

## CS-807の臨床研究

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

相楽衛男・岡本勝博

弘前市立病院内科

中村光男・入江達朗・宮沢 正

板柳中央病院内科

田村豊一・対馬史博・朴 明俊

北秋中央病院内科

新しい経口セフェム剤, CS-807の臨床効果を急性咽頭炎1例, 急性気管支炎10例, 肺炎1例, 肺炎+膿胸1例, 慢性気管支炎3例, 気管支喘息+感染1例, 慢性膀胱炎2例, 急性腎盂炎3例を含む22例で検討した。これら対象症例のうち60歳以上が64%, 基礎疾患を伴うものが64%であった。臨床効果の有効率は呼吸器感染症で76.5%, 尿路感染症で80.0%で, 全体で77.3%であった。

副作用としては1例に下痢が認められた。臨床検査値異常として好酸球軽度増多1例, 血清GOT, GPTの軽度上昇1例, BUN, 血清クレアチニンの軽度上昇が1例にみられた。

セフェム系抗菌剤はその作用点である細胞膜に存在するムレイン架橋形成酵素と結合して細胞壁合成を阻害し, そのため細胞を膨化して死滅させるが, ヒトの細胞には細胞壁が存在しないので, 選択毒性に優れておりそのため数多くの抗菌剤が開発されている。注射用セフェム剤については1975年から抗菌スペクトラムの広く, 殺菌力の強い,  $\beta$ -lactamaseに安定な第2, 第3世代のものが開発されてきた。一方, 経口セフェム剤は1965年に初めて開発されたが, 注射用セフェム剤の第2, 第3世代に相当する経口セフェム剤の開発が困難であったが, やっと1983年から開発が始まった。CS-807も注射用セフェム剤の第3世代に相当する経口セフェム剤で, グラム陽性, 陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し,  $\beta$ -lactamaseに安定なR-3763は経口吸収されないので, R-3763の4位のカルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより腸管からの吸収を高めたものである。CS-807は腸管のエステラーゼにより加水分解され, R-3763として血中に存在する。そこでCS-807はR-3763の prodrug である。

CS-807の200mg, 1回経口投与で血中濃度のピークは内服後3時間目にみられ, 2.7 $\mu$ g/ml前後の血中濃度を示す。本剤の血中半減期は経口セフェム剤の中では長く,

約2.1時間とされている。本剤の血中濃度は食餌の影響を受け, 食後に本剤を投与した方が空腹時に投与するよりも血中濃度が高いとされている。

以上の如き特徴をもったCS-807を種々の感染症に使用し, 臨床効果を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

対象症例は昭和60年12月より昭和61年4月までに来院した22例で, その内訳は呼吸器感染症として急性咽頭炎1例, 急性気管支炎10例, 肺炎1例, 肺炎に膿胸の合併した症例1例, 慢性気管支炎3例, 気管支喘息に感染の合併した症例1例であり, 尿路感染症としては慢性膀胱炎2例, 急性腎盂炎3例の合計22例である。年齢は17歳から86歳までで, 60歳以上は14例であり, 割に高齢者が多かった。性別は男7例, 女15例であった。基礎疾患を持っているものは14例であり, 陳旧性肺結核2例, 肺結核1例, 高血圧4例, 慢性関節リウマチ1例, 気管支拡張症1例, うっ血性心不全1例, うっ血性心不全・老人性痴呆・低蛋白血症1例, 関節リウマチと胃潰瘍1例, パーキンソン病, 糖尿病1例, 肝障害1例であった。

CS-807の投与はすべて食後に投与し, その投与量は1回100mgを1日2回(1日200mg)投与したものの13例,

Table 1 Results of clinical investigation of RTI and UTI cases treated with CS-807

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose × days(mg)	Organism (cells/ml)		Clinical effect	Side effect	Remarks
				Before	After			
1	17 F	Acute pharyngitis	100×2×2	Normal flora		Excellent	Diarrhea	
2	67 F	Acute bronchitis	100×2×4	Normal flora		Good	(-)	
3	65 M	Acute bronchitis (Hypertension)	100×2×10	Normal flora		Good	(-)	
4	39 F	Acute bronchitis (Pulmonary tuberculosis)	100×2×7	Normal flora		Good	(-)	
5	47 F	Acute bronchitis	100×2×12	Normal flora		Good	(-)	Eosino ↑
6	54 F	Acute bronchitis	100×2×8	Normal flora		Excellent	(-)	
7	70 M	Acute bronchitis (Hypertension)	100×2×11	Normal flora		Good	(-)	
8	54 F	Acute bronchitis (Old pulm. tuberculosis)	200×2×7	<i>K.pneumoniae</i> <i>S.pneumoniae</i>	(-)	Fair	(-)	
9	73 M	Acute bronchitis (Chronic articular rheumatism)	200×2×8	Normal flora		Fair	(-)	GOT ↑ GPT ↑
10	69 M	Acute bronchitis (Hypertension)	200×2×8	Normal flora		Good	(-)	
11	70 M	Acute bronchitis	200×3×7	Normal flora		Good	(-)	
12	58 M	Pneumonia	200×2×15	<i>S.pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)	
13	71 M	Pneumonia, Pyothorax (Old pulm. tuberculosis)	100×2×5	Normal flora		Poor	(-)	
14	66 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	100×2×9	Normal flora		Good	(-)	
15	86 F	Chronic bronchitis (Cardiac insuff.)	100×2×7	Normal flora		Excellent	(-)	
16	29 F	Chronic bronchitis	200×3×5	Normal flora		Good	(-)	
17	60 F	Infection with bronchial asthma	200×2×14	<i>P.aeruginosa</i> <i>S.marcescens</i>	<i>P.aeruginosa</i> <i>S.marcescens</i>	Fair	(-)	
18	85 F	Chronic cystitis (Senile dementia, Hypoproteinemia, Cardiac insuff.)	100×2×7	<i>C.freundii</i> (10 <sup>5</sup> )	(-)	Good	(-)	
19	81 F	Chronic cystitis (Hypertension)	100×2×5	<i>K.oxytoca</i> (10 <sup>7</sup> )	(-)	Good	(-)	BUN ↑ S-Cr ↑
20	79 F	Acute pyelonephritis (Chronic articular rheumat. Stomach ulcer)	100×2×9	<i>E.coli</i> (10 <sup>6</sup> )	(-)	Good	(-)	
21	76 F	Acute pyelonephritis (Parkinson's disease, D.M.)	200×2×5	<i>E.faecalis</i> (10 <sup>6</sup> )	<i>E.faecalis</i> (10 <sup>7</sup> )	Poor	(-)	
22	44 F	Acute pyelonephritis (Liver disorder)	200×2×11	<i>E.coli</i> (10 <sup>6</sup> )	(-)	Excellent	(-)	

Table 2 Clinical efficacy of CS-807 treatment

	Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
RTI	Acute pharyngitis	1	1				100
	Acute bronchitis	10	1	7	2		80.0
	Pneumonia (one with pyothorax)	2		1		1	50.0
	Chronic bronchitis	3	1	2			100
	Infection with bronchial asthma	1			1		0
	Sub-total	17	3	10	3	1	76.5
UTI	Chronic cystitis	2		2			100
	Acute pyelonephritis	3	1	1		1	66.7
	Sub-total	5	1	3		1	80.0
Total		22	4	13	3	2	77.3

1回200mgを1日2回(1日400mg)投与したものの9例であった。CS-807の投与期間は、急性咽頭炎の症例で2日間、急性気管支炎例で4～12日間、肺炎例で15日間、肺炎に膿胸合併例では本剤を投与したが、無効であったので5日間で中止した。慢性気管支炎例で5～9日間、気管支喘息に感染の合併例で14日間、慢性膀胱炎で5～7日間、急性腎盂炎で5～11日間本剤を投与した。

効果判定は、咽頭炎では咽頭痛、発熱、咽頭発赤、血沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を、気管支炎と肺炎では発熱、咳嗽、喀痰およびその性状などの臨床症状と胸部X-P、血沈、白血球数、CRP値などから臨床効果を、また喀痰中細菌の消長は別に判定した。尿路感染症では発熱、排尿痛などの臨床症状、白血球数、尿所見、尿中細菌の消長などによりUTI薬効評価基準を参考にして効果判定を行った。

## II. 臨床成績

各症例の概要をTable 1に示した。個々の症例についての検討は省略する。CS-807投与前の起炎菌と推定される分離菌は、急性気管支炎で*K. pneumoniae*と*S. pneumoniae*、肺炎で*S. pneumoniae*が検出されたが本剤投与後にこれらの分離菌は消失した。気管支喘息に感染を合併した症例では*P. aeruginosa*と*S. marcescens*が検出されたが、本剤投与後にこれらの菌は存続した。慢性膀胱炎で*C. freundii*と*K. oxytoca*が検出されたが本剤投与後に消失した。急性腎盂炎では*E.*

*coli*, *E. faecalis*が検出されたが、*E. coli*は本剤投与後に消失したが、*E. faecalis*は本剤投与後も不変であった。以上起炎菌と推定される分離菌は8症例から10菌種が認められたが、本剤投与により7菌種が消失したが、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis*の3菌種が不変であった。

個々の疾患別のCS-807の臨床効果は、急性咽頭炎の1例は著効、急性気管支炎の10例では著効が1例、有効が7例、やや有効が2例であった。肺炎の1例で有効、肺炎と膿胸の合併例で無効、慢性気管支炎の3例では著効が1例、有効が2例、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*が検出された気管支喘息に感染の合併した例ではやや有効であり、慢性膀胱炎の2例では共に有効であり、急性腎盂炎の3例では1例が著効、1例が有効、1例が無効であった。総合的效果をTable 2に示した。17例の呼吸器感染症での臨床効果は著効3例、有効10例、やや有効3例、無効1例であり、呼吸器感染症の有効率は76.5%であった。5例の尿路感染症では著効1例、有効3例、無効1例であり、尿路感染症の有効率は80.0%であった。全体での有効率は77.3%であった。

## III. 副作用

自覚的な副作用は1例に下痢が認められた(症例1)。CS-807投与2日目に下痢が出現したので本剤の投与を中止した。なんら処置をすることなしに翌日に消失した。本剤との関係は多分ありと思われた。

CS-807投与前後の赤血球数、血色素量、ヘマトク

Table 3 Laboratory findings before and after CS-807 treatment

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	455	14.3	42	15900	0		12	5	11.8	8.4	0.6
	A	453	14.0	43	9800	1	23.4	20	8	10.7	7.8	0.6
2	B	376	11.4	35	3700	4		14	9	7.5	11.3	0.8
	A											
3	B	456	14.4	43	8000	0		15	12	7.6	20.6	0.8
	A	463	14.3	44	4300	1		29	23	7.0	13.2	0.8
4	B	446	12.6	39	7500	4		15	6	3.4	11.2	0.6
	A	431	12.5	38	3900	2		13	8	3.4	13.5	0.6
5	B	457	13.7	41	7200	0		33	29	11.7	9.8	0.6
	A	431	13.0	38	4100	15*		29	25	10.3	13.1	0.6
6	B	443	12.8	38	4300	1		15	7	5.9		
	A	420	12.0	36	4100	2						
7	B	427	13.3	40	16200	0		44	19	6.1	21.8	1.6
	A	378	11.6	36	6800	0						
8	B	453	13.3	41.5	6900	2	31.0	16.3	10.6	10.3	14.8	0.8
	A	438	12.6	40.5	4500	1	27.2	25.2	19.4	9.2	13.4	1.0
9	B	380	10.3	33.0	12200	0	34.2	10.1	9.6	7.7	26.6	1.3
	A	389	11.2	33.1	10400	0	30.1	50.4*	59.1*	12.9	27.5	1.3
10	B	407	12.8	40.7	5500		33.9					
	A							26	23	79**	16	1.1
11	B	385	13.0	39.4	4800		23.4	21	11	37**		
	A	372	13.0	38.0	5500		25.0					
12	B	427	12.8	39.3	23300		50.3	41	60	96**	12	1.0
	A	414	12.9	39.4	9200		36.8	33	65	78**	14	1.0
13	B	311	9.9	32.2	7400		32.8					
	A	308	10.3	31.4	9300	1	37.0	20	12	81**		
14	B	387	12.9	38.7	13300	1	33.0	21	7	57**		
	A	386	12.7	37.7	8900	0	44.1	20	13	58**	16	1.1
15	B	392	13.2	40.6	13900	2	17.0					
	A	394	13.4	41.3	7700		23.5	21	9	38**		
16	B	358	12.5	37.7	10700		34.7					
	A											
17	B	445	12.2	40.2	6600	0	27.1	11.9	9.0	4.3	7.3	1.2
	A	452	12.7	40.4	5100	1	30.8	11.5	6.3	6.9	11.6	0.8
18	B	318	9.3	29.4	7200	2	34.9	6.2	3.5	6.1	30.0	1.4
	A	281	7.9	26.0	9300	2	32.3	31.2	24.7	6.8	32.1	1.3
19	B	457	13.4	41.5	5500	1	21.3	21.7	5.9	7.0	15.4	1.3
	A	443	13.1	40.8	6000	0	26.2	23.2	15.2	6.0	22.9*	1.7*
20	B	279	8.3	27.4	8500	0	26.9	14.9	11.0	7.7	27.0	1.3
	A	292	9.3	28.1	4600	0	38.7	14.7	10.8	8.2	20.9	0.9
21	B	418	11.4	37.6	5500	0	22.2	10.7	8.0	8.0	13.2	0.9
	A	451	12.1	41.5	6100	0	18.1	15.8	16.1	4.4	13.8	1.2
22	B	481	13.5	44.0	9100	0	23.8	54.0	60.4	12.8	10.5	1.0
	A	461	13.2	41.6	5900	0	45.7	51.7	55.3	11.2	14.0	0.7

B: before

A: after

\*abnormal value

\*\*U/L

リット値、白血球数、好酸球数、血小板数、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、S-Crなどを検査した (Table 3)。症例5では好酸球数が本剤投与前0%が本剤投与後に15%に増加した。本剤による可能性がある。症例9では本剤投与後にGOT、GPTの軽度上昇が認められ、本剤投与終了4日後にGOT、GPTが正常化した。本症例では基礎疾患に慢性関節リウマチがあるが、GOT、GPT上昇は本剤に関係ある可能性が大である。症例19は81歳で高血圧を伴っている症例であるが、本剤投与後にBUN、S-Crの軽度上昇が認められた。BUN、S-Crの上昇は本剤と関係あるかもしれない。以上の如く本剤投与後の臨床検査値異常は3例にみられたが、いずれも軽度であった。

#### IV. 考 察

最近、抗菌力が強く、スペクトラムの広い、耐性菌に安定な抗菌剤の開発が盛んである。セフェム剤は選択毒性に優れているので、最近の抗菌剤の開発の中で最も数多くのもので登場している。経口セフェム剤は1965年にセファログリシンが開発されて注射用セフェム剤の第1世代に相当するもの7種類が感染症の治療に用いられているが、注射用セフェム剤の第2、第3世代に相当するものの開発が困難をきわめ、なかなか登場しなかった。やっと1983年から開発が進められてきた。

CS-807はその母体であるR-3763の4位のカルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチル基をエステル結合させたもので、腸管から吸収されなかったR-3763がこれにより吸収が可能となった。CS-807は腸管で吸収され、主に腸管壁のエステラーゼで加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在することになる。CS-807の200mgの1回投与後の最高血中濃度は2.7 $\mu$ g/mlであり、第2、第3世代の開発中の経口セフェム剤の中では高い方である。腸管からの吸収は食後投与の方が良好であり、第1世代の経口セフェム系が空腹時投与の方が血中濃度が良好であったのに比べて、内服が容易となった。一般に経口剤は食後に投与の方が胃腸障害をおこす率が少ないとされている。また本剤の血中半減期も長いことから1日2回の内服投与が可能となった。第1世代の経口セフェム剤が1日3~4回の内服投与が必要であったことに比べると易内服性となった。

CS-807すなわちR-3763における臨床分離株10<sup>6</sup>cfu/mlでの抗菌力は、*S. aureus* に対してCS-807は

CCLよりやや劣るが、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* についてはAMPCとほぼ等しく、CCLよりはるかに優れており、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *H. influenzae* ではCCLに比べてはるかに優れている。また、*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *B. fragilis* にもある程度の抗菌力を持っている。

CS-807の200mg投与時の尿中排泄率は6時間までに32%であり、胆汁中排泄は平均で4.2 $\pm$ 1.5 $\mu$ g/mlとされている。

以上の様に特徴のあるCS-807を呼吸器感染症と尿路感染症の22例に投与して有効率は77.3%の結果を得た。投与された症例は割に高齢者が多く、基礎疾患を64%に合併していたことを考えると割に良い有効率と思われる。

CS-807の全国研究会における内科疾患別臨床効果は上気道感染症(89例)で有効率が87.6%、肺炎(105例)で87.6%、下気道感染症(247例)で78.5%、尿路感染症(68例)で80.9%であり、内科領域での全体の有効率は82.3%(422/513)であった。

CS-807の副作用は全国研究会の全科の集計で2.3%(58/2538)の発現件数であり、少なかった。副作用の主なものは消化器症状が多く、特に下痢・軟便が23件にみられている。アレルギー症状は6件と少なかった。本剤を投与した著者らの22例中、副作用の認められた下痢のみ1例にみられた。臨床検査値異常発現率は全科集計でGOT上昇2.6%(32/1247)、GPT上昇2.8%(35/1245)、好酸球増加2.1%(20/947)、Al-P上昇0.5%(6/1168)、BUN上昇0.5%(6/1195)であった。著者らの本剤投与例では好酸球軽度増加1例、血清GOT、GPTの軽度上昇1例、BUN、血清クレアチニンの軽度上昇1例の合計3例で臨床検査値異常が認められた。

以上、CS-807について臨床効果、安全性の検討を試みた。CS-807の1日200~400mgの投与で呼吸器感染症と尿路感染症にすぐれた効果を示し、副作用も少なく、臨床検査値異常も割に少なく、安全な経口セフェム剤と考えられた。

#### 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.

## CLINICAL STUDIES OF CS-807

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki

MORIO SAGARA, KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

MITSUO NAKAMURA, TATSURO IRIE, TADASHI, MIYAZAWA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital, Kitatsugaru, Aomori

TOYOICHI TAMURA, FUMIHIRO TSUSHIMA, AKITOSHI BOKU

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital, Kitaakita, Akita

CS-807 was administered to 22 patients with respiratory tract infection(RTI) (acute pharyngitis 1, acute bronchitis 10, pneumonia 1, pneumonia and pyothorax 1, bronchial asthma and infection 1) and urinary tract infection(UTI) (chronic cystitis 2, acute pyelonephritis 3). CS-807 at 200mg or 100mg was administered twice daily. Overall efficacy was evaluated as 77.3%, being 76.5% and 80.0% for RTI and UTI.

Side-effects were : diarrhea in one case. Laboratory abnormalities were : slight eosinophilia, slight elevations of GOT and GPT, and slight increase in BUN and serum creatinine in one patient each.