

CS-807の臨床的検討

小山 優・飯島福生・渡辺健太郎

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院微生物検査室

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。

われわれは、6例の上気道感染症、12例の下気道感染症の計18例に本剤の投与を行い、その臨床的効果および安全性に関する検討を行う機会を得たので報告する。

本剤の投与量は経口にて1回100mgまたは、200mgの1日2～3回で食後30分に服用し、投与期間は3～21日間、総投与量は1.0gより8.4gであった。

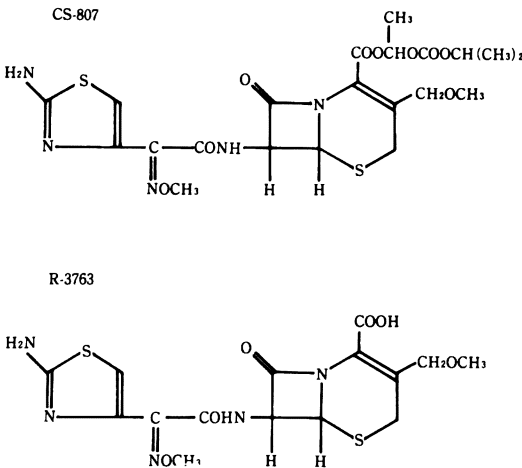
臨床効果は急性咽頭炎の2例、急性扁桃炎4例に有効、急性気管支炎の5例に対しては4例有効、1例無効、慢性気管支炎の2例、気管支拡張症の3例、肺炎の2例に有効であり、全体の有効率は94.4%であった。細菌学的効果を評価し得たのは6例で *H. influenzae*, *S. aureus*, *Enterococcus* sp., *S. pyogenes*, *Streptococcus* sp.の各1例は消失、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*の各1例は不変であった。

副作用は全例になく、臨床検査値の変動はLDH, BUNの軽度上昇が認められた。

以上の結果より、CS-807は有効かつ安全に使用し得る薬剤であると示唆された。

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、その化学構造はFig. 1の如くである。

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



経口投与により主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、グラム陽性・陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有する活性なR-3763となる。R-3763はβ-lactamaseに安定であり、これまで経口用セファロsporin系薬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。

I. 対象および方法

臨床試験例はTable 1に示すように呼吸器感染症の18例で、その内訳は急性咽頭炎2例、急性扁桃炎4例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症3例、肺炎2例であり、いずれも中等症以下の細菌性感染症である。

本剤の投与量および投与方法は、経口にて1日200mg, 400mgの分2または300mgの分3、食後30分に内服、投与期間は3日間より21日間で総投与量は1.0gより8.4gである。

II. 臨床成績

急性咽頭炎の2例は、いずれも咽頭部にかなりの発赤を認め、咽頭痛を伴い発熱がみられた。臨床検査では、Case 1は白血球数の増多がみられなかったがCRPは

Table 1 Clinical results of CS-807 treatment

No.	Name	Age (Y) Sex	Diagnosis (Underlying or combined disease)	Daily dose (mg) Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarkd
1*	K.K.	18 M	Acute pharyngitis	100×3 5	1.5	Normal flora	Unknown	Good	-
2*	K.S.	30 M	Acute pharyngitis	100×2 .5	1.0	Normal flora	Unknown	Good	-
3*	I.H.	75 F	Acute tonsillitis (D.M.)	100×2 14	2.8	GPR	Unknown	Good	-
4*	T.E.	37 M	Acute tonsillitis	200×2 3	1.2	Normal flora	Unknown	Good	-
5*	I.E.	23 F	Acute tonsillitis	200×2 5	2.0	Normal flora	Unknown	Good	-
6*	K.K.	30 F	Acute tonsillitis	200×2 3	1.2	<i>S.pyogenes</i>	Disappeared	Good	-
7*	A.F.	54 F	Acute bronchitis	100×3 5	1.5	<i>H.influenzae</i>	Disappeared	Good	-
8*	S.M.	42 F	Acute bronchitis	100×2 5	1.0	<i>K.pneumoniae</i>	Unchanged	Poor	-
9*	S.H.	41 F	Acute bronchitis	200×2 7	2.8	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Disappeared	Good	-
10*	S.S.	36 F	Acute bronchitis	100×3 5	1.5	Normal flora	Unknown	Good	-
11**	G.T.	73 M	Acute bronchitis (D.M.)	100×2 7	1.4	<i>S.aureus</i> <i>Enterococcus</i> sp.	Disappeared	Good	-
12*	S.M.	77 F	Chronic bronchitis (D.P.B)	100×2 14	2.8	Normal flora	Unknown	Good	-
13*	N.T.	71 F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	100×2 6	1.1	<i>Streptococcus</i> sp.	Disappeared	Good	-
14*	S.S.	66 M	Bronchiectasis + infection	200×2 21	8.4	Normal flora	Unknown	Good	-
15*	T.K.	80 F	Bronchiectasis + infection	100×2 12	2.4	Normal flora	Unknown	Good	LDH 394→652
16*	S.S.	71 F	Bronchiectasis + infection	200×2 11	4.4	<i>P.aeruginosa</i>	Unchanged	Good	-
17*	T.F.	68 F	Acute pneumonia	200×2 7	2.8	Unknown	Unknown	Good	BUN 18.8→25.5
18*	M.Y.	33 M	Acute pneumonia	200×2 7	2.8	Unknown	Unknown	Good	-

* Out patient

** In patient

(+)である。これら2例の症例に対し、本剤、1日200mgおよび300mg 5日間の投与を行ったが、投与開始後2~3日以内に解熱し症状の改善がみられた。いずれも有効である。

急性扁桃炎は軽症の3例と重症の腺窩性扁桃炎の1例である。本剤の投与量は100mgの1日2回が1例で、他は200mgの1日2回である。本剤の投与により軽症の3例はいずれも3日以内に解熱し、咽頭痛も4日以内に消失した。Case 3の腺窩性扁桃炎は5日目に解熱、咽頭痛は約1週間持続したが、効果は充分であった。これらの症例の咽頭より同定された菌はGram positive rods (GPR)と *S. pyogenes* であるが、いずれも投与終了時に消失している。

急性気管支炎は5例でいずれも軽症例である。2例は約1ヵ月間持続する咳嗽、喀痰を主訴とし、喀痰中に *H. influenzae*, *K. pneumoniae* を認めた。他の3例は数ヵ月の咳嗽、喀痰、発熱にて気管支炎と診断、うち1例に *S. aureus*, *Enterococcus* を検出した。2例は起炎菌と思われるものは同定されなかったが、白血球増多がみられ細菌性の急性気管支炎として本剤の投与を行った。

本剤の投与量は100mgの1日2回および3回、200mgの1日2回で投与期間は5~7日間である。これらの急性気管支炎に対し本剤の効果は、有効4例、無効1例である。無効の1例はCase 8で、1日200mgの5日間投与にても喀痰と咳嗽の改善が得られなかった例である。

本例は本剤使用前、約1ヵ月に咳嗽、喀痰、発熱がみられ Kefral 1.5g p.o. の7日間で一時は症状はおさまったものの、その3週後に再び症状が再燃、本剤200mgの5日間投与を行ったが、症状改善せず、喀痰中の *K. pneumoniae* の消失も得られなかったため無効と判断した。

他の4例は、発熱は3~5日目にはおさまり、喀痰、咳嗽も約5~7日目までには改善し、喀痰中の *H. influenzae*, *S. aureus*, *Enterococcus* も消失し、臨床的、細菌学的に有効であった。

慢性気管支炎の2例のうち、1例は diffuse pan-bronchiolitis (D.P.B.)、1例は気管支喘息を基礎疾患に有した症例である。気管支喘息の症例は2ヵ月前より強い発作が存続し血沈亢進、CRP陽性のため本剤200mgの6日間投与を行った。本剤投与後5日目は喀痰、咳嗽は改善し、喀痰中の *Streptococcus* sp. は消失、白血球数6,600→3,900、CRP陰性化、血沈も改善され、有効とした。DPBの1例は呼吸困難、咳嗽、喀痰が増悪し白血球増多、CRP (+) にて本剤200mgの14日間投与を行った。

本例は臨床検査値では白血球数は1週目に改善され14日目に12,200と戻っているが、CRPは陰性化し、臨床症状の改善がみられ、臨床効果は有効と考えた。喀痰検査では投与後 *S. aureus* がみられた。

気管支拡張症は3例で、いずれも数年来感染をくり返している症例である。今回も喀痰量増加、白血球数増多、血沈の増悪、CRPの陽性化などの所見が認められ、本剤の投与を行った。本剤の投与量は200mgの12日間と400mgの11日間と21日間である。

これらの症例で投与終了時にもCRP陽性の症例が2例みられるが、一応、臨床効果は改善が得られたため、本剤はこれらの症例に対し有効と判断された。細菌学的には1例に喀痰中 *P. aeruginosa* が検出され、投与後も不変であった。

肺炎は2例であるが、いずれも右下肺の軽症例で外来通院にて本剤の400mgの7日間投与を行った。本剤投与後自覚症状の改善はすみやかに1週間目のXPでも肺炎陰影は消失し、白血球数、CRPとも正常となった。喀痰検査は2例とも行っていない。

以上、急性咽頭炎は2例に有効、急性扁桃炎は4例有効、急性気管支炎4例に有効、1例無効、慢性気管支炎2例、気管支拡張症3例に有効、肺炎の2例に有効で、

Table 2 Clinical efficacy of CS-807 treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute pharyngitis	2		2			100 %
Acute tonsillitis	4		4			100 %
Bronchitis	Acute	5	4		1	80 %
	Chronic	2	2			100 %
Bronchiectasis + infection	3		3			100 %
Acute pneumonia	2		2			100 %
Total	18		17		1	94.4 %

Table 3 Clinical laboratory findings

No.	Hematology										Liver function tests						Renal function tests													
	RBC		Hb		Ht		WBC		Differential count of WBC						GOT		GPT		A1-P		BUN		S-Cr							
	$(\times 10^6/\text{mm}^3)$		(g/dl)		(%)		(/mm ³)		Eosino (%)		Neutro (%)		Lympho (%)		Mono (%)		$(\times 10^4/\text{mm}^3)$		(IU)		(KAU)		(mg/dl)		(mg/dl)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
1	584	570	16.7	16.4	49.4	47.5	6000	2	1	3	2	59	51	34	41	2	5	27.0	14	12	4	6	259	271	11.1	10.8	1.1	1.0		
2	558	546	15.7	15.3	46.4	45.4	9200	0	1	0	0	62	61	38	35	0	3	29.3	13	15	10	9	215	197	11.9	10.7	1.1	1.0		
3	473	483	13.4	13.2	38.9	40.2	10200	0	0	0	0	86	4	4	10	25.6	19	10	8	9	219	258	21.0	22.3	1.0	1.0				
4	445	435	13.4	14.5	40.7	39.0	17700	0	0	1	85	54	8	39	7	6	26.4	23.2	16	20	12	131	121	18.4	16.5	1.0	0.9			
5	439	449	13.8	14.1	40.8	39.8	8600	0	0	2	74	55	20	39	4	4	35.1	34.2	10	12	6	8	211	200	9.8	10.1	0.9	1.0		
6	495	489	13.7	14.0	39.6	40.0	11600	0	0	0	3	88	52	9	45	3	3	16.8	19.8	15	12	6	6	109	115	16.0	15.8	0.8	0.9	
7	464	437	13.6	12.5	39.4	37.1	6400	1	0	1	1	47	43	50	50	1	6	21	10	193	15.5	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8		
8	514	509	14.1	14.0	41.6	41.0	6500	1	0	2	3	71	74	24	16	2	7	41.3	41.4	22	15	19	12	144	137	10.4	10.8	0.9	1.0	
9	445	405	14.2	12.7	41.6	37.7	9800	0	0	4	3	73	45	22	51	1	1	19.4	21.5	13	12	11	8	126	115	10.8	14.2	0.9	1.0	
10	442	414	12.7	11.9	37.5	35.2	4800	1	1	1	2	68	52	29	37	1	8	20.0	19.5	16	13	9	139	125	11.1	15.5	0.9	0.9		
11	481	427	14.8	13.0	40.9	36.3	8200	7400	0	0	1	74	55	20	37	5	7	25.2	25.3	11	12	9	8	169	151	19.0	14.9	1.3	1.3	
12	479	439	14.3	12.8	44.6	40.2	9900	12200	2	1	0	0	69	82	17	11	15	6	30.6	27.5	18	20	7	9	243	221	16.0	14.4		
13	404	391	12.0	11.6	36.4	34.8	6600	3900	0	1	3	2	81	47	14	47	2	3	15.0	15.0	14	15	3	6	123	111	13.0	15.1	0.9	1.0
14	522	486	16.3	15.4	48.6	46.0	9700	5500	0	0	2	3	62	57	29	39	7	1	27.3	24.1	29	39	17	24	151	148	16.7	12.2	1.3	1.1
15	443	427	13.0	12.5	40.3	38.8	4900	6600	1	2	0	3	68	71	24	18	7	6	17.3	17.4	17	22	7	7	268	274	14.9	18.3	0.8	0.9
16	454	438	13.1	12.5	40.7	38.7	10400	7800	1	1	0	1	71	75	23	18	5	5	27.0	30.6	10	11	3	6	243	237	13.8	12.4		
17	456	457	14.9	14.4	44.1	44.4	11500	6100	0	1	1	0	75	84	21	12	3	3	24.0	22.4	13	15	8	11	210		18.8	25.5		
18	519	517	14.8	14.8	44.8	44.6	10100	6500	1	1	0	3	81	43	12	48	6	5	18.9	19.4	17	14	11	11			11.4	13.6		

全体で計18例中の有効率94.4%という結果であった (Table 2)。

副作用は臨床的なものは全くなく、臨床検査値の変動は Table 3 に示すように Case15の気管支拡張症で200mgの12日間投与にて LDH394→652, Case17の肺炎で400mgの7日間投与にて BUN18.8→25.5と上昇し、本剤による影響が考えられるが、その後の経過はみていない。

これらの症例より分離された菌に対して、投与後に消失したものは *H. influenzae*, *S. aureus*, *Enterococcus* sp., *S. pyogenes*, *Streptococcus* sp. であり、不変のものは *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, の症例であった。

III. 考 察

CS-807は内服後、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性のある R-3763となる prodrug である。活性化 R-3763は β -lactamase に安定でグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまで経口用セファロsporin系薬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。

以上の本剤の特徴をふまえ、我々の臨床効果についてみると18例の各種呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は、疾患別にみると急性咽頭炎に対しては当院での同系統の薬剤の臨床効果と比較すると T-2588では1例に用い著効, CXM-AXの1例に用い有効, CFIXで1例に用い有効で、特に差はみられなかった。急性扁桃炎では CS-807は4例ともに有効で, CXM-AX 1例に用い有効, CFIXは7例に用い全例有効以上でやはり同様の効果であった。急性気管支炎5例では CS-807は4例有効, 1例無効の有効率80%であったが, T-2588では8例中の有効率87.5%, CXM-AXでは68.8%, CFIXでは10例中8例有効の80%で CXM-AXが少し劣るが大差はみられていない。慢性気管支炎では CS-807は2例ともに有効で T-2588で1例に用い有効, CXM-AX 4例中3例有効, CFIXでは2例中1例有効であった。

気管支拡張症の3例, 肺炎の2例のいずれに対しても CS-807は有効であり, T-2588では2例有効, 1例無効, CXM-AXの4例, CFIXの1例で、いずれも全例に有効であった。これらの当院における CS-807の成績は CCL での有効率¹⁾, 急性咽頭炎92.3%, 急性気管支炎79.7%, 急性扁桃炎96.8%, 慢性気管支炎58.7%, 気管支拡張症35.0%, 肺炎66.7%と下気道感染症、慢性気道感染症に対する有効率をしのいでいる。

以上の呼吸器感染症に対する CS-807の全体の有効率

94.4%は症例数が少なく、比較に問題があるかも知れないが、同じ経口用 Cephem 系抗生剤である T-2588の当院での有効率が86.7%²⁾, CXM-AXが76.9%³⁾, また第3世代の Cephem 系経口用抗生剤 Cefixime⁴⁾では88.0%であり, CS-807の有効率は非常に優れた成績であった。またこれらの薬剤のシンポジウムでの有効率78.6%⁵⁾, 76.6%⁶⁾, 74.7%⁷⁾よりも良好な成績であった。

これら18例の呼吸器感染症の咽頭粘液または喀痰より分離同定出来た菌の消長では *H. influenzae*, *S. aureus*, *Enterococcus* sp., *S. pyogenes*, *Streptococcus* sp. の各1例が消失し、これらの菌に対する臨床分離菌に対する消失率は *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* でいずれも85%以上である。*P. aeruginosa* は当然のことながら不変であった。

臨床的な副作用は全くなく、臨床検査値で LDH, BUNの上昇がみられたが、いずれも軽度であり、安全性も問題ないと思われる。

以上の結果より、本剤は経口用 Cephem 剤として今後さらに検討に値するものと考えられる。

文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会 新薬シンポジウム。Cefaclor, 東京, 1978
- 2) 小山 優, 他: T-2588の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 344~354, 1986
- 3) 小山 優, 他: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 525~531, 1986
- 4) 小山 優, 他: Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 312~321, 1985
- 5) 第33回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 6) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム。Cefuroxime axetil (SN407), 大阪, 1985
- 7) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会 新薬シンポジウム。FK-027, 神奈川, 1984

CLINICAL EVALUATION OF CS-807

MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA, and KENTARO WATANABE

Department of Internal Medicine and

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

CS-807 is a new oral cephalosporin derivative developed by Sankyo Co., Ltd. We evaluated its clinical efficacy and safety in 18 patients : 6 with upper and 12 with lower respiratory tract infection. The dose was 100mg or 200mg 30 min after meals twice or thrice daily for 3-21 days, so that the total dose was 1.0g-8.4g.

The drug was effective in two cases of acute pharyngitis, four of acute tonsillitis, four out of five cases of acute bronchitis, in two cases of chronic bronchitis, three of bronchiectasis, and two of pneumonia. The total efficacy rate was 94.4%.

Bacteriological efficacy was evaluated in six cases. One each of *H. influenzae*, (GPR), *S. aureus*, *Enterococcus* sp., *S. pyogenes* and *Streptococcus* sp. was eradicated, but one each of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* persisted.

No side-effect were found. In laboratory findings, LDH or BUN were slightly elevated in two cases. Our conclusion from these results is that CS-807 is an effective and a safe antibiotic.