

抗菌物質の臨床効果の客観的判定法 — CS-1170 治療による観察 —

辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

山田 薫

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

山 博

星ヶ丘厚生年金病院検査科

はじめに

抗菌物質の抗菌力は、*in vitro* の実験で、容易に測定することができ、その指標として MIC が用いられている¹⁾。動物実験においても種々検討され、一応、定量的判定は可能である。しかし、これら成績はヒトの疾患に必ずしも適用されるものとは限らない。

臨床効果については、決定的な方法はみあたらず、膨大な患者数と疾患群についての治療成績が必要とされ、さらには、二重盲検法による成績を統計的処理により、その有用性の有無を判定するのが常法となっている。

最近、糖非醗酵性グラム陰性桿菌感染症が注目され、それら菌種に抗菌力を示す抗生物質が次々と開発されつつある。これらの薬剤についても、臨床的効果の有用性の証拠が必要であるが、適切な感染症例は少なく、その研究法の検討に迫られているのが現状である。

当院はリハビリテーションを中核とした総合病院として設立され、脊髄損傷患者病棟50床を有している。慢性期の機能訓練中の脊損患者が過半数を占めている。自力排尿の為の手術まで、ほとんど全例の患者にバルーンカテーテルが留置されており、慢性複雑性尿路感染症が合併している。感染菌は種々あるが、グラム陰性桿菌が主に尿中に検出される。

このような状態の患者に抗菌剤を投与し、少ない患者数で、しかも臨床効果をできるだけ定量的に測定し、客観的に判断しうる方法がないかとの観点から実施したのが今回の研究である。その結果、極めて満足すべき成績をえたので、その概要を報告する。

1. 研究方法とその検討

1. 対象患者と薬剤の選択

抗菌物質の効果を適確に判断するための条件として、対象患者が難治性であること、病材料から細菌を定量的に培養しうること、が必要である。この条件に適した疾患として、脊損患者の慢性複雑性尿路感染症があげられ、

そのうち腎障害を伴っていない者を治療対象とした。

患者尿中に検出される細菌の種類と、検定薬剤の抗菌スペクトラムとが、できるだけ近似することが次の条件となる。実際には、そのような細菌叢あるいは抗菌物質がえられないので、患者に後述するような前治療を施すことにより、菌叢を抗菌スペクトラムに近似するようにした。

次に、現在までにえられた抗生物質うち、*in vitro* でグラム陰性桿菌に対して、最も抗菌力の強い CS-1170^{2,4)} を検定薬剤として選んだ。

2. 対象患者の前治療

前報²⁾に示したように、市販の広域抗生物質を兼用した場合に検出される菌は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus rettgeri* が90%以上を占めていた。前2者は CS-1170に耐性^{3,5)}を示すと考えられ、その他の CS-1170抗菌スペクトラムと一致する菌種が望ましい。

前治療-1: 適当な菌叢のえられた症例には実施していないが、*Pseudomonas aeruginosa* その他 CS-1170耐性菌が優勢を占める症例のみに実施した。バルーンカテーテル留置患者については、毎早朝生理食塩水で膀胱を洗滌している。次いで、50万単位ポリミキシン B 液50ml で洗浄を2回繰返し、次の50ml を注入後カテーテルの括栓を閉じて膀胱内に約3時間留めおいた。この洗浄を1ヵ月間以上実施した。

前治療-2: 前者に次いで、CS-1170投与前1~2週間、Urocidal 3g 分3食後投与を実施した。その目的は(1)サルファ剤は強い抗菌物質ではなく、耐性菌も多いので、既存の菌叢を大幅に変化せしめることなく、尿中の菌叢を安定に保つ、(2)グラム陽性菌の混入による尿路や前立腺の感染症を防ぐ、などがあげられる。

3. 治療群と治療方法

脊損患者32例をえらび、次の治療群に区分して観察し

た。第1群のみは自力で排尿できる患者で、第2～4群はカテーテル留置例である。

Materials and Methods: 32 cases of Spinal Cord Injury patients with chronic complicated Urinary Tract Infection.

Group 1 — 4 cases without Indwelling Catheter.

CS-1170 0.5g × 2/day i.m. for 7 days.

Group 2 — 18 cases with Indwelling Catheter.

CS-1170 0.5g × 2/day i.m. for 7 days.

Group 3 — 5 cases with Indwelling Catheter.

CS-1170 1.0g × 2/day i.m. for 7 days.

Group 4 — 5 cases with Indwelling Catheter.

CEZ 0.5g × 2/day i.m. for 7 days.

4. 細菌学的検索

研究期間中も全く平素と変わらない生活状態を維持させ、尿量に変化を起こさせないようにした。尿採取も平素の検査時と全く同じ条件下で行わせ、尿中細菌量の変化を防いだ。すなわち、第1群では中間尿を、第2～4群ではカテーテルの括栓を開き約100mlの尿を捨て、その後の中間尿を採取し、細菌学的検索に使用した。

治療前から治療7日間の早朝尿を、毎日定量培養、検出菌の同定、さらに検出菌のMICを測定した。菌の同定法は腸内細菌についてはAPI解析表⁹⁾、糖非醗酵性グラム陰性桿菌は載内⁷⁾の方法に従った。PEA血液寒天培地に発育し、EF寒天培地⁸⁾で海老茶色の集落を形成したものを腸球菌とした。

治療前の検出菌のうち、 10^6 個以上の菌量のあるものを感染菌として、本研究をすすめた。経過中に新しく検出された菌も検討の対象とした。しかし、治療前の第2～4群ではほとんどの症例の菌量は 10^6 以上であり、 10^2 程度の菌量の菌種は技術的に実際にはほとんど検出されな

った。

II. 研究成績

1. 前治療の適正度

サルファ剤投与による、菌叢の変化を第2、第3群23例についてみると次のようである。全く不変10例、菌株の増加例9例15株—*Proteus morganii* 1, *Proteus rettgeri* 2, *Proteus mirabilis* 1, *Serratia marcescens* 1, *Alcaligenes faecalis* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Streptococcus faecalis* 7—、菌株の減少3例3株—*Pseudomonas stutzeri*, *Proteus morganii*, 不明各1株—、菌株交代1例—*Pseudomonas aeruginosa* → *Proteus morganii*—であった。すなわち治療前、第1～3群27例の尿中から73株が検出された。そのうち、CS-1170治療中に尿中から完全に検出されなくなった菌株はMIC100 μ g/ml以下の51株で、MIC200 μ g/ml以上の22株は多かれ少なかれ治療に抵抗を示した。すなわち、70%がCS-1170感性群で占められ、本研究の目的に好適であることがわかる。

第4群5例では、CS-1170感性菌12株、抵抗菌は6株で、CS-1170の研究に対しては好都合であるが、CEZ感性菌をMIC50 μ g/mlとすると10株55.6%で、抵抗菌は8株を占め、必ずしも適当な研究対照とはいいがたい。

2. 検出菌のMIC

治療対象32例から、治療前尿中に検出した菌株73株を中心にMICを測定した。CS-1170治療により1～3日で培養されなくなったCS-1170感性菌51株ならびに第1群で約 10^2 であった菌株を含め54株についてのMICをTable 1に示した。

*Serratia marcescens*16株ではMIC0.78～50 μ g/mlの範囲に分布している。*Proteus rettgeri*18株では0.39～50 μ g/mlに分布しているが、主に1.56～6.25 μ g/mlのもの

Table 1 MIC(1): strains eradicated from urine specimens within 1 to 3 days after CS-1170 administration

Species	(μg/ml)										Total
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. marcescens</i>			1	2	2	2	4	3	2		16
<i>P. rettgeri</i>			2	4	4	3	2	1	1		18
<i>P. morganii</i>		1					1	1	2	6	10
<i>P. mirabilis</i>				1							1
<i>P. vulgaris</i>					1						1
<i>K. pneumoniae</i>			1		1						2
<i>E. coli</i>			1								1
<i>S. epidermidis</i>					4(3)*	1					5(3)
Total		1	5	7	12(3)	6	7	5	5	6	54(3)

Estimation of MIC was carried out on strains detected over 10^2 by quantitative cultivation in group 1, 2 and 3, but there are some strains(*) detected under 10^3 in group 1. Inoculum size: 10^6 .

が多い。*Proteus morganii* 10株では12.5~100 μ g/mlの範囲内にあったが、そのうち6株が100 μ g/mlのMICを示している。*Staphylococcus epidermidis*の4株中3株は3.13 μ g/mlに集中している。

CS-1170治療に抵抗した菌株37株についてのMICはTable 2に示されている。この中には、治療中に菌交代により出現した菌種15株が含まれている。*Streptococcus faecalis*18株中2株は100 μ g/mlに、6株は200 μ g/ml、10株は400 μ g/mlのMICを示した。*Pseudomonas aeruginosa* 14株のほとんどは800 μ g/mlに、残り2株は1600 μ g/mlのMICを示した。

3. 尿中細菌のCS-1170投与に伴う消長

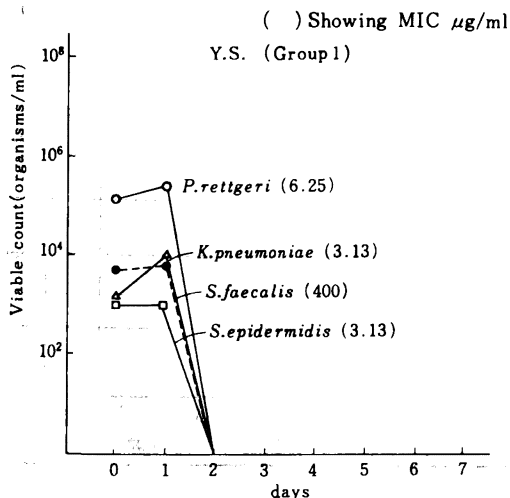
CS-1170治療1週間の尿中に検出される菌種とその菌量の消長、ならびにCS-1170投与前の菌株のMICを、第1~4群のそれぞれ1例ずつについてFig. 1~4に示し

Table 2 MIC (2) : strains showing resistance more or less to CS-1170 treatment

Species	(μ g/ml)					Total
	100	200	400	800	1600	
<i>S. faecalis</i>	2	6	10			18
<i>P. aeruginosa</i>				12 (9)*	2 (2)	14 (11)
<i>P. cepacia</i>		2 (2)				2 (2)
<i>P. putida</i>	1 (1)					1 (1)
<i>Flavobacterium</i>				1 (1)		1 (1)
<i>A. faecalis</i>	1					1
Total	4 (1)	8 (2)	10	13 (10)	2 (2)	37 (15)

*Number of cases (strains)*replaced by CS-1170 treatment.

Fig. 1 Transition of bacilli detected from urine specimens following CS-1170 administration.



た。CS-1170投与前の菌量は、第1群では自力排尿の手術を実施し、カテーテル抜去後なので少なく、第2~4群カテーテル留置群では、ほとんどが $10^6 \sim 10^8 \mu$ g/mlと多数に分離されている。

これらにCS-1170を投与した場合の検出菌の消長は、各群毎に全くといってよいくらいに同じ傾向を示したが、Fig. 1~4には、検出菌株の多いものを各群から1例ずつ例示した。一見して解るように、第1~3群では、MIC 50 μ g/ml以下の菌株は1~3日間の治療後に消失

Fig. 2 Transition of bacilli detected from urine specimens following CS-1170 administration.

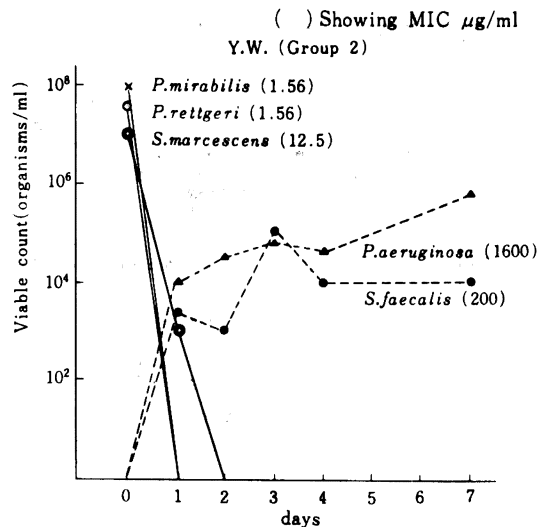
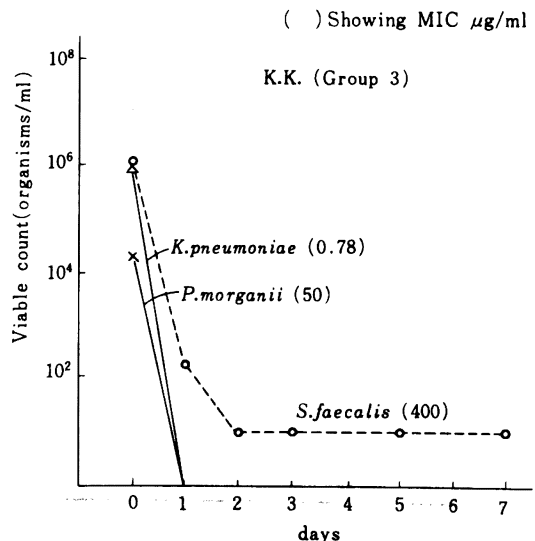
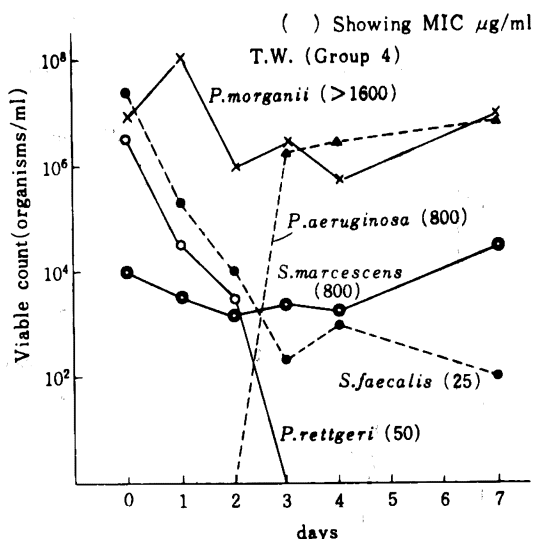


Fig. 3 Transition of bacilli detected from urine specimens following CS-1170 administration.



し、全く検出されなくなっている。*Proteus morganii* は MIC100 μ g/ml と高値を示すにかかわらず、3日間に全株が分離されなくなっている。MIC100~400 μ g/ml の *Streptococcus faecalis* でも一部消失し、一部は菌量の減少が認められ、2日から5日間10⁴の菌量が検出されている (Fig. 3)。

Fig. 4 Transition of bacilli detected from urine specimens following CEZ administration.



第4群 (Fig. 4) では CEZ に対する MIC が 50 μ g/ml の菌種でも消失をみる一方、25 μ g/ml でも残存するなど、さまざまな成績がえられた。すなわち、MIC よりも菌種に特異性が認められると考えられる。

ちなみに、菌交代現象として出現した菌株は、ほとんどが *Pseudomonas aeruginosa* (11株) で占められ、*Pseudomonas cepacia* 2株、*Pseudomonas putida*、*Flavobacterium* 各1株、計15株であった (Table 2)。

4. MIC と菌消失の関係

CS-1170 治療により消失した菌株について、MIC と菌消失に要した治療日数との関係を、最も症例数の多い第2群18例51株について検討した。その成績は Table 3 のようである。1日間治療後の消失菌種は MIC 0.78~3.13 μ g/ml の低い部分に集中している。これに反し、3日後に消失した菌株は12.5~25 μ g/ml と比較的高い MIC を示している。2日後に消失した菌群では、両者を含む 0.39~50 μ g/ml の広範囲に分布している。この傾向は、1~3日間に消失した菌種では *Proteus morganii* を除いて、*Serratia marcescens*、*Proteus rettgeri* その他の菌種いずれについても共通した MIC の範囲である。

Proteus morganii のみが消失日とは無関係に MIC は 25~100 μ g/ml を示し、100 μ g/ml が6株中4株を占めるにかかわらず消失している。*Alcaligenes faecalis* 2株は MIC200 μ g/ml であったが、治療4~5日後に消失した。

Table 3 Correlation between MIC and days requires for the eradication of strain detected from urine specimens following CS-1170 administration on group 2.

Days after CS-1170	Species	MIC (μg/ml)														Total No. of strains	
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800≤			
1	<i>S. marcescens</i>					1									1	7	
	<i>P. rettgeri</i>			1	2	1									4		
	<i>P. morganii</i>										1				1		
	<i>P. mirabilis</i>				1										1		
2	<i>S. marcescens</i>					1	2	3	1	2					9	21	
	<i>P. rettgeri</i>		1	1	1	1	2	1		1					8		
	<i>P. morganii</i>									1	2				3		
	<i>P. vulgaris</i>					1									1		
3	<i>S. marcescens</i>							1	1						2	7	
	<i>P. rettgeri</i>							1	1						2		
	<i>P. morganii</i>									1	1				2		
	<i>S. faecalis</i>											1			1		
4 ~6	<i>S. faecalis</i>										1				1	3	
	<i>A. faecalis</i>											2					
7	<i>S. faecalis</i>											⑤*	⑤		⑩	⑬	
	<i>P. aeruginosa</i>													③	③		

○* Number of strains remained in urine after CS-1170 treatment for 7 days.

すなわち、菌株による特異性が認められる。他方、*Streptococcus faecalis* は MIC100 μ g/ml 1 株、400 μ g/ml の 1 株とが 3～8 日後に消失しているが、他の MIC200 μ g/ml の 5 株、400 μ g/ml の 5 株は菌量が減少したとはいえ、尿中に残存していた。この範囲が CS-1170 治療有効ないし無効の移行帯と考えられた。なお、*Pseudomonas aeruginosa* の 3 株は MIC800～1600 μ g/ml の間にあり、菌量も全く不変であった。

以上の関係を Fig. 5 に図化し、菌消失日と MIC との関係を菌種別に観察した。既述のように、MIC50 μ g/ml 以下の過半数の菌株は、治療 2 日後に尿中から消失するが、MIC の低い菌群のうちから、CS-1170 治療 1 日後に消失するものが認められ、高い菌株のうちから 3 日後に消失することがわかる。この傾向は、*Proteus morganii* を除き、菌種による相違は認められない。

5. 尿中菌量と菌消失

CS-1170 治療前に検出された菌種の菌量と治療による菌消失日との関係を、第 2 群について検討し、Fig. 6 にその成績を示した。検出菌量とは無関係に CS-1170 の効果が認められることがわかった。

6. CS-1170 の Dose response

各治療群別に、各種菌株の CS-1170 治療により菌消失に要する日数の分布から、CS-1170 の dose response を観察した。Table 4 にみられるように、治療 1 日後に消失する菌株数は、第 2 群 18.4% に対し、第 3 群で 57% と著しい効果の相違が認められた。2 日後の消失株数はそれぞれ 55.2% と 29% と逆の関係になり、3 日後も 18.4%、14% と同様の関係が持続している。

すなわち、CS-1170 治療には投与量の増量による治療効果の増強が観察された。

7. CS-1170 治療による臨床所見の改善

育損患者の尿路感染症においては、ほとんどの臨床検査所見に異常を認めない場合が多い。今回の症例においても、血液・血清・生化学的検査では全く異常所見を認めなかった。ただ、尿中細菌の証明と白血球増加が唯一の所見であった。第 2、3 群のうち、治療前中後連日尿

Fig. 5 Eradication and remains of bacilli detected from urine specimens following CS-1170 administration with relation to bacterial species and their MIC on group 2.

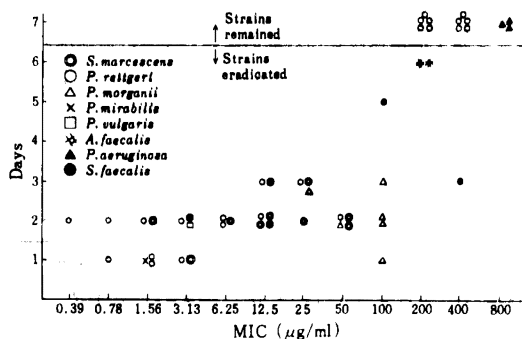


Fig. 6 Eradication and remains of bacilli detected from urine specimens following CS-1170 administration with relation to number of viable bacilli isolated before CS-1170

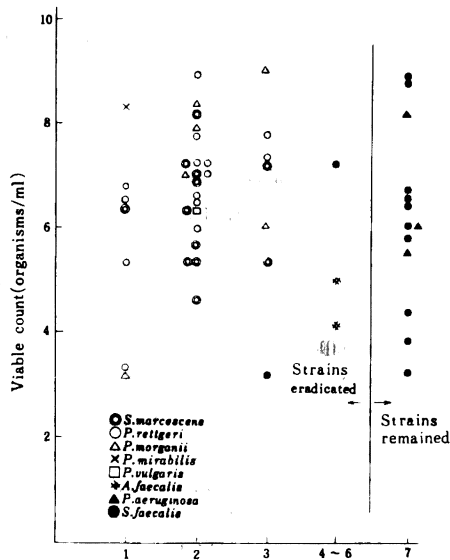


Table 4 Number of strains eradicated from urine specimens following CS-1170 administration

Days after CS-1170 treat.	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
1	1 (11%)	7 (18.4%)	4 (57%)	1 (25%)
2	8 (89)	21 (55.2)	2 (29)	0
3	0	7 (18.4)	1 (14)	2 (50)
4 ~ 6	0	3 (7.9)	0	1 (25)
Total No. of strains eradicated	9 (100)	38 (100)	7 (100)	4 (100)
No. of strains remained	0	13	4	14

沈渣所見を観察しえた18例についての成績を Table 5 に示した。CS-1170治療中には菌交代あるいは耐性菌の残存がみられるので、完全に菌消失した症例は1例にすぎなかった。この1例では白血球数は完全に正常化した。しかし尿中に菌残存した17症例においても、白血球の正常化6例、減少4例を認めている。すなわち、尿中の菌の消失、減少、交代、残存と尿中白血球数とおおむね平行した効果がえられた。

Table 5 Effect of CS-1170 treatment on the leucocyte counts in urine sediment

Leucocytes	No of cases
Cleared 0 ~ 4 /hpf	7(1)*
Decreased 5 ~ 29/hpf	4
Decreased and then increased	3
Unchanged	3
Increased	1**
Total	18

* In 1 case, all microbial species were eradicated from urine specimen

** In this case, CS-1170 sensitive species were not detected

8. 副作用

27例について、1週間 CS-1170およびCEZによる副作用を自・他覚的所見、血液、腎、肝などの検査所見から注意深く観察した。しかし、いずれの症例にも全く異常所見を認めなかった。注射局所に硬結なども認められない。

III. 考 按

以上、脊髄損傷患者中カテーテル留置による慢性複雑性尿路感染症を伴う患者に、CS-1170を投与し、毎早朝尿中菌量を定量することにより、次のような事項を観察することができた。(1) MIC100 μ g/ml以下の菌株は、菌量と無関係に、投与1~3日間の早期に尿中から消失する(殺菌的作用域 bacteriocidal zone)。(2) MIC 200~400 μ g/mlの3株は4~6日後に消失し、10株は菌量の減少をみた(最小阻止作用域 minimum inhibiting zone)。(3) 投与量の増加により、薬効の dose response が認められる。(4) 菌消失効果は自尿群、パルーン留置群とともに同一効果を示す。(5) 菌量に影響されずに、MICを指標として菌消失効果が得られる。このように、きわめて強力な切れ味のよい臨床効果が得られることが証明された。

この研究成績から、今回採用した方法により、次のような事項を観察することができる。(1) 薬剤の効果も菌量の減少、消失とそれに要する日数などで定量的に測定

できる。(2) MICと薬効との相関関係。(3) 薬剤の投与量と菌消失との相関(dose response)。(4) MICによる抗菌剤の効果範囲(効果の移行帯を含む)。(5) 菌種別に薬効の評価が可能である。(6) 菌量と薬効の関係。など、薬効評価に必要な種々の事項を観察しえた。すなわち、病材料の菌叢の定量的観察の結果、抗菌物質の臨床的薬効を細菌学的に、客観的に評価しえた。しかも、この方法では、比較的少数の患者数についても判定が可能であり、きわめて有利な研究方法が見出されたと考える。

このような薬効評価方法と比較・対比しうる成績はみあたらない。ASSCHER¹⁸⁾は尿中細菌の増殖を、pH、浸透圧、糖含有量など物理化学的環境との関係において観察している。また、CATTEL¹⁹⁾は *E. coli* 感染患者について、水負荷後の尿中菌量の消長、ABPC、CERなどの投与による菌量の変化を、病態生理学的に観察している。これらはいずれも薬剤1回投与後数時間、経時的、定量的な検索方法を採用している。

尿中の細菌量は、CATTEL¹⁹⁾の報告によると、水分の出納により微妙に変化する($10^{2.2}$ ~ $10^{4.2}$)。本研究のような検討には、患者の生活条件や採尿方法を一定に保つことが大切である。種々の考慮をはらった結果、各観察日毎の変化としては、 $10^{0.1}$ ~ $10^{0.4}$ 程度の動揺に止まり、 $10^{0.2}$ あるいは $10^{0.2}$ 以上の変化を認めなかった。

患者尿中細菌叢についての調査成績^{11,21,22)}は数多く、年とともに菌種の変遷することが報告されている。しかし、同年代においても、使用する抗生物質の種類によって菌種が変化する²³⁾ことも事実である。薬効評価にあたっては、検出菌の種類が抗菌剤の抗菌スペクトルに近似していること、菌叢が安定であることが重要な条件である。しかし、検討すべき抗菌薬に感受性の菌叢が常に準備されている訳ではない。そのために前治療が必要となる。本研究では、一部の症例にポリミキシンBによる膀胱洗浄による菌叢の変化と、Urocidal投与による菌叢の安定化を実施しはば満足すべき菌叢をえた。抗菌力の弱いサルファ剤の投与では、23例中9例は全く不変で菌叢の安定を得たばかりでなく、9例に15株の増加を認めた。菌交代1例と合わせ、CS-1170感性菌種が7株増加したことになり、適切な前治療であったといえる。

これは既報²⁾のような経験に基づいて実施したものである。前治療によって抗菌スペクトラムに近似した菌叢に近づけるということは、理論的には容易に考えられるが、実際には必要な菌叢が必ずしもえられるとは限らない。このような場合には、本検定法は効率が悪く複雑となる。

ちなみに、CS-1170の各菌種におけるMICは、他の研

究者により得られた成績⁹⁾とはほぼ一致する成績が得られた。本症例では耐性株が少ないのであるが、症例数が少ない結果と考えられる。

脊損患者尿路感染症では、強力な薬剤でも長期間投与すると菌交代現象がみられ、逆に、治療を短期に止めると一見消失した菌が再び培養されるようになる。さらに、このような病態の経過中には、病原菌の感染や上部尿道への感染の波及が認められる。これらを防止するために、適切な化学療法を実施することが望ましい。薬効評価のための化学療法は、従来の薬剤とは異なった抗菌スペクトラムの場合が多く、耐性菌にも有効に作用するので、好都合である。ただ、脊損患者の治療には、副作用、特に腎障害には慎重な配慮が望まれる。このような病態に化学療法を実施することは、患者のために必要であり、薬効の評価のためにも好都合と考えられる。

難治性尿路感染症に CS-1170 1 週間投与を実施した結果、1～3 日で感染菌の消失をみ、菌交代現象も認められた。しかし、投与数日後には尿中白血球数の正常化ないし著明減少をほとんどの症例に観察しえたことから、CS-1170 感性菌はほぼ eradicate されたと考えられる。ただ、その後の尿培養により、新しく再感染した菌も観察され、カテーテル留置患者の難治性をあらためて痛感した。

IV. 結 論

脊髄損傷患者の慢性複雑性尿路感染症を対象に CS-1170 を投与し、薬効判定の定量化を試みた。毎日早朝、中間尿を定量培養・同定・分離株の MIC を測定することにより、次のような良好な成績をえた。

CS-1170 は MIC100 μ g/ml 以下のグラム陰性桿菌を、1～3 日間の治療で尿中から消失せしめる、この効果は菌種や菌量とは無関係に認められる、dose response を有する、などきわめて強力な抗菌力を示す有用な薬剤であることが臨床細菌学的に明らかとなった。

薬剤投与による、尿中細菌の減少・消失を定量的に測定しえた。これを菌株の薬剤に対する MIC と比較することにより、投与前の菌量、菌種、dose response などの相関関係から、薬効を客観的に判定しうる方法であることが明らかとなった。

(本稿の要旨は第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、岡山において発表した)

文 献

- 1) 五島瑳智子, 西浦常雄: MIC の意義, 第24回日本化学療法学会東日本支部総会 1977, 札幌
- 2) 辻本兵博, 山 博, 中新井邦夫: 脊髄損傷患者の尿路感染と感染菌の変遷—院内感染に関連して(第1報). Chemotherapy 25: 454~458, 1978
- 3) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, CS-1170: 7 β -[[(cyanomethyl) thio] acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics 29: 554~558, 1976
- 4) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 α -substituted cephalosporins. V Novel oxidation procedure for synthesis of 7 α -methoxycephalosporins and 6 α -methoxypenicillins. J. Antibiotics 29: 969~972, 1976.
- 5) 五島瑳智子: 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 細菌学的検討. 1977, 岡山
- 6) 坂崎利一, 田村和満: 腸内細菌の同定のあり方. 臨床検査 18: 731~737, 1974
- 7) 藪内英子: *Pseudomonas* 属および類似菌群の同定法. 臨床病理 21: 102~108, 1973
- 8) 秋山照一, 仲西寿男, 島田俊男, 田村利満: 細菌・真菌・原虫用培地マニュアル. 水沢製薬, 1975
- 9) ASSCHER, A. W.; M. SUSSMAN & R. W. WEISER: Bacterial growth in human urine. p3~13, Urinary Tract Infection: Editor F. O'GRADY and W. BRUMFITT, Oxford Univ. Press, London, 1968
- 10) CATTEL, W. R.; J. M. SARDESON, M. B. SUTELIFFE, & F. O'GRADY: Kinetics of urinary bacterial response to antibacterial agents p212~216, Urinary Tract Infection: Editor F. O'GRADY and W. BRUMFITT, Oxford Univ. Press, London, 1968
- 11) 清水喜八郎: 病原菌—最近の動向. 臨床検査 20: 145~149, 1976
- 12) 上戸文彦: 脊髄損傷患者の尿路感染症に関する研究. 日泌尿会誌 55: 141~154, 1964
- 13) 熊沢浄一: 尿路感染症. 最新医学 32: 2107~2112, 1977

A QUANTITATIVE METHOD FOR THE DETERMINATION OF CLINICAL AND ANTIBACTERIAL EFFECT OF ANTIBIOTICS

Observation on CS-1170 Treatment in Spinal Cord Injury Patients
with Chronic Complicated Urinary Tract Infection

TAKEHIRO TSUJIMOTO

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

KAORU YAMADA

Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

HIROSHI YAMA

Department of Clinical Laboratory, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

A quantitative observation of clinical effect of antibiotics was carried out using CS-1170, a new broad spectrum antibiotic, in spinal cord injury patients with chronic complicated urinary tract infection. A standard procedure was employed for this purpose. A clean-catch mid-stream specimen of urine was observed first in the morning. Bacterial counts and differentiation of bacterial species were performed daily on the clean-catch specimens for 1 week. MIC was also determined on the strains before CS-1170 treatment. The results were obtained as follows.

Quite the same tendency was shown in the patterns of response of 73 strains obtained from 28 patients under CS-1170 treatment. Bacterial strains from urine specimens (100 $\mu\text{g/ml}$ or lower MIC) were completely eradicated within 3 days after CS-1170 treatment (daily dose 0.5g twice). The bacterial specimens eradicated were mainly gram-negative bacilli; *Serratia marcescens* 16, *Proteus rettgeri* 18, *Proteus morganii* 10 and other 5 species 7. Dose response was observed between intramuscular administration of CS-1170 0.5g twice daily and that of 1.0g.

The antibacterial effect following CS-1170 administration was observed to be remarkable and constant throughout the present study, and CS-1170 was considered to be one of the most effective antibacterial agents.

The above procedure can quantitatively estimate suppression and eradication of organisms isolated from urine following the administration of adequate antibacterial agent.

It was clarified further that this is a method by which the drug effect may be judged objectively with relationship between viable count, bacterial species, and dose response by comparing with MIC of the drug against strains.