

産婦人科領域における CS-1170 の基礎的・臨床的検討

高瀬 善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

まえがき

グラム陰性桿菌による感染症が増加し、R因子によるセファロsporin耐性菌が検出され、近年になって、これら耐性菌の増加とともに、耐性菌感染症の治療も大きな問題となってきていることが指摘されている。

今回、 β -lactamase 抵抗性を持つ薬剤として、三共薬が開発した新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 を検討する機会を得たので、基礎、臨床における試験結果を以下報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

当教室で保存している産婦人科感染症病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 50株, *E.coli* 50株, *Klebsiella* 50株, *Proteus mirabilis* 39株, *Proteus vulgaris* 21株, *Serratia* 50株に対し、Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), T-1220などを対照として、CS-1170による最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した (pH7.0, Heart Infusion 培地, 接種菌量 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml)。

まず *Staphylococcus aureus* に対しては菌数 10^8 接種では、Table 1 に示すように CEZ が $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC で $0.78 \mu\text{g/ml}$ にその peak があり、CER が $\leq 0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC で $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ にその peak があった。また T-1220 では MIC が $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak が $25 \mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ にあった。これらに比べ、CS-1170 は、 $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であるが MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に集中していた。すなわち、*Staphylococcus aureus* には、CS-1170 は CEZ, CER よ

りは劣るが、T-1220 よりは優れている (Table 1)。

グラム陰性桿菌では、まず *E.coli* の菌量 10^8 接種に対し CEZ が $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に peak があった。CER では $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $25 \mu\text{g/ml}$ に peak があった。

また、T-1220 では $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にあり、peak が $100 \mu\text{g/ml}$ であった。これらに比べ CS-1170 では $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、最も優れていた。菌量 10^6 接種では CEZ が $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にあったが、peak が2管よくなって $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

CER は MIC $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と菌量による変化はなく、peak も1管よくなって $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。T-1220 については $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と変わりなく、peak が $25 \mu\text{g/ml}$ である。CS-1170 の peak は変化がない。また *印は、*E.coli* NIHJ 株の MIC である (Table 2)。

次に *Klebsiella* についてみると 10^8 と 10^6 接種では、*E.coli* に比較して、接種菌量による差が強い。すなわち CS-1170 では 10^8 接種で $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたものが、 10^6 では $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ で peak も $3.13 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ と2管よくなっている。他剤においても同様であり、 10^8 接種と 10^6 接種では、明らかに MIC がよくなっている。たとえば T-1220 では 10^8 接種で50株中45株が $>100 \mu\text{g/ml}$ であったものが 10^6 では10株のみが $>100 \mu\text{g/ml}$ であって、その peak も $>100 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ とよくなっている。*Klebsiella* に対しては、CS-1170 は他の3剤よりも優れた抗菌力である (Table 3)。

Table 1 Antibacterial activity to *Staphylococcus aureus* (50 strains) isolated from clinical materials*Staphylo. aureus* : 50 strainsInoculum size : 10^8 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|--------|-------|
| CS-1170 | | | 1 | 49 | | | | | | | | 50 |
| CEZ | | 10 | 31 | 6 | 3 | | | | | | | 50 |
| CER | 17 | 16 | 12 | 1 | 4 | | | | | | | 50 |
| T-1220 | | | | 4 | 2 | 3 | 8 | 14 | 7 | 2 | 10 | 50 |

Table 2 Antibacterial activity to *E. coli* (50 strains) isolated from clinical materials*E. coli*: 50 strainsInoculum size: 10⁸/ml

| | ≤0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | 2 | • 29 | 16 | | 1 | 1 | 1 | | | 50 |
| CEZ | | | | | 6 | 13 | 27 | 2 | 1 | | 1 | 50 |
| CER | | | | | | • 8 | 11 | 13 | 10 | 2 | 6 | 50 |
| T-1220 | | | | | 5 | • 7 | 6 | 7 | | 4 | 21 | 50 |

**E. coli* NIHJ*E. coli*: 50 strainsInoculum size: 10⁸/ml

| | ≤0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | 18 | • 22 | 6 | 4 | | | | | | 50 |
| CEZ | | | | • 14 | 30 | 4 | 1 | | | | 1 | 50 |
| CER | | | | | • 13 | 12 | 21 | 2 | 1 | | 1 | 50 |
| T-1220 | | | | | • 10 | 7 | 4 | 11 | 10 | 7 | 1 | 50 |

**E. coli* NIHJTable 3 Antibacterial activity to *Klebsiella* (50 strains) isolated from clinical materials*Klebsiella*: 50 strainsInoculum size: 10⁸/ml

| | ≤0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | 13 | 19 | 6 | 5 | 2 | | 3 | 2 | 50 |
| CEZ | | | | 1 | 10 | 6 | 9 | 3 | 6 | 10 | 5 | 50 |
| CER | | | | | 1 | 3 | 18 | 3 | 3 | 2 | 20 | 50 |
| T-1220 | | | | | | | | 1 | 1 | 3 | 45 | 50 |

Klebsiella: 50 strainsInoculum size: 10⁸/ml

| | ≤0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | 21 | 17 | 6 | 1 | 3 | | | | 2 | 50 |
| CEZ | | | | 16 | 14 | 8 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 50 |
| CER | | | | | 10 | 14 | 3 | 5 | 12 | 4 | 2 | 50 |
| T-1220 | | | | | 8 | 15 | 5 | 3 | 1 | 8 | 10 | 50 |

次に Table 4 に示すように、*Proteus mirabilis* においても、菌量による変化が認められ、CS-1170 においては、10⁸ 接種の場合、39 株中 25 株が 6.25~12.5 μg/ml であったものが 10⁶ 接種では 1.56~3.13 μg/ml に 26 株が集中している。他剤との比較で、CEZ、CER よりは優れているが、T-1220 よりは明らかに劣っている。

Proteus vulgaris (Table 5) では接種菌量の 10⁸ から 10⁶ で明らかな差が認められ、CS-1170 では、10⁸ で 6.25~100 μg/ml に分布し、peak が 6.25 μg/ml にあったものが、10⁶ では 1.56~6.25 μg/ml の間に分布し、peak は 3.13 μg/ml と明らかによくなっている。

CEZ、CER では 10⁸ で 21 株中全てが >100 μg/ml にあ

て、10⁶ でも大きな変化はないが、T-1220 では 0.39~>100 μg/ml と分散する傾向にあった。

Serratia (Table 6) に対しては CEZ、CER では 50 株中全株が接種菌量 10⁸、10⁶ とともにすべて >100 μg/ml であったが、T-1220 は 10⁸ では 3.13~>100 μg/ml に分布し、peak が >100 μg/ml であったものが、10⁶ 接種では 0.78~>100 μg/ml と広く分布し、3.13 μg/ml に peak があった。これらに比べ CS-1170 は 10⁸ 接種で 12.5~>100 μg/ml に分布し 50 μg/ml に peak があったものが 10⁶ では 6.25~>100 μg/ml に分布し、peak は 12.5 μg/ml とよくなっている。

他剤との比較では、CS-1170 は T-1220 よりは、やや劣

Table 4 Antibacterial activity to *Proteus mirabilis* (39 strains) isolated from clinical materials*Proteus mirabilis*: 39 strainsInoculum size: 10^8 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | 2 | 4 | 12 | 13 | 2 | 1 | 1 | 4 | 39 |
| CEZ | | | | | | 10 | 13 | 10 | | 1 | 5 | 39 |
| CER | | | | | | | 22 | 11 | 1 | | 5 | 39 |
| T-1220 | | 6 | 14 | 8 | 7 | 1 | 2 | | | | 1 | 39 |

Proteus mirabilis: 39 strainsInoculum size: 10^6 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | 11 | 15 | 8 | 1 | | | 1 | 3 | 39 |
| CEZ | | | | | 6 | 27 | 1 | | | 1 | 4 | 39 |
| CER | | | | | | 27 | 5 | 2 | | | 4 | 39 |
| T-1220 | | 12 | 19 | 3 | 3 | 2 | | | | | | 39 |

Table 5 Antibacterial activity to *Proteus vulgaris* (21 strains) isolated from clinical materials*Proteus vulgaris*: 21 strainsInoculum size: 10^8 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | | | 9 | 1 | 7 | 2 | 2 | | 21 |
| CEZ | | | | | | | | | | | 21 | 21 |
| CER | | | | | | | | | | | 21 | 21 |
| T-1220 | | | | | | | | | | | 21 | 21 |

Proteus vulgaris: 21 strainsInoculum size: 10^6 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | 4 | 12 | 5 | | | | | | 21 |
| CEZ | | | | | | | | | 1 | 2 | 18 | 21 |
| CER | | | | | | | | | | | 21 | 21 |
| T-1220 | | 2 | 4 | 2 | 5 | | 5 | | 1 | | 2 | 21 |

Table 6 Antibacterial activity to *Serratia* (50 strains) isolated from clinical materials*Serratia*: 50 strainsInoculum size: 10^8 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | | | | 1 | 15 | 16 | 5 | 13 | 50 |
| CEZ | | | | | | | | | | | 50 | 50 |
| CER | | | | | | | | | | | 50 | 50 |
| T-1220 | | | | | 3 | 10 | 8 | | 7 | 9 | 13 | 50 |

Serratia: 50 strainsInoculum size: 10^6 /ml

| | ≤ 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| CS-1170 | | | | | | 14 | 15 | 10 | 6 | 2 | 3 | 50 |
| CEZ | | | | | | | | | | | 50 | 50 |
| CER | | | | | | | | | | | 50 | 50 |
| T-1220 | | | 5 | 9 | 10 | 7 | 5 | 2 | 5 | 5 | 5 | 50 |

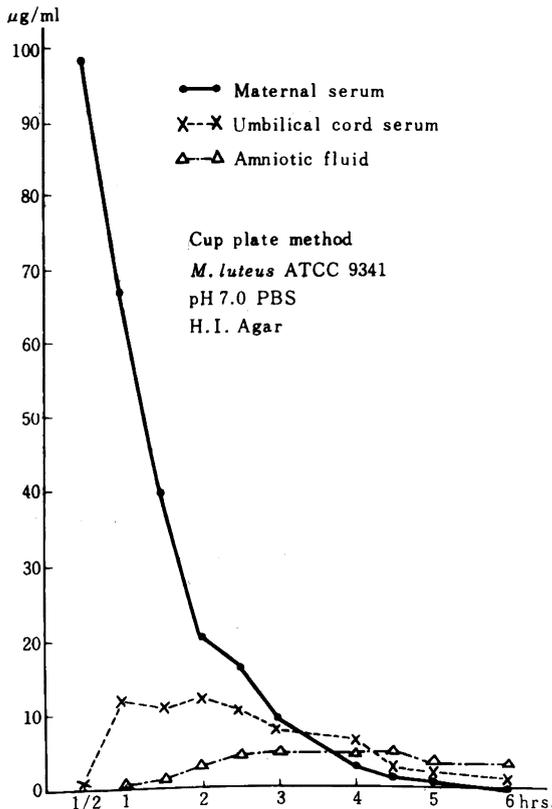
るが、CEZ、CERよりは優れている。

2. 胎盤通過性と母乳移行など

CS-1170の胎盤通過性を *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌として薄層カップ法により検討した。標準曲線は、pH7.0のP.B.S.を用いた。すなわち分娩前の母体にCS-1170 1gをone shot静注を行い、分娩時の母体血、臍帯血および羊水を採取し、母体血、臍帯血中および羊水中への移行濃度を測定するとともに、母体血を1つの標準として臍帯血、羊水中への移行率を測定した。

Table 7は1g one shot静注後30分～6時間までの19症例についての成績である。各時間での数値は個体差があつて、ばらつきがみられるので、類似時間帯において平均値を取り、グラフにしたものがFig. 1である。母体血清のpeakは、one shot i. v.後30分で98 μ g/mlであり、5時間では、ほとんどがtrace、6時間では測定不能である。しかし臍帯血清では、30分値は1.1 μ g/mlの移行がみられ、そのpeakは2時間値で12.25 μ g/mlの移行がみられる。

Fig. 1 Transference to maternal serum, umbilical cord and amniotic fluid after intravenous administration of CS-1170 1.0g



このようにしてみると母体血清のpeakと臍帯血のpeakの間には1時間30分のずれが認められ、peak値の割合をみると母体血清濃度の12.5%が、臍帯血清に移行している。羊水中移行をみると、30分から1時間ではほとんど移行がみられず、1時間30分より測定可能となり、3時間5分から3時間10分がpeakになる。そのpeak値は、2時間25分から4時間30分まで比較的平行線をたどり、6時間後では母体血清では0、臍帯血清では1.85 μ g/mlであるのにもかかわらず、羊水中には2.8 μ g/mlの移行がみられる。羊水中のpeak値は母体血清のpeak値の約4%である。すなわち母体血清の約4%が羊水に移行している。

この羊水中に2時間25分から4時間30分まで、約4 μ g/mlの濃度が持続移行していることは、*Staphylococcus*や、Gram(-)桿菌などの半数以上には有効濃度の移行と思われる。

また1例ではあるが、妊娠母体(11週)にCS-1170 1gをone shot i. v.した場合の胎児への移行を測定した(Table 8)。

母体血清濃度の測定はしていないが胎児には0.4 μ g/gの移行が認められている。このように妊娠初期においてもCS-1170の胎児への移行がみられる。次に産褥期の授乳中褥婦に、CS-1170 1g one shot i. v.した場合の母乳中への移行を5症例について測定した。その成績はTable 9に示すようであつて、5症例について1時間から6時間まで調べたが、症例5の2時間値に1.45 μ g/mlの値をみたほかはすべて移行がみられなかった。このことから、少なくとも量的には本剤投与中の褥婦が新生児に授乳しても、全く影響はないものと思われる。

II. 臨床的検討

1. 臨床成績

臨床効果の判定は次の基準に従つた。主治医の判定により、効果は、著効、有効、無効、再発、不明とした。なお、効果判定基準は次のとおりである。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至つた場合

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合

無効：主要自他覚症状が3日経過しても、改善されない場合

(手術、切開などの外科的療法を併用して有効であつたものは、著効とはせず、すべて有効とみなす。)

ところで、臨床研究はTable 10に示す16例について検討を行った。症例1～4は膣式子宮全摘除術、卵巣のう腫、子宮筋腫、卵巣癌の各術後の急性膀胱炎にCS-1170を使用したものであつて、いずれも検出菌は、*E. coli*によ

Table 7 Transference to maternal serum, umbilical cord and amniotic fluid after intravenous administration of CS-1170 1.0g

| Time | Maternal serum | | Serum of umbilical cord | | Amniotic fluid | |
|--------|----------------|-------|-------------------------|-------|----------------|-------|
| | | Mean | | Mean | | Mean |
| 30' | 112 | 98 | trace | 1.1 | 0 | 0 |
| 30' | 84 | | 2.2 | | 0 | |
| 50' | 82 | 67.3 | 4.8 | 2.2 | 0 | trace |
| 1* 5' | 62 | | 15.0 | | trace | |
| 10' | 58 | 40 | 17.0 | 10.75 | trace | 0.6 |
| 30' | 42 | | 11.0 | | 1.2 | |
| 30' | 38 | 20 | 10.5 | 12.25 | trace | 2.5 |
| 2* 00' | 22 | | 13.5 | | 2.6 | |
| 00' | 18 | 16 | 11.0 | 10.3 | 2.4 | 4.0 |
| 25' | 17.5 | | 12.4 | | 3.8 | |
| 25' | 14.5 | 8.1 | 8.2 | 7.1 | 4.2 | 4.1 |
| 3* 5' | 10.4 | | 6.6 | | 4.2 | |
| 10' | 5.8 | 3.4 | 7.6 | 5.5 | 4.0 | 3.6 |
| 4* 00' | 4.6 | | 6.2 | | 3.0 | |
| 5' | 2.2 | 1.2 | 4.8 | 2.7 | 4.2 | 4.0 |
| 25' | 1.2 | | 2.6 | | 4.6 | |
| 30' | 1.2 | trace | 2.8 | 2.2 | 3.4 | 2.6 |
| 5* 00' | trace | | 2.2 | | 2.6 | |
| 6* 00' | 0 | 0 | 1.8 | 1.8 | 2.8 | 2.8 |

(μg/ml)

Table 8 Transference to fetus (11 weeks of pregnancy) after intravenous administration of CS-1170 1.0g

| | |
|----------------|----------|
| | 30 min. |
| Maternal serum | N.T. |
| Fetus | 0.4 μg/g |

N.T.: not tested

Table 9 Transference to breast milk after intravenous administration of CS-1170 1.0g

| Case No. | Time | Time | | | | | |
|----------|------|------|-------|-------|---|---|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 hrs. |
| 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | | 0 | 0 | trace | 0 | 0 | 0 |
| 4 | | 0 | trace | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | | 0 | 1.45 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(μg/ml)

る症例である。それぞれ1日量0.5g×2を投与したもので症例1のみ静注、他は1時間点滴静注を行ない、4症例とも著効で、原因菌もすべて消失している。症例5～9までは子宮筋腫、子宮頸癌、外陰癌の各術後に発症した腎盂腎炎で、症例5、9が *Klebsiella*、他は *E.coli* の検出された症例である。症例5、6には1日量0.5g×2、他は1g×2の投与で、それぞれ1時間の点滴静注を行ない、著効1例、有効3例、無効1例であった。無効の1例については検出菌の *E.coli* は消失したが、留置カテーテル挿置のためか *Pseudomonas aeruginosa* 10⁶ に菌交代をおこしたため、無効としたものである。症例10～12は子宮付属器炎、骨盤腹膜炎などの症例であるが、症例10、11は同一患者であって、まず骨盤腹膜炎、子宮付属器炎で入院し、*E.coli* をダグラス穿刺により検出し、CS-1170 1日量1g×2の7日間点滴静注を行なった。なおダグラス窩を切開、ドレーンを挿置して、排膿することにより治癒した症例であり、有効であった。しかし約2ヵ月後再入院し、骨盤からの菌が検出できないので、前回 *E.coli* による疾患であったことから、原因菌を *E.coli* と想定し、1日量1g×2、12日間の使用により有効と判定したものである。症例12はダグラス穿刺により、*E.coli* を検出し、切開、ドレーン挿入による排膿でCS

Table 10 Clinical effects of CS-1170

| Case No. | Age (y.) | Disease | Organisms | Sensitivity | Administration | | | | Effect | Side effect | Remarks |
|----------|----------|---|--|--|----------------|--------|----------------------|----------------|--------|-----------------------|--|
| | | | | | Daily dose (g) | Days | Route | Total dose (g) | | | |
| 1 | 49 | Acute cystitis (Post vaginal hysterectomy) | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (+) | 0.5×2 | 5 | IV | 5 | # | - | bacterial counts >10 ⁵ /ml → 0 |
| 2 | 24 | Acute cystitis (Post-ope. of ovarian tumor) | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (+) | 0.5×2 | 4 | IVD (1h) | 4 | # | - | bacterial counts 10 ⁹ /ml < → 0 |
| 3 | 47 | Acute cystitis (Post-ope. of uterine myoma) | <i>E. coli</i> | CEZ (#) ABPC (-) | 0.5×2 | 6 | IVD (1h) | 6 | # | - | bacterial counts 3000/ml → 0 |
| 4 | 44 | Acute cystitis (Post-ope. of ovarian cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (#) ABPC (-) | 0.5×2 | 4 | IVD (1h) | 4 | # | - | bacterial counts 10 ⁹ /ml → 0 |
| 5 | 38 | Pyelonephritis (Post-ope. of uterine myoma) | <i>Klebsiella</i> | CEZ (-) ABPC (-) | 0.5×2 | 5 | IVD (1h) | 5 | # | Eruption (on 6th day) | bacterial counts 10 ² /ml → 0 |
| 6 | 51 | Pyelonephritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (#) ABPC (-) | 0.5×2 | 8 | IVD (1h) | 8 | + | - | bacterial counts 10 ⁹ /ml → 0 |
| 7 | 41 | Pyelonephritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (##) | 1.0×2 | 10 | IVD | 20 | - | - | <i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ (inflowing catheter) |
| 8 | 52 | Pyelonephritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (#) ABPC (-) | 1.0×2 | 8 | IVD | 16 | + | - | bacterial counts >10 ⁷ /ml → 0 |
| 9 | 70 | Chronic pyelonephritis (Post-ope. vulvar cancer) | <i>Klebsiella</i> | CEZ (##) ABPC (-) | 1.0×2 | 10 | IVD | 20 | + | - | bacterial counts >10 ⁷ /ml → 0 |
| 10 | 29 | Pervi-peritonitis Adnexitis of uterus | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (##) | 1.0×2 | 7 | IVD | 14 | + | - | incision drainage |
| 11 | 29 | Adnexitis of uterus (Pervi-peritonitis) | Unknown | | 1.0×2 | 12 | IV | 24 | + | - | Same case as No.10 (<i>E. coli</i>) |
| 12 | 39 | Pervi-peritonitis | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (#) | 1.0×2 | 10 | IV | 20 | + | - | incision drainage |
| 13 | 38 | Postoperative abdominal infection | Unknown | | 1.0×2 2.0×2 | 3 6 | IVD (1h) | 30 | + | - | judged by CRP and fever |
| 14 | 41 | Parametritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (-) | 1.0×1 1.0×2 | 10 | Local inject. IVD | 30 | + | - | incision drainage |
| 15 | 61 | Parametritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>E. coli</i> | CEZ (##) ABPC (-) | 1.0×2 | 9 | IVD | 18 | + | - | |
| 16 | 53 | Parametritis (Post-ope. of utero-cervical cancer) | <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> | CEZ (-) ABPC (-) CEZ (-) ABPC (-) | 1.0×2 1.0×1 | 9 | IVD Local inject. | 27 | - | - | |

IVD: Intravenous drip infusion.

Table 11 Clinical laboratory findings before, during and after administration of CS-1170

| Case (Age) | Medi-cation | Blood | | | | | | | | | | | | | Liver function | | | | | Renal function | | | | Urinary sediment | | | |
|------------|-------------|---------|------|------------------------|-------------|-----|-----|--------|-------|-----|-----|-----------|-------------------------|----------------|----------------|---------------|-------------|-----------|------------|----------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|---|--|
| | | Hb g/dl | Ht % | RBC $\times 10^3/mm^3$ | WBC $/mm^3$ | E % | B % | N-St % | N-S % | L % | M % | ESR mm/hr | Plat $\times 10^3/mm^3$ | S-GOT S-CPT u. | Al-P B.L.u. | icterus index | T-Bil mg/dl | BUN mg/dl | S-Cr mg/dl | Prot. | Sugar | RBC | WBC | Cylind | Crys. | | |
| 3 (47) | B | 10.0 | 29.9 | 356 | 5100 | 1 | 0 | 2 | 74 | 14 | 9 | 6 | 42 | 25.1 | 14 | 33 | 6 | 0.8 | 16 | 0.9 | ± | - | 2-3 | 4-5 | hyaline casts | 0 | |
| | D | 10.0 | 30.9 | 357 | 5000 | 6 | 1 | 0 | 78 | 9 | 6 | 42 | | 13 | 9 | 30 | 6 | 0.6 | 8 | 1.0 | ± | - | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ | hyaline casts | 0 | |
| | A | 10.9 | 33.4 | 386 | 4400 | 5 | 3 | 3 | 54 | 33 | 2 | 41 | | 14 | 14 | 35 | 5 | 0.6 | 10 | 1.0 | | | | | | | |
| 5 (38) | B | 8.2 | 25.0 | 324 | 7100 | | | | | | | | | | 24 | 16 | 45 | 3 | 0.4 | 9 | 0.9 | - | 3-5 | 0 | 0 | 0 | |
| | D | 8.4 | 25.7 | 320 | 6700 | 2 | 1 | 0 | 74 | 13 | 10 | | | 22 | 14 | 53 | 2 | 0.3 | 7 | 1.0 | - | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 3-7 | Cylind-rods | 0 | | |
| 6 (51) | A | 8.6 | 26.5 | 328 | 5900 | 0 | 0 | 5 | 72 | 14 | 8 | 43 | | 22 | 20 | 43 | 3 | 0.4 | 7 | 0.9 | - | 1-2 | 0 | 0 | 0 | | |
| | B | 9.7 | 28.2 | 323 | 7500 | 0 | 2 | 4 | 56 | 32 | 4 | | | 16 | 7 | 26 | 6 | 0.7 | 6 | 0.9 | - | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| 7 (41) | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | 10.5 | 32.4 | 356 | 6600 | 1 | 2 | 2 | 64 | 23 | 8 | | | 9 | 11 | 34 | 4 | 0.5 | 5 | 0.9 | - | 2-3 | 8-12 | 0 | 0 | | |
| | B | 11.2 | 33.1 | 366 | 4300 | 1 | 0 | 11 | 72 | 10 | 6 | 18 | 29.6 | 79 | 99 | 85 | 4 | 0.3 | 10 | 0.9 | # | - | many | many | 0 | 0 | |
| 9 (70) | A | 11.5 | 33.8 | 376 | 5200 | 8 | 0 | 7 | 53 | 21 | 11 | 14 | | 14 | 25 | 57 | 4 | 0.2 | 10 | 0.9 | ± | 40-50 | | | | | |
| | B | 11.7 | 33.9 | 365 | 6200 | 4 | 0 | 0 | 63 | 27 | 6 | 10 | | 31 | 24 | 36 | 3 | 0.3 | 10 | 0.9 | ± | 50-60 | 2-3 | 0 | 0 | | |
| 11 (29) | D | 11.7 | 34.6 | 366 | 6100 | 4 | 0 | 2 | 51 | 34 | 9 | 22 | | | | | | | | | ± | 0 | 20-30 | 0 | 0 | | |
| | A | 11.8 | 35.9 | 389 | 6000 | 6 | 1 | 0 | 62 | 29 | 2 | 15 | 31.5 | 38 | 36 | 40 | 4 | 0.4 | 10 | 1.0 | - | 0 | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| 12 (39) | B | 10.9 | 39.1 | 351 | 12700 | | | | | | | | | 7 | 6 | 74 | | 0.6 | 11 | 0.8 | | | | | | | |
| | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 (38) | A | 12.2 | 35.7 | 412 | 4900 | | | | | | | | | 13 | 7 | 40 | | 0.4 | 9 | 1.0 | | | | | | | |
| | B | 11.5 | 31 | 398 | 18700 | 5 | 2 | 3 | 57 | 28 | 4 | 90 | | 22 | 16 | 42 | 2 | 0.4 | 9 | 1.0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 14 (41) | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | 11.0 | 32 | 390 | 7300 | 0 | 0 | 6 | 71 | 13 | 9 | 20 | | 24 | 14 | 40 | 2 | 0.3 | 7 | 0.9 | - | | | | | | |
| 15 (61) | B | 10.0 | 30.3 | 354 | 7600 | 0 | 0 | 0 | 71 | 23 | 5 | 107 | | 18 | 22 | 35 | 4 | 0.6 | 5 | 0.8 | - | 1-3 | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| | D | 10.6 | 32.7 | 386 | 6500 | 5 | 1 | 30 | 32 | 20 | 12 | 110 | | 13 | 20 | 34 | 4 | 0.7 | 8 | 1.0 | ± | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| 16 (53) | A | 10.0 | 30.8 | 352 | 6500 | 4 | 0 | 2 | 53 | 29 | 12 | 77 | | | | | | | | | - | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| | B | 11.0 | 32.5 | 364 | 12000 | 5 | 0 | 2 | 57 | 26 | 10 | 15 | 33.9 | 16 | 13 | 46 | 4 | 0.5 | 11 | 0.9 | ± | 50-60 | 2-3 | 0 | 0 | | |
| 16 (53) | D | 11.3 | 33.7 | 373 | 8000 | | | | | | | | | 29 | 26.5 | 18 | 22 | 41 | 3 | 0.4 | 10 | ± | 50-60 | 2-3 | 0 | | |
| | A | 11.0 | 33.0 | 361 | 3600 | | | | | | | | | 21 | 25.7 | 11 | 11 | 35 | 4 | 0.4 | 13 | ± | 10-15 | 2-3 | 0 | | |
| 16 (53) | B | 10.7 | 31.3 | 342 | 8200 | 6 | 0 | 1 | 81 | 10 | 2 | 52 | | 16 | 24 | 53 | 3 | 0.6 | 11 | 0.8 | - | 1-2 | 1-2 | hyaline casts | 0 | | |
| | D | 10.2 | 29.7 | 330 | 6600 | 5 | 0 | 5 | 75 | 8 | 7 | 75 | | 11 | 11 | 55 | 2 | 0.4 | 8 | 0.8 | - | 0 | 0 | hyaline casts | 0 | | |
| 16 (53) | A | 10.5 | 28.5 | 348 | 4900 | | | | | | | | | 20 | 22 | 52 | 3 | 0.4 | 11 | 0.7 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | B | 7.5 | 23.0 | 260 | 18000 | 0 | 0 | 1 | 88 | 9 | 2 | 70 | 23.4 | 14 | 22 | 123 | 4 | 0.5 | 9 | 1.1 | ± | 0 | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |
| 16 (53) | D | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | 8.7 | 26.3 | 272 | 9000 | 0 | 0 | 0 | 93 | 5 | 2 | 21 | 28.1 | 12 | 20 | 54 | 6 | 0.9 | 14 | 1.0 | ± | 0 | $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ | 0 | 0 | | |

* normal range : 27-80 iu/l B.L.u (modified method)

B: before administration D: during administration A: after administration

-1170 1日量1g×2, 10日間投与で有効と判定した。症例13は術後腹腔内感染として他院より送られてきた症例で、菌検索するも原因菌不明であった。まずCS-1170を1日量1g×2, 3日間点滴静注するも臨床症状の改善がみられず, 1日量2g×2に増量し, 6日間投与により, CRP, 熱型, 疼痛などの改善がみられ, 有効であった症例である。症例14, 15, 16は子宮頸癌術後の子宮旁結合織炎で, 症例14, 15は *E. coli* の検出されたものであり, 症例16は *Enterobacter aerogenes* と *Enterobacter cloacae* の検出されたものである。症例14は切開排膿するとともに, 排膿部に1日量本剤1gを局所注入し, また全身投与として本剤1日量1g×2, 10日間投与を行なうことにより, グラス穿刺によっても膿のみられなくなった有効例である。症例15は1日量1g×2, 9日間点滴静注で有効と判定した。症例16はCS-1170 1日量1g×2, 点滴静注に, 本剤の1g局所注入を併用し, 9日間の投与を行なったが無効であった症例である。

2. 副作用

臨床例16例のうち, 副作用を認めたのは症例5の5日間本剤を投与し, 終了後, 翌日の6日目に全身発疹を認めた子宮筋腫術後腎盂腎炎の1例である。この発疹は投与終了後現れたものであるが, 対症療法により症状は回復した。その他臨床検査で行なった GOT, GPT, Al-p, BUN などわれわれが検索し得たところでは, 特に副作用と認めるべき異常はなかった (Table 11)。

III. 考 察

細菌学的な面からCS-1170の評価について考えるに本剤がβ-lactamaseに安定であるということはいままでの薬剤に比べ価値があると考えられる。このようにβ-lactamaseに安定性の強いことは, 従来のβ-lactamaseに不安定なために臨床効果が弱い抗生剤に比較して, 有効率が高い結果が得られたものと考えられる。また従来の薬剤と異なり, *Proteus* 属の indole(+)と(-)両方に抗菌力があるのはCS-1170の特長である。従来は *Proteus mirabilis* に有効でも *Proteus vulgaris* には無効のものが多いが, このようにCS-1170がβ-lactamaseに安定であること, および *Proteus* の indole 産生, 非産生の両方に効果があることが, 試験管内のみでなく, 臨床面においても認められ, その有用性についても確認されたものと思われる。CS-1170はこのように有用性のある薬剤ではあるが, 現段階では未だ新生児, 未熟児および妊婦などの疾患に使用しての安全性は確かめられていない。しかし耐性グラム陰性桿菌が増加しつつある現在, 新生児, 未熟児および妊婦に対しての安全性の確立を, 段階をおいて検討していく必要があるものと思われる。

次に胎盤通過性であるが, 母体にCS-1170 1gをone

shot i. v. の場合, 臍帯血, 羊水への移行を調べてみるにそれぞれの peak 値は, 臍帯血清では12.25μg/ml, 羊水では4.0μg/ml であって, 細菌学的な MIC と比較検討するに, 胎盤を通過して, 胎児の子宮内感染, 羊水感染の治療および予防にも用いることができる濃度の移行があると考えられる。しかし前にも述べたように, その安全性は未だ確立していない。

臨床効果の面でも, 従来の薬剤に比べ少数例なので有効率は出していないが, これまでの新薬にも比べ高い有効率を示しているのも, これらβ-lactamaseに安定性があることが重要なポイントになっているものと考えられる。

また, 副作用は16例中, 発疹の1例があったのみであり, その他の検査値でも異常は認められなかった。

ま と め

CS-1170について, 各種の教室保存株についてのMICを日本化学療法学会標準法により検討した。

次に, CS-1170 1gを静注した際の胎盤通過性について, *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌として薄層カッパ法により検討した。

その結果, 母体血清中濃度は30分に peak があり, 平均98μg/ml であって, 臍帯血清では2時間に peak 値, 12.25μg/ml を示し, 羊水中移行は, 2時間25分から3時間で peak に達し, その値は4.1μg/ml であった。臨床成績は, 9例の尿路感染と7例の性器感染について検討を行い, 著効5例, 有効9例, 無効2例, 副作用(発疹)1例であった。

参 考 文 献

- 1) 上田泰, 清水喜八郎: 化学療法ハンドブック. 333~342 1975, 永井書店
- 2) 石山俊次, 小酒井望, 藪内英子, 小栗豊子, 那須勝, 斉藤厚, 岩本英男, 上原すず子, 能沢浄一: ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群と感染症. 最新医学 32: 2039~2112, 1977
- 3) 真下啓明: グラム陰性桿菌感染症の動向とその危険性. 日本臨床 35: 1354~1359, 1977
- 4) 清水喜八郎, 奥住捷子, 人見昭子, 長野百合子: セラチア感染症. 総合臨床 23: 1694~1701, 1974
- 5) 上田泰, 斉藤篤, 山路武久, 大森雅久, 柴孝也, 井原裕宣: グラム陰性桿菌感染症の化学療法. 日本臨床 35: 1413~1427, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES
OF CS-1170 IN FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical University

Minimum inhibitory concentrations of CS-1170 against various strains of bacteria maintained in our department were determined by standard method of Japan Society of Chemotherapy. Additionally, transgression of CS-1170 through placenta following its intravenous injection at the dose of 1 g was evaluated by thin-layer cup method using *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as test bacterium.

Concentration of CS-1170 in maternal blood was at its averaged peak of 98 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after the injection, while serum concentration in umbilical cord reached its peak of 12.25 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after the administration. The peak of amniotic fluid concentration of 4.1 $\mu\text{g/ml}$ was attained by 2 hours 25 minutes to 3 hours after the intravenous injection in mother.

Clinical effectiveness of CS-1170 in 9 cases of urinary tract infections and 7 cases of genital infections was also determined: Excellent response was observed in 5 cases, good response in 9 cases, ineffective in 2 cases, and side effect of drug eruption was noted in one case.