

CS-807の基礎的研究と呼吸器感染症に対する臨床的検討

増山泰治・井上祐一・石黒美矢子・道津安正

山下京子・長沢正夫・宮崎幸重・古賀宏延

中里博子・須山尚史・渡辺謙一・林 敏明

河野 茂・山口恵三・広田正毅・原 耕平

長崎大学医学部 第二内科教室

館田一博・朝野和典・餅田親子・菅原和行

長崎大学医学部附属病院 検査部

小田敏郎・太田迪祐

山口県立中央病院

CS-807について基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床応用を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：各種臨床材料分離12菌種393株について、CS-807の活性代謝産物R-3763のNa塩であるR-3746を用いて、MICをマイクロイオン希釈法にて測定し、cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), cefotiam (CTM), amoxicillin (AMPC) と比較した。本剤の抗菌力は、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. pyogenes*, *P. vulgaris* に対し6剤中最も優れ、*S. pneumoniae* に対してはAMPCとほぼ同等で、他のグラム陰性桿菌に対しても他薬剤と同等ないし優れていた。

2) 体液内移行濃度：慢性気道感染症の3例において、CS-807, 200mg経口投与後のR-3763の血中濃度および喀痰中移行濃度を、bioassay法を用いて測定した。最高血中濃度は2.85~6.49 $\mu\text{g/ml}$, 最高喀痰内濃度は1例で0.18 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3) 臨床成績：呼吸器感染症15例を対象に、本剤200~600mg/日, 5~14日間の経口投与を行った。臨床効果は、著効3例, 有効9例, やや有効3例で、有効率は80.0%であった。副作用として、2例に下痢, 2例に臨床検査値異常(白血球増多1, 好酸球増多1)がみられたが、いずれも臨床試験終了後に改善した。

CS-807は三共株式会社に開発された経口用セフェム系抗生物質で、Fig. 1 a に示すような構造を有する。本剤は優れた抗菌活性を示すが、経口吸収されないR-3763 (Fig. 1 b) の4位の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。経口投与されたCS-807は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として血中に存在し抗菌作用を発揮する。R-3763のNa塩であるR-3746は (Fig. 1 c) β -lactamase に安定で、グラム陽性菌ならびに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ェム系抗生物質では抗菌力が及ばない *Enterobacter* 属, indole positive *Proteus* 属にも抗菌力を示す。

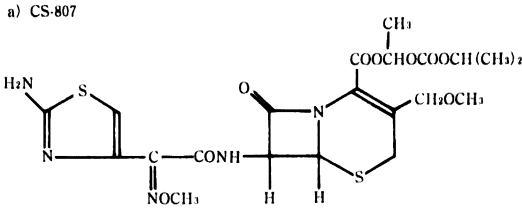
今回私達は、本剤の各種臨床材料分離菌と教室保存の標準菌株に対する抗菌力を、経口用抗生剤 cephalexin (CEX), cefadroxil (CDX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), および静注用抗生剤 cefotiam (CTM) と比較検討した。また3例の慢性気道感染症例に本剤200mgを経口投与し、血中濃度と喀痰中濃度を測定した。さらに、呼吸器感染症15例に対し、本剤を経口投与し、その臨床効果と副作用についても検討を行った。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法：教室保存の標準菌株18菌種29株および、長崎大学医学部附属病院中央検査部において各種臨床材料から昭和60年に分離された12菌種393株 (*Sta-*

Fig. 1 Chemical structure



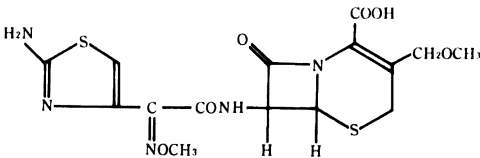
Chemical name

(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

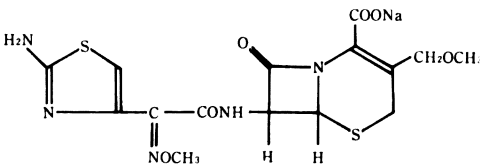
Molecular formula $C_{27}H_{27}N_5O_8$

Molecular weight 557.59

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



c) R-3746 (Na salt of R-3763)



phylococcus aureus 35, *Streptococcus pneumoniae* 27, *Streptococcus pyogenes* 34, *Moraxella catarrhalis* 31, *Escherichia coli* 34, *Klebsiella pneumoniae* 35, *Enterobacter aerogenes* 31, *Proteus vulgaris* 28, *Proteus mirabilis* 34, *Morganella morganii* 35, *Citrobacter freundii* 34, *Haemophilus influenzae* 35) について MIC 2000 system (ダイナテックス社) を用いたマイクロブイオン希釈法にて、R-3763の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。R-3763は水に難溶のため、その Na 塩である R-3746を用いた (Fig. 1c)。また対照薬剤として、CEX, CDX, CCL, CTM, AMPCの MIC 値を測定し、これと比較検討した。基礎培地としては Mueller-Hinton broth (Difco) に Mg^{2+} が 25mg/l, Ca^{2+} が 50mg/l となるように添加し、さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* は T.S.B. (BBL) 1000ml に対して Yeast extract (5 g), ニコチン酸アミド (500mg), 不活化ウマ血清 (5 ml), ウマ溶血液 (15ml), ISO Vitarex (10ml) を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は、100 μ g/ml を最高濃度として以下倍数希釈による 11系

列を作製し、接種菌量は、*H. influenzae* は 10⁶CFU/ml とし、他の菌種は 10⁸CFU/ml となるように調整した。本法と日本化学療法学会規定の 10⁶CFU/ml 接種時の寒天平板希釈法¹⁾による MIC 値の間には、きわめて良好な相関関係があることはすでに報告した²⁾。

2) 実験成績

a) 標準菌株：標準菌株に対する R-3746の MIC 測定成績を Table 1 に示した。R-3746は *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. marcescens* と *P. vulgaris* の 1 株を除くすべてのグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して、その多くが MIC \leq 0.05~1.56 μ g/ml とすぐれた抗菌力を示した。

b) 臨床分離菌株：各種臨床材料分離株に対する 6 薬剤の MIC 測定成績を、Fig. 2~Fig. 13 に示した。

S. aureus に対しては、AMPC は 0.1~50 μ g/ml と幅広い分布を示したものの、35 株中 24 株が 1.56 μ g/ml 以下の良好な MIC 値を示し、CTM も 0.78 μ g/ml に MIC のピークを有し、この 2 抗生剤の抗菌力はすぐれていた。しかし、本剤および CEX, CDX, CCL の MIC 値は 3.13 μ g/ml にピークがあり、特に 50 μ g/ml 以上の MIC 値を示す高度耐性株が 2~5 株存在した (Fig. 2)。

S. pneumoniae に対しては、本剤はその大部分が 0.025 μ g/ml 以下の MIC 値を示し、AMPC の抗菌力とほぼ同等で、0.10 μ g/ml にピークを有する CTM より 2 管すぐれていた。CCL は 0.39 μ g/ml にピークを有し、CDX と CEX はいずれも 1.56 μ g/ml に MIC のピークがあつて、上記 4 剤に比べるとかなり抗菌力が劣っていた (Fig. 3)。

S. pyogenes に対しては、すべての薬剤が良好な抗菌力を有していたが、特に本剤は AMPC と並んで、すべての株が 0.025 μ g/ml 以下の MIC を示し、0.05 μ g/ml にピークを有する CTM や、0.10~0.20 μ g/ml にピークを有する CEX, CDX, CCL よりすぐれた MIC 分布を示した (Fig. 4)。

M. catarrhalis に対しては、AMPC は 0.025 μ g/ml 以下にピークを有していたが、その分布は 6.25 μ g/ml までと幅広かった。0.39~0.78 μ g/ml に MIC のピークを有する本剤は、CCL, CTM とほぼ同等の抗菌力を示し、1.56 μ g/ml にピークを有する CEX や CDX より約 2 管すぐれていた (Fig. 5)。

E. coli に対しては、CTM の MIC のピークは 0.05 μ g/ml 以下にあつて、最もすぐれていたが、本剤がそれに次いで 0.20 μ g/ml のピーク値を有し、0.78 μ g/ml にピークを有する CCL より約 2 管すぐれていた。

Fig. 4 Drug susceptibility of *S.pyogenes* (34strains)

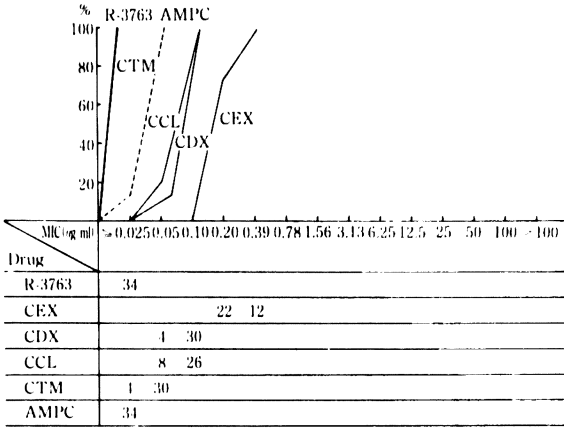


Fig. 6 Drug susceptibility of *E.coli* (34strains)

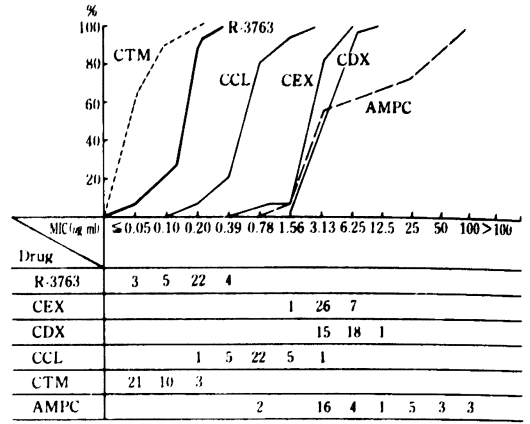


Fig. 5 Drug susceptibility of *M.catarrhalis* (31strains)

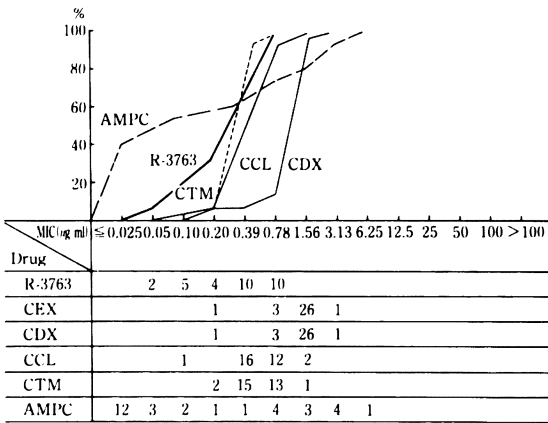
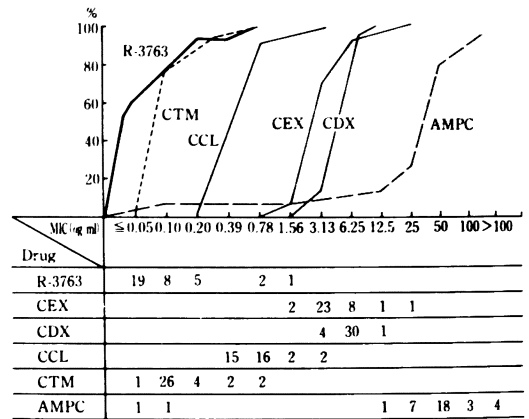


Fig. 7 Drug susceptibility of *K.pneumoniae* (35strains)



AMPC, CEXのピークは3.13 μ g/ml, CDXのMIC値のそれは6.25 μ g/mlであった (Fig. 6)。

K. pneumoniae に対する本剤の MICのピーク値は0.05 μ g/ml以下にあり, 6剤中最もすぐれていた。次に0.10 μ g/mlにピークを有するCTMが続く, CCLは0.78 μ g/ml, CEXは3.13 μ g/ml, CDXは6.25 μ g/mlにそれぞれピークがあり, AMPCは35株中25株は50 μ g/ml以上のMIC値を示した (Fig. 7)。

E. aerogenes に対し, 本剤のMIC値の分布は幅広かったが, 0.20 μ g/mlにピークがあり, また100 μ g/ml以上のMIC値を示すものも31株中5株あった。他薬剤ではCTMが本剤と同様に0.20 μ g/mlにピークを有していたが, これも6株が100 μ g/ml以上のMICを示した。次いでCCLが6.25 μ g/mlにピークを有し, 他の3剤はすべて6.25 μ g/ml以上に分布した (Fig.

8)。

P. vulgaris に対しては, 本剤は28株中27株は0.78 μ g/ml以下に分布し, 12.5 μ g/mlにピークを有するCCLや, 全株25 μ g/ml以上のCEX, CDX, CTM, AMPCに比較して極めてすぐれた抗菌力を示した (Fig. 9)。

P. mirabilis に対しても, 本剤の抗菌力が最もすぐれており, 全株が0.20 μ g/ml以下に分布した。CTMがこれに続いて0.20 μ g/mlにピークがあり, 次いでピーク値が0.78 μ g/mlのAMPC, 1.56 μ g/mlのCCL, 6.25 μ g/mlのCEX, 12.5 μ g/mlのCDXの順であった (Fig. 10)。

M. morgani に対しては, いずれも幅広いMIC値の分布を示したが, 本剤は3.13 μ g/mlにピークを有し, CCL, CEX とほぼ同等の抗菌力を有していた。CTM,

Fig. 8 Drug susceptibility of *E. aerogenes* (31strains)

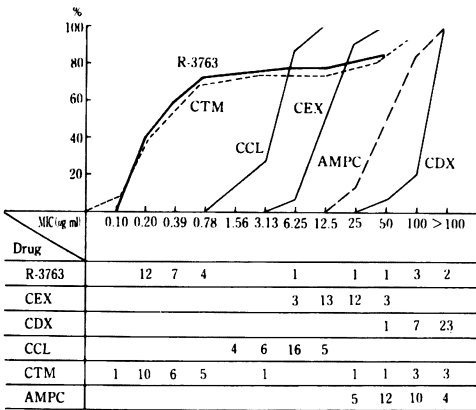


Fig. 10 Drug susceptibility of *P. mirabilis* (34strains)

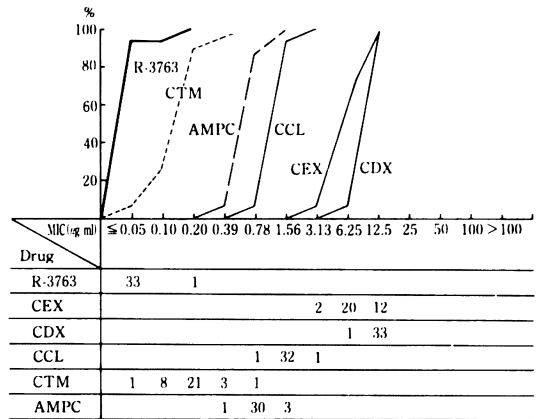


Fig. 9 Drug susceptibility of *P. vulgaris* (28strains)

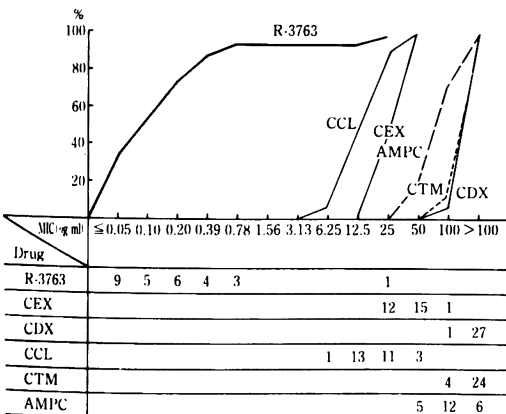
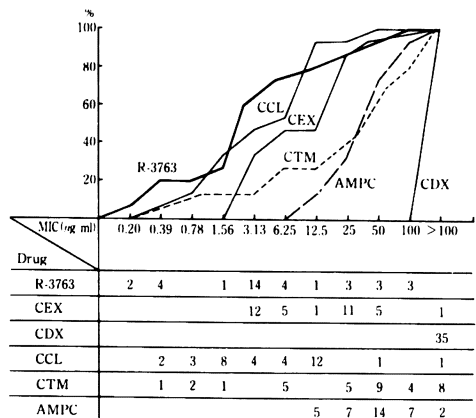


Fig. 11 Drug susceptibility of *M. morgani* (35strains)



AMPCは50 μ g/mlにピークを有し、CDXには全株100 μ g/ml以上の高度耐性株であった (Fig. 11)。 *C. freundii* に対しては、6剤とも100 μ g/ml以上のMICを示す高度耐性株が多数認められたが、1.56 μ g/ml以下を示す株数でみると、34株中19株のCTMに次いで、本剤は13株、CEX、CDX、CCL、AMPCはそれぞれ数株ずつであった (Fig.12)。

H. influenzae に対しては、本剤はMIC値のピークを0.20 μ g/mlに有し、1.56 μ g/mlがピークのAMPC、3.13 μ g/mlがピークのCTM、6.25 μ g/mlがピークのCCL、12.5 μ g/mlがピークのCEXに比較して、明らかにすぐれた抗菌力を有していた (Fig.13)。

総括すると、グラム陽性菌に対して本剤は、*S. aureus* ではCEX、CDX、CCLとほぼ同等であるのに対して、*S. pneumoniae* と *S. pyogenes* では、他のセフェ

ム系抗生剤 CEX, CDX, CCL, CTM に比較してすぐれていた。グラム陰性桿菌に対しては、ほとんどの菌種に対し、他の5者の抗生剤と比較して、同等かそれ以上の抗菌力を示し、特に indole 陽性 *Proteus* 群の *P. vulgaris*, および *P. mirabilis* や *H. influenzae* に対しては、著明にすぐれた抗菌力を有していた。

2. 血中および喀痰内濃度

1) 測定方法：腎機能に著変をみない慢性気道感染症の男性3例を対象とした。3例とも朝食前にCS-807、200mgを経口投与し、投与後1, 2, 4, 6時間後と経時的に採血し、血中濃度を測定した。また投与後7.5時間まで、各々1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、その喀痰中の本剤の濃度を測定した。測定方法は、*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌とし、測定用培地として Nutrient agar (Difco) を用い、寒天平板拡散法による bioassay 法にて行った。標準液の作製および検体の希釈または血清中濃度曲線にはヒト新鮮血清を、喀痰内濃度測定には1%リン酸塩緩衝液 (pH6.0) を用いた。

Fig. 12 Drug susceptibility of *C.freudii* (34strains)

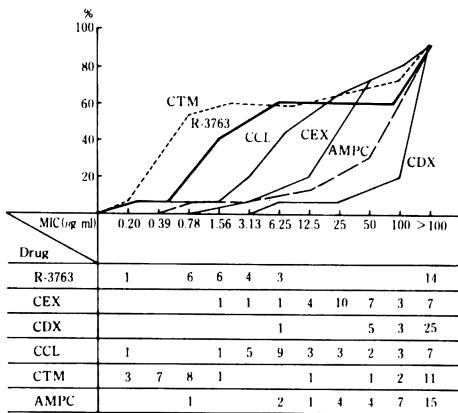


Fig. 14 Serum and sputum levels of R-3763 after p.o. administration of 200mg in man (Nonfasting)

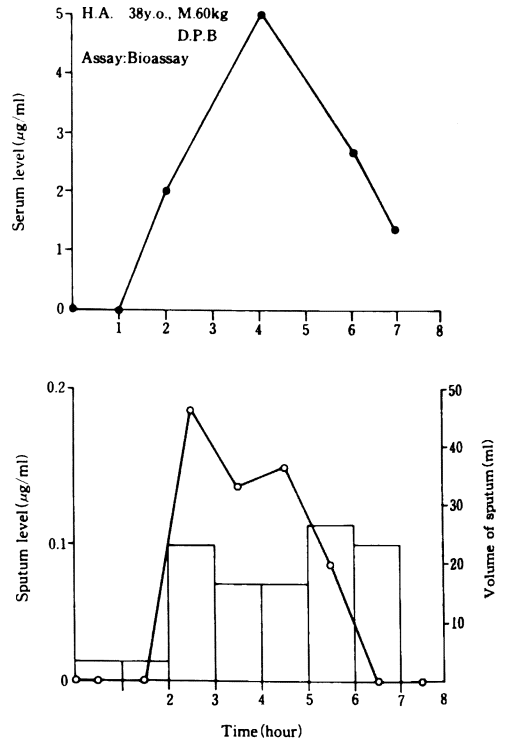


Fig. 13 Drug susceptibility of *H.influenzae* (35strains)

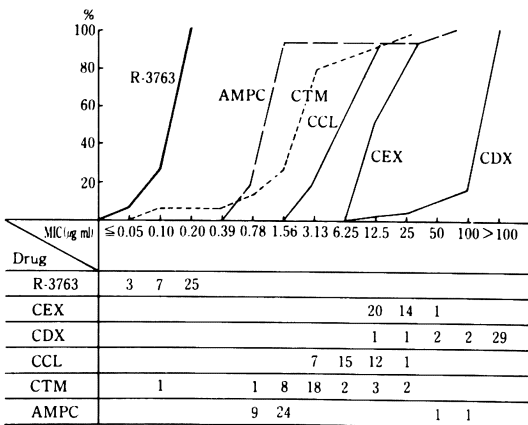


Table 2 R-3763 concentration in serum and sputum after p.o. administration of CS-807 200 mg in men

Subject Year, Body weight	Sample	Time (hour)															
		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.5	4.0	4.5	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	9.5
H. A 38y. 60kg	Serum	N.D.	-	N.D.	-	2.18	-	-	4.95	-	-	3.24	-	1.70	-	-	-
	Sputum	N.D.	N.D.	-	N.D.	-	0.18	0.13	-	0.14	0.08	-	N.D.	-	N.D.	-	-
T. I 28y. 53kg	Serum	N.D.	-	0.48	-	2.32	-	-	2.85	-	-	1.77	-	-	-	-	0.36
	Sputum	N.D.	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	N.D.	-	N.D.	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	-
Z. H 64y. 45kg	Serum	N.D.	-	0.98	-	6.49	-	-	3.31	-	-	5.37	-	-	-	3.05	-
	Sputum	N.D.	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	N.D.	-	N.D.	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	-

N.D.: Not Done

2) 実験成績：結果を Table 2 に示した。

血中濃度は3例とも、投与後2～6時間でピークに達し、最高6.49 μ g/ml、最低2.85 μ g/mlであった。また3例とも1 μ g/ml以上の濃度が4時間以上続き、8時間後にも3.05 μ g/mlを示す例があった。喀痰内濃度は、1例で最高0.18 μ g/mlまで上昇したが、他の2例では測定限界(0.03 μ g/ml)以下であった。前者の例をFig.14に示した。血中濃度は経口投与後4時間でピークを示したが、喀痰内濃度は2～3時間でピークを示し、その後は血中濃度と同様の経過をたどった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法・投与量および投与期間

対象症例は、長崎大学第二内科学教室および関連病院の山口県立中央病院にて治療を行った呼吸器感染症15例(肺炎3例、慢性気管支炎6例、D.P.B.1例、気管支拡張症5例)で、年齢は15～84歳(平均58.7歳)、男性7名、女性8名であった。投与方法は、全例内服で100mg 1日2回8例、200mg 1日2回6例、200mg 1日3回1例であった。投与期間は5～14日、総投与量は1.0g～5.6gであった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤、ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績、胸部X線像、さらに自・他覚症状

などを参考として、総合的に著効、有効、やや有効、無効、および判定不能の5段階にて判定した。

3. 臨床成績

Table 3に症例ごとの投与量、検査成績の一部、臨床効果や副作用などを一括して示した。総合的には、著効2、有効10、やや有効3で、有効率は全体で80.0%であった。

4. 症例

次に Table 3のうちから、二菌種混合感染に対する著効例を1例呈示する。

(症例2) S.M.60歳 男性 (Fig.15) 臨床診断：肺炎

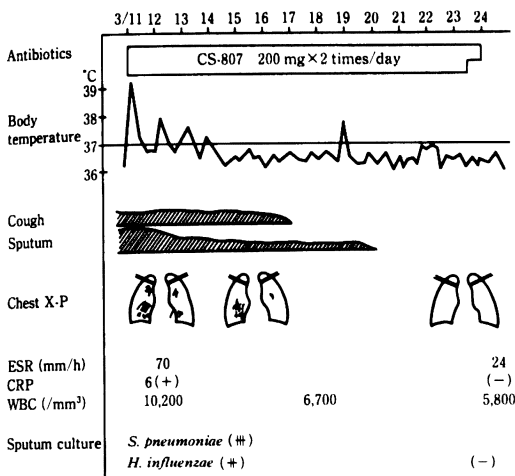
昭和61年3月初めより咳嗽と喀痰が出現し、3月9日には39°Cの発熱が加わったため、3月11日山口県立中央病院に入院した。

入院時の胸部X線像では右上下肺野の中央陰影に近く、また、左中下肺野に、淡い浸潤影を認めた。肺炎の診断にて3月12日よりCS-807、200mg 1日2回の経口投与を開始した。入院時の検査では、CRP 6(+), 白血球数10,200、血沈1時間値70mmと強い炎症反応を示し、喀痰の細菌検査では *S. pneumoniae* が(++)、*H. influenzae* が(++) 検出された。本剤投与開始後は、自覚症状は速やかに改善し、14日後には胸部陰影も消失し、炎症反応も著明に改善し、喀痰中の *S. pneumoniae*、*H. influenzae* も消失したので著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

Table 3 Clinical and bacteriological effect of CS-807

No.	Case Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CPR, ESR	Chest X-P	Effect	Side-effect, Remarks
1	K.S. 58, F., 43 kg	Pneumonia	100 mg × 2 (6) 1.1 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	37.8 5300 (-) 22 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 10000 (-) 15	Remarkably improved	Good	Diarrhea WBC ↑ 5300→10000
2	S.M. 60, M., 44 kg	Pneumonia	200 mg × 2 (13) 5 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	39.4 10200 6(+)70 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.4 5800 (-) 26	Remarkably improved	Excellent	(-)
3	S.K. 74, F., 52 kg	Pneumonia	100 mg × 2 (14) 2.8 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	36.8 7800 6(+) 72 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 4100 (-) 12	Moderately improved	Good	(-)
4	K.N. 49, M., 60 kg	Chr. bronchitis	100 mg × 2 (5) 1.0 g	<i>H. influenzae</i> (6 × 10 ⁷) ↓ Normal flora	36.5 10200 (+) 25 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 4700 (-) 15	Moderately improved	Excellent	Diarrhea
5	S.F. 69, M., 50 kg	Chr. bronchitis	100 mg × 2 (7) 1.4 g	Normal flora	37.5 6100 3(+) 46 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.1 7800 (±) 41	Not examined	Good	(-)
6	H.K. 69, M., 45 kg	Chr. bronchitis	200 mg × 2 (7) 2.8 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ Normal flora	39.4 8200 2(+) 19 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 4100 (+) 48	Slightly improved	Good	(-)
7	S.M. 71, M., 50 kg	Chr. bronchitis	200 mg × 3 (8) 4.8 g	Normal flora	38.2 8100 6(+) 75 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 3700 (+) 43	Moderately improved	Good	(-)
8	R.S. 78, M., 42 kg	Chr. bronchitis	200 mg × 2 (14) 5.6 g	<i>S. aureus</i> (#) ↓ Normal flora	37.6 5000 5(+) 105 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.2 7600 2(+) 83	unchanged	Good	(-)
9	M.T. 39, M., 43 kg	Chr. bronchitis	100 mg × 2 (11) 2.2 g	Normal flora	36.6 4700 (+) 29 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 4600 (+) 39	Not examined	Fair	(-)
10	S.O. 50, F., 47 kg	D.P.B.	200 mg × 2 (13) 5.2 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	5900 (+) ↓ ↓ 8000 (-)	Not examined	Good	(-)
11	Y.M. 62, F., 39 kg	Bronchiectasis	100 mg × 2 (7) 1.4 g	<i>H. influenzae</i> biotype 5 ↓ (2 × 10 ⁸) ↓ Normal flora	36.3 7100 2(+) 61 ↓ ↓ ↓ ↓ 35.7 4800 (-) 60	Slightly improved	Good	(-)
12	K.O. 15, F., 46 kg	Bronchiectasis	100 mg × 2 (7) 1.4 g	<i>M. catarrhalis</i> (6 × 10 ⁸) ↓ <i>M. catarrhalis</i> (4 × 10 ⁷)	38.2 8700 3(+) 46 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 4700 (+) 48	Slightly improved	Good	Eosino ↑ 3% 13% (261)→(611)
13	Y.S. 84, F., 40 kg	Bronchiectasis	200 mg × 2 (14) 5.6 g	<i>E. coli</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	38.0 7200 5(+) 117 ↓ ↓ ↓ ↓ 37.2 3900 (+) 125	Not changed	Good	(-)
14	T.S. 60, F., 45 kg	Bronchiectasis	100 mg × 2 (7) 1.4 g	Normal flora	36.4 5900 2(+) 53 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 5200 (-) 48	Not examined	Fair	(-)
15	Y.N. 42, F., 50.5 kg	Bronchiectasis	200 mg × 2 (12) 4.8 g	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##)	38.6 7100 (-) ↓ ↓ ↓ ↓ 36.6 6800 (-)	Not examined	Fair	(-)

Fig. 15 S.M., 60 y.o., Male, Pneumonia



5. 細菌学的効果

Table 3 に示したように、グラム陽性球菌については、*S. pneumoniae* 4 株が分離され、3 株が消失したが 1 株は不変であった。*S. aureus* 1 株は消失した。グラム陰性桿菌では、7 株と最も多く分離された *H. influenzae* はすべて消失し、*E. coli* 1 株も消失した。し

かし、*M. catarrhalis* は不変であった。投与後の新たな出現菌として *P. aeruginosa* の 1 株がみられた。

6. 副作用

副作用として症例 1 と症例 4 で下痢が出現したが、症例 1 では服薬の中止により軽快し、症例 4 では服薬を 2 日間中断し、その後再開したところ、下痢の再現はなかった。検査値異常は、症例 1 の白血球増多と症例 12 の好酸球増多が認められたが、症例 1 は原疾患（肺炎）によるもので本剤と関係なしと判断され、症例 12 はアレルギー性鼻炎の合併があり、本剤との関連は不明とされた。他の臨床検査値の、本剤投与開始前と投与終了時の推移を Table 4 に示したが、特に異常な変化を示すものは認めなかった。

III. 考 案

近年、抗生物質の開発において、すぐれた抗菌力を有する第 2 世代や第 3 世代のセフェム系抗生物質の経口用製剤の開発が数多く行われているが、その傾向としては、抗菌力はすぐれているが、腸管吸収が不良な化合物をエステル化することによって良好な吸収性を持たせ、高い血中濃度が得られるように改良したものが多い。今回新しく開発された経口用セフェム系抗生物質 CS-807 も、従来のセフェム剤よりすぐれた抗菌活性を示すものとし

Table 4 Clinical laboratory findings before and after CS-807 administration

No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Platelets ($\times 10^4$)		GOT		GPT		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	448	449	13.4	13.3	15.9	27.8	19	17	10	11	137	155	13.2	13.1	0.8	0.8
2	343	362	11.1	12.0	17.0	32.0	22	28	17	38	133	153	18.9	9.9	0.6	0.6
3	354	384	12.0	12.7	22.0	17.8	15	10	7	2	9.9*	8.6	14.4	8.8	1.3	1.2
4	490	503	14.5	15.1	34.6	35.1	29	29	28	31	169	162	16.0	17.0	1.0	1.1
5	485	515	13.9	14.6	19.1	27.8	20	22	8	8	7.0*	6.0	17.0	18.1	1.5	1.4
6	472	453	14.5	14.0	28.8	31.4	18	26	5	15	8.8*	7.8*	8.1	5.4	0.8	0.7
7	251	251	8.4	9.0	14.0	16.6	17	15	8	6	8.0*	7.0*	11.1	13.1	1.5	1.5
8	297	314	9.7	9.8	26.0	38.5	19	20	7	12	7.7	8.2	11.3	11.9	0.7	0.7
9	454	461	12.4	12.4	26.2		14	15	8	6	170	160	11.0	11.0	0.9	0.9
10	494	490	14.9	14.7	26.0	24.4	18	22	8	18	207	204	10.2	11.2	0.8	0.8
11	403	396	11.7	11.3	28.1	30.7	12	13	6	5	173	166	15.0	15.0	0.8	0.7
12	462	475	12.0	11.8	34.4		10	10	5	2	201	186	8.0	10.0	0.9	0.8
13	323	307	10.1	9.3	20.4	35.5	16	15	5	6	7.8*	8.8*	25.0	29.8	1.5	1.5
14	441	428	13.4	12.7	17.2	17.3	17	17	8	11	157	143	20.0	20.0	1.2	1.1
15	436	409	14.0	13.2	19.8	18.2	15	15	13	8	148	131	13.4	12.3	0.7	0.7

*KAU

て知られていた R-3763 のイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル誘導体であり、同様に腸管吸収性を高めた薬剤である。活性の R-3763 はグラム陽性球菌や、グラム陰性桿菌に広範な抗菌スペクトルを有し、これまでの経口用セフェム系抗生剤で抗菌力が及ばなかった *Enterobacter* 属, *Serratia* 属, indole positive *Proteus* 属にも抗菌力を示す。また β -lactamase にも安定なため、本酵素産生株にも抗菌力を有している。

今回私達は、本剤の抗菌力について、各種臨床材料から分離された細菌を用いて、CEX, CDX, CCL, CTM, AMPC と比較しながら検討した。グラム陽性菌に対しては、*S. aureus* では本剤は他のセフェム系薬剤とほぼ同等であったが、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対しては CEX, CDX, CCL, CTM を上回る良好な抗菌力を有していた。グラム陰性桿菌に対しては、*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *H. influenzae* では検討した薬剤中最もすぐれた抗菌力を有し、他のグラム陰性桿菌に対しても、他の 5 つの抗生剤のうち最も抗菌力の強い CTM, CCL と同等かそれ以上の抗菌力を有していた。教室保存の標準株に対しては、*P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. marcescens* を除く他のグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して良好な抗菌力を示した。

次に慢性気道感染症の 3 例について、本剤を経口投与した場合の、血中および喀痰内濃度を測定した。投与後 2~6 時間で血中濃度は最高となり、 $2.85\mu\text{g/ml}$ ~ $6.49\mu\text{g/ml}$ の値を示した。一方喀痰内濃度は、1 例では投与 2~3 時間後に $0.18\mu\text{g/ml}$ となり、経時的に血中濃度と同じような推移を示したが、他の 2 例では測定限界 ($0.03\mu\text{g/ml}$) 以下であった。喀痰内への抗生剤の移行については、症例間に大きなバラツキがあることが知られているが³⁾、個々の症例の病態の違いがその差異を生む一つの原因とも考えられる。なお、血中濃度は他の経口用セフェム系抗生物質とほぼ同様の値を示し⁴⁾、喀痰より濃度が検出できた 1 例の最高血中濃度に対する最高喀痰内濃度比は 3.6% であった。

肺炎 3、慢性気管支炎 6、びまん性汎細気管支炎 (D. P. B.) 1、気管支拡張症 5 の計 15 例の呼吸器疾患に、本剤 200~600mg を 1 日 2~3 回で内服した場合の臨床効果は、著効 2、有効 10、やや有効 3 で、その有効率は 80.0% と高い値を示した。疾患例でみると、急性呼吸器感染症である肺炎 3 例ではすべてが有効であった。慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性気道感染症では 12 例中 9 例、75.0% の有効率を示した。急性呼吸器感染症の治療成績がよかったのは、重篤な基礎疾患がない場合の肺炎の起炎菌はグラム陽性球菌が関与している場

合が多いとされていることや⁵⁾、本剤がグラム陽性菌とくに *S. pneumoniae* に強い抗菌力を示すことなどからも、いずれの症例もがこれらの条件にかなっていたためと考えられた。慢性気道感染症に対する有効率が 75.0% と経口用セフェム系抗生物質としては比較的高かったのは、本剤の *H. influenzae* に対する高い抗菌性によるものと考えられた。やや有効の 3 例を分析してみると、いずれも慢性気道感染症で感染症状が著明でなかったものが多く、これが判定に影響を及ぼしたとも考えられた。本剤の喀痰内濃度測定で、3 例中 2 例が検出限界以下であったことから、本剤の喀痰への移行性と臨床効果との関連は、投与量も含めて、なお検討の余地があるろう。

分離菌別にみた成績でも、本剤の *in vitro* における成績をよく反映して、グラム陽性球菌では、*S. aureus* の 1 株は消失、*S. pneumoniae* の 4 株中 3 株は消失した (残り 1 例の消失しなかった理由は不明であった)。グラム陰性桿菌では、*H. influenzae* 7 株、*E. coli* 1 株は消失し、本剤の良好な抗菌性を反映したのと考えられた。*M. catarrhalis* は不変であったが、その症例の治療効果は有効と判定されており、起炎菌としての意義を疑わしめた例であった。投与後の新たな出現菌として *P. aeruginosa* が 1 株あったが、本剤は——標準菌株に対する MIC 検査で示したように——*P. aeruginosa* には抗菌力を有しておらず、本剤使用後の交代菌として、緑膿菌には注意する必要があると考えられた。

副作用としては、エステル化された経口用セフェム剤共通のものとして、軟便、下痢、腹痛などの消化器症状が報告されているが、今回も 2 例に下痢が出現した。1 例は中止後軽快し、治療効果判定は著効であり、1 例は 1 時中止後再投与したが、その際には症状は出現せず、治療効果も著効で、臨床上一問題にはならなかった。臨床検査値異常で認められた好酸球数増加は、アレルギー性鼻炎があったことから、本剤との関連ははっきりとしたものではなかった。

以上の成績より、本剤は、経口用セフェム系抗生物質として、急性および慢性の呼吸器感染症に対し、とくに肺炎や慢性気道感染症の急性増悪に対する外来治療において、有効かつ安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法 (MIC2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30:

- 1515~1516, 1982
- 3) 中富昌夫：化学療法における Barrier の意義—氣道一。第29回日本化学療法学会総会シンポジウム，長崎，1981
- 4) 重野芳輝，他：Cefixime (CFIX) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-6)：441~458, 1985
- 5) 原耕平，山口恵三：呼吸器感染症の治療。CURRENT THERAPY 1：1535~1548, 1983

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC

YASU HARU MASUYAMA, YU HICHI INOUE, MIYAKO ISHIGURO, YASUMASA DOHTSU,
KYOKO YAMASHITA, MASAO NAGASAWA, YUKISHIGE MIYASAKI, HIRONOBU KOGA,
HIROKO NAKAZATO, NAOFUMI SUYAMA, KOHICHI WATANABE, TOSHI AKI HAYASHI,
SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

KAZUHIRO TATEDA, KAZUNORI TOMONO, CHIKAKO MOCHIDA and KAZUYUKI SUGAWARA

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

TOSHIRO ODA and MICHISUKE OHTA

Yamaguchi Central Hospital, Hofu

Basic and clinical studies on CS-807, a new oral cephem antibiotic, were carried out with the following results.

1) Antibacterial activity: The *in vitro* antibacterial activity of R-3763, a metabolized product of CS-807, was tested by the serial microbroth dilution method using the MIC 2000 system. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of R-3763 for 393 strains of clinical isolates were compared with those of cephalexin (CEX), cefadroxil (CDX), cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), and amoxicillin (AMPC).

R-3763 provided more potent antibacterial activity against *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. pyogenes*, *P. vulgaris* than the other drugs. It showed comparable antibacterial activity to that of AMPC against *S. pneumoniae*, and it to that of other cephem against other Gram-negative rods.

2) Serum and sputum levels: a pharmacokinetic study was carried out in three patients with chronic respiratory tract infection. Serum and sputum levels of CS-807 (R-3763) were measured by bioassay in the patients given 200mg of CS-807 orally. Peak serum concentrations ranged from 2.85~6.49 μ g/ml. Peak sputum concentrations were 0~0.18 μ g/ml.

3) Clinical evaluation and adverse effects: fifteen patients with respiratory infections were treated with 200mg~600mg daily of oral CS-807 for 5 to 14 days. The efficacy rate was 80.0% (excellent 3, good 9, fair 3). Two patients complained of diarrhea, but the symptom subsided after investigation. Two patients showed eosinophilia and neutrophilia which also subsided.

We conclude that CS-807 is a useful antibiotic in treating bacterial respiratory infections.