

CS-807の *in vitro* 抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一

大沼菊夫・小野玲子・本田芳宏・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

経口用セフェム系抗生物質のCS-807の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。*S. aureus* に対する本剤の抗菌力は、比較したCCL, AMPCとほぼ同等で、CFIXより2～3段階強い抗菌力を示した。*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対してはCFIXより1～2段階弱い抗菌力を示した。CCL, AMPCより2～6段階強い抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia* に対してはCFIXとほぼ同等の抗菌力を示したが、CCL, AMPCよりはるかに強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

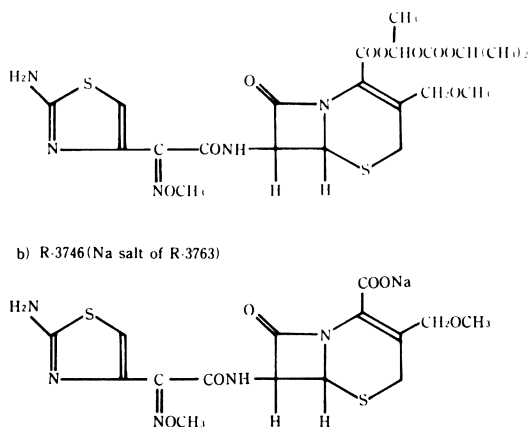
呼吸器感染症9例(気管支炎1, 肺炎2, 気管支拡張症二次感染5, 肺気腫二次感染1)に対し本剤を1日200mg～400mg, 5～14日間投与した。臨床効果は、著効1, 有効6, やや有効1, 無効1であり、有効率は77.8%であった。9例中8例で起炎菌を同定し得た。本剤の投与により,*S. aureus* と *S. pneumoniae* の各1株と *H. influenzae* 6株の計8株全株が消失した。副作用症状並びに臨床検査成績の異常値は全例に認められなかった。

以上の成績より、本剤は軽症～中等症の呼吸器感染症に対して第一次選択薬剤に成り得ると考えられた。

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口用エステル型のセフェム系抗生物質であり、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示すR-3763に速やかに加水分解されるProdrugである。また、R-3763のNa塩がR-3746である。CS-807とR-3746の構造式をFig. 1に示す。R-3763はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に従来の経口用セフェム系抗生物質の弱い *H. influenzae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, インドール陽性 *Proteus* に対しても優れた抗菌力を示すとされる¹⁾²⁾。また、各種のβ-lactamaseに対して安定であり、従来の経口セフェム剤に耐性を示す菌にも強い抗菌力を示すとされる¹⁾。

今回私どもは、種々の臨床分離病原細菌に対するR-3746のMICを測定して、cefaclor(CCL)およびその他の薬剤と比較検討し、さらに呼吸器感染症に対するCS-807の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3746



I. 抗菌力

1. 測定方法

MICの測定にはダイナテック MIC 2000システム (Dynatech Laboratories Inc.)による液体培地希釈法

を用いた。MICを測定した薬剤はR-3746, cefaclor, cefixime(CFIX), amoxicillin(AMPC)の4薬剤である。MIC測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において分離された以下の8菌種, 計165株である。

- Staphylococcus aureus* 20株
- Haemophilus influenzae* 25株
- Branhamella catarrhalis* 20株
- Escherichia coli* 20株
- Klebsiella pneumoniae* 20株
- Enterobacter cloacae* 20株
- Serratia marcescens* 20株
- Pseudomonas aeruginosa* 20株

各薬剤の倍数希釈系列をMueller-Hinton broth (Difco)を用いて作製し,これをダイナテックMIC 2000システムのディスペンサーにより96個(8×12)のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に0.1mlずつ分注した。一方,上記の165株を, Mueller-Hinton broth(Difco)で37°C, 20時間培養し,その10倍希釈液を同システムのインキュレーターにより各ウェルに0.0015mlずつ接種した。この方法での接種菌量は黄色ブドウ球菌の場合はほぼ10⁸ CFU/ml, グラム陰性桿菌の場合は同じく10⁸ CFU/mlとなる。菌液を接種した後, 37°C, 20時間培養して

各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。この方法で得られる成績は,日本化学療法学会標準法¹⁾により得られる成績とほぼ相関することが知られている²⁾。なお, *H. influenzae*を接種する場合のみ, 培地中に5%の Fildes enrichment (Difco)を加えた。

*Haemophilus influenzae*と *Branhamella catarrhalis*の全株について, pH指示薬法³⁾により, その penicillinase(PCase)活性を定性的に測定した。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus*に対する各薬剤のMICの分布と累積曲線を Fig. 2 に示した。本剤のMIC分布のピークは3.13μg/mlにあり, CCLおよびAMPCとほぼ同等の抗菌力を示し, CFIXより2~3段階強い抗菌力を示した。

2) *Haemophilus influenzae*に関する成績を Fig. 3 に示した。被検25株中5株(20%)がPCaseを産生していた。本剤の抗菌力は, CFIXより1段階弱かったが, 0.2μg/mlまでで全株の発育を阻止した。そして, AMPCより3~4段階, CCLより5~6段階強い抗菌力を示した。

Fig. 2 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β-lactams against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

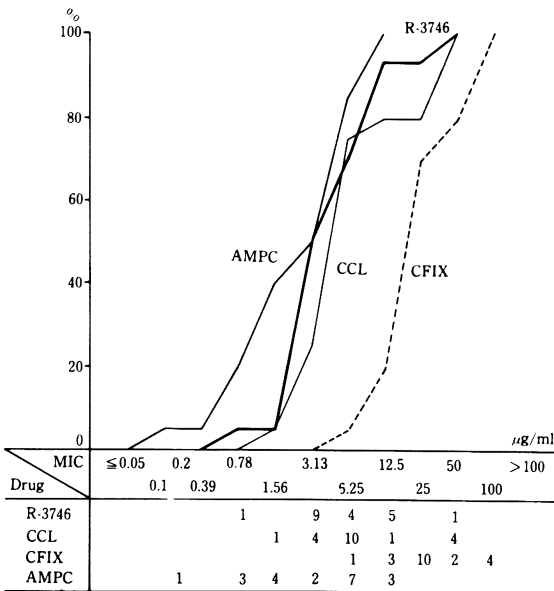
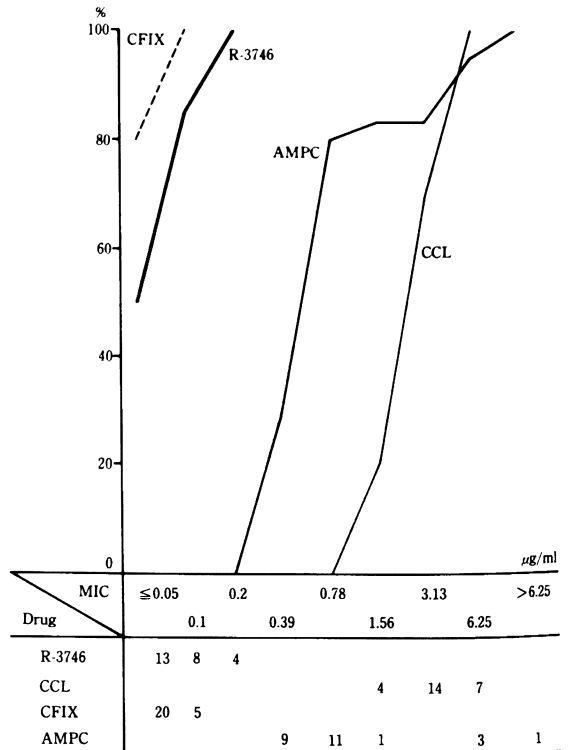


Fig. 3 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β-lactams against 25 strains* of clinically isolated *Haemophilus influenzae*. *5 of them are producing PCase



い抗菌力を示した。

3) *Branhamella catarrhalis* に関する成績を Fig. 4 に示した。被検20株中17株 (85%) が PCase を産生していた。本剤の抗菌力は CFIX より1段階弱いものの、CCL より2段階、AMPC より3段階強い抗菌力を示した。

4) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 5 に示した。本剤の抗菌力は CFIX とほぼ同等であり、CCL より約3~5段階、AMPC より5~7段階強い抗菌力を示した。

5) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 6 に示した。本剤の MIC 分布のピークは $0.1\mu\text{g/ml}$ にあり、 $0.78\mu\text{g/ml}$ までで全株の発育を阻止した。本剤の抗菌力は CFIX より1段階強劣るが、他の2剤よりはるかに優れていた。

6) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 7 に示した。本剤の抗菌力は CCL および AMPC よりかなり優れ、CFIX とほぼ同等であった。

Fig. 4 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains* of clinically isolated *Branhamella catarrhalis*
* 17 of them are producing PCase

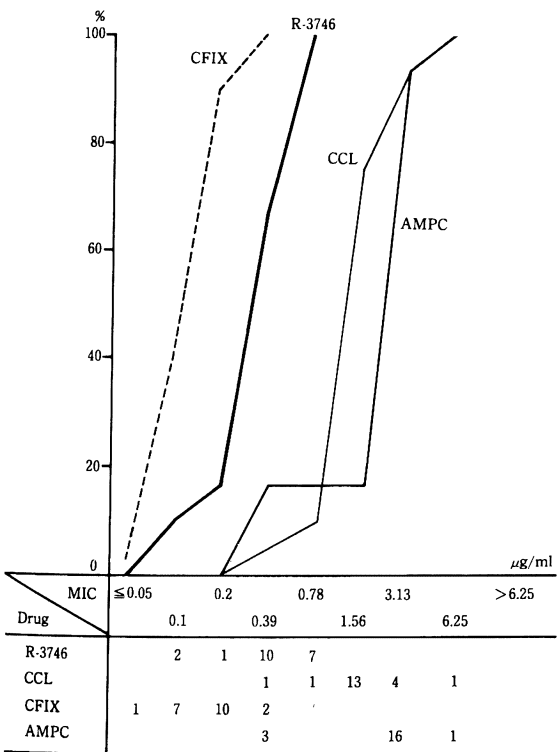


Fig. 5 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

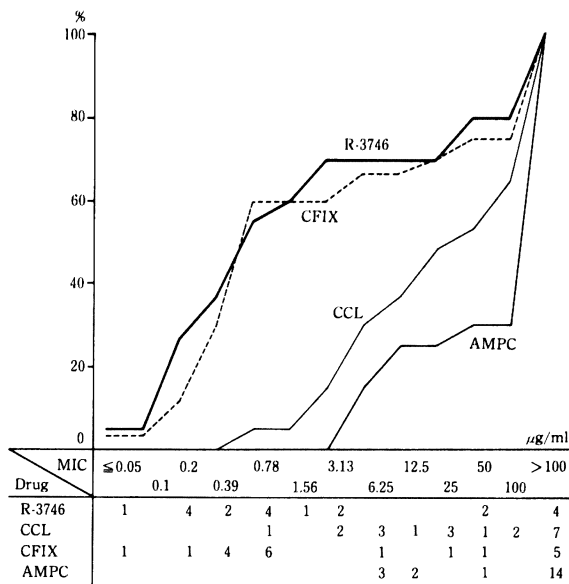
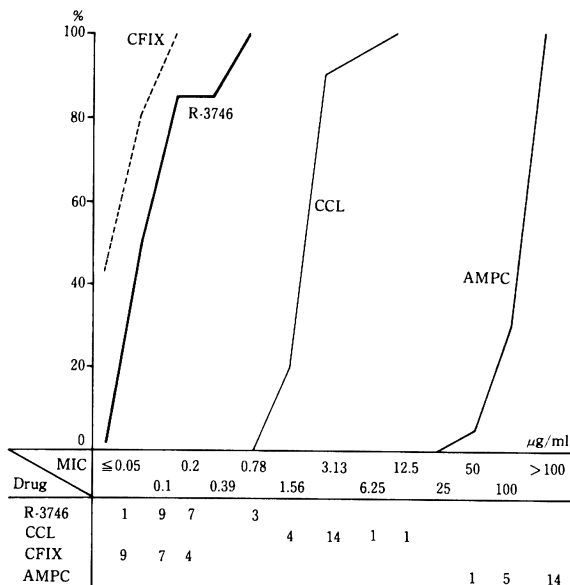


Fig. 6 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*



7) *Serratia marcescens* に関する成績を Fig. 8 に示した。本剤の抗菌力は CCL および AMPC よりかなり優れ、CFIX とほぼ同等であった。

Fig. 7 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

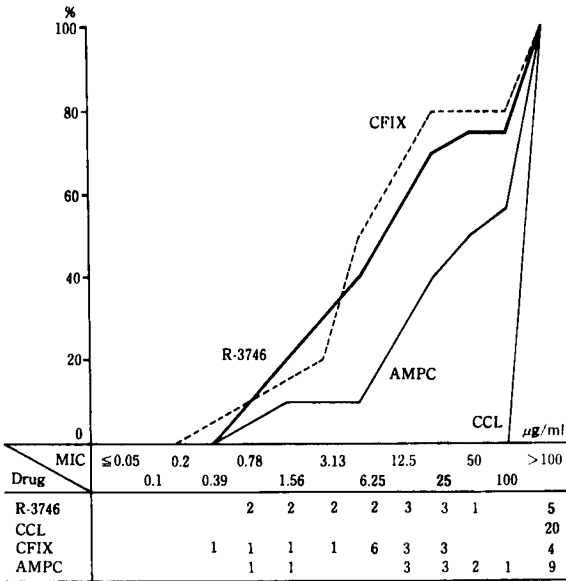


Fig. 9 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains of clinically isolated *P.aeruginosa*

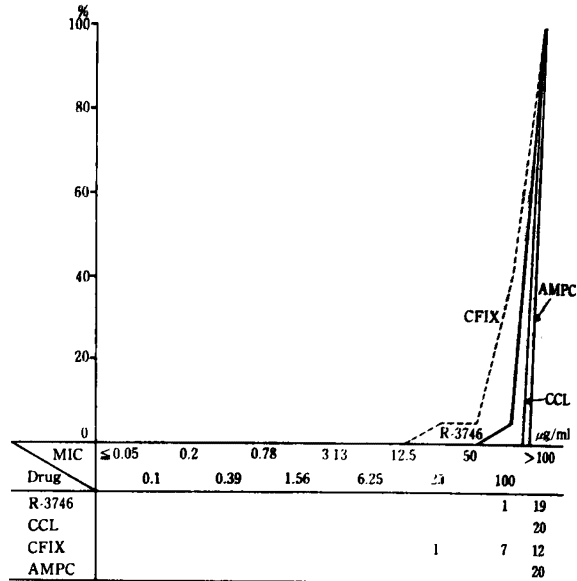
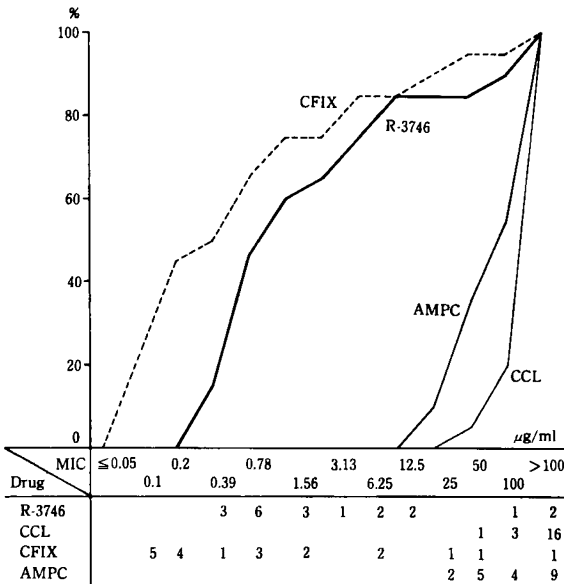


Fig. 8 Distribution and cumulative curves of MICs of R-3746 and other β -lactams against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*



8) *Pseudomonas aeruginosa*に関する成績を Fig. 9に示した。本剤の MICは、1株を除いて100 μ g/ml以上に分布し、CCLやAMPCとほぼ同等の弱い抗菌力に留まった。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・用量

呼吸器感染症9例にCS-807を投与してその臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性気管支炎1例、急性肺炎2例、気管支拡張症二次感染5例および肺気腫二次感染1例であった。

症例の年齢分布は52歳から79歳、平均68.8歳であり、性別は男6例、女3例であった。体重は37kgから68kgに分布し、平均49.8kgであった。薬剤は全例において1回100mgあるいは200mgを、1日2回経口投与したが、1日投与量は200mgが4例、400mgが5例であった。投与日数は5日から14日にわたり、平均8.1日であった。総投与量は1.0gから2.8gにわたり、平均2.4gであった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 α_2 -グロブリン、胸部レ線写真所見等)の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. 成績

Table 1 に症例の一覧を示し、Table 2 に疾患別の総合臨床効果を示した。CS-807の臨床効果の内訳は著効1例、有効6例、やや有効1例、無効1例であり、有効以上の有効率は77.8%であった。

Table 3 は細菌学的効果についてのまとめである。9例のうち8例から有意の病原細菌を分離し、その内容は *S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 6株であった。全8株が本剤の投与により消失した。投与後出現菌は少なく、*B. catarrhalis* の1株のみであり(症例5)、この例でも臨床症状の増悪はなく、単なる菌交代現象にとどまった。

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

症例1 65歳、男、48kg、急性気管支炎、肺癌

Fig.10に本例の臨床経過を示した。

昭和61年1月下旬から咳嗽、38°C発熱が出現したため、近医を受診し、胸部レ線写真にて異常を指摘された。当科を紹介され、3月11日入院した。精査により、原疾患は肺癌(Adenocarcinoma)と判明したが、3月19日から38°C台の発熱が出現し、咳嗽、喀痰の増強が見られた。喀痰からは *H. influenzae* を分離したが、これに対する本剤(R-3746)のMICは、Fig.10に示す様に10⁶ CFU/ml接種で0.10μg/mlと、検討した薬剤中で最も良好であった。本剤の1回100mg、1日2回の投与を開始したところ解熱傾向となり、咳嗽、喀痰の改善が得られた。臨床検査成績の改善と共に、起炎菌の消失も得られ、有効と判定した。

症例3 52歳、男、68kg、急性肺炎、陳旧性肺結核

Fig.11に本例の臨床経過を示した。

昭和60年9月に勤務先の集団検診を受け、胸部レ線写真の異常陰影を指摘されて肺癌疑いとして、9月30日当科に入院した。10月7日に気管支造影を施行後から39°C台の発熱、咳嗽、黄色痰が出現し、胸部レ線写真で右下肺野に浸潤性肺炎陰影を認めた。喀痰から *S. aureus* を分離し、これに対する本剤(R-3746)のMIC

Fig. 10 Case No.1 65y.o., Male, 48kg
Acute bronchitis
Lung cancer

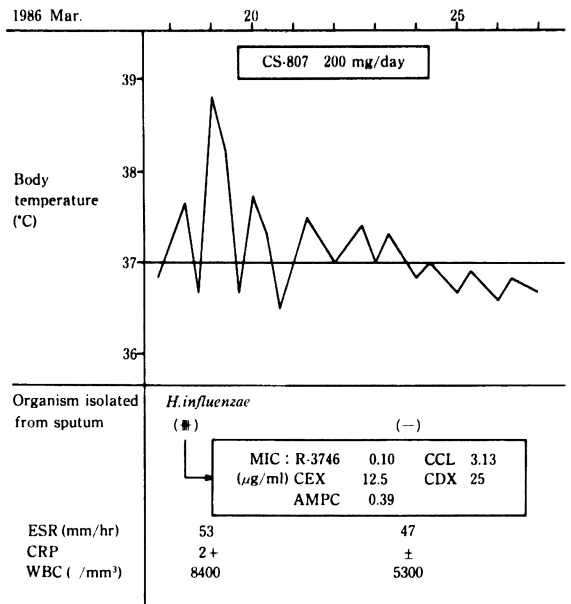


Fig. 11 Case No.3 52y.o., Male, 68Kg
Acute pneumonia
Old pulmonary tbc.

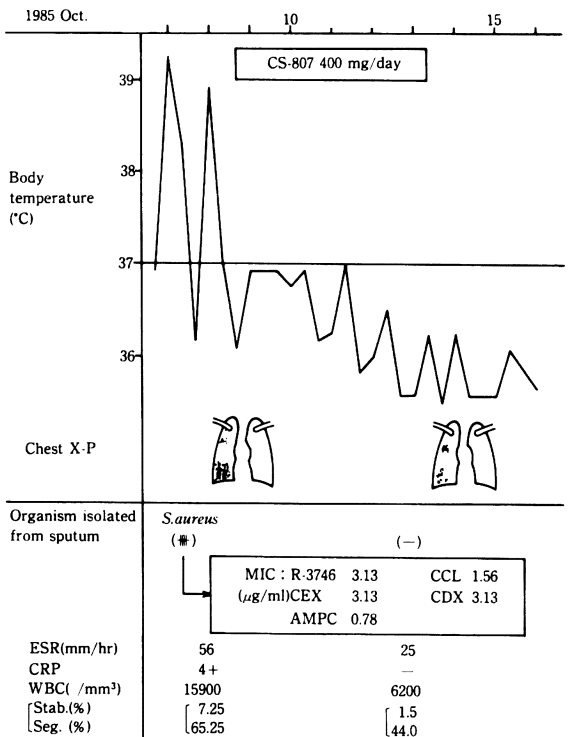


Table 1 Therapeutic effect of CS-807 on respiratory tract infection

No.	Age (yrs)	Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	CS-807		Bacteriological response (MIC of CS-807)	Clinical response				Clinical effect	Side-effect	in lab. find.
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)		Fever (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)			
1	65	M	48	Acute bronchitis (Lung cancer (Old pulm. tbc.))	100 X 2	5	<i>H. influenzae</i> # (0.10) ↓ N.F.	37.8 ↓ 36.8	53 ↓ 47	2+ ↓ ±	8400 ↓ 5300	Good	(-)	(-)
2	70	M	63	Acute pneumonia (Lung cancer (Hypertension))	200 X 2	7	<i>H. influenzae</i> # ↓ N.F.	37.8 ↓ 37.5	34 ↓ 98	4+ ↓ 4+	9200 ↓ 7000	Poor	(-)	(-)
3	52	M	68	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	200 X 2	5	<i>S. aureus</i> # (3.13) ↓ N.F.	39.0 ↓ 36.2	56 ↓ 25	4+ ↓ -	15900 ↓ 6200	Excellent	(-)	(-)
4	67	F	37	Secondary infection with bronchiectasis (Old pulm. tbc.)	100 X 2	7	N.F. ↓ N.F.	38.0 ↓ 36.8	66 ↓ 30	2+ ↓ 1+	12100 ↓ 7700	Good	(-)	(-)
5	79	F	37	Secondary infection with bronchiectasis (Esophagotracheal fistula)	100 X 2	14	<i>H. influenzae</i> # (≤0.05) ↓ <i>B. catarrhalis</i> #	36.8 ↓ 36.7	75 ↓ 100	1+ ↓ 2+	10500 ↓ 8900	Fair	(-)	(-)
6	67	F	37	Secondary infection with bronchiectasis (Old pulm. tbc.)	100 X 2	14	<i>S. pneumoniae</i> # ↓ N.F.	37.3 ↓ 36.8	61 ↓ 50	1+ ↓ ±	6500 ↓ 5800	Good	(-)	(-)
7	72	M	58	Secondary infection with bronchiectasis (Pulm. emphysema (Old pulm. tbc. (Prostatic hypertrophy))	200 X 2	7	<i>H. influenzae</i> # (0.78) ↓ N.F.	37.0 ↓ 36.6	12 ↓ 9	1+ ↓ -	7300 ↓ 6300	Good	(-)	(-)
8	72	M	58	Secondary infection with bronchiectasis (Pulm. emphysema (Old pulm. tbc. (Prostatic hypertrophy))	200 X 2	7	<i>H. influenzae</i> # (≤0.05) ↓ N.F.	36.6 ↓ 36.7	23 ↓ 15	1+ ↓ ±	6100 ↓ 5500	Good	(-)	(-)
9	75	M	42	Secondary infection with pulmonary emphysema (Pulm. emphysema)	200 X 2	7	<i>H. influenzae</i> # ↓ N.F.	38.6 ↓ 36.4	34 ↓ 42	2+ ↓ 1+	14400 ↓ 8400	Good	(-)	(-)

Table 2 Overall clinical effect of CS-807 on respiratory infection

Diagnosis	Number of case	Clinical responses			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	1		1		
Acute pneumonia	2	1			1
Secondary infection associated with bronchiectasis	5		4	1	
Secondary infection associated with pulmonary emphysema	1		1		
Total	9	1	6	1	1

Table 3 Bacteriological effect of CS-807

Species	Number of isolates	Bacteriological response	
		Eradicated	Persisted
<i>S.aureus</i>	1	1	
<i>S.pneumoniae</i>	1	1	
<i>H.influenzae</i>	6	6 (1)*	
Total	8	8 (1)*	

*colonization (changed into *B. catarrhalis* after CS-807 therapy)

は、Fig.11に示す様に、 $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。10月9日から本剤を1回200mg、1日2回投与したところ、第1日目から著明な解熱が得られ、前記症状および臨床検査成績の著明改善が得られた。また、起炎菌の消失と胸部レ線陰影の吸収が得られて著効と判定した。なお、問題の陰影は、精査により陳旧性肺結核の陰影であることが判明した。

症例8 72歳、男、58kg、気管支拡張症二次感染、肺気腫、陳旧性肺結核

Fig.12に本例の臨床経過を示した。

以前から度々感染性急性増悪を起し、当科に入退院を繰り返している。今回は、昭和60年10月から咳嗽、膿性喀痰並びに血痰、息切れが出現し、10月29日当科を受診した。喀痰から *H. influenzae* を分離し、これに対する本剤 (R-3746) の MIC は、Fig.12に示す様に $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ と、検討した薬剤の中で最も良好であった。本剤の1回200mg、1日2回の投与により、臨床症状の改善と臨床検査成績の改善が得られ、起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

Fig. 12 Case No.8 72y.o., Male, 58kg
Secondary infection with bronchiectasis, Pulm. emphysema, Old pulm. tbc.

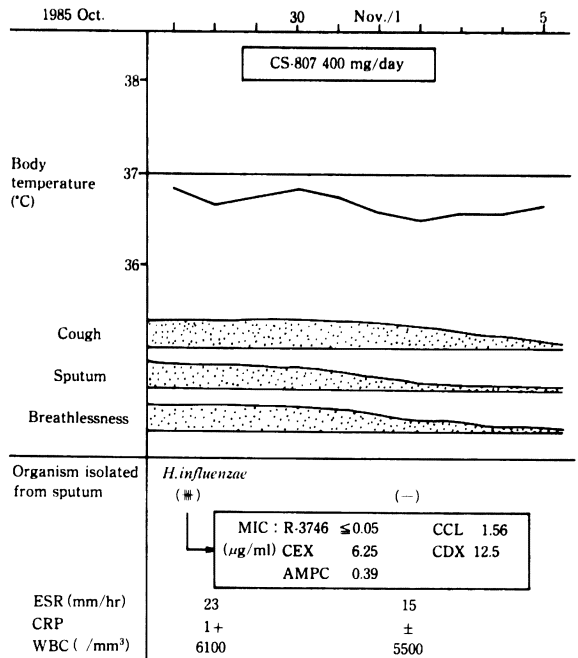
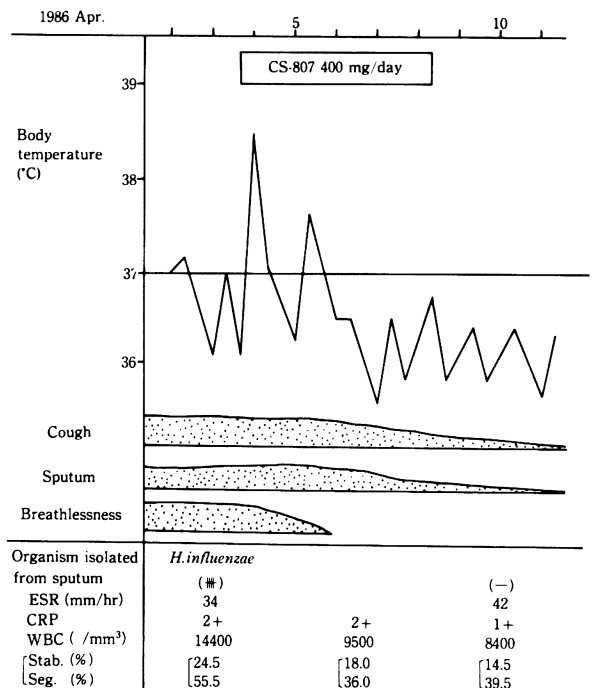


Fig. 13 Case No.9 75y.o., Male, 42kg
Secondary infection with pulmonary emphysema



症例9 75歳, 男, 42kg, 肺炎腫二次感染

Fig.13に本例の臨床経過を示した。

以前から, 感染性増悪を繰り返している。今回は, 昭和61年2月10日から当科に入院中であったが, 3月下旬に外泊後, 咳嗽, 喀痰, 胸痛, 発熱が出現した。喀痰からは *H. influenzae* を分離した。4月4日から本剤を1回200mg, 1日2回投与したところ, 発熱と息切れの著明な改善および臨床検査成績の改善が得られた。また, 起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 1に示した様に, 本剤が投与された9例においてアレルギー症状や消化器症状など副作用症状の認められた例はなかった。Table 4には臨床検査成績の推移を示した。臨床検査成績の異常も全例に認められなかった。

III. 考 察

近年の β -ラクタム系抗生物質, とりわけセフェム系抗生物質の進歩は注射用製剤において目覚ましいが, 経口用のセフェム系抗生物質では, このような進展はあまり見られなかった。現時点の標準薬と考えられるCCLは, その抗菌力は従来の標準薬と考えられていたcephalexin (CEX)より数倍上回るものの, 内服時の吸収率はCEXよりやや劣るという欠点を有する。これはcefatrizineにおいても同じである。また, cefradine, cefroxadine, cefadroxilをも含めてこれら一群の薬剤は全て β -lactamase, 特にcephalosporinaseに対して不安定であり, さらに *H. influenzae* や種々の腸内細菌に対する抗菌力も不十分である。その意味で, これら一群の薬剤はいわゆる第1世代のセフェム系抗生物質として分類されるべきものであり, これらの欠点を克服した薬剤の実用化が急務とされていた。

この様な状況下で我が国においては, 経口用の第2, 第3世代セフェム系抗生物質として分類されるべき薬剤の開発には目覚ましいものがある。CFIX, T-2588などがそうであるが, これらの薬剤はほぼ同じ時期に開発された英国グラクソ社のエステル型経口セフェム系薬剤であるcefuroxime axetilが, その抗菌力や抗菌スペクトラムから見て, 第2世代として位置付けられるのに対し⁷⁾, 第3世代としての抗菌力を有する様になった。これらの中でCFIXは, 第3世代の最初の薬剤として高く評価されるが, 多くの注射用の第3世代セフェム系抗生物質と同様に, その抗菌力はグラム陽性菌, 特に *Staphylococcus* に対して不十分である。しかしながら,

臨床の場では, 第2, 第3世代の注射用セフェム系抗生物質が実用化された1980年代初頭からグラム陽性菌, 特に *Staphylococcus* の分離頻度が増加する, という現象がみられ, このことは著者らの施設においても同様であった^{8),9)}。しかも従来のmethicillinを初めとする耐性ブドウ球菌用の半合成ペニシリンやcefazolinなどの第1世代セフェム系抗生物質に対しても強い耐性を有する, いわゆるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSAあるいはCRSA)の分離の報告が相次ぐようになった^{10),11)}。このことは, 先に述べたように第3世代のセフェム系抗生物質がグラム陽性菌, 特にブドウ球菌に対して第1, 第2世代のセフェム系抗生物質よりも抗菌活性が低下しているために惹起された現象である, と考えられる。従って, 現時点で望まれる抗生物質は, 強毒菌であるグラム陽性菌に対して第1世代の薬剤と同等の抗菌活性を有すると同時に, 第3世代の薬剤において達成されたグラム陰性菌に対する強い抗菌活性をも併せ持つ新しい薬剤である。この点に関してCS-807は, グラム陰性菌に対して第3世代のCFIXとほぼ同等の抗菌力を獲得すると同時に, グラム陽性菌に対しても十分な抗菌力をも併せ持つに至った新しい経口用の薬剤であり, 現実の臨床の問題点に対して, よりの確に対応し得る薬剤と言えよう。

今回の私共の *in vitro* 抗菌力に関する検討においても, *S. aureus* に対する本剤の抗菌力はCFIXよりはるかに大分優れ, CCLやAMPCとほぼ同等であった。

グラム陰性菌の内, 呼吸器感染症の起炎菌として大きな位置を占める *H. influenzae* と *B. catarrhalis* に対しては, CFIXより若干劣るものの, 現在の標準薬であるCCLやAMPCより優れた抗菌力を示した。また, 腸内細菌科の種々の菌種に対しても強い抗菌力を示し, これらグラム陰性菌に対する抗菌力は, 注射用の第3世代セフェム系抗生物質にも匹敵するものである。このことから, 本剤は種々の感染症における起炎菌のスペクトラムを広くカバーすることが出来ると考えられる。

私共の研究対象である呼吸器感染症においては, その起炎菌の構成には常に変動が見られるものの, 他臓器の感染症の場合とは異なって, 未だにグラム陽性菌が起炎菌である確率が高い^{8),12)}。すなわち, 呼吸器感染症の主要な起炎菌はグラム陽性菌では *S. pneumoniae* と *S. aureus* であり, 頻度として1/3以上を占めている。またグラム陰性菌では *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* が主要な起炎菌であり, 近年では *B. catarrhalis* が増加しつつある^{13),14)}。この6菌種が呼吸

Table 4 Laboratory findings before and after administration of CS-807

No.	Age (yrs)	Sex	Body Weight (kg)	Administration of CS-807			RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (10-28 IU/L)	GPT (4-27 IU/L)	AL-P (60-210 IU/L)	BUN (8-20 mg/dl)	S-Cr (0.5-1.2 mg/dl)
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)										
1	65	M	48	200	5	1	390 ↓ 445	11.6 ↓ 13.0	8400 ↓ 5300	6.5 ↓ 4.0	25.2 ↓ 38.9	20 ↓ 21	17 ↓ 16	163 ↓ 155	9.0 ↓ 12.0	0.8 ↓ 0.8
2	70	M	63	400	7	2.8	356 ↓ 363	11.8 ↓ 11.8	9200 ↓ 7000	6.5 ↓ 6.5	21.6 ↓ 23.5	21 ↓ 27	16 ↓ 26	144 ↓ 138	22.2 ↓ 20.4	0.8 ↓ 0.8
3	52	M	68	400	5	2	484 ↓ 473	15.5 ↓ 14.7	15900 ↓ 6200	0.5 ↓ 6.0	18.3 ↓ 25.4	20 ↓ 15	37 ↓ 21	166 ↓ 134	25.2 ↓ 11.7	0.7 ↓ 0.9
4	67	F	37	200	7	1.4	422 ↓ 413	12.5 ↓ 12.1	12100 ↓ 7700	0 ↓ 0.5	26.4 ↓ 26.9	13 ↓ 15	8 ↓ 11	290 ↓ 229	9.3 ↓ 8.7	0.6 ↓ 0.8
5	79	F	37	200	14	2.8	413 ↓ 413	10.9 ↓ 10.4	10500 ↓ 8900	0.5 ↓ 0	33.3 ↓ 32.0	18 ↓ 20	9 ↓ 9	181 ↓ 189	14.0 ↓ 19.2	0.7 ↓ 0.7
6	67	F	37	200	14	2.8	419 ↓ 437	12.1 ↓ 13.0	6500 ↓ 5800	0 ↓ 0.5	20.7 ↓ 20.8	15 ↓ 14	17 ↓ 12	329 ↓ 300	8.7 ↓ 8.8	0.8 ↓ 0.5
7	72	M	58	400	7	2.8	456 ↓ 452	15.4 ↓ 14.9	7300 ↓ 6300	3.0 ↓ 5.0	26.4 ↓ 28.4	29 ↓ 21	33 ↓ 19	120 ↓ 131	20.6 ↓ 21.7	1.0 ↓ 1.0
8	72	M	58	400	7	2.8	477 ↓ 478	15.9 ↓ 16.0	6100 ↓ 5500	10.5 ↓ 4.0	25.7 ↓ 24.7	30 ↓ 32	26 ↓ 26	134 ↓ 137	17.9 ↓ 22.8	0.9 ↓ 1.0
9	75	M	42	400	7	2.8	413 ↓ 448	11.7 ↓ 12.6	14400 ↓ 8400	0 ↓ 2.0	23.9 ↓ 27.1	24 ↓ 19	22 ↓ 11	203 ↓ 182	17.0 ↓ 20.0	0.8 ↓ 0.7

器感染症における主要な起炎菌であるが、経口剤の主な対象である外来患者における起炎菌として重要なものはこれとは若干異なる。すなわち、最も多いものは *H. influenzae* と *S. pneumoniae* であり、*K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* がこれに次ぐ¹⁰⁾。これらに対して充分な抗菌力を有することが、呼吸器感染症に対する、経口剤の第1次選択薬剤としての適応であると考えられる。本剤は、これらの菌種に対して広範でかつ強い抗菌力を獲得しており、従来の経口用セフェム系抗生物質の弱点を克服した薬剤と言える。また、呼吸器感染症に対して、経口剤の中でも第1次選択薬剤としての臨床的位置づけを有すると考えられる。

私共の臨床的検討においても、慢性気道感染症を含む種々の呼吸器感染症に対して、本剤は十分に満足すべき臨床効果と有用性を挙げ得ることが知られた。今後、臨床の場にも本剤を応用する際にも、経口剤としてのこの様な優れた特長を踏まえつつ、対象を的確に選んで投与することにより、種々の呼吸器感染症に正しく対応することが可能になると考える。

文 献

- 1) CS-807概要, 三共株式会社, 1985
- 2) 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.
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳: ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC 2000 System および化学療法学会標準法 (HI 培地および MH 培地) で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較. *Chemotherapy* 32: 10~20, 1984
- 5) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎 知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較. *Chemotherapy* 33: 537~543, 1985
- 6) 五島嵯智子, 辻 明良: β -ラクタム系抗生物質と β -ラクタマーゼ. 検査と技術 9: 464~471, 1981
- 7) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳, 蓮池照夫, 佐藤和男, 長井弘策, 松田 晃, 中井裕之: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の呼吸器感染症に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-5): 427~447, 1986
- 8) 渡辺 彰: 呼吸器感染症-起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方. *クリニカ* 12 (10): 51~57, 1985
- 9) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 小野玲子, 本田芳宏, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (I). 喀痰由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生能の年次比較. *Chemotherapy* 34: 859~868, 1986
- 10) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勤, 稻松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 11) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌. 第1報 β -lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 12) 今野 淳, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 小野玲子, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 大谷紀子, 本田芳宏, 西條康夫: 高年者肺炎の臨床-東北大学抗研内科における14年間, 455例の解析. *日本医事新報* 3297: 24~30, 1987
- 13) 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症, 菌例因子をめぐる最近の動向, *Branhamella catarrhalis*. 臨床と細菌 11: 16~20, 1984
- 14) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: プランハメラ感染症, 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
- 15) 渡辺 彰: 経口抗生物質-その適応決定と中止時期-急性呼吸器感染症. 化学療法の領域 2: 1203~1214, 1986

**IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND
THERAPEUTIC EFFICACY IN LOWER RESPIRATORY
TRACT INFECTIONS OF CS-807**

AKIRA WATANABE, KOHTARO OHIZUMI, MASAKO SASAKI, SEIICHI AONUMA, KIKUO
OHNUMA, REIKO ONO, YOSHIHIRO HONDA and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, Sendai

CS-807, an ester derivative of R-3763, has been developed in Japan as a new cephem for oral use. We investigated the *in vitro* antimicrobial activity of R-3746, a sodium salt of R-3763, by broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system, and evaluated its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections.

The minimum inhibitory concentrations (MIC's) of R-3746, cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) and amoxicillin (AMPC) against 165 clinical isolates consisting of 20 strains each of *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, and 25 of *H. influenzae* were determined.

Results: we found that against *S. aureus*, R-3746 was more active than CFIX, and as active as CCL and AMPC. Against *H. influenzae* and *B. catarrhalis*, R-3746 was somewhat less active than CFIX, but much more so than CCL and AMPC. R-3746 was almost as active as CFIX against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens*. On the other hand, R-3746 was less active against *P. aeruginosa*, MIC's being above 100 μ g/ml against all the strains tested, except one. A daily dose of 200 or 400mg of CS-807 was administered orally to 9 patients: acute bronchitis 1, acute pneumonia 2, infected bronchiectasis 5, and infection in association with pulmonary emphysema 1. Clinical effects were excellent in 1 patient, good in 6, fair in 1 and poor in 1. Six strains of *H. influenzae* and one each of *S. aureus* and *S. pneumoniae* were identified as causative organisms. All were eradicated by CS-807. Neither adverse reactions nor abnormal laboratory data were observed.

From the above results, we conclude that CS-807 is a most useful antibiotic for the oral treatment of lower respiratory tract infections.