

## CS-807の抗菌力および臨床成績

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・篠原正英

北海道大学医学部第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新しい経口用セフェム剤 CS-807は抗菌活性のある R-3763のプロドラッグである。臨床分離の 6 菌種137株に対する R-3763の MIC をその Na 塩 R-3746を用いて測定した。MIC の分布は *S. aureus* は、 $1.56\mu\text{g/ml}$ と $50\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性、*E. coli* および *K. pneumoniae* はそれぞれ $1.56\mu\text{g/ml}$ 、 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下に全株分布、*M. morgani* は $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下と $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性、*P. mirabilis* は $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下と15株中 1 株が $100\mu\text{g/ml}$ 以上、*S. marcescens* は、 $0.39\sim >100\mu\text{g/ml}$ の分布を示した。対照薬剤の cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT), cefixime (CFIX), T-2525と比較した場合、*S. aureus* では、CFIX を除く 4 剤とほぼ同等で、CFIX は劣っていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対しては、R-3763, CFIX, T-2525はいずれも CEX, CCL, CFT よりも優れた抗菌力であり、R-3763, CFIX, T-2525はほぼ同じ MIC 分布を示した。

30例の呼吸器および尿路感染症患者に CS-807を 1回100mgまたは200mgを 1日2回3~14日間投与し臨床効果を検討し、著効17例、有効12例、やや有効1例で有効率96.7%であった。*E. coli*, *S. aureus*, *H. influenzae* など23株が分離菌として検出され、*E. coli* 1株を除く22株が除菌された。副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

CS-807は三共株式会社に開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤で Fig. 1 に示す構造式である。本剤は内服後、腸管から吸収される際、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示す R-3763 (Fig. 1) に速やかに加水分解されるプロドラッグである。R-3763はグラム陽性菌および陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、とりわけ *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* などのグラム陽性菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌に対し、強い抗菌力を示すほか、従来の経口用セフェム剤の抗菌力が及ばなかった Indole(+) *Proteus*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を示す。また、 $\beta$ -lactamase に安定のため、従来の経口用セフェム剤に耐性を示す菌

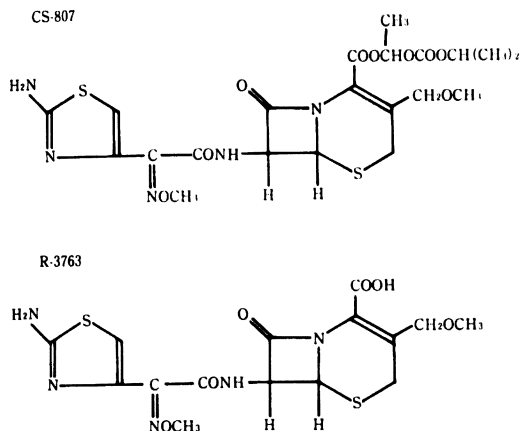
株に対しても良好な抗菌力を示すといわれている。<sup>1)</sup> R-3763の臨床分離株に対する MIC と CS-807の呼吸器および尿路感染症に対する臨床的検討を行なったので報告する。

## I. 方 法

## 1. 抗菌力

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Morganella morganii* 14株, *Proteus mirabilis* 15株, *Serratia marcescens* 27株の 6 菌種、137株に対する MIC を日本化学療法学会標準法に従い $10^6$  cells/ml接種で R-3763の Na 塩 R-3746を用いて測定した。

対照薬剤には、cephalexin (CEX), cefaclor



(CCL), cefatrizine(CFT), cefixime (CFIX), T-2525を用いて、同様に MIC の測定を行った。菌接種はマイクロプランターMIT-Pを用い、判定は日本化学療法学会法に従って行った。

## 2. 臨床成績

1985年8月より1986年5月までに受診した感染症患者30名について、CS-807の臨床的検討を行った。

症例は急性気管支炎5例、慢性気管支炎9例、急性扁桃炎2例、急性膀胱炎12例、慢性膀胱炎2例である。男7例、女23例で年齢は22歳から73歳に分布し、糖尿病、高血圧症などの基礎疾患をもつものが多かった。入院2例、外来28例と外来患者が大部分で、重症度は軽症15例、中等症15例で、17例が基礎疾患を有する患者であった。

CS-807は1日100mg 2回投与が18例、200mg 2回投与が12例であった。なお薬剤の投与は食後に服用するよう指示した。投与期間は、3～14日間で、7日間で15例と最も多かった。

効果判定は細菌学的効果と臨床効果で行った。細菌学的効果は病巣から得た検体からの検出菌の消長からみて菌消失(Eradicated)、菌減少(Decreased)、菌不変(Unchanged)、菌交代(Replaced)に分けて判定した。

呼吸器感染症で、投与前喀痰中に菌が検出され、投与後喀痰が消失し、検査不能の場合は菌消失とした。また、投与前検査で正常細菌叢(N.F.)のみの時は喀痰量、性状に変化があっても不明(Unknown)とした。臨床効果は臨床症状の経過と細菌学的効果を併せた総合臨床効果

で判定し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階とした。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落さないようにした。また投与前後における血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血液像)肝機能検査(S-GOT、S-GPT、Al-P)、腎機能検査(BUN、クレアチニン)などの検査を行い薬剤による影響の有無を調べた。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

R-3763の抗菌力をFig.2に示した。*S. aureus* 27株では、1.56 $\mu$ g/mlと50 $\mu$ g/ml以上の2峰性を示した。感受性株では、CEX, CCL, CFT, T-2525、とほぼ同等で、CFIXよりは3管優れていた。*E. coli* 27株では、1.56 $\mu$ g/ml以下に全株があり、CEX, CCL, CFTより2～3管優れ、CFIX, T-2525とはほぼ同等であった。*K. pneumoniae* 27株では全株0.78 $\mu$ g/ml以下であり、対照薬剤と比較した場合、*E. coli*と同様の傾向であった。

*M. morgani* 14株では、11株は0.39 $\mu$ g/ml以下に分布したが、残り3株は3.13, 12.5, 50 $\mu$ g/mlが1株ずつであった。

CEX, CCL, CFTより明らかに優れ、CFIX, T-2525とはほぼ同等であった。*P. mirabilis* 15株ではすべての薬剤に>100 $\mu$ g/mlを示した1株を除き14株が0.1 $\mu$ g/mlであった。CFIX, T-2525も全く同じ分布を示し、CEX, CCL, CFTよりも明らかに優れていた。*S. marcescens* 27株では0.39～>100 $\mu$ g/mlの広い範囲に分布したが、13株(48.1%)は1.56 $\mu$ g/ml以下であり、T-2525とほぼ同等の抗菌力を有し、CFIXは1～2管よかった。CEX, CCL, CFTより明らかに優れていた。

### 2. 臨床成績

個々の症例の概要をTable 1に示した。疾患別に臨床効果をまとめたものをTable 2に示した。CS-807の臨床効果は、急性気管支炎5例では著効1例、有効4例、慢性気管支炎9例では著効2例、有効6例、やや有効1例、急性扁桃炎2例では著効1例、有効1例であった。急性膀胱炎12例では著効11例、有効1例、慢性膀胱炎2例はともに著効であった。全30例では著効17例、有効12例、やや有効1例で有効率96.7%であった。

分離菌別の細菌学的効果をTable 3に示した。呼吸器感染症では、単独菌感染として*S. aureus* 3例、*E. coli* 1例、*K. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 2例、

Fig. 2 Susceptibility clinical isolates to R-3746 and other antibiotics

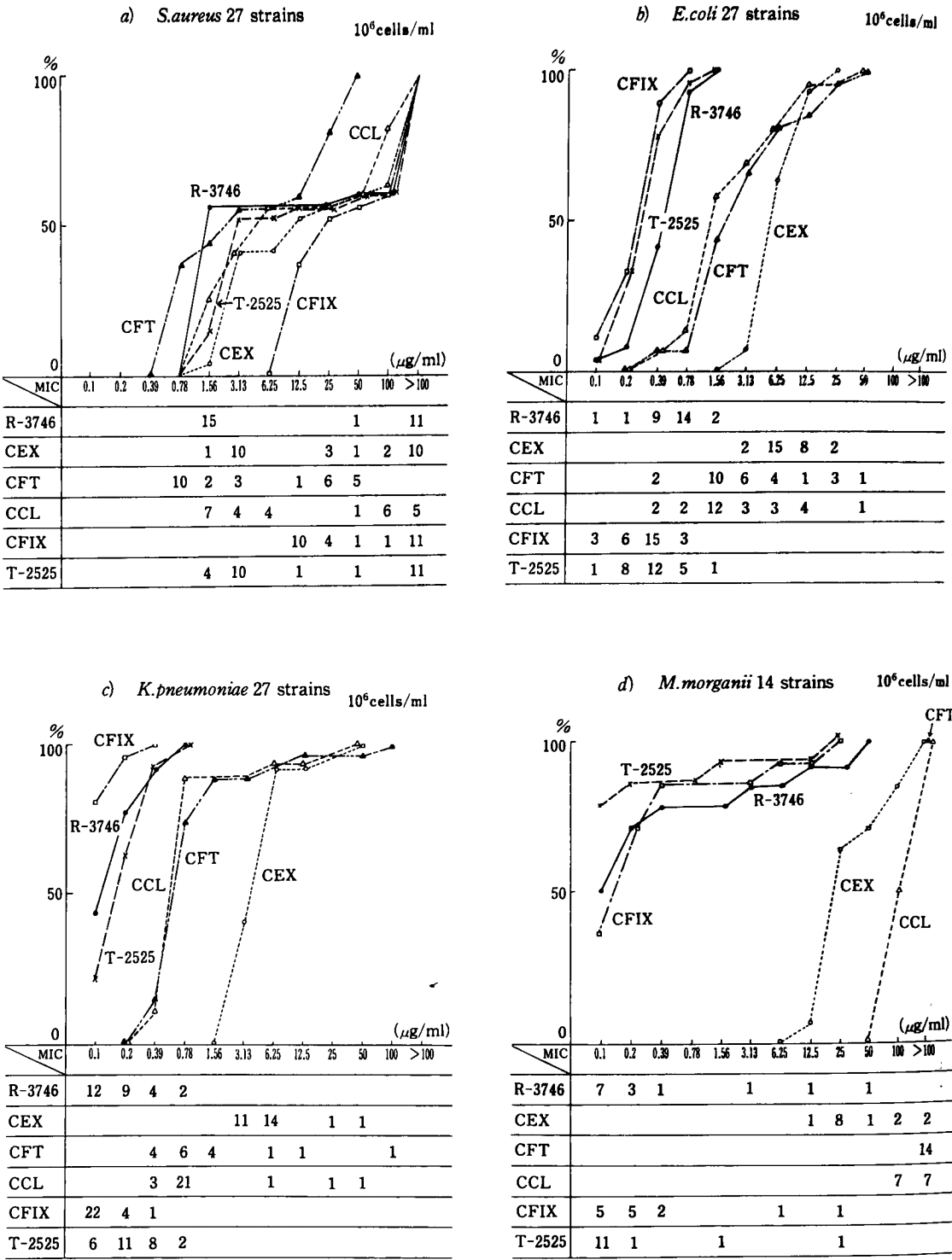




Table 1-1 Clinical effect of CS-807

Case No	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism isolated	Administration (mg×times×days)	Evaluation		Side effect
								Bacteriological	Clinical	
1	K.M.	22	F	Acute bronchitis		N.F. *	100×2×9	Unknown	Good	(-)
2	S.K.	23	M	Acute bronchitis		<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i>	100×2×10	Eradicated	Good	(-)
3	K.Y.	56	F	Acute bronchitis	D.M. Hypertension	N.F.	200×2×7	Unknown	Excellent	(-)
4	I.T.	36	F	Acute bronchitis		N.F.	100×2×9	Unknown	Good	(-)
5	H.A.	25	M	Acute bronchitis		N.F.	100×2×7	Unknown	Good	(-)
6	K.S.	51	M	Chronic bronchitis		<i>H.influenzae</i>	100×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
7	I.K.	53	F	Chronic bronchitis		<i>K.pneumoniae</i>	100×2×10	Eradicated	Excellent	(-)
8	M.K.	47	F	Chronic bronchitis		<i>H.influenzae</i>	100×2×7	Eradicated	Good	(-)
9	O.T.	52	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	N.F.	100×2×7	Unknown	Good	(-)
10	K.S.	67	F	Chronic bronchitis	D.M., Hypertension Coronary insufficiency	N.F.	200×2×7	Unknown	Good	(-)
11	K.T.	63	F	Chronic bronchitis	Hypertension Coronary insufficiency	<i>S.aureus</i>	200×2×7	Eradicated	Good	(-)
12	K.S.	72	F	Chronic bronchitis	D.M., Hypertension Parkinson's disease	<i>S.aureus</i>	200×2×7	Eradicated	Good	(-)
13	N.Y.	68	M	Chronic bronchitis	Hyperthyroidism, Arrhythmia Coronary insufficiency	<i>E.coli</i>	200×2×14	Decreased	Fair	(-)
14	S.M.	73	M	Chronic bronchitis	Hypertension, Pulmonary fibrosis	<i>A.anitratus</i>	100×2×7	Eradicated	Good	(-)
15	T.M.	25	M	Acute tonsillitis		<i>S.aureus</i>	100×2×4	Eradicated	Excellent	(-)
16	M.T.	39	M	Acute tonsillitis	D.M.		200×2×5	Unknown	Good	(-)
17	T.K.	53	F	Acute cystitis	D.M.	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	100×2×3	Eradicated	Excellent	(-)
18	M.M.	48	F	Acute cystitis		<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	100×2×3	Eradicated	Excellent	(-)
19	F.S.	55	F	Acute cystitis		<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	100×2×3	Eradicated	Excellent	(-)
20	A.Y.	34	F	Acute cystitis		<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	100×2×5	Eradicated	Excellent	(-)
21	S.M.	53	F	Acute cystitis		<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	100×2×5	Eradicated	Excellent	(-)
22	N.F.	52	F	Acute cystitis		<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	100×2×4	Eradicated	Excellent	(-)
23	T.C.	71	F	Acute cystitis	Ischemic heart disease Hyperlipidemia	<i>E.coli</i> 10 <sup>7</sup>	100×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
24	S.I.	50	F	Acute cystitis	D.M., Hypertension	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	200×2×4	Eradicated	Excellent	(-)
25	T.H.	66	F	Acute cystitis	D.M. Cerebral infarction	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	200×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
26	A.C.	61	F	Acute cystitis	D.M., Hypochromic anemia Hypertension	<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	200×2×5	Eradicated	Excellent	(-)
27	D.F.	57	F	Acute cystitis	D.M., Hypertension	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	200×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
28	O.N.	47	F	Acute cystitis	Cholecystopathy Hypertension	<i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup>	200×2×7	Eradicated	Good	(-)
29	T.K.	63	F	Chronic cystitis	Ischemic heart disease Hypertension	<i>S.aureus</i> 10 <sup>7</sup>	100×2×7	Eradicated	Excellent	(-)
30	K.K.	72	F	Chronic cystitis	D.M., Hypertension Hyperuricemia	<i>E.coli</i> 10 <sup>7</sup>	200×2×7	Eradicated	Excellent	(-)

\*: normal flora

Table 2 Overall clinical effect of CS-807

Group	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
R.T.I.	Acute bronchitis	5	1	4		
	Chronic bronchitis	9	2	6	1	
	Acute tonsillitis	2	1	1		
	Sub-total	17	4	12	1	
U.T.I.	Acute cystitis	12	11	1		
	Chronic cystitis	2	2			
	Sub-total	14	13	1		
Total		30	17	12	1	

Table 3. Bacteriological effect of CS-807

Group	Organism	N. of cases	Eradicated	Decreased
R.T.I.	<i>S.aureus</i>	3	3	
	<i>E.coli</i>	1		1
	<i>K.pneumoniae</i>	1	1	
	<i>H.influenzae</i>	2	2	
	<i>A.anitratus</i>	1	1	
	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	1	1	
	Sub-total	9	8	1
U.T.I.	<i>S.aureus</i>	1	1	
	<i>E.coli</i>	13	13	
	Sub-total	14	14	
Total		23	22	1

30例の内科的感染症に用い、著効17例、有効12例、やや有効1例で96.7%の有効率を得た。特に急性膀胱炎12例、慢性膀胱炎2例、計14例の尿路感染症では著効13例、有効1例の成績が得られた。細菌学的には呼吸器感染症より分離された *S. aureus* 3株、*H. influenzae* 2株、*A. anitratus* 1株、尿路感染症より分離された *E. coli* 12株、*S. aureus* 1株が消失したが、呼吸器感染症の1例で分離された *E. coli* は存続した。

本剤は投与量も従来のセフェム剤より1/3～1/2に減量しているが、*in vitro* 抗菌力と体内動態試験の結果<sup>2)</sup>を反映する臨床成績であった。また、副作用および臨床検査値異常は全く認められず、本剤の安全性が確認された。

CS-807は経口用セフェム剤として、臨床的に有効性、安全性が期待できる新しい薬剤である。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムII, CS-807, 盛岡, 1987
- 2) 斎藤玲: CS-807の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 36 (S-1) 252～260, 1988

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA-U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	382	11.0	33.5	8,400	5	18	12	6.6	9.6	0.82
	412	11.8	35.2	6,200	1	14	10	6.5	6.4	0.64
2	475	14.5	42.0	10,700	1	18	16	6.2	14.8	0.72
	474	14.5	41.9	5,900	2	15	14	6.2	18.3	0.94
3	460	14.1	40.8	8,400	1	19	16	4.8	17.1	1.00
	458	14.0	39.5	4,600	3	18	20	5.3	20.7	1.07
4	452	12.4	36.4	8,700	4	28	36	7.6	21.0	0.81
	445	12.2	35.8	6,700	4	24	40	6.9	15.2	0.72
5	499	15.2	44.0	10,600	1	23	21	5.8	24.0	0.98
	484	15.0	45.4	5,300	5	21	19	6.0	20.0	0.82
6	463	15.7	43.1	10,100	1	24	26	192	11.0	0.9
	458	15.5	43.0	6,790	1	26	18	179	10.7	0.9
7	485	15.7	43.4	10,400	1	21	26	180	10.7	0.9
	491	15.8	43.5	7,200	3	26	30	192	11.0	0.9
8	438	13.9	42.0	9,600	1	21	19	186	11.0	0.8
	445	14.1	42.3	6,900	2	25	20	176	10.0	0.8
9	456	14.2	40.6	9,500	5	22	16	5.8	18.2	0.76
	453	13.8	39.2	4,800						
10	464	14.0	42.3	8,500	2	15	10	7.3	20.8	1.01
	449	13.6	41.2	4,900	2	18	18	7.9	22.0	1.03
11	474	14.8	42.6	8,200	2	25	17	5.5	16.4	0.88
	462	14.4	42.2	4,700	4	23	17	6.0	12.0	0.78
12	433	14.0	40.4	9,900	2	24	17	8.2	15.4	0.78
	434	14.3	40.8	7,800	4	27	17	9.0	17.9	0.82
13	529	14.7	43.7	4,500	3	21	21	10.2	18.8	0.90
	557	15.3	45.5	4,500	5	21	24	10.4	17.9	1.03
14	516	15.3	45.2	9,200	0	21	18	11.6	13.3	0.89
	531	15.8	46.0	8,500	1	15	12	10.2	13.1	0.89
15	465	14.8	42.7	9,800	1	18	21	188	11.0	0.9
	472	14.8	42.9	6,700	2	21	24	194	10.5	0.8
16	525	15.4	43.6	9,400	4	16	13	5.5	10.8	0.91
	485	14.7	40.0	8,200	2	22	13	6.6	13.3	1.05
17	485	14.1	41.0	7,800	1	14	11	136	10.5	0.9
	491	14.2	41.3	6,900	1	16	13	142	10.0	0.8
18	431	13.6	39.0	7,100	1	19	12	167	11.0	0.9
	425	13.4	38.7	6,800	2	21	14	170	10.0	0.8
19	428	13.5	39.3	7,400	1	12	12	152	11.0	0.9
	440	13.8	40.1	6,600	3	11	13	140	10.5	0.9
20	449	13.3	40.0	8,000	1	16	14	152	10.0	0.9
	438	13.2	39.7	7,600	2	18	15	148	10.2	0.9
21	448	14.3	41.1	7,300	1	17	11	172	10.0	0.8
	458	14.7	41.4	6,500	2	18	12	180	10.0	0.9
22	476	15.0	40.7	7,100	2	17	13	136	10.2	0.8
	483	15.4	41.0	6,800	2	18	11	142	10.0	0.9
23	437	13.7	40.4	6,200	2	23	25	10.8	18.9	0.80
	471	13.6	39.6	6,500	3	19	12	8.8	17.3	0.73
24	455	13.5	39.4	4,300	3	22	23	8.3	9.9	0.92
	503	15.1	43.2	5,800	3	19	23	9.0	13.2	1.01
25	430	14.5	41.1	6,500	3	15	15	6.9	12.7	0.85
	528	14.3	41.2	5,000	3	16	15	8.2	17.3	0.70
26	406	11.6	33.9	6,600	5	21	16	5.9	15.5	0.74
	430	12.3	35.4	4,600	1	17	13	6.8	18.2	0.73
27	464	14.2	41.6	3,000	4	17	11	9.6	13.0	0.83
	455	14.1	41.8	3,500	2	18	10	9.6	17.1	0.84
28	470	14.4	40.6	10,800	2	18	14	6.4	14.2	0.77
	438	13.6	38.3	4,100	1	18	19	6.3	11.1	0.76
29	388	11.4	32.4	5,800	3	13	7	6.3	15.8	0.80
	363	10.4	30.3	5,700	4	18	11	6.9	13.4	0.75
30	407	12.9	36.3	7,200	2	29	22	13.6	23.4	1.40
	414	13.0	36.2	7,900	5	18	15	12.0	23.6	1.38

\* before treatment

\* after treatment

## CS-807 : SUSCEPTIBILITY AND CLINICAL EFFICACY

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA and MASAHIDE SHINOHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital, Sapporo

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital, Sapporo

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital, Sapporo

Susceptibility to R-3763, the active free acid of a new oral cephem antibiotic CS-807, was tested in 137 clinical isolates of 6 species using the agar dilution method with an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. The MIC range of R-3763 was biphasic for *S. aureus*, and peaked at  $1.56\mu\text{g/ml}$  and at more than  $50\mu\text{g/ml}$ ; it was  $0.1-1.56\mu\text{g/ml}$  for *E. coli*,  $0.1-0.78\mu\text{g/ml}$  for *K. pneumoniae*, less than  $0.39\mu\text{g/ml}$  (79%) and  $3.13-50\mu\text{g/ml}$  for *M. morganii*,  $0.1\mu\text{g/ml}$  (93%)  $->100\mu\text{g/ml}$  for *P. mirabilis* and  $0.39->100\mu\text{g/ml}$  for *S. marcescens*.

The antimicrobial activity of R-3763 against *S. aureus* was as good as that of four reference drugs, CEX, CCL, CFT and T-2525, and superior to CFIX. R-3763 against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. mirabilis* and *S. marcescens* was superior to CEX, CCL and CFT and almost equal to CFIX and T-2525.

Thirty patients with bacterial infections were treated with CS-807 at a daily oral dose of 200 mg or 400 mg for 3-14 days. Clinical efficacy was excellent in 17, good in 12 and fair in 1. The total efficacy rate was 96.7%. Twenty-three pathogens-principally *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* and *H. influenzae* were isolated.

All were eradicated after treatment with CS-807, except one strain of *E. coli* in a patient with chronic bronchitis. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.