

## CS-1170に関する基礎的・臨床的研究

清水 喜八郎・熊田徹平  
東京女子医科大学内科学教室

## はじめに

CS-1170は本邦で開発された cephamycin 系抗生物質で  $\beta$ -lactamase に対し、強い抵抗性を有することが特徴である抗生物質である。

以下、本剤について行なった基礎的、臨床的研究を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1) 測定法

臨床分離の *E. coli* 46株, *Klebsiella* 48株について CS-1170の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法に準じ、平板希釈法により測定を行なった。

前培養液(約 $10^8$ /ml)および100倍希釈液(約 $10^6$ /ml)のMICをあわせ測定した。

なお、同時に Cefazolin (CEZ) のMICをあわせ測定し、本剤の抗菌力と比較した。

## 2) 測定成績

CS-1170の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 1に示すように $10^6$ 接種の場合は、 $10^8$ 接種の場合に比してMICは1~2段階すぐれていた。

いずれの場合も、ほとんどの株は $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下の

MICを示し、Cefazolinで $10^8$ 接種の場合にみられた耐性菌は認められなかった。

CefazolinのMICも $10^8$ 接種の場合は、そのほとんどは $6.3\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した(Table 1)。

CS-1170の *Klebsiella* 48株に対する感受性を示したのがTable 2である。

この成績も *E. coli* の場合と同じく $10^6$ 接種の場合は $10^8$ 接種に比してMICは1~2段階すぐれていた。

$10^8$ 接種の場合はMICは $25\mu\text{g/ml}$ より $1.6\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $10^6$ 接種では、1株を除いて $3.2\mu\text{g/ml}$ より $0.8\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

これに対して Cefazolin の成績は $10^8$ 接種では、MICで $>100\mu\text{g/ml}$ より $3.2\mu\text{g/ml}$ と広く分布し、かなり耐性菌が認められた。

しかし、 $10^6$ 接種ではMIC  $12.5\mu\text{g/ml}$ より $1.6\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

以上、*E. coli*, *Klebsiella* に対する本剤の抗菌力はかなりよい成績を示し、とくに本剤耐性菌が認められなかった。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CS-1170 and CEZ

Drug	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05
CS-1170	$10^8$		1			1	7	28	9					
	$10^6$			1				4	24	17				
CEZ	$10^8$	1	1	6	2	4	10	9	11	2				
	$10^6$		2				7	16	19	2				

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to CS-1170 and CEZ

Drug	Inoculum size	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05
CS-1170	$10^8$				2	3	13	21	9					
	$10^6$					1		3	24	20				
CEZ	$10^8$	5	4	11	8	6	10	4						
	$10^6$					4	5	15	24					

\* MIC:  $\mu\text{g/ml}$

## II. 吸収, 排泄

## 1) CS-1170体液濃度測定法

試験菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた薄層カップ法を用いた。

*Micrococcus luteus* を HI アイオン (pH7.0) にて37°C で36時間培養後, 上記菌液を HI 寒天(栄研)に1%加え, その10ml をベトリ皿に薄層に作成し, カップ法により測定した。

CS-1170の標準液は, 血中濃度測定のためには Consera を用い, 100 $\mu$ g/ml より倍々希釈で0.2 $\mu$ g/ml までの濃度を調製し, 尿中濃度測定のためには, pH7.0 磷酸緩衝液を用い, 同様の濃度段階を調製, 標準曲線を作成した。

検体をカップ内に添加, 氷室に2時間放置後, 37°C で18時間培養, 判定した。

血清はそのまま, 尿は20倍, 50倍, 100倍希釈の検体を用いた。

## 2) 被検対象および実験方法

健康成人3例(年齢30歳, 30歳, 36歳, 体重70kg, 66kg, 56kg)に CS-1170 0.5g をブドウ糖20ml に溶解し, 5分かけて1回静注し, 1週間後に1.0g を同様1回静注し, 血中, 尿中濃度を測定した。

血中濃度は, 投与後30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間間値について, 尿中濃度は, 0~2時間, 2~4時間, 4~6時間の検体について測定した。

なお, 尿中回収率は, 測定時間ごとに尿量をあわせ測り, 前記の尿中濃度から6時間までの尿中排泄量を算出し, 投与量に対する回収率を計算した。

なお, 同様の方法で Ceftezole (CTZ), Cefoxitin (CFX), Cefazolin 1g 静注時の血中濃度, 尿中濃度を同一人について測定し, その成績と対比した。

## 3) 実験成績

## i) 血中濃度

CS-1170 0.5g 静注時の血中濃度は Fig. 1 に示すごとくであった。

T例は30分30 $\mu$ g/ml, 1時間18 $\mu$ g/ml, 2時間8.2 $\mu$ g/ml, 4時間2.0 $\mu$ g/ml, 6時間0.64 $\mu$ g/ml, M例は30分22 $\mu$ g/ml, 1時間12.5 $\mu$ g/ml, 2時間6.3 $\mu$ g/ml, 4時間1.4 $\mu$ g/ml, 6時間測定できず, F例では30分22 $\mu$ g/ml, 1時間11 $\mu$ g/ml, 2時間5.2 $\mu$ g/ml, 4時間2.0 $\mu$ g/ml, 6時間0.58 $\mu$ g/ml であった。

CS-1170 1g 静注時の血中濃度は Fig. 2 に示すごとくであり, その測定値は T例では30分70 $\mu$ g/ml, 1時間36 $\mu$ g/ml, 2時間15 $\mu$ g/ml, 4時間5.2 $\mu$ g/ml, 6時間1.7 $\mu$ g/ml, M例では30分60 $\mu$ g/ml, 1時間30 $\mu$ g/ml, 2時間6.3 $\mu$ g/ml, 4時間3.8 $\mu$ g/ml, 6時間1.7 $\mu$ g/ml, F例で

Fig. 1 Serum concentration (CS-1170)

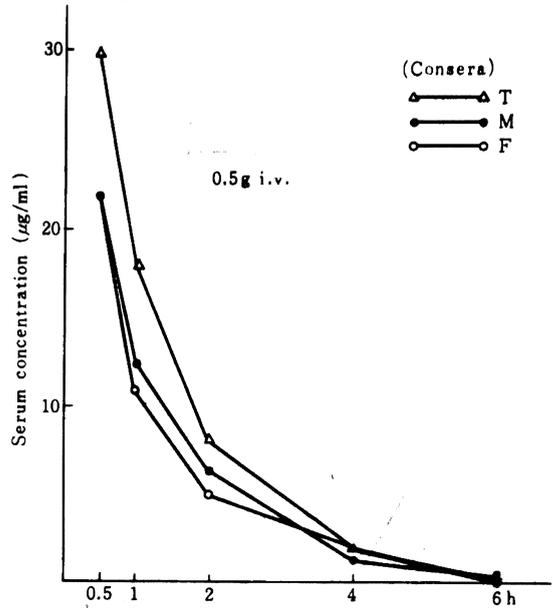
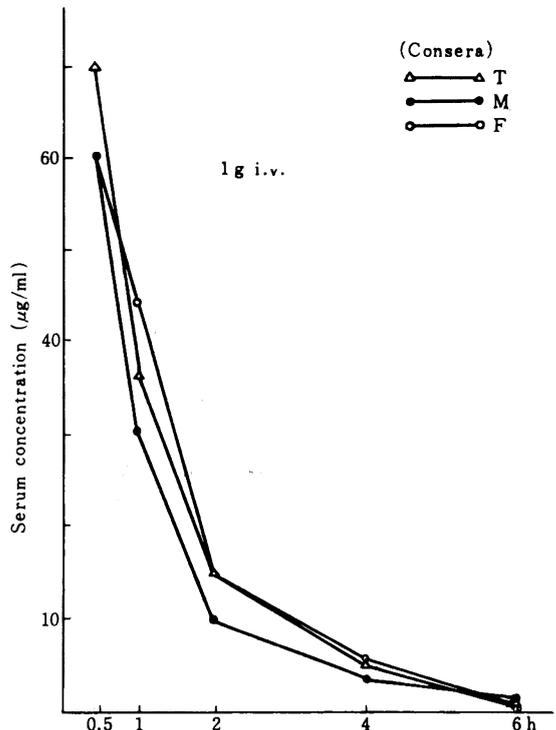
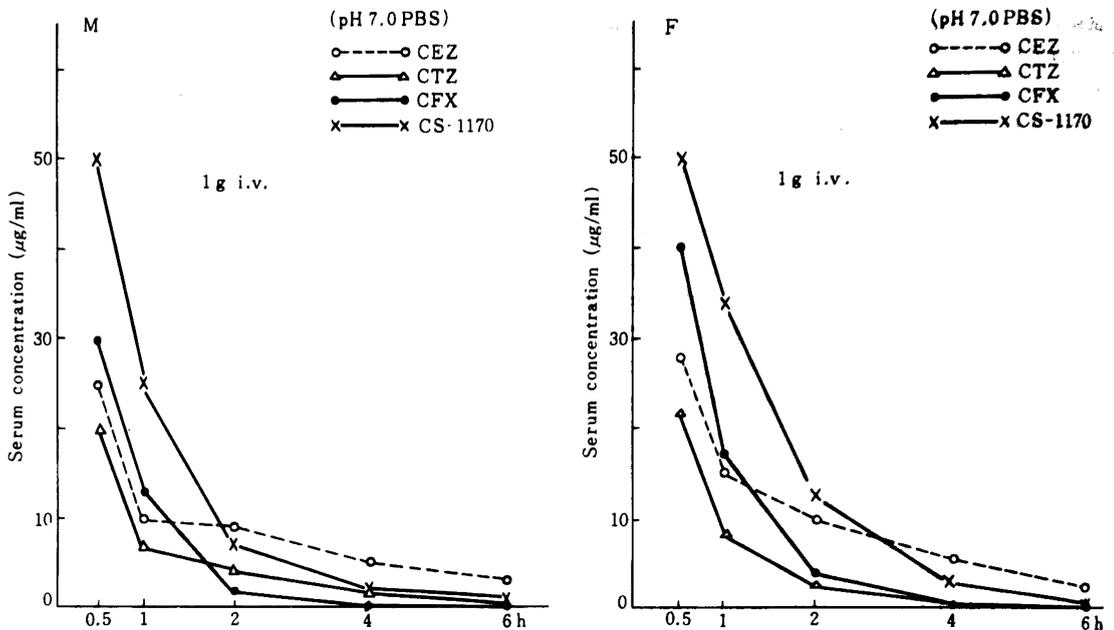


Fig. 2 Serum concentration (CS-1170)



は30分60 $\mu$ g/ml, 1時間44 $\mu$ g/ml, 2時間15 $\mu$ g/ml, 4時間6.3 $\mu$ g/ml, 6時間1.2 $\mu$ g/ml でdose response が認められた。

Fig. 3 Serum concentration (cross over)

Table 3. Urinary recovery (0~6h)  
cross over 1g i.v.

	CFX	CTZ	CEZ	CS-1170
M	72.8%	53.5%	68.0%	118.7%
F	66.6%	71.9%	74.4%	110.2%

Ceftazole, Cefoxitin, Cefazolin と本剤を cross over にて 1g 静注時の血中濃度を測定し、標準液に pH7.0 磷酸緩衝液を用いた場合の測定値を比べた成績が Fig. 3 であり、M 例、F 例ともに本剤の血中濃度は、この条件においては、他の 3 剤に比べて高い値が得られた。

#### ii) 尿中排泄

血中濃度測定被検者のうち M 例と F 例の 2 例について、尿中排泄を測定し、6 時間までの尿中回収率を算出した。

その成績は Table 3 に示すごとくであり、CS-1170 は他の薬剤に比して、尿中排泄が多いことが認められた。

### III. 臨床成績

Table 4 に示すごとく、亜急性細菌性心内膜炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、限局性腹膜炎 1 例、計 4 例に使用した。

使用法は亜急性細菌性心内膜炎の場合は、1 回 2~3g、1 日 2~3 回、他の例は 1 回 1g、1 日 2 回、いずれも点滴にて 1 時間~1 時間半かけて投与した。

投与日数は 6~16 日であった。

症例 1 の亜急性細菌性心内膜炎は、僧帽弁置換術後に、血液培養で *Staphylococcus epidermidis* を検出した例で発熱を主訴として外科より転科してきた。

本剤の検出菌に対する MIC は 12.5 µg/ml であり、1 回 3g、1 日 2 回、4 日間、1 回 2g、1 日 3 回、2 日間投与にて下熱せず、血液中より菌陰性化せず、無効と判定した。

症例 2 は右下腹部疝痛発作にて入院。尿検査にて膿尿、血尿を認め、本剤 1 回 1g、1 日 2 回投与を行なった。

緊急のため、菌の検索が行なえなかったが、本剤投与により下熱、CRP の改善、白血球数の減少 (13,000→6,100)、膿尿の改善を認め、投与終了時の尿培養では菌陰性であった。

細菌学的検索が行なえなかったが、臨床的に有効な例であった。

症例 3 は慢性膀胱炎の再燃の例であり、尿中より *E. coli*、*Klebsiella* を  $10^5$  以上に検出し、膿尿を認め、微熱が認められた。

本剤、1 回 1g、1 日 2 回投与にて、菌消失、膿尿の消失、下熱がみられ、有効と判定した。

症例 4 は胃潰瘍穿孔による限局性腹膜炎の症例で、発熱、上腹部鈍痛を主訴として入院。本剤投与により、白血球減少、下熱、臨床症状の改善を認め、臨床的に有効と判定した。

Table 4 Results with CS-1170 treatment

Case (Age Sex Body wt.)	Diagnosis	Complication Underlying disease	Organisms isolated	Daily dose (g)×times	Duration (days) Route	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effect
No.1 50y. Male 55kg	Subacute bacterial endocarditis	Valve replacement	<i>Staph.</i> <i>epidermidis</i>	3.0×2 2.0×3	4 d.i. 2 d.i.	Poor	No change	(-)
No.2 39y. Male 55kg	Acute pyelonephritis	Urolithiasis	?	1.0×2	16 d.i.	Good	?	(-)
No.3 54y. Female 40kg	Chronic cyatitis	Shy-Drazer syndrome	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>6</sup> <i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup>	1.0×2	15 d.i.	Good	Eradicated	(-)
No.4 45y. Male 46kg	Acute peritonitis (Localized)	(-)	?	1.0×2	9 d.i.	Good	?	(-)

Table 5 Laboratory tests before and after CS-1170 therapy

Case	Hb. (g/dl)		Ht. (%)		RBC (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (u)		GPT (u)		Al-p (kau)		BUN (mg/dl)		S-creati- nine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
No.1	10.3	11.6	38.0	34.0	373	383	9800	16000	40	41	26	18	7.1	5.8	16.0	15.0	1.2	1.1
No.2	14.7	13.3	43.0	37.0	449	408	13000	6200	49	24	45	26	10.0	8.5	15.0	10.0	1.8	1.1
No.3	12.3	12.3			375	389	5900	4500	23	17	15	15	5.5	5.2	25.0	14.0	0.5	0.5
No.4	15.5	12.7	45.0	38.0	456	375	13600	12500	19	20	10	10	6.4	7.9	21.0	14.0	1.4	1.2

これら4例について血液所見、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p)、腎機能検査 (BUN, Creatinine) について調べ、アレルギー症状の有無について観察したが、特に副作用と思われるものは認められなかった (Table 5)。

#### IV. 考 按

本剤は、耐性大腸菌を含む  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して、強い抗菌力を持つ cephamycin 系抗生物質で、従来の cephalosporin 剤が無効であった indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* にも抗菌力を持つことが特徴とされている。

第25回日本化学療法学会西日本支部総会において、本剤に関する報告が行なわれ、全国研究機関の成績が示された<sup>2)</sup>。

そのうち、*E. coli*, *Klebsiella* により、抗菌力を持つことが示されたが、その成績は私どもの成績と、ほぼ同様の成績が示され、Cefazolin と比較して、Cefazolin 耐性菌に対しても抗菌力を示した点が注目される。

特に近年 Cefazolin 耐性大腸菌の頻度が増加傾向にある<sup>3)</sup>ときに、本剤の強い抗菌力は、その特徴と思われる。

本剤の吸収、排泄について調べた成績では、血中濃度は 0.5g 静注に比して 1g 静注時の濃度は高く、dose response が認められた。

この成績を従来の cephalosporin 剤と比較するために cross over にて、Ceftazole, Cefoxitin, Cefazolin の測定値と対比してみた。

すなわち、これらの薬剤は、血清蛋白との結合率にかなりの差があるので、血中におけるフリーの濃度を比較する意味で pH7.0 の磷酸緩衝液を標準液としての値を比較してみた。

その成績では、本剤の血中濃度が他の3剤に比して、高い値を示したが、このことの臨床的意味づけは、不明である。

血清を標準液とした場合は、Cefazolin より低くでることが、化学療法学会にて報告されている<sup>2)</sup>が、いずれの値が臨床的意義をもつかは、今後の検討課題の1つと考える。

尿中への排泄も多く、私どもの成績では、100%をこえているが、これは尿中濃度が高いために、尿の希釈倍数

が高く、したがって測定誤差がでたものと考ええる。

臨床成績は、亜急性細菌性心内膜炎の1例に使用し、無効であった。

本例は原因菌の *Staphylococcus epidermidis* に対する MIC が  $12.5\mu\text{g/ml}$  と悪かったことが、無効の原因と考えたい。

尿路感染症の2例については、いずれも有効であり、原因菌の決定できた1例では菌消失を認めた。

胃潰瘍穿孔による限局性腹膜炎の症例は、原因菌が検出できなかったが、本剤の使用により臨床所見の改善を認め、有効と判定されたものである。

以上4症例に対して、アレルギー性副作用は認めず、また、使用前後における血液像、肝機能、腎機能検査では、特に変化を認めなかった。

副作用は認められなかったが、なお、今後の検討を必要とする。

#### V. ま と め

CS-1170について検討を行なった結果、以下の成績が得られた。

##### 1) 抗菌力

CS-1170は *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC を調べた

が、すぐれた抗菌力を示し、とくに Cefazolin 耐性株に対しても抗菌力を示した。

##### 2) 吸収、排泄

CS-1170を0.5g, 1.0g 静脈内投与を行ない、尿中濃度で dose response を認めた。

尿中よりの回収率は6時間までで約100%であった。

##### 3) 臨床成績

亜急性細菌性心内膜炎1例、尿路感染症2例、限局性腹膜炎1例に使用し、3例に有効であった。

副作用は認めなかった。

#### 文 献

- 1) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. NAGANO & S. SUGAWARA; A new semisynthetic 7 $\alpha$ -methoxycephalosporin, CS-1170: 7 $\beta$ -[[(cyano-methyl) 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
- 3) 清水喜八郎: 感染症の変貌と抗菌剤の開発. 診断と治療 66: 361-364, 1978

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Studies were made of CS-1170 to obtain results as summarized below:

### 1. Antibacterial activity

The MICs of CS-1170 on *E. coli* and *Klebsiella* were measured with the results that the agent showed a potent antibacterial activity against them, especially strains resistant to cefazolin.

### 2. Absorption and excretion

CS-1170 was administered intravenously in doses of 0.5g and 1.0g to show dose responses in the blood level. The urinary recovery amounted almost to 100% in 6 hours.

### 3. Clinical trial

CS-1170 was administered to one patient with subacute bacterial endocarditis, two patients with urinary tract infection and one patient with localized peritonitis to prove effective in 3 cases.

No side effects were observed.