

外科的感染症に対する CS-807の基礎的・臨床的検討

中津喬義・新井健之・横山 勲・露木 建

斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

CS-807は三共株式会社が開発した経口用セファロsporin剤(抗菌活性物質 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基をエステル結合させて経口吸収を良好にした薬剤)である。今回、CS-807の単独および cephalexin(CEX)を食後同時に投与し、HPLC法により血清中および胆汁内の活性物質の濃度の推移を経時的に追求し、またその臨床的効果と安全性を検討し、以下の成績を得た。

CS-807の200mgを単独投与した3例におけるR-3763の平均値では血清中の最高濃度は4時間後 $3.54 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ 、胆汁中では4~6時間後、 $4.15 \pm 3.14 \mu\text{g/ml}$ であり、血清中最高濃度を超える値を示した。またCS-807の200mgとCEX 500mgを同時併用経口投与した5例の平均値ではR-3763の血清中最高濃度は6時間後 $2.28 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$ 、胆汁中最高濃度は8~10時間後 $8.06 \pm 12.72 \mu\text{g/ml}$ であり、CEXの血清中最高濃度は3時間後 $9.53 \pm 6.19 \mu\text{g/ml}$ 、胆汁中最高濃度は3~4時間後 $12.70 \pm 13.57 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度/血清中濃度のAUC値の比ではR-3763が 2.7 に対しCEXは 1.2 であり、CS-807活性物質の胆汁内移行がCEXに比し優れていた。

29例の各種外科的感染症に対し1回100mgおよび200mgを1日2回投与し、その臨床的効果は、著効+有効例は27例、有効率は93.1%であった。細菌学的効果では菌の証明された全10例に菌消失が認められた。また全例に副作用を認めなかった。

以上より、CS-807は臨床的にも有効・安全であった。

CS-807, (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 は新しい経口用セファロsporin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て活性物質 R-3763に変換される。また β -lactamase 産生株に対しても抗菌力を有する^{1),2)}。今回われわれは、CS-807の外科的感染症に対する基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 胆汁移行および血清中濃度

A: CS-807単独経口投与

1. 対象および方法

総胆管結石症手術時Tチューブドレナージを施行し、術後2週間以上を経過した3例を対象とした。性別では男性1例、女性2例であった。

平均年齢は $58 (\pm 9.0)$ 歳で、平均体重は $53.5 (\pm 6.4)$ kgであった。CS-807 200mg、 $3.76 (\pm 0.35)$ mg/kgを朝食後10分に経口投与した。その後は食事制限を行わず、経時的に末梢血液および胆汁を最長16時間まで採取した。血清および胆汁中のCS-807の活性物質 R-3763の濃度はHPLC法により測定した。

血清の処理は、血清を当量の1/15Mリン酸緩衝液(pH6.4)で希釈後、同じく当量の6%トリクロル酢酸/メタノールを添加、遠沈して上清を試料とした。胆汁の処理も血清と同様に行い試料とした。測定法はALC/GPC型液体クロマト(Water社)および μ -Bondapak C-18カラムを用い、移動相は $0.1\text{M}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{CN}(90/10)$ 、流速1ml/min、検出はUV254nmである。なお、検出限界は $0.1 \mu\text{g/ml}$ である。

2. 成績

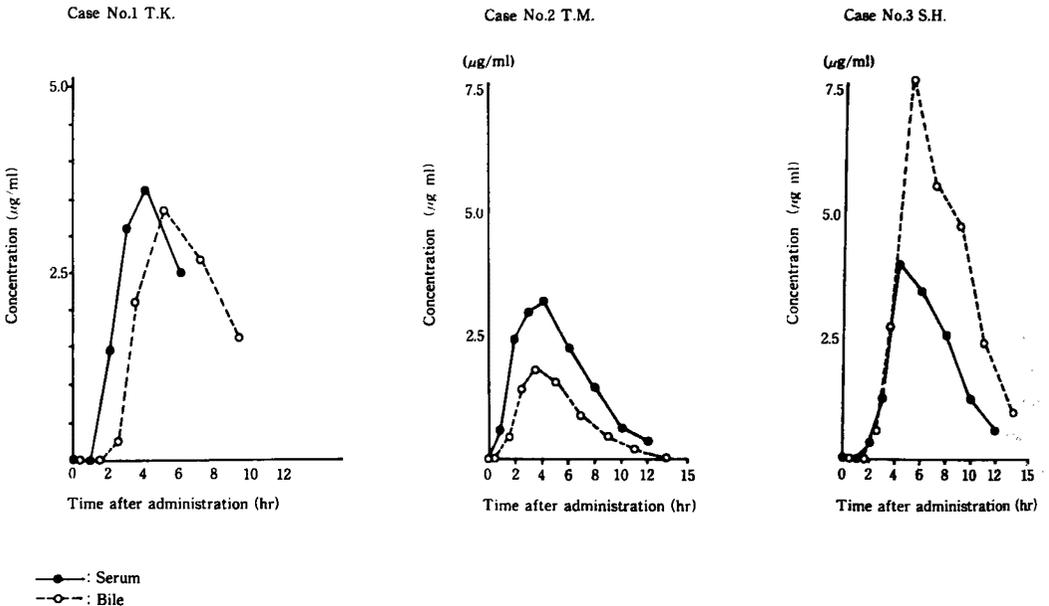
Table 1, Fig. 1 に示すごとく症例1では血清中濃

Table 1 Concentration in serum and bile of CS-807 after single oral dose administration

Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	1	2	3	4	6	8	10	12
Serum	1	T.K.	57	M	49	4.08	0.00	0.00	1.46	3.06	3.58	2.47			
	2	T.M.	49	F	59	3.39	0.00	0.59	2.37	2.93	3.17	2.24	1.36	0.62	0.31
	3	S.H.	67	F	52.5	3.81	0.00	0.00	0.32	1.18	3.87	3.36	2.45	1.18	0.63
	Mean		58		53.5	3.76	0.00	0.20	1.38	2.39	3.54	2.69	1.91	0.90	0.47
	±S.D.		9.0		6.4	0.35	0.00	0.34	1.02	1.06	0.35	0.59	0.95	0.48	0.28

Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-15
Bile	1	T.K.	57	M	49	4.08	0.00	0.00	0.00	0.25	2.11	3.32	2.59	1.63	-	-
	2	T.M.	49	F	59	3.39	0.00	0.00	0.44	1.34	1.78	1.50	0.86	0.44	0.22	0.00
	3	S.H.	67	F	52.5	3.81	0.00	0.00	0.00	0.58	3.22	7.62	5.48	4.66	2.30	0.94
	Mean		58		53.5	3.76	0.00	0.00	0.15	0.72	2.37	4.15	2.98	2.24	1.26	0.47
	±S.D.		9.0		6.4	0.35	0.00	0.00	0.26	0.56	0.75	3.14	2.33	2.18	1.80	0.81

Fig. 1 R-3763 concentration in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200mg



度は胆汁中濃度より早く最高濃度に達し、4時間後3.58 μ g/ml、胆汁中では4~6時間で最高濃度に達し、その値は3.32 μ g/mlで、血清中濃度と同様の濃度に達した。症例2の血清中濃度は4時間後に最高となり、3.17 μ g/ml、胆汁中濃度は3~4時間後で最高となり、1.

78 μ g/mlであった。症例3では血清中濃度は4時間後に最高となり3.87 μ g/ml、胆汁中濃度は4~6時間後で最高となり、7.62 μ g/mlであった。3例の平均値では血清中の最高濃度は4時間後3.54 \pm 0.35 μ g/mlであり、胆汁中では4~6時間後4.15 \pm 3.14 μ g/mlに達し血清

中最高濃度を超える値を示した。

B: CS-807およびcephalexin (CEX) 同時併用経口投与

1. 対象および方法

CS-807単独投与例と同じく総胆管結石症手術時Tチューブドレナージを施行し、術後2週間以上を経過した5例を対象とした。性別では男性2例、女性3例であった。

平均年齢は59才(±10.1)歳で平均体重は50(±6.7)kgであった。CS-807 200mg, 4.06(±0.45)mg/kg, CEXは500mg, 10.14(±1.34)mg/kgを朝食後10分に同時経口投与した。その後経時的に末梢血液および胆汁を最長10時間まで採取した。血清および胆汁中のR-3763およびCEXの濃度はCS-807単独投与と同様にHPLC法により分離定量し得た。

Table 2 Concentration of serum and bile of CS-807 and CEX after CS-807 and CEX concomitant use

CS-807

Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	1	2	3	4	6	8	10
							Serum	1	S.Ki.	43.3	F	46	4.35	0.00
	2	S.Ko.	58	M	52	3.85	0.00	0.00	0.00	0.57	1.82	2.57	2.09	1.46
	3	M.M.	71	F	42	4.76	0.00	0.00	0.00	0.19	0.82	3.37	3.61	2.37
	4	J.I.	62	M	50	4.00	0.00	0.00	0.06	0.35	1.56	2.39	2.06	1.34
	5	F.T.	58.8	F	60	3.33	0.00	0.00	0.00	0.11	0.45	1.15	2.18	1.81
	Mean		59		50	4.06	0.00	0.03	0.31	0.61	1.42	2.28	2.19	1.75
	±S.D.		10.1		6.7	0.45	0.00	0.07	0.67	0.69	0.78	0.83	0.92	0.51

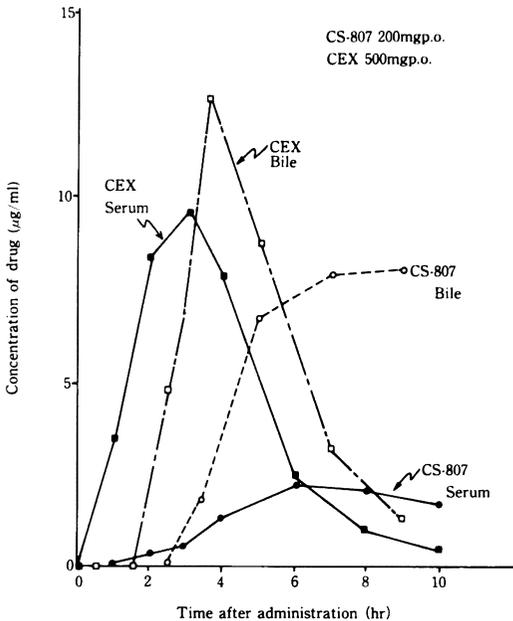
Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10
							Bile	1	S.Ki.	43.3	F	46	4.35	0.00
	2	S.Ko.	58	M	52	3.85	0.00	0.00	0.00	0.11	3.01	23.90	29.19	24.61
	3	M.M.	71	F	42	4.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.21	1.49	4.70	6.45
	4	J.I.	62	M	50	4.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.14	0.61	0.89	0.82
	5	F.T.	58.8	F	60	3.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.24	0.27	0.36
	Mean		59		50	4.06	0.00	0.00	0.00	0.18	1.89	6.76	7.92	8.06
	±S.D.		10.1		6.7	0.45	0.00	0.00	0.00	0.29	2.57	10.04	12.05	12.72

CEX

Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	1	2	3	4	6	8	10
							Serum	1	S.Ki.	43.3	F	46	10.87	0.00
	2	S.Ko.	58	M	52	9.62	0.00	12.38	11.42	6.13	3.44	0.93	0.37	0.00
	3	M.M.	71	F	42	11.90	0.00	2.46	17.83	16.50	8.95	3.25	1.34	0.70
	4	J.I.	62	M	50	10.00	0.00	1.19	1.75	15.69	13.04	3.43	1.31	0.55
	5	F.T.	58.8	F	60	8.33	0.00	0.59	1.26	2.64	6.22	3.83	2.13	0.60
	Mean		59		50	10.14	0.00	3.49	8.36	9.53	7.87	2.51	1.03	0.46
	±S.D.		10.1		6.7	1.34	0.00	5.03	6.98	6.19	3.56	1.39	0.85	0.36

Sample	Case No.	Name	Age	Sex	BW (kg)	Time (hr) mg/kg	0	0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10
Bile	1	S.Ki.	43.3	F	46	10.87	0.00	0.00	0.00	0.95	7.51	6.36	1.60	-
	2	S.Ko.	58	M	52	9.62	0.00	0.00	0.00	19.42	21.27	10.70	5.77	2.02
	3	M.M.	71	F	42	11.90	0.00	0.00	0.00	2.65	32.08	21.57	7.30	3.07
	4	J.I.	62	M	50	10.00	0.00	0.00	0.00	0.91	2.66	4.86	1.31	0.00
	5	F.T.	58.8	F	60	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Mean		59		50	10.14	0.00	0.00	0.00	4.79	12.70	8.70	3.20	1.27
± S.D.		10.1		6.7	1.34	0.00	0.00	0.00	8.22	13.57	8.14	3.15	1.72	

Fig. 2 R-3763 concentration in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200mg and CEX 500mg



2. 成績

Fig. 2 および Table 2 に示すごとく、両薬剤の血清中、胆汁中濃度の推移を 5 例の平均値において比較すると、R-3763 の血清中最高濃度は 6 時間後 $2.28 (\pm 0.83) \mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中最高濃度は 8~10 時間後 $8.06 (\pm 12.72) \mu\text{g/ml}$ であり、CEX の血清中最高濃度は 3 時間後 $9.53 (\pm 6.19) \mu\text{g/ml}$ 、胆汁中最高濃度は 3~4 時間後 $12.70 (\pm 13.57) \mu\text{g/ml}$ であった。AUC における胆汁中濃度/血清中濃度の値では、R-3763 が $36.67 (\pm 52.75) / 13.42 (\pm 3.04)$ であり、CEX は $48.65 (\pm 47.83) / 40.64 (\pm 13.64)$ であった。従って AUC

比から胆汁中移行をみると R-3763 が 2.73、CEX は 1.20 であった。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

昭和 61 年 1 月 10 日より昭和 61 年 7 月 3 日までに川崎市立川崎病院外科で扱った外科的急性感染症の患者に CS-807 を経口投与し、本剤の有効性と安全性について検討した。投与症例の年齢・性・体重、診断名、重症度、合併症、1 回投与量、投与日数、原因菌、MIC、臨床効果、細菌学的効果、有用性および副作用を Table 1 に示す。

対象患者は外来 23 例、入院 6 例であり、その平均年齢と性別は、男性は 22 例、 $51.6 (\pm 17.0)$ 、女性は 7 例、 $49.9 (\pm 23.6)$ 歳で、全患者では $51.2 (\pm 18.37)$ 歳であった。最少年令は 19 歳、最高年齢は 84 歳であり、男女の性別比は 3.1 : 1 であった。

急性感染症の内訳は感染性粉瘤 4 例、リンパ管炎 4 例、蜂巣炎 3 例、癰 3 例、瘰癧 3 例、乳腺炎 3 例、外傷の二次感染 2 例、手術創の二次感染 2 例、肛門周囲膿瘍 2 例、急性胆嚢炎、血栓性静脈炎、感染性毛巣瘻各 1 例の合計 29 例であった。

CS-807 は 1 日 2 回食後に経口投与し、1 回投与量は 100mg (力価) 16 例、200mg 13 例 (症状軽快後 100mg に減量したもの 2 例を含む) で、投与期間は 4~63 日、総投与量は 0.8~19.6g であった。

治療効果判定は治療開始時の重症度、臨床症状、所見の改善等により下記の基準に従って総合的に判定し、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) に分類し、有効率の算定は著効例 + 有効例 / 症例数とした。

著効：治療開始前の炎症症状の 2/3 以上が 3 日以内に消失し、しかも 7 日目までに白血球数が正常化したもの。

Table 3 Clinical summary of cases treated with CS-807

Case No.	Name Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease Complication	Daily Dose (mg × times)	Duration (days)	Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Utility	Side-effect
							Species	MIC				
1	J.R., M 33y. 53.0	Furuncle	Slight	—	100 × 2	8	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
2	Y.T., M 45y. 67.0	Furuncle	Moderate	—	100 × 2	5	<i>S. aureus</i>	—	Good	Eliminated	Satisfactory	—
3	K.S., M 84y. 52.0	Furuncle	Slight	— D.M.	100 × 2	15	<i>S. aureus</i>	3.13	Good	Eliminated	Fairly satisfactory	—
4	W.G., M 47y. 50.0	Phlegmon	Moderate	—	200 × 2	7	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
5	M.T., F 78y. 40.0	Phlegmon	Severe	— Hypertension	200 × 2 ↓ 100 × 2	35 28	—	—	Excellent	Unknown	Especially satisfactory	—
6	S.T., M 49y. 57.0	Phlegmon	Severe	—	200 × 2	6	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	—	Excellent	Eliminated	Especially satisfactory	—
7	K.S., M 19y. 60.0	Lymphangitis	Slight	—	100 × 2	7	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
8	M.T., F 67y. 49.0	Lymphangitis	Slight	—	100 × 2	7	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
9	C.M., M 77y. 50.0	Lymphangitis	Moderate	— Lymphoma	200 × 2	14	<i>S. aureus</i>	3.13	Excellent	Eliminated	Especially satisfactory	—
10	T.R., F 34y. 56.0	Lymphangitis	Moderate	—	200 × 2 ↓ 100 × 2	21 7	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
11	S.K., M 54y.	Felon	Slight	—	100 × 2	4	<i>S. aureus</i>	—	Good	Eliminated	Satisfactory	—
12	N.T., M 57y. 57.0	Felon	Slight	—	100 × 2	4	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
13	T.T., M 65y. 63.0	Felon	Moderate	—	200 × 2	7	—	—	Excellent	Unknown	Especially satisfactory	—
14	S.K., M 34y. 87.5	Inflammatory pilonidal fistula	Moderate	—	200 × 2	5	—	—	Poor	Unknown	Un-satisfactory	—
15	H.Y., M 80y. 52.0	Inflammatory atheroma	Moderate	— lung cancer	100 × 2	8	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	—	Good	Eliminated	Satisfactory	—

Table 3 Clinical summary of cases treated with CS-807 (continued)

Case No.	Name Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease Complication	Daily Dose (mg x times)	Duration (days)	Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Utility	Side-effect
							Species	MIC				
16	Y.H. 79y. F 47.0	Inflammatory atheroma	Moderate	— —	100x2	14	—	—	Excellent	Unknown	Especially satisfactory	—
17	E.S. 41y. M 54.5	Inflammatory atheroma	Moderate	— —	200x2	23	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
18	T.T. 52y. M 68.0	Inflammatory atheroma	Moderate	— —	200x2	10	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
19	A.A. 58y. M 73.0	Thrombophlebitis	Slight	— —	100x2	11	—	—	Fair	Unknown	Fairly satisfactory	—
20	U.K. 52y. M 70.0	Perianal abscess	Moderate	— —	100x2	13	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
21	S.Y. 40y. M 58.0	Perianal abscess	Moderate	— —	200x2	8	<i>E. coli</i>	0.20	Excellent	Eliminated	Especially satisfactory	—
22	M.Y. 29y. F 50.0	Mastitis	Slight	— —	100x2	7	—	—	Good	Unknown	Satisfactory	—
23	K.S. 34y. F 51.0	Mastitis	Slight	— —	100x2	7	<i>S. aureus</i>	—	Good	Eliminated	Satisfactory	—
24	T.M. 28y. F 55.0	Mastitis	Moderate	— —	200x2	14	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	50 0.10 3.13	Excellent	Eliminated	Especially satisfactory	—
25	T.H. 28y. M 87.0	Secondary infection after traumatic	Slight	— —	100x2	6	GNR	—	Good	Eliminated	Fairly satisfactory	—
26	T.M. 43y. M 60.0	Secondary infection after traumatic	Slight	— —	100x2	6	—	—	Good	Unknown	Fairly satisfactory	—
27	H.M. 75y. M 76.0	Secondary infection after operation	Moderate	D.M. —	200x2	14	—	—	Good	Unknown	Fairly satisfactory	—
28	K.S. 56y. M 51.0	Secondary infection after operation	Slight	— —	100x2	7	—	—	Good	Unknown	Fairly satisfactory	—
29	L.M. 54y. M 64.0	Cholecystitis	Moderate	— Hepatocirrhosis	200x2	14	—	—	Excellent	Unknown	Especially satisfactory	—

Table 4 Final clinical effect of CS-807

Disease	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Inflammatory atheroma	4	1	3			100
Lymphangitis	4	1	3			100
Phlegmon	3	2	1			100
Furuncle	3		3			100
Felon	3	1	2			100
Mastitis	3	1	2			100
Secondary infection after traumatic	2		2			100
Secondary infection after operation	2		2			100
Perianal abscess	2	1	1			100
Cholecystitis	1	1				100
Thrombophlebitis	1			1		0
Inflammatory pilonidal fistula	1				1	0
Total (%)	29	8/29 (27.6)	19/29 (65.5)	1/29 (3.4)	1/29 (3.4)	27/29 (93.1)

Table 5 Bacteriological effect of CS-807

Organism	No. of cases	Bacteriological effect					Eliminated rate (%)
		Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	
<i>S.aureus</i>	5	5					100
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3	3					100
<i>E.coli</i>	1	1					100
<i>S.epidermidis</i>	1	1					100
<i>α-Streptococcus</i>	1	1					100
GNR	1	1					100
Total	12	12					100

有効：治療開始前の炎症症状の2/3以上が5日以内に消失した場合。

やや有効：治療開始前の炎症症状の2/3以上が7日以内に消失した場合。

無効：それ以外の場合。

細菌学的効果は治療前後に行い、原因菌の検索とその消長、感受性測定 (MIC) を可能な限り実施した。

また CS-807の副作用を検討するため、自覚的症状の観察と CS-807投与前後の末梢血液像、肝機能、腎機能、出血傾向、その他の血清検査を行った。

2. 成績

CS-807を経口投与した29例の治療成績は Table 3 および Table 4 に示すごとくであった。著効8例、有効19例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は29

Table 6 Laboratory findings

Name	RBC ($\times 10^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Pts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	LDH (I.U.)
1 I.R. A	531	15.1	47.4	9200						33.3	19	14	122	16.4	1.1	333
2 Y.T. A	435	13.8	41.8	7600						22.8	20	12	125	10.0	0.9	343
3 K.S. A	290 302	9.9 10.2	29.4 30.3	9200 5500	0.0	1.0	64.0	28.0	7.0	22.1 20.2	20 25	13 17	106 88	19.7 14.9	1.1 1.0	217 235
4 W.G. A	430	13.5	40.9	12400	0.0	2.0	61.0	33.0	4.0	32.0	15	8	132	17.3	1.0	215
5 M.T. A	343 376	10.0 10.3	29.4 31.6	24000 4300	0.0	0.0	89.0	8.0	3.0	25.3 24.2	16 21	11 13	118 84	58.8 15.4		11 13
6 S.T. A	499 492	15.1 15.1	46.0 44.8	9300 6900	0.0	0.0	75.0	21.0	4.0	23.0 20.3	15 24	10 12	81 86	14.3 9.4	0.9 0.9	239 331
7 K.S. A	562 571	16.7 17.0	50.5 50.8	6900 6400						23.8 25.4	24 22	22 17	113 110	11.0 14.1	1.3 1.2	262 240
8 M.T. A	424 463	11.6 11.2	36.2 33.6	3900 5100						22.4	24 19	12 5	197 146	15.0 14.3	0.8 0.8	372 333
9 C.M. A	336 320	9.8 9.4	30.3 28.8	28300 23500						8.2 14.4	14 13	4 5	130 162	18.8 22.5	1.2 1.2	366 301
10 T.R. A	437 425	10.6 10.2	32.4 31.6	4500 4200	0.0	0.0	48.0	47.0	4.0	29.6 30.8	17 19	14 14	74 42	11.5 7.0	0.8 0.8	327 298
11 S.K. A	475	15.2	45.3	6200						16.0	16	11	94			228
12 N.T. A	452 437	14.5 14.0	43.8 42.3	4700 4300	0.0	3.0	65.0	28.0	4.0	28.0 26.5	20 16	13 12	91 94	19.4 18.0	0.9 0.9	294 270
13 T.T. A	453	14.0	42.1	6800						20.7	18	11		24.2	1.2	330
14 S.K. A	547 526	16.3 15.4	48.5 46.7	10800 8200						23.0 24.4	53	94	100	15.5	1.0	330
15 H.Y. A	334 325	10.5 10.4	31.7 30.5	6500 5300	0.0	0.0	69.0	27.0	4.0	34.1	62 58	32 29	127 200	20.4 19.3	1.7 1.6	1438 2149

B: Before A: After

Table 6 Laboratory findings (continued)

Name	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Pts. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	A.P. (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	LDH (I.U.)
16 Y.H. A	371 349	11.1 10.1	32.5 30.5	7500 6500						23.2 23.7	14 21	4 0	157 150	18.6 22.2	1.0 1.0	319 326
17 E.S. A	460 465	15.0 15.0	44.3 45.6	8300 5000	0.0	1.0	56.0	37.0	6.0	21.6 20.7	17 26	12 14	101 89	12.5 12.3	1.1 0.9	283 303
18 T.T. A	508 482	14.9 14.2	45.2 42.5	7500 7600						29.6 31.5	34 46	52 65	141 132	13.2 15.8	1.2 1.1	249 273
19 A.A. A	441 441	14.4 14.7	42.8 43.6	6400 6300	0.0 0.0	2.0 2.0	61.0 59.0	33.0 34.0	4.0 5.0	25.0 26.5	19 28	18 40	74 82	16.5 14.0	1.1 0.9	256 214
20 U.K. A	413 401	13.6 13.2	40.7 39.6	5700 3900	0.0	5.0	49.0	41.0	5.0	24.3 25.0	31 25	29 22	132 116	14.5 12.4	1.1 1.0	264 271
21 S.Y. A	503 507	15.6 15.5	46.3 47.0	20900 19900		0.0	84.0	13.0	3.0	38.0 29.9	19 25	31 27	176 147	19.8	1.0	341 349
22 M.Y. A	434 426	12.5 12.4	37.4 35.6	9400 5600	0.0 0.0	0.0 0.0	76.0 61.0	18.0 33.0	6.0 6.0	23.5 25.0	10 12	10 7	87 70	10.8	0.7	252 192
23 K.S. A	465 474	13.3 13.5	40.4 41.6	5400 5900						32.3 30.6	16	6	124	0.9	15.2	264
24 T.M. A	457 439	13.9 13.1	41.7 39.9	8600 6900						28.4 24.3	12 8	11 1	213 164	11.2 14.9	0.8 0.8	312 200
25 T.H. A	565 573	16.4 16.9	49.7 50.6	5600 4900						18.2 18.1	24 25	39 26	110 118	14.4 14.0	1.0 1.1	291 317
26 T.M. A	474	15.5	46.3	8950						21.4	28	42	117	14.4	1.1	221
27 H.M. A	467 435	14.1 13.1	43.0 39.1	7400 7100	0.0 0.0	2.0 0.0	71.0 62.0	23.0 32.0	4.0 6.0		15 8	4 5	139 100	19.4 18.9	1.5 1.3	255 251
28 K.S. A	379 393	12.3 12.1	36.3 37.0	5800 5700	0.0	1.0	59.0	36.0	4.0	20.7 17.5						
29 I.M. A	423 398	13.0 12.1	39.5 36.9	5600 4800	0.0 0.0	0.0 0.0	64.0 57.0	29.0 39.0	7.0 4.0	6.4 7.2	251 73	178 61	148 121	8.8 8.0	1.0 0.9	354 236

B: Before, A: After

例中27例, 93.1%であった。細菌学的検査による原因菌の種類と効果は Table 5 のごとく, *S. aureus* 5例, *Peptostreptococcus* sp. 3例, *E. coli* 1例, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, GNR の各1例, 合計6種12株である。原因菌の消失は10例中10例, したがって菌消失率は100%であった。この10例を対象疾患と原因菌別に検討すると癰 (No 2, 3), リンパ管炎 (No 9), 瘰癧 (No 11), 乳腺炎 (No 23) の5例は *S. aureus*, 蜂巣炎 (No 6), 感染性粉瘤 (No 15) の2例は *Peptostreptococcus* sp. 肛門周囲膿瘍 (No 21) の1例は *E. coli*, 乳腺炎 (No 24) の1例は *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, 外傷の二次感染 (右手掌刺創, No 25) の1例は GNR であった。また β -lactamase 産生菌の検出例はなかった。

3. 副作用

全29例中に消化器症状, 薬疹などの自他覚的症状を認めたものはなかった。CS-807の投与前後の血液生化学検査の推移は Table 6 に示した。症例No 5 は63日間に19.6g 投与したが, 本症例およびその他の症例においても特に問題となる副作用は認められなかった。

III. 考 察

1. 基礎的検討

今回, CS-807単独および CEX を同時に投与し, HPLCにより血清中および胆汁内の活性物質 (R-3763) の濃度の推移を経時的に追求した。

CS-807単独投与時において最高胆汁中濃度は最高血清中濃度を超える値を示し, また CEX との同時投与において, その胆汁中濃度/血清中濃度の AUC 値の比では CS-807が CEX に比して高い値を示している。

以上の結果より, CS-807の良好な胆汁中移行が示唆され, 従って胆道感染症等に対して本剤の有用性が期待

し得ると考えられる。

2. 臨床的検討

29例の各種外科的感染症に対し1日200mgないし400mgを投与し, その臨床的效果を検討した。今回検討した臨床治験例の最終全般改善度は著効が8例(27.6%), 有効が19例(65.5%)であり, 有効率は93.1%と極めて高い値を示した。

疾患別にみると血栓性静脈炎がやや有効, 毛鼻瘻が無効であったが, 他の疾患においては全例有効以上の判定であった。

細菌学的効果については12株の菌が分離されたが, その全ての株が消失した。

本治験中に本剤に起因すると考えられる副作用および臨床検査値の変動は認められなかった。

以上のことより本剤は各種外科的感染症に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) SUGAWARA, S.: M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA & S. KUMAHARA.: CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. I. *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 2) KOMAI, T.: K. FUJIMOTO, M. SEKINE & H. MASUDA.: CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. II. Absorption-excretion Studies in Experimental Animals. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN THE SURGICAL INFECTIONS

TAKAYOSHI NAKATSU, TAKEYUKI ARAI, ISAO YOKOYAMA, KEN TSUYUKI and TOSHIKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

CS-807 is a new oral pro-drug absorbable of a cephalosporin. The levels of its free acid, R-3763 and cephalexin(CEX) were determined by the HPLC in plasma and bile of patients with T-tube drainage. In three patients given 200mg, $3.8(\pm 0.4\text{mg/kg})$ of CS-807 after meals, the maximum level was $3.5\pm 0.4\mu\text{g/ml}$ in plasma at 4 h., and $4.2\pm 3.1\mu\text{g/ml}$ in bile at 4-6 h.. In five patients 200mg, $4.1\pm 0.5\text{mg/kg}$ and CEX 500mg, $(10.1\pm 1.3\text{mg/kg})$ after meals, the maximum level of R-3763 was $2.3(\pm 0.8)\mu\text{g/ml}$ in plasma after 6 h., $8.1(\pm 12.7)\mu\text{g/ml}$ in bile after 8-10 h.. The maximum level of CEX was $9.5(\pm 6.2)\mu\text{g/ml}$ in plasma after 3 h., and $12.7(\pm 13.6)\mu\text{g/ml}$ in bile after 3-4 h.. As to the AUC ratio, the maximum concentration of bile versus plasma, was 2.7 for R-3763 and 1.2 for CEX.

We performed a clinical study on CS-807 in 29 patients with surgical infections. The drug was administered orally in a dose of 100 or 200mg/body b.i.d. The total dose ranged from 0.8 to 19.6 g. Clinical efficacy as evaluated as excellent or good in 27 patients. The efficacy rate was 93%. In the bacteriological evaluation, the eradication rate in clinical isolates of 12 species was 100%. No adverse effects were observed nor abnormal laboratory findings noted.