

CS-807の臨床使用経験

深谷一太

横浜通信病院内科

深山牧子・稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

鳥羽研二・折茂 肇

東京大学医学部附属病院老人科

島田 馨

東京大学医科学研究所附属病院感染症科

新しいセフェム系経口剤 CS-807を、肺炎20例、急性気管支炎4例、急性咽頭炎1例、慢性気管支炎6例、肺せんい症+感染1例、慢性膀胱炎2例、急性胆嚢炎1例の計35例に使用した。

臨床効果は、全体として著効3例、有効27例、やや有効2例、無効3例であった。

臨床的な副作用発現はなく、3例においてトランスアミナーゼ値の上昇がみられた。

CS-807TMは三共株式会で開発された経口用セフェム剤で、エステル構造を有し、プロドラッグとして経口投与後、腸粘膜に存在する非特異的エステラーゼにより加水分解をうけ、活性を有するR-3763となって血流に入り、薬効を発揮する。

R-3763は、グラム陽性・陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼにも安定で、日常遭遇することの多い一般細菌感染症の多くの起炎菌種、菌株に対して有効性が期待される。また、高い安全性を有することも基礎的検討で確認された。

私共は、このCS-807についての臨床使用を行う機会を与えられたので、4施設で行われた成績をまとめて報告する。

I. 症例と成績

横浜通信病院内科25例、東京都老人医療センター感染症科7例、東京大学医科学研究所附属病院感染症科2例、東京大学医学部附属病院老人科1例の計35例についての集計である。投与は昭和60年9月より昭和61年12月にわたって行われた。

症例内訳は、肺炎20例、急性気管支炎4例、急性咽頭炎1例、慢性気管支炎の急性増悪6例、肺せんい症+感染1例、慢性膀胱炎2例、急性胆嚢炎1例である。

用法用量は、1回100mg 1日2回投与が25例、1日3回投与が4例、1回200mg 1日2回投与が6例であり、それぞれ5ないし14日間投与した。

起炎菌としては、*H. influenzae* 6株、*Klebsiella* sp. 3株、*E. coli* 1株、*S. pneumoniae* 1株、*S. epidermidis* 1株、 β 溶血レンサ球菌(B群) 1株、*E. cloacae* 1株、*Alcaligenes* sp. 1株、*Acinetobacter* 1株、*M. morgani* 1株の計17株が11例より分離された。

細菌学的効果として、8例で菌消失し、1例で部分消失、1例で部分消失と同時に菌交代をみ、1例は不明であった。

臨床効果は、著効3例、有効27例、やや有効2例、無効3例であった。有効以上の症例は35例中30例、有効率85.7%であった。

臨床的に発現して訴えられた副作用はなかった。検査値異常として、本剤の関与の可能性を疑われたのは、GOT・GPT上昇の1例、GOT上昇1例、GPT上昇1例の計3例であった。発生率は35例中3例、8.6%であった。

Table 1に症例のまとめを示す。

Table 2に全症例について、疾患別に臨床効果を集計した成績を示す。

Table 1 Clinical results of CS-807 treatment (1)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism Before→After	Dosage (mg×times×days)	Clinical Evaluation	Adverse effect
1 S.Y	78 M	Pneumonia (Old pulmonary Tbc.)	Unknown	100×2×10	Good	(-)
2 A.T	44 F	Pneumonia	Unknown	200×2×7	Good	(-)
3 A.K	72 M	Pneumonia	Unknown	200×2×7	Good	(-)
4 W.E	41 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
5 W.K	50 M	Pneumonia	Unknown	200×2×7	Fair	(-)
6 K.I	65 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	Unknown	100×2×7	Good	(-)
7 I.T	30 M	Pneumonia (Liver disorder)	Unknown	200×2×7	Good	(-)
8 N.M	25 F	Pneumonia	<i>H.influenzae</i> → (-)	100×2×7	Excellent	GOT(19→42)
9 I.H	34 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
10 T.R	53 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
11 N.J	38 F	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
12 O.H	57 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
13 S.K	66 F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	Unknown	100×2×7	Good	(-)
14 S.Y	35 F	Pneumonia	<i>H.influenzae</i> → (-)	100×2×7	Good	(-)
15 M.H	20 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Excellent	(-)
16 S.K	32 F	Pneumonia (Bronchial asthma)	Unknown	100×2×7	Good	(-)
17 K.H	38 M	Pneumonia	Unknown	100×2×7	Good	(-)
18 T.K	58 F	Pneumonia	Unknown	200×2×7	Good	(-)

Table 1 Clinical results of CS-807 treatment (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism Before→After	Dosage (mg×times×days)	Clinical Evaluation	Adverse effect
19 K.U	72 M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	<i>H.influenzae</i> → (-) <i>Klebsiella</i> sp.	100×2×7	Good	(-)
20 K.C	74 F	Pneumonia (Hypertension, Cholelithiasis, Stomach polyp)	Unknown	100×2×12	Good	(-)
21 I.Y	53 M	Acute bronchitis (DM, Chronic hepatitis)	Unknown	100×2×7	Good	(-)
22 E.A	77 M	Acute bronchitis (Cerebral infarction)	<i>Alcaligenes</i> sp.→(-)	100×2×7	Good	(-)
23 F.M	34 F	Acute bronchitis	<i>H.influenzae</i> →(-)	100×2×7	Good	(-)
24 I.M	71 M	Acute bronchitis (Pulmonary emphysema)	Unknown	100×2×13	Excellent	(-)
25 Y.K	75 M	Acute Pharyngitis (Chronic renal failure)	<i>K.pneumoniae</i> →(-)	100×3×7	Good	(-)
26 O.Y	69 F	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis)	Unknown	100×2×7	Fair	(-)
27 Y.K	54 M	Chronic bronchitis (Hyperuricemia)	Unknown	100×2×7	Good	GPT(32→49)
28 E.S	61 F	Chronic bronchitis (Hypertension)	Unknown	100×2×9	Good	(-)
29 O.M	74 M	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	<i>H.influenzae</i> <i>E.coli</i> → <i>E.coli</i>	200×2×7	Good	(-)
30 N.M	70 M	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> →Unknown	100×3×14	Good	(-)
31 Y.K	75 M	Chronic bronchitis	<i>Acinetobacter</i> <i>K.pneumoniae</i> →(-) <i>E.cloacae</i>	100×3×8	Good	(-)
32 Y.J	76 M	Infection with fibrosis of the lung	Unknown	100×2×5	Poor	(-)
33 Y.K	75 M	Chronic cystitis (Urethral stricture, chronic renal failure)	<i>M.morganii</i> → <i>E.faecalis</i> <i>β</i> -H-S B group* <i>P.acruginosa</i> , <i>M.morganii</i>	100×3×7	Poor	(-)
34 M.R	72 M	Chronic cystitis (D.M., Urethral stone, chronic bronchitis)	<i>S.epidermidis</i> →(-)	100×2×7	Poor	(-)
35 H.Y	59 F	Acute cholecystitis (Liver cirrhosis, Esophageal varices)	Unknown	100×2×11	Good	GOT(26→123) GPT(23→73)

*β-H-S: β-hemolytic streptococcus

Table 2 Clinical effect of CS-807 treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	20	2	17	1		95.0
Acute bronchitis	4	1	3			100.0
Acute pharyngitis	1		1			100.0
Chronic bronchitis	6		5	1		83.3
Infection with fibrosis of the lung	1				1	0
Chronic cystitis	2				2	0
Acute cholecystitis	1		1			100.0
Total	35	3	27	2	3	85.7

私共が本剤を投与した症例は、大部分が軽症の肺炎ないし気管支炎であり、とくに臨床上問題となることの少ない症例であった。従って、ほとんどの症例において、有効以上の評価をうることができたと考えられる。

次に、一部の症例、とくに、やや有効ないし無効とされた症例について個別に検討する。

症例5の肺炎例は、抗菌剤投与開始後も、39°C台の発熱が続いた。5日目頃から下降し始め、38.0°C台となったが、効果判定時期の1週間目にもなお存続しており、X線所見上も回復がおそかった。しかし、白血球数は12,700から9,700、血沈は1時間46mmから23mmへと好転し、CRPは>6+から6+であった。このような状況から、やや有効とし、ABPC・EM併用療法へ移った。しかし、併用療法は1週間後でも、その効果判定は同じく、やや有効であり、きわめて徐々に回復に赴いた症例であった。

症例26の慢性気管支炎例は、基礎疾患として、多発性関節リウマチを合併していた。症状としては、膿粘性痰（PM痰）を少量みとめる程度であったが、白血球数11,800、CRP 6+、血沈1時間35mmという投与前の検査値であったので、薬剤投与を行った。しかし、1週後も白血球数12,600、CRP 5+、血沈1時間107mmと、ほとんど変わらなかった。

従って、PM痰消失のみの変動から、やや有効と判定されたが、検査値の異常は、むしろ合併する関節リウマチに由来すると考えられ、気管支炎としての臨床所見に乏しく、あまり適切でない例であった。

症例32の肺せんい症+感染の症例も、初診時、胸部X線写真から肺炎を疑ったが、以前から存在する多発性関節リウマチに合併する肺せんい症の陰影と、のちに判断された。最初、白血球数9,800、CRP 6+、血沈1時間値76mmであったものが、5日後に白血球数11,000、CRP > 6+、血沈1時間値82mmとなり、38.2°C程度の発熱が続くので、無効と判定された。その後、ABPC・MINOの併用療法に引き継がれたが、臨床的には、ほとんど不変のまま推移した。初診時の検査値異常は、むしろ基礎疾患に由来するものと解された。感染の合併と診断したものの、その合併はかなり疑わしいものといわざるをえなかった。

症例33の慢性複雑性膀胱炎は、尿道狭窄があり、慢性腎不全の状態の患者で、最初 *M. morganii* と β 溶血レンサ球菌（B群）がともに >10⁶個/ml 検出された。本剤投与により分離菌は *E. faecalis* >10⁶個/ml、*P. aeruginosa* >10⁶個/ml、*M. morganii* (+) となり、最初の菌叢は一部消失、一部減少を示したが、同時に菌交代をみとめ、膿尿は不変で無効とされた。本剤投与終了後は、無投薬で経過観察された。

症例34の慢性複雑性膀胱炎は、左腎に多数の結石をみとめ、機能低下のある例で、最初 *S. epidermidis* 10⁶個/ml をみとめた。本剤投与後、尿中の菌は消失したが、膿尿、頻尿の臨床症状が不変で無効とされた。これらの症状は基礎疾患に由来することが考えられ、本剤を無効とすることは、やや抗菌薬に酷な判断ともいえよう。

かく、有効例と異なり、やや有効ないし無効とされた

Table 3 Laboratory findings in patients treated with CS-807 (1)

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (mm^3)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU.KU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	396	12.4	3500	17.6	31	11	6.9	21.3	1.0
	A	343	10.8	3300	24.2	17	7	5.3	13.9	0.6
2	B	440	13.0	7000	40.6	10	8	9.3	14.7	1.0
	A	429	12.6	6000	34.0	17	12	6.2	10.4	0.8
3	B	415	12.7	6300	47.8	19	16	8.7	18.0	1.2
	A	414	12.8	4600	27.4	19	15	6.0	16.7	1.0
4	B	492	15.0	7000	22.4	10	9	5.2	10.9	1.0
	A	494	15.2	5800	17.8	16	12	5.9	11.6	0.8
5	B	453	13.4	12700	20.2	24	21	8.6	19.8	0.9
	A	454	13.3	9700	28.0	19	18	9.1	13.6	0.9
6	B	504	15.9	7000	42.0	22	21	5.1	16.2	1.1
	A	470	14.7	6600	33.0	10	18	4.7	14.5	1.0
7	B	503	15.2	11100	27.4	56	92	17.0	10.4	1.2
	A	508	17.3	9200	47.0	38	83	12.0	16.3	1.4
8	B	455	13.5	8300	36.8	19	10	3.5	7.4	0.8
	A	437	13.3	7200	34.4	42	30	2.8	11.9	0.9
9	B	484	14.6	6200	31.4	13	9	6.1	15.1	1.2
	A	501	15.2	6600	32.4	13	10	5.9	14.7	1.1
10	B	510	15.3	7600	43.2	18	19	11.3	18.1	1.0
	A	540	16.2	6600	29.4	33	36	10.0	16.5	0.9
11	B	391	11.9	8300	14.2	12	6	3.1	12.0	0.7
	A	426	13.2	3700	25.6	28	16	3.3	11.5	0.6
12	B	341	11.6	4900	28.8	27	19	9.4	14.2	0.9
	A	393	13.5	3300	26.6	38	33	6.8	17.1	1.1
13	B	456	14.1	10400	32.4	10	4	5.6	10.1	0.7
	A	453	14.1	8100	42.2	14	6	5.4	11.9	0.7
14	B	393	12.7	7200	45.0	11	8	6.2	8.1	0.5
	A	357	12.1	5100	29.0	8	6	5.5	8.6	0.7
15	B	479	14.4	10700	30.2	11	7	5.0	13.8	1.0
	A	480	14.7	6200	39.8	20	33	5.4	15.9	1.0
16	B	420	13.3	9900	48.2	37	23	5.5	6.5	0.7
	A	384	12.7	6600	55.8	11	8	4.8	10.9	0.7
17	B	456	14.9	5500	16.2	13	11	4.5	10.1	1.2
	A	433	14.3	5300	20.8	12	9	4.0	12.7	1.0
18	B	411	12.5	8100	38.8	13	13	7.8	14.6	0.7
	A	399	12.4	7000	49.6	12	8	6.5	18.1	0.8

Table 3 Laboratory findings in patients treated with CS-807 (2)

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (mm^3)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU.KU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
19	B	425	14.0	9400	26.4	20	16	5.5	17.0	0.8
	A	407	13.9	7300	25.4	15	10	5.0	16.5	0.9
20	B	419	11.8	12300	28.6	10	11	5.5	17.9	0.9
	A	439	12.6	6700	33.3	12	5	8.0	15.2	0.8
21	B	510	15.6	4100	16.2	76	74	7.8	15.1	0.9
	A	517	15.8	4100	23.0	72	76	7.4	10.9	0.9
22	B	380	10.9	8600	36.4	11	5	193	27	3.3
	A	388	11.5	10100	36.9	11	6	203	26	3.0
23	B	474	12.3	9400		13	9	75	16	1.0
	A	454	11.3	6200		12	5	73	15	1.0
24	B	425	12.9	8000	33.5	12	6	112	16	1.2
	A	432	12.4	5900	35.1	11	8	134	20	1.3
25	B	371	9.3	6700		18	7	119	29	3.0
	A	368	9.2	5700	30.2	14	5	112	30	3.0
26	B	388	12.0	11800	37.4	18	12	7.2	28.1	1.0
	A	426	11.2	12600	39.6	16	12	6.3	28.3	0.9
27	B	507	15.6	6800	31.2	34	32	5.9	11.8	1.2
	A	501	15.5	7900	28.0	40	49	5.7	12.6	0.9
28	B	472	14.2	5300	13.2	12	9	11.6	15.4	0.9
	A	461	14.2	4000	20.4	14	9	10.9	16.0	0.9
29	B	445	14.1	12800	41.2	18	9	8.2	20.2	0.9
	A	415	13.0	7600	44.2	15	7	7.1	13.8	1.0
30	B	509	17.2	8500	15.2				41	1.6
	A	418	14.1	4700	24.0	11	6	143	15	1.2
31	B	442	13.5	5400	26.0	22	15	180	38	1.1
	A	447	13.4	5600	26.6	25	17	157	32	1.1
32	B	421	12.8	9800	33.0	13	11	8.4	20.8	0.7
	A	395	12.2	11000	28.0	39	23	10.4	17.5	1.0
33	B	371	9.3	6700		18	7	119	29	3.0
	A	368	9.2	5700	30.2	14	5	112	30	3.0
34	B	464	15.3	6000	14.7	21	19	150	17	1.2
	A	465	15.5	5900	15.2	18	17	146	13	1.1
35	B	385	12.8	12900	12.7	26	23	16.3	12.9	0.7
	A	348	11.8	2900	17.0	123	73	11.1	12.0	0.7

B : Before A : After

症例には、何らかの問題点を有する例が多く、感染症状が乏しいか、複雑な尿流障害を有して、抗菌剤投与のみでは経過を好転させるのに不十分と考えられるものがみられた。これらの抗菌薬の治験対象として適切でなかった例を除外して集計すれば、本剤の評価は一層満足すべきものとなろう。

臨床検査値の投与前後の比較を Table 3 に示す。トランスアミナーゼ値上昇をみとめた 3 例のうち、症例 8 と 35 では、投与終了後に正常化ないし下降がみられた。症例 27 の経過は不明であった。

全体として、有用性の高い抗菌薬であるとの印象をうけた。

II. 考 察

セフェム系の注射剤は第 3 世代と称せられる、すぐれた抗菌力と広い抗菌スペクトル、さらには不活化酵素に対する抵抗力を有する薬剤が次々と市場に出て華やかな現況である。これにひきかえ、経口剤ではその基礎的な抗菌力において、はるかに見劣りがし、原因菌としての頻度の高いインフルエンザ菌と肺炎球菌の両者に万遍なくすぐれた抗菌力を有し、安心して呼吸器感染症患者に投与できる薬剤に乏しい状況が続いていた。

最近、相次いで従来のものより格段にすぐれた抗菌作用を有する経口剤が開発され、治験段階を終了した。これらは、臨床的にも呼吸器感染症にすぐれた成績を収めたことが報ぜられている。

CS-807 も、これらに優るとも劣らない種々のすぐれた基礎的特性を備え、治験段階での臨床成績にも遜色がなく、安心して呼吸器感染症患者に投与できることを、私共も小経験から知ることができた。

本剤の投与量については、治験期間中に 1 回 100mg 1 日 2 回、100mg 1 日 3 回、200mg 1 日 2 回など種々の用法用量が試みられ、臨床成績が比較されたが、これらの方法の間には、さしたる差違を認めなかった。

従って、私共は最少用量で十分と想定し、1 回 100mg 1 日 2 回投与例が最も多く、全症例の 7 割にあたる 25 例に対し、この量を用いた。有効以上は 22 例、88% となり、十分に満足すべきものであった。

1 回 100mg、1 日 2 回投薬でやや有効ないし無効であった症例 (症例 26, 32, 34) に対して、たとえ 1 日 300mg さらに 400mg と増量投与したとしても、恐らく有効とはなり得なかったであろう。

ニューキノロンと称される OFLX, ENX, CFPX や、不活化酵素と合剤となった CVA+AMPC、さらに相互エステル体とされた SBT+ABPC などと、その臨床的有用性を競り合えるセフェム系経口剤の一員として、本剤は十分な存在価値を有するものといえよう。

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 盛岡

CLINICAL STUDIES ON CS-807

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital, Yokohama

MAKIKO FUKAYAMA and TAKASHI INAMATSU

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Center, Tokyo

KENJI TOBA and HAJIME ORIMO

Department of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo

We administered CS-807, a new oral cephem antibiotic, to 35 patients with a variety of infectious diseases: pneumonia 20, acute bronchitis 4, acute pharyngitis 1, exacerbation of chronic bronchitis 6 and pulmonary fibrosis with infection 1.

Our clinical evaluation was: 3 cases excellent, 27 good, 2 fair and 3 poor. No adverse effect was observed. The transaminase levels were higher than normal in three patients.