

## 呼吸器感染症に対する CS-807の臨床的検討

伊藤 章・大久保隆男

横浜市立大学医学部第1内科

CS-807を臨床的に7例の呼吸器感染症に投与し、以下の成績がえられた。

- 1) 肺炎1例, 慢性気管支炎3例, 気管支拡張症, 気管支喘息, 肺線維症各1例, 計7例に投与した。
- 2) 副作用のため投与を中止した慢性気管支炎1例を除く6例に対する臨床効果は, 有効4例, やや有効1例, 無効1例で有効率は66.7%であった。
- 3) 1回200mg投与例では4例中2例が有効であったが1回量400mg投与例では, 2例共有効であった。
- 4) 5例で, 起炎菌が検出され, 消失2例, 不変1例, 菌交代1例, 不明1例であった。
- 5) 副作用として下痢が1例で認められ, 本人の判断で1日後に中止したが, 2日目には特に治療を要することなく正常値に回復した。
- 6) 本剤によると思われる臨床検査値異常は認められなかった。
- 7) 有効率の低さは, 症例が少ないための偏りであろうと考えられた。
- 8) 症例を選択して本剤を用いれば, 有用な経口抗生剤となりうるであろう。

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, 抗菌活性に優れており, 経口吸収されないR-3763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することにより経口吸収性を高めた薬剤である。経口投与時には, 主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され, 活性化R-3763として, 循環血中に存在する。

R-3763はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して, 広範な抗菌スペクトラムを有するが, 特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole(+) *Proteus* 属, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対する抗菌力は強く, *Enterobacter*, *Serratia* 属にも抗菌力が及んでいる。また各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対する安定性は, 一部のセフロキシマーゼに加水分解を受ける以外, いずれのβ-lactamaseに対しても安定である。

血液中のR-3763は, 大半が尿中に排泄されるが, 極く一部は胆汁中に排泄される。本剤の吸収は, 食後の方が吸収は良好で, 血中半減期は1.8時間, 尿中回収率は50.7%である。

今回, 本剤を臨床的に用いる機会を得たので, その成績, 有用性について報告する。

## I. 研究方法

昭和61年1月から3月にかけて, 当内科に通院あるいは入院中の呼吸器感染症患者を対象とし, 本剤の有効性, 安全性, 用法, 用量および投与期間について検討した。

投与方法は1回100mgと1回200mgを無作為に決め, 投与回数は2~3回とした。また本剤投与の目的に影響を及ぼすと考えられる他の化学療法剤, 抗炎症剤, 解熱剤などの併用は原則として行わなかった。

本剤投与前, 中, 後の自覚症状について観察するとともに, 本剤投与中の副作用についても観察し, また, 本剤投与前, 中, 後における臨床検査値への本剤の影響を観察する目的で, 末梢血, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿所見, そのほかの項目について検査した。臨床効果判定は, 臨床症状, 白血球数, 白血球分画, CRP, 血沈, 胸部X線所見, 菌の消長, 喀痰量, 喀痰の性状などから, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

細菌学的効果は, 菌の消長により消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明とした。

全投与症例は7例であるがそのうち1例は下痢のため

1日目で投与を中止しており、臨床効果判定不能であったため6例について検討した。

## II. 研究成績 (Table 1)

投与症例は、気管支肺炎1例、慢性気管支炎の急性増悪2例、気管支拡張症、気管支喘息、肺線維症の二次感染各1例の計7例の呼吸器感染症で、男3例、女4例で年齢は1例が20歳代のほかは、すべて50歳以上で最高年齢は82歳であった。3例は基礎疾患を有しているが他の4例では基礎疾患は認められなかった。1回投与量は100mg 5例、200mg 2例で1日投与回数は、2回5例、3回2例で1日投与量は、200mg 4例、300mg 1例、400mg 1例、600mg 1例であった。投与期間は、副作用のため1回で投与を中止した1例を除けば、他は13日から15日間で4例が14日間であった。総投与量は平均3.6gであった。

起炎菌は5例で検出され、*S. pneumoniae* 2例、*S. epidermidis*、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae* 各1例ずつで、*S. epidermidis*と*S. pneumoniae*各1例は、菌の消失をみたが、*H. influenzae*は不変で、*S.*

*pneumoniae* 検出例1例は *E. cloacae* に菌交代し、*S. aureus* と *P. aeruginosa* 混合感染例は、不明であった。臨床的には、有効4例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、6例中4例有効で66.7%の有効率であった。

副作用は、1例で投与後1日目で下痢を生じたため自分で投与を中止した例が1例あったが、他では特に認められなかった。

臨床検査値異常は、本剤投与後、異常値を示した例は、症例2の GOT と Eosino、症例6の BUN、WBC、Hb であるが、前者は基礎疾患に肝障害があり、薬物アレルギーによる発熱を来したことがあり、好酸球は5~9%あり、後者は、肺癌、膀胱腫瘍があるための異常値であると考えられ、本剤による影響とは考えられなかった (Table 2)。以下に各症例ごとの詳細を記す。

### 症例1. 77歳 女 気管支拡張症急性増悪

以前より時々、咳、痰あり、特に治療を受けてはいなかった。61年2月咯血あり来院、気管支拡張症による咯血で、咯痰より *H. influenzae* を検出、75%と好中

Table 1 Clinical effect of CS-807 treatment

No.	Case	Diagnosis (Underlying)	Dosage	Organism	Clinical effect	Side-effect
1	M.S 77 ♀	Bronchiectasis (-)	100 mg × 2 × 15 days (3.0g)	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	poor	(-)
2	I.K 69 ♀	Ch. bronchitis (Liver damage)	100 mg × 2 × 14 days (2.8g)	N.F.	fair	(-)
3	H.K 56 ♀	Ch. bronchitis (-)	100 mg × 3 × 1 days (0.3g)	<i>S. aureus</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ N.D.	unknown	diarrhea
4	K.Y 82 ♂	Infected pulmonary fibrosis (-)	100 mg × 2 × 14 days (2.8g)	<i>S. epidermidis</i> (+) ↓ N.F.	good	(-)
5	A.S 61 ♂	Ch. bronchitis (-)	200 mg × 2 × 14 days (5.6g)	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ N.F.	good	(-)
6	Y.S 77 ♂	Bronchopneumonia (Lung cancer, bladder tumor)	100 mg × 2 × 13 days (2.4g)	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>E. cloacae</i>	good	(-)
7	K.M 24 ♀	Asth. bronchiole (Cerebral spinal atrophy)	200 mg × 3 × 14 days (8.4g)	N.D.	good	(-)

N.F.: normal flora, N.D.: not done

球増多が認められるも白血球数は正常、発熱もなく痰量増加もなく痰性状もPM痰であった。本剤1日100mg, 1日2回朝・夕食後に投与するも咳、痰、変わらず、痰中の *H. influenzae* も消失せず、臨床的には無効と判定した。特に副作用は認められなかったが、臨床検査値で、本剤投与前より GOT 112, GPT 50, Al-P 311 mu/ml と中等度に上昇していたが、本剤15日間投与後は、各々79, 38, 294mu/ml と特に上昇は認められず、本剤による影響とは考えられなかった。

#### 症例4. 82歳 男 肺線維症急性増悪

15歳頃より、錫工場に勤務、50歳頃より痰出現し始める。60年12月発熱、痰増量、呼吸困難生じ、入院治療、以後外来にて様子を見ていたが、61年になって微熱、呼吸困難、痰量増加がみられたため入院した。入院時、白血球数8600, CRP 2+, 37.2°Cの発熱がみられ、痰は膿性で、呼吸困難、咳も認められ、X-P上は、肺線維症を思わせる honey comb 様陰影が認められた。

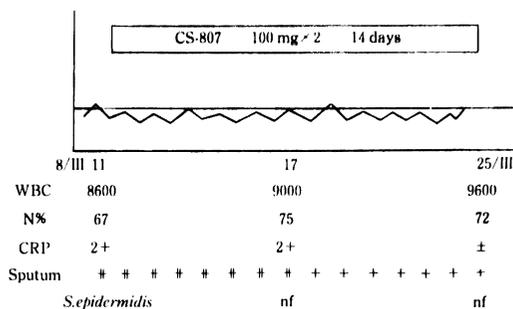
喀痰培養により *S. epidermidis* を有意に検出し、本菌による増悪感染を来したものと考え、CS-807, 1回100mg 1日2回投与を開始した。本剤投与後、咳、痰、呼吸困難は減少し、CRPも(±)となり、喀痰中起炎菌も消失、微熱も正常化したため、臨床的には有効と判定した。本剤によると思われる副作用は特に認められず、臨床検査値異常も認められなかった (Fig. 1)。

#### 症例3. 56歳 女、慢性気管炎

慢性気管炎にて通院中時々急性増悪を来し、抗生剤投与を行っていた。抗生剤投与により、下痢を生じることが多いが、特に治療は必要としなかった。

今回4~5日前より、咳、喀痰増強したため本剤投与

Fig. 1 Case 4 Acute bronchitis (Pulmonary fibrosis)



を開始した。しかし、投与1日目3回内服後、下痢を生じたため、自分で服用を中止した。特に止痢剤などの服用はしなかったが、発症の2日後には、平常に回復した。

本剤投与開始時に発熱はみられていないが、白血球数は13100と増えており、咳、痰も増強し、喀痰より *S. aureus*, *P. aeruginosa* が検出された。投与中止後の来院時に、咳、痰はなお存在していたが、特に治療はしていなかった。臨床的には、判定不能であった。

本剤投与中止時の臨床検査は実施できなかった。

### III. 考 案

CS-807は、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対してもすぐれた抗菌活性を示し、 $\beta$ -lactamaseにも安定である。経口用セファロsporin剤で、経口吸収されないR-3763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ることにより経口吸収性を高めている。

これらの特長を有するCS-807が、臨床的にどのように反映されるか、また安全性、有用性はどうかをみるた

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

Case	WBC		Hb		Neutro		Eosino		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creat.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	5300	6800	10.2	10.7	75	73	1	0	112	79	50	38	311	294	12	13	0.8	0.8
2	6600	8200	12.8	11.2	66	57	5	6	26	29	14	18	246	281	17	16	1.1	1.2
3	13100		13.0		70		1.5		18		8		269		5		0.8	
4	8600	8600	11.8	11.8	67	70	2	2	23	21	8	6	166	158	18	14	1.1	1.1
5	5200	6500	16.1	16.5	62	61	6	4	17	19	9	11	135	102	14	21	1.1	1.1
6	9100	2200	10.4	8.9			6		37	27	23	26	189	175	21	29	1.5	1.6
7	9600	9600	13.0	13.0	77	71	2	0	12	16	5	5	172	172	15	10	0.6	0.6

め呼吸器感染症に対して本剤を臨床的に用いた。

肺炎1例、慢性気管支炎2例、感染を起こした気管支喘息、肺線維症、気管支拡張症各1例、計7例の呼吸器感染症に本剤を投与し、副作用のため判定不能であった慢性気管支炎1例を除いた6例について臨床効果判定を行った。その結果有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率は66.7%であった。

第35回新薬シンポジウムにおいて柴ら<sup>1)</sup>は、本報告例を含めた呼吸器感染症442例中有効以上が364例で、有効率82.4%と報告している。この有効率を基礎疾患の有無で見ると無い例が83.6%に対し、有る例が81.2%と低い有効率であった。

1日投与量では1日200mg投与例が78.6%、1日400mg投与例が84.6%と400mg投与例の方が有効率が高い傾向が認められていた。

我々の検討した症例は、わずか6例であり柴ら<sup>1)</sup>の報告と単純には比較はできないが、有効率の低いことが注目されよう。1日200mg投与例4例中有効2例、やや有効1例、無効1例であり、これに対して1日400mg以上投与2例では全例有効であった。このことから考えても、1日量が、200mgでは少ないと考えられ、400mg投与の方が副作用の点で問題がなければよいと思われた。

基礎疾患は3例で認められていたが、そのうち、2例が有効、1例がやや有効で、基礎疾患のない3例中、2例が有効、1例が無効であったのに比べると、特に基礎疾患があったために有効率が低下したとは考えられなかった。

また、起炎菌は *H. influenzae*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* であって、MIC測定は行っていないが本剤に対して特に抗菌力が低い菌であるとは考えられな

かった。下気道感染症が4例、肺炎、肺線維症の2例のうち、後者は2例共有効であったが、前者は有効2例、やや有効1例、無効1例で、疾患のかたよりが有効率低下に結びついているとは考えられなかった。結局、症例数が少ないためのかたよりが、有効率低下に結びついているのではなかろうかと考えられた。

副作用は、1例で下痢が認められ、本人の判断で、1日目3回内服後に中止している。しかし、前述した如く、種々の化学療法剤内服後も、時々下痢を起こしていたことのある患者であり、本剤だけが、特に下痢を来したとは考えられなかった。

柴ら<sup>1)</sup>の報告では、消化器症状が主な副作用であり、下痢、軟便は23例で認められ、最も多い副作用となっており、服薬後1日目に多いが、程度は中等度から軽度が殆どであった。

臨床検査値異常では、GOT、GPT上昇、好酸球増加が主に報告されているが、我々の検討した例では、本剤によると思われる検査値異常は、特に認められなかった。

以上我々が検討したわずか7例のみの呼吸器感染症であったが、CS-807は、グラム陽性球菌のみならず、グラム陰性桿菌にも抗菌力を有する経口用セファロsporin剤であり、副作用も少なく、有用な経口抗菌剤となりうるであろう。

本論文の要旨は、CS-807研究会および第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて発表した。

## 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. 5. 盛岡
- 2) 三共株式会社：CS-807概要

## CLINICAL STUDY ON CS-807 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

AKIRA ITO, and TAKAO OKUBO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama

CS-807 was studied clinically in respiratory tract infections: pneumonia 1, acute bronchitis 1, chronic bronchitis 2, secondary infection of pulmonary emphysema 1, secondary infection of bronchiectasis 1, and secondary infection of bronchial asthma 1. All patients were given 100-600mg CS-807 daily for 1-14 days. Clinical efficacy was evaluated as good in 4 cases, fair in 1, poor in 1, and unknown in 1. The clinical efficacy rate was 66.7%. Three patients given a unit dose of 400mg CS-807 were evaluated as showing good clinical effect. The clinical efficacy rate in lower respiratory tract infections was lower than in pneumonia and acute bronchitis. The bacteriological effect in five cases in whom the causative organisms were evaluated was: eradication in two cases, replacement in one, unchanged one and unknown one.

As to side-effects, diarrhea was observed in one case. CS-807 was discontinued immediately, and after three days, the patient had recovered from diarrhea without treatment. No abnormal clinical tests were observed. These results suggest that CS-807 is a useful antibiotic in respiratory tract infections.