

## セファマイシン系抗生剤 CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・斉藤 厚・森 信興・林 敏明・重野芳輝  
朝長昭光・岩崎博圓・大田迪祐・泉川欣一・岡 六四・広田正毅・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

餅田親子・猿渡勝彦・伊折文秋・林 愛・糸賀 敬

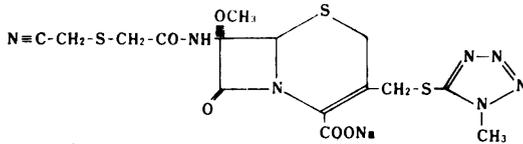
長崎大学医学部付属病院検査部

## I. はじめに

抗生剤の開発の主力は、セファロsporin系、ペニシリン系あるいはアミノグルコシド系の3系におかれて、つきつぎと新しい誘導体の基礎的ならびに臨床的検討が行われている。

CS-1170 は三共株式会社にて開発されたセファマイシン系の新抗生剤で、その構造式は Fig. 1 に示すとおりで、

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



従来のセファロsporin系と同様の広域スペクトラムを有する抗生物質である。その特徴は $\beta$ -lactamase に対して強い抵抗性をもつこと、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、indole(+) *Proteus*, *Serratia* などにも強い抗菌力を有すること、筋・静注により高い血中濃度が得られ、代謝されることなく活性型のまますみやかに尿中に排泄されること、あるいは一般毒性、腎毒性がきわめて弱いことなどである。

今回われわれは本剤の血中濃度、喀痰中濃度、胆汁中濃度あるいは尿中排泄および尿中細菌数の消長などの基礎的研究ならびに呼吸器感染症、尿路感染症あるいは胆道感染症に投与した場合の臨床効果について検討したので報告する。

## II. 実験方法ならびに成績

## 1. 抗菌力

## 1) 実験方法

教室保存の標準株22株と各種臨床材料より分離されたグラム陽性菌54株 (*Staphylococcus aureus* 54) およびグラム陰性桿菌776株 (*Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 38, *Citrobacter diversus* 32, *Citrobacter amalonatica* 11, *E.coli* 54, *Shigella* 45, *Klebsiella aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12,

*Proteus mirabilis* 42, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 16, *Proteus morgani* 43, *Aeromonas hydrophila* 20, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *Pseudomonas putida* 31, *Pseudomonas maltophilia* 33, *Pseudomonas putrefaciens* 14, *Flavobacterium* 50, *Acinetobacter anitratus* 8) の計852株について、日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。同時に Cefazolin (CEZ) についても測定して、本剤と比較した。増菌用培地として Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地としては Heart Infusion Agar (BBL) を使用し、*Proteus* だけは BTB 寒天培地 (栄研) を用いた。対照菌株としては、*E.coli* NIHJ JC-2 を用い接種菌量は  $10^8$  cells/ml とした。

## 2) 実験成績

測定成績を Table 1, 2, 3, 4 および 5 に示した。対照菌株とした *E.coli* NIHJ JC-2 は CS-1170, CEZ ともに  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。

他の標準菌株に対する MIC はブドウ球菌を除いては同等かまたは CS-1170 が 1~2 管程度強い抗菌力を示した。

臨床分離株に対しては、*Staphylococcus aureus* では全株 CS-1170, CEZ ともに  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で阻止されたが、CEZ が 1~2 管程度優れた抗菌力を示した。

グラム陰性菌では *Salmonella*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter amalonatica*, *E.coli*, *Shigella*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*, *Proteus morgani*, *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas putrefaciens* あるいは *Flavobacterium* spp. で CS-1170 が 1~2 管程度強い抗菌力を示した。

*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas maltophilia* あるいは *Acinetobacter anitratus* では CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し、両剤ともに  $100 \mu\text{g/ml}$  以上にそのほとんどの株が分布した。

Table 1 Antibacterial activity of CS-1170 and CEZ to standard strains

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	CS-1170	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	1.56	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> PCI-1001	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	$\leq 0.20$
<i>Salmonella typhi</i> H-901	0.39	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.39	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	0.78	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW 29	0.78	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW 33	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> B	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i> KP	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	$\leq 0.20$	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Denken	$\leq 0.20$	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	1.56	6.25
<i>Enterobacter liquefaciens</i> Y-62	1.56	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

つぎに各菌種についてのCS-1170とCEZに対するMICの相関をFig. 2~14に示した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感受性の限界とすると、*Staphylococcus aureus*では54株全株が両剤の12.5 $\mu\text{g/ml}$ で阻止された。

*Salmonella* 36株中ではCEZに耐性(12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上)でCS-1170に感性的の株は36株中1株、同様に*Citrobacter freundii* 38株中4株、*Citrobacter diversus* 32株中4株、*Citrobacter amalonatica* 11株中8株、*E. coli* 54株中7株、*Klebsiella aerogenes* 53株中10株、*Enterobacter aerogenes* 54株中2株、*Enterobacter cloacae* 54株中1株、*Serratia* 54株中13株、*Proteus vulgaris* 12株中11株、*Proteus mirabilis* 42株中22株、*Proteus rettgeri* 22株中14株、*Proteus inconstans* 16株中8株、*Proteus morganii* 43株中28株、*Aeromonas hydrophila* 20株中9株、*Pseudomonas aeruginosa* 54株中4株、*Pseudomonas putida* 31株中2株、*Pseudomonas maltophilia* 33株中1株、*Pseudomonas putrefaciens* 14株中13株、*Flavobacterium* spp. 50株中2株であった。

CEZに感性的でCS-1170に耐性的の株は*Klebsiella aerogenes*で1株、*Enterobacter aerogenes*で1株、*Enterobacter cloacae*、*Proteus mirabilis*、*Aeromonas hydrophila*でもそれぞれ1株であった。

Table 2 Antibacterial activity of CS-1170 and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> 54 str.	CS-1170			19	35							
	CEZ	1	41	10	2							
<i>Salmonella</i> 36 str.	CS-1170	1	17	16	1			1				
	CEZ			2	26	6	1		1			
<i>C. freundii</i> 38 str.	CS-1170		1	2	5			3		7	10	10
	CEZ							7	1	1	1	28
<i>C. diversus</i> 32 str.	CS-1170		2	13	10	3	2	1				1
	CEZ				6	12	3	7			1	3
<i>C. amalonatica</i> 11 str.	CS-1170		1	3	6	1						
	CEZ					1	1		1	1	2	5
<i>E. coli</i> 54 str.	CS-1170			10	30	3	6		1	3		1
	CEZ				15	8	10	9	5		1	6
<i>Shigella</i> 45 str.	CS-1170		2	22	17	4						
	CEZ			3	32	6	2	2				

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Table 3 Antibacterial activity of CS-1170 and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	M I C										
		( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>K. aerogenes</i> 53 str.	CS-1170	4	4	7	16	8	3		1		2	8
	CEZ			4	7	10	8	4	1	2		17
<i>E. aerogenes</i> 54 str.	CS-1170			1	5	1	1	1		2	5	38
	CEZ				3	2	2	1		1	1	44
<i>E. cloacae</i> 54 str.	CS-1170					1	1			3	10	39
	CEZ						1	1	2	1	3	46
<i>S. marcescens</i> 54 str.	CS-1170					1	2	11	7	2	4	27
	CEZ					1					1	52

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Table 4 Antibacterial activity of CS-1170 and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	M I C										
		( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. vulgaris</i> 12 str.	CS-1170	1			2	5	4					
	CEZ							1				11
<i>P. mirabilis</i> 42 str.	CS-1170			2	3	31	3	1	2			
	CEZ	1					6	12	10	2	2	9
<i>P. rettgeri</i> 22 str.	CS-1170				1	2	3	8	3	2	2	1
	CEZ											16
<i>P. inconstans</i> 16 str.	CS-1170					2	1	6	3	1		3
	CEZ						1				1	14
<i>P.morganii</i> 43 str.	CS-1170						12	16	10	3		2
	CEZ											43
<i>Aeromonas hydrophila</i> 20 str.	CS-1170	1		1	2		4	3	2	2	2	3
	CEZ					1		2		1	4	12

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Table 5 Antibacterial activity of CS-1170 and CEZ to the isolates from clinical materials

Organism	Drug	M I C										
		( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> 54 str.	CS-1170				1	1	2			1	1	48
	CEZ									1		53
<i>P. putida</i> 31 str.	CS-1170							2	6			23
	CEZ								1	1	1	28
<i>P. maltophilia</i> 33 str.	CS-1170							1	2	2	7	21
	CEZ											33
<i>P. putrefaciens</i> 14 str.	CS-1170		1		5	7	1					
	CEZ							1				13
<i>Flavobacterium</i> spp. 50 str.	CS-1170					1		1	12	10	7	19
	CEZ									1	2	47
<i>A. anitratus</i> 8 str.	CS-1170									2	3	3
	CEZ											8

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)



Fig. 7 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

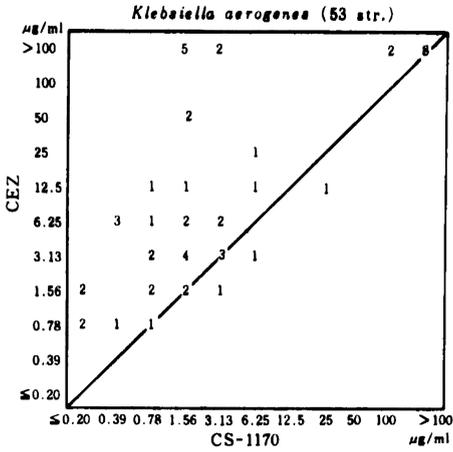


Fig. 8 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

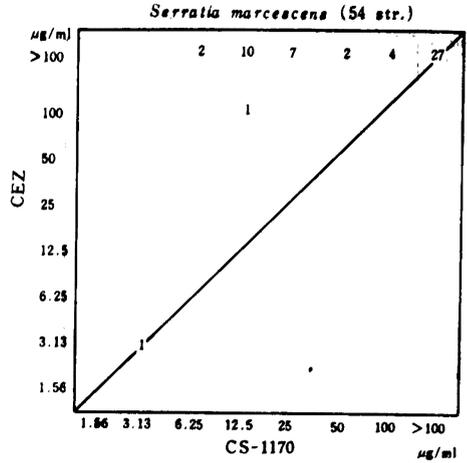


Fig. 9 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

Genus *Enterobacter*

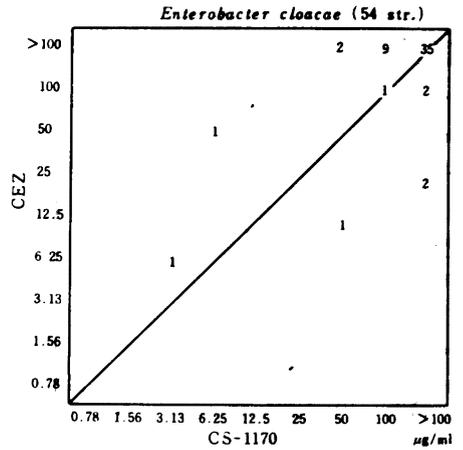
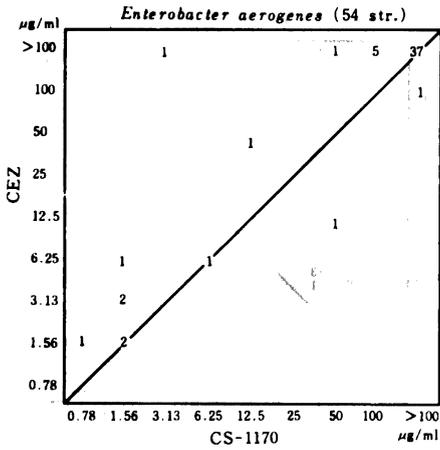
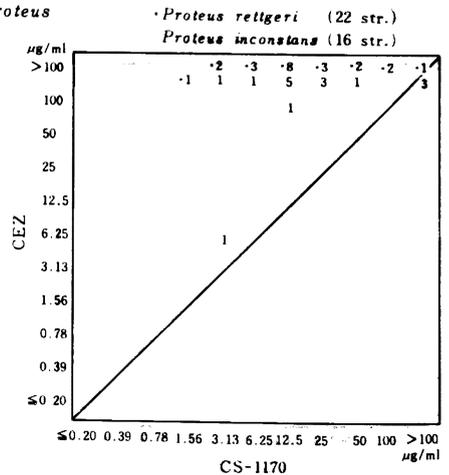
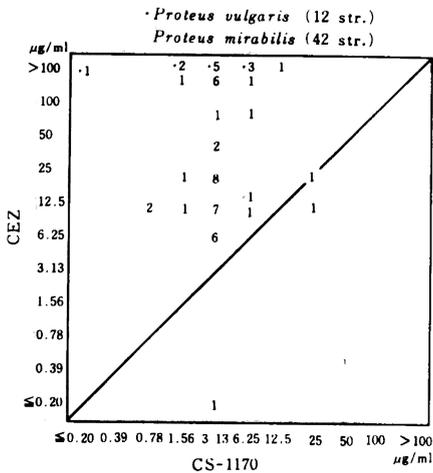


Fig. 10 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

Genus *Proteus*



(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Fig. 11 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

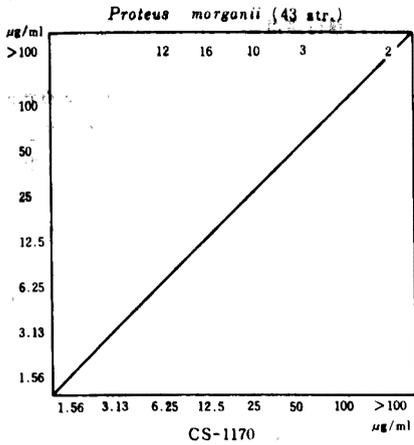


Fig. 12 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

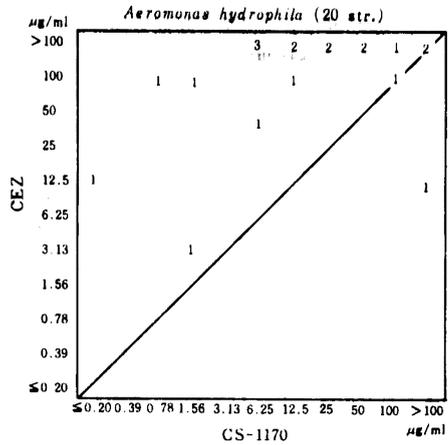


Fig. 13 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ

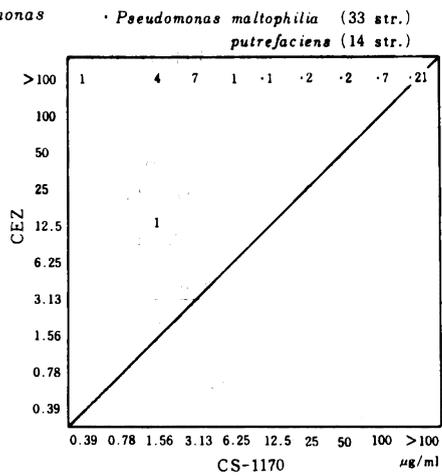
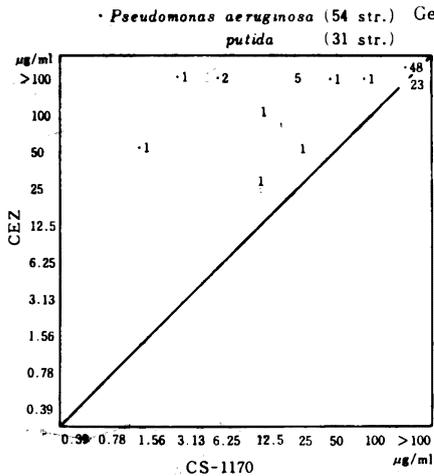
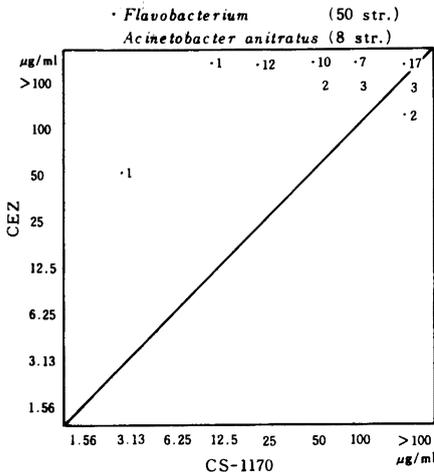


Fig. 14 Correlation of sensitivity between CS-1170 and CEZ



(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

2. 吸収および排泄

1) 人における血中濃度および喀痰内移行

(1) 実験方法

腎機能正常の3症例にCS-1170 1~2gを点滴静注した。

第1例は46歳、37kgの男子の肺のう胞症に感染した肺化膿症 (Fig.15)に使用したが、CS-1170 1gを500ml生食液に溶解し2時間で点滴静注した。点滴開始後1時間目、点滴終了時、終了後1、4および6時間目に採血し、また点滴開始より1時間毎に、9時間にわたって全量を蓄痰し、血中、喀痰中のCS-1170濃度を測定した。同様に、第2例は59歳、53kg女性のセラチア尿路感染症例に、1gを300ml生食水にて1時間点滴静注し、点滴終了時、

終了後1, 2, 4および6時間目に採血した (Fig.21)。また、第3例の74歳、45kg男性の肺炎兼膿胸症例にはCS-1170 2gを500ml生食水にて2時間点滴静注を行い、同様に点滴開始後1時間目、終了時、終了後1, 2, 4および6時間目に採血し、血中濃度の推移をみた (Fig.16)。

血中、喀痰中濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で測定した。測定用培地としては Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、標準曲線は、血中濃度測定には人血清を用い、喀痰中濃度測定には pH7.4, 1/15M リン酸緩衝液を用いて作製した。

(2) 実験成績

CS-1170 1gを1ないし2時間点滴静注した場合の血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時であり、その値は120~130 $\mu$ g/mlであった (Fig.15, Fig.21)。また2g 2時間点滴静注時の最高血中濃度は同様に点滴終了時で270 $\mu$ g/mlであった (Fig.16)。

3症例ともに点滴終了後6時間目でも10 $\mu$ g/ml前後の血中濃度を示した。

Fig.15に示すように喀痰量は点滴終了時より増加し、終了後の1~2時間には最高5mlに達した。喀痰内CS-1170濃度は、点滴開始後1時間目で2 $\mu$ g/ml前後に移

行し、点滴終了後3時間目に最高3.8 $\mu$ g/mlを示した。点滴終了後7時間目でも2 $\mu$ g/ml前後であった。

2) 胆汁内移行濃度

(1) 実験方法

63歳女性の総胆管癌患者にCS-1170 1g点滴静注を行い、点滴中、点滴終了後の9時間にわたって、T-tubeより1時間毎に胆汁を全量採取した。

胆汁内移行濃度の測定は喀痰内濃度測定の場合と同様にカップ法で測定した。

Fig. 16 Serum level of CS-1170

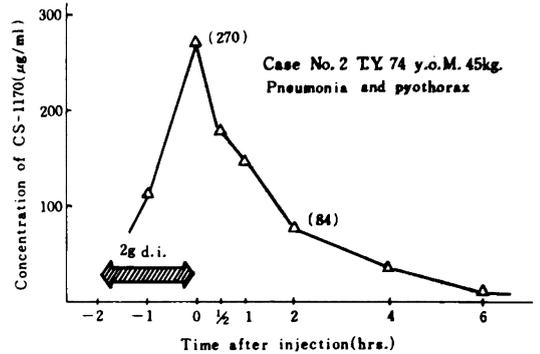
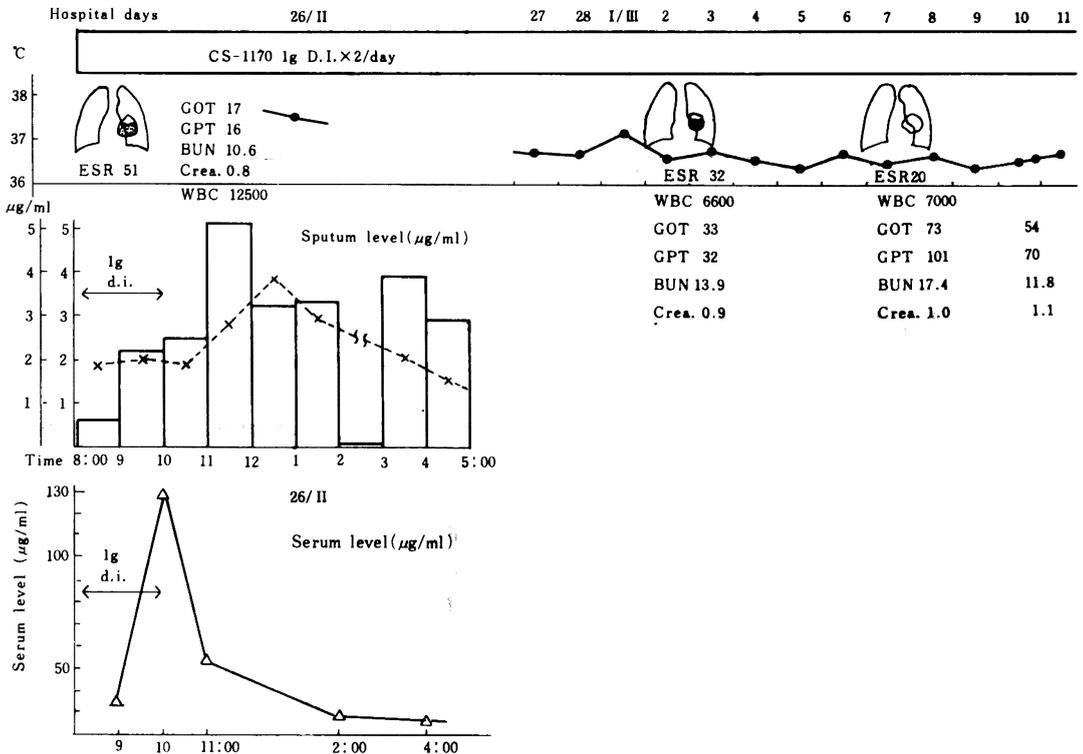


Fig. 15 Case No. 4 A. N. 46 y. o. M 37kg, Lung abscess, Cyst infection



(2) 実験成績

成績を Fig.17に示した。胆汁は各時間毎に10ml 前後が採取されたが、最高は点滴終了後3～4時間目で18mlであった。CS-1170はすでに点滴中より胆汁内に認められ、点滴終了1～2時間目に最高値20 $\mu$ g/mlを示した。

3) 尿中排泄と尿中細菌の動態

(1) 実験方法

起炎菌が明らかな3例(延べ4例)の尿路感染症例にCS-1170を点滴静注し、点滴開始時より1時間毎に、自発尿またはカテーテル尿を採取した。採取した尿はただちに尿中生菌数測定に供し、一部は薬剤測定のために-20℃に凍結保存した。尿中細菌数は10倍希釈にて測定し、測定用培地としてはBTB(栄研)を使用し、1夜培養してコロニー数を計算した。尿中CS-1170濃度はカップ法を用いて測定し、標準曲線作製と尿の希釈にはpH7.4, 1/15Mリン酸緩衝液を使用した。

(2) 実験成績

Fig.18には68歳, 51kg, 男性で脳卒中を基礎疾患とする慢性膀胱炎症例を示した。尿中よりセラチアが $10^7$ /ml以上に証明されていたが、CS-1170 1gを250ml生食水にて1時間点滴静注後より、約3,000 $\mu$ g/mlの本剤が尿中に移行し、それにつれて、点滴終了後1時間目頃より菌

数が $10^4$ ~ $10^5$ /mlと減少したが、点滴後6時間目までの検尿ではセラチアの消失はみられなかった。治療4日目以後よりセラチアは尿中より消失した。分離された菌株に対するCS-1170のMICは200~400 $\mu$ g/mlであった。

73歳, 女性で、カテーテル尿よりセラチアと緑膿菌をそれぞれ $10^8$ /mlと $10^9$ /ml以上同時に証明されたクモ膜下出血を基礎疾患とする慢性膀胱炎症例に、CS-1170 1gを500ml糖液にて点滴静注したときの両細菌数の推移とCS-1170の尿中濃度を Fig.19に示した。点滴中の1時

Fig. 17 Biliary excretion of CS-1170

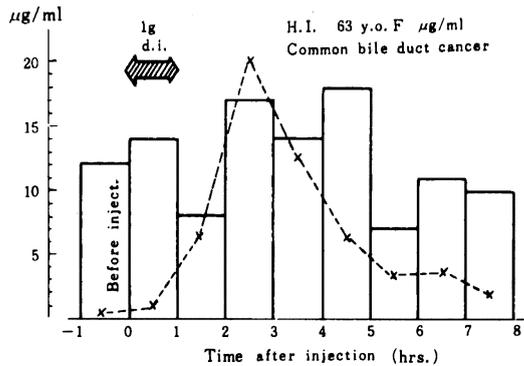
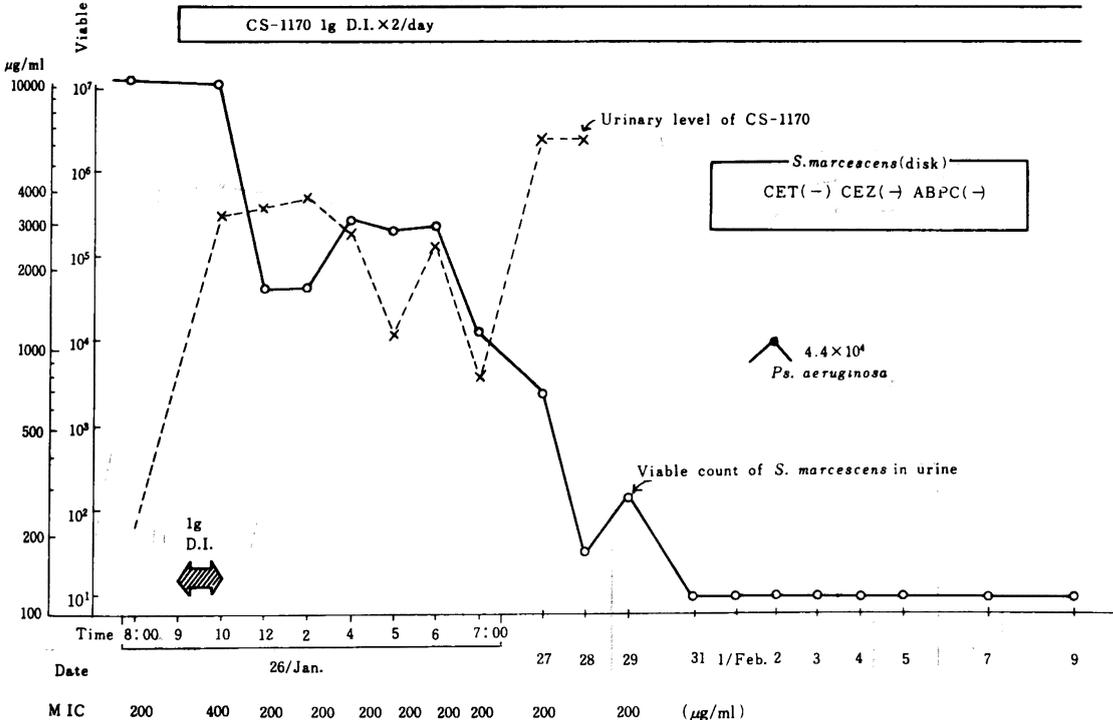


Fig. 18 Case No. 29 S.M. 68 y.o.M. 51kg Chronic cystitis (*Serratia marcescens*)



間目より約4,000 $\mu\text{g/ml}$ の排泄があり、点滴終了後1時間目、2時間目には8,000 $\mu\text{g/ml}$ と上昇したが、点滴終了後6時間目まで、両細菌の生菌数にはほとんど変化がなかった。治療開始後3日目にはセラチアが消失し、留置カテーテル抜去翌日より緑膿菌も消失した。CS-1170のセラチアおよび緑膿菌に対するMICは両者とも800 $\mu\text{g/ml}$ であった。

つぎに大腸菌性敗血症兼糖尿病兼腎臓病の59歳、53kgの女性に、本剤2gを2時間点滴静注し、その後10時間までの尿中大腸菌数と薬剤濃度の関係をFig.20に示した。尿中より分離された大腸菌はBTB培地上Smooth colonyとRough colonyの2型を呈し、ほぼ同数に( $10^4/\text{ml}$ 以上)検出された。CS-1170投与後10時間までの検討では高濃度の薬剤の移行にもかかわらず菌数にはほとんど影響がみられなかったが、Smooth colony菌は2日目に、Rough colony菌は3日目に尿中より消失した。なお、この症例はこの時期(1977年4月28日)に尿毒症(Urea-N. 91, Creatinine 5.0)の状態で、そのためかCS-1170の尿中への排泄遅延がみられ、尿中薬剤濃度の最高値は点滴終了後7時間目で、1,500 $\mu\text{g/ml}$ であっ

た。入院時の血液培養より大腸菌が検出された。CS-1170の1日4g投与により敗血症は治癒し、泌尿器科にて右腎摘出術が施行され、尿毒症も改善し、糖尿病コントロールのため再び当教室に転科したが、約4ヵ月後に尿中よりセラチアが $10^4/\text{ml}$ 検出されるようになったので、再びCS-1170 1g点滴静注を開始した。

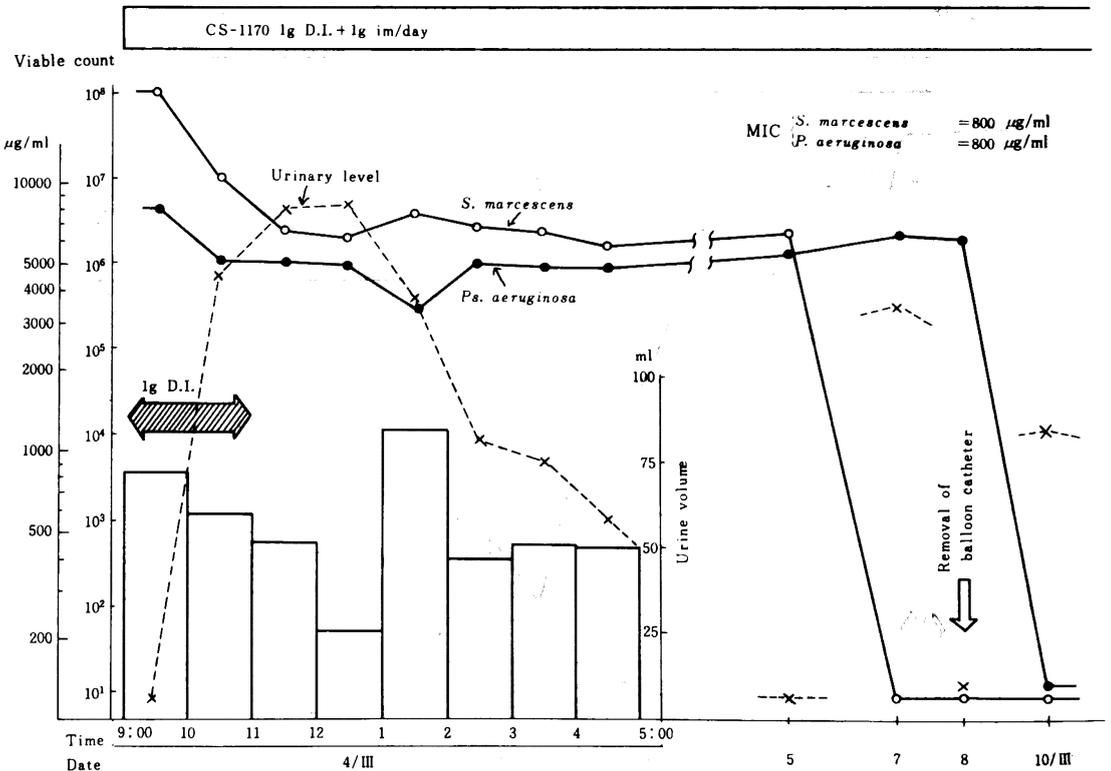
Fig.21は同症例の尿中薬剤濃度と細菌数の動態を示したが、この場合は1gの点滴にもかかわらず、点滴終了後1時間目には最高4,500 $\mu\text{g/ml}$ の排泄がみられた。それにつれて細菌数も減少し、点滴終了後3時間目以降は検出されなくなった。

ちなみにこの時期のUrea-Nは20mg/dl, Creatinineは0.8mg/dlとはほぼ正常であった。

3. 尿路分離菌の経時的な薬剤感受性

分離菌株のMICをはるかに上回る薬剤の尿中移行が早期にみられるにもかかわらず、尿中細菌数の減少速度は余りすみやかでない。CS-1170投与中にこの薬剤に対する耐性菌の出現の有無を検討するために、分離菌のMICを測定した。

Fig. 19 Case No. 30 M.T. 73y.o. F Chronic cystitis, Subarachnoid hemorrhage



(1) 実験方法

CS-1170 治療中に経時的 (hourly) または経日的 (daily) に分離された菌株の CS-1170 に対する MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

(2) 実験成績

Fig.18および Fig.20の下段に示すように、各時間または各日に分離された菌株間には MIC の相違はみられず、ほぼ一定の値を示した。

Fig. 20 Case No. 41 F.Y. 59 y.o. F 53kg Dx sepsis, D.M., Renal abscess

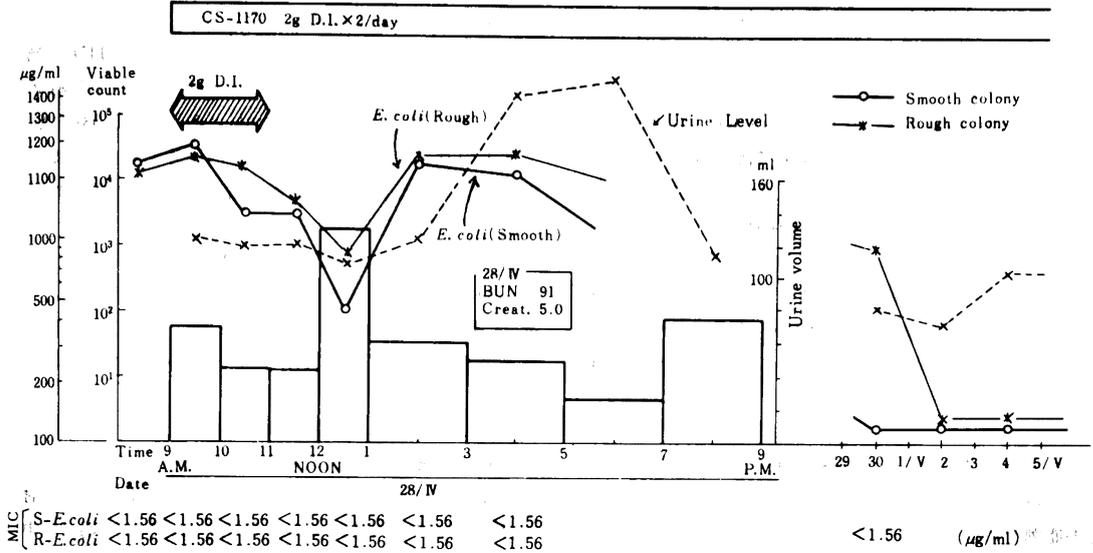
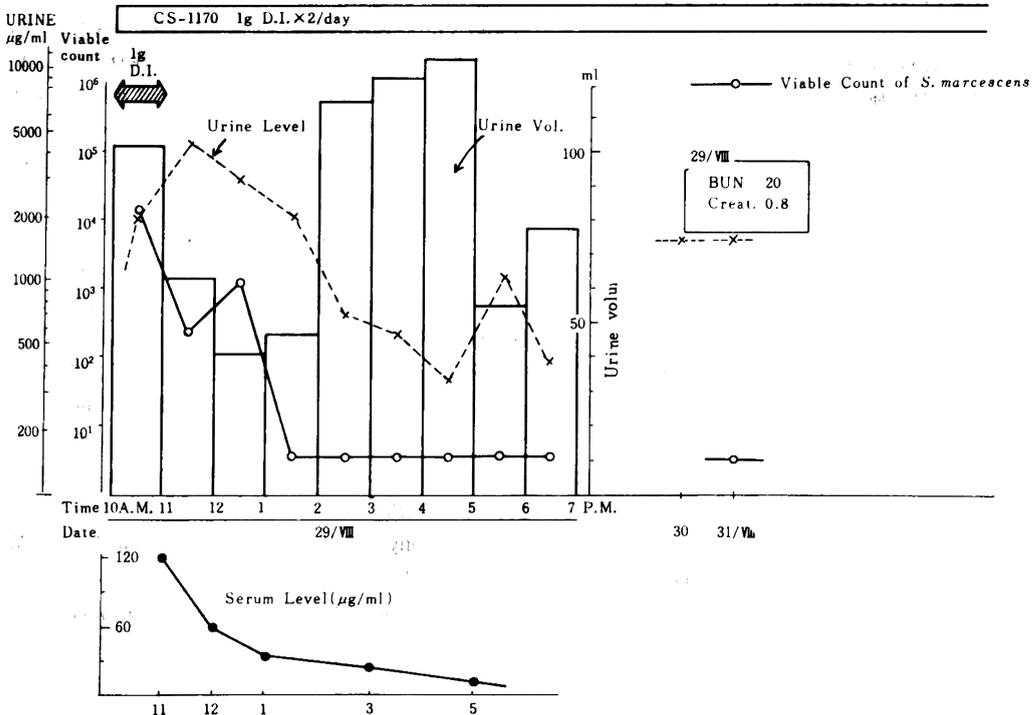


Fig. 21 Case No. 36 F.Y. 59 y.o. F. 53kg Dx U.T.I. DM. (Postnephrectomy, Rt.)



#### 4. 臨床使用成績

##### 1) 対象症例ならびに投与方法、投与量

呼吸器感染症28例(肺炎17, 肺化膿症6, 慢性気管支炎2, 肺結核3), 尿路感染症10例(慢性膀胱炎7例, 腎盂腎炎3例), 胆道感染症2例(胆のう炎2), および敗血症2例の計42症例を対象に, 1日2~4gを1日1~2回で5~21日間投与した。一部の筋注例をのぞいては, 原則として糖液または生食水にて点滴静注した。

##### 2) 臨床成績

臨床効果は, 投与前後の白血球数, CRP, 血沈値, 体温などの検査所見や, 呼吸器感染症では, 胸部レ線, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難などの呼吸器症状や喀痰内細菌の消長を, 尿路感染症では, 尿回数, 排尿痛などの自覚症状, 尿中細菌の消長および沈渣所見を参考にし, 胆道感染症では自覚症状, 胆汁内細菌を, また敗血症では血液培養などを参考にし, 総合的に著効(卅), 有効(廿), やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定した。なお, retrospectiveにP.T.B.と診断されたものや判定不能なもの(?)とした。

その成績をTable 6, 7, 8, 9, 10に示した。

有効以上は, 呼吸器感染症では肺結核, 肺癌などの判定不能例をのぞく22例中16例73%であった。尿路感染症では同様に10例中9例90%, 胆道感染症では2例中1例50%, また敗血症では2例中2例100%であった。したがって全体の有効率は36例中28例が有効以上となり, 77.8%であった。

副作用としては, GOT, GPTの上昇したものの5例, 好酸球増多1例および頭痛を訴えたもの1例の計7例であった。その他, 血液学的, 生化学的所見および腎機能検査値をTable 11に示したが, 特別の異常はみいだせなかった。

### III. 考 按

今回, 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剤CS-1170<sup>23)</sup>は, 従来のセファロスポリン系製剤に比較して,  $\beta$ -lactamaseに対する抵抗性が強く, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有し, indole(+)*Proteus*, *Serratia*などに強い抗菌力を有し, 嫌気性菌, 特に*Bacteroides fragilis*に有効とされている。また筋注, 静注にて高い血中濃度が得られ, 一般毒性, 腎毒性ともにセファロリジン, セファゾリンよりはるかに少ないとされている<sup>4)</sup>。

今回われわれが検討した標準株および各種臨床分離菌に対する抗菌力は, *Staphylococcus aureus*ではCEZが優れていたが, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas maltophilia*あるいは*Acinetoba-*

*cter anitratus*ではほぼ同等で, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *E.coli*, *Proteus* group, *Serratia*などでは, CS-1170が1~2管程度優れた結果を得た。

人における点滴静注投与の場合, 1g 1時間, 1g 2時間あるいは2g 2時間のいずれの場合にも, 点滴終了時に最高血中濃度がみられ, 点滴終了後6時間目でも10 $\mu$ g/ml前後の本剤が証明された。

膿性痰を喀出する肺化膿症例におけるCS-1170の喀痰内への移行は1g 2時間点滴静注の場合, 最高3.8 $\mu$ g/mlで, 血中最高濃度(130 $\mu$ g/ml)との比は約0.03(3%)で従来のセファロスポリン剤とほぼ同等であった。胆汁内移行は, 63歳, 女性総胆管癌患者に1g点滴静注の場合, 点滴終了2時間目に20 $\mu$ g/mlであった。

*Serratia marcescens*が検出された2例の尿路感染症と*Serratia marcescens*と緑膿菌が同時に証明された1例, 大腸菌性敗血症兼右腎膿瘍の1例について, CS-1170点滴静注後の尿中薬剤濃度と尿中細菌の動態を検討した。

症例29の場合は点滴終了時より高濃度のCS-1170の尿中排泄がそれにつれてみられ, 細菌数が10<sup>7</sup>/mlより10<sup>5</sup>/ml前後に減少した。点滴終了より7時間までの検討では7時間目に10<sup>4</sup>/mlがなお検出され, その時期の尿中濃度は800 $\mu$ g/mlとかなり高濃度であった。結局, 治療開始5日目より*Serratia marcescens*は検出されなくなった。

同様に症例30(Fig.19)の場合も点滴終了後6時間までの検討では,*Serratia*が10<sup>4</sup>/mlより10<sup>6</sup>/mlへ減少したが, 緑膿菌数にはほとんど変化がなかった。*Serratia*は2日目より消失し, 緑膿菌はバルーンカテーテル抜去により消失し, この例の場合の感染に関与していたかどうかは疑問と考えられる。両検出菌に対するCS-1170のMICは800 $\mu$ g/mlであった。

症例41と症例36は同一症例で, Fig.20は最初の入院時の治療経過と尿中細菌(*E.coli*)と薬剤濃度を示し, Fig.21は, 再入院時の際の成績を示した。初回入院時には敗血症の状態で, 尿, 血液より大腸菌が検出され, 腎機能上尿素N 91, Creatinine 5.0と尿毒症の状態で, CS-1170の尿中排泄遅延がみられ, その濃度もFig.21の腎機能正常の場合のそれとはかなりの相違がみられた。1回目の入院時には前述のとおり尿中より大腸菌が2種類検出されたが, Smooth colony大腸菌は2日目に, Rough colony大腸菌は3日目に尿中より消失した。第2回目入院時に検出された*Serratia marcescens*はCS-1170 1g 1時間の点滴で, 点滴終了後3時間目より以降は検出されなくなった。

尿路感染症の場合, 治療開始よりかなり早期に分離起炎菌のMICをはるかに上回る薬剤の尿中移行があるに

Table 6 Clinical effect of CS-1170 in pulmonary infections

No.	Name Age. Sex. Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC.	CRP.	ESR.	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	T.A. 21 M. 53	Broncho- pneumonia	2 × 2 (7) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	7800 ↓ 6100	(-) ↓ (-)		Improved	(#)	(-) C.C.F.
2	T.Y. 74 M. 45	Pneumonia Pyothorax	2 × 1 (1) 2 × 2 (14) 2 × 1 (5) 69g	<i>Peptostrept.</i> (Pleural eff.) ↓ (-)	29400 ↓ 5800	6(+) ↓ 4(+)	124 ↓ 112	Improved	(#)	(-) C.C.F.
3	M.K. 69 M. 46	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1 × 2 (15) 30g	Normal flora ↓	7200 ↓ 4500	4(+) ↓ 3(+)	38 ↓ 21	Not changed	(?)	GOT(25→55)→37 GPT(16→51)→17
4	A.N. 46 M. 37	Lung abscess Cyst. inf.	1 × 2 (11) 22g	Normal flora ↓ Normal flora	12500 ↓ 7000	4(+) ↓ (-)	51 ↓ 20	Improved	(#)	GOT(17→73)→54 GPT(16→101)→70
5	K.M. 45 M. 49	Broncho- pneumonia	1 × 2 (14) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	3900 ↓ 6200	(-) ↓ (-)	22 ↓ 4	Slightly improved	(+)	(-)
6	M.N. 63 F. 49	Pneumonia (chronic)	1 × 2 (14) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	6500 ↓ 4900	(-) ↓ (±)	18 ↓ 31	Not changed	(-)	(-)
7	S.N. 48 M. 78	Lung abscess	1 × 2 (14) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	11300 ↓ 5400	1(+) ↓ (-)	15 ↓ 7	Improved	(#)	(-)
8	T.Y. 54 F. 60	Broncho- pneumonia	1 × 2 (11) 22g	No sputum	5100 ↓ 4600	(±) ↓ (-)	60 ↓ 25	Improved	(#)	(-)
9	N.Y. 76 F. 45	Broncho- pneumonia	1 × 2 (14) 28g	Normal flora ↓ <i>Ent. cloacae</i>	3900 ↓ 4900	1(+) ↓ (-)	33 ↓ 5	Slightly improved	(+)	(-)
10	K.O. 64 M. 30	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	1 × 2 (3) 6g	Not tested	39800 ↓		30 ↓	?	(?)	? Died
11	T.T. 28 M. 55	Broncho- pneumonia	1 × 2 (13) 26g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	10100 ↓ 6200	4(+) ↓ (-)	30 ↓ 5	Improved	(#)	(-)
12	K.M. 82 M.	Pneumonia Pyothorax	2 × 2 (12) 48g	Normal flora ↓ Normal flora	20100 ↓ 10300	6(+) ↓ (-)	115 ↓ 10	Improved	(#)	(-)
13	T.T. 73 M. 50	Chronic bronchitis	1 × 2 (13) 26g	<i>K. aerogenes</i> ↓ Normal flora	6100 ↓ 7600	2(+) ↓ (+)	61 ↓ 30	Not changed	(+)	(-)

Table 7 Clinical effect of CS-1170 in pulmonary infections

No.	Name Age. Sex. Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC.	CRP.	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
14	H.M. 35 F. 48	Chronic bronchitis	2 × 2 (7) 28g	<i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	6800 ↓ 6000		78 ↓ 60	Improved	(#)	Headache
15	K.Y. 20 M. 53	Acute pneumonia	2 × 2 1 × 2 38g	Normal flora ↓ Normal flora	3700 ↓ 2600		30 ↓	Improved	(##)	(-)
16	S.F. 54 M. 60	Lung abscess	2 × 2 (16) 62g	Normal flora ↓	10300 ↓ 6700	2(+) ↓ (-)	71 ↓ 30	Moderately improved	(#)	Eosino 1 → 6%
17	H.H. 18 F. 45	P. T. B., suspected	1 × 2 (7) 14g	Normal flora ↓	7500 ↓ 5000	4(+) ↓ 3(+)	90 ↓ 96	Not changed	(?)	(-)
18	H.K. 37 M. 55	Lung abscess	1 × 2 (10) 20g	Normal flora ↓	4700 ↓ 5500	(-) ↓ (-)	5 ↓ 4	Improved	(#)	(-)
19	E.Y. 48 F. 51	Broncho- pneumonia	1 × 2 (14) 28g	Not done	4900 ↓ 3200	6(+) ↓ (-)	40 ↓ 16	Moderately improved	(+)	(-)
20	H.K. 22 M. 54	Lung abscess (AGL)	2 × 2 (7) 24g	<i>Ps.aeruginosa</i> <i>E. coli</i> ↓ ?	12400 ↓ 7000	5(+) ↓ (-)	118 ↓ 40	Moderately improved	(+)	(-)
21	I.Y. 71 F. 44	P. T. B.	2 × 2 (7) 28g	AFB(+)	4500 ↓ 6100	1(+) ↓ 1(+)	51 ↓ 65	Not changed	(?)	(-)
22	T.M. 76 M. 52	Pleuritis (tbc?)	1 × 1 1 × 2 (12) 23g	AFB(+)	7700 ↓ ↓	5(+) ↓ 3(+)	42 ↓ 53	Not changed	(?)	(-)
23	Y.M. 29 F. 38	Broncho- pneumonia	2 × 1 (12) 24g	Normal flora ↓ Normal flora	6300 ↓ 8100	6(+) ↓ 2(+)	86 ↓ 110	Slightly improved	(+)	GOT(23→90)→22 GPT(13→75)→23
24	Y.N. 73 M. 42	Pneumonia?	2g × 1 (12) 24g	<i>K.aerogenes</i> ↓ Normal flora	6700 ↓ 6300		111 ↓ 133	Stable	(?)	(-)
25	N.I. 68 M. 44	Broncho- pneumonia & Pleuritis	2 × 1 (17) 34g	<i>E. coli</i> <i>K.aerogenes</i> ↓ Normal flora	9200 ↓ 7200		62 ↓ 35	Improved	(#)	(-)
26	H.H. 75 M. 48	Pneumonia	1 × 2 (13) 25g	<i>S.pneumoniae</i> ↓ (-)	11500 ↓ 7700		87 ↓ 37	Improved	(#)	(-)
27	K.T. 64 F.	Acute pneumonia	1 × 2 1 × 1 (18) 25g	Normal flora ↓	7800 ↓ 6500		112 ↓	Improved	(#)	(-)
28	N.F. 64 M.	Lung abscess	1 × 2 (13) 26g	Normal flora ↓ Normal flora	7700 ↓ 7500		64 ↓ 45	Not changed	(-)	(-)

Table 8 Clinical effect of CS-1170 in urinary tract infections

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effect Remarks
29	S. M. 68 M. 51	Chronic cystitis	1 × 2 (21) 42g	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup> < ↓ (-)	5800 ↓ 6300	(-) ↓ (-)	8 ↓ 12	(#)	(-) MIC 200μg/ml
30	M. T. 73 F.	Chronic cystitis	1 × 2 (7) 14g	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>8</sup> < <i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> < ↓ (-)	8200 ↓ 7300	6(+) ↓ 1(+)	62 ↓ 22	(#)	(-) MIC 800μg/ml
31	M. F. 61 F. 37	Pyelitis	1 × 1 (1) 2 × 2 (10) 41g	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> < ↓ (-)	9800 ↓ 6400			(#)	GOT(49→87)→45 GPT(40→90)→48
32	H. T. 50 F. 46	Pyelitis	2 × 1 (7) 14g	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> < ↓ (-)	10600 ↓ 6000	6(+) ↓ (-)	50 ↓ 15	(#)	(-)
33	K. O. 61 F. 36	Chronic bronchitis	1 × 2 (9) 18g	<i>Pr. mirabilis</i> 10 <sup>7</sup> < ↓ (-)	10100 ↓ 8100		50 ↓ 60	(#)	(-)
34	N. A. 63 M. 53	Pyelitis	1 × 2 (5) 10g	<i>α-Strept.</i> <i>St. epidermidis</i> ↓ (-)	14700 ↓ 5900		48 ↓	(#)	GOT(44→59)→27 GPT(41→63)→24
35	S. M. 54 F. ?	U.T.I. (Lung cancer)	1 × 2 (8) 16g	<i>Citro. freundii</i> 10 <sup>5</sup> /ml ↓ (-)	12500 ↓ 11400	3(+) ↓ 3(+)		(#)	(-)
36	F. Y. 59 F. 53	Chronic cystitis	1 × 2 (7) 7g	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>4</sup> < ↓ (-)				(#)	(-) MIC 200μg/ml
37	K. H. 83 Y. F. 40	Chronic cystitis	1 × 1 (14) 14g	<i>Pr. rettgeri</i> ↓ (-)	7000 ↓ 6700	↓	45 ↓	(#)	(-)
38	Y. S. 71 F. 40	Chronic cystitis	1 × 2 (7) 14g	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	7100 ↓ 5200	↓	27 ↓ 47	(+)	(-)

Table 9 Clinical effect of CS-1170 in biliary tract infections

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Effect	Side effect Remarks
39	S. N. 66 F. 48	Cholecystitis	1 × 2 (10) 20g	<i>Neisseria, α-Strept.</i> (Bile)	5600 ↓ 3800		7 ↓ 6	(+)	(-)
40	S. N. 44 F. 45	Cholecystitis	2 × 2 2 × 1 (10) 34g	Not done	13700 ↓ 3900		48 ↓ 20	(#)	(-)

Table 10 Clinical effect of CS-1170 in septicemia

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
41	F. Y. 59 F. 53	Sepsis Pneumonia U.T.I.	2 × 2 (13) 52g	<i>E. coli</i> (Blood) ↓ (-)	14100 ↓ 8600		100 ↓ 8	Improved	(#)	(-) MIC 1.56μg/ml >
42	S. Y. 45 F. 51	Sepsis suspected	2 × 2 (5) 20g	Unknown	11000 ↓ 6100				(#)	(-)

もかわらず、その除菌効果（生細菌数の減少）はあまりすみやかでない。そこで、CS-1170 治療中に本薬剤に対する耐性菌がなんらかの形で出現して、長く残るのかどうかを検討するために、時間毎に分離された菌株の MIC を測定して比較したが、Fig.18, Fig.20 の下段に示すように、治療前後の MIC はほぼ一定で、耐性菌の出現が、または比較的 MIC の高くなった菌が除菌効果を遅らせるものではないものと考えられた。

28例の呼吸器感染症（肺炎17、肺化膿症6、慢性気管支炎2、肺結核3）に1日1～2回、2～4gを7～20日間投与した成績は、判定可能な22例中16例が有効以上であった。

分離起炎菌別にみると、*Haemophilus influenzae* の1例、*Klebsiella aerogenes* の3例では除菌効果がみられた。その他の大部分は起炎菌が不明であって、細菌学的な判定は不可能であった。

尿路系では *Serratia marcescens* の3例中3例、*E. coli* の2例中2例、*Proteus mirabilis* の1例中1例、*Proteus rettgeri* の1例中1例、*Citrobacter freundii* の1例中1例が除菌されたが、*Pseudomonas aeruginosa* の1例には無効であった。

胆道系、敗血症は症例が少く判定困難であるが、敗血症（大腸菌）の1例は著効であった。

以上総合的には77.8%が有効以上であった。この結果は従来のセファロsporin系薬剤と比べて、本剤がかなり優れたものであることを示すものと思われる。

副作用としては、肝機能、腎機能、血液学的所見あるいは自・他覚症について、本剤投与前後で検討したが、GOT、GPTの上昇した5例、好酸球増多1例および頭痛を訴えたものの計7例であった。

GOT、GPTの上昇は両者とも1例をのぞいては100単位以下であり、4例はCS-1170治療中に一過性に上昇をみたが、継続投与中に正常に復し、1例は投与中止により正常に復した。頭痛を訴えた1例は他の抗生剤点滴でも同様の訴えがあった。好酸球増多の1例は本剤投与中

止後3日目に1→6%と上昇し、その後も4%であり、本剤によるものと考えられた。クームス試験を7例について実施したが、いずれも異常は認められなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症あるいは敗血症などにきわめて有用な薬剤と考えられる。

#### IV. ま と め

セファマイシン系抗生剤CS-1170について、基礎的検討を行い、また呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症および敗血症に投与して、次の成績を得た。

##### 1) 抗菌力

教室保存の標準株22株と臨床分離株830株 (*Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 38, *Citrobacter diversus* 32, *Citrobacter amalonatica* 11, *E. coli* 54, *Shigella* 45, *Klebsiella aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *Proteus mirabilis* 42, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 16, *Proteus morgani* 43, *Aeromonas* 20, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *Pseudomonas putida* 31, *Pseudomonas maltophilia* 33, *Pseudomonas putrefaciens* 14, *Flavobacterium* 50, *Acinetobacter anitratus* 8) の計852株について日本化学療法学会標準法に基いて、CEZと比較してMICを測定した。

標準株22株については *Staphylococcus aureus* をのぞいてはほぼ同等のMICであった。

臨床分離株については、標準株と同様ブドウ球菌ではCEZが1～2管程度優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌ではほぼ同等かCS-1170が1～2管程度強い抗菌力を示した。

##### 2) 血中濃度および喀痰内移行

1gを1～2時間点滴静注後の血中濃度のピーク値はいずれも点滴終了時で、その値は120～130μg/mlであった。2g2時間点滴静注時には点滴終了時にピーク値270μg/mlを示した。点滴終了後6時間目にも10μg/ml前後

Table 11 Laboratory findings before and after administration of CS-1170

	Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb(g/dl)		GOT(u.)		GPT(u.)		Al-p (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	
Pulmonary infection	1	442	508	12.8	14.2	25	33	23	30	5.6	7.0	19.6	15.7	1.2	1.1	
	2	432	351	12.5	10.8	28	30	15	24	7.5	7.6	38	16	1.8	1.3	
	3	354	355	13.0	12.3	25	55	16	51	15.5	15.7	12	11	0.9	0.9	
	4	393	359	9.7	9.4	17	73	16	101	9.4	11.6	10.6	11.8	0.8	1.0	
	5	412	410	15.2	14.8	7	3	3	3	6.5	6.5	15	12.8	0.9	0.8	
	6	401	384	12.2	11.8	16	19	13	10	6.3	8.0	15	9	0.9	0.5	
	7	543	454	17.5	14.1	19	18	11	13	7.7	6	4		0.8		
	8	360	351	10.9	10.6	19	19	9	9	5.3	5.1	11	11	0.6	0.7	
	9	466	435	14.8	13.5	19	16	13	11	7.6	5.8	15	11	0.7	0.6	
	10		450		14.0		72		27				43		1.9	
	11	491	453	15.2	14.2	14	18	16	14	8.6	9.4	18.7	13.4	0.9	0.8	
	12	314	320	10.4	10.6	17	11	10	10	9.8	6.3	16.2	17.1	1.2	1.1	
	13	437	469	13.7	15.0	15	17	10	18	9.4	9.1	13	14	1.2	1.1	
	14	424	421	9.8	11.2	27	23	16	14	6.8	3.6	6	5	1.1	0.9	
	15	377	398	7	7.1	40	38	34	40	5.8	7.1	11	10	0.9	0.9	
	16	434	441	14.8	14.3	20	34	29	27	7.4	7.0	10	10	0.7	0.7	
	17	380	341	10.9	9.7	15	17	10	16	5.7	5.5		5		0.6	
	18	389	401	13.7	14.1	21	26	22	27	4.3		11	12	1.0	0.9	
	19	403	358	11.9	9.4	19	17	10	14	4.6	4.2	20	11	0.7	0.4	
	20	351	310	10.1	9.8	30	29	57	39	6.1	6.4	30	13	1.0	0.6	
	21	381	452	12	12.6	16	22	7	16	6.3	5.2	8	7	0.9	0.9	
	22	409		14.4		9	11	3	22	7.9		15.2		1.2		
	23	445	476	11.9	12.6	23	97	13	107	10.1	13.2	6.6	7.4	0.9	1.0	
	24	387	385	12.7	12.5	29	15	19	10	9.1	10.6	16.9	17.9	1.2	1.2	
	25	387	413	11.6	12.7	19	14	10	10	18.2	9.0	12.4	14.6	1.3	1.1	
	26	360	405	12.2	13.6	22	16	15	10	7.7	8.0					
	27	398	392	13.2	12.8	23	26	15	28	3.6	5.8	18.7	7.2	0.9		
	28	467	440	13.7	13.7	15		12		9.7		10.7		1.0		
Urinary tract infection	29	424	426	10.3	11.2	22	17	16	7	7.5	6.5	15	15	1.5	1.1	
	30	363	413	11.6	13.7	28	21	29	15	8.5		11		0.9		
	31	424	343	14.9	11.9	49	87	40	90	7.6	8.4	24.8	15.5	1.1	1.0	
	32	438	397	13.5	11.9	15	11	10	10	6.8	5.8	11	15.8	1.0	1.1	
	33	294	324	8.6	9.8	25	36	10	12	5.7	10	39.1	19.9	0.8	1.1	
	34	393	414	12.1	12	44	59	41	63	7.2	10.2	21	16	1.9	1.4	
	35	429	432	12.3	12.3	36	38	29	27	14.5	11.5	15	15	0.7	0.5	
	36	376	354	11.3	10.7	18	22	18	18	4.3	4.1	20	22	0.8	0.9	
	37	388	331	12.1	10.2	38	37	18	18	7.9	6.8					
	38	341	333	11.2	10.6	20	18	14	13	6.3	7.0					
Biliary tract infection	39	421	405	10.9	10.2	22	17	12	9	9.7	8.4	15	18	0.8	0.4	
	40	420	404	13.5	11	62	43	104	42	8.5	6.7	17	8	1.0	0.7	
Sepsis	41	358	380	10.7	11.3	72	22	36	14	5.9	2.5	91	17	5.0	1.0	
	42	375	331	13	12.5	33	41	26	44	3.3	4.0	4	5	1.0	0.8	

の薬剤活性がみられた。

1g 2時間点滴静注後の喀痰内移行は点滴終了後3時間目で最高3.8 $\mu$ g/mlであった。

### 3) 胆汁内移行

総胆管患者に1g 1時間点滴静注後の胆汁内移行濃度は点滴終了より2時間目で、20 $\mu$ g/mlであった。7時間目でも2 $\mu$ g/ml前後の排泄がみられた。

### 4) 尿中排泄と尿中細菌の動態

*Serratia marcescens* を起炎菌とする尿路感染症2例、*Serratia marcescens* と *Pseudomonas aeruginosa* 1例、*E. coli* 1例の計4例に本剤を1~2g投与して、その尿中排泄と上記細菌の消長をみた。点滴後、尿中薬剤濃度が上昇するにつれて細菌数の減少がみられたが、7~8時間目までの検討では、3例は消失せず、消失した1例(*Serratia marcescens*)は治療開始時の菌数が $10^8$ /ml以下であった。

全例治療開始後4~6日までに尿中細菌は消失した。

### 5) 尿路分離菌の経時的な薬剤感受性の変化

同一症例について、各時間また各日に分離された菌株について、MICを測定し、CS-1170による治療後の耐性菌出現を検討したが、MICは一定で、上昇するものはなかった。

### 6) 臨床使用成績および副作用

呼吸器感染症28例(肺炎17, 肺化膿症6, 慢性気管支炎2, 肺結核3)に1日2~4g, 1~2回, 7~20日間

点滴静注し、有効以上は73%であった。

尿路感染症10例(慢性膀胱炎7, 腎盂腎炎3)に1日1~4g, 1~2回, 5~21日間の投与で、有効以上は90%であった。

同様に胆道系感染の2例では1例有効50%, 敗血症2例では2例有効の100%であった。総合的には有効率77.8%であった。

副作用としてはGOT, GPTの上昇5例, 好酸球増多1例, 頭痛を訴えたもの1例の計7例がみられた。

## 文 献

- 1) MIC測定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法(1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 2) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 $\alpha$ -methoxycephalosporin, 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: 554~558, 1976
- 3) 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 $\alpha$ -methoxypenicillins. *J. Antibiotics* 29: 969~972, 1976
- 4) CS-1170 概要 三共株式会社, 1976

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON A NEW SEMISYNTHETIC CEPHAMYSIN CS-1170

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, NOBUOKI MORI, TOSHIKI HAYASHI,  
YOSHITERU SHIGENO, AKIMITSU TOMONAGA, HIROMARO IWASAKI, MICHISUKE OTA,

KINICHI IZUMIKAWA, ROKUSHI OKA, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SAWATARI, FUMIAKI IORI,

Ai HAYASHI and TAKASHI ITOGA

The Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on CS-1170, a new semisynthetic cephalosporin were carried out and the results were as follows.

1) Antibacterial activity: The *in vitro* antibacterial activity of CS-1170 was tested by the serial agar dilution method. The minimal inhibitory concentrations (MICs) against 22 standard strains and 830 clinical isolates (*Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* 36, *Citrobacter freundii* 38, *Citrobacter diversus* 32, *Citrobacter amalonatica* 11, *E. coli* 54, *Shigella* 45, *Klebsiella aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *Proteus mirabilis* 42, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 16, *Proteus morganii* 43, *Aeromonas* 20, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *Pseudomonas putida* 31, *Pseudomonas maltophilia* 33, *Pseudomonas putrefaciens* 14, *Flavobacterium* 50 and *Acinetobacter*

*bacter anitratus* 8.) were compared with those of cefazolin (CEZ). MICs against 22 standard strains were almost same as those of CEZ with the exception of those of *Staphylococci*. MICs against clinical isolates were 2~4 times lower than those of CEZ in almost all bacteria except for *Staphylococcus*.

2) Serum levels in man: Two patients with pulmonary infections were injected 1 gram of CS-1170 by intravenous drip infusion with normal saline solution for 1~2 hours. Peak serum levels were 120~130  $\mu\text{g/ml}$  at the end of infusion. A 74y.o. male patient with pulmonary infection was given 2 grams of CS-1170 by drip infusion for 2 hours and peak serum level was 270  $\mu\text{g/ml}$  at the end of injection. Serum levels were around 10 $\mu\text{g/ml}$  even six hours after drip infusion.

3) Penetrations into sputum: A 46y.o. male patient with lung abscess who had purulent sputum was given 1 gram of CS-1170 by drip infusion for 2 hours with 5% glucose solution. Peak sputum level of the drug was about 3.8 $\mu\text{g/ml}$  at 3 hours after injection.

4) Biliary excretion: A 63y.o. female patient with common bile duct cancer was injected 1 gram of CS-1170 by drip infusion for one hour. Peak biliary level was 20 $\mu\text{g/ml}$  2 hours after injection. The drug was still detected in small amount at seven hours after administration.

5) Urinary excretion and behavior of bacteria in the urine: CS-1170 was administered to two patients with urinary tract infection due to *Serratia marcescens*, one patient with U.T.I. due to both *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* simultaneously and one patient with U.T.I. due to *E. coli* by drip infusion. Urine samples were collected hourly after injection and determination of viable counts of bacteria were done by using ten-fold dilution method immediately after collection. Urine levels of drug were measured by using thin layer cup method. Viable numbers of bacteria decreased gradually with raising of drug concentration which were higher than MICs of CS-1170. But the organisms did not disappear from the urine during 7~10 hours study in three cases. *Serratia marcescens* was in fourth case disappeared 3 hours after injection but viable count of organism was less than 10<sup>6</sup>/ml at the beginning.

6) Consecutive determination of MICs against same organism isolated from a patient: Consecutive determination of MICs against same organism isolated hourly from a patient were carried out in order to check developing of resistant strains after administration. But MICs were constant during the study.

7) Clinical effect and adverse reaction: 28 cases with pulmonary infections (pneumonia 17, lung abscess 6, chronic bronchitis 2, P.T.B.3), 10 cases with U.T.I, 2 cases with cholecystitis and 2 with septicemia were given 1~4 g of CS-1170 daily for 7~21 days. Overall efficacy rate was 77.8% (28/36) (Excellent 15, good 13, fair 6, poor 2, not judged 6). Raised GOT and GPT was observed in five cases, and it was transient in 4 cases. Value of GOT and GPT became normal immediately after discontinuation of drug in the last case. One patient complained of headache during injection and one had eosinophilia (6%)