

複雑性尿路感染症に対する CS-1170 の臨床的検討

前原 進・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 仁平寛巳)

中津 博・福重 満

県立広島病院泌尿器科

(部長: 福重 満)

鵜飼麟三・松木 暁・平山多秋

国立呉病院泌尿器科

(部長: 平山多秋)

CS-1170 はcephamycin 系に属する新抗生物質であり、グラム陽性およびグラム陰性菌に有効であるとされ、とくに β -ラクタメース産生菌に対してすぐれた抗菌力を有する¹⁾といわれている。今回 CS-1170 を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得て、臨床効果とともにその尿中濃度および MIC について検討したのでこれらの成績を報告する。

I. 対象および方法

対象は広島大学医学部附属病院、県立広島病院および国立呉病院の泌尿器科入院患者で尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症(慢性膀胱炎12例、慢性腎盂腎炎3例)の15名である。年齢は20歳から82歳にまたがり、男11名、女4名である(Table 1)。尿道にカテーテルを留置した状態で薬剤投与をうけた例はない。投与方法は、12例には1回0.5gを250mlの生理食塩水に溶解して2時間での点滴静注、1日2回、5日間、計5gを投与した。3例には1回0.5gの筋注で、1日2回、7日間、計7gを投与した。CS-1170 投与前後に検尿および尿細菌培養により、尿中白血球数、尿中細菌の同定、細菌数測定などの検査を行なった。なお、尿細菌培養は男性は中間尿、女性はカテーテル尿を用いた。そのほかにCS-1170 投与前後において、末梢血液検査(赤血球、白血球)、肝機能検査(GOT, GPT)、腎機能検査(BUN、血清クレアチニン)を実施した。

この症例中クレアチンクリアランスが80ml/min以上(腎機能正常例)の4例について第1日目の午前9時にCS-1170 0.5gを250mlの生理食塩水に溶解し、2時間かけて点滴静注し、点滴開始後6時間にわたり2時間ごとに尿を採取しCS-1170の尿中濃度を測定した。CS-1170の尿中濃度は、*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌とする薄層カップ法で測定し、検量線の作成には

CS-1170 を pH7.0 の1/15M リン酸緩衝液を用いて各濃度の標準溶液を調製し使用した。

CS-1170 および CEZ に対する MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に従った。

II. 効果判定

臨床効果の総合判定はCS-1170 投与前後の膿尿と細菌尿との推移により、UTI研究会の薬効評価における慢性症の検討基準²⁾により判定した。すなわち細菌尿の陰性化、膿尿の正常化がともに認められた場合を著効、細菌尿の陰性化、減少(10^3 /ml 以下)または菌交代が認められるが膿尿が正常化あるいは改善している場合を有効、他を無効とし、著効と有効をあわせて有効率を算出した(Table 2)。

III. 研究成績

1. 尿中白血球の推移

CS-1170 投与後尿中白血球の正常化がみられたものは3例(20%)、改善2例(13%)、不変10例(67%)であった。このうち *Pseudomonas* 感染例2例、*Enterobacter* 2例のうち1例は不変に含まれているので、それを除外すると、正常化ないし改善が43%となる。

2. 尿中細菌の推移

CS-1170 投与によって尿中細菌が陰性化したのは9例(60%)、変化のみられないものは4例(27%)であった。菌交代は2例にみられ、*Streptococcus faecalis* から *Pseudomonas*、*Klebsiella* から *Enterobacter* に交代していた。投与前の尿培養によって分離された菌は17株であった。そのうちCS-1170 投与により *E. coli* 4株、*Klebsiella* 3株、*Streptococcus faecalis* 3株および *Proteus* 1株のすべてが消失し、*Pseudomonas* 2株と *Serratia*、*Enterobacter* 2株のうち各1株は不変であった。

Table 1 Cases treated by CS-1170

Case No.	Age	Sex	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotics	Total dose (g X day)	Administration	Diagnosis	Pre-treatment		Post-treatment		Clinical effect
								Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml	
1	66	M	BPH	RSM	7 (1 X 7)	i. m.	Postoperative lower UTI	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁴		0	Excellent
								<i>E. coli</i>	>10 ⁵		0	
								<i>Proteus</i>	>10 ⁴		0	
2	59	M	Renal pelvic carcinoma	NA	5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	Poor
3	82	M	Prostatic carcinoma	CEX	5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Serratia</i>	>10 ⁵		0	Good
4	81	F	Bladder carcinoma		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵		0	Good
5	53	M	Prostatic carcinoma	CEX	7 (1 X 7)	i. m.	"	<i>Streptococcus faecalis</i>	>10 ⁵	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵	Poor
6	46	M	Ureteral stone		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Streptococcus faecalis</i>	>10 ⁴		0	Excellent
7	56	F	Bladder carcinoma		7 (1 X 7)	i. m.	"	<i>E. coli</i>	>10 ⁴		0	Good
8	62	M	Ureteral stone		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵	Poor
9	64	M	BPH		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>E. coli</i>	>10 ⁴		0	Good
10	20	M	Bladder carcinoma		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁶	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁶	Poor
11	68	F	Bladder carcinoma		5 (1 X 5)	d. i.	"	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁶	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁶	Poor
12	51	M	Neurogenic vesical dysfunction		5 (1 X 5)	d. i.	Chronic complicated UTI	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁵	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁵	Poor
13	81	M	BPH	ABPC	5 (1 X 5)	d. i.	Postoperative lower UTI	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁴		0	Good
14	64	F	Urethral carcinoma		5 (1 X 5)	d. i.	Chronic complicated UTI	<i>E. coli</i>	>10 ⁷		0	Good
15	49	M	Renal stone		5 (1 X 5)	d. i.	Chronic complicated UTI	<i>Streptococcus faecalis</i>	>10 ⁴		0	Excellent

3. 総合効果判定

前記判定基準にもとづいて臨床効果を判定すると、著効3例、有効6例、無効6例であり、著効と有効あわせて60%の有効率を得た。投与前の尿中細菌が*Pseudomonas*, *Enterobacter*であった4例を除外すると、著効3例、有効5例、無効3例であり、有効率は73%となった。

4. 尿中濃度およびMIC

腎機能の正常な4例について平均尿中濃度をみると、CS-1170投与後4時間までは1000 μ g/ml以上を示し、4~6時間が300 μ g/ml、また6時間までの排泄量は投与量の69%であった (Fig. 1)。

尿中分離菌のMICについてみると、CS-1170, CEZともに*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*の全株と*Klebsiella*の1株は400 μ g/ml以上の高値を示したが、他はいずれも3.12 μ g/ml以下であった。個々の菌株での

Fig. 1 Urinary excretion

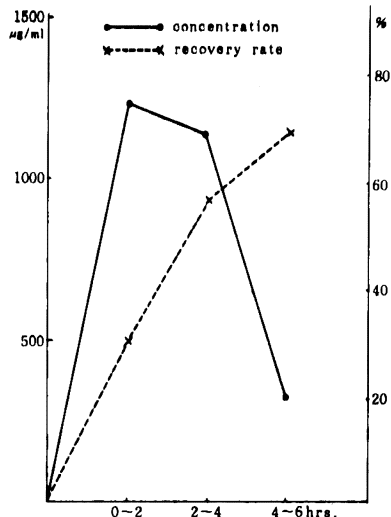


Table 2 Overall clinical efficacy

☒ Excellent

☐ Good

☐ Poor

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	3	2	4	9 / 15 (60%)
Suppressed	0	0	0	0 / 15 (0%)
Replaced	0	0	2	2 / 15 (13%)
Unchanged	0	0	4	4 / 15 (27%)
Efficacy on Pyuria	3 / 15 (20%)	2 / 15 (13%)	10 / 15 (67%)	Overall clinical efficacy 9 / 15 (60%)

Table 3 MIC of CS-1170

Organism	No. of strains	Drugs	MIC (μ g/ml)					
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	>400
<i>E. coli</i>	4	CS-1170	2		2			
		CEZ	1	1		2		
<i>Klebsiella</i>	3	CS-1170		2				1
		CEZ		1	1			1
<i>Proteus</i>	1	CS-1170			1			
		CEZ					1	
<i>Serratia</i>	2	CS-1170						2
		CEZ						2
<i>Streptococcus</i>	3	CS-1170		1	2			
		CEZ		1	1	1		
<i>Pseudomonas</i>	2	CS-1170						2
		CEZ						2
<i>Enterobacter</i>	2	CS-1170						2
		CEZ						2

CS-1170 と CEZ の MIC を比較すると、CS-1170 がやや低値を示す傾向を認めた (Table 3)。

5. 副作用

投与前後の末梢血液検査の比較において、CS-1170 の副作用によるものと思われる変化は認められなかった。肝機能検査、腎機能検査においても同様に変化は認められなかった (Fig. 2)。また全症例において副作用と思われる全身症状およびアレルギー症状は認められなかった。

IV. 考 按

慢性複雑性尿路感染症は種々の薬剤に耐性を示すグラム陰性桿菌が主体をなしており、しかも混合感染という形で治療に抵抗を示す。われわれの症例においても、分離された起炎菌もグラム陰性桿菌が大半を占めていた。臨床効果をみると *Pseudomonas*, *Enterobacter* は無効との結果を得たが、他の菌株においては、ほぼ満足すべき成績を得ている。すなわち *Pseudomonas*, *Entero-*

bacter を除いた11例の有効率は73%となり、全国平均¹⁾とはほぼ同値である。

尿路感染症の治療に影響をおよぼす因子として、抗菌剤の尿中濃度や起炎菌の MIC も大きな要因である。CS-1170 の尿中濃度は CEZ 0.5 g を同様に投与した成績²⁾と類似した結果を得ることができ、これより尿中排泄量も CS-1170 は CEZ と同様の経過をとるものと推察される。一方、MIC について CS-1170 と CEZ を比較してみると *Pseudomonas*, *Enterobacter* は両者に対しほとんど感受性がないと思われるが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus* は CEZ よりも CS-1170 の方にやや感受性が高い傾向にあると思われる。

以上より CS-1170 は、複雑性尿路感染症に対しての治療効果に十分期待が持てる薬剤といえよう。

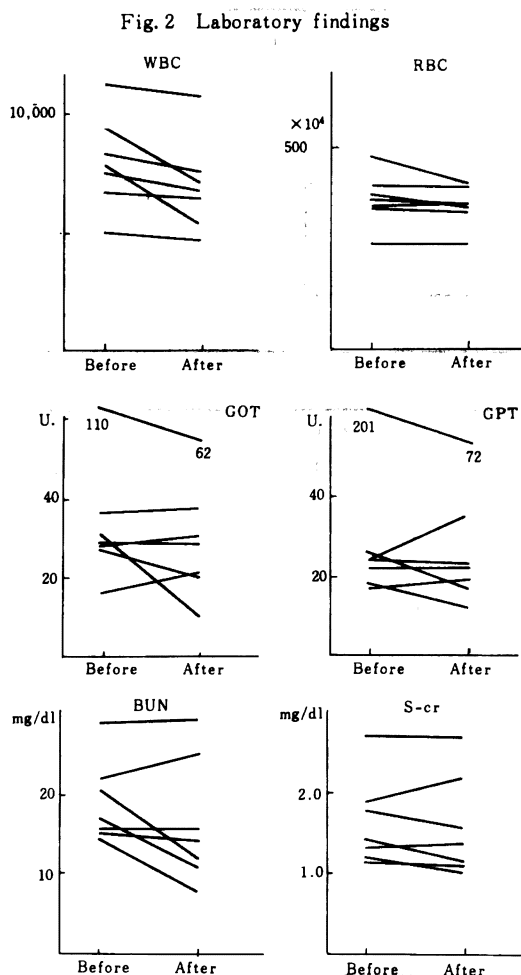
副作用については、末梢血液検査、肝機能検査、腎機能検査所見に異常を認めなかったが、今後投与量の増大、投与日数の延長に際しては十分な観察を要することはもちろんのことである。

結 語

- 1) 複雑性尿路感染症15例に CS-1170 5~7 g を点滴静注もしくは筋肉内注射で投与した。
- 2) 有効率は60%であった。
- 3) 尿中濃度および排泄量は CEZ のそれとほぼ同じと考えられる。また MIC は、CEZ よりやや低値を示す傾向にあった。
- 4) CS-1170 投与によると思われる副作用は認められなかった。

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) UTI 研究会 第25回日本化学療法学会総会 1977, 岐阜
- 3) VÖMEL, W. & R. HOFFMAN, Basis for the evaluation of the chemotherapeutical effect of cefazolin in man. *Infection* 2: 30~37, 1974



FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CS-1170 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SUSUMU MAEHARA and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

HIROSHI NAKATSU and MITSURU FUKUSHIGE

Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital

(Chief : Dr. MITSURU FUKUSHIGE)

RINZO UKAI, AKIRA MATSUKI and MASAOKI HIRAYAMA

Urological Clinic, Kure National Hospital

(Chief : Dr. MASAOKI HIRAYAMA)

Fifteen patients of complicated urinary tract infection were given CS-1170 at a daily dose of 1.0 g for 5 days, and the following results were obtained.

- 1) CS-1170 showed the clinical effect as excellent in 3 of 15 cases (20%) , good in 6 (40%) , the effective cases being 9 (60%) .
- 2) MIC of CS-1170 demonstrated to be more sensitive than that of cefazolin (CEZ) .
- 3) Any noticeable adverse reaction was not observed with CS-1170.