

泌尿器科領域における CS-1170 の使用経験

三好信行・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

はじめに

近年数々の抗生剤が開発され治療面で多くの貢献をなしてきたが、ここ数年来、化学療法剤、とくに新抗生剤の開発はめざましいものがある。1960年中頃以降、広域スペクトルの合成ペニシリン剤、セファロsporin剤の使用量が増加するとともに、これらの薬剤に対して自然耐性であるか、もしくは耐性を獲得しやすい性質をもった菌が生き残った結果として、グラム陰性桿菌感染症が増加し、ひろく注目されるようになった。最近の当科入院患者の尿路感染分離菌にても、グラム陰性桿菌群は82.1%を占めている。近年 R 因子の感染によるセファロsporin耐性菌が増加しており、したがって現在有効性を保っているセファロsporin系薬剤に対しても β -lactamase 産生菌が増加しており、 β -lactamase 抵抗性を示す薬剤の開発が望まれるのである。

今回、新しく開発された cephamycin 系物質を化学的に修飾して得られた抗生物質で、 β -lactamase に対する抵抗性が強く、耐性大腸菌を含む β -lactamase 産生菌に対して強い抗菌力を持ち、グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有する。さらに従来のセファロsporin系およびペニシリン系抗生物質が無効な indole (+) *Proteus*, *Serratia* などにも強い抗菌力を有し、一般毒性もきわめて弱く、さらに筋注、静注により高い血中濃度が得られ、代謝されずに活性型のまま尿中にすみやかに排泄されることが報告されている。

このたび、私どもは、CS-1170の提供をうけ、複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

I. 臨床実験成績

1. 投与対象

当科入院患者を対象とし、23歳から77歳までのなんらかの基礎疾患を有する尿路感染症患者20名(男子8名、女子12名)にCS-1170の投与を行った。疾患の内訳は、Table 1に示すように、慢性膀胱炎15例、慢性腎盂腎炎5例であり、さらに基礎疾患の内訳は、膀胱腫瘍9例、尿路結石3例、前立腺肥大症2例、尿管結石術後1例、尿管狭窄1例、神経因性膀胱1例、膀胱結石1例、膀胱結

石兼膀胱腫瘍1例、尿道狭窄1例である。またカテーテル留置症例は8例である。

2. 効果判定基準 (UTI 研究会判定基準)

1) 自覚症状

(1) 頻尿

- ++: 昼夜間ともきわめて頻回に排尿せざるを得ないもの
- +: 正常よりも排尿回数を覚えるが(++)ほどではないもの
- : 特に排尿回数を自覚しないもの

(2) 排尿痛

- ++: 排尿時に耐えがたき痛みを訴えるもの
- +: 排尿時に耐えがたき痛みを覚えるが(++)ほどではないもの
- : 排尿時になんらの痛みを自覚しないもの

(3) 発熱

当日の最高体温を測定した。

2) 尿中白血球数

遠沈を行いその沈渣を400倍で検鏡し、5視野を平均し1視野について実数を測定した。

- 卍: 白血球数が視野の1/2以上を占めるもの
- ++: 30個以上で視野の1/2未満
- +: 29~10個
- ±: 9~5個
- : 4個以下

3) 尿中細菌数

沈査塗抹の上、固定染色し油浸1000倍で検鏡し5視野を平均し、1視野につき実数を測定した。

細菌数

- 陰性化: 判定時尿培養で原因菌陰性または交代菌 10^4 未満
- 減少: 原因菌が判定時 10^2 以下、交代菌があっても 10^4 未満
- 菌交代: 原因菌が陰性あるいは 10^2 以下でかつ交代菌 10^4 以上
- 不変: 原因菌が交代菌のいかににかかわらず 10^4 以下にならない場合

Table 1. Therapeutic results with CS-1170 in complicated urinary tract infection

No.	Name	Sex	Age	Diagnostic name	Causative bacteria	Administration daily dose (g)	Method duration (day)	Indwelling catheter	Bacteria after CS-1170 administration	Side effect	Effect
1	K.Y	♂	30	Chronic pyelonephritis, postoperation of lt. ureterolithotomy	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
2	T.S	♀	47	Chronic cystitis with bladder stone and vesicovaginal fistula	<i>Staph. aureus</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	Effective
3	Y.O	♂	72	Chronic cystitis with prostatomegaly	<i>Er. herbicola</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
4	H.S	♀	70	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>Er. herbicola</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Er. herbicola</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
5	H.I	♂	77	Chronic cystitis with neurogenic bladder	<i>Serratia liquefaciens</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Ps. cepacia</i>	(-)	Effective
6	K.O	♂	23	Chronic cystitis with urethral stenosis	<i>Ent. cloacae</i> <i>Ps. maltophilia</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Ps. maltophilia</i>	(-)	Ineffective
7	K.N	♀	69	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>E. coli</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
8	K.I	♂	70	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>Staph. aureus</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
9	T.U	♀	45	Chronic pyelonephritis with rt. ureter stone	<i>E. coli</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
10	M.K	♀	27	Chronic pyelonephritis with lt. ureter stone	<i>Er. herbicola</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
11	R.N	♀	69	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>Staph. aureus</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
12	T.H	♀	37	Chronic cystitis with bladder stone	<i>E. coli</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>E. coli</i>	(-)	Effective
13	K.O	♀	51	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>P. mirabilis</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
14	T.H	♂	73	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>Serratia marcescens</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
15	Y.S	♂	29	Chronic pyelonephritis with bilateral ureter stenosis	<i>P. rettgeri</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Ps. cepacia</i>	(-)	Effective
16	K.F	♀	49	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>E. coli</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
17	T.K	♀	43	Chronic pyelonephritis with lt. ureter stone	<i>Klebsiella</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	Ineffective
18	F.I	♀	70	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>Serratia marcescens</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	negative	(-)	Remarkably effective
19	S.I	♂	45	Chronic cystitis with prostatomegaly	<i>Klebsiella</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(+)	<i>Ps. cepacia</i>	(-)	Ineffective
20	Y.H	♀	56	Chronic cystitis with bladder tumor	<i>E. coli</i>	0.5 X 2 (One shot)	5	(-)	<i>Ps. cepacia</i>	(-)	Effective

以上の基準で自覚症状、尿所見、尿中細菌数の全項目がすべて正常化したものを著効、いずれか1つ以上の項目が改善あるいは正常化したものを有効、上記3項目が不変あるいは増悪したものを無効と判定した。

3. 投与方法

1回0.5gを注射用蒸留水5mlに溶解し1日2回(朝、夕)one shotにて3~5分かけ静注し、5日間連続投与、計5g投与した。

4. 臨床成績

対象症例は20例ですべてなんらかの基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症で、その使用成績はTable 1に示すように、その臨床効果は著効7例、有効5例、無効8例であり、有効率は60%であった。得られた尿中分離菌はTable 1のとおりで、グラム陰性桿菌単独検出13例(*E. coli* 5株、*Proteus* 2株、*Klebsiella* 2株、*Eruwinia herbicola* 2株、*Serratia* 2株)、グラム陽性球菌単独検出3例(*Staphylococcus aureus* 3株)、グラム陰性桿菌混合感染3例(*Eruwinia herbicola*と*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Serratia marcescens*と*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Enterobacter cloacae*と*Pseudomonas maltophilia* 1例)、グラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の混合感染1例(*Pseudomonas aeruginosa*と*E. coli*)であり、20症例より24株が同定され、グラム陰性桿菌株は87.5%を占めている。CS-1170の菌別有効率をみると、Table 2にみられるように、グラム陽性球菌に対しては100%の有効率を示すが、グラム陰性菌に対しては21株中16例に有効で、有効率は75.7%であった。菌株数は少数であるが*Serratia*、*Klebsiella*、*Proteus*には著効を示したが、*Pseudomonas*には4株とも無効であった。

カテーテル留置症例は8例であるが、有効3例、無効5例であり、カテーテル留置症例の化学療法は困難なこ

Table 2. Therapeutic results with CS-1170 classified by causative bacteria

Causative bacteria	Case	Remarkably effective	Effective	Ineffective
<i>Staph. aureus</i>	3	1	1	1
<i>E. coli</i>	5	2	2	1
<i>Serratia</i>	2	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	0
<i>P. rettgeri</i>	1	0	1	0
<i>Klebsiella</i>	2	0	0	2
<i>Er. herbicola</i>	2	2	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	0	0	1
<i>Serratia</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	0	0	1
<i>Er. herbicola</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	0	0	1
<i>Ent. cloacae</i> + <i>Ps. maltophilia</i>	1	0	0	1
Total	20	7	5	8

とを考えさせられる。

CS-1170の有効率が60%とやや低いように思われるが、複雑性尿路感染症の治療の困難なことを考えると、他の抗生剤と比較し、決して劣る成績とは思われない。

II. 副作用

本剤投与による注射痛、アレルギー反応、胃腸障害などの副作用はほとんどみられなかったが、症例2において、第1日目に1回のみ軽度の悪心を認めた。本剤使用前後の血液所見(RBC, WBC, Hb)、肝機能(GOT, GPT, AL-P)、腎機能(BUN, Creatinine, Electrolyte)について検索した成績はTable 3に示すとおりで、全く使用前後に異常所見は認めなかった。なお症例6は、本剤投与2ヵ月前に肝炎の治療した症例であるが、CS-1170投与でなんら異常所見は認めていない。

III. 考 察

基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症の原因菌として、グラム陰性桿菌(GNR)が注目されてきた。なかでも最近在来の抗生物質では難治である*Serratia*, indole(+) *Proteus*による感染症は高い罹患率を示している。aminoglycoside系抗生物質のGentamicin, Tobramycin, Dibekacinが登場してきたが、これらの薬剤は、腎毒性、聴器毒性等よりかなりその使用には制限をよぎなくされている。

CS-1170はグラム陰性菌および陽性菌に対して優れた抗菌力を有し、さらに従来セファロsporin系およびペニシリン系抗生物質が無効な*Serratia*, indole(+) *Proteus*などにも強い抗菌力を有し、動物実験においても一般毒性がきわめて弱く、腎毒性もCETなみに弱いことが確認された¹²⁾。また、本剤は臨床的には、第25回日本化学療法学会西日本支部総会(1977)において、新薬シンポジウムにとりあげられ²⁾、慢性複雑性尿路感染症に対し、UTI基準で148例中著効21例、有効69例、無効58例で有効率は60.8%であり、菌種別の消失率では、*E. coli* 43株中38株(88.4%)、*Klebsiella* 23株中19株(82.6%)、*Serratia* 47株中35株(74.5%)、*Proteus* 41株中37株(90.2%)であった。

副作用では全科708例中発現例数13例で発現率は1.8%と低率であり、重篤なアレルギー症状などの報告はなかった。

これらの成績は、基礎に裏付けされた形で臨床的に反映されたものと思われる。私たちの成績では、慢性複雑性尿路感染症20例に対し、UTI基準で著効7例、有効5例、無効8例で有効率は60%と、有効率の点で全国集計とほぼ一致していた。また菌種からみると*Serratia*、*Proteus*の単独感染4例に対する臨床効果は100%であり、注目に値するものと思われた(Table 2)。副作用面

Table 3. Movements of blood findings, hepatic function, renal function and electrolyte

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Hb %g/dl	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	K.Y	450	12,000	16.0	22	18	7.9	12.1	0.7	140	4.4	99
		440	7,500	14.2	24	16	8.9	15.8	0.8	144	4.2	104
2	T.S	414	7,300	13.5	13	7	7.3	21.7	1.1	141	4.3	107
		420	5,600	13.6	16	12	7.1	20.2	0.9	137	4.2	106
3	Y.O	439	6,400	14.2	22	16	7.9	14.2	1.0	142	4.5	102
		430	6,000	14.1	18	19	8.2	12.1	1.1	140	4.3	98
4	H.S	298	13,500	8.9	16	25	11.6	19.0	0.9	142	4.3	110
		372	9,800	11.5	20	22	8.8	16.2	0.8	139	4.5	99
5	H.I	428	8,500	13.8	18	12	7.5	15.1	1.4	140	4.3	101
		420	6,000	13.5	12	14	7.4	13.2	1.1	142	4.3	98
6	K.O	520	8,800	14.7	44	57	15.1	18.2	0.9	144	4.1	104
		515	6,500	14.8	39	40	14.0	16.3	0.8	141	4.1	102
7	K.N	426	7,500	13.0	20	14	9.2	19.1	1.0	142	4.0	108
		345	6,500	11.8	25	12	9.1	29.1	1.3	140	4.5	100
8	K.I	428	7,500	13.9	13	11	7.7	31.8	1.2	140	4.5	104
		398	5,300	12.4	19	21	10.9	20.3	0.9	143	4.2	104
9	T.U	430	7,800	13.4	11	9	6.0	13.7	0.8	140	4.1	103
		467	5,000	14.8	16	6	6.4	10.2	0.7	138	4.2	107
10	M.K	383	6,200	12.2	9	6	6.2	20.3	0.8	140	3.9	103
		378	6,000	12.1	14	10	6.8	17.8	0.9	138	3.8	104
11	R.N	385	7,200	13.1	20	9	9.0	14.6	0.9	138	3.6	107
		375	5,200	13.0	18	20	9.8	15.0	0.8	136	3.9	104
12	T.H	391	10,500	12.0	16	10	6.8	16.3	1.2	137	4.6	108
		400	8,100	12.9	12	13	6.7	18.7	1.1	135	4.4	105
13	K.O	374	7,300	12.2	15	9	8.9	16.5	1.2	142	4.2	109
		382	5,500	12.9	32	25	9.7	14.6	0.9	138	4.5	107
14	T.H	490	6,500	16.0	19	18	6.7	22.1	1.5	142	4.6	105
		461	6,000	15.2	15	18	6.8	23.4	1.4	139	3.7	99
15	Y.S	498	12,000	14.9	27	9	6.3	28.1	2.8	137	4.2	109
		480	8,900	14.7	10	4	8.2	31.1	2.1	140	4.9	107
16	K.F	297	6,800	8.6	24	20	10.0	10.6	0.6	139	3.1	103
		330	6,200	10.4	22	19	10.8	20.0	0.9	142	3.5	102
17	T.K	390	6,200	11.3	20	6	13.1	12.1	0.6	138	4.1	103
		385	6,100	11.6	23	11	15.4	10.9	0.7	140	4.2	104
18	F.I	411	4,900	13.4	18	12	12.2	19.5	1.0	143	4.1	106
		401	5,200	13.1	19	8	11.9	22.2	0.9	145	4.2	103
19	S.I	468	7,500	15.0	16	10	10.6	13.7	0.6	141	3.8	102
		461	6,700	14.9	23	20	11.5	12.0	0.8	141	4.2	99
20	Y.H	440	7,700	13.2	16	16	11.0	16.9	0.9	144	4.3	108
		432	4,900	14.0	15	7	10.0	19.1	1.2	144	4.1	106

(Upper tier : Before treatment, Lower tier : After treatment)

では1例に軽度の悪心を認めただけであった。

以上の点より、グラム陰性桿菌(GNR)に対する強力な抗菌活性、とりわけ *Serratia*, indole(+) *Proteus* に対する作用、安全性を考慮すると、CS-1170の今後の泌尿器科領域への応用が期待される。

IV. 結 語

- 1) なんらかの基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症患者20例を対象とし、1日1g(朝、夕、おのおの0.5g one shot i.v.)を5日間連続投与し、著効7例、有効5例、無効8例であり、有効率は60%であった。

- 2) 分離菌24株のうち, *E. coli* 6株, *Serratia* 3株, *Klebsiella* 2株, *Proteus* 2株, *Staphylococcus aureus* 3株には100%の有効率を示すも, *Pseudomonas* 4株には全く無効であった。
- 3) 副作用として, 1例に軽度悪心を認めたが, 血液所見, 肝機能, 腎機能において全く異常を認めなかった。

文 献

- 1) CS-1170概要 三共株式会社, 1976
- 2) 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
- 3) 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-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol 5-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid. *J. Antibiotics* 29 : 554~558, 1976

CLINICAL EXPERIENCE WITH CS-1170 IN THE FIELD OF UROLOGY

NOBUYUKI MIYOSHI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Faculty of Medicine Kurume University

(Director : Prof. KOSAKU ETO)

1. Twenty cases of complicated urinary tract infections with some basic diseases were treated with CS-1170 at the dose of 1 g/day (0.5 g one shot i.v. in morning and evening) for 5 consecutive days. The result was that excellent response in 7 cases, good response in 5 cases and no response in 8 cases. The effective rate was 60%.
2. CS-1170 was 100% effective against 20 strains of clinical isolates including 6 strains of *E. coli*, 3 strains of *Serratia*, 2 strains of *Klebsiella*, 2 strains of *Proteus* and 3 strains of *Staphylococcus aureus*, however, the drug was totally ineffective against 4 strains of clinically isolated *Pseudomonas*.
3. Other than a minor side effect of slight nausea in one case, no abnormality was observed in hemogram or in hepatic and renal functions.