

CS-1170 の基礎的・臨床的研究

島田 馨・稲松孝思  
東京都養育院付属病院内科

はじめに

CS-1170の *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力を測定し、敗血症3例を含む7例に使用した成績を報告する。

I. CS-1170の *Bacteroides fragilis* に  
対する抗菌力

被検菌株、主として1976年後半に当病院で分離された *Bacteroides fragilis* を用いた。ブドウ糖発酵最終産物をガスクロマトグラフィーで分析し、subspeciesの同定には主としてAPI嫌気システム(アスカ純薬)を使用した。被検株数は42株であるが、このうちの41株についてはCefoxitin (CFX) の感受性もあわせて測定した。

MIC測定は岐阜大渡辺の方法に準じ、GAMプロセスに6時間培養した菌液(菌量は $10^8 \sim 10^9$ /ml)を多目的タイプングアパラタスでGAM寒天培地に接種、GAS-PAKジャーで48時間培養して判定した。両薬剤ともMIC分布は2峰性を示し、6.3 $\mu$ g/mlに一つの山があり、もう一つの山はCFXは25 $\mu$ g/ml、CS-1170では50 $\mu$ g/mlにみられた。被検株の約2/3は両薬剤の12.5 $\mu$ g/mlで発

育を阻止されている。全体としてCS-1170とCFXの *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力はほぼ同じ程度と解された。

II. CS-1170の臨床成績

敗血症3例を含む7例に使用した。1例(症例4)はCS-1170投与開始後に黄色ブ菌性肺炎と診断が確定し、症状も軽くないところからDimethoxyphenylpenicillin (DMPPC)がより適当な薬剤と判断してCS-1170を2日間で中止、DMPPC 2g 1日4回の点滴で順調に解熱した。本例はCS-1170の投与日数がわずか2日に過ぎず、薬効判定の対象から除外するのが妥当と考えられるので効果の検討を行ないうる症例は6例である。この6例はいずれも高齢者で、60歳代1例、70歳代3例、80歳代は2例である。敗血症3例は、すべて大腸菌性のurosepsisであり、全例が有効かつ著効であった。(Table 1)

症例1は60歳の女性、ペーチェット病で入院中に発症した敗血症で、CS-1170 500mgを1日3回筋注したが4日後も解熱せず、次いで1gを約2時間で1日2回点滴

Fig. 1-1 CS-1170

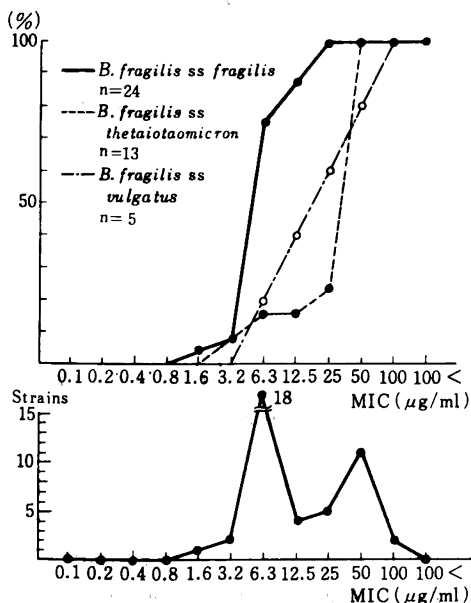


Fig. 1-2 CFX

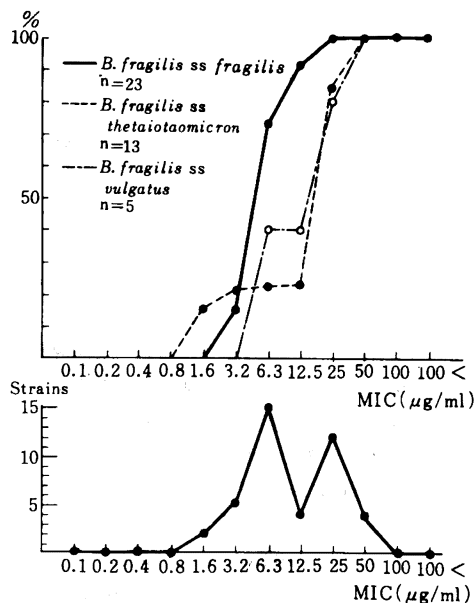


Table 1 Clinical results of CS-1170

| Case No. | Age Sex Body wt. | Diagnosis           | Complication Underlying disease   | Organisms isolated   | Daily dose (g)                       | Duration (day) Route                      | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect                |
|----------|------------------|---------------------|---|--|--------------------------------------|---|-----------------|------------------------|----------------------------|
| 1        | 60y. Female 33kg | A. Septicemia       | Behçet's disease  | <i>E. coli</i>   | 0.50×3<br>1.00×2<br>2.00×2<br>1.00×3 | 3 i. m.<br>2 d. i.<br>7 d. i.<br>10 i. m. | Good            | Eradicated             | —                          |
| 2        | 73y. Male 38kg   | A. Septicemia       | A. Renal insufficiency<br>Hemiplegia  | <i>E. coli</i>   | 2.00×2<br>1.00×1                     | 4 d. i.<br>10 d. i.                       | Good            | ?                      | —                          |
| 3        | 83y. Male 37kg   | A. Septicemia       | Cystitis<br>Old myocardial infarction<br>Pleurisy                                 | <i>E. coli</i>   | 1.00×2<br>2.00×2                     | 1 i. m.<br>7 d. i.                        | Excellent       | ?                      | —                          |
| 4        | 77y. Female 34kg | A. Bronchopneumonia | Diabetes mellitus   | <i>Staph. aureus</i> (#)<br><i>Klebsiella</i> (+)<br><i>Enterobacter</i> (+) | 1.00×2                               | 2 d. i.                                   | Unknown         | ?                      | —                          |
| 5        | 87y. Female 33kg | A. Pyelonephritis   |   | <i>E. coli</i> (10 <sup>8</sup> <)   | 0.50×2                               | 7 i. m.                                   | Excellent       | Eradicated             | —                          |
| 6        | 70y. Female 52kg | A. Pyelonephritis   | Renal insufficiency<br>Diabetes mellitus<br>Hypertension<br>Cardiac insufficiency | <i>E. coli</i>   | 1.00×2<br>1.00×2                     | 6 i. m.<br>8 i. m.                        | Good            | Eradicated             | Prolonged prothrombin time |
| 7        | 74y. Male 54kg   | A. Peritonitis      | Metastatic gastric cancer<br>Jaundice<br>DIC                                      | <i>Klebsiella</i>  | 1.00×2                               | 6 d. i.                                   | Unknown         | ?                      | —                          |

A: Acute

して2日間経過を観察したが熱型は不変なため、1回を2gに増量し、以後7日で平熱に復した。その後も1g1日3回の筋注を10日間継続した例である。なお血液培養はCS-1170投与開始前と、開始8日目、つまり点滴の1回量を2gに増量した翌日の2回行ない、後者は陰性であった。(Fig. 2)

症例2は73歳の男性、敗血症性ショックで発症した例で、CS-1170は最初2日は2g1日2回を、次の10日は1gを1日1回点滴した。投与開始前に13700の白血球数が8100に減少したが、ショック腎が改善せず死亡した。剖検で腎盂腎炎とショック腎が確認されたが、感染源や網内系のKupffer細胞の動員などの敗血症を示唆する所見に乏しく、敗血症はほぼ治癒したものと判断された。

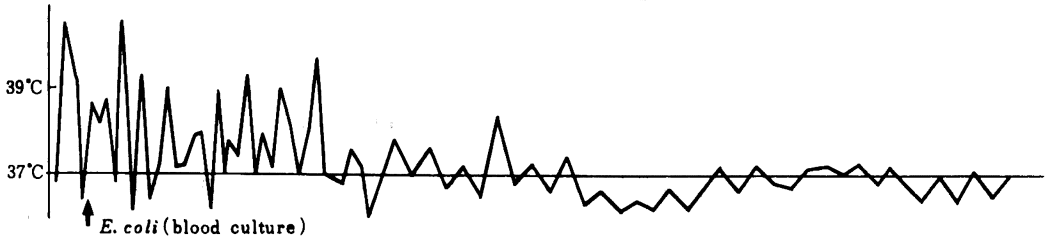
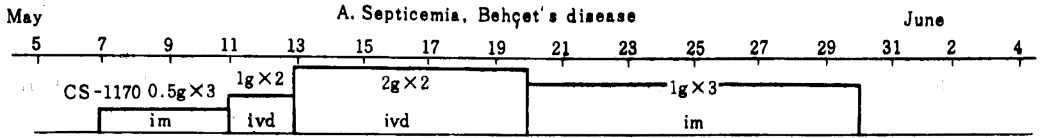
症例3は83歳の男性、約20日前より時々発熱を繰り返していたが、2日前に39.8℃に発熱し、膿尿と血液培養で*E. coli*が証明された。CEZ 1gを1日2回筋注したが体温は38℃台であり、CS-1170 2gを約2時間かけて1日2回点滴を行なったら3日目に平熱に復し、膿尿も消失した。

このスケジュールで7日間治療し、8日目に1gの筋注を2回行なったら注射部の疼痛が強くなり、以後投与を中止した。(Fig. 3)

症例5は87歳の女性、2月下旬39℃に達する弛張熱が持続、3月1日の尿で無数の白血球と*E. coli*を検出、白血球数9400、CS-1170 500 mgを1日2回筋注して3日目に平熱となったので7日で治療を中止、その後2日目の尿の検索では白血球1視野1~2コ、培養陰性、白血球数5700であった。

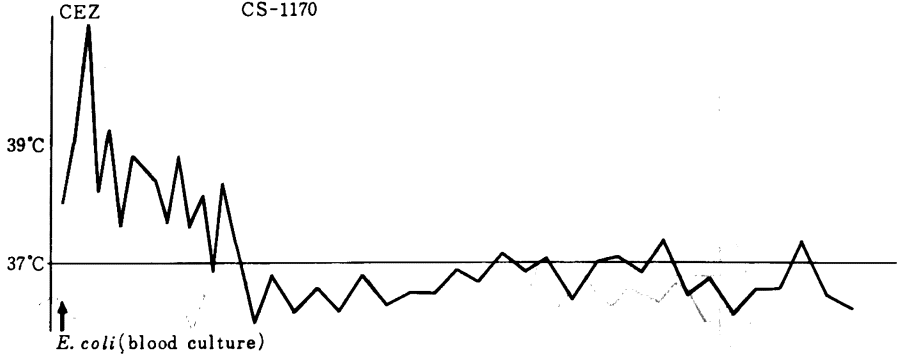
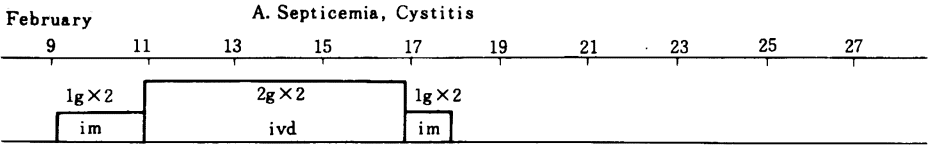
症例6は70歳の女性で6年前に糖尿病を指摘されている。昭和52年2月上旬に発熱・意識障害が出現し、膿尿を認め、細菌検査で血液と尿から*E. coli*が検出された。2月10日よりCEZ 1gを1日2回筋注して数日で解熱したが、2月13日になっても尿沈渣で無数の白血球が残存し、尿培養では*E. coli*が証明され、CRP 10+, 白血球数も27900なのでCEZの効果は不十分と考えた。なお血液培養はこの時期には行っていない。CS-1170を2月15日より1g1日2回筋注し白血球数は10日後の24日に7900

Fig. 2 No. 1.F.Y. 60y female 33kg



|  |       |       |       |             |
|--|-------|-------|-------|-------------|
| WBC (/mm <sup>3</sup> )                  | 14400 | 15600 | 11000 | 8700        |
| RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 296   | 281   | 279   | 322         |
| Th                                       | 19.8  | 18.9  | 26.4  | 29.7        |
| CRP                                      | 10+   | 7+    | 5+ 5+ |             |
| GOT (IU)                                 | 48    | 86    | 40    | 17          |
| GPT (IU)                                 | 44    | 56    | 40    | 11          |
| Al-p (IU)                                | 75    | 72    | 55    | 47          |
| BUN (mg/dl)                              | 22.6  | 13.9  | 16.5  | 11.6        |
| Cr (mg/dl)                               | 1.5   | 1.0   | 1.4   | 1.0         |
| P.T.                                     | 13.4' | 13.9' |       | 14.9' 14.4' |

Fig. 3 No. 3 T.T. 83y. male 37kg



|  |       |       |      |
|--|-------|-------|------|
| WBC (/mm <sup>3</sup> )                  | 11300 | 8700  | 5300 |
| RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 343   | 304   | 296  |
| Th                                       | 22.8  | 24.8  | 28.9 |
| CRP                                      |       |       |      |
| GOT (IU)                                 | 16    | 37    | 16   |
| GPT (IU)                                 | 2     | 19    | 2    |
| Al-p (IU)                                | 23    | 29    | 25   |
| BUN (mg/dl)                              | 42.8  | 17.8  | 21.5 |
| Cr (mg/dl)                               | 1.5   | 1.3   | 1.1  |
| P.T.                                     |       | 14.2' |      |

と減少、CRPは3+、膿尿も軽快してきて、3月1日まで、CS-1170を継続、糖尿病を基盤とした腎盂腎炎には有効と判定した。しかし本例はCS-1170投与中にプロトロンビン時間の著明な延長が観察された。CEZ使用中にもプロトロンビン時間は15.7秒と延長していたが、その時の肝機能はGOT 37, GPT 9, Al-p 61(13~50)と軽度障害されているのみで、その後、CS-1170投与中に数回検索した肝機能はすべて正常範囲内であった。CS-1170投与を開始後のプロトロンビン時間は10日目16.4秒、11日目18.9秒、14日目22.9秒、15日目22.7秒で、ここでビタミンK<sub>1</sub>を投与したところ、翌日は14.8秒に短縮した。その他の検査成績では、CS-1170投与前にBUN 89.2, Cr 3.0と腎機能障害があったが、CS-1170で特に悪化することなく、ただ血清カリウムが投与前の3.7から投与5日目、11日目に5.5, 5.6と高値を示していた。(Fig. 4)

症例7は74歳男性、胃癌の末期で腹水が貯留、黄疸も認められ、DICも発現してヘパリンを使用していた。52年3月に37℃台の発熱と20200の白血球増多があり、腹水の培養で*Klebsiella*を証明し、CS-1170 1gを約2時間かけて1日2回点滴し、3日目より平熱に復したが白血球数は4日目に19100、5日目に21100であり、3日目頃より出血傾向が増悪して、投与開始6日目に死亡した。CS-1170投与開始後の腹水の細菌学的検査は行っていない。本例はCS-1170投与後順調に解熱したが、白血球増多が持続

し、細菌学的なfollow upも行われていないので効果不明と考える。

### III. 考 察

本薬剤の*Bacteroides fragilis*に対する抗菌力は、CFXとほぼ同じか、あるいはわずかに劣る程度であった。今回の症例のなかに*Bacteroides fragilis*感染例はなかったが、CFXの臨床成績から類推すると、CS-1170も*Bacteroides fragilis*感染、あるいは*Bacteroides fragilis*と腸内細菌属の混合感染に対し検討に値する薬剤と考えられる。

本剤は腸内細菌属に対し、CFXより抗菌力がすぐれているので、*E. coli*の敗血症に1回500mg筋注や1回1gの点滴静注など少量投与を試みてみたが、十分な効果は得られず、結局1回2gの点滴で治癒せしめ得た(症例1)。この例の*E. coli*のCS-1170のMICは測定していないが、CEZには(卅)の感受性を示した。他の2例の*E. coli*の敗血症例にもやはり1回2g 1日2回の点滴で有効、あるいは著効であったため、*E. coli*敗血症に対しては少なくとも1日4g程度が必要と言えよう。

副作用として興味をひいたのは症例6のプロトロンビン時間の延長である。これにビタミンK<sub>1</sub>が有効であったことから、ビタミンK<sub>1</sub>の不足かK<sub>1</sub>の利用障害が推定されよう。1つの可能性として、CS-1170は*Bacteroides fragilis*を含めて広い抗菌スペクトラムを有し、これが肥

Fig. 4 No. 6 Y.M. 70y. female 52kg  
Acute pyelonephritis

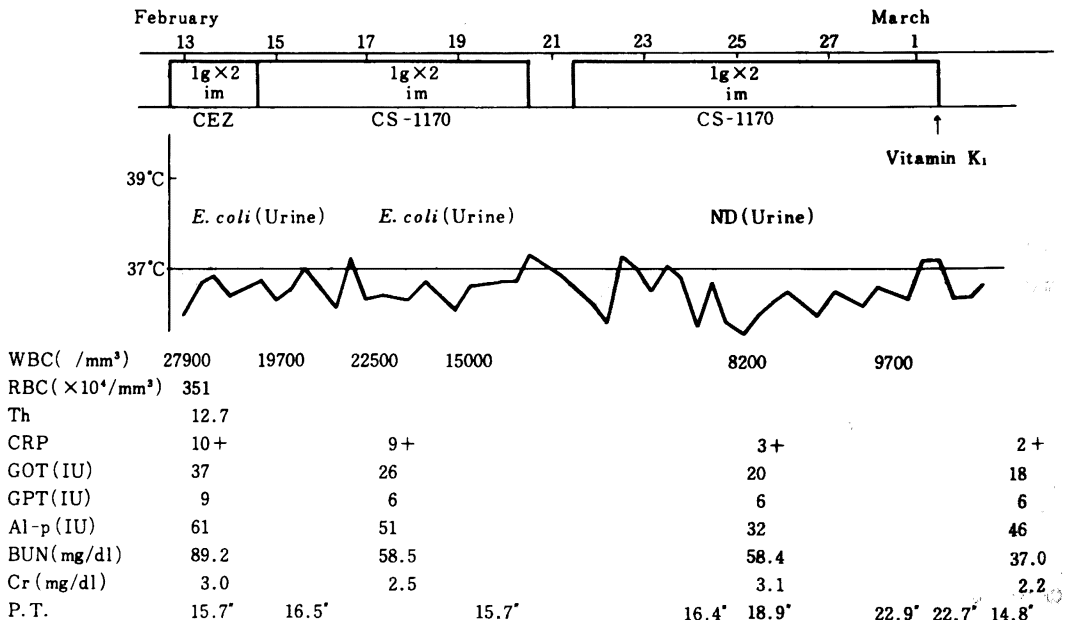


Table 2-(1) Hematological findings

| Case No. | HB (g/dl) |       | HT (%) |       | RBC ( $\times 10^4$ ) |       | Thrombocyte ( $\times 10^4$ ) |       |
|----------|-----------|-------|--------|-------|-----------------------|-------|-------------------------------|-------|
|          | before    | after | before | after | before                | after | before                        | after |
| 1        | 9.6       | 10.2  | 30.5   | 32.5  | 296                   | 322   | 19.8                          | 29.7  |
| 2        |           |       |        |       |                       |       | 1.6                           | 4.0   |
| 3        | 11.2      | 9.5   | 33.6   | 28.6  | 343                   | 296   | 22.8                          | 28.9  |
| 4        | 12.3      | 12.1  | 36.9   | 36.3  | 391                   | 390   | 26.1                          | 34.0  |
| 5        | 11.1      | 10.6  | 32.8   | 31.0  | 333                   | 320   |                               |       |
| 6        |           |       |        |       |                       |       | 12.7                          | —     |
| 7        | 12.0      |       | 36.3   |       | 422                   |       | 5.8                           | —     |

Table 2-(2) Hematological findings

| Case No. | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |       | Differential count of leukocyte (%) |       |        |       |        |       |        |       |        |       |        |       |
|----------|-------------------------|-------|-------------------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|          |                         |       | E                                   |       | B      |       | N-ST   |       | N-S    |       | L      |       | M      |       |
|          | before                  | after | before                              | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after |
| 1        | 14400                   | 8700  | 1.5                                 | 3.0   | 0.0    | 0.0   | 11.0   | 1.0   | 80.0   | 83.0  | 6.0    | 8.0   | 1.5    | 5.0   |
| 2        | 13700                   | 8100  | 0.0                                 | 0.0   | 0.0    | 0.5   | 1.0    | 3.0   | 95.0   | 79.5  | 4.0    | 12.0  | 0.0    | 5.0   |
| 3        | 11300                   | 5300  | 0.0                                 | 0.0   | 0.0    | 0.0   | 1.0    | 1.0   | 87.5   | 77.0  | 10.0   | 21.0  | 1.5    | 1.0   |
| 4        | 15200                   | 7800  | 1.0                                 | 1.0   | 0.0    | 1.0   | 2.0    | 3.0   | 86.0   | 81.0  | 8.0    | 10.0  | 2.0    | 4.0   |
| 5        | 9400                    | 5700  | 0.0                                 | 1.0   | 1.0    | 2.0   | 0.0    | 0.0   | 82.0   | 79.0  | 12.0   | 15.0  | 5.0    | 3.0   |
| 6        |                         |       | 0.0                                 | 1.0   | 0.0    | 0.0   | 5.0    | 2.0   | 92.0   | 72.5  | 1.5    | 17.0  | 1.5    | 7.5   |
| 7        | 20200                   |       |                                     |       |        |       |        |       |        |       |        |       |        |       |

汁中から腸管に排泄されて腸内菌叢を抑制した結果、ビタミンK<sub>1</sub>不足が招来されることが考えられる。この例は中等度以上の腎障害があり、腎からの薬物排泄障害を胆汁排泄で代償しようとしていれば、胆汁内にかなりの薬剤が移行した可能性が推定される。腸内菌叢と出血傾向の関係については、ネオマイシンで腸内菌叢を抑制しておく、ダイクマロールの抗凝固作用が増強することが報告されている<sup>1)</sup>。さらに症例7においては、DICをヘパリンでコントロールしていたが、出血傾向がCS-1170投与と時を同じうして悪化している。本例もBUNが高く、腎機能障害例であった。ただこの例での出血傾向の悪化を、CS-1170に帰すべき証拠は何も得られていない。

抗生物質による凝血障害としては、cephalosporinやpenicillinによる血小板凝集能の障害や<sup>23)</sup>、尿毒症例にCEZを使用した時のプロトロンビン時間の延長の記載がみられているので<sup>4)</sup>、これらの抗生物質を大量に投与する例や、腎機能障害例に使用する際には、凝血能の変動に注目して知見を追加する必要があると考える。その他、血液検査、腎・肝機能検査、電解質さらに尿所見につい

ては、本剤によると思われる異常は認められなかった。

#### IV. 結 語

1) CS-1170とCFXの*Bacteroides fragilis*に対するMICは、1.6 $\mu$ g/mlから100 $\mu$ g/ml以上に分布し、両剤とも約2/3株を12.5 $\mu$ g/mlの濃度で発育を阻止した。12.5 $\mu$ g/ml以上の高濃度では、CFXよりCS-1170が1段階程度抗菌活性が低かったが、全体として、*Bacteroides fragilis*に対しCS-1170はCFXと同程度の抗菌力を有すると解される。

2) *E. coli*の敗血症3例を含む7例に使用し、敗血症は1例著効、2例有効であった。尿路感染の2例は1例著効、1例有効であり、他の2例は効果判定不能であった。

1例にCS-1170投与中、著明なプロトロンビン時間の延長がみられ、ビタミンK<sub>1</sub>投与で改善した。このほかには、臨床検査上の異常は認められなかった。

Table 3 Liver and renal function

| Case No. | GOT (IU) |       | GPT (IU) |       | Al-p (K.K.I.U.) |       | BUN (mg/dl) |       | S-creatinine (mg/dl) |       |
|----------|----------|-------|----------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|----------------------|-------|
|          | before   | after | before   | after | before          | after | before      | after | before               | after |
| 1        | 48       | 17    | 44       | 11    | 75.0            | 47.0  | 22.6        | 11.6  | 1.5                  | 1.0   |
| 2        | 57       |       | 23       |       | 51.0            |       | 105.3       |       | 7.8                  |       |
| 3        | 16       | 16    | 0        | 2     | 23.0            | 25.0  | 42.8        | 21.5  | 1.5                  | 1.1   |
| 4        | 5        | 11    | 2        | 2     | 43.0            | 49.0  | 10.4        | 8.7   | 0.5                  | 0.5   |
| 5        |          |       |          |       |                 |       |             |       |                      |       |
| 6        | 37       | 18    | 9        | 6     | 61.0            | 46.0  | 89.2        | 37.0  | 3.0                  | 2.2   |
| 7        |          |       |          |       |                 |       | 64.2        |       |                      |       |

Table 4 Serum electrolyte findings

| Case No. | Serum electrolyte (mEq/ml) |       |        |       |        |       |
|----------|----------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|
|          | Na                         |       | K      |       | Cl     |       |
|          | before                     | after | before | after | before | after |
| 1        | 131.0                      | 139.0 | 4.5    | 3.8   | 101.0  | 105.0 |
| 2        | 144.0                      |       | 4.6    |       | 101.0  |       |
| 3        | 132.0                      | 138.0 | 4.8    | 4.9   | 95.0   | 100.0 |
| 4        | 133.0                      | 134.0 | 5.1    | 4.5   | 92.0   | 93.0  |
| 5        |                            |       |        |       |        |       |
| 6        | 126.0                      | 135.0 | 3.7    | 5.5   | 87.0   | 92.0  |
| 7        | 136.0                      |       | 4.3    |       | 104.0  |       |

Table 5 Urinary findings

| Case No. | Urine protein |       | Urine sugar |       | Urine-SG |       | Urine-pH |       | Sedimentation |       |        |       |          |       |         |       |
|----------|---------------|-------|-------------|-------|----------|-------|----------|-------|---------------|-------|--------|-------|----------|-------|---------|-------|
|          |               |       |             |       |          |       |          |       | RBC           |       | WBC    |       | Cylinder |       | Crystal |       |
|          | before        | after | before      | after | before   | after | before   | after | before        | after | before | after | before   | after | before  | after |
| 1        | +             | -     | -           | -     | 1.025    | 1.018 | 5.0      | 7.0   | +             | -     | ##     | +     | ±        | -     |         |       |
| 2        | ##            | +     | -           | +     | 1.022    | 1.013 | 6.0      | 7.0   | +             | +     | -      | ±     | -        | -     |         |       |
| 3        | ±             | -     | -           | ±     | 1.016    | 1.008 | 6.0      | 6.0   | +             | -     | #      | ±     | -        | -     | -       | -     |
| 4        | -             | ±     | #           | #     | 1.018    | 1.016 | 7.0      | 6.0   | +             | -     | +      | ##    | -        | -     | -       | -     |
| 5        | -             | -     | -           | -     | 1.009    | 1.009 | 6.0      | 6.0   | +             | -     | #      | -     | +        | +     | -       | -     |
| 6        | +             | -     | #           | +     | 1.024    | 1.021 |          |       | +             | +     | ##     | +     |          |       |         |       |
| 7        |               |       |             |       |          |       |          |       |               |       |        |       |          |       |         |       |

## 文 献

- 1) 真下啓明：化学療法の副現象—とくに非特異的腸障害について。日本の医学—1963, 2 : 480, 1963
- 2) BROWN, C. H. III ; W. BRADSHAW, E. A. NELSON, C. P. Jr. ALFREG & J. W. Jr. WILLIAMS : Defective

- platelet function following the administration of penicillin compounds. Blood 47 : 949~956, 1976
- 3) KHALELLI, M. & A. J. GIORGIO : Defective platelet function after cephalosporin administration. Blood 48 : 791, 1976

4) LERNER, P. L. & A. LUBIN : Coagulopathy with

Cefazolin in uremia. N. Engl. J. Med. 290 : 1324,  
1974

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATIONS ON CS-1170

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Antimicrobial activity of CS-1170 was determined on 42 strains of *Bacteroides fragilis*. It was found that 12.5  $\mu\text{g/ml}$  of the drug inhibited about two thirds of the strains.

Clinical evaluation of CS-1170 was performed on 7 elderly patients. Satisfactory response was obtained in 3 patients of *E. coli* septicemia and 2 patients of urinary tract infection, while efficacy was not determined in other 2 patients of urinary tract infection. Prothrombin time was prolonged during these treatment in a patient with impaired renal function.