

## 慢性下気道感染症に対するCS-807の使用経験

林 泉・大沼菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

慢性下気道感染症の感染性急性増悪9例に対するCS-807の薬効を検討し次の結果を得た。

- 1) 本剤投与前喀痰から分離された起炎菌は *H. influenzae* 2株, *S. pneumoniae* 2株, *S. aureus* 1株計5株あったが全株消失した(除菌率100%)。
- 2) 臨床効果は著効3例, 有効5例, 無効1例であった(有効率88.9%)。
- 3) 副作用および臨床検査値異常出現は見られなかった。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロスポリン剤である。CS-807の化学構造はFig.1に示すようにセファロスポリン骨格の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テルがエステル結合しており, 腸管から吸収可能となったが, その活性体はR-3763(Fig.1)であり, 腸壁のエステラーゼによって吸

収と同時に加水分解され, CS-807からR-3763に変換されその抗菌力を発揮することになる。

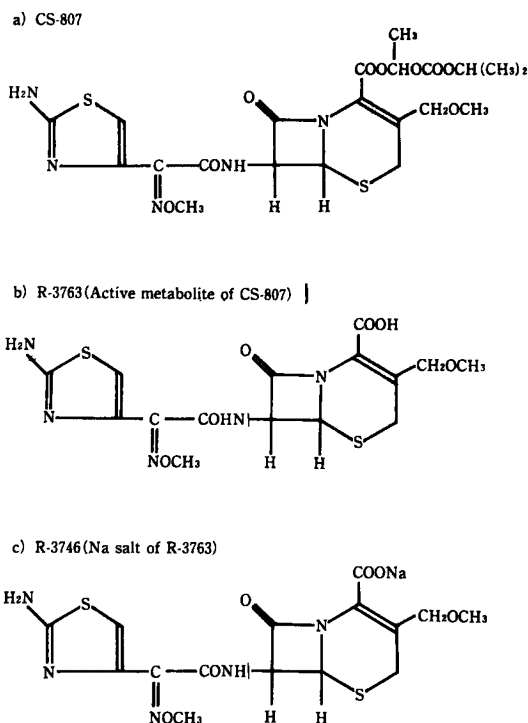
R-3763は $\beta$ -lactamaseに安定であり物理・化学的にも安定な物質である。

抗菌スペクトルは広範囲で, グラム陽性菌に対しては *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 等に強い抗菌力を示し, 第I世代セフェム剤の抗菌力を有しており, グラム陰性菌に対しては第III世代セフェムなみの抗菌力を持っている。すなわちこれまで経口用セファロスポリン系薬剤の欠点とされた *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* 属等にも強い抗菌力を示す。ただし, *E. faecalis*, *Pseudomonas* spp. *A. calcoaceticus* 等には抗菌力を示さない。また *C. difficile*, *B. fragilis* など嫌気性菌には抗菌力は弱い<sup>1)</sup>。本剤のMICとMBCはほぼ近似し, MIC濃度では殺菌的に作用する。また, 補体との共同作用が認められており, 生体内での効果がより期待できる。R-3763は *S. aureus* のPBP 1, 3に特に強い親和性を示し, *E. coli* ではPBP 1 a, 1 bs, 3の他にPBP2にも親和性を示す。

CS-807を経口投与したときのR-3763の血中濃度は約3時間後にピークとなり, ピーク値(Cmax)は100mg投与で1.5 $\mu$ g/ml, 200mg投与で2.7 $\mu$ g/mlで, 半減期(T<sub>1/2</sub>)はいずれも約2hrである。排泄は主に尿中から行われるが, 一部は胆汁からの排泄も含め糞便から行われる。蛋白結合率は41%である<sup>1)</sup>。

以上の性質をふまえて呼吸器感染症(RTI)の中でも難治とされる慢性下気道感染症に本剤を投与しその薬効・安全性・有用性・忍容性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure



## I. 試験方法

## 1. 対象

対象は昭和61年1月から昭和61年3月までに来院した46歳から74歳までの成人男性6例、女性3例ですべてが慢性下気道感染症の感染性急性増悪である。

## 2. 投与方法・量・期間

CS-807は1日2回朝・夕食後に経口投与した。投与量は1回100mg 4例、1回200mg 5例で、投与期間は4日間1例、7日間5例、10日間、11日間、14日間各1例であった。

## 3. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。投与が14日間に満たないものは投与終了時に行った。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESRなどの臨床検査値が3日以内に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、

臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたもの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの

## II. 成績

## 1. 細菌学的効果および臨床効果

本剤を投与した9症例の概略を Table 1 に示した。

細菌学的効果：本剤投与前喀痰から分離された起炎菌は *H. influenzae* 2株、*S. pneumoniae* 2株、*S. aureus* 1株計5株あったが、5株とも消失し、除菌率100%であった。

臨床効果：9症例中著効3例、有効5例、無効1例で有効率88.9%であった。

## 2. 副作用

本剤によると思われる臨床上の副作用は1例も認められなかった。また、投与前後の臨床検査成績を Table

Table 1 Clinical response of CS-807 against RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg×times×days)	Organism isolated		Clinical effect	Side- effect
					Before	After		
1	O.H. 73 M	Chr. bronchitis	Pulmonary emphysema	100×2×7	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
2	M.S. 51 F	Chr. bronchitis	Old tbc.	100×2×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
3	K.J. 63 M	Chr. bronchitis	Pulmonary emphysema Bronchial asthma	100×2×7	<i>S.pneumoniae</i>	(-)	Excellent	(-)
4	W.K. 74 F	Chr. bronchitis	Bronchial asthma Chr. hepatitis	100×2×11	<i>S.aureus</i>	(-)	Good	(-)
5	O.M. 46 F	Chr. bronchitis	Bronchial asthma	200×2×4	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
6	Y.T. 56 M	Chr. bronchitis	Old tbc.	200×2×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	H.K. 46 M	Chr. bronchitis	(-)	200×2×7	N.F.	N.F.	Poor	(-)
8	K.K. 69 M	Chr. bronchitis	Pulmonary emphysema Hypertension	200×2×14	<i>H.influenzae</i>	(-)	Good	(-)
9	N.K. 68 M	Chr. bronchitis	Bronchial asthma	200×2×10	N.F.	N.F.	Good	(-)

2に示したが、臨床検査値の異常を示した例もなかった。特に本剤投与前に GOT 高値 3例(45, 37, 50IU/ℓ), GPT 高値 2例(45, 80IU/ℓ)があったが、悪化したものはなかった。

次に症例を呈示する。

症例 1, O.H.73歳 男性 50kg (Fig.2)

慢性気管支炎の急性増悪, 基礎疾患: 肺炎腫

1週間前からカゼ症状があり、次第に痰の増量、膿性化をきたした。基礎疾患に対し昭和60年5月13日から Effectin 4 T/日, Meptin 2 T/日, Zaditen 2 T/日, Mucodyne 4 T/日の投薬が続けられていたが、これをそのまま続け、それに昭和61年3月3日から CS-807 100mgを1日2回7日間経口投与した。投与前に膿性痰から *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が分離され、複数菌感染症であることが判明した。本剤投与開始前体温37.5°Cであったが1日後には平熱化し、3日後の喀痰(粘性痰に改善)から *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は除菌された。咳は1日後に改善し5日後に消失した。副作用、臨床検査値の異常化などもなく著効と判定した。

Fig. 2 O.H. 73y.o. M 50kg  
exacerbation of chr. bronchitis

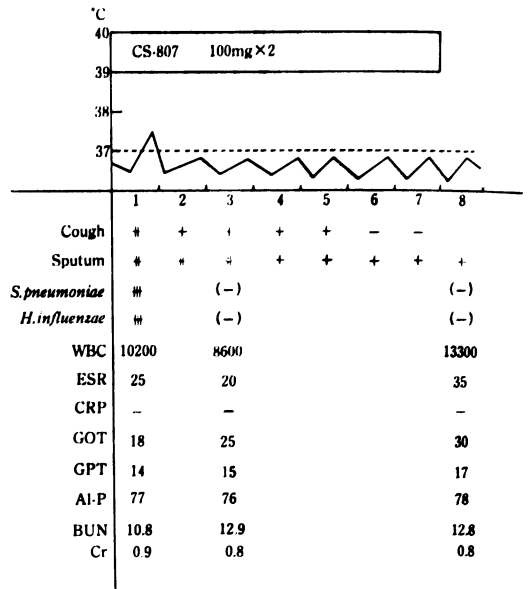


Table 2 Laboratory findings before and after administration of CS-807

No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/60min)	CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	393	10200	12.7	2	33.9	25	-	18	14	77	10.8	0.9
	400	13300	12.9	1	27.1	35	-	30	17	78	12.8	0.8
2	473	6600	13.5	0	31.1	3	+1	14	10	66	15.0	0.7
	466	6200	14.2	0	26.2	4	-	18	10	71	14.8	0.7
3	528	17300	15.9	0	26.5	5	+3	13	9	99	11.5	0.9
	517	6800	15.5	2	26.8	7	-	13	10	85	15.3	0.9
4	369	9500	11.4	0	20.5	26	+3	45	23	128	11.8	1.0
	347	4800	10.5	0	16.8	15	-	60	27	126	18.4	0.9
5	484	7000	14.6	0	22.4	5	+2	10	17	132	9.3	0.5
	477	5200	14.3	1	23.3	3	-	16	14	140	10.1	0.5
6	550	8000	16.5	8	22.2	2	+1	37	45	147	20.9	1.0
	519	9400	16.0	0	24.0	5	-	32	47	169	19.2	0.9
7	461	5100	15.0	2	34.4	7	+1	15	18	120	13.3	0.9
	374	3800	15.0	2	29.1	3	-	20	20	113	16.1	1.0
8	531	12200	16.0	1	37.4	86	+3	19	12	90	12.8	0.8
	542	8800	15.9	0	35.7	42	-	15	10	98	18.1	0.9
9	470	11100	14.3	2	34.3	78	+6	50	85	327	17.7	0.6
	462	6100	14.0	1	50.9	32	-	24	39	229	12.1	0.9

### III. 考 察

セフェム系抗生剤は細菌にのみ存在する細胞壁を攻撃するため、ヒトには安全性が高く、我が国を中心に著しい発展を続けている。グラム陰性菌に対し第III世代セフェム剤は優れた力を発揮しているが、注射剤であることが使用上一つの難点とされる。そこで注射用第III世代セフェム剤に代る経口用セフェム剤がすでにいくつか開発されている。Cefixime<sup>2)</sup>、T-2588<sup>3)</sup>がすでに評価されているが、こうした動きの中に更にグラム陽性菌に対し抗菌力を発揮するものが求められている。このような、いわゆるニューセフェム経口剤と呼ぶべき抗生剤が今後幅広く検討・開発されることが予測される。

従来、経口  $\beta$ -lactam 剤は腸管からの吸収があまり良くないため、エステル化し吸収を良くする方法が考えられ、ペニシリン系薬剤などでプロドラッグとして幾つかが開発されている。CS-807もR-3763 (CS-807の脱エステル体)、として抗菌力を発揮するために腸管からの吸収を良くする形としてエステル化されているもので、吸収後、はずれたイソプロポキシカルボニルオキシエチルは  $\text{CO}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  に分解されるので、生体には何ら問題はない。

CS-807の特徴は他の経口用ニューセフェム剤例えば Cefixime に比して *S. aureus* にも有効であることで、RTIの主要起炎菌とされる *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Klebsiella* にはもちろん、*S. aureus* による感染症にも期待できる。ただし *P. aeruginosa* には無効と考えた方がよい。我々の9症例のRTIからは *H. influenzae* 2株, *S. pneumoniae* 2株, *S. aureus* 1株が分離されたが、いずれも除菌されていることはCS-807の特質が示されたものと考える。

臨床効果も9症例中著効3例、有効5例と良い。無効の1例は原因菌不明の慢性気管支炎の急性増悪例であるが、本剤200mgを1日2回7日間の投与にても咳・痰(膿性痰)の改善がなく、X-P上もわずかの改善を見ただけであった。この症例は入院しLMOX 1g×2とNFLX600mgの併用療法で改善した。

我々は221例の慢性下気道感染症急性増悪の分析を行ったが<sup>4)</sup>、急性増悪時の病態は、気管支炎158例、肺炎に進展したもの36例、びまん性汎細気管支炎23例、肺化膿症2例、肺炎+膿胸1例、肺化膿症+膿胸1例となっていた。今回CS-807の投与対象となった9例はいずれも気管支炎にとどまった中等症の急性増悪で、8例が外来で治療可能であった。種々の基礎疾患を有する慢性下気道感染症も起炎菌を同定し的確な抗菌剤を選択すれば、外来治療でもかなり高い有効率が得られるが、CS-807は *P. aeruginosa* 以外、RTIの主要菌をカバーするため起炎菌判明前に投与を開始してもリスクの少ない抗生剤であると言える。

### 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) 林泉: FK-027の血中・喀痰内移行およびRTIに対する臨床効果。Chemotherapy 33(S-6): 253~257, 1985
- 3) 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(S-2): 295~305, 1986
- 4) 林泉: 特集: 難治性呼吸器感染症3. 起炎菌の変化と化学療法b. 慢性下気道感染症。日本臨床 45(3): 58~67, 1987

## CLINICAL RESULTS OF CS-807 ON ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

IZUMI HAYASHI, KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Iwaki

Clinical evaluation of CS-807 was performed in nine patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. They consisted of six males and three females aged from 46 to 74 years old. CS-807 was given orally to four patients in daily doses of 200mg and five patients in daily doses of 400mg in two divided portions. The duration of administration were four days in one patient, seven days in five and 10 days, 11 days and 14 days in one each.

A total of five strains comprising *H. influenzae* two strains, *S. pneumoniae* two strains and *S. aureus* one strain were isolated from the sputum and identified before administration. All strains were eradicated.

The clinical efficacy rate was 88.9% (8/9): Excellent in three cases, good in five cases and poor in one case.

There were no side effects and abnormal findings in laboratory test values in any of the patients.

From the above results, it is concluded that CS-807 is effective, safe and useful new oral cephem.