

呼吸器感染症に対する CS-807の臨床的検討

道又 衛・石川 浩・伊藤隆司・田村昌士

岩手医科大学第三内科

守屋克良・板倉康太郎・五味和俊・倉光 宏

北上済生会病院内科

谷藤一生・佐藤信久

河南病院内科

根本義勝

八戸赤十字病院第三内科

経口用セフェム系抗生剤 CS-807の呼吸器感染症に対する臨床的検討を行った。

1) 呼吸器感染症 (細菌性肺炎 7例, マイコプラズマ肺炎 1例, 肺炎の疑い 1例, 慢性気道感染症 7例) に対する本剤の臨床効果は有効11例, やや有効2例, 無効1例であり, 1例は基礎疾患が重症のため除外し, もう1例は感染症状, 所見が不明確のため除外した。

2) 投与量別では, 1日200mg投与例は5例で5例が有効であった。1日400mg投与例は9例で, 有効6例, やや有効2例, 無効1例であり, いわゆる dose response はみられなかった。

3) 細菌学的効果は8例で起炎菌が分離され, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の各3株および *S. aureus* 1株はそれぞれ菌消失, *P. aeruginosa* の1株は不変であった。

4) 本剤投与による副作用はなく, 臨床検査値の異常値の出現では, 血小板増多1例, 好酸球増多1例, GPT, BUN およびクレアチニンの上昇が1例あったが, いずれも, 本剤の投与終了後正常値に復した。以上より, 本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口用のセファロsporin系抗生剤で, Fig. 1の化学構造式で示される。CS-807はそのものには抗菌力はないが, グラム陽性および陰性菌に対し広い抗菌スペクトルをもつ R-3763 (Fig. 1) の prodrug である。すなわち R-3763 は優れた抗菌力をもつが経口的に投与されたときほとんど吸収されないため, 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て CS-807とすることにより腸管からの吸収を高めた薬剤である。

経口投与された CS-807は腸管壁でエステラーゼにより加水分解され, R-3763となり, 血中に移行する。また, 本剤は β -lactamase に安定であり, 本酵素産生菌にも抗菌力を示すという¹⁾。本研究では呼吸器感染症に対し, 本剤の有効性と安全性について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763

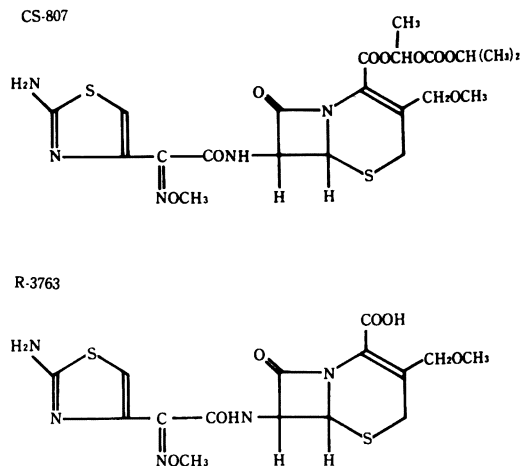


Table 1 Therapeutic effect of CS-807 on respiratory tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect
			(Underlying disease)	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
1	68	M	Bacterial pneumonia (Bronchial asthma)	100×2	15	3.0	N.D.	N.F.	Unknown	Good	Platelet ↑
2	38	M	Bacterial pneumonia	200×2	15	6.0	N.D.	N.F.	Unknown	Fair	None
3	77	F	Bacterial pneumonia (Bronchial asthma)	100×2	14	2.8	<i>S.pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	None
4	26	F	Bacterial pneumonia	100×2	14	2.8	N.F.	N.F.	Unknown	Good	Eosinophilia
5	63	M	Bacterial pneumonia	200×2	14	5.6	<i>S.pneumoniae</i>	N.D.	Eradicated	Good	None
6	30	F	Bacterial pneumonia (DPB and sinusitis)	200×2	9	3.6	N.F.	N.F.	Unknown	Good	None
7	69	M	Bacterial pneumonia (Cerebral infarction)	100×2	15	2.9	<i>S.aureus</i>	N.F.			GPT ↑ BUN ↑ Creatinine ↑
8	33	F	Mycoplasma pneumonia	200×2	6	2.4	N.F.	N.F.	Unknown	Poor	None
9	88	F	Pneumonia?	200×2	14	5.6	N.F.	N.F.			None
10	68	F	Secondary infection (IIP)	100×2	14	2.8	<i>S.aureus</i>	N.D.	Eradicated	Good	None
11	68	M	Secondary infection (CPE)	200×2	14	5.6	<i>H.influenzae</i>	N.F.	Eradicated	Good	None
12	78	M	Acute exacerbation (Chronic bronchitis)	200×2	14	5.6	<i>S.pneumoniae</i>	N.F.	Eradicated	Good	None
13	64	M	Acute exacerbation (Chronic bronchitis)	100×2	14	2.8	<i>H.influenzae</i>	N.D.	Eradicated	Good	None
14	49	F	Secondary infection (Bronchiectasis)	200×2	14	5.6	N.D.	N.F.	Unknown	Good	None
15	70	M	Secondary infection (Bronchiectasis)	200×2	13	5.2	<i>P.aeruginosa</i>	<i>P.aeruginosa</i>	Unchanged	Fair	None
16	38	F	Secondary infection (Bronchial asthma)	200×2	14	5.6	<i>H.influenzae</i>	N.D.	Eradicated	Good	None

Before: before treatment, After: after treatment, DPB: diffuse panbronchiolitis, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, CPE: chronic pulmonary emphysema, N.D.: not detected, N.F.: normal flora

I. 試験方法

1. 対象および投与方法

対象は1986年1月より3月までに当科および関連施設に通院または入院中の呼吸器感染症の患者である。そ

の内訳は Table 1 に示す如く男8例、女8例で、年齢は26歳より88歳までであり、平均57.9歳であった。呼吸器感染症の内訳は細菌性肺炎7例、急性および慢性気道感染症8例、マイコプラズマ肺炎1例である。以上の

症例のうちの基礎疾患は、細菌性肺炎で気管支喘息が2例、びまん性細気管支炎と脳梗塞が各1例、気道感染症では慢性気管支炎と気管支拡張症が各2例、間質性肺炎、慢性肺気腫、気管支喘息が各1例である。

CS-807の投与は、1回に100mgないし200mgを1日2回食後に経口投与とした。1日の投与量では200mgが6例、400mgが10例であった。

2. 有用性の判定

本剤投与後の臨床的効果および細菌学的効果ならびに副作用および臨床検査値の異常の出現の有無などを総合的に勘案し有用性の判定を行った。

臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰（性状、量）などの臨床症状と胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈値、などの検査値の改善度を参考にし、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階ならびに不明で行った。

細菌学的効果の判定は患者の喀痰より分離された細菌で起炎菌と認められたものについて菌消失、菌減少、菌交代、不変、不明の5種類で判定した。副作用の観察は本剤投与後の自覚症状（発疹、胃腸症状、発熱など）と臨床検査値（赤血球数、血色素量、血小板数、白血球数およびその分類などの血液学的検査、GOT、GPT、Al-Pなどの肝機能検査さらにBUN、クレアチニン、尿所見など）について異常値出現の有無を観察した。

以上、臨床効果、副作用の有無、臨床検査での異常値の出現の有無とその程度などにより総合的観察を行い、有用性について、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階に分けて評価した。

II. 成績

1. 臨床効果

臨床効果はTable 1に示すとおり、有効11例、やや有効2例、無効1例で、有効率は78.6%であった。症例7は基礎疾患が重症であったため、また症例9は感染症状、所見が不明確のため除外し、副作用および臨床検査値の異常についてのみ検討した。1日の投与量別にみた臨床効果は1日200mg投与例は5例で有効5例であり、400mg投与例では9例で有効6例、やや有効2例、無効1例であった。

いわゆるdose responseはみられなかったが、この種の一般臨床試験では、どちらかといえば重症例に多量投与する傾向にあるので、いちがいにdose responseがないとも言えないと考える。

2. 細菌学的効果

喀痰の喀出がなかった症例や分離された細菌が正常細菌叢に属すもの、すなわち起炎菌不明の症例が6例あ

た。起炎菌が判明したもののうち、*S. pneumoniae*が3株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 3株がすべて菌消失を認めた。*P. aeruginosa*の1株は不変であった。したがって、菌の消失率は87.5%であった。

3. 副作用および臨床検査値の異常

本剤の投与中および投与後に異常と思われる自覚症状を認めた症例はなかった。

しかし、臨床検査値については、Table 2に示すように、症例4で好酸球の増多、症例7でGPT、BUN、クレアチニンの上昇がみられた。いずれも投与終了後に正常に復した。

また、症例1で、Platelet数の上昇が観察された。

4. 有用性

各症例について臨床効果と副作用の両面より勘案した結果、有用11例、やや有用2例、有用性なし1例であり、有用率は78.6%であった。

III. 考 察

冒頭に述べたようにCS-807はR-3763の prodrugである。R-3763は好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に優れた抗菌力を示すが¹⁾、経口投与された場合にほとんど吸収されない。そこで腸管より吸収をよくするためCS-807に修飾され経口投与が可能となった薬剤である。経口投与されたCS-807は腸管壁でエステラーゼによって分解され、R-3763となり血中に移行する。

呼吸器感染症で経口用抗生剤投与の対象となる疾患は上気道感染症、軽症ないし中等症の肺炎または肺化膿症および急性ないし慢性気道感染症である。呼吸器感染症における起炎菌は時代とともに変遷するが、グラム陽性菌が占める割合は大きい²⁾。

呼吸器感染症における主要な起炎菌は、グラム陽性菌で*S. aureus*と*S. pneumoniae*であり、全体の1/2以上を占めている。また、グラム陰性菌では*H. influenzae*、*K. pneumoniae*が、主要な起炎菌であり大半を占めているが、最近、*Branhamella catarrhalis*の増加が報告されている^{3),4)}。

本剤は、これらすべての菌に抗菌力を示すほかに、*S. agalactiae*、*S. pyogenes*、*E. coli*、*K. oxytoca*、*E. aerogenes*、*P. vulgaris*、*P. mirabilis*、*P. rettgeri*、および*M. morgani*に対しても優れた抗菌力をもつ。われわれの試験の結果でも、分離された菌のうち*S. aureus*、*S. pneumoniae*および*H. influenzae*についてはCS-807の投与後すべて除菌されていた。*P. aeruginosa*の1株は不変であったが、*in vitro*の成績と一致していた。臨床上で異常な自覚症状を示した副作用は認められ

Table 2 Laboratory findings of patients treated with CS-807

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Plat ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	416	13.3	39.3	10900	0	25.6	79	72	10.8	17.7	0.9
	A	338	10.7	32.8	4000	3	56.2**	35	29	10.2	13.0	0.3
2	B	483	13.0	41.5	11700	1	28.7	18	20	7.5	7.6	1.4
	A	525	14.1	44.3	9400	0	33.3	25	29	7.7	7.6	0.9
3	B	441	11.8	36.0	13400	4	19.0	22	22	N.T.	13.7	1.09
	A	376	12.1	36.0	4500	5	15.0	17	10	N.T.	13.7	0.87
4	B	466	11.7	35.0	6400	2	22.0	16	8	7.2	11.8	0.76
	A	476	12.4	39.0	5400	9**	30.0	26	24	7.9	11.8	0.82
5	B	449	13.1	41.0	15900	0	36.0	28	32	9.7	20.1	1.2
	A	488	14.4	46.0	5700	2	29.9	29	21	8.5	19.4	1.1
6	B	443	12.3	38.5	9400	3	31.8	24	13	9.5	20.1	0.7
	A	467	13.1	40.5	7100	0	16.9	39	27	8.3	19.9	0.7
7	B	379	11.4	34.6	16100	0	37.5	17	13	6.4	15.3	1.2
	A	356	10.4	32.2	16200	0.5	59.2	25	53**	11.8	42.4**	1.5**
8	B	411	12.5	37.7	4900	0	14.4	70	69	4.9	5.8	0.4
	A	426	12.5	36.6	8300	5	30.0	44	62	6.6	5.1	0.3
9	B	462	13.4	44.0	6100	4	19.0	35	18	14.2	12.3	0.91
	A	422	12.7	42.0	6400	2	18.0	36	14	0.6	13.2	1.04
10	B	394	11.6	36.5	12400	0	34.0	27	12	15.5	22.3	0.8
	A	428	12.6	39.0	9400	0	27.5	26	7	15.6	21.7	0.8
11	B	444	13.6	41.0	11400	0	34.8	25	9	13.5	18.5	0.8
	A	432	13.3	40.0	6900	0	28.1	30	18	11.7	22.4	0.9
12	B	450	14.2	42.0	11900	1	30.0	14	10	* 88	19.1	0.6
	A	443	14.0	42.9	13600	1	37.2	16	15	89	15.8	0.6
13	B	491	13.3	42.5	17600	0	32.2	18	8	11.9	17.1	1.0
	A	501	13.7	43.0	6700	4	39.4	18	12	11.9	22.1	0.8
14	B	444	13.5	41.6	10500	2.5	25.5	30	47	*102	13.9	0.6
	A	430	13.6	40.3	7800	4	27.3	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
15	B	298	8.1	24.0	6200	0	12.7	35	14	8.9	18.6	0.91
	A	313	9.4	31.0	4000	5	11.7	36	15	9.5	11.2	0.82
16	B	542	16.6	50.0	17700	3	32.9	42	21	9.4	13.0	0.7
	A	542	16.7	49.5	15800	3	33.0	57	33	10.1	15.6	0.8

B : Before treatment

* Al-P(36~125) ** abnormal value

A : After treatment

なかった。本剤の新薬シンポジウムの報告¹⁾によると、副作用の発現率は2538例中52例、2.0%と低率である。

臨床検査値の異常の出現頻度も全国集計¹⁾と比較して大差はない。また、副作用や臨床検査値の異常の発現頻度は他の経口用抗生剤と比較して低い。したがって、上述した有効性、安全性とともに1日2回投与でコンプラ

イアンスもよりメリットを考慮すると、本剤は経口用抗生剤として呼吸器感染症に対し他の経口用抗生剤と比較してかなり高い有用性をもつ薬剤と考えられる。

参 考 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) 渡辺 彰: 呼吸器感染症における起炎菌の変遷と化学療法剤の使い方, クリニカ, 12: 813-819, 1985.
- 3) 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向, *Branhamella catarrhalis*, 臨床と細菌, 11: 16-20, 1984.
- 4) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: フランハメラ感染症, 呼吸器感染症における β -lactamase産生菌の急増とその臨床像, 医学のあゆみ, 131: 823~826, 1984.

CLINICAL STUDY ON CS-807 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MAMORU MICHIMATA, HIROSHI ISHIKAWA, TAKASHI ITOH, MASAO TAMURA

The 3rd Department of Internal Medicine, Iwate Medical College, Morioka

KATSURA MORIYA, KOTARO ITAKURA, KAZUTOSHI GOMI, HIROSHI KURAMITSU

Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

KAZUO TANIFUJI, NOBUHISA SATOH

Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

YOSHIKATSU NEMOTO

The 3rd Department of Internal Medicine, Hachinohe Redcross Hospital

The clinical efficacy and the safety of CS-807, a new oral cephalosporin, were studied in 16 patients with bacterial respiratory tract infections. The results obtained were as follows;

1) Efficacy of fourteen patients with respiratory tract infections were estimated. Six of these cases were suffering from bacterial pneumonia, 1 from mycoplasma pneumonia, 2 from an acute exacerbation of chronic bronchitis, 2 from a secondary infection of bronchiectasis and also secondary infection of each one from idiopathic interstitial pneumonia, chronic pulmonary emphysema and bronchial asthma.

2) Two cases were excluded because one was severe underlying disease and the other was symptom of infection was unclear. Isolated organisms were *S. pneumoniae* (3), *S. aureus* (1), *H. influenzae* (3) and *P. aeruginosa* (1). All strains except one strain of *P. aeruginosa* were eradicated.

3) Clinical response was good in 11, fair in 2, poor in 1 and unknown in 2 cases.

4) No adverse reactions were observed, but elevation of platelet, mild eosinophilia and transient elevations of serum GPT, BUN and creatinine value were observed in respective patient.

From the above results, CS-807 is considered to be useful oral antibiotic for the treatment of the patients with the respiratory tract infections.