

尿路感染症における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討

大井好忠・後藤俊弘・川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

陣内謙一・白浜 勉

佐賀県立病院泌尿器科

阿世知節夫・坂本日朗

鹿児島市立病院泌尿器科

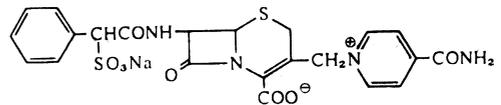
緒 言

難治性感染症の代表的起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* であり、尿路感染症においても尿路変更術施行例をはじめ、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症においてしばしば検出され、しかも時に急性増悪して熱発する症例もみられる。このような *Pseudomonas aeruginosa* は elastase, protease 産生株が多く、B群に両者陽性株が多くみられる¹⁾²⁾。また *Pseudomonas aeruginosa* 由来の elastase を10 µg 腎静脈から注入すると家兎腎に出血性病変と尿管管の硝子円柱の出現をみとめ腎組織への傷害性を示唆した³⁾。しかし両酵素非産生株もあり、どのような *Pseudomonas aeruginosa* が opportunistic pathogen として病原性を発揮し得るのか臨床的立場からさらに追求されなければならない。一方 *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌スペクトルをもつ抗生剤の最近の開発はめざましいものがあり、Carbencillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) につづき Ticarcillin, Carindacillin, Carfecillin, Piperacillin (PIPC), Apalcillin, Mezlocillin などの合成ペニシリン, Dibekacin, Amikacin, KW 1062などのアミノ配糖体, Pipedimic acid, Miloxacin, Fosfomycin などの薬剤が一般臨床に供せられ、また開発中である。抗緑膿菌性抗生剤ともいえるこれらの薬剤が使用可能になることは医療界にとっては福音ともいわなければならない時代に突入したと解せられる。また耐性獲得機序、交差耐性から考えて、これらの使用順位の決定ならびに併用療法としてのペニシリン系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の組み合わせ使用法にも確とした基本線が確立されなければならないであろう。

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は Cephalosporin C から誘導された新しい抗生剤であり、その抗菌スペクトルは *Pseudomonas aeruginosa* とグラム陽性球菌という

極めて狭いものである。*Pseudomonas aeruginosa* については抗菌力があり、その他のグラム陰性桿菌に感受性がないという点は非常に特異的であり、かつ興味をひく抗生剤であるので以下の基礎的臨床的検討をおこなった。CFSの構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Structure of CFS



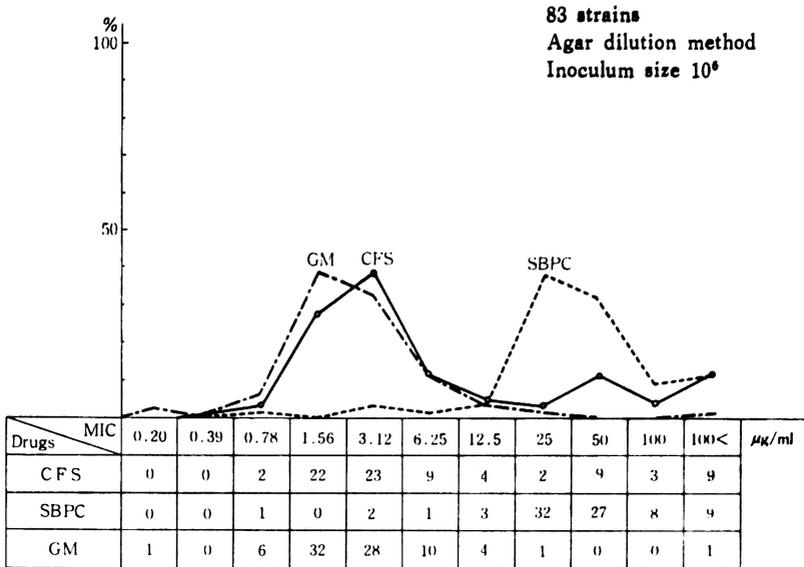
基礎的検討

1. *Pseudomonas aeruginosa* にたいする抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存してある *Pseudomonas aeruginosa* 83株を対象として、日本化学療法学会標準法に準じて、agar dilution 法により CFS, SBPC, GM の MIC を測定した。接種菌量は 10^6 /ml とし、培地は heart infusion agar (栄研) pH 7.0 を用いた。CFS の *P. aeruginosa* にたいする MIC のピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ と非常に低く、 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に47株 (56.6%) が分布した。MIC の分布から $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ が耐性感受性境界域になると考えられるが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性菌は60株 (72.3%) に達した。CFS の MIC のピークは GM よりは一段階劣ったが、その MIC 分布は酷似し、本剤が *P. aeruginosa* にたいして極めて優れた感受性を示すことが判明した。SBPC の MIC のピークは $25 \mu\text{g/ml}$ にあり、本剤は SBPC より3段階優れた抗菌力をもつものと思われた。しかし本剤にたいしても $100 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌が12株 (14.5%) にみとめられた (Fig. 2)。

CFS と SBPC の感受性相関を Fig. 3 に示した。両剤の感受性が相関した菌株は10株 (12.0%) あり、その

Fig. 2 Sensitivities of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections



83 strains
Agar dilution method
Inoculum size 10⁶

うち4株は100 µg/mlの耐性菌であった。SBPCの方が感受性がよかった株は14株(16.9%)であったが、60株(72.3%)はCFSの方がすぐれた感受性を示し、とくにSBPCに25 µg/mlのMICを示した34株ではCFSにより感性であった菌株は28株(82.4%)におよんだ。CFSの方が感性であった菌株ではSBPCよりも1~8段階優れていた。

2・吸収・排泄

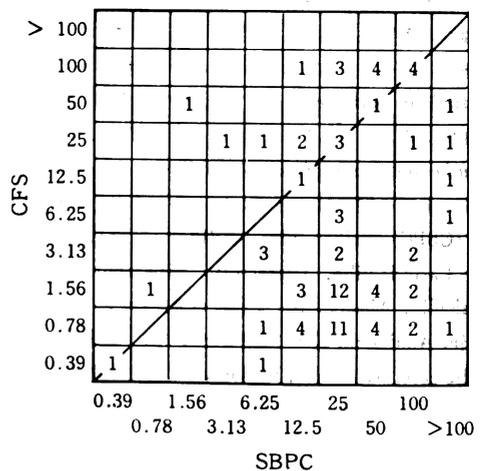
CFS 250 mgを3名の健康成人男子に筋注投与し、30分、1、2、4、6時間後に採血、2、4、6時間目に採尿して血清中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率を測定した。*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490株を検定菌とする薄層カップ法を用い、培地はheart infusion agar(栄研)pH 7.0を使用した。4℃4時間 incubateし、37℃24時間培養後判定した。

標準曲線の作製にあたっては本剤の純末を1/15 M PBS pH 7.2で溶解後、尿中濃度測定用にはPBS、血清中濃度測定用にはMoni-Trol I血清(米国テイド社)を用いて倍数希釈して使用した。

1) 血清中濃度

Volunteer 3名の体重が53~80 kgとばらつき、投与量が3.13~4.72 mg/kgと差があったが、筋注後30分~1時間の間にピークがみとめられ、血清中濃度のピークは平均値で7.2±1.6 µg/mlとなった。以後漸減したが、全例6時間後には0.5 µg/mlと微量となった(Table

Fig. 3 Correlogram of CFS to SBPC *P. aeruginosa* (83 strains) isolated from U.T.I.



1, Fig. 4)。

2) 尿中濃度ならびに尿中排泄

筋注投与後2時間までの尿中濃度は351~750 µg/ml、2~4時間では170~280 µg/ml、4~6時間でも75~170 µg/mlであり、本剤の*P. aeruginosa*にたいするMICから十分量の尿中濃度が得られることになる。3例平均で2時間までに30.6%、2~4時間で13%、4~

Table 1 Serum levels of CFS in healthy adults (250 mg, i.m.)

Name	Sex	Age	B. W. (kg)	½ h	1 h	2 h	4 h	6 h
A. H.	m	26	80	6.7 µg/ml	6.7	4.4	2.4	0.5
A. I.	m	27	65	6.0	6.0	2.8	0.5	0.5
T. K.	m	33	53	9.0	9.0	3.8	0.5	0.5
Average				7.2±1.6	7.2±1.6	3.7±0.6	1.1±1.1	0.5

Table 2 Urinary excretion of CFS, 250 mg i. m. in healthy adults

No.	Name	B.W.	0~2 h	2~4 h	4~6 h	Total recovery %
1	A. H.	80	27% (351 µg/ml)	17.6% (170)	6.6% (75)	51.2%
2	A. I.	65	38.4 (750)	9 (280)	7.4 (170)	54.8
3	T. K.	53	26.4 (440)	12.5 (280)	3.6 (90)	42.5
Average			30.6	13.0	5.9	49.5%

Fig. 4 Serum levels of CFS in healthy adults
Thin layer cup method
P. aeruginosa NCTC 10490
250 mg, i.m.

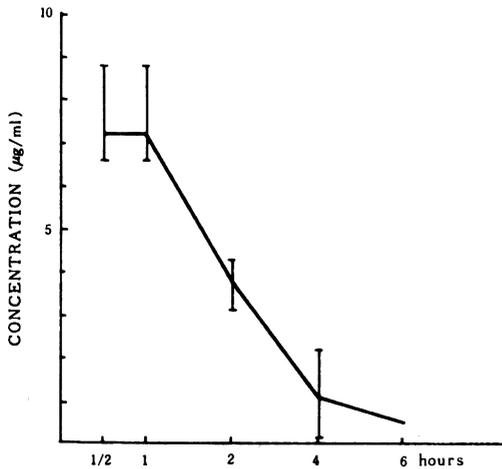
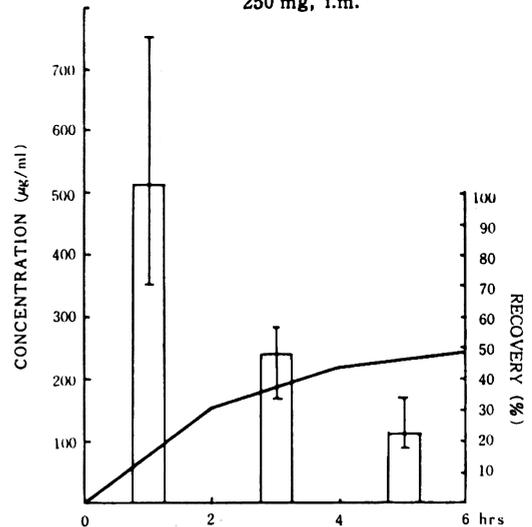


Fig. 5 Urinary excretion of CFS
250 mg, i.m.



6時間で5.9%が尿中に排泄され、6時間までの尿中回収率は49.5%に達した (Table 2, Fig. 5)。

3. 臨床的検討

鹿児島大学、佐賀県立病院、鹿児島市立病院の泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者のうち、本剤投与前に *P. aeruginosa* を分離し得た17例を対象として検討

した。そのうち3例は複雑性腎盂腎炎であり、他の14例はすべて慢性複雑性膀胱炎であり、群別構成は1群 (留置カテーテル例) 3例、2群 (前立腺手術後) 1例、3群 (上部尿路感染) 1例、4群 (下部尿路感染) 8例、と混合感染の第5群 (留置カテーテル群) 3例、非留置群1例であった。患者年齢は41~77歳、性別は男子15

Table 3 Efficacies of CFS on chronic complicated UTI

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Underlying disease	Dosage g × day	Before***		After***		Bacterial response	Overall clinical efficacy	Side effect	Remarks
							Urine cult.	WBC	Urine cult.	WBC				
1**	K. K.	72	m	62	Bladder tumor	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷	+	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	+	-	+	-	
2**	S. Y.	76	m	65	Bladder tumor	1.0 × 7	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷	+	<i>Enterobacter</i> 10 ²	+	+	+	-	
3**	H. M.	66	m		Neurogenic bladder	1.0 × 7	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷ <i>Klebsiella</i> 10 ⁷	++	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷ <i>Klebsiella</i> 10 ⁷	++	-	-	-	
4*	T. S.	64	f	35	Nephrostomy	1.0 × 7	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷ <i>Prot. ret</i> 10 ⁷	++	<i>Prot. ret</i> 10 ⁷	+	-	-	-	Catheter
5**	H. H.	65	m	48	BPH	i. m. 0.5 × 7	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	+	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	-	-	-	
6**	Y. H.	73	m	56	BPH	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶ <i>Streptococcus</i> 10 ⁶	+	<i>Ps. a.</i> 10 ² <i>Streptococcus</i> 10 ⁵	+	-	-	-	Catheter
7**	M. K.	57	m	52	Penile cancer	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	-	-	+	++	-	Catheter
8**	T. H.	77	m	59	BPH	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	+	<i>Ps. a.</i> 10 ²	±	+	+	-	Catheter
9*	R. T.	47	m	47	Ureterocutaneous stomy	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	+	GNB 10 ⁶	+	±	-	-	Catheter
10**	T. O.	69	m	52	BPH	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	-	-	-	2nd gr.
11**	T. T.	65	m	72	Foreign body of blad	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁴	+	-	-	+	++	-	
12**	M. K.	45	f	70	Neurogenic bladder	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	++	<i>Streptococcus</i> 10 ³	+	±	+	-	
13**	M. A.	52	m	57	Rt. renal failure	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷	+	-	+	+	+	-	
14**	H. F.	66	m	55	Bladder diverticul	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	<i>Streptococcus</i> 10 ²	+	+	+	-	
15**	Y. S.	41	m	57	BT	i. m. 0.5 × 8	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷	+	-	-	+	++	-	
16**	N. M.	77	m	47	Prostatic cancer	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶ <i>Prot. ret</i> 10 ⁶	++	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷ <i>Prot. ret</i> 10 ⁷	+	-	-	-	Catheter
17*	H. S.	47	m	54	Renal calculus	1.0 × 5	<i>Ps. a.</i> 10 ⁷	++	<i>Ps. a.</i> 10 ⁴	++	-	-	+	GOT ↑ GPT ↑

* Pyelonephritis ** Cystitis *** *Ps. a.* = *P. aeruginosa*, *Prot. ret.* = *P. rettgeri*

例, 女子 2 例であった。投与量は 1 日量 0.5~1.0 g, 投与期間は 5~8 日間としたが, 投与方法は Table 3 のごとく, 2 例は筋注投与, 15 例は one shot 静注とした。

効果判定は UTI 薬効評価基準第 1 版に従った。Table 4 のごとく 1 群では 3 例全例, 4 群では 8 例中 6 例 (75%) の群別総合効果であり, 総合臨床効果は 17 例中 9 例

(52.9%) にみとめられた。

細菌学的効果は Table 5 のごとく *P. aeruginosa* 17 株中 10 株 (58.8%) が除菌された。混合感染菌として存在していた *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus rettgeri* はいずれも残存し, 化学療法終了時の検索では *Streptococcus*, *Enterobacter* が交代菌として出現した。

自覚的副作用としては筋注施行例の 1 例で注射部痛を

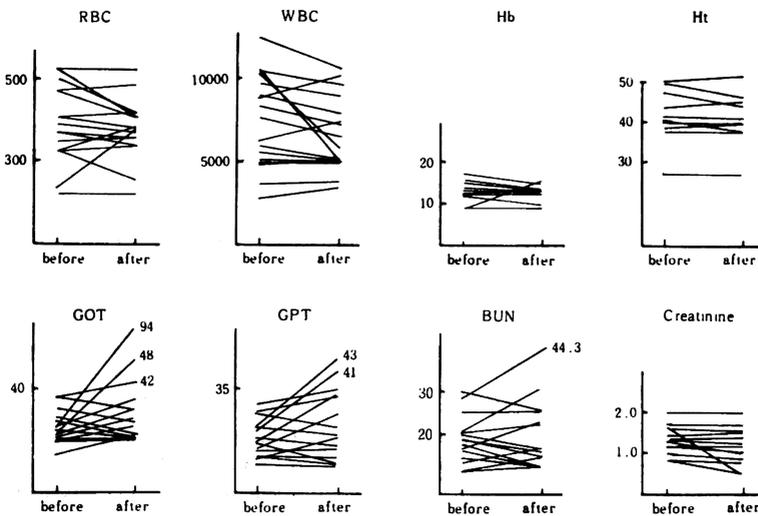
Table 4 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of Cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of Infection	Simple or Mixed					
Simple infection	1st gr (Indwelling Catheter)	3	23.1%		1	2	100%	
	2nd gr (Post Prostatectomy)	1	7.7%			1	0%	
	3rd gr (Upper U. T. I.)	1	7.7%	76.5%		1	0%	
	4th gr (Lower U. T. I.)	8	61.5%		2	4	75.0%	
	Sub total	13	100%		3	6	4	69.2%
Mixed infection	5th gr (Indwelling Catheter)	3	75.0%			3	0%	
	6th gr (No Indwelling Catheter)	1	25.0%	23.5%		1	0%	
	Sub total	4	100%			4	0%	
Total		17		100%	3	6	8	52.9%

Table 5 Bacteriological response of CFS on chronic complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Streptococcus</i>	1	0%	1	2
<i>Klebsiella</i>	1	0%	1	
<i>Proteus rettgeri</i>	2	0%	2	
<i>Enterobacter</i>	0			1
<i>P. aeruginosa</i>	17	10(58.8%)	7	
Undetermined	0			1

Fig. 6 Blood chemistry (CFS)



訴えたが、他の部位に筋注し、治療は終了し得た。末梢血所見では全例異常をみとめなかった。Fig. 6のごとく GOT の上昇は3例 (No. 4, 16, 17の症例) にみとめられたが、No. 4, 16は直腸癌、前立腺癌であり、制癌剤の影響は無視できない。GPT の上昇は2例 (No. 15, 17) であり、GPT, GOT とともに上昇したものは1例のみであり (No. 17)、本例は腎結石であるが、本剤投与前40日にわたって他の抗生剤が投与されていた。BUN 上昇例が2例 (No. 1, 9) あったが、creatinine はいずれも正常であり腎機能障害とも断定できなかった。No. 17の GOT, GPT 上昇例は治療終了時 GOT 48u, GPT 41 u. であったが、さらに10日後の検査で GOT 60 u., GPT 71 u. と上昇をつづけ、本剤の影響を無視できないと思われた。

考 察

従来弱毒菌または無害菌と考えられていた細菌のうち、難治性感染症において opportunistic pathogen となり得る代表的なものが *P. aeruginosa* である。尿路感染症においても例外ではない。尿路における *P. aeruginosa* の病原性は家兎実験的腎盂腎炎の成立から肯定される³¹⁻³⁵。また elastase, protease 産生株による複雑性尿路感染症では臨床症状とくに熱発を来す症例が多い傾向にあることを指摘した¹。複雑性尿路感染症では *P. aeruginosa* は他菌との混合感染として検出されることが多いが、単独感染も77%にみられることを報告した⁷。尿路感染症から2種以上の細菌が分離された場合、化学療法をどこにおくか、すなわち分離された細菌すべてを目標として抗生剤を選択するか、またそのうちのどちらの細菌が臨床症状の発現に関与しているかを何らかの方法で決定して、一方の細菌のみを目標として抗生剤を使用するか問題のあるところである。尿路感染症の場合、内因性感染症であるという立場から考えれば *E. coli* は初感染菌と考えるべきであり、当然尿路にたいしては病原菌と考えて治療の目標としなければならないであろう。しかし *P. aeruginosa* との混合感染菌が *E. coli* 以外である場合、両者を同時に除菌することに意を注ぐ必要はないと思われる。現実慢性複雑性尿路感染症においては混合感染菌を一時的にすべて除菌し得たととしても、早期に他の交代菌の出現をみる結果となる。このような場合すべての感染菌を除外するというよりも、最も病原性がつよいと考えられる、すなわち最も組織障害性に働く細菌を目標に化学療法を施行して、他の細菌を残しておく。もし残存細菌によって臨床症状が発現すれば、当然この細菌を目標とした化学療法

を施行すべきである。しかし実際には慢性複雑性尿路感染症では尿中細菌を常時検出しても全く無症状に経過する症例は少なくない。無症状に経過する慢性複雑性尿路感染症では性急に尿中細菌を除菌することに意を注ぐよりも、無症状で経過する尿中細菌はそのままにして、むしろ他菌の侵入を防止するという管理法がより有用である⁶。

従来の抗生剤では *P. aeruginosa* に有効な薬剤は他菌にも有効な広域性スペクトルを有している。その意味では *P. aeruginosa* 以外ではグラム陽性球菌のみ感受性をもつ CFS は unique な抗生剤といえる。したがって複雑性尿路感染症の急性期、慢性期の急性増悪期において *P. aeruginosa* が起炎菌である場合、起炎菌の消長を勘案して CFS を使用することは極めて有用と考えられる。

尿路感染症患者から分離した *P. aeruginosa* にたいする CFS の MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示すすぐれた感受性であり、GM にはほぼ匹敵し、CBPC よりはるかに優れていた。*P. aeruginosa* にたいする MIC が本剤と同等である PIPC による *P. aeruginosa* の除菌率は6株中3株 (50%) であったが⁸、CFS では17株中10株が除菌され、除菌率は58.8%であった。

家兎腎盂腎炎における検討から *P. aeruginosa* 感染で十分な治療効果を得るためには、尿中濃度が MIC の数十倍、患腎組織内濃度が MBC の数倍におよぶ必要があるものと考えられる⁵¹⁹。

CFS 250 mg 筋注投与時の尿中濃度から考えて、本剤に感受性のある *P. aeruginosa* による尿路感染症治療には1回投与量はこれで必要充分量と考えられるが、中等度以上耐性菌による感染症の治療のためには静注投与または1回投与量を増量する必要があるものと思われる。

結 語

新しく開発されたセファロsporin系薬剤である Cefsulodin (SCE-129, CFS) について、尿路感染症から分離された *P. aeruginosa* にたいする MIC, 250 mg 筋注時の血清中、尿中排泄を測定し、尿路感染症患者17例に投与した成績について報告した。

文 献

- OHI, Y.; T. KAWABATA, T. GOTO, K. TSUNODA & K. OKAMOTO: Serotype, elastase and protease production and pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections, Proceedings of the 11th Meeting of the Japan *Pseudomonas aeruginosa*

- Society. Feb. Tokyo 18~19, 1977
- 2) 大井好忠：緑膿菌性尿路感染症の治療計画。Drug & Medical News. No. 534, p. 3~5, 1977
 - 3) 大井好忠, 片平可也：尿路感染菌の病原性検討のための実験的腎盂腎炎。西日本泌尿器科32：152~161, 1970
 - 4) 大井好忠：尿路感染菌とその病原性。西日本泌尿器科33：140~145, 1971
 - 5) 川島尚志：緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25：2371~2386, 1977
 - 6) 大井好忠：尿路感染症, 薬物療法の実際, 第2版。アサヒメヂカル, 東京, 1978
 - 7) 大井好忠：緑膿菌を中心とする菌交代の問題(シンポジウム), 第12回緑膿菌研究会。1978
 - 8) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 坂本日朗, 岡元健一郎：尿路感染症における T 1220 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25：1413~1419, 1977
 - 9) 角田和之：実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要19：931~962, 1973

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129) IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA and
KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KENICHI JINNOUCHI and TSUTOMU SHIRAHAMA
Urology Clinic of Saga Prefectural Hospital

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO
Urology Clinic of Kagoshima City Hospital

Cefsulodin (SCE-129, CFS) is a unique cephalosporin-group antibiotic which possesses strong and narrow antibacterial activity to *Pseudomonas aeruginosa* and gram positive cocci.

A peak of MIC of CFS against 83 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infection was at 3.12 $\mu\text{g/ml}$ with inoculum size of $10^8/\text{ml}$. Sensitivity distribution of the drug against *Pseudomonas aeruginosa* seemed to be as same as that of Gentamicin.

CFS was also thought to be more than 3 times sensitive than Sulbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. Two hundred and fifty mg of the drug with a dose from 3.13 to 4.72 mg/kg was given to three healthy adults through intramuscular route.

Peak of the drug in the serum reached $7.2 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ within 30 minutes after the administration. Urinary recovery rate up to 6 hours was measured as 49.5% with a peak urinary level of 750 $\mu\text{g/ml}$ within 2 hours after the injection.

CFS was given to 17 cases of chronic complicated urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* intramuscularly in 2 cases and intravenously in others. Clinical response was evaluated according to a criterion for clinical evaluation of antimicrobial agent on chronic complicated UTI proposed by UTI committee in Japan.

Overall clinical effectiveness was proved excellent or good in 9 cases out of all (52.9%).

Pseudomonas aeruginosa was eradicated in 10 cases (58.8%).

No adverse side effect was noticed except for a case who complained of local pain after intramuscular administration. Abnormal laboratory data due to the treatment were shown in a case with elevated GOT and GPT immediately after and persisted for a month after the administration of CFS.