

CS-807に関する研究

二木芳人・田坂佳千・角 優・守屋 修
 梅木茂宣・日野二郎・渡辺正俊・矢木 晋
 川根博司・副島林造
 川崎医科大学呼吸器内科

新しいセフェム系抗生物質R-3763のエステル型経口用プロドラッグであるCS-807について、細菌学的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) R-3763の *S. aureus* に対する抗菌力は CEX とほぼ同等であり、ABPC には劣るものであった。

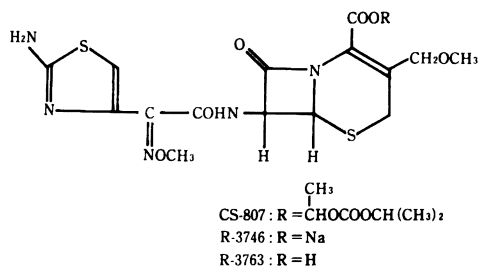
E. coli, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* spp. に対しては CEX, ABPC に勝る抗菌力を示したが、*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* については R-3763 の MIC は高値を示した。

2) 呼吸器感染症15例を対象に、CS-807, 1回100~200mg 1日2回, 4~14日間使用した結果、臨床的有効率は有効12例, やや有効2例, 無効1例の80%であった。

副作用は3例に嘔気あるいは食思不振, 胃重感を認め、また臨床検査値では2例に本剤投与後軽度、一過性の肝機能検査値異常を認めた。

CS-807は、グラム陽性、陰性菌に広汎でかつ強力な抗菌活性を示す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基をエステル結合することにより経口吸収性を高めた新しい経口用セファロsporin系プロドラッグである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure



CS-807, 1回200mg食後内服時のR-3763の血中濃度のピークは2時間後で $2.7 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ と報告されており¹⁾R-3763の *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* などの呼吸器主要病原体に対する強い抗菌力¹⁾を合わせ考えた場合、各種呼吸器感染症にも十分な有用性が期待し得る。

今回我々は各種臨床分離株に対するR-3763のMICを日本化学療法学会標準法に従って検討し、合わせてCS-807を15例の呼吸器感染症例に使用してその有効性ならびに安全性について検討し以下の成績を得たので報告する。

I. 研究方法

1) 抗菌力

使用菌株は標準菌株 *S. aureus* 209P JC-1 株, Terajima 株, *E. coli* NIHJC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736株および教室保存の臨床分離株 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* 各50株, *M. morgani* 8株, *P. vulgaris* 17株, *P. cepacia* 30株および *A. calcoaceticus* 40株の計395株である。MICの測定は日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で行い、接種菌量は 10^6 cells/mlとした。また、同時に Cefalexin (CEX), Ampicillin (ABPC) のMICを測定し、比較検討した。なお、抗菌力の測定にはR-3763のNa塩であるR-3746を用いた。(なお、以後R-3763として統一して記すこととする)

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to R-3763

Organisms	Antibiotics	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																										
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200												
<i>S.aureus</i>	R-3763	50	4	5	1	3	12	8	1	27	17	3	3	1	1														
	ABPC									9	5	2	17					9	3	2									
	CEX									7	28	12									1	1	1	1					
<i>E.coli</i>	R-3763	50		2	3	19	18	7			1	2	8	17	9	3	2	16											
	ABPC										6	32							3	1	1	1	1						
	CEX																							1	1	1	1	1	
<i>K.pneumoniae</i>	R-3763	50	1		22	15	8	3	1					5	16	14	10	2	2										
	ABPC																			1	41	6	2	1	1	1			
	CEX																										1	1	1
<i>S.marcescens</i>	R-3763	50			2	8	10	18	10					4	3	1	1	2	36										
	ABPC																			1	3	1	1	1	1	1	1	1	
	CEX																												1
<i>P.mirabilis</i>	R-3763	50	1	24	24	1													1										
	ABPC																			1	3	32	10	2	28	19	1	1	1
	CEX																												
<i>M.morganii</i>	R-3763	8			1		1	2	3										8										
	ABPC																			1	2	3	1	1	1	1	1	1	
	CEX																												1
<i>P.vulgaris</i>	R-3763	17		1	6	4	4	2						1	3	1													
	ABPC																			3	1	3	1	1	2	5	4	13	
	CEX																												1
<i>P.aeruginosa</i>	R-3763	50												1		1	1	3	44										
	ABPC	49																		1	1	1	1	1	1	1	1		
	CEX	50																										1	1
<i>P.cepacia</i>	R-3763	30	14				1	2	3	6	7	4	2	4	1				12(>100)										
	ABPC																			3	1	1	1	1	1	1	1	1	
	CEX																												1
<i>A.calcoaceticus</i>	R-3763	40	5	5	1		1	1	1	6	5	4	8	10	4				23										
	ABPC																			9	2	1	2	1	3	1	1	1	1
	CEX																												

2) 臨床的検討

対象は1985年9月から1986年3月までに当川崎医科大学呼吸器内科外来を受診した細菌性呼吸器感染症15例で、男性9例、女性6例、年齢は21歳から82歳、平均55.8歳であった。

疾患の内訳は急性気管支炎2例、慢性気管支炎3例、下気道感染を伴った喘息7例、肺気腫の感染増悪1例、感染を伴った気管支拡張症2例である。

これらに対しCS-807、1回100~200mgを朝夕の食後1日2回で4~14日間使用し、臨床的有効性を検討した。

臨床効果は咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部X線所見、赤沈値、CRP値、白血球数の正常化ない

し改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の4段階に判定した。

さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安全性を評価した。

II. 成 績

1) 抗菌力

各種標準菌株に対するR-3763のMIC値は、*S. aureus* 209 P JC-1, Terajima株は各々1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、*E. coli* NIHJ JC-2株, *K. pneumoniae* ATCC27736株には0.39, 0.18 $\mu\text{g/ml}$ のMIC値であった。

Table 1に各種臨床分離株に対するR-3763および

Table 2 Clinical efficacy of CS-807

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1. S.N.	64 F	Acute bronchitis	-	<i>S.aureus</i>	100 mg×2×7	Eradicated	Good	-
2. T.A.	62 M	Acute bronchitis	-	N.F.	100 mg×2×6	Unevaluable	Good	-
3. I.T.	76 M	Chronic bronchitis	-	<i>H.influenzae</i>	100 mg×2×10	Eradicated	Good	-
4. K.S.	51 F	Chronic bronchitis	Atypical mycobacteriosis	N.F.	100 mg×2×5	→ <i>P.aeruginosa</i>	Good	Nausea
5. Y.I.	79 M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>K.pneumoniae</i>	200 mg×2×7	Eradicated	Good	LDH, GOT ↑
6. Y.S.	49 F	Bronchial asthma with infection	Old pulmonary tuberculosis	N.F.	100 mg×2×7	Unknown	Good	LDH ↑
7. K.M.	27 F	Bronchial asthma with infection	-	<i>β-Streptococcus</i>	100 mg×2×7	Eradicated	Fair	-
8. S.Y.	60 F	Bronchial asthma with infection	-	GNB	200 mg×2×7	Eradicated	Good	-
9. Y.N.	21 M	Bronchial asthma with infection	Fatty liver Obesity	N.F.	100 mg×2×6	Unknown	Good	-
10. T.K.	34 M	Bronchial asthma with infection	-	N.F.	100 mg×2×5	Unknown	Poor	Nausea
11. T.M.	66 M	Bronchial asthma with infection	-	<i>A.lwoffii</i>	200 mg×2×7	Unknown	Fair	-
12. S.I.	75 M	Bronchial asthma with infection	Pulmonary emphysema	<i>H.influenzae</i>	200 mg×2×4	Eradicated	Good	Anorexia Abd. fullness
13. J.T.	82 M	Pulmonary emphysema	-	<i>H.influenzae</i>	200 mg×2×7	Eradicated	Good	-
14. T.F.	48 F	Bronchiectasis	Hashimoto's disease	<i>K.pneumoniae</i>	100 mg×2×7	Eradicated	Good	-
15. M.H.	43 M	Bronchiectasis	Respir. failure	N.F.	200 mg×2×14	Unknown	Good	-

CCL, ABPCのMIC分布を示した。

臨床分離の *S. aureus* 50株ではR-3763のMICは1.56μg/mlにピークを示し、CEXとはほぼ同等であるがABPCには劣る成績であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*のグラム陰性桿菌群に対しては、R-3763のMICは各々0.18, 0.1, 1.56, 0.05μg/mlにピークを認め、いずれもCEX, ABPCには3~5段階あるいはそれ以上勝る結果であった。*M. organii*, *P. vul-*

*garis*についてもR-3763はCEX, ABPCに比し強い抗菌活性を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群の *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*についても本剤はCEXやABPCには勝るもののそのMICのピークは各々200<, 6.25, 50μg/mlと高値を示した。

2) 臨床的検討

CS-807投与症例の年齢, 性, 診断名, 喀痰分離菌, 投与量ならびに細菌学的, 臨床的効果をTable 2に示

Table 3 Overall clinical efficacy of CS-807

Diagnosis	number of cases	evaluation				efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	2		2			100
Chronic bronchitis	3		3			100
Bronchial asthma with infection	7		4	2	1	57.1
Pulmonary emphysema	1		1			100
Bronchiectasis	2		2			100
Total cases	15		12	2	1	80

Table 4 Overall clinical efficacy of CS-807

Dose	Number of cases	evaluation				efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
100 mg × 2/day	9		7	1	1	77.8
200 mg × 2/day	6		5	1		83.3

した。

症例1, 2の急性気管支炎の2例は、いずれも1回100mg 1日2回、6~7日間の投与で臨床症状の改善が得られ有効であった。症例1で起炎菌と考えられた *S. aureus* は、本剤投与後消失をみた。

症例3~5の慢性気管支炎の3例は、2例で1日200mg, 1例は1日400mgの投与量であったが、いずれも有効であり、*H. influenzae* は1日200mg, *K. pneumoniae* は1日400mgで除菌し得た。しかし症例4では本剤5日間の投与後、喀痰中に *P. aeruginosa* の一時的な出現をみている。また本例では本剤100mgの初回服用後より軽度の嘔気を認めたが、継続服用は可能であり、3日間の持続で服用中に症状は消失した。

症例6~12の下気道感染を伴う気管支喘息の7例は、1日200mg投与が4例、400mg投与が3例であったが、前者では4例中2例、後者では3例中2例が有効で、全体として7例中4例57.1%の有効率であった。消長を追い得た *K. pneumoniae*, β -*Streptococcus*, *H. influenzae* の各起炎菌はいずれも治療後消失した。症例10, 12において、嘔気あるいは食思不振・胃重感の消化器症状が、各々服用初日、3日目から出現したが、症例10では臨床的にも無効と考えられたため5日間、症例12では同症状の訴えが強く4日間の服用で中止に至った。中止後いずれも症状はすみやかに消失した。

症例13の *H. influenzae* による肺気腫の二次感染増悪例では本剤1日400mg, 7日間の投与で喀痰、咳嗽などの自覚症状は消失し、喀痰中の菌も消失し有効であった。

症例14, 15の気管支拡張症2例も、CS-807, 1日200~400mg, 7~14日間の投与で有効であり、*K. pneumoniae* は1日200mg投与で除菌されている。

以上15症例全体では有効12例、やや有効2例、無効1例で有効率は80.0%であった (Table 3)。

CS-807の投与量別では Table 4 に示すごとく、1日200mg投与群では77.8%, 400mg投与群では83.3%の有効率であった。

細菌学的には消長を追い得た *S. aureus* 1株, β -*Streptococcus* 1株, *H. influenzae* 3株, *K. pneumoniae* 2株はいずれも本剤治療後消失し、100%の除菌率であった。

副作用は3例に上部消化管症状を認め、うち2例はそのため投与中止に至ったが、いずれも中止後の症状の消失はすみやかであった。

臨床検査成績では Table 5 に示すごとく、症例5, 6でLDHおよびGOTあるいはLDHの上昇を認めたが、いずれも軽度一過性であった。

III. 考 察

CS-807 (R-3763) は、*S. aureus*, *P. aeruginosa* を除く *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* および *B. catarrhalis* などの呼吸器感染症の主要病原菌に対し、既存の経口用セフェム剤にはるかに勝る抗菌活性を示し、さらに各種 β -ラクタマーゼにも安定性が高く、これらの特性は注射用第3世代セフェム剤に匹敵するものと考えられる。

先に開発された Cefixime (CFIX)²⁾あるいは Ceferam pivoxil (T-2588)³⁾も CS-807と同等の抗菌活性を示す経口用セフェム剤であるが、Ceferam pivoxil は Cefaclor 1日750mg分3投与を対象とする慢性気道感染症での比較試験で1日600mg分3投与で有意に優れた有効率 (83.5% vs 56.3%) を示し、その有用性を実証している⁴⁾。

CS-807服用後のR-3763の血中濃度は、空腹時よりも食後服用時で高く、200mg服用後の最高血中濃度は2.7 μ g/mlと *S. aureus* も含めた上記主要病原菌のMIC₉₀値を十分に上まわる値が報告されており、CFIXや Ceferam pivoxil に比しても良好な吸収性が示されている。また、血中濃度の半減期は2.1 \pm 0.1時間と長い。

Table 5 Laboratory findings of patients treated with CS-807

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		SGPT (i.u.)		SGOT (i.u.)		Al-Pase (i.u.)		LDH (i.u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. S.N.	33.4	35.1	10.9	11.6	357	384	3800	3800	1	2	44	45	43	49	59	60	161	176	14	16	0.8	0.8
2. T.A.	41.6	40.7	14.4	13.6	473	463	6100	5800	4	4	19	15	17	11	48	41	91	92	16	16	1.1	1.0
3. I.T.	39.2	40.4	13.1	13.4	411	426	7900	7900	2	1	8	14	15	14	47	44	94	94	18	15	0.8	0.9
4. K.S.	-	35.2	-	11.6	-	375	2700	2700	0	0	17	17	18	16	46	47	-	-	-	-	0.5	-
5. Y.I.	34.3	34.0	11.6	11.6	353	352	3600	4000	0	1	23	21	25	30	54	54	149	237	33	28	1.2	1.0
6. Y.S.	39.3	39.5	13.2	13.2	444	448	7400	5700	2	4	11	18	13	17	60	60	109	143	17	17	0.9	0.9
7. K.M.	33.5	36.8	11.5	12.2	391	415	9100	5400	10	15	8	7	8	9	49	53	88	88	10	10	0.7	0.6
8. S.Y.	38.8	41.0	12.9	13.7	408	430	6700	8100	7	14	12	18	15	17	47	56	130	145	11	10	0.9	0.7
9. Y.N.	44.6	43.9	15.0	15.4	487	489	11300	16900	2	0.5	102	99	35	32	53	61	120	106	15	20	0.9	1.0
10. T.K.	43.8	44.1	14.5	14.5	485	486	10500	10400	3	3	15	21	13	16	56	55	105	93	14	15	1.1	1.0
11. T.M.	36.5	37.5	12.8	12.6	384	384	6000	6800	10	12	26	26	21	22	51	56	116	120	23	21	1.1	1.3
12. S.I.	41.9	42.9	14.2	14.7	462	491	5800	9800	2	1	15	20	18	17	77	73	114	105	21	27	1.1	1.2
13. J.T.	39.2	39.0	13.0	12.7	390	390	4400	4500	2	6	15	16	21	25	67	62	151	180	22	22	0.9	0.8
14. T.F.	38.4	40.5	12.9	12.7	479	467	7100	5800	5	1	11	12	15	19	55	55	118	124	16	20	0.9	0.9
15. M.H.	32.9	33.1	10.0	9.6	409	413	7700	8800	1	0	14	18	24	25	65	68	64	69	11	10	0.8	0.8

従って臨床的検討は1回100~200mg 1日2回、朝夕の食後投与を原則として行った。呼吸器感染症患者15例を対象として臨床効果を検討した結果、有効12、やや有効2、無効1で有効率は80%であった。投与量別に有効率を比較した場合、1日200mg投与群が77.8%、400mg投与群が83.3%であるが、慢性気道感染症のみでの成績では1日200mg投与群は71.4%の有効率となる。症例数が少ないので結論には至らないが、全国集計成績¹⁾の呼吸器感染症全体の有効率でも1日200mg投与群の78.6%に対し400mg投与群は84.6%と高い有効率が示されており、また、副作用の発現率¹⁾には両群間に差のみられないことから、慢性気道感染症に対しては1日400mg以上の投与量が適当ではないかと考えられる。

副作用としては我々の検討症例15例中3例に上部消化管症状および2例に肝機能検査異常が認められたがいずれも重篤なものではなく、全国集計成績¹⁾での副作用発現率は2538例中58例、2.3%と低率であり安全性も高

いものようである。

以上の成績からCS-807は、急性、慢性の呼吸器感染症に対し、1日2回投与で既存の経口用セフェム剤やペニシリン剤を上まわる有用性が期待され、特に慢性気道感染症については第1次選択剤としても適当な薬剤ではないかと考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, CS-807, 1987, 盛岡
- 2) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, FK 027, 1984, 横浜
- 3) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985, 東京
- 4) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症に対するT-2588とCefaclorの薬効比較試験成績, 感染症学雑誌60(9): 1052-1077, 1986.

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CS-807

YOSHIMITO NIKI, YOSHIKAZU TASAKA, MASARU SUMI, OSAMU MORIYA, SHIGENOBU UMEKI,
JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI, HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki

Bacteriological and clinical studies on CS-807, a new oral cephem antibiotic hydrolyzed by intestinal esterases to the active agent R-3763, were performed and the following results obtained.

The activity of R-3763 against *S. aureus* was almost equal to that of CEX but inferior to that of ABPC. R-3763 showed excellent antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *Proteus* spp. MICs of R-3763 against *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *A. calcoaceticus* were high, the peak MICs being 6.25 μg/ml or more.

CS-807 was administered to 15 patients with respiratory tract infections at doses of 100 or 200mg twice a day, for 4 to 14 days. The clinical effect was good in 12, fair in 2, poor in 1 and the efficacy rate was 80.0%.

As side-effects, nausea or anorexia with abdominal fullness were observed in 3 cases, and slight transient elevation of liver enzymes(LDH, GOT) in 2.