

## 複雑性尿路感染症に対する CS-1170 の基礎的・臨床的検討

大川光央・島村正喜・沢木 勝  
中下 英之助・内藤克輔・黒田恭一  
金沢大学医学部泌尿器科学教室

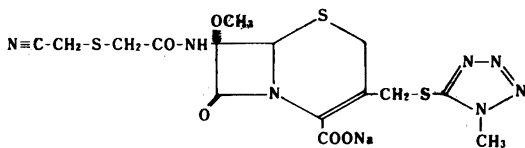
(主任：黒田恭一教授)

### はじめに

近年、本邦における合成ペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤の感染症治療に果たしている役割は大きい。一方その使用量の増加とともに耐性菌の出現が問題となってきた。

CS-1170は、セファマイシン系抗生剤で (Fig. 1)、セファロスポリン系薬剤に対する  $\beta$ -lactamase (cephalosporinase) 産生菌に対しても強い抗菌力を有し、筋注、静注により高い血中濃度が得られ、生体内で代謝を受けずに活性型のまま高率に尿中に排泄される特徴を有するとされている<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



われわれは、本剤の血中および排泄動態を検討するとともに、複雑性尿路感染症に対し本剤を使用し、検討したのでその成績を報告する。

### 研究方法ならびに成績

#### I. 血中濃度、尿中排泄

##### 1. 方法

健康成人男子 4 例に本剤 1.0g を 200ml (5%ブドウ糖液あるいは生食水)に溶解の上、1時間かけて点滴静注し、点滴開始後 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度および 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定した。また尿量から尿中排泄量を算出し、各時間までの尿中回収率を求めた。

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で行い、標準希釈液の調整には、血中濃度はヒト血清、尿中濃度は 1% 磷酸緩衝液 (pH6.0) を用いた。

##### 2. 成績

健康成人男子 4 例の血中濃度は、点滴開始後 1, 2,

4, 6 時間でそれぞれ  $63.6 \pm 8.3$ ,  $26.6 \pm 6.0$ ,  $6.3 \pm 1.7$ ,  $2.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  で、点滴終了時の 1 時間値が最も高く、以後比較的すみやかに低下した (Fig. 2)。なお 4 例の血中濃度半減期は  $0.84 \pm 0.10$  時間であった (Table 1)。

Fig. 2 Serum levels of CS-1170 after intravenous drip infusion of 1.0g in volunteers

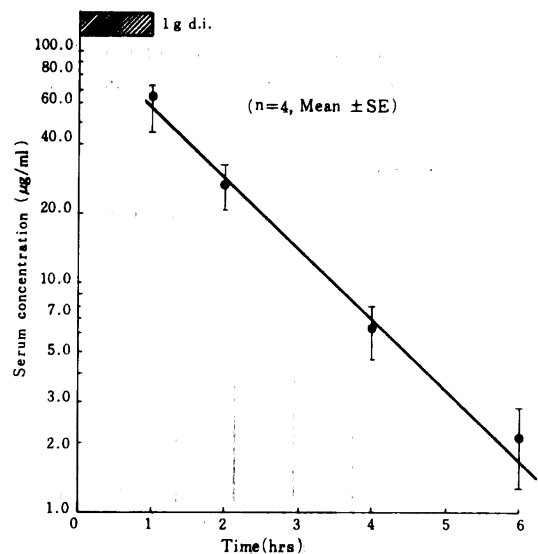


Table 1 Half-life of CS-1170 after intravenous drip infusion of 1.0g in volunteers

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Half-life of CS-1170 (hr.)
1	28	m	55	0.77
2	31	m	59	1.10
3	29	m	61	0.61
4	30	m	44	0.87
Mean	29.5		54.8	0.84
S E	0.7		3.8	0.10

Fig. 3 Urinary levels of CS-1170 after intravenous drip infusion of 1.0g in volunteers

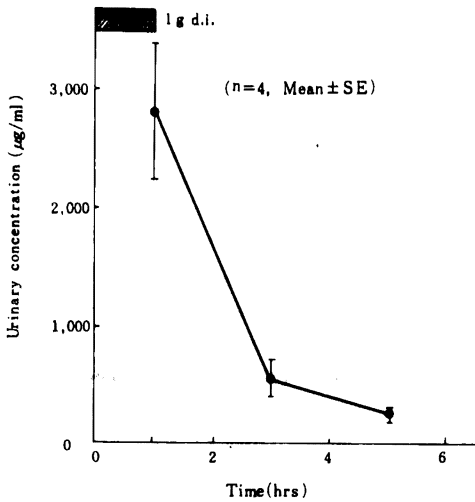


Fig. 4 Cumulative urinary excretion of CS-1170 after intravenous drip infusion of 1.0g in volunteers

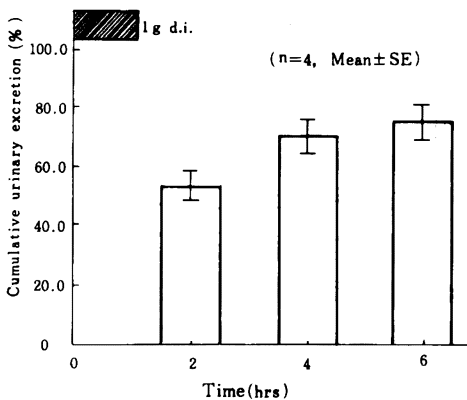


Table 3 Underlying diseases

Bladder tumor	5 cases
Benign prostatic hypertrophy	3 cases
Hydronephrosis	2 cases
Prostatic cancer	2 cases
Neurogenic bladder	2 cases
Renal stone	1 case
Urethral stricture	1 case
Total	16 cases

4例の尿中濃度は、尿量によるばらつきが認められるが、点滴開始後0～2、2～4、4～6時間でそれぞれ2857.5±616.9、575.0±136.4、218.3±49.5µg/mlで、0～2時間値が最も高値を示した(Fig. 3)。また0～2、0～4、0～6時間までの累積尿中回収率はそれぞれ53.1±5.7、69.6±6.1、75.1±6.6%で、0～2時間までに投与量の半分以上が尿中に排泄された(Fig. 4)。

## II. 臨床成績

### 1. 対象

対象は金沢大学および関連病院泌尿器科入院の尿路感染症(以下UTI)患者16例(男子15例、女子1例)で、年齢は52～87歳に分布し、平均69.6歳であった(Table 2)。16例はすべて尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性UTI症例で、疾患別内訳は慢性膀胱炎13例、慢性腎盂腎炎3例であった。なお16例中カテーテル留置症例は9例(56.3%)であった。

UTIの診断基準は、UTI薬効評価基準(第一版)に準じ、投薬前膿尿10コ/hpf以上、投薬前生菌数 $10^4$ コ/ml以上のものをUTIと診断したが、16例の投薬前生菌数はすべて $10^4$ コ/ml以上であった。なお、16例の基礎疾患は、膀胱腫瘍5例、前立腺肥大症3例、水腎症、前立腺癌、神経因性膀胱各2例、腎結石、尿道狭窄各1例であった(Table 3)。

原因菌に関しては、単独感染8例、混合感染8例の半数ずつであり、菌種別内訳は、*Serratia marcescens* 5株、*E. coli*、*Proteus mirabilis*、*Citrobacter freundii*、*Klebsiella*、*Streptococcus faecalis*各3株、*Proteus vulgaris*、*Pseudomonas aeruginosa*各2株、*Proteus rettgeri*、*Micrococcus*各1株の計26株であった。

### 2. 投薬量および投薬方法

投薬量は1日2.0g、朝夕2回に分割し、5%ブドウ糖液あるいは生食水200mlに溶解の上約1時間かけて点滴静注した。投薬期間は5日間とした。

### 3. 成績

効果の判定は、UTI薬効評価基準(第一版)の慢性症における基準に準じて行った。成績はTable 2に一括して記載した。すなわち有効例はなく、有効9例、無効7例で、総合有効率は56.3%であった。これをカテーテル留置の有無でみると、カテーテル留置9例については有効5例、無効4例で有効率55.6%、カテーテル非留置7例については有効4例、無効3例で有効率は57.2%であった。

以上の成績を細菌学効果の面からみると、*Serratia marcescens*は5株中4株(80.0%)、*E. coli*、*Proteus mirabilis*、*Citrobacter freundii*は3株中3株(100%)、*Klebsiella*、*Streptococcus faecalis*は3株中2株(66.7%)、

Table 2 Clinical results of CS-1170 in complicated urinary tract infections

No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated organisms Counts/ml (MIC of CS-1170 $10^6$ $10^8$ )		Cath- eter	Effects on bacteriuria Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
				before	after				
1	73 m	Chronic cystitis	Benign prostatic hypertrophy	<i>S.marcescens</i> (6.25 $10^7$ ) (25)	<i>C.freundii</i> (50 $10^7$ ) (100)	-	Replaced Decreased	Good	-
2	87 m	Chronic cystitis	Benign prostatic hypertrophy	<i>S.marcescens</i> (100 $10^7$ ) (200)	-	+	Eliminated Unchanged	Good	-
3	74 m	Chronic cystitis	Badder tumor	<i>C.freundii</i> (200 $2.5 \times 10^4$ ) (200) <i>S.faecalis</i> (400 $7.5 \times 10^4$ ) (400)	-	+	Eliminated Decreased	Good	-
4	66 m	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	<i>C.freundii</i> (100 $3.3 \times 10^6$ ) (100)	<i>P.aeruginosa</i> (>400 $10^7$ ) (>400)	-	Replaced Cleared	Good	-
5	65 m	Chronic cystitis	Benign prostatic hypertrophy	<i>E.coli</i> (0.39 $6.7 \times 10^6$ ) (0.39) <i>P.vulgaris</i> (0.78 $3.3 \times 10^6$ ) (1.56)	-	-	Eliminated Decreased	Good	-
6	73 m	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	<i>C.freundii</i> (100 $6.7 \times 10^6$ ) (100) <i>P.reitteri</i> (100 $3.3 \times 10^6$ )	<i>P.aeruginosa</i> (>400 $10^7$ ) (>400)	+	Replaced Decreased	Good	-
7	60 m	Chronic cystitis	Urethral stricture	<i>E.coli</i> (0.78 $10^7$ ) (1.56)	-	-	Eliminated Decreased	Good	-
8	79 m	Chronic cystitis	Prostatic cancer	<i>P.mirabilis</i> (0.78 $10^7$ ) (1.56)	<i>P.aeruginosa</i> $10^7$	+	Replaced Unchanged	Poor	-
9	78 m	Chronic cystitis	Bladder tumor	<i>Klebsiella</i> (400 $10^7$ ) (400)	<i>Klebsiella</i> (400 $10^7$ ) (400)	-	Unchanged Unchanged	Poor	-
10	61 m	Chronic cystitis	Bladder tumor	<i>S.marcescens</i> (200 $6 \times 10^6$ ) (400) <i>P.aeruginosa</i> (>400 $4 \times 10^6$ ) (>400)	<i>P.aeruginosa</i> (>400 $10^3$ ) (>400)	+	Suppressed Unchanged	Good	-
11	75 m	Chronic cystitis	Bladder tumor	<i>P.mirabilis</i> (0.78 $6 \times 10^6$ ) (1.56) <i>Klebsiella</i> (0.78 $4 \times 10^6$ )	<i>Enterobacter</i> $10^3$	+	Replaced Decreased	Good	-
12	62 m	Chronic pyelo- nephritis	Hydrone- phrosis	<i>E.coli</i> (0.78 $5.8 \times 10^5$ ) (0.78)	<i>P.aeruginosa</i> (>400 $2.7 \times 10^5$ ) (>400)	-	Replaced Unchanged	Poor	-
13	52 m	Chronic pyelo- nephritis	Renal stone	<i>S.marcescens</i> (1.8 $1.8 \times 10^6$ ) (>400) <i>P.aeruginosa</i> (>400 $1.2 \times 10^6$ ) (>400) <i>P.mirabilis</i> (6 $6 \times 10^5$ ) (>400) <i>Micrococcus</i> (6 $6 \times 10^5$ )	<i>P.aeruginosa</i> (>400 $9.6 \times 10^5$ ) (>400)	+	Unchanged Unchanged	Poor	-
14	65 m	Chronic pyelo- nephritis	Hydrone- phrosis	<i>S.faecalis</i> (400 $2.2 \times 10^6$ ) (400) <i>S.marcescens</i> (400 $400$ ) (400)	<i>S.marcescens</i> (400 $2.7 \times 10^5$ ) (400)	+	Unchanged Decreased	Poor	-
15	72 f	Chronic cystitis	Bladder tumor	<i>S.faecalis</i> $10^7$	<i>S.faecalis</i> $10^4$	-	Unchanged Unchanged	Poor	-
16	72 m	Chronic cystitis	Prostatic cancer	<i>Klebsiella</i> $7.5 \times 10^6$ <i>P.vulgaris</i> $2.5 \times 10^6$	<i>P.aeruginosa</i> $3.3 \times 10^6$ <i>S.marcescens</i> $6.6 \times 10^6$	+	Replaced Unchanged	Poor	-

*Proteus vulgaris* は2株中2株(100%)消失しているが、*Pseudomonas aeruginosa* は2株とも消失しなかった。また菌交代を起こした交代菌種については7株中5株(71.4%)までが *Pseudomonas aeruginosa* であった(Table 4)。

#### 4. 副作用

アレルギー反応などの臨床症状を観察するとともに、本剤投薬前後における赤血球数、血色素量、白血球数、

Table 4 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S.marcescens</i>	5	4(80.0%)	1	1
<i>E.coli</i>	3	3(100%)	0	0
<i>P.mirabilis</i>	3	3(100%)	0	0
<i>C.freundii</i>	3	3(100%)	0	1
<i>Klebsiella</i>	3	2(66.7%)	1	0
<i>S.faecalis</i>	3	2(66.7%)	1	0
<i>P.vulgaris</i>	2	2(100%)	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	2	0(0%)	2	5
Others	2	2(100%)	0	0
Total	26	21(80.8%)	5	7

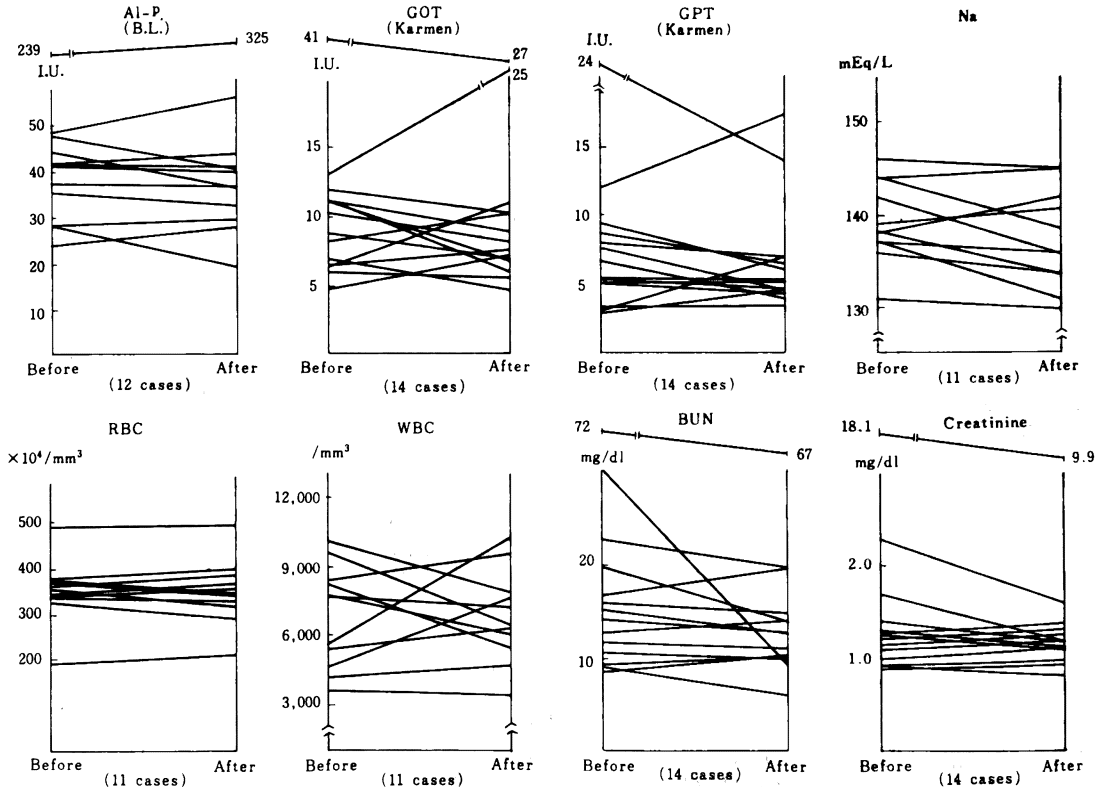
肝機能(アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT), 腎機能(BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質(Na, K, Cl, Ca)などを測定した。投薬前後で検査し得た成績の概略は Fig. 5 に示した。臨床症状については、特記すべき症状はみられなかった。臨床検査成績については、1例にアルカリフォスファターゼ, 1例に GOT, GPT の上昇がみられたが、前者は前立腺癌の骨転移を有し、後者は腎不全(BUN72mg/dl, 血清クレアチニン18.1mg/dl)のため輸血(400ml)および本剤以外に利尿剤などの薬剤の投薬を受けており、本剤の副作用とは断定できなかった。

#### 考 察

CS-1170は、本邦において開発された新しいセファマイシン系抗生剤であり、グラム陰性および陽性菌に強い抗菌力を有し、また従来のセファロsporin系薬剤に対して耐性であった菌種にも薬効が期待できるとされている<sup>1)</sup>。

われわれは、本剤1.0gを健康成人男子4例に点滴静注し、その動態について検討した。血中濃度は、点滴終了時の1時間値が最高で、平均63.6 $\mu$ g/mlと高い値を示した。その後の血中濃度の低下は比較的にすみやかで、血中

Fig. 5 Influences of CS-1170 on the laboratory examinations



濃度半減期は平均0.84時間と計算され、Cephalothinより長く、Cefazolinより短いと考えられた<sup>21)</sup>。

一方本剤の尿中への排泄はすみやかで、尿中濃度は点滴開始後0～2時間が最高で、平均約3000 $\mu$ g/mlを示し、その後比較的すみやかに低下するものの、4～6時間でも平均200 $\mu$ g/ml以上を示し、6時間程度までは比較的高濃度を保っていた。また点滴開始後6時間までに抗菌活性を有した状態で平均75.1%が尿中に回収されたことは、本剤の主排泄経路が腎であり、かつ体内での不活化が少ないことを示しており、治療効果上尿中濃度が重要とされるUTI治療には有利と考えられる。なお腎を主排泄経路とする本剤の動態は、腎機能障害を有する患者では、その障害の程度により大きな影響を受けることが考えられ目下検討中である。

慢性複雑性UTI16例に対する本剤の臨床効果については、有効率は56.3%で必ずしも高率とはいえない。しかしながら従来より複雑性UTIは難治性であることは常識である。今回の成績は、UTI薬効評価基準に準じ判定したものであるが、疾患病態群別による評価は症例数も少なく特に行わなかった。しかし複雑性UTIの中でも難治性といわれるカテーテル留置例が16例中9例と半数以上を占めているが、その有効率は55.6%であり、必ずしも低率とはいえない。

副作用は、臨床症状については全く認められず、臨床検査成績において1例(case16)にアルカリフォスファターゼの上昇が認められたが、GOT、GPTなどの他の肝機能検査値には異常は認められず、基礎疾患である前立腺癌の広範な骨転移に由来するものと考えられた。また他の1例(case13)にGOT、GPTの軽度の上昇が認められたが、腎不全の治療として輸血や他の薬剤が併用されており、かつ本剤投薬中止後も上昇(3週後、GOT 27 I.U., GPT 43 I.U.)しており、本剤による影響とはいいがたく副作用として扱わなかった。本剤は、一般毒性が従来のセファロsporin系薬剤と同じく弱く、腎毒性もCephalothin程度といわれている<sup>2)</sup>。今回対象となった症例のうち2例は、本剤投薬前のBUN 30mg/dl以上、血清クレアチニン2.0mg/dl以上であったが、本剤投薬による腎機能の増悪は認められず、むしろ改善傾向がみられたことは注目に値しよう。

本剤の細菌学的効果については、従来のセファロspo

リン系薬剤に耐性であった *Serratia marcescens* や *Proteus vulgaris* にも薬効が期待できる成績が得られたことは、本剤の大きな利点といえよう。しかし *Pseudomonas aeruginosa* に対しては抗菌力が弱く、有効率が50%台にとどまった大きな原因となっている。

以上の成績より、本剤は最近分離頻度が高くなってきている *Serratia*<sup>4)</sup>をはじめ、従来のセファロsporin系薬剤には耐性であったインドール陽性 *Proteus* にも薬効が期待できる抗生剤と考えられた。

### III. ま と め

CS-1170は、セファマイシン系の新しい抗生剤であるが、本剤について基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 健康成人男子4例について、本剤1.0gを1時間かけて点滴静注し、点滴開始後6時間までの血中および排泄動態について検討した。血中濃度は1時間値が最高で、平均63.6 $\mu$ g/mlを示し、以後比較的すみやかに下降し、血中濃度半減期は平均0.84時間であった。尿中へも高率に排泄され、6時間までの平均尿中回収率は75.1%であった。

2) 慢性複雑性尿路感染症患者16例(慢性膀胱炎13例、慢性腎盂腎炎3例)に、本剤2.0gを朝夕2回に分割の上点滴静注し、5日間投薬後に効果を判定した。臨床成績は有効9例、無効7例で、有効率は56.3%であった。

3) 本剤投薬によると考えられる副作用は認められなかった。

稿を終るにあたり、厚生連高岡病院泌尿器科部長美川郁夫博士の御協力に感謝いたします。

### 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) CRAIG, W.A.; P.G. WELLING, T.C. JACKSON & C.M. KUNIN: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S347～S353, 1973
- 3) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KAYE: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S354～S357, 1973
- 4) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移: グラム陰性菌. 最新医学 31: 1300～1305, 1976

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CS-1170 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, MASAYOSHI SHIMAMURA, MASARU SAWAKI,  
EINOSUKE NAKASHITA, KATSUSUKE NAITO and KYOICHI KURODA  
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director : Prof. K. KURODA)

CS-1170, a new cephamycin derivative synthesized in Japan, was evaluated experimentally and clinically. The results were as follows :

1) CS-1170 was administered by intravenous drip infusion for 1 hour at a single dose of 1.0g to 4 male healthy adult volunteers. Serum and urinary concentrations were assayed by cup method. Mean peak concentration in serum was 63.6  $\mu\text{g/ml}$  1 hour after the beginning of infusion, and half-life counted 50.4 minutes.

Seventy-five % of administered dose was excreted unchanged in urine during the first 6 hours of infusion.

2) Sixteen patients with chronic complicated urinary tract infection, consisting of 13 chronic cystitis and 3 chronic pyelonephritis, were given CS-1170 twice a day by intravenous drip infusion at a daily dose of 2.0g for 5 days. The clinical results obtained were good in 9 cases (56.3%) and poor in 7 cases (48.3%).

3) No marked side effects were observed.