

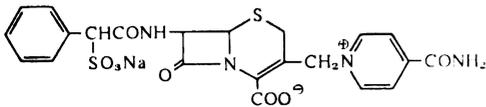
産婦人科領域における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的研究

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は Fig. 1 に示すとおり 7 位の側鎖が Sulbenicillin (SBPC) と同一であり、3 位の側鎖が Cephaloridine (CER) に類似した構造を有する半合成セファロスポリンである。

Fig. 1 Chemical structure of CFS



本剤は、従来のセファロスポリン系薬剤にみられない細菌学的特徴を示し、*Pseudomonas aeruginosa* 緑膿菌に対する抗菌力は、アミノ配糖体と同等あるいはそれ以上であることが知られている¹⁾。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

方法：教室保存の臨床分離株である *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*Proteus mirabilis* 50 株、*Proteus vulgaris* 23 株、*P. aeruginosa* 50 株について、CFS の抗菌力 (MIC) の測定を、接種菌量、 10^8 /ml、 10^6 /ml、のそれぞれについて、日本化学療法学会標準法に準じて行った。

また同時に *P. aeruginosa* については対照薬として Carbenicillin (CBPC)、Sulbenicillin (SBPC)、Gentamicin (GM)、Dibekacin (DKB)、Tobramycin (TOB)、Piperacillin (PIPC) との感受性分布の比較検討も行った。

成績：臨床分離株に対する感受性分布を Table 1 に示した。

S. aureus 50 株に対して CFS は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、若干菌量による影響がみられた。

E. coli 50 株に対して、菌量による影響が幾分みられたが、すべてが $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の分布で、感受性を有しなかった。

Klebsiella、*P. mirabilis*、*P. vulgaris* についても、ほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、CFS に対する感受

性を有しなかった。

P. aeruginosa 50 株に対する CFS のピークは、 10^8 /ml 接種で $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /ml 接種で $1.56 \mu\text{g/ml}$ と菌量による影響はみられたが、高い感受性を示した。 10^8 接種では CFS のピークは GM、DKB と同一値であった。感受性分布を累積百分率でみると、CFS は TOB、DKB には劣っていたが、 10^8 接種で GM と同様の累積分布を示した。CFS は CBPC、SBPC、PIPC よりいずれの接種菌量でも優れた結果であった。

II. 臨 床 成 績

1) 対象および方法

産婦人科領域における緑膿菌感染症 4 例について CFS の治療効果、細菌学的効果、副作用など臨床的検討を行った。

投与方法は 1 日 $500 \sim 1,000 \text{ mg}$ を 2 回、静脈内注射または点滴静注にて行った。投与期間は 5 ~ 7 日であった。

2) 効果判定

臨床効果の判定は次の基準により行い、手術、切開などの外科的療法を併用して有効であったものは著効とせず、有効とみなした。

著効 (++)：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効 (+)：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合

無効 (-)：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合

3) 成績

臨床成績は Table 2 に示す通りで、4 例中 3 例が著効、1 例が有効であった。また細菌学的効果は 2 例が陰性化し、2 例が菌交代であった。

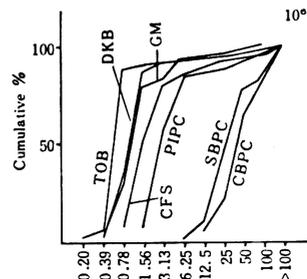
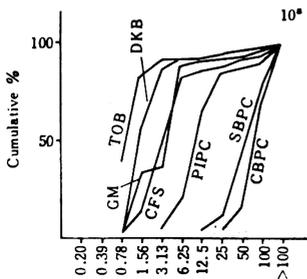
自覚的副作用および臨床検査値の異常は 4 例とも全く認められなかった (Table 3)。

III. 考 察

今回行った CFS の基礎的・臨床的検討は、CFS の有

Table 1 Sensitivity of CFS, CBPC, SBPC, GM, DKB, TOB and PIPC against clinically isolated organisms

| Bacteria | No. of strains | Drug | Inoculum size (cell/ml) | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------|------|-------------------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|----|
| | | | | ≤ 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | |
| <i>S. aureus</i> | 50 | CFS | 10^4 | | | | | 3 | 47 | | | | | | |
| | | | 10^6 | | | | | 21 | 29 | | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 50 | CFS | 10^4 | | | | | | | | | 11 | 13 | 26 | |
| | | | 10^6 | | | | | | | | | 20 | 17 | 13 | |
| <i>Klebsiella</i> | 50 | CFS | 10^4 | | | | | | | | | 1 | 10 | 39 | |
| | | | 10^6 | | | | | | | | | 8 | 16 | 26 | |
| <i>P. mirabilis</i> | 50 | CFS | 10^4 | | | | | | | | | | 6 | 44 | |
| | | | 10^6 | | | | | | | | | 12 | 32 | 6 | |
| <i>P. vulgaris</i> | 23 | CFS | 10^4 | | | | | | | | | | | 23 | |
| | | | 10^6 | | | | | | | | | | 2 | 21 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 50 | CFS | 10^4 | | | 1 | 6 | 17 | 17 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | |
| | | | 10^6 | | | 4 | 21 | 15 | 3 | | 3 | | 2 | 2 | |
| | | CBPC | 10^4 | | | | | | | | | 2 | 6 | 26 | 16 |
| | | | 10^6 | | | | | | | | 3 | 8 | 21 | 10 | 8 |
| | | SBPC | 10^4 | | | | | | | | 2 | 4 | 16 | 17 | 11 |
| | | | 10^6 | | | | | | | 1 | 4 | 18 | 16 | 3 | 8 |
| | | GM | 10^4 | | | 1 | 16 | 1 | 27 | 1 | 1 | | | | 3 |
| | | | 10^6 | 1 | 2 | 11 | 26 | 2 | 5 | | 1 | | | 2 | |
| | | DKB | 10^4 | | | 1 | 27 | 16 | 2 | | | | 1 | | 3 |
| | | | 10^6 | | 2 | 16 | 26 | 2 | | | | 1 | | | 3 |
| | | TOB | 10^4 | | | 20 | 22 | 4 | | | 1 | | | | 3 |
| | | | 10^6 | | 1 | 43 | 1 | 1 | 1 | | | 1 | | 2 | |
| | | PIPC | 10^4 | | | | | 2 | 8 | 22 | | 11 | | 2 | 5 |
| | | | 10^6 | | | | 4 | 25 | 13 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | |



する特徴を、十分裏付けるものであった。従来から進められて来た抗生剤の開発は、より広い Spectrum を有するもの、という方向で行われており、現在も、その範疇に入る開発品は、数多く見られる所である。しかし、CFS は、それとは反対に、*P. aeruginosa* だけを対象菌種にした narrow spectrum のセファロスポリン剤であるという点で、注目すべき薬剤であると思われる。教室保存の各種菌株での抗菌力測定の結果、*P. aeruginosa* を除いては、見るべき抗菌力は有していない、にもかかわらず、*P. aeruginosa* に対する MIC は、1.56~3.13 µg/ml にピークを有し、GM, DKB, TOB といったアミノ配糖体に匹敵する抗菌力を示した。また、臨床例 4 例の細菌学的効果でも、全例 *P. aeruginosa* は陰性化していた。これは最近、増加の傾向に有る難治性緑膿菌感染症の治療に、大きな役割を果たすものと考えられる。

ただ、臨床例 4 例中 2 例に菌交代が見られたことは narrow spectrum である CFS の有用性を確認しながら、なお、その使用法に今後の課題を残していると考え

えられる。

IV. ま と め

新しく開発された、半合成セファロスポリン剤 Cefsulodin (SCE-129, CFS) について基礎的および臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 本剤は従来のセファロスポリン系薬剤では認められなかった *P. aeruginosa* に対する強い抗菌力を示し、産婦人科領域で臨床分離された *P. aeruginosa* 50 株に対しては CBPC, SBPC, PIPC に比べ、優れた成績であった。またそれは、アミノグリコシド系薬剤にひびきするものであった。

2) 症例を緑膿菌感染症に限定したため、臨床例は 4 例と少ないが、臨床成績は 4 例中 3 例著効、1 例有効で、副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

またその細菌学的効果は *P. aeruginosa* に限定すれば、除菌率は 100% で基礎的検討を裏付ける成績であった。

Table 2 Clinical effects of Cefsulodin treatment

| Case No. | Age | Diagnosis | Organism | Sensitivity | Dosage | | | | Clinical effects | Side effects | Bacteriological effect |
|----------|-----|--|----------------------|---|------------|----------------|-----------------|-----------|------------------|--------------|--|
| | | | | | Daily dose | Administration | Duration (days) | Total (g) | | | |
| 1 | 30 | Cystitis (Post-op. ovarian tumor) | <i>P. aeruginosa</i> | SBPC (-) CBPC (-) GM (++) DKB (++) | 250×2 | i.v. | 5 | 2.5 | ++ | - | Erradicate >10 ⁵ →0 |
| 2 | 41 | Pyelonephritis (Post-op. uterocervical tumor) | <i>P. aeruginosa</i> | SBPC (++) CBPC (++) GM (++) DKB (++) | 250×2 | i.v. | 6 | 3.0 | ++ | - | Erradicate >10 ⁵ →0 |
| 3 | 25 | Cystitis (Post-op. cesarean section) | <i>P. aeruginosa</i> | SBPC (++) CBPC (++) GM (++) DKB (++) | 250×2 | i.v. | 5 | 2.5 | ++ | - | Alternate >10 ⁵ →0? <i>E. coli</i> 10 ³ ↓ |
| 4 | 25 | Post-op. wound infection (Post-op. cesarean section) | <i>P. aeruginosa</i> | SBPC (+) CBPC (+) GM (++) DKB (++) | 500×2 | i.v.d. | 7 | 7.0 | + | - | Alternate ? <i>E. coli</i> (±) |

Table 3 Clinical laboratory examinations

| Case No. | RBC (×10 ⁴ /mm ³) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC (×10 ³ /mm ³) | | S-GOT | | S-GPT | | Al-P | | BUN (mg/dl) | | Creatinine | |
|----------|--|-------|-----------|-------|--------|-------|--|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------------|-------|------------|-------|
| | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. |
| 1 | 379 | 365 | 11.5 | 11.5 | 35.8 | 34.6 | 62 | 65 | 13 | 9 | 24 | 7 | 34 | 26 | 10 | 7 | 0.9 | 0.7 |
| 2 | 361 | 367 | 11.0 | 11.4 | 33.0 | 33.6 | 34 | 34 | 11 | 14 | 11 | 11 | 35 | 11 | 13 | 11 | 1.0 | 0.9 |
| 3-4 | 402 | 413 | 10.7 | 11.4 | 33.2 | 34.4 | 229 | 83 | 14 | 9 | 9 | 11 | 108 | 62 | 8 | 10 | 0.9 | 1.0 |

文 献

Cefsulodin. 1978

1) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II,

BASIC AND CLINICAL STUDY ON CEFSULODIN (SCE-129)
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA
Department of Obstetrics and Gynecology
Kawasaki Medical College

Basic and clinical evaluations were made on Cefsulodin, (SCE-129, CFS) a newly developed semi-synthetic cephalosporin. The result is summarized as follows:

1) This agent showed an active anti-bacterial effect against *Pseudomonas aeruginosa* which was not seen in existing cephalosporin. It revealed an excellent result against 50 strains of *P. aeruginosa* which were clinically isolated in the field of obstetrics and gynecology when compared with CBPC, SBPC, and PIPC. Its activity was similar to that of aminoglycoside group.

2) There were four clinical cases only because indication was limited to the infection caused by *P. aeruginosa*. Of these 4 cases, 3 showed excellent and one showed good results. No adverse reactions or clinically abnormal laboratory findings were observed. Its bacteriological effect was 100% in elimination of bacteria when limited to *P. aeruginosa*. This fact was compatible with the result of basic study.