

CS-807の基礎的、臨床的検討

鈴木幹三・山本和英・足立 暁・山本俊幸

名古屋市厚生院 内科

新薬11セフェム剤 CS-807について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) CS-807 200mg投与後の血清中濃度は、健康成人でピークは4時間後にみられ平均 $2.8\mu\text{g/ml}$ で、半減期は平均1.6時間、高齢者でのピークは6時間後平均 $2.9\mu\text{g/ml}$ 、半減期は平均3.3時間であった。

2) 投与後24時間までの平均尿中回収率は健康成人51.5%、高齢者25.6%であった。

3) 臨床成績は30例(尿路感染症24例、呼吸器感染症5例、敗血症1例)において、著効1例、有効19例、やや有効6例、無効4例で、有効率は66.7%であった。

4) 細菌学的効果では36株中24株(66.7%)が菌消失し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* はすべて除菌された。

5) 副作用は発疹1例、臨床検査値異常は貧血・血小板減少、GOT・GPT上昇、Al-P上昇、BUN上昇が各1例にみられたが、いずれも本剤中止あるいは終了後に軽快した。

以上の成績より、CS-807は尿路感染症を主とした高齢者の感染症に対し、有効な薬剤と考えられた。

CS-807は三共株式会社で開発された経口セファロスポリン剤であり、経口投与時には、主に腸管壁の非特異的なエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在する。R-3763は、グラム陽性、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、また、 β -ラクタマーゼにも安定である。

今回、このCS-807の体内動態および高齢者感染症に対する治療効果と安全性を検討した。

I. 健康成人および高齢者での体内動態

1. 対象および方法

健康成人男子志願者3名は、平均年齢 32.7 ± 2.3 歳、平均体重 63.7 ± 2.2 kgであった。高齢者3名は、当院に入院中の重篤な基礎疾患のない74~91歳(平均82.7歳)の、男子1名、女子2名で、その背景因子はTable 1に示す。

CS-807の投与は、朝食後30分に200mgを経口投与した。採血は、本剤投与後30分、1, 2, 4, 6, 8, 24時間に行い、血清を分離した。尿中排泄は、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24時間まで、それぞれの全尿を回収して尿量を測定後、その一部を測定に供し、尿中濃度、尿中回収率を求めた。

血清および尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。

Table 1 Background of elderly subjects

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Height (cm)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1. S.K.	74	M	40	164	12.4	0.9
2. H.M.	83	F	27	141	13.5	0.9
3. C.K.	91	F	26	130	6.6	0.8
Mean	82.7		31	145	10.7	0.87

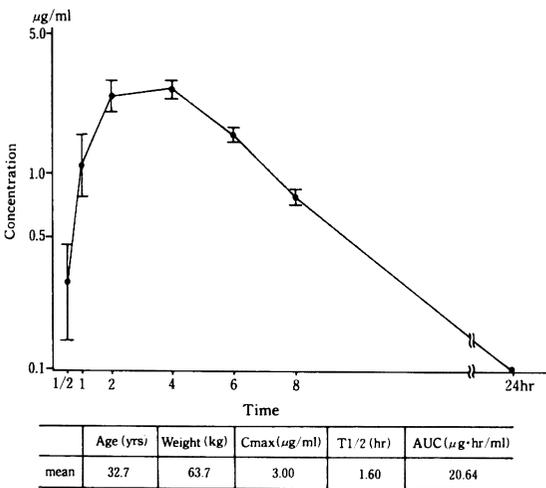
2. 成績

健康成人志願者3名にCS-807 200mgを経口投与したときの血清中濃度推移をTable 2, Fig. 1に示す。3名の平均値でみると、投与後1時間で $1.19\pm 0.46\mu\text{g/ml}$ 、4時間後にピークとなり、 $2.77\pm 0.26\mu\text{g/ml}$ 、8時間後 $0.75\pm 0.03\mu\text{g/ml}$ 、24時間後は測定限界以下となった。血中半減期($T_{1/2}$)は平均1.6時間、血中濃度・時間曲線下面積(AUC)は平均 $20.64\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

Table 2 Serum concentration of R-3763 after p.o. administration of CS-807 to younger volunteers

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
				1/2	1	2	4	6	8	24 hrs
1. S.A.	29	M	62	0.55	2.08	3.86	3.19	1.88	0.80	0.00
2. K.S.	37	M	61	0.00	0.56	2.23	2.31	1.38	0.70	0.00
3. K.Y.	32	M	68	0.33	0.93	2.08	2.82	1.56	0.75	0.00
Mean \pm SE	32.7 \pm 2.3		63.7 \pm 2.2	0.30 \pm 0.16	1.19 \pm 0.46	2.72 \pm 0.57	2.77 \pm 0.26	1.61 \pm 0.15	0.75 \pm 0.03	0.00 \pm 0.00

Fig. 1 Serum levels of R-3763 in younger volunteers (n=3), CS-807 200 mg p.o.



尿中濃度の推移および尿中回収率を Table 3, Fig. 2 に示す。尿中濃度のピークは 2~4 時間で平均 376.1 $\mu\text{g/ml}$, 投与後 24 時間までの尿中回収率は平均 51.5% であった。

高齢者 3 名での平均血清中濃度推移は, 投与後 1 時間で $0.68 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後にピークとなり, $2.93 \pm 0.98 \mu\text{g/ml}$, 8 時間後 $2.89 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$, 24 時間後は 1 例が測定限界以下となり, $0.14 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ となった (Table 4, Fig. 3)。T_{1/2} は平均 3.3 時間, AUC は平均 $41.14 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度のピークは 4~6 時間で平均 $116.8 \mu\text{g/ml}$, 投与後 24 時間までの尿中回収率は平均 25.6% であった (Table 5, Fig. 4)。

II. 臨床成績

1. 対象患者

対象患者は, 昭和 60 年 12 月から昭和 61 年 5 月までに当科に入院した, あるいは入院中の 74 歳から 102 歳までの高齢者 (平均 83.7 歳) 30 例, 男 7 例, 女 23 例である

(Table 6)。体重は 23kg から 51kg まで, 平均 30.3kg であった。疾患の内訳は, 尿路感染症 24 例, 気道感染症 3 例, 肺炎 2 例, 敗血症 1 例である。重症度は軽症 7 例, 中等症 23 例であった。基礎疾患または合併症は全例に認められ, 脳血管障害後遺症が最も多くみられた。

2. 研究方法

投与方法は CS-807 1 回 100mg 1 日 2 回経口投与した。投与日数は 3~12 日間 (平均 6.6 日間), 投与総量は 0.6~6.0g (平均 1.5g) であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

Table 3 Urinary excretion of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg to younger volunteers

Case	Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)					Cumulative recovery rate (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-24hrs	
1. S.A.	324.7	542.8	530.7	171.4	20.0	62.5
2. K.S.	79.0	318.2	153.8	103.8	12.6	39.3
3. K.Y.	111.6	267.3	191.8	135.6	18.7	52.7
Mean	171.8	376.1	292.1	136.9	17.1	51.5

Fig. 2 Urinary excretion of R-3763 in younger volunteers (n=3), CS-807 200 mg p.o.

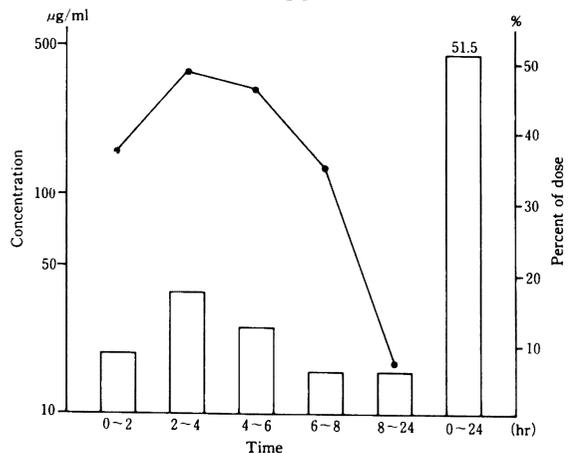


Table 4 Serum concentration of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg to elderly subjects

Case	Serum level (μg/ml)						
	1/2	1	2	4	6	8	24 hrs
1. S.K.	0.29	0.55	0.86	1.46	1.19	0.92	0.00
2. H.M.	0.00	0.00	0.37	2.55	3.03	3.83	0.17
3. C.K.	0.84	1.50	2.55	4.31	4.58	3.92	0.25
Mean	0.38	0.68	1.26	2.77	2.93	2.89	0.14
±SE	±0.25	±0.43	±0.66	±0.83	±0.98	±0.99	±0.07

Fig. 3 Serum levels of R-3763 in elderly subjects (n=3), CS-807 200 mg p.o.

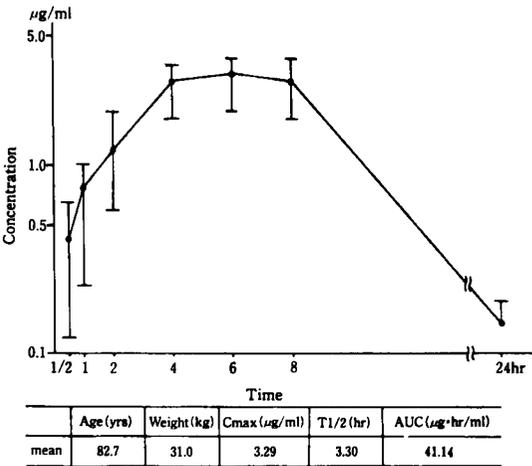
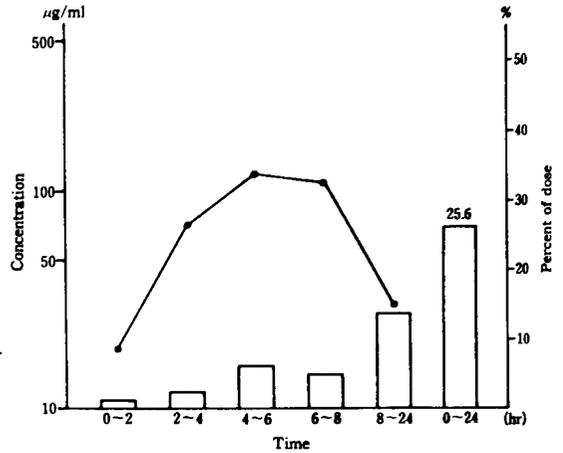


Table 5 Urinary excretion of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg to elderly subjects

Case	Urinary level (μg/ml)					Cumulative recovery rate (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-24 hrs	
1. S.K.	13.2	106.8	54.2	56.6	8.9	11.0
2. H.M.	0.0	28.1	70.5	71.9	53.7	42.7
3. C.K.	42.5	82.1	225.6	193.5	30.5	23.0
Mean	18.6	72.3	116.8	107.3	31.0	25.6

Fig. 4 Urinary excretion of R-3763 in elderly subjects (n=3), CS-807 200 mg p.o.



1例, 菌交代, 不変, 各5例, 不明2例であった。

2) 呼吸器感染症

肺炎2例中有効1例, 無効1例, 気道感染症3例はいずれも有効で, 有効率80%であった (Table 6)。

細菌学的効果では, 菌消失, 一部消失, 減少, 菌交代, 不明, 各1例であった。

3) 敗血症

症例23は78歳, 男性, 基礎疾患に脳血管障害後遺症があり, 入院中であつたところ, 昭和61年2月6日より悪寒, 発熱, 食欲不振, 倦怠感, および頭痛が出現, 尿混濁を認め, 尿路感染症として7日よりCS-807 100 mg 1日2回の経口投与を開始した。しかし, 本剤投与前の血液培養からは *Escherichia coli*, 尿培養からは, *E. coli* と *Enterobacter agglomerans* が検出され, *E. coli* による敗血症と判明, 本剤投与3日後には平熱となり, 本剤の7日間の使用で軽快し, 著効と判定した (Fig. 5)。血液と尿から検出された *E. coli* に対する R-3763の MICは0.39μg/mlであった。

以上, 高齢者における感染症30例における CS-807の

治療効果の判定は, 下記の判定基準に従った。

著効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し, 1週間以内に CRP を含めた炎症所見が消失したもの

有効: 1週間以内に解熱したが, CRP を含めた炎症所見の改善が遅れたもの

やや有効: 解熱傾向は認められるが, 1週間後も完全に37℃以下にならず, CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの

無効: 解熱傾向はなく, 薬剤投与を持続しても発熱, その他の所見にならぬ改善が得られなかったもの
副作用に関しては, 発熱, 発疹などの臨床症状, 血液像, 血小板数, 肝, 腎機能などを CS-807投与の前後で観察した。

3. 臨床成績

1) 尿路感染症

尿路感染症24例中有効15例, やや有効6例, 無効3例で有効率62.5%であった (Table 6)。

細菌学的効果では, 菌消失9例, 一部消失2例, 減少

Table 6 Clinical effect of CS-807 (1)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg×times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effect
1	C.I.	77	F	26	Pneumonia	CVD Heart failure Anemia	<i>K.pneumoniae</i> (+) (-)	100×2	P.O.	3	Good	Eruption
2	H.H.	78	M	31	RTI	CVD Heart failure Renal function abnormality	<i>P.aeruginosa</i> (+) <i>S.marcescens</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (+)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
3	T.I.	87	F	27	RTI	Arteriosclerosis UTI	<i>H.influenzae</i> (a few) <i>C.albicans</i> (+) <i>S.aureus</i> (+)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
4	H.H.	78	M	31	RTI	CVD Heart failure Renal function abnormality	<i>H.influenzae</i> (+) <i>S.marcescens</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (+) <i>H.influenzae</i> (a few) <i>S.marcescens</i> (a few) <i>P.aeruginosa</i> (+)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
5	T.N.	91	F	41	UTI	Neurogenic bladder Anemia	<i>P.aeruginosa</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	7	Poor	(-)
6	Y.T.	91	F	30	UTI	Dementia	<i>S.epidermidis</i> (+) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
7	Y.T.	91	F	30	UTI	Dementia	<i>P.aeruginosa</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	5	Fair	(-)
8	A.Y.	85	F	27	UTI	CVD Anemia	<i>P.aeruginosa</i> (#) <i>E.aerogenes</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	7	Fair	(-)
9	M.I.	80	F	30	UTI	CVD Anemia ITP Stomach cancer	<i>C.freundii</i> (a few) <i>C.freundii</i> (#)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
10	K.K.	76	M	30	UTI	CVD Liver function abnormality	<i>E.coli</i> (#) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
11	M.I.	80	F	30	UTI	CVD Anemia ITP Stomach cancer	<i>C.freundii</i> (#) (-)	100×2	P.O.	5	Good	(-)
12	C.M.	79	F	29	UTI	CVD Anemia Renal function abnormality	<i>E.coli</i> (#) <i>E.faecalis</i> (a few)	100×2	P.O.	7	Fair	(-)
13	H.S.	83	F	38	UTI	CVD Renal function abnormality	<i>E.coli</i> (#) Not examined	100×2	P.O.	7	Good	(-)
14	T.A.	102	F	35	UTI	Dementia	<i>P.mirabilis</i> (#) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
15	S.N.	86	F	31	UTI	Parkinsonism Liver function abnormality	<i>E.coli</i> (#) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)

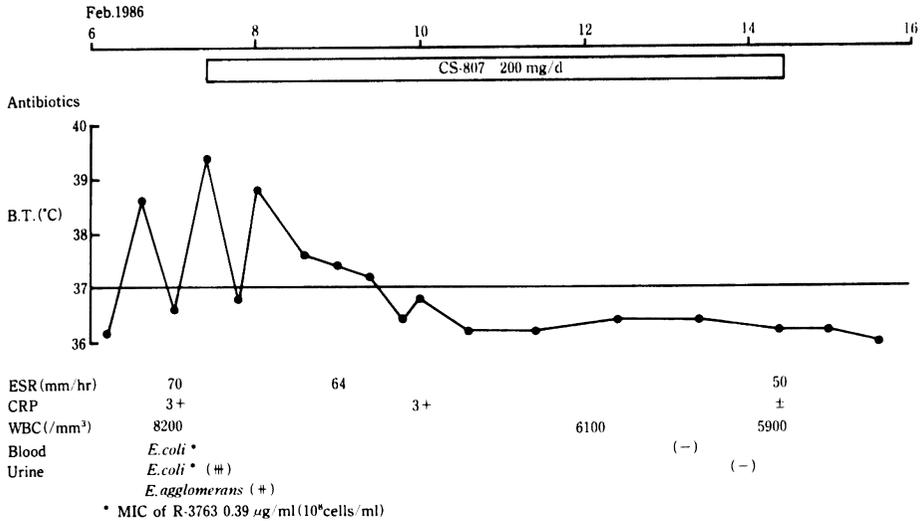
Table 6 Clinical effect of CS-807 (2)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg×times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effect
16	S.S.	74	F	23	UTI	Diabetes mellitus Emphysema	<i>P.mirabilis</i> (#) <i>C.freundii</i> (#) <i>M.morganii</i> (+) <i>E.coli</i> (+)	100×2	P.O.	7	Fair	(-)
17	S.K.	74	M	43	UTI	CVD Chronic hepatitis	<i>P.aeruginosa</i> (#) Not examined	100×2	P.O.	7	Fair	(-)
18	Y.T.	91	F	29	UTI	Dementia	<i>E.agglomerans</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
19	H.S.	83	F	39	UTI	CVD Renal function abnormality	<i>E.coli</i> (#) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
20	T.M.	81	F	36	UTI	CVD Anemia	<i>M.morganii</i> (#) <i>M.morganii</i> (+)	100×2	P.O.	4	Poor	(-)
21	K.M.	76	M	33	UTI	CVD RTI Anemia Lung cancer	<i>P.aeruginosa</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	4	Fair	(-)
22	S.O.	88	F		Chronic cystitis	CVD Anemia	<i>K.pneumoniae</i> (#) <i>E.coli</i> (+) <i>M.morganii</i> (a few)	100×2	P.O.	12	Good	(-)
23	Y.Y.	78	M	51	Sepsis ¹⁾	CVD UTI ²⁾ Dehydration	<i>E.coli</i> ^{1) 2)} (#) <i>E.agglomerans</i> ²⁾ (#) (-)	100×2	P.O.	7	Excellent	(-)
24	N.U.	80	M	26	Pneumonia	CVD Liver function abnormality	Normal flora Normal flora	100×2	P.O.	4	Poor	(-)
25	K.I.	91	F	26	UTI	CVD	<i>M.morganii</i> (#) <i>P.aeruginosa</i> (#)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
26	S.F.	81	F	27	UTI	CVD	<i>E.coli</i> (#) (-)	100×2	P.O.	7	Good	(-)
27	I.S.	91	F	27	UTI	Fracture of femur	<i>E.coli</i> (#) (-)	100×2	P.O.	5	Good	(-)
28	K.A.	83	F	23.5	UTI	RA	<i>P.aeruginosa</i> (#) <i>K.pneumoniae</i> (+) <i>C.freundii</i> (#)	100×2	P.O.	11	Good	(-)
29	T.T.	93	F	28.5	UTI	Arteriosclerosis	<i>K.pneumoniae</i> (#) (-)	100×2	P.O.	8	Good	(-)
30	K.A.	83	F	23	UTI	RA	<i>C.freundii</i> (#) <i>C.freundii</i> (#)	100×2	P.O.	5	Poor	(-)

RTI: Respiratory tract infection, UTI: Urinary tract infection, RA: Rheumatoid arthritis,
CVD: Cerebral vascular disease, ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura.

Before treatment
Causative organism: After treatment

Fig. 5 Case 23 Y.Y. 78yrs. M. Sepsis with UTI



治療成績は、著効1例、有効19例、やや有効6例、無効4例で、有効率は66.7%であった (Table 7)。

4) 細菌学的効果

全体では、菌消失11例、一部消失3例、減少2例、菌交代6例、不変5例、不明3例であった (Table 6)。

検出された29例36株中24株(66.7%)は菌消失、12株は存続した。*E. coli* 8株、*Klebsiella pneumoniae* 4株、*Enterobacter* 3株、*Proteus mirabilis* 2株、*Staphylococcus epidermidis* 1株はすべて除菌され、一方、*Pseudomonas aeruginosa* 8株中7株が存続した (Table 8)。

本剤投与後の出現菌は *Morganella morganii* 2株、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*、*E. coli*、*Citrobacter freundii*、*P. aeruginosa* 各1株であった (Table 9)。

5) 副作用

副作用は発疹1例(症例1)、本剤によると考えられ

る臨床検査値異常は貧血・血小板減少(症例30)、GOT・GPT上昇(症例10)、Al-P上昇(症例27)、BUN上

Table 8 Bacteriological response to CS-807

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	
<i>H. influenzae</i>	2	1(50%)	1
<i>E. coli</i>	8	8(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4(100%)	
<i>C. freundii</i>	4	2(50%)	2
<i>E. agglomerans</i>	2	2(100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1(100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	1(50%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100%)	
<i>M. morganii</i>	2	1(50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	8	1(13%)	7
Total	36	24(66.7%)	12

Table 7 Overall clinical efficacy of CS-807

Diagnosis	Clinical effect				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia		1		1	2
RTI		3			3
UTI		15	6	3	24
Sepsis	1				1
Total	1	19	6	4	30

Table 9 Strains appearing after CS-807 treatment

Isolate	No. of strains
<i>S. aureus</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>C. freundii</i>	1
<i>M. morganii</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1
Total	7

Table 10 Laboratory findings before and after CS-807 therapy (1)

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	C.I.	B	302	8.9	12700	2	34.9	18	13	4.0	16.8	0.8
		A	307	8.8	7500	1	42.8	8	14	3.3	13.3	0.7
2	H.H.	B	346	10.0	11900	0	18.2	15	9	7.2	36.5	1.5
		A	389	10.8	5800	0	33.6	15	8	7.4	29.3	1.5
3	T.I.	B	348	10.1	8800	1	29.3	6	13	7.1	25.5	1.8
		A	368	10.4	6000	2	40.9	10	15	7.1	12.6	1.6
4	H.H.	B	417	12.1	10700	7	33.0	6	14	8.3	31.6	1.4
		A	405	11.9	7900	8	30.3	5	20	8.0	28.8	1.9
5	T.N.	B	313	9.9	4800	9	32.0	26	8	5.5	16.2	1.4
		A	355	10.9	7000	0	21.5	35	8	3.3	17.1	1.5
6	Y.T.	B	392	11.6	6300	1	22.7	17	12	11.7	10.8	0.9
		A	393	11.4	4500	0	32.4	18	12	10.6	14.4	0.9
7	Y.T.	B	405	11.7	7800	0	19.9	18	12	10.6	14.4	0.9
		A	373	10.6	5300	1	29.4					
8	A.Y.	B	296	9.1	5600	1	29.8	9	2	5.6	16.3	0.8
		A	344	10.7	6700	1	26.3	7	15	6.8	11.9	0.8
9	M.I.	B	259	7.5	12000	0	8.6	5	10	6.7	33.6	1.6
		A	262	7.5	9800	0	7.1	4	13	6.4	25.3	1.3
10	K.K.	B	321	8.9	4500	0	22.4	63	66	6.9	24.3	1.4
		A	366	10.0	4700	0	25.3	83	145	8.6	23.1	1.1
11	M.I.	B	271	7.8	9200	0	3.6	11	28	13.8	51.2	2.0
		A	279	8.3	13100	0	8.0	5	10	6.7	33.6	1.6
12	C.M.	B	263	9.1	4400	3	12.0	14	20	6.8	35.4	1.6
		A	233	7.9	8100	2	16.4	7	2	6.3	28.0	2.0
13	H.S.	B	438	13.2	13400	0	25.6	20	37	9.5	46.6	1.8
		A	372	10.7	18200	0	31.5	27	31	10.2	40.5	1.6
14	T.A.	B	381	11.5	7800	0	20.7	6	24	6.9	24.1	1.4
		A	430	13.1	4800	3	27.0	19	29	9.0	22.7	1.3
15	S.N.	B	341	10.6	4400	1	18.5	20	39	23.2	26.3	1.1
		A	357	10.7	5800	6	24.0	21	35	23.3	18.6	1.2

B: Before, A: After

Table 10 Laboratory findings before and after CS-807 therapy (2)

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
16	S.S.	B	455	13.5	9800	0	45.2	5	11	7.9	17.1	0.8
		A	465	13.6	9400	1	43.0	2	12	7.5	13.2	0.8
17	S.K.	B	436	11.4	7200	2	39.7	12	47	7.9	14.2	1.0
		A	388	10.2	6700	6	43.9	21	42	7.6	12.7	1.0
18	Y.T.	B	369	10.7	18400	0	17.7	1	14	8.7	26.2	1.3
		A	382	10.9	7100	1	19.6	2	16	6.7	12.4	1.0
19	H.S.	B	372	10.7	18200	0	31.5	27	31	10.2	40.5	1.6
		A	361	10.5	7800	5	43.0	15	17	8.8	33.0	1.6
20	T.M.	B	322	9.3	7100	2	22.3	10	14	8.9	24.6	1.3
		A	339	9.7	5200	0	21.5	4	13	6.4	15.2	1.0
21	K.M.	B	327	9.0	14500	0	47.4	30	35	8.5	22.8	1.3
		A	335	8.9	19900	0	38.4	28	55	8.0	32.6	1.4
22	S.O.	B	345	9.4	7100	4	43.0	7	18	8.4	22.3	1.4
		A	349	9.5	7400	0	44.3	10	16	7.0	20.9	1.4
23	Y.Y.	B	448	13.3	8200	0	20.7	22	36	5.4	27.1	1.4
		A	493	14.2	5900	0	25.1	18	17	7.7	30.5	1.6
24	N.U.	B	356	10.1	5600	3	54.1	43	79	10.2	13.6	0.7
		A	357	10.1	9800	3	48.8	80	114	10.8	13.9	0.7
25	K.I.	B	349	9.7	5500	0	34.9	30	13	6.2	13.9	0.9
		A	336	9.2	5300	4	38.1	26	16	6.5	14.1	0.9
26	S.F.	B	385	9.8	3400	3	21.1	14	6	4.5	29.6	1.1
		A	351	8.9	2500	3	24.7	11	6	4.9	18.7	1.0
27	I.S.	B	374	11.5	4900	0	22.5	19	13	6.8	21.1	1.1
		A	380	11.8	6300	0	41.7	21	11	17.1	15.1	0.9
28	K.A.	B	315	9.3	4100	4	24.6	23	8	6.2	13.0	0.8
		A	356	10.1	4600	2	29.7	24	8	5.4	15.1	0.8
29	T.T.	B	426	12.5	5800	2	25.2	28	16	7.2	39.0	1.3
		A	400	11.4	5200	3	26.3	29	19	5.7	30.9	1.2
30	K.A.	B	422	12.0	12700	0	26.2	24	8	5.4	15.1	0.8
		A	341	9.5	6800	5	8.2	15	6	5.7	12.3	0.7

B: Before, A: After

昇(症例21)が各1例にみられたが、いずれも本剤投与中止あるいは投与終了後無処置で軽快した(Table 10)。その他、GPT上昇(症例21)、GOT、GPT上昇(症例24)がみられているが、症例21は肺癌の肝転移、症例24は肝機能異常があり、本剤とは直接関係のないものと考えた。

III. 考 案

新経口セファロスポリン剤 CS-807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、経口吸収性を高めた薬剤である。従って、CS-807を経口投与したとき、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在する。

R-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、従来の経口用セファロスポリン系薬剤が抗菌力を有しない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。

また β -ラクタマーゼにも安定なため、本酵素産生株にも抗菌力を有する¹⁾²⁾。

CS-807の高齢者での体内動態を健康成人のそれと比較すると、高齢者で C_{max} はやや高値を示し、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は約2倍に延長し、AUCは2倍に増加した。高齢者が低体重であったことを考慮すると、高齢者においてはCS-807の吸収性はやや低下し、また、吸収、排泄ともに遅延した成績と考えられた。排泄の遅延に関しては、腎排泄型の抗菌剤に共通の現象であり、主に高齢者の有する潜在性腎機能障害によるものと考えられる³⁾⁴⁾。

今回、私どもが対象とした高齢者30例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised hostと考えられる。重症度は中等症が大部分を占めたが、この様

な背景において、尿路感染症を中心として、全体で有効率66.7%の成績が得られ、本剤のグラム陰性桿菌に対する広範な抗菌力を反映したものと考えられる。

投与量に関しては、今回の対象の平均体重が30.3kgと低体重であったため、本剤100mg 1日2回で奏効したが、通常の高齢者の場合は100mg 1日3回、あるいは200mg 1日2回が基準になると考えられる。

細菌学的効果からみると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis* はすべて除菌されたが、*P. aeruginosa* には無効であった。本剤投与後に *P. aeruginosa* が検出された尿路感染症が5例みられ、これらは本剤の適応菌種外症例と考えられ、これらを除外すれば有効率はさらに上昇したと思われる。

以上、臨床的有效率66.7%の成績が得られ、若干の副作用と検査値異常は出現したが、重篤なものはみられなかったことより、CS-807は臨床的有用性の高い抗生物質であると結論される。

文 献

- 1) 三共株式会社：CS-807概要。1985
- 2) SUGAWARA, S., M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA & S. KUWAHARA: CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. I. *In Vitro* and *in Vivo* Antibacterial Activities. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 3) 山本俊幸, 鈴木幹三: 宿主要因と化学療法, 老人。化学療法の領域 2: 44~49, 1986
- 4) 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁, 山本俊幸: 臓器別の感染症の化学療法のあり方, 高齢者感染症。現代医学 35: 27~31, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

KANZO SUZUKI, KAZUHIDE YAMAMOTO, SATORU ADACHI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya

We undertook basic and clinical studies on the new oral cephem CS-807, and obtained the following results.

1) Serum levels reached a peak 4h after administration of 200mg to healthy adults : the mean peak level was $2.8\mu\text{g/ml}$, and the mean half-life 1.6h. When CS-807 was administered to elderly subjects, serum levels reached a mean peak of $2.9\mu\text{g/ml}$ after 6h, and the mean half-life was 3.3h.

2) Mean recovery rates in urine up to 24h after administration were 51.5% in healthy adults and 25.6% in the elderly.

3) In the clinical evaluation of 30 patients (urinary tract infection 24, respiratory tract infection 5, and sepsis 1), excellent, good, fair and poor responses were seen in 1, 19, 6 and 4 patients, showing an efficacy rate of 66.7%.

4) As to bacteriological efficacy, 24 of 36 strains (66.7%) were eradicated, among them *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* and *P. mirabilis*.

5) Rash occurred in one patient. Abnormal laboratory findings were anemia and thrombopenia, increased GOT and GPT, increased Al-P, and increased BUN in one patient each. All of these findings abated after discontinuation of treatment with CS-807.

These results suggest that CS-807 is a useful drug for the treatment of infections in elderly patients, especially for urinary tract infections.