

Cefsulodin(CFS) の基礎的研究および臨床的研究

青沼清一・大沼菊夫・渡辺 彰

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

(昭和 56 年 4 月 16 日受付)

Cefsulodin(CFS) に関して、私どもはすでに基礎的検討を実施し、緑膿菌に有効で、アミノグリコシド系抗生物質とほぼ同等の抗菌力を示す知見を得た¹⁾。今回、さらに基礎的検討を加え、また、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 基礎的検討

呼吸器疾患患者の主に喀痰から分離された緑膿菌 45 株に対する CFS の最小発育阻止濃度 (MIC) は、3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、Sulbencillin(SBPC)より 4 段階、Ticarcillin(TIPC)より 3 段階、Piperacillin(PIPC)より 1 段階優れていたが、Gentamicin(GM)より 2 段階劣っていた。

同様に CFS の最小殺菌濃度 (MBC) は、6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、SBPC より 3~4 段階、TIPC より 3 段階、PIPC より 1 段階優れていたが、GM より 3 段階劣っていた。

2. 臨床的検討

慢性気道感染症患者 5 名の、緑膿菌による急性増悪 6 例に対して CFS を投与して、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効以上の改善率 66.7% (6 例中 4 例) の成績を得た。著効および有効例はすべて喀痰中の緑膿菌は消失したが、やや有効および無効例ではともに除菌できなかった。

CFS を投与した 6 例すべてで、副作用および臨床検査値の異常化をきたした例は認められなかった。

I. 基礎的検討

1. 実験方法

使用菌株：臨床分離緑膿菌 45 株

使用薬剤：Cefsulodin(CFS)

Sulbencillin(SBPC)

Ticarcillin(TIPC)

Piperacillin(PIPC)

Gentamicin(GM)

Dynatech MIC 2000 を用い、呼吸器疾患患者の主に喀痰から分離された緑膿菌 45 株に対する CFS と、他の抗緑膿菌性抗生物質の最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。増菌用および感受性測定用培地は Heart infusion broth(Difco) を用いた。あらかじめ 2 段階希釈濃度 (β -ラクタム剤は 1.56~3200 $\mu\text{g/ml}$ 、GM は 0.2~400 $\mu\text{g/ml}$) の薬剤を含有した Heart infusion broth のプレートを作製しておき、一夜培養菌液を滅菌生食水で 10 倍に希釈して接種して (0.1 ml の培地に約 10^5 cells の菌数となる)、37℃、18

Cefsulodin(CFS) は、武田薬品工業(株)中央研究所で合成された新しいセファロスポリン系抗生物質で、武田薬品工業(株)および日本チバガイギー(株)で共同開発された。その構造式は Fig.1 に示すとおりである。本剤は従来のセファロスポリン系抗生物質と異なり、緑膿菌に対してアミノグリコシド系抗生物質とほぼ同等の抗菌力を示す。しかし、他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は弱く、また黄色ブドウ球菌に対する抗菌力も強いとはいえない^{1,2)}。一口でいえば緑膿菌感染症にだけ選択されるべき抗生物質といえる。今回、私どもは CFS の臨床分離緑膿菌に対する試験管内抗菌力を他の抗緑膿菌性抗生物質と比較検討し、更に慢性気道感染症の緑膿菌による急性増悪 6 例に本剤を投与して、その臨床効果を検討したので報告する。

Fig.1 Chemical structure of cefsulodin

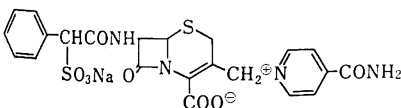


Fig.2 Distribution and cumulative percentage of MICs of β -lactams against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (45 strains)

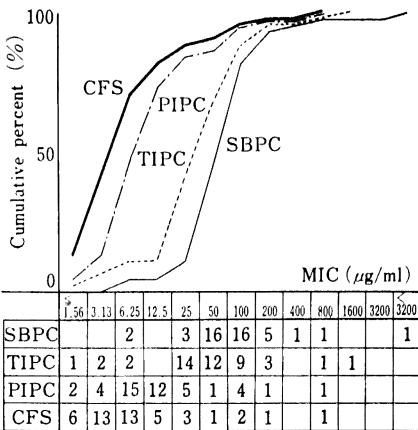
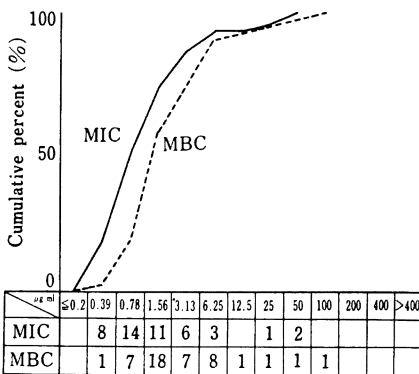


Fig.3 Distribution and cumulative percentage of MICs and MBC of GM against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (45 strains)



時間培養後 MIC を測定するとともに、薬剤を含まない Heart infusion broth のプレートに接種して、37℃、24 時間培養後 MBC を測定した(MBC は 99.95% 殺菌濃度として求められる)。

2. 結果

(1) MIC(Fig.2~6)

CFS の MIC は $\leq 1.56 \sim 800 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、 $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、SBPC より4段階、TIPC より3段階、PIPC より1段階優れ、GM より2段階劣っていた。SBPC との感受性相関は、総じて本剤の感受性が優れており、SBPC に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の21株中17株が本剤に $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。PIPC との感受性相関は、PIPC に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の6株中4株が本剤に $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ である一方、本剤に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の4株中3株が PIPC に $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、はっきりした交差耐性は認められなかった。更に GM との

Fig.4 Correlation of MICs between CFS and GM

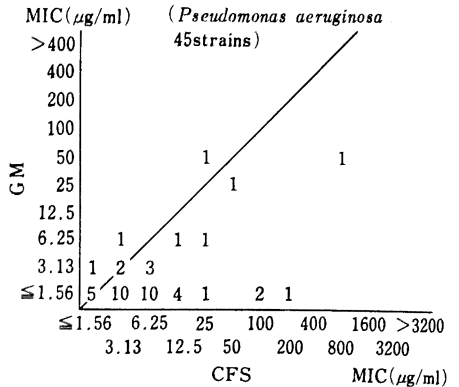


Fig.5 Correlation of MICs between CFS and SBPC

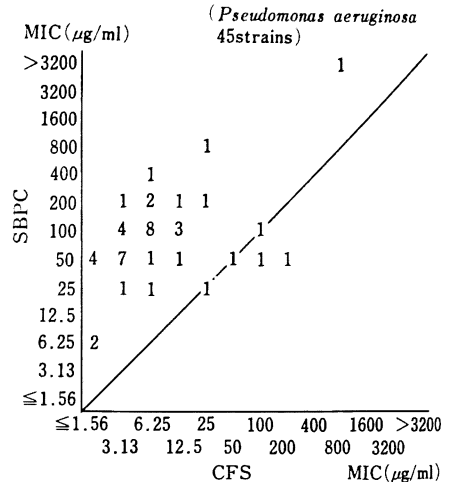


Fig.6 Correlation of MICs between CFS and PIPC

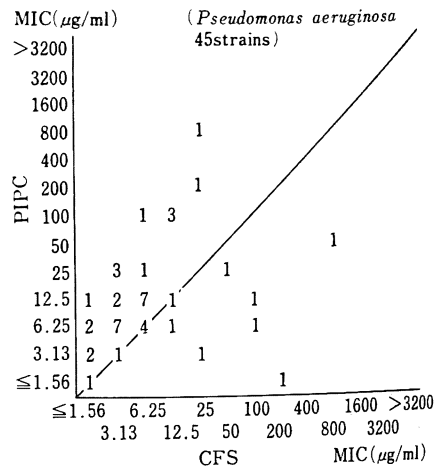


Fig. 7 Distribution and cumulative percentage of MBCs of β -lactams against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (45 strains)

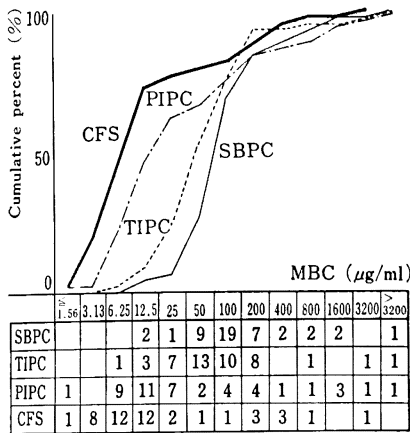


Fig. 8 The minimum concentrations of antibiotics which are needed to inhibit or kill the 70 percent of strains tested

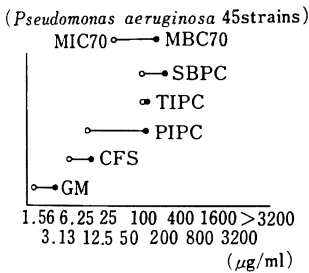


Fig. 9 Case 3 M. Y. 65 y. o. F. Pneumonia

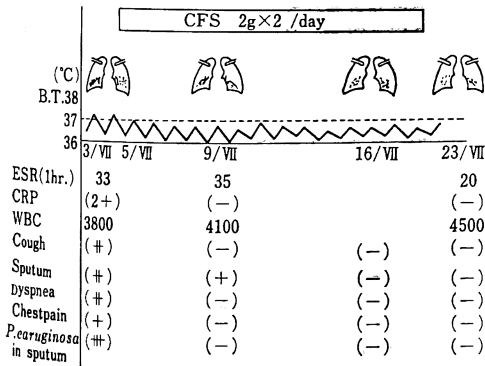


Table 1 Therapeutic effect of cefsulodin on chronic RTI

No.	Age and Sex	B. W. * (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g) x days	Organism isolated	Before ↓ After	Clinical response			Clinical effect	Side effect
								Fever (°C)	ESR (mm/hr)	WBC (/mm ³)		
1	59 M	51	Bronchitis	Old pulmonary Tuberculosis	2 x 8	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓	36.7 ↓ 36.8	41 ↓ 54	7600 ↓ 8900	Poor	(-)	
2	45 F	34	Bronchitis	Pulmonary fibrosis RA	2 x 10	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (#)	39.8 ↓ 37.8	149 ↓ 132	17300 ↓ 10500	Good	(-)	
3	65 F	49	Pneumonia	Bronchiectasis Broncheal asthma	4 x 14	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.1 ↓ 36.8	33 ↓ 20	3800 ↓ 4500	Excellent	(-)	
4	65 F	50	Bronchitis	Bronchiectasis Broncheal asthma	4 x 14	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.7	61 ↓ 2	3900 ↓ 4000	Good	(-)	
5	58 F	67	Pneumonia	Bronchiectasis Broncheal asthma	4 x 14	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.0 ↓ 36.5	35 ↓ 60	6600 ↓ 6300	Fair	(-)	
6	64 M	69.5	Bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	4 x 14	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	37.5 ↓ 36.6		6300 ↓ 6200	Good	(-)	

* B. W.: Body weight

Table 2 Results of clinical laboratory examinations before and after administration of cefsulodin

No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P*	BUN	S-Cr.
1	395	13.2	7600	2	N. D. **	16	13	77	13.8	0.8
	↓ 366	↓ 12.2	↓ 8900	↓ 2		↓ 16	↓ 14	↓ 72	↓ 17.7	↓ 0.9
2	283	8.6	17300	0	N. D. **	77	70	231	23.6	0.4
	↓ 285	↓ 285	↓ 10500	↓ 2		↓ 52	↓ 29	↓ 123	↓ 24.0	↓ 0.5
3	375	11.6	3800	7	20.9	27	18	7.8	22.3	1.0
	↓ 422	↓ 11.9	↓ 4500	↓ 6	↓ 18.9	↓ 25	↓ 21	↓ 8.0	↓ 24.4	↓ 1.0
4	397	12.1	3900	6	19.0	16	19	7.0	18.6	1.0
	↓ 396	↓ 12.1	↓ 4000	↓ 6	↓ 15.9	↓ 14	↓ 13	↓ 7.4	↓ 16.9	↓ 1.2
5	469	13.1	6600	3	21.3	21	14	15.0	13.5	0.9
	↓ 450	↓ N. D.	↓ 6300	↓ 3	↓ 13.6	↓ 24	↓ 19	↓ 11.2	↓ 12.8	↓ 0.8
6	537	15.2	6300	7	6.3	46	25	15.9	21.7	1.4
	↓ 545	↓ 13.8	↓ 6200	↓ 3	↓ 13.1	↓ 36	↓ 21	↓ 14.0	↓ 21.0	↓ 1.8

* Normal levels of Al-P ranged from 20 to 80 IU/L in cases 1 and 2 and from 2.7 to 10.0 K-A units in cases 3 to 6

** N. D.: Not determined

感受性相関をみると、GM に $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の3株に対する本剤の MIC は 25, 50, 800 $\mu\text{g/ml}$ であり、著明に感受性が優れているとはいえなかった。

(2) MBC (Fig. 7~8)

CFS の MBC は $\leq 1.56 \sim 3,200 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、SBPC より3~4段階、TIPC より3段階、PIPC より1段階優れ、GM より2~3段階劣っていた。更に、少なくとも70%の株の発育を阻止する濃度を MIC 70 として白丸で、少なくとも70%の株を殺菌する濃度を MBC 70 として黒丸でプロットすると Fig. 8 のごとくになった。PIPC の場合は MIC 70 と MBC 70 との間に3段階の開きがあったが、本剤の場合は1段階であり MIC と MBC との分離が少ない薬剤といえた。

II. 臨床的検討

1. 投与対象と薬剤投与方法

慢性気道感染症患者5名で、延べ6例の緑膿菌による急性増悪に対して CFS を投与した。内訳は気管支炎4例、肺炎2例である。年齢分布は45歳から65歳、平均59.3歳である。性別は男2例、女4例である。

投与方法は全例で1日2回の分割点滴静注を行ない、1日量2gが2例で、4gが4例である。投与日数は8日から14日、平均12.3日。総投与量は16gから56g、平均43.3gである。

2. 成績

成績の概要を Table 1 に示した。No. 1 および2は東北大学抗酸菌病研究所付属病院、No. 3~6 は、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科の症例である。なお No. 3 と4は同一患者である。6症例の臨床効果は著効

1例、有効3例、やや有効1例、無効1例で、有効以上の改善率は6例中4例66.7%である。喀痰中緑膿菌の消長をみると、消失4例で、そのうち肺炎桿菌に交代したものの1例である。不変が2例あり、緑膿菌の除菌率は6例中4例66.7%となる。除菌できた4例はすべて著効および有効例であり、除菌できなかった2例は無効およびやや有効例である。

以下に代表症例を呈示する。

〔症例1〕65歳・女。肺炎、気管支喘息、気管支拡張症 (Fig. 9)

1週間前から咳嗽、喀痰、微熱があり、胸部レ線写真で両側下肺野に浸潤陰影を認めた。喀痰から緑膿菌が連続証明されたので本剤2gの点滴静注を1日2回行なった。投与5日後には臨床症状は著明に改善し、喀痰から緑膿菌は消失し、胸部レ線所見の改善、CRPの正常化がみられ著効と判定した。

〔症例2〕59歳・男。気管支炎、陳旧性肺結核、呼吸不全に対して気管切開を行なった。

肺性危機は脱したが、吸引痰から緑膿菌が連続証明されていたので、本剤1gの点滴静注を1日2回行なった。臨床症状の改善はみられず8日間で本剤の投与を中止したが、投与後も緑膿菌は消失せず無効と判定した。後に測定した本症例の起炎菌である緑膿菌に対する CFS の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、うなずける結果であった。

3. 副作用および臨床検査値の異常化

本剤投与の全症例に皮膚症状、胃腸症状、その他の副作用は認められなかった。

本剤投与前後における臨床検査成績を Table 2 に示

した。本剤投与による検査値の異常化は認められなかった。

III. 考 察

慢性気道感染症において、初めはインフルエンザ菌などによる急性増悪をくり返すが、Ampicillin(ABPC), Amoxycillin(AMPC) の投与により軽快することが多い²⁾。しかし、無計画な化学療法により肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌による菌交代症に進展すると難治性となる³⁾。特に緑膿菌に対してはアミノグリコンド系抗生物質を除いては感受性ある薬剤は少なく、治療に難渋する。SBPC, Carbenicillin(CBPC) の緑膿菌に対する MIC は大きく、大量投与をよぎなくされる。TIPC の MIC は SBPC の 1/2 であり、PIPC の MIC は SBPC の 1/8 であり、PIPC に期待が寄せられるのであるが、前述したように MBC との分離が問題となる。CFS の MIC は PIPC の 1/2 であり、また MBC との分離も小さいことから慢性気道感染症における緑膿菌による急性増悪に対して有効性が期待させる薬剤といえる。更に、本剤の抗菌スペクトラムの特性から、本剤投与による逆戻り菌交代現象を起こさせるという治療法も提唱されている⁴⁾。

慢性気道感染症患者で、症状は落ち着いているが喀痰から緑膿菌が分離されている例がある。このような化学療法を行わず排痰に努めるのが良いといわれている²⁾。しかし除菌できずに化学療法を中止するとすぐ再増悪をきたすような症例に対しては積極的に除菌に努めるべきである。そういう症例に対して本剤の有用性は高い。また私どもは日本化学療法学会において、緑膿菌に対して SBPC と Dibekacin(DKB) の併用が⁵⁾、更に TIPC, PIPC, Cefoperazone(CPZ) と DKB の併用が *in vitro* において相乗効果を示すことを発表してきた^{4,5)}。CFS

においてもアミノグリコンド系抗生物質との併用が考慮されるべきであろう。

なお今回の抗菌力測定においては、MBC も測定する目的で Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地希釈法で行なったが、日本化学療法学会標準法による私どもの成績では⁶⁾、臨床分離緑膿菌に対して CFS の 100 倍希釈菌液接種時での MIC は、GM などのアミノグリコンド系抗生物質の原液接種時での MIC に匹敵する抗菌力を有していた。今回の実験では GM より 2 段階劣っていた。しかし、液体培地希釈法では緑膿菌に対して GM の MIC が小さい値を示す可能性もあり、今後の検討を要するところである。

文 献

- 1) 真下啓明, 他: CEFsulODIN(SCE-129, CFS), *Chemotherapy* 27(S-2): 1979
- 2) 原 耕平, 中富昌夫, 重野芳輝: 呼吸器感染症, 今日の化学療法, 169~185, ライフ・サイエンス, 東京 (1980)
- 3) 松本慶蔵, 他: 緑膿菌性慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin の基礎的臨床的研究—逆戻り菌交代に関する考察—, *Chemotherapy* 27: 229~238, 1979
- 4) 青沼清一, 有路文雄, 佐々木昌子, 今野 淳: 緑膿菌における SBPC と DKB の併用に関する電頭観察. 第 27 回日本化学療法学会総会抄録集: 83, 1979
- 5) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 臨床分離緑膿菌に対する TIPC, PIPC, CPZ と DKB の *in vitro* 併用効果について. 第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集: 27, 1980
- 6) 渡辺 彰, 青沼清一, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: Cefsulodin(SCE-129) の緑膿菌に対する抗菌力. *Chemotherapy* 27(S-2): 74~78, 1979

IN VITRO ANTIPSEUDOMONAL ACTIVITY OF CEFSULODIN,
A NEW CEPHALOSPORIN, -ITS THERAPEUTIC EFFECT
ON INFECTIONS EPISODES OF *PSEUDOMONAS* IN
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASES

SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, The Research Institute for
Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI
Clinics of Respiratory Disease, Iwaki Hospital

The minimum inhibitory concentration (MIC) of cefsulodin against 45 patient strains of *Pseudomonas aeruginosa*, most of which were isolated from the sputum, ranged from less than 1.56 to 800 $\mu\text{g/ml}$, and 70 percent of the strains tested were inhibited at concentrations less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Against the patient strains of *Pseudomonas aeruginosa*, cefsulodin was 16-fold more active than SBPC, 8-fold more active than TIPC and 2-fold more active than PIPC, and was 2-fold less active than GM.

The minimum bactericidal concentration of cefsulodin, which was needed to kill 70 per cent of 45 patient strains tested (70% MBC), was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and this value was 8 times lower than that of PIPC or TIPC and 16 times lower than that of SBPC, and was 8 times higher than that of GM.

Then therapeutic effects of cefsulodin on 6 episodes of *Pseudomonas* infection in 5 patients with chronic obstructive pulmonary diseases were evaluated. The patients were treated by intravenous drip infusion of 1 to 2 grams of cefsulodin twice a day for 8 to 14 days. Clinical response was excellent in one, good in three, and fair or poor in two patients. *Pseudomonas aeruginosa* was eradicated from the sputum of 4 patients who showed excellent or good clinical responses, but the bacilli persisted in the sputum from the other 2 patients. No adverse symptom developed and no abnormalities were detected by renal, hepatic and haematological examinations during and in one patient even at the end of administration of a total amount of 56 g of cefsulodin.