

外科領域における CS-1170 の基礎的・臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木 芳太郎

土井孝司・石川 周・高岡哲郎

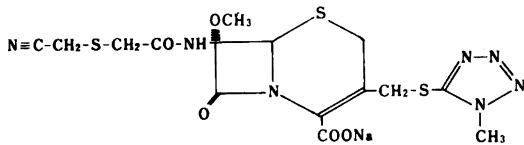
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

はじめに

新しい抗生物質である CS-1170 は、三共株式会社の研究陣により開発された cephamycin 系の抗生物質で、その特徴は、耐性大腸菌を含む β -lactamase 産生菌に対しても抗菌力を示し、またグラム陰性菌には従来使用されているセファロスポリン系薬剤より強い抗菌力を有している。

加えて *Serratia*, indole 陽性 *Proteus* にも抗菌力を示すと報告されている。本剤は筋注、静注により高い血中濃度を得られ、生体内では代謝をうけずに活性体のまま尿中に高率に排泄される。また毒性もきわめて弱く、動物実験でも催奇性は認められていない。本剤の構造式を示す (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



近年、セファロスポリン耐性菌の増加が報告されることが多くなっているが、CS-1170 は、これらの耐性菌問題になんらかの有用性を期待することができ、そのような抗生物質と考えられる。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので、外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない若干の結論を得たので報告する。

I. 臨床材料分離菌に対する抗菌力

外科病巣由来の *E. coli* 21 株と *Serratia* 23 株について、CS-1170 の抗菌力を日本化学療法学会標準法にしたがって最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を測定し、あわせて Cefazolin (以下 CEZ と略) と比較検討した。

まず *E. coli* では、CS-1170 の MIC は原液接種でそのピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり分布は 0.39 から $12.5 \mu\text{g/ml}$ と全株良好な感受性であった。これに比べて CEZ では、

ピークは同じく $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあったが、その分布は $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と広く一部に耐性菌もみられた (Fig. 2)。100 倍希釈液接種においてもこの傾向は同じでおおのこの MIC のピークは、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。また、両剤の感受性相関よりみた場合、CS-1170 は CEZ 耐性菌にも有効で、*E. coli* に対しては、全株優れた抗菌力を示していた (Fig. 4, 5)。

Serratia marcescens では、CS-1170 の MIC は原液接種でそのピークは $50 \mu\text{g/ml}$ にあり、23 株中 9 株は $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これに対して CEZ では全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示していた (Fig. 6)。

同様に 100 倍希釈液接種では、CS-1170 の MIC のピークは $25 \mu\text{g/ml}$ にあって $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株は、23 株中 19 株にみられたが、CEZ では全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であ

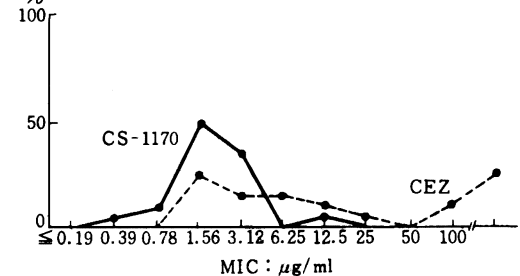
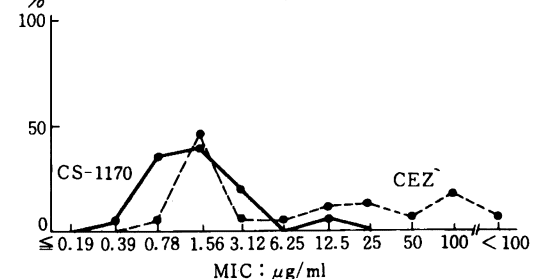
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 21 strains ($\times 1$)Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 21 strains ($\times 100$)

Fig. 4 Correlation between CS-1170 and CEZ

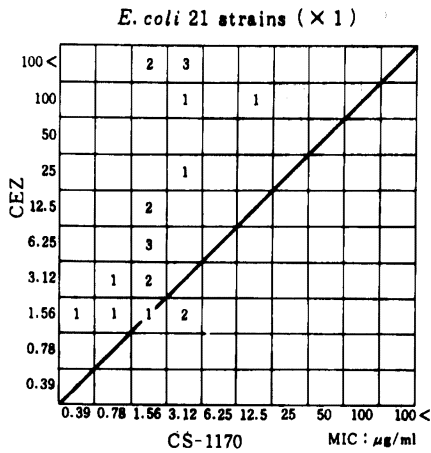


Fig. 5 Correlation between CS-1170 and CEZ

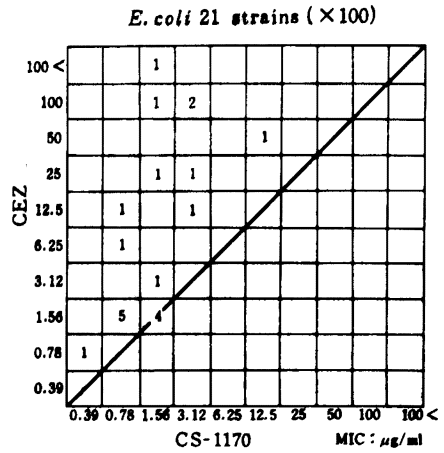


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 23 strains (× 1)

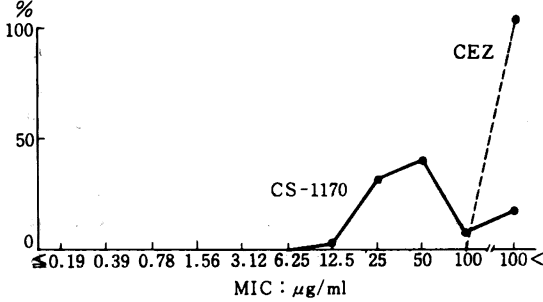


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 23 strains (× 100)

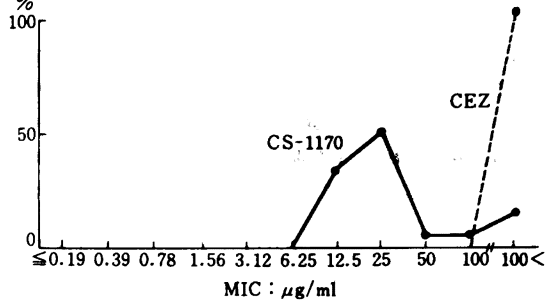


Fig. 8 Correlation between CS-1170 and CEZ

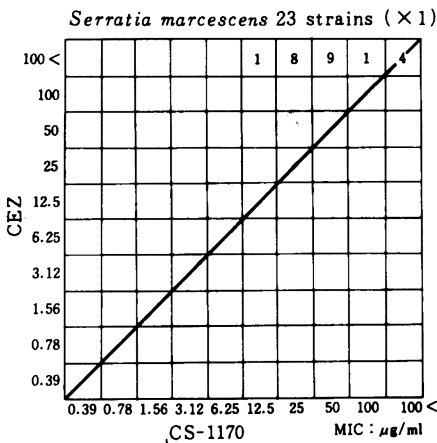
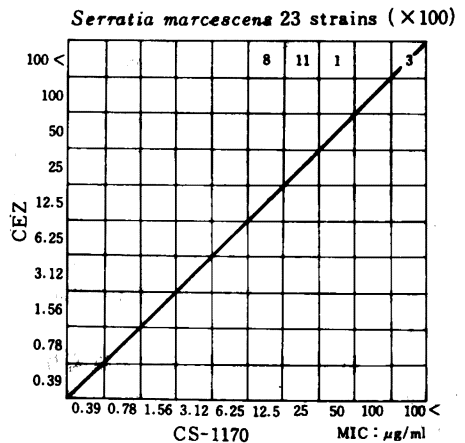


Fig. 9 Correlation between CS-1170 and CEZ



った (Fig. 7).

以上の抗菌力を調べた結果、CS-1170は *E. coli* に対しては CEZ 耐性菌を含めて良好な抗菌力を示し、また *Serratia marcescens* に対しては、CEZ が抗菌力を示さ

ないのに対して、本剤は比較的抗菌力を有しており (Fig. 8, 9)、100倍希釈液接種時の MIC のピークは 25 μg/ml であった。

II. 胆汁中移行について

1) 家兎における胆汁中移行: 白色家兎3例を用いて、CS-1170の胆汁中移行を測定した。測定方法は、pH 7.2のHeart Infusion Agarを用いた薄層カップ法にて行ない、検定菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用い、スタンダードには、胆汁濃度測定には家兎胆汁、血中濃度測定には Monitrol-Iを用いた。本剤25 μ g/kgを1回筋注投与した。血中濃度のピークは、1例では1時間後の48.5 μ g/ml、2例では30分後のおおの120 μ g/ml、104 μ g/mlであった。3例平均の各時間の濃度は、30分後90.2、1時間84.0、2時間28.1、4時間11.6、6時間5.3 μ g/mlであり、ピークは30分後にあり、血中濃度の低下はすみやかであった (Table 1)。胆汁中移行は3例とも投与後1時間までであり、低いもので32.8 μ g/ml高いもので56.5 μ g/mlであった。以後経時的にその濃度は低下しているが3例の平均の回収量は、0~1時間223.5 μ g、1~2時間178.6 μ g、2~3時間69.6 μ g、3~4時間31.6 μ g、4~5時間27.0 μ g、5~6時間 trace となっていた。6時間までの回収率は、それぞれ0.65%、0.79%、1.91%で平均1.12%である (Fig.10, Table 2)。したがって本剤の胆汁中移行は、家兎においては比較的早いようであるが、3例とも血中濃度を上まわる濃度は得られなかった。

2) ヒトにおける胆汁中移行: 胆道系疾患を有する臨床例2例においてCS-1170の胆汁中濃度を測定した。測定方法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、スタンダードとしては、血中濃度用にはMonitrol-Iを、胆汁中濃度用にはpH 8.0 phosphate bufferを用いた。

症例1は、75歳女性、総胆管結石症にて総胆管Tチューブドレナージが施行してある症例である。測定時の肝機能検査値は、T.Bil 0.4mg/dl, GOT 16, GPT 9と正常値を示していた。本剤500mg筋注投与により血中濃度は30分後に23.1 μ g/mlと最高値を示し、以後ゆるやかに減少した。胆汁中濃度は、投与後1~2時間83.5 μ g/mlと急速に上昇し、2~3時間において119 μ g/mlと血中

Table 1 Serum levels of CS-1170 in rabbit

| 25mg/kg i.m. | | | | | | |
|--------------|-------|-------|------|------|-----|---------------|
| Hour | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6 | |
| No I 1.7kg | 46.5 | 48.5 | 24.3 | 12.8 | 9.5 | |
| No II 1.6kg | 120.0 | 116.0 | 42.5 | 22.0 | 6.5 | |
| No III 2.1kg | 104.0 | 87.5 | 17.6 | — | — | |
| Mean | 90.2 | 84.0 | 28.1 | 11.6 | 5.3 | (μ g/ml) |

ピーク値の5倍の値を示し、6時間後も49.5 μ g/mlと高値を維持していた。6時間までの胆汁中移行率は1.99%と良好であった (Table 3, Fig.11)。

Fig.10 Serum and bile levels of CS-1170 in rabbit (n=3) 25mg/kg i.m.

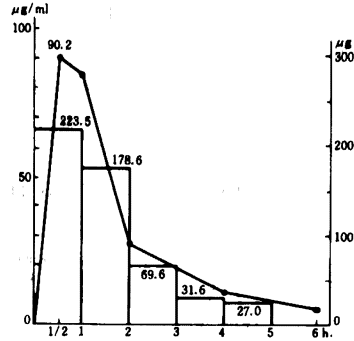


Table 2 Bile levels of CS-1170 in rabbit 25mg/kg i.m.

| Hour | 0-1 | 1-2 | 2-3 | 3-4 | 4-5 | 5-6 | Mean |
|--------------|------------|-------|-------|-------|------|------|-------------------------|
| No I | μ g/ml | 32.8 | 32.1 | 16.8 | 6.9 | 5.5 | 269.2 μ g 0.65% |
| | ml | 3.4 | 3.0 | 2.4 | 1.7 | 1.7 | |
| | μ g | 111.5 | 96.3 | 40.3 | 11.7 | 9.4 | |
| NoII | μ g/ml | 49.5 | 21.0 | 8.4 | 4.8 | 7.9 | 320.3 μ g 0.79% |
| | ml | 3.3 | 3.6 | 4.3 | 3.8 | 3.4 | |
| | μ g | 163.5 | 75.6 | 36.1 | 18.2 | 26.9 | |
| NoIII | μ g/ml | 56.5 | 56.0 | 14.7 | 7.2 | 4.7 | 1001.3 μ g 1.91% |
| | ml | 7.0 | 6.5 | 9.0 | 9.0 | 9.5 | |
| | μ g | 395.5 | 364.0 | 132.3 | 64.8 | 44.7 | |
| Mean μ g | 223.5 | 178.6 | 69.6 | 31.6 | 27.0 | — | 503.3 μ g 1.12% |

Table 3 Serum and bile levels of CS-1170 500mg i.m.

| Serum (μ g/ml) | | | | | | | | |
|---------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|-----------------|
| Hour | 1/2 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| Case I 75 F | 23.1 | 21.8 | 16.1 | — | 5.9 | | | |
| Case II 68 F | 22.3 | 27.5 | 19.3 | — | 6.0 | | | |
| Bile | | | | | | | | |
| Hour | 0-1 | 1-2 | 2-3 | 3-4 | 4-5 | 5-6 | 0-6 | |
| Case I | μ g/ml | 14.0 | 83.5 | 119 | 87.5 | 52.5 | 49.5 | 9.94mg 1.99% |
| | ml | 31 | 28 | 22 | 27 | 20 | 23 | |
| | μ g | 434 | 2338 | 2618 | 2363 | 1050 | 1139 | |
| CaseII | μ g/ml | Trace | 9.6 | 8.0 | 4.1 | 6.6 | 4.7 | 0.61mg 0.12% |
| | ml | 15 | 20 | 18 | 19 | 15 | 20 | |
| | μ g | — | 192 | 144 | 78 | 99 | 94 | |

症例2は、68歳女性、同じく総胆管結石症にてTチューブドレナージが施行してある。術前かなり強い黄疸を認めたが、測定時の肝機能は、アルカリフォスターゼ25 K.A.単位と高値を示していたが、T.Bil 0.55mg/dl, GOT 18, GPT 10と投与時は黄疸は認めなかった。本剤500mgの筋注投与により、血中濃度は投与後1時間にて27.5 μ g/mlと最高値を示した。胆汁中濃度は、症例1と比べてきわめて低く、投与後1~2時間にて9.6 μ g/mlと最高値を示し、血清ピーク値の1/3であったが、以後やや経時的に減少するも、低濃度ではあるが6時間後も4.7

μ g/mlを示していた。6時間までの胆汁中移行率は0.12%であった (Table 3, Fig.12)。以上2症例ではあるが、本剤の胆汁中移行は、肝機能等によって著明な差を認めた。

以上、家兎およびヒトにおけるCS-1170の胆汁中移行を測定した結果、ほぼ中等度移行群²⁾に入ると考えられる。

III. 臨床使用成績

CS-1170を外科的感染症7例に使用した。年齢は、48歳から82歳であり、投与方法は静注4例、点滴静注3例であった。疾患としては術後感染4例、尿路感染2例、上顎部腫瘍1例であった。分離菌としては、*E. coli* 2株、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides*, *Peptococcus*の各1株であった。本剤の投与総量は5.0gから多いもので36gであった。効果判定は教室の判定基準およびUTI薬効果判定基準³⁾を用いた。教室の判定基準は、著効は3日以内に主要症状の大部分が軽快または消失したもの、有効とは5日以内に主要症状の1つ以上が軽快または消失したもの、やや有効とは6日以上投与により主要症状の1つ以上が改善または消失したもの、無効とは5日以上投与にもかかわらず症状が不変または悪化したものとした。

その結果、効果判定は7例中、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であった (Table 4)。

本剤投与による自覚的副作用は、全例認めなかったが、症例7において本剤投与中にアルカリフォスターゼ値が、投与前32.2 K.A.単位、投与中41.8、投与後21.1と投与中に一過性にやや上昇したが、他の肝機能検査値は正常であり、また投与前よりすでに異常値を示したことより、本剤との関係はほとんどないと考えられた。本剤投与前後の各種臨床検査値を示した (Fig.13)。

IV. 考 察

CS-1170はその抗菌力よりみて、現在使用されているCefazolinと比べ優れた作用を示し、すでにCEZに耐性を示す臨床分離大腸菌株に対しても全株優れた抗菌力を示した。大腸菌に対するMICのピークは、原液接種および100倍希釈液とも1.56 μ g/mlにあり、接種菌量による変動は少なかった。またCEZが全く抗菌力を示さない*Serratia*に対しても本剤は100倍希釈液接種にて、そのピーク値25 μ g/mlとかなりの抗菌力を示し、既存のセファロスポリンにみられないスペクトルも有していた。本剤の胆汁中移行を家兎およびヒトにおいて測定した結果、血清中濃度は筋注投与によりすみやかに上昇し、30分から1時間後にピーク値を示した後は、比較的ゆるやかに減少した。胆汁中濃度はヒトにおいて肝機能障害等の有

Fig. 11 Serum and bile levels of CS-1170
Case I I.T.75F.

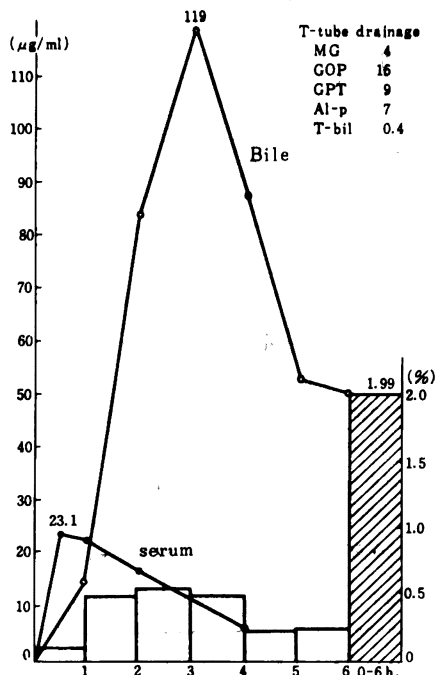


Fig. 12 Serum and bile levels of CS-1170
Case II T.K. 68 F
CS-1170 500mg i:m.

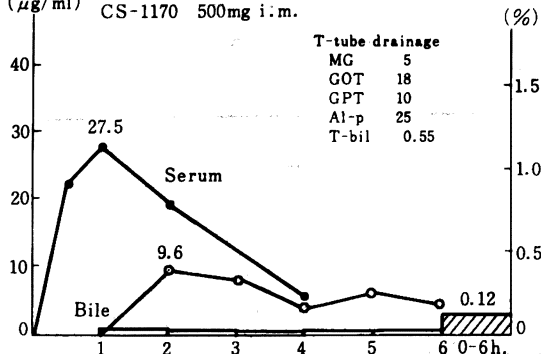
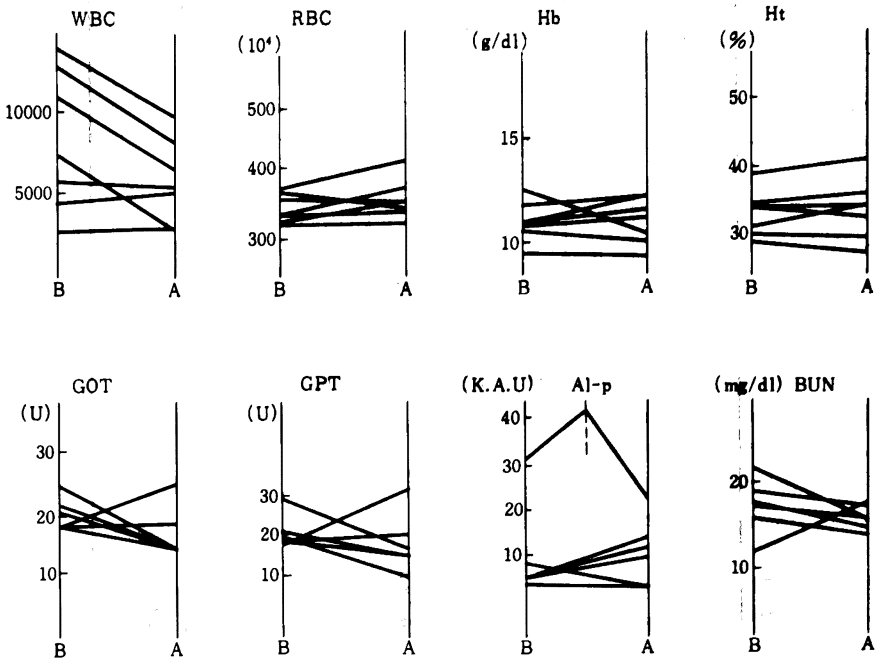


Table 4 Clinical results of CS-1170

| No. | Age Sex | Disease | Organism | | | | CS-1170 dose | | | | Side effect | Response | Remarks |
|-----|------------|---|--|--|----------------------|-------------------------|--------------|-------------------|------|-----------|----------------|----------|---------|
| | | | Before | After | Route | Daily dose (g×time) | Days | Total dose (g) | | | | | |
| 1 | 59 F | Wound infection | <i>Klebsiella</i> Pus (+) | Pus (-) | i.v. | 0.5×2 | 8 | 8.0 | None | Excellent | - | | |
| 2 | 82 F | Abscess (maxillar region) | <i>Bacteroides</i> <i>Peptococcus</i> Pus (+) Pus (+) | Pus (-) Pus (-) | i.v. | 0.5×2 | 5 | 5.0 | None | Good | Incision | | |
| 3 | 74 F | Chronic cystitis | <i>E. coli</i> 1.58×10 ⁷ | 7.4×10 ⁸ | i.v. | 1.0×2 | 5 | 10.0 | None | Good | - | | |
| 4 | 72 M | Chronic cystitis | <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> 4×10 ⁸ 6.3×10 ⁸ | 8×10 ⁸ 7.6×10 ⁸ | i.v. | 0.5×3 | 5 | 7.5 | None | Poor | - | | |
| 5 | 82 F | Residual abscess (Local peritonitis Colon cancer) | N.D. | | d.i. i.v. | 1.0×1 1.0×1 0.5×1 | 11 11 | 27.5 | None | Good | - | | |
| 6 | 62 M | Residual abscess (Local peritonitis Colon cancer) | <i>E. coli</i> <i>St. faecalis</i> (+) (+) | (-) (-) | d.i. i.v. i.v. | 2.0×1 1.0×2 1.0×1 | 10 7 2 | 36.0 | None | Good | - | | |
| 7 | 48 M | Wound infection (Perforative peritonitis) | N.D. | | d.i. i.v. | 2.0×2 1.0×2 | 8 2 | 36.0 | None | Fair | - | | |

Fig. 13 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of CS-1170



無によってかなり症例差を認めたが、一般的には、血中濃度と同等程度の濃度を示す中等度移行群に入ると考えられる。したがって本剤の優れた抗菌力より、また胆道感染起炎菌として大腸菌、*Klebsiella*が多いことより考えて、本剤は胆道感染に効果が期待できる薬剤と考えられた。

外科的感染症7例に本剤を使用した結果、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例で満足できる成績と考えられた。

また本剤投与による自・他覚的副作用は、1例に本剤投与中にややAl-p値の上昇をみたが、投与後すみやかに改善され、そのほかには全例ならん異常は認めなかった。

V 結 語

CS-1170について検討を行なった結果、次の結論を得た。

1. 本剤はCEZに比べ大腸菌に対して優れたMIC

を示し、全株12.5 μ g/ml以下の良好な感受性を示した。また*Serratia*に対しても、かなりの抗菌力を示した。

2. 胆汁中移行は、中等度移行群と考えられた。

3. 外科的感染症7例に本剤を使用し、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であった。自覚的副作用は全例認めず、また臨床検査値についても、1例にAl-p値の軽度上昇をみたが、本例は投与前からAl-pの高値異常を認めているので本剤によるものとは思われない。

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) 柴田清人, 由良二郎, 児玉幸昌, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 村松 泰: 外科領域における抗生物質療法の実験。外科診療 16: 389~397, 1974
- 3) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第一版): 6~11, 第25回日本化学療法学会総会発表 1977, 岐阜

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170 IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, YOSHITARO SUZUKI,
TAKASHI DOI, SHU ISHIKAWA and TETSURO TAKAOKA

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies were conducted on CS-1170, and the following results were obtained.

(1) Antibacterial activity

The minimum inhibitory concentration of CS-1170 against all strains of *E. coli* tested was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less, which was far superior to that of cefazolin (CEZ). CS-1170 also demonstrated appreciable antibacterial activities against *Serratia*.

(2) Absorption and excretion

Excretion of CS-1170 into bile was considered to be of the moderate group.

(3) Clinical results

CS-1170 was administered to 7 patients of surgical infections, and excellent response was observed in 1 case, good response in 4, fair in one and poor in one case. No subjective side effect was noted in any of the cases. As a result of the clinical examinations, a slight increase in Al-p value was found in one case, however, we could not determine whether this was attributable to CS-1170.