

## CS-1170 の臨床的研究

武部和夫・今村憲市・松永宗雄・上原 修・小沼富男  
 斉藤広志・藤岡 譲・貴田岡 正史・小林正資

引前大学医学部第三内科学教室

小坂志朗

青森県立中央病院第一内科

平井一郎

青森市民病院第一内科

## はじめに

これまでグラム陽性菌、陰性菌をとわず、PC 耐性、CER 耐性はほとんど  $\beta$ -lactamase による水解であることが知られている。近年 R 因子の感染による CER 耐性菌が見出され、これら耐性菌の増加が予想される。今回セファロスポラン酸の7位にメトキシ基をつけることにより、 $\beta$ -lactamase 抵抗性を有する新しいセファマイシン系抗生物質 CS-1170 を種々の感染症に使用し、臨床効果を検討したので報告する。

## I. 症例および方法

対象症例は17例で、そのうちわけは肺化膿症3例、肺炎5例、急性腎盂腎炎4例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎1例、肺癌2例、肺結核1例である。肺癌2例および肺結核1例は発病初期に肺化膿症あるいは急性肺炎と考え、CS-1170を投与したが、あとで肺癌、肺結核と判明した症例で、臨床効果より除外する。しかし、CS-1170投与前後の検査値の変動、副作用に関しては、これらの症例も加えた。年齢は21歳から80歳までで、性別は男5例、女12例である。

CS-1170の投与量は1日量1.0gから4.0gまでで、1日2回に分け、朝、夕に静注または点滴を施行した。投与日数は6日間より29日間におよんだ。臨床効果の判定は本剤投与開始後、きわめて速やかに症状の改善を認め、しかも本剤の投与中止後、症状の再発をみない場合を著効、本剤の投与開始後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効、本剤の投与開始後、症状の改善傾向を認めた場合をやや有効、本剤の投与によっても症状の改善の認められない場合を無効の4段階とし、対象外疾患に本剤を投与した場合を不明とした。

## II. 臨床成績

各症例については Table 1 にその概要を示した。個々の例についての検討は省略する。臨床効果は著効4例、有効9例、無効1例で、有効率は92.8%であった。個々

の疾患群については、肺炎で著効2例、有効3例であった。肺化膿症では著効1例、有効1例、無効1例、膀胱炎では有効2例、急性腎盂腎炎では著効1例、有効3例であった。無効の肺化膿症の1例は基礎疾患を有しない28歳の女性で、CS-1170を1g、8日間、さらに2g、8日間使用したが、肺陰影の改善がみられなかった。その後 Lincomycin 1日1200mg、Vicillin S(1錠中 Ampicillin 125mg, Cloxacillin Na 125mg 含有) 1日2gの併用で肺陰影の縮小をみとめた。本症では喀痰排泄がみられなかったために起炎菌の検索が不可能であった。投与量別効果では Table 2 に示したように0.5gの1日2回投与例では著効1例、有効3例、0.5gを1日3回投与した症例では著効1例、有効1例、1.0gを1日2回投与した症例では有効6例、無効1例、2.0gの1日2回投与例では有効1例であった。1日の投与量の少ない例に著効例が多かったが、これらの症例では臨床症状が軽度であったことに起因するかもしれない。

次に投与前に分離された菌の消失例について検討すると、Table 3 に示すように、 $\alpha$ -Streptococcus は5例中4例(80%)に消失し、E. coli では6例中全例に消失がみられた。Proteus, Klebsiella もそれぞれ1例にみられたが、CS-1170投与後に消失していた。Enterobacter, Pseudomonas は各々1例にみられたが消失はみられていない。また、投薬中に Acinetobacter 2例、Candida 2例、投与後に Pseudomonas, Streptococcus faecalis 各々1例が検出された。

CS-1170投与前、投与中、投与後の血沈、血小板、黄疸指数、総ビリルビン、S-Creatinine, Creatinine clearance, Coombs' test のデータを Table 4 に示した。Table 5 にはヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、GOT、GPT、AL-p、BUN に対する影響を示した。急性肺炎(No. 1)の1例でトランスアミナーゼ(GOT が20から60、GPT が8から63)の軽度上昇、BUN

Table 1 Results of clinical investigations of 17 cases treated with CS-1170

Case	Age Body Sex wt (kg)	Diagnosis	Complication (Underlying disease)	Organisms isolated	Daily dose X days (g)	Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	64 M 51	Acute pneumonia	Syphilis	<i>a-Strept.</i>	1.0 X 2 X 11	i.v.	Good	Eradicated	—
2	27 F 44	Acute pneumonia		<i>a-Strept.</i> (##) <i>γ-Strept.</i> (+)	2.0 X 1 X 12	d.i.	Excellent	No change	—
3	37 F 60	Acute pneumonia		<i>Enterobacter</i> (+)	2.0 X 2 X 6	d.i.	Good	?	—
4	21 F 43	Acute pneumonia		<i>a-Strept.</i> <i>γ-Strept.</i>	0.5 X 2 X 13	d.i.	Excellent	Eradicated <i>Candida</i>	—
5	80 M 40	Chronic pneumonia	Pulmonary tuberculosis (Chronic bronchitis)	<i>a-Strept.</i>	1.0 X 2 X 10	d.i.	Good	Eradicated <i>Pseudomonas</i>	—
6	39 M 54	Acute suppurative lung disease (Pulmonary abscess lung gangrene)			0.5 X 2 X 5 1.0 X 2 X 24	i.v. i.v.	Good	?	—
7	34 M 66	Acute suppurative lung disease (Pulmonary abscess lung gangrene)			0.5 X 2 X 6	i.v.	Excellent	?	Rash
8	28 F 43	Acute suppurative lung disease (Pulmonary abscess lung gangrene)			0.5 X 2 X 8 1.0 X 2 X 8	i.v. i.v.	Poor	?	—
9	72 F 55	Lung cancer	Suspected lung cancer (Tuberculosis)	<i>Pseudomonas</i>	1.0 X 1 X 15	d.i.	Unknown	No change	—
10	60 F 57	Lung cancer	Lung cancer	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>	2.0 X 2 X 15	d.i.	Unknown	Eradicated <i>Candida</i>	—
11	33 M 50	Chronic pulmonary tuberculosis		<i>a-Strept.</i>	2.0 X 2 X 5	d.i.	Unknown	Eradicated	—
12	48 F	Acute cystitis	Anterior spinalis ventratis syndrom weist deautilus	<i>Proteus morganii</i> 10 <sup>5</sup> <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	1.0 X 2 X 10	i.v.	Good	Eradicated <i>Acinetobacter</i>	—
13	32 F	Chronic cystitis	Sequelae of myeloencephalitis	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	1.0 X 2 X 9	d.i.	Good	Eradicated <i>Acinetobacter</i> <i>S. faecalis</i>	—
14	21 F 45	Acute pyelonephritis		<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.5 X 2 X 5 1.0 X 2 X 8	i.v. i.v.	Good	Eradicated	—
15	26 F 42	Acute pyelonephritis	Vesico-ureteral reflux (VUR)	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.5 X 3 X 8	i.v.	Excellent	Eradicated	—
16	36 F 62	Acute pyelonephritis	Injury of the kidney	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.5 X 3 X 7	i.v.	Good	Eradicated	—
17	61 F 70	Acute pyelonephritis	Rheumatoid arthritis Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.5 X 2 X 8	i.v.	Good	Eradicated	—

Table 2 Clinical response to various doses of CS-1170

Dosage	Mean total dosage	Urinary tract infections	Respiratory infections	Excellent	Good	Poor
0.5×2 1.0×2	24 g (21~27)	1	2	0	2	1
0.5×2	9.5 g (6~13)	2	2	1	3	0
0.5×3	11 g (10~12)	2	0	1	1	0
1.0×2	20 g (18~22)	2	2	0	4	0
2.0×2	24 g	0	1	0	1	0

Table 3 Change of bacteria before, during and after the administration of CS-1170

Bacteria	Before	During	After
<i>Streptococcus</i>	●●●●●	●●	●
<i>E. coli</i>	●●●●●●		
<i>Proteus</i>	●		
<i>Klebsiella</i>	●	●	
<i>Enterobacter</i>	●		●
<i>Pseudomonas</i>	●		●●
<i>Acinetobacter</i>		●●	
<i>Candida</i>		●●	
<i>S. faecalis</i>			●

が18.0から27.0に上昇がみられた。本症例は64歳の男で、梅毒の他に基礎疾患をもっていなかった。

### III. 副作用

上記のトランスアミナーゼ、BUNの軽度上昇を示した症例の他に、肺化膿症の1例(No.7)で、CS-1170投与3日目より背部に赤い限局性の癢疹を伴う発疹が出現し、投与とともに増悪したので、6日目でCS-1170の投薬を中止した。この発疹は中止後2週で治癒した。

### IV. 考按およびまとめ

セファロスポリン系抗生物質として現在まで、Cephaloridine, Cephalothin, Cephalexin, Cefazolin, Cephaloglycine, Cephapirin, Cephadrineなどが使用されている。その他、数種類以上のものが開発され、臨床的に検討されている。今回著者らが使用したCS-1170は三共株式会社中央研究所で新たに開発されたセファマイシン誘導体であり、従来のセファロスポリンC系と異なる新規抗生物質とされている。本剤の特長として1)β-lactamaseに対する抵抗性が強く、耐性大腸菌を含むβ-lactamase産生菌に対しても強い抗菌力を有する、2)グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、さらに従来のセファロスポリン系およびペニシリン

系抗生物質が無効な indole 陽性の *Proteus*, *Serratia* などにも強力な抗菌力をもつ、3)嫌気性菌、特にペニシリン系およびセファロスポリン系抗生物質の効力が弱い *Bacteroides fragilis* に有効である、4)筋、静注により高い血中濃度が得られ、代謝されずに活性型のまま尿中に速かに排泄される、5)動物実験では一般毒性はきわめて弱く、腎毒性をもつ Cephaloridine, Cefazolin よりはるかに少ない、などとされている。*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性菌に対してはグラム陽性菌に比べて著効を呈するようである。

著者らのCS-1170の試験では1日投与量が1.0~4.0gで有効率が92.5%であった。急性尿路感染症ではCS-1170投与後4日で自他覚所見の改善するものが大部分であり、投与前に検出された大腸菌も投与中に消失していた。投与前の *E. coli* の感受性は disc 法でCS-1170に対して(卍)を示した。1例に大腸菌のほかに *Proteus morganii* の混合感染がみられた。この *Proteus* はセファロスポリン系に対して感受性は陰性であったが、CS-1170に対して disc 法で(卍)であった。急性肺炎で起炎菌と考えられるものとして *Streptococcus* が4例にみられた。この菌のCS-1170に対する感受性は disc 法で(卍)が

Table 4 Laboratory findings before and after CS-1170 treatment (1)

Case	ESR (/hr)		Thrombocyte ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		MG		Bilirubin total (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		Creatinine clearance (ml/min.)		Coombs' test	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
NO. 1			16	11			0.3	0.5	1.1	1.1				
NO. 2	130	47		40	5.0	6.0	0.4	0.5	1.0	0.9	87.3	90.2	—	—
NO. 3	33	38				5.0	0.7	0.5	0.73	0.77			—	—
NO. 4	111	36	18	28	5.5	10.0	0.5	1.0	0.9	0.9	88.5	70.3	—	—
NO. 5	62	24	26	20			0.5	0.4	1.3	0.5				
NO. 6	97	17	18	6	4.2	5.7	1.6	0.4	0.96	1.08	91.0	72.0	—	—
NO. 7	10	5	49	48			0.5	0.3	0.7	0.9				
NO. 8	28	10	23	32			0.6	0.9	0.56	0.44			—	—
NO. 9	45	60	29	39	4.0	4.0	0.3	0.3	0.8	1.3	65.6	37.8		
NO. 10	98		23		12.5		1.1			1.4				
NO. 11	48	50	22	14	5.5	6.0	0.4	0.4	0.9	1.1			—	—
NO. 12	64	30				5.0		0.3		0.8				
NO. 13							0.6	0.5		0.6				
NO. 14	25	70	21	18	10.5	6.4	1.7	0.6	0.89	0.85			—	—
NO. 15	82	80	16	34	4.0	4.0	0.3	0.4	0.8	1.3				
NO. 16	15	39	19	35	8.5	5.0	0.7	0.4	0.7	0.7				
NO. 17	75	108	29	17			0.4	0.4	1.37	0.73			—	—

Table 5 Laboratory findings before and after CS-1170 treatment (2)

Case	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (u.)		GPT (u.)		Al-p (K.A.U.)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
NO. 1	13.6	13.4	39.0	39.0	386	389	5400	4000	20	60	8	63	8.8	11.1	18.0	27.0
NO. 2	10.9	12.0	34.0	35.0	403	421	8200	4900	37	26	34	21	7.9	6.3	15.0	15.0
NO. 3	13.2	13.1	36.3	35.5	377	371	4800	4600	38	19	30	19	61.0	63.0	11.5	14.0
NO. 4	12.3	10.9	35.0	32.0	387	350	5100	4600	33	29	30	27	4.8	5.4	17.0	17.0
NO. 5	14.5	12.7			418	358	8500	6100	38	20	20	9	4.3	4.8	28.0	7.0
NO. 6	16.1	13.4	46.4	37.3	452	375	11300	4300	38	14	18	16	68.0	77.0	14.5	14.9
NO. 7	13.9	13.8	39.1	39.8	421	431	7900	8300	27	33	39	45	126.0	110.0	11.0	14.5
NO. 8	11.8	11.7	34.7	32.6	376	388	5000	5300	16	12	15	15	76.0	55.0	9.2	8.4
NO. 9	11.5	12.0	36.0	37.0	401	420	6500	7500	44	42	35	34	7.2	7.6	15.0	20.0
NO. 10	12.4		37.0		435		9400		36	33	36	21	6.8	8.8	25.0	20.0
NO. 11	12.4	10.4	36.0	30.0	447	386	6400	4800	31	25	30	25	9.7	7.4	12.0	13.0
NO. 12	8.6	8.8	27.0	28.4	295	300	5600	6400	28	17	11	7	4.2	4.3	18.0	11.0
NO. 13	13.7	14.2	41.3	43.7	447	464	8300	7400	34	12	15	6	5.2	5.4	11.0	12.0
NO. 14	12.4	11.2	34.6	32.5	397	366	9900	7700	17	14	14	16	50.0	55.0	11.5	11.0
NO. 15	10.4	9.3	34.0	28.0	414	323	7500	3800	70	35	58	41	16.5	10.1	15.0	11.0
NO. 16	12.8	12.8	43.0	38.0	452	445	9100	3800	34	25	33	25	7.8	7.9	10.0	11.0
NO. 17	13.4	14.2	38.6	39.0	417	424	19100	6900	29	18	25	12	69.0	72.0	21.6	18.5

2例, (+)が2例であった。肺化膿症では喀痰がみられず、起炎菌は不明であった。

副作用はCS-1170投与17例中2例にみられた。薬疹と思われる1例とGOT, GPT, BUNの上昇をみた1例である。いずれも投与中止後2週間前後で治癒している。

以上CS-1170について臨床効果について検討を試みた。1日量1.0~4.0gで急性尿路感染, 呼吸器感染にすぐれた効果を示し, 特に *E. coli* に著効を示した。

## 文 献

- 1) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 $\alpha$ -methoxycephalosporin, CS-1170 : 7 $\beta$ -[[cyanomethyl thio] acetamido] -7 $\alpha$ -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics 29: 554~558, 1976.
- 2) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウムII CS-1170. 1977. 岡山

## CLINICAL STUDIES ON CS-1170

KAZUO TAKEBE, KENICHI IMAMURA, MUNEO MATSUNAGA, OSAMU UEHARA,  
TOMIO ONUMA, HIROSHI SAITO, YUZURU FUJIOKA, MASAFUMI KITAOKA  
and MASASHI KOBAYASHI

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

SHIRO KOSAKA

The First Department of Internal Medicine, Aomori Prefectural Central Hospital

ICHIRO HIRAI

The First Department of Internal Medicine and the Department of Urology, Aomori City Hospital

The treatment was made with CS-1170, to evaluate its clinical response, in 14 cases of infections including 3 of acute suppurative lung disease, 4 of acute pneumonia and 6 of urinary tract infection. As the result, 4 cases were cured with excellent clinical response, 9 were good, and 1 showed poor. All cases of acute urinary tract infection responded well to the treatment, and *Escherichia coli* was found in these cases as causative organism. In conclusion, CS-1170 treatment was proved to respond well clinically for the urinary tract infection, acute pneumonia and acute suppurative lung disease.

As to the side effects of CS-1170, rash was noticed in 1 patient, and increments of serum transaminases and BUN in another patient.