

CS-1170 の臨床的検討

藤井俊宥・村木良一・今高国夫・中野昌人
滝塚久志・岡山謙一・金井豊親・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

佐久間 正祥・遠山隆夫

国立霞ヶ浦病院外科

竹田直彦・能登谷 隆

国立霞ヶ浦病院中検

前田謙次・山田 隆一郎

立川共済病院内科

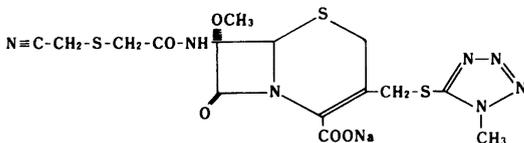
はじめに

CS-1170はセファマイシンの誘導体で、三共株式会社で新しく開発された薬剤である。

本剤の特長は、 β -lactamase に対する抵抗力が強く、グラム陰性、陽性菌に対しても優れた抗菌力を有すること、さらに従来のセファロsporin系およびペニシリン系抗生剤が無効であるインドール陽性の *Proteus*, *Serratia* などにも強い抗菌力を有し、*Bacteroides fragilis* にも有効で、しかも副作用は少ないとされている。

構造式は Fig. 1のごとくである。

Fig. 1



このような特長を有する CS-1170について、臨床的検討を行なったので、以下その成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は国立霞ヶ浦病院内科、外科、立川共済病院内科に入院した患者で、その内訳は、国立霞ヶ浦病院内科20例、同外科1例、立川共済病院内科2例、計23例である。

性別では女性16例、男性7例で年齢は21歳から79歳、平均53.3歳である。

投与方法は大部分が筋注であるが、点滴および静注を施行した例もある。

筋注例は0.5%塩酸リドカイン溶液で溶解した例と、まったくこれらを使用しない例と2種類であった。

静注例では生理食塩水20mlに溶解して使用し、点滴静注例では5%糖500mlまたは生理食塩水500mlに溶解

した。

投与量は副作用で中止した例を除き、すべて1.0~6.0gであり、投与日数は5~14日、平均6.4日である。

総投与量は5~56g、平均13.1gであった。

原因菌については、呼吸器感染症では純培養で検出されたもの、尿路感染症では、尿1ml中10万個以上の菌の排出を認めるものを採用した。

腸管感染症では原因菌の同定は困難であった。

効果判定には、臨床症状と検査成績の改善を指標とし、菌交代症は無効とした。

II. 成績

症例は Table 1に示した。呼吸器感染症は6例で、6例中3例は肺炎、1例は急性気管支炎、2例は化膿性扁桃炎であった。

さらに肺炎の3例はマイコプラズマ肺炎でないことを血清学的にも裏付けた。

肺炎の3例中1例は喀痰から *Haemophilus parainfluenzae* が純培養で証明されたので一応原因菌とした。

症例1, 2については後述する。

症例3は24歳の女性で左中肺野に陰影あり、はじめCS-1170を2.0g/日点滴で使用したが、咳、喀痰、喘鳴改善せず、3.0g/日に増量した。

その結果、翌日から下熱し、自覚症状の改善をみた例である。

症例4は肺線維症があり、これに急性気管支炎を合併した例である。

CS-1170 0.5gを1日3回筋注したところ、3日後には胸痛、喀痰は消失し、咳が軽度残る程度まで改善した例である。

症例5は甲状腺機能亢進症のため抗甲状腺剤を投与中、無顆粒球減少症を起し、化膿性扁桃炎を合併した

Table 1 Clinical cases of CS-1170

	Sex	Age	Diagnosis	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (g) \times (day)	Effect	Underlying disease	Side effect	
1	T.K.	M	74	Pneumonia	N.D.		2.0 \times 14DI	Good	(-)	(-)
2	T.M.	M	68	Pneumonia	<i>H.parainfluenzae</i>	6.25	1.0 \times 14IM	Good	(-)	(-)
3	K.M.	F	24	Pneumonia	N.D.		2.0 \times 5 DI 3.0 \times 3 DI	Good	(-)	(-)
4	R.K.	M	76	Bronchitis	N.D.		1.5 \times 5 IM	Good	Lung fib.	(-)
5	T.S.	F	51	Tonsillitis	N.D.		6.0 \times 9 DI	Poor	Agranulo	(-)
6	T.I.	F	47	Tonsillitis	N.D.		1.5 \times 5 IM	Poor	Eryth. nod	Induration
7	K.M.	F	71	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i>	/	1.5 \times 5 IM	Good	Chr GN	(-)
8	K.H.	F	26	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i>	/	1.0 \times 5 IM	Good	SLE	Induration
9	F.I.	F	54	Acute pyelonephritis	<i>Prot. mirabilis</i>	1.56	1.0 \times 5 IM	Good	Lung fib.	(-)
10	K.I.	M	62	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	25.0 100	1.0 \times 5 IM	Poor	Stomach ca.	(-)
11	S.T.	M	26	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> <i>E.coli</i>	1.56 3.12	0.5 IM	Unknown	Acute GN	Shock-like symptom
12	K.K.	F	79	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	0.39	1.5 \times 5 IM	Good	Panc. ca.	(-)
13	T.K.	F	58	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	6.25	1.5 \times 5 IM	Good	Lung fib.	(-)
14	M.S.	F	51	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	0.39	1.5 \times 5 IM	Good	Uremia	(-)
15	S.A.	F	46	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	1.56	1.5 \times 5 IM	Good	RA+SLE	(-)
16	T.N.	F	65	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	1.56	1.0 \times 5 IM	Good	RA	(-)
17	E.O.	F	74	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	0.39	1.0 \times 7 DI	Good	Cereb. thromb.	(-)
18	K.O.	F	69	Chr. pyelonephritis	<i>E.coli</i>	1.56	1.5 \times 5 IM	Poor	Stomach ca.	(-)
19	T.Y.	F	46	Chr. pyelonephritis	<i>Enterobacter</i>	200<	1.5 \times 5 IM	Poor	Lung fib.	(-)
20	T.K.	M	61	Chr. pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	/	1.0 \times 5 IM	Poor	Cereb. thromb.	(-)
21	J.N.	M	54	Acute cholecystitis	N.D.		4.0 \times 14IV	Good	Jaundice	(-)
22	E.S.	F	21	Enteritis			2.0 \times 5 DI	Poor	(-)	(-)
23	S.S.	F	23	Enteritis			1.5 \times 5 IM	Poor	(-)	(-)

例である。

CS-1170 3.0gの点滴を朝、夕2回行ない、無顆粒球減少症に対しては、PSL 30mg/日の投与を行なった。

投与後しだいに下熱傾向を認めたが、扁桃の局所症状はまったく変化なく、6日目に再び39℃の発熱をみ、PSLによる1次的な下熱だけであった。咽頭培養を頻回に行なったが膿および白苔からは常在菌が認められただけであった。本剤は9日間使用したが、まったく下熱傾向はなく、局所所見も変化ないため、CBPC 3.0gの1日2回の点滴に変更し、2日目に下熱し、4日目には扁桃所見もきわめて改善し、白苔も消失した例である。

症例6は結節性紅斑で入院中に化膿性扁桃炎を起こした症例である。

CS-1170 0.5gを1日3回筋注(リドカイン使用)したところ筋注部位に硬結を生じ、発赤、腫脹、熱感を伴い本剤中止後もしだいに症状は増悪し、全身の発熱をみるにおよんだ症例である。

症例7~11は急性腎盂腎炎例である。

これらは全例に基礎疾患を有し、いわゆる単純性と複雑性との中間にあたる例である。

症例7, 8は *E. coli*, 症例9は *Proteus mirabilis* によるものである。

症例10, 11は *Klebsiella* と *Citrobacter*, *Klebsiella* と *E. coli* の重複感染によるものであった。

症例7はCS-1170 1.5g/日、症例8, 9は1.0g/日で有効であった。

症例10は、*Klebsiella* の MIC は25.0 μ g/ml, *Citrobacter* は100 μ g/ml であった。

CS-1170 1.0g/日を5日間使用したが菌の消失をみず、その後DKB 150mg/日で菌の消失をみた例である。

症例11では *Klebsiella* の MIC は1.56 μ g/ml, *E. coli* は3.12 μ g/ml であった。

患者は ABPC に対してアレルギーを有していたが、CS-1170の皮内反応は陰性であった。

本剤筋注後ただちに顔面蒼白、耳鳴り、冷感を伴い、血圧低下をきたした。しかし、特に処置もせず上記症状はすぐにおさまり、ことなきをえた例である。

症例12~20までは慢性腎盂腎炎例で、すべて基礎疾患を有している。

症例12~18までは *E. coli* によるもので、MIC も0.39~6.25 μ g/ml であった。

症例12~17までは本剤が1.0~1.5g/日ですべて有効であった。

症例18は、本剤に対し感受性であったが、CS-1170 1.5g/日を5日間使用したところ、*Enterobacter* と *Klebsiella* に菌交代症を起こしたため無効と判定した。

症例19は *Enterobacter* であるが、CS-1170に対する MIC は200 μ g/ml 以上であり、本剤を1.5g/日使用したが、菌の消失をみなかったのも当然のことであろう。

症例20は *Citrobacter* であるが MIC は不明である。

CS-1170 1.0g/日を5日間使用した所、*Pseudomonas* に菌交代症を起こしたので、無効と判定した。

Pseudomonas の本剤に対する MIC は200 μ g/ml 以上であった。

以上の症例7~20までの尿路感染症例はすべてバルーンカテーテルなどは使用していない例である。

症例21は54歳の男で、発熱、黄疸、腹痛で入院し、白血球数16,000、好中球86%、黄疸指数50、GOT 198、GPT 162、Al-p 18.7で胆のう炎と診断し、CS-1170を2.0g 1日2回静注した。

本剤投与後4日目から下熱し、黄疸も軽減し、白血球も7,800と正常化した例である。

症例22, 23は腸管感染症例であるが、いずれも原因菌の同定は困難であった。

症例22は本剤を2.0g/日点滴で投与したが、自他覚症状の改善が得られなかった。

症例23は本剤を0.5g 1日3回筋注で使用してみたが、前者と同様に自他覚症状の改善が得られず、無効と判定した。

なお本剤使用にあたり、皮内反応陽性のため使用不可能な例は4例であった。

Table 2 は CS-1170 の疾患別効果をみたものである。

症例11は1回投与でショック様症状を呈し、使用を中止したため効果判定不能であり、この例を除外すると、呼吸器感染症は4/6 (66.7%)、急性腎盂腎炎3/4 (75%)、慢性腎盂腎炎6/9 (66.7%)、急性胆のう炎1/1に有効、急性腸炎0/2と無効であった。

結局22例中14例 (63.6%) に有効であった。

Table 3 は原因菌別効果をみたものである。

前述の症例11を除外すると、*E. coli* は8/9 (88.9%) に有効であった。

Klebsiella は0/1であるが、MIC は25 μ g/ml であった。

Citrobacter は0/2で1例に MIC を測定したが、100 μ g/ml の耐性菌であった。

Enterobacter は0/1で MIC は200 μ g/ml の耐性菌であった。

Proteus mirabilis 1/1で MIC は1.56 μ g/ml であった。

Haemophilus parainfluenzae は1/1で MIC は6.25 μ g/ml であった。

次に各症例を提示する。

症例1 T.K. 74歳 M 細菌性肺炎 (Fig. 2)

昭和52年1月4日頃から発熱、胸痛、咳嗽、喀痰が出現し肺炎の診断で入院した。入院時、赤沈42/1hr., 白血球数4100であった。CS-1170 1.0g を点滴で1日2回使用したところ、5日目頃に下熱し、咳嗽、喀痰もしだいに減少した。胸部レ線も改善し、14日間使用で陰影もほぼ消失した。

症例2 T.M. 68歳 M 細菌性肺炎 (Fig. 3)

昭和52年5月22日、発熱、咳嗽、喀痰、血痰、胸痛出現

Table 2 Clinical results of CS-1170

	Number of cases	Effect
Pulmonary infection	6	4/6 (66.7%)
Acute pyelonephritis	5	3/4 (75%)
Chronic pyelonephritis	9	6/9 (66.7%)
Acute cholecystitis	1	1/1 (100%)
Enteritis	2	0/2 (0)
Total	23	14/22 (63.6%)

Table 3 Correlation between isolated organisms and clinical results

Organism	Number of cases	Effect
<i>E. coli</i>	9	8/9 (88.9%)
<i>Klebsiella</i>	1	0/1
<i>Citrobacter</i>	2	0/2
<i>Enterobacter</i>	1	0/1
<i>Prot. mirabilis</i>	1	1/1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1/1

し当院受診、肺炎の診断で入院。入院時、赤沈104/1hr., 白血球数35,000, Neut. 93%, 胸部レ線で右中下肺野に陰影を認め、CS-1170 0.5g を1日2回筋注で使用した。本剤投与後4日目まで熱も37.4℃前後と改善し、胸痛、呼吸困難、咳嗽、喀痰も軽減し、7日目の胸部レ線は著明な改善をみた。14日間使用し、胸部レ線は消失し、マイコプラズマ抗体は陰性であった。

症例8 K.H. 26歳 F 急性腎盂腎炎 (Fig. 4)
全身性エリテマトーデスで入院加療中に1月27日から

発熱し、尿培養で *E. coli* が証明された。CS-1170 0.5g を1日2回筋注で使用したところ、3日目には下熱し、5日目の尿培養では菌は消失した。しかし本剤は筋注部位に硬結、発赤、熱感を認めたが、全身の発熱などは起こらず、しだいに改善した。

症例13 T.K. 58歳 F 慢性腎盂腎炎 (Fig. 5)

本例は肺線維症で入院加療中であつたが、微熱、赤沈の亢進、軽度の腰痛が出現し、尿培養で *E. coli* が証明された。

Fig. 2 T.K. 74 y/o M Bacterial pneumonia

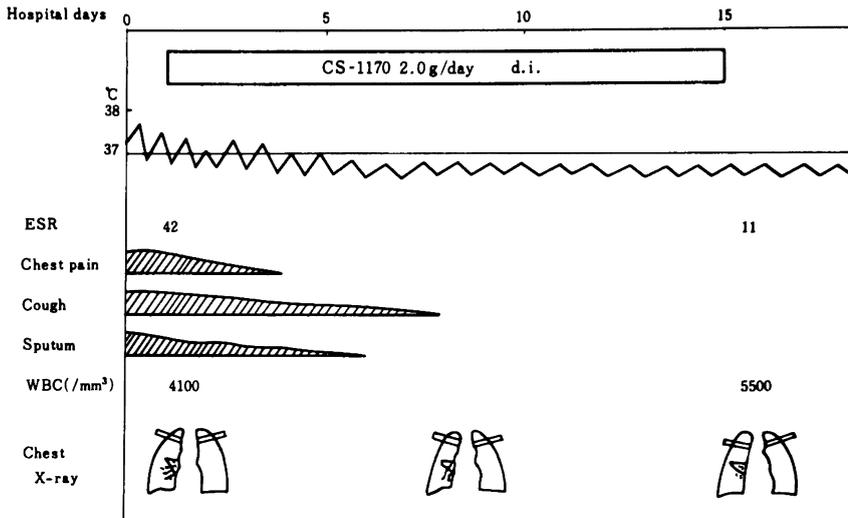
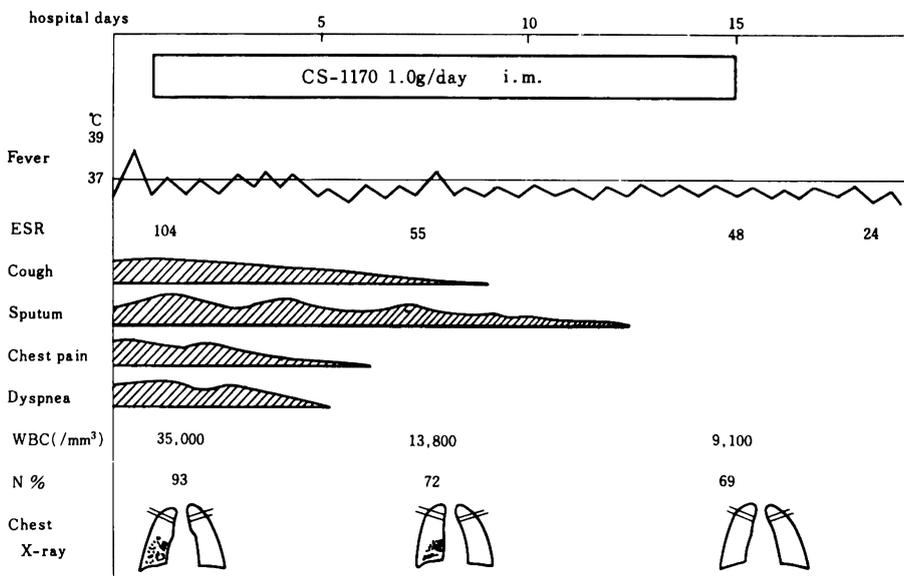


Fig. 3 T.M. 68 y/o M Bacterial pneumonia



CS-1170を0.5g 1日3回筋注で5日間使用したところ、尿中菌の消失をみた。

E. coli に対するCS-1170のMICは6.25 μ g/mlであったが、CET, CEZ, ABPC, KM, SMには耐性でDKB, GMには(+)の感受性であった。

Fig. 4 K.H. 26 y/o F Acute pyelonephritis

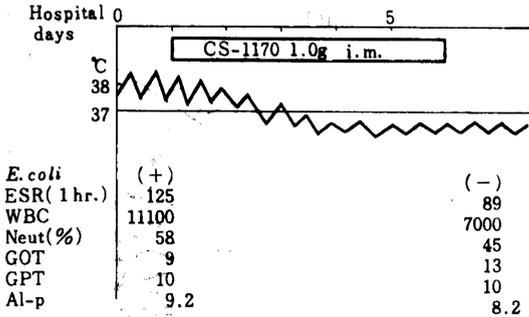
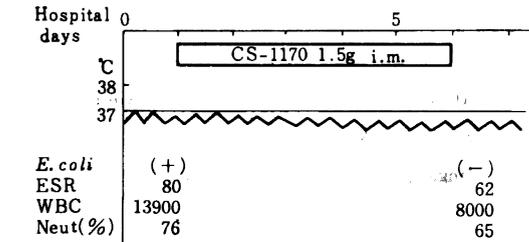


Fig. 5 T.K. 58 y/o F Chronic pyelonephritis



Organism	CS-1170 MIC	Sensitivity						
		CET	CEZ	ABPC	KM	SM	DKB	GM
<i>E. coli</i>	6.25	-	-	-	-	-	+	+

III. 副作用

副作用については、筋注、静注、点滴静注などで使用したが、静注、点滴静注例では特に血管痛などの訴えもなく特に問題はなかった。

しかし筋注例ではかなり疼痛を訴える例がみられ、筋注部位に硬結を認める例が2例みられた。

1例はかなり重症で、中止後もしだいに硬結は増強し、全身の発熱を伴った。

他の1例は全身性エリテマトーデスの例であったが、前者と同様に硬結を認めたが、本例では中止後しだいに消失した。

検査成績では、本剤投与前後で、末梢血液、肝機能、BUN, Cr., 検尿などを施行した。

Fig. 6は末梢血液であるが、赤血球は3例に減少傾向を認めた。

1例は十二指腸潰瘍があり出血のためRBC 443万から228万に減少し、その後外科で手術を施行338万に回復した例である。

他の2例は入院時に脱水症状が強く、血液の濃縮による結果と思われ、特に本剤の影響が否か不明である。

Hbも3例に減少傾向を認めたが、いずれもRBC減少と同一の症例であった。

白血球に関しては特に問題になる所見はみられなかった。

Fig. 7は肝機能である。

本剤投与前にGOTが上昇していた例は3例で、2例は投与後も同様の推移であるが、1例は胆のう炎の例で198から71に減少し、特に本剤による影響は考えにくかった。

GPT上昇例は4例で、1例はその後正常となり、3例中2例は投与前後あまり変化せず、胆のう炎例は162から101に減少した。

Al-p上昇例は6例で、2例はその後正常にもどり、他の4例中3例は胃癌、肺癌、胆のう炎によるものであった。他の1例は始めからAl-pの軽度上昇を認める例であり、Al-pについても本剤による影響とは考えられなかった。

その他検尿、血清クレアチニン、尿素窒素などについても、本剤投与前後でも特に異常を認めた例はなかった。

IV. 考 按

CS-1170は三共株式会社が開発した薬剤¹⁾で、その特長は副作用が少なく β -lactamaseに対する抵抗力が強く、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* などにも強い抗菌力²⁾を示すと言われている。

本剤を呼吸器感染症6例、尿路感染症14例、胆のう炎1例、腸炎2例に使用した。

呼吸器感染症では肺炎3例、気管支炎1例では有効であったが、扁桃炎の2例は無効であった。

2例中1例は無顆粒球減少症に伴ったかなり高度の化膿性扁桃炎であり、本剤投与では白苔などの改善は得られなかった。

急性腎盂腎炎5例中1例は副作用のため1回投与で使用を中止したため、効果判定は4例である。4例中3例は有効であったが1例は無効であった。無効の1例は *Klebsiella* と *Citrobacter* であり、これらはCS-1170に対して耐性菌であった。したがって尿中菌の消失が得られなかった。

慢性腎盂腎炎9例中6例は有効であり3例が無効であった。

3例中1例は耐性菌のためであったが、1例は *E. coli* でMICは1.56 μ g/mlであった。

Fig. 6 Laboratory findings (1)

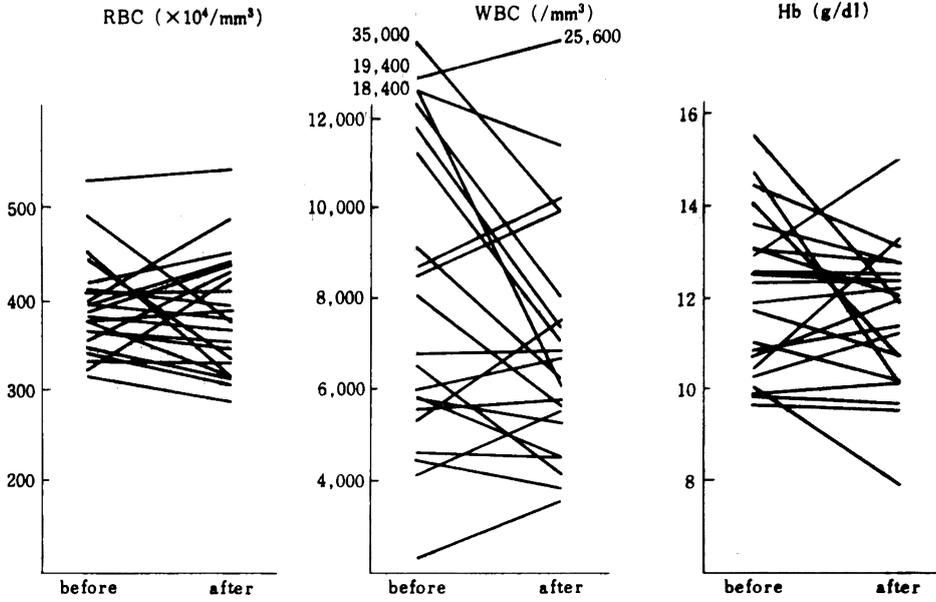
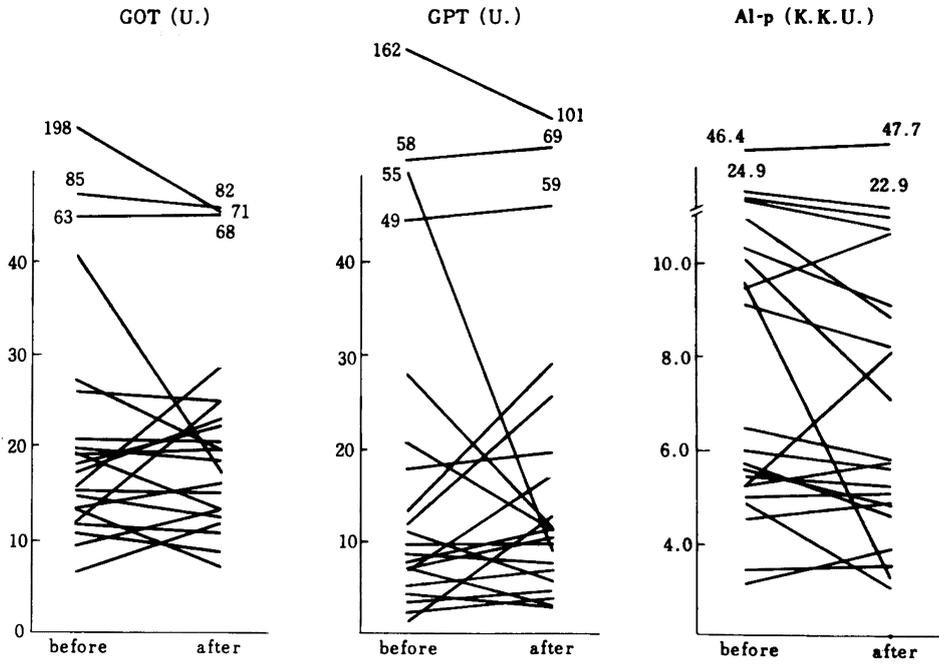


Fig. 7 Laboratory findings (2)



他の1例は *Citrobacter* であったが、MICは不明であった。しかし慢性腎盂腎炎に対し、6/9(66.7%)に有効であったことは注目すべき所見と思われる。

腸炎例は2例であったが、これらはいずれも無効であった。

本剤の胆汁への移行は未だ確定的な成績が得られていないが、施設によっても多少異なっている²⁾。したがって腸炎例への投与は現在なお検討が必要と思われた。

菌別効果をみると、*E. coli* 8/9(88.9%)、*Proteus mirabilis* 1/1、*Haemophilus parainfluenzae* 1/1に有効であったが、*Citrobacter*、*Enterobacter*には全例無効であった。これはCS-1170に対して耐性菌であったためである。

副作用では筋注部位の硬結を認めた例が2例みられ、1例は全身の発熱を伴うほど高度であったが、本例は結節性紅斑であるため、基礎疾患の影響も無視できないものと思われた。他の1例は全身性エリテマトーデスの例であった。したがって症例が少なく結論は出せないが、このような症例に本剤を使用する場合には、十分注意して使用することが望ましいと思われた。

さらにABPCに薬剤アレルギーを有していた患者で、CS-1170の皮内反応が陰性の例に本剤を筋注したところ、ショック様症状を呈した例が1例みられた。

したがって皮内反応が陰性でも他の薬剤アレルギーを有している場合には、使用には十分注意することが必要と思われた。

本剤投与前後で血液検査(末梢血液、肝機能、BUN、クレアチニン)、検尿などを施行したが、特に本剤による影響は認めなかった。

V. ま と め

CS-1170を以下の感染症23例に使用し、次の結果を得た。

細菌性肺炎3例、気管支炎1例、急性腎盂腎炎4例中3例、慢性腎盂腎炎9例中6例、胆のう炎1例、計14例に有効で有効率63.6%であった。

原因菌別効果は *E. coli* 9例中8例、*Proteus mirabilis* 1例、*Haemophilus parainfluenzae* 1例に有効であったが、*Klebsiella* 1例、*Citrobacter* 2例、*Enterobacter* 1例は無効であった。

副作用は注射部位の硬結が2例、ショック様症状が1例の計3例がみられた。

血液検査、検尿などでは本剤による影響はみられなかった。

文 献

- 1) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 α -substituted cephalosporins. V. Novel oxydation procedure for syntheses of 7 α -methoxycephalosporins and 6 α -methoxy-penicillins. J. Antibiotics 29 : 969-972, 1976
- 2) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA : A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, CS-1170 : 7 β -[[[(cyanomethyl) thio] acetamido] -7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl] -3-cephem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics 29 : 554-558, 1976
- 3) 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

TOSHIHIRO FUJII, RYOICHI MURAKI, KUNIO IMADAKA,
MASATO NAKANO, HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA,
YOSHICHIKA KANAI and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, National Kasumigaura Hospital
MASAHIRO SAKUMA and TAKAO TOYAMA
Department of Surgery, National Kasumigaura Hospital
NAOHIKO TAKEDA and TAKASHI NOTOYA
Central Laboratory, National Kasumigaura Hospital
KENJI MAEDA and RYUICHIRO YAMADA
Department of Internal Medicine, Tachikawa Kyosai Hospital

CS-1170 was applied to the following infections, and the results are as shown below :

CS-1170 was effective in total 14 cases consisting of 3 cases of bacterial pneumonia, 1 case of bronchitis, 3 out of 4 cases of acute pyelonephritis, 6 out of 9 cases of chronic pyelonephritis, and a case of cholecystitis. The effective rate was 63.6%.

As bacteriological results CS-1170 was effective in 8 out of 9 cases of *E. coli*, a case of *Proteus mirabilis*, and a case of *Haemophilus parainfluenzae*, but was ineffective in a case of *Klebsiella*, 2 cases of *Citrobacter* and a case of *Enterobacter*.

Side effects were observed in 3 cases : induration of the site of injection in 2 cases, and shock-like symptom in one case.

No adverse effect of CS-1170 was found in hemogram nor in urinalysis.