

CS-807の基礎的、臨床的検討

豊田丈夫・栗島節子・天貝理恵子・隆 孝太郎
 本間聡起・湯原孝典・藤田享宜・水越和夫
 東郷利人・河合美枝子・福井俊夫・奥井津二
 勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

小出 純・安倍 達

埼玉医科大学総合医療センター・第2内科

新しく開発された経口用セファロsporin剤である CS-807について基礎的、臨床的検討を行った。

当院の臨床分離菌、17菌種、285株についての MIC を他の経口抗生剤 amoxicillin (AMPC), clavulanic acid と amoxicillin の合剤 (AMPC-CVA), cefaclor (CCL) と比較検討した。

本剤はグラム陽性球菌、特に *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 等に対し極めて優れた MIC を示し、*S. aureus* などの他のグラム陽性球菌でも良好な抗菌力を示した。グラム陰性菌ではいずれも本剤が他の3剤よりも優れ、特に *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* である *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, さらに *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* ではこの傾向が顕著であった。臨床的には呼吸器感染症16例(化膿性扁桃炎1例, 急性気管支炎5例, 肺炎3例, 慢性気管支炎3例, 慢性疾患の2次感染4例), 尿路感染症2例の計18例に本剤を1回100~200mg, 1日2回, 7~23日間食後経口投与したところ, 臨床効果は著効1例, 有効14例, 無効2例, 不明1例であった。副作用はめまい1例, 臨床検査値異常は GOT, GPT, Al-P が同時に上昇したものの1例, また好塩基球増多1例を認めた。

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

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤である。構造式は Fig. 1 の通りであり、経口投与では吸収されない R-3763 の 4 位カルボン酸に Isopropoxycarbonyloxyethyl をエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である。本剤は経口投与後、主に腸壁のエステラーゼにより抗菌活性を示す R-3763 に加水分解される Prodrug 型の抗生剤である。R-3763 はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまでの経口用セファロsporin系薬剤では抗菌力が極めて弱い *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる¹⁾。

今回われわれは CS-807 に関する若干の基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

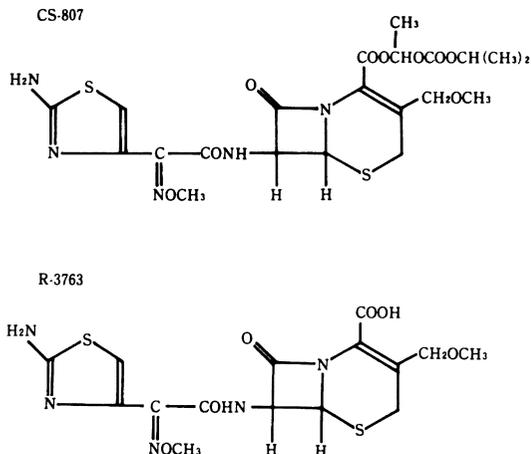
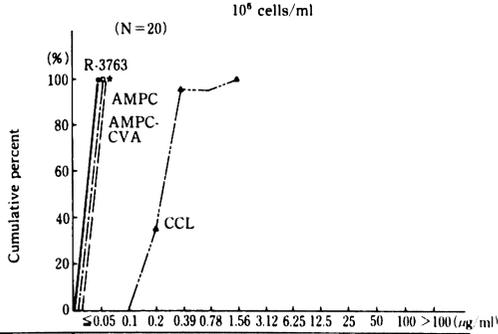
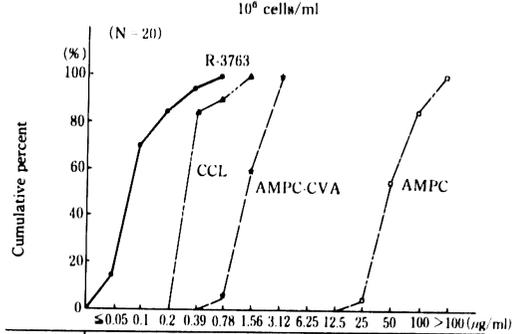


Fig. 5 *Streptococcus pneumoniae*



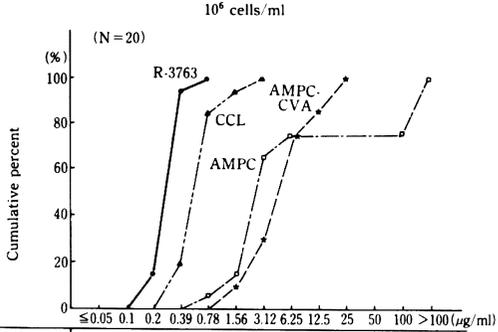
R-3763	20
AMPC	20
CCL	7 12 1
AMPC-CVA	20

Fig. 7 *Klebsiella pneumoniae*



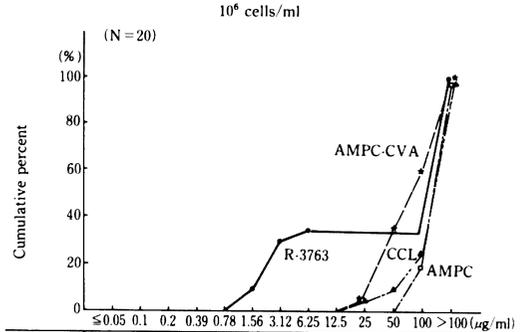
R-3763	3 11 3 2 1
AMPC	1 10 6 3
CCL	17 1 2
AMPC-CVA	1 11 8

Fig. 6-1 *Escherichia coli*



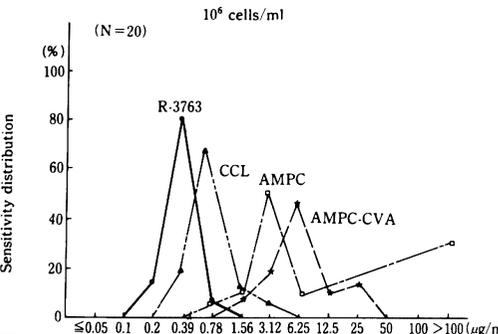
R-3763	3 16 1
AMPC	1 2 10 2 5
CCL	4 13 2 1
AMPC-CVA	2 4 9 2 3

Fig. 8 *Citrobacter freundii*



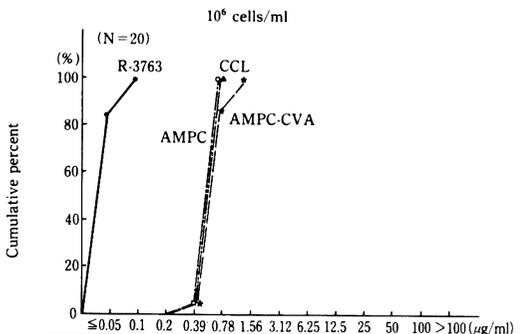
R-3763	2 4 1 13
AMPC	4 16
CCL	1 1 3 15
AMPC-CVA	1 6 5 8

Fig. 6-2 *Escherichia coli*



R-3763	3 16 1
AMPC	1 2 10 2 5
CCL	4 13 2 1
AMPC-CVA	2 4 9 2 3

Fig. 9 *Proteus mirabilis*



R-3763	17 3
AMPC	1 19
CCL	20
AMPC-CVA	1 16 3

Fig. 10 *Proteus vulgaris*
10⁶ cells/ml

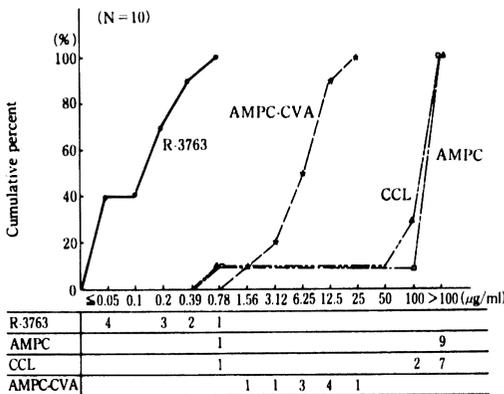


Fig. 12 *Morganella morganii*
10⁶ cells/ml

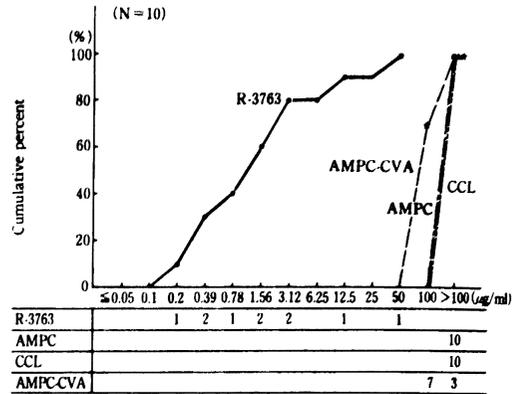


Fig. 11 *Providencia rettgeri*
10⁶ cells/ml

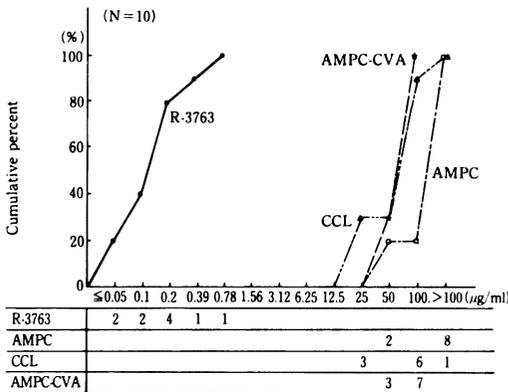
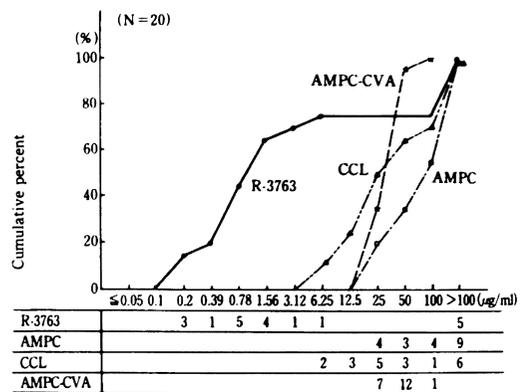


Fig. 13 *Enterobacter cloacae*
10⁶ cells/ml



zae 10株では本剤の MIC はすべて $\le 0.05 \mu\text{g}$ を示し他剤に比べて極めて強い抗菌力を有していた (Fig.15)。 *A. calcoaceticus* 10株では AMPC-CVA に次ぐ成績であるが、感受性はあまりよくなかった。(Fig.16)。 *P. cepacia* 20株では本剤が最も優れていたが、6株の MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を認めた (Fig.17)。 *N. gonorrhoeae* 20株では本剤はその MIC が全株 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性を示した (Fig.18)。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和61年1月より昭和61年9月までに国立霞ヶ浦病院内科および埼玉医科大学総合医療センター第2内科受診の外来患者10例、入院患者8例の計18例を対象とした。性別は男性8例、女性10例、年齢は25~71歳であった。疾患の内訳は化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎

5例、肺炎3例、慢性気管支炎3例、気管支喘息の2次感染3例、肺線維症の2次感染1例、膀胱炎2例であった。

2. 投与方法および投与量

CS-807を1回100~200mg、1日2回、7~23日間食後経口投与した。

3. 効果判定方法

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部ラ音、排尿痛、腰痛などの自他覚所見の他、胸部X線、血沈、CRP、白血球数、尿所見などの検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階に判定した。

4. 臨床成績

本剤の臨床効果を Table 1 に示した。呼吸器感染症では、化膿性扁桃炎1例、急性気管支炎5例はいずれも

Fig. 14 *Serratia marcescens*
10⁶ cells/ml

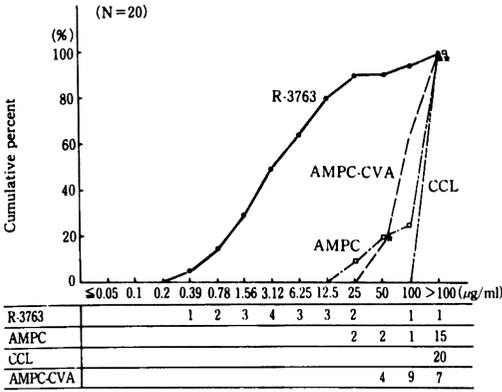


Fig. 16 *Acinetobacter calcoaceticus*
10⁶ cells/ml

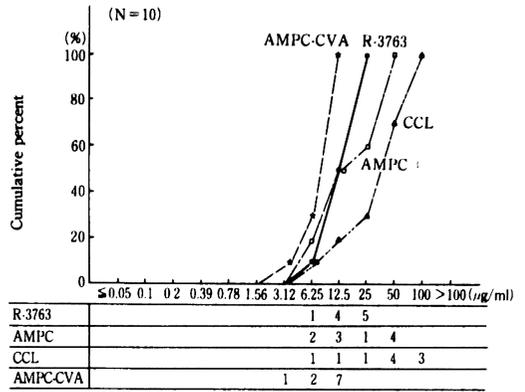


Fig. 15-1 *Haemophilus influenzae*
10⁶ cells/ml

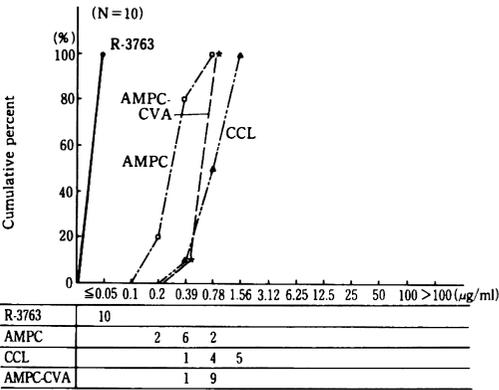


Fig. 17 *Pseudomonas cepacia*
10⁶ cells/ml

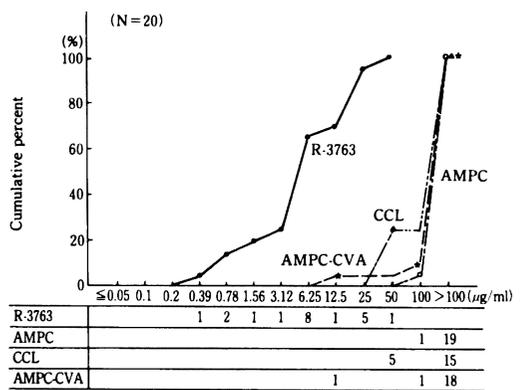


Fig. 15-2 *Haemophilus influenzae*
10⁶ cell/ml

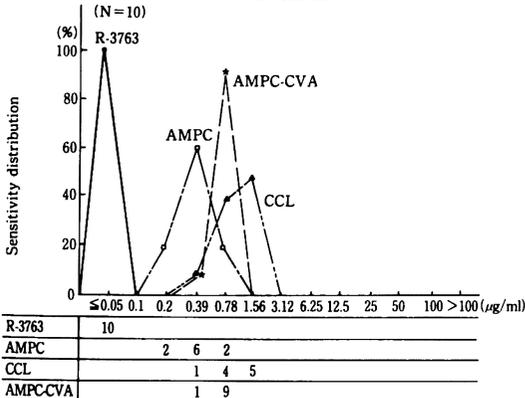


Fig. 18 *Neisseria gonorrhoeae*
10⁶ cells/ml

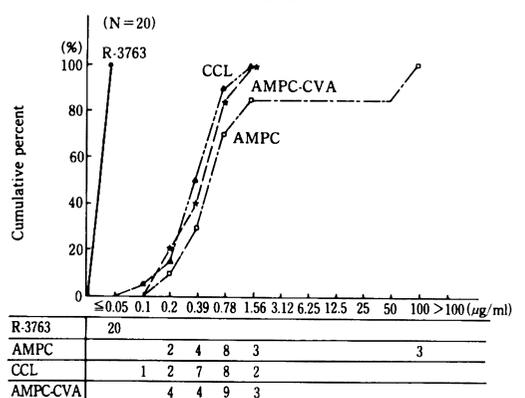


Table 1 Clinical results of CS-807

No.	Name (Sex)	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organism*		Effect		Side-effect
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)	Bacteriological	Clinical	
1	O.S (M)	35	Acute tonsillitis (-)	200×2	12	-	/	Unknown	Good	-
2	S.Y (M)	25	Acute bronchitis (-)	100×2	11	<i>S.aureus</i> (#)	3.13	Unknown	Good	-
3	Y.M (F)	33	Acute bronchitis (-)	100×2	14	<i>Corynebacterium</i> sp. (#)	≤0.05	Eradicated	Good	-
4	H.H (F)	47	Acute bronchitis (Rheumatoid arthritis)	200×2	15	<i>B.catarrhalis</i> (#)	0.78	Eradicated	Good	-
5	N.H (M)	57	Acute bronchitis (ALS)	200×2	14	<i>S.aureus</i> (#)	/	Replaced	Good	Baso ↑
6	N.K (F)	66	Acute bronchitis (Rheumatoid arthritis)	100×2 200×2	2 7	-	/	Unknown	Good	-
7	Y.K (F)	36	Pneumonia (-)	200×2	12	<i>H.influenzae</i>	≤0.05	Eradicated	Excellent	-
8	N.K (M)	41	Pneumonia (Allergic rhinitis)	100×2	8	<i>Neisseria</i> sp. (#)	0.10	Eradicated	Good	-
9	A.S (M)	46	Pneumonia (-)	100×2 200×2	8 15	<i>S.pneumoniae</i> (#)	/	Persisted	Good	-
10	S.C (F)	53	Chronic bronchitis (-)	200×2	7	<i>P.aeruginosa</i> (#)	>100	Persisted	Poor	-
11	E.T (F)	63	Chronic bronchitis (-)	100×2	11	-	/	Unknown	Good	-
12	F.K (M)	68	Chronic bronchitis (D.M., Osteoarthritis)	200×2	15	<i>K.pneumoniae</i> (#)	0.10	Persisted	Poor	-
13	M.S (M)	34	Bronchial asthma +infection (Asthma)	100×2	8	<i>α-Streptococcus</i> (#)	≤0.05	Persisted	Good	-
14	K.S (M)	63	Bronchial asthma +infection (Asthma)	100×2	1	-	/	Unknown	Unknown	Vertigo
15	I.K (F)	71	Bronchial asthma +infection (Asthma, Heart failure)	100×2	14	-	/	Unknown	Good	-
16	Y.T (F)	56	Pulmonary fibrosis +infection (Pulmonary fibrosis)	200×2	14	<i>K.pneumoniae</i> (#) <i>S.aureus</i> (#)	/	Decreased	Good	-
17	N.Y (F)	33	AUC (Lupus nephritis)	100×2	7	<i>E.coli</i> (10 ³)	/	Eradicated	Good	GOT,GPT↑ AL-P↑
18	T.T (F)	44	AUC (-)	100×2	14	<i>E.coli</i> (10 ⁷) <i>C.freundii</i> (10 ⁷)	0.10	Replaced	Good	-

* Before treatment

After treatment

Table 2 Clinical efficacy of CS-807

Diagnosis			No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
				Excellent	Good	Fair	Poor	
RTI	Acute RTI	Acute tonsillitis	1		1			100
		Acute bronchitis	5		5			100
		Pneumonia	3	1	2			100
	Acute RTI total		9	1	8			100
	Chronic RTI	Chronic bronchitis+infection	3		1		2	33.3
		Bronchial asthma+infection	2		2			100
		Pulmonary fibrosis+infection	1		1			100
Chronic RTI total		6		4		2	66.7	
RTI Total			15	1	12		2	86.7
UTI	Acute UTI	Acute cystitis	2		2			100
UTI Total			2		2			100
Total			17	1	14		2	88.2

有効、肺炎は3例中著効1例、有効2例であった。慢性気管支炎は3例中有効1例、無効2例であった。気管支喘息の2次感染では3例中、有効2例、めまいが出現し、本剤の服用を1日で中止したため効果不明1例であった。肺線維症の2次感染1例は有効であった。

尿路感染症では、膀胱炎2例はいずれも有効であった。

以上の結果、全体としては効果判定可能例17例中有効以上15例で有効率は88.2%であった (Table 2)。

副作用としては前述の如く1例にめまいを認めた (No.14)。この症例では、朝、本剤100mg服用後、めまいが出現し、夕方、再び100mg服用したが、同様にめまいが出現したため、翌日より服用を中止したところ、以後はめまいはみられなかった。

臨床検査値異常では Table 3 に示すように、GOT, GPT, Al-P 上昇1例 (No.17)、好塩基球増多1例 (No.5) を認めたが、いずれも投与終了後、約3週間程で正常化した。

III. 考 案

CS-807はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、従来の経口用セファロスポリン剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいるという¹⁾。今回われわれは CS-807の基礎的、臨床的検討を行っ

た。

臨床分離菌、17菌種について R-3763, AMPC, AMPC-CVA, CCL の MIC を測定し、抗菌力を比較検討した。本剤はグラム陽性菌では、*S. aureus* に対しては CCL と同様に優れ、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* でも全株の MIC が 0.05 µg/ml 以下と優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌でもいずれも本剤が他の3剤よりも優れており、特に *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* ではこの傾向が顕著であった。また、*Enterobacter*, *Serratia* にも優れた抗菌力が認められ、現在までの他の報告と一致した結果となった。このように R-3763 はグラム陽性、陰性菌に優れた抗菌力を示し、また、従来の経口剤が抗菌力を有していない indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* にも優れた抗菌力が認められ、現在までの他の報告と一致した結果となった。

この基礎的検討の結果をふまえて臨床的検討を行ったが、報告によると本剤は半減期が2時間程度と他のセフェム系抗生剤に比べ長いので、1日2回を原則として検討した。その結果、呼吸器感染症16例のうち効果判定可能例15例中有効以上13例で、有効率は86.7%であった。なお、2例が無効であったが、このうち1例は *P. aeruginosa* 検出例であり、本剤は同菌に抗菌力を示

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CS-807

Case no.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Boso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	473	14.7	41.5	20300	0	0	89	10	1	29.9	15	15	65	0.8	14	1.1	137	3.3	98
	A	446	13.8	39.2	5700	4	0	40	45	8	32.9	23	29	50	0.4	13	0.9	140	4.0	98
2	B	497	15.5	44.0	5000	0	0	48	48	3	31.8	17	8	87	0.7	11	1.1	139	3.9	98
	A	486	15.0	46.0	6600	0	0	67	30	3	30.6	20	10	96	0.6	10	1.0	140	3.8	97
3	B	462	14.2	39.6	8500	2	0	46	51	0	42.2	29	47	50	0.4	10	0.7	145	3.9	100
	A	451	13.4	39.0	8500	0	0	49	49	2	37.5	40	55	52	0.5	9	0.7	142	4.2	99
4	B	326	9.4	26.4	13900	8	1	49	34	6	56.8	6	5	94	0.3	9	0.6	136	4.3	96
	A	301	7.9	23.5	7000	4	1	81	28	11	56.2	10	5	74	0.2	27	0.8	140	4.4	96
5	B	400	12.5	37.0	4200	0.5	6.5		14.7	15.0	15.1	301	566	889	2.4	25	0.5	140	4.2	105
	A	392	12.4	39.2	8100	1.2	19.0		30.2	8.5	31.0	44	87	474	0.5	22	0.5	136	4.2	100
6	B	366	11.0	31.0	6900	8	0	44	37	10	22.7	31	9	112	0.3	20	0.6	137	5.0	97
	A	381	11.3	32.9	9900	7	0	57	32	4	27.3	17	6	103	0.5	19	0.8	145	4.1	98
7	B	448	13.1	37.6	17200	1	0	87	5	6	31.3	34	35	81	0.6	9	0.7	140	3.3	96
	A	412	12.3	34.7	7000	2	1	76	17	3	31.6	26	23	54	0.3	12	0.7	144	4.2	102
8	B	499	15.4	44.4	7300	0	0	76	20	4	16.6	15	6	78	0.6	15	1.0	141	4.4	100
	A	473	14.7	41.6	4700	1	1	51	40	7	26.3	16	7	80	0.9	17	1.0	146	4.0	97
9	B	451	14.6	44.1	11000	1	0	63	26	7	31.5	32	37	53	0.7	8	0.8	135	4.2	94
	A	444	15.2	43.2	4200	5	0	31	47	16	33.2	26	27	60	0.8	10	0.9	143	4.8	98
10	B	422	11.5	35.6	6500	0.7	2.3		30.7	2.9	20.8	16	7	165	0.4	15	0.9	142	3.8	107
	A	425	12.0	35.8	4800	1.2	5.2		36.8	1.0	22.2	15	6	147	0.4	18	0.9	143	4.3	106
11	B	373	11.3	32.6	4500	6.0	2.0	44	43.0	5.0	32.7	19	10	71	0.4	16	0.7	139	4.1	97
	A	379	11.7	33.3	4400	6.0	3.0	53	31.0	7.0	29.8	15	9	69	0.4	15	0.8	146	4.0	99
12	B	466	14.1	40.1		3	1	37	53	6	34.7	16	10	98	1.2	18	0.9	140	4.5	100
	A	488	14.7	41.7		1	0	43	51	5	32.5	16	11	94	1.2	17	0.9	141	4.1	97
13	B	519	14.6	41.1	7000	5	1	61	26	7	39.8	36	38	98	0.6	13	1.1	144	4.4	100
	A	534	15.0	42.9	5200	10	1	38	47	4	26.8	37	41	100	0.8	10	1.1	146	3.9	98
14	B	535	15.2	43.1	5200	7	1	42	36	13	31.7	67	29	142	0.8	14	1.0	142	3.7	98
	A											69	33	143	1.0	15	1.0	142	3.6	94
15	B	478	13.5	43.4	12200	0.6	1.8		11.0	6.7	35.8	42	21	192	0.7	14	0.8	136	3.7	94
	A	435	12.4	40.4	8800	0.1	1.5		32.8	5.3	35.0	11	10	135	0.6	15	0.8	139	4.5	99
16	B	324	6.8	24.3	2100	1.1	8.0		16.5	6.6	6.9	155	96	427	1.2	14	0.8	135	4.1	104
	A	339	7.4	27.6	2100	1.1	7.0		22.2	0.2	8.8	119	56	379	1.2	23	0.9	135	3.4	102
17	B	240	7.7	20.6	12800	0	0.4		8.9	2.4	29.6	22	24	132		9	3.0	136	4.6	103
	A	223	7.4	22.4	13100	0.1	0.2		29.5	4.2	23.1	35	41	194		13.6	2.6	139	5.9	107
18	B	446	12.8	37.1	6100							12	2	142	0.4	12	0.7	139	4.1	105
	A	414	12.5	38.7	6100	0.6	2.4		29.9	3.3	19.5	15	6	136	0.9	10	0.7			

さないため、やむをえない結果であった。他の1例は *K. pneumoniae* 検出例であった。

尿路感染症2例では、2例とも有効であった。

副作用は1例にめまいを認め、臨床検査値異常は、1例に軽度の GOT, GPT, Al-P 上昇を、1例に好塩基球増多を認めたが、いずれも軽度のものであった。好塩基球増多の症例は以前にも抗生物質の服用で好塩基球増多を認めており、一般に β -ラクタム剤の検査値異常として好塩基球増多は認められにくいことから本剤との関連性は明確ではないが投与終了後正常範囲にもどっていることから関連性は否定できなかった。

以上のように、本剤は基礎的検討により優れた抗菌力が認められ、臨床的にも1日2回で優れた効果が得られた。しかも経口薬のためある程度消化器系への副作用が予想されたが、これも本剤が消化管への影響が少ないとされる prodrug 型の構造のためか1例も出現しなかった。よって CS-807 は呼吸器感染症に対し、極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

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, 1987, 盛岡

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

TAKEO TOYODA, SETSUKO KURISHIMA, RIEKO AMAGAI, KOHTAROH TAKASHI,
SATOKI HOMMA, TAKAMICHI YUHARA, TAKANORI FUJITA, KAZUO MIZUKOSHI,
TOSHITO TOHGOH, MIEKO KAWAI, TOSHIO FUKUI, SHINJI OKUI, MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital, Tsuchiura

JUN KOIDE, TOHRU ABE

Department of Internal Medicine, Saitama Medical school, Medical Center, Kawagoe

Basic and clinical studies were performed on CS-807, a newly developed cephalosporin for oral use.

The MICs of R-3763 for 285 strains of 17 species of clinical isolates were compared with those of AMPC, AMPC-CVA and CCL. The antibacterial activity of R-3763 against *S. aureus* was as high as that of CCL and those of *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* were comparable to those of AMPC and AMPC-CVA and higher than that of CCL. Against all gram-negative bacilli studied, antibacterial activity of R-3763 was the highest.

In the clinical studies, a daily dose of 200~400mg of CS-807 administered b.i.d. was given orally for 7~23 days to 18 patients including 16 cases with respiratory tract infections and 2 cases with urinary tract infections.

The clinical efficacy rate was 88.2% on 17 patients excluding 1 case who took CS-807 only 1 day because of vertigo.

As side-effects, vertigo was observed in 1 case as stated above.

As abnormal laboratory findings related to CS-807, slightly elevated s-GOT, s-GPT and s-Al-P were observed in 1 case and basophilia was observed in 1 case.

In conclusion, CS-807 is an effective antibiotic in the treatment of respiratory tract infections.