

## CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究

山本俊幸・北浦三郎・加藤政仁・永坂博彦  
菅 栄・南条邦夫・武内俊彦  
名古屋市立大学第一内科学教室

## はじめに

CS-1170は三共株式会社で新しく開発されたセファマイシン系抗生物質であり、 $\beta$ -lactamase に対する抵抗性が強く、また *Serratia*, *Bacteroides* にも良好な抵抗力を示し、生体内で代謝されないという特徴をもっている。今回、私どもはCS-1170について基礎的ならびに臨床的に検討した結果について報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力

抗菌力については教室保存のブドウ球菌およびグラム陰性桿菌(大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, 緑膿菌)の標準株ならびに臨床分離株について日本化学療法学会標準法にもとづいて行ない、Cefazolin(以下CEZと略す)と比較した。

1) *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* 209-P株に対するCS-1170の最小発育阻止濃度(MIC)は0.78 $\mu$ g/mlであった。臨床分離の24株に対する感受性のピークはCS-1170で1.56

$\mu$ g/mlにあり、CEZは0.39 $\mu$ g/mlにあった。

感受性分布についてはCS-1170は全株が0.78~3.12 $\mu$ g/mlにあったが、CEZでは25 $\mu$ g/ml以上を示す株が3株みられた(Table 1, Fig. 1)。

2) *Staphylococcus epidermidis*

臨床分離の13株に対する感受性分布ならびにピーク値はCS-1170においては*Staphylococcus aureus*とほぼ同様の成績であったが、CEZにおいては感受性分布の幅が広く、CS-1170に比してより良好な感受性を示すものの、高度の耐性を示すものがみられた(Table 1)。

3) *E. coli*

*E. coli* NIHJ株およびKp株に対するMICはCS-1170で0.39 $\mu$ g/mlであった。

臨床分離の48株に対する感受性のピークはCS-1170で1.56 $\mu$ g/mlにあり、その分布は0.39~100 $\mu$ g/mlであったが、その47株(97.9%)は6.25 $\mu$ g/ml以下の感受性を示した。

CEZではそのピークは1.56~3.12 $\mu$ g/mlにあり、分

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to CS-1170 and CEZ

Minimum inhibitory concentration ( $\mu$ g/ml)

	No. of strains	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> CS	24				4	14	6						
<i>Staph. aureus</i> CEZ	24			12	5		2	2		2	1		
<i>Staph. epidermidis</i> CS	13				3	6	4						
<i>Staph. epidermidis</i> CEZ	13	1	1	4	4		1			1			1
<i>E. coli</i> CS	48			1	15	23	4	4				1	
<i>E. coli</i> CEZ	48					14	13	7	6		1	1	6
<i>Kleb. pneumoniae</i> CS	39			1	18	11	3	6					
<i>Kleb. pneumoniae</i> CEZ	39					7	15	3	2	4	4	2	2
<i>Proteus gr.</i> CS	48					7	16	13	5	7			
<i>Proteus gr.</i> CEZ	48						4	11	14	5	1	1	12
<i>Ps. aeruginosa</i> CS	37												37
<i>Ps. aeruginosa</i> CEZ	37												37

*Staph. aureus* 209 P; 0.78  $\mu$ g/ml, *E. coli* NIHJ; 0.39  $\mu$ g/ml, Kp; 0.39  $\mu$ g/ml

CS : CS-1170

*Kleb. pneumoniae* ST 101; 0.78  $\mu$ g/ml, *Proteus vulgaris* OX 19; 3.12  $\mu$ g/ml

布においても1.56~100 $\mu$ g/ml以上にあり、50 $\mu$ g/ml以上のMICを示すものが8株(16.7%)にみられた(Table 1, Fig. 1)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* ST 101株に対するCS-1170のMICは0.78 $\mu$ g/mlであった。

臨床分離の39株に対するCS-1170の感受性ピークは0.78 $\mu$ g/mlにあり、その分布は0.39~6.25 $\mu$ g/mlであった。CEZではそのピークは3.12 $\mu$ g/mlであり、感受性分布は1.56~100 $\mu$ g/ml以上に分布し、50 $\mu$ g/ml以上のMICを示すものが8株(20.5%)にみられた(Table 1, Fig. 2)。

5) *Proteus* group

*Proteus vulgaris* OX 19株に対するCS-1170のMICは3.12 $\mu$ g/mlであり、臨床分離の48株に対するMICの

ピークは3.12 $\mu$ g/mlにみられ、その分布は1.56~25 $\mu$ g/mlにあった。

CEZでは3.12~100 $\mu$ g/ml以上に分布し、12.5 $\mu$ g/mlおよび100 $\mu$ g/ml以上にピークを有する2峰性の分布を示した(Table 1, Fig. 2)。

6) *Pseudomonas aeruginosa*

臨床分離の*Pseudomonas aeruginosa* 37株に対するMICはCS-1170, CEZいずれも100 $\mu$ g/ml以上の成績であった(Table 1)。

2. 吸収および体内分布

1) ラットの血清ならびに臓器内濃度

CS-1170の皮下投与時の血中濃度および各臓器内濃度をラットを用いて測定した。

測定には体重200g前後のウイスター系雄性ラット(1群5匹)を用い、CS-1170を50mg/kgの割合で皮下投

Fig. 1 Cross sensitivity of CS-1170 and CEZ

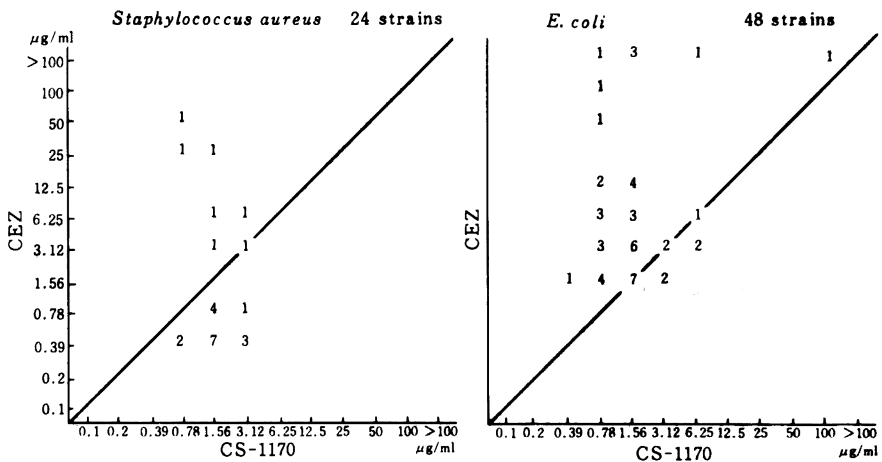


Fig. 2 Cross sensitivity of CS-1170 and CEZ

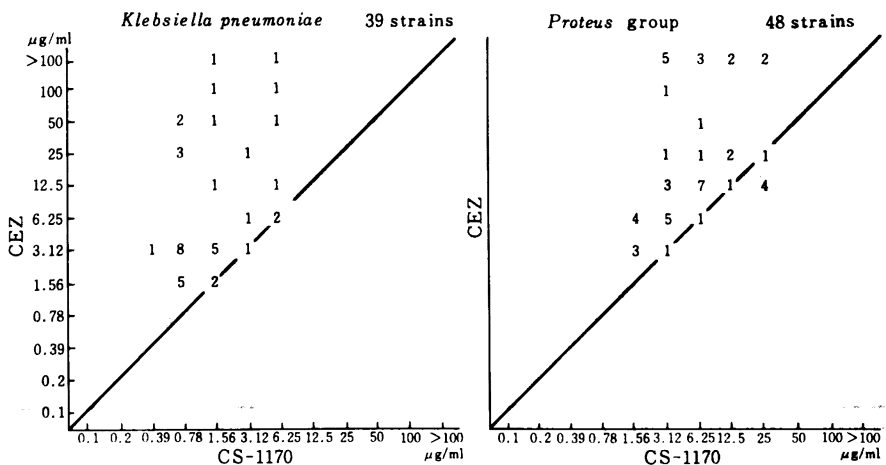


Table 2 Serum and tissue concentrations of CS-1170 after s.c. administration on male Wistar rats 50 mg/kg, average of 5 cases

	15min	30min	60min	120min	240min	360min
Serum	25.7±2.8	22.2±2.2	12.0±3.3	2.2±0.6	trace	trace
Liver	154.5±2.3	127.0±18.0	24.5±12.0	2.9±0.7	trace	trace
Kidney	109.5±27.0	63.8±18.8	46.7±19.0	5.9±3.0	0.23±0.21	trace
Lung	3.2±0.5	3.0±0.5	2.6±0.4	0.4±0.1	0.20±0.23	trace

Method; Disc plate method, Standard; pH 7.2 M/15 phosphate buffer  
 Test organism; *B. subtilis* PCI 219, Medium; Nutrient agar (EIKEN)

与し、投与後15分、30分、60分、120分、240分、360分にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈から採血し、その血清を濃度測定に供した。

臓器内濃度は、各時間ごとに肝、腎、肺を採取し、各臓器1gに生理的食塩水4mlを加えて磨碎し、遠心沈殿後の上清について測定した。なお、上記の操作は氷冷下に行ない、測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219を検定菌とする平板ディスク法で測定し、標準曲線は pH 7.2の M/15 phosphate buffer で希釈した。

血中濃度は Table 2, Fig. 3 に示すとおりであり、投与後15分でピークに達し、以後すみやかに減少し、240分後には trace となった。

臓器内濃度も血中濃度の推移と類似し、いずれも投与後15分でピークに達し、以後すみやかに減少し、肝では240分後に、腎、肺では360分後に trace となった。この濃度レベルは肝>腎>血液>肺の順であり、ピーク値についてみると肝では血中濃度の約6倍、腎では約4倍の高値を認めしたが、肺では約1/8の低値であった (Table 2, Fig. 3)。

## 2) ヒトの血中濃度

胆管癌で PTC ドレナージを施行中の71歳女性の患者において CS-1170の点滴静注時の血中濃度および胆汁中移行を検討した。

投与方法は CS-1170 1g を 5% クリニット 500ml に溶解し、肘静脈より点滴静注した。投与時間は2時間である。血中濃度は点滴終了時およびその後30分、60分、120分、240分に採血し、胆汁は点滴終了時より4時間目まで1時間ごとに分割採取した。

濃度測定は血中濃度については前項の方法で行ない、胆汁中濃度については抗生物質非投与時に採取した胆汁で希釈した標準曲線を用いた。

血中濃度は点滴終了時に 52 $\mu$ g/ml のピークを示し、以後漸減し点滴終了後4時間目においてもなお 3.4 $\mu$ g/ml の濃度を維持していた。

胆汁中移行については点滴終了後4時間までの測定であるが、証明し得なかった (Fig. 4)。

Fig. 3 Serum and tissue concentration of CS-1170

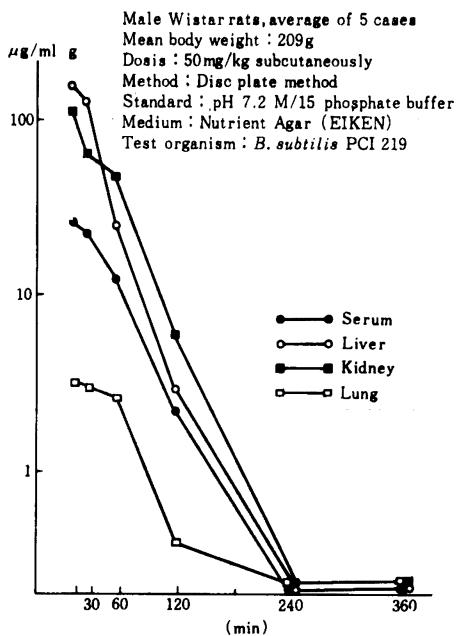
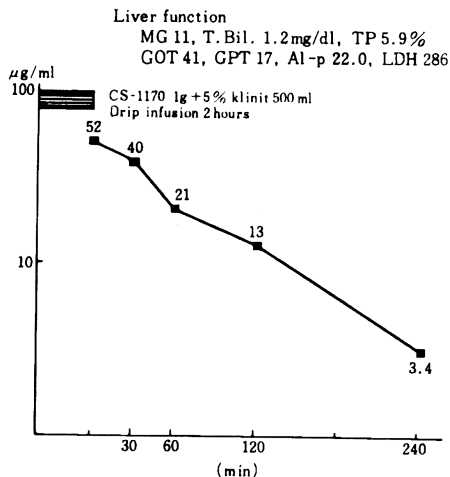


Fig. 4 Serum concentration of CS-1170 in patient T.O. 71y. F Cholelith cancer



## II. 臨床的検討

## 1. 臨床成績

内科領域における呼吸器ならびに尿路感染症に本剤を使用した結果について述べる。

症例は20歳から75歳にわたる男性5例、女性6例の計11例であり、その内訳は気管支肺炎2例、肺化膿症1例、膿胸1例、急性腎盂腎炎2例および急性膀胱炎1例である。ただし、感染症症状はあったが最終的に肺癌、原発性肝癌、肺結核、リンパ性白血病肺転移と確定した各1例は臨床効果の判定では対象外とし、副作用については対象症例として判定した。症例はいずれも昭和52年3月から昭和52年7月の間に入院した患者である。

投与量ならびに投与方法は原則として1回1~2gを500mlの糖液または電解質液に溶解し、朝夕2回約2時間で点滴静注したが、1回1~2gを朝夕2回 one shot 静注あるいは1回0.5gを朝夕2回注用水に溶解して筋肉内投与した。投与日数は2日から21日間であり、平均投与日数および投与量は12日間、33gである。

臨床効果の判定はいずれの症例においても薬剤投与後7日以内に明らかな自、他覚症状の改善がみられたものを

を有効(+), 7日以内に改善がみられなかったものを無効(-)とした。ただし急性膀胱炎については5日以内に改善がみられたものを有効(+), それ以外を無効(-)として判定した。その結果、有効6例、無効1例、判定不能4例であった(Table 3)。

細菌学的には症例1, 2において *Streptococcus*, 症例3で *Staphylococcus*, *Enterobacter*, 症例5で *Providencia*, 症例8, 9で *E. coli*, 症例11で *Proteus mirabilis* を胸水、喀痰および尿から分離しているが、起炎菌と考えられたものは例1, 3, 5, 8, 9, 11であり、本剤投与後症例3では *Enterobacter* は残存し、症例9では *Enterococcus group* に菌交代したが、他の4症例では除菌でき、従って、症例1, 5, 8, 9, 11は細菌学的にも有効であったものと判定した (Table 4)。

## 2. 副作用

本剤を投与した11症例について、その自覚的な副作用についてみると、症例1において投与10日目に発疹を認め、投与中止後3日で消退した。また、症例11は0.5gの筋注例であるが、注射部位の疼痛とともに第1回目の筋注後約10分で四肢のシビレ感を訴え、第2回目は両手指

Table 3 Clinical response of CS-1170

No. of case	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Dosis and duration	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects
1	C.K.	36	F	Pyothorax (Breast cancer)	2.0g×2 D.I.×10 days	-	+	+ 10th day exanthema
2	Y.T.	44	F	Bronchopneumonia (Rheumatoid arthritis)	1.0 ×2 I.V.×13	+	?	-
3	M.N.	67	F	Bronchopneumonia (Chronic hepatitis)	2.0 ×2 D.I.×16 1.0 ×2 D.I.× 5	+	-	-
4	S.Y.	60	M	Pulmonary tuberculosis	1.0 ×2 D.I.× 7	?	?	-
5	T.Y.	72	M	Pulmonary abscess (Pulmonary cyst)	2.0 ×2 D.I.×19	+	+	-
6	Z.Y.	75	M	Pulmonary cancer	1.0 ×2 D.I.×11	?	?	-
7	T.N.	46	M	Hepatoma	2.0 ×2 I.V.×10	?	?	-
8	F.I.	38	F	Pyelonephritis (Diabetes mellitus) (Renal failure)	1.0 ×2 D.I.×14	+	+	-
9	H.M.	37	F	Cystitis acuta (Nephrosis)	1.0 ×2 D.I.×10	+	+	-
10	K.N.	36	M	Chronic lymphatic leukemia	1.0 ×2 D.I.×10	?	?	-
11	K.B.	20	F	Pyelonephritis	0.5 ×2 I.M.×2	+	+	+ pain

Table 4 Bacteriological findings of CS-1170

No. of case	Material	Isolated organisms		
		Before treatment	(Disc sensitivity)	After treatment
1	Pleural effusion	<i>Streptococcus</i> (卅)	[CET (卅) CEZ (卅) ABPC (卅)]	Negative
2	Sputum	<i>Streptococcus</i> (卅)	[CET (卅) CEZ (卅) ABPC (卅)]	<i>Neisseria</i> (+)
3	Sputum	<i>Staphylococcus</i> (+) <i>Enterobacter</i> (卅)	[CET (卅) CEZ (卅) ABPC (卅)] [CET (-) CEZ (-) ABPC (+) DKB (卅)]	<i>Enterobacter</i> (+)
5	Sputum	<i>Providencia</i> (卅)	[CET (卅) CEZ (卅) ABPC (卅)]	Negative
8	Urine	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> /ml <i>Flavobacterium</i> 10 <sup>3</sup> /ml	[CER (+) CEX (+) ABPC (-)] [ABPC (-)]	Negative
9	Urine	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> /ml	[CER (卅) CEX (+) ABPC (+)]	<i>Enterococcus</i> (10 <sup>4</sup> )
11	Urine	<i>Proteus mirabilis</i> 10 <sup>3</sup> /ml	[CER (+) CEX (+) ABPC (-)]	Negative

の灼熱感を訴え、第3回目は両手指の灼熱感とともに心悸亢進を訴えたため本剤投与を中止した。他覚的には末梢血液所見および肝、腎機能について観察した結果、軽度の貧血を示すものが4例(症例1, 3, 7, 8)にみられたが、他に著しい異常値をみたものはなかった。なお、貧血をきたした4症例のうち3症例(症例1, 7, 8)は基礎疾患によるものと考えられる(Table 5, 6, Fig. 5)。

### III. 総括ならびに考按

CS-1170はセファマイシン系の抗生物質であり、セファロスポリン系抗生物質とは化学構造上類似するが、セファロスポラン酸の7位にメトキシ基を有することで異なること、その特徴としてβ-lactamaseに安定であり、より広範囲な抗菌スペクトラムを有し、生体内代謝を受けず、さらに低毒性であることが挙げられている<sup>1)</sup>。

私どもが行なった試験管内抗菌力に関する成績ではブドウ球菌に対してはCEZに比して著しく低いMIC値はみられなかったが、全株が3.12μg/ml以下であり、耐性株は認められなかった。また、グラム陰性桿菌に対しては大腸菌、肺炎桿菌、変形菌いずれに対してもCEZに比して明らかに優れたMICを示し、大腸菌における1株を除き耐性菌がみられなかったことはCS-1170の特徴を裏付けする成績といえよう。これらの抗菌力に関する成績から本剤の適応を考える場合、グラム陽性菌による感染症よりも緑膿菌を除くグラム陰性菌による感染症に使用されるべきと考えられる。

体内動態の一端を知る目的で行なったラットにおける

血中濃度および臓器内濃度の成績は、その濃度レベルにおいて肝>腎>血液>肺の順であり、肝、腎では血中濃度に比してそれぞれ約6倍、約4倍と高濃度を示したのに対して、肺では約1/8と低値を示した。石山<sup>2)</sup>、松本<sup>3)</sup>らによればラットにそれぞれ20mg/kg、100mg/kg 筋肉内投与時に腎>肝>血>肺の順であったとされており、私どもの成績と異なるが投与経路の違いのみによるものとは考えがたく、さらに検討を要するものとする。

また、胆汁中移行については、私どもはただ1例の経験であり、健康者でなく総胆管癌でPTCドレーナージが施行してある患者における成績であることおよび本剤投与終了後4時間目までの成績であることから証明し得なかった可能性もあり、この点についても今後検討を重ねる必要があると考える。

臨床的には呼吸器感染症4例、尿路感染症3例および臨床効果の判定で対象外とした4例(肺癌、原発性肝癌、肺結核、リンパ性白血病肺転移各1例)の計11例について検討した結果、有効6例、無効1例、判定不能4例の成績を得た。症例数が少なく、この成績で結論を出すことは困難であるが、中等症あるいはそれ以上の症例に対して臨床効果が期待できる薬剤であると考えられる。

なお、症例1において細菌学的効果は有効であったにもかかわらず臨床効果が無効であったことについては、本剤投与により胸水培養は陰性化した。他の胸水の性状に変化なく、臨床諸症状の改善がみられなかったためである。

最後に副作用について発疹1例、筋注時の注射部位の

Table 5 Laboratory findings (1)

Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Throm.*	GOT (U)	GPT (U)	Al-p	BUN (mg/dl)	S-crea- tinine (mg/dl)
No. 1	432	11.6	36.3	44	31	43	8.4	95.2	3.2
	337	9.2	28.4	36	23	23	7.4	17	0.6
No. 2	422	8.3	29.2	76	13	13	6.4	15	0.2
	362	7.7	26.5	74	13	11	7.0	15	0.2
No. 3	421	12.4	38.6	23	100	66	11.8	20	1.1
	362	10.6	33.1	52	25	32	10.3		
No. 4 *					57	57			
	365	10.2	33.3	51					
No. 5	335	10.1	32.6	38	19	16	4.8	15	1.0
	330	10.0	32.0	32	18	16	6.0	25	1.0
No. 6 *	571	15.9	46.1	20.3	19	15	7.0	14	1.1
	510	14.5	40.6	16.2	14			15	
No. 7 *	380	10.2	28.7	35	28	27	15.5	22	1.0
	311	7.8	24.8	40	25	23	13.5	20	0.8
No. 8	313	8.3	26.4		15			41	
	251	8.0	20.1		22	17		37	3.1
No. 9	414	12.1	34.6	27.5	15	16	3.8	12	0.7
	400	11.9	32.6	20	6			14	
No. 11	424	12.0	32.8	20				16	
	416	11.6	31.0	22					

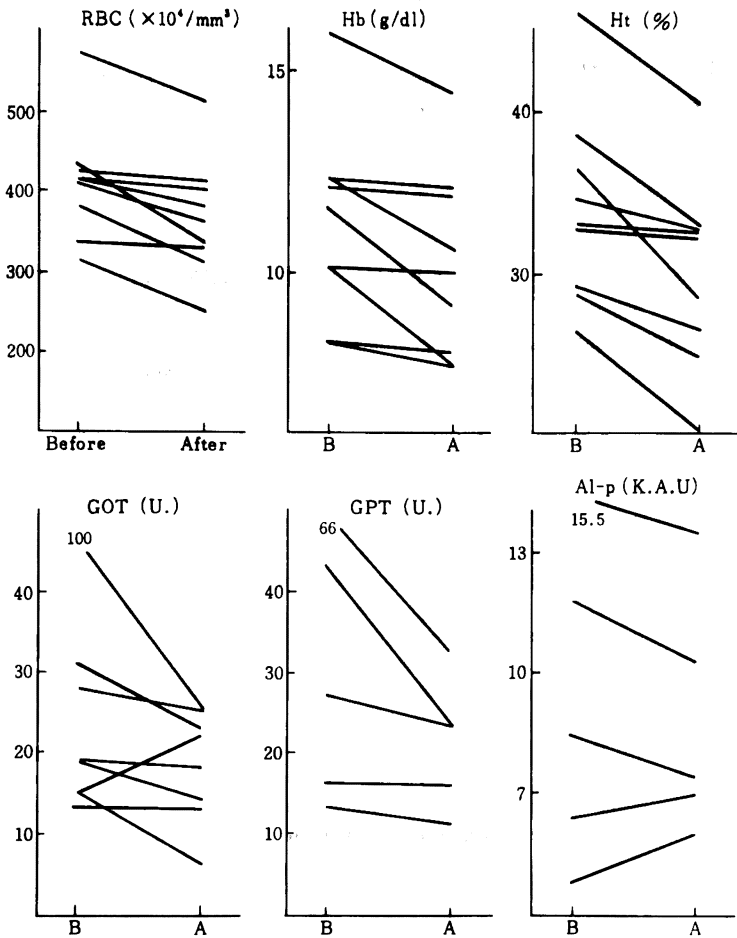
\*unit:  $\times 10^4$ 

Table 6 Laboratory findings (2)

Case	No.1		No.2		No.3		No.5		No.8		No.9		No.11	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
WBC ( $/\text{mm}^3$ )	22,300	14,200	9,600	8,400	7,800	3,500	10,400	5,300	28,100	11,700	6,700	6,000	11,000	
Hamogram														
Eo (%)	0	1	1	1	0	2	3	3	0	3	1			
Ba (%)	0	0	0	5	0	2	1	0	1	2	0			
ST (%)	74	16	10	11	58	2	36	6	36	16	13			
Seg (%)	18	64	61	55	35	47	39	46	52	70	49			
Ly (%)	5	11	20	24	6	42	14	38	7	1	33			
Mo (%)	3	8	8	4	1	5	7	7	3	20	4			
CRP	4 (+)	3 (+)	4 (+)	(-)	5 (+)	(-)	6 (+)	1 (+)			2 (+)	(+)	2 (+)	
ESR (1h)	35	100	74	10	103	46	72	45	150	164	32	20	22	18

B: Before A: After

Fig. 5 Laboratory findings



疼痛が1例にみられたが他に特記すべきものはなかった。ただし、注射部位の疼痛を訴えた患者については前述したように注射後に種々の訴えがあり、これが本剤投与と直接結びつくか否かには問題があり、私どもは本患者の場合、若年女性であり付き添いの母親とともに非常に神経質であり、他にも不定愁訴が多く、筋注は行なわないと説明したところ、すべての愁訴が消失したことなどよりみて本剤とは無関係のものと考えている。他覚的所見として本剤投与前後に血液学的、生化学的検査が行なわれた症例について、赤血球数の減少を認めたものが4例みられた。そのうち3例は基礎疾患によるものと考えられたが、他の1例の基礎疾患は慢性肝炎であり、本剤によるものか基礎疾患によるものか判定が困難であった。

IV. ま と め

以上、私どもはCS-1170について基礎的、臨床的に検討を加え、下記の結果を得た。

1. ブドウ球菌ならびにグラム陰性桿菌（大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌）の標準株ならびに臨床分離株に対する試験管内抗菌力は、ブドウ球菌においてはCEZに比してやや劣る成績であったが、グラム陰性桿菌には数段階優る成績であり、耐性菌を認めなかった。しかし、緑膿菌に対してはCEZとともに無効であった。

2. ラットにおける皮下投与時の血中ならびに臓器内濃度は肝>腎>血液>肺の順であり、いずれも投与後15分にピークを認め、6時間後には測定不能であった。

3. 臨床的には中等症ないしそれ以上の内科的感染症11例に使用し、有効6例、無効1例、判定不能4例の成

續であった。

副作用としては発疹および筋注部位の疼痛を各1例に認めた。

### 文 献

- 1) 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
- 2) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 秋枝洋三, 大橋 満, 村田郁夫,

水足裕子: 新セファマイシン系抗生物質CS-1170の抗菌力, Pharmacokinetics 臓器移行性, 代謝と外科臨床応用。Chemotherapy 26 (S-5): 381~393, 1978

- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 鈴木寛, 宇塚良夫, 羅士易, 玉置公俊, 六戸春美, 井手政利, 永武毅, 渡辺貴和雄: CS-1170に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5): 368~374, 1978

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

TOSHIYUKI YAMAMOTO, SABURO KITaura, MASAHITO KATO,  
HIROHIKO NAGASAKA, SAKAE KAN, KUNIO NANJO  
and TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

Laboratory and clinical investigations were performed on CS-1170 and the following results were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activity was examined on standard strains and clinical isolates of *Staphylococci* and Gram-negative bacilli (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* and *Pseudomonas aeruginosa*). Although the activity of CS-1170 was somewhat inferior to that of cefazolin (CEZ) against *Staphylococci*, it was several grades superior against Gram-negative bacilli, and no resistant bacteria was noticed. CS-1170 was ineffective against *Pseudomonas aeruginosa* as it was with CEZ.

2) After CS-1170 was administered subcutaneously in rat, concentrations in blood and organs were ranged liver>kidney>blood>lung in order. Both levels demonstrated a peak 30 minutes after the administration, and they were not detected after 6 hours.

3) CS-1170 was administered clinically in 11 cases of internal infections of moderate or more severe grade, and the results obtained were good in 6 cases, poor in 1 case, and undetermined in 4 cases.

As to the side effects of the drug, eruption and pain at the injected site were noticed respectively in 1 case.