

## CS-807に関する基礎的、臨床的検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・伊藤 剛

多代友紀・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明

名古屋市立東市民病院内科

南條邦夫

名古屋市立城西病院内科

CS-807は経口投与されると主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を持つR-3763となり血中に吸収される。R-3763のナトリウム塩であるR-3746およびCS-807について基礎的、臨床的に検討し以下の結果を得た。

1) 抗菌力：R-3746について臨床分離菌に対するMICを測定しcephalexin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC) のそれと比較した。*E. coli* 27株ではR-3746は0.1~25  $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは0.39  $\mu\text{g/ml}$ に、*K. pneumoniae* 27株ではR-3746は $\leq 0.05\sim 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは0.2  $\mu\text{g/ml}$ にあった。共にCCLより2段階、CEXより4~5段階程度優れた抗菌力であった。*P. mirabilis* 27株ではR-3746は $\leq 0.05\sim 50$   $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは $\leq 0.05$   $\mu\text{g/ml}$ にあり、CCL, AMPCより5段階程度優れた抗菌力であった。*P. vulgaris* 27株ではR-3746は $\leq 0.05\sim 50$   $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは0.1  $\mu\text{g/ml}$ に、*M. morgani* 27株ではR-3746は0.1~25  $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは0.2  $\mu\text{g/ml}$ にあった。*Serratia* 27株ではR-3746は0.1~100  $\mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布した。*P. vulgaris*, *M. morgani*, *Serratia*はCEX, CCL, AMPCに対し耐性であった。

2) 臨床的検討：肺炎10例、肺に基礎疾患のある急性気管支炎4例、慢性気道感染症急性増悪9例、中葉症候群1例の計24例にCS-807を使用し、中葉症候群を除く23例を効果判定対象とした。男性12例、女性12例。37~78歳、1日投与量0.2~0.4g (分2または分4)。投与日数4~15日 (平均11.5日)。臨床効果は、有効以上は78.3%、やや有効以上は91.3%であった。副作用として下痢1例、腹痛1例。臨床検査値異常として好酸球増多1例、白血球数減少2例、GOT・GPT上昇1例がみられたがいずれも軽度であった。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤である (Fig. 1)。本剤は、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されないR-3763の4位カルボキシル基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た薬剤である。したがってCS-807を経口投与した時、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として吸収され血中にはいる。R-3763は水に極めて溶けにくいので水に溶けやすいR-3763のナトリウム塩であるR

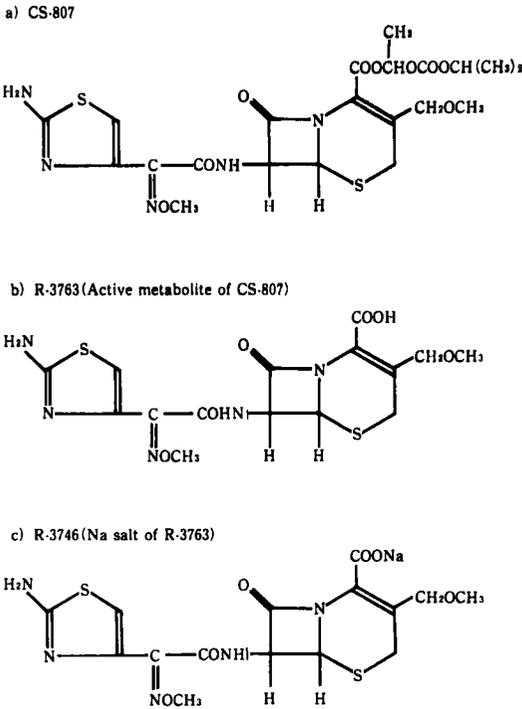
-3746が *in vitro* 実験に供されている。今回私どもはR-3746およびCS-807について基礎的、臨床的に検討したので報告する。

## I. 研究方法

## 1. 試験管内抗菌力

昭和58年1月から昭和59年9月までに当科で分離された*E. coli* 27株、*K. pneumoniae* 27株、*P. mirabilis* 27株、*P. vulgaris* 27株、*M. morgani* 27株、*Serratia* 27株について日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>により

Fig. 1 Chemical structure



R-3746のMICを測定し、cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC)の成績と比較した。接種菌量は $10^6$  cells/mlである。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症24例にCS-807を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

(1) 対象症例

投与対象は昭和61年1月から昭和61年6月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科、名古屋市立城西病院内科に外来通院または入院し、試験参加の同意を得た24例である。男性12例、女性12例で年齢は37~78歳(平均61.3歳)である。疾患の内訳は肺炎10例、肺に基礎疾患のある急性気管支炎4例、慢性気道感染症急性増悪9例、中葉症候群1例の計24例であり、中葉症候群を除く23例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。

(2) 投与量および投与方法

1日投与量および投与方法は、1日投与量200mg分2が8例、1日投与量400mg分2が14例、1日投与量400mg分4が2例であり、1日2回投与では朝食後および夕

食後30分に、1日4回投与では毎食後30分および就寝前に投与した。投与日数は4~15日(平均11.5日)、総投与量は1.4~6.0g(平均3.8g)であった。

(3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部レ線像、白血球数、CRP、赤沈値、などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent) : 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good) : 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

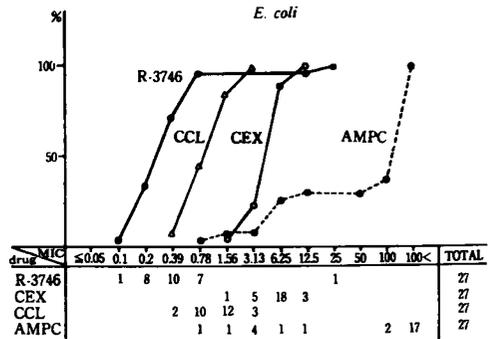
やや有効 (Fair) : 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor) : 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown) : 臨床効果を判定できないものの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 菌交代 (Replaced), 不変 (Unchanged), 不明 (Unknown)と判定した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

(1) E. coli

Fig. 2 に示すようにR-3746のMICは0.1~25μg/mlに分布し、そのピークは0.39μg/mlにあった。CEXは1.56~12.5μg/mlに分布し、そのピークは6.25μg/mlにあった。CCLは0.39~3.13μg/mlに分布し、そのピークは1.56μg/mlにあった。AMPCは0.78~100μg/ml以上に分布し、そのピークは100μg/ml以上に

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

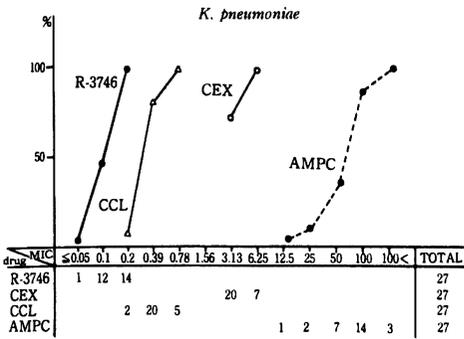


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

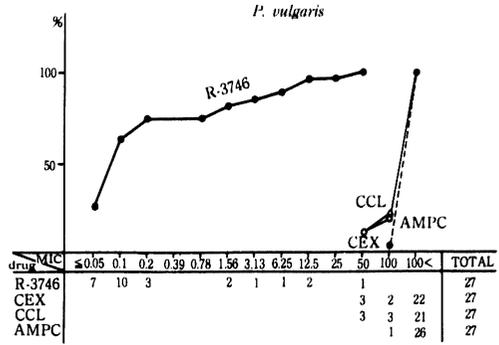


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

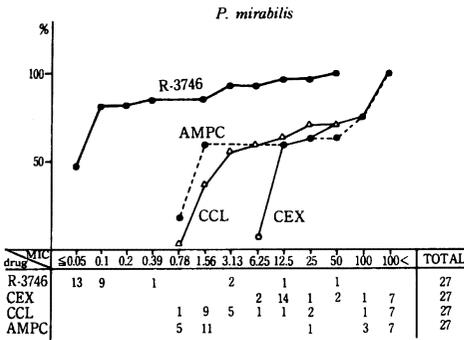
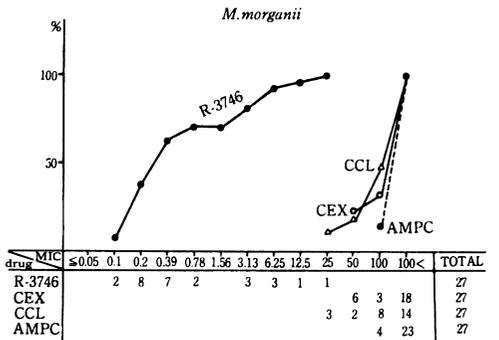


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



あった。R-3746はCCLより2段階、CEXより4段階程度優れた成績であった。

(2) *K. pneumoniae*

Fig. 3に示すようにR-3746のMICは $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあった。CEXは $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあった。CCLは $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあった。AMPCは $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは $100 \mu\text{g/ml}$ にあった。R-3746はCCLより1~2段階、CEXより4~5段階程度優れた成績であった。

(3) *P. mirabilis*

Fig. 4に示すようにR-3746のMICは $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にあった。CEXは $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは2峰性となり $12.5 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあった。CCLは $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークはCEXと同様2峰性となり $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上

にあった。AMPCは $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは2峰性で $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあった。R-3746はAMPC、CEX、CCLよりも5段階程度優れた成績であった。

(4) *P. vulgaris*

Fig. 5に示すようにR-3746のMICは $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあった。CEX、CCLは $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは共に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあった。AMPCは全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

(5) *M. Morganii*

Fig. 6に示すようにR-3746のMICは $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあった。CEXは $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しそのピークは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあった。CCLは $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあった。AMPCは全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

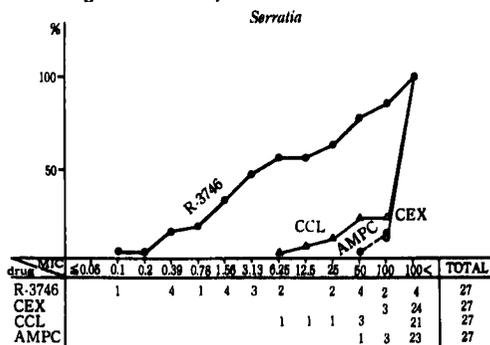
(6) *Serratia*

Fig. 7に示すようにR-3746のMICは0.1~100 $\mu$ g/ml以上に幅広く分布した。CEXは全株100 $\mu$ g/ml以上に分布した。CCLは6.25~100 $\mu$ g/ml以上に分布し、そのピークは100 $\mu$ g/ml以上にあった。AMPCは50~100 $\mu$ g/ml以上に分布し、ピークは100 $\mu$ g/ml以上にあった。

## 2. 臨床的検討

## (1) 臨床効果 (Table 1)

肺炎10例は著効1例、有効7例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は80%であった。肺に基礎疾患のある急性気管支炎4例は著効2例、有効2例であり、有効率は100%であった。慢性気道感染症急性増悪9例は有効6例、やや有効2例、無効1例であり、有効率は66.7%であった。全体の有効率は78.3%であった。

## (2) 細菌学的効果

Case 1で分離された *S. marcescens* は持続した。Case 9は *S. pneumoniae* と *S. aureus* の複数菌が分離され本剤投与後 *P. aeruginosa* に菌交代した。Case 13は *S. pneumoniae* から *P. fluorescens* に菌交代した。Case 14で分離された *B. catarrhalis* は除菌されたがCase 18では normal flora から *B. catarrhalis* と *Acinetobacter* に菌交代した。Case 24は中葉症候群のため効果判定対象から除外したが、喀痰から分離された *H. influenzae* は本剤投与後除菌された。

## (3) 副作用 (Table 2)

CS-807が原因と考えられる自覚的な副作用として腹痛が1例、下痢が1例みられたがいずれも軽度であり、本剤投与中止後および本剤投与中に特に処置することなく改善した。臨床検査値異常として末梢血白血球数減少が2例、好酸球増加が1例、GOT・GPT上昇が1例みられたがいずれも軽度であった。

## 代表例の紹介

## Case 1 78歳 男性 肺炎

肺気腫および虚血性心疾患にて近医で治療中、7~8日前から発熱、咳嗽、喀痰あり、胸部X-Pにて右下肺野の浸潤影を指摘され紹介入院となる。本剤1回200mg、1日2回、15日間投与によりCRPは2+から-となり、胸部X-P所見、聴診所見の改善もみられ有効と判定した。喀痰から *S. marcescens* が分離されたが本剤投与により除菌されなかった。なお、本菌に対するR-3746のMICは3.13 $\mu$ g/mlであった。

## Case 5 64歳 男性 肺炎

約2週間前から微熱、咳嗽、喀痰が持続し来院、CRP 4+、白血球数20,200、赤沈1時間値93mm、胸部X-Pにて両側肺底部にびまん性に粒状影がみられ肺炎と診断した。本剤1回200mg、1日2回、13日間投与によりCRP-、白血球数5,100、赤沈1時間値4mmと改善し、胸部X-Pでは左側にわずかに陰影を認めるのみとなり有効と判定した。なお、本剤投与中にGOT・GPTがそれぞれ16→47、17→46へと軽度上昇したが本剤投与終了後約2ヵ月後には正常に復した。

## Case 9 67歳 女性 肺炎

Systemic lupus erythematosusおよび高血圧症にて治療中、咳嗽、喀痰をきたし胸部X-Pにて左中肺野に浸潤影を認め入院となった。入院時、CRP 3+、喀痰から *S. pneumoniae* と *S. aureus* が分離された。本剤1回200mg、1日2回、14日間投与によりCRP陰性化し胸部X-P所見、自覚症状などの改善がみられ有効と判定した。なお喀痰から分離された *S. pneumoniae* と *S. aureus* は除菌されたが、*P. aeruginosa* に菌交代した。分離菌に対するR-3746のMICは *S. pneumoniae* が0.05 $\mu$ g/ml以下、*S. aureus* が3.13 $\mu$ g/ml、*P. aeruginosa* が100 $\mu$ g/ml以上であった。

## Case 13 65歳 男性 急性気管支炎

珪肺症にて治療中、2日前より発熱、咳嗽、喀痰がみられ本剤を投与した。1回200mg、1日2回、14日間投与により自覚症状改善し、白血球数10,200→3,700、CRP 6+→-となり著効と判定した。喀痰からは本剤投与前 *S. pneumoniae* が分離され投与終了後 *P. fluorescens* に菌交代した。なお1ヵ月後の白血球数は4,400であった。

## Case 14 73歳 男性 急性気管支炎

肺気腫にて治療中、3日前より発熱、咳嗽、喀痰を認め本剤を投与した。1回200mg、1日2回、14日間投与により自覚症状改善し、白血球数10,400→5,100、CRP 3+→-となり著効と判定した。喀痰からは *B.*

Table 1 Clinical efficacy of CS-807

Case Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side- effect
1 K.N	78	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema Ischemic heart disease	200 X 2	15	6	<i>S.marcescens</i>	Unchanged	Good	—
2 O.S	50	F	Pneumonia	Bronchial asthma Hypertension	100 X 4	14	5.6	N.F	Unknown	Good	—
3 I.K	40	M	Pneumonia		200 X 2	6	2.4	N.F	Unknown	Good	—
4 I.G	77	F	Pneumonia	Osteoporosis	200 X 2	7	2.8	N.F ↓ <i>E.faecalis</i>	Replaced	Good	WBC ↓
5 N.M	64	M	Pneumonia	Hypertension	200 X 2	13	5.0	N.F	Unknown	Good	GOT.GPT ↑
6 N.Y	55	F	Pneumonia		200 X 2	7	2.8	N.F	Unknown	Good	abdominal pain
7 K.T	55	F	Pneumonia	Hypertension	200 X 2	14	5.6	N.D	Unknown	Fair	diarrhea
8 N.S	63	F	Pneumonia		200 X 2	10	4.0	N.F	Unknown	Poor	—
9 Y.Y	67	F	Pneumonia	Systemic lupus erythematosus Hypertension	200 X 2	14	5.6	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i> ↓ <i>P.aeruginosa</i>	Replaced	Good	—
10 H.K	37	M	Atypical pneumonia		100 X 2	7	1.4		Unknown	Excellent	—
11 O.K	74	M	Acute bronchitis	Lung fibrosis Old pleurisy	100 X 2	11	2.2	N.D	Unknown	Good	—
12 T.T	71	M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	100 X 2	7	1.4	N.F	Unknown	Good	—

N.F.: Normal flora

N.D.: Not done

Table 1 Clinical efficacy of CS-807

Case Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side- effect
13 O.K	65	M	Acute bronchitis	Silicosis	200 X 2	14	5.6	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>P. fluorescens</i>	Replaced	Excellent	WBC ↓
14 A.M	73	M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	200 X 2	14	5.6	<i>B. catarrhalis</i>	Eradicated	Excellent	Eosino ↑
15 S.S	62	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	200 X 2	14	5.6	N.F	Unknown	Good	—
16 T.C	43	F	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	100 X 2	14	2.8	N.F	Unknown	Good	—
17 T.M	74	M	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	100 X 2	14	2.8	N.F	Unknown	Good	—
18 U.T	63	F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	100 X 2	9	1.7	N.F ↓ <i>B. catarrhalis</i> <i>Acinetobacter</i>	Replaced	Poor	—
19 M.Y	66	F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	200 X 2	5	2.0	N.F	Unknown	Good	—
20 N.H	32	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	100 X 2	14	2.8	N.F	Unknown	Fair	—
21 K.A	63	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis Hypertension	200 X 2	11	4.4	N.D	Unknown	Good	—
22 N.Y	54	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	100 X 2	14	2.8	N.F	Unknown	Fair	—
23 I.K	77	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	200 X 2	14	5.6	N.F	Unknown	Good	—
24 T.J	74	M	Middle lobe syndrome Pleural effusion	Diabetes mellitus Hypertension Chronic nephritis	100 X 2	14	5.4	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Unknown	—

N.F.: Normal flora

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

Case no.	ESR (mm/h)	CRP	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Platelets ( $\times 10^4$ )	Eosino (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1 B	71	2+	318	7200	25.9	6	24	13	167	7	1.2
1 A	62	-	310	5000	26.7	6	32	23	115	20	1.4
2 B	35	+	494	17200	26.9	0	14	11	236	12	1.0
2 A	2	-	488	7400	29.2	3	20	14	219	12	1.0
3 B	32	3+	472	6800	12.7	4	19	14	127	18	1.1
3 A	9	-	477	6300	13.2	4	24	25	127	14	1.1
4 B	58	2+	360	4800	20.0	3	21	6	243	11	0.8
4 A	42	+	337	2900		2	23	6	229	5	0.8
5 B	93	4+	477	20200	56.1	2	16	17	240	10	1.4
5 A	44	-	475	5100	37.2	4	47	46	227	13	1.5
6 B	19	-	505	9700		3	22	13	210	5	1.0
6 A											
7 B	78	3+	430	8000	21.2	0	16	6	173	10	0.9
7 A	64	2+					12	7	206	9	0.9
8 B	65	$\pm$	409	4200	31.1	3	20	8	188	3	1.1
8 A	35	-	406	6400	23.0	3	21	8	188	4	1.1
9 B	96	3+	356	7100	26.9	1	10	9	121	19	0.9
9 A	47	+	377	4400	24.9	1	14	11	106	16	0.7
10 B	17	2+	484	6000	21.6	3	14	12	145	13	0.9
10 A		-	466	5000	25.4	5	18	13	138	17	0.8
11 B	38	3+	433	7800	19.9	0	14	9	106	13	0.9
11 A	64	$\pm$	399	6800	26.5	4	34	24	106	19	1.1
12 B	14	$\pm$	487	8500	22.5	1	16	8	76	14	1.2
12 A	13	-	490	7900	22.4	3	17	20	71	17	1.1
13 B	15	6+	421	10200	23.9	1	11	11	178	11	0.7
13 A	26	-	455	3700	29.8	4	13	11	175	10	0.7
14 B	27	3+	457	10400	26.8	2	11	10	267	24	0.9
14 A	24	-	453	5100	35.1	15	12	12	233	22	0.9
15 B	102	4+	433	13400	33.6	2	22	30	310	17	1.1
15 A	40	-	464	8000	32.7	2	29	38	232	17	0.9
16 B	6	$\pm$	356	7600	23.1	0	19	15	38	16	0.7
16 A	6	-	348	5100	19.9	2	19	20	33	10	0.7
17 B	9	4+	446	5100	16.4	0	16	12	160	14	1.0
17 A	27	-	436	5400	17.9	2	19	12	161	21	1.0
18 B	66	5+	404	10200	24.4	0	11	9	241	15	0.7
18 A	64	3+	406	19500	73.5	0	11	10	220	12	0.6
19 B	25	-	431	4900	26.0	7	20	10	241	11	0.5
19 A	9	$\pm$	431	4400	24.4	3	20	11	241	13	0.7
20 B	5	2+	467	6600	34.8	2	15	10	258	11	0.6
20 A	34	+	472	5600	29.6	3	19	17	273	11	0.5
21 B		5+	467	9600	26.4	0	13	8	181	13	0.6
21 A	13	-	486	5000	38.6	2	22	13		15	0.6
22 B	125	2+	383	7700	37.6	0	17	19	130	18	1.0
22 A	122	+	371	4500	34.6	1	17	11	123	14	1.0
23 B	56	5+	452	13300	19.5	3	21	9	203	10	1.6
23 A	34	-	418	7700	23.3	5	21	11	173	18	1.3
24 B	65	+	392	6200	31.7	5	13	8	226	13	1.9
24 A	32	-	384	5700	24.9	3	16	12	191	18	2.0

B : Before

A : After

*catarrhalis* が分離されたが本剤投与により除菌された。なお本菌に対する R-3746 の MIC は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。

Case 17 74歳 男性 慢性気道感染症急性増悪

びまん性汎細気管支炎にて治療中、4日前より発熱に伴い喀痰の膿性をきたした。本剤1回100mg、1日2回、14日間投与により解熱し、喀痰の性状の改善もみられ、CRP 4 $\rightarrow$ 1となり有効と判定した。

Case 21 63歳 女性 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症、高血圧症にて治療中、2日前より発熱、咳嗽、喀痰を認め本剤を投与した。1回200mg、1日2回、11日間投与により自覚症状改善し、白血球数9,600 $\rightarrow$ 5,000、CRP 5 $\rightarrow$ 1となり有効と判定した。

### III. 考 案

CS-807は三共株式会社に開発された経口用セファロスポリン剤である。経口投与されると、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を持つR-3763となり血中に吸収される。R-3763は水に極めて溶けにくいので、水に溶けやすいR-3763のナトリウム塩であるR-3746が実験に供されている。R-3746はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、従来の経口用セファロスポリン剤が強い抗菌力を示さなかった *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., indole(+) *Proteus* 属などにも抗菌力を示し、また *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* には特に強い抗菌力を有しているといわれている。私どももR-3746のMICを測定し、既存の経口用セファロスポリン剤である cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) および既存の経口用ペニシリン剤である amoxicillin (AMPC) のそれと比較を行った。その結果、*E. coli* 27株のMICはR-3746は  $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布しピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に、*K. pneumoniae* 27株ではR-3746は  $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布しピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にあった。共にCCLより2段階、CEXより4 $\sim$ 5段階程度優れた抗菌力であった。*P. mirabilis* 27株ではR-3746は  $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布しピークは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下にあり、CCL, AMPCよりも5段階程度優れた抗菌力であった。*P. vulgaris* 27株ではR-3746は  $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布しピークは  $0.1 \mu\text{g/ml}$  に、*M. morgani* 27株ではR-3746は  $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布しピークは  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にあった。*Serratia* 27株ではR-3746は  $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  以上に幅広く分布した。*P. vulgaris*, *M. morgani*, *Serratia* は CEX, CCL, AMPC に対し耐性であった。すなわちR-3746は従来の経口用セファロスポリン剤、経口用ペニシリン剤に比

して著しく抗菌力の増強および抗菌スペクトラムの拡大がもたらされたといえる。

このような優れた抗菌力を有するR-3746の臨床面での有用性を検討するため肺炎10例、肺に基礎疾患のある急性気管支炎4例、慢性気道感染症急性増悪9例、中葉症候群1例の計24例にCS-807を使用した。その結果、中葉症候群の1例を除く23例を効果判定対象とし、78.3%の有効率が得られた。肺炎では慢性肺気腫、気管支喘息、SLEなどの、急性気管支炎では肺線維症、慢性肺気腫、珪肺症などの基礎疾患を有する患者においても有効の結果が得られ肺炎、急性気管支炎などの急性呼吸器感染症のみの評価では85.7%の高い有効率であった。しかし慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などの慢性気道感染症急性増悪では有効率は低下し66.7%であった。

細菌学的効果では、*S. pneumoniae* 2株、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 1株、*B. catarrhalis* 1株が除菌された。しかし投与後に *E. faecalis*, *B. catarrhalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *Acinetobacter* の各1株が分離され、いずれも肺または全身に基礎疾患を有する患者からであった。

従来の経口用セファロスポリン剤は、血中半減期が短く、1日3 $\sim$ 4回の投与を必要としたが、本剤の血中半減期は約2.5時間と比較的長く、今回の検討でも1日2回投与で満足すべき臨床効果が得られており、特に外来患者の治療に有用性が高いと考えられた。本剤が原因と考えられる自覚的な副作用として腹痛が1例、下痢が1例みられたがいずれも軽度であり、本剤投与中止後および本剤投与中に改善した。臨床検査値異常として末梢血白血球数の減少が2例、好酸球増加が1例、GOT・GPT上昇が1例みられたがいずれも軽度であった。

以上の結果より、本剤は各種呼吸器感染症治療に有効かつ安全性の高いものと考えられる。

### 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76 $\sim$ 79, 1981.

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA, GOU ITO,

TOMONORI TASHIRO, TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

HIDEKAZU HANAKI, IKUZI USAMI, HIDEAKI KUROKI

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital, Nagoya

KUNIO NANJO

Nagoya Municipal Josai Hospital, Nagoya

1) Antibacterial activity: the MIC of R-3746 against clinically isolated bacteria was measured and compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC). Against 27 strains of *E. coli*, R-3746 showed a distribution of 0.1-25 $\mu$ g/ml with a peak of 0.39 $\mu$ g/ml, and against 27 strains of *K. pneumoniae* a distribution of 0.05-0.2 $\mu$ g/ml with a peak of 0.2 $\mu$ g/ml. Against both, antibacterial activity of R-3746 proved superior by 2 steps and 4-5 steps, compared with CCL and CEX. Against 27 strains of *P. mirabilis*, R-3746 showed a distribution of 0.05-50 $\mu$ g/ml with a peak of 0.05 $\mu$ g/ml an antibacterial activity superior to CCL and AMPC by five steps. Against 27 strains of *P. vulgaris*, R-3746 showed a distribution of 0.05-50 $\mu$ g/ml with a peak of 0.1 $\mu$ g/ml, and against 27 strains of *M. morgani*, it showed a distribution of 0.1-25 $\mu$ g/ml with a peak of 0.2 $\mu$ g/ml. Against 27 strains of *Serratia*, it showed a wide distribution of 0.1-100 $\mu$ g/ml and more. Against *P. vulgaris*, *M. morgani* and *Serratia marcescens*, R-3746 was antibacterial, compared with CEX, CCL and AMPC.

2) Clinical study: CS-807 was used in the treatment of 24 cases: 10 of pneumonia, 4 of acute bronchitis with underlying pulmonary disease, 9 of acutely exacerbated chronic airway infection and 1 case of middle-lobe syndrome. All cases, except the last, were evaluated for clinical efficacy. Twelve males and 12 females, aged 37-78, were given a daily dose of 0.2-0.4g (b.i.d. or q.i.d.) for 4-15 days (average 11.5). Clinical effects were: better than good 78.3% and better than fair 91.3%. Adverse effects observed were diarrhea and abdominal pain in one case. Abnormal clinical values observed were increase in eosinophilia in one case, decrease in leukocytes in two and elevated GOT and GPT in one case, all of which were, however, moderate.