

新セフェム系抗生物質 CS-807の抗菌力ならびに 呼吸器感染症における臨床応用

那須 勝・山崎 透・山崎仁志・黒田芳信

後藤陽一郎・重野秀明・後藤 純・田代隆良

大分医科大学第2内科

宮子 博・広岡昌子・菅原弘一・伊東盛夫

大分医科大学附属病院・検査部

新しく開発されたセフェム系抗生物質 CS-807について、臨床分離菌に対する抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離された562株（グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，嫌気性菌を含む10菌属，14菌種）について本剤の活性体（R-3763）の最小発育阻止濃度を測定し，cefaclor（CCL），cefixime（CFIX）のそれと比較した。R-3763は *Staphylococcus aureus* に対してはCCLとほぼ同等，*Escherichia coli* を初めとする腸内細菌にはCFIXに次ぐ強い抗菌活性を示し，*Pseudomonas aeruginosa* には抗菌活性は弱かった。*Bacteroides fragilis* にはほとんどの株がMIC \geq 25 μ g/mlに分布した。

2) 臨床成績

呼吸器感染症6例（気管支肺炎1，気管支拡張症の感染合併2，慢性気管支炎3）を対象とし，本剤を1日量200mg，分2，5～10日間投与した。有効2例，やや有効4例の成績であった。副作用として，1例に軽い上腹部痛の訴えがあったが，投与継続可能であり，投与終了後は速やかに消失した。本剤投与による臨床検査値の異常は認めなかった。

CS-807は，三共株式会社にて開発された経口用セフェム系抗生物質である。本剤は，経口吸収されないR-3763のプロドラッグであり，4位のCOOH基にisopropoxycarbonyloxyethylをエステル結合させたものであり，経口投与時，腸管壁にて非特異的エステラーゼにより加水分解を受け，体内ではR-3763として活性を示すものである。一部は腸管内および吸収後R-1073，R-5002に代謝され，胆汁，便から体外へ排泄される。

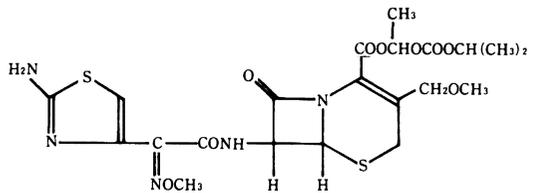
腸管からの総吸収率は約70%とされ，腎，肝，血漿に高い濃度で分布する¹⁾(Fig. 1)。

R-3763は，グラム陽性菌・陰性菌に抗菌力を示す広域抗菌スペクトラムをもち， β -ラクタマーゼに安定なために，本酵素産生菌にも活性を示す¹⁾。また毒性試験，変異原性試験，一般薬理試験などの結果では，とくに異常を認めず，臨床第I相にて安全性は確かめられている¹⁾。

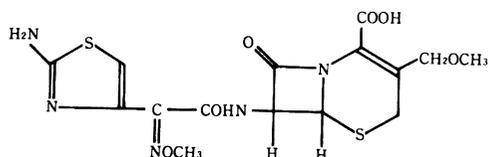
全国レベルにおける研究会組織での臨床的検討がなさ

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763

CS-807



R-3763 (Active metabolite of CS-807)



れ、第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム¹⁾として評価がなされたが、私達もこれに参加し、本剤を入手する機会があったので、臨床分離菌に対する抗菌力ならびに呼吸器感染症に投与した場合の臨床効果を中心に考察を加えて報告する。

I. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した562株について、日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

測定用平板培地は、Mueller-Hinton寒天培地(BAL)を使用し、含有薬剤の濃度系列は、100 $\mu\text{g/ml}$ から2倍希釈した12系列を作製した。接種菌株は10⁶cfu/mlとし、ミクロプランター(佐久間製作所)にて接種した。コントロール株は *Staphylococcus aureus* 209 P JC-1, *Escherichia coli* NIHJ JC-2を用いた。

使用した薬剤は R-3746 (R-3763の Na 塩), cefaclor (CCL) (塩野義製薬株式会社), cefixime (CFIX) (藤沢薬品工業株式会社)である。測定した菌株は次の通りである。

<i>Staphylococcus aureus</i>	53株
<i>Enterococcus faecalis</i>	54株
<i>Enterococcus faecium</i>	19株
<i>Enterococcus avium</i>	27株
<i>Enterococcus durans</i>	6株
<i>Escherichia coli</i>	54株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52株
<i>Serratia marcescens</i>	54株
<i>Enterobacter cloacae</i>	53株
<i>Proteus mirabilis</i>	27株
<i>Proteus vulgaris</i>	27株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	54株
<i>Bacteroides fragilis</i>	28株

2) 実験成績

実験成績は、Figs. 2~15に示した。コントロール株とした *S. aureus* 209 P JC-1, *E. coli* NIHJ JC-2に対する R-3763の MIC は、それぞれ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ であった。グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する抗菌力では、本剤は他の2剤と同様に二峰性の分布を示し、ほぼ CCL と同様に 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。CFIX はややこれらより劣った。*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. durans* に対する抗菌力は、他のセフェム系抗生物質と同様に抗菌活性は弱かった。

グラム陰性桿菌のうち *E. coli* に対する抗菌力は CFIX が最も優れ、ついで R-3763, CCL であり、R-3763の 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で供試全株の発育が阻止された。同様に *K. pneumoniae* に対する抗菌力も CFIX が優れ、ついで本剤であり、1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で全供試株は阻止された。*S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* についても同様の傾向がみられ、R-3763は CFIX についで優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa に対する抗菌力は、供試した3剤とも >100 $\mu\text{g/ml}$ にほとんどの株が分布し、抗菌活性は低かった。*A. calcoaceticus* に対する抗菌力は R-3763, CFIX とほぼ同様であり、ピーク分布は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 17%, 13% が分布した。

嫌気性菌のうち最も臨床的に重要とされる *B. fragilis* に対する抗菌力は比較的弱く、50%以上の株が $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の MIC に分布した。

II. 呼吸器感染症における臨床的検討

1. 方法

1) 対象症例

本剤を使用した症例は、昭和61年2月から4月までに当科を受診し、同意を得た呼吸器感染症患者に限定した。疾患の内訳は気管支肺炎1例、気管支拡張症(感染合併)2例、慢性気管支炎3例の計6例で、男性5例、女性1例、年齢は38歳から66歳であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

投与量は、1日200mg、分2食後投与を行なった。投与期間は5日から10日間、総投与量は1gから2gであった。

3) 効果判定

本剤の効果判定は各主治医が行なった。その基準は喀出痰の量と性状、咳嗽、胸痛などの呼吸器疾患がもたらす自覚症状、胸部レントゲン写真所見、体温、白血球(好中球%)、CRP、血沈値などの炎症所見の推移、喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効(卅)、有効(++)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に区分して判定した。

4) 副作用

本剤投与前後の自覚的症状、臨床検査値の変動を検討した。

2. 臨床成績

本剤を投与した6例の一覧を Table 1 に、本剤使用前後の主な臨床検査値を Table 2 に示した。

1) 臨床効果

臨床効果は総合的に有効2例、やや有効4例と判定された。

Fig. 6 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *E.durans* (6 strains)

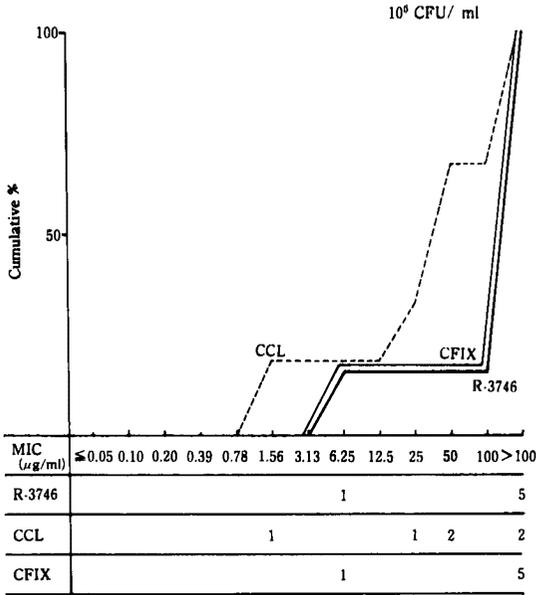


Fig. 7 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *E.coli* (54 strains)

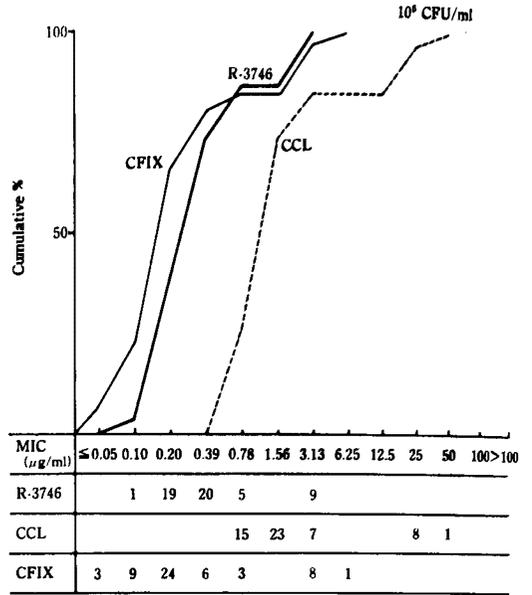


Fig. 8 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *K.pneumoniae* (52 strains)

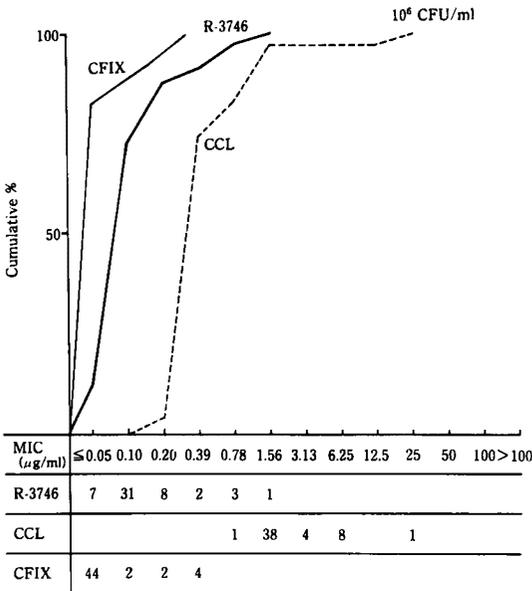


Fig. 9 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *S.marcescens* (54 strains)

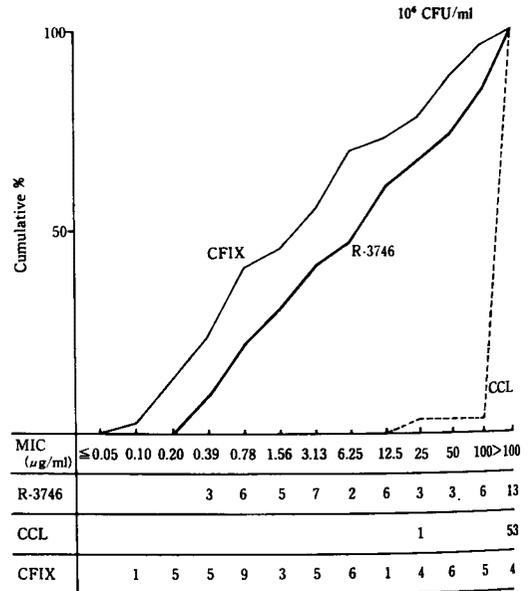


Fig. 10 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *E. cloacae* (53 strains)

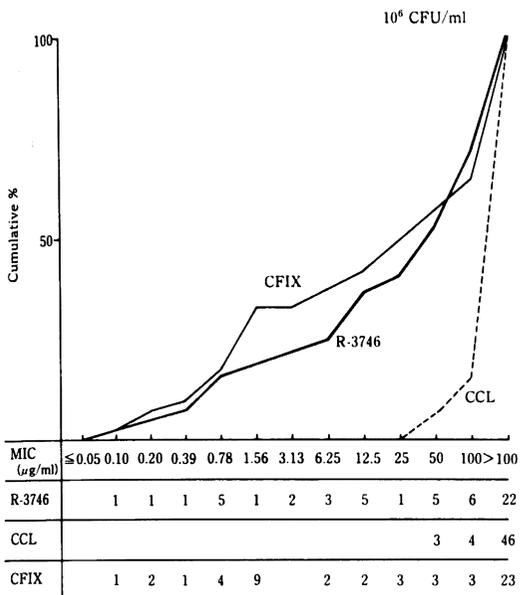


Fig. 11 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *P. mirabilis* (27 strains)

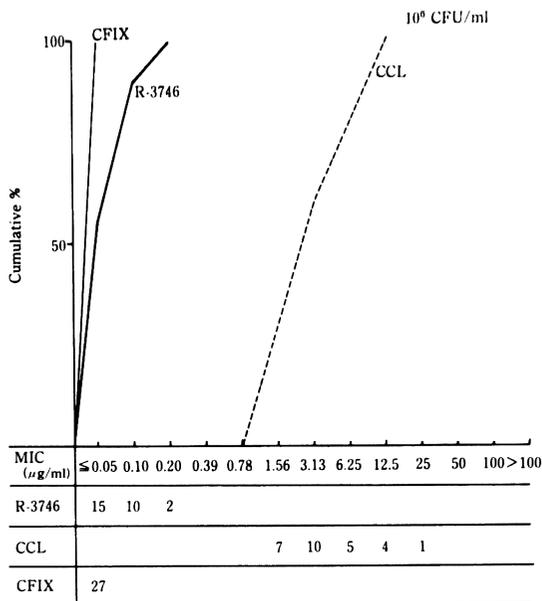


Fig. 12 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *P. vulgaris* (27 strains)

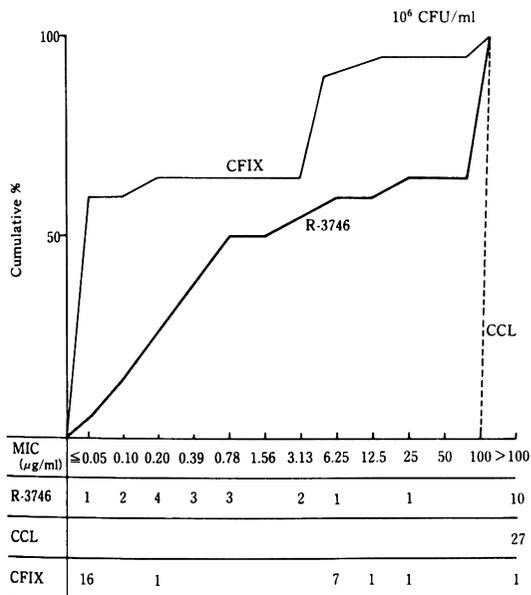


Fig. 13 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX *P. aeruginosa* (54 strains)

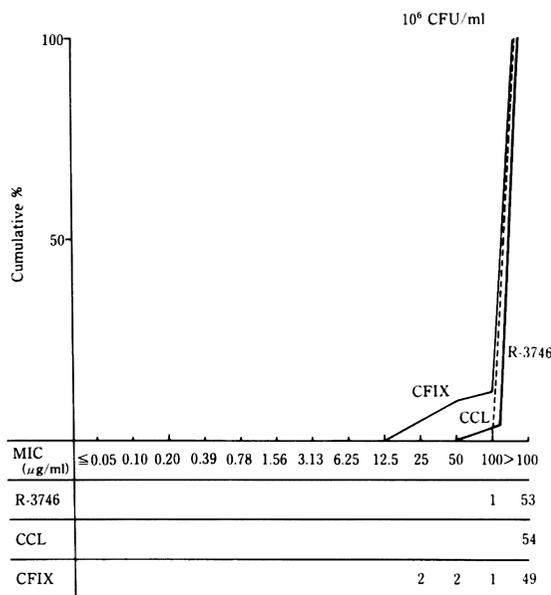


Fig. 14 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX
A.calcoaceticus (54 strains)

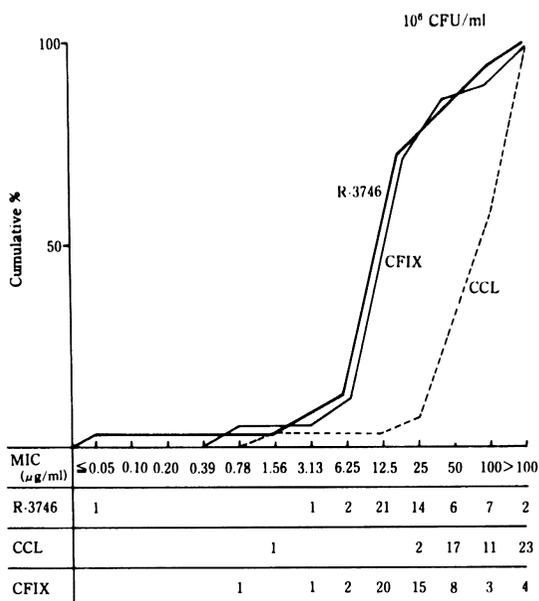


Fig. 15 MIC distribution of R-3746, CCL and CFIX
B.fragilis (28 strains)

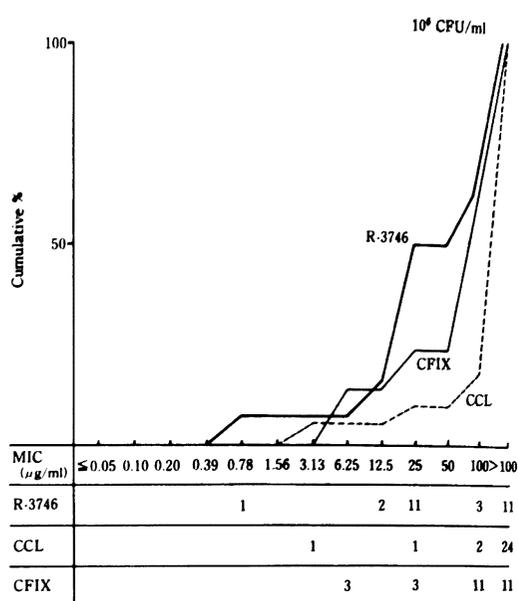


Table 1 Clinical effect of CS-807 in respiratory tract infection

No.	Name Age,Sex	Clinical diagnosis	Dose (g)			Bacteria in sputum	Lab.data			Chest X-ray	Response	Side- effect
			Daily dose	Days	Total dose		WBC	CRP	ESR			
1	T.O 66. M	Bronchopneumonia	0.2	5	1.0	Normal flora ↓ Normal flora	6810 ↓ 6200	6(+) ↓ 2(+)	55 ↓ 25	Improved	(#)	Upper abdominal pain
2	I.A 58. M	Bronchiectasis	0.2	10	2.0	<i>H.influenzae</i> (#) ↓ <i>H.influenzae</i> (##)	9600 ↓ 6110	1(+) ↓ (-)	45 ↓ 33	Unchanged	(+)	(-)
3	M.T 38. M	Bronchiectasis	0.2	7	1.4	<i>H.influenzae</i> (##) <i>P.aeruginosa</i> (+) ↓ <i>H.influenzae</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (+)	7080 ↓ 5280	2(+) ↓ 1(+)	36 ↓ 41	Unchanged	(+)	(-)
4	K.M 60.F	Chronic bronchitis	0.2	7	1.4	<i>S.aureus</i> (##) ↓ <i>S.aureus</i> (+)	8300 ↓ 5700		28 ↓ 16	Unchanged	(#)	(-)
5	K.K 71. M	Chronic bronchitis	0.2	7	1.4	Normal flora ↓ Normal flora	12210 ↓ 10570	4(+) ↓ 3(+)	50 ↓ 35	Unchanged	(+)	(-)
6	K.O 42. M	Chronic bronchitis	0.2	7	1.4	<i>S.aureus</i> (a few) ↓ Normal flora	5960 ↓ 6520	1(+) ↓ (-)	25 ↓ 16	Unchanged	(+)	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CS-807

No.	Admini- stration	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LAP (IU)	γ-GTP (IU)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	Before	383	11.7	18.0	0.4	22	10	206	206	35	13	0.9
	After	405	12.4	18.2	3.1	18	11	216	216	38	19	0.9
2	Before	422	13.5	26.6	1.0	37	38	93	57	29	17	1.1
	After	495	14.8	21.3	2.1	39	27	87	56	25	18	1.1
3	Before	494	12.7	26.3	3.6	22	4	146	51	13	11	1.0
	After	429	11.2	28.0	4.0	18	6	146	42	12	13	1.1
4	Before	481	14.5	28.2	0.9	22	13	228	64	24	15	0.9
	After	451	14.3	24.2	1.9	22	12	215	60	24	20	0.8
5	Before	470	13.3	26.9	3.8	19	11	175	71	33	14	0.7
	After	436	12.8	33.9	4.6	17	11	164	69	27	15	0.6
6	Before	505	15.4	19.7	1.3	20	13	84	57	15	28	1.0
	After	471	14.2	21.1	1.6	20	14	83	50	27	24	0.9

喀痰から *H. influenzae* を検出した 2 例 (症例 2, 3) はともに菌の消失はみられず, やや有効と判定され, *S. aureus* を検出した症例 4 は菌量の減少と自覚症状の改善にて有効, 症例 6 は *S. aureus* が少数検出されていたが消失し, 総合的にはやや有効と判定された。 *P. aeruginosa* を検出した症例 3 は菌の消失はみられなかった。

2) 副作用

1 例 (症例 1) に本剤投与 4 日目に軽い腹部痛を訴えたが, 5 日間投与を継続可能であった。投与終了後, 上腹部痛は速やかに消失した。本剤投与前後の臨床検査値には, 本剤によると思われる異常は認めなかった。

症例提示

症例 1 ; T.O. 66 才 男 (Fig. 16)。

臨床診断 : 気管支肺炎, 陳旧性肺結核

昭和 57 年頃より陳旧性肺結核にともなった続発性気管支炎として当科外来にて治療していた。昭和 61 年 2 月初旬, 38°C の発熱, 膿性痰の増量, 咳嗽が強く, 胸部レントゲン撮影にて右下肺野に浸潤影を認めたため CS-807 200mg, 分 2 投与を行なった。喀痰からは起炎菌と考えられる細菌は認められなかった。

本剤投与後, CRP, 喀痰, 咳嗽, 胸部聴診所見は徐々に改善し, 38°C 台の熱も解熱した。有効と判定した。軽い上腹部痛が認められたが, 継続投与は可能であった。

III. 考 察

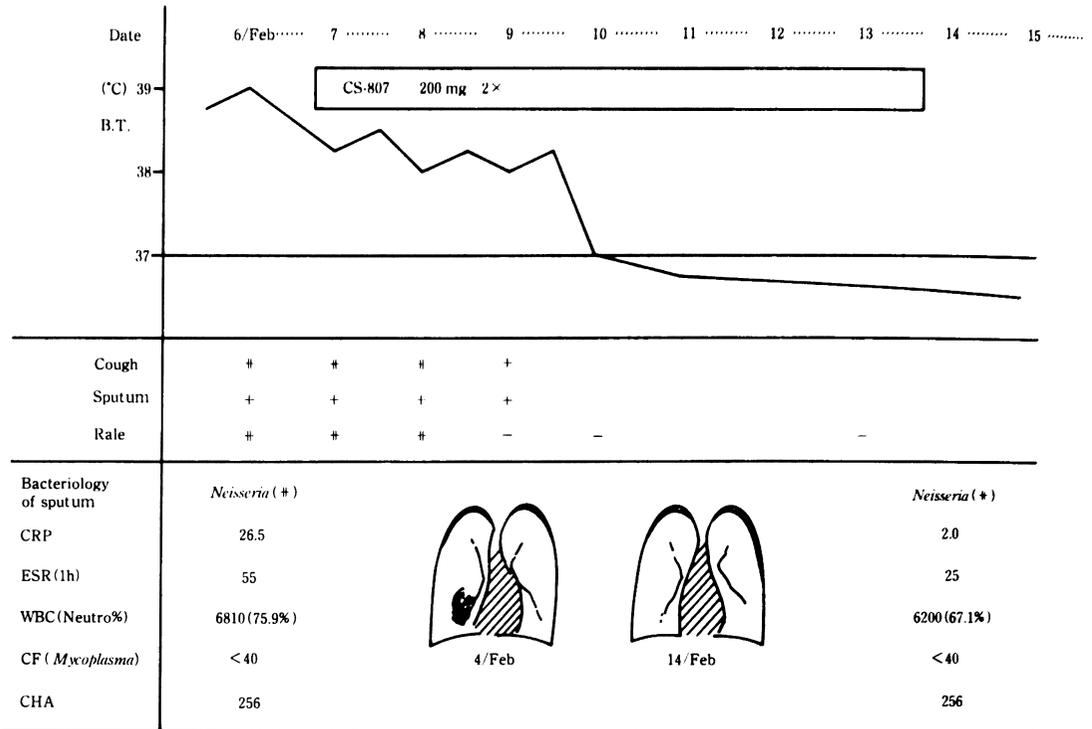
最近の抗生物質は主として β-ラクタマーゼに安定で抗菌力の強いもの, 腸管からの吸収が良好で, 高い血中濃度が得られるもの, 副作用が少ないものが開発されている³⁾。セフェム系抗生物質では, いわゆる第三世代セフェム注射剤が数多く開発され, 市販されてきたが, 今回検討した CS-807 は経口剤である。

本剤は生体内に入ってはじめて抗菌力を示すプロドラッグであり, 原物質 R-3763 そのものは経口的には吸収されないとされる¹⁾。R-3763 の抗菌力を CCL, CFIX のそれと比較してみた成績では, *S. aureus* に対しては CCL とほぼ同等の抗菌力を示し, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対しても, CCL と同様の成績であった。しかも, CFIX よりも抗菌力は強いのが本剤の一つの特徴と思われた。

グラム陰性桿菌に対する抗菌力は, CCL よりも強いが CFIX よりはやや弱い傾向がみられ, 緑膿菌, *A. calcoaceticus*, *B. fragilis* には供試した 3 剤ともに抗菌力は弱かった。すなわち, 本剤の抗菌力の面での位置づけは, グラム陰性桿菌に対して従来のセフェム系抗生物質の経口剤よりも優れていて, グラム陽性球菌には同等の抗菌力を示すことから, 第三世代セフェム剤の抗菌活性が及ばないブドウ球菌感染症にも応用されることが推察された。

経口投与後の血中濃度は, 食後投与の方が空腹時投与よりも高くなり, 100mg 投与にて平均 1.6 μg/ml, 半減期は 1.8 時間, T max は 3 時間であり, 投与後 12 時間

Fig. 16 Case No.1 T.O. 66y.o, Male
Bronchopneumonia, old pulmonary tuberculosis



目でも0.1 μ g/mlの血中濃度が保たれ、各臓器へよく移行し、24時間までに約40%が尿中へ排泄される¹⁾。

このような体内動態を示す本剤を呼吸器感染症6例へ投与した治療効果は、2例に有効(33%)であった。本剤は*H. influenzae*にはCFIXと同じく強い抗菌力をもっているが^{1,2)}、本菌を喀痰より分離した2例はともに除菌できなかつた。本剤の喀痰への移行濃度、*H. influenzae*に対するMICを測定していないので、この理由は不明である。

臨床的検討からの本剤の特徴は、症例数が少ないので明らかにはできないが、1日量200mgという従来のセフェム系経口剤よりもかなりの少量投与で効果がみられた点は特記すべきことと思われる。1例に軽い上腹部痛

の訴えがあったが、投薬を中止するほどのことではなく、臨床検査値の異常はとくに認められなかつた。

本剤は経口剤であり、外来患者への投与は容易であるし、グラム陽性球菌への抗菌力も強いことから、呼吸器感染症に対する治療剤として試みられる薬剤と思われる。

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, 盛岡, 1987
- 2) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂) *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 3) 山口東太郎ほか: 特集・新しい抗菌剤および抗生物質の展開, *化学療法の領域* 3(7): 998~1052, 1987

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE CEPHEM CS-807 AGAINST CLINICAL ISOLATES AND ITS CLINICAL APPLICATION TO RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, TOHRU YAMAZAKI, HITOSHI YAMAZAKI, YOSHINOBU KURODA,
YOOICHIRO GOTO, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO
Second Department of Internal Medicine, Ohita Medical College, Ohita
HIROSHI MIYAKO, SHOKO HIROOKA, KOICHI SUGAWARA and MORIO ITO
Clinical Laboratories, Ohita Medical College Hospital

We determined to antibacterial activity of CS-807, a newly developed cephem, against clinical isolates and its clinical efficacy in respiratory tract infections with the following results:

1) Antibacterial activity: MIC's of CS-807, cefaclor (OCL) and cefixime (CFIX) against 562 strains isolated from clinical specimens (10 genera and 14 species, including Gram-positive cocci, Gram-negative bacilli and anaerobes) were measured and compared: against *S. aureus*, CS-807 showed similar activity to that of CCL; the antibacterial activity of CS-807 against such *Enterobacteriaceae* as *E. coli* was similar to that of CFIX; it showed weak activity against *P. aeruginosa* and very low activity against *B. fragilis*, as its MIC's were higher than 25 μ g/ml.

2) Clinical results: when CS-807 was given to six patients with respiratory tract infection (one with bronchopneumonia, Two with bronchiectasis complicated with infection, three with chronic bronchitis) at a daily dose of 200mg (divided into two doses) for 5-7 days, two of the patients showed good and four fair response. As to side-effects, although one patient complained of upper abdominal pain, treatment could be continued, and this symptom rapidly disappeared after termination of treatment. There were no abnormal laboratory findings related to CS-807.

CS-807 is easy to administer because it is given orally, and since it showed powerful activity against Gram-positive cocci, it is considered a useful drug for the treatment of respiratory tract infection.