

呼吸器感染症における CS-807の臨床的検討

小林敬司・志水洋二・塩田憲三*

大阪労災病院 内科 (*院長)

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤 CS-807を呼吸器感染症13例に使用し、その有効性と安全性を検討した。

対象は、肺炎2例、急性気管支炎6例、慢性気管支炎1例、急性扁桃炎4例の計13例で、男性6例、女性7例、年齢分布は18~73才(平均42才)、外来12例、入院1例である。

投与方法は、本剤1回100mgを1日2回経口投与が7例、1回200mg1日2回投与が6例、投与日数は7~21日(平均9日)、1人当りの総投与量は1.4g~4.2g(平均2.5g)であった。

臨床効果は、著効1例、有効11例、やや有効1例、無効0例で、有効以上で判定すると有効率は92%(12/13)の結果を得た。投与量別効果では、1回100mg投与群と1回200mg投与群の有効率は、それぞれ86%と100%であった。13例中、起炎菌の同定できたものは4例で、分離菌はβ-hemolytic group G *Streptococcus*, *S. aureus*, yeast-like organism, *S. pyogenes*, *E. coli*であり、いずれも本剤投与により除菌されていた。

安全性の検討では、臨床上特に問題となる副作用は認めず、かつ本剤投与前後における臨床検査値の異常も認めなかった。

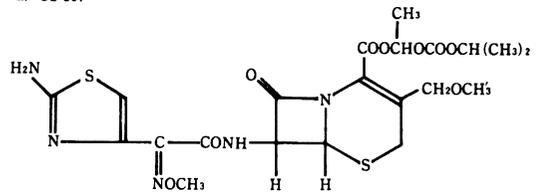
以上の結果より、CS-807は経口吸収性もよく、1日2回投与にて十分にその効果を発揮し、軽症~中等症の呼吸器感染症の第一選択剤として、グラム陽性菌、陰性菌に広域な抗菌スペクトルを有する、有用性、安全性共に優れた経口用薬剤であると考えられる。

CS-807は、三共株式会社で新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤である。本剤は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た(Fig.1)ことにより、経口吸収性をより高め、経口投与時に、主として腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて、活性型R-3763として循環血液中中に存在し、優れた抗菌活性を示す薬剤である。活性型R-3763はグラム陽性菌、陰性菌に広域な抗菌スペクトルを有し、従来のセファロsporin系薬剤が抗菌力を有していないとされている *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にも抗菌力が及び、かつ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⁾本剤の化学名はFig.1に示す通りであり、一般名はCefpodoxime-proxetilである。

今回われわれは、本剤の第II相臨床研究の機会を得て、呼吸器感染症に本剤を使用し、その有効性と安全性について臨床的検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure

a) CS-807



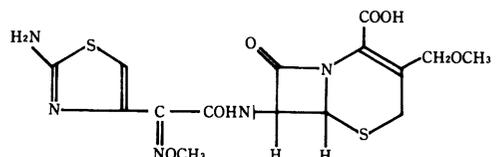
Chemical name

(RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl (+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((z)-methoxyimino)acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Molecular formula C₂₇H₂₇N₅O₉S₂

Molecular weight 557.59

b) R-3763 (Active metabolite of CS-807) |



I. 対象および方法

対象は、昭和60年10月～61年3月までの6ヵ月間に、呼吸器感染症にて大阪労災病院内科を受診した13例で、うち外来12例、入院1例(症例11)である(Table 1)。性別は男性6例、女性7例で、年齢分布は18才～73才

となり平均42才である。疾患別にみると、肺炎2例、急性気管支炎6例、慢性気管支炎1例、急性扁桃炎4例で、重症度は全例中等度であった。

投与方法は、本剤1回100mg 1日2回投与が7例、1回200mg 1日2回投与が6例で、いずれも朝、夕食後投

Table 1 Clinical results with CS-807

Case			Diagnosis (Severity)	Complication	Isolated organism	CS-807		Clinical efficacy	Side- effect	
No.	Age	Sex				Daily dose (mg×times)	Days			
1	23	M	Bronchopneumonia	Moderate	None	Normal flora n.d.*	100×2	21	Good	None
2	38	F	Acute tonsillitis	Moderate	None	<i>β</i> -hemolytic group <i>G Streptococcus</i> Normal flora	100×2	7	Excellent	None
3	42	F	Acute tonsillitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	100×2	7	Good	None
4	51	F	Acute tonsillitis	Moderate	Liver cirrhosis	<i>S.aureus</i> yeast-like organism Normal flora	100×2	14	Good	None
5	21	F	Acute tonsillitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	200×2	7	Good	None
6	65	F	Acute bronchitis	Moderate	Diabetes mellitus	Normal flora n.d.*	200×2	10	Good	None
7	25	M	Acute bronchitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	200×2	7	Good	None
8	48	F	Chronic bronchitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	100×2	7	Fair	None
9	63	F	Acute bronchitis	Moderate	None	<i>S.pyogenes</i> Normal flora	100×2	7	Good	None
10	36	M	Bronchopneumonia	Moderate	Liver cirrhosis	Normal flora n.d.*	200×2	7	Good	None
11 [○]	73	M	Acute bronchitis	Moderate	CVA**	<i>E.coli</i> Normal flora	200×2	7	Good	None
12	44	M	Acute bronchitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	200×2	7	Good	None
13	18	M	Acute bronchitis	Moderate	None	Normal flora n.d.*	100×2	7	Good	None

○=inpatient, *n.d.: not done, **CVA: cerebral vascular accident

与である。投与日数は7～21日で平均9日であり、1人当りの総投与量は1.4～4.2g (平均2.5g)であった。

効果判定は、臨床効果で著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階、細菌学的効果では菌消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階法をとった。前記の臨床効果と細菌学的効果に副作用の有無や臨床検査値の異常などを加味して、総合的な有用性を非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満に分けて判定した。

II. 結 果

本剤投与13例中、除外症例はなく、本試験解析対象例は13例であった。

総括臨床効果は、全13例中、著効1例、有効11例、やや有効1例、無効0、不明0となり、有効以上にて判定すると、有効率は13例中12例で92%であった。

疾患別臨床効果は、肺炎の2例はいずれも有効で有効率100%、急性気管支炎も6例中全例有効(有効率100%)、慢性気管支炎の1例はやや有効で有効率0%、急性扁桃炎4例では著効1例、有効3例で有効率100%であった(Table 2)。

細菌学的効果では、全13例中起炎菌の同定できたものは、症例2のβ-hemolytic group G *Streptococcus* (略痰)、症例4の *S. aureus* (略痰)+yeast like organism (咽頭培養)、症例9の *S. pyogenes* (略痰)、症例11の *E. coli* (略痰)の4例で、いずれも本剤投与により除菌されていた。他の9例ではNormal floraの検出にとどまった。

その他、本剤投与によると思われる臨床上の副作用は全例に認めなかった。また、本剤投与前後の臨床検査値の変動では、特に臨床問題となるような異常は認めなかった(Table 3)。

以上、総括した有用性の判定では、13例中12例に満足以上の成績が得られ、有用率も92%であった。

投与量別臨床効果では、1回投与量100mg(1日200mg)群で有効率86%(6/7)、1回投与量200mg(1日400mg)群では100%であった(Table 4)。

III. 考 案

近年の抗生剤の進歩はめざましく、各系統共にそれぞれ臨床応用の機会は増えてきている。一方、病原菌の方も多種多様化の時代を迎えており、耐性菌、菌交代現象、さらに院内感染や日和見感染、その他環境因子による多彩な症状を呈する難治性感染症などが増加している⁹⁾。薬剤的にはセファロスポリン系薬剤やピリドンカルボン酸系薬剤の発展にて、抗菌力の強力化や広域化が進んでいるが、まだまだ種々の問題をかかえ込んでいる昨今である。

このような現況のもとでは、感染症に対する治療面で、なお効果的な、かつ安全性の高い薬剤が臨床的には望まれている。

今回われわれが呼吸器感染症13例に用いた、CS-807は三共株式会社にて新しく開発された経口用セファロスポリン系薬剤である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルをもち、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae*には特に強い抗菌力を有しており、従来の経口用セファロスポリン剤ではあまり抗菌力を示さなかった *Enterobacter*、*Serratia*、indole (+) *Proteus* 属菌などにも強い抗菌力を示すことが基礎実験において報告されている^{11,2)}。

これらの抗菌力や抗菌スペクトルを左右する因子としてβ-ラクタマーゼに対する安定性^{4),5)}があるが、本剤

Table 2 Clinical efficacy of CS-807

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)*
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	0	2	0	0	2/2 (100)
Acute bronchitis	0	6	0	0	6/6 (100)
Chronic bronchitis	0	0	1	0	0/1 (0)
Acute tonsillitis	1	3	0	0	4/4 (100)
Total	1	11	1	0	12/13 (92.3)

* Efficacy rate = $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$

Table 3 Laboratory findings with CS-807

No.	Sex	B A	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	WBC percentage (%)				ESR (mm/1h)	Platelets ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP
						Baso	Eosino	Neutro	Lympho							
1	M	B	537	10.6	6200	0	11	57	21	11	23	21	15	0.5	23	1.9
		A	500	10.0	3600	0	10	38	47	5	10	24	16	0.5	19	1.1
2	F	B	448	13.3	7100	0	2	66	24	8	11	15	15	0.5	11	2.0
		A	411	12.2	4100	2	1	63	30	4	10	15	11	0.3	13	(-)
3	F	A	544	14.8	6600	0	1	79	19	0	25					
4	F	B	368	10.4	6500	0	0	71	21	8	106	110	90	1.3	14	2.6
		A	384	11.1	3300	1	1	62	28	8		120	94		14	(-)
5	F	B	441	13.0	5200	0	2	74	15	7	14	21	14	0.6	12	3.2
		A	403	11.7	4900	0	1	42	49	3	11	26.3	25	0.8	16	(-)
6	F	B	419	12.8	4900	0	0	53	39	5	48	25	26	0.6	20	0.9
		A	398	12.0	4700	2	4	48	36	8	34	21	23	0.7	21	0.6
7	M	B	549	16.3	5800	1	9	55	27	5	10	21	29	0.5	14	1.5
		A	537	16.0	6000	1	10	53	32	4	0.5	25	44	0.6	17	(-)
8	F	B	390	11.0	5600	0	5	43	45	6	45	23	19	0.8	10	1.3
		A	377	10.2	3900	0	12	40	34	8	51	22	14	0.5	8	1.4
9	F	A	410	11.8	4500	1	3	46	40	8	41	13	0.4	15	0.3	
10	M	B	318	11.6	4200	2	1	57	26	10	63	58	50	3.6	15	9.0
		A	319	11.7	4200	2	3	54	30	10	47	66	40	2.0	14	2.3
11	M	B	485	15.0	7900	1	4	65	24	6	28	23	23	0.7	9	2.4
		A	516	15.8	4500	0	0	67	29	4	11	27	27	0.5	13	0.9
12	M	B	491	15.2	7300	0	7	68	18	7	10	18	15	0.5	20	(-)
		A	439	14.5	6500	1	6	60	28	4		18	16	0.5	14	
13	M	B	494	15.0	16600	0	2	83	8	4	25	18	12	0.6	13	5.3
		A	480	14.8	7200	0	2	60	34	2	3	30.1	12	0.6	13	(-)

* B : Before treatment. A : After treatment

Table 4 Efficacy of CS-807 according to dose

Dose	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) *
	Excellent	Good	Fair	Poor	
100 mg	1	5	1	0	6/7 (85.7)
200 mg	0	6	0	0	6/6 (100)
Total	1	11	1	0	12/13 (92.3)

$$* \text{Efficacy rate} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$$

は Cephalosporinase, Penicillinase に対して、ほとんど分解を受けず、きわめて安定な薬剤である⁶⁾。また、経口剤として食事の影響を考えるに、食後の方が血中濃度が高くなることが確かめられている⁶⁾。

CS-807のわが国における検討は、前臨床試験、第 I 相臨床試験を経て、全国規模の研究会が組織され、約 400例以上の臨床例での検討が行われた。その結果は第 35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて報告されたが、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は有効率82.4%で、分離菌別臨床効果では、グラム陽性菌で有効率83.6%、グラム陰性菌で80.5%と良好な結果をおさめている⁶⁾。

今回われわれが報告した症例もこの新薬シンポジウムの結果に含まれているが、我々の成績では対象症例13例中12例が有効以上の結果を示し、有効率は92%であった。肺炎の2例、急性気管支炎の6例、急性扁桃炎の4例はいずれも有効以上の成績をおさめたが、症例8の慢性気管支炎例は、やや有効の判定にとどまった。本例は48才女性で基礎疾患として関節リウマチをもち、胸部レントゲン写真ですでに両側に軽い間質型陰影を有し、数年来の咳嗽、喀痰などの臨床症状をもつ例である。本剤投与約2週間前より、急に咳嗽発作が強くなり、微熱(37°C)の出現などに近医を受診、漢方薬の投与を受けるも咳嗽、微熱が軽減せず、当科受診に至った。本剤1回100mg 1日2回投与を行い、投与後咳嗽はやや軽減したが微熱の方は持続しており、また CRP 値も投与前1.3に比し投与後1.4と変化なく、著者らの満足する結果が得られなかった。しかし本例の場合、基礎疾患に関節リウマチを有していることもあり、明らかな慢性気管支炎の急性増悪とするには、多少その根拠が欠けていたように思われる例であった。また、症例4の急性扁桃

炎例は、自己免疫性の肝硬変症を基礎疾患にもつ51才女性で、プレドニソロン5mg/日を数年来投与されている例であるが、本剤投与2日前より強い咽頭痛と39.6°Cにも及ぶ発熱、咳嗽発作などを主訴として受診した。受診時体温40°Cで、発赤、白苔を有する著明な扁桃腫大を来たしており、本剤1回100mg 1日2回投与を14日間行った。胸部レントゲン写真では両側下肺野に索状かつ小斑点様陰影を認め、CRPは2.6、咽頭培養にて yeast like organism、喀痰中より *S. aureus* を検出、しかしマイコプラズマ抗体は陰性であった。本剤投与10日目には熱発や扁桃腫大などの臨床症状もとれ、かつレントゲン写真にても異常陰影はほとんど消失、CRP1.3となっていたが、この時期にマイコプラズマ抗体価の上昇(1280倍)をみて、マイコプラズマ肺炎と判明し、本剤投与を14日間で中止した。投与終了後、細菌学的検査ですでに normal flora となっており、本剤が臨床効果でも細菌学的効果でも有効であったが、常識的には本剤がマイコプラズマ肺炎に有効と考えるには難点があり、急性扁桃炎に有効と考えた特異な症例であった。

我々の症例での細菌学的検討では、起炎菌の同定できたものは4例で、他の9例はいずれも Normal flora の検出にとどまった。従って、この結果をもって検討するには例数が少なすぎるが、一応検出した *S. aureus*, *S. pyogenes*, β -hemolytic group G *Streptococcus*, 等のグラム陽性菌、*E. coli* のグラム陰性菌はいずれも本剤投与後には除菌されていた。また、yeast like organism を咽頭培養にて検出した例があったが、検体採取方法に問題が残るかも知れないが、これも本剤投与後 normal flora になっており、本剤の抗菌スペクトルの広範囲なことが判明した。

安全性の検討では、全13例において、特に問題となるような臨床上の副作用や、本剤投与前後における臨床検査値の異常は認めなかった。前述の新薬シンポジウムの報告においても、副作用は2538例中、下痢が23例、嘔気・嘔吐7例、その他胃部不快感4例、食欲不振3例、胃痛・胃重感5例、発疹5例、めまい1例とわずかな出現頻度で、いずれも軽症がほとんどと報告されている。臨床検査値の異常の出現頻度も、好中球増多2.1%、GPT、GOTの上昇2.8%が主なもので、その他1%未満となっており、同系統薬剤に比し、本剤の安全性は高いものと思われる。しかし、この安全性に関しては、今後なお症例を重ねて、なお慎重な検討が加えられるべきものであると考える。

IV. 結 語

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤CS-807を呼吸器感染症13例に使用し、その有効性と安全性を検討した結果、臨床効果は有効率92%で、検出した起炎菌5株は本剤の投与によりすべて除菌されていた。かつ、本剤投与によると思われる副作用や臨床検査値の異常も認めなかった。

以上、本剤は臨床効果、細菌学的効果、安全性共にすぐれ、経口吸収性にもすぐれた、軽症ないし中等症の呼吸器感染症の第一選択剤として、1日2回の投与で十分にその効果を発揮する、グラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する、有用な薬剤であると考ええる。

文 献

- 1) SUGAWARA, S.: M. IWATA, 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
- 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) NEU, H. C.: The patient at risk for infection: A summary. *Amer. J. Med.*, 76: 240-243, 1984
- 4) 横田 健: β -lactam 剤の抗菌力、とくに β -lactamase に対する安定性について, *Chemotherapy* 27: 211~221, 1979
- 5) 井上松久, 三橋進: 抗生物質開発と耐性菌, *総合臨牀* 30: 2046~2052, 1981
- 6) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, CS-807, 盛岡, 1987.

CS-807 IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

KEIJI KOBAYASHI, YOJI SHIMIZU, KENZO SHIOTA

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, Osaka

A newly developed cephalosporin antibiotic, CS-807, was administered to 13 patients with respiratory infection to determine its usefulness and safety.

Two, six, one and four patients had pneumonia, acute bronchitis, chronic bronchitis and acute tonsillitis, respectively. The patients were six males and seven females aged 18-73 (mean age, 42), 12 being outpatients and one inpatient.

CS-807 was given orally twice a day at 100 mg to seven patients and at 200 mg to six patients for 7-21 days (mean duration, 9 days). Total dose per patient ranged from 1.4-4.2g (mean total dose, 2.5g).

Efficacy of CS-807 was excellent in 1 patient, good in 11, fair in 1. Thus, 92 % of the efficacy rate (12/13) consisted of excellent and good clinical results. As to dose efficacy, the rate was 86 % in the 100 mg group and 100 % in the 200 mg group. Causative organisms were identified in 4 of the 13 patients; these were β -hemolytic group G *Streptococcus*, *S. aureus*, a yeast-like organism, *S. pyogenes* and *E. coli*, which were all eradicated by treatment with CS-807.

As to safety, there were neither side-effects causing clinical problems nor abnormal laboratory findings during or after treatment.

These results indicate that CS-807 was sufficiently absorbed through the oral route and was effective when administered twice daily. We therefore consider CS-807 to be a highly useful and safe antibiotic with a wide spectrum against Gram-positive and -negative organisms, and a drug of first choice for the treatment of mild to moderate respiratory infections.