

CS-1170 に関する研究

——家兎における腎毒性と臨床効果——

武田 元・庭山昌俊・岩永守登

蒲沢知子・田中 容・木下康民

新潟大学医学部第二内科学教室

CS-1170 は三共株式会社中央研究所で開発された新しいcephamycin系抗生物質である。その特徴は β -lactamaseに対する抵抗が強く、従来のcephalosporin系抗生物質が無効であるインドール陽性*Proteus*, *Serratia*, *Bacteroides fragilis* に対してもかなりの抗菌力を持ち、動物における腎毒性がきわめて弱いことである。

われわれはCS-1170の1)家兎における腎毒性、2)臨床効果、3)副作用について検討したので報告する。

I. 家兎における腎毒性

1) CS-1170, Cephalothin(CET), Cefazolin(CEZ)の腎毒性の比較：体重約2.5kgの家兎3羽を1群として、CS-1170, CET, CEZのおのおの1g/kg/日を5%ブドウ糖液25~30mlに溶解し、5日間連日静注した。連日、体重測定と蓄尿を行い、蛋白尿と血尿の有無を調べた。注射開始前、開始5日後に耳動、静脈より採血し、血清クレアチニンを測定した。5日後の採血の後、家兎を屠殺し、両側の腎臓を摘出し、HE, PAS染色を施し、腎組織像をみた。

まず、体重変動をみると、Fig. 1上段のごとく、CS-1170静注群では1羽に増加し、2羽にほとんど変動を認めなかった。CET静注群では1羽に増加し、1羽にほとんど変動なく、1羽に減少を認めた。CEZ静注群では1羽にほとんど変動なく、2羽に減少を認めた。

蛋白尿はFig. 1の2段目のごとくで、CS-1170静注群とCET静注群ではほとんど出現せず、出現しても+であった。CEZ静注群では2日後より++を示す家兎もいた。

血尿はFig. 1の3段目のごとくで、3群ともにほとんど出現をみなかった。

血清クレアチニン値はFig. 1最下段のごとくで、CS-1170静注群とCET静注群ではほとんど上昇を認めなかったが、CEZ静注群では2羽に明らかな上昇をみた。

腎組織像はCS-1170静注群で1羽にごく軽度の尿管上皮細胞の空胞変性を認めたが、他の2羽ではほとんど異常を認めなかった(Fig. 2)。CET静注群でもほとんど傷害を認めなかった(Fig. 3)。CEZ静注群では、血清クレアチニンの上昇した2羽で尿管上皮細胞の空胞変性が著しく、壊死に陥っているところもみられ、尿管

腫に尿管柱を容れていた(Fig. 4)。しかし、血清クレアチニンのほとんど上昇しなかった1羽では、その傷害は軽度であった。

この実験成績から、CEZがCS-1170やCETよりも腎毒性の強いことが明らかとなった。しかし、CS-1170とCETの腎毒性の強弱は明らかにできなかったため、両薬剤の投与量と投与期間を増して実験を行った。

2) CS-1170とCETの腎毒性の比較：体重2.1から2.25kgの家兎3羽を1群として、CS-1170とCETのおのおの2g/kg/日を5%ブドウ糖液30mlに溶解して、10日間連日静注した。採血は実験開始前、開始5、10日後に行った。

体重はFig. 5上段のごとく、CS-1170, CET静注群ともに1羽に明らかな減少を認めたが、他の2羽は増加するか、またはほとんど不変であった。

蛋白尿はFig. 5の2段目のごとくで、CS-1170静注群で実験後半に(++)を示す家兎もいたが、ほとんど(+)以下であった。CET静注群では1羽で時々(+)の蛋白を認めたが、その他は(-)であった。血尿は両群ともにみられなかった。

血清クレアチニン値はFig. 5の最下段のごとくで、CET静注群の1羽に軽度の上昇を認めた。他は両群ともにほとんど上昇を認めなかった。

腎組織像では、CET静注群は主として尿管上皮細胞の萎縮を認める家兎もいたが、CS-1170静注群はほとんど傷害をみなかった。

以上の実験成績より、CS-1170の腎毒性はCEZよりも明らかに低いことが判明した。CETとの比較では、CS-1170 2g/kg静注群における蛋白尿の出現がCET静注群よりも多かったが、血清クレアチニン値、腎組織像からCETよりも腎毒性が若干弱い、またはほぼ同等であろうと考えた。

II. 臨床効果

われわれは肺炎17例、マイコプラズマ肺炎7例、肺膿瘍1例、膿胸1例、慢性気管支炎1例、胆のう炎3例、腎盂腎炎3例の計33例にCS-1170を投与した。その概略はTable 1に示した。

治療効果は、自覚症状および他覚症状2面の改善を目

Fig. 1 Nephrotoxicity of CS-1170, CET and CEZ in rabbits

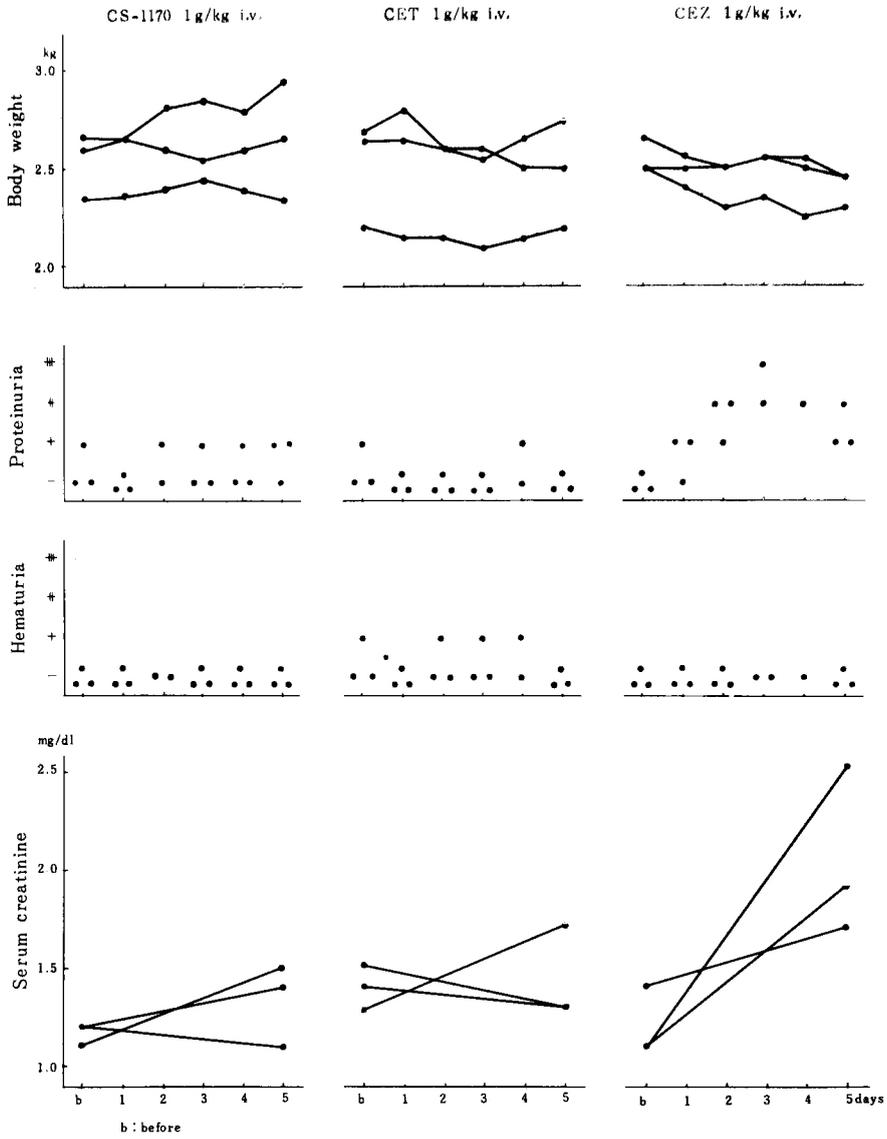


Fig. 2 Photomicrograph of a kidney from a rabbit which was injected intravenously CS-1170 (1g/kg/day) for 5 days



Fig. 3 Photomicrograph of a kidney from a rabbit which was injected intravenously cephalothin (1g/kg/day) for 5 days

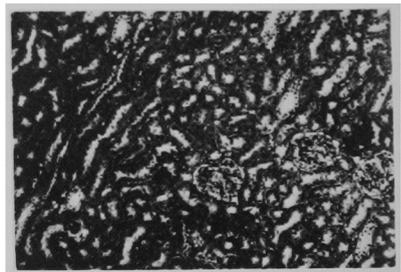


Fig. 4 Photomicrograph of a kidney from a rabbit which was injected intravenously cefazolin (1 g/kg/day) for 5 days.

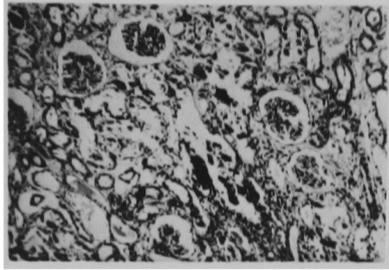


Fig. 5 Nephrotoxicity of CS-1170 and CET in rabbits

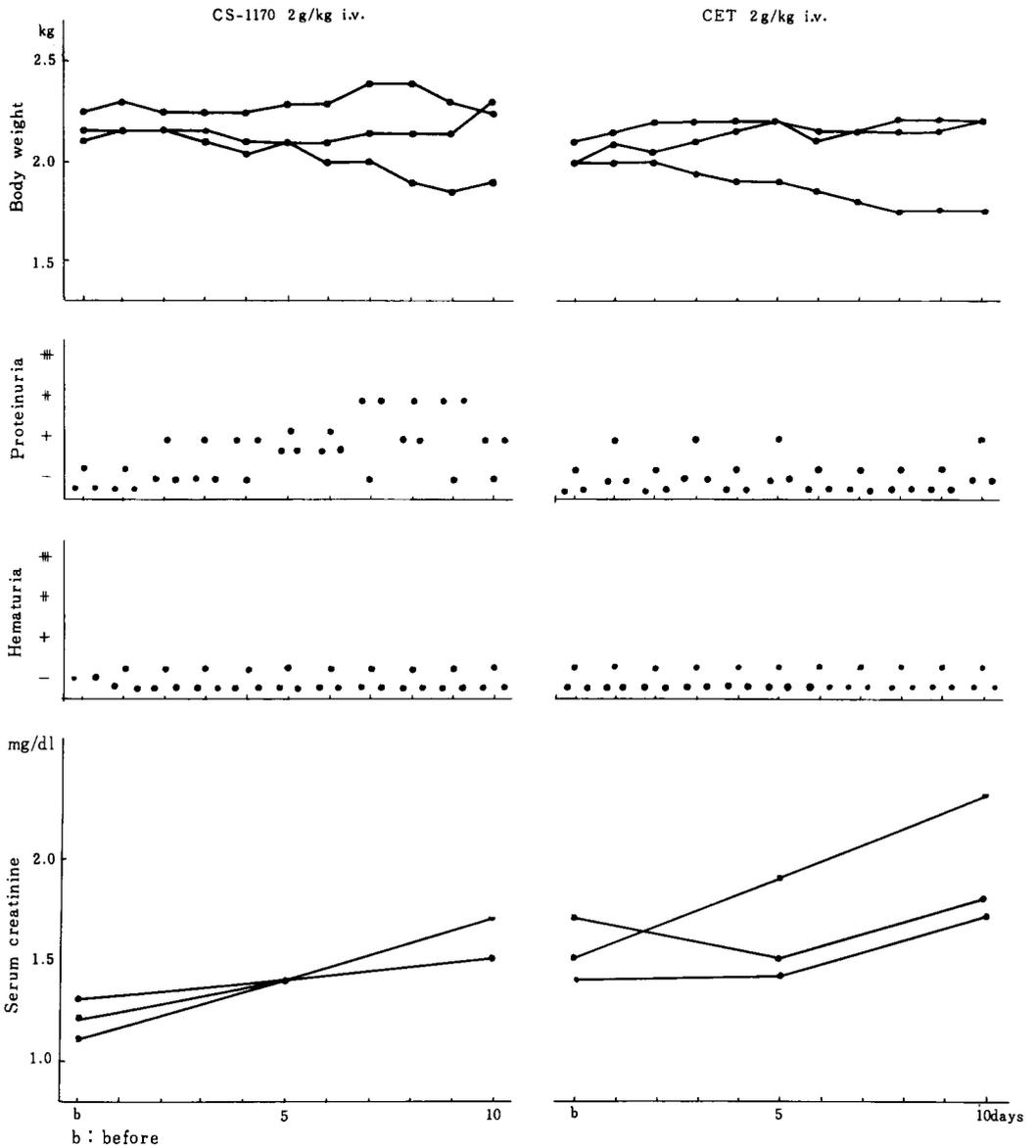


Table 1 Clinical data and results of treatment of 33 patients with CS-1170

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	Daily dosage	Route	Duration (days)	Clinical result	Underlying disease
1	35	F	51.5	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	11	Cure	—
2	49	M	57	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	12	Improvement	—
3	40	M	40	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	13	Improvement	—
4	24	F	47	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	11	Cure	—
5	30	F	42	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	11	Cure	—
6	43	F	52	Pneumonia	Normal flora	2g×2	d.i.	18	Cure	—
7	62	M	44	Pneumonia		2g×2	d.i.	15	Cure	—
8	57	M	46	Pneumonia	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2g×2	d.i.	32	Cure	—
9	60	M	52	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	16	Cure	—
10	70	M	61	Pneumonia		1g×2	i.v.	14	Cure	—
11	49	F	39	Pneumonia	Normal flora	1g×2	i.v.	11	Cure	—
12	56	F	40	Pneumonia	<i>Ps.aeruginosa</i>	1g×2 1g×1	d.i.	14 9	Cure	—
13	48	M	58	Pneumonia	Normal flora	1g×1 1g×1	d.i. i.m.	22	Cure	—
14	55	M	48.5	Pneumonia	<i>Ps.aeruginosa</i>	2g×2	i.m.	34	Cure	Acute dilation of the stomach
15	58	F	50	Pneumonia	<i>Strept. faecalis</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	1g×2	i.m.	25	Cure	Sarcoidosis Diabetes mellitus
16	71	M	36.6	Pneumonia	<i>Ps.aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	2g×3	d.i.	102	Cure	Honeycomb-lung
17	63	F	21.8	Pneumonia	<i>Candida albicans</i>	2g×2 1g×1	d.i. i.m.	19	Failure	Honeycomb-lung
18	52	M	50.5	Mycoplasmal pneumonia		1g×2	i.v.	8	Failure	—
19	16	F	47	Mycoplasmal pneumonia		2g×3 2g×2	d.i. d.i.	14 7	Cure	—
20	14	F	55	Mycoplasmal pneumonia		0.5g×2	i.m.	9	Cure	—
21	70	M	56	Mycoplasmal pneumonia		1g×2 1g×3	i.v. i.v.	2 10	Failure	—
22	46	M	54	Mycoplasmal pneumonia		1g×2	i.v.	29	Cure	—
23	44	M	64	Mycoplasmal pneumonia		1g×2	i.m. d.i.	15	Cure	—
24	58	M	50	Mycoplasmal pneumonia		1g×2	i.v.	10	Cure	—
25	32	M	51	Lung abscess	Normal flora	1g×2	i.v.	13	Cure	—
26	71	M	59	Thoracic empyema	(Obligate) Gram negative bacilli	2g×3	d.i.	39	?	—
27	43	M	52	Chronic bronchitis	Gram negative bacilli <i>Strept. pneumoniae</i>	2g×2	d.i.	30	Improvement	—
28	35	M	69	Cholecystitis		2g×2 2g×1	d.i. d.i.	8 3	Improvement	Cholelithiasis
29	51	F	50	Cholecystitis		2g×2	d.i.	13	Improvement	Hepatoma
30	59	M	48	Cholecystitis		1g×2	i.m.	14	Improvement	—
31	55	F	37.5	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	0.5g×2	i.m.	6	Improvement	Parkinsonism
32	46	F	51	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i>	1g×1 0.5g×1	d.i. i.m.	9	Cure	—
33	56	F	46	Acute pyelonephritis	<i>E.coli</i>	0.5g×2	i.m.	9	Cure	—

標に判定した。まず、17例の肺炎のうち、基礎疾患を持たない13例(症例1~13)はほとんど1日2gの投与量で治癒した。平均投与日数は16日であった。症例2と3の結果が改善となっているが、途中で経口剤に変更され、治癒している。喀痰培養では *Enterobacter aerogenes* と *Pseudomonas aeruginosa* がおのおの1例に分離されていたが、他の11例では起因菌と思われる細菌が分離されなかった。しかし、いずれの症例もマイコプラズマ血清CF抗体価の有意の上昇を認めなかった。

なんらかの基礎疾患を持つ肺炎の4例(症例14~17)のうち3例は治療に成功したが、投与期間は25~102日間と長く、症例15は Doxycycline 200mg/日を併用されていた。治療に失敗した1例(症例17)は蜂窩肺があり、気道感染を繰り返していた症例で、喀痰培養で *Candida albicans* が常に分離されていた。

マイコプラズマ肺炎の7例(症例18~24)にCS-1170を投与したが、これらは肺炎患者の全例にマイコプラズマ血清CF抗体価を測定し、治療終了後にマイコプラズマ肺炎と診断された症例である。7例中5例が治癒しているが、これは *Mycoplasma pneumoniae* に対してCS-1170が効力を持つということではなくて、自然治癒によるものと考えられる。その根拠として、CS-1170による治療に失敗した症例18は Erythromycin, 症例21は Dibekacin に変更して治癒している点があげられる。

その他の呼吸器系感染症として、肺膿瘍、膿胸、慢性気管支炎のおおの1例にCS-1170を投与した。症例25の肺膿瘍では、CS-1170 1日2g, 13日間の静注で空洞が消失し、著効を示した。症例26の膿胸の症例では Tobramycin 180mg/日が併用されており、CS-1170の効果判定はできなかった。症例27は4年ほど前より気道感染症状を繰り返している慢性気管支炎の患者で、CS-1170 1日4g, 30日間の投与で自覚症状の改善をみた。

胆のう炎の3例(症例28~30)では、CS-1170 1日2~4g, 11~14日間の投与でいずれも自覚症状の改善をみたが、起因菌は不明であった。

腎盂腎炎の3例(症例31~33)では、CS-1170 1日1~1.5g, 6~9日間の投与で自覚症状と細菌尿の消失をみた。起因菌は *Klebsiella* 1例, *E. coli* 2例であった。

III. 副作用

CS-1170を投与した33例について、治療前後の尿所見、末梢血液所見、肝機能、BUN、血清クレアチニン値を比較し、治療中の発疹の出現の有無を調べた。その成績は Table 2, 3 に示した。

蛋白尿と血尿について治療前後で比較してみると、ほとんどが治療終了後に陰性で、陽性例は必ず投与前にも陽性であった。

赤血球数とヘモグロビン値の比較では、明らかな貧血を来した症例はみあたらなかった。

白血球数はほとんど治療終了後に減少していたが、異常な減少は1例もなく、顆粒球減少症はみられなかった。

治療終了後の好酸球増多は4例にみられたが、14%以下の値で、そのほとんどは感染症回復期の増多であると思われる。好酸球増多を示した症例の中で、発疹などのアレルギー症状を示した例はなかった。

血小板数は、治療前後に調べた症例は9例しかなかったが、異常な減少を認めなかった。

治療中に発疹が出現したのは、症例21のマイコプラズマ肺炎の1例のみで、Indomethacin が併用されており、CS-1170によるものと断定できなかった。

GOT, GPTの明らかな上昇は症例3と29の2例にみられた。症例3ではCS-1170の投与中止によりすみやかに正常値に復した。症例29は肝癌に胆のう炎を合併した例で、おそらく、基礎疾患によるものであろうと考えられる。

Alkaline phosphataseの明らかな上昇をみたのは上記の症例29のみであった。

血清ビリルビンは、治療終了直後に測定された症例は1/3に過ぎなかったが、異常値を示さなかった。

BUN、血清クレアチニン値では上昇を認めた症例はなかった。

クームス試験は5例について実施したが、いずれも異常は認められなかった。

IV. 考 按

母核の7位にメトキシ基を有する cephamycin には、現在のところ Cefoxitin と CS-1170 がある。これらの抗菌スペクトラムは従来の cephalosporin 系抗生物質に比べ広く、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Bacteroides* にも抗菌力を有する¹²⁾。また、 β -lactamase に対する抵抗力も強く³⁾、CS-1170の方がより強化されている²⁾。

このように、CS-1170は抗菌力の上で優れた抗生物質であるが、さらに、われわれの家兎における実験のごとく、腎毒性がきわめて低く、有用性の高い抗生物質であろうと推定された。

われわれは肺炎17例、マイコプラズマ肺炎7例、その他の呼吸器系感染症3例、胆のう炎3例、腎盂腎炎3例の計33例にCS-1170を投与したが、マイコプラズマ肺炎の7例を除いた26例中24例で臨床的治癒が改善を認め、有効率は92%という高い値を示した。

また、従来の cephalosporin 系抗生物質の主な副作用として、Cephaloridine (CER) による腎障害⁹⁾、CET による溶血性貧血⁵⁾や血小板減少⁶⁾などが報告されているが、CS-1170を投与された33例のうち、明らかにこの薬剤が

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of CS-1170

Case No.	Proteinuria		Hematuria		RBC ($\times 10^4/mm^3$)		Hb(g/dl)		WBC(/ mm^3)		Eosinophile (%)		Thrombocyte ($\times 10^4/mm^3$)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	-	-	-	-	360	350	11.5	12.2	5,300	5,200	28	9	18.1	
2	#	-	-	-	437	463	14.5	13.3	6,000	5,200	0	5	43.8	
3	-	-	-	-	498	501	15.1	14.3	5,800	7,000	2	3	28.2	20.2
4	-	-	-	-	482	423	13.8	13.2	10,200	6,200	3	14		15.3
5	-	-	-	-	369	386	12.3	11.9	10,300	3,900	1	3		27.8
6	-	-	-	-	415	396	13.3	12.7	19,900	4,600	0	4		
7	-	-	-	-	380	336	12.8	11.4	5,600	4,300	1	9		
8	-	-	-	-	296	352	9.8	12.0	9,900	4,700	0	0	40.0	
9	+	-	#	-	378	389	84%	81%	14,800	4,500	0	0	14.1	29.3
10	-	-	-	-	418		85%		17,000	7,800	1	5	21.5	
11	-	-	-	-	381		73%		7,500	6,200	1	4	34.2	
12	-	-	#	+	469	456	13.0	12.3	16,600	7,500	1	8	28.7	30.4
13	-	-	-	-	542	441	18.0	14.1	12,900	6,800	1	8	29.9	18.6
14	+	-	-	-	564	494	15.5	13.4	22,400	10,600	0	10	23.0	
15	-	-	-	-	375	482	12.0		11,750	11,800	0	1	12.0	
16	-	-	-	-	416	360	11.4	10.7	13,400	8,200	1	0		
17	-	-	-	-	392		11.6		8,000		4		38.0	
18	-	-	-	-	484		91%		6,500	10,400	0	1	16.6	
19	-	-	-	-	425	415	12.0	11.5	3,300	4,900	3	6		
20	-	-	-	-	410		82%		8,100		0		23.5	
21	+	-	-	-	416	370	13.5	13.0	5,900	8,900	0	1	21.2	29.9
22	-	-	-	-	425	471	13.4	13.1	7,700	6,100	3	4	31.5	22.3
23	-	-	-	-	472	471	15.2	15.0	5,300	5,400	2	2	22.9	
24	-	-	-	-	413	395	12.4	12.0	5,400	6,300	9	1	15.9	16.6
25	-	-	-	-	450	469	14.9	15.2	5,500	5,200	5	12	25.8	23.9
26	-	-	+	-	374		10.7		18,500		0			
27	-	-	-	-	521	491	15.8	14.2	8,300	4,300	2	1		
28	-	-	-	-	480	477	15.0	14.8	16,500	7,200	0	2	21.4	
29	-	-	#	+	398	413	13.1	12.5	9,700	16,100	9	4	26.9	
30	-	-	-	-	476		14.2		6,100		2		16.0	
31	-	-	-	-	469	526	12.8	14.3	12,100	6,600	0	0	21.0	20.0
32	+	-	-	-	442	412	13.0	11.4	11,700	6,300	0	2		
33	-	-	-	-	449	464			5,700	7,900	0	1		

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

Case No.	Rash		S-GOT		S-GPT		Al-p		S-Bilirubin (mg/dl)		BUN(mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	before	during	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	-	-	13	11	7	13	4.5		0.8		18	14	1.1	1.0
2	-	-	20	15	13	15	5.3	8.6	0.8	0.6	27	16	1.5	1.1
3	-	-	11	50	13	90	10.4		0.5	0.6	13	13	1.4	1.5
4	-	-	11	18	9	21	4.7	5.6	0.5	0.5	12	10	1.0	1.1
5	-	-	13	13	13	10	5.6	5.3		0.6	9	11	1.0	1.0
6	-	-	11	19	13	17	59	31	2.1		20	10	0.7	0.8
7	-	-	17	20	8	19	18	20	2.6		37	26	1.1	1.3
8	-	-	39	22	25	16	22	28			13		0.8	
9	-	-	19	17	20	11	7.6	8.3			26	17	1.8	1.1
10	-	-	26		17		9.2				15		0.8	
11	-	-	26		9		8.3				16		1.1	
12	-	-	11	18	5	12	6.7	7.5	0.4		11	12	1.0	0.8
13	-	-	16	24	8	25	5.5	6.7	0.6	0.6	10	11		
14	-	-	21		13		8.3		1.8		82		3.8	
15	-	-	12	18	16	29	6.8	5.2	0.4	0.6	19		0.7	0.8
16	-	-	46	14	17	12	8.5	5.9	0.2	0.3	11	7	1.0	1.4
17	-	-	15		12		5.9				9		0.8	
18	-	-	34	34	28	11	11.0	13.6	0.7		18		1.2	
19	-	-	34		19		41				8		0.7	
20	-	-	15		17		11.3				10		0.7	
21	-	+	24		17		6.5				24	23	2.3	1.4
22	-	-	24	23	24	18	6.8	5.4	0.6		14		1.2	
23	-	-	17	10	17	11	6.7	6.3	0.6		11	11		
24	-	-	18	22	18	24	4.2		0.6		19		1.2	
25	-	-	27	33	24	37	4.8	4.6			13	10	1.0	1.0
26	-	-	26		22		29				14		0.8	
27	-	-	14	27	9	9	30	18			15	8	1.2	0.8
28	-	-	17	20	17	23	6.0	6.8	0.5		11	13		
29	-	-	27	79	23	111	16.5	32.9	0.6		8			
30	-	-	68		80		41.3	13.5	3.9	1.0	16		1.1	
31	-	-	20	22	19	21	7.1	8.0	0.6	0.7	11	10	1.0	0.8
32	-	-	16	12	14	10	8.5	7.1	0.6	0.5	9	10	0.8	0.8
33	-	-	12	14	12	8	6.0	6.0	0.7	0.6	10	10	0.9	0.7

関与していると思われる検査値の異常は、GOT, GPTの上昇した1例のみで、発疹などのアレルギー症状も、CS-1170が原因であると断定できる症例はなかった。

このようにして、基礎的データによるCS-1170の優秀性が臨床成績によって裏づけられ、きわめて有用性の高い抗生物質であることが実証された。

V. 結 語

われわれはCS-1170の1)家兎における腎毒性、2)臨床効果、3)副作用について検討し、次の成績を得た。

1. CS-1170の家兎における腎毒性はCEZよりは低く、CETよりも若干弱いか、または、ほぼ同等の成績を得た。

2. CS-1170を肺炎17例、その他の呼吸器感染症3例、胆のう炎3例、腎盂腎炎3例の計26例に投与し、92%の有効率を得た。

3. 上記の症例にマイコプラズマ肺炎の7例を加えた33例にCS-1170を投与したが、重篤な副作用は全く認められず、CS-1170が明らかに関与していると思われる検査値の異常を示した症例はGOT, GPTの上昇を認めた1例のみであった。

稿を終るにあたり、臨床効果の検討について、新潟県立津川病院 渡部信、川島士郎、新潟労災病院 貝沼知男、

水原郷病院 山作房之輔 鈴木康稔、厚生連中央総合病院 高頭正長 岩田文英、新潟臨港総合病院 吉田良二 広野耕一 星野昭夫の諸先生方の多大なるご協力をいただきました。深甚の謝意を述べます。

文 献

- 1) WASHINGTON II, J. A. : The *in vitro* spectrum of the cephalosporins. Mayo. Clin. Proc. 51 : 237-250, 1976
- 2) 真下啓明 : 感染症および化学療法. 日本医事新報 No.2806 : 6-13, 1978
- 3) ONISHI, H. R. ; D. R. DAOUST, S. B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Resistance to beta-lactamase inactivation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5 : 38-48, 1974
- 4) FORD, R. O. : Cephaloridine and the kidney. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Proc. 6th. Int. Congr. Chemother. , Tokyo, 1 : 597-604, 1969
- 5) GRALNICK, H. R. ; M. MCGINNIS, W. ELTON & P. MCCURDY : Hemolytic anemia associated with cephalothin. JAMA 217 : 1193-1197, 1971
- 6) GRALNICK, H. R. : Thrombocytopenia with sodium cephalothin therapy. Arc. Int. Med. 77 : 401-404, 1972

NEPHROTOXICITY IN RABBITS AND THERAPEUTIC EFFICACY

HAJIME TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA,

TOMOKO KABASAWA, YO TANAKA and YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

The nephrotoxicity of CS-1170 was compared with that of cephalothin or cefazolin in experimental animals. Rabbits were injected intravenously with 1g/kg of CS-1170, cephalothin or cefazolin for 5 days. In rabbits treated with CS-1170 or cephalothin, changes in renal tubular cells were not found, while the kidneys of animals receiving cefazolin had degeneration and necrosis in tubular cells. In addition, rabbits treated intravenously with 2g/kg of CS-1170 or cephalothin for 10 days had no notable lesion in tubular cells.

Clinical application of CS-1170 was attempted in 26 patients with various infectious diseases. The good responses were demonstrated in 24 patients, and there was no side effect nor toxicity observed, except for one patient who showed a transient elevation of transaminase.