

泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床

日根野 卓・山口欽也・伊藤 登

三田俊彦・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任：石神襄次教授)

CS-1170 (Fig. 1) は cephamycin より誘導された新しい合成セファマイシン系の抗生物質であり、グラム陽性および陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、特に β -lactamase 産生菌にも強い抗菌力を示し、さらに従来のセファロスポリン系、ペニシリン系薬剤が無効な indole (+) の *Proteus*, *Serratia* に対しても有効であることを特徴としている^{1,2,3)}。

私たちが本剤を複雑な尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに、若干の基礎的検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170

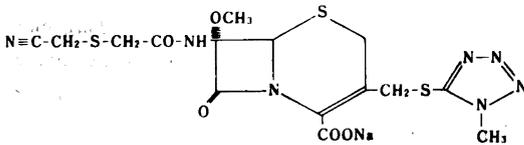


Fig.3 Urinary excretion of CS-1170 after intravenous injection of 1g healthy volunteers

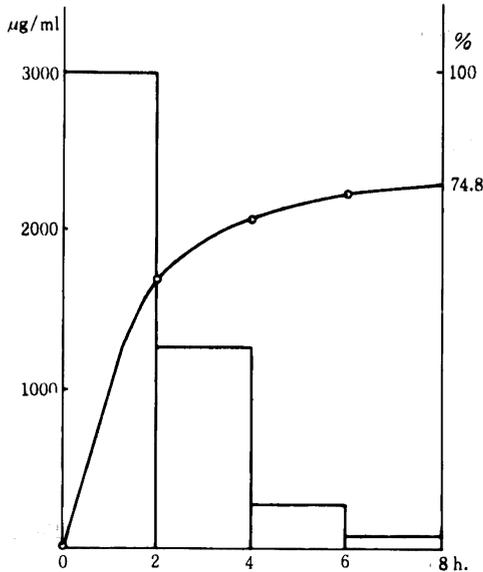
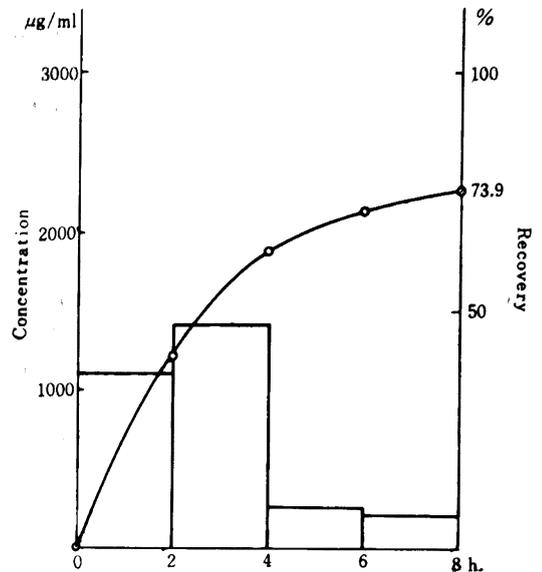


Fig.4 Urinary excretion of CS-1170 after drip infusion of 1g in healthy volunteers



2. 抗菌力

尿路感染症から分離した *E. coli* 71株, *Klebsiella pneumoniae* 19株, *Serratia marcescens* 100株, *Proteus mirabilis* 7株, *Proteus vulgaris* 4株, *Enterobacter* 22株, *Pseudomonas aeruginosa* 18株に対する CS-1170の感受性を, 化学療法学会標準法により Cefazolin (CEZ)のそれと比較検討した。

1) *E. coli* に対する感受性

71株に対して CS-1170と CEZの感受性を測定した。菌量 10^8 /mlでは本剤, CEZともに $0.2\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布し, $0.78\mu\text{g/ml}$, $1.56\mu\text{g/ml}$ におおののピークを示し, 10^6 /mlでは本剤は $0.39\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に, CEZは $1.56\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布し, 両剤ともに $3.12\mu\text{g/ml}$ にピークを示した (Fig. 5, Table 2)。

2) *Klebsiella pneumoniae* に対する感受性

Klebsiella pneumoniae 19株では, 菌量 10^6 /mlにおいては Fig. 6, Table 3に示すごとく, 本剤では $0.78\mu\text{g/ml}$ に, CEZでは $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。一方 10^8 /mlにおいては, 本剤では19株中 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の5株を除いた14株が $0.39\mu\text{g/ml}$ から $6.25\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, $1.56\mu\text{g/ml}$ および $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に2峰性のピークを認め, CEZでは $12.5\mu\text{g/ml}$ から $50.0\mu\text{g/ml}$ に9株, $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に10株分布した (Fig. 6, Table 3)。

3) *Serratia marcescens* に対する感受性

Serratia marcescens 100株では, 菌量 10^6 /mlにおいて, 本剤は100株中47株が $3.12\mu\text{g/ml}$ から $50.0\mu\text{g/ml}$ に分布するのに対し, CEZでは全株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。 10^8 /mlにおいては, 本剤では全株 $25\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に, また CEZでは全株 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に認めたが, そのピークは両剤とも $\geq 100\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7, Table 4)。

4) *Proteus mirabilis* に対する感受性

Proteus mirabilis 7株では, Fig. 8, Table 5に示すごとく, 菌量 10^6 /mlでは, 本剤は $0.39\mu\text{g/ml}$ から $12.5\mu\text{g/ml}$ に, CEZは $0.78\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に広く分布している。一方 10^8 /mlでは本剤は $1.56\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に, CEZは $6.25\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布している (Fig. 8, Table 5)。

5) *Proteus vulgaris* に対する感受性

Proteus vulgaris 4株では, 菌量 10^6 /mlにおいて, 本剤は $1.56\mu\text{g/ml}$ から $25\mu\text{g/ml}$ に, また CEZは $12.5\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布している。一方 10^8 /mlにおいては, 本剤は $6.25\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に CEZでは $25\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布している (Fig. 9, Table 6)。

6) *Enterobacter* に対する感受性

Enterobacter 22株では, 10^6 /ml接種時の本剤の $50\mu\text{g/ml}$ の2株を除くと, 両剤に対して全株 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に分布した (Fig. 10, Table 7)。

Fig.5 Sensitivity distribution of *E.coli* isolated from urinary tract

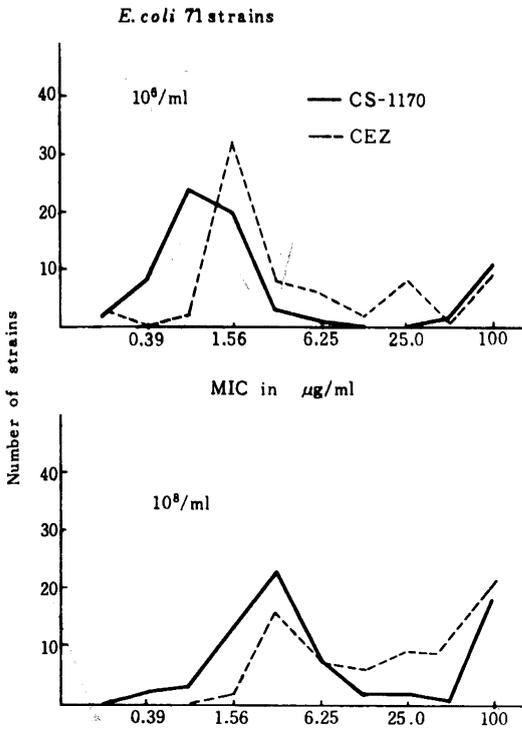


Fig.6 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract

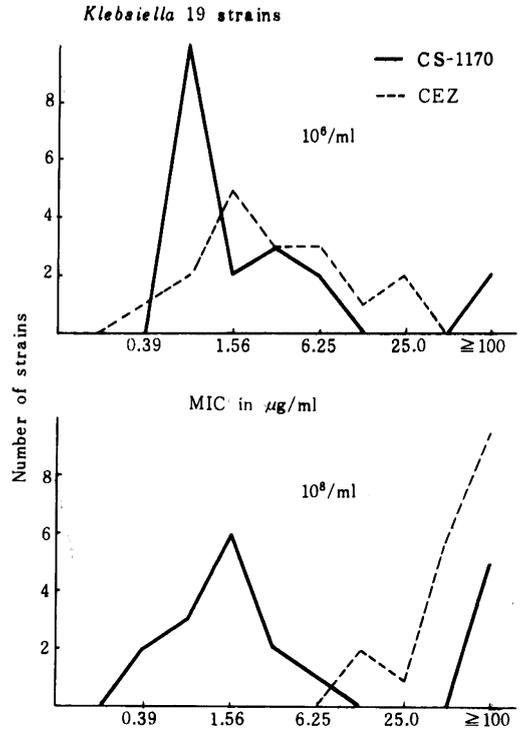


Table 2 Sensitivity distribution of *E.coli* isolated from urinary tract (71 strains)

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^6/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥ 100
CS-1170	2	8	24	20	3	1			2	11
CEZ	3		2	32	8	6	2	8	1	9

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^8/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥ 100
CS-1170		2	3	13	22	8	2	2	1	18
CEZ				2	16	7	6	9	9	22

Table 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract (19 strains)

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^6/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥ 100
CS-1170			10	2	3	2				2
CEZ		1	2	5	3	3	1	2		2

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^8/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥ 100
CS-1170		2	3	6	2	1				5
CEZ							2	1	6	10

Fig.7 Sensitivity distribution of *Serratia* species isolated from urinary tract

Fig.8 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract

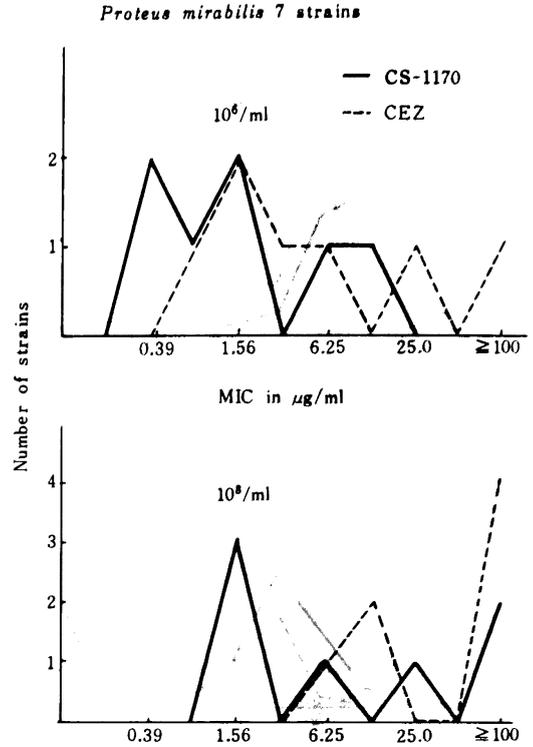
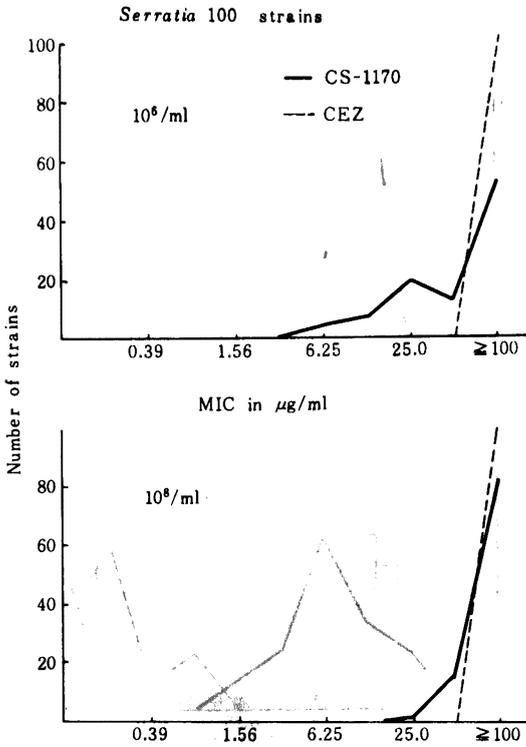


Table 4 Sensitivity distribution of *Serratia* isolated from urinary tract (100 strains)

MIC in µg/ml		10 ⁶ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100	
CS-1170					1	5	8	20	13	53	
CEZ										100	

MIC in µg/ml		10 ⁸ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≤100	
CS-1170								2	16	82	
CEZ										100	

Table 5 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract (7 strains)

MIC in µg/ml		10 ⁶ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100	
CS-1170		2	1	2		1	1				
CEZ			1	2	1	1		1		1	

MIC in µg/ml		10 ⁸ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≤100	
CS-1170				3		1		1		2	
CEZ						1	2			4	

Fig.9 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* isolated from urinary tract

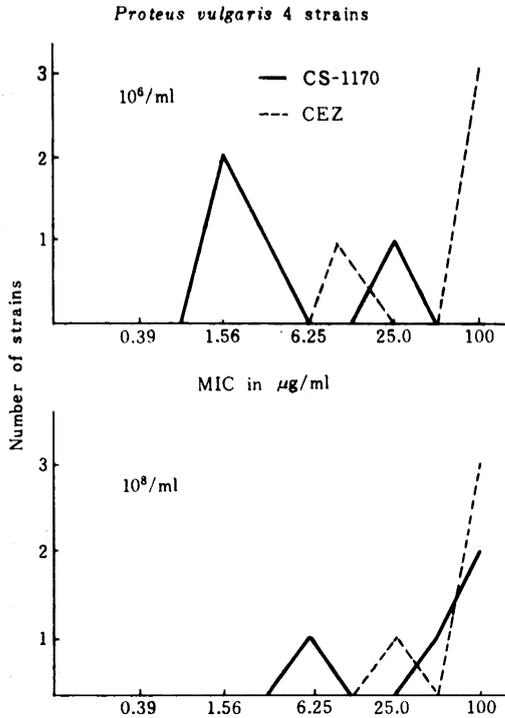


Fig.10 Sensitivity distribution of *Enterobacter* species isolated from urinary tract

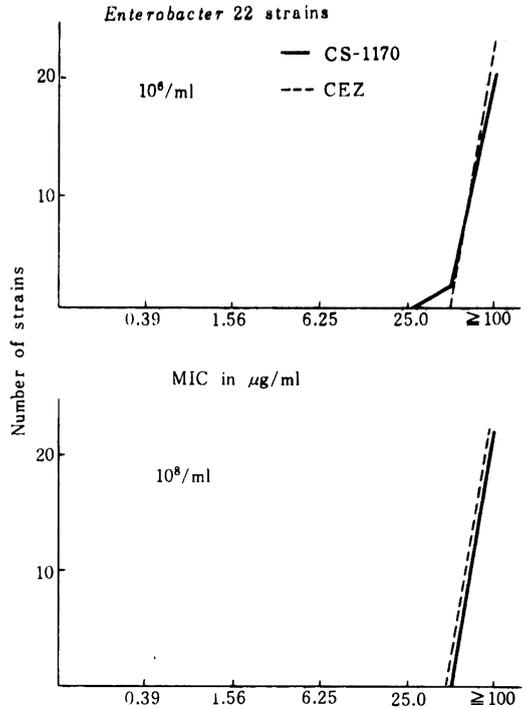


Table 6 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* isolated from urinary tract (4 strains)

MIC in µg/ml	10 ⁶ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100
CS-1170				2	1			1		
CEZ							1			3

MIC in µg/ml	10 ⁸ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100
CS-1170						1			1	2
CEZ								1		3

Table 7 Sensitivity distribution of *Enterobacter* isolated from urinary tract (22 strains)

MIC in µg/ml	10 ⁶ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100
CS-1170									2	20
CEZ										22

MIC in µg/ml	10 ⁸ /ml									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥100
CS-1170										22
CEZ										22

7) *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性
 18株に対する感受性測定では、Fig.11, Table 8に示す
 ごとく、菌量10⁶/mlでは、本剤で0.78µg/mlから≥100
 µg/mlに、CEZは≤0.2µg/mlから≥100µg/mlに分布

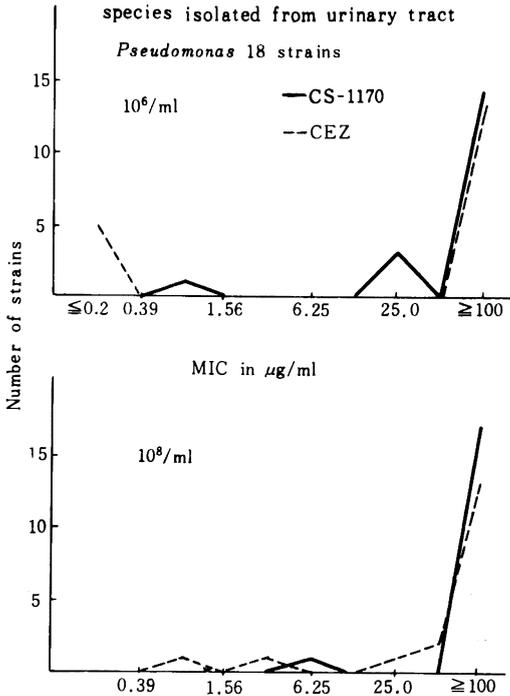
し、菌量10⁸/mlでは、本剤が6.25µg/mlから≥100µg/ml
 に、CEZが0.78µg/mlから≥100µg/mlに分布している
 が、いずれもそのピークは≥100µg/mlに認めた (Fig.11,
 Table 8)。

Table 8 Sensitivity distribution of *Pseudomonas* isolated from urinary tract (18 stains)

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^6/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	≥ 100
CS-1170			1					3		14
CEZ	5									13

MIC in $\mu\text{g/ml}$	$10^8/\text{ml}$									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	0	50.0	≥ 100
CS-1170						1				17
CEZ			1		1			1	2	13

Fig.11 Sensitivity distribution of *Pseudomonas* species isolated from urinary tract



II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和52年2月より12月までに神戸大学医学部付属病院泌尿器科へ入院した患者のうち、合併症を伴った複雑な尿路感染症患者30例に使用した。年齢は17歳から82歳、男23例、女7例であった。

2. 投与方法

1日1gから4gを2回に分割し筋注、静注、点滴静注の3法で投与した。投与日数は3日から5日間で、総投与量は3gから20gであった。

3. 臨床成績

効果判定はUTI研究会の薬効評価基準に基づき判定した。臨床使用成績はTable 9に示す。総合臨床効果で

は、30例中、著効8例、有効10例、無効12例で有効率60%であった (Table 10)。疾患群別総合有効率および疾患群構成率はTable 11に示すごとくで、単純感染が23例で全体の77%、うち著効8例、有効6例、無効9例で、有効率61%、次に混合感染は、7例で全体の23%、うち有効4例、無効3例で有効率57%であった。

4. 細菌学的効果

CS-1170投与前に尿中から分離した菌は38株であり、*Serratia marcescens*が最も多く10株、次いで*E.coli* 6株、以下*Citrobacter* 6株、*Streptococcus faecalis* 4株、*Proteus rettgeri*、*Klebsiella pneumoniae*、*Staphylococcus epidermidis* 各3株、*Proteus mirabilis*、*Streptococcus* spp.、*Staphylococcus aureus* 各1株であった。これら分離菌の消長を見ると、*Serratia marcescens*では10株中消失7株、存続3株であり、*E.coli*では6株中消失5株、存続1株、*Citrobacter*では、6株中消失5株、存続1株、以下Table 12のごとくで、38株中消失30株、存続8株で、消失率79%であった。次いで投与後出現細菌を見ると、*Pseudomonas aeruginosa* 4株、*Serratia marcescens* 3株、*Proteus rettgeri*、*Proteus mirabilis*、*Proteus morgani*、*Enterobacter aerogenes* 各1株を認め、計11株であった。

5. 副作用

30例に使用し、自覚症状では特記すべきものを認めなかった。臨床検査ではTable 13に示すごとくで、RBC等の一般検血およびBUNにおいて特に異常は認められなかったが、血清トランスアミナーゼ値では、2例にGOT、GPTの上昇を認めた。症例2。投与前GOT 25u、GPT 11uから投与後GOT 68u、GPT 40uと上昇し、3日で投薬を中止したが、その後3週間にわたり異常値を示し、その後正常に復している。症例23。投与前GOT 26u、GPT 68uと軽度上昇傾向であったが、投与後GOT 55u、GPT 96uとさらに上昇したが、投薬終了後2カ月では正常に戻っていた。AI-pでは1例に上昇を認めた。それはトランスアミナーゼの上昇を認めた症例2で、投与前1.5 mIU (BESSEY-LOWRY変法) から3日目に3.0mIUと上

Table 9 Therapeutic effectiveness of CS-1170 in urinary tract infections

No	Case Age Sex	Diagnosis	Causative organism		Method of administration				Urine finding (WBC)			Sensitivity ^a (disc method)			MIC ^a (μ g/ml)	Catheter	Clinical response	Side effect
			Before	After	Dose (g)	Time/day	Route	Days	Before	After	CET	CEZ	ABPC					
1	E.I. 27 F	Acute pyelonephritis	<i>S. marcescens</i>	(-)	2	2	d.i.	5	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
2	K.Y. 76 M	Acute pyelonephritis	<i>Str. faecalis</i>		1	2	i.v.	3	(+)	(+)	(#)	(+)	(-)	(#)	(+)	(-)	(-)	(+)
3	A.S. 56 F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	(-)	0.5	2	i.v.	5	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
4	T.K. 44 M	Acute pyelonephritis	<i>Staph. epidermidis</i>	(-)	0.5	2	i.v.	5	(+)	(-)	(#)	(-)	(#)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
5	T.O. 17 M	Chronic pyelonephritis	<i>S. marcescens</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
6	M.K. 71 M	Acute cystitis	<i>Pro. mirabilis</i>	(-)	0.5	2	i.m.	5	(+)	(-)	(+)	(#)	(-)	(#)	(-)	(-)	(#)	(-)
7	K.L. 29 F	Chronic pyelonephritis	<i>Staph. epidermidis</i>	<i>Entero. aerogenes</i>	0.5	2	.v.	5	(#)	(±)	(#)	(#)	(#)	(#)	(-)	(-)	(+)	(-)
8	T.K. 65 F	Chronic pyelonephritis	<i>Pro. rettgeri</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)
9	M.M. 67 M	Chronic cystitis	<i>Citrobacter</i>	(-)	0.5	2	i.m.	5	(#)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
10	Y.A. 69 M	Chronic cystitis	<i>Citrobacter</i>	<i>S. marcescens</i>	0.5	2	i.v.	5	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

^a Sensitivity and MIC to organisms before administration

Table 9 (continued)

No	Case Age Sex	Diagnosis	Causative organism		Method of administration				Urine finding (WBC)		Sensitivity ^a (disc method)			MIC ^b (μ g/ml)	Catheter	Clinical response	Side effect
			Before	After	Dose (g)	Time /day	Route	Days	Before	After	CET	CEZ	ABPC				
11	I.K. 30 M	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(-)	0.5	2	i.v.	5	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	12.5	(-)	(#)	(-)
12	I.F. 71 M	Chronic cystitis	<i>Str. faecalis</i>		0.5	2	i.v.	5	(#)	(#)	(+)	(#)	(#)		(+)	(-)	(-)
13	Y.F. 61 F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	(-)	0.5	2	i.v.	5	(+)	(\pm)	(#)	(#)	(-)		(-)	(+)	(-)
14	H.M. 80 M	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i>		0.5	2	i.v.	3	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)		(+)	(-)	(-)
15	A.K. 78 M	Acute pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(+)	(\pm)	(-)	(-)	(-)	100	(+)	(+)	(-)
16	Y.M. 74 M	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp.	(-)	0.5	2	i.v.	3	(+)	(\pm)	(+)	(#)	(#)	12.5	(+)	(+)	(-)
17	K.O. 47 M	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i> <i>Pro. rettgeri</i> <i>Ps. aeruginosa</i>		1	2	d.i.	5	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)		(+)	(-)	(-)
18	F.O. 64 F	Chronic pyelonephritis	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(#)	(\pm)	(-)	(+)	(+)	>100	(+)	(+)	(-)
19	T.T. 51 M	Acute pyelonephritis	<i>Staph. aureus</i> <i>Str. faecalis</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(#)	(\pm)	(+)	(#)	(#)		(-)	(+)	(-)
20	Y.M. 82 F	Chronic pyelonephritis	<i>S. marcescens</i> <i>Citrobacter</i>		1	2	d.i.	3.5	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)	100 >100	(+)	(-)	(-)

Table-9 (continued)

No	Case Age Sex	Diagnosis	Causative organism		Method of administration						Urine finding (WBC)		Sensitivity ^a (disc method)			MIC ^b (µg/ml)	Cather	Clinical response	Side-effect
			Before	After	Dose (g)	Time/Day	Route	Days	Before	After	CET	CEZ	ABPC	CS-1170					
21	T.I. 69 F	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	1	2	d.i.	3	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)		
22	T.I. 69 F	Chronic pyelonephritis	<i>Citrobacter S. marcescens Pro. rettgeri</i>	<i>Ps. aeruginosa Pro. rettgeri</i>	1	2	d.i.	5	(±)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
23	M.I. 22 M	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli S. marcescens</i>	1	2	d.i.	5	(+)	(+)	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)		
24	S.A. 34 M	Chronic pyelonephritis	<i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	0.5	2	i.v.	5	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
25	K.K. 80 M	Chronic pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	<i>Pro. mirabilis</i>	2	2	d.i.	3	(±)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)		
26	S.K. 18 M	Chronic pyelonephritis	<i>Staph. epidermidis</i>	(-)	0.5	2	i.v.	5	(+)	(+)	(#)	(#)	(#)	(#)	(+)	(-)	(-)		
27	A.K. 32 M	Chronic pyelonephritis	<i>S. marcescens</i>	(-)	1	2	d.i.	5	(#)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)		
28	M.I. 75 M	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	(-)	0.5	2	i.m.	5	(+)	(-)	(#)	(#)	(#)	(#)	(-)	(+)	(-)		
29	H.Y. 38 M	Acute pyelonephritis	<i>S. marcescens</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	1	2	d.i.	5	(#)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)		
30	T.T. 64 M	Chronic cystitis	<i>Str. faecalis Pro. rettgeri</i>	<i>Pro. morgani</i>	0.5	2	i.m.	5	(#)	(#)	(+)	(+)	(#)	(-)	(+)	(-)	(-)		

Table 10 Overall clinical efficacy

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	2	6	16/30 (53%)
Suppressed				0/30 (0%)
Replaced		2	5	7/30 (23%)
Unchanged			7	7/30 (33%)
Efficacy on pyuria	8/30 (27%)	4/30 (13%)	18/30 (60%)	Overall clinical efficacy 18/30 (60%)

Table 11 Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	No. of Cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or Mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling Catheter)	9	39%	77%		3	6	33%
	2nd group (Post Prostatectomy)	1	4%			1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	9	39%		4	2	3	67%
	4th group (Lower U.T.I.)	4	18%		4			100%
	Sub total	23	100%		8	6	9	61%
Mixed infection	5th group (Indwelling Catheter)	4	57%	23%		2	2	50%
	6th group (No Indwelling Catheter)	3	43%			2	1	67%
	Sub total	7	100%			4	3	57%
Total		30		100%	8	10	12	60%

Table 12 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. marcescens</i>	10	7 (70)	3	3
<i>E. coli</i>	6	5 (83)	1	0
<i>Citrobater</i>	6	5 (83)	1	0
<i>Str. faecalis</i>	4	2 (50)	2	0
<i>Prot. rettgeri</i>	3	2 (67)	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)	0	0
<i>Staph. epidermidis</i>	3	3 (100)	0	0
<i>Pro. mirabilis</i>	1	1 (100)	0	1
<i>Streptococcus spp.</i>	1	1 (100)	0	0
<i>Staph. aureus</i>	1	1 (100)	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	0 (-)	0	4
<i>Prot. morgani</i>	0	0 (-)	0	1
<i>Entero. aerogenes</i>	0	0 (-)	0	1
Total	38	30 (79)	8	11

Table 13 Laboratory findings

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/ mm^3)		Ht (%)		Hb (g/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		AL-p (mM.U.)	
	Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	414	366	7,300	3,700	39.3	35.5	13.7	12.0	10	13	17	15	10	10	1.2	1.1
2	403	396	8,100	6,100	34.6	33.6	11.7	11.2	18	15	25	68	11	40	1.5	3.0
3	395		7,000		33.0		11.3		31	45	6	12	8	8		
4	467		6,800		41.9		14.0		13		44		21		1.6	
5	404	407	10,300	6,800	38.1	37.9	12.9	12.8	20	12	24	37	41	39	1.7	2.0
6	395	341	6,600	7,400	36.8	32.2	11.8	11.1	19	19	40	30	30	25	2.1	2.3
7	440		4,700		36.1		12.3		13	11	10	13	13	7	1.4	1.5
8	339	367	5,600	6,200	33.3	35.3	11.1	11.8	14	21	26	33	7	11	1.3	1.5
9	461	432	10,200	9,800	43.9	41.8	14.8	14.2	13	12	14	21	10	18		
10	464	520	7,200	6,900	41.2	47.0	13.7	14.7		20	16	21	5	7	1.7	1.8
11	501		6,800		42.7		15.0		15	12	18	30	15	22	1.6	1.4
12	361	340	4,100	4,900	36.3	34.6	12.7	12.5	16	20	35	43	32	41	3.0	3.3
13	315	305	12,300	3,000	29.3	28.9	10.6	10.0	16	14	52	15	20	11	1.3	1.2
14	324		5,300		28.0		10.0		27	33	27	23	16	15	1.6	
15	377	388	7,700	7,200	35.0	37.2	12.6	12.1	23	14	40	40	27	46	2.2	2.4
16	387		5,700		35.5		12.3		37	37	14		10		2.2	
17	381	388	10,000	6,600	34.1	34.5	11.3	11.3	12	22	24	36	12	17	2.3	2.8
18	322	352	8,100	5,000	27.5	23.4	8.8	9.3	13	16	43	14	26	10	2.2	2.9
19	544	442	15,600	8,400	48.4	39.6	16.4	13.3	20	17	19	27	28	37	1.4	2.8
20	290	310	6,300	6,500	24.6	27.0	8.1	8.6	17	10	12	12	7	7	2.0	
21	384	350	6,500	11,500	33.9	30.9	11.4	10.8	15		14		10			
22	391	409	5,400	6,100	34.6	36.6	11.6	12.1	13	18	22	13	13	8	0.7	1.7
23	490	389	12,000	10,100	44.1	36.1	14.8	12.7			26	55	68	96	1.5	1.0
24	338	350	19,800	11,100	32.5	33.3	10.5	10.8	12	10	26	29	39	39	5.2	
25	304	297	12,200	16,100	28.1	29.5	9.2	9.5	12	16	22	24	14	12		3.6
26	462		11,500		38.9		12.7		11	7	32	20	38	19		
27									12	12	17	18	20	24	2.1	2.2
28	400	431	5,800	5,300	37.8	40.3	13.2	14.1	23	24	15	14	13	20	2.1	2.5
29	433	435	8,900	6,800	39.3	39.7	13.8	13.2	19	17	24	21	17	15	1.2	1.9
30	429	421	6,300	9,000	36.3	42.1	12.0	11.9	14	10	20	19	12	13	1.6	1.4

昇し、3週間後に下降した。

III. 考 按

近年セファロスポリン耐性菌の増加が報告され、治療上深刻な問題となりつつあるが、今回、三共株式会社研究陣により開発されたCS-1170は従来のセファロスポリン剤の抗菌力の上に、耐性大腸菌を含む β -lactamase産生菌およびindole(+) *Proteus*, *Serratia*に対する強力な抗菌力をも有する抗生物質で、一般毒性もきわめて弱いというメリットが明らかとされている。

1. 血中濃度および尿中排泄率

CS-1170の吸収排泄分布代謝等はすでに第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で32機関からのデータを一括して河田が報告している³⁾。それによると、健康成人での平均血中濃度は、1g 静注投与後30分82.1 μ g/ml, 1時間52.6 μ g/ml, 6時間1.9 μ g/ml, 1g 1時間点滴静注では投与後30分51.9 μ g/ml, 1時間76.2 μ g/ml, 2時間30.1 μ g/ml, 6時間2.7 μ g/mlであるのに対し、私たちの成績では、1g 静注で30分83.6 μ g/ml, 1時間53.3 μ g/ml, 6時間1.2 μ g/mlとほぼ全国平均と一致した成績を示している。一方、点滴静注群は私たちの成績が1g 2時間投与のため比較しにくい、30分16.7 μ g/ml, 1時間31.8 μ g/ml, 2時間28.0 μ g/ml, 6時間では測定不能であった。この結果では1g 1時間点滴群が2時間点滴群より全般にわたり高い血中濃度を示している。

またCEZとの比較では、河田の報告によれば1g 静注において、投与後2時間まではCS-1170がCEZより高い血中濃度を保っている。

次に尿中排泄率は河田の集計によると6時間までの平均排泄率は1g 静注で89.7%, 1g 1時間点滴静注で91.9%であった。

私たちの成績では1g 静注において、8時間までの平均で74.8%, 1g 2時間点滴静注では73.9%と諸施設の平均よりやや低い値を示した。CEZとの比較では、河田の報告では1g 静注でCS-1170の尿中排泄率はCEZよりもかなり高い値を示していた。

2. 抗菌力

*E. coli*については接種菌量 10^8 /mlにおいて本剤、CEZとも3.12 μ g/mlにピークを示し、 10^6 /mlにおいては本剤が0.78 μ g/ml, CEZが1.56 μ g/mlにピークを示し、五島の集計³⁾とほぼ同様の分布であった。*Klebsiella pneumoniae*については 10^6 /mlにおいて本剤は0.78 μ g/ml, CEZが1.56 μ g/mlにピークを示し全国集計とほぼ同じである。 10^8 /mlでは本剤が1.56 μ g/mlにピークを示すのに対し、CEZは $\geq 100\mu$ g/mlにピークを示し、本剤がCEZよりも6管ほど優れている。*Serratia marcescens*

に関しては、菌量 10^8 /mlでは本剤CEZともほとんどが $\geq 100\mu$ g/mlに分布し、両剤間に差はなかったが、 10^6 /mlでは五島らの報告同様本剤で100株中47株が3.12 μ g/mlから50.0 μ g/mlに分布するのにに対し、CEZは全株 $\geq 100\mu$ g/mlに分布し、本剤の抗菌力はCEZより優れていた。*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*については株数が少なく評価できなかった。次いで *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* に関しては本剤、CEZともほとんどの株が $\geq 100\mu$ g/mlに分布し全国集計同様低い感受性を示した。

3. 臨床使用成績

CS-1170の泌尿器科領域における治療効果はすでに第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で13機関からのデータを一括して石神が報告³⁾している。それによると、148例に使用し、著効21例、有効69例、無効58例で有効率60.8%であった。うち単純感染では、114例中著効18例、有効52例で有効率61.4%。混合感染では34例中著効3例、有効17例で有効率58.8%となっている。私たちの合併症を伴った複雑な尿路感染症に対する治療効果は、30例に使用し、著効8例、有効10例、無効12例で有効率60%で、全国集計とほぼ同様の成績であった。なお群別有効率では第1(単純感染のカテーテル留置症例)および第5群(混合感染のカテーテル留置症例)における有効率がのおおの33%、50%と当然のことながら全国集計同様特に悪かった。

次に細菌学的効果については *Serratia marcescens* 10株中7株が、*E. coli* 6株中5株が、*Streptococcus faecalis* 4株中2株が消失、以下 Table 12に示すごとく38株中30株が消失し、消失率79%と、全国集計の74%よりわずかながら良い成績を示している。投与後出現細菌は計11株認めたが、*Pseudomonas aeruginosa* 4株、*Serratia marcescens* 3株が特に目だった。

4. 副作用

副作用については、深谷の全国集計³⁾では、708例中13例(1.8%)に副作用を認め、発疹6例、消化器症状5例が報告されているが、私たちの使用した30例では1例も特記すべきものを認めなかった。投与前後の臨床検査値では、深谷の報告によると、好酸球増加533例中11例(2.1%)、GOT、GPT上昇664例中10例(1.5%)、BUN上昇645例中4例(0.6%)、Al-p上昇627例中2例(0.3%)等を認めているが、本剤の一般的毒性はきわめて弱く、腎毒性もCEZと比較して軽度でCET程度と考えられる。

私たちの使用した30例でも2例にGOT、GPTの軽度上昇1例にAl-pの軽度上昇を認めたのみであった。

以上よりCS-1170は従来のペニシリン系およびセフ

ァロスポリン系抗生物質と比べて、臨床効果において優れ、かつ安全性の高い薬剤と考える。

IV. 結 語

1. 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子3例に本剤1g静注投与および1g2時間点滴静注投与し、その血中濃度、尿中排泄を測定した。血中濃度は静注群で投与30分後に平均83.6 μ g/mlに達し、点滴静注群では投与1時間後に平均31.8 μ g/mlとピークを示し6時間後には両群とも血中よりほとんど消失した。尿中排泄は8時間で両群とも平均75%の排泄率を得た。

2. 抗菌力

当教室保存の尿路臨床分離菌株に対し、本剤およびCEZの抗菌力を接種菌量 10^8 /mlおよび 10^9 /mlにて比較した。*E. coli* 71株では 10^8 /mlで両剤とも0.2 μ g/mlから100 μ g/mlと広く分布し両剤間に差はなかった。*Klebsiella pneumoniae* 19株では 10^8 /mlで本剤が0.39 μ g/mlから6.25 μ g/mlに14株が分布するのに対し、CEZは全株12.5 μ g/ml以上に分布した。*Serratia marcescens* 100株では、 10^8 /mlで両剤間に差はなかったが、 10^9 /mlでは本剤において100株中47株が3.12 μ g/mlから50 μ g/mlに分布するのに対し、CEZは全株100 μ g/ml以上の耐性を示した。*Enterobacter* 22株、*Pseudomonas aeruginosa* 18株においては両剤とも大部分100 μ g/ml以上に分布し、両菌とも両剤間に差は認めなかった。

3. 臨床成績

複雑な尿路感染症患者30例に本剤を1日1gから4gを点滴、静注、筋注にて1日2回に分割し、3日から5日間連日投与した。30例中著効8例、有効10例、無効12例で有効率60%であった。

4. 細菌学的効果

分離菌38株中消失30株、存続8株、投与後出現11株で消失率79%であった。

5. 副作用

30例中2例にGOT, GPTの軽度上昇, 1例にAl-pの軽度上昇を認めたが、投与終了後正常化した。その他の自覚症状については特記すべきものは認めなかった。

文 献

- 1) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, CS-1170: 7 β -[[(cyanomethyl) thio] acetamido] -7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics 29: 554-558, 1976
- 2) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 α -substituted cephalosporins. V Novel oxydation procedure for syntheses of 7 α -methoxycephalosporins and 6 α -methoxypenicillins. J. Antibiotics 29: 969-972, 1976
- 3) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-1170 FOR URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI HINENO, KINYA YAMAGUCHI, NOBORU ITOH

TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director : Prof. J. ISHIGAMI)

1) Blood concentration

Healthy adults were given CS-1170 at a dose of 1 g by drip infusion or intravenously. Peak serum CS-1170 level of 83.6 μ g/ml appeared 30 minutes after intravenous injection and the peak level was 31.8 μ g/ml after drip infusion.

2) Urinary excretion

Eight-hour urinary recovery was about 75% in all cases.

3) Antibacterial activity

The MIC values of CS-1170 against *E. coli* (71 strains), *Klebsiella pneumoniae* (19 strains), *Serratia marcescens* (100 strains), *Enterobacter* (22 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (18 strains) were compared with those of cefazolin (CEZ).

The MIC of CS-1170 against *E. coli* ranged from 0.2 to 100 μ g/ml, and similar to those of CEZ.

The MIC of CS-1170 against *Klebsiella pneumoniae* mostly ranged from 0.39 to 6.25 μ g/ml, while those of CEZ ranged over 12.5 μ g/ml in all strains.

The MIC of CS-1170 against *Serratia marcescens* ranged from 3.12 to 50 μ g/ml in 47 strains, but those of CEZ ranged over 100 μ g/ml in all strains.

The MIC of CS-1170 against *Enterobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* generally ranged over 100 μ g/ml, similar to those of CEZ.

4) Clinical trials

Of 30 cases of urinary tract infections treated with CS-1170, excellent responses were observed in 8 cases, good in 10 cases, and poor in 12 cases.

The effective rate was 60%.

5) Side effects

No side effect was observed except for slight elevation of GOT and GPT in 2 cases.