

外科領域における CS-807の臨床使用成績

橋本伊久雄・澤田康夫・中村 孝

天使病院 外科

新しく開発された経口セファロスポリン系抗生物質である CS-807を、8例の外科的感染症に使用した。1日200mg~400mgを2回に分割投与し、投与期間は3~12日で、総投与量は、0.8g~4.8gであった。8例中著効6例、有効2例で、有効率は100%であった。自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

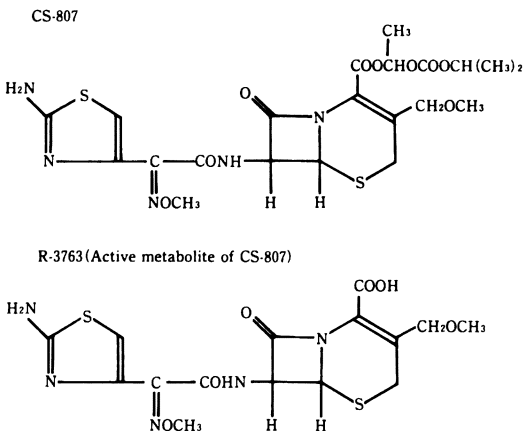
胆石症手術の5例に対して、手術前2~3時間に本剤200mgを経口投与し、手術中採取した胆嚢組織内濃度および総胆管胆汁濃度、胆嚢胆汁濃度と同時に採血した血清中濃度について bioassay 法で測定し検討した。

本剤の胆汁中濃度は、同時に採血された血清中のそれより高値を示し胆汁への本剤の移行が優れていることを示唆している。

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口セファロスポリン剤でその構造式は、Fig. 1のとおりである。

本剤は抗菌活性のある R-3763 (Fig. 1)の Prodrug で、R-3763はグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまで経口セファロスポリン系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。また β -lactamase にも安定なため本酵素産生株にも抗菌力を有する¹⁾。

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



外科的感染症 8例を対象に本剤の臨床効果および副作用について検討するとともに、胆石症手術の5例に本剤を術前に投与し、本剤の胆汁および胆嚢組織内への移行を検討した。

I. 対象および方法

対象は1986年1月より3月までの間に当院外科で外来加療を施行した外科的感染症 8例で男1例、女7例、年齢は10歳から59歳であった。本剤の投与方法は200mg~400mgを1日2回食後に分割投与した。投与期間は3日~12日で、総投与量は0.8g~4.8gである。

臨床効果は外科的処置の有無にかかわらず本剤投与後3日以内に感染症に関する自他覚症状、所見の改善がみられたものを著効、同症状、所見の改善に4日以上7日以内を要したものを有効、同症状、所見が本剤投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効とした。

膿を好気性、嫌気性培養し細菌学的検討を行った。

副作用に関しては、自他覚所見の有無、本剤投与前後の臨床検査値の変動より検討した。胆石症にて手術施行した5例に対して手術開始2~3時間前に本剤200mgを経口投与し手術中に採取した胆嚢液、総胆管胆汁および胆嚢胆汁中への移行を測定した。対象は男性3例、女性2例で、年齢は53歳~70歳、平均63.8歳、体重51kg~74kg平均59.8kgであった。

本剤の組織内濃度、胆汁中濃度測定は、採取後直ちに検体を-20°Cにて保存し bioassay 法で行った。

II. 成 績

対象とした外科的感染症の各症例に対する本剤投与量、分離菌、臨床効果、細菌学的効果を Table 1 に示した。

症例 1 は、右急性乳腺炎で、切開排膿後本剤を投与し 3 日間で炎症の諸症状が消失し、著効と判定した。膿より *Peptostreptococcus magnus* と *Corynebacterium* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例 2 は右急性乳腺炎で、切開排膿後、本剤を投与し、3 日目で炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium*, Anaerobic GNR が検出されたが細菌学的効果は消失であった。

症例 3 は右急性乳腺炎で切開排膿後本剤を投与し、6 日目に炎症の諸症状が消失し有効と判定した。菌は分離できなかった。

症例 4 は、左第 2 趾瘻瘻で、外科的処置なしに本剤を投与し、3 日目で炎症の諸症状が消失し、著効と判定した。膿より *S. aureus* が検出された。細菌学的効果は消失であった。症例 5 は、右母趾瘻瘻で、外科的処置なしに本剤を投与し、3 日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *S. hominis*, *S. cohnii*, *S.*

haemolyticus が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例 6 は、右示指瘻瘻で、穿刺後本剤を投与し、5 日目に炎症の諸症状が消失し有効と判定した。膿より *S. aureus*, *Eubacterium* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例 7 は、右前額部の皮下膿瘍で切開排膿後本剤を投与し、3 日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *S. hominis*, *Peptostreptococcus magnus*, GNR が検出された。細菌学的効果は消失であった。

症例 8 は、左大腿皮下膿瘍で、穿刺後本剤を投与し、3 日目に炎症の諸症状が消失し著効と判定した。膿より *S. simulans* が検出された。細菌学的効果は消失であった。

以上 8 例中著効 6 例、有効 2 例で、本剤投与により全例に良好な臨床効果が得られている。

細菌学的検索では、8 例中 7 例に 10 菌種、15 株が検出され、その内訳は、好気性グラム陽性球菌 7 株、好気性グラム陽性桿菌 4 株、嫌気性グラム陽性球菌 4 株であった。本剤による細菌学的効果を検討すると全例に菌の消失が認められた。

Table 1 Clinical efficacy of CS-807 in skin and soft tissue infections

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	S.A.	33 F	Mastitis	200×2	12	4.8	<i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Corynebacterium</i>	Excellent	Eradicated	Incision
2	B.F.	52 F	Mastitis	100×2	9	1.7	<i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Corynebacterium</i> Anaerobic GNR	Excellent	Eradicated	Incision
3	T.T.	42 F	Mastitis	200×2	11	4.2	N.D.	Good	Unknown	Incision
4	K.K.	30 F	Felon	100×2	4	0.8	<i>S. aureus</i>	Excellent	Eradicated	-
5	B.F.	52 F	Felon	100×2	4	0.8	<i>S. hominis</i> <i>S. cohnii</i> <i>S. haemolyticus</i>	Excellent	Eradicated	-
6	W.S.	10 F	Felon	200×2	6	2.4	<i>S. aureus</i> <i>Eubacterium</i>	Good	Eradicated	Puncture
7	S.A.	59 F	Abscess	100×2	8	1.6	<i>S. hominis</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> GNR	Excellent	Eradicated	Incision
8	S.F.	44 F	Abscess	200×2	3	1.2	<i>S. simulans</i>	Excellent	Eradicated	Puncture

Table 2 Laboratory findings of patients treated with CS-807

No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	γ-GTP (U)	BUN (mg/dl)
1	439	13.2	38.0	9600	16.2	14	10	7.0	11	10.7
	421	12.6	37.0	4500	23.2	16	16	6.7	15	10.8
2	525	15.7	46.0	8300	29.4	22	35	8.5	25	16.5
	479	14.3	42.0	6200	30.5	22	31	8.0	32	14.6
3	481	15.2	44.5	12200	30.5	18	11	7.5	26	12.0
	437	13.7	41.0	8600	35.4	14	9	8.1	21	13.8
4	431	13.6	39.5	5500	27.9	12	11	10.5	14	17.9
	412	13.0	37.5	5100	26.1	22	18	8.4	11	15.8
5	521	15.6	46.0	5000	26.1	26	33	8.6	26	15.4
	421	12.6	37.0	4500	29.4	16	16	6.7	16	10.8
6	502	14.1	40.0	10100	21.7	27	20	19.7	17	18.2
	471	13.1	38.5	4800	23.8	29	20	18.0	16	15.2
7	422	13.4	39.5	5400	24.0	26	15	11.7	25	13.0
	418	13.4	39.0	5100	23.4	22	13	9.3	12	11.3
8	425	12.5	35.5	7000	34.9	19	12	6.7	13	10.6
	418	13.4	39.0	5200	33.4	22	13	9.3	12	11.0

Table 3 Concentrations of R-3763 (free acid of CS-807,) in serum, common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall from patients given 200mg of CS-807

No.	Case, Age Sex, Weight	Diagnosis	R-3763 concentration at indicated time (min.) after CS-807 administration			
			Serum (μg/ml)	Common duct bile (μg/ml)	Gall bladder bile (μg/ml)	Gall bladder wall (μg/g)
1	T.T. 53 M. 65	Cholelithiasis	0.74 at 185	1.92 at 160	1.56 at 173	N.D. at 170
2	O.M. 66 F. 51	Cholelithiasis	0.24 at 153	3.0 at 164	N.D. at 132	0.18 at 176
3	U.M. 65 F. 74	Cholelithiasis	2.27 at 250	11.08 at 247	3.0 at 230	0.84 at 245
4	T.S. 65 M. 54	Cholelithiasis	2.92 at 288	N.T.	N.D. at 235	0.45 at 270
5	T.Y. 70 M. 55	Cholelithiasis	1.29 at 236	2.56 at 243 7.32 at 320 6.22 at 360 6.88 at 380	9.5 at 233	2.87 at 233

* N.D.: not detected N.T.: not tested

副作用については、本剤投与による自覚症状は全例に認められなかった。また本剤投与によると考えられる臨床検査値の異常値は認められなかった (Table 2)。

胆石症手術の5例における胆嚢組織内および胆汁中の本剤の濃度測定結果は Table 3に示した。

本剤投与後の検体の採取時間は、胆嚢壁では投与後

170分～270分、総胆管胆汁160分～380分、胆嚢胆汁132分～235分で、本剤の濃度は胆嚢壁 trace～2.87 μg/g 総胆管胆汁1.92 μg/ml～11.08 μg/ml、胆嚢胆汁 trace～9.5 μg/mlで、結石嵌頓による胆嚢管の閉塞を認めた症例2, 4では胆嚢胆汁中の濃度は traceであったが胆嚢壁組織内濃度は他の症例と差を認めなかった。

III. 考 察

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生物質であるCS-807は、経口投与されると腸壁のエステラーゼにより加水分解され、R-3763として循環血中に存在する。R-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、また β -lactamaseに安定で従来の経口セファロsporin剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。¹⁾

外科的感染症8例に本剤を投与し、*S. aureus* を始めとする好気性グラム陽性菌や嫌気性グラム陽性菌に対して、いずれにも良好な感受性を示している。

胆嚢壁、総胆管胆汁および胆嚢胆汁は本剤投与後132分~380分の間に採取した。総胆管胆汁中の本剤の濃度は、同時に採血された血清中濃度の約2~12倍であり、

また症例5に見られるごとく投与後6時間でも胆汁中の濃度が高値であることより、本剤の胆汁への移行が優れていることを示している。結石嵌頓により胆嚢管が閉塞し、白色胆汁を呈していた2症例では、胆嚢胆汁中の濃度はtraceであったが、これに対して胆嚢壁組織内濃度は他の症例と差を認めなかった。したがって胆嚢胆汁中の本剤は総胆管胆汁中の本剤が胆嚢管を経て胆嚢内に移行したものであると考えられた。

以上の結果により本剤は外科的感染症および胆道感染症に対して有用な薬剤であり、副作用もなくその臨床効果は十分に期待されるものと考えられる。

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

CLINICAL STUDY ON CS-807 IN THE SURGICAL FIELD

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, TAKASHI NAKAMURA

Department of Surgery, Tenshi Hospital

A clinical study on CS-807 was performed and the following results were obtained.

CS-807 was administered to eight cases of surgical infection. Clinical response was excellent in six and good in two cases with an efficacy rate of 100%. No adverse reaction was observed.

We measured the concentration of R-3763, the active free acid of CS-807, in the bile and gallbladder tissue of patients undergoing cholecystectomy. Before cholecystectomy, each patient was given 200 mg of CS-807 orally.

Gallbladder tissue and bile were obtained 132-380min after administration. The concentrations of R-3763 in gallbladder tissue were 0.18-2.87 μ g/g, in gallbladder bile, 1.56-9.5 μ g/ml; and in common bile-duct bile, 1.92-11.08 μ g/ml. Its serum concentrations were 0.24-2.92 μ g/ml. The concentration in bile was higher than in serum.