

CS-1170 の基礎的・臨床的検討

宮本慎一・西尾 彰・熊本悦明

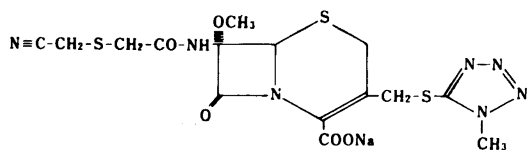
札幌医科大学泌尿器科学教室

I. はじめに

近年、グラム陰性桿菌による複雑性尿路感染症は著しい増加をみており、それらに対する治療薬剤の開発もまた著しいものがある。

一方、penicillin, cephalosporin 耐性菌の頻度も次第に増加し、 β -lactamase 産生菌による感染症の治療が重要な問題になりつつある。CS-1170は β -lactamase に対して安定な cephamycin 系抗生物質で Fig. 1 に示す構造式を有する新抗生物質である。著者らは本剤の抗菌力、体液中濃度を測定するとともに、複雑性尿路感染症に対する有効性を検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



II. 抗 菌 力

1) 対象および方法

当教室保存の尿路感染症患者から分離した保存株に対する抗菌力を測定した。測定に供した菌種は *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* である。なお、一部の菌種において Cefoxitin (CFX), Cephalothin (CET) の抗菌力も測定した。最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法¹⁾によった。

2) 結 果

E. coli 26株に対する抗菌力は Table 1 のごとく CS-1170では0.78 μ g/ml 12株 (46.1%), 1.56 μ g/ml 5株 (19.2%), 3.13 μ g/ml では3株 (11.5%), 12.5 μ g/ml 4株 (15.4%), 25 μ g/ml 2株 (7.7%) となり、 $\geq 100\mu$ g/ml の MIC の株はなかった。CET は25 μ g/ml に10株 (38.5%), $\geq 100\mu$ g/ml 8株 (30.8%) となっている。

一方、CS-1170と同じ cephamycin 系抗生物質である Cefoxitin (CFX) は6.25 μ g/ml と $\geq 100\mu$ g/ml にピークのある2峰性を示し、6.25 μ g/ml に10株 (38.5%), $\geq 100\mu$ g/ml では7株 (26.9%) となって、いずれも CS-1170 の抗菌力より劣っている。Table 2 は CS-1170 と CET の

感受性相関をみたものであるが、25 μ g/ml に CS-1170 と CET の MIC が同じであったものが2株みられた以外は、いずれも CS-1170 が CET より非常に優れた感受性であった。

Table 3 は CS-1170 と CFX の感受性相関をみたものであるが、CFX に対し CS-1170 がより高い感受性を示した株は2株のみで、他はいずれも CS-1170 の方が1~7管優れていた。特に CFX の MIC が $\geq 100\mu$ g/ml の7株では CS-1170 の MIC が0.78~12.5 μ g/ml という成績であった。

Proteus mirabilis に対する CS-1170 の抗菌力は測定した20株の成績では10⁸/ml 接種で6.25 μ g/ml に13株 (65%) と大きなピークがあり、10⁶/ml 接種では1.56 μ g/ml に12株 (60%), 3.13 μ g/ml および6.25 μ g/ml に各3株 (15%) と強い抗菌力を示した (Table 4)。

Serratia marcescens 20株について同様に CS-1170 と CFX の感受性を検討した。10⁸/ml 接種では CS-1170 の MIC は12.5 μ g/ml に1株 (5%), 50 μ g/ml に2株 (10%), $\geq 100\mu$ g/ml に17株 (85%), CFX では12.5 μ g/ml および50 μ g/ml に各1株 (5%), $\geq 100\mu$ g/ml に18株 (90%) といずれも低い感受性であるが、10⁶/ml 接種では CFX にくらべ CS-1170 では少数株ではあるが3.13~50 μ g/ml に分布する株がみられた (Table 5)。

III. 吸収・排泄

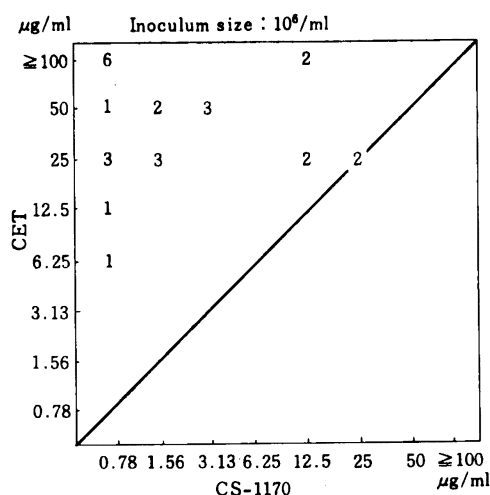
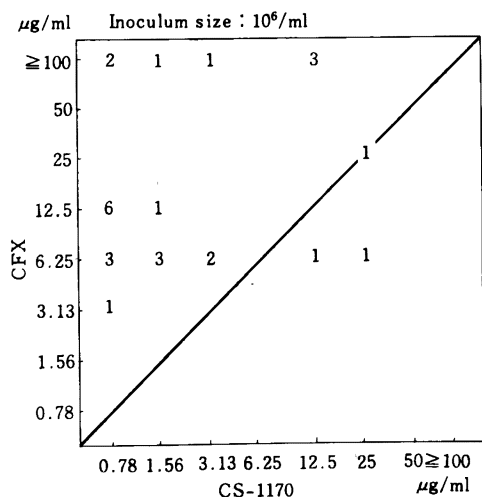
1) 対象および方法

健康成人ボランティア2名に CS-1170 を投与して血中濃度、尿中排泄を検討した。

CS-1170 の250 mg 筋注は CS-1170 500mg を注射用蒸留水2ml に溶解したうちの1ml を、500mg 筋注は2ml を各ボランティアの臀筋内に投与した。CS-1170 500mg 静注は生理食塩水20ml に CS-1170 を500mg 溶解し、肘静脈内に緩徐に投与した。CS-1170 の濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。培地は DST agar (Oxoid) を使用した。標準曲線は血中濃度測定には血清希釈、尿中濃度測定には0.1 M pH 6.0 の PBS 希釈にて作製した。測定に際しては血清はヒト血清にて、尿は0.1 M pH 6.0 PBS にて適宜希釈して測定に供した。

Table 1 Sensitivity distributions of clinically isolated *E.coli* to CS-1170, CFX and CET

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Total
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CS-1170	12	5	3		4	2			26
CFX			1	10	7	1		7	26
CET				1	1	10	6	8	26

Inoculum size : $10^6/\text{ml}$ Table 2 Relationship of sensitivity of clinically isolated *E.coli* between CS-1170 and CETTable 3 Relationship of sensitivity of clinically isolated *E.coli* between CS-1170 and CFXTable 4 Sensitivity distributions of clinically isolated *P.mirabilis* to CS-1170

Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Total
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
$10^5/\text{ml}$			13		4	1	2	20
$10^6/\text{ml}$	12	3	3				2	20

Table 5 Sensitivity distributions of clinically isolated *S.marcescens* to CS-1170 and CFX(1) Inoculum size : $10^8/\text{ml}$

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Total
	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CS-1170			1		2	17	20
CFX			1		1	18	20

(2) Inoculum size : $10^6/\text{ml}$

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Total
	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
CS-1170	1	2	1	1	1	14	20
CFX			2	2		16	20

2) 結果

CS-1170 250mg 筋注後の血中濃度は投与30分で18~23 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後13~11.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後7.4~6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後2.6~2.4 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後0.4~0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

CS-1170 500mg 筋注時の測定値は30分後32~38 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後26~27 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後15~16 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後4~5 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後1~0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

500mg 静注時のCS-1170の血中濃度は15分後66~84 $\mu\text{g/ml}$, 30分後で32~42 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後20~22 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後8.4~11 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後4.8~6.2 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後0 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 6)。250mg と500mg にdose response がみられた。また500mg 投与では筋注の場合は15分値を測定していないが, 30分以後の血中濃度は筋注と静注で血中濃度に大きな差はみられなかった。

血中濃度の半減時間は250mg 筋注で1.0~1.2時間, 500mg 筋注で1.0~1.1時間, 500mg 静注で1.0~1.1時間であり, 250mg と500mg 投与では半減時間に差はなく, また500mg 投与では筋注と静注による差はなかった。

次に尿中排泄については, 250mg 筋注では投与後0~2時間で550~1100 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間で340~680 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間で120~210 $\mu\text{g/ml}$ であった。

500mg 筋注では投与後0~2時間で700~1200 $\mu\text{g/ml}$,

2～4時間で1000～1080 μ g/ml, 4～6時間で140～190 μ g/mlであった。

500mg 静注では投与0～2時間で680～1360 μ g/ml, 2～4時間で600～800 μ g/ml, 4～6時間で150～230 μ g/mlであった。

投与後6時間までのCS-1170の尿中回収率は250mg筋注で56.6～65.1%, 500mg筋注で63.4～77.9%, 500mg静注で56.2～67.8%であった。投与量による,あるいは投与方法による尿中回収率に著明な差はみられなかった (Table 7)。

Table 6 Serum concentrations after administration of CS-1170

Volunteer	Dose	Time after administration (hour)						T $\frac{1}{2}$ (hour)
		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6	
I. I	250mg IM*	/	23	13	7.4	2.6	0.4	1.0
	500mg IM	/	32	26	15	5	1	1.1
	500mg IV**	84	42	22	11	6.2	N.D***	1.1
S. N	250mg IM	/	18	11.5	6	2.4	N.D	1.2
	500mg IM	/	38	27	16	4	0.9	1.0
	500mg IV	66	32	20	8.4	4.8	N.D	1.0

Annotations : * Intramuscular administration

** Intravenous administration

***Not detectable

Table 7 Urinary excretions after administration of CS-1170

Volunteer	Dose		Obtained specimens			Urinary recovery (%)
			0-2*	2-4*	4-6*	
I. I	250mg IM*	Urinary concentration (μ g/ml)	1100	680	210	56.6
		Urine volume (ml)	84	52	65	
		Urinary excretion (mg)	92.4	35.4	13.6	
	500mg IM	Urinary concentration (μ g/ml)	700	1080	190	77.9
		Urine volume (ml)	400	140	150	
		Urinary excretion (mg)	210	151.2	28.5	
	500mg IV**	Urinary concentration (μ g/ml)	1360	800	230	67.8
		Urine volume (ml)	145	160	60	
		Urinary excretion (mg)	197.2	128	13.8	
S. N	250mg IM	Urinary concentration (μ g/ml)	550	340	120	65.1
		Urine volume (ml)	200	120	100	
		Urinary excretion (mg)	110	40.8	12	
	500mg IM	Urinary concentration (μ g/ml)	1200	1000	140	63.4
		Urine volume (ml)	120	155	130	
		Urinary excretion (mg)	144	155	18.2	
	500mg IV	Urinary concentration (μ g/ml)	680	600	150	56.2
		Urine volume (ml)	250	160	100	
		Urinary excretion (mg)	170	96	15	

Annotation : * Intramuscular administration

** Intravenous administration

IV. 臨床成績

1) 対象および方法

上記の基礎的検討をふまえて、複雑性尿路感染症患者30例（慢性膀胱炎24例，急性腎盂腎炎3例，慢性腎盂腎炎2例，前立腺床感染症1例）にCS-1170を投与し，その臨床的効果を検討した。

対象は当科入院患者で，尿路に基礎疾患を有するかカテーテルが留置されており，起炎菌が 10^4 /ml以上，尿中白血球が400倍視野にて毎視野10ヶ以上みとめられる症例にCS-1170を投与した。

投与方法はCS-1170 250mgを注射用蒸留水1mlに溶解して1日2回ないし500mgを2mlに溶解して1日2回腎筋ないし上腕筋内に投与した。

またはCS-1170 500mgを生理食塩水ないし5%ブドウ糖液20mlに溶解して緩徐に静脈内に投与した。

投与期間は5日間とした。

あわせてCS-1170の投与前後において検血一般，GOT，GPT，Al-p，BUN，クレアチニンを測定し，CS-1170の全身的影響を検討した。効果判定はUTI研究会²⁾の効果判定基準に従った。

2) 結果

CS-1170を投与した複雑性尿路感染症患者は30名である。年齢は16～83歳，男21名，女9名である。

投与量，投与方法別には500mg/日，5日間筋注群10名，1000mg/日，5日間筋注10名，1000mg/日，5日間静注群10名である。各症例を一括してTable 8に示す。

起炎菌は*E. coli* 11例，*Klebsiella pneumoniae* 4例，*Proteus mirabilis* 3例，*Proteus morganii* 2例，*Enterobacter* 1例，*Citrobacter* 1例，*Serratia* spp. 3例，*Pseudomonas aeruginosa* 3例，ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1例，*Enterococcus* 1例である。

CS-1170による複雑性尿路感染症の総合効果は著効9，有効8，無効13，有効率56.7%である（Table 9）。これを更に投与量別に有効率をみると，500mg/日投与群では著効1，有効3，無効6，有効率40%であるが，筋注，静注両者を合わせた1000mg/日投与群では著効8，有効5，無効7，有効率75%となる。

感染群別にCS-1170の総合効果をみると，カテーテル留置群（第1群）14例では著効2，有効4，無効8，有効率42.8%となる。

これを更に投与量別にみると，500mg/日投与の3例はいずれも無効であるが，100mg/日投与では著効2例，有効4例がみられたことが注目される。前立腺術後群（第2群）1例では0%，上部尿路感染群（第3群）は80%である。

下部尿路感染群（第4群）では500mg/日投与群と1000mg/日投与群に効果の上で差はないようである（Table

10）。

次に起炎菌に対する効果を検討したが，全体としては，30例中菌消失13例（43.3%），菌交代9例（30%），菌存続8例（26.7%）であり，起炎菌に対する除菌効果は，73.3%と高いものであった。菌種別には*E. coli* 11例中消失7，菌交代3，存続1という成績である。他の*Klebsiella pneumoniae*，*Proteus mirabilis*，*Proteus morganii*，*Enterobacter*，*Citrobacter*にも効果があつた。

Serratia spp.，*Pseudomonas aeruginosa*，ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にはやはり効果はみとめられなかった（Table 11）。

次に各症例の起炎菌に対するCS-1170のMICを測定し，それと除菌効果の関係を検討した。

MICは 10^6 /ml接種にて測定した。500mg/日投与群では1.56 μ g/mlの1例は消失したが，逆にMICが0.78 μ g/mlにもかかわらず存続した例も1例あつた。

25 μ g/mlの1例では菌交代しており， $\geq 100\mu$ g/mlの3例では菌交代1例，存続2例であつた。存続の2例はカテーテル留置，非留置各1例ずつである（Table 12）。

1000mg/日投与群20例では25 μ g/ml以下の症例はカテーテルの留置の有無にかかわらずいずれもが消失した。 $\geq 100\mu$ g/mlの症例では9例中カテーテル留置の1例が消失，菌交代3例，存続が5例であり，この5例中4例はカテーテル留置例であつた（Table 13）。一方，CS-1170投与後に菌交代として出現した細菌は*E. coli* 1例，*Klebsiella pneumoniae* 1例，*Serratia* spp. 1例，*Pseudomonas aeruginosa* 3例，ブドウ糖非発酵グラム陰性菌1例，*Enterococcus* 2例であつた（Table 14）。これらのMICを同様に測定したが，*E. coli*，*Klebsiella pneumoniae*を除く他の菌はいずれもそのMICが $\geq 100\mu$ g/mlであつた。

また*E. coli* (25 μ g/ml)，*Klebsiella pneumoniae* (0.78 μ g/ml)はいずれもカテーテル留置症例における菌交代例であつた。

3) 副作用

症例7，12，15，17，30でCS-1170投与後に赤血球，Ht，Hbが減少しているが，症例7，17は前立腺肥大症術後症例，症例12は基礎疾患として前立腺癌，症例15は膀胱腫瘍，症例30は後腹膜腫瘍があり，いずれもCS-1170による変動とは断定できない。ほかには著明な検査値の増悪はみとめられなかった（Table 15）。また本剤の筋注に伴う筋注部位の疼痛については筋注を行なった20例中，筋注による疼痛を訴えなかったもの4例，疼痛はあるが連続投与可能であつたもの10例，リドカインを使用したもの6例である。

リドカインを使用した6例のうち，4例は最初から

Table 8 Clinical results of complicated urinary tract infections by CS-1170 (1)

Case	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	Dose, Route	Pathogen before administration ↓ Pathogen after administration		Pyuria before ↓ Pyuria after	Response	Side effect
1 N.T. 69 y female	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	Free	500mg X 5 days IM*	<i>Citrobacter</i> ↓ Sterile	10 ⁵ /ml	1.56μg/ml***	20/F ↓ 0/F	Excellent Free
2 N.A. 69 y male	Chronic cystitis (Bladder tumor)	"	"	<i>E.coli</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	10 ⁷ /ml	25μg/ml	#/F ↓ 20/F	Good "
3 Y.S. 36 y female	Chronic cystitis (Bladder stone)	"	"	<i>K.pneumoniae</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml	1.56μg/ml	#/F ↓ 2/F	" "
4 H.K. 74 y male	Chronic cystitis (Prostate cancer)	"	"	<i>P.mirabilis</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	10 ⁷ /ml	>100μg/ml	10/F ↓ 2/F	" "
5 F.S. 64 y female	Chronic cystitis (Vesicorectal fistula)	"	"	<i>E.coli</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml	1.56μg/ml	20/F ↓ 10/F	Poor "
6 S.N. 49 y female	Chronic cystitis (Bladder cancer)	"	"	<i>E.coli</i> ↓ <i>E.coli</i>	10 ⁷ /ml	0.78μg/ml	30/F ↓ 10/F	" "
7 O.M. 66 y male	Infection of prostate bed (Prostate hypertrophy)	"	"	<i>Ps.aeruginosa</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml	>100μg/ml	20/F ↓ #/F	" "
8 M.H. 62 y male	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	Urethra	"	<i>Ps.aeruginosa</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml	>100μg/ml	#/F ↓ #/F	" "
9 M.K. 76 y male	Chronic cystitis (Prostate cancer)	"	"	<i>K.pneumoniae</i> ↓ Nonfermenting GNR	10 ⁶ /ml	0.39μg/ml	15/F ↓ 20/F	" "
10 O.M. 66 y male	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	"	"	<i>P.mirabilis</i> ↓ <i>Ps.aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml	1.56μg/ml	15/F ↓ 10/F	" "
11 K.T. 28 y male	Acute pyelonephritis (Renal stone)	Free	1000mg X 5 days IM*	<i>E.coli</i> ↓ Sterile	10 ⁴ /ml	0.78μg/ml	#/F ↓ 0/F	Excellent "
12 H.K. 74 y male	Acute pyelonephritis (Prostate cancer)	"	"	<i>E.coli</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	1.56μg/ml	10/F ↓ 2/F	" "
13 S.K. 38 y female	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	"	"	<i>E.coli</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	0.78μg/ml	#/F ↓ 2/F	" "
14 I.C. 16 y female	Chronic pyelonephritis (Vesicoureteral reflux)	"	"	<i>E.coliace</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	25μg/ml	10/F ↓ 1/F	" "
15 M.Y. 69 y male	Chronic cystitis (Bladder tumor)	"	"	<i>Enterococcus</i> ↓ <i>S.typhimurium</i>	10 ⁴ /ml	>100μg/ml	#/F ↓ #/F	Poor "

Table 8 Clinical results of complicated urinary tract infections by CS-1170 (2)

Case	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	Dose, Route	Pathogen before administration ↓ Pathogen after administration		Pyuria before ↓ Pyuria after	Response	Side effect
16 T. Y.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	Cystos- tomy	1,000mg × 5 days IM*	<i>P. mirabilis</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	15/F ↓ 2/F	Excellent	Free
17 S. R.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	Urethra	"	<i>E. coli</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	##/F ↓ #/F	Good	"
18 O. T.	Chronic cystitis (Prostate cancer)	"	"	<i>P. mirabilis</i> ↓ <i>E. coli</i>	10 ⁴ /ml 10 ⁴ /ml	10/F ↓ 3/F	"	"
19 M. M.	Chronic cystitis (Op-prostate hypertrophy)	"	"	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	##/F ↓ #/F	"	"
20 I. H.	Chronic cystitis (Op-prostate hypertrophy)	"	"	<i>E. coli</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ /ml 10 ³ /ml	20/F ↓ #/F	Poor	"
21 N. F.	Acute pyelonephritis (Renal stone)	Free	1,000mg × 5 days IV**	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ /ml 10 ⁵ /ml	##/F ↓ #/F	"	"
22 N. F.	Chronic cystitis (Bladder cancer)	Urethra	"	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	##/F ↓ 20/F	Good	"
23 O. I.	Chronic cystitis (Op-uterus cancer)	"	"	<i>E. coli</i> ↓ Sterile	10 ⁴ /ml	##/F ↓ 2/F	Excellent	"
24 N. H.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	"	"	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml 10 ⁷ /ml	##/F ↓ #/F	Poor	"
25 H. T.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	"	"	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ /ml 10 ⁵ /ml	10/F ↓ 10/F	"	"
26 S. N.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	"	"	Nonfermenting GNR ↓ Nonfermenting GNR	10 ⁴ /ml 10 ⁵ /ml	#/F ↓ 15/F	"	"
27 K. K.	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	"	"	<i>S. rubidae</i> ↓ <i>S. rubidae</i>	10 ⁶ /ml 10 ⁷ /ml	15/F ↓ 10/F	"	"
28 K. Y.	Chronic cystitis (Neuroblastoma)	Free	"	<i>E. coli</i> ↓ Sterile	10 ⁷ /ml	15/F ↓ 4/F	Excellent	"
29 T. S.	Chronic cystitis (Prostate cancer)	"	"	<i>P. Morganii</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷ /ml 10 ³ /ml	30/F ↓ 15/F	Good	"
30 M. H.	Chronic pyelonephritis (Retroperitoneal tumor)	"	"	<i>E. coli</i> ↓ Sterile	10 ⁶ /ml	15/F ↓ 2/F	Excellent	"

Annotations: *Intramuscular administration. **Intravenous administration. ***Minimal inhibitory concentrations of pathogens.

リドカインを使用したか、2例は筋注時の疼痛が非常に強く、2回目の投与からリドカインを使用したものである。静注の症例はいずれも血管痛はみとめられなかった。

また全例とも悪心、嘔吐、アナフィラキシーなどの重篤な副作用はみとめなかった。

V. 考 按

複雑性尿路感染症は、尿路形態・機能の異常、カテーテル留置などにより難治性であることが多く、起炎菌もグラム陰性桿菌、特に *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. が多く、特に opportunistic pathogens として *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* による感染症の増加が注目されている³⁾。加うるに近年 cephalosporin 耐性菌の増加が指摘され⁴⁾、臨床上困難な問題が起こるであろうことは想像にたかない。

CS-1170は cephamycin 系に属する新抗生物質であり、グラム陽性、陰性菌に対して優れた抗菌力を有しており、特にグラム陰性菌に対しては従来のセファロsporin 抗生物質より非常に優れた抗菌力を示すこと、さらには β -lactamase に対し安定であることが大きな特徴とされている⁵⁾。

1) 抗菌力について：著者らは当教室保存の臨床分離菌に対する本剤の MIC を検討したが、*E. coli* に対しては測定した26株のいずれもが 25 μ g/ml 以下であり、多くは

0.78~1.56 μ g/ml であった。同時に比較・検討した CFX, CET のいずれよりも非常に優れた抗菌力であった。五島の集計⁶⁾でも *E. coli* では Cefazolin (CEZ), CFX, Cephaloridine (CER), CET よりも優れた成績である。

Proteus mirabilis に対しても同様に優れた成績である。

Serratia marcescens に関しては 10⁶/ml 接種で CFX とほぼ同程度の抗菌力であるが、10⁸/ml 接種では CFX より低濃度で発育阻止された。著者は CFX との比較のみを検討しているが、CEZ, CET, CER との比較成績でも CS-1170がはるかに優れている⁴⁾。

以上述べたように、*Pseudomonas aeruginosa* 以外の大部分の尿路感染症の起炎菌に対し優れた抗菌力を有し、しかも β -lactamase に対しきわめて安定である⁴⁾ことを考え合わせると、本剤が尿路感染症治療薬として抗菌力の面から有用であろうと推察される。

2) 吸収・排泄について：健康成人における CS-1170の血中濃度は、250mg 筋注時では30分後で18~23 μ g/ml, 500mg 筋注時では30分後で32~38 μ g/ml という高い血中濃度を示し、dose response がみられた。また500mg 筋注時では15分後で66~84 μ g/ml であるが30分後では32~42 μ g/ml となり500mg 筋注時と大きな血中濃度の開きはなかった。

血中半減期は筋注時では250mg で1.0~1.2時間、500mg で1.0~1.1時間と投与量とは無関係に一定である。また500mg では筋注でも静注でも1.0~1.1時間と、投与方法でも差はなかった。著者らは500mg 点滴静注時の血中濃度の測定は行っていないが、500mg/1時間の点滴静注では、半減期は1.35時間と報告されている⁴⁾。

CEZの血中濃度については金沢ら⁷⁾は500mg 筋注時で1~2時間に20~26 μ g/ml のピークがあったと報告している。CS-1170ではCEZより高い血中濃度が得られた。

Table 9 Overall clinical efficacy classified by dose

Dose	Excellent	Good	Poor	Total
500mg daily IM*	1	3	6	10
1,000mg daily IM	5	3	2	10
1,000mg daily IV**	3	2	5	10
Total	9	8	13	30

Annotations : * Intramuscular administration
** Intravenous administration

Table 10 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection	Dose	Clinical efficacy			Total	Overall effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Poor		
1st group Group of indwelling catheter	500mg daily			3	3	42.8
	1,000mg daily	2	4	5	11	
2nd group Group of post-prostatectomy	500mg daily			1	1	0
	1,000mg daily					
3rd group Group of upper urinary infection	500mg daily					80
	1,000mg daily	4		1	5	
4th group Group of lower urinary infection	500mg daily	1	3	2	6	70
	1,000mg daily	2	1	1	4	

Table 11 Bacteriological responses classified by pathogen
() Catheterized cases

Pathogen	Dose	Bacteriological response			Total
		Eradicated	Replaced	Persisted	
<i>E. coli</i>	500mg daily		2	1	3
	1,000mg daily	7 (2)	1 (1)		8
<i>K. pneumoniae</i>	500mg daily		2 (1)		2
	1,000mg daily	2 (2)			2
<i>P. mirabilis</i>	500mg daily		2 (1)		2
	1,000mg daily	1 (1)			1
<i>P.morganii</i>	500mg daily				
	1,000mg daily	1	1 (1)		2
<i>Enterobacter</i>	500mg daily				
	1,000mg daily	1			1
<i>Citrobacter</i>	500mg daily	1			1
	1,000mg daily				
<i>Serratia</i> spp.	500mg daily				
	1,000mg daily			3 (2)	3
<i>Ps. aeruginosa</i>	500mg daily			2 (1)	2
	1,000mg daily			1 (1)	1
Nonfermenting GNR	500mg daily				
	1,000mg daily			1 (1)	1
<i>Enterococcus</i>	500mg daily				
	1,000mg daily		1		1
Total		13 (5)	9 (4)	8 (5)	30

Table 12 Bacteriological response : group administered CS-1170 500mg daily

MIC (μ g/ml)	Bacteriological response			Total
	Eradicated	Replaced	Persisted	
≤ 0.39		●		1
0.78			○	1
1.56	○	○ ○ ●		4
3.13				
6.25				
12.5				
25		○		1
50				
≥ 100		○	○ ●	3
Total	1	6	3	10

Annotations; ○ Catheter free ● Indwelling catheter

Table 13 Bacteriological response : group administered CS-1170 1,000mg daily

MIC (μ g/ml)	Bacteriological response			Total
	Eradicated	Replaced	Persisted	
≤ 0.39				
0.78	○ ○ ○ ○			4
1.56	○ ● ● ●			4
3.13				
6.25	○			1
12.5				
25	○ ●			2
50				
≥ 100	●	○ ● ●	○ ● ● ● ●	9
Total	12	3	5	20

Annotations; ○ Catheter free ● Indwelling catheter

Table 14 Pathogens replaced after administration of CS-1170

Pathogen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.78	25	≥ 100
<i>E. coli</i>			●	
<i>K. pneumoniae</i>		●		
<i>Serratia</i> spp.				○
<i>Ps. aeruginosa</i>				● ○ ○
Nonfermenting GNR				●
<i>Enterococcus</i>				○ ○

Annotations;

○ Catheter free ● Indwelling catheter

尿中濃度は尿量によって規制されるが、CS-1170投与時の尿中濃度は、投与後2時間までは、250mg筋注で550~1100 $\mu\text{g/ml}$ 、500mg筋注で700~1200 $\mu\text{g/ml}$ 、500mg静注で680~1360 $\mu\text{g/ml}$ という高い尿中濃度が得られた。投与後4~6時間の尿中濃度も250mg、500mg投与時のいずれも100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また投与後6時間までの尿中回収率は250mg筋注で56.6~65.1%、500mg筋注で63.4~77.9%、500mg静注で56.2~67.8%となり、500mg筋注で若干高い回収率であるが、いずれにしても投与量、投与方法で著明な差はないようである。

3) 臨床効果について：CS-1170による複雑性尿路感染症の治療効果について総合効果でみると30例中著効9例、有効8例、無効13例、有効率56.7%となる。これを投与量、投与方法別にみると、1日1000mg筋注群で著効5

Table 15 Laboratory findings

Case	RBC(10^4)		Ht(%)		Hb(g/dl)		Eosino.(%)		GOT(IU)		GPT(IU)		Al-p(IU)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	396	377	37.1	34.9	13.0	12.1	3	2	21	19	7	7	51	47	19	16	1.1	1.0
2	425	423	36.5	37.0	12.3	13.3	0	1	14	15	19	18	42	37	10	8	1.0	0.8
3	396	428	37.0	41.0	11.2	12.9	2	8	20	15	11	12	65	29	11	10	0.7	0.7
4	336	341	30.0	32.0	9.7	9.8	1	0	18	20	15	9	413	343	12	14	0.8	0.6
5	412	439	39.0	40.0	13.4	13.0	0	3	16	18	13	13	75	55	15	11	0.8	1.2
6	420	431	32.5	35.5	10.4	11.1	1	1	16	19	29	17	59	40	10	12	1.2	1.5
7	430	364	38.0	35.0	13.4	11.4	4	1	21	35	19	25	45	45	12	13	1.3	1.3
8	509	503	44.0	42.0	13.6	13.9	1	2	52	16	20	16	80	42	18	16	1.1	0.9
9	345	318	29.0	28.0	10.2	9.6	1	2	18	14	12	8	130	115	9	13	0.7	0.7
10	423	386	38.0	37.5	13.4	12.6	2	1	17	16	11	12	40	40	14	14	1.0	1.1
11	403	380	37.5	34.0	12.8	11.6	3	5	34	18	13	11	69	47	17	8	1.1	0.9
12	330	287	29.0	27.0	9.0	8.7	0	1	17	23	9	16	290	253	11	18	0.4	0.8
13	393	345	39.0	33.5	12.7	11.0	0	0	15	14	25	16	48	37	14	11	0.7	0.7
14	472	507	32.0	32.0	9.7	10.4	0	6	25	12	11	8	70	35	14	10	1.0	0.9
15	379	285	39.0	28.0	11.9	9.2	1	2	22	10	8	6	140	110	35	29	3.7	2.7
16	392	374	30.5	26.0	9.8	9.7	6	4	13	15	11	11	39	34	34	30	1.7	2.6
17	453	336	40.0	33.0	13.7	10.7	0	0	60	63	20	20	65	75	24	18	1.9	1.6
18	443	441	43.0	41.0	13.5	13.5	0	3	40	15	21	13	53	47	16	15	1.0	0.8
19	504	470	44.0	41.0	14.5	13.8	2	0	30	21	19	14	44	54	14	14	0.9	1.2
20	396	353	35.5	38.0	11.7	12.5	4	1	27	20	29	18	78	65	13	11	0.9	0.9
21	551	526	48.3	46.2	16.1	15.3	0	1	14	12	10	9	60	55	15	14	1.0	0.8
22	305	375	28.3	34.5	10.1	11.6	0	2	15	20	8	14	35	35	27	20	1.7	1.3
23	336	357	31.0	30.8	10.0	9.9	1	1	9	12	10	10	45	40	8	9	1.1	1.1
24	391	371	36.5	35.0	12.0	12.4	4	3	45	18	19	13	75	40	23	16	0.9	0.9
25	406	392	37.0	37.0	12.0	14.2	0	0	15	19	10	19	60	75	11	20	1.1	1.2
26	347	486	32.0	44.0	10.0	14.6	2	0	35	14	14	14	35	50	28	25	0.9	1.9
27	497	458	44.3	40.8	15.5	14.1	3	1	26	35	30	24	45	50	16	19	1.1	1.0
28	423	417	39.7	38.2	12.4	12.6	0	1	130	49	36	37	265	145	8	7	0.6	0.8
29	527	515	44.8	44.7	15.1	14.2	1	0	40	18	14	23	80	85	10	14	0.9	1.1
30	362	276	33.4	26.3	10.0	8.1	2	2	14	14	50	7	85	112	10	11	1.1	0.9

例、有効3例、無効2例と優れた成績であり、1日1000mg 静注群では著効3例、有効2例、無効5例となり、1日1000mg 投与群として両者を合わせると著効8例、有効5例、無効7例、有効率65.5%となる。一方1日500mg 筋注群では、著効1例、有効3例、無効6例、有効率40%となり、CS-1170 1日1000mg 投与のほうが高い有効率が得られた。

さて、前記の吸収・排泄についての著者らの成績から、1回500mg 投与において筋注と静注とでは血中濃度、血中半減時間、尿中濃度、尿中回収率などにほとんど差がないことから、1日1000mg 筋注群と1日1000mg 静注群の両者を合わせて1日500mg 投与群（筋注）との臨床効果の比較検討を行なった。症例が不揃いのため十分な比較はむずかしいが、UTI 研究会による複雑性尿路感染症の分類に従って効果を検討してみた。1日500mg 投与と1日1000mg 投与の効果については、まずカテーテル留置群（第1群）では1日500mg 投与の3例がいずれも無効であるのに対し、1日1000mg 投与群の11例のうち、著効2例、有効4例がみられ、1日1000mg 投与群のほうが優れている。

また下部尿路感染群（第4群）では1日1000mg 投与と1日500mg 投与で効果に差はなかった。

上部尿路感染群（第3群）ではいずれも1日1000mg 投与群であったが、このうち著効が4例にみられたことは注目されよう。

次に1日投与量別に、菌種別についてその効果をみた。が、*E. coli* が起炎菌である11例については1日500mg 投与の3例は菌交代2例、存続1例であったが、1日1000mg 投与の8例では消失7例、菌交代1例ときわめて優れた成績であった。*Klebsiella pneumoniae* の4例では1日500mg 投与の2例はいずれも菌交代、1日1000mg 投与の2例はいずれも菌消失、*Proteus mirabilis* でも1日500mg 投与の2例は菌交代、1日1000mg 投与の1例は菌消失と、いずれも試験管内抗菌力の成績を反映して起炎菌に対する除菌効果は優れたものといえる。ただ1日500mg 投与では菌交代をおこす率が高いようである。

Serratia に対しては著者の検討ではCFXよりも優れており、五島⁴⁾の集計でもCFX、あるいはCEZ、CER、CETより非常に強い抗菌力であるが、今回の臨床成績では*Serratia* による3例は、このうち2例がカテーテル留置症例であったが、いずれも菌が存続した。石神⁴⁾が集計した泌尿器科領域での*Serratia* 40例の成績では28例（70%）が消失しており、著者らの成績よりもよいようである。

さて細菌性尿路感染症においては、基礎疾患、罹患臓器、カテーテル留置などの宿主側の諸条件、起炎菌の種

類、薬剤感受性などを総合的に判断して抗菌剤の選択を行なわなければならない。同一疾患においても起炎菌が異なるかあるいは起炎菌が同種であっても薬剤感受性に大きな差がある場合には臨床効果もおのずと違うことが推察される。抗菌剤による感染症治療効果を望む場合には、抗菌スペクトラムとその菌種の感受性分布を検討して薬剤を選択するわけであるが、感受性を示すであろう菌種でも無効であることや、逆の事例も臨床的にはしばしば経験することである。これについてはカテーテル留置などの背景因子のみではなく、各症例毎の起炎菌の感受性の検討をする必要があると思われる。この点についてはCarbenicillin⁷⁾、Sulbemicillin (sulfobenzylpenicillin)⁸⁾の成績が報告されているが、著者もMezlocillin⁹⁾、PC-904¹⁰⁾について検討し報告した。その結果はMezlocillin では起炎菌のMICが100 μ g/ml未満の6例はすべて著効ないし有効であったが、100 μ g/ml以上の14例では有効率は36%であった。またPC-904ではMICと臨床成績の間に一定の傾向はみいだせなかった。

このCS-1170についても同様に本剤投与症例の起炎菌のMICを検討したが、CS-1170 1日500mg 投与10例の成績では1.56 μ g/mlの1株が消失、0.78 μ g/mlと $\geq$ 100 μ g/ml 2株が存続、他の6株が菌交代と、菌交代を起こす率が高い。ところがCS-1170 1日1000mg 投与の20例では、25 μ g/ml以下の11例ではすべて起炎菌の消失をみている。しかも1.56 μ g/mlの3例、25 μ g/mlの1例の計4例はカテーテルの留置症例であった。また起炎菌が存続した5例はいずれもMICが100 μ g/ml以上であった。このようにCS-1170 1日500mg 投与例では起炎菌は消失するが菌交代を起こす頻度が高いが、1日1000mg 投与すると25 μ g/ml以下のMICの菌を消失させうる可能性が高いと考える。

CS-1170 1日500mg 投与後に菌交代して出現した菌のMICは大部分は、100 μ g/ml以上であり、試験管内では感受性を有する株が2株あったが、いずれもカテーテルを留置していた症例であった。この2例については1日1000mg ないしはそれ以上の投与で消失したかどうかは実際に投与を行っていないので不明である。

4) 副作用について：深谷⁴⁾の集計によるとCS-1170の副作用の発現頻度は708例中13例（1.8%）である。この中では発疹と消化器症状が多いようである。著者らの成績ではこのような副作用はなかったが、筋注例で、注射部位の疼痛はあるが連続投与可能であったもの10例、疼痛が強く局麻剤を必要としたもの2例であった。この疼痛は1回の投与量と無関係のようである。本剤を筋注する場合は注射部位の疼痛を緩和する必要がある。

著者らが検討した30例中、明らかにCS-1170投与によ

と思われる臨床検査値の悪化をみた症例はなかったが、検査値の異常例も少数例ながら報告されているので⁴⁾、使用に際しては本剤による全身の影響に注意しなければならない。

VI. 結 語

新規抗生物質 CS-1170 について基礎的ならびに臨床的に検討して次のような結論を得た。

1) 臨床分離株に対する CS-1170 の抗菌力については、*E. coli* 26 株に対して 10^6 /ml 接種での MIC の成績は $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、いずれの株も $25\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止された。同時に測定した CET および同じ cephamycin 系の CFX よりいずれも優れた成績であった。

Proteus mirabilis に対しても 10^6 /ml 接種で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、 10^8 /ml 接種で $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークを有しており強い抗菌力である。

Serratia marcescens では接種菌量を減ずると低濃度で発育阻止される株がみられた。

2) 健康成人に CS-1170 を 250mg 筋注した時の血中濃度は 30 分後で $18\sim 23\mu\text{g/ml}$ 、 500mg 筋注では 30 分後で $32\sim 38\mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度が得られ、血中濃度の推移に dose response がみとめられた。

500mg 静注の際の血中濃度は 15 分後で $66\sim 84\mu\text{g/ml}$ 、30 分後で $32\sim 42\mu\text{g/ml}$ となっており、30 分後の濃度については筋注と静注とで大きな差はみられなかった。血中半減時間はいずれも $1.0\sim 1.2$ 時間程度であった。

尿中排泄については投与後 2 時間までの尿中濃度は非常に高く、投与後 6 時間までの尿中回収率は 250mg 筋注で $56.6\sim 65.1\%$ 、 500mg 筋注で $63.4\sim 77.9\%$ 、 500mg 静注で $56.2\sim 67.8\%$ であった。

3) 複雑性尿路感染症患者 30 名に CS-1170 を投与した。1 日投与量別に効果をみると、CS-1170 1 日 500mg 投与群では著効 1 例、有効 3 例、無効 6 例、有効率 40%、CS-1170 1 日 1000mg 投与群では著効 8 例、有効 5 例、無効 7 例、有効率 75% であった。

細菌学的効果は 30 例中菌消失 13 例 (43.3%)、菌交代 9 例 (30%)、菌持続 8 例 (26.7%) であったが、CS-1170 1 日 500mg 投与では菌交代の頻度が高かった。

4) 起炎菌の MIC と効果との関係をみると、1 日 500mg 投与例では $1.56\mu\text{g/ml}$ の 1 例で消失したが、 $0.78\mu\text{g/ml}$ の 1 例では起炎菌が持続した。

1 日 1000mg 投与例では MIC が $25\mu\text{g/ml}$ 以下の症例ではいずれも起炎菌の消失をみた。

5) 副作用としては筋注部位の疼痛が強く、リドカインを使用した症例が 2 例あったが、発疹、消化器症状、アナフィラキシー症状などの副作用は全くみとめなかった。また CS-1170 による臨床検査値の悪化も経験しなかった。

文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 2) UTI 薬効評価基準 (第一版) 第 25 回日本化学療法学会総会。1977, 岐阜
- 3) 清水喜八郎：感染症原因菌としてのグラム陰性桿菌。日本臨床 35: 21~25, 1977
- 4) 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
- 5) CS-1170 研究会記録, 1977
- 6) 金沢 裕, 倉又利夫：Cefazolin に関する基礎的 (*in vitro* 抗菌力, 体液内濃度測定法, 感受性ディスク法) ならびに臨床的検討。Chemotherapy 21: 1851~1858, 1973
- 7) 石神襄次：抗生剤大量療法の適応と限界 Carbenicillin。最新医学 29: 850~858, 1974
- 8) 大越正秋, 池田直昭, 畠 亮, 小川由英, 勝岡洋司：抗生剤大量療法の適応と限界 スルベニシリン。最新医学 29: 859~866, 1974
- 9) 宮本慎一, 酒井 茂, 西尾 彰, 熊本悦明：Mezlocillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
- 10) 宮本慎一, 酒井 茂, 西尾 彰, 熊本悦明：PC-904 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26(S-2): 425~435, 1978

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170

SHINICHI MIYAMOTO, AKIRA NISHIO and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

CS-1170, a new antimicrobial agent, has a wide spectrum of activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Antimicrobial activity, blood concentration and urinary excretion were studied on this agent, and the results were obtained as follows.

Minimal inhibitory concentrations (MIC) of CS-1170 against clinically isolated *E. coli* were distributed among 0.78 and 25 $\mu\text{g/ml}$, its peak being at 0.78 $\mu\text{g/ml}$. Antimicrobial activity against *E. coli* was superior to cephalothin and cefoxitin.

Antimicrobial activity against *Serratia marcescens* was superior to cefoxitin. Serum concentration of 18~23 $\mu\text{g/ml}$ was obtained 30 minutes after an intramuscular administration of 250mg of CS-1170, and the half life was 1.0~1.2 hours, whereas serum concentration of 32~38 $\mu\text{g/ml}$ was obtained 30 minutes after an intramuscular administration of 500mg, and the half life was 1.0~1.1 hours.

Following an intravenous administration of 500mg of CS-1170, serum concentration was 66~84 $\mu\text{g/ml}$ after 15 minutes and 32~42 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, and half life was 1.0~1.1 hours.

Urinary concentration of CS-1170 was 550 to 1100 $\mu\text{g/ml}$ in 0 to 2 hours after an intramuscular administration of 250mg, while it was 700 to 1200 $\mu\text{g/ml}$ after an intramuscular administration of 500 mg, and 680 to 1360 $\mu\text{g/ml}$ after an intravenous administration of 500mg.

Urinary recovery rate of CS-1170 was 56.6~65.1% within 6 hours after an intramuscular administration of 250mg, while it was 63.4~77.9% after an intramuscular administration of 500mg and 56.2~67.8% after an intravenous administration of 500mg.

Thirty patients of complicated urinary tract infections were given CS-1170 for 5 days, 10 of them at a daily dose of 500mg intramuscularly, another 10 at a daily dose of 1000mg intramuscularly and the others at 1000mg intravenously.

Clinical response was excellent in 9 cases, good in 8 and poor in 13. Efficacy rate was 40% in the group of 500mg daily, while 75% in the group of 1000mg daily.

All of the original bacteria were eliminated at MIC less than 25 $\mu\text{g/ml}$ after the daily administration of CS-1170 1000mg.

No adverse reaction was observed in any patient with CS-1170 throughout the present study, except 2 cases complained of severe pain at the injected site after the drug was administered intramuscularly.