosporin 系抗生物質である。本剤は従来の cephalosporin 剤にはみられない細菌学的特徴として、緑膿菌に対して強い抗菌力を示すことと、各種細菌の産生する penicillinase, cephalosporinase に対して安定であることがあげられている¹⁾。その構造式は Fig. 1 に示すごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of CFS



著者は本剤の抗菌力、吸収、排泄を検討するとともに緑膿菌による尿路感染症を有する患者に本剤を投与して、臨床的有用性を検討したのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1) 対象および方法

当科保存の臨床分離株のうち、緑膿菌88株、大腸菌10株に対する CFS の抗菌力を測定した。緑膿菌の一部は、併せて Gentamicin (GM), Carbenicillin (CBPC), Apalcillin (APPC) についても抗菌力を測定した。

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法²⁾によった。

2) 結 果

緑膿菌88株に対する CFS の MIC は、 10^8 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ および $>1,600 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性の3つのピークがみられた。 10^8 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $>1,600 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株も88株中9株 (10.2%) にみられた (Fig. 2)。

GM, APPC, CBPC との比較を累積百分率でみたが、 10^8 /ml 接種では $\text{GM} > \text{APPC} > \text{CFS} > \text{CBPC}$ であり (Fig. 3), 10^6 /ml 接種でもほぼ同様の成績である (Fig. 4)。

CFS と他の3剤との感受性相関をみると、GM との比較では、 10^8 /ml 接種では46株中 CFS が高い感受性を示す株が7株あったが1~2管程度の差で、大部分は GM が優れている (Fig. 5)。 10^6 /ml 接種では CFS が GM より高い感受性を示した株はなかった (Fig. 6)。

CBPC との比較では、 10^8 /ml 接種で CFS がやや優れた成績であるが (Fig. 7), 10^6 /ml 接種では CBPC の方が優れている株が15株に対し、CFS の方がよい株は32株である (Fig. 8)。

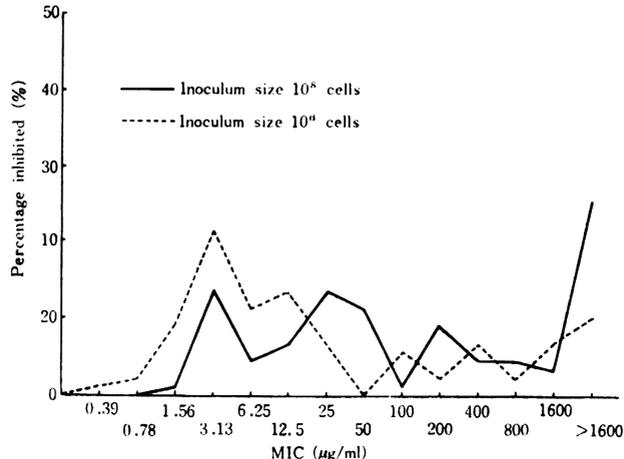
Fig. 2 Sensitivity distribution of CFS against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*, 88 strains.

Fig. 3 Cumulative percentage of MIC against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (Inoculum size 10^8 /ml)

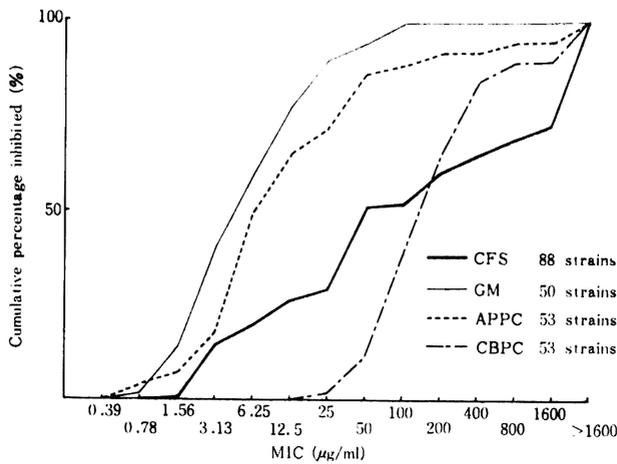
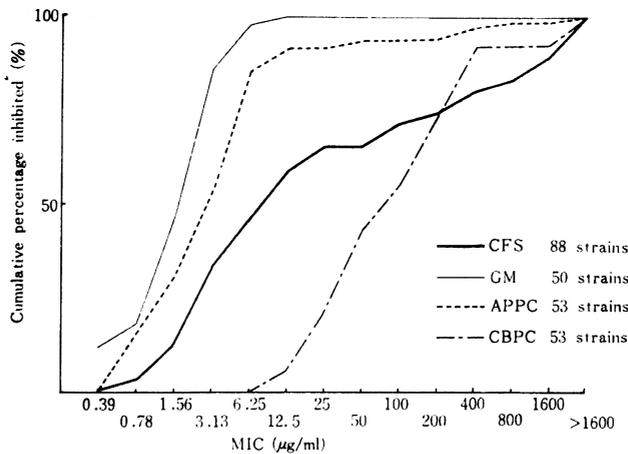


Fig. 4 Cumulative percentage of MIC against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (Inoculum size 10^6 /ml)



APPC との比較では、 10^8 /ml 接種では CFS の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 26 株のうち 14 株は APPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり (Fig. 9), 10^6 /ml 接種では CFS の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 19 株のうち 15 株は APPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 10)。

大腸菌 10 株の MIC は、 10^8 /ml 接種では $50 \mu\text{g/ml}$ 3 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ 4 株、 $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ 3 株、 10^6 /ml 接種では、 $25 \mu\text{g/ml}$ 1 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ 4 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ 2 株、

Table 1 Sensitivity distribution of CFS against clinically isolated *E. coli*

Inoculum size	25	50	100	>100	Total
10^8 /ml		3	4	3	10
10^6 /ml	1	4	2	3	10

MIC : $\mu\text{g/ml}$

Fig. 5 Relation of susceptibility between CFS and GM (*Pseudomonas aeruginosa* 46 strains, inoculum size 10^8 /ml)

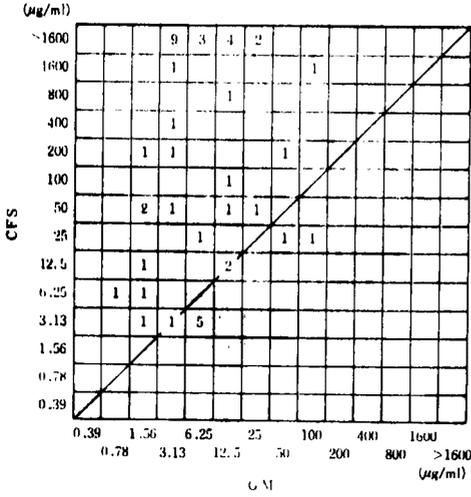


Fig. 6 Relation of susceptibility between CFS and GM (*Pseudomonas aeruginosa* 46 strains, inoculum size 10^8 /ml)

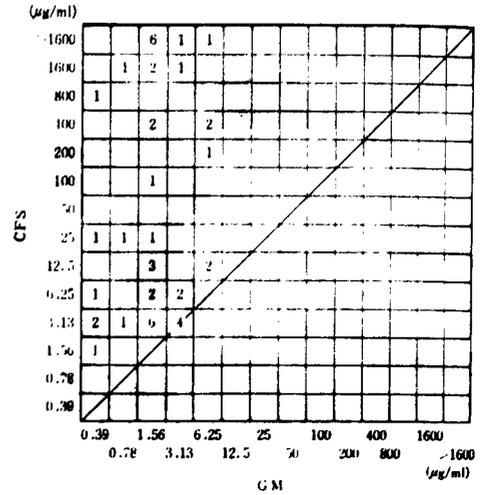


Fig. 7 Relation of susceptibility between CFS and CBPC (*Pseudomonas aeruginosa* 48 strains, inoculum size 10^8 /ml)

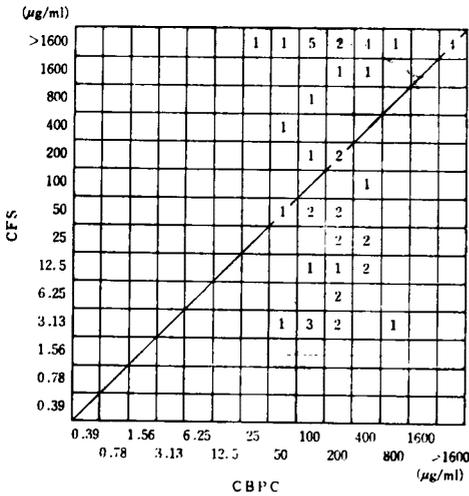
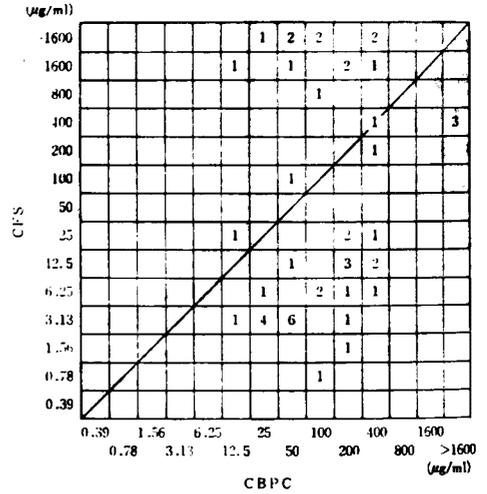


Fig. 8 Relation of susceptibility between CFS and CBPC (*Pseudomonas aeruginosa* 48 strains, inoculum size 10^8 /ml)



≥200 µg/ml 3株であった (Table 1)。

100! II. 吸 収・排 泄

1) 対象および方法

健康成人2名において CFS 500 mg を筋注した後の血中濃度, 尿中排泄について検討した。対象者の体重は 52 kg と 62 kg で, CFS 500 mg を注射用蒸留水 2 ml に溶解して臀筋内に投与した。

CFS の濃度測定は, 検定菌は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490, 培地は DST agar (Oxoid)+0.1% sodium acetate (pH 7.0) による薄層カップ法によった。

標準曲線は血中濃度測定においてはヒト血清, 尿中濃度測定においては0.1 M, pH 7.0の PBS を用いて作製した。なお尿は0.1 M, pH 7.0の PBS にて希釈して測定に供した。

Fig. 9 Relation of susceptibility between CFS and APPC (*Pseudomonas aeruginosa* 48 strains, inoculum size 10^8 /ml)

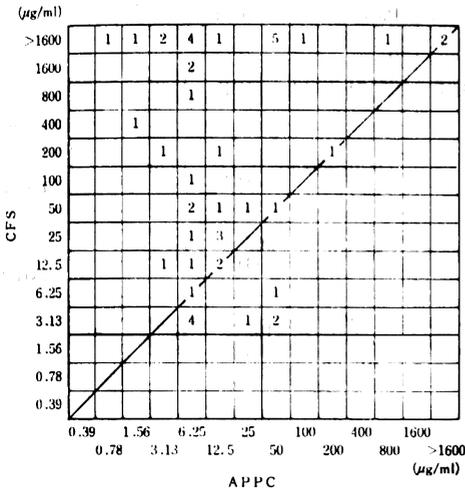


Fig. 10 Relation of susceptibility between CFS and APPC (*Pseudomonas aeruginosa* 48 strains, inoculum size 10^9 /ml)

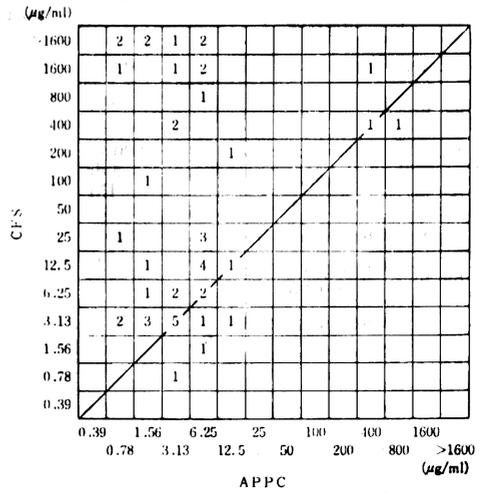


Table 2 Serum concentrations after intramuscular administration of CFS, 500 mg

	½ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	T ½
Volunteer A (µg/ml)	9.6	10.1	7.1	1.8	0	2.7
Volunteer B (µg/ml)	9.0	11.0	5.8	1.4	0	2.1

2) 結 果

CFS 500 mg 筋注後の血中濃度は投与30分後で9.6~9.0 µg/ml, 1時間後10.1~11.0 µg/ml, 2時間後7.1~5.8 µg/ml, 4時間後1.8~1.4 µg/ml, 6時間後では測定不能であった (Table 2)。血中半減時間は2.7~2.1時間である。

CFS 500 mg 筋注後の尿中排泄は, 投与後0~2時間

での尿中濃度は1,800~2,300 µg/ml と高濃度に排泄される。投与後2~4時間で920~1,100 µg/ml, 投与後4~6時間でも570~730 µg/ml と高い尿中濃度が得られた。投与後6時間までの尿中回収率は46.0~50.6%であった (Table 3)。

III. 臨 床 成 績

上記の基礎的検討にもとづいて, 本剤が緑膿菌による尿路感染症に有効かつ有用であるかを検討した。

1) 対 象

1976年11月~1977年10月までに札幌医大泌尿器科に入院した患者のうち, 緑膿菌を起炎菌とする慢性尿路感染症患者のうち, 緑膿菌の生菌数が 10^4 /ml 以上, 尿中白血球数が毎視野10以上の症例に CFS を投与した。

Table 3 Urinary excretions after intramuscular administration of CFS, 500 mg

		0~2	2~4	4~6	0~6 (hrs.)
Volunteer A	Urinary concentration (µg/ml)	1800	920	570	
	Urine volume (ml)	70	70	70	
	Urinary excretion (mg)	126.0	64.4	39.6	
	Urinary recovery (%)	25.2	12.9	7.9	46.0
Volunteer B	Urinary concentration (µg/ml)	2300	1100	730	
	Urine volume (ml)	60	65	60	
	Urinary excretion (mg)	138.0	71.5	43.8	
	Urinary recovery (%)	27.6	14.3	8.7	50.6

Table 4 Clinical results by CFS in the complicated urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

Case	Diagnosis	Catheter	Dose	Before administration		After administration		Clinical effect	Side effect
	Underlying disease			Pathogen	Pyuria	Pathogen	Pyuria		
1 N. Y. 69 m	Chronic cystitis Bladder cancer	Free	500 mg × 5 days IM*	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	20/ HPF	Poor	Free
2 K. K. 53 m	Chronic cystitis Op-bladder neck stenosis	Free	500 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	10/ HPF	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	2/ HPF	Poor	Increasing of eosinophil
3 T. Y. 69 m	Chronic cystitis Op-hypertrophy of prostate	Free	500 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	Sterile	20/ HPF	Good	Elevation of GOT, GPT
4 F. S. 64 f	Chronic cystitis Vesico-rectal fistula	Free	1000 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	20/ HPF	<i>Strepto- coccus</i> 10 ⁴ /ml	10/ HPF	Poor	Free
5 K. M. 56 m	Chronic cystitis Bladder cancer	Free	1000 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	Sterile	10/ HPF	Good	Free
6 I. K. 61 m	Chronic cystitis Bladder cancer	Free	1000 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	+/HPF	Sterile	1/ HPF	Excel- lent	Free
7 S. E. 58 m	Chronic cystitis Penile cancer	Urethra	1000 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	Poor	Free
8 U. T. 60 f	Chronic cystitis Vesico-vaginal fistula	Urethra	1000 mg × 5 days IM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	20/ HPF	Sterile	4/ HPF	Excel- lent	Free
9 T. T. 29 f	Chronic pyelonephritis I. VUR	Free	1000 mg × 5 days DI**	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	+/HPF	<i>Klebsiella pneumo- niae</i> 10 ⁶ /ml	+/HPF	Poor	Free
10 S. N. 74 m	Chronic cystitis Op-hypertrophy of prostate	Free	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	+/HPF	<i>Entero- coccus</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	Poor	Free
11 K. K. 45 m	Acute pyelonephritis Ureteral stricture	Free	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	Sterile	2/ HPF	Excel- lent	Free
12 S. E. 58 m	Chronic cystitis Penile cancer	Free	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	+/HPF	<i>Entero- bacter</i> 10 ⁷ /ml	3/ HPF	Excel- lent	Free
13 K. S. 67 m	Chronic cystitis Prostate cancer	Free	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	20/ HPF	Sterile	2/ HPF	Excel- lent	Free
14 K. H. 60 m	Chronic cystitis Bladder cancer	Free	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	15/ HPF	Sterile	10/ HPF	Good	Free
15 N. K. 76 m	Chronic cystitis Hypertrophy of prostate	Urethra	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	10/ HPF	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	4/ HPF	Poor	Free
16 O. M. 66 m	Chronic cystitis Hypertrophy of prostate	Urethra	1000 mg × 5 days DI	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	15/ HPF	<i>Proteus retzgerii</i> 10 ⁵ /ml	10/ HPF	Poor	Free

Note ; IM : Intramuscular administration, DI : Dripping infusion.

Table 5 Overall clinical efficacy of CFS classified by type of infection in the complicated urinary tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa*

Group	No. of cases	Percentage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Ist Indwelling catheter	4	25%	1	0	3	25%
IInd Post prostatectomy	3	18.7%	0	1	2	33.3%
IIIrd Upper urinary tract infection	2	12.5%	1	0	1	50%
IVth Lower urinary tract infection	7	43.8%	3	2	2	71.4%
Total	16	100%	5	3	8	50%

Table 6 Overall clinical efficacy of CFS classified by dose in the complicated urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

Dose	Excellent	Good	Poor	Total
500 mg/day, IM*	0	1	2	3
1000 mg/day, IM*	2(1)	1	2(1)	5(2)
1000 mg/day, DI**	3	1	4(2)	8(2)

Annotation: *Intramuscular administration.
 **Dripping infusion.
 ***Numbers in parenthesis refer to catheterized patients.

Table 7 Bacteriological responses of CFS classified by dose in the complicated urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

Dose	Eradicated	Replaced	Persisted	Total
500 mg/day, IM*	1	0	2	3
1000 mg/day, IM*	3(1)	1	1(1)	5(2)
1000 mg/day, DI**	4	3(1)	1(1)	8(2)

Annotations: *Intramuscular administration.
 **Dripping infusion.
 ***Numbers in parenthesis refer to catheterized patients.

2) 投与量および投与方法

CFS の 1 日投与量は 500 ~ 1,000 mg, で朝夕 2 回に分けて投与した。投与方法は筋注ないし点滴静注とし、筋注では CFS を注射用蒸留水 2 ml に溶解して、また点滴静注では 5% キシトール 300 ml に溶解して約 1 時間かけて投与した。なお筋注に伴う注射部位の疼痛が強い場合はリドカインを使用した。投与期間は 5 日間とした。また CFS の全身的影響を検討するために投与前後で、検血、GOT, GPT, Al-kaline phosphatase, BUN, creatinine を検査した。

3) 効果判定

UTI 研究会の効果判定基準²⁾に従って CFS の効果を判定した。

4) 結果

CFS を投与した症例は 16 例で、年齢は 29 ~ 76 歳、男 13 名、女 3 名である。症例の詳細を一括して Table 4 に示す。投与量、投与方法別については、1 日 500 mg 筋注 3 例、1 日 1,000 mg 筋注 5 例、1 日 1,000 mg 点滴静注 8 例である。

UTI 薬効評価基準に従って CFS の群別総合臨床効果、群構成率を示す (Table 5)。対象症例の感染群別構

成およびその総合効果は、カテーテル留置群は 4 例 (25%) でその総合有効率は 25%, 前立腺術後群は 3 例 (18.7%), 有効率 33.3%, 上部尿路感染群は 2 例 (12.5%), 有効率 50%, 下部尿路感染群 7 例 (43.8%), 有効率 71.4% である。全体としては 16 例中著効 5 例、有効 3 例、無効 8 例、総合有効率 50% である (Table 5)。

次に CFS の投与量別に総合効果をみると 1 日 500 mg 筋注群 3 例では有効 1 例、無効 2 例、総合有効率 33.3% 1 日 1,000 mg 筋注群では著効 2 例、有効 1 例、無効 2 例、総合有効率 60%, 1 日 1,000 mg 点滴静注群では著効 3 例、有効 1 例、無効 4 例、総合有効率 50% である。後者 2 群を併せて 1 日 1,000 mg 投与群とすると、著効 5 例、有効 2 例、無効 6 例、総合有効率 53.8% である (Table 6)。

投与量別に CFS の細菌学的効果を検討したが、1 日 500 mg 筋注群では緑膿菌の消失 1 例、存続 2 例、消失率 33.3% である。1 日 1,000 mg 筋注群では消失 3 例、菌交代 1 例、存続 1 例、消失率 80%, 1 日 1,000 mg 点滴静注群では消失 4 例、菌交代 3 例、存続 1 例、消失率 87.5% である。後者 2 群を併せて 1 日 1,000 mg 投与群とすると、消失 7 例、菌交代 4 例、存続 2 例、消失率

84.6%である (Table 7)。菌交代の結果出現した細菌は *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus rettgerii*, *Streptococcus*, *Enterococcus* 各1株である。

次に対象症例の起炎菌の MIC と CFS の細菌学的効果を検討した。MIC は 10^6 /ml 接種で測定した。起炎菌の MIC は 1.56 μ g/ml 8株, 3.13 μ g/ml 1株, 6.25 μ g/ml 4株, 12.5 μ g/ml 3株である。これを1日投与量別およびカテーテル留置の有無により検討を加えた。1日500 mg 投与群では, MIC が1.56 μ g/ml でカテーテル非留置の3例では消失1例に対し存続2例であった。一方, 1日1,000 mg 投与群では, カテーテル留置のうち MIC が1.56 μ g/ml の2例は1例が消失, 1例

Table 8 Bacteriological responses and MIC of pathogens in the complicated urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

Dose	Catheter	1.56	3.13	6.25	12.5	Total
500 mg/day	+					0
	-	○●●				3
1000 mg/day	+	○△			●●	4
	-	○△○	○	○△△	○	9

Annotation : (1) MIC 10^6 /ml.
(2) ○ Eradicated, ● Persisted, △ Replaced.

Table 9 Toxicity studies

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (mg/dl)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	447/484	13.1/14.2	3/ 5	19.1/19.0	39/ 14	10/ 9	95/ 63	20/20	1.4/1.2
2	400/396	13.4/13.4	7/14	27.6/27.5	15/ 18	16/ 16	39/ 48	14/13	0.9/0.8
3	329/346	9.0/ 8.7	0/ 0	28.4/20.3	16/151	13/111	42/ 40	65/51	6.3/5.3
4	439/448	13.0/13.4	3/ 0	18.5/20.5	18/ 15	13/ 10	55/ 45	11/15	1.2/0.6
5	440/434	13.5/13.5	4/ 4	12.1/12.6	13/ 20	8/ 20	48/ 51	14/14	1.3/1.5
6	353/376	11.8/12.6	2/ 3	18.8/23.0	34/ 18	53/ 38	73/ 50	11/18	1.2/1.9
7	368/348	9.8/ 9.5	1/ 2	21.7/27.4	24/ 16	28/ 24	56/ 48	17/17	1.8/1.0
8	350/375	11.0/11.6	0/ 2	16.1/19.6	23/ 31	15/ 18	48/ 67	20/17	1.5/1.1
9	425/433	11.3/12.6	—	22.8/20.6	13/ 19	10/ 7	98/	11/ 8	0.7/0.7
10	290/317	8.6/ 9.3	0/ 4	24.8/27.6	40/ 31	46/ 40	54/ 60	21/17	1.5/1.5
11	448/371	13.5/11.2	—	19.7/26.2	22/ 18	21/ 14	55/ 40	22/11	1.8/1.0
12	460/476	13.2/12.9	1/ 1	13.3/16.3	12/ 19	12/ 19	34/ 40	20/14	1.4/0.9
13	348/334	10.1/11.3	—	15.4/18.3	13/ 12	8/ 8	369/369	13/ 8	1.4/
14	514/518	15.1/15.2	4/ 5	24.0/23.2	15/ 14	16/ 12	50/ 55	13/14	1.2/1.0
15	371/401	12.4/11.8	—	14.8/16.3	18/ 17	13/ 12	40/ 40	16/17	0.9/1.1
16	386/461	12.6/14.0	1/ 7	20.1/19.9	16/ 19	12/ 12	40/ 50	14/17	1.1/1.2

(Before/After)

が菌交代であり, MIC が12.5 μ g/ml の2例はいずれも存続であった。

カテーテル非留置例ではいずれの MIC でも消失ないし菌交代であり, 9例のいずれも原因菌に対する効果がみられた (Table 8)。

5) 副作用

CFS 筋注に伴う注射部位の疼痛は, 疼痛のないもの1例, 疼みはあるが連続投与可能なもの6例, 疼痛が強くリドカインを使用したもの1例である。点滴静注においては血管痛などはみとめなかった。注射に伴う自他覚症状, アナフィラキシーは全例ともなかった。

投与前後で検討した血液検査所見では, 症例2で好酸球の増多 (7→14) がみられた。また症例3ではGOT, GPT の上昇がみられた。この症例では, 投与前 GOT 16 u, GPT 13 u が, 5日間投与後 GOT 151 u, GPT 111 u と上昇, 投与終了6日目で GOT 97 u, GPT 97 u, 12日目で GOT 32 u, GPT 39 u と回復した。症例2, 3とも CFS 投与によるものと判断した (Table 9)。

IV. 考 案

1) 抗菌力について

複雑性尿路感染症は, 基礎疾患の存在, 尿路形態の異

常、カテーテル留置などのために難治性であることが多い。起炎菌もグラム陰性桿菌、特に大腸菌、肺炎桿菌、変形菌などが多く、また opportunistic infection における起炎菌としての緑膿菌は、薬剤抵抗性の面から選択薬剤は限られ、現在では GM, Dibekacin (DKB), Tobramycin, Amikacin などの aminoglycoside 系抗生物質と、CBPC, Sulbenicillin などの penicillin 系抗生物質が使用されている。しかし前者には腎毒性、聴器毒性の問題、後者には抗菌力の問題がある。

CFS は半合成 cephalosporin 抗生物質であるが、細菌学的特徴は緑膿菌に対し強い抗菌力を示すことである。著者の検討した、臨床分離の緑膿菌に対する MIC は、 10^6 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ および $>1,600 \mu\text{g/ml}$ に、また 10^6 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ および $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、GM, APPC より若干劣るが、CBPC より優れている。三橋¹⁾による集計では、 10^8 /ml 接種では $6.25 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 /ml 接種では $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、GM, DKB と同程度に近い抗菌力がある。

臨床分離の大腸菌に対しては10株と少数株での検討であるが、 10^8 /ml 接種ではいずれも $50 \mu\text{g/ml}$ 以上、 10^6 /ml 接種でも $25 \mu\text{g/ml}$ と感受性は低く、Cefoxitin⁴⁾, Cefmetazole⁵⁾, APPC⁶⁾, Mezlocillin⁷⁾ などの最近開発された抗生物質よりははるかに感受性成績は悪い。

本剤は緑膿菌の産生する β -lactamase に安定であることが報告されており、抗菌力の面から緑膿菌感染症に有効であろうと考えられる。緑膿菌と他菌種との混合感染の場合は、その菌種の有効薬剤と CFS の併用を考慮しなければならない。

2) 吸収・排泄について

CFS の血中濃度は、500 mg 筋注時には投与1時間後に $10.1 \sim 11.0 \mu\text{g/ml}$ のピークがみられた。清水¹⁾の集計では500 mg 筋注では投与30分～1時間にかけて約 $20 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度となると報告されており、著者の成績と差がみられるが、原因はわからない。

尿中濃度は500 mg 筋注では投与2時間までは $1,800 \sim 2,300 \mu\text{g/ml}$ の高濃度に達し、投与後4～6時間でも $570 \sim 730 \mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの尿中回収率は46.0～50.6%で、ちなみに、他の投与量、投与方法での0～6時間の尿中回収率は、250 mg 筋注では64.9%、500 mg 点滴静注(1時間)では65.6%、1,000 mg 点滴静注(1時間)では62.8%となっている。

尿中排泄の面からも緑膿菌による尿路感染症の治療には有効であろう。

3) 臨床成績について

今回、著者は緑膿菌尿路感染症に対し1日500～1,000

mg を投与してその効果を検討したが、両者を併せての UTI 基準による感染群別有効率は、カテーテル留置群や前立腺術後群ではやはり低く、下部尿路感染群では71.4%と高い。全体では50%の総合有効率であり、緑膿菌による複雑性尿路感染症の有効率としてはほぼ満足できよう。

1日投与量別に500 mg 投与群と1,000 mg 投与群にわけて総合臨床効果および細菌学的効果をみると、1日500 mg 投与群では有効率ないし菌消失率が低く、本剤の投与量は1日1,000 mg 以上が必要であると考えられる。

この点についてさらに起炎菌の MIC と効果をみた場合、1日500 mg 投与群では MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、カテーテル非留置の3例では1例のみ菌消失で他の2例は菌存続となっている。一方、1日1,000 mg 投与群では MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ の5例中、カテーテル留置と無関係に3例が菌消失、2例が菌交代といずれも原因菌に対する効果がみとめられている。また1日1,000 mg 投与の13例中、MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ でしかもカテーテル留置の2例のみが菌存続となっており、他はいずれも原因菌に対する効果をみていることから、やはり本剤の投与量は1日1,000 mg 以上が必要であろう。

4) 副作用について

CFS 投与に伴う副作用は今回の検討ではみられなかった。臨床検査値の異常は2例にみられ、1例は好酸球増多、他の1例は GOT, GPT の上昇である。

国井¹⁾の集計でも369例中3例(0.8%)と副作用は少なく、内容は発疹、胃部不快感、発熱となっている。また検査値の異常は、本剤と関係ありとするものが7例のべ9件にみられているが、いずれもその発現率は低いものである。

V. 結 語

新合成 cephalosporin 系抗生物質である Cefsulodin (SCE-129, CFS) の基礎的、臨床的検討を行い次のような結果を得た。

臨床分離緑膿菌88株の MIC は 10^8 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ および $>1,600 \mu\text{g/ml}$ に、 10^6 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられる。Gentamicin Apalcillin と比較し若干抗菌力は弱い、緑膿菌感染症に有効と思われる抗菌力である。大腸菌に対する抗菌力は弱い。

CFS 500 mg 筋注時の血中濃度は、投与1時間後に $10.1 \sim 11.0 \mu\text{g/ml}$ に達する。その時の尿中濃度は、投与0～2時間で $1,800 \sim 2,300 \mu\text{g/ml}$ と高く、0～6時間の尿中回収率は46.0～50.6%である。

緑膿菌による複雑性尿路感染症16例に CFS を1日

500~1,000 mg, 5日間投与して, 総合有効率50%を得た。1日1,000 mg 投与群の方が1日500 mg 投与群より有効率は高く, 本剤の投与量は1日1,000 mg 以上必要であろう。

臨床検査値の異常として, 好酸球増多および GOT, GPT の上昇が各1例にみられた。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム。Cefsulodin 1978, 東京
- 2) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126 ~ 1128, 1974
- 3) UTI 薬効評価基準 (第一版): 第25回日本化学療法学会総会, 1977
- 4) 西尾 彰, 酒井 茂, 宮本慎一, 木村正一, 熊本悦明: Cefoxitin に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 : Suppl 1. 513~523, 1978
- 5) 宮本慎一, 西尾 彰, 熊本悦明: CS-1170 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 : Suppl. 5. 435~446, 1978
- 6) 宮本慎一, 酒井 茂, 西尾 彰, 熊本悦明: PC-904 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 : Suppl 2. 425~435, 1978
- 7) 宮本慎一, 酒井 茂, 西尾 彰, 熊本悦明: Mezlocillin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 27: Suppl. 1. 285~280, 1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129)

SHIN-ICHI MIYAMOTO, AKIRA NISHIO and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new antimicrobial agent, had a activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial activity, concentration in blood and urinary excretion were studied on this agent, and results were as follows :

The values of minimal inhibitory concentrations obtained with CFS against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*, 88 strains had three peaks at 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ and $>1,600 \mu\text{g/ml}$ when inoculum size was 10^6 cells/ml, and at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ when 10^6 cells/ml.

Intramuscular administration of 500 mg of CFS produced serum concentrations of 10.1~11.0 $\mu\text{g/ml}$ after one hour. Half lives were between 2.7 and 2.1 hours. Following the intramuscular administration of 500 mg of this agent, urinary levels were 1,800~2,300 $\mu\text{g/ml}$ in the 0 to 2 hour specimen, and urinary recovery rate in the 0 to 6 hour specimens were 46.0 to 50.6%.

Sixteen patients with complicated urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* received CFS.

Clinical response was found to be excellent in five cases, good in three and poor in eight. Efficacy rate was 33.3 percent in the group received 500 mg daily, while 53.8 percent received 1,000 mg of this agent daily.

Bacteriological response in the group received 1,000 mg daily was superior to that in the group received 500 mg daily.

Two patients experienced adverse reactions as a result of administration of CFS in the present study. One was eosinophilia, and the other was elevation of GOT and GPT.