

CS-1170 の基礎的・臨床的検討

岡本 綾子・大久保 洵・呉 京修
 上田 良弘・前原 敬悟・牧野 純子
 関西医科大学第一内科学教室

I. はじめに

抗生剤の進歩は、ここ約30年来、めざましいものがあるが、一方、耐性菌およびグラム陰性菌感染症が増加し、さらに最近 R 因子の感染による cephalosporin 耐性菌が問題となるに至った。それにつれ β -lactamase に抵抗性の抗生剤の開発が進められている。なかでも CS-1170 は cephalosporin 酸の 7 位にメトキシ基をもついわゆる cephamycin 系の新抗生剤で、三共株式会社によって開発されたものであり、 β -lactamase に強い抵抗性を持つものとして注目される。

今回、著者らは、この抗生剤について基礎的、臨床的に検討する機会を得たので報告する。

II. 感受性検査

病巣分離、および一部教室保存菌について、CS-1170 の MIC (最小発育阻止濃度) を測定し、Ampicillin (ABPC) および Cefazolin (CEZ) のそれと比較した。

方法は日本化学療法学会標準法にもとづく寒天平板希釈法¹⁾によった。

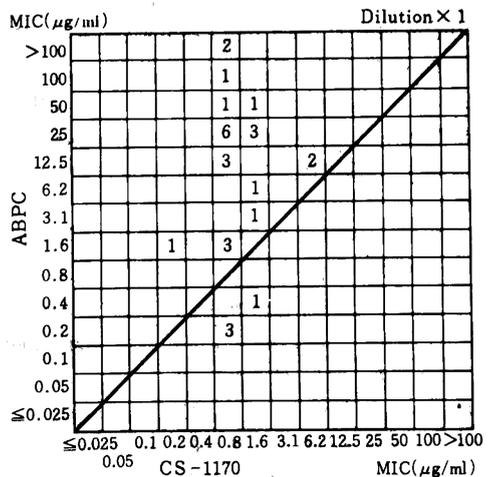
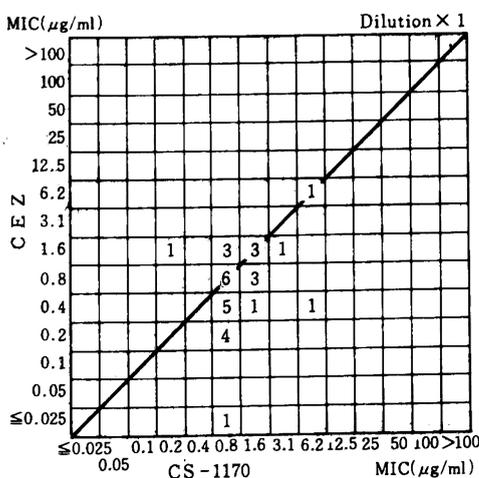
Staphylococcus aureus (30 株) に対する MIC は CS-1170 では、うち 19 株が $0.8 \mu\text{g/ml}$ にあり 7 株が $1.6 \mu\text{g/ml}$ にある。CEZ では大部分が $0.2 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ にあり、ABPC では $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上 ($1.6 \mu\text{g/ml}$ 以下のものと、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものの 2 相性をとって) に広く分布している (Table 1, Fig. 1)。

Table 1 Sensitivity distribution
Staphylococcus aureus (30 strains)

Antibiotics	MIC $\mu\text{g/ml}$ *	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
CS-1170	$\times 1$			1		19	7	1	2						30
CEZ	$\times 1$	1		4	7	9	8		1						30
ABPC	$\times 1$		1	3	1		4	1	1	5	9	2	1	2	30

*Dilution of the original culture $\times 1 = 10^6/\text{ml}$

Fig. 1 Cross sensitivity
Staphylococcus aureus 30 strains



Klebsiella pneumoniae (13株) では増菌培養原液(約 10^8 /ml)でCS-1170のMICは0.8~6.2にあり100 μ g/ml 1株で、それ以上の株は認められない。CEZでは3.1 μ g/mlに5株、4株が100 μ g/ml以上にあり、ABPCでは2株が0.4 μ g/mlであるが、9株が100 μ g/ml以上にある。

菌液の100倍希釈(約 10^6 /ml)ではCS-1170は0.4~1.6 μ g/mlに集中し原液より1~2段MICは小さくなる。

CEZでは100倍希釈で3~4段MICが小さくなるものがあり、ほとんどが0.4~6.2 μ g/mlに入って、100 μ g/ml以上は2株となる。ABPCでは0.4 μ g/mlに3株、その他はすべて12.5 μ g/ml以上で、原液で100 μ g/mlにあった9株のうち4株が50 μ g/ml以下になった(Table 2a, Fig. 2a)。

E. coli 30株(増菌培養原液)のCS-1170に対するMICはピークが0.8~1.6 μ g/mlにあり、1株が100 μ g/ml以上の耐性を示す以外は0.4~6.2 μ g/mlに集まっている。それに対してCEZでは3.1, 6.2 μ g/mlにそれぞれ9株のピークを示し、0.8~100 μ g/ml以上まで幅広く分布している。またABPCのMICは9株が100 μ g/ml以上の耐性で、他は6.1~25 μ g/mlにある。

100倍希釈菌液ではCS-1170のMICピークが1段下がって0.4~0.8 μ g/ml(25株)に集中し、CEZでは原液より分布幅は縮まり0.4~50 μ g/mlの間にあり、うち14株が1.6 μ g/mlにある。

ABPCでは100 μ g/ml以上の耐性株数は不変であるが、25 μ g/ml以下の株が1~3段MICが小さくなる(Table 2b, Fig. 2b)。

Proteus mirabilis 25株の増菌培養原液によるCS-1170のMICは0.8~6.2 μ g/mlに、CEZでは1.6~50 μ g/mlに、ABPCでは0.4~100 μ g/ml以上に幅広く分布し、菌液の100倍希釈ではCS-1170, CEZならびにABPCのMICが不変または1段小さくなるだけであった(Table 3a, Fig. 3)。

Proteus vulgaris 5株のCS-1170に対するMICは増菌培養原液および100倍希釈ともにすべて50 μ g/ml以下にあるが、CEZでは5株とも100 μ g/ml以上の耐性を示した。

ABPCでも原液ですべて100 μ g/ml以上、100倍希釈で2株のMICがかなりよくなった(Table 3b)。

Proteus rettgeri 4株の増菌培養原液でのMICはCS-1170ではすべて50 μ g/ml以上にあるが、菌液の100倍希釈で6.2~50 μ g/mlに低下する。

CEZおよびABPCではすべて100 μ g/ml以上の耐性を示し、うちABPCの1株だけが菌液100倍希釈で50 μ g/mlになっている(Table 3c)。

III. 吸収ならびに排泄

CS-1170投与後のヒトおよびラットにおけるその動態を、*Micrococcus luteus* ATCC 9341株を検定菌とする帯培養法²⁾により測定した。

Standard curveはCS-1170のMonitrol血清希釈と、pH 7.2の燐酸緩衝液希釈の両方で作製し、血中濃度測定には前者を、尿中排泄量測定には後者の標準曲線を用いた。

(a) ヒトにおける成績

ヒト血中濃度：白血病の患者に1gのCS-1170を500mlのハルトマン液に溶解して2時間で点滴し、開始後1~8時間まで1時間毎に採血、その血清中濃度を測定した。点滴終了時(開始2時間後)の血中濃度は、68 μ g/mlで、その後漸次下降したが、8時間後になお2.1 μ g/mlを認めた。

また、同じヒトでの尿中排泄を血中濃度測定と同時にCS-1170注射開始後4, 6, 8時間に採尿、尿量を測定し、その一部尿をpH 7.2の燐酸緩衝液で40倍に希釈し、CS-1170の濃度を測定した。注射後8時間までの尿中回収率は59.2%であった(Fig. 4)。

一方、CS-1170 500mgを筋注した場合の血中濃度(同一人-白血病)および尿中排泄量をFig. 5に示した。そのピークは2時間後にあり6.6 μ g/mlで、6時間後においても0.76 μ g/mlと測定限界内にあった。なお、6時間までの尿中回収率は71.4%であった。

(b) ラットによる成績

ラットにおける臓器内濃度：ラット3匹を1群とし、100mg/kgのCS-1170筋注後1/4, 1/2, 1, 2, 4時間に瀕血死させて、それぞれの臓器エマルジョンを作製し、24時間冷蔵庫に放置し、その上清を試料としてCS-1170の濃度を測定した。

測定方法は*Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用いる帯培養法によった。成績はFig. 6およびTable 4に示すように腎の濃度がもっとも高く、肝もこれに近い濃度を示し、ついで血液、肺、脾の順であった。

一方、CS-1170のこれら臓器エマルジョンからの試験管内回収率が4 μ g/mlおよび40 μ g/mlで検討したところ、すべて100%を上まわる回収率であった(Table 5)。

したがって、上述の臓器内濃度はほぼそのままいわゆる“total”の濃度を示すものと考えられた。

Table 2 Sensitivity distribution
a) *Klebsiella pneumoniae* (13 strains)

Antibiotics	MIC $\mu\text{g/ml}$ *	MIC $\mu\text{g/ml}$													Total
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
CS-1170	$\times 1$					5	3	2	2				1		13
	$\times 100$				2	8	2				1				13
CEZ	$\times 1$				1	1		5		1	1		1	3	13
	$\times 100$				3	1	2	1	3	1			1	1	13
ABPC	$\times 1$				2					1		1		9	13
	$\times 100$				3					1	3	1		5	13

*Dilution of the original culture $\times 1 \neq 10^6/\text{ml}$ $\times 100 \neq 10^8/\text{ml}$

Fig. 2 Cross sensitivity
a) *Klebsiella pneumoniae* 13 strains

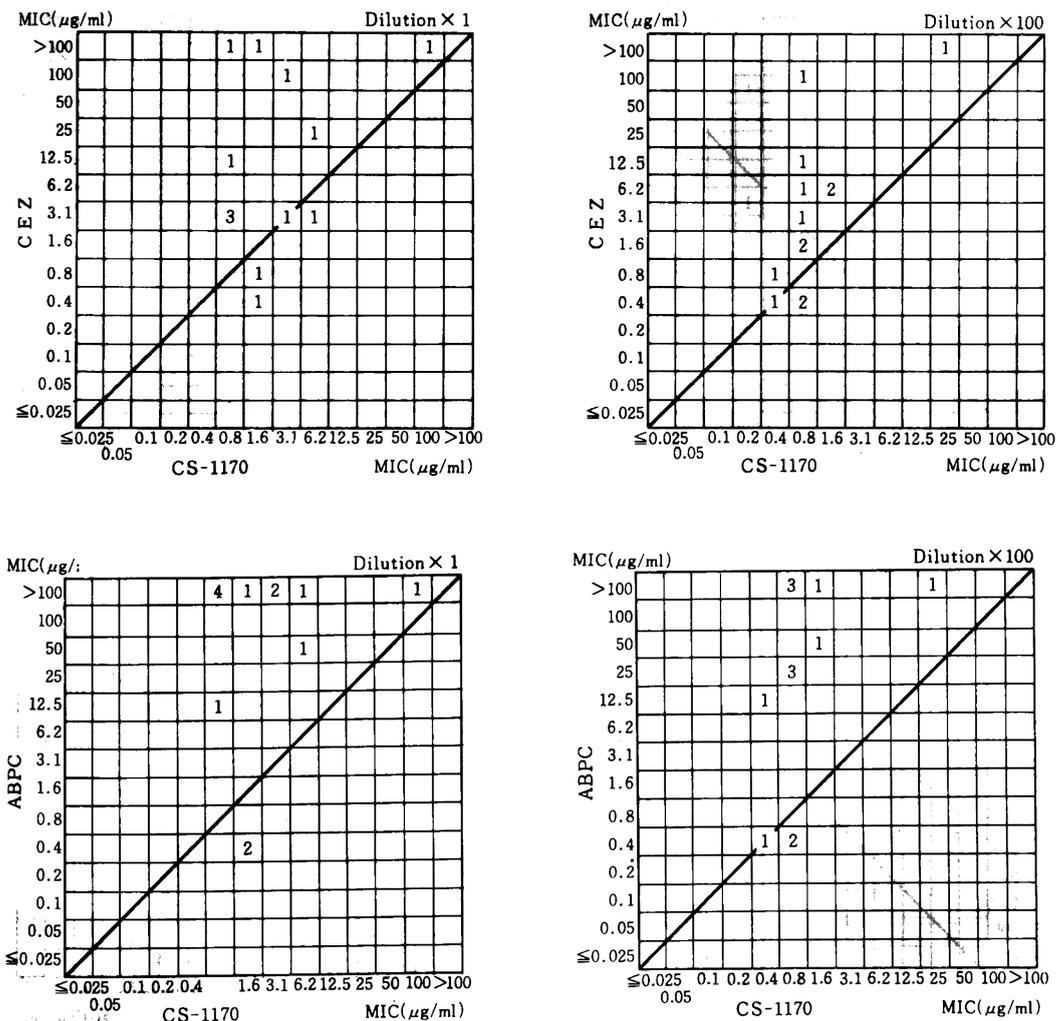


Table 2 Sensitivity distribution
b) *E. coli* (30 strains)

Antibiotic*	MIC $\mu\text{g/ml}$	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
	CS-1170	$\times 1$				3	10	11	3	2					1
	$\times 100$				14	11	1	2	1					1	30
CEZ	$\times 1$					1	3	9	9	1	2	2	2	1	30
	$\times 100$				1	4	14	5	1	3		2			30
ABPC	$\times 1$						1	6	8	5	1			9	30
	$\times 100$					2	3	8	5	3				9	30

* Dilution of the original culture $\times 1 \approx 10^8/\text{ml}$, $\times 100 \approx 10^6/\text{ml}$

Fig. 2 Cross sensitivity
b) *E. coli* 30 strains

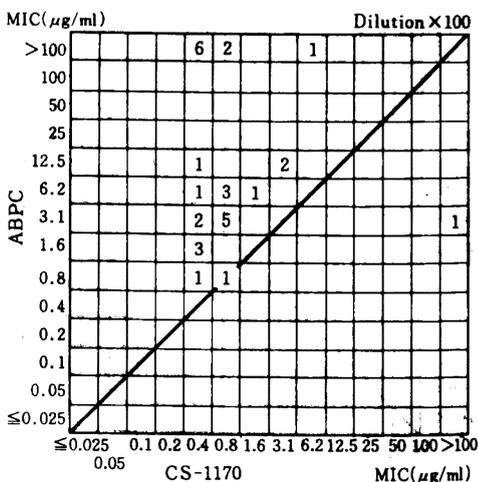
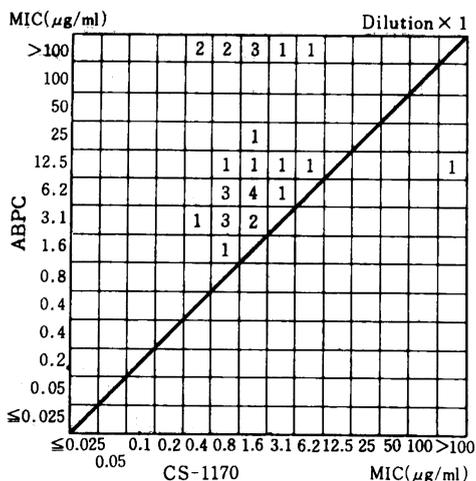
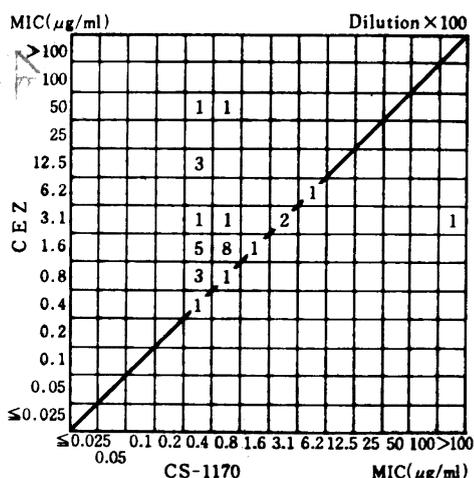
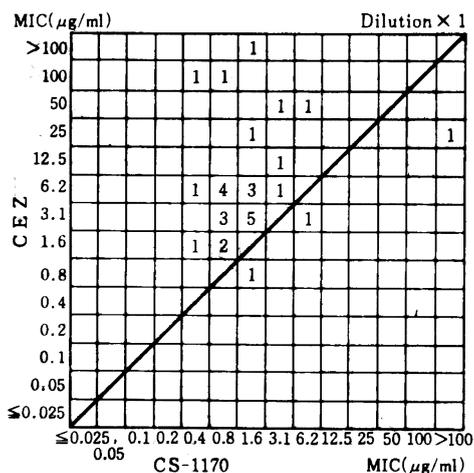


Table 3 Sensitivity distribution
a) *Proteus mirabilis* (25 strains)

Antibiotics *	MIC $\mu\text{g/ml}$	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
	CS-1170	$\times 1$					2	10	8	4			1		
	$\times 100$				2	2	13	6	1		1				25
CEZ	$\times 1$						1	1	11	5	4	3			25
	$\times 100$							11	9	4	1				25
ABPC	$\times 1$				2		10	6	1	1	1		2	2	25
	$\times 100$			2		2	17	3	1						25

* Dilution of the original culture $\times 1 \equiv 10^6/\text{ml}$, $\times 100 \equiv 10^8/\text{ml}$

Fig. 3 Cross sensitivity
a) *Proteus mirabilis* 25 strains

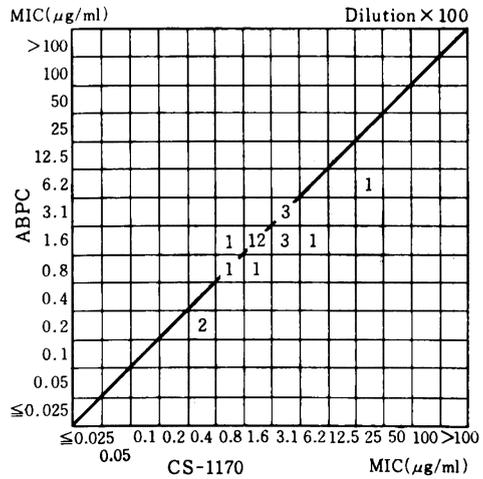
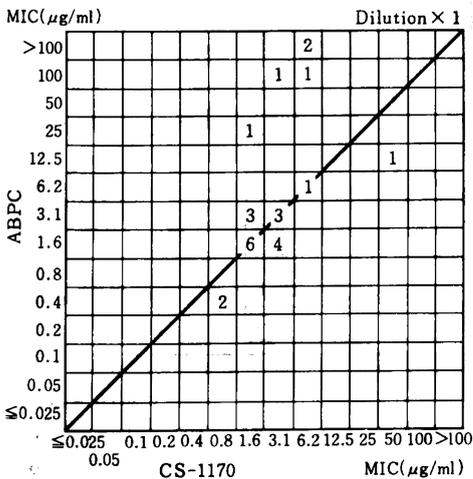
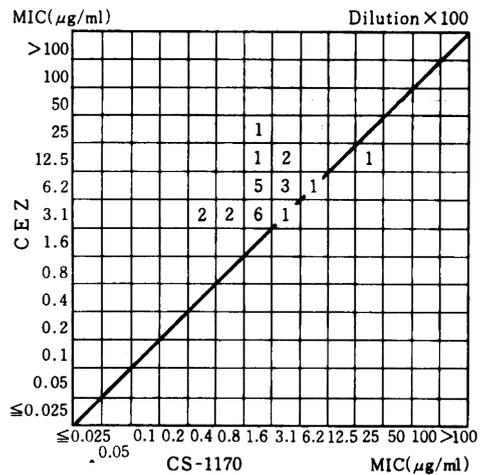
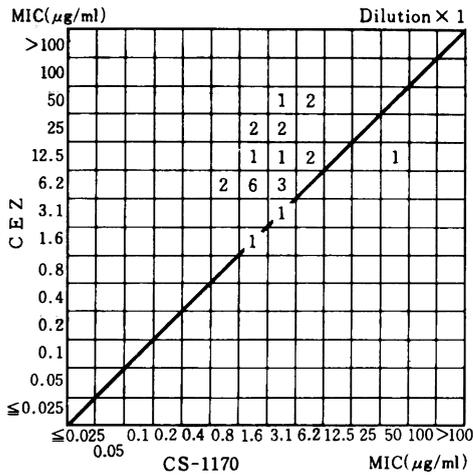


Table 3 Sensitivity distribution
b) *Proteus vulgaris* (5 strains)

Antibiotics *	MIC (µg/ml)	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	Total
		CS-1170	× 1					1	2		1			1	
	× 100					1	3		1						5
CEZ	× 1													5	5
	× 100													5	5
ABPC	× 1													5	5
	× 100							1			1			3	5

c) *Proteus rettgeri* (4 strains)

CS-1170	× 1											1	1	2	4
	× 100								1		1	2			4
CEZ	× 1													4	4
	× 100													4	4
ABPC	× 1													4	4
	× 100										1			3	4

* Dilution of the original culture × 1 = 10⁸/ml, × 100 = 10⁶/ml

Fig. 4 Blood levels and urinary excretion of CS-1170 (1g/500ml d.i. 2 hrs.)

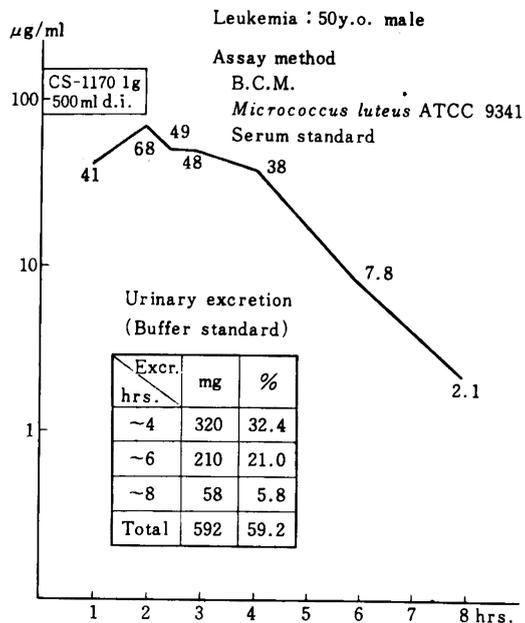


Fig. 5 Blood levels and urinary excretion of CS-1170 (500mg i.m.)

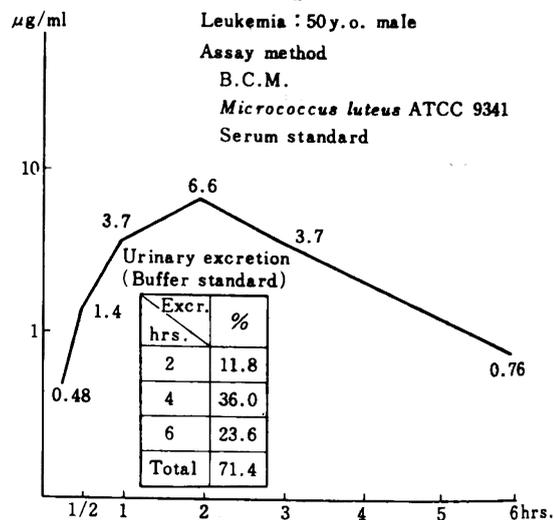


Fig. 6 Tissue concentration of CS-1170
(100mg/kg i.m.): Rat

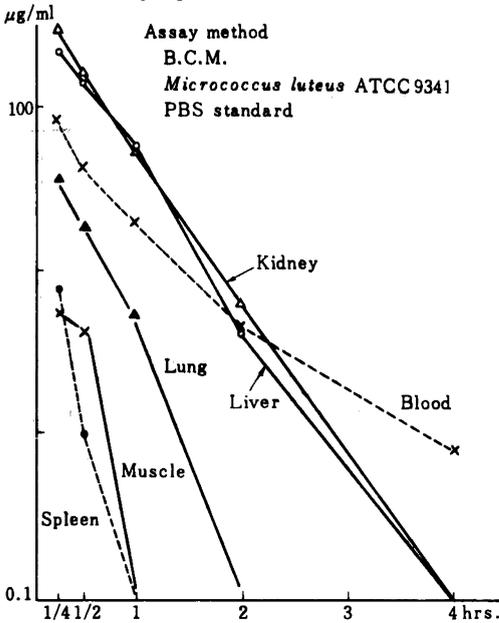


Table 4 Tissue concentration of CS-1170
100mg/kg i.m. (Rat n=3)

Tissue	Time (hrs.)				
	1/4	1/2	1	2	4
Liver	214.5	103.3	55.1	4.0	0
Spleen	7.7	1.0	0	0	0
Kidney	291.3	159.6	51.0	6.1	0
Lung	35.6	18.0	5.2	0	0
Muscle	5.6	4.3	0	0	0
Brain	0	0	0	0	0
Blood	82.8	41.0	19.4	4.5	0.8

µg/g

Table 5 Recovery rate of CS-1170 from tissue emulsions
(Rat n=3)

Tissue	Theo. val. *	4 µg/ml		40 µg/ml	
	Recov. **	µg/g	%	µg/g	%
Liver		4.12	103.5	43.5	108.8
Spleen		4.20	105.0	44.4	111.0
Kidney		4.38	109.5	43.9	109.8
Lung		4.35	108.8	42.0	105.0
Muscle		4.03	100.8	41.5	103.8
Brain		4.05	101.3	44.0	110.0
Blood		4.08	102.0	45.5	113.8

* Theoretical value

** Recovery

IV. 臨床使用成績

対象は敗血症1例、呼吸器感染症3例および尿路感染症1例の計5例である。1日1.5ないし4gのCS-1170を7~15日間使用(筋注, one shot 静注, または点滴静注)した(Table 6)。

症例1 K.Y. 50歳 男 敗血症(白血病)

本例は前骨髄球性白血病で入院加療中、39℃台の発熱をきたし、血中より *Staphylococcus epidermidis* を検出し、それによる敗血症としてCS-1170 1日1.5g(0.5g×3回)筋注を行なったが十分な効果が得られず、3日目より1日4g(2g×2回)の点滴静注に変更し、6日目より平熱となり、血中菌も陰性となりCS-1170計51gの使用にて治癒せしめ得た例である。

本例の白血球減少は併用した Daunomycin によるものと考えられる(Fig. 7)。

症例2 T.U. 38歳 男 呼吸器感染症(白血病)

白血病に伴った呼吸器感染症で、喀痰培養で起炎菌を

決定しうる成績は得られなかったが、CS-1170 1日4g(2g×2回)の点滴静注(計48g)により胸部所見の改善を認めた。

症例3 M.O. 83歳 女 慢性気管支炎の急性悪化
脳卒中後遺症の患者で、慢性気管支炎の急性悪化例で、喀痰より *Staphylococcus aureus* を検出、CS-1170 1日3g(1g×3回)の筋注を7日間行なって軽快せしめ得た。

症例4 H.K. 72歳 女 慢性気管支炎

慢性気管支炎の患者で喀痰より α -*Streptococcus* を多数検出し、本剤を1日1.5g(0.5g×3回)筋注、7日間の使用で胸部X線の改善を認めたが、自覚症状はやや軽快したのみで、やや有効と判定した。

症例5 K.U. 67歳 女 急性腎盂腎炎

右片麻痺の患者で急性腎盂腎炎を併発(カテーテル留置)、尿中より *Proteus* 属を多数検出し、1日1g(0.5g×2回)のCS-1170を15日間静脈内投与して効果を得た。

以上5例の臨床例に使用し、4例は臨床的に有効で、

1例は他覚的には有効であったが、自覚症状の改善は顕著でなかったため、やや有効と判定した。
 なお、本剤の使用による副作用は認められなかった。

また諸検査成績(Fig. 8)でも本剤によると思われる異常値はみられなかった。

Table 6 Results of clinical trial with CS-1170

No.	Name	Age Sex	Infection (Underlying disease)	Bacteria (Sensitivity)	Daily dose (g)	Days	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	K. Y.	50 M	Sepsis (Promyocytic leukemia)	<i>Staph. epidermidis</i> (##) CET, CEZ	0.5×3 i.m. 2×2d.i.	2 12	51	Eradicated	+	-
2	T. U.	38 M	R. T-I. (A. M. L.)	Unknown	2×2d.i. 1×2d.i.	10 4	48	Unknown	+	-
3	M. O.	83 F	Bronchitis chr. (Apoplexy)	<i>Staph. aureus</i> (##) CET	1×3 i.m.	7	21	Eradicated ↓ <i>α-streptococcus</i>	+	-
4	H. K.	72 F	Bronchitis chr.	<i>α-Streptococcus</i> (##) CET, ABPC	0.5×3 i.m.	7	10.5	Unchanged	-	-
5	K. U.	67 F	Pyelonephritis acuta (Apoplexy, indw. catheter)	<i>Proteus</i> (##) CET, ABPC	0.5×2 i.v.	15	15	Eradicated ↓ <i>Pseudomonas</i>	+	-

RTI : Respiratory Tract Infection
 AML : Acute Myeloic Leukemia

Fig. 7 Case No.1 K. Y. 50y. male Sepsis (Leukemia)

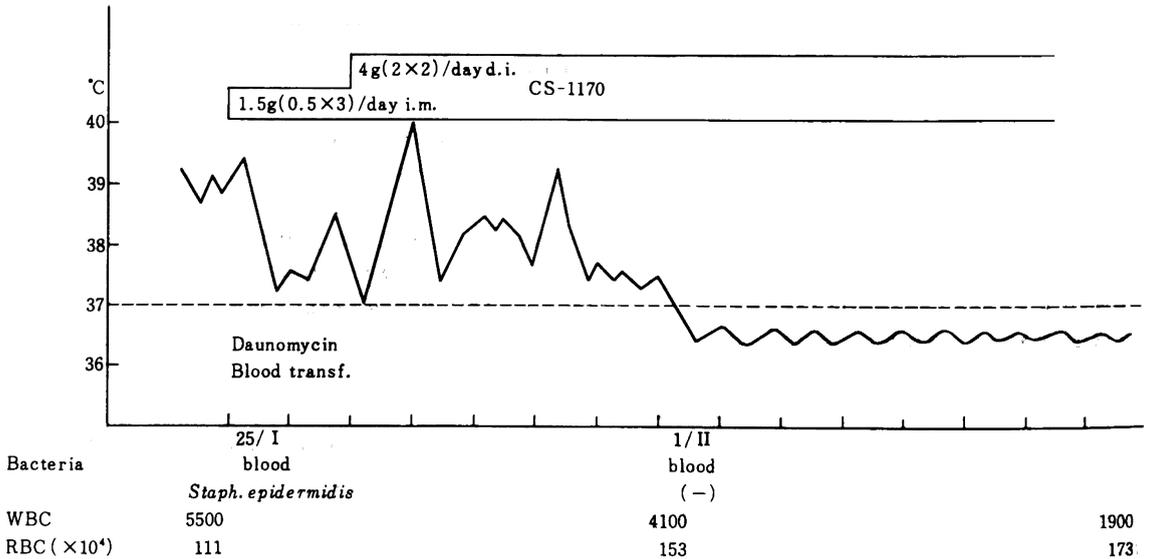
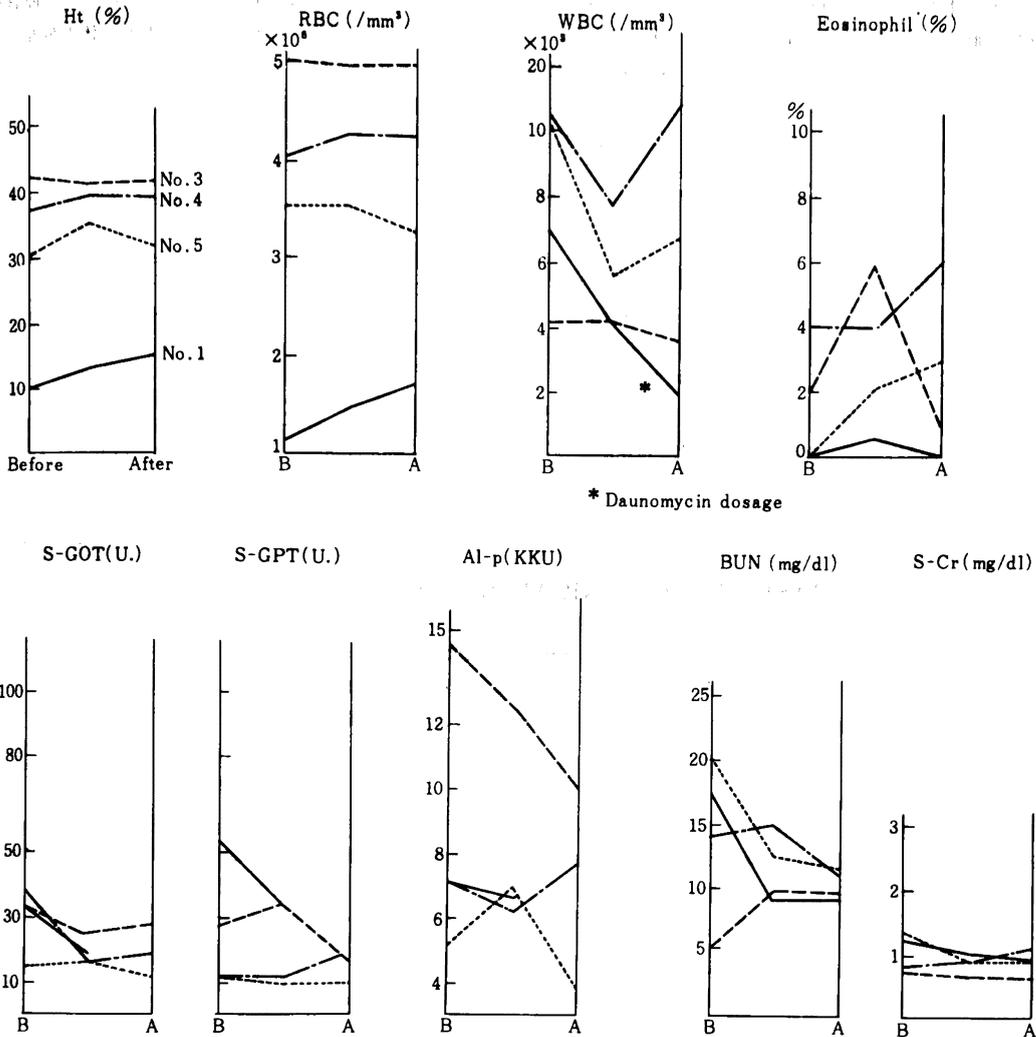


Fig. 8 Laboratory data (Before, during and after the treatment)



V. 考按ならびに結論

各種新抗生剤の開発は近年目ざましいものがあり、とくにcephalosporin系およびpenicillin系において顕著である。今回、著者らが検討を加えたCS-1170もその1つで本邦(三共株式会社)で開発されたcephamycin系抗生剤である。

まず、諸種細菌に対する感受性検査では、*Staphylococcus aureus*ではCEZよりやや劣っていたが、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*および*Proteus mirabilis*にはCEZおよびABPCより優れ、とくにこれらに100μg/ml以上の耐性株が本剤にはおおむね6.2μg/ml以下のMICを示した。なお、*Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*は、少数株の検査にすぎないが、少なくともCEZ,

ABPCより低いMICを示した。

なお、これらグラム陰性桿菌のMICは菌液の100倍希釈により、1段程度、低下した。

これらの成績は文献³⁾の成績と一致する。

急性白血病の患者に本剤を点滴静注した場合(500mg, 2時間), 血中濃度のピークは68μg/mlという高濃度を得た。なお、同じ被検者に同量を筋注したときにはピークは6.6μg/ml(2時間後)で、この値は本剤としては異常に低く、ピークに達する時間も遅い³⁾。

これは、被害者が急性白血病であったことによるかと考えられる。

この場合、尿中には、6時間で71.4%と比較的よく排泄されているが、はじめの2時間では11.8%にすぎず、

吸収の遅延があったことは確かである。

ラットに本剤の100mg/kgを筋注した場合の臓器内濃度は腎、肝にもっとも高く、以下、血液、肺、筋、脾の順であった。これは、われわれがCEZで得た成績⁴⁾とほぼ一致するが、2時間後にはCEZより早く低下する。

なお、ラット臓器エマルジョンからの試験管内回収実験では100%の回収率が得られた。

CEZでは85~100%であり⁴⁾、これよりも回収はよかった。

臨床例5例に使用し、白血病におこった *Staphylococcus epidermidis* 敗血症、同じく白血物の呼吸器感染、慢性気管支炎の急性増悪 (*Staphylococcus aureus*)、急性腎盂腎炎 (脳卒中、留置カテーテルの患者におこった *Proteus* 感染) の各1例に有効、慢性気管支炎の1例 (*Streptococcus*)にはやや有効という成績を得た。とくに

副作用と思われるものはみられなかった。

以上のごとく、CS-1170は抗菌力(とくにグラム陰性桿菌に対する)が優れており、吸収、排泄、体内分布についての検討成績、臨床使用の成績をも総合して、有用な新抗生剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 大久保 洸, 岡本 綾子：体液、組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定—特に帯培養法 band culture method について—。日本臨床 32: 205~211, 1973
- 3) CS-1170 資料 1976, 三共株式会社
- 4) 大久保 洸, 藤本安男, 岡本 綾子, 具 京 修, 牧野 純：Cefazolinに関する基礎的、臨床的研究。*Chemotherapy* 18: 623~630, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

YURUKO OKAMOTO, HIROSHI OKUBO, KYOSHU GO, YOSHIHIRO UEDA,

KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Basic and clinical studies were made on CS-1170, a new cephamycin derivative developed by Sankyo Company. The results obtained were as follows.

1) Antibacterial activity *in vitro*: CS-1170 was found to be more potent against Gram-negative bacilli (*E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*) than cefazolin and ampicillin, while less potent against *Staphylococcus aureus* than cefazolin.

MIC was influenced to some extent by the inoculum size in regard to these Gram-negative bacilli.

2) Distribution and excretion: CS-1170 was administered by intravenous drip infusion for 2 hours at a dose of 500 mg in a patient of leukemia, and the blood level attained a peak of 68 $\mu\text{g/ml}$, then fell to 2.1 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours after the termination of infusion. Urinary recovery was 59.2% in this patient.

CS-1170 was administered intramuscularly at a dose of 100 mg/kg in rats, and tissue concentrations were estimated by serial method. Kidneys showed the highest concentration among the organs, closely followed by liver. Concentrations were lower in order of blood, lungs, muscles and spleen. This distribution pattern was similar to that of cefazolin.

In vitro recovery rates of CS-1170 were nearly 100% from rat organ emulsions.

3) Clinical trials: Five patients of various infections were treated with CS-1170 by drip infusion, intramuscularly or intravenously at doses of 1.5~4.0g per day. As for the results, response was good in 4 out of 5 cases, including sepsis (*Staphylococcus epidermidis*, leukemia underlying), respiratory tract infection (leukemia underlying), acute exacerbation of chronic bronchitis (*Staphylococcus aureus*), and acute pyelonephritis (*Proteus*, apoplexy, catheter indwelled), while the effect was not so distinct in the remaining 1 case of chronic bronchitis (*Streptococcus*).

No patients revealed any side effects nor abnormal laboratory data which would be attributable to the drug.