

呼吸器感染症に対する CS-1170 の基礎的・臨床的研究

志摩 清・浜田 裕・徳永勝正・福田安嗣

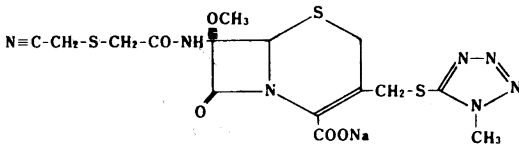
熊本大学医学部第一内科学教室

I. はじめに

慢性気管支炎等の慢性閉塞性肺疾患をはじめとする慢性呼吸器感染症の治療に際して、グラム陰性桿菌がその起炎菌となる場合が多く、また、これに対してセファロスポリン系の抗生剤を使用することが多い。ゆえに将来β-lactamase 産生菌の増加することが予想され、これに抵抗性を有する薬剤の開発が望まれる。

今回、下記の構造を有するCS-1170<sup>1,2)</sup>について (Fig. 1), 基礎的、臨床的検討を試みたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



II. 抗菌力

測定方法：保有患者分離株に対するCS-1170およびCefazolin (CEZ)の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って測定した。培地はHeart Infusion Agar (栄研), 測定範囲は0.1~100μg/ml, 接種菌量を10<sup>6</sup>/mlとした。

結果：Staphylococcus aureus 49株に対するCS-1170およびCEZのMICはFig. 2, 3のごとくMICのピークは1管程度CS-1170が高く、相関図でもこの結果を物語る成績である。E. coli 50株に対しては、Fig. 4, 5に示すごとくMICのピークはCS-1170のほうが2管程度低かった。しかしながら、MICが100μg/ml以上を示す菌株が認められている。

Klebsiella pneumoniae 50株に対してはCS-1170でのピークはCEZより2管程度低く、かつその分布が0.78 μg/ml 付近にあるものが多かった (Fig. 6, 7)。

Proteus 21株に対しても Fig. 8, 9に示すようにCS

-1170のほうがCEZより2管ほど低かった。

Serratia marcescens に対しては、CEZではほとんど

Fig. 2 Distribution of MIC of CS-1170 and CEZ to Staphylococcus aureus

Staph. aureus 49 strains 10<sup>6</sup>/ml

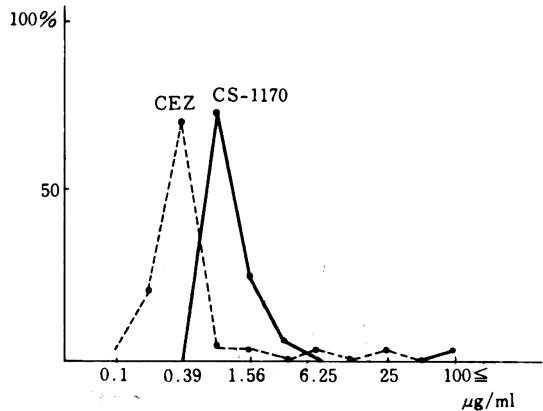


Fig. 3 Correlograph of MIC of CS-1170 and CEZ to Staphylococcus aureus

Staph. aureus 49 strains 10<sup>6</sup>/ml

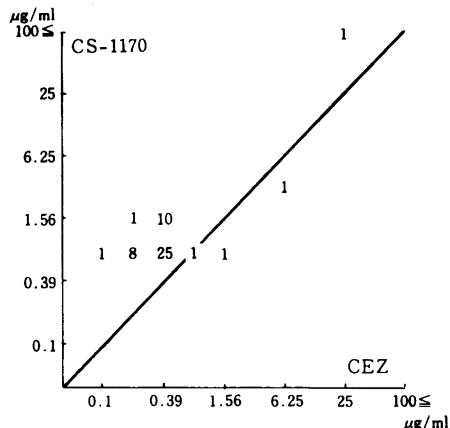


Fig. 4 Distribution of MIC of CS-1170 and CEZ to *E. coli*

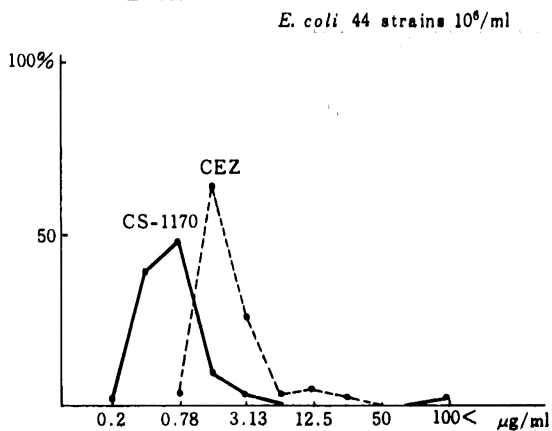


Fig. 5 Correlograph of MIC of CS-1170 and CEZ of *E. coli*

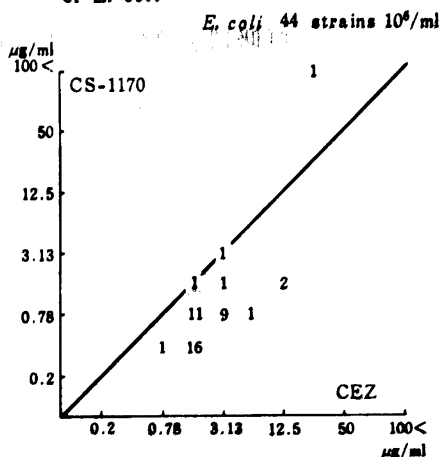


Fig. 6 Distribution of MIC of CS-1170 and CEZ to *Klebsiella pneumoniae*

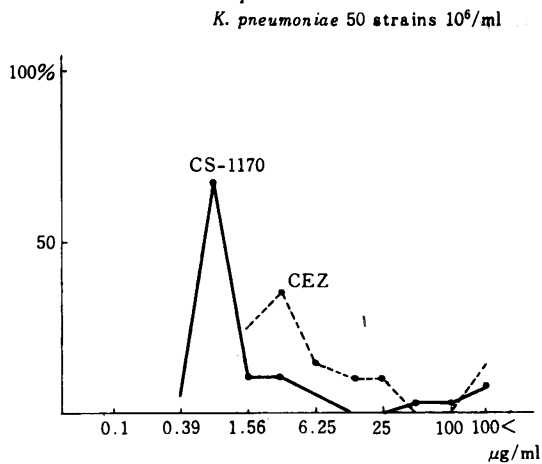


Fig. 7 Correlograph of MIC of CS-1170 and CEZ to *Klebsiella pneumoniae*

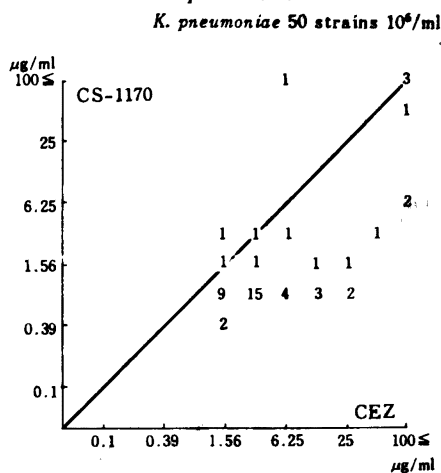


Fig. 8 Distribution of MIC of CS-1170 and CEZ to *Proteus*

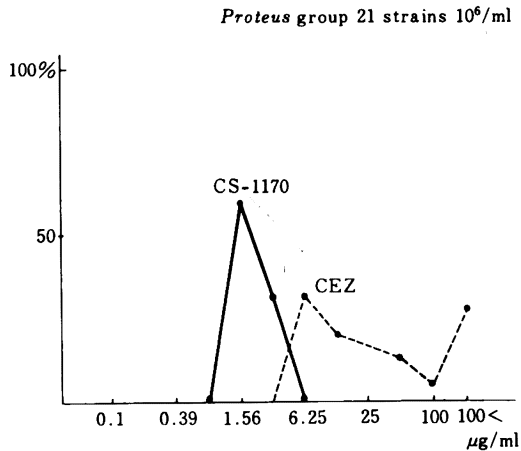
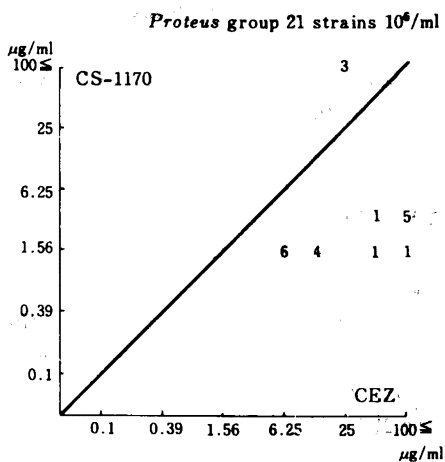


Fig. 9 Correlograph of MIC of CS-1170 and CEZ to *Proteus*



MIC 100 $\mu$ g/ml 以上を示したのに反し、CS-1170では3.12~50 $\mu$ g/ml 付近に2 峰状のピークを示していた。(Fig.10, 11)

Fig. 10 Distribution of MIC of CS-1170 and CEZ to *Serratia marcescens*  
*S. marcescens* 30 strains 10<sup>6</sup>/ml

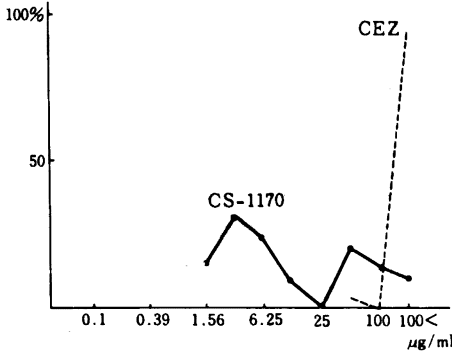
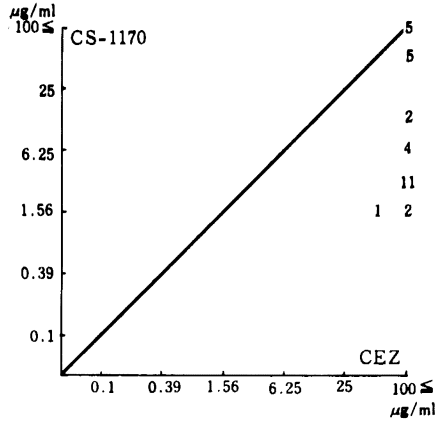


Fig. 11 Correlograph of MIC of CS-1170 and CEZ to *Serratia marcescens*  
*S. marcescens* 30 strains 10<sup>6</sup>/ml



**III. 血中濃度**  
測定方法: *Micrococcus luteus* ATCC9341を用い、希釈は1% PBS (pH6.0)とし、薄層カップ法により行ない、buffer standard および serum standard を用いた。健康成人3名を対象とし空腹時に5%糖液100ml中にCS-1170 1gまたは2gを溶解し、1時間点滴を行ない、その間、1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6時間の時点でCS-1170の血中濃度を測定し、3名の平均値をもって表わした。

結果: Fig.12のごとく、1g, 2g点滴とも1時間でピークに達し、以下漸次低下する傾向を示し、この間に dose responseが認められた。

**IV. 喀痰中濃度**  
測定方法: CS-1170およびCEZを投与後より2時間、4時間、6時間目に蓄痰したものに、1/10量のバブリンを加え、37 $^{\circ}$ C, 30分間保温後、遠心分離し、pH7.0の磷酸緩衝液希釈の標準曲線を用いて、その上清中の濃度を、前述の薄層カップ法を用いて測定した。対象症例7例について5%糖液500ml中にCS-1170およびCEZ 1.0gを溶解し、点滴静脈注射で投与した。

結果: 血中濃度はCS-1170およびCEZともその値には差は認められていない。喀痰中濃度ではCS-1170投与後2, 4, 6時間目の値はそれぞれ1.1, 2.4, 1.8 $\mu$ g/ml、一方、CEZではそれぞれ0.6, 1.3, 0.7 $\mu$ g/mlであり、CS-1170のほうが喀痰中への移行が優れていた (Fig.13)。

**V. 臨床成績**  
気管支拡張症4例、肺化膿症3例、気管支炎1例、肺炎1例、細気管支炎1例の計11例の呼吸器感染症にCS

Fig. 12 Serum concentration (IVD) healthy adults (n=3)

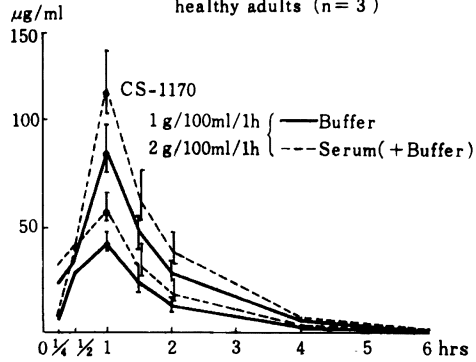
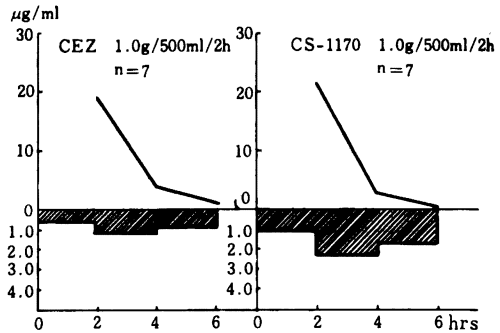


Fig. 13 Sputum concentration



-1170を1回1g, 500mlの5%糖液に溶解し、1日2回の点滴静注を行なった。なお、CS-1170の皮内テスト陽性者は認められていない。投与期間は Table 1 に示すごとく、3日から15日である。喀痰中からの分離菌は Table 1 に見られるように各種細菌が分離されている。

効果判定基準: 胸部レ線に異常陰影の消退、喀痰量お

Table 1 Effect of CS-1170 on respiratory tract infections

Cases	Age	Sex	Disease	Background disease	Route	Dose per day	Days	Organisms	Effect	Side effect
1 R.S.	77	M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis	d. i.	1 g X 2	15	<i>Neisseria</i> <i>E. cloacae</i>	-	-
2 Y.K.	66	M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis	d. i.	1 g X 2	14	<i>Str. viridans</i> <i>Neisseria</i>	+	-
3 S.Y.	35	M	Bronchiectasis	-	d. i.	1 g X 2	10	<i>Staphylococcus</i> <i>Pseudomonas</i>	+	-
4 H.M.	55	F	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis	d. i.	1 g X 2	14	G(+) coccus	+	-
5 K.M.	77	M	Lung abscess	Operation of gastric cancer	d. i.	1 g X 2	14	<i>E. coli</i>	+	-
6 S.T.	61	M	Lung abscess	Pulmonary tuberculosis	d. i.	1 g X 2	3	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	-	-
7 K.O.	62	M	Lung abscess	Bronchial asthma	d. i.	1 g X 2	13	<i>Str. viridans</i> <i>Neisseria</i> <i>Candida</i>	+	-
8 T.I.	62	F	Bronchitis	-	d. i.	1 g X 2	8	<i>Staph. aureus</i>	+	-
9 T.K.	58	M	Bronchopneumonia	Silicosis	d. i.	1 g X 1 1 g X 2	7 5	<i>Str. pneumoniae</i>	+	-
10 H.T.	47	M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	d. i.	1 g X 2	14	G(+) coccus	+	-
11 H.E.	60	F	Bronchiole pneumonia	Bronchial asthma	d. i.	1 g X 2	14	GNR	+	-

よび性状の改善、多核白血球の減少の3つを満たす症例で、中等度改善を(+), 著明改善を示した症例を(++)とし、その効果が認められなかった症例を(-)として効果を判定した。症例6の肺化膿症は基礎疾患の脊髄腫瘍で死亡したので、効果判定不能であった。

臨床効果：効果を判定し得た10例中著効なもの1例、有効8例、無効1例で、その有効率は90%を示した。

#### VI. 臨床検査値

CS-1170投与前、投与期間中および投与終了後1週間以内の3時点でTable 2に示す項目について検討を行った。GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, クレアチニンに関しては、投与前、中、後の時点で特に変動は認められなかった。なお、血液および尿所見、血圧に関しても特に異常所見の出現は認められていない。

#### VII. 副作用

CS-1170に対するアレルギー変化に関して特に注意して観察したが、これによるアレルギー症状は認めておらず、その他消化器症状等の副作用は認められなかった。

#### VIII. 考察

呼吸器感染症、特に慢性気管支炎(以下CB)の増悪期には、殺菌効果を有する抗生剤の使用される場合が多く、それでもなお肺化膿症を併発する症例が少なくない。かかる気管支およびその周囲に器質的に変化の存在が推測されるCB等は、cilia-actionの低下と相まって最近のわれわれの検索でマクロファージの遊走性の低下が認められ<sup>7)</sup>、易感染性の状態にあるといえる。かかる点よりPC系およびCER系の抗生剤の使用されるケースが多く、これによってグラム陰性菌の占める割合が漸次多くなる

ことも認められている。最近、両者に耐性の菌が分離される場合が多くなってきた<sup>9)</sup>。

かかる場合、 $\beta$ -lactamaseに安定性の薬剤の開発が強く望まれ、CS-1170はこの期待に答える抗生剤と考えられる<sup>9)</sup>。CS-1170の抗菌力を *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* および *Serratia marcescens* に関してCEZと比較したが、グラム陰性菌の場合、いずれも抗菌力はCS-1170がCEZよりまさっていた。なお、この種の薬剤には通常抗菌力を示さないといわれている *Serratia* に対してもかなりの抗菌力が認められた。このことは五島<sup>9)</sup>も報告している。

#### IX. 結論

1. CS-1170に関して、臨床分離株の *Staphylococcus aureus* 49株, *E. coli* 44株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Proteus* 21株および *Serratia marcescens* 30株に対する抗菌力ならびに血中濃度、喀痰中濃度を測定した。

抗菌力においてはグラム陰性菌の場合CEZよりまさっていた。

血中濃度は1時間後、点滴終了時にピークを示し、2g投与のほうが1g投与より高値を示し dose response が認められた。

喀痰中濃度についてはCEZよりややまさる結果が得られた。

2. 各種呼吸器疾患11例に対してCS-1170 1g投与を1日2回行なったところ、著効1, 有効8, 無効1例、判定不能1例で90%の有効率が得られた。

3. CS-1170投与による副作用は認められなかった。

Table 2 Laboratory data before and after administration of CS-1170

Case	GOT(u)		GPT(u)		Al-p(K.A)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 R.S.	20	15	28		8.3	6.5	15	14		2.3
2 Y.K.	39	18	47	8	7.1	6.5	16	18	2.0	1.6
3 S.Y.	15	13	8	6	7		21	22	1.1	1.6
4 H.M.					11.8	12.4	19	14	1.5	
5 K.M.	22	23	11	12	6	7	27	17	1.3	1.3
6 S.T.										
7 K.O.	37	45	31	45			13.3	15.1	0.86	0.89
8 T.I.	18	18	15	16	10		18		1.1	0.7
9 T.K.	44		44		8.9		10	10		0.9
10 H.T.	29	11	37	8	10	12.4	19	18	0.9	
11 H.E.	22	19	12	17			10	15	1.3	0.9

B: Before administration, A: After administration

## 文 献

- 1) YANAGISAWA, H. ; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 $\alpha$ -substituted cephalosporins. V. Novel oxydation procedure for syntheses of 7 $\alpha$ -methoxycephalosporins and 6 $\alpha$ -methoxypenicillins. J. Antibiotics 29 : 969 ~ 972, 1976
- 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 ~ 559, 1976
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定訂について. Chemotherapy 22 : 1126 ~ 1128, 1974
- 4) 志摩清, 徳永勝正 : 慢性気管支炎の臨床. 日本胸部臨床 35 : 910 ~ 914, 1976
- 5) 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
- 6) 五島磋智子 : 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. 1977, 岡山
- 7) 青木隆幸, 志摩清 : 慢性気管炎における免疫機能. 日胸疾会誌 15 : 31, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CS-1170 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KIYOSHI SHIMA, YUTAKA HAMADA,  
KATSUMASA TOKUNAGA and YASUTSUGU FUKUDA

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

1) Antibacterial activity, blood concentration and sputum concentration of CS-1170 were measured on 49 strains of *Staphylococcus aureus*, 44 strains of *E. coli*, 50 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 21 strains of *Proteus* and 30 strains of *Serratia marcescens*, all of which were isolated clinically.

Antibacterial activity of CS-1170 against Gram-negative bacteria was superior to that of cefazolin (CEZ)

Blood concentration of the drug attained a peak in 1 hour, and the peak value was higher with 2g administration than with 1g administration, showing thus a dose response.

Sputum concentration of the drug was rather superior to that of CEZ.

2) CS-1170 was administered at a dose of 1g twice daily in 11 cases of various respiratory tract diseases, and the results obtained were excellent in 1 case, good in 8 cases, poor in 1 case, and unjudged in 1 case, effective rate being thus 90%.

3) No side effect was observed with CS-1170 administration.