

## CS-1170 の臨床的研究

伊藤 章・福島孝吉

横浜市立大学医学部第一内科学教室

神永 陽一郎

横浜市立大学病院中検細菌部

## I. 緒 言

CS-1170は、新しく開発された cephamycin 系抗生物質<sup>1)</sup>で、グラム陽性および陰性菌に対しすぐれた抗菌力を有しており、特にグラム陰性菌、耐性大腸菌を含む $\beta$ -lactamase 産生菌 indole (+) *Proteus*, *Serratia*にも抗菌力を有している<sup>2)</sup>。また、筋注・静注により高い血中濃度が得られ、生体内で代謝をうけずに活性型のまま尿中に高率に排泄され、一般毒性もきわめて弱く腎毒性もセファロチン程度と考えられている。

今回、こういう特長を有する本剤を、臨床上用いる機会を得たので、特に臨床面を中心に検討した成績について報告する。

## II. 研究 方法

## 1. 試験管内抗菌力

臨床分離 *Klebsiella* 10株, *E. coli* 10株について、Cefazolin(CEZ), CS-1170について、化学療法学会標準法<sup>3)</sup>により MIC を測定した。接種菌量は $10^8$ /ml のみにて行った。

## 2. 臨床的検討

当内科入院中の内科領域諸感染症患者に本剤を投与し、可能な限り、原因菌検索を行い、臨床効果、細菌学的効果について検討した。

細菌学的効果は、菌量、菌の消失の有無などにより減少、消失、菌交代、不変、不明に判定し、臨床効果は、発熱、白血球数、好中球%, CRP, 血沈、臨床症状、胸部レントゲン所見、尿所見、細菌培養などにより、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

また、本剤投与によって生じる副作用の有無について

も検討し、臨床検査値の異常の有無についても、本剤投与前後に可能なかぎり検査した。

## III. 研究 成績

## 1. 試験管内抗菌力

*E. coli*は CEZ に対しては $1.56\mu\text{g/ml}$ ~ $100\mu\text{g/ml}$  以上の間に分布していたが、CS-1170に対しては $1.56$ ~ $12.5\mu\text{g/ml}$  の間に分布し、CEZ に対し $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は CS-1170に対しては $12.5\mu\text{g/ml}$  であった。

*Klebsiella* 10株については CEZ に対しては、 $3.13$ ~ $100\mu\text{g/ml}$  以上に分布がみられたが、CS-1170に対しては $0.78$ ~ $100\mu\text{g/ml}$  以上の間に分布し、やや低い MIC に傾いており $50\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した株は、CEZ に対し3株みられていたのに CS-1170では1株のみであった (Table 1)。

## 2. 臨床成績

対象疾患は、敗血症3例、気管支拡張症2例、慢性尿路感染症1例計6例で、年齢は16歳~79歳で、男女各3例ずつである。敗血症3例、慢性尿路感染症1例はいずれも重篤な基礎疾患を有しており、それらは血液疾患3例、心不全1例である。

投与量は、1回1g4例、1回2g2例で、1日量は1g, 2g, 4g, 各2例ずつであった。3例が点滴で、3例が静注にて投与し、投与期間は、発疹のため1回投与のみで中止したのが1例あるが、3日から22日間投与し、平均投与日数は8.3日、平均投与量は $21.7\text{g}$  であった。

検出菌としては、1例では、検索が行われなかったが、他の5例では、2例より緑膿菌が、1例よりは *Enterobacter* と *Acinetobacter* が検出されたが他の2例では、

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

Organisms	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									Total
		$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$	
<i>E. coli</i>	CEZ			1	1	4	2	1		1	10
	CS-1170			5	2	2	1				
<i>Klebsiella</i>	CEZ				3	3	1		1	2	10
	CS-1170		1	3	3	1		1		1	

plate dilution method  $10^8$ /ml

頻回の検索にもかかわらず菌は検出されなかった。

細菌学的には、2例が不変で、他の4例では、効果不明であった。

臨床効果は、慢性尿路感染症が、菌は不変であったが、臨床的には著効で、敗血症3例中1例で有効、1例無効、他の1例では副作用のため投与継続できなかったため判定不能であった (Table 2)。

副作用として、1例で発疹が認められたため、1回2g点滴投与のみで中止した。しかし、この症例は、投与前ABPCおよびMCIPCで発疹が生じたため、CEZ投与に変更したところ発疹変わらず、CS-1170皮内反応では陰性であったが、本剤投与によっても発疹は不変であったため、新規に生じたものとは考えにくくABPC+MCIPCで生じた発疹の継続であると考えたが、一応中止した。

臨床検査値では、投与前にすでに異常値を示している、本剤投与後もなお異常値を示していた例はみられるが、本剤投与により明らかに異常値を示した例はない (Table 3)。

症例を示す。

症例4 I. S. 79歳男 慢性腎盂腎炎 (基礎疾患 心不全) (Fig.1)

昭和52年5月頃より、胸部のしめつけられる感じを訴え、また血圧も高いため高血圧として治療中、浮腫、起坐呼吸、喘鳴を来し呼吸性アルカローシスの状態となり入院。

入院時白血球数15400、体温37.8℃、CRP 5 (+)、尿蛋白66 mg/dl、尿培養にて *Pseudomonas aeruginosa* 10<sup>6</sup>/ml検出、以前より尿所見あるため本剤投与したところ、下熱、白血球正常化、尿所見改善がみられた。なお副作用は特になくGOT、GPT、Al-p、BUN、Creatinineも本剤投与による異常値はみられなかった。

細菌学的には不変、臨床的には著効と判定した。

#### IV. 考 按

CS-1170は、新しいcephamycin系の抗生物質で、特にグラム陰性菌に対していままでのセファロスポリン系抗生剤より強い抗菌力を有し、*Serratia* や indole(+) *Proteus* にも抗菌力を有している。

こういった特長が、臨床上はつきりすることができればと思ひ、本剤を臨床的に用いたが、適当な症例にぶつからず、これらの特徴を具体化できる症例は得られなかった。

しかし、MICでは株数は少なかったが、*E.coli*、*Klebsiella*ともCS-1170の方がCEZより高度耐性菌は少ない傾向がうかがわれた。

臨床的には、重篤な基礎疾患を有する症例が多かったため5例中2例で著効、有効を示したにすぎず、新薬シ

Table 2 Clinical results of CS-1170

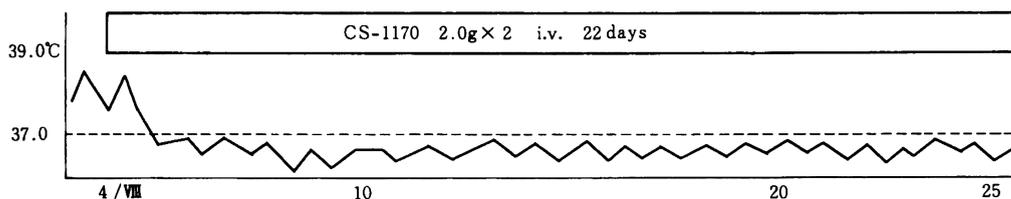
Case	Name Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dose and administration			Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
			Daily dose (g)	Days, Route	Total dose (g)					
1	T. S. 16 F	Sepsis (Aplastic anemia)	1.0X 2	7, di	14	Urine (-) Blood (-)	Unknown	-	-	Fever unchanged
2	N. A. 35 F	Sepsis (CML aggravated)	2.0X 2	1/2, di	2	Urine (-) Blood (-)	Unknown	Unknown	-	Intracutaneous reaction (-), ABPC, MCIPC → rash, CEZ → rash CS-1170 → rash
3	S. S. 63 M	Sepsis (AML)	1.0X 2	5, di	10	Blood (-) Throat swab ( <i>Ent. aerogenes</i> ( <i>Acinet. anitratus</i> ))	Unknown	+	-	Fever ↓
4	I. S. 79 M	Chronic pyelonephritis (Cardiac insufficiency)	2.0X 2	22, iv	88	Urine <i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> <i>Ps. aeruginosa</i> <10 <sup>5</sup> Citrobacter >10 <sup>5</sup>	Unchanged	#	-	WBC 15400 → 6400 Fever ↓ Urinary findings improved
5	S. K. 59 M	Bronchiectasia	1.0X 1	13, iv	13	<i>Ps. aeruginosa</i> (#) <i>St. epidermidis</i>	Unchanged	±	-	Sputum ↓ Greenish → Whity
6	K. T. 73 F	Bronchiectasia	1.0X 1	3, iv	3	Not detected	Unknown	-	-	

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CS-1170

	WBC (/mm <sup>3</sup> )		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		GOT (mIU/ml)		GPT (mIU/ml)		Al-p (mIU/ml)		BUN (mg/dl)		Creat.(mg/dl)		Albumin urea	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	1800	2400	203	189	99	85	187	136	350		(12)	14	(0.5)	0.4	-	-
2	2200	(12800)	320	(304)	20		9		71	59	8	5	0.8	0.8	11	
3	900		352		22		47		115		33		1.0		-	
4	15400	(6400)	405	(385)	37	(27)	7	(20)	100	(105)	25	(13)	1.7	(1.4)	66	(-)
5	6700	6900	460	461	22	23	15	19	69		16	11	1.0	1.1	-	-
6	8300		370			26		10		105		9		0.7	-	
N					10-28		3-24		24-88		6-18		0.5-1.2		-	

B : before A : after ( ) during administration N : normal range

Fig. 1 I.S. 79y. m, Chronic pyelonephritis+Cardiac insufficiency



WBC	15400	7500	6400
Neut. %	84	66	
CRP	5 +		2 +
BSG	46	52	103
Urine protein	66mg/dl	-	-
Weisse	8-10/	1/	1/
Cult.	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>4</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> <10 <sup>5</sup> <i>Citrobacter</i> >10 <sup>5</sup>	
GOT	37	33	27
GPT	7	17	20
Al-p	100		105
BUN	25	13	13
Creat.	1.7		1.4

ンポジウム<sup>4)</sup>での全国集計で示された基礎疾患ありの症例の有効率76.4%, 基礎疾患なしの症例の有効率89.7%に比べてもかなり低い有効率となっている。

これは、基礎疾患が重篤であったことも一因であろうし、今回のわれわれの症例数が少ない点も一因であろう。

症例を選んで用いれば、この薬剤の特徴が生かされ、有用な抗生剤となりうるであろう。

V. 結 語

新しい cephamycin 系抗生物質を臨床的に用いたごとき成績がえられた。

1. *E.coli*, *Klebsiella* とも CEZ より CS-1170のほうが高耐性菌が少ない。

2. 重篤な基礎疾患を有する症例が多かったためか、臨床的には5例中2例で著効、有効を示しただけであった。

3. 本剤によるとは断定できないが、発疹が1例にみられた。

4. 臨床検査値では、本剤によると思われる異常値はみられなかった。

5. 症例を選んで用いれば、今後有用な抗生物質となりうるであろう。

本論文の要旨は、CS-1170研究会および第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において発表した。

## 文 献

- 1) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 $\alpha$ -substituted cephalosporins. V. Novel oxydation procedure for synthesis of 7 $\alpha$ -methoxycephalosporins and 6 $\alpha$ -methoxypenicillins. J. Antibiotics 29 : 969-972, 1976
- 2) NAKAO, H. ; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA ; A new semisynthetic cephalosporin, 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
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法委員会改訂について。Chemotherapy 22 : 1126-1128, 1974
- 4) 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

AKIRA ITO and KOHKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA

Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

CS-1170, a new derivative of cephamycin, was used clinically and the following results were obtained:

- 1) As compared with cefazolin (CEZ), fewer strains of clinically isolated *E. coli* and *Klebsiella* were resistant to CS-1170.
- 2) Favorable responses were observed only in two of the five clinical cases, probably due to the advanced stages of the underlying diseases in the patients.
- 3) Rash was observed in one case, although not determinable as the side effect of CS-1170.
- 4) No abnormal value attributable to CS-1170 was found in clinical examinations.
- 5) CS-1170 would be a clinically useful antibiotic agent if used selectively for appropriate cases.