

外科領域における CS-807の臨床的検討

加藤繁次・小野成夫・田中豊治

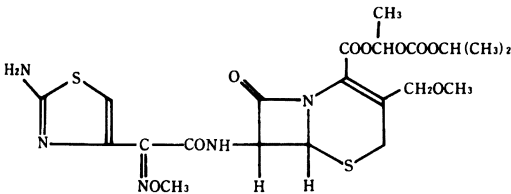
東京歯科大学外科学教室

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である CS-807を21例の外科的感染症に使用し、その臨床的効果、細菌学的効果、自他覚的副作用ならびに臨床検査値への影響を検討した。

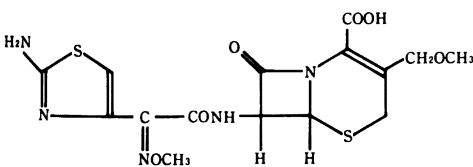
CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロスポリン系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 のごとく、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない R-3763 の 4 位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させ経口吸収性を高めた薬剤である。CS-807を経口投与すると、主に腸管壁の esterase により加水分解され、活性な R-3763 として抗菌作用を発揮する。R-3763 の抗菌スペクトルは広く、グラム陽性、グラム陰性菌に対し有効で、従来の経口用セファロスポリン系抗生物質が抗菌力を有しない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも有効であるが、緑膿菌に対しては抗菌作用を示さない。また β -lactamase に対する安定性も高く、低毒性で重篤な副作用は認められていない¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure

a) CS-807



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



効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値への影響について検討したので報告する。

I. 研究方法

1986年1月より1986年7月まで、東京歯科大学市川総合病院外科で外来加療を施行した外科的感染症のうち21例を対象とした。

本剤の投与方法は、全例に100mg錠を使用し、3例に1回100mgを1日2回、18例に1回200mgを1日2回食後に投与した。投与期間は最短3日、最長8日で、総投与量は、0.6gより3.2gであった。

臨床的効果は、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(Excellent)、同症状、所見の改善に4日以上8日間以内を要したものを有効(Good)、症状、所見の改善に8日間以上要したものをやや有効(Fair)、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(Poor)とした。

細菌学的検討は、膿、浸出液等の好気性およびガスパック法による嫌気性培養によった。副作用は、嘔気、下痢等の消化器症状、アレルギー性皮膚反応等の自他覚所見の有無より判定し、併せて投与前後の末梢血の赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(Plts.)、血清 GOT, GPT, LDH, Al-P の変動を検討した。

II. 成績

対象とした外科的感染症としては、瘻疽6例、感染性粉瘤4例、急性化膿性乳腺炎4例、癰1例、肛門周囲膿瘍3例、皮下膿瘍1例、皮膚軟部組織蜂窩織炎1例、創化膿1例で、年齢は18歳より67歳にわたり、男性5例、女性16例であった(Table 1)。

瘻疽に対しては全例が1日400mg投与で、著効4例(症例1, 2, 5, 6)、有効2例(症例3, 4)で、本剤投与により臨床的効果が得られたのは6/6(100%)で

我々は外科領域の感染症に本剤を使用し、その臨床的

Table 1 Clinical effects of CS-807 in surgical infections

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Clinically isolated organism	Previous drug	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks	Side-effect
1	67 F	Felon	<i>S.hominis</i> <i>P.magnus</i> <i>Bacillus</i> spp.	None	0.2×2	5	2.0	Excellent	Eradicate	Incision	(-)
2	65 F	Felon	<i>S.cohnii</i> <i>E.cloacae</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	None	0.2×2	5	2.0	Excellent	Eradicate	Incision	(-)
3	50 F	Felon	<i>S.aureus</i>	None	0.2×2	7	2.8	Good	Eradicate	Incision	(-)
4	38 F	Felon	N.D.	None	0.2×2	6	2.4	Good	Unknown	Incision	(-)
5	18 F	Felon	N.D.	CCL	0.2×2	5	2.0	Excellent	Unknown	Incision	(-)
6	32 F	Felon	N.D.	None	0.2×2	5	2.0	Excellent	Unknown	Incision	(-)
7	49 F	Infected atheroma	<i>E.coli</i>	None	0.2×2	5	2.0	Good	Eradicate	Incision	(-)
8	32 F	Infected atheroma	<i>S.epidermidis</i> Anaerobic GPC <i>P.magnus</i> <i>P.prevotii</i> <i>P.acnes</i>	None	0.1×2	5	1.0	Good	Eradicate	Incision	(-)
9	40 F	Infected atheroma	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	None	0.2×2	5	2.0	Good	Eradicate	Incision	(-)
10	58 F	Infected atheroma	<i>S.aureus</i>	CCL	0.2×2	7	2.8	Good	Eradicate	Incision	(-)
11	32 F	Acute suppurative mastitis	<i>P.magnus</i>	CFT	0.1×2	5	1.0	Excellent	Eradicate	Incision	(-)
12	27 F	Acute suppurative mastitis	<i>P.magnus</i>	none	0.1×2	3	0.6	Excellent	Eradicate	Incision	(-)
13	32 F	Acute suppurative mastitis	<i>S.epidermidis</i> <i>P.anaerobius</i>	none	0.2×2	8	3.2	Good	Eradicate	Puncture	(-)
14	27 F	Acute suppurative mastitis	N.D.	None	0.2×2	5	2.0	Good	Unknown	(-)	(-)
15	58 M	Periproctal abscess	<i>E.coli</i> <i>M.morganii</i> <i>C.bifermentans</i>	None	0.2×2	5	2.0	Excellent	Eradicate	Incision	(-)
16	27 M	Periproctal abscess	<i>S.epidermidis</i> <i>E.coli</i>	None	0.2×2	7	2.8	Good	Eradicate	Puncture	(-)
17	32 M	Periproctal abscess	N.D.	None	0.2×2	7	2.8	Good	Unknown	Incision	(-)
18	31 F	Furuncle (Buttock)	<i>S.aureus</i>	None	0.2×2	5	2.0	Good	Unknown	Incision	(-)
19	25 M	Abscess (Buttock)	(-)	None	0.2×2	5	2.0	Good	Unknown	Incision	(-)
20	48 M	Phlegmon (Foot)	<i>S.pyogenes</i> <i>P.magnus</i>	CEX	0.2×2	8	3.2	Good	Unknown	Puncture	(-)
21	36 F	Wound infection	N.D.	Unknown	0.2×2	5	2.0	Excellent	Unknown	Debridement	(-)

あった。全例に切開排膿術が施行されており、3例に細菌学的検討がなされた結果、*Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus*) 1株、*Staphylococcus hominis* 1株、*Staphylococcus cohnii* 1株、*Peptostreptococcus magnus* (以下 *P. magnus*) 1株、*Enterobacter cloacae* 1株、*Bacillus* spp. 1株、*Corynebacterium* spp. 1株が検出されたが、それらはすべて投与後消失した。

感染性粉瘤に対しては1例に1日200mg(症例8)、3例に1日400mgが投与され、その臨床的効果は有効が4例で、有効率4/4(100%)であった。4例とも投与前に切開排膿術が施行されており、全例に細菌学的検討がなされた結果、*Staphylococcus epidermidis* (以下 *S. epidermidis*) 2株、*S. aureus* 1株、*Escherichia coli* 1株、*P. magnus* 1株、*Peptostreptococcus prevotii* 1株、*Propionibacterium acnes* 1株、Anaerobic gram positive coccus 1株、*Corynebacterium* spp. 1株が検出された。それらは投与後すべて消失した。

急性化膿性乳腺炎4例に対しては2例に1日200mg(症例11, 12)、残りの2例に1日400mg(症例13, 14)が投与され、その臨床的効果は著効2例(症例11, 12)、有効2例(症例13, 14)で、有効率4/4(100%)であった。2例に対し本剤投与前に切開排膿術が施行され、1

例に対してはやはり投与前に膿瘍穿刺が施行され、得られた膿の細菌学的検討がなされた。

S. epidermidis 1株、*P. magnus* 2株、*Peptostreptococcus anaerobius* 1株が検出されたが、これらの菌は投与後すべて消失した。

肛門周囲膿瘍3例全例に本剤1日400mgが投与され、著効1例(症例15)、有効2例(症例16, 17)で、臨床的効果が得られたのは3/3(100%)であった。本剤投与前に2例に対して切開排膿術が、(症例15, 17)、1例に対して膿瘍穿刺(症例16)が施行され、そのうち2例の細菌学的検討がなされた。その結果 *S. epidermidis* 1株、*E. coli* 2株、*Morganella morganii* 1株、*Clostridium bif fermentans* 1株が検出されたが、これらの菌は投与後すべて消失した。

瘻は1例で本剤が1日400mg投与され、その臨床的効果は有効(症例18)であった。本剤投与前に施行された切開排膿術時に得られた膿より *S. aureus* が検出されたが、細菌学的効果は消失であった。

皮下膿瘍は臀部膿瘍の1例で、本剤が1日400mg投与され、その臨床的効果は有効(症例19)であった。投与前に施行された切開排膿術の際に得られた膿を細菌学的に検索したが、菌は得られなかった。

下肢の皮膚軟部組織蜂窩織炎は1例で、本剤1日400

Table 2 Isolated organisms and bacteriological effect of CS-807

Isolated organism	Bacteriological effect				Eradication rate
	Eradicated	Persistent	Newly appeared	Unknown	
<i>S. aureus</i>	3				3/3
<i>S. epidermidis</i>	4				4/4
<i>S. cohnii</i>	1				1/1
<i>S. hominis</i>	1				1/1
<i>S. pyogenes</i>	1				1/1
<i>Bacillus</i> spp.	1				1/1
<i>E. coli</i>	3				3/3
<i>M. morganii</i>	1				1/1
<i>E. cloacae</i>	1				1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2				2/2
<i>P. anaerobius</i>	1				1/1
<i>P. magnus</i>	5				5/5
<i>P. prevotii</i>	1				1/1
Anaerobic GPC	1				1/1
<i>P. acnes</i>	1				1/1
<i>C. bif fermentans</i>	1				1/1
Total	28	0	0	0	28/28

Fig. 2 Hematological changes after CS-807 administration

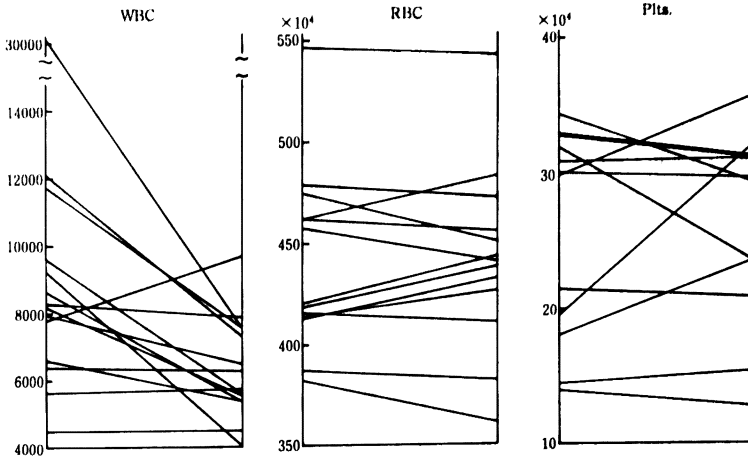
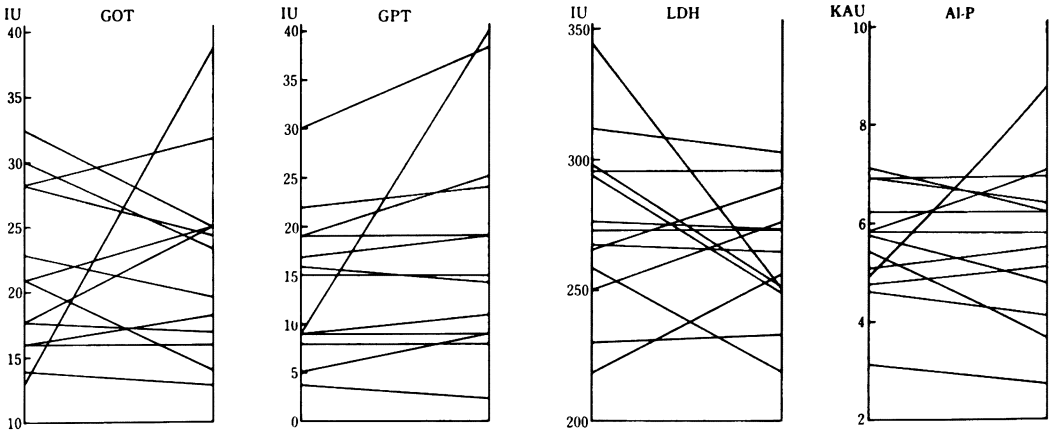


Fig. 3 Changes in liver function after CS-807 administration



mgが投与されており、その臨床的効果は有効(症例20)であった。投与前に施行された乱切による排膿術時の創面より *Streptococcus pyogenes* 1株と *P. magnus* 1株が検出されたが、その細菌学的効果は消失であった。

創化膿は手掌部の犬による咬創縫合後に認められた1例で、創のデブリドマン後再縫合し、本剤を投与した。その臨床的効果は著効であった。

以上21例中著効8例、有効13例で、本剤投与により臨床的効果が得られたのは21/21(100%)であった(Table 1)。21例中細菌学的検討が施行された14例について、起炎菌と考えられる臨床分離菌は16種類28株で、その内訳は、好気性グラム陽性球菌10株、好気性グラム陰性桿菌6株、嫌気性菌12株であった。本剤による細菌学的効果を検討すると、全株消失であった

(Table 2)。

本剤の1日投与量と臨床的効果の関係を検討すると、1日200mg投与が3例で、著効2例、有効が1例であるのに対し、1日400mg投与は18例で、著効6例、有効12例と有意差は認められなかったが、1日200mg投与例は軽症例が多い傾向があった。

III. 副作用

本剤投与によるものと考えられる悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状、発疹などのアレルギー性皮膚反応、その他の自他覚所見も全例に認められなかった。

IV. 臨床検査値への影響

本剤投与前後に末梢血の白血球数(WBC)および赤血球数(RBC)が検討されたのは14例で、末梢血の血小板数(Plts.)が検討されたのは13例で、本剤投与によるも

のと考えられる異常値は認めなかった (Fig. 2)。また本剤の肝機能に対する影響を検討するために、投与前後の血清 GOT, GPT, Al-P, LDH の変動を 13 例を対象として検討したが、やはり本剤投与によるものと考えられる異常値は認めなかった (Fig. 3)。

V. 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管壁の esterase により加水分解され、経口的に非吸収性ではあるが抗菌的には活性である R-3763 として吸収される。R-3763 の抗菌スペクトラムは従来の経口用セファロsporin系抗生剤より広く、*Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌作用を示すが、緑膿菌に対

しては無効である。我々の症例からグラム陽性球菌 10 株、好気性グラム陰性桿菌 6 株、嫌気性菌 12 株が検出されたが、緑膿菌はこの中に含まれておらず、全株投与後消失した。

経口用抗生剤は外来で使用される頻度も高く、十分な安全性の確立がなされねばならないが、今回の 21 例の検討においては、本剤に起因するものと思われる自他覚所見は認められず、末梢血、肝機能への影響もなく、安全性の高い抗生剤と考えられた。

文 献

- 1) 第 35 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム抄録, シンポジウム II CS-807 1987

A CLINICAL STUDY ON CS-807 IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA

Department of Surgery, Tokyo Dental College, Ichikawa

Clinical and laboratory studies were performed on CS-807 in 21 patients with surgical infections and the following conclusions obtained.

CS-807 was administered orally at a daily dose of 200mg to three patients and 400mg to 18 patients for 3-8 days.

A good clinical response was obtained in all of 21 cases, the efficacy rate being 100%.

No adverse events(subjective or objective) or abnormal findings were observed in laboratory parameters.