

Pseudomonas aeruginosa による複雑性尿路感染症に 対する Cefsulodin (SCE-129) の臨床的検討

藤村宣夫・湯浅正明・上間健造・黒川一男

徳島大学泌尿器科学教室

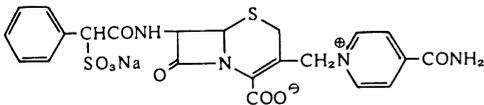
Cefsulodin (SCE-129, CFS) は武田薬品中央研究所で創製された, *Pseudomonas aeruginosa* に優れた抗菌作用を有する合成 cephalosporin 剤で, 従来の化学療法剤の常識を打破のものである。

しかも, その抗菌力は *Pseudomonas aeruginosa* が中心で, Gentamicin (以下 GM), Dibekacin (DKB) に比べても遜色なく, β -lactamase に対しても強い抵抗力を持っているという全くユニークな薬剤であると考えられる^{1)~4)}。

このたび, 私たちは武田薬品工業株式会社, 日本テバガイギー株式会社から本剤の提供を受け, 尿路感染症に使用する機会を得たのでその成績をまとめてみた。

CFS の化学名は 3-(4-Carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-7 β -(D- α -sulphophenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylate monosodium salt で, 構造式は Fig. 1 に示す。

Fig. 1



I. 対象および投与方法

対象患者は昭和51年11月から53年1月までの間に徳島大学泌尿器科と麻植協同病院泌尿器科に入院した *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌と思われる複雑性尿路感染症患者14例で, その内訳は膀胱炎3例, 尿道膀胱炎(前立腺炎)3例, 腎盂腎炎8例である。年齢は19才から最高78才までで, 平均は59.5才であった。

投与方法は, 1) 250 mg を朝夕2回, 筋注7日間(筋注群), 2) 500 mg を朝夕2回, 点滴静注, 5日間(点滴静注群)の2通りの方法によった。

II. 効果判定基準

効果判定は尿中細菌, 尿中白血球, 自覚症状の推移による当科判定基準によった。

また, UTI 研究会薬効評価基準⁴⁾による判定も併せ

て行った。

(当科判定基準)

著効: 細菌の陰転化, 尿中白血球の正常化(4/HF以下, ただし留置カテーテル例は10/HF以下), 自覚症状の消失をみたもの。

有効: 3者のうち, いずれか2者が正常化したもの。

やや有効: 3者のうち, いずれか2者が改善したもの。

無効: いずれにも改善がみられなかったもの。

III. 臨床成績

筋注群 (250 mg \times 2/日): 7例中, 著効2例, 有効1例, やや有効2例, 無効2例で有効率は42.9%であった (Table 1)。

なお, 著効の2例はいずれも前立腺肥大症術前の慢性複雑性膀胱炎であった。

点滴静注群 (500 mg \times 2/日): 7例中, 著効2例, 有効2例, やや有効2例, 無効1例で有効率は57.1%であった (Table 2)。以上, 両群をまとめると14例中, 著効4例, 有効3例, やや有効4例, 無効3例で有効率は50.0%であった。

つぎに, 臨床効果を疾患別にみると膀胱炎, 尿道膀胱炎は6例のうち, 著効3例, やや有効2例, 無効1例(有効率50.0%), 腎盂腎炎は8例のうち, 著効1例, 有効3例, やや有効2例, 無効2例(有効率50.0%)であった。

また, UTI 研究会薬効評価基準による効果判定では, 著効4例, 有効3例, 無効7例で有効率は50.0%で当科判定基準による成績と全く同様であった (Table 3)。

IV. 細菌学的効果

Pseudomonas aeruginosa のみの推移をみると14株中, 10株(71.4%)に消失がみられ, 減少1株, 不変3株であった。

また, *Pseudomonas aeruginosa* の single-infection 例では9例中, 消失4例, 減少1例, 不変3例, 菌交代1例 (*Serratia marcescens*), mixed-infection 例では5例

Table 1 Clinical effects (intramuscular administration of 250 mg × 2/day, 7 days)

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Organisms*		Urinary finding WBC counts/Hf		Subjective symptom		Disc sensitivity GM CBPC	Bacteriological results	Clinical response	Remark (Side-effect)
			Before	After	Before	After	Before	After				
1	73 m	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml	—	25	2	Bladder +	—	—	Eradicated	Excellent	BPH (-)
2	35 f	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml	—	50	1	Bladder +	—	—	Eradicated	Excellent	Neurogenic bladder by TB (-)
3	40 f	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml <i>Serr.</i> 10 ³ /ml	— <i>Serr.</i> 10 ⁶ /ml	20	4	Fever +	—	+	Eradicated Increased	Good	After pyeloplasty by ureteral stenosis (-)
4	76 m	Urethrocystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml <i>Prot. mir.</i> 10 ³ /ml	— <i>Prot. mir.</i> 10 ⁴ /ml	100 <	60	Bladder +	±	—	Eradicated Unchanged	Fair	After prostatectomy (-)
5	74 m	Urethrocystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml <i>Prot. mir.</i> 10 ³ /ml	— <i>Serr.</i> 10 ⁵ /ml	50	30	Bladder +	±	—	Colonized	Fair	After prostatectomy (-)
6	73 m	Urethrocystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml <i>Citrobacter</i> 10 ⁴ /ml	— <i>Serr.</i> 10 ⁶ /ml	20	30	Bladder +	+	—	Colonized	Poor	After prostatectomy (-)
7	78 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml	<i>Pseud.</i> 10 ⁷ /ml	100 <	100	Fever +	+	+	Unchanged	Poor	After prostatectomy (-)

* *Pseud.* = *Pseudomonas aeruginosa*, *Serr.* = *Serratia marcescens*, *Prot. mir.* = *Proteus mirabilis*

Table 2 Clinical effects (drip-infusion of 500 mg × 2/day, 5 days)

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Organisms**		Urinary finding WBC counts/HF		Subjective symptom		Disc sensitivity GM/CBPC	Bacteriological results	Clinical response	Remark (Side-effect)
			Before	After	Before	After	Before	After				
8	68 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml	—	30	3	—	—	##	Eradicated	Excellent	Renal stone (-)
9	58 m	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml	—	20	0~2	Bladder +	+	##	Eradicated	Excellent	Neurogenic bladder (-)
*10	71 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml	— <i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml <i>E. aerogenes</i> 10 ⁴ /ml	30	6	Fever +	+	+	Colonized	Good	After vesical tumor surgery (-)
*11	29 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml <i>Prot. vul.</i> 10 ³ /ml	— <i>P. vul.</i> 10 ⁴ /ml	30	6~8	Fever +	+	+	Eradicated Unchanged	Good	After pyeloplasty by ureteral stenosis (-)
12	19 f	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁴ /ml	<i>Pseud.</i> 10 ⁵ /ml	40	25	Fever +	+	+	Unchanged	Fair	Ureteral stenosis with hydronephrosis (-)
13	61 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁷ /ml	<i>Pseud.</i> 10 ⁴ /ml	50	30	Fever +	+	—	Unchanged	Fair	Vesical tumor (-)
14	78 m	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ /ml	<i>Pseud.</i> 10 ⁷ /ml	100<	100	—	—	+	Unchanged	Poor	Bds nephrostomy by vesical tumor (-)

* Indwelling catheter.

** *Pseud.* = *Pseudomonas aeruginosa*, *Prot. vul.* = *Proteus vulgaris*

Table 3 Clinical results

Diagnosis	Number of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate
Cystitis and Urethrocystitis	6	3 (3)		2	1 (3)	50.0 (50.0)
Pyelonephritis	8	1 (1)	3 (3)	2	2 (4)	50.0 (50.0)
Total	14	4 (4)	3 (3)	4	3 (7)	50.0 (50.0)

() Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agent on Chronic Complicated U.T.I.

Table 4 Laboratory findings

Case No.	BUN		Creatinine		S-GOT		S-GPT	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	18.0	13.0	0.9	0.7	12	16	6	12
2	12.0	12.0	1.1	1.0	17	21	10	8
3	9.5	9.0	1.1	0.8	37	32	12	14
4	10.5	12.3	0.7	0.8	14	12	9	9
5	21.0	19.0	1.2	1.0	27	29	19	16
6	13.6	9.6	0.9	0.8	21	21	11	10
7	18.0	16.0	1.0	0.9	22	24	16	12
8	12.0	11.6	1.0	0.8	19	22	12	13
9	13.2	12.9	1.2	1.2	36	37	20	22
10	22.1	20.0	1.8	0.9	26	13	8	10
11	12.1	13.2	0.9	0.7	18	21	9	8
12	10.2	9.8	0.8	1.0	53	49	22	18
13	21.0	14.0	1.9	0.9	36	32	31	21
14	16.0	10.5	1.2	0.9	20	18	11	13
Normal value	7~16 mg/dl		0.7~1.7 mg/dl		4~35 ku		15~37 ku	

中, 消失3例 (other GNB は消失せず), 菌交代2例 (*Serratia marcescens*) であった。

V. 副作用

CFS 投与前後に BUN, creatinine, S-GOT, S-GPT を測定したが全例で本剤の影響と思われる異常化, または異常変動はみられなかった (Table 4)。その他自覚的にも副作用と考えられるようなものは全く認められなかった。

VI. 考 按

従来合成 cephalosporin 剤のイメージを一新させるに充分な *Pseudomonas aeruginosa* に対する強力な抗菌力をもって登場した CFS を泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用し, 若干の印象を得たので述べてみたい。

まず, 投与方法 (量) についてみると, 本治療の当初は全て250 mg を朝夕2回, 7日間筋注 (筋注群) し, 後半は500 mg を朝夕2回, 5日間点滴静注 (点滴静注群) し, いわゆる dose response の検討を行った。

しかし, 投与疾患の背景をみると, 筋注群は7例のうち5例が下部尿路感染症, 点滴静注群は7例のうち6例が上部尿路感染症で対象の統一性に欠けたきらいがあり, このため点滴静注群の方に難治性感染症が片寄っていたにもかかわらず同等以上の有効率をみたことは dose response の存在が充分にうかがわれた。

ことに, 筋注群の前立腺摘出術後の前立腺床炎の3例では *Pseudomonas aeruginosa* は全て消失したにもかかわらず, 臨床効果の面で劣っていたことは, CFS の増量よりも, 点滴静注投与の必要性を示唆するものであろう。投与量については1日500 mg と1,000 mg についてしか検討しえなかったが, 難治性またはより複雑な疾患

にはさらに dose up すべきかどうかということは、本剤の今後、臨床における位置づけを決定する意味でも十分に検討した上でなければ軽々しく論ずることは危険であるが、抗緑膿菌製剤としての CFS の使命は1日、1.0~2.0g までの投与量で充分はたさされているとの報告⁵⁾に多く接するにつけても、*Pseudomonas aeruginosa* が分離される複雑な感染の場を考えるならば当然混合感染の存在を目安にするべきであり、本剤の持つ狭い抗菌スペクトラムからみて、適正化学療法剤との併用療法を行うことこそ、CFS の臨床における有用性をさらに高めるものと考えられる。

尿路感染症における *Pseudomonas aeruginosa* との混合感染における共存菌種は、*Proteus* sp. (ことにインドール陽性菌)、*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus faecalis* さらには最近、クローズアップされつつあるブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌など多岐にわたり、CFS との併用薬剤の選定は今後の大きな研究課題であり、本剤の特殊性から考えるとき、この併用療法の基礎的、臨床的検討は大変興味ある問題である。

副作用については、われわれは症例が14例と少なかったけれども、何ら危惧すべきものは認められず、一応安心して使用してもさしつかえないものと思われた。

最後に、本剤を *Pseudomonas aeruginosa* による複雑性尿路感染症に使用した結果、著者らが、現在までに検討をなした抗緑膿菌性製剤(合成ペニシリン系)に比べて、はるかに強力な抗菌力を示し、また、既存および近年開発中のアミノ配糖体系抗生剤にも十分に匹敵する力を有しているにもかかわらず、期待する程の臨床効果が得られなかった。

したがって、本剤の抗菌力を充分に活用し、幅ひろい臨床効果を発揮させるためには、尿路感染症においては *Pseudomonas aeruginosa* 単独感染には本剤の点滴静注投与を、そして混合感染には適正化学療法剤との併用療法が必要であると考えられた。

VII. ま と め

泌尿器科領域における *Pseudomonas aeruginosa* による複雑性尿路感染症に Cefsulodin (SCE-129, CFS) を使用した。

1) 投与法は①250 mg×2/日、筋注7日間、②500 mg×2/日、点滴静注、5日間の2方法によった。

2) 臨床効果は14例中、著効4例、有効3例、やや有効4例、無効3例で有効率は50.0%であった。また UTI 研究会薬効評価基準による効果判定でも著効4例、有効3例、無効7例で50.0%の有効率を得た。

3) 細菌学的効果を *Pseudomonas aeruginosa* のみに試してみると14株中、消失10株(71.4%)、減少1株、不変3株であった。

4) 副作用は14例に全く認められなかった。

5) 最後に、今後、本剤の他剤との併用療法に対する基本的、臨床的検討の必要性がうかがわれた。

文 献

- 1) TSUCHIYA, K.; M. KONDO & H. NAGATOMO: SCE-129, Antipseudomonal cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 137~145, 1978
- 2) GOTO, S.; M. OGAWA, Y. KANEKO, S. KUWAHARA, K. TSUCHIYA, M. KONDO, T. NISHI & H. NAGATOMO: SCE-129, a New antipseudomonal cephalosporin; *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity. *Current Chemoth.* 1978: Vol. II, 836~838, 1978
- 3) OKONOGI, K.; M. KIDA, M. YONEDA, J. ITOH & S. MITSUHAÇHI: SCE-129, a New antipseudomonal cephalosporin and its biochemical properties. *Current Chemoth.* 1978: Vol. II, 838~841
- 4) 河田幸道: 尿路感染症における薬効評価について. *Chemotherapy* 26: 45~47, 1978
- 5) 小酒井 望: 第26回日本化学療法学会. 学術集会抄録集, 157~173, 1978, 東京

CLINICAL INVESTIGATION ON CEFsulODIN (SCE-129)
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION
BY *PSEUDOMOASN AERUGINOSA*

NOBUO FUJIMURA, MASAaki YUASA, KENZO UEMA and
KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Clinical investigation has been performed on Cefsulodin (SCE-129, CFS), and the following results were obtained.

- 1) CFS was administered in 14 cases with complicated urinary tract infections.
- 2) CFS was injected intramuscularly 500 mg per day for 7 days and intravenously by drip infusion 1,000 mg per day for 5 days.
- 3) Clinical results were excellent in 4 cases, good in 3, fair in 4, poor in 3. The effective rate was 50.0 %.
- 4) Bacteriologically *Pseudomonas aeruginosa* were eradicated in 10 (71.4%), decreased in 1 and unchanged in 3 out of 14 strains.
- 5) No side effects were observed in this investigation.