

## CS-1170に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二・川合雄英

寺田忠之・河野雅和・高松健次

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

## はじめに

CS-1170, Sodium (6R, 7S) -7-(2-(cyanomethylthio)-acetamido) -7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate は、三共株式会社中央研究所において合成された cephamycin 系に属する新しい抗生物質であり、従来の cephalosporin 系抗生物質に比してグラム陰性菌に対する抗菌力がとくにすぐれ、 $\beta$ -lactamase に対する抵抗性をもつことが特異的である<sup>1)</sup>。

本 CS-1170 について、臨床分離菌に対する抗菌力を Cefazolin (CEZ) と比較し、内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討し、一部の症例については、治療中の血清中 CS-1170 濃度を測定し、治療効果と血清中濃度とを対比検討した。

## I. 抗 菌 力

## A. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 27 株、*E. coli* 30 株、*Klebsiella* 28 株、*Proteus mirabilis* 23 株、*Proteus vulgaris* 6 株、*Pseudomonas aeruginosa* 29 株の CS-1170 と CEZ に対する感受性を測定し、両者の成績を比較した。同時に標準菌株として、*Staphylococcus aureus* 209 PJC および *E. coli* NIH JC-2 に対する CS-1170 と CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に則り、HIA (EIKEN) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のままとその 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

## B. 成績

*Staphylococcus aureus* 209 PJC に対する CS-1170 の MIC は、原液接種、100 倍希釈液接種ともに  $0.78\mu\text{g/ml}$  を示し、CEZ の MIC は原液接種では  $0.39\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では  $0.2\mu\text{g/ml}$  を示した。*E. coli* NIH JC-2 に対する CS-1170 の MIC は原液接種では  $3.12\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では  $1.56\mu\text{g/ml}$  を示し、CEZ の MIC は原液接種では  $6.25\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では  $3.12\mu\text{g/ml}$

を示した。

病巣分離菌の CS-1170 および CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示したとおりで、*Staphylococcus aureus* の感受性分布のピークは、CS-1170 に対しては原液接種では  $1.56\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種では  $0.78\mu\text{g/ml}$  に認められ、一方 CEZ に対しては原液接種、100 倍希釈液接種ともに  $0.39\mu\text{g/ml}$  に認められた。*E. coli* 29 株はすべて  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下の CS-1170 により発育が阻止され、感受性のピークは原液接種の場合  $1.56\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種の場合  $0.78\mu\text{g/ml}$  に認められた。これに対して CEZ に対しては  $25\mu\text{g/ml}$  以上の菌株が原液接種の場合 8 株、100 倍希釈液接種の場合 3 株認められ、感受性分布のピークは原液接種の場合  $6.25\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種の場合  $3.12\mu\text{g/ml}$  に認められた。*Klebsiella* 28 株中 24 株は  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下の CS-1170 により発育が阻止され、感受性分布のピークは原液接種の場合  $3.12\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種の場合  $0.78\mu\text{g/ml}$  に認められた。一方 CEZ に対する感受性分布のピークは原液接種の場合  $6.25\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種の場合  $3.12\mu\text{g/ml}$  に認められた。*Proteus mirabilis* の CS-1170 に対する感受性分布のピークは原液接種で  $12.5\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種で  $1.56\mu\text{g/ml}$  に認められ、CEZ に対しては原液接種で  $3.12\sim 6.25\mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種では  $3.12\mu\text{g/ml}$  に感受性のピークが存在した。*Proteus vulgaris* は CEZ に対して原液接種の場合 6 株すべてが  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示し、100 倍希釈液接種の場合でも 5 株は  $50\mu\text{g/ml}$  以上の低感受性を示したが、CS-1170 によっては原液接種の場合  $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$  の濃度で、また 100 倍希釈液接種の場合  $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$  の濃度でいずれも発育が阻止された。*Pseudomonas aeruginosa* はすべて CS-1170、CEZ 双方に対して  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。

*Pseudomonas aeruginosa* を除く各菌種について、個々の菌株の CS-1170 と CEZ に対する感受性の相関を Fig. 1 ~ Fig. 5 に示した。

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

Organism	Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus aureus</i>	CS-1170	Original				2	24	1						
		100× dilut.				20	6	1						
	CEZ	Original			15	9	3							
		100× dilut.			24	2	1							
<i>E. coli</i>	CS-1170	Original					20	7	2	1				
		100× dilut.			4	15	7	3	1					
	CEZ	Original					1	1	13	7	4	1	3	
		100× dilut.				1		17	9		1	2		
<i>Klebsiella</i>	CS-1170	Original				2	9	11	2		3			1
		100× dilut.			3	18	3		1	1	1		1	
	CEZ	Original						9	10	1	1	2	2	3
		100× dilut.						19	3	1	3		2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	CS-1170	Original						2	8	13				
		100× dilut.				3	16	3	1					
	CEZ	Original						11	11	1				
		100× dilut.						15	8					
<i>Proteus vulgaris</i>	CS-1170	Original						2	2	2	2			
		100× dilut.						2	2					
	CEZ	Original										1	3	6
		100× dilut.							1			1	3	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CS-1170	Original												29
		100× dilut.												29
	CEZ	Original												29
		100× dilut.												29

Fig. 1 Comparison between antimicrobial activity of CS-1170 and cefazolin against clinically isolated *Staphylococcus aureus*

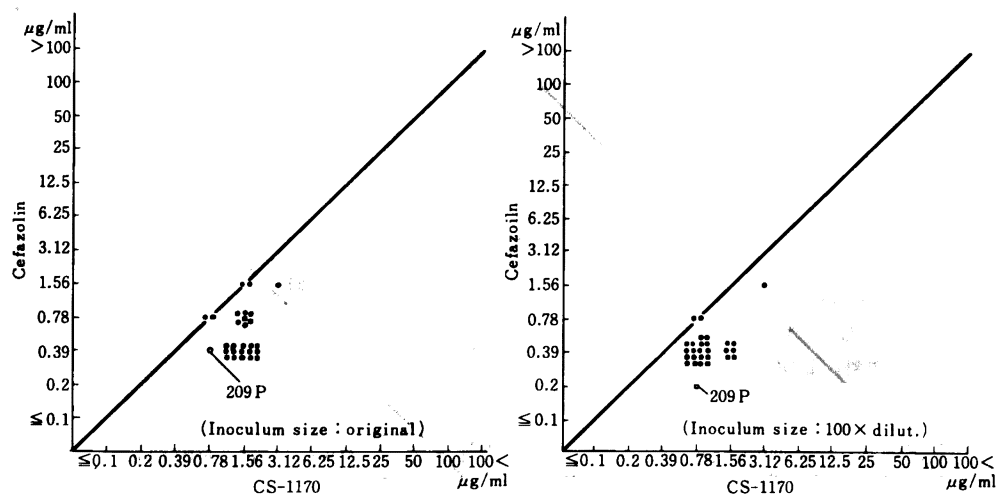


Fig. 2 Comparison between antimicrobial activity of CS-1170 and cefazolin against clinically isolated *E. coli*

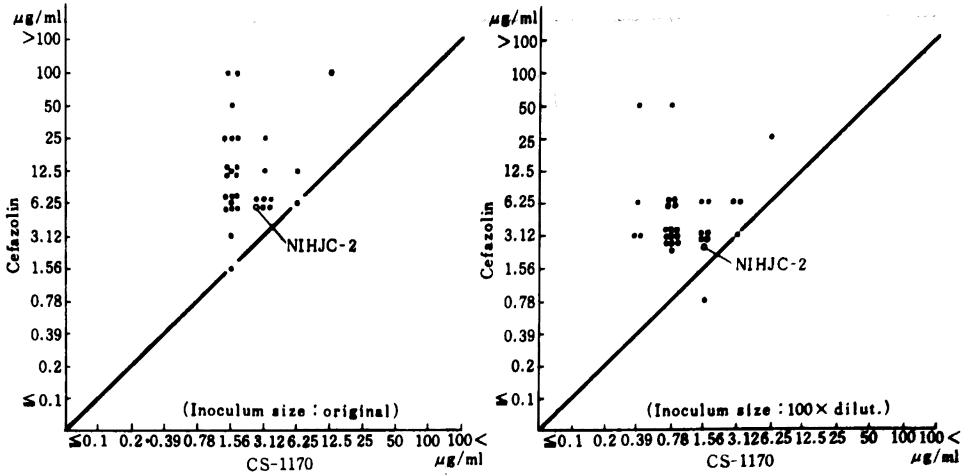


Fig. 3 Comparison between antimicrobial activity of CS-1170 and cefazolin against clinically isolated *Klebsiella*

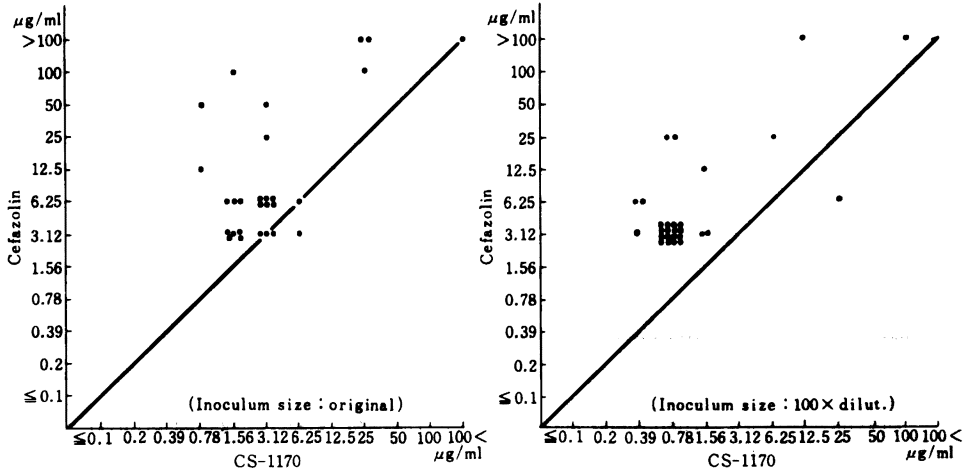


Fig. 4 Comparison between antimicrobial activity of CS-1170 and cefazolin against clinically isolated *Proteus mirabilis*

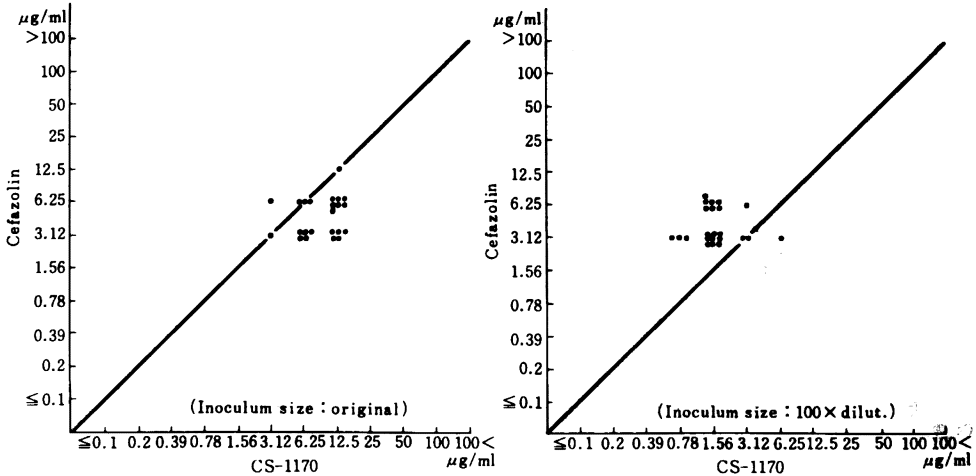
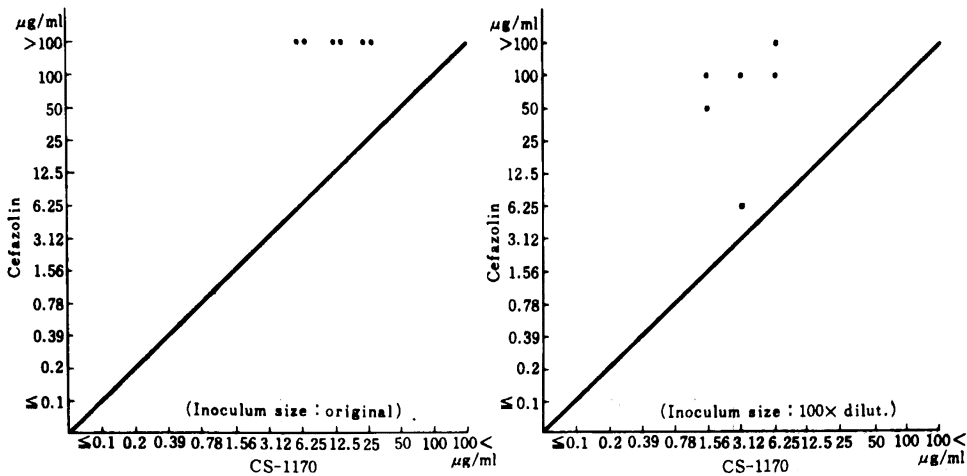


Fig. 5 Comparison between antimicrobial activity of CS-1170 and cefazolin against clinically isolated *Proteus vulgaris*



## II. 臨床成績

### A. 研究対象ならびに研究方法

昭和52年1月より、昭和52年8月にわたって当内科に入院した急性咽喉炎1例、気管支肺炎1例、肺化膿症3例、肺癌の2次感染2例、膿胸1例、胆のう炎1例、胆管炎1例、急性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎2例、急性副睾丸炎1例、敗血症(疑)2例、計17例にCS-1170を投与した。

Table 2に、CS-1170投与対象、基礎疾患、原因菌、CS-1170投与量、投与方法、治療効果、副作用を一括表示した。

CS-1170の投与に際して、症例1, 3, 9, 10, 16, 17においては、1回投与量を250~300mlの5%糖液に溶解し、症例15においては、1回投与量を500mlの電解質液に溶解し、また、症例7においては、1回は500mlの5%糖液、1回は300mlの5%糖液に溶解し、いずれも朝夕1日2回(8~10時間間隔)、ほぼ2時間を要して点滴静注した。

症例4, 5, 6, 12, 13, 14においては、いずれも2mlの溶解液で溶解し、1日2~4回(6~12時間間隔)筋注を行った。

なお症例2においては、1日3回の筋注と1日2回の点滴静注(250mlの5%糖液に溶解、1.5時間で注入)の併用を、症例8においては、初め8日間は1日4回の筋注、以後14日間は1日3回の筋注と1日1回の点滴静注(300mlの5%糖液に溶解、2時間で注入)の併用を、症例11においては、初め6日間は1日3回の筋注、以後7日間は1日2回の点滴静注(300mlの5%糖液に溶解、2時間で注入)を、それぞれ実施した。

なお、CS-1170の投与に先立って皮内反応試験を実施

し、反応陰性であることを確めた後にCS-1170の投与を行った。(皮内反応陽性のためにCS-1170の投与を差控えた患者は存在しなかった。)

臨床効果の判定に際して、CS-1170投与開始後きわめてすみやかに症状の改善を認め、しかもCS-1170投与中止後症状の再燃をみない場合を著効(+), CS-1170投与開始後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効(+), CS-1170投与開始後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはCS-1170投与により明らかに症状の改善を認めた場合においてもCS-1170投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効(±), CS-1170投与によって症状の改善の認められない場合を無効(-)と判定した。

また同時に、CS-1170投与に伴う原因菌の消失の有無を基として、消失した場合を有効(+), 不変の場合を無効(-), 当初の原因菌が消失し、代わって他の原因菌の出現した場合を菌交代として、細菌学的効果の判定を実施した。

一方、CS-1170の副作用有無の検討を目的として、自他覚症状の観察を行うとともに、CS-1170投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

症例8について、CS-1170 1g筋注後と2g点滴静注後の血清中濃度の推移を観察した。

CS-1170血清中濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を試験菌とした薄層カップ法により行い、Moni-Trol Iにて希釈したCS-1170による標準曲線を基にして濃度を算出した。

### B. 成績

CS-1170の臨床効果は、呼吸器感染症8例中著効1例、有効3例、無効4例、胆道感染症2例とともに著効、尿

Table 2 Clinical results with CS-1170

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Medication of CS-1170			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose	Route	Days			
1	69	M	Acute pharyngitis	Diabetes mellitus Liver cirrhosis	?	2g X 2	DI	6	#	?	-
2	69	M	Bronchopneumonia	Lung cancer	<i>Klebsiella</i>	0.5 X 3 1 X 2	IM DI	16	+	+	-
3	63	M	Lung abscess	Pulmonary fibrosis	<i>H. influenzae</i>	1 X 2	DI	3	-	-	-
4	63	M	"	Lung cancer	<i>Staph. aureus</i>	0.5 X 4	IM	13	-	?	Local pain
5	57	M	"	"	?	0.5 X 4	IM	12	-	?	Local pain
6	47	F	Infected lung cancer	"	?	0.5 X 4	IM	4	-	?	Local pain
7	51	M	"	"	?	2 X 2	DI	23	+	?	-
8	62	F	Pyothorax	Pleuritis carcinomatosa	?	0.5 X 4 0.5 X 3 2 X 1	IM IM DI	8 14	+	?	Local pain
9	63	M	Cholecystitis	Gall stone	?	1 X 2	DI	13	#	?	-
10	24	M	Cholangitis	Cholangiectasis Mitral insufficiency	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	2 X 2	DI	18	#	+	-
11	38	F	Acute cystitis	-	<i>Klebsiella</i>	1 X 3 1 X 2	IM DI	6 7	#	+	Local pain
12	39	F	"	Metastatic lung cancer Breast cancer	<i>E. coli</i>	0.5 X 3	IM	8	±	+	-
13	67	F	Chronic pyelonephritis	Cerebral thrombosis	<i>S. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i>	0.5 X 2	IM	14	-	?	-
14	63	F	"	Hydronephrosis	<i>E. coli</i>	0.5 X 3	IM	15	+	+	Local pain
15	61	M	Acute epididymitis	Prostatitis	?	1 X 2	DI	14	+	?	-
16	57	M	Septicemia	Chronic renal insufficiency	?	1 X 2 2 X 2	DI DI	6 7	+	?	Hyperglycemia BUN ↑ Creat. ↑
17	42	M	"	-	?	2 X 2	DI	39	+	?	-

\*DI : Intravenous drip infusion IM : Intramuscular injection

路感染症5例中著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例、敗血症2例はともに有効の成績を得た。

以下、各症例について治療経過の概要を記載する。

症例1 69歳、男、糖尿病、肝硬変症にて治療中、40°C内外の発熱を来し、脱水症状著明となり入院した。咽頭発赤著明、CS-1170 1回2g宛1日2回点滴静注を開始、翌日には臨床症状の消失を認め、著効と判定した。

症例2 69歳、男、約2ヵ月前に左肺上葉の無気肺を発見、肺癌との診断の下に放射線療法、抗癌剤投与中発熱、咳嗽・喀痰増強、胸部右下野に陰影出現、肺炎と診断した。喀痰より *Klebsiella* を起炎菌として分離した。CS-1170 0.5g宛1日3回の筋注と1g宛1日2回の点滴静注を併用し、徐々に解熱、7日後には体温正常化し、胸部右下野の陰影も消失、喀痰中 *Klebsiella* も消失した。(Fig. 6)

症例3 63歳、男、肺線維症に対してステロイド投与を中断中38.5°C内外の発熱、かなり大量の膿性痰を喀出するようになり、喀痰より *Haemophilus influenzae* を分離した。CS-1170 1g宛1日2回の点滴静注を行ったが、発熱は持続し、喀痰量、喀痰性状も不変のため無効と判定し、3日間で投与を打ち切った。

症例4 63歳、男、約1年半前より肺癌を発見治療中、膿性痰が増加し、胸部レ線像で空洞を伴う陰影を認め、喀痰より、*Staphylococcus aureus* を分離した。CS-1170 1回0.5g宛1日4回の筋注を行ったが、胸部レ線所見不変、喀痰量、喀痰性状も変化せぬため無効と判定した。なお、CS-1170の筋注に際して、注射後30分間、かなり強い注射局所の疼痛を訴えたが、投与継続は可能であった。

症例5 57歳、男、約3ヵ月前に転移性肺癌と診断、放射線療法、抗癌化学療法実施中、咳、膿性痰増加し、胸部

レ線像にて腫瘍陰影部に空洞が認められた。38~39°Cの弛張熱が持続し、喀痰培養にて明らかな起炎菌の検出を認めぬまま、CS-1170 0.5g宛1日4回の筋注を実施したが、臨床症状の改善なく、胸部レ線像も不変に終った。本例もCS-1170の筋注局所の疼痛を訴えた。

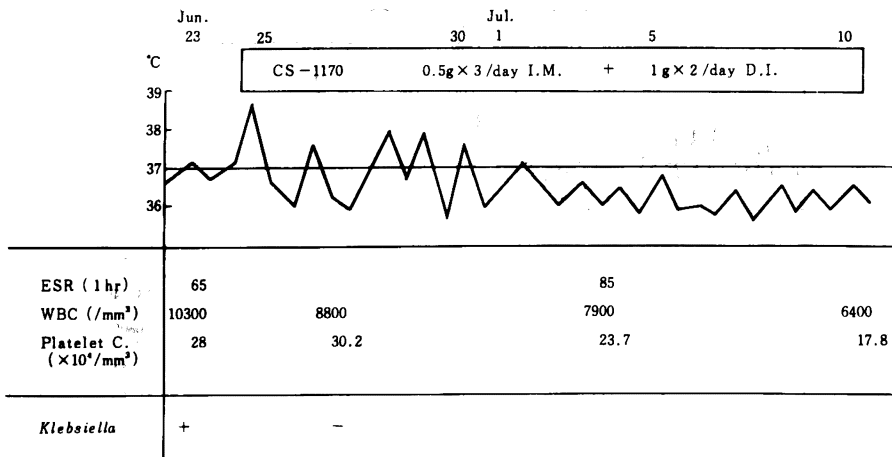
症例6 47歳、女、約3ヵ月前、肺癌と診断、数日前より39°C内外の弛張熱が出現したため感染の合併を考え、CS-1170 0.5g宛1日4回の筋注を行ったが、症状改善なく、無効と判定した。本例も起炎菌は不明であった。

症例7 51歳、男、約1年8ヵ月前より肺癌の診断の下に抗癌化学療法を行って来たが、喀痰増加、38°C内外の発熱を来し、感染の合併を考え、CS-1170 1回2g宛1日2回の点滴静注を開始した。CS-1170投与後徐々に解熱し、6日後には体温全く正常化したため10日間で投与を中止したところ、5日後再び発熱を認め、CS-1170再投与を行い、3日後には解熱、13日間でCS-1170の投与を中止したが、以後発熱なく経過した。

症例8 62歳、女、約6ヵ月前より咳、呼吸促迫を訴え、胸水細胞診、胸膜生検で癌性胸膜炎と診断した。約1ヵ月前より体温上昇傾向を認めていたが、約3週間前、胸腔ドレナージ実施後38~39°Cの弛張熱が持続するようになり、胸水は膿性を示すが、数回の培養はいずれも菌陰性であった。CEZ 1日4gの投与を行ったが無効、CS-1170 1回0.5g宛、1日4回の筋注を8日間持続したが依然として38°C内外の弛張熱が持続するため、CS-1170の投与を0.5g宛1日3回の筋注と2gの点滴静注1日1回の併用に変更したところ、5日後以後体温は正常化し、有効と判定した。

本症例において、当初CS-1170 1回0.5g宛1日4回筋注時の血清中CS-1170濃度は、筋注30分後16μg/ml、2時

Fig. 6 Case 2 T. A. 69y.o. M. Bronchopneumonia



間後24 $\mu$ g/ml, 4時間後13 $\mu$ g/ml, 6時間後9 $\mu$ g/mlであり, 1回2gの点滴を追加した場合, 点滴後の血清中CS-1170濃度は, 点滴終了直後170 $\mu$ g/ml, 30分後110 $\mu$ g/ml, 2時間後70 $\mu$ g/ml, 4時間後32 $\mu$ g/mlを示した。なお, 本例においても筋注時に局所痛を訴えた(Fig. 7)。

症例9 63歳, 男, 約3週間前より右悻肋部痛, 37~38°Cの発熱が持続, 胆のう造影にて胆石を証明, 胆汁採取不能のため, 起炎菌不明のまま, CS-1170 1回1g 宛1日2回の点滴静注を行い, 3日後には体温正常化し, 右悻肋部痛消失, 白血球増多も正常化し, 著効と判定した。

症例10 24歳, 男, 約10年前胆のう壊死にて胆のう切除を受けた。約2年前より時々38~39°Cの発熱, 右腰背痛を反覆, 抗生物質の投与で症状の軽快をみていた。約1年前他医に於て胆汁検査を受け, *Klebsiella*, *Citrobacter*の感染を指摘され治療を受けた。以後もほぼ1ヵ月に1回の頻度で発熱を反覆するため入院した。入院後も38~39°Cの発熱が持続し, 胆汁培養により *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*を分離した。CS-1170 1回2g 宛1日2回の点滴静注を開始, 翌日には体温正常化し, 右悻肋部痛も消失, 18日間でCS-1170の投与を中止し, その後の胆汁検査で *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*はいずれも消失が確認された。

症例11 38歳, 男, 蛋白尿, 血尿精査の目的で入院, 膀胱鏡検査実施後38~39°Cの発熱, 排尿痛, 頻尿を訴え, 尿培養にて *Klebsiella* と *Proteus mirabilis*を分離した。CS-1170 1回1g 宛1日3回筋注を行ったが, 局所疼痛を強く訴え投薬継続不能となり, 3日目以後は1回1g 宛1日2回の点滴静注に変更した。なお発熱はCS-1170投与

開始翌日には消失, 排尿痛, 頻尿も3日後には消失したが, 膀胱鏡検査に伴う敗血症の疑いももたれたのでCS-1170は13日間にわたって投与を継続した。

症例12 39歳, 女, 骨転移を伴った乳癌治療中排尿困難, 排尿痛出現, 持続カテーテル留置, 尿中白血球300/視野以上, *E. coli* 10<sup>6</sup>/ml以上。CS-1170 1回0.5g 宛1日3回筋注により約1週間後に症状消失, 尿中 *E. coli*も消失した。

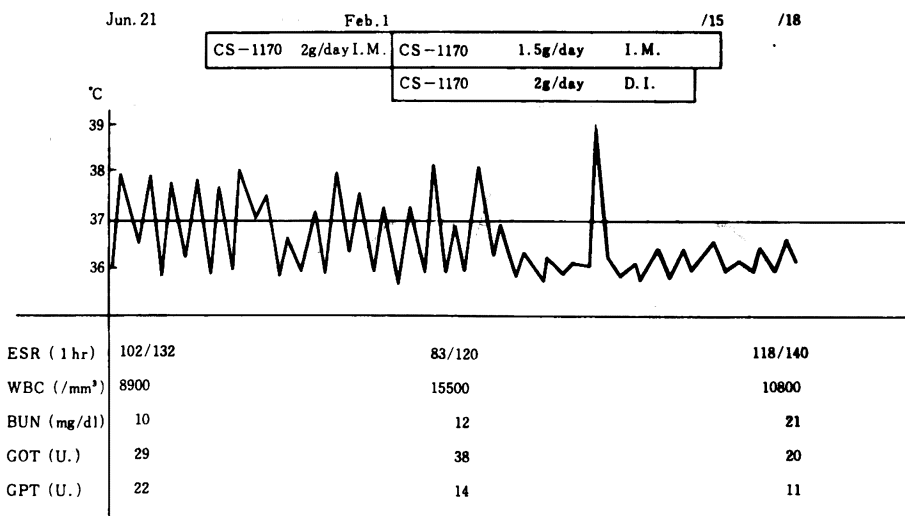
症例13 67歳, 女, 脳動脈血栓症に伴う意識障害, 左半身麻痺にて入院, 排尿障害に対してカテーテル留置。37.5°C内外の発熱, 尿中白血球20~30/視野, 尿中細菌10<sup>6</sup>/ml以上。CS-1170 1回0.5g 宛1日2回筋注開始後, ただちに解熱, 尿所見も改善したが, 10日目頃より再び発熱を認めるようになり無効と判定した。

症例14 63歳, 女, 約6ヵ月前より赤沈値の亢進を指摘され, 精査の目的で入院, 膿尿(500個/視野以上), 細菌尿(*E. coli* 10<sup>6</sup>/ml以上)を認め, 腎盂造影で両側腎盂のう状拡大を認めた。CS-1170 1回0.5g 宛1日2回筋注により尿中白血球は3~4個/視野に減少, 尿中 *E. coli*も消失した。なお筋注直後, 注射局所にかなり強い疼痛を訴えたが, 投与継続は可能であった。

症例15 61歳, 男, 約10日前より38.5°C内外の発熱, 続いて陰のう部の疼痛を訴えるようになり入院, 著明な副睪丸の腫張, 庄痛を認めた。CS-1170 1回1g 宛1日2回の点滴静注を行い, 翌日には解熱, 数日後より局所所見もきわめて軽度となった。

症例16 57歳, 男, 高血圧および下肢浮腫の精査目的で入院中, 38~39°Cの発熱あり, 感染病巣不明, 血液培養陰

Fig. 7 Case 8 H.M. 62y.o. F. Pyothorax with pleuritis carcinomatosa



性であったが、臨床的に敗血症と診断した。CS-1170 1回 1g 宛、1日2回の点滴静注を行い、体温は下降傾向を示したが4日後なお最高38.4°Cを示すため、7日後よりCS-1170の投与量を1回2g宛1日2回に増量した。CS-1170増量2日後より体温は正常化し、感染症に対する効果は有効と判断された。本症例においてはCS-1170投与開始4日後の検尿にて尿糖の出現を認め、CS-1170 1日4gに増量2日後の空腹時血糖が372mg/dl、BUN67mg/dl、血中クレアチニン3.8mg/dlを認めたので、CS-1170の投与を計12日間、計34gで中止した。CS-1170中止後インシュリン1日20単位の投与により空腹時血糖は91~157mg/dlと低下し、CS-1170投与中止10日後にはBUN 24mg/dl、血中クレアチニン2.3mg/dlと低下、インシュリン必要量も減少し、CS-1170投与中止40日後にはインシュリン注射を中止したが、以後、空腹時血糖は正常値を持続した。なお、本症例のCS-1170投与前においては、尿糖(-)、空腹時血糖76mg/dl、BUN 47mg/dl、血中クレアチニン2.4mg/dlを示していた。(Fig. 8)

症例17 42歳、女、約5ヵ月前より40°C内外の発熱が出没、他医で敗血症を疑われて、PCG, SM, EM, CER, GMなどを順次投与され解熱したが、CRP陽性、赤沈値亢進が持続し、GMによる耳鳴も出現したため、CS-1170 1回2g宛、1日2回の点滴静注に変更した。CS-1170投与後、CRPは陰性化した。赤沈値の軽度促進は持続した。なお、本例は全経過にわたって血液培養はすべて陰性であった。

以上17例について、CS-1170投与前後に実施した臨床検査の成績はTable 3に示したとおりである。

前述のように、症例16において、CS-1170投与後BUN、血中クレアチニンの上昇と血糖値の著明な上昇を認めた以外、他の症例においては、CS-1170投与に伴う臨床検査値の異常は認められなかった。

なお、症例1におけるGOT、GPTの軽度上昇は基礎疾患の肝硬変に起因するもの、症例2、症例12における赤血球数、血色素量の低下は基礎疾患の悪性腫瘍によるもの、症例16における赤血球数、血色素量の低下は治療前に存在した脱水症状の改善によるものと、それぞれ考えられた。

筋注によりCS-1170を投与した9例中6例は注射局所の疼痛を訴え、うち1例は投与継続不能となり、静脈内投与に変更した。

筋注時の注射局所痛以外には、なんらの自覚的副作用も認められなかった。

III. 総括ならびに考按

CS-1170は本邦において新しく開発されたcephamycin系の抗生物質であり、β-lactamaseに対して抵抗性が存在し、グラム陰性桿菌に対する抗菌力の強いことが特徴とされている。今回検討した臨床分離菌の感受性をみても、CS-1170の抗菌力は、*Staphylococcus aureus*に対してはCEZより劣るが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*併せて87株中81株は、接種菌量の多い場合でもCS-1170の12.5μg/ml以下の濃度で

Fig. 8 Case 16 I.S. 57y.o. M. Sepsis suspected

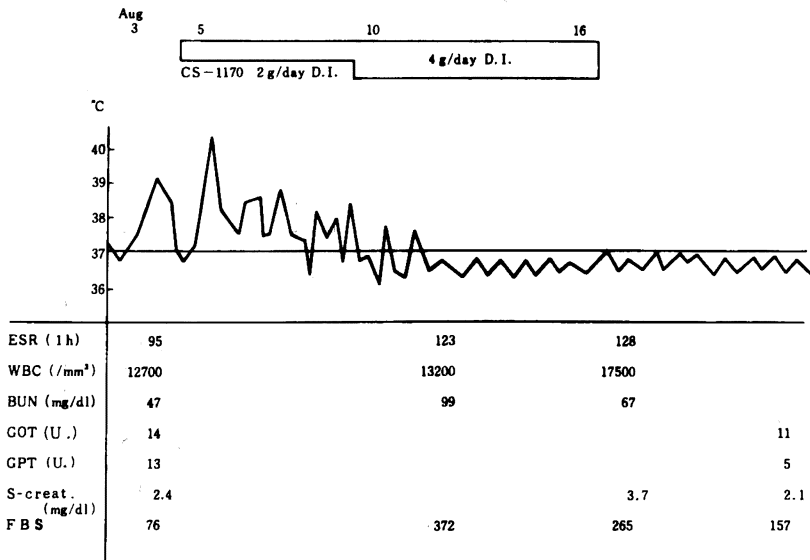




Table 3 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		SGOT (U)		SGPT (U)		ALK. P-ase (U)		BUN (mg/dl)		S-creatinine (mg/dl)		Protein in urine		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1		505		15.6		5800	48	67	50	58	-	6.5	-	14	-	0.5	-	-	(-)
2	377	318	11.2	8.8	10300	6400	36	22	23	14	7.2	7.4	21	20	-	-	-	-	(-)
3	351	344	11.2	10.3	11800	9100	21	14	25	7	17.6	19.0	50	43	4.0	4.0	-	-	(+)
4	305	301	9.2	9.0	5500	6900	28	-	20	-	8.7	11.9	16	-	-	-	-	-	(-)
5	255	243	8.8	8.0	11300	4400	18	26	39	43	-	4.8	15	15	1.1	-	-	-	(-)
6	283	325	9.3	9.5	2800	11200	22	-	16	-	6.0	-	-	-	-	-	-	-	(-)
7	399	445	13.4	14.7	9300	11300	45	48	146	85	17.2	17.2	12	11	0.8	0.7	-	-	(-)
8	323	277	9.9	9.1	8900	10800	29	20	22	11	8.3	6.1	10	21	-	1.1	-	-	(-)
9	394	382	12.0	12.3	13000	7100	27	25	25	16	17.3	2.8	9	-	-	-	-	-	(-)
10	426	475	10.1	11.7	8600	5700	19	23	14	5	6.4	6.3	17	13	-	-	-	-	(-)
11	401	415	13.2	13.9	4800	5900	20	22	18	24	2.0	1.6	12	10	0.6	0.9	-	-	(-)
12	470	416	14.7	13.3	9400	7800	23	-	10	-	-	-	22	-	-	-	-	-	(+)
13	414	408	12.2	12.2	12800	23200	24	-	25	-	5.2	-	24	31	1.9	1.2	-	-	(+)
14	321	335	9.7	10.0	8200	7900	10	12	6	5	11.5	5.0	26	33	2.2	2.8	-	-	(±)
15	482	471	14.8	14.4	11400	8400	22	23	28	28	4.8	4.8	14	17	0.8	1.4	-	-	(-)
16	489	423	14.6	12.6	12700	17500	14	11	13	5	6.7	8.3	47	67	2.4	3.3	-	-	(+)
17	492	503	14.3	13.9	8300	10400	14	9	8	6	5.1	4.7	13	19	0.8	0.9	-	-	(-)

Remarks B : Before treatment, A : After treatment

発育が阻止され、接種菌量の少ない場合には87株中84株が6.25 $\mu$ g/ml以下の濃度で発育阻止され、CEZに比してCS-1170の抗菌力が優ることが認められた。とくに、*E. coli*, *Klebsiella*においては、CEZに25 $\mu$ g/ml以上を示す低感受性菌が少数存在したが、それらのうちの大部分はCS-1170に感性を示し、さらに、*Proteus vulgaris*の大部分はCEZに耐性を示したが、CS-1170に対しては1.56~6.25 $\mu$ g/mlのすぐれた感受性を示したことが注目された。*Pseudomonas aeruginosa*に対しては、CS-1170もCEZ同様、抗菌力を示さなかった。

呼吸器感染症8例、胆道感染症2例、尿路感染症5例、敗血症2例に対して、CS-11701日量1.5~4.0gを4~39日間、筋注あるいは点滴静注により投与した。

CS-1170を投与した呼吸器感染症8例中6例は肺癌、癌性胸膜炎などの悪性腫瘍に感染が合併した症例であり、他の2例も、糖尿病と肝硬変あるいは重症の肺線維症などの宿主側要因をもった患者であったが、著効1例、有効3例の臨床効果を取め得た。なお、癌性胸膜炎に合併した膿胸においては、CS-11701日2gの筋注では無効、点滴静注を加えて血清中濃度を高めることにより有効の成績が得られ、重症の呼吸器感染症に対しては投与量の増加あるいは静脈内投与などにより体内濃度をかなり高めることが、治療効果を得る上で必要であることが推測された。

胆道感染症2例中1例は有石例、他の1例も肝内胆管の拡張を認めるかなり難治例と考えられたが、ともに著効の成績が得られた。

尿路感染症5例中、やや有効および無効の2例はいずれもカテーテル留置例であり、とくに無効の1例の起炎菌は*Streptococcus faecalis*および*Pseudomonas*でCS-1170の抗菌スペクトラム外であり、効果を期待し得ない症例であった。これら2例を除く他の3例はいずれも著効あるいは有効の臨床効果が得られた。

敗血症はいずれも起炎菌不明の症例であるが、ともに臨床的に有効の成績が得られた。

以上得られたCS-1170の臨床効果は、対象症例の宿主側条件を考慮に入れた場合、かなりすぐれた成績といえよう。

副作用として、筋注に際して局所疼痛を多少とも訴える症例が少なからず存在した。また、腎機能不全を有した患者に投与した症例16において、BUN、血中クレアチニンの上昇とともに、著明な血糖値の上昇が認められた。この原因は不明であるが、他に血糖上昇の原因は存在せ

ず、CS-1170投与中止により次第に血糖値は低下し、以後正常値を維持していることより、CS-1170投与との因果関係が推測された。なお、本剤は $\beta$ -lactam系抗生物質であるが、今回投与した17例については、アレルギー性の副作用は認められなかった。

#### IV. ま と め

本邦において開発されたcephamycin系の新抗生物質、CS-1170について検討を行い、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*のCS-1170に対する感受性分布のピークは、それぞれ1.56 $\mu$ g/ml, 1.56 $\mu$ g/ml, 3.12 $\mu$ g/ml, 6.25 $\mu$ g/ml, 12.5 $\mu$ g/mlに存在し、接種菌量を減じるとMICは1/2~1/4に低下する。これらの菌に対するCS-1170の抗菌力はCEZの抗菌力に比して、*Staphylococcus aureus*に対する場合を除いてすぐれており、CEZに耐性を示す菌株の多くはCS-1170に感受性を示す。*Pseudomonas aeruginosa*に対しては、CS-1170はCEZ同様、抗菌力を示さない。

2) 呼吸器感染症8例、胆道感染症2例、尿路感染症5例、敗血症2例、計17例に対して、CS-1170、1日量1.5~4.0gを筋注あるいは点滴静注により投与し、著効4例、有効7例、やや有効1例、無効5例の臨床効果を取めた。副作用として腎不全を有する1例において、BUN、血中クレアチニン、血糖値の上昇が認められたが、その他の症例においては副作用を認めなかった。

(本論文の要旨は第25回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した)

#### 文 献

- 1) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 $\alpha$ -substituted cephalosporins. V Novel oxidation procedure for synthesis of 7 $\alpha$ -methoxycephalosporins and 6 $\alpha$ -methoxypenicillin. J. Antibiotics 29: 969~972, 1976
- 2) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 $\alpha$ -methoxy 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: 553~558, 1976
- 3) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 16: 98~99, 1968.
- 4) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO, MICHIHIDE KAWAI,

TADAYUKI TERADA, MASAKAZU KONO and KENJI TAKAMATSU

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

Laboratory and clinical studies have been carried out on CS-1170, a new cephamycin antibiotic developed in our country, and the following results were obtained.

1) MICs of CS-1170 to *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* isolated clinically, demonstrated a peak at 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 3.12  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , and 12.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively, and MIC lowered to 1/2~1/4 when the inoculum size was reduced. Antibacterial activity of CS-1170 to these bacteria was superior to cefazolin (CEZ) except to *Staphylococcus aureus*, and CEZ resistant strains showed mostly good sensitivity to CS-1170. However, the drug exhibited no antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* similarly to CEZ.

2) CS-1170 was administered intramuscularly or by intravenous drip infusion at a daily dose of 1.5~4.0g to 8 cases of respiratory tract infection, 2 cases of biliary tract infection, 5 cases of urinary tract infection, 2 cases of septicemia, totalling 17 cases. Clinical results obtained were excellent in 4 cases, good in 7 cases, fair in 1 case, and poor in 5 cases. No side effect was observed with the drug, except that BUN, blood creatinine, and blood sugar value increased in a patient with renal insufficiency.