

緑膿菌による複雑性尿路感染症に 対する Cefsulodin (SCE-129) の効果

三品輝男・渡辺 決・小林徳朗
都田慶一・荒木博孝・藤原光文
京都府立医科大学泌尿器科学教室
(主任：渡辺 決教授)

緒 言

泌尿器科領域において複雑性尿路感染症は多く、その制圧は多くの抗生物質あるいは抗菌剤の台頭にもかかわらず、必ずしも容易とはいえない。また複雑性尿路感染症の起原菌のなかでも緑膿菌の占める比率は年々増加の一途をたどり¹⁾、緑膿菌の制圧が複雑性尿路感染症の制圧に最も大切であろうと考えられる。

今回われわれは、日本チバガイギー株式会社および武田薬品工業株式会社より、抗緑膿菌作用を有する世界初の注射用合成セファロスポリン製剤である Cefsulodin (SCE-129, CFS) の提供をうけ、その臨床効果を検討したので報告する。

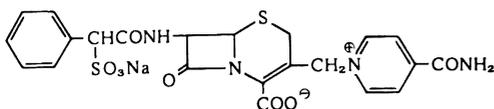
使用薬剤

CFS は Fig. 1 のごとき構造式を有し、化学名は3-(4-carbamoyl-1-pyridinylmethyl)-7 β -(D- α -sulfonylphenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylate monosodium salt である。

注射用合成セファロスポリン製剤で、緑膿菌に対する抗菌力は Gentamicin, Dibekacin などのアミノ配糖体にはほぼ匹敵し、かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌に対しても感性菌と同等の抗菌力を示し、MIC 濃度で殺菌作用を示す。 β -lactamase に対しては強い抵抗性を有する。本剤は注射により速やかに高い血中濃度が得られ、ほとんどが腎を介して尿中に排泄される。

本剤は密栓・遮光・低温状態で安定であるが、開栓後は合成ペニシリン、セファロスポリンと同様吸湿しやすく、加温加湿により次第に変化し、力価が低下する。し

Fig. 1 Structure of CFS



かし室温・遮光保存下で2年間は安定と考えられる。

また本剤はラットおよびウサギの器官形成期投与試験において、催奇形作用は認められていない²⁾。

対象症例

対象症例：1976年11月から1977年8月までの10ヶ月間に、京都府立医科大学附属病院泌尿器科に入院中の患者中で複雑性尿路感染を有し、かつ尿中より緑膿菌が 10^6 個/ml以上分離培養された20例を無作為に抽出し、対象とした。その内訳は、Table 1, 2に示すごとく preoperative group 8例, postoperative group 12例である。また原疾患別にこれらを分類すると、前立腺肥大症に起因する膀胱炎10例、前立腺癌に起因する膀胱炎3例、膀胱癌に起因する膀胱炎2例と腎盂腎炎1例、腎癌2例および腎盂癌1例に起因する膀胱炎3例および膀胱腔膿に起因する膀胱炎1例である。ただしこれらのうち、前立腺肥大症の1例、腎癌の1例および膀胱癌の1例には、術前および術後にのべ2回本剤の治験がなされているので、実症例数は17例である。しかしこれら3症例の第1回目治験より第2回目治験までの期間は2~8週間あり、手術という因子が間にはさまれているため、実際には別個の症例として扱って差し支えないと考えられる。

投与方法

あらかじめ前腕に皮内テストを施行し、皮内反応陰性を確認した上で、朝夕に各250mgを7日間連日筋肉内投与した。総投与量は3,500mgであった。

なお本剤投与前後に尿の培養感受性、尿沈渣、検血一般、肝機能、BUN、血清クレアチニンおよび血清電解質などの諸検査を実施した。

効果判定

薬効判定はUTI薬効評価基準に準じて行った。すなわち膿尿および細菌尿の消長により薬効を判定する方法

Table 1 Preoperative group

Case No.	Name	Age	Sex	Underlying disease	Catheter	Diagnosis	Pyuria	Bacteriuria	Bacteria isolated from urin	Overall clinical efficacy	RBC	HB	WBC	PLAT	S-GOT	S-GPT	Alk-Pase	BUN	Cr	Na	K	Cl	Post. in urine
1	T. U.	.63 m	m	Prostate hypertrophy	+	Cystitis	Unchanged	Eliminated	<i>P. fluorescens</i> + <i>Serratia</i> (-)	Good	460 ↓ 450 ↓	14.6 ↓ 14.6 ↓	10,300 ↓ 7,000 ↓	355 (<10 ³) ↓ 370 (<10 ³) ↓	10 ↓ 20 ↓	4 ↓ 11 ↓	8.1 ↓ 10.7 ↓	15 ↓ 13 ↓	1.1 ↓ 1.0 ↓	140 ↓ 141 ↓	4.2 ↓ 4.3 ↓	103 ↓ 101 ↓	+ ↓ - ↓
2	K. T.	.68 m	m	"	"	"	Unchanged	Replaced	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	Poor	451 ↓ 505 ↓	13.5 ↓ 14.8 ↓	5,800 ↓ 6,200 ↓	417 ↓ 479 ↓	27 ↓ 19 ↓	20 ↓ 16 ↓	5.0 ↓ 5.5 ↓	20 ↓ 19 ↓	1.4 ↓ 1.1 ↓	139 ↓ 140 ↓	4.4 ↓ 4.5 ↓	105 ↓ 103 ↓	+ ↓ + ↓
3	Y. N.	.76 m	m	"	"	"	Unchanged	Unchanged	<i>Pseudomonas</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. + <i>Cloaca</i>	Poor	401 ↓ 443 ↓	12.2 ↓ 13.3 ↓	7,300 ↓ 5,300 ↓	310 ↓ 365 ↓	14 ↓ 21 ↓	15 ↓ 18 ↓	4.5 ↓ 5.1 ↓	11 ↓ 11 ↓	0.8 ↓ 0.8 ↓	142 ↓ 141 ↓	4.0 ↓ 4.0 ↓	105 ↓ 106 ↓	± ↓ ± ↓
4	T. M.	.79 m	m	"	"	"	Cleared	Eliminated	<i>P. fluorescens</i> (-)	Excellent	407 ↓ 368 ↓	13.7 ↓ 12.8 ↓	5,200 ↓ 5,900 ↓	281 ↓ 305 ↓	27 ↓ 37 ↓	14 ↓ 24 ↓	5.0 ↓ 4.6 ↓	10 ↓ 12 ↓	0.9 ↓ 1.1 ↓	142 ↓ 132 ↓	3.3 ↓ 4.1 ↓	105 ↓ 97 ↓	± ↓ - ↓
5	J. S.	.77 m	m	"	"	"	Unchanged	Replaced	<i>Pseudomonas</i> spp. <i>E. coli</i>	Poor	433 ↓ 381 ↓	14.7 ↓ 12.9 ↓	5,900 ↓ 5,600 ↓	189 ↓ 250 ↓	29 ↓ 30 ↓	8 ↓ 10 ↓	5.1 ↓ 5.0 ↓	17 ↓ 11 ↓	1.2 ↓ 0.7 ↓	145 ↓ 141 ↓	4.1 ↓ 4.0 ↓	110 ↓ 106 ↓	+ ↓ ± ↓
6	K. T.	.66 m	m	Kidney cancer	"	"	Unchanged	Replaced	<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>Serratia</i> <i>E. coli</i>	Poor	762 ↓ 667 ↓	16.6 ↓ 15.3 ↓	8,900 ↓ 4,900 ↓	450 ↓ 472 ↓	20 ↓ 27 ↓	12 ↓ 10 ↓	13.5 ↓ 15.0 ↓	16 ↓ 16 ↓	1.1 ↓ 1.1 ↓	135 ↓ 138 ↓	4.6 ↓ 5.0 ↓	98 ↓ 101 ↓	± ↓ ± ↓
7	K. I.	.31 f	f	Vesico vaginal fistula post hysterectomy	"	"	Decreased	Replaced	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	Good	497 ↓ 459 ↓	15.4 ↓ 14.8 ↓	7,800 ↓ 6,300 ↓	375 ↓ 499 ↓	11 ↓ 13 ↓	7 ↓ 6 ↓	3.7 ↓ 4.0 ↓	14 ↓ 11 ↓	0.8 ↓ 0.7 ↓	140 ↓ 141 ↓	4.7 ↓ 4.4 ↓	107 ↓ 103 ↓	- ↓ - ↓
8	Y. K.	.47 f	f	Bladder cancer	"	"	Unchanged	Eliminated	<i>Ps. aeruginosa</i> (-)	Good	427 ↓ 410 ↓	14.1 ↓ 13.6 ↓	8,300 ↓ 8,700 ↓	370 ↓ 385 ↓	18 ↓ 33 ↓	15 ↓ 15 ↓	7.5 ↓ 7.4 ↓	9 ↓ 8 ↓	0.7 ↓ 0.6 ↓	142 ↓ 136 ↓	3.9 ↓ 4.8 ↓	109 ↓ 102 ↓	+ ↓ ± ↓

Table 2 Postoperative group

Case No.	Name	Age Sex	Underlying disease	Catheter	Diagnosis	Pyuria	Bacteriuria	Bacteria isolated from urin	Overall clinical efficacy	BBC	HP	WBC	PLTS	S-GOT	S-GPT	Alk. Phase	BUN	Cr	Na	K	Cl	Post. in urine
1	Y. T.	54 m	Prostate cancer Post cryosurgery	+	Cystitis	Cleared	Eliminated	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Excellent	395	12.8	9,800	360	36	30	5.6	13	1.0	140	4.3	101	+
2	K. U.	78 m	"	"	"	Unchanged	Replaced	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. diminuta</i>	Poor	348	12.2	8,200	276	31	27	5.5	14	0.8	137	4.5	107	+
3	W. O.	70 m	Post TUR	"	"	Unchanged	Eliminated	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Good	467	14.5	7,900	210	16	6	3.5	13	0.9	140	4.4	104	±
4	H. Y.	67 m	Bladder cancer post partial cystectomy	"	"	Unchanged	Eliminated	<i>Pseudomonas</i> spp.	Good	379	11.9	9,300	256	19	9	3.4	10	0.8	140	4.4	102	-
5	T. H.	35 m	Cancer of renal pelvis	"	"	Unchanged	Eliminated	<i>Pseudomonas</i> spp.	Good	353	11.3	7,500	818	24	33	8.6	25	1.2	133	5.2	98	±
6	Y. K.	47 f	Bladder cancer post partial cystectomy Bilateral uretero-cutaneous fistula	"	Pyelonephritis	Unchanged	Eliminated	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Good	394	12.0	6,100	532	27	12	7.0	13	1.1	139	4.0	109	-
7	J. S.	77 m	Post prostatectomy	(+)	Cystitis	Decreased	Eliminated	<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>P. fluorescens</i>	Good	538	16.4	7,900	190	18	15	9.0	16	0.9	143	4.2	109	-
8	M. Y.	63 m	"	"	"	Unchanged	Eliminated	<i>Pseudomonas</i> spp.	Good	542	13.7	6,500	203	33	22	7.1	15	1.5	137	4.5	100	-
9	H. N.	71 m	"	"	"	Decreased	Eliminated	<i>P. pseudocallei</i> (-)	Good	407	12.2	10,900	516	16	9	5.9	7	0.5	139	4.7	102	+
10	Y. H.	75 m	"	"	"	Unchanged	Suppressed	<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>E. group</i>	Poor	400	12.1	8,700	201	15	7	5.5	8	0.5	141	4.6	105	±
11	C. H.	81 m	"	"	"	Decreased	Eliminated	<i>Prot. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	Good	381	12.9	5,600	245	30	10	5.0	11	0.7	140	4.0	106	±
12	K. T.	66 m	Kidney cancer post nephrectomy	"	"	Unchanged	Unchanged	<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> spp. + <i>E. coli</i>	Poor	369	12.0	6,800	239	46	12	9.4	11	0.7	141	4.1	106	-

Table 3 Pyuria

Pyuria in judgement Pyuria before administration	##	††	10~29/hpf (+)	5~9/hpf (±)	0~4/hpf (-)
##	Unchanged	Unchanged	Decreased	Decreased	Cleared
††	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Decreased	Cleared
10~29/hpf (+)	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Cleared

Table 4 Bacteriuria

Changed bacteria Caused bacteria	0	<10 ³ /ml	≥10 ³ /ml
0	Eliminated	Eliminated	Replaced
<10 ³ /ml	Suppressed	Suppressed	Replaced
≥10 ³ /ml	Unchanged	Unchanged	Unchanged

Table 5 Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent	Good	Good
Suppressed	Good	Good	Good
Replaced	Good	Good	Poor
Unchanged	Poor	Poor	Poor

Table 6 Mean values of levels of RBC, Hb, WBC, PLTS, S-GOT, S-GPT, Alk-Pase, BUN, Cr, Na, K, Cl before and after administration of CFS

	Pre operative group	Post operative group
RBC	480 → 460 (×10 ⁴)	397 → 423 (×10 ⁴)
Hb	14.4 → 14.0(g/dl)	13.6 → 12.1(g/dl)
WBC	7,500 → 6,238	9,000 → 7,575
PLAT	346 → 390 (×10 ³)	362 → 370 (×10 ³)
S-GOT	20 → 25 (K.U.)	24 → 29 (K.U.)
S-GPT	11.9 → 13.8(K.U.)	15.0 → 17.8(K.U.)
Alk-Pase	6.3 → 7.2(K.A.U.)	6.3 → 8.2(K.A.U.)
BUN	14 → 13 (mg/dl)	15 → 13 (mg/dl)
Cr	1.0 → 0.9(mg/dl)	0.9 → 0.9(mg/dl)
Na	140 → 139 (mEq/L)	138 → 138 (mEq/L)
K	4.2 → 4.4(mEq/L)	4.4 → 4.4(mEq/L)
Cl	105 → 102 (mEq/L)	103 → 103 (mEq/L)

で、膿尿を Table 3 のごとく正常化、改善、不変の3段階に、細菌尿を Table 4 のごとく陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定した上で、Table 5 のごとく著効、有効、無効を総合判定するものである。

臨床成績

Table 1, 2 より治療効果を判定すると以下のごとくであった。

細菌尿の消長に膿尿の改善度を加味して判定すると、総合効果は著効2例(10%)、有効11例(55%)、無効7例(35%)で、有効率は65%であった。

CFS 投与前後の緑膿菌の消長をみると、陰性化したもの17例(85%)、不変のもの3例(15%)であったので、尿中緑膿菌の消長に膿尿の改善度を加味して判定すると著効2例(10%)、有効15例(75%)、無効3例(15%)で、有効率85%であった。

CFS 投与後尿中細菌が尿 1 ml 中10³個以上認められた。いわゆる菌交代例および不変例は8例あり、*E. coli* 4例、*Prot. vulgaris* 1例、*P. diminuta* 1例、*Pseudomonas* spp. 1例および *Pseudomonas* spp.+ Cloaca 1例であった。本剤は *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は低く、*Pseudomonas* に

対してもその株により、かなりの MIC のひらきがあるように思われた。また *Pseudomonas* と *Serratia* との混合感染 2 例においては、いずれも本剤投与後 *Pseudomonas* は完全に尿中より消失し、本剤のこのような症例に対する有効性が推測された。

次に、本剤投与による自覚的副作用ならびに造血機能、肝機能および腎機能におよぼす影響を preoperative group 8 例と postoperative group 12 例に分け検索した。

自覚的副作用：20 例全例に異常を認めなかった。

赤血球数、ヘモグロビン値、白血球数、血小板数：赤血球数およびヘモグロビン値はともに CFS 投与後、preoperative group で上昇したもの 2 例、低下したものの 6 例、postoperative group で上昇したもの 5 例、低下したものの 7 例であった。平均値の変化は Table 6 に示した。しかしこれらの変化は、疾患自体に原因するもので、本剤投与の影響によるものではないと考えられる。

白血球数は、preoperative group では 1 例投与後異常高値より正常値に復し、残り 7 例は正常値内を動揺し、平均値では投与前 7,500、投与後 6,238 であった。postoperative group では 1 例投与前 17,500、投与後 13,400 と完全に正常値に復さなかった症例がみられたが、残り 11 例は正常値内を動揺していたか、または投与後正常値に復した。平均値の変化は Table 6 に示した。

血小板数は両 group においてとくに大きな変動はなかった。平均値の変化は Table 6 に示した。

以上、赤血球数、ヘモグロビン値、白血球数および血小板数の投与前後の変動よりみるかぎり、本剤投与による bone marrow depression は認められなかったといえる。

肝機能：S-GOT は、CFS 投与後 preoperative group 2 例および postoperative group 4 例において軽度上昇したが、一過性であった。postoperative group の 1 例は投与前値は軽度上昇していたが、投与後正常値に復した。その他の症例はいずれの group においても正常値内を動揺していた。

S-GPT は、preoperative group では全例投与前後とも正常値内にあり、postoperative group では 1 例のみ中等度上昇したが一過性であった。Alk-Pase は、preoperative group において投与後 1 例上昇、さらにもともと高値の 1 例が投与後さらに上昇し、postoperative group ではもともと高値の 1 例が投与後やや低下、残り 11 例は正常値内を動揺していた。いずれの上昇例もその後正常値に復した。これらの平均値の変化は Table 6

に示した。

以上 S-GOT, S-GPT, Alk-Pase は本剤投与による影響をほとんど受けず、本剤による肝機能障害はほとんどみられないといえる。

尿中蛋白、尿素窒素、血清クレアチニン、Na, K, Cl：尿中蛋白が、本剤投与後増加した症例は認められなかった。

尿素窒素および血清クレアチニン値は、両 group において全症例ともほぼ正常値内を動揺していた。

血清 Na 値、K 値および Cl 値は、両 group ともほぼ全症例正常値内を動揺していたが、ただ postoperative group の 1 例において投与後一過性の K 上昇を示したものがあつた。これらの平均値の変化は Table 6 に示した。

以上尿中蛋白、尿素窒素、血清クレアチニンおよび電解質の面よりみれば、本剤は腎機能に障害をもたらさなかったといえる。

考 按

泌尿器科領域の下部尿路疾患あるいは一部上部尿路疾患の術前後においては、ほとんど必ず尿道内にカテーテルが留置されるため、尿路感染が非常におこりやすく、しかもこの場合は院内感染であることが多いので、概して多剤耐性菌による難治性の感染症となることがしばしばみられる。われわれもすでに報告しているごとく、その尿路感染症の中心的役割を果しているのは、*Pseudomonas*, *E. coli* および *Klebsiella* である。なかでも *Pseudomonas* による尿路感染症は年々増加しており、その制圧はわれわれ泌尿器科医にとって大きな課題となってきた²⁾。ちなみに 1964 年、1970 年、1973 年および 1976 年における当科外来および入院患者の尿中分離菌の推移をみると、*Pseudomonas* の占める率は 9.4%, 19.3%, 20.7%, 17.3% と増加の一途をたどっている¹⁾ (Fig. 2)。したがって今後ますます、*Pseudomonas* の尿路感染症中に占める地位は高くなってゆくと考えられる。

今回日本チバガイギー株式会社および武田薬品工業株式会社より提供を受けた注射用セファロスポリン製剤の CFS²⁾ は、われわれの成績では細菌尿の消長と膿尿の改善度よりみると 65% の有効率で、緑膿菌の消長と膿尿の改善度よりみると 85% の有効率であった。

本剤の *Pseudomonas* に対する MIC は 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ (*P. aeruginosa* sp. で 12.5 $\mu\text{g/ml}$) といわれるが²⁾、本剤 500 mg 静注後の血清および尿中濃度を経時的に調べた資料²⁾によれば、この MIC の値は血清では

Fig. 2 Bacteria isolated from urine

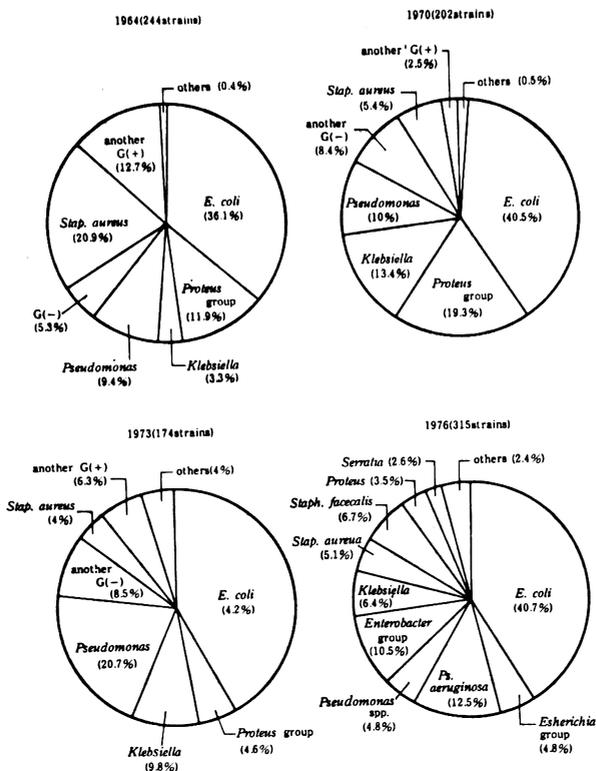
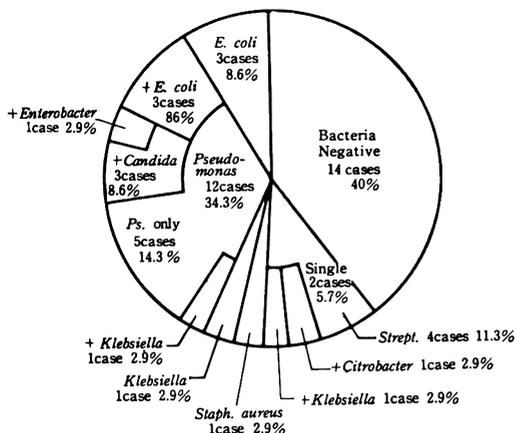


Fig. 3 Bacteria isolated from 35 cases with complicated U.T.I. (1974)



4時間、尿中では8時間保たれることになる。ただしこれは500 mg 静注の場合の資料であるから、われわれが用いた250 mg 1日2回筋注という投与量では血清および尿中濃度はこれよりかなり低かったものと思われる。にもかかわらず20株中17株(有効率85%)もの *Pseudo-*

monas を制圧し得たということは、本剤の優秀性を示しているであろう。しかしわれわれの20症例中 *E. coli* 4例, *Prot. vulgaris* 1例, *Cloaca* 1例計6例の菌交代がみられたことより、本剤は *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対しては非力な抗生物質であるといえる。

われわれもすでに報告したように¹⁾カテーテル留置がなされていたり、下部尿路に手術操作が加えられたりされているいわゆる複雑性尿路感染症には、*Pseudomonas* と他のグラム陰性桿菌との混合感染が非常に多く (Fig. 3), また *Pseudomonas* が制圧されたのちに他のグラム陰性桿菌による菌交代現象が生ずることがよくみられる。したがってかかる複雑性尿路感染症に対しては、CFSのような優れた抗緑膿菌製剤に加えてグラム陰性桿菌に感受性を有する他の広範囲スペクトラムの抗生物質を併用するのが、理論的にも実際的にも正しいと考えられる。

なお本剤の投与は、骨髄機能、肝機能および腎機能に何らの障害も来たさなかった。

結 語

緑膿菌による複雑性尿路感染症20例に対し、Cefsulodin (SCE-129) 250 mg を5～7日間朝夕2回筋注投与し、その効果を検討した。

1) 細菌尿の消長に膿尿の改善度を加味した判定では、著効2例(10%)、有効11例(55%)、無効7例(35%)で、有効率65%であった。

2) 緑膿菌の消長に膿尿の改善度を加味した判定では、著効2例(10%)、有効15例(75%)、無効3例(15%)で、有効率85%であった。

3) 本剤投与によると考えられる、骨髄機能、肝機能および腎機能の低下はみられなかった。

4) 本剤は他の広範囲スペクトラム抗生物質と併用し

た場合、さらに一層効果を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) 三品輝男, 村田庄平, 大江 宏, 田中重喜, 都田 廣一, 渡辺康介: 最近の泌尿器科領域における感染症および術創感染予防対策—第2報—下部尿路手術創感染予防について。泌尿紀要21: 775~780, 1975
- 2) 第26回日本化学療法学会総会, シンポジウムII, Cefsulodin. 東京, 1978
- 3) 三品輝男, 田中重喜, 森 康行, 大江 宏, 村田庄平, 小田亮五: 最近の泌尿器科領域における感染症および術創感染予防対策について。泌尿紀要21: 309~316, 1975

CLINICAL EVALUATIONS OF CEFSULODIN (SCE-129) FOR *PSEUDOMONAS* URINARY TRACT INFECTIONS

TERUO MISHINA, HIROKI WATANABE, TOKURO KOBAYASHI,
KEIICHI MIYAKODA, HIROTAKA ARAKI and TERUFUMI FUJIWARA
Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe M.D.)

Effects of Cefsulodin (SCE-129, CFS) administered 250 mg intramuscularly two times at day for 5 to 7 days were evaluated on 20 patients with complicated urinary tract infection. The results were as follows.

1) From the view point of both improvements on bacteriuria and pyuria, excellent effectiveness was observed in 2 out of 20 cases (10%), moderate effectiveness in 11 (55%) and no effectiveness in 7 (35%), resulting in the total effective rate of 65%.

2) From the view point of both improvements on bacteriuria only by *Pseudomonas* and pyuria, excellent effectiveness was observed in 2 out of 20 cases (10%), moderate effectiveness in 15 (75%) and no effectiveness in 3 (15%), resulting in the total effective rate of 85%.

3) Neither bone marrow depression nor liver and renal dysfunction was observed in any case of this study.

4) The administration of CFS in combination with other broad-spectrum antibiotics might be advisable for complicated urinary tract infection.