

## 慢性呼吸器感染症における CS-807の基礎的・臨床的研究

高橋 淳・松本慶蔵・宍戸春美・隆杉正和

永武 毅・宇都宮嘉明・秋山盛登司・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

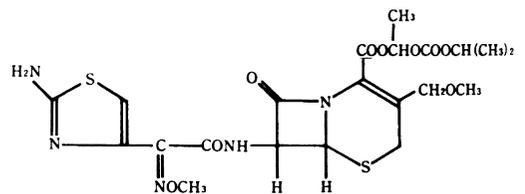
経口用新 cephem 系プロドラッグ剤である CS-807の基礎的・臨床的研究を、慢性気道感染症を中心にを行った。

呼吸器病原性の明確な呼吸器病原菌に対する本剤の抗菌力を、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値 (μg/ml) で示すと、*H. influenzae* (49株)では、0.1, 0.1, *S. pneumoniae* (35株)では、0.025, 0.05, *S. aureus* (10株)では、6.25, >100, *B. catarrhalis* (36株)では、0.78, 0.78, *K. pneumoniae* (16株)では、0.2, 0.39であった。

本剤の最高喀痰中濃度/最高血中濃度比は2.35%, 21.6%と他のβ-ラクタム剤とほぼ同等か、やや高い値であった。経気管支的病巣局所採痰による気管支分泌液内濃度は血中濃度比において28.0%とより高い値を示した。26症例の慢性気道感染症の患者に本剤を投与し、臨床効果を検討した結果、有効率は92.3%と優れ、細菌学的効果も、全体の菌消失率は90.3%と優れた成績であった。投与量別臨床効果では、1回200mg, 1日2回投与が最も優れていた。副作用は認められず、本剤は、従来の経口 cephem 剤では抗菌力の及ばなかった *H. influenzae* *B. catarrhalis*にも抗菌力を有しており、呼吸器感染症において、優れた臨床効果の期待できる薬剤と結論される。

現在まで注射用 cephem 剤は次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発され、臨床の場で応用されているが、経口用 cephem 剤は、慢性気道感染症の治療に多用されているにもかかわらず、その効果は満足すべきものではなかった。その理由は、起炎菌の第1位を占めて久しい *Haemophilus influenzae* に対する抗菌力が十分でなく<sup>1),2)</sup>、さらには近年急増し、最近では慢性気道感染症の起炎菌として定着している *Branhamella catarrhalis*<sup>1),3)</sup> に対してもほとんど臨床的抗菌力を有さないこと、またβ-lactamaseに安定でないという欠点を抱えているからである。これらの欠点を補うべく、cefixime (CFIX)<sup>4)</sup>、T-2588<sup>5)</sup>が最近開発されてきている。CS-807 (Fig. 1)もこれら2剤に近い構造式を有しており、7位側鎖にメトキシイミノ基とアミノチアゾール基を、3位にメトキシメチル基を有し、第3世代 cephem 類似の構造式を持つ新経口用 cephem 剤であり、主として腸管壁のエステラーゼにより加水分解され抗菌力を発揮する R-3763 (Fig. 2)となるプロドラッグである。今回私共は、当科慢性気道感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して、*in vitro* 抗菌力を検討し、また実際に慢性気

Fig. 1 Chemical structure of CS-807

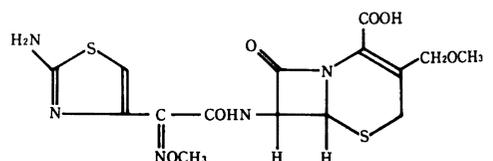


(RS)-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl (+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-methoxyimino)acetamido]-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Molecular formula C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

Molecular weight 557.59

Fig. 2 Chemical structure of R-3763



道感染症患者に投与し、血中、喀痰中、病巣局所気管支分泌物中濃度の測定を行い、慢性気道感染症における本剤の有用性を検討するとともに、本剤の慢性気道感染症における1回投与量、1日の投与回数に考察を加えたので報告する。

## I. 方 法

### 1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より $10^7$ /ml<sup>6)</sup>以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株を用いてCS-807の脱エステル体、活性代謝物であるR-3763のNa塩R-3746を用いて *in vitro* 抗菌力を検討した。菌株は *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 49株 (1985年1月～12月分離)、 *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 35株 (1985年1月～10月分離)、 *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 36株 (1984年8月～1985年9月分離)、 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 10株 (1985年8月～10月分離)、 *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 16株 (1984年9月～1985年9月分離)を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌液は、*H. influenzae* では、5%ウマ消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では、5%ウマ脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)、その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL)を用いて37°C、18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は、各々、同一の broth にて希釈し、 $10^6$  cfu/mlとした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツD型を用い、MIC測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には、5%ウマ消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には、5%ウマ脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)、その他の菌種では Mueller-Hinton agar (BBL)を使用した。

### 2. R-3763の体液内濃度測定法

R-3763の濃度測定は、*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とし、Nutrient agar (BBL)を検定培地とする cup 法にて、R-3746を用いて測定した。標準希釈系列の作製には、Monitrol I (DADE)および $\frac{1}{15}$  M リン酸緩衝液 (pH6.0)を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には、前者を用いた。なお、喀痰は、20%N-acetyl cysteine 溶液を喀痰量の $\frac{1}{5}$ 量加えて homogenize した後に検体として使用した。また、既知の濃度の本剤と薬剤を使用していない患者の喀痰と同様に処理し、同処理にて濃度低下のないことを確認した。

### 3. 臨床的有用性の検討

### 1) 対象症例

CS-807経口投与の対象とした症例は、慢性呼吸器感染症26症例 (慢性気管支炎18例、気管支拡張症7例、特発性間質性肺炎+呼吸器感染症1例) である。

### 2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対するCS-807の投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回100mg、1日2回、または3回投与、あるいは1回200mg、1日2回投与による臨床的検討も行った。

### 3) 効果判定基準

既報<sup>7)</sup>に基づき、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した。

### 4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等を実施し、副作用・臨床検査値異常の検討を行った。

## II. 成 績

### 1. 呼吸器病原菌に対する R-3763および他の経口抗菌剤の MIC 成績

R-3763と呼吸器感染症に使用される既存の代表的抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を検討した。MICを測定した抗菌剤は本剤、ampicillin (ABPC)、amoxicillin (AMPC) + clavuronic acid (CVA)、cefaclor (CCL)、minocycline (MINO)、ofloxacin (OFLX) の6薬剤である。

#### 1) *H. influenzae*

R-3763の MIC (Fig. 3) は $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、OFLX には、約2倍程度劣るものの、ABPCより約2倍優れた抗菌力を示した。また  $\beta$ -lactamase 産生 ampicillin 耐性菌3株に対しても本剤は、 $0.05$  または  $0.1 \mu\text{g/ml}$  と高い抗菌力を示した。しかし  $\beta$ -lactamase 非産生 ABPC 耐性菌1株に対する抗菌力は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  と ABPC (MIC:  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ) 同様耐性であった。

#### 2) *S. pneumoniae*

R-3763の MIC (Fig. 4) は $\leq 0.003 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPC とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

#### 3) *B. catarrhalis*

R-3763の MIC (Fig. 5) は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MINO と CCL の中間の抗菌力であった。

#### 4) *S. aureus*

R-3763の MIC (Fig. 6) は $3.13 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CCL とほぼ同等であった。Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては抗菌力を有さず、

Fig.3 MICs of R-3763 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *H.influenzae* 49 strains  
Inoculum size, 10<sup>6</sup> cfu/ml

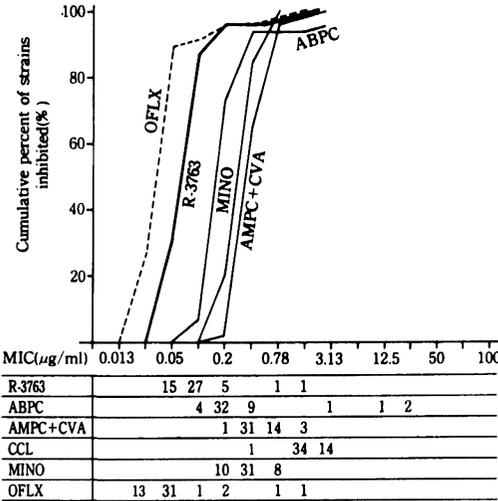


Fig.5 MICs of R-3763 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *B.catarialis* 36 strains  
Inoculum size, 10<sup>6</sup>cfu/ml

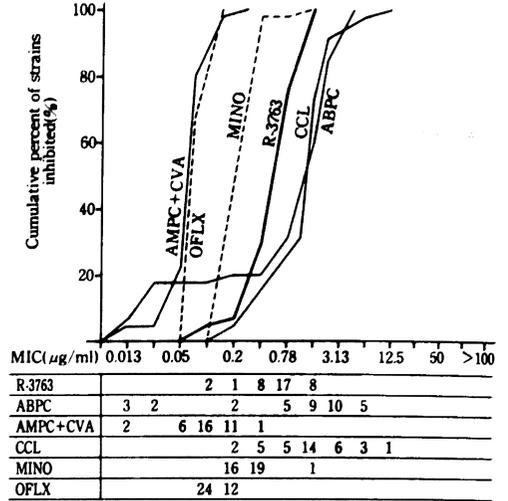


Fig.4 MICs of R-3763 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *S.pneumoniae* 35 strains  
Inoculum size, 10<sup>6</sup>cfu/ml

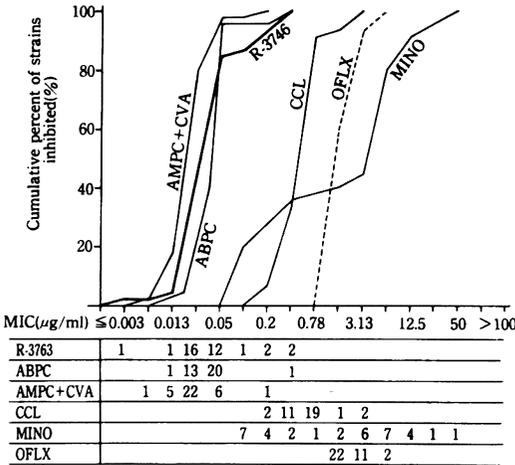
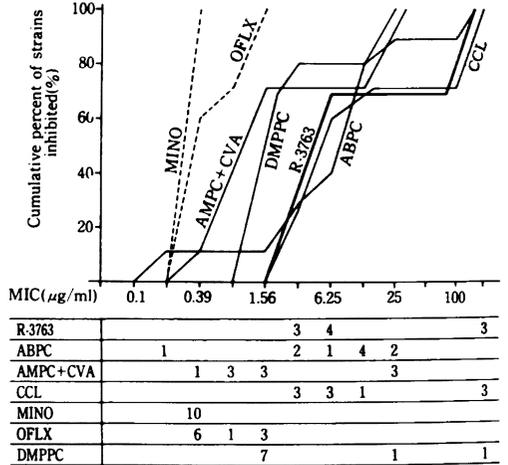


Fig.6 MICs of R-3763 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *S.aureus* 10 strains  
Inoculum size, 10<sup>6</sup>cfu/ml



また CCL 耐性菌に対しても同様に抗菌力を示さなかった。

5) *K. pneumoniae*

R-3763の MIC (Fig. 7)は0.2μg/mlにピークを有し, CCLより約4倍優れていたが, >100μg/mlの高度耐性菌が存在した。

2. 慢性呼吸器感染症患者における喀痰中濃度, 血中濃度の測定成績

本剤を投与した4症例で血中濃度を, 6症例で喀痰中濃度を, 1症例で経気管支的病巣局所気管支分泌物中濃度を測定した。

1) 血中濃度

本剤投与後の, 血中濃度を Fig. 8 に示す。本剤はすべて朝食後である。実線で示す3例はいずれも200mg投与であり, 最高値はそれぞれ, 3.7μg/ml (症例No14), 3.4μg/ml (症例No16), 3.4μg/ml (症例No\*\*)で

Fig.7 MICs of R-3763 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* 16 strains  
Inoculum size, 10<sup>8</sup>cfu/ml

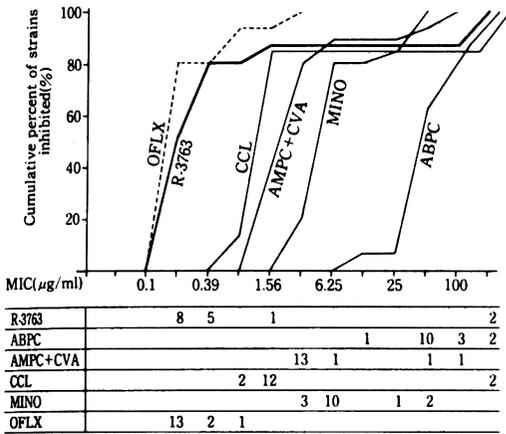


Fig.10 Concentrations of R-3763 in bronchial secreta Case no. 16 chronic bronchitis

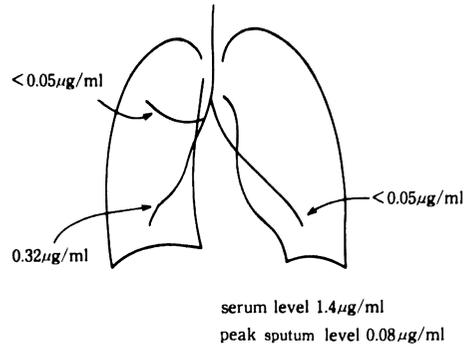


Fig.8 Serum levels of R-3763 in 4 patients after doses of 200mg and 100mg of CS-807 orally administered

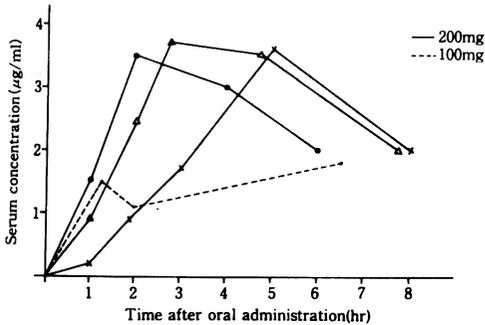
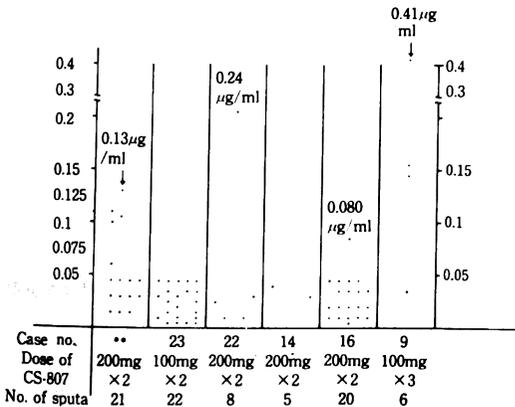


Fig.9 Sputum concentrations of R-3746 during oral administration of CS-807 in 6 patients



あった。このうち、2症例では、投与8時間後でも2 μg/mlの血中濃度を有していた。破線は、1回100mg投与(症例No.9)のものである。この症例は、1日3回投与中の値であり測定中に、食事、再投与の影響を受けているが、最高値は少なくとも1.9 μg/ml以上である。

2) 喀痰中濃度

1回200mg, 1日2回投与での喀痰中濃度を4症例(症例No.14, 16, 22, \*\*), 1回100mg, 1日2回投与(症例No.23), 3回投与症例(症例No.9)における喀痰中濃度をそれぞれ1症例で測定した。その測定成績をFig.9に示す。6症例のうち2症例では測定限界(0.05 μg/ml)以下であったが、他の4症例における最高喀痰中濃度は、それぞれ、0.41(症例No.9), 0.08(症例No.16), 0.24(症例No.22), 0.13(症例No.\*\*\*) μg/mlであり、うち2例における喀痰中移行率(最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比)は、21.6%(症例No.9:血中濃度1.9 μg/mlとして算出), 2.35%(症例No.16)であった。なお症例No.\*\*\*)は、chronic bronchitisの急性増悪と考えると本剤を投与したものの、感染症状が不明確のために本剤投与症例として採用しなかった例であり、血中、喀痰中濃度は判明しているものの、参考値にとどめ、喀痰中移行率は算出しなかった。また症例No.9は基礎疾患に多発性骨髄腫, myeloma kidneyを有し、creatinine clearance 46.7ml/minと低下している症例である。

3) 局所気管支分泌物中濃度

症例No.16, 慢性気管支炎患者における局所気管支分泌物中濃度をFig.10に示す。局所痰を採取した3検体のうち、2検体では測定限界以下(0.05 μg/ml)であったが、1検体で0.32 μg/mlの局所気管支分泌物中濃度を得た。なお同時採血による血中濃度は、1.14 μg/ml、本患者における最高喀痰中濃度(Fig.9)は0.08 μg/ml

mlである。従って本患者における局所気管支分泌物中移行率は28.0%、前述の喀痰中移行率は2.35%となる。この喀痰中移行率、並びに局所気管支分泌物中移行率は、他のβ-ラクタム剤と較べて同等かやや高い値である<sup>8)</sup>。

### 3. 慢性呼吸器感染症における臨床的有用性

臨床的有用性の検討のためCS-807を投与した26症例の概要をTable 1に、臨床検査成績をTable 2に示す。

#### 1) 投与量、投与日数

26症例のうち1回100mg、1日2回投与が5症例、1日3回投与が9症例、1回200mg、1日2回投与が12症例であった。この内には、封筒法にて投与量を決定した3症例(症例No.10, 13, 23)も含まれている。投与日数は、1例のみが14日間、他の症例はすべて6~8日であり、また総投与量は1.4~4.2gであった。

#### 2) 臨床効果の検討

##### ① 起炎菌および細菌学的効果

起炎菌不明の1症例を除き、喀痰定量培養法により起炎菌の推定された25症例、31株の菌種別細菌学的効果をTable 3に示す。起炎菌として、*H. influenzae* 17株、*S. pneumoniae* 5株、*B. catarrhalis* 5株、*S. aureus* 2株、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* それぞれ1株であり、このうち、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa* 各1株ずつが細菌学的に無効であったが、全体では90.3%の菌消失率を示した。また、*B. catarrhalis* 1株、*P. aeruginosa* 1株、*P. putida* 1株が交代菌として出現した。

*B. catarrhalis* においては、細菌学的無効症例、菌交代症例ともに、本剤1回100mg投与例であり、一方1回200mg投与4症例ではすべて消失していることが注目される。

##### ② 臨床的効果

CS-807の効果判定は、26症例中、著効4例、有効20例、無効2例で著効と有効を含めた有効率は92.3%の優れた成績であった。無効症例は、起炎菌が*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*であった各1例である。1回投与量、1日投与回数別臨床効果をTable 4に示す。1回200mg、1日2回投与では12症例中3例が著効、9例が有効、無効なしと最も優れた成績を示した。

#### 3) 副作用の検討

全26症例に副作用と考えられる症状は認められなかった。症例9でGOT、GPT、ALP、LDH、LAP、γ-GTPの上昇並びに、電解質の異常が認められたが、この症例は基礎疾患に多発性骨髄腫を有し本剤投与前日までvincristineが投与されており、そのための肝機能

異常とSIADHによる電解質異常と考えられた。その他の症例には、本剤投与によると考えられる臨床検査値異常は認められなかった。

#### 4) 代表的症例の検討

##### ① *H. influenzae* 感染症 (Fig.11)

症例10 Chronic bronchitis, 31歳, 女性

3年前より、*H. influenzae*を中心に月に1度の急性増悪を起こしていた。1986年2月23日、39.6°Cの発熱、胸痛、咳嗽、膿性喀痰の増悪とともに、喀痰より*H. influenzae*  $1 \times 10^6$ /mlを検出したため本剤1回200mg 1日2回投与にて化学療法を開始した。本剤投与後3日以内に平熱となり、胸痛の消失、膿性喀痰の著減、起炎菌の消失を認め著効と判定した。本剤投与翌日には起炎菌は喀痰中より消失していた。本剤の起炎菌*H. influenzae*に対するMICは0.05μg/mlと優れた抗菌力を示した。

##### ② *S. pneumoniae* 感染症 (Fig.12)

症例22 I.I.P.+infection, 82歳, 男性

近医より特発性間質性肺炎の診断を基にプレドニゾン20mgの投与を受け、当科に入院した。入院時38.6°Cの発熱、咳嗽、膿性痰、呼吸困難を認めた。喀痰塗抹染色標本により*S. pneumoniae* 感染症が疑われたため、本剤の1回200mg 1日2回投与を開始した。投与開始翌日には速やかな解熱を認め、臨床症状の改善も速やかであったため著効と判定した。投与前の喀痰より、*S. pneumoniae*  $1 \times 10^7$ /mlを検出し起炎菌と判定した。本患者における喀痰中濃度は、最高0.24μg/mlと、本剤の起炎菌である*S. pneumoniae*に対するMIC値である0.025μg/mlを大きく凌駕していた。

##### ③ *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の複数菌感染症 (Fig.13)

症例5 Bronchiectasis, 66歳, 男性

昭和57年より、気管支拡張症で外来治療中の患者である。*H. influenzae*、*S. pneumoniae*を起炎菌とする急性増悪に対し、本剤を1回100mg 1日3回にて治療を開始した。起炎菌は両者とも消失し、臨床症状の改善、炎症反応の改善を認め、有効と判定した。本剤投与終了時の喀痰培養にて、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*を検出したが、臨床症状、炎症反応の悪化はなく、菌交代現象と考えられた。起炎菌*H. influenzae*、*S. pneumoniae*に対する本剤のMICはともに0.05μg/ml、交代菌に対するそれは、*B. catarrhalis* 0.78 μg/ml、*P. aeruginosa* >100μg/mlであった。

#### 5) 無効症例の検討

##### ① *B. catarrhalis* 感染症 (Fig.14)

Table 1 Results in the treatment with CS-807 in respiratory tract infection (1)

Case no.	Name, Age (Y), Sex, B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism		MICs( $\mu\text{g/ml}$ : at $10^6$ cfu/ml)		CS-807 per os			Clinical effect	Side-effect
						R-3763	AMPC	Daily dose	Duration	Total dose		
1	Y.S., 56, F., 63.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$6 \times 10^8$	0.05	0.39	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
2	C.N., 78, F., 47.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	$4 \times 10^7$ $1 \times 10^5$			100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
3	H.K., 72, F., 62.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>P. putida</i>	$5 \times 10^8$ $2 \times 10^6$ $4 \times 10^7$			100 mg $\times$ 3	14 days	4.2 g	Good	None
4	H.O., 74, F., 60.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^6$ $1 \times 10^7$			100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
5	M.O., 66, M., 47.0	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>B. catarrhalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$1 \times 10^8$ $1 \times 10^8$ $1 \times 10^9$ $7 \times 10^8$	0.05 0.05 0.78 >100	0.78 0.05 6.25 >100	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
6	Y.Y., 63, M., 56.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	$5 \times 10^7$ $1 \times 10^8$	0.025	0.05	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
7	J.I., 80, M., 50.0	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	$4 \times 10^7$ $3 \times 10^7$	>100 >100	>100 >100	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Poor	None
8	O.T., 60, M., 39	Chronic bronchitis	C.P.E.	Normal flora ↓ Normal flora				100 mg $\times$ 2	7 days	1.4 g	Good	None
9	M.M., 63, M., 65.0	Chronic bronchitis	Multiple myeloma	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^7$	0.025	0.2	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Good	None
10	K.S., 31, F., 49.2	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8$	0.05	0.39	200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Excellent	None
11	K.O., 50, F., 49.5	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^5$			200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
12	T.N., 74, M., 62.0	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^6$			200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Excellent	None

Table 1 Results of the treatment with CS-807 in respiratory tract infection (2)

Case no.	Name, Age (Y), Sex, B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism		MICs ( $\mu\text{g/ml}$ : at $10^6$ cfu/ml)		CS-807 per os			Clinical effect	Side-effect
						R-3763	AMPC	Daily dose	Duration	Total dose		
13	Y.Y., 66, M., 67.0	Chronic bronchitis	None	<i>H.influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^7$	0.1	1.56	100 mg $\times$ 2	7 days	1.4 g	Good	None
14	Y.A., 56, M., 53.0	Bronchiectasis	Chronic bronchitis	<i>H.influenzae</i> ↓ (-)	$5 \times 10^7$			200 mg $\times$ 2	8 days	3.2 g	Good	None
15	H.Y., 66, M., 56.0	Chronic bronchitis	None	<i>S.pneumoniae</i> ↓ (-)	$3 \times 10^6$			100 mg $\times$ 2	7 days	1.4 g	Good	None
16	T.N., 55, M., 52.3	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	<i>S.aureus</i> ↓ (-)	$3 \times 10^7$			200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
17	M.O., 66, M., 47.0	Bronchiectasis	None	<i>H.influenzae</i> <i>B.catarrhalis</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8$ $5 \times 10^5$	0.1	0.78	200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
18	K.I., 36, F., 48.0	Bronchiectasis	None	<i>H.influenzae</i> ↓ (-)	$4 \times 10^7$	0.05	0.39	100 mg $\times$ 3	7 days	2.1 g	Excellent	None
19	K.I., 36, F., 48.0	Bronchiectasis	None	<i>H.influenzae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8$			100 mg $\times$ 2	7 days	1.4 g	Good	None
20	K.I., 36, F., 62.0	Bronchiectasis	None	<i>H.influenzae</i> ↓ (-)	$6 \times 10^7$	0.05	0.39	200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
21	K.T., 53, M., 53.0	Bronchiectasis	None	<i>H.influenzae</i> ↓ <i>H.influenzae</i>	$8 \times 10^7$ $9 \times 10^7$			200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
22	K.M., 82, M., 62.0	I.I.P. + infection	None	<i>S.pneumoniae</i> ↓ (-)	$1 \times 10^7$	0.025	0.025	200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Excellent	None
23	W.H., 88, F., 39.0	Chronic bronchitis	None	<i>B.catarrhalis</i> ↓ <i>B.catarrhalis</i>	$1 \times 10^8$ $4 \times 10^7$	0.78		100 mg $\times$ 2	7 days	1.4 g	Poor	None
24	S.F., 75, M., 56.0	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>B.catarrhalis</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8$			200 mg $\times$ 2	7 days	2.8 g	Good	None
25	M.T., 67, M., 48.0	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>B.catarrhalis</i> ↓ (-)	$5 \times 10^8$			200 mg $\times$ 2	6 days	2.4 g	Good	None
26	I.M., 78, M., 45.0	Chronic bronchitis	CPE	<i>B.catarrhalis</i> ↓ (-)	$1 \times 10^8$	0.025	0.025	200 mg $\times$ 2	7 days	2.4 g	Good	None

Table 2 Laboratory findings before and after the treatment with CS-807 (1)

Case No.	Before	After	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	LDH (U)	γ-GTP (U)	LAP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)
1	Before		430	12.9	39.6	5300	4	37.3	45	46	172	355	31	120	25	1.0	141	4.0	105	+	48
	After		430	12.9	39.7	5600	4	39.4	21	28	162	352	30	116	26	1.0	139	4.4	104	-	40
2	Before		430	11.7	33.6	5900	5	26.0	20	15	7.3	198	19	51	13.2	0.9				3+	89
	After		418	11.3	32.5	4500	3	26.0	23	19	7.4	262	19	57	14.4	1.0				-	42
3	Before		393	13.1	35.6	5000	0	17.5	25	20	6.3				18.5	1.0	140	4.3	99	-	26
	After		450	14.5	39.3	5700	4	20.2	30	24	6.2				16.7	1.1	139	4.2	100	+	24
4	Before		538	14.6	44.9	9500	11	27.2	14	5	186	362	17	90	14	0.9	144	4.2	105	+	36
	After		525	14.9	44.2	9000	5	28.0	17	6	177	371	16	94	11	1.0	144	4.3	101	+	11
5	Before		368	11.2	33.6	7400	0	24.5	12	7	169	252	9	59	15	1.0	142	4.4	109	2+	61
	After		396	11.7	35.8	5200	2	26.0	18	8	163	271	10	64	14	1.1	146	4.4	108	-	24
6	Before		440	13.1	39.5	6900	6	19.6	11	6	206	249	12	59	14	0.9	142	4.0	105	3+	
	After		427	12.5	37.9	5800	3	19.9	15	9	191	263	14	55	16	1.0	144	4.3	110	-	12
7	Before		401	11.9	36.3	4400	7	22.0	22	12	333	457	12	71	24	1.0	140	4.1	104	+	46
	After		391	11.8	35.3	4100	6	24.2	33	16	299	479	9	65	15	1.1	142	3.8	102	+	42
8	Before		432	13.7	40.3	4200	1	19.9	17	11	140	299	28	89	12	1.1	137	4.8	102	-	6
	After		444	13.8	41.8	4300	2	21.7	24	14	143	337	28	95	12	1.0	143	4.9	103	-	11
9	Before		237	8.0	23.9	4000	4	24.7	105	91	145	722	40	69	13	1.4	139	3.0	104	3+	131
	After		231	7.9	23.3	4000	3	31.7	142	211	148	953	93	88	18	1.1	116	4.0	88	2+	151
10	Before		432	11.6	33.9	16800	0	30.3	21	22	180	352	13	65	10	0.9	144	4.4	109	6+	38
	After		386	10.4	30.9	7800	3	28.0	17	9	204	384	17	67	13	0.9	141	4.9	105	-	12
11	Before		392	12.9	35.3	6800	0	16.9	25	16	6.0	281	13	36	20.6	1.3				+	15
	After		425	12.9	37.7	3700	6	24.3	23	17	6.0	260	17	34	14.4	1.3				2+	35
12	Before		377	12.5	36.3	3500	1	20.7	26	18	6.8	271	17	60	18.7	1.3	142	4.5	106	-	17
	After		370	12.6	35.7	4600	2	18.5	24	17	6.1	262	21	54	20.5	1.2	144	4.2	104	+	10
13	Before		459	14.5	43.0	6700	7	23.9	24	25	134	266	29	78	19	1.3	146	4.4	109	-	39
	After		468	14.5	43.5	6400	6	25.1	32	36	145	278	33	84	22	1.4				-	10

Table 2 Laboratory findings before and after the treatment with CS-807 (2)

Case No.	Before	After	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eo. (%)	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U)	LAP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)
14	Before	386	13.6	37.3	17.7	6900	1	24.8	23	17	4.7*	205	11	55	20.0	1.1	140	4.3	98	-	16
	After	393	13.6	38.5	24.8	5000	2	30	22	4.6*	211	15	64	22.6	1.0	142	4.5	102	-	10	
15	Before	454	13.7	38.1	23.6	6800	2	19.4	18	15	7.6*	197	13	62	15.6	1.2	142	4.2	102	-	10
	After	439	13.9	37.6	19.4	5000	3	20	18	7.3*	205	14	60	16.6	1.2	141	5.1	105	-	8	
16	Before	421	13.6	39.0	11.6	4600	4	13.0	41	37	9.0*	219	29	75	19.5	1.2	141	4.6	105	+	10
	After	426	13.6	37.9	13.0	4100	4	36	33	8.6*	166	24	66	19.8	1.0	142	4.5	100	-	5	
17	Before	365	11.2	33.2	21.5	8200	2	19.1	15	9	199	281	12	64	13	1.1	141	4.5	106	2+	65
	After	375	11.7	34.6	23.6	8700	3	11	18	10	196	322	9	61	16	1.1	140	4.1	103	3+	39
18	Before	410	12.6	37.1	15.9	7000	0	23.6	9	5	120	292	7	62	8	0.8	142	3.7	106	2+	38
	After	424	12.5	37.9	23.6	4100	5	11	6	111	289	10	60	60	11	0.7	139	4.4	106	-	37
19	Before	410	12.0	36.8	23.5	7700	1	22.8	11	6	111	289	10	60	11	0.7	139	4.4	106	-	37
	After	415	12.2	37.0	22.8	5200	2	11	8	123	292	10	60	60	9	0.7	141	4.1	108	-	38
20	Before	421	12.3	37.5	22.1	7100	1	22.3	11	8	123	292	9	60	10	0.7	141	4.1	108	+	53
	After	409	11.8	36.4	23.3	3500	3	9	5	117	310	8	62	9	9	0.7	140	4.3	108	-	54
21	Before	469	14.7	42.0	23.3	8800	1	23.3	29	22	7.1*	377	10	63	15.9	1.1	142	3.9	101	2+	16
	After	438	13.7	39.4	23.3	5700	2	32	23	23	7.1*	346	12	58	16.2	1.2	144	3.8	101	-	4
22	Before	544	17.3	51.0	14.4	11600	0	25.6	18	24	179	336	73	80	28	1.4	141	4.2	101	5+	50
	After	529	16.5	49.7	25.6	9600	2	20	38	220	378	88	88	93	29	1.3	143	4.6	106	2+	20
23	Before	449	15.1	42.0	19.8	7300	2	21.3	12	5	5.9*	479	17.6	129	8.6	0.8	149	3.1	106	+	22
	After	418	14.8	39.0	21.3	13500	0	11	3	3	5.1*	399	15.0	130	10.6	0.8	147	3.1	100	6+	27
24	Before	445	14.6	46.5	24.3	5900	7	21	20	28	7.9*	230			13.8	0.8	142	4.2	107	$\pm$	6
	After	481	14.4	45.5	28.3	7000	4	21	32	32	8.4*	257			11.8	0.8	141	4.5	103	-	6
25	Before	434	13.9	41.1	18.9	6400	2	17.3	23	15	7.5*	267	15		17.7	1.1	142	4.5	104	+	19
	After	416	12.6	40.1	17.3	5400	6	29	28	28	7.3*	277	16		22.3	1.0	138	4.5	104	$\pm$	20
26	Before	495	15.1	44.3	26.7	4100	4	31	20	13	4.1*	184	9	125	10.5	0.9	138	4.8	101	-	5
	After	480	14.9	43.5	23.5	4100	2	15	31	15	4.5*	230	13	129	9.7	1.0	139	4.6	101	-	5

\* : (K.A.)

Table 3 Bacteriological results of the treatment with CS-807

Causative organism	No. of isolation	Bacteriological effect		
		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>H. influenzae</i>	17	16		1
<i>S. pneumoniae</i>	5	5		
<i>B. catarrhalis</i>	5	4		1
<i>S. aureus</i>	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1			1
Total	31	28		3

Superinfected: *B. catarrhalis* 1  
*P. aeruginosa* 1  
*P. putida* 1

Table 4 Clinical effect of the treatment with CS-807

Dose	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
100 mg×2	5		4		1
100 mg×3	9	1	7		1
200 mg×2	12	3	9		
Total	26	4	20		2

症例23 Chronic bronchitis, 88歳, 女性

昭和55年より, 上記疾患にて頻回に感染を繰り返しており, その都度, 化学療法を受けていた。昭和61年3月上旬より, 咳嗽, 膿性痰の増量が認められ, 喀痰中より *B. catarrhalis* が  $1 \times 10^9$ /ml 検出され, *B. catarrhalis* による急性増悪として本剤による化学療法を開始した。投与量は, 封筒法により1回100mg, 1日2回投与とした。しかし, 臨床症状は軽快せず, 投与6日目には咳嗽, 膿性痰の悪化, 発熱も見られ, 無効と判定した。炎症反応も CRP  $\rightarrow$  6+, WBC 7300  $\rightarrow$  13500と悪化していた。本剤の起炎菌に対する MIC は  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , 喀痰中濃度は (Fig. 9)  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下であり, 喀痰中濃度が MIC に到達せず無効であったと推定される。なおこの症例はその後 cefbuperazone に変更し有効であった。

② *P. aeruginosa* 感染症

症例7 Chronic bronchitis, 80歳, 男性

昭和56年より, 慢性気管支炎にて外来治療中の患者である。時に *H. influenzae* を主体とした急性増悪を

Fig.11 *H. influenzae* infection in chronic bronchitis(K.S.,31y.o.,M)

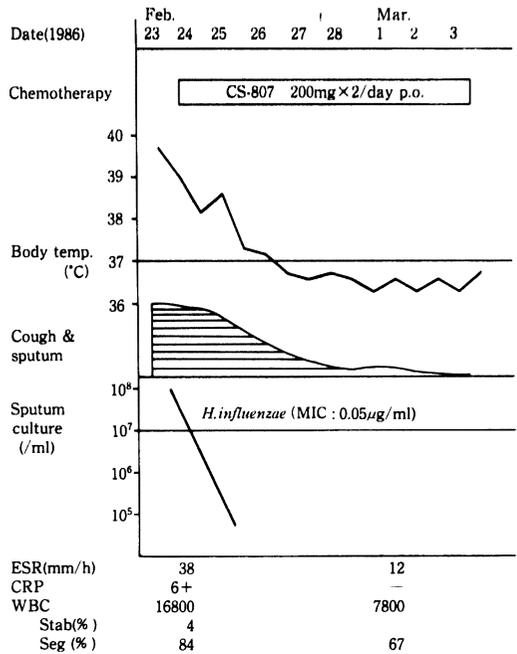
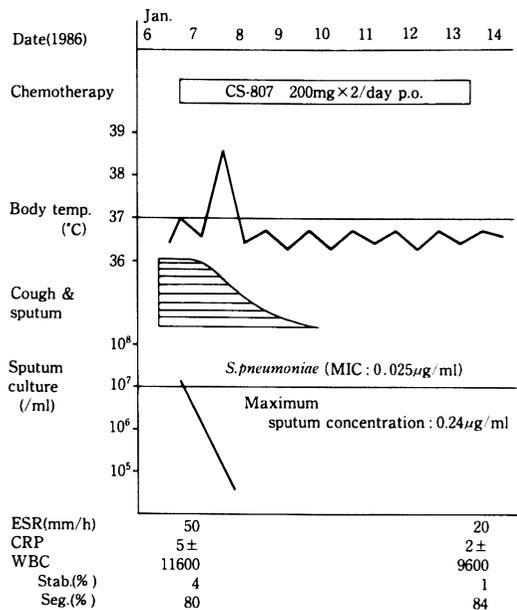


Fig.12 *S. pneumoniae* infection in idiopathic interstitial pneumonia + infection (K.M.,82y.o.,M.)



起こしていたが, 今回も急性増悪を起こしたために本剤を1回100mg 1日3回投与した。しかし, 臨床症状, 炎症反応とも改善せず無効と判定した。起炎菌は *P. aeruginosa* であり, 本菌は MIC >  $100 \mu\text{g/ml}$  と高度耐性

を示した。この症例はこの後 OFLX に変更し有効であった。

Fig.13 *H.influenzae* + *S.pneumoniae* infection in bronchiectasis (M.O.,66y.o.,M.)

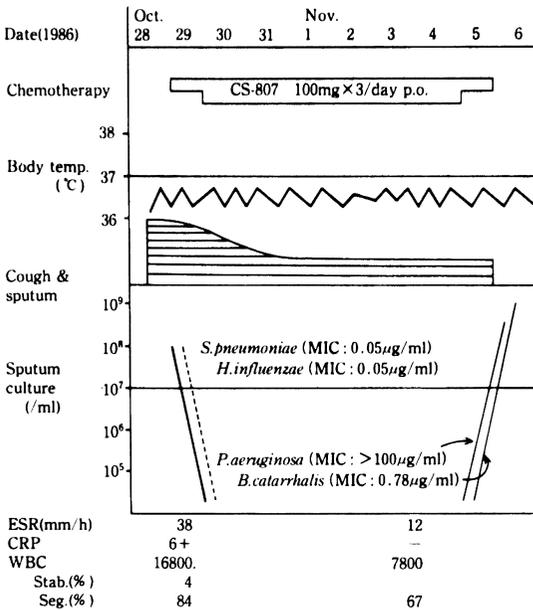
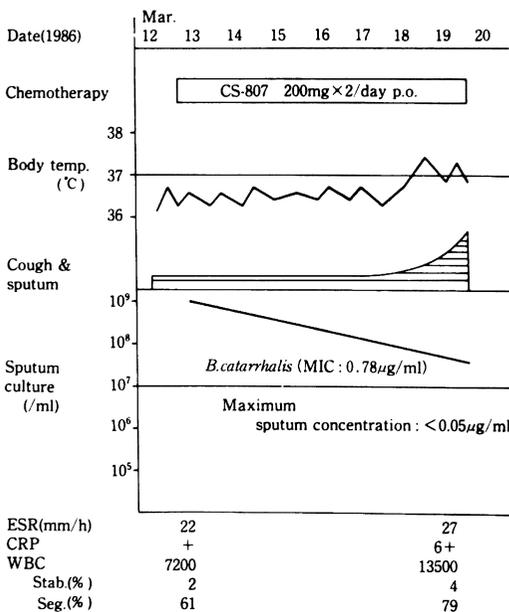


Fig.14 *B.catarrhalis* infection in chronic bronchitis (Y.H.,88y.o.,F)



### III. 考 察

CS-807は、第3世代 cephem 剤類の側鎖を有する経口新 cephem 剤であり、体内で加水分解されて抗菌活性を有する R-3763 となるプロドラッグである。従来の経口 cephem 剤は、慢性気道感染症に対する適応という面で、その起炎菌から考えて決して十分な効果を期待できるものではなかった。現在の慢性気道感染症の起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, とくに前3者が中心<sup>9)</sup>であり、既存の経口 cephem は、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対し臨床効果が限られているからである。本研究ではこれらの菌種に対して優れた抗菌力を有する CS-807 が、臨床の場ではいかなる効果を発揮するか、また血中濃度、喀痰中濃度、局所気管支分泌物中濃度から考えて本剤の1回量、1日量をいかに設定するかを検討することになった。

教室保存の呼吸器病原性明確な呼吸器病原菌に対する本剤の *in vitro* 抗菌力は、*H. influenzae* に対しては、OFLX と AMPC の中間の、*S. pneumoniae* に対しては、ABPC と同等の経口剤として優れた抗菌力を示した。現在 *H. influenzae* は  $\beta$ -lactamase 産生菌が 10~20% 存在する<sup>10)</sup> がこれらの菌に対しても本剤は  $\beta$ -lactamase に左右されない優れた抗菌力を有していること、また *S. pneumoniae* においても耐性株が存在しないことより、この2菌の感染症においては確かな臨床効果が得られると考えられる。

MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値で示すと *H. influenzae* で 0.1, 0.1  $\mu$ g/ml, *S. pneumoniae* で 0.025, 0.05  $\mu$ g/ml であり、実際に本剤を投与した患者由来の菌株においても、MIC を測定し得た範囲において *H. influenzae* では 0.025~0.1  $\mu$ g/ml, *S. pneumoniae* で 0.025  $\mu$ g/ml と極めて優れた抗菌力を示しており、今回の臨床的検討でも臨床的無効例が無く、*in vitro* 抗菌力がそのまま臨床効果に反映されているといつてよいと思われる。しかし、慢性気道感染症における *H. influenzae* 繰り返し感染例 (症例 18, 19, 20) に投与した結果では、1回ごとの急性増悪の治療に対しては有効であるものの、投与終了後には *H. influenzae* 感染を繰り返しており、繰り返し感染阻止効果は認められなかった。本剤は、この点では通常の  $\beta$ -ラクタム剤と同様の性格を有しており、繰り返し感染阻止には、macrolide 系, tetracycline 系抗生剤, 新 quinolone 系抗菌剤の併用療法が必要と思われる。<sup>2)</sup>

喀痰中濃度は3人の患者において200mg投与で、それぞれ最高値0.08  $\mu$ g/ml, 0.13  $\mu$ g/ml, 0.24  $\mu$ g/ml, 100

mg投与で0.41 $\mu$ g/mlの値を得た。局所気管支分泌物中濃度は、0.32 $\mu$ g/ml、同一患者における最高喀痰中濃度は0.08 $\mu$ g/ml、この患者で得られた局所気管支分泌物中濃度/最高喀痰中濃度比は4である。この点からみて、慢性気道感染症において、1回200mg、1日2回投与で有効性を期待し得る本剤の起炎菌に対するMICはおよそ0.78 $\mu$ g/ml以下と考えられる。

本剤の *B. catarrhalis* における、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値は0.78 $\mu$ g/ml、0.78 $\mu$ g/ml、*S. aureus* では、6.25 $\mu$ g/ml、>100 $\mu$ g/ml、*K. pneumoniae* では0.2 $\mu$ g/ml、0.39 $\mu$ g/mlであった。病巣局所気管支分泌物中濃度と喀痰中濃度から考えて、*B. catarrhalis* はボーダーラインにあり、この点で注意を要する菌種である。実際に、本菌に対して無効であった例でのMIC値は0.78 $\mu$ g/ml、治療中に交代菌として出現した本菌のMIC値も0.78 $\mu$ g/mlであった。この2症例とも、1回投与量が100mgの症例であり、1回投与量を200mgとした本菌感染症では、すべて細菌学的にも、臨床的にも有効例であったことは、前述の本剤の有効性を期待し得る起炎菌に対するMICのレベルを示唆するものである。さらには、全体を通した投与量別臨床効果でも、1回200mg1日2回投与が最も優れた成績を示しており、かつ副作用も認められなかったことより、本剤の慢性気道感染症に対する投与量としては1回200mg、1日投与回数は2回が適当と考えられる。本剤は、現在の慢性気道感染症の主要起炎菌のうち、*P. aeruginosa* には抗菌力を示さず、*S. aureus* に対してもCCLと同等であり、CCL耐性菌、MRSA<sup>11)</sup>に対しては抗菌力を示さないことから、*P. aeruginosa* に関しては全く、*S. aureus* に対しても限られた有効性しか期待できないものの、*K. pneumoniae* においてはその有効性が期待される。また、3大主要菌種のうち *H. influenzae*、*S. pneumoniae* に関しては、ほぼ確実な臨床効果が期待でき、*B. catarrhalis* に関してもその有効性が期待し得るバランスのとれた経口cephem剤であると結論される。

## 文 献

- 1) 穴戸春美, 永武 毅, 力富直人, 吉田俊昭, 松本慶蔵, 他: 経口抗生物質, その適応と中止時期—慢性呼吸器感染症—. 化学療法の領域 2 : 1215-1228, 1986
- 2) 高橋 淳, 松本慶蔵, 穴戸春美, 渡辺貴和雄: *Haemophilus influenzae* 繰り返し感染に対するMacrolide系, Tetracycline系抗生剤, 新Quinolone系抗菌剤の繰り返し感染阻止効果. *Chemotherapy* 34 : 1265-1271, 1986
- 3) 宇塚良夫, 永武 毅: プランハメラ. *Today's therapy* 9 : 26-32, 1985
- 4) 山本眞志, 吉田俊昭, 大石和徳, 井出政利, 松本慶蔵: 新経口セファロsporin剤Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-6) : 459-469, 1985
- 5) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 土橋賢治, 松本慶蔵: T-2588に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 34 (S-2) : 535-545, 1986
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法 $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討). *メディアサークル* 29 : 181-199, 1984
- 7) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34 : 316-330, 1986
- 8) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義— $\beta$ -ラクタム剤について—. *Chemotherapy* 34 : 250-261, 1986
- 9) 松本慶蔵: 最近の呼吸器感染症の起炎菌と治療. *Annual Review 呼吸器* 1986 : 157-166, 1986
- 10) 松本慶蔵, 他: 本邦におけるAmpicillin耐性インフルエンザ菌感染症の現況. *Chemotherapy* 33 : 674-681, 1985
- 11) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31 : 835-841, 1983

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CS-807, A NEW ORAL CEPHEM

ATSUSHI TAKAHASHI, KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO,  
MASAKAZU TAKASUGI, TSUYOSHI NAGATAKE, YOSHIAKI UTSUNOMIYA,  
MORITOSHI AKIYAMA and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

CS-807 is a prodrug of R-3763 which has a similar chemical structure to the cephem of the third generation. Laboratory and clinical studies were performed on R-3763 and CS-807 in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. The antibacterial activity of R-3763 against respiratory pathogenic bacteria was superior to the other oral cepheims, i. e., the MIC<sub>50</sub> (the minimum concentration at which 50% of isolate were inhibited) of R-3763 at 10<sup>8</sup> cfu/ml was 0.1 μg/ml against *Haemophilus influenzae* 0.025 μg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.78 μg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 6.25 μg/ml against *Staphylococcus aureus*, 0.2 μg/ml against *Klebsiella pneumoniae*.

The maximal sputum levels ranged 0.080 μg/ml to 0.41 μg/ml in 6 patients with chronic respiratory tract infections and the ratios of maximal sputum levels to peak serum level were 2.35% and 21.6% in 2 patients out of these 6 patients during the oral administrations of CS-807.

Twenty six patients with chronic respiratory infections were subjected to clinical evaluation of CS-807, which was administered orally 200mg, 300mg or 400mg daily for 6 to 14 days. Causative organisms were *H. influenzae* (17), *S. pneumoniae* (5), *B. catarrhalis* (5), and others. The clinical therapeutic efficacy was 92.3%.

From these results, it was concluded that CS-807 was one of the effective and useful orally administered antibiotic for the treatment of chronic respiratory tract infections.