

CS-807の喀痰中移行および呼吸器感染症に対する臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・荻原央子・佐藤裕子
進藤百合子・大野 勲・真宗るり子・井田士朗
滝島 任

東北大学医学部第一内科

新しい経口用セフェム剤 CS-807を呼吸器感染症7例に投与し臨床的効果を検討した。また3例において、本剤の血中および喀痰中の濃度を測定した。

本剤1回200mg投与した時の血中濃度は最高値1.85~3.03(平均2.43) $\mu\text{g/ml}$ で投与後2~6時間目に peak に達した。喀痰中濃度は2例に認められ、いずれも6時間後に peak を示し、その値は各々0.1および0.16 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中移行率は各々5.4および6.6%であった。

慢性肺気腫3例、気管支拡張症2例、気管支喘息および肺癌の二次感染各々1例に本剤1回100mgまたは200mgを1日2回投与した。投与期間は7~16日間で、その結果、著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例で有効率は57.1%であった。分離された起炎菌のうち *H. influenzae* 2例および *B. catarrhalis* 2例ともに β -lactamase 陽性例はいずれも除菌されたが、*S. aureus* + *P. aeruginosa* の1例は消失しなかった。

自覚的副作用は認められなかったが、4例においてトランスアミナーゼなどの軽度上昇がみられ、本剤投与中止後すみやかに正常値に復した。

CS-807は三共株式会社で開発された4位にエステル結合を有する、いわゆる第三世代の経口用セフェム剤で、Fig.1のような構造を有する。本剤は広い抗菌スペクトルを有し、これまでの経口セフェム剤が及ばなかった *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力があり、また β -lactamase にも安定である¹⁾。今回我々は本剤を呼吸器感染症7例に投与し、その有用性と安全性について検討した。また、3例において本剤の血中および喀痰中濃度を経時的に測定したので報告する。

I. 方 法

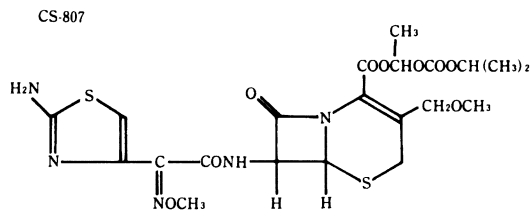
1. 体液中濃度測定

気管支拡張症(35歳女, 36.4kg), 肺気腫(64歳男, 59.0kg), サルコイドーシスの二次感染(32歳女, 46.4kg)の3症例において、食後本剤200mg投与し、その前後で経時的に採血および採痰を行い、血清中および喀痰中の本剤の濃度を三共株式会社第一生産技術研究所(Bioassay法)にて測定した。

1. 臨床的検討

1) 対象: 当科に入院または外来通院中の患者7名(男性3名, 女性4名)で、年齢は29~82歳であった。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807



(RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl (+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(z-methoxyimino)acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

疾患の内訳は Table 1 に示す如く、肺気腫3例、気管支拡張症2例、気管支喘息、肺癌の二次感染各1例であり、重症度別は軽症1例、中等症6例であった。喀痰定量培養²⁾で 10^7 cfu/ml以上に分離されたものを起炎菌とした³⁾。起炎菌は Table 1 に示すごとく、*H. influenzae* 2例、*B. catarrhalis* 2例、*S. aureus* + *P. aeruginosa* 1例で、他の2例は normal flora であった。分離した起炎菌についてはすべて本剤の MIC を測定した。

Table 1 Clinical evaluation of CS-807

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease) (Combined disease)	Dosage (mg×times×days)	Total dose (g)	Isolated organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$; 10^6 cfu/ml)		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect
						Before	After			
1	64	F	Bronchiectasis (Old pulmonary tbc)	200×2×7	2.8	N.F.		Unknown	Excellent	GOT(26→40→22) GPT(14→32→11) LDH(355→451→379)
2	29	F	Bronchiectasis (Iron deficiency anemia) Chronic sinusitis	100×2×14	2.8	<i>S.aureus</i> 3×10^7 (>100) <i>P.aeruginosa</i> 5×10^7 (6.25)	<i>S.aureus</i> 10^6 <i>P.aeruginosa</i> 3×10^6	Decreased	Poor	γ -GTP (12→85→7)
3	66	F	Bronchial asthma (Cerebral infarction) Diabetes mellitus	100×2×14	2.8	<i>B.catarrhalis</i> $>10^6$ β -lactamase \oplus (0.39)	N.F.	Eradicated	Fair	LDH(385→462→359) BUN(15→23→19)
4	59	M	Chronic pulmonary emphysema (Alcoholic cirrhosis) Hypertension	200×2×14	5.6	N.F.	N.F.	Unknown	Fair	-
5	62	M	Chronic pulmonary emphysema (Stomach ulcer)	200×2×14	5.6	<i>B.catarrhalis</i> $>10^6$ β -lactamase \oplus (0.39)	N.F.	Eradicated	Good	-
6	59	M	Chronic pulmonary emphysema (Alcoholic cirrhosis) Hypertension	200×2×13	5.2	<i>H.influenzae</i> 10^8 (≤ 0.05)	N.F.	Eradicated	Good	-
7	82	M	Secondary infection with lung cancer (Pulmonary silicosis)	200×2×16	6.4	<i>H.influenzae</i> 4×10^7 (0.10)	N.F.	Eradicated	Good	GOT(28→66→61) GPT(19→89→55)

2) 投与方法: CS-807 1回100mg(2例)ないし200mg(5例)を1日2回, 朝夕食後経口投与した。投与期間は7日間, 13日間, 16日間がそれぞれ1例, 14日間が4例であった。投与総量は2.8~6.4gであった。

3) 検討方法: 投与前後において, 自覚症状(喀痰, 咳嗽, 呼吸困難など)の観察および臨床検査(血沈, 白血球数, CRP, 肝機能, 腎機能, 尿検査, 喀痰培養, 胸部X線など)を行った。効果判定は以下の如く従来我々が用いているもの^{4)~7)}に従った。すなわち

著効: 投与後1週間以内に症状, 検査所見が改善し, 起炎菌の消失をみ, 投与中止後も再発をみないもの。

有効: 上記の改善が1週間以上要したもの。

やや有効: 症状, 検査成績, 起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

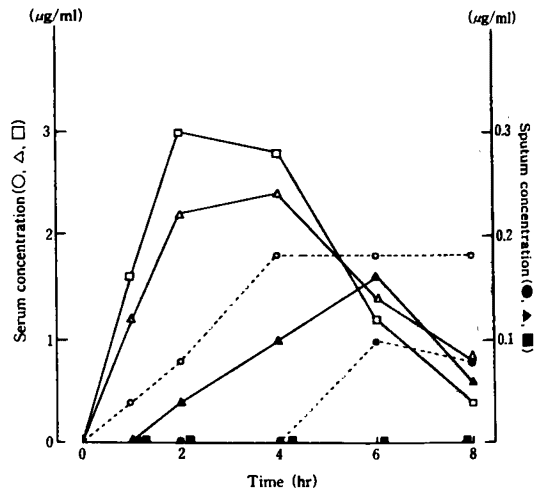
無効: 症状, 検査値ともに改善が全く認められなかったもの。

II. 結 果

1. 血清中及び喀痰中濃度

Fig. 2に本剤の血中および喀痰中濃度の推移を示した。図に示すごとく, 血中濃度は最高値が3例でそれぞれ, 1.85, 2.42, 3.03(平均2.43) $\mu\text{g/ml}$ で, その出現時間は各々, 6, 4, 2時間であった。一方, 喀痰中濃度は

Fig. 2 Serum and sputum concentrations of CS-807 after oral administration of CS-807 200 mg in 3 cases



2例で検出され, その range は0.04~0.16 $\mu\text{g/ml}$ で, いずれも6時間後に最高値を示し, 各々0.1および0.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中への移行率は5.4および6.6%であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症7例に投与した成績をTable 1に示し

た。著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例で有効以上の有効率は57.1%であった。また分離された起炎菌の消失は6株中4株で、除菌率は66.7%であった。

症例1は64歳女性の気管支拡張症例で起炎菌不明であるが、発熱(38°C)、咳・痰の増加に対し本剤1日400mg投与したところ、4日目に症状改善し、白血球数、CRPも正常化したため著効と判定した。GOT、GPT、LDHが軽度上昇したが、本剤中止後正常に回復した。

症例2は29歳女性でやはり気管支拡張症例であるが、喀痰培養で *S. aureus* 3×10^7 、*P. aeruginosa* 5×10^7 が検出され、白血球数10300のため本剤1日200mg投与したが、自覚症状の改善はみられず、起炎菌もそれぞれ 1×10^6 および 3×10^6 とやや減少したものの除菌されず無効と判定した。2週目の検査で γ -GTPの上昇がみられ、中止後正常化したところから本剤によるものと推定された。なお、本剤投与後のRBC、Hb、Htの上昇(Table 2)の原因は不明である。血清鉄も正常値となり鉄剤投与を中止した。

症例3は66歳女性で気管支喘息に *B. catarrhalis* の感染をおこした症例である。この症例は本剤投与以前に CXM 無効で CTX 有効の病歴があり、本剤1日200mgの投与で起炎菌は消失したが、自覚症状の改善はとくに得られず、むしろ喘息発作が出現し、ステロイド使用のやむなきに至った。検査値上の改善はみられず、効果判定に困難をきたしたが、起炎菌が消失したことによりやや有効と判定した。この症例においても臨床検査上 LDH および BUN の軽度上昇があり本剤との関連性が疑われた。

症例4は59歳男性で慢性肺気腫の症例で起炎菌不明であるが、風邪をひいて、咳・痰・息切れが増加したため本剤を1日400mg投与した。咳・息切れなどの自覚症状は不変であったが、痰の膿性度がP5からP3とやや改善を示し、本人の印象では本剤を服用していた方が体の調子がよかったとのことであった。また本剤中止後に *H. influenzae* が検出され、膿性度もP5にもどったためやや有効と判定した。

症例5は62歳の男性でやはり慢性肺気腫例である。咳・痰・息切れの増加および *B. catarrhalis* に対し本剤1日400mg投与した。投与4日後に症状改善、8日後咳・痰消失、白血球数およびCRPが正常化し、血液ガス、肺活量、1秒率においても改善が認められ、起炎菌も消失したところから有効と判定した。症例6は症例4と同一症例で、前述の如く、本剤中止後1ヵ月目に *H. influenzae* 1×10^8 が検出されたため本剤を再度同量投与したところ7日目に痰の切れにくさは改善し、量も減

少、2週後の検査で起炎菌消失、血沈、寒冷凝集素値改善、息切れもよくなり有効と判定した。

症例7は82才男性で肺癌に *H. influenzae* の二次感染をきたしたため本剤1日400mgを投与した。投与後2週目に GOT、GPT の軽度上昇を認めたが、投与中止後も正常化せず本剤との関連性は不明である。

自覚的副作用はいずれの症例でも認められなかった。臨床検査値の推移は Table 2 にまとめた如くである。

III. 考 察

新しい経口用セフェム剤 CS-807は当科で治験した、同系統のセフェム剤の経口薬としては3剤目である。まず、本剤の喀痰中移行についてみると、その移行率は慢性呼吸器感染症2例において、それぞれ、5.4%、および6.6%で、経口セフェム剤としては比較的よい成績であった。なお、検出されなかった症例はサルコイドーシス+感染の症例で、その理由としては急性炎症が治まっていたためと思われる。CFIX[®]およびT-2588¹⁰⁾の成績と比べて、まさるとも劣らない喀痰内移行率であったといえる。

次に本剤を呼吸器感染症7例に投与した臨床的成績をみると、著効1例、有効3例、やや有効2例、無効1例で、臨床的有效率は57.1%であった。前回のCFIX[®](10例)およびT-2588(8例)⁷⁾の有効率はそれぞれ60%および50%で、対象患者の背景は今回と大差ないと考えられることから、これら3剤はほぼ同様の臨床的有効性をもつものと思われる。

起炎菌別に本剤の効果を見ると、*H. influenzae* 2例および *B. catarrhalis* 2例はいずれも除菌されたが、*S. aureus*+*P. aeruginosa* は除菌できなかった。除菌できた4例の臨床的有效率は75%で、*B. catarrhalis* の1例は除菌されたにもかかわらずやや有効にとどまった。この結果は本菌の起炎性上の問題からくるものかもしれない。*H. influenzae* 2例に対する本剤のMICは各々、0.05 \geq および0.10 μ g/mlで、本剤の喀痰中移行から考えても、この除菌率および臨床的有效率は妥当な結果である。一方、今回分離された *B. catarrhalis* はいずれも β -lactamase 陽性であったが、本剤によりともに除菌され、本剤の β -lactamase に対する安定性を証明する成績であった。*B. catarrhalis* は近年、呼吸器感染症の原因菌として注目されてきているが、当科の検討においても本菌の81.8%は β -lactamase 陽性であった⁸⁾。また、呼吸器感染症の起炎菌として第1位(28.5%)¹¹⁾を占めている *H. influenzae* の23.9%は β -lactamase 陽性であり¹²⁾、今後、呼吸器感染症の治療において、抗生剤の β -lactamase に対する安定性はきわめて重要

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CS-807

Case No.	Peripheral blood					Liver function					Renal function			ESR (60')
	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (U)	γ -GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	CRP	
1	396	13.4	38.8	10,800	2	26	14	100	355	12	15	0.5	3+	97
	383	13.1	38.4	6,000	3	40	32		451		10	0.5	±	61
2	495	13.8	41.6	10,300	3	11	6	56	260	12	10	0.4	-	13
	550	17.1	49.3	10,600	0	12	8	77	303	85	8	0.5	-	
3	454	13.3	39.9	6,600	18	17	6	132	385	8	15	0.5	-	41
	441	12.9	38.6	16,500	2	17	18	94	359	21	19	0.7	1+	7
4	429	15.2	44.2	6,400	3	42	28	85	462	36	9	0.5	-	
	444	15.5	45.7	7,100	3	29	16	79	427	37	13	0.6	-	26
5	457	14.0	42.2	11,000	2	17	18	88	360	79	8	0.6	1+	9
	449	13.4	41.5	4,600	5	21	16	89	370	44	10	0.5	-	12
6	444	15.5	45.7	7,100	3	29	16	79	427	37	13	0.6	-	40
	440	14.5	43.6	7,400	3	30	23	95	471	51	11	0.7	-	27
7	471	15.6	46.8	3,700	0	28	19	98	389	20	17	0.8	-	2
	439	14.2	42.6	4,200	4	66	89	80	378	37	31	1.0	-	17

な条件と考えられる。

当科では *H. influenzae* の次に多い起炎菌は *P. aeruginosa* で¹¹⁾、近年増加傾向にあり、とくに抗生剤の長期投与を要する慢性呼吸器感染症において多剤耐性化が問題になっている。本治験においても *P. aeruginosa* は本剤により除菌できず臨床的に無効であった点は本剤を含めた経口セフェム剤の限界を示すものであり、診療上、本菌への菌交代を考慮するなど、長期投与には細心の注意が肝要であろう。なお、本剤によると思われる検査値異常が4例にみられたが、いずれも軽度で重篤なものではなかった。他の経口セフェム剤と同等の安全性を有するものと思われる。

以上の結果より、本剤は *H. influenzae* および *B. catarrhalis*、とくにその β -lactamase 陽性菌による呼吸器感染症において有用性を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，CS-807，1987
- 2) 西岡きよ：喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7(3)：221～227，1979
- 3) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武毅，野口行雄，鈴木寛：喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義—。日胸疾会誌16(2)：77～89，1978
- 4) 丹野恭夫，井田士朗，小西一樹，坂本正寛，佐藤清紀，樋渡奈奈子，大野勲，西岡きよ，佐藤裕子，滝島任：呼吸器感染症に対する TA-058の臨床的検討。Chemotherapy 32：203～205，1984
- 5) 丹野恭夫，西岡きよ，井田士朗，小西一樹，佐藤清紀，大野勲，佐藤裕子，滝島任：呼吸器感染症に対する MT-141の臨床的検討。Chemotherapy 32：135～138，1984
- 6) 進藤百合子，井田士朗，西岡きよ，滝島任：呼吸器感染症における Cefixime(CFIX)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33：237～244，1985
- 7) 大野勲，西岡きよ，井田士朗，滝島任：慢性呼吸器感染症における T-2588の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34：274～280，1986
- 8) 西岡きよ，井田士朗，滝島任：呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 37：1289～1293，1984
- 9) 林泉：Cefixime(CFIX)の血中・喀痰内移行および呼吸器感染症に対する臨床効果。Chemotherapy 33：253～267，1985
- 10) 林泉：T-2588の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験。Chemotherapy 34：295～305，1986
- 11) 西岡きよ：菌側因子をめぐる最近の動向—*Streptococcus pneumoniae*。臨床と細菌11：397～401，1984
- 12) 西岡きよ，滝島任：呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討—Ampicillin 耐性菌の現状。感染症雑誌 57：495～503，1983

SERUM AND SPUTUM CONCENTRATIONS AND THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS OF CS-807

YASUO TANNO, KIYO NISHIOKA, HISAKO OGIWARA, YUKO SATO, YURIKO SHINDOH,
ISAO OHNO, RURIKO MAMUNE, SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine, school of Medicine, Tohoku University, Sendai

Pharmacokinetic and clinical studies of CS-807, a new oral cephem, produced the following results:

1) Pharmacokinetic study

Serum and sputum levels of CS-807 were measured in three patients with respiratory tract infection (RTI), who were given 200mg orally. Peak serum levels were 1.85, 2.42 and 3.03 $\mu\text{g/ml}$ 6, 4 and 2 hours after administration. At 6 hours the peak sputum levels was 0.10 $\mu\text{g/ml}$ in one patient, 0.16 $\mu\text{g/ml}$ in the second, and in the third patient no sputum level was detectable.

The ratio of peak sputum to peak serum level was 5.4 and 6.6%.

2) Clinical study

Seven patients with RTI (Chronic pulmonary emphysema 3, bronchiectasis 2, bronchial asthma 1, lung cancer 1) were given 200 or 400mg per day orally for 7~16 days. The clinical efficacy rate was 57.1%. Four of six causative organisms (2/2 *H. influenzae*, 2/2 β -lactamase positive *B. catarrhalis*, 0/1 *S. aureus*, 0/1 *P. aeruginosa*) were eradicated. No subjective side-effects were observed, though a transient slight elevation of laboratory test values (GOT, GPT, LDH, BUN or γ -GTP) was seen in four patients.

From these results, we concluded that CS-807 is an effective and useful oral antibiotic for the treatment of RTI, particularly if caused by *H. influenzae* or β -lactamase positive *B. catarrhalis*.