

## 呼吸器感染症に対する CS-807の臨床成績

石橋弘義・大田 健・工藤宏一郎・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

CS-807を急性気管支炎4例、肺炎5例、感染を伴った気管支拡張症6例、びまん性汎細気管支炎1例計16例の呼吸器感染症患者に投与し、臨床効果、副作用について検討した。

1回投与量は100~200mg, 1日2回食後、経口投与を原則とし、3~30日間投与した。臨床効果は全体で16例中13例(81.3%)に有効であった。

副作用、検査値異常は1例に軽度の舌のあれが見られたほかは、全ての例で認められなかった。

CS-807はR-3763 (Fig. 1) の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させ、経口吸収性を高めた化合物 (Fig. 2) であり、本剤は吸収後、腸壁のエステラーゼにより加水分解され、R-3763として血中に至り抗菌力を発揮する。R-3763はグラム陽性菌から陰性菌に対し広範囲に抗菌スペクトルを有し、従来の経口セファロsporin系薬剤が抗菌力を持ち得なかった *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にも抗菌力を持ち、 $\beta$ -lactamase にも安定性を有する薬剤とされている<sup>1)</sup>。

我々は本剤を呼吸器感染症に投与する機会を得たので、その有効性、安全性について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807

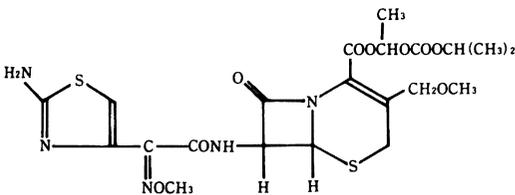
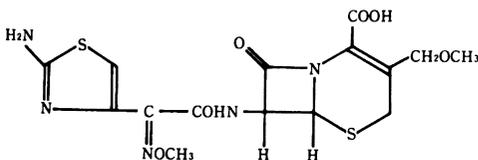


Fig. 2 Chemical structure of R-3763



## I. 実験方法

## 1. 対象および投与方法

対象は昭和61年3月より同年8月までに国立病院医療センター呼吸器科を受診した呼吸器感染症症例である。CS-807の投与量は1回100~200mg, 1日2回食後投与とした。副作用の発現時を除けば最低3日以上以上の投与を原則とした。

## 2. 効果判定

治療効果の判定は、臨床症状(発熱、咳、痰の量と性状、胸痛等) X線所見および、血液所見(赤沈、CRP、白血球数等)の改善度を総合して以下の4段階に判断した。3日以内に明らかな改善をみたまものを著効、早期の改善傾向の認められないものの2週間以内に改善されたものは有効、多少の症状の改善が認められたものをやや有効、その他を無効とした。

また細菌学的効果は薬剤投与前後の細菌学的消長を検討し各々、除菌、菌減少、不変、菌交代の4段階に分類した。

安全性の検討のためには投与後の嘔吐、下痢、発疹等の出現の有無を観察し、更に薬剤投与前後の血沈、尿検査により肝障害、腎障害、アレルギー反応の有無を検討した。

臨床的有効性と安全性を併せて本剤の有用性について検討した。

## II. 成績

## 1. 治療成績

CS-807投与例の成績は Table 1 に示す通りである。急性気管支炎4例は全て軽症であったが、1回200mg, 1日2回投与を行った。投与期間は6~7日であった。

Table 1

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organisms	Daily dose (mg) and Duration (days)	Evaluation		Side-effects	Usefulness
							Bacteriological	Clinical		
1	19	F	Acute bronchitis	Mild	(-)	200 × 2 × 6	unknown	good	(-)	good
2	58	F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	Mild	(-)	200 × 2 × 7	unknown	good	(-)	good
3	69	F	Acute bronchitis	Mild	(-)	200 × 2 × 7	unknown	fair	(-)	fair
4	80	M	Acute bronchitis (old pleuritis)	Mild	[ <i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i> ]	200 × 2 × 7	eradicated	good	(-)	good
5	33	M	Acute pneumonia	Mild	(-)	100 × 2 × 15	unknown	good	(-)	good
6	52	F	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	<i>S. aureus</i>	200 × 2 × 15	eradicated	good	(-)	good
7	70	F	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	Mild	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 30	eradicated	good	(-)	good
8	58	M	Acute pneumonia (Bronchiectasis) (Nephritis)	Moderate	(-)	200 × 2 × 14	unknown	good	(-)	good
9	44	M	Acute pneumonia (D.P.B)	Moderate	[ <i>H. influenzae</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>B. catarrhalis</i> ]	100 × 2 × 16	decreased	poor	(-)	poor
10	24	F	Bronchiectasis (Bronchial asthma)	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	100 × 2 × 3	persisted	poor	(-)	poor
11	55	F	Bronchiectasis	Mild	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 14	eradicated	good	(-)	good
12	62	M	Bronchiectasis	Moderate	<i>S. pneumoniae</i>	200 × 2 × 15	eradicated	good	(-)	good
13	76	F	Bronchiectasis	Severe	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 7	eradicated	good	Coated tongue	good
14	56	F	Bronchiectasis (D.M)	Moderate	[ <i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i> ]	200 × 2 × 7	eradicated	good	(-)	good
15	68	F	Bronchiectasis	Moderate	[ <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ]	100 × 2 × 15	eradicated	good	(-)	good
16	62	F	D.P.B	Mild	[ <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ]	200 × 2 × 14	eradicated	good	(-)	good

Table 2

Diagnosis		No. of strains	Evaluation				Efficacy rate (%)
			Excellent	good	fair	poor	
Acute RTI	Acute bronchitis	4		3	1		75.0
	Pneumonia	5		4		1	80.0
	Acute RTI total	9		7	1	1	77.8
Chronic RTI	Bronchiectasis with infection	6		5		1	83.3
	Diffuse panbronchiolitis	1		1			100
	Chronic RTI total	7		6		1	85.7
RTI total		16	0	13	1	2	81.3

臨床効果は有効3例、やや有効1例となった。やや有効例は69才女性例で、起炎菌は不明、CS-807投与後、微熱は改善されたが咳は改善されなかった。その後この症例はBAPC1.5g分3、7日で改善した。

肺炎の5例は、基礎疾患ありが4例で、その内訳は気管支拡張症3例、びまん性汎細気管支炎（以下DPB）1例であった。前投薬（NFLX）あり1例、他は初回治療例であった。重症度よりみれば軽症肺炎2例、中等症肺炎3例であった。CS-807の1回投与量は100mgが2例、200mgが3例、いずれも1日2回投与を行った。投与期間は14～30日であった。その結果、5例中4例が有効だったが、1例は無効であった。有効例のうち症例7（Table 1）は70歳女性、気管支拡張症に起った中等症の肺炎である。5年前より急性増悪のたびに入院を繰り返していた。左右上野（特に左に強度）に肺炎像を呈していた。CS-807 200mgを1日2回開始した。1週間目に菌消失と胸部X線上の効果が認められ始め、2週間目には更に改善が認められた。その為になお更に改善を期待し投与を継続し、計30日間CS-807を投与した。しかしX線上の改善はそれ以上認められなかった。副作用も認められなく効果は有効とした。無効症例は44才男性、DPBの経過中に起こった中等症の肺炎であり、起炎菌は *H. influenzae* + *Corynebacterium* + *B. catarrhalis* が考えられた。

CS-807 100mgを1日2回、16日間にわたり投与し

た結果、*H. influenzae* が残存し、他の2種の菌は消失したが、7日目より *P. aeruginosa* が新たに出現した。また胸部X線所見上、および臨床所見（喀痰量）も改善が認められず、無効と判定した。本症例はその後 PIPC 4g/日 + TOBI20mg/日 9日間の点滴投与が有効であった。4例の有効例中には前治療 NFLX300mg、11日間投与が無効であった例が含まれている。以上の結果、急性気道感染症全例9例中、7例（77.8%）に有効性が認められた。

慢性気道感染症は7例であり、感染を伴った気管支拡張症6例、DPB1例であったが、気管支拡張症6例では重症度で軽症1例、中等症4例、重症1例であり、全例が初回投与例であった。投与量は1回100mgが2例、200mgが4例であった。投与期間は3日から15日間である。その結果6例中5例に有効性が認められた。無効例は24才女性、気管支喘息を伴っていた症例であり、喀痰検査の結果が投与3日目に *P. aeruginosa* と判明し、臨床症状も改善が認められず、無効と判定して3日間で投与を中止した。本症例はその後、CMX2.0g/日 + CFX2.0g/日の投与でも *P. aeruginosa* は除菌できなかった難治例である。

DPB例は1例であった。前治療なく軽症であった。CS-807は1回200mg投与した、14日間の投与で臨床症状は改善が認められ、有効と判定した。以上より慢性気道感染症7例中6例85.7%の有効性が認められた。呼

Table 3 Bacteriological effects of CS-807

Strain	No. of cases	Eradicated	Persisted	Replaced	Unknown	Eradication rate(%)
<i>S. aureus</i>	1	1				100
<i>S. pneumoniae</i>	4	4				100
GPC	5	5				100
<i>B. catarrhalis</i>	3	3				100
<i>H. influenzae</i>	7	6	1			85.7
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1			0
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				100
GNB	12	10	2			83.3
Total	17	15	2			88.2

吸器感染症合計では16例中13例81.3%の有効率が得られた (Table 2)。

## 2. 細菌学的効果

急性気管支炎4例中、起炎菌検出例は *H. influenzae* + *B. catarrhalis* の検出された1例のみであった。本例はCS-807投与後、菌は消失した。急性肺炎5例中3例が菌が検出され、その内訳は① *H. influenzae* + *Corynebacterium* + *B. catarrhalis* の組合せ1例、② *H. influenzae* 1例、③ *S. aureus* 1例であった。CS-807投与後、①例で *H. influenzae* が残存し、*P. aeruginosa* が出現した。②例と③例はいずれも菌が消失した。また投与前に起炎菌不明の1例で *B. catarrhalis* の出現をみた。

気管支拡張症の6例では、投与前全例に菌が検出された。内訳は④ *S. aureus* + *H. influenzae* 1例、⑤ *S. pneumoniae* 1例、⑥ *H. influenzae* 1例、⑦ *S. pneumoniae* + *B. catarrhalis* 1例、⑧ *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1例、⑨ *P. aeruginosa* 1例であった。CS-807投与後①例以外は全て除菌された。DPB例は投与前 *S. pneumoniae* + *H. influenzae* が検出されていたが、本症例もCS-807投与後、菌は消失した。細菌学的面よりみたCS-807の効果は投与前に何らかの原因菌検出をみた11例中、菌消失9例、減少1例、不変1例の結果となり、菌消失率は11症例中9例81.8%となった。

菌種別の効果は Table 3 に示す如くであり、GPC

の *S. aureus*, *S. pneumoniae* が各々1/1, 4/4の各々100%の消失率が得られた。グラム陰性菌の消失率は *B. catarrhalis* 3/3, *H. influenzae* 6/7, *Corynebacterium* 1/1, *P. aeruginosa* 0/1の各々の成績で、GNB全体では10/12, 83.3%の消失率が得られた。

副作用、検査値異常は1例において舌のあれがみとめられたほかは全ての例で認められなかった。

## III. 考 索

CS-807を呼吸器感染症16例に投与し、その有用性について検討した。

急性気管支炎例は4例で、投与前に喀痰検査で菌不明3、菌検出 (*H. influenzae* + *B. catarrhalis*) 1例と不明例が多く、菌消失については言及不可能である。臨床効果は1回200mg, 1日2回投与、7日間で有効率は3/4, 75%であって、通常のセフェム系抗生剤なみの成績であった。

肺炎例は5例であった。このうち慢性気道感染症に続発した肺炎が4例と大部分を占めていたのが特徴的であった。重症度は軽症2、中等症3と比較的軽い部類の肺炎であり、重篤な基礎疾患を有する症例はなかった。起炎菌は *H. influenzae* が2例、*S. aureus* が1例に検出された。これは諸家の報告されている慢性気道感染症に続発した肺炎時の菌の傾向と一致している<sup>2)</sup>。これらの症例にCS-807を1回100~200mg 1日2回投与した。その結果、細菌の検出されていた症例全例が除菌されるという好成績が得られ、臨床効果も4/5, 80%という高い有効性が得られた。

慢性気道感染症は7例で、気管支拡張症6例、DPB1例であり、重症度はDPBは軽症1例のみ、気管支拡張症で軽症1例、中等症4例、重症1例であった。これら全例でCS-807投与前に起炎菌が検出されていた。うち3例は複数菌感染(2種)が認められていた。起炎菌では *H. influenzae* 3例、*S. pneumoniae* 2例と慢性気道感染症における一般的傾向と一致していた。また近年注目されている *B. catarrhalis* も1例検出されていた。CS-807の細菌学的効果は、従来より本剤が無効とされていた *P. aeruginosa* の1例では(投与3日後判明のため3日で投与中止とした)菌不変で終わったが、他の例ではCS-807 1回200mg 1日2回の投与で1~2週のうちに全て除菌された。臨床的にも全例で有効の結果を得た。以上の如く、慢性気道感染症では、疾患の重症度、菌分布の面からは従来報告された症例と同様の症例群において、細菌学的、臨床的效果で従来にない好成績を納め得た。

本剤の一つの特徴とされた、従来のセフェム系経口抗

生剤が感受性を持ち得なかった *Serratia, Enterobacter* に対する効果の検討は、今回の症例中にはそれらの菌を有する症例がなく、検討する機会がなかった。しかし全体的に、肺炎の症例の好成績、また慢性気道感染症における、従来にない好成績よりみて、また少数例ではあるが投与した16例に限っては副作用も軽度の舌のあれ1例のみという安全性の面からも、本剤が極めて有用性のある薬剤であることが確認された。さらに1日2回の投

与で有効であるという簡便さも加わり、本剤が有望な経口セフェム系抗生剤であると思われる。

#### 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムII  
CS-807, 盛岡, 1987
- 2) 原耕平: *Haemophilus* による慢性気道炎。臨床と細菌 4 : 319~325, 1977

## CS-807 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYOSHI ISHIBASHI, KEN OHTA KOICHIRO KUDO, JUNZABURO KABE

Division of Respiratory Diseases, National Medical Center Hospital, Tokyo

CS-807 was administered in doses of 100-200mg twice daily for 3-30 days, to 16 patients with respiratory tract infections. In acute bronchitis(4 cases), clinical responses was: good in 3 cases and fair in 1 case. In pneumonia(5): good in 4 and poor in 1. In diffuse pulmonary bronchitis(1): good in 1 case. As to adverse reactions, coating of the tongue was observed in one case.