

CS-1170 に関する研究

荒井澄夫・本田一陽・西岡きよ
小西一樹・丹野恭夫・滝島 任
東北大学医学部第一内科学教室

はじめに

CS-1170は新しく開発された cephamycin 系抗生物質で、その抗菌力は従来の本系統の薬剤に比しグラム陰性菌、特に *Haemophilus influenzae*, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus* にも有効であることが知られている¹⁾。今回、われわれは CS-1170 を慢性呼吸器感染症に使用して、2, 3 の知見を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

被検株は慢性呼吸器疾患の喀痰中から 10^7 /ml 以上の菌が定量培養法により分離され、その起炎菌としての意義が明らかであるグラム陰性桿菌、すなわち、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E.coli* についてその抗菌力を測定した²⁾。測定方法は日本化学療法学会標準法にしたがい平板希釈法を用いた。また、cephalosporin 系抗生物質及び他の cephamycin 系抗生物質 Cefoxitin (CFX) の Minimum inhibitory concentration (MIC) を同時に測定し、CS-1170 の抗菌力と比較検討した。

2. 成績

CS-1170 の抗菌力を *Haemophilus influenzae* 54 株、*Klebsiella* 64 株、*Serratia* 33 株、*E.coli* 26 株について測定した結果を Table 1, 2, 3, 4 に示した。

Haemophilus influenzae に対する本剤の抗菌力は $12.5 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で 90% 以上の菌株の発育阻止が認められた。Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ) では 90% 以上の阻止がおのおの $50 \mu\text{g/ml}$ であることから、その抗菌力が優れていることが明らかである。

Klebsiella に対する抗菌力では Table 2 に示すごとく 71.9% の株は $0.78 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の濃度で発育が阻止されるのに対し、CER, Cephalothin (CET), CEZ では 70% の菌株の阻止濃度はおのおの $3.13 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上であり、明らかに CS-1170 が本菌に対しても抗菌力が優れていることが明らかになった。

Serratia に対する抗菌力では Table 3 に示すごとく 75.8% の菌株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の濃度で阻

Table 1 Susceptibility of *Haemophilus influenzae*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER	54						1	9	17	16	8	2	1
CEZ	54								22	25	4	2	1
CFX	54					1	28	20	1	3	1		
CS-1170	54						11	26	13	1	1	2	

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER	66			1	6	37	11	6		3		2
CET	66		1		10	23	20	6	3	1	1	1
CEZ	64			11	29	12	4	2	5			1
CFX	66		1	2	7	33	14	9				
CS-1170	64	1	12	33	12	3	3					

止されるのに対し、CER, CEZ では被験株の大部分が抵抗性を示した。

E. coli に対する抗菌力では84.6%が1.56 μ g/mlまたはそれ以下の濃度で発育阻止が認められた。また、CEZでは84.6%の株が同じように阻止された。しかしピークはCS-1170では0.78 μ g/mlにあるのに対し、CEZでは1.56 μ g/mlにあり、少なくとも1管程度CS-1170の方が抗菌力が強いものと推定された (Table 4)。

なお、現在開発中の薬剤でCS-1170と同系統の抗生剤であるCFXとの比較では、*Haemophilus influenzae* に対してはMICで1管程度CFXが優れており、*Klebsiella*, *Serratia*, *E. coli* に対しては1~2管CS-1170の方がCFXよりも優れていた成績であった。

II. 臨床例

次に記載する臨床例は昭和52年9月より昭和53年1月までにCS-1170を投与した臨床症例でTable 5に示すごとく慢性呼吸器疾患の増悪期のもの7例、急性呼吸器感染症4例、尿路感染症1例である。投与量は1回1~3gを1日1~2回、500mlの5% glucose液に溶解し、点滴静注投与を施行した。

薬剤の効果判定には使用前後の喀痰量、白血球数、CRP、胸部レ線像を検討するとともに、喀痰中の細菌学的検査を同時に施行した。薬剤効果判定は本剤投与1週以内に自覚症状の改善とともに白血球数、赤沈の改善を認め同時に起炎菌の消失を認めたものを著効とし、自覚症状、および菌の減少を認めたものを有効とした。

Haemophilus influenzae 感染症4例ではいずれも臨床症状の改善、菌の消失、検査成績の改善を認め著効と判定した。*Serratia* 感染症1例は著効、*Staphylococcus aureus* 感染症1例は有効を呈したが、*Klebsiella* 感染症3例中2例は著効、1例は不明であった。また喀痰中から*Streptococcus viridans* が分離され、常在菌の性格を有するものでは2例中1例が有効、1例が無効であった。また尿路感染症1例 (*E. coli* 7×10^7 /ml) では無効であった。

以上呼吸器感染症11例中、著効70.0%、有効20.0%、無効10.0%の成績を示した。

症例4. 60歳、男性 (Fig. 1)

診断 Chronic bronchitis

約20年前より季節に関係なく咳嗽、慢性喀痰が1日約10ml 喀出されていた。2年前より本院にて種々の治療を受けていたが、混合感染症で昭和51年来、CEXを経口的に投与中、*Haemophilus influenzae* が出現し、喀痰も膿性となり、咳嗽も強くなったので本剤の投与を試みた。

本剤使用後3日目頃より咳嗽、喀痰の減少が認められた。

投与方法は本剤2gを500mlの5% glucose液に溶解し2時間にわたり点滴静注を施行した。

本剤使用3日後より咳嗽、喀痰の減少が認められるとともに投与終了時の検査で*Haemophilus influenzae* の消失、赤沈、末梢白血球の改善が認められ著効と判定された。

Table 3 Susceptibility of *Serratia*

Antibiotics	No. of strains	MIC (μ g/ml)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER	33						1	1	31
CEZ	33								33
CFX	33			2	12	9	6	3	1
CS-1170	33		6	9	10	3	1	4	

Table 4 Susceptibility of *E. coli*

Antibiotics	No. of strains	MIC (μ g/ml)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER	26				5	14	3	2		1		1
CEZ	26			3	19	2	1	1				
CFX	26				6	10	10					
CS-1170	26		2	12	8	4						

Table 5 Summary of therapy with CS-1170

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Dose and period of administration (g) X (time) (days)	Chief complaint		Causative agent		ESR (1hr)		WBC (/mm ³)		Response
					Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
1	40	F	Chronic bronchiectasis	2 X 1 13	Increasing sputum	(-)	<i>Staph. aureus</i> 5 X 10 ⁸ /ml	<i>Staph. aureus</i> 4 X 10 ⁵ /ml	55	25	5900	3700	Good
2	64	M	Chronic obstructive lung disease	2 X 1 14	Dyspnoea	(-)	<i>Strept. viridans</i> 1.5 X 10 ⁸ /ml	<i>Strept. viridans</i> 3 X 10 ⁷ /ml	45	11	7600	8000	Good
3	30	M	Acute bronchitis	2 X 1 6	Increasing sputum	No change	<i>Strept. viridans</i> 1.5 X 10 ⁸ /ml	<i>Strept. viridans</i> 3 X 10 ⁷ /ml	17	8	7000	8200	Poor
4	60	M	Chronic bronchitis	2 X 1 24	Cough	(-)	<i>H. influenzae</i> 2.5 X 10 ⁸ /ml	<i>Ps. aeruginosa</i> 1 X 10 ⁷ /ml	17	2	15400	6200	Excellent
5	43	M	Chronic bronchiectasis	1 X 2 16	Increasing sputum	(-)	<i>H. influenzae</i> 3 X 10 ⁸ /ml	(-)	17	12	5200	5600	Excellent
6	53	M	Chronic obstructive lung disease	2 X 1 12	Increasing sputum	(-)	<i>H. influenzae</i> 5 X 10 ⁸ /ml	(-)	12	8	7400	7200	Excellent
7	76	M	Pneumonia	1 X 2 11 2 X 2 30	Fever	(-)	<i>Citrobacter</i> 10 ⁸ /ml <i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	<i>Ent. cloacae</i> <i>Citrobacter</i>	33	24	8400	7200	Excellent
8	62	M	Chronic obstructive lung disease	2 X 2 12	Cough	(-)	<i>Serratia marcescens</i> 2 X 10 ⁸ /ml	(-)	12	8	5800	6400	Excellent
9	59	M	Pneumonia	2 X 2 19	Cough	(-)	<i>Kleb. pneumoniae</i> 1.6 X 10 ⁸ /ml	(-)	42	32	8900	7300	Excellent
10	41	M	Fibrotic bronchiolitis	2 X 2 14	Cough Fever	(-)	<i>H. influenzae</i> 5 X 10 ⁸ /ml	(-)	68	31	10700	7900	Excellent
11	66	M	Pneumonia	1 X 2 2	Fever	No change	<i>Kleb. pneumoniae</i> 8 X 10 ⁷ /ml	<i>Kleb. pneumoniae</i> 5 X 10 ⁷ /ml	33	100	8100	7000	Unknown
12	63	F	Urinary tract infection	3 X 2 8	Fever	No change	<i>E. coli</i> 7 X 10 ⁷ /ml	<i>E. coli</i> 5 X 10 ⁸ /ml	87	76	6300	7400	Poor

Fig. 1 Case No. 4, Chronic bronchitis, M. 60yr.

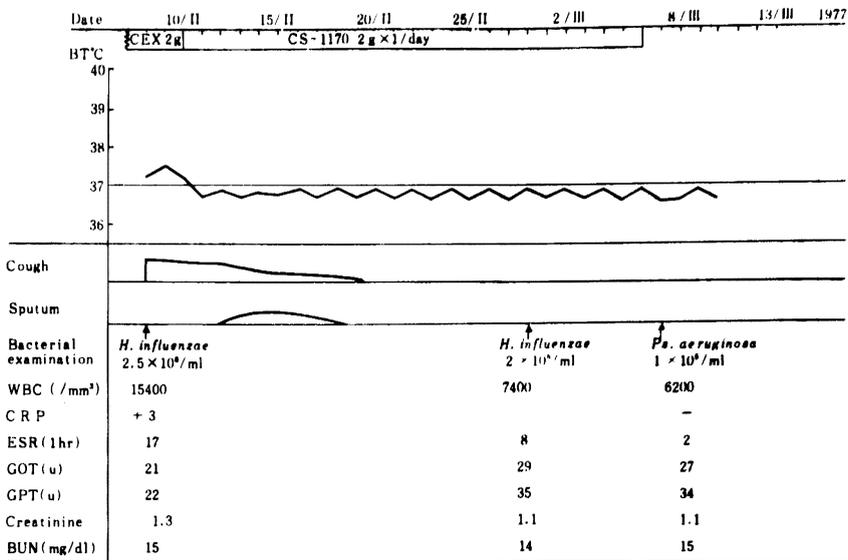


Table 6 Effect of CS-1170 on clinical laboratory findings

Case	Total dose (g)	Liver function						Kidney function				Complaint	
		GOT (U.)		GPT (U.)		Al-p		Creatinine		Urea-N		B	A
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	26	27	22	9	9	8.3	6.0	0.5	0.6	12	13	-	-
2	28	19	21	22	21	4.0	6.0	0.8	0.8	25	18	-	-
3	12	57	56	73	83	7.0	7.7	0.3	1.0	16	12	-	-
4	48	21	27	22	34	6.0	6.8	1.3	1.1	15	15	-	-
5	32	17	18	22	20	5.2	6.1	1.0	1.0	17	15	-	-
6	24	19	21	15	15	7.1	7.0	0.8	0.9	12	18	-	-
7	142	13	14	8	8	7.6	7.1	0.7	0.7	10	8	-	-
8	48	11	9	4	5	6.0	6.8	0.8	0.8	18	16	-	-
9	76	43	30	46	21	9.5	11.6	1.5	1.5	21	22	-	-
10	56	21	19	21	16	8.0	6.9	0.9	0.7	12	13	-	-
11	4	37	31	21	17	8.6	8.0	1.1	1.1	27	26	-	Exanthema
12	48	50	42	41	43	7.8	7.9	0.7	0.8	23	17	-	-

B: before A: after

III. 副作用

本薬剤投与前後における肝機能 (GOT, GPT, Al-phosphatase), 腎機能 (Creatinine, Urea-N) を検査するとともに, 投与前後における自覚症状の有無を Table 6 に示した。

本剤投与全例 (12例) に肝機能, 腎機能障害を認めなかった。

しかし, 症例11では本剤投与2日目より全身に発疹を認めた。本剤投与前後でならぬ他の薬剤の変更などはな

かったことから CS-1170 によるものと考え3日目で中止した。なお, 本症例は他の cephalosporin 系薬剤 CET, セファマンドール (CMD) でも発疹を認めている。投与前の皮内反応は陰性であった。

IV. 考 按

1. 抗菌力

CS-1170は cephamycin 系の新規抗生剤で, グラム陽性球菌のみならず, グラム陰性桿菌に対しても他の cephalosporin 系薬剤に比し強い抗菌力を有する抗生物

質とされている¹⁾。われわれは慢性呼吸器感染症の重要起炎菌として *Haemophilus influenzae* をあげているが^{3,4)}、臨床材料より分離された本菌に対する MIC は他の cephalosporin 系抗生物質に比し低い値を示した。また従来より *Klebsiella*, *Serratia* に有効な抗生物質として aminoglycoside 系抗生物質が知られていたが、*Klebsiella* に対しては CEZ と同程度またはそれ以上の抗菌力を有し、その MIC はほぼ aminoglycoside と同程度の抗菌力を示している。また、一方において CS-1170 は *Serratia* に対し比較的強い抗菌力を有することも明らかである。このことは今後本剤が *Klebsiella*, *Serratia* の感染症に対して十分使用しうることを示唆するものである。

2. 臨床使用

呼吸器感染症11例に CS-1170 を投与し 9 例にその効果を認めた。特に有効例中には比較的起炎菌の明らかなものが多く、*Haemophilus influenzae* 4 例、*Klebsiella* 2 例、*Serratia* 1 例、*Staphylococcus aureus* 1 例が含まれている。また、無効例 2 例のうち症例 3 は明らかな感染症状は認めず、むしろ virus 性疾患を思わせる症例であった。また、症例 11 では cephalosporin 系薬剤で発疹の既往を有する患者であり (CET, CMD)、CS-1170 投与によっても発疹が認められ 2 日間の投与で中止したので、その効果は判断し得ない。

われわれの今回の臨床成績からは特に重大な副作用は認められなかった。本剤投与中に悪心嘔吐もなく、皮内反応は陰性であるにもかかわらず発疹を認めた 1 例のみであり、他の肝機能、腎機能には特別な変化は認めなかった。

結 論

新抗生物質 CS-1170 について抗菌力、臨床使用により

次の成績を得た。

1. 抗菌力

慢性呼吸器感染症の喀痰中より 10^7 /ml 以上分離され、起炎菌として意義の高い臨床分離株である *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Serratia*, *E.coli* を対象としてその感受性を検討した。その MIC は *Haemophilus influenzae* $\leq 12.5\mu\text{g/ml}$ (54 株中 50 株, 92.6%), *Klebsiella* $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$ (64 株中 46 株, 71.9%), *Serratia* $\leq 12.5\mu\text{g/ml}$ (33 株中 25 株, 75.8%), *E.coli* $\leq 1.56\mu\text{g/ml}$ (26 株中 22 株, 84.6%) であり CER, CEZ に対し強い抗菌力を有することが明らかになった。

2. 臨床成績

呼吸器感染症 11 例に CS-1170 を投与し著効 7 例、有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例であった。また尿路感染症 1 例は無効であった。

本剤投与 1 例に全身性発疹が認められたがその他の副作用は 12 例全例に認められなかった。

文 献

- 1) 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
- 2) 中村 隆, 松本慶蔵, 伊藤政志, 斎藤順治, 館野静香, 荒井澄夫: 慢性肺気腫を中心とした肺, 気管支疾患の喀痰細菌叢とその定量長期観察。総合臨床 14: 958~964, 1965
- 3) 荒井澄夫, 松本慶蔵, 横山絃一, 西岡きよ, 中村隆: インフルエンザ菌の臨床細菌学—抗生物質感受性試験と Spheroplast 化—。Chemotherapy 19: 199~203, 1971
- 4) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山絃一, 西岡きよ: インフルエンザ菌の臨床細菌学—慢性呼吸器感染症を中心に—。内科 26: 474~479, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

SUMIO ARAI, ICHIYO HONDA, KIYO NISHIOKA, KAZUKI KONISHI,
YASUO TANNO and TAMOTSU TAKISHIMA

Department of the First Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

Laboratory and clinical investigations were performed on CS-1170 and the results were obtained as follows.

1) Susceptibility and clinically isolated strains to CS-1170 was determined by ager plate dilution method, and compared with that to cephaloridine, cefazolin and ceftixitin. Minimum inhibitory concentrations of CS-1170 were examined against 54 strains of *Haemophilus influenzae*, 64 of *Klebsiella*, 33 of *Serratia* and 26 of *E. coli*, and values counted 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (90.7%), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (71.9%), 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (75.8%) and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (84.6%) respectively.

2) Eleven patients of respiratory tract infections were treated by CS-1170, and 9 cases showed effective clinical results.

Any side effects were not observed in all 12 patients, except that 1 case showed exanthem on the body skin.