

CS-1170に関する研究

副島林造・直江弘昭・松島敏春

田野吉彦・溝口大輔・二木芳人

川崎医科大学呼吸器内科学教室

I. はじめに

CS-1170は三共株式会社の研究陣により開発された cephamycin 系に属する新しい抗生物質であり、抗菌力の上で著しい特長を有している。すなわち 1) β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌活性を有していること、2) グラム陰性菌に対して、従来の cephalosporin (CE) 系抗生剤より強力な抗菌活性を有していること、3) 従来の PC 系、CE 系抗生剤が無効な indole 陽性の *Proteus* や *Serratia* などにも強い抗菌力を有していることなどであり、毒性もきわめて弱いと考えられている¹⁾。

今回、私どもは CS-1170 について、各種臨床材料分離株に対する試験管内抗菌力、点滴静注後の血清中濃度、尿中排泄の測定を行ない、さらに主として呼吸器感染症患者に対する臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

II. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

実験方法：使用菌株は、*Staphylococcus aureus* 209p 株、寺島株、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株および患者由来の *Staphylococcus aureus* 50株、*E. coli* 52株、*Klebsiella pneumoniae* 51株、*Proteus mirabilis* 43株、*Proteus vulgaris* 7株、*Serratia marcescens* 49株であり、日本化学療法学会標準法に従い（接種菌量 10^8 ）、Heart Infusion Agar (pH 7.2) を用い、平板希釈法により CS-1170 に対する感受性を測定した。同時に Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), Cefoxitin (CFX) に対する感受性を測定し、CS-1170 のそれと比較した。

実験成績：*Staphylococcus aureus* 209P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株に対する MIC は、Table 1 下段に示すごとく、それぞれ 1.56, 0.78, 1.56, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

患者由来各種菌株の CS-1170 に対する感受性分布ならびに CEZ, CFX のそれと比較した成績は Table 1 および Fig. 1 ~ 5 に示した。

Staphylococcus aureus 50株の MIC は 0.78 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、CER, CEZ より劣るが CFX よりやすぐれていた。

E. coli 52株の感受性は 0.4 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、Fig. 2 に示すように CEZ, CFX より明らかにすぐれていた。

Klebsiella pneumoniae 51株に対する感受性は 0.78 ~ $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しているが Fig. 3 に示すように CEZ, CFX よりわずかにすぐれている傾向が認められた。

Proteus mirabilis 43株に対しては 1.56 ~ 200 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ、Fig. 4 に示すように CEZ 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上で発育阻止されなかった 9 株中 8 株が CS-1170 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されている。CFX との比較ではほぼ同等の成績であった。

Proteus vulgaris に対しては検査し得た株が 7 株と少ないのであるが、1.56 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ、CFX とほぼ同等であり、CEZ より明らかにすぐれていた。

Serratia marcescens 49株の感受性は 12.5 ~ $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ であり、CFX とほぼ同様の成績であった。

2) 血清中濃度ならびに尿中排泄

実験方法：肝、腎機能障害の認められない呼吸器疾患患者 5 例を対象として、CS-1170 1.0g ないし 2.0g を 1 ~ 2 時間かけて点滴静注後 30 分、1, 2, 4, 6 時間ごとに採血し、pH 7.2 の Heart Infusion Agar を用い、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を指示菌として平板 cup 法により血清中濃度を測定した。被検血清は Buffer にて 2 ~ 5 倍希釈して測定に供し、標準曲線は Buffer 希釈により求めた。

尿中濃度は 2, 4, 6 時間ごとに分割採尿し、測定方法は血清中濃度の場合と同様に行なった。

実験成績：血清中濃度は Fig. 6 に示すとおり、1.0g 1 時間かけて点滴静注した 2 例の血清中濃度は、1 時間目に最高値を示し 58 ~ 70 $\mu\text{g/ml}$ (平均 64 $\mu\text{g/ml}$) であり、2 時間後 35 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 16 ~ 18 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 5 ~ 6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

1.0g 2 時間かけて点滴静注した 1 例では 2 時間後に最高値 65 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後 18 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2.0g 2 時間かけて点滴静注した 2 例では、1 時間後 70

Table 1 Distribution of susceptibilities of clinical isolates to CS-1170 and relative antibiotics

Organism	Antibiotics	No. of strains tested	Inoculum size 10^8 cells/ml											
			≤ 0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
<i>Staphylococcus aureus</i>	CS-1170	50				4	42	2	2					
	CEZ	51			23	26	2							
	CER	51	13	14	10	8	5	1						
	CFX	50						47	3					
<i>Escherichia coli</i>	CS-1170	52			2	23	26		1					
	CEZ	112	1	1	1		24	40	22	11	2	3	4	3
	CER	55	1		1		2	19	14	7	4	2	2	3
	CFX	48			1		1	20	23	3				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CS-1170	51				2	17	11	9	5	1	3	1	2
	CEZ	56						16	14	5	13	3	3	2
	CER	53						14	21	2	4	3	4	5
	CFX	50						10	24	9	3		1	3
<i>Proteus mirabilis</i>	CS-1170	43					1	6	9	12	8	2	4	1
	CEZ	43							11	14	9			9
	CFX	41							17	17	6			1
<i>Proteus vulgaris</i>	CS-1170	7					2		1	1	1	2		
	CEZ	10							1					9
	CFX	9						2	3	1	3			
<i>Serratia marcescens</i>	CS-1170	49								3	22	9	8	7
	CFX	49								1	17	13	5	13

Staphylococcus aureus 209-P : $1.56\mu\text{g/ml}$ *Escherichia coli* NIHJ JC-2 : $1.56\mu\text{g/ml}$ *Staphylococcus aureus* 209 Terajima : $0.78\mu\text{g/ml}$ *Escherichia coli* CN314 : $1.56\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Sensitivity correlogram between CS-1170 and CEZ, CFX

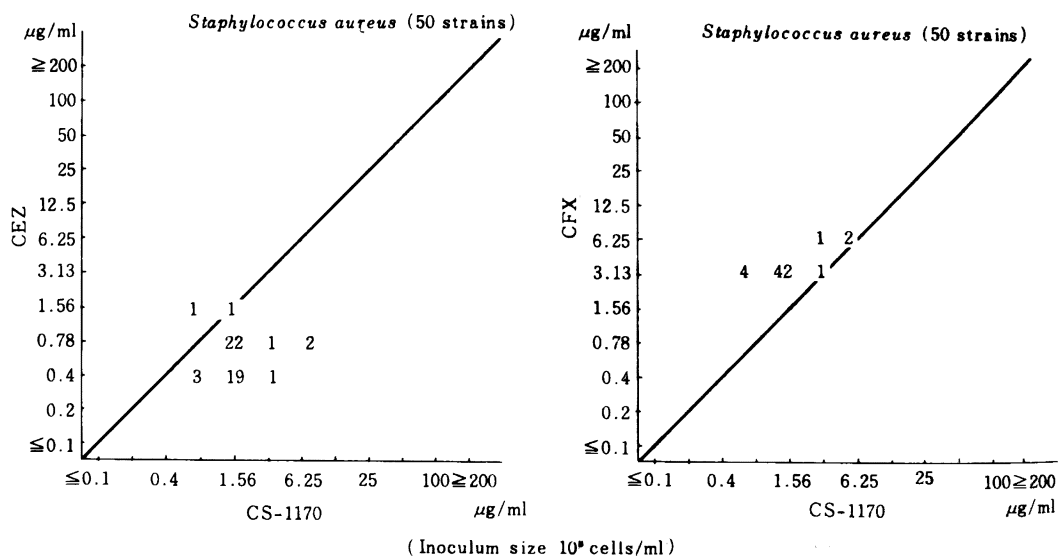


Fig. 2 Sensitivity correlogram between CS-1170 and CEZ, CFX

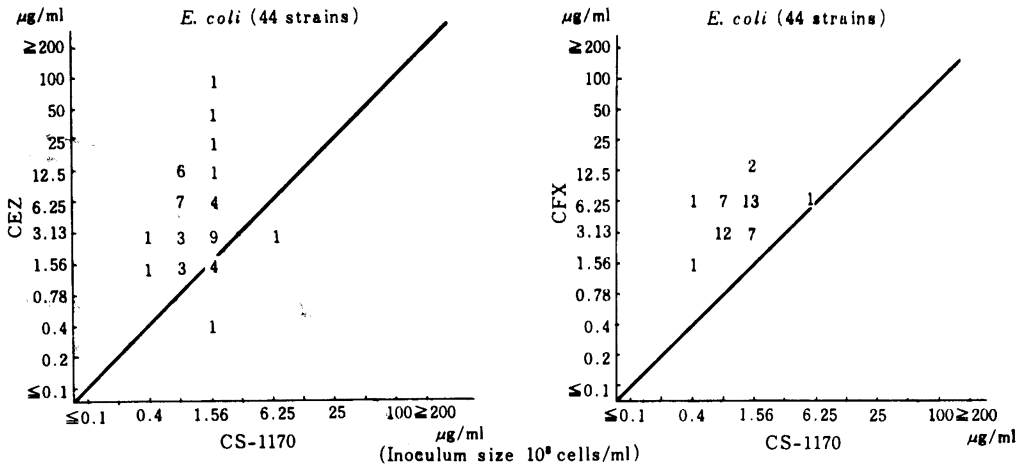


Fig. 3 Sensitivity correlogram between CS-1170 and CEZ, CFX

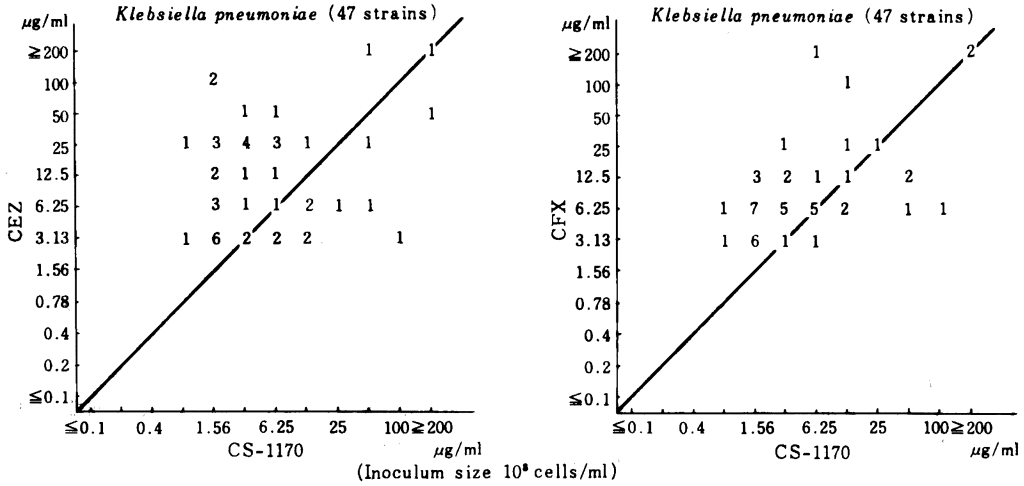


Fig. 4 Sensitivity correlogram between CS-1170 and CEZ, CFX

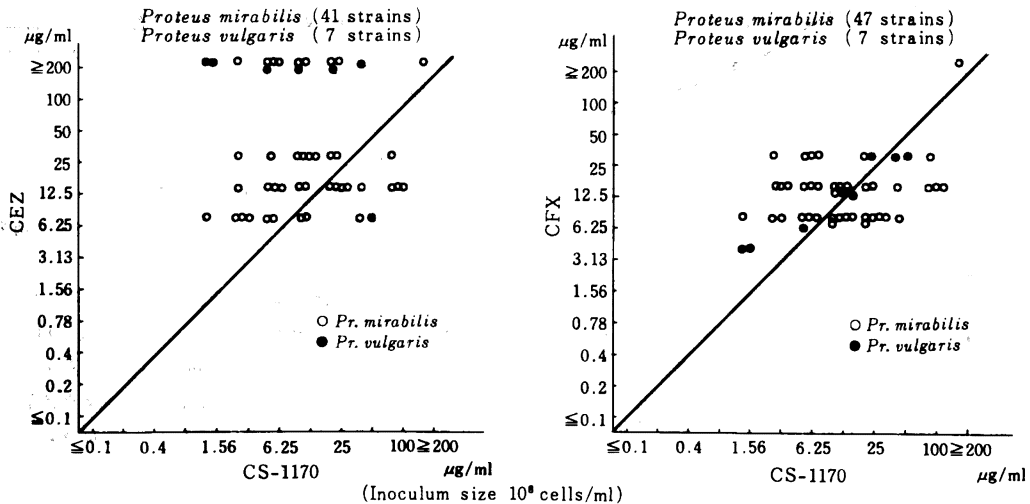


Fig. 5 Sensitivity correlogram between CS-1170 and CFX

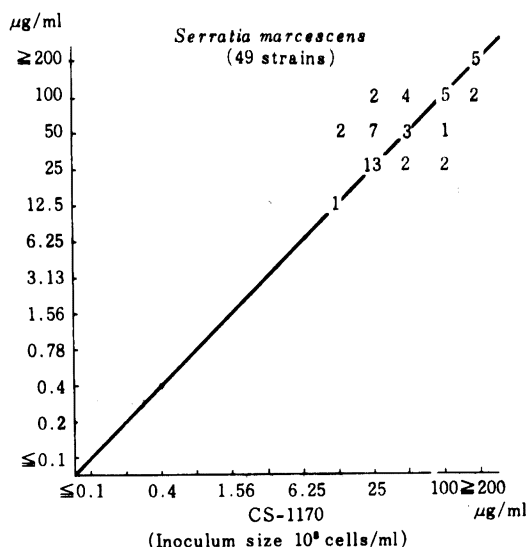
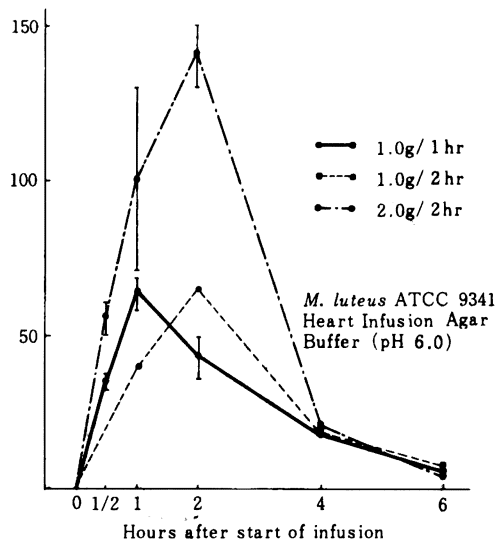
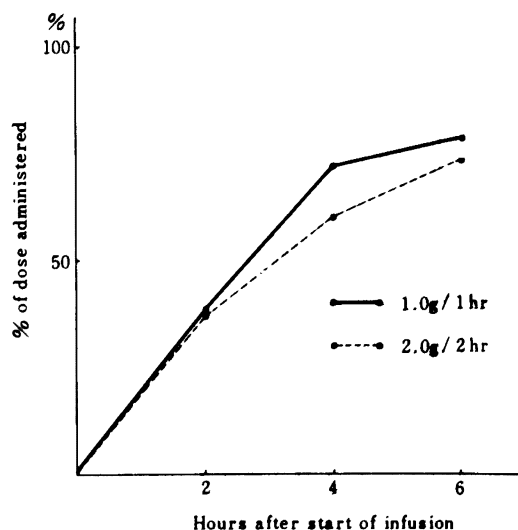


Fig. 6 Serum levels of CS-1170



Patients Age Sex	B.W. (kg)	Dose	Concn of CS-1170 (μg/ml)				
			1/2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1. K.M. 35 M	45	1.0mg/1hr	38	70	50	18	6
2. K.H. 36 M	62	1.0mg/1hr	32	58	35	16	5
3. K.N. 45 M	50	1.0mg/2hr	20	40	65	18	7
4. T.N. 41 M	53	2.0mg/2hr	50	130	150	16	2
5. Y.Y. 34 M	65	2.0mg/2hr	60	70	130	24	7

Fig. 7 Cumulative urinary excretion of CS-1170



~130μg/ml, 2時間後130~150μg/mlであり,以後急速に減少し, 4時間後16~24μg/ml, 6時間後2~7μg/mlであった。

尿中排泄率は Fig. 7 に示すとおり, 投与後6時間では, 1.0g 投与の場合79%, 2.0g 投与の場合73.5%であった。

III. 臨床成績

臨床観察例は Table 2 に示すとおり, 呼吸器感染症8例, 肛門周囲膿瘍1例の計9例であり, 1回投与量1.0g 5例, 2.0g 4例で, 1例のみ静注投与したが, 他の8例は1日2回点滴静注した。

投与期間は4~38日間であった。

効果判定は発熱, 咳嗽, 喀痰などの臨床症状, 胸部X線所見, 赤沈値, 白血球数の正常化ないし改善の程度, ならびに喀痰中原因菌の消失の有無により, 著効(+), 有効(+), 無効(-)の3段階としたが, 効果判定の可能であった8例中, 著効3例, 有効2例, 無効3例であった。

症例1は肺癌に合併した肺炎球菌肺炎であるが, 1日2.0g one shot 静注により, 解熱, 喀痰中原因菌の消失, 胸部X線像の改善が認められ著効とした。

症例5 (Fig. 8) は, 肺炎膿症に膿胸を合併した症例であり, Sulbenicillin (SBPC) 使用中に38℃以上の再発熱が認められ, *Klebsiella pneumoniae* による菌交代症と考えられる症例であるが, CS-1170 1日2.0g 点滴静注により2日目より解熱, *Klebsiella* の消失, 胸部X線像の改善が認められ著効とした。

Table 2 Clinical effect of CS-1170

Patients	Diagnosis	Causative organism	Daily dose Route	Duration (days)	Response	Side effect
1 Y.T. 84 yrs. Male	Pneumonia Lung cancer	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.0g×2 I.V.	7	++	-
2 T.N. 42 yrs. Male	Pulmonary abscess	(-) <i>Anaerobic</i> (-)	2.0g×2 D.I.	8	- LCM ++	-
3 K.M. 36 yrs. Male	Bronchiectasis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.0g×2 D.I.	38	- Sisomicin ++	-
4 K.N. 45 yrs. Male	Pulmonary tuberculosis	β - <i>Streptococcus</i>	1.0g×2 D.I.	4	Unknown	-
5 I.S. 67 yrs. Male	Pulmonary abscess Empyema	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.0g×2 D.I.	14	++	-
6 K.E. 74 yrs. Female	Pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.0g×2 D.I.	14	++	-
7 T.N. 51 yrs. Female	Diffuse panbronchiolitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.0g×2 D.I.	14	+	
8 Y.F. 73 yrs. Male	Pneumonia Rhabdomyosarcoma	<i>Staph. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	1.0g×2 (GM 120 mg)	5	-	-
9 T.O. 14 yrs. Male	Periproctal abscess	<i>Proteus mirabilis</i>	2.0g×2 D.I.	7	+	-

Fig. 8 Case 5. I.S. 67yrs M

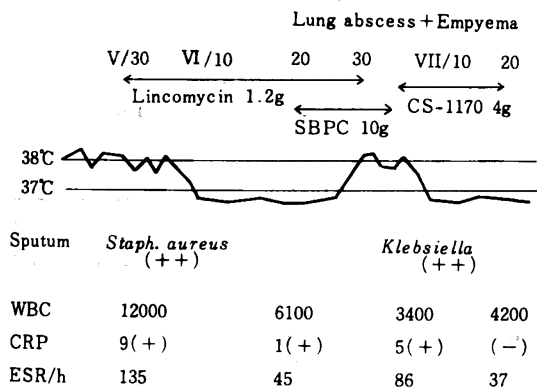
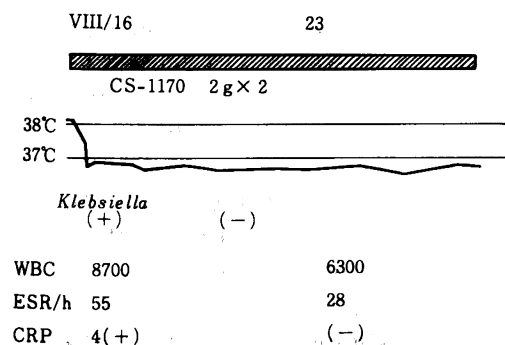


Fig. 9 Case 6. K.E. 74yrs F Pneumonia



症例6 (Fig. 9) は慢性気管支炎に *Klebsiella pneumoniae* 肺炎を合併した症例であり, CS-1170 1日4.0g 点滴静注により解熱, 菌消失, 胸部レ線像の改善が認められ著効と判定した。

症例7 はびまん性汎細気管支炎の症例であり, CS-1170 1日4.0g の使用により膿性痰の減少, 呼吸困難の改善など主として自覚症状の改善が著明であったので有効とした。

症例9 は不明熱で入院した患者であるが, 肛門周囲膿瘍があり, *Proteus mirabilis* を同部の膿汁より分離したのでCS-1170 1日4.0g を使用した。

4日目より解熱, 臨床検査成績も改善が認められたが, 同時に外科的切開, 排膿を行なっているので有効と判定した。

症例2, 3, 8はいずれも無効と判定したものであるが, 症例2は Lincomycin の使用により, 症例3は Sisomicin の使用によりそれぞれ有効であったが, 症例8は Gentamicin (GM) 併用でも全く無効であった。

9例全例とも副作用と考えられる症状は認められなかったが, Table 3に示すように症例1, 2, 4で血清トランスアミナーゼの軽度上昇, 症例4でアルカリフォスファターゼの上昇が認められており, 症例1では好酸球の軽度増加(6%→12%)が認められた。しかしいずれもCS-1170中止後短時日のうちに正常化している。その他症例8では血清トランスアミナーゼ, アルカリフォスファターゼ, 尿素窒素, クレアチニンの著明な増加を認め

Table 3 Laboratory findings of patients treated with CS-1170

		1 Y.T.	2 T.N.	3 K.M.	4 K.N.	5 I.S.	6 K.E.	7 T.N.	8 Y.F.	9 T.O.
Ht (%)	Before	28.9	40.7	41.1	35.0	29.5	37.7	36.4	31.9	35.0
	After	27.2	42.1	37.3	24.2	31.7	33.1	35.4	24.0	43.0
Hb (g/dl)	Before	9.8	14	13.7	11.8	9.8	13.2	13.0	10.6	12.5
	After	9.0	13.6	12.2	7.9	9.8	11.5	12.5	7.4	14.7
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Before	333	457	411	391	343	402	414	405	440
	After	318	469	512	264	362	353	404	293	502
WBC (/mm ³)	Before	10,500	10,000	10,700	17,500	7,300	7,000	5,400	8,300	20,600
	After	12,000	9,700	8,200	7,200	4,200	6,500	4,000	17,900	6,000
S-GOT (i.u.)	Before	22	22	9	20	29	13	20	36	11
	After	32	38	14	24	27	11	24	428	13
S-GPT (i.u.)	Before	25	14	7	24	11	11	20	18	9
	After	32	43	11	45	20	11	11	264	7
Al-Pase (i.u.)	Before	43	42	53	49	80	52	61	123	66
	After	54	45	58	106	45	43	66	115	—
BUN (mg/dl)	Before	16	14	16	15	13	16	9	29	9
	After	15	10	10	8	17	11	9	64	6
Creatinine (mg/dl)	Before	0.9	1.3	1.2	1.2	1.1	1.0	0.9	1.1	1.0
	After	1.2	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0	0.9	3.1	0.9
Na (mEq/L)	Before	137	137	139	132	138	141	140	136	130
	After	137	—	137	133	—	—	136	135	135
K (mEq/L)	Before	4.0	3.9	3.5	4.2	4.0	4.0	4.1	4.6	3.8
	After	4.8	—	3.9	4.2	—	—	3.4	4.0	3.8
Cl (mEq/L)	Before	103	99	104	93	102	102	99	101	91
	After	105	—	103	99	—	—	99	87	96

ているが、本例は Rhabdomyosarcoma の末期状態の患者であり、さらに GM, SBPC などの併用も行なっており、本剤による異常と断定することは困難であった。

なお、症例 4 (Table 3) については確認しえないが、入院当時より貧血傾向にあり、本剤中止後も更に増強傾向を示し、抗結核剤投与による解熱など臨床症状の改善につれて改善傾向を示し、恐らく原疾患に起因するものと考ええる。

IV. 考 按

近年抗生物質の飛躍的開発にかかわらず、グラム陰性桿菌感染症とくに白血病や悪性腫瘍など基礎疾患を有する症例におけるグラム陰性桿菌感染症が増加しており、しかもその治療はきわめて困難である場合が少なくない。cephamycin 系抗生物質は、きわめて強い β -lactamase 抵抗性を有しているために、従来の CE 系抗生物質よりさらに広い抗菌スペクトラムを示し、抗菌力も強力であり、他剤耐性の *E. coli* にも有効であると報告されている^{2,3,4)}。

CS-1170 も cephamycin 系に属する新しい抗生物質であり、本剤の抗菌力を患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* について測定し、CEZ, CER, CFX の抗菌力と比較した。その結果 *Staphylococcus* に対しては CFX よりややすぐれているが、CER, CEZ より劣っていた。しかし *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属に対しては CEZ より明らかにすぐれた抗菌力が認められ、CEZ 耐性菌に対しても高い感受性を示すものがあつた。CFX との比較でもややすぐれている傾向が認められた。*Serratia marcescens* に対する抗菌力は CFX とほぼ同等であつた。

CS-1170 1.0g ないし 2.0g を 1～2 時間かけて点滴静注した時の最高血中濃度は、1.0g の場合 58～70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2.0g の場合 130～150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、本剤の抗菌力から考えてグラム陰性桿菌感染症に対しても 1 回 1.0～2.0g の使用で十分な臨床効果を期待しうるものと考えられた。しかし 4 時間以後急速に減少しており、本剤を臨床に用

いる場合、投与間隔についても十分考慮する必要がある。

臨床観察例は、呼吸器感染症 8 例、肛門周囲膿瘍 1 例計 9 例にすぎないが、1 日 2 回 1.0~2.0 g を静注あるいは点滴静注により使用した結果、効果判定の可能であった 8 例中、著効 3 例、有効 2 例、無効 3 例であった。

特に副作用と考えられる症状は全例に認められず、3 例に軽度のトランスアミナーゼの上昇が認められたが、中止後ただちに正常化しており、比較的安全性も高い有用な薬剤であると考えられた。

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) WALLICK, H. & D. HENDLIN: A semisynthetic cephamycin antibiotic: Susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 (1): 25~32, 1974
- 3) BRUMFITT, W. ; J. KOSMIDIS, J. M. T. HAMILTON-MILLER & J. M. G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: Antimicrobial activity, human pharmacokinetics and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 : 290~299, 1974
- 4) 副島林造, 直江弘昭, 松島春夫, 小林武彦, 溝口大輔: Cefoxitin に関する基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 26 (S-1) : 358~362, 1978

STUDIES ON CS-1170

RINZO SOEJIMA, HIROAKI NAOE, TOSHIHARU MATSUSHIMA,
YOSHIHIKO TANO, DAISUKE MIZOGUCHI and YOSHITO NIKI

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Laboratory and clinical investigations were performed on CS-1170, and the results obtained were as follows.

1) Sensitivity of clinically isolated strains to CS-1170 was tested by agar plate dilution method, and compared with that to cefazolin, cephaloridine and cefoxitin.

Minimum inhibitory concentrations of CS-1170 were 0.78 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and 0.4 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ respectively against 50 strains of *Staphylococcus*, and 52 strains of *E. coli*. Inhibition was noticed at the range of 0.78 to 25 $\mu\text{g/ml}$ of CS-1170 in 45 out of 51 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 43 out of 50 strains of *Proteus* group.

Antibacterial activity of CS-1170 was found to be superior to that of cefazolin and cefoxitin against most of clinically isolated gram-negative bacilli.

2) CS-1170 was administered by intravenous infusion at a dose of 1.0g, and serum concentration reached a peak 1 or 2 hours after, levels being ranged from 58 to 70 $\mu\text{g/ml}$. At a dose of 2.0g, serum levels attained a peak 2 hours after, levels being ranged from 130 to 150 $\mu\text{g/ml}$.

3) Effective clinical result was obtained with CS-1170 in 5 of 8 patients treated. No side effect was observed in all patients.