

CS-807 に関する基礎的、臨床的検討

上田良弘・大久保滉

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院 内科

飯田 夕・米津精文・榊原嘉彦・安永幸二郎

関西医科大学 第一内科

新 cephem 系経口抗生物質 CS-807の基礎的、臨床的検討をおこない、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離 *S. aureus* 27株, *P. mirabilis* 21株, *E. coli* 66株, *K. pneumoniae* 34株, *S. marcescens* 19株, *E. cloacae* 6株に対する本剤の MIC₉₀値は各々, 6.25, 0.1, 0.39, 0.1, 25, 1.56 μ g/mlであった。

2) 臨床成績：肺炎 6例, 慢性気管支炎の急性増悪 6例, 急性気管支炎 2例, 計14例の呼吸器感染症に本剤を1回100~200mg ずつ1日2回, 5日から14日間内服させた。肺炎 6例中著効1例, 有効3例, 無効2例, 慢性気管支炎の急性増悪 6例中有効4例, やや有効1例, 無効1例, 急性気管支炎 2例中有効1例, 無効1例であった。全症例を通じて副作用は認めなかったが, 1例において本剤によると考えられる GOT, GPT, A1-P 値の軽度上昇が認められた。

三共株式会社で開発された CS-807は経口用セファロスポリン系抗生物質であり, 主として腸管のエステラーゼで加水分解されることにより, 経口吸収性を高めた薬剤である。

本剤はグラム陽性, 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スポリン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¹⁾²⁾³⁾。

また β -lactamase にも安定なため本酵素産生株にも抗菌力を有する。

今回われわれは本剤の抗菌力ならびに臨床効果について昭和61年3月から昭和61年11月まで検討をおこなったのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離 *S. aureus* 27株, *P. mirabilis* 21株, *E. coli* 66株, *K. pneumoniae* 34株, *S. marcescens* 19株, *E. cloacae* 6株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。培地には pH7.2感受性用培地を使用し, 一夜培養の菌液の100倍希釈液を用い, その1白金耳を接種した。同時に amoxicillin (AMPC), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) の MIC もあわせて測定し, 本剤のそれと比較した。

2. 成績

S. aureus に対する CS-807の MIC は0.39~100 μ g/ml の間に幅広く分布し, そのピーク値は6.25 μ g/ml であり, この濃度において27株中21株 (77.8%) が発育を阻止された (Fig.1)。発育阻止菌株の率については, 低濃度では CCL, CEX, AMPC に劣り, 高濃度ではこの3剤に勝る成績であった (Fig.2)。

P. mirabilis に対する本剤の MIC は0.05~0.39 μ g/ml のきわめて狭い範囲に分布しそのピーク値は0.1 μ g/ml である。このピーク値濃度において21株中19株 (90%) が発育を阻止されている (Fig.3)。この成績は CCL より3管, CEX より3管, AMPC より7管優れている (Fig.4)。

本剤の *E. coli* に対する MIC の分布は幅広く, 0.05~12.5 μ g/ml の間に分布し66株中53株 (80%) がそのピーク値0.39 μ g/ml で発育を阻止されている (Fig.5)。これは CCL より約3段階, CEX, AMPC より約4段階低い MIC である (Fig.6)。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC は, 高い MIC を示す3株を除き0.01~0.39 μ g/ml に分布している。34株中26株 (76%) がピーク値0.1 μ g/ml で発育を阻止されていた (Fig.7)。CCL より3管, CEX より6管優れた成績である (Fig.8)。

Fig 1. Susceptibility of *S.aureus* to CS-807

Inoculum size 10^6 cells/ml
(27 strains)

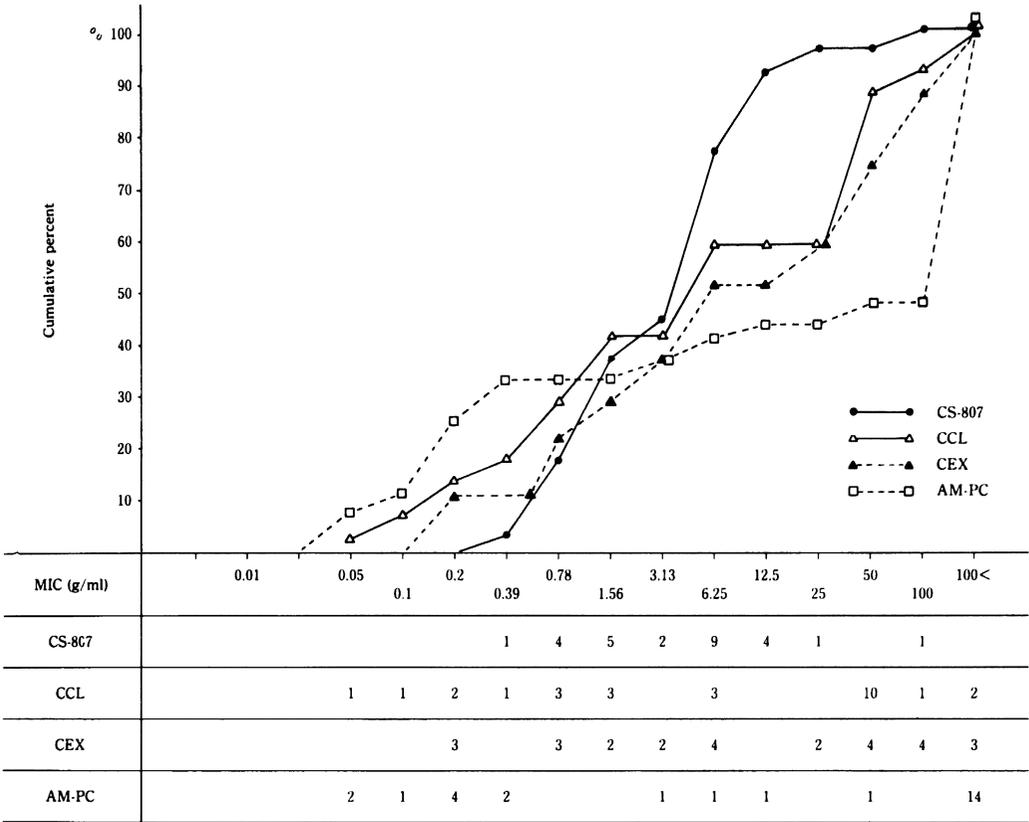


Fig2. Sensitivity correlogram (*S.aureus* 27 strains)

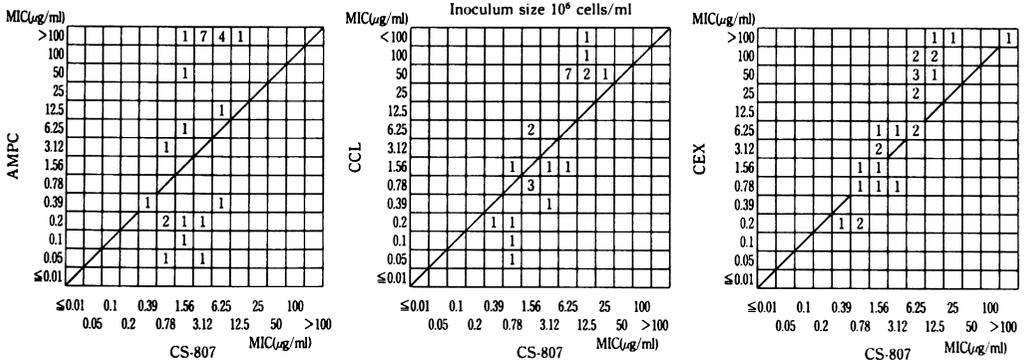


Fig 3. Susceptibility of *P.mirabilis* to CS-807 Inoculum size 10^6 cells/ml (21 strains)

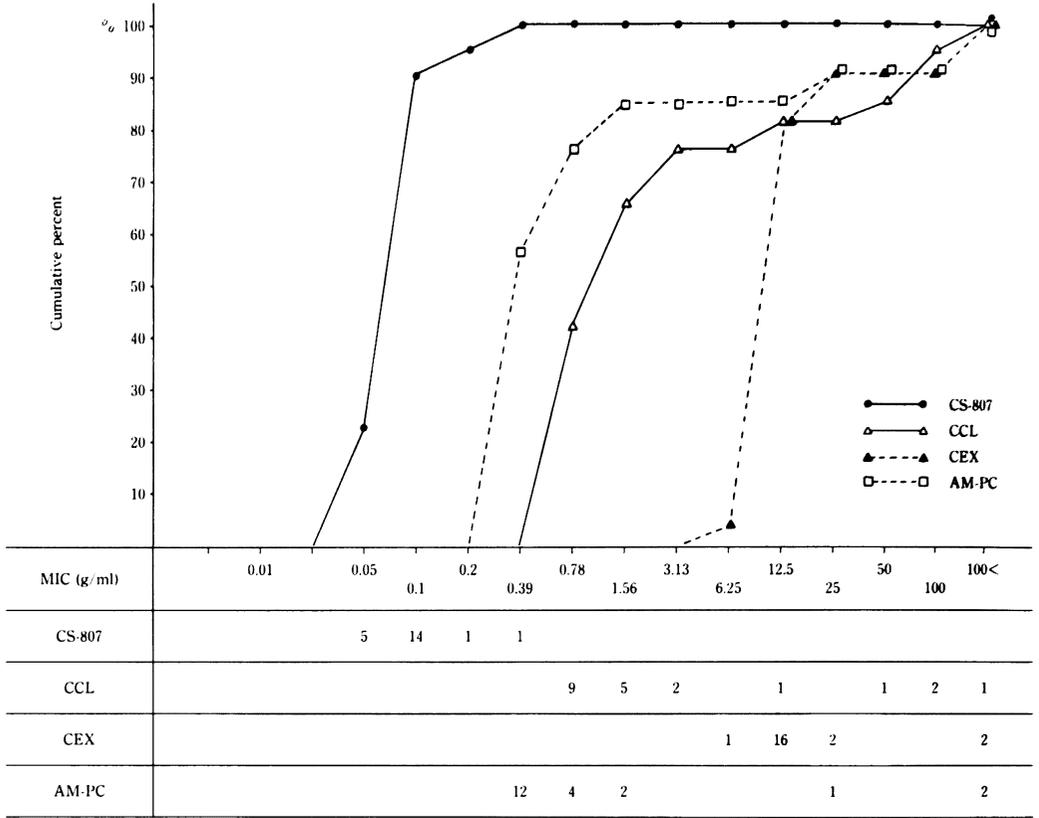


Fig4. Sensitivity correlogram (*P.mirabilis* 21 strains)

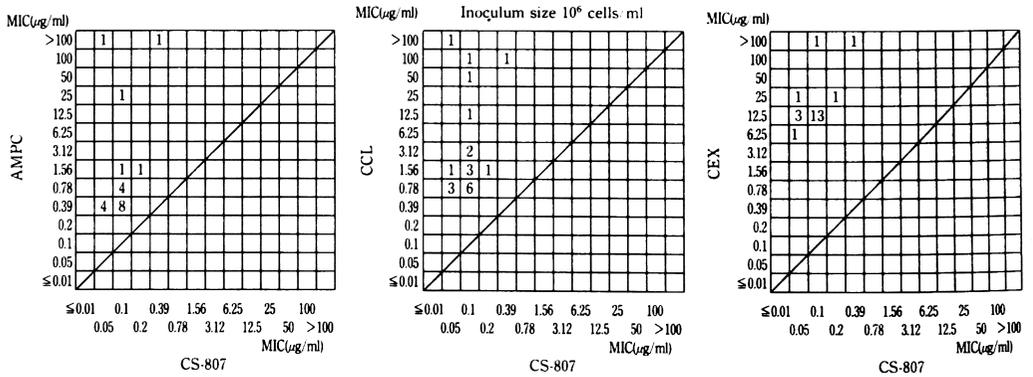


Fig 9. Susceptibility of *S.marcescens* to CS-807 Inoculum size 10^8 cells/ml (19 strains)

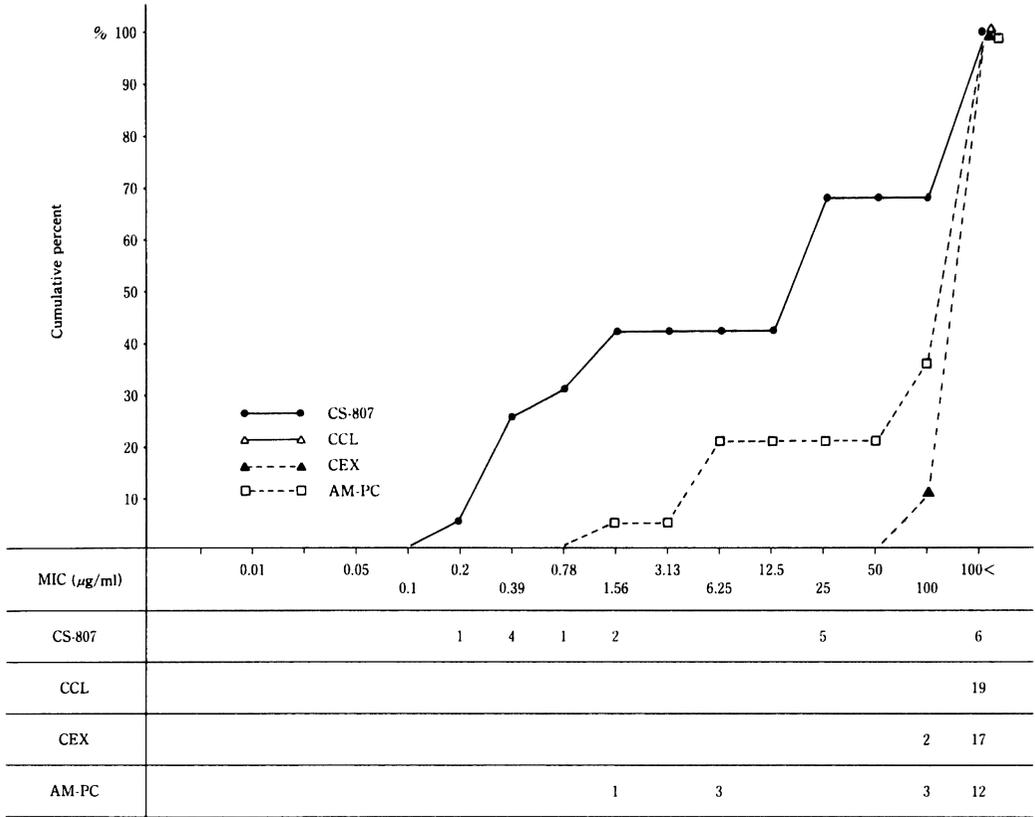


Fig10. Sensitivity correlogram (*S.marcescens* 19 strains)

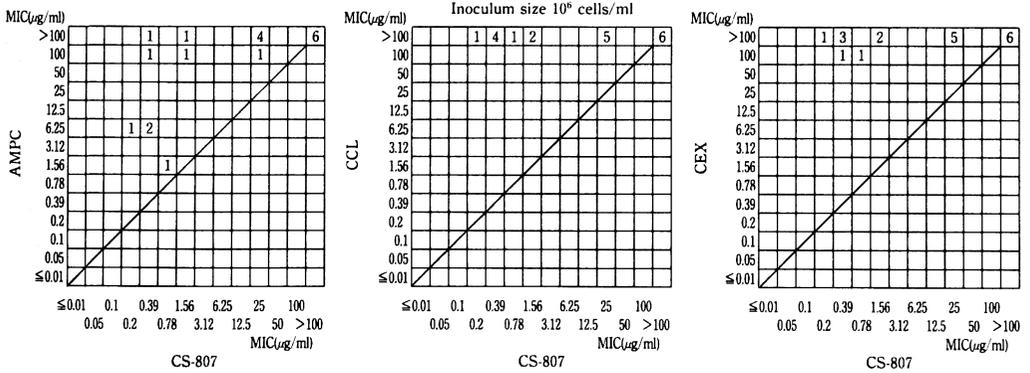


Fig 11. Susceptibility of *E.coloacae* to CS-807 Inoculum size 10^6 cells/ml (6 strains)

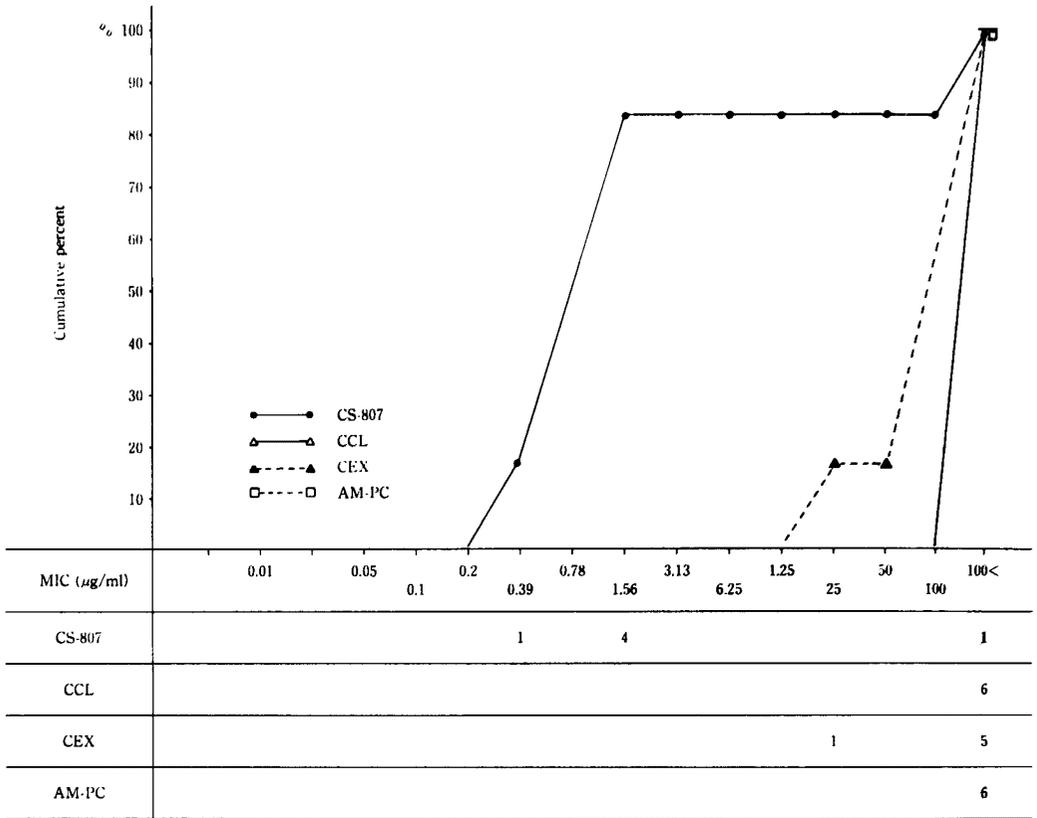
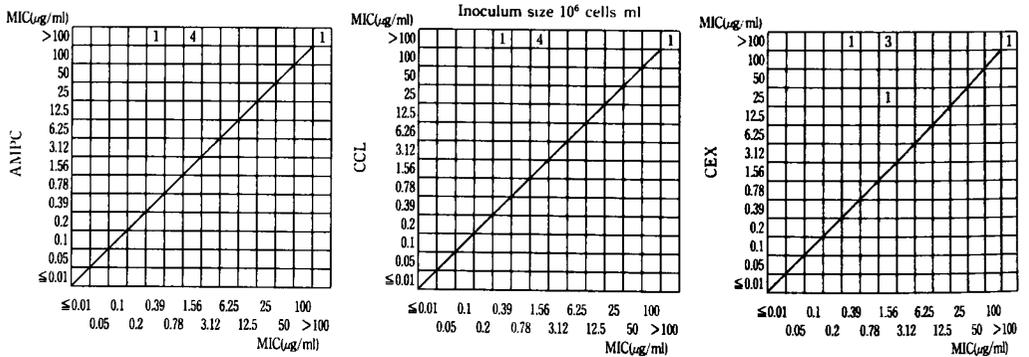


Fig12. Sensitivity correlogram (*E.cloacae* 6 strains)



S. marcescens 19株に対する本剤の MIC は 0.2~>100µg/ml (>100µg/ml の MIC を示した株 6 株) に幅広く分布し, *E. cloacae* 6 株の本剤の MIC は 0.39~>100µg/ml (>100µg/ml の MIC を示した株 1

株) に分布する (Fig.9,10)。共に株数が少なく一定の傾向は求め得ないが, 他の 3 剤よりは優れた成績であった (Fig.11,12)。

Table 1. Clinical trials of CS-807

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underling disease	Isolated organisms	Dose (mg)	Duration (days)	Evaluation	side-effect
1	K.S.	79 M	Pneumonia	Lung cancer	Normal flora	400	9	Poor	(-)
2	K.H.	70 M	Pneumonia	Old pulm. tbc.	Normal flora	400	7	Poor	(-)
3	M.N.	73 M	Pneumonia		<i>S.aureus</i> <i>H.influenzae</i>	400	14	Good	(-)
4	Y.M.	48 F	Pneumonia		<i>S.pneumoniae</i>	400	7	Good	(-)
5	S.M.	82 M	Pneumonia		Normal flora	400	8	Excellent	(-)
6	S.N.	64 F	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>H.influenzae</i>	200	8	Good	(-)
7	K.O.	78 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora	200	7	Good	(-)
8	S.N.	81 M	Chronic bronchitis	Hypertention	<i>Ps. aeruginosa</i>	200	14	Good	(-)
9	S.N.	77 M	Chronic bronchitis	Heart failure	Normal flora	400	7	Good	(-)
10	K.H.	75 F	Chronic bronchitis	D.M. Diabetic coma	Normal flora	200	7	Poor	(-)
11	S.N.	35 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>E.cloacae</i>	400	7	Good	(-)
12	S.T.	75 M	Chronic bronchitis	Old pulm. tbc.	Normal flora	400	5	Fair	(-)
13	Y.K.	69 M	Acute bronchitis	Hypertention Heart failure	<i>H. parainfluenzae</i>	200	7	Poor	(-)
14	A.U.	72 F	Acute bronchitis	Old plum. tbc.	Unknown	200	12	Good	(-)

II. 臨床成績

1. 方法

年齢35歳から82歳まで(70歳以上が10例)の肺炎6例,慢性気管支炎の急性増悪6例,急性気管支炎2例,計14例の呼吸器感染症に本剤を投与した。投与方法は1日2回内服,1回100mg,1日量200mgが6例,1回200mg,1日量400mgが8例である。投与期間は5日から14日間であった。

2. 成績

臨床的効果としては,14例中著効1例,有効8例,やや有効1例,無効4例であり,著効,有効以上をあわせて64%の有効率であった。各疾患別にみると肺炎6

例中,著効1例,有効3例,無効2例(有効率66.7%),慢性気管支炎の急性増悪6例中,有効4例,やや有効1例,無効1例(有効率66.7%),急性気管支炎2例中有効1例,無効1例(有効率50%)であった。起炎菌の判明した例は6例だけであったが,そのうち5例が有効であった。また,1日投与量別有効率は,200mg投与例で66.7%,400mg投与例では62.5%と投与量による有効率の差は明確でなかった(Table 1, 2, 3)

3. 副作用

今回の臨床検討において,副作用と考えられる症状は1例も認めていない。投与前後の臨床検査値においては,症例14に軽度のGOT, GPT, Al-P値上昇を認め,他

に原因のないことより本剤による影響と考えられた。この症例は治癒後受診せず、以後の再検は施行されていない。また、症例1のBUNと症例11のGPTの軽度上昇は、各々原疾患によるものと考えられた (Table 4)。

III. 考 察

1. 抗菌力

CS-807はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまでの経口用セファロsporin系抗生物質が抗菌力を有していなかった種々のグラム陰性菌にも抗菌力が及んでいる。また、 β -lactamase産生株にも抗菌力を示す。今回のわれわれの検討成績においても同様の結果を得た。*S. aureus*に対する抗菌力はCCL, CEX, AMPCとほぼ同等で、この三剤に耐性と考えられる菌にも抗菌力を示した。*P. mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*に対する抗菌力はきわめて優れ、各々のMICのピーク値は0.1, 0.39, 0.1 μ g/mlであり、他の三剤より数段優れたMICであり、既存の経口セフェム剤より強力な印象を受けた。*S. marcescens*, *E. cloacae*に対する本剤の抗菌力は株数が少なく一定の傾向を結論し得ないが、本剤では少なくとも既存の経口セフェム剤より抗菌力の幅が拡大されたと推論できる。

2. 臨床成績

高齢者を多く含む各種呼吸器感染症患者を対象に検討した本剤の臨床効果は14例中著効1例、有効8例、有効率64.3%であった。投与量による臨床効果の差は認

Table 2 Clinical effect of CS-807 in patients classified by kinds of infections

Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Pneumonia	1	3	1	2	66.7%
Chronic bronchitis		4	1	1	66.7%
Acute bronchitis		1		1	50.0%
Total	1	8	1	4	64.3%

Table 3 Clinical effect of CS-807 classified by daily doses

Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
200mg		4		2	66.7%
400mg	1	4	1	2	62.5%

Table 4 Laboratory findings before and after the treatment with CS-807

Case No.		RBC $\times 10^4$	Hb g/dl	Ht %	WBC	Eo %	GOT I.U.	GPT I.U.	AIP I.U.	BUN mg/dl	Creat. mg/dl
1	B.	429	13.6	43.0	8000	2	11	9	131	19	1.3
	A.	404	13.2	40.4	7200	2	13	10	130	21	1.1
2	B.	420	12.8	40.7	8300	2	29	24	134	9	0.8
	A.	431	12.9	40.4	7900	3.5	20	12	162	12	0.8
3	B.	442	14.0	41.7	9900	0	18	34	587	18	1.1
	A.	459	14.3	42.9	6400	4	16	13	262	17	1.1
4	B.	421	13.3	39.8	8000	0	12	7	189	9	1.0
	A.	406	12.8	38.5	4900	2.5	14	5	180	7	1.0
5	B.	401	11.4	35.2	12100	0	26	8	171	20	1.5
	A.	451	12.8	40.0	4300	2	18	8	173	12	1.5
6	B.	416	12.8	39.0	7800	0	69	29	208	9	1.0
	A.						19	13	188	9	0.9
7	B.	408	13.2	39.4	9600	0	16	9	146	17	1.1
	A.	432	13.6	41.8	6500	10	18	14	147	15	1.1
8	B.	394	12.3	37.0	5100	0	19	9	158	14	1.2
	A.	441	13.8	41.1	4800	0	28	12	167	17	1.0
9	B.	328	10.5	33.7	5700	7	33	11	214	25	1.2
	A.	340	11.0	34.9	4900	2	33	17	266	22	1.0
10	B.	275	8.2	27.5	8200	0	17	7	175	17	0.6
	A.	271	8.1	26.4	19800	1.5	14	7	173	16	0.5
11	B.	514	15.5	47.1	9500	11	53	51	203	20	0.9
	A.	498	14.6	45.6	5500	9	29	63	201	19	0.9
12	B.	435	14.0	41.9	4700	7	27	15	236	11	1.0
	A.	427	13.5	41.4	4000	6	22	12	236	12	1.1
13	B.	451	14.2	42.1	7100	3	32	29	254	15	1.2
	A.	446	13.9	41.3	6800	1	30	22	251	10	1.0
14	B.	368	11.8	36.8	4100	0	28	19	202	14	1.2
	A.	361	11.5	35.1	4900	0.5	32*	64*	284	12	0.9

められなかった。無効例を検討してみると、全例高齢者で、肺高、広範な陳旧性肺結核、心不全、重篤な糖尿病などの基礎疾患を有しており、経口剤治療の限界かもしれない。この点を考慮すれば本剤の効果は充分なものと考えられる。一方、細菌学的効果としてはグラム陽性、陰性菌共によく除菌された。症例8では*P. aeruginosa*が分離されながら有効であった。この症例は以前より*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*の三種の菌が交代で出現しており、今回のエピソードにおける主たる原因菌はどの菌であったのか、呼吸器感染症における起炎菌決定の困難さを考えさせられる症例である。

以上の基礎的、臨床的成績より、本剤の有用性が確認

できた。特に従来、入院、抗生物質の静脈内投与を考慮しなければならなかった高齢者の複雑な呼吸器感染症に内服、外来治療の可能性が出現した点に本剤の有用性が存在すると考えられる。

文 献

1) 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 Confer-

ence on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986

- 2) KOMAI, T, K. FUJIMOTO, M. SEKINE & H. MASUDA. CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. II. Absorption-excretion Studies in Experimental Animals. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
3. 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDY ON CS-807

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO

Rakusai New-Town Hospital, Kansai Medical University, Kyoto

YUBE IDA, SEIBUN YONEZU, YOSHIHIKO SAKAKIBARA and KOJIRO YASUNAGA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

CS-807, a new cephem antibiotic for oral use, was evaluated for its antibacterial activity, absorption and clinical efficacy.

The following results were obtained :

- 1) Antibacterial activities: MIC_{90s} of CS-807 for clinically isolated *S. aureus* (27 strains), *P. mirabilis* (21), *E. coli* (66), *K. pneumoniae* (34), *S. marcescens* (19), and *E. cloacae* (6) were 6.25, 0.1, 0.39, 0.1, 25, and 1.5 μ g/ml, respectively.
- 2) Clinical results : CS-807 was administered to 14 patients (bacterial pneumonia 6, chronic bronchitis 6, acute bronchitis 2) at a dose of 200-400mg b.i.d. for 5-14 days. Clinical efficacy was assessed as good in four of six cases of bacterial pneumonia, four of six cases of chronic bronchitis and one of two cases of acute bronchitis. No adverse effect attributable to the drug was observed. except a slight elevation of GOT, GPT and AI-P values in one case.