

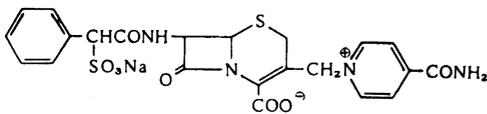
Cefsulodin (SCE-129) の臨床的検討

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高

順天堂大学医学部産婦人科
江東病院産婦人科

近年抗緑膿菌抗生剤の登場が続いているが、ここに報告する Cefsulodin (SCE-129, CFS) は Sulbenicillin (SBPC) と 7 位側鎖を同じくし、3 位側鎖は Cephaloridine (CER) に類似した薬剤で、武田薬品中央研究所で開発された新しい半合成 cephalosporin 剤である¹⁾。

本剤は下記の構造式を有し、抗菌力の特徴として *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) に対する強い抗菌作用を有し、アミノ配糖体耐性の *P. aeruginosa* にも抗菌力を発揮することが指摘され、さらに β -lactamase に対しても強い抵抗をもつとされている。投与後の吸収も良好で、体内では代謝されず、主に尿中に排泄される。一方動物実験での急性、亜急性、慢性毒性は低く、腎毒性、催奇性、一般薬理試験の面でも特に問題は指摘されていない¹⁾。



今回われわれは本剤について検討する機会を得たので抗菌力試験や *P. aeruginosa* を対象とした産婦人科領域の感染症に対する臨床応用成績について以下報告する。

I. 感受性分布

1) 材料と方法

CFS の抗菌スペクトルが一部のグラム陽性菌とともにグラム陰性桿菌では *P. aeruginosa* に限定されているので、ここでは主に尿路、性器(子宮内、膣)および術創由来の *P. aeruginosa* 計 24 株 (1977 年以降分離) を用い、本剤の感受性試験に化学療法学会標準法にもとづき、Heart infusion 寒天平板を用いる倍数希釈法で行い、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、あわせて Gentamicin (GM), SBPC との対比を試みた。

2) 成績

本実験での MIC を接種菌量の原液 (10⁸/ml) とその 100 倍希釈で比較すると Table 1 の通りで、累積分布では Fig. 1 のようになる。すなわち、CFS に対する *P. aeruginosa* の感受性分布は 0.78~100 μ g/ml におよび、感受性の山は原液で 3.12~6.25 μ g/ml, 100 倍希釈では 1.56 μ g/ml にあり、菌量による影響が認められた。

他剤との比較では GM の場合、本剤の MIC の分布とはほぼ類似し、100 倍希釈の際の GM に対する、感受性の山は 1.56~3.12 μ g/ml に認められている。しかし、SBPC では累積百分率でも明らかのように、原液、100 倍希釈とも *P. aeruginosa* に対する抗菌作用は本剤より一段と弱い結果が得られた (Table 1, Fig. 1)。

Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains)

	Inoculum size	MIC (μ g/ml)								
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CFS	10 ⁸ /ml			1	9	9	2	1	1	1
	10 ⁶ /ml		1	11	5	4		2	1	
GM	10 ⁸ /ml			6	9	6	1	1	1	
	10 ⁶ /ml		1	8	8	4	1	2		
SBPC	10 ⁸ /ml						1	3	8	12
	10 ⁶ /ml						2	12	6	4

Fig. 1 Cumulative percentage of MIC against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (24 strains)

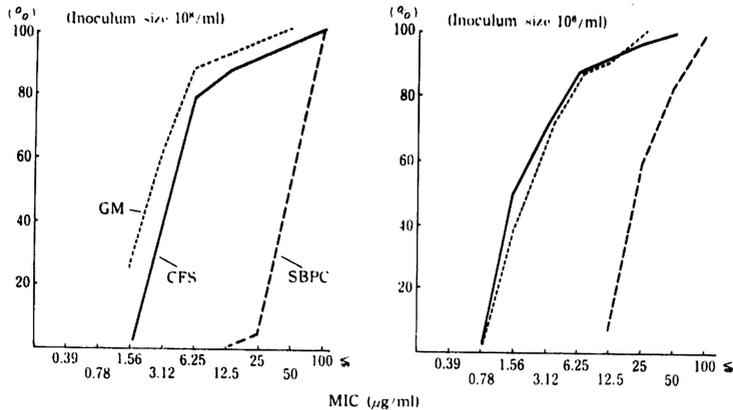


Table 2 Clinical results with CFS

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Admini- stration	Total dosis	Isolated organism	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	H T	f	43	Chronic cystitis	After operation of carcinoma colli	mg 500×2 5 days i. m.	g 5.0	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml→(-)	+	-	BU(-), SRU(-) on third day <i>P. aerug.</i> CFS 3.12, SBPC 50, CBPC 50, GM 3.12(μg/ml)
2	T K	f	34	Chronic cystitis	Sequela followed the toxemia of pregnancy	250×2 6 days i. m.	3.0	<i>P. aeruginosa</i> (+) →(-) <i>E. coli</i> →(-) (+)	+	-	UF(-), PU(-), SRU(-) on third day BU(-), CU(-) on fourth day <i>P. aerug.</i> CFS 1.56, SBPC 100, CBPC 50, GM 6.25 (μg/ml)
3	A N	f	59	Chronic cystitis	Carcinoma colli	250×2 5 days i. m.	2.5	<i>P. aeruginosa</i> →(+) <i>Klebsiella</i> →(+) Total 7×10 ⁷ /ml→8×10 ⁵ /ml	-	-	BU was unchanged <i>P. aerug.</i> CFS 12.5, SBPC 100, CBPC 100, GM 3.12 Total <i>Kleb.</i> : CFS>100 SBPC>100 CBPC>100
4	K K	f	38	Abdominal wall wound infection	—	500×2 6 days d. i.	6.0	<i>P. aeruginosa</i> →(+) (+) →(±)→(-) <i>S. faecalis</i> →(±) (+)	+	-	<i>P. aerug.</i> was eliminated. Pus→decreased→ eliminated. <i>P. aerug.</i> :CFS 1.56, SBPC 100, CBPC 100, GM 3.12

BU : Bacteriuria SRU : Sensation of residual urine
CU : Cloudy urine

UF : Urinary frequency PU : Pain on urination

II. 臨床成績

1) 対象と方法

CFS を産婦人科領域の尿路感染症と腹壁創感染の計4例に使用した。投与方法は3例に筋注(1日量0.5~1.0g分2)を行い、別に1日1.0gの点滴静注(60分,分2)を施行した1例がある。また本剤の投与日数は5~6日間で、総投与量は2.5~6.0gである。以上の成

績の一覧を Table 2, Fig. 2, 3 に示す。

2) 結果

1. 尿路感染症

CFS を慢性膀胱炎患者3例に使用した。基礎疾患としてうち2例が子宮頸癌であり、他は妊娠中毒症後遺症の症例である(Table 2, 症例 No. 1~3)。尿中検出菌の内訳は *P. aeruginosa* が単独に分離されたものが1

Fig. 2 H. T. 43 y. f. Chronic cystitis

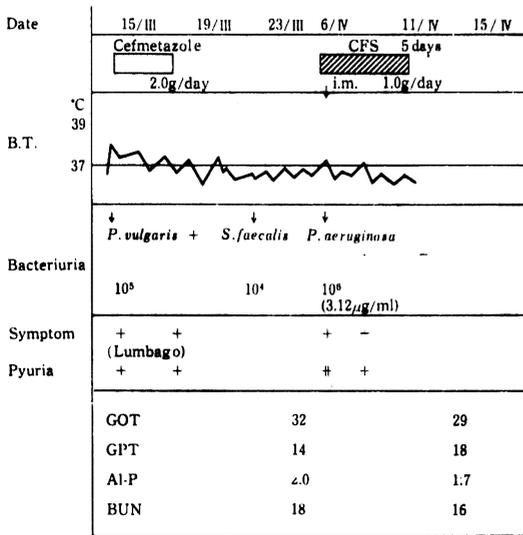
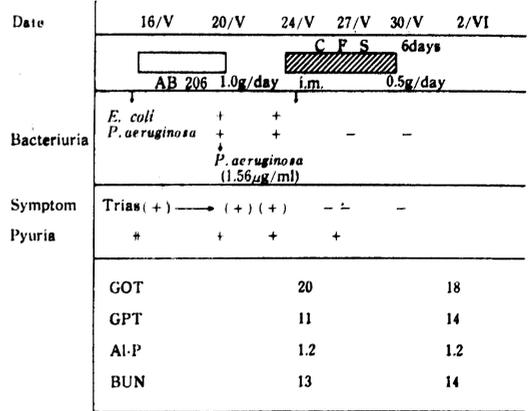


Fig. 3 T. K. 34 y. f. Chronic cystitis



例 (症例 No. 1) で、他は *P. aeruginosa* + *E. coli*, *P. aeruginosa* + *Klebsiella* の混合検出例であった。本剤の1日投与量は0.5g 宛朝夕2回の筋注1例, 0.25g 宛朝夕2回の筋注が2例で、治療効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見の改善をもとにくださった。その結果有効2例 (症例1, 2), 無効1例 (症例3) の結果を得た (Table 2)。

症例 1. H. T. 43歳

子宮頸癌術後5週目の慢性膀胱炎である。初めに術後11日目に *Proteus vulgaris* が分離され cephalosporin 剤である Cefmetazole を1日2.0g 投与し *Streptococcus faecalis* が交代菌として出現したのち3週後に *P. aeruginosa* が10⁶/ml 分離された。本剤1日1.0g (筋注) を投与し, 3日後には尿培養で菌陰性化し, それまであった残尿感も消失したほか5日後も菌陰性, 尿沈渣所見にも著明な改善をみ, 治療後3週間まで尿培養は終始陰性であったので有効と判定した (Fig. 2)。

症例 2. T. H. 34歳

本剤は妊娠中毒症後遺症の患者で蛋白尿があり, 治療中月経後に毎回再発を繰返す再発性膀胱炎である。尿中より *P. aeruginosa* (菌数優勢) と *E. coli* が分離され, AB206 1日1.0g を経口投与したが効果なくよって本剤を0.25g 朝夕2回の投与を計6日間試みた。治療経過は4日目の尿培養で菌陰性となり, 混濁尿, 頻尿, 排尿痛などの症状も3~4日目には消失し, 有効と判定した。なお次回月経後には再発を認めていない (Fig. 3)。

症例 3. A. N. 59歳

子宮頸癌Ⅲ期にて放射線療法中の発症例である。入院当初より細菌尿があり, 各種の菌 (*E. coli*, *Citrobacter* など) が尿中より分離されていた。2週前 *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* が分離され, SBPC, Apalcillin (APPC) で効果なく, 本剤を投与した。投与前の尿中菌は *P. aeruginosa* と *Klebsiella* が 7×10^7 /ml の菌数で分離されているが, 本剤5日の投与 (0.25g 朝夕2回筋注) 後尿培養陽性で *P. aeruginosa*, *Klebsiella* は消失せず, 残尿感も持続したため無効と判定した。

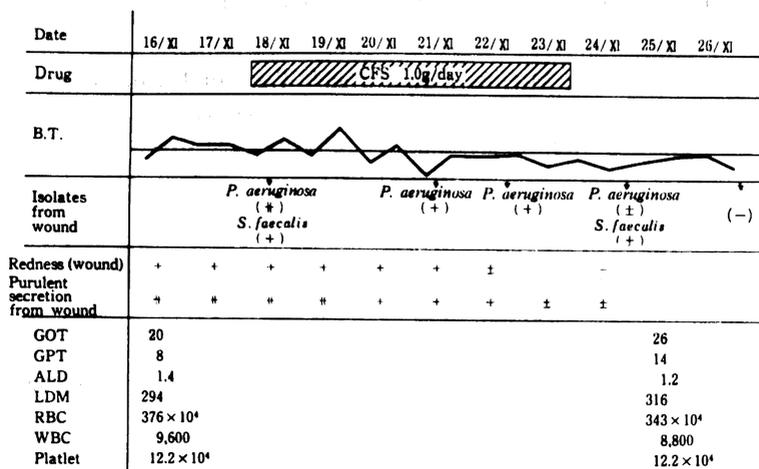
2. 腹壁創感染

子宮内膜炎にて子宮全別後 (術後 CEZ 1日2.0g 5日間投与) 2週目に腹壁創哆開創感染を来たした。本例の局所所見は創面と創周囲部の軽度発赤をみ, 分泌物が多く, 創面より *P. aeruginosa* (++) と *S. faecalis* (+) が分離された。治療は CFS 1日1.0g の点滴静注 (5%ブドウ糖500ml に本剤0.5g を溶解し, 朝夕2回60分で点滴) を6日間行ったが, その後の経過として創面よりの分泌物は漸次減少し, 菌数も少くなり, かつ発熱もなく, 6日後には創面の *P. aeruginosa* は消失し, 分泌物もなく, 肉芽の新生も良好で治療に向い有効と判定した (Table 2, Fig. 4)。

3. 臨床細菌学的効果

以上4例について本剤の効果を検出菌の消長と感受性態度からみると, *P. aeruginosa* 単独感染例 (症例1) では菌消失し有効, 他菌との混在例 (症例2~4) でも2例に菌消失効果がみられ有効であった。分離された *P. aeruginosa* における CFS の MIC は有効例で1.56~3.12 μg/ml, 無効例では12.5 μg/ml であり, CFS と

Fig. 4 K. K. 38 y. f. Abdominal wall wound infection



同時に検査した SBPC, CBPC より小さい MIC を示し, GM とほぼ相関したが, 無効例での *P. aeruginosa* の MIC は GM の方が 3.12 $\mu\text{g/ml}$ と小であった。

以上の臨床例をまとめると尿路感染症, 創感染計 4 例中有効 3 例, 無効 1 例となり, 有効率 75.0% の成績を得た。

4. 副作用

本剤の筋注および点滴静注による自覚的副作用は特に認めていない。また投与前後の肝機能 (S-GOT, S-GPT, Al-P など), 腎機能 (BUN, 尿蛋白など) についても検討を行ったが, 特に異常所見を認めていない。

III. 考按と総括

近年 β -lactam 系抗生剤を中心に新抗生剤の開発が著しいが, CFS はアミノ配糖体系, ペニシリン系とは異なる抗菌スペクトルをもち, *P. aeruginosa* に特異的な抗菌力を有することが特徴である。*P. aeruginosa* に対する感受性分布のうえではアミノ配糖体系 (例えば GM) と類似した MIC を示しており¹⁾²⁾³⁾, われわれの成績でも 100 倍希釈の接種菌量で MIC の peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられ, SBPC よりは数倍の抗緑膿菌作用が認められる。被検株では GM 耐性菌に対する本剤の感受性効果を見ることができなかったが, 確かにアミノ配糖体との交叉耐性がないとすれば, これは本剤の一つの特色となる。さらに本剤の易吸収性, 母児間移行についても立証されているが¹⁾, これらの報告からは合成ペニシリン, セファロスポリン系と較べて特に経胎盤移行が良好であるとは指摘できない。

次に臨床応用であるが今回少数例ながら尿路感染症, 創感染計 4 例の *P. aeruginosa* 感染症に使用し, 3 例 (慢性膀胱炎 2 例, 創感染 1 例) に有効で, 有効率 75.0% の成績を得ている。いずれも *P. aeruginosa* の消失効果を見ているが, 問題は *P. aeruginosa* 以外の好気性菌 (*E. coli*, *Klebsiella*) との混在例である。本来共存のこれらの菌には CFS の感受性効果は期待できないが, 3 症例すべてに菌消失を認めたことは興味深い。この点に関してはさらに症例を追加し, 個々に検討する必要がある。結局本剤は *P. aeruginosa* による尿路感染症, 敗血症などが適応疾患と考えられ, その投与量も病態によっては増量も考慮する必要があると思われるが, 自験例では 1 日 0.5~1.0 g 6 日間以内の投与であるため, 注射時の副作用や肝, 腎機能に異常を認めなかった。

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
- 2) TSUCHIYA, K.; M. KONDO & H. NAGATOMO: SCE-129, antipseudomonal Cephalosporin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 137~145, 1978
- 3) TSUCHIYA, K. & M. KONDO: Comparative *in vitro* activities of SCE-129, sulbenicillin, gentamicin, and dibekacin against *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 536~539, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFSULODIN (SCE-129)

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO and TAKASHI KASHIWAKURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University,
School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology,
Koto Hospital

Fundamental and clinical evaluation on Cefsulodin (SCE-129, CFS), a new antipseudomonal cephalosporin, was made and the following results were obtained.

- 1) CFS, like Gentamicin, has a potent antibacterial activity against *P. aeruginosa* isolated from gynecologic materials.
- 2) CFS given to four patients with urinary tract infections and wound infections afforded therapeutic effect of 75.0%.
- 3) No adverse effects and abnormalities in laboratory findings were observed.