

## CS-807の臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

宇野勝次

水原郷病院薬剤科

CS-807を急性咽喉炎1例、慢性気管支炎2例、肺炎5例、塵肺2次感染1例、腎盂腎炎4例、計13例に使用した。使用法は200mg 1日2回内服11例、100mg 1日2回内服2例である。臨床効果は慢性気管支炎の1例のみやや有効で、ほかの12例は全て有効であった。起炎菌を分離した症例の中 *S. pyogenes*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* のそれぞれ1例と、*E. coli* の2例は除菌され、*P. rettgeri* の腎盂腎炎の1例は *P. aeruginosa* に菌交代した。臨床的な副作用はなく、臨床検査値異常として GOT, GPT 上昇(1例は白血球減少症を合併)2例を認め、1例に実施した Leucocyte migration inhibition test は陽性であった。

## はじめに

CS-807は Fig. 1 に示す通り7位側鎖に oxime 型第3世代 cephem 注射剤と同じく aminothiazolyl-methoxymino-acetamido 基を持ち、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌、ならびに通常のグラム陰性桿菌のほか、*Enterobacter*, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus* にまで広範囲な抗菌スペクトルを有する R-3763のエステル化合物で、かつ  $\beta$ -lactamase に安定な経口剤である。私どもは13例の感染症患者に本剤を使用して臨床効果、副作用、患者分離菌に対する抗菌力について検討したので報告する。

## I. 対象と使用方法

対象は1985年12月から1986年8月までの間に水原郷病院内科と当院内科で健康管理を行っている特別養護老人ホーム白鳥荘で診療した患者13例である。年齢は31才から85才で、男10例、女3例である。感染症の内訳は急性咽喉炎1例、慢性気管支炎2例、肺炎5例、塵肺2次感染1例、腎盂腎炎4例である。

使用法は200mg, 1日2回内服11例、100mg, 1日2回内服2例であった。

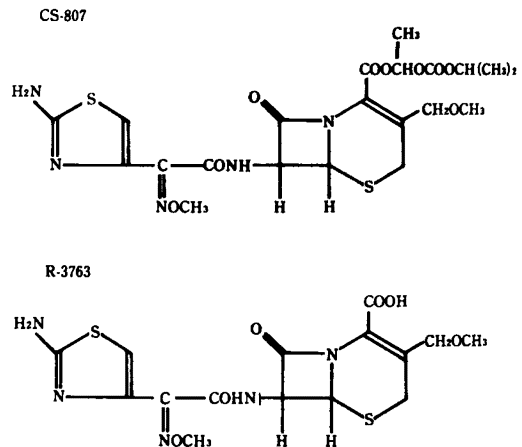
## II. 臨床成績

## 1. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。臨床効果は有効12例、やや有効1例であった。

各疾患についての成績を簡単に説明する。

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



## 1) 急性咽喉炎(症例1)

2日前から咽喉痛、発熱が持続、増強するため午後入院した。開口障害はなかったが咽喉頭の発赤は高度で、顎下リンパ節は中等度に腫脹し、圧痛を認めた。咽喉培養を行ったところ *S. pyogenes* を純培養状に検出したが、計400mgのCS-807を内服した翌日午前の咽喉培養は陰性で、咽喉痛は3日目に、咽喉発赤、リンパ節腫脹、圧痛は4日目に消失して有効であった。

Table 1 Clinical results of CS-807 treatment

| Case.   | Sex<br>Age | Clinical diagnosis<br>Underlying disease                | Causative<br>organism                      | MIC of<br>R-3763<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Administration of CS-807                        |                    |                   | Clinical<br>effect | Bacteriological<br>effect                                 | Remarks                              |
|---------|------------|---|--|--|---|--------------------|-------------------|--------------------|---|--------------------------------------|
|         |            |   |  |  | Daily dose<br>( $\text{mg}\times\text{times}$ ) | Duration<br>(days) | Total dose<br>(g) |                    |   |                                      |
| 1.T.T.  | M<br>33    | Acute pharyngitis                                       | <i>S.pyogenes</i>                          | $\leq 0.05$                              | 200 $\times$ 2                                  | 5                  | 2.0               | Good               | Eradicated  |                                      |
| 2.T.I.  | M<br>85    | Chronic bronchitis                                      | <i>P.mirabilis</i>                         | $\leq 0.05$                              | 200 $\times$ 2                                  | 13                 | 5.2               | Good               | Eradicated  |                                      |
| 3.K.A.  | M<br>73    | Chronic bronchitis                                      |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 14                 | 5.6               | Fair               |   |                                      |
| 4.J.S.  | M<br>31    | Pneumonia   |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 10                 | 4.0               | Good               |   |                                      |
| 5.M.M.  | F<br>39    | Pneumonia   |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 7                  | 2.8               | Good               |   |                                      |
| 6.Y.W.  | F<br>80    | Pneumonia   |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 14                 | 5.6               | Good               |   |                                      |
| 7.K.N.  | M<br>45    | Pneumonia   |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 16                 | 6.4               | Good               |   | Elevation of GOT,<br>GPT, Leucopenia |
| 8.Y.T.  | M<br>83    | Pneumonia<br>Essential benign<br>monoclonal gammopathy  |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 13                 | 5.2               | Good               |   | Elevation of GOT,<br>GPT             |
| 9.T.S.  | M<br>74    | Secondary respiratory infection<br>Pneumoconiosis       |  |  | 200 $\times$ 2                                  | 14                 | 5.6               | Good               |   |                                      |
| 10.Y.S. | F<br>48    | Acute pyelonephritis                                    | <i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup> /ml          | 0.39                                     | 200 $\times$ 2                                  | 13                 | 5.2               | Good               | Eradicated  |                                      |
| 11.Y.M. | M<br>67    | Acute pyelonephritis<br>Senile pulmonary<br>emphysema   | <i>K.pneumoniae</i><br>10 <sup>5</sup> /ml |  | 200 $\times$ 2                                  | 6                  | 2.4               | Good               | Eradicated  |                                      |
| 12.T.S. | M<br>80    | Acute pyelonephritis<br>Multiple cerebral<br>infarction | <i>P.rettgeri</i><br>10 <sup>6</sup> /ml   | $\leq 0.05$                              | 100 $\times$ 2                                  | 12                 | 2.4               | Good               | Replaced by<br><i>P.aeruginosa</i><br>10 <sup>6</sup> /ml |                                      |
| 13.T.M. | F<br>79    | Chronic pyelonephritis<br>Cerebral infarction           | <i>E.coli</i><br>10 <sup>6</sup> /ml       | <0.2                                     | 100 $\times$ 2                                  | 7                  | 1.4               | Good               | Eradicated  |                                      |

## 2) 慢性気管支炎 (症例2, 3)

両例とも急性増悪を反復しているが、症例2は約1週間前から咳と痰のからみが昼夜の別なく持続し、食欲不振が加わり、症例3は約3週間前から咳と呼吸困難が増強したが、ともに無熱であった。CS-807 1日400mg内服により、症例2では喀痰から検出された *P. mirabilis* は速やかに消失し、症状軽快、胸部レ線像、検査値は改善して有効であった。症例3ではCRPは陰転したが自覚症状不変のため、やや有効とした。

## 3) 肺炎 (症例4~8)

5例とも軽症肺炎で胸部レ線陰影は1~2区域に限局し、症例8以外は治療開始時には無熱ないし微熱であった。CS-807 1日400mg内服によりレ線陰影は消失し、

咳を中心とする自覚症状も改善して全例有効であった。

## 4) 塵肺2次感染 (症例9)

2日前から咳、呼吸困難が出現して食餌を摂取しなくなって入院した。胸部レ線上新しい陰影はなく、CRPは5+であったが、CS-807 1日400mg内服により7日後には症状消失し、CRPも1+となり有効であった。

## 5) 腎盂腎炎 (症例10~13)

急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎急性増悪1例で、CS-807の使用量は1日量400mgが2例、200mg内服が2例である。全例症状消失、起炎菌も消失して有効であった。症例12では *P. aeruginosa* に菌交代したが症状もなく、本剤投与終了後に化学療法を行わなかった。

Table 2 MICs of R-3763 and some other antibiotic against causative organisms

| Causative organism     | Case no. | Source          | MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^6\text{CFU/ml}$ ) |      |             |             |             |
|------------------------|----------|-----------------|---|------|-------------|-------------|-------------|
|                        |          |                 | R-3763  | CEX  | CCL         | CDX         | AMPC        |
| <i>S. pyogenes</i>     | 1        | pharyngeal swab | $\leq 0.05$                                     | 0.39 | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ | $\leq 0.05$ |
| <i>P. mirabilis</i>    | 2        | Sputum          | $\leq 0.05$                                     | 12.5 | 0.78        | 12.5        | 0.78        |
| <i>E. coli</i>         | 10       | Urine           | 0.39  | 6.25 | 3.13        | 6.25        | 6.25        |
| <i>E. coli</i>         | 13       | Urine           | 0.20  | 3.13 | 0.78        | 6.25        | 3.13        |
| <i>P. rettgeri</i>     | 12       | Urine           | $\leq 0.05$                                     | 100  | 25          | 100         | 25          |
| <i>P. aeruginosa</i> * | 12       | Urine           | >100  | >100 | >100        | >100        | >100        |

\* : Replaced organism

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with CS-807

| Case    | RBC( $\times 10^4$ ) |     | Hb   |      | WBC   |      | Eosino (%) |   | GOT (U) |    | GPT (U) |    | Al-P(K.A.U.) |      | BUN |    | S-Cr |      |
|---------|----------------------|-----|------|------|-------|------|------------|---|---------|----|---------|----|--------------|------|-----|----|------|------|
|         | B                    | A   | B    | A    | B     | A    | B          | A | B       | A  | B       | A  | B            | A    | B   | A  | B    | A    |
| 1.T.T   | 512                  | 511 | 15.8 | 15.8 | 14700 | 3900 | 0          | 7 | 16      | 18 | 15      | 22 | 112*         | 108* | 16  | 15 | 0.95 | 0.94 |
| 2.T.I   | 412                  | 403 | 11.8 | 12.2 | 7600  | 4500 | 1          | 8 | 19      | 26 | 15      | 13 | 4.8          | 107* | 20  | 16 | 1.0  | 0.98 |
| 3.K.A.  | 378                  | 339 | 12.5 | 11.1 | 5600  | 4300 | 0          | 5 | 23      | 30 | 7       | 12 | 10.0         | 10.9 | 28  | 19 | 1.3  | 1.2  |
| 4.J.S.  | 524                  | 468 | 15.9 | 14.6 | 8300  | 5100 | 3          | 5 | 46      | 20 | 51      | 32 | 225*         | 181* | 10  | 15 | 0.87 | 0.89 |
| 5.M.M.  | 408                  | 418 | 12.7 | 12.8 | 13600 | 4500 | 0          | 1 | 15      | 16 | 15      | 15 | 4.9          | 4.4  | 22  | 22 | 0.5  | 0.5  |
| 6.Y.W.  | 350                  | 351 | 10.2 | 10.5 | 16100 | 6400 | 0          | 0 | 20      | 20 | 14      | 10 | 5.4          | 8.1  | 18  | 19 | 1.3  | 1.2  |
| 7.K.N.  | 458                  | 468 | 10.1 | 10.6 | 4890  | 1700 | 0          | 2 | 24      | 56 | 12      | 37 | 8.9          | 10.7 | 18  | 22 | 1.2  | 1.2  |
| 8.Y.T.  | 414                  | 378 | 13.4 | 12.1 | 10500 | 4900 | 0          | 3 | 23      | 71 | 18      | 95 | 8.9          | 8.5  | 25  | 22 | 0.9  | 0.8  |
| 9.T.S.  | 480                  | 360 | 14.2 | 11.8 | 6000  | 4100 | 0          | 0 | 28      | 18 | 19      | 13 | 5.9          | 6.0  | 33  | 14 | 1.4  | 1.2  |
| 10.Y.S. | 464                  | 442 | 13.5 | 13.1 | 5500  | 5500 | 0          | 2 | 19      | 18 | 15      | 15 | 4.5          | 4.3  | 15  | 18 | 0.5  | 0.6  |
| 11.Y.M. | 354                  | 361 | 10.4 | 10.7 | 9600  | 5300 | 1          | 3 | 18      | 16 | 9       | 11 | 5.4          | 120* | 23  | 13 | 1.2  | 0.9  |
| 12.T.S. | 372                  | 372 | 11.5 | 11.4 | 6100  | 6500 | 0          | 1 | 9       | 10 | 5       | 8  | 7.5          | 8.6  | 13  | 12 | 1.0  | 0.9  |
| 13.T.M. | 349                  | 336 | 10.4 | 9.9  | 8700  | 4600 | 1          | 1 | 42      | 34 | 33      | 22 | 6.1          | 5.5  | 23  | 14 | 0.9  | 1.0  |

B: Before A: After \* : I.U.

## 2. 起炎菌の薬剤感受性

5症例の咽頭, 喀痰, 尿より分離した Table 2 に示した交代菌 1 株を含む 5 菌種 6 株について感受性測定を行った。*S. pyogenes* に対する R-3763 (CS-807 の活性体) の MIC は他の経口剤である cefaclor (CCL) amoxicillin (AMPC), cefadroxil (CDX) と等しく 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが, *E. coli* 2 株に対する MIC

は 0.39 および, 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で, CCL や AMPC の MIC に比して 4~16 倍低く, *P. mirabilis* と *P. rettgeri* に対する CCL と AMPC の MIC が 0.78, および 25  $\mu\text{g/ml}$  に対して R-3763 は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下で CEX, CDX に比べても格段に強力であった。

## 3. 副作用, 臨床検査値異常

臨床的な副作用はなく, CS-807 使用前に正常な臨床

検査値が使用中に異常を呈したものは症例7, 8の2例にみられた。症例7は本剤を16日間使用の前後にTable 3に示したように白血球数4800→1700, GOT 24→56, GPT 12→37となり, 外来症例のためその後の検査は行わなかったが本剤との関係が疑われた。

症例8ではCS-807を13日間用いたが, 使用前, 7日後, 10日後, 終了翌日, 終了16日後にGOTは23, 58, 71, 71, 26, GPTは18, 65, 88, 95, 22と変動した。本例はleucocyte migration inhibition test (LMIT)を行い, R-3746(R-3763のNa塩), ceftizoxime, T-2525, ceftazidimeに陽性, ticarcillin, azthreonam, carumonamに陰性で, CS-807による遅延型過敏反応と考えられた。なお, Table 3のalkaline phosphatase値に2通りの測定値を示しているのは1986年7月に測定法を変更したためである。

### III. 考 察

CS-807はOxime型第3世代cephem注射剤と共通の7位側鎖を有するエステル型内服剤で, 注射剤に匹敵する抗菌活性と $\beta$ -lactamaseに対する安定性を有している。内服後腸管より吸収され脱エステル化されてR-3763となって抗菌活性を発揮するが, 空腹時よりも食

後の吸収が良好で, 食後に200mg内服した際の最高血清中濃度は3  $\mu$ g/mlを越え, 血中濃度半減期は2.1時間, 12時間後までの累積尿中回収率は49%である<sup>2)</sup>。以上の抗菌活性と体内動態より各種細菌感染症に対して効果が期待されている。oxime型第3世代cephemのグラム陽性球菌に対する抗菌力の特徴は*Streptococcus*属に極めて強力で, CS-807はAMPCと同等であり, 症例1の咽頭溶連菌は僅か2回の内服で消失した。私どもの呼吸器感染症は2例を除いて起炎菌不明であったが7例中6例に有効であったが, *Streptococcus*属のほか*H. influenzae*にもAMPCより10倍以上強力で, 気道感染症, 肺炎に対して最も期待される内服剤であり, 腎盂腎炎患者から分離したグラム陰性桿菌に対してもCCLやAMPCに比して格段に優れた抗菌力を認めたので尿路感染症に対してはnew quinolone剤とともに最も有力な内服剤と考えられる。

### 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) 山作房之輔, 鈴木康稔, 宇野勝次: oxime型新経口cephem剤の薬動学的研究. *Chemotherapy* 36 (S-1): 267~273, 1988

## CLINICAL STUDY ON CS-807

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI and KATSUJI UNO

Department of Internal Medicine and Pharmacy, Suibarago Hospital, Niigata

CS-807 was administered to 13 patients with various infections. Good effects were observed in one case of acute streptococcal pharyngitis, one of chronic bronchitis, five of pneumonia, one of secondary pulmonary infection with pneumoconiosis and four of pyelonephritis. In only one case of chronic bronchitis were the clinical effects fair. Causative organisms were isolated from six patients. One strain each of *S. pyogenes*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae*, and two of *E. coli* were eradicated, but one of *P. rettgeri* was replaced by *P. aeruginosa*.

No side-effects were observed. Abnormal laboratory findings were leucopenia, elevation of GOT and GPT in one case, and elevation of GOT and GPT in another. In the second case, the leucocyte migration inhibition test was positive against R-3763.