

CS-807にかんする臨床的検討

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人

谷沢伸一・坂元一夫・田原 旭・河瀬吉男

多根病院内科

新しいセフェム系経口抗生物質 CS-807を、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎急性増悪 2 例、感染を伴った気管支喘息 1 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例、肺炎 9 例、計 16 例の呼吸器感染症に対して、1 回 100mg あるいは 200mg 宛 1 日 2 回、5～18 日間、朝夕食後に経口投与し、有効性と安全性の検討を行い、以下の成績を得た。なお、8 例の患者に対しては 1 日投与量を 200mg にするか 400mg にするかを封筒法によって無作為的に決定し、投与量と有効性の関係を検討した。

急性気管支炎 2 例中 1 例有効、1 例無効、慢性気管支炎急性増悪 2 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例はいずれも有効、感染を伴った気管支喘息 1 例やや有効、肺炎 9 例中 6 例有効、2 例やや有効、1 例無効の臨床効果が認められた。

細菌学的効果を判定しえたのは 7 例 11 株であり、*S. aureus* 3 株、*S. pneumoniae* 2 株はすべて消失、*H. influenzae* 6 株中 4 株消失、2 株不変の成績を得た。

なお、1 日 400mg 投与の 4 例では全て有効の臨床効果が認められ、細菌学的にも無効の症例はなかった。

全症例において、自覚的副作用は認められず、軽度の好酸球増多、GOT・GPT 上昇の各 1 例以外、CS-807 投与に起因したと考えられる臨床検査値の異常化は認められなかった。

CS-807, (RS)-(isopropoxycarbonyl)ethyl(+)-(6R,7R)-7-[2-(2-aminothiazolyl)-2-[(Z)-methoxyimino]acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4,2,0)oct-2-ene-2-carboxylate は、三共株式会社で開発された経口用セファロsporin 剤であり、経口投与した場合、主に腸管壁のエステラーゼによって加水分解されて活性の R-3763 として体内に吸収される。この R-3763 は、グラム陽性および陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを示し、とくにグラム陰性菌に対する抗菌力が強く、 β -ラクタマーゼに対しても安定なために¹⁾、CS-807 は既存の経口セファロsporin 剤に比較して優れた臨床有用性が期待される。

今回この CS-807 を呼吸器感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

I. 研究対象ならびに研究方法

昭和 60 年 9 月から昭和 61 年 4 月の間に、多根病院内科を受診した急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎急性増悪 2 例、感染を伴った気管支喘息 1 例、感染を伴った気管

支拡張症 2 例、肺炎 9 例、計 16 例の呼吸器感染症患者に対して、CS-807 を 1 回 100mg あるいは 200mg 宛、1 日 2 回、朝夕各食後に経口投与した。なお 8 例の患者に対しては 1 日投与量を 200mg にするか 400mg にするかを封筒法によって無作為的に決定し、投与量と有効性との関係を検討することとした。

Table 1 に CS-807 投与症例の年齢、性別、原因菌、CS-807 投与量を一括表示した。(これらの症例のうち、症例 3, 4, 5, 14 の 4 例は 1 日 200mg、症例 2, 7, 15, 16 の 4 例は 1 日 400mg の投与が封筒法によって決められた症例である。)

治療効果の判定に際して、CS-807 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、CS-807 投与中止後も症状の再燃を見ない場合を著効、CS-807 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CS-807 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは CS-807 投与により明らかに症状の改善を認めても投与中止後症状の再燃を見た場合をやや有効、CS-807 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、

Table 1 Clinical details of patients treated with CS-807

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and/or complication	Causative organism	Administration of CS-807 (daily dose, duration)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effect
1	46	F	Acute bronchitis	—	<i>S. aureus</i>	100 mg × 2, 18 days	poor	?	—
2	66	M	Acute bronchitis	Lung ca., D.M.	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	200 mg × 2, 12 days	good	eradicated	—
3	60	F	Chronic bronchitis	—	?	100 mg × 2, 14 days	good	?	—
4	69	F	Chronic bronchitis	—	?	100 mg × 2, 12 days	good	?	—
5	71	F	Infected bronchial asthma	Bronchial asthma	?	100 mg × 2, 14 days	fair	?	—
6	66	F	Infected bronchiectasis	—	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	100 mg × 2, 14 days	good	?	—
7	66	F	Infected bronchiectasis	—	<i>H. influenzae</i>	200 mg × 2, 12 days	good	eradicated	—
8	61	F	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	100 mg × 2, 13 days	good	eradicated	—
9	85	M	Pneumonia	Hypertension	?	100 mg × 2, 14 days	good	?	—
10	56	M	Pneumonia	—	?	100 mg × 2, 12 days	good	?	—
11	71	M	Pneumonia	Old pul. tbc.	<i>H. influenzae</i>	100 mg × 2, 14 days	fair	persisted	—
12	59	M	Pneumonia	Lung ca., D.M.	?	100 mg × 2, 8 days	good	?	—
13	68	M	Pneumonia	Tbc susp.	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	100 mg × 2, 5 days	poor	eradicated	—
14	62	F	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	100 mg × 2, 12 days	fair	persisted	—
15	65	M	Pneumonia	—	<i>S. aureus</i>	200 mg × 2, 12 days	good	eradicated	—
16	75	F	Pneumonia	D.M.	?	200 mg × 2, 14 days	good	?	—

CS-807投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお、この場合、CS-807投与後喀痰が完全に消失し、喀痰の細菌学的検索が不可能になった場合も原因菌は消失したものと判断した。

治療効果の判定と平行して、CS-807の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行うとともに、CS-807投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの臨床検査を実施した。

II. 成 績

CS-807投与16例の治療成績は Table 1 に示したとおりである。

その臨床効果は、有効11例、やや有効3例、無効2例（有効率68.8%）であった。1日投与量と臨床効果との関係を見ると、Table 2 に示したように1回100mg宛1日2回投与例では14例中有効7例、やや有効3例、無効2例、いっぽう1回200mg宛1日2回投与例では対象疾患の種類に関係なく4例全て有効の成績が認められた。

治療開始前に起炎菌の判明した症例は9例であったが、この内2例は治療後の細菌学的検索を実施し得ず、7例について細菌学的効果を判定したが、*S. aureus*の1例では菌消失、*H. influenzae*3例中1例では消失、2例では菌残存、*S. aureus*と*H. influenzae*、*S. pneumoniae*と*H. influenzae*、*S. aureus*と*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の3例の複数菌感染ではいずれもCS-807投与によって菌消失が認められた。なお、起炎菌の残存した2例はいずれも1回100mg宛1日2回投与例であった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1 46歳、女。急性気管支炎

約1週間前から咳嗽、喀痰、咽頭痛が持続し、Bacampicillin (BAPC)の投与を行ったが症状軽快せぬためCS-807投与に変更した。CS-807投与後も症状の改善は認められず、無効と判定した。CS-807投与後の喀痰

細菌検査を実施し得ず、細菌学的効果は不明に終わった。

症例2 66歳、男。急性気管支炎

肺癌切除後のリハビリテーションおよび糖尿病コントロールのために入院中、咳嗽、喀痰出現。喀痰より*S. aureus*と*H. influenzae*を分離、CS-807を投与した。CS-807投与3日後には症状消失、CRPも改善したため有効と判定した。喀痰消失のため起炎菌も消失したものと判断した。

症例3 60歳、女。慢性気管支炎急性増悪

約6カ月前肺炎に罹患、以後咳嗽、喀痰が出発していた。10日ほど前から喀痰量増加、膿性となり、胸部レ線像で右下野の気管支血管陰影の増強が認められた。CS-807投与によって咳嗽、喀痰軽減し、喀痰非膿性を認めたので有効と判定した。なお、起炎菌を決定することは出来なかった。

症例4 69歳、女。慢性気管支炎急性増悪

数年前から咳嗽、喀痰が反復出現。約6カ月前から症状増悪し、1カ月前から呼吸困難も出現したため受診、胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めた。CS-807投与により、咳嗽、喀痰軽減し、胸部異常陰影も消失した。起炎菌は不明であった。

症例5 71歳、女。感染を伴った気管支喘息

気管支喘息コントロール中、咳嗽、喀痰増強、呼吸困難高度となり入院、気管支拡張剤投与によって呼吸困難は改善したが微熱、喀痰持続のためBAPCを投与した。しかし症状の改善なくCS-807投与に変更した。CS-807投与によってCRPは±から-に、発熱もやや軽減したため、やや有効と判定した。なお、本症例は当初から感染症がきわめて軽微であった。起炎菌も不明であった。

症例6 66歳、女。感染を伴った気管支拡張症

両側肺下葉に気管支拡張症あり、咳嗽、喀痰が出発していた。約2週間前から粘膿性痰の増加をきたしたためCS-807を投与した。CS-807投与によって喀痰は非膿

Table 2 Clinical efficacy of CS-807

Daily dose	200 mg				400 mg			
	excellent	good	fair	poor	excellent	good	fair	poor
Acute bronchitis				1	1			
Chronic bronchitis		2						
Infected bronchial asthma			1					
Infected bronchiectasis		1			1			
Pneumonia		4	2	1	2			
Total		7	3	2	4			

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CS-807

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	EOS (%)	GOT (I U)	GPT (IU)	AL-P (K-P)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	449	12.8	4,100	3	13	4	8.6	12	0.6
	After	486	13.7	3,700	10	19	7	10.7	10	0.8
2	Before	365	10.7	9,000	5	15	9	7.5	13	1.0
	After	376	11.0	7,200	3	12	10	7.3	17	0.9
3	Before	428	12.5	5,800	0	16	8	5.1	19	0.6
	After	414	12.0	5,800	2	17	8	5.0	19	0.8
4	Before	471	14.0	7,800	2	14	8	9.0	16	0.9
	After	464	13.6	5,800	4	17	9	10.0	9	1.0
5	Before	305	9.6	5,400	17	37	25	8.2	9	0.9
	After	295	9.2	4,200	10	17	10	8.2	9	0.9
6	Before	439	12.3	5,900	1	23	12	6.2	14	0.7
	After									
7	Before	406	11.6	7,100	3	17	9	6.9	11	0.8
	After	396	11.1	5,400	1	23	11	5.7	11	0.9
8	Before	343	10.4	9,900	2	14	10	7.3	13	0.8
	After	325	10.4	6,800	5	14	8	6.3	9	0.9
9	Before	444	13.6	10,700	1	11	4	6.2	16	1.0
	After	395	12.5	5,800	4	11	4	5.0	13	1.2
10	Before	492	15.9	10,200	3	25	10	6.2	12	0.8
	After	507	16.2	7,700	0	47	40	8.2	15	0.8
11	Before	403	12.8	6,400	3	11	5	7.5	18	0.9
	After	390	12.5	6,300	1	14	11	8.0	13	1.1
12	Before	499	15.7	15,600	0	14	17	12.4	18	0.8
	After									
13	Before	332	10.7	9,000	0	35	38	8.7	36	1.2
	After	331	11.0	8,200	2	29	34	7.5	16	1.1
14	Before	377	11.6	6,500	3	12	8	4.3	18	0.7
	After	—	—	—	—	16	8	4.5	18	0.7
15	Before	459	15.3	4,800	5	14	6	5.2	20	0.6
	After	448	14.8	4,700	5	21	18	3.8	14	0.8
16	Before	468	14.6	18,700	0	19	18	6.5	19	1.1
	After	458	14.2	7,700	1	96	12	5.3	17	0.9

性となり、有効と判定した。CS-807投与前喀痰から *S. aureus* と *H. influenzae* を分離したが、CS-807投与後の喀痰検査を実施し得ず細菌学的効果は不明に終わった。なお、CS-807投与4日目頃から舌先の違和感を訴えたが、本患者に約5カ月後倍量のCS-807を投与した場合には同様の症状は出現せず、舌先違和感と本剤投与との関係はとくに無いように考えられた。

症例7 66歳、女。感染を伴った気管支拡張症

症例6と同一患者である。上記エピソードの約5カ月後、咳嗽とともに膿性痰が増加したため再びCS-807を投与した。CS-807投与によって咳嗽は軽快し、喀痰は非膿性化し、CRPも4+から±に改善、有効と判定した。CS-807投与前喀痰から分離されていた *H. influenzae* はCS-807投与によって消失した。

症例8 61歳、女。肺炎

約2カ月前感冒に罹患。以後咳嗽、喀痰が持続し、近医で治療を受けていたが症状軽快せず当科を受診した。37.8°Cの発熱、胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めたため肺炎と診断しCS-807の投与を開始した。CS-807投与開始後解熱、レ線陰影も吸収し、有効と判定した。起炎菌と考えられた *S. pneumoniae* と *H. influenzae* はCS-807投与によって消失した。

症例9 85歳、男。肺炎

高血圧コントロール中の患者、来院時、全身倦怠、咳嗽、喀痰を訴え、発熱はなかったが胸部レ線像で左下野に浸潤影を認めた。CS-807投与によって胸部陰影は消失、CRPも2±から-に改善し、有効と判定した。起炎菌は不明に終わった。

症例10 56歳、男。肺炎

約1週間前から咳嗽持続、38.5°C前後の発熱が出発していた。胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め、肺炎と診断しCS-807投与を行った。CS-807を投与によって解熱、症状消失、胸部異常陰影も消失した。なお、当初より喀痰は全く出ず、起炎菌不明に終わった。

症例11 71歳、男。肺炎

陳旧性肺結核のため以前から時々咳嗽、喀痰を訴えていたが、約10日前から咳嗽、喀痰増強し受診した。胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めたためCS-807の投与を開始した。レ線陰影はCS-807投与1週間後かなり吸収し、喀痰も消失したが、その後再び咳嗽、喀痰出現し、胸部陰影もやや悪化したため、やや有効と判定した。喀痰中の *H. influenzae* はCS-807投与後も残存した。

症例12 59歳、男。肺炎

糖尿病コントロール中咳嗽、喀痰、微熱、全身倦怠感を約5日前から訴えるようになったため胸部レ線撮影を

行い、右中野に肺炎陰影を認めた。CS-807投与により解熱、咳嗽、喀痰の消失を認めた。胸部レ線像では、右肺門部の陰影が次第に増強したため入院、気管支鏡検査を実施し扁平上皮癌と診断した。しかしCS-807投与によって末梢部の肺炎陰影の消失を認めたために、有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例13 68歳、男。肺炎

約1カ月前から咳嗽を強度に訴えるようになったが放置していた。全身倦怠感が高度となったために受診した。来院時38.5°C内外の発熱があり、胸部レ線像で両側下野に浸潤影を認めた。CS-807 1回100mg宛1日2回の投与を5日間行ったが発熱持続し胸部レ線陰影も持続するため無効と判定した。なお、治療前喀痰より分離した *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* はCS-807投与後消失した。

症例14 62歳、女。肺炎

約2年前から咳嗽、喀痰が出発していた。10日前から膿性痰持続し、血痰を喀出することもあった。発熱はなかったが、胸部レ線像で両側下野に肺炎陰影を認めたためCS-807投与を開始した。CS-807投与によって咳嗽、喀痰は軽快したが、胸部異常陰影の吸収が遅延したため、やや有効と判定した。喀痰中の *H. influenzae* はCS-807投与後も残存した。

症例15 65歳、男。肺炎

約2年前から咳嗽、喀痰が持続していた。1カ月前から喀痰の喀出が困難となり、2日前38°Cの発熱をきたした。発熱は翌日消失したが胸部レ線像で左下野に浸潤影を認めたのでCS-807を投与した。CS-807投与後喀痰は非膿性となり2週間後には消失、胸部異常陰影も吸収したため有効と判定した。CS-807投与前、喀痰から *S. aureus* を分離したが、CS-807投与によって喀痰は全く消失したため、起炎菌も消失したものと判断した。

症例16 75歳、女。肺炎

感冒様症状に引き続いて約3週間咳嗽、喀痰、微熱が持続するため受診、胸部レ線像で右下野に肺炎陰影を認めたため、入院の上CS-807投与を行った。CS-807投与7日目には症状消失し、レ線陰影は吸収、CRPも2+から-に改善を認め、有効と判定した。起炎菌は不明であった。

以上16例についてCS-807投与前後に実施した臨床検査成績はTable 3に示したとおりである。症例1において、好酸球は3%から10%に増加し、症例10において、GOTが25IUから47IUにGPTが10IUから40IUへと軽度の上昇を認めた以外、CS-807投与に伴う臨床検査値の異常化は認められなかった。

症例6において、CS-807投与中に前述のとおり舌先の違和感を訴えたが、CS-807投与とは無関係と考えられ、その他の症例においても、CS-807投与に伴う自覚的の異常反応は全く認められなかった。

III. 総括ならびに考察

CS-807はグラム陽性、陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを示し、 β -ラクタマーゼに対しても安定なセフェム系抗生物質 R-3763のプロドラッグであるが、この R-3763の *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* など呼吸器感染症の主要な起炎菌に対する抗菌力は、既存の経口セフェム系抗生物質の抗菌力に比較してきわめて強いことが知られている³⁾。この *in vitro* 抗菌力から、CS-807は呼吸器感染症に対して優れた治療効果を発揮するのではないかと考えられ、とくに既存の経口セフェム系抗生物質が有効性を発揮し難かった慢性気道感染症にたいしても優れた有用性が期待される薬物である。

今回この CS-807を16例の呼吸器感染症に対して、1回100mg宛1日2回あるいは1回200mg宛1日2回、5~18日間経口投与し、有効性と安全性の検討を行った結果、急性気管支炎2例中1例有効、1例無効、慢性気管支炎急性増悪2例、感染を伴った気管支拡張症2例ではいずれも有効、感染を伴った気管支喘息1例やや有効、肺炎9例中6例有効、2例やや有効、1例無効の臨床効果が認められた。

細菌学的効果は7例について検討し得たが、*S. aureus* 3株、*S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 6株中4株はCS-807投与によって除菌された。

今回CS-807を投与した症例はいずれも感染症の症状が軽症ないし中等症の症例であったが、肺癌を基礎疾患にもつ患者も含まれており、得られた治療成績はかなり評価し得るものと考えられた。

なお、治療効果と投与量との関係を検討する目的で、8例に対するCS-807の1回投与量を100mgにするか200mgにするかを封筒法によって無作為的に決め治療効

果の検討を実施した。CS-807の臨床検討を開始した当初は全て1回100mg宛1日2回投与を実施していたので、結果的に、1回100mg宛1日2回投与が12例、1回200mg宛1日2回投与が4例となったが、1回100mg宛1日2回投与12例中有効8例、やや有効2例、無効2例、いっぽう1回200mg宛1日2回投与4例は全て有効の臨床効果が認められ、細菌学的にも、*H. influenzae* を除菌しえなかった2例はいずれも1回100mg投与であったことから、十分な治療効果を得るためには1回200mg宛1日2回の投与が望ましいのではなかろうかと考えられた。

なお、CS-807投与にともなう自覚的副作用はまったく認められず、CS-807投与に伴う臨床検査値の異常化も好酸球増多、GOT・GPT上昇が各1例認められたが、いずれもきわめて軽微の変動であり、安全性の上でとくに問題点は認められなかった。

本論文の要旨は、第35回日本化学療法学会総会において発表した。

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 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) 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

CLINICAL STUDY ON CS-807

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE,
AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA, KAZUO SAKAMOTO,
AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

CS-807, a new oral cephem antibiotic, was evaluated for its efficacy and safety and the following results were obtained.

CS-807 was orally administered to 16 patients with respiratory tract infections (acute bronchitis 2, acute exacerbation of chronic bronchitis 2, infected bronchial asthma 1, infected bronchiectasis 2 and pneumonia 9), at a daily dose of 100 or 200 mg b.i.d. after morning or evening meal for 5 to 18 days.

The relationship between dosage and efficacy was investigated in 8 cases by comparing the two daily dosage, 200 mg and 400 mg, by random envelope method.

Clinical efficacy in 16 cases was assessed as good in 11 (acute bronchitis 1, acute exacerbation of chronic bronchitis 2, infected bronchiectasis 2, pneumonia 6), fair in 3 (infected bronchial asthma 1, pneumonia 2) and poor in 2 (acute bronchitis 1, pneumonia 1).

Bacteriological effects were evaluated in 7 cases with the results : eradicated in 9 (*S. aureus* 3, *S. pneumoniae* 2, *H. influenzae* 4) and persisted in 2 (*H. influenzae*).

In all the 4 cases given a daily dose of 400 mg, clinical efficacy was assessed as good and no bacteriological inefficacy was observed.

Slight eosinophilia (1 case) and elevation of GOT and GPT (1 case) were noted, but no other subjective adverse reaction or abnormal laboratory findings related to the treatment were observed.