

## 外科領域における CS-807の基礎的臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野 章・真下啓二

谷口正哲・保里恵一・福井拓治・渡辺 晋

名古屋市立大学医学部 第一外科

吉見 治・石川 周

東海通信病院 外科

グラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、経口吸収性を高めた薬剤である経口用セファロスポリン剤 CS-807について基礎的臨床的検討を行い、次の結論を得た。

1) 抗菌力：外科病巣から分離した *S. aureus* 10株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 20株に対し R-3763の抗菌力を調べた。*S. aureus* に対する MIC ピーク値は  $6.3\mu\text{g/ml}$  であったが, *E. coli* に対しては  $0.8\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* に対しては  $0.2\mu\text{g/ml}$  で優れた抗菌力を示した。

2) 胆汁中移行：臨床例 7例に本剤 200mg を食後経口投与し胆汁中移行を血中濃度と共に測定した。これらのうち胆汁中移行を認めた 5例の胆汁中濃度の平均値の  $C_{\text{max}}$  は  $3.41\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  は 8時間で良好な移行を示したが, 2例は胆汁中移行を示さなかった。同時に施行された 7例の血清中濃度の平均値の  $C_{\text{max}}$  は  $2.85\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  は 6時間であった。

3) 臨床使用成績：皮膚および軟部組織感染症 28例に投与し, その臨床効果と安全性などについて検討した。

疾患の内訳は感染性粉瘤 10例, 癰・癤 5例, 蜂巣炎 3例, 皮下膿瘍 3例, 肛門膿瘍 3例, 創感染 3例, 乳腺炎 1例であった。臨床効果は著効 12例, 有効 13例, やや有効 2例, 無効 1例であり, 全体としての有効率は 89.3% であった。細菌学的検討では病巣から分離された好気性グラム陽性球菌は 20株で *S. aureus* 4株, *S. epidermidis* 3株などであり, グラム陰性桿菌は 13株分離され, *E. coli* 5株, *E. cloacae*, *P. mirabilis* 各 2株などであった。嫌気性菌は全体で 18株分離され, *Peptostreptococcus* spp. 9株, *Propionibacterium* spp. 3株, *Bacteroides* spp. 3株などであった。細菌学的効果は菌消失 7例, 菌減少 7例, 菌交代 5例, 不変 3例, 増加 1例および不明 5例で, 消失率は 52.2% であった。

自他覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値では 2例に肝機能検査値の軽度の上昇を認めた。

CS-807は優れた抗菌活性を示すセファロスポリン剤である 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ることにより経口吸収性を高めた薬剤である。従って CS-807を経口投与した時, 主として腸壁のエステラーゼにより加水分解され, 活性体 R-3763になり抗菌力を発揮する。その化学構造式は Fig. 1のごとくである。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し, これまでの経口用セファロスポリン剤では抗菌力が及ばない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌活性を示す。また MIC と MBC が近似しているため MIC

に近い濃度で殺菌的に作用し,  $\beta$ -lactamase に安定な, 新しい経口用セフェム系抗生物質である。他方, 安全性の面では急性, 亜急性の毒性試験, 生殖試験, 変異原性試験, 抗原性試験, 一般薬理試験の結果, 特に異常な作用は認められず, 安全性が認められている。我々は本剤の外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない, また 7例の胆石症術後症例において胆汁中移行を検討した。

### I. 方 法

1) 抗菌力：当教室の外科病巣から分離された *S. aureus* 10株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 20株について, R-3763 (CS-807の脱エステル体) の抗菌力を



ンを示したが、抗菌力はCFIXより1管劣っていた。CTMも12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を認めず、R-3763より更に2管ほど優れていた。AMPCは5剤の中では最も弱い抗菌力を示した(Fig.3)。K.pneumoniaeに対するR-3763の抗菌力はCCLより2管優れ、CCLに認める100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を認めなかった。CFIXの抗菌力はR-3763より2~3管優れており、高度耐性株も認めなかった。CTMは同様な感受性パターンを示したが、CCL同様100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が多かった。AMPCは5剤のなかでは最も弱い抗菌力を示した(Fig.4)。

2) 胆汁中移行: 45歳から80歳にわたる平均62.3歳の男性5例, 女性2例に胆汁中移行検査が行われた。症例3は胆嚢胆石症でTチューブ挿入例, 症例6は肝内

結石症でPTBD施行例であるが、他の症例はすべて総胆管結石症術後Tチューブ挿入例であった(Table 1, 2)。Table 3はこれらの症例の検査時の血液検査結果である。

症例1: 71歳, 男性, 総胆管結石症(Fig.5-1)胆汁中細菌培養陰性で総ビリルビン値が1.7mg/dlとやや高値であったが他の血液生化学検査では正常値であった。血液中では投与後2時間で検出され始め、4時間でピーク値3.72 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。胆汁中でも2時間で検出され始め、6時間でピーク値2.90 $\mu\text{g/ml}$ となり以後漸減していく低濃度移行であった。

症例2: 76歳, 男性, 49kg, 総胆管結石症, 胆汁中細菌培養陰性でGPT 50 U/lとやや高値であったが他の血液生化学検査では正常値であった。血液中では投与後3時間で検出され始め、8時間でピーク値3.36 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。胆汁中では4時間で検出され始め、8時間でピーク値6.86 $\mu\text{g/ml}$ となり以後漸減していく高濃度移行であった。この症例は併用薬として利胆剤(ウルソ150mg/日)が投与されていた(Fig.5-2)。

症例3: 55歳, 女性, 55kg, 胆嚢胆石症, 胆汁中細菌培養陰性でGPT 55 U/lとやや高値であったが他の血液生化学検査では正常値であった。血液中では投与後1時間で2.84 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度で検出され、2時間でピーク値3.71 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。胆汁中でも1時間で2.10 $\mu\text{g/ml}$ 検出され、3時間でピーク値3.60 $\mu\text{g/ml}$ となり以後漸減した(Fig.5-3)。

症例4: 53歳, 男性, 57kg, 総胆管結石症, 胆汁中細菌培養陰性でGOT 49, GPT 104 U/lと高値であったが黄疸はなく、他の血液生化学検査値は正常であった。血液中では投与後2時間で0.05 $\mu\text{g/ml}$ が検出され始め、

Fig. 4 Susceptibility of K.pneumoniae (20 strains) MIC 2000

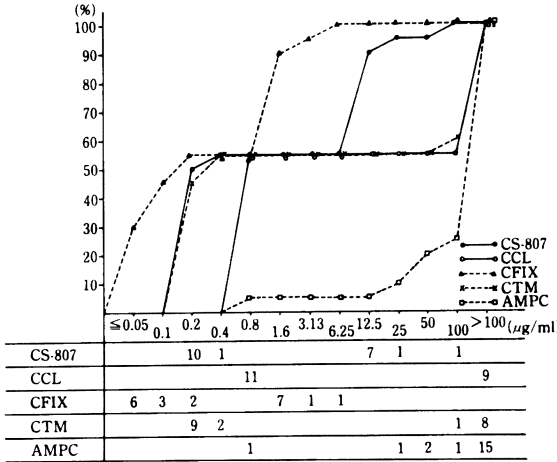


Table 1 R-3763 concentrations in serum after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting) (μg/ml)

Subjects	Time (hr)	before	1	2	3	4	6	8	10	12
	1. K.M.		-	0.00	0.32	1.81	3.72	3.41	2.38	1.50
2. M.T.		-	0.00	0.00	0.30	0.75	2.95	3.36	2.69	1.86
3. M.I.		-	2.84	3.71	3.52	2.94	1.85	0.88	0.46	-
4. K.H.		-	0.00	0.05	0.28	0.58	2.70	2.29	-	0.76
5. A.Y.		-	0.00	0.08	2.63	3.80	3.31	1.98	1.00	0.44
6. S.H.		0.00	0.00	0.00	0.41	0.79	1.50	1.11	-	-
7. H.T.		0.00	0.00	0.00	0.83	2.36	4.22	4.10	-	-

Table 2 R-3763 concentrations in bile after p.o. administration of CS-807 200mg to males (Non-fasting)

Subjects	Time (hr)											
	before	1	2	3	4	6	8	10	12			
1. K. M.	0.00	0.00	0.00	0.55	1.80	2.90	2.17	1.28	0.95			
2. M. T.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24	2.03	6.86	5.56	0.54			
3. M. I.	-	2.10	2.93	3.60	3.55	2.47	1.46	0.66	-			
4. K. H.	-	0.00	0.00	0.14	0.32	2.28	3.21	-	1.44			
5. A. Y.	-	0.00	0.00	1.80	3.86	5.25	3.34	3.86	2.04			

Table 3 Laboratory findings in males before p.o. administration of CS-807 (200 mg)

Case No.	Name	Age (y)	Sex	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	T.P. (g/dl)	Alb (g/dl)	ZTT (KU)	TTT (KU)	T.Bil (mg/dl)	D.Bil (mg/dl)	ALP (U/l)	$\gamma$ -GTP (U/l)	Cho-E (U/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	LDH (U/l)	Glucose (mg/dl)
1	K.M.	71	M	7	1.0	6.8	3.8	10.2	1.7	1.7	0.6	162	37	291	31	32	151	84
2	M.T.	76	M	18	1.5	6.1	3.6	10.7	2.2	0.5	0.2	196	115	164	32	50	138	86
3	M.I.	55	F	12	0.6	6.6	4.1	8.1	4.4	0.6	0.2	156	74	401	33	55	116	97
4	K.H.	53	M	21	0.9	6.0	3.6	7.0	1.5	0.6	0.2	173	100	261	49	104	130	83
5	A.Y.	56	F	13	0.6	5.8	3.7	5.5	0.9	0.7	0.4	252	175	305	70	199	166	88
6	S.H.	45	M	16	0.9	6.2	3.4	7.9	3.5	1.8	1.4	980	461	278	59	114	116	73
7	H.T.	80	M	37	1.9	6.5	3.7	5.9	2.3	0.6	0.3	167	145	314	27	89	154	92

Fig. 5-1 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting)

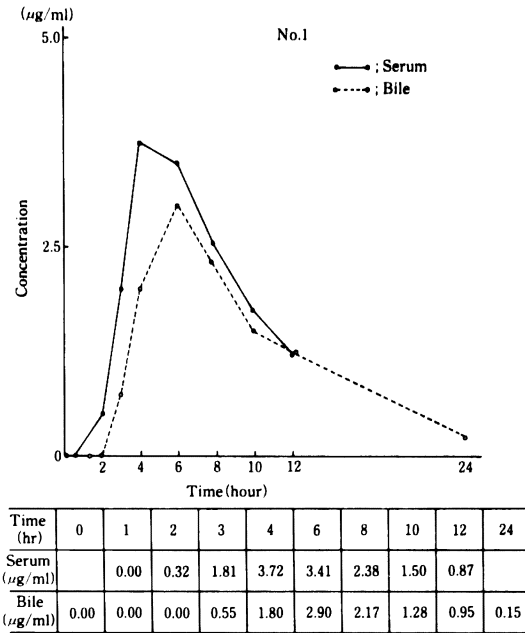


Fig. 5-3 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting)

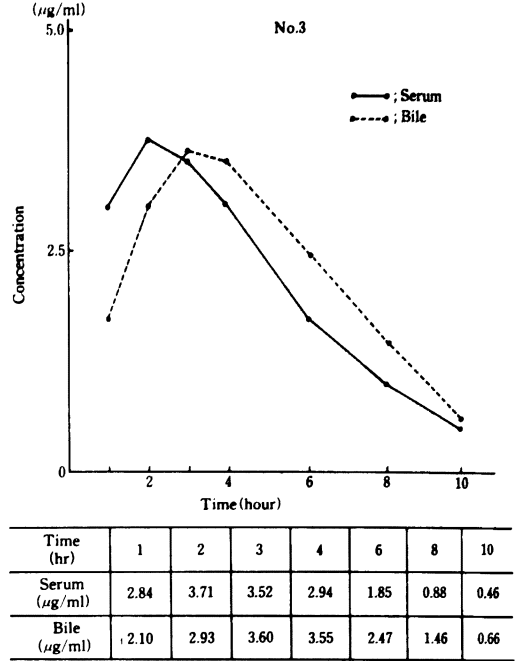


Fig. 5-2 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting)

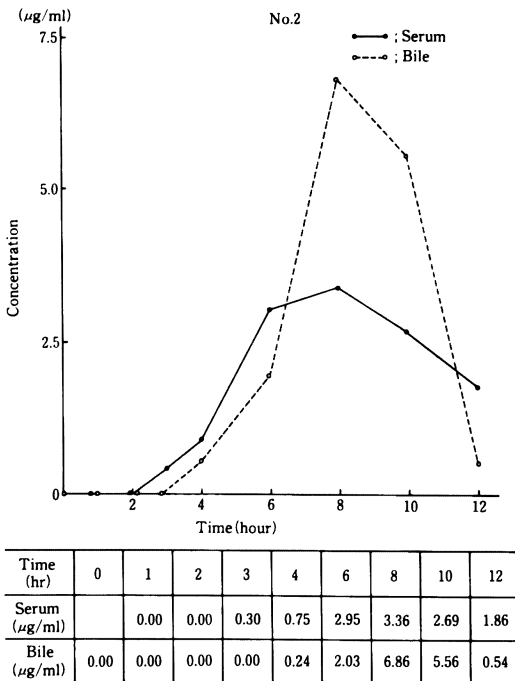


Fig. 5-4 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting)

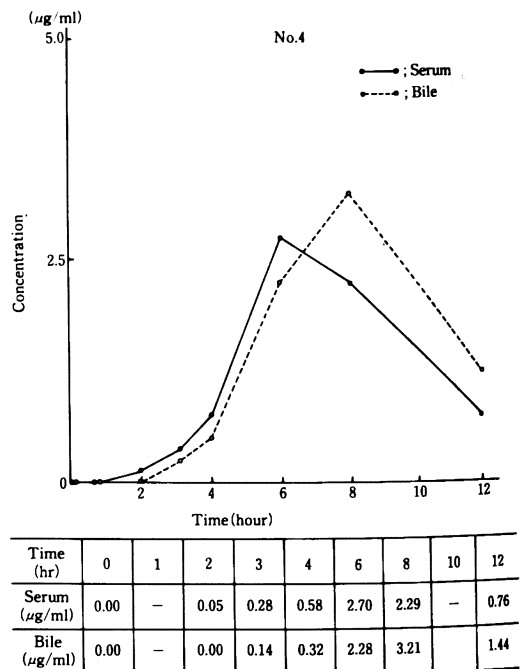
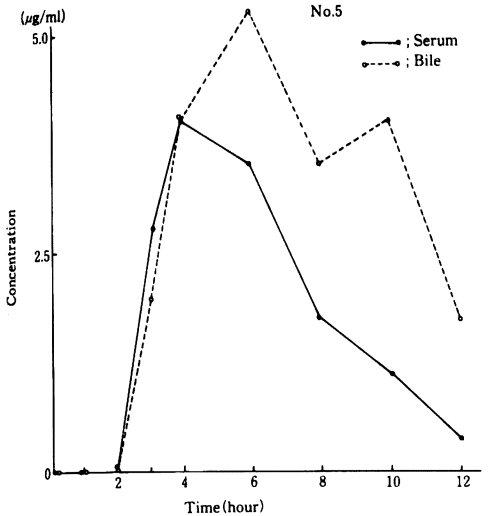


Fig. 5-5 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males (Non-fasting)



Time (hr)	0	1	2	3	4	6	8	10	12
Serum (μg/ml)	-	0.00	0.08	2.63	3.80	3.31	1.98	1.00	0.44
Bile (μg/ml)	-	0.00	0.00	1.80	3.86	5.25	3.34	3.86	2.04

6時間でピーク値2.70μg/mlが検出された。胆汁中では3時間で0.14μg/ml検出され、8時間でピーク値3.21μg/mlとなり以後漸減した。(Fig. 5-4)

症例5：56歳、女性、42kg、総胆管結石症、胆汁中細菌培養陰性でGOT 70, GPT 199 U/l., Al-P 252 U/lと高値であったが黄疸はなく、他の血液生化学検査は正常値であった。血液中では投与後2時間で0.08μg/ml検出され、4時間でピーク値3.80μg/mlが検出された。胆汁中では3時間で1.80μg/ml検出され、6時間でピーク値5.25μg/mlとなり、軽度の肝機能障害下にも高濃度移行であった。(Fig. 5-5)

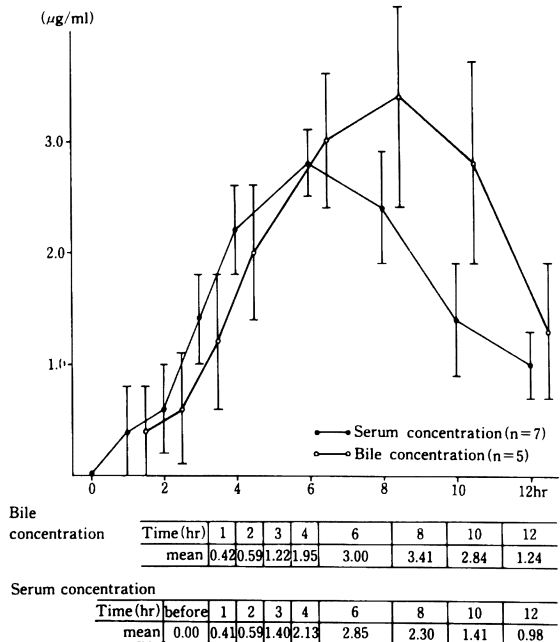
症例6：45歳、男性、43kg、肝内胆管結石症、PTBDチューブより採取された胆汁中細菌培養では*M. morgani*, *P. aeruginosa*, *E. avium*, *E. faecium*が分離され、総ビリルビン1.8mg/dl, Al-P 980 U/L, GOT 59 U/l., GPT 114 U/l., γ-GTP 461 U/lと高値であり、軽度黄疸を認める肝機能障害例であった。血液中では投与後3時間で0.41μg/mlが検出され始め、6時間でピーク値1.50μg/mlが検出された。この症例は黄疸期間も長く血中への吸収も低下しており、胆汁中へは24時間後まで検査しても検出限界以下であった。

症例7：80歳、男性、55kg、総胆管結石症、胆汁中細菌培養では*E. cloacae*, *E. faecalis*が分離され、

BUN 37mg/dl, Creat. 1.9mg/dl値から軽度の腎機能障害を認めた。またGPT 89 U/lで軽度の肝機能障害例であった。血液中では投与後3時間で0.83μg/mlと検出され始め、6時間でピーク値4.22μg/mlが検出され、比較的良好的な吸収を認めたにもかかわらず、胆汁中へは24時間後まで検査しても検出限界以下であった。以上7症例とも低蛋白血症、低アルブミン血症あるいは貧血を伴わなかった。これらのうち胆汁中移行を認めた5例の胆汁中濃度の平均値のCmaxは3.41μg/ml, Tmaxは8時間であった。同時に施行された7例の血清中濃度の平均値のCmaxは2.85μg/ml, Tmaxは6時間であった (Fig. 6)。

3) 臨床使用成績：感染性粉瘤10例、癰・癤5例、創感染4例、皮下膿瘍3例、肛門膿瘍3例、蜂巣炎2例、乳腺炎1例に投与した。臨床効果は著効12例、有効13例、やや有効2例、無効1例であり、全体としての有効率は89.3%であった (Table 4, 5)。感染病巣から分離された好気性グラム陽性球菌は20株で主として*S. aureus* 5株, *S. hominis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* 各3株であった。グラム陰性桿菌は13株分離され、主として*E. coli* 5株, *E. cloacae*, *P. mirabilis* 各2株であった。嫌気性菌は全体で18株分離され、*Pep. tostreptococcus* spp. 9株, *Propionibacterium* spp. 3

Fig. 6 R-3763 concentrations in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg to males



Bile concentration	Time (hr)	1	2	3	4	6	8	10	12
	mean	0.42	0.59	1.22	1.95	3.00	3.41	2.84	2.84

Serum concentration	Time (hr)	before	1	2	3	4	6	8	10	12
	mean	0.00	0.41	0.59	1.40	2.13	2.85	2.30	1.41	0.98

Table 4 Skin and soft tissue infections and clinical efficacy of CS-807 (1)

No.	Sex · Age	Diagnosis	Region	Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^6\text{cells/ml}$ )	Treatment		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect	Remarks
						( $\text{mg} \times \text{times} \times \text{days}$ )	(g)				
1	Y. H. F · 64	Infected atheroma	Back	<i>S.hominis</i> <i>P.prevotii</i>	3.13 0.39	100 × 2 × 11	2.2	Eradicated	Excellent	None	Incision
2	Y. T. F · 63	Infected atheroma	R.axilla	<i>S.aureus</i>	50	100 × 2 × 8	1.6	Unchanged	Good	None	Incision
3	T. K. M · 58	Infected atheroma	Back	<i>P.mirabilis</i>	$\leq 0.05$	100 × 2 × 10	2.0	Decreased	Good	None	Incision
4	T. S. M · 36	Infected atheroma	L.axilla	<i>S.haemolyticus</i> <i>Propionibacterium sp.</i>	3.13 $\leq 0.05$	100 × 2 × 4	0.8	Decreased	Good	None	Incision
5	T. H. F · 63	Infected atheroma	Nape	<i>S.haemolyticus</i> <i>P.magnus</i>	3.13 0.39	100 × 2 × 7	1.4	Eradicated	Good	None	Puncture Incision
6	M. S. M 39	Infected atheroma	Mandibula	( - )		100 × 2 × 7	1.4	Unknown	Good	None	Incision
7	N. Y. M · 44	Infected atheroma	Back	<i>P.prevotii</i>	$\leq 0.05$	100 × 2 × 7	1.4	Unchanged	Good	None	Incision
8	S. M. M · 44	Infected atheroma	Nape	<i>S.epidermidis</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>S.intermedius</i> <i>P.acnes</i>	0.78 0.20 0.10 0.10	200 × 2 × 7	2.8	Eradicated	Excellent	None	Incision
9	T. G. M 38	Infected atheroma	Back	<i>S.capitis</i>	0.39	200 × 2 × 6	2.4	Replaced	Excellent	None	Incision
10	K. O. M 33	Infected atheroma	Ear lobe	<i>S.epidermidis</i>	0.78	100 × 2 × 8	1.6	Replaced	Excellent	None	Incision
11	S. M. F · 71	Furuncle	R.mandibula	<i>S.aureus</i>		100 × 2 × 7	1.4	Eradicated	Good	None	Incision
12	T. S. M · 57	Furuncle	Head	<i>S.aureus</i>	>100	100 × 2 × 5	1.0	Unchanged	Fair	None	Incision
13	S. M. M 28	Furuncle	Buttock	<i>S.hominis</i> <i>P.anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>P.granulosum</i> <i>Eubacterium lentum</i>	3.13 0.78 1.56 $\leq 0.05$ 3.13	100 × 2 × 7	1.4	Eradicated	Excellent	None	Incision
14	K. Y. M 61	Carbuncle	R.retroauricula	<i>S.aureus</i>	3.13	100 × 2 × 7	1.4	Decreased	Good	None	Incision
15	T. M. M · 57	Carbuncle	Back	<i>P.prevotii</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i>	$\leq 0.05$ 0.10	200 × 2 × 7	2.8	Decreased	Good	None	Incision
16	H. K. M 18	Phlegmon	L.leg	<i>P.cepacia</i> <i>S.epidermidis</i> <i>S.capitis</i>	6.25 >100 >100	100 × 2 × 10	2.0	Replaced	Good	None	None
17	S. I M 73	Phlegmon	L.planta	<i>S.agalactiae</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>S.simulans</i> <i>S.haemolyticus</i>	$\leq 0.05$ 0.39 0.39 0.78	100 × 2 × 8	1.6	Replaced	Excellent	None	Incision

Table 4 Skin and soft tissue infections and clinical efficacy of CS-807 (2)

No.	Sex · Age	Diagnosis	Region	Organism	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^8$ cells/ml)	Treatment		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect	Remarks
						(mg $\times$ times $\times$ days)	(g)				
18	J.T. M · 88	Phlegmon	Arm	<i>E.coli</i> <i>E.sakazakii</i> <i>E.cloacae</i> <i>Clostridium perfringens</i>	0.10 0.78 0.39 0.20	100 $\times$ 2 $\times$ 7	1.4	Replaced	Excellent	None	Debridement
19	I.T. F · 60	Subcutaneous abscess		<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>B.uniformis</i> <i>B.thetaiotaomicron</i>	0.20 0.10 100 25	100 $\times$ 2 $\times$ 7	1.4	Decreased	Excellent	None	Incision
20	S.M. M · 48	Subcutaneous abscess	Face	<i>E.aerogenes</i> <i>P.magnus</i>	3.13 3.13	200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	Eradicated	Excellent	GOT 40.0 $\rightarrow$ 62.0 GPT 29.0 $\rightarrow$ 43.0 Al-p 13.5 $\rightarrow$ 15.4	Incision
21	Y.H. M · 23	Subcutaneous abscess	Face	<i>S.hominis</i>	0.39	200 $\times$ 2 $\times$ 3	1.0	Unknown	Good	None	Incision
22	M.I. M · 57	Periproctal abscess		(-)		100 $\times$ 2 $\times$ 5 200 $\times$ 2 $\times$ 7	3.8	Unknown	Excellent	None	Incision
23	M.U. M · 41	Periproctal abscess		<i>E.coli</i> <i>P.anaerobius</i>	0.20 3.13	100 $\times$ 2 $\times$ 11	2.2	Decreased	Excellent	None	Incision
24	Y.T. M · 69	Periproctal abscess		<i>P.mirabilis</i>	$\leq 0.05$	100 $\times$ 2 $\times$ 7	1.4	Increased	Good	GOT 26.0 $\rightarrow$ 65.0 GPT 20.0 $\rightarrow$ 60.0 Al-p 15.9 $\rightarrow$ 19.4	Puncture Incision Drainage
25	T.T. M · 81	Post-operative wound infection				100 $\times$ 2 $\times$ 5	1.0	Unknown	Good	None	Incision
26	O.T. M · 13	Post-operative wound infection	Post appendectomy	<i>E.coli</i> <i>E.avium</i> <i>B.fragilis</i>	0.20 100 12.5	100 $\times$ 2 $\times$ 14	2.8	Decreased	Poor	None	None
27	H.M. M · 77	Post-operative wound infection		<i>E.colacae</i> <i>E.coli</i>	>100 0.39	100 $\times$ 2 $\times$ 7	1.4	Eradicated	Excellent	None	Incision
28	Y.M. F · 34	Mastitis		(-)		200 $\times$ 2 $\times$ 10	4.0	Unknown	Fair	None	None

株, *Bacteroides* spp. 3株が多く、中でも *P. prevotii* 3株, *P. magnus* 2株の分離頻度が高かった。これらの病巣分離菌の MIC は Table 6 に示す如くである。すなわち *S. aureus* の 3株, *S. epidermidis*, *S. capitis*, *E. avium* の各 1株が耐性を示したが、GPC 全体では 19株中14株, 73.7%が感受性を示した。*E. coli* については 5株すべてが  $0.4\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、GNR 全体では *E. cloacae* の 1株を除き 13株中12株, 92.3%が感受性であった。嫌気性球菌の 15株はすべて感受性であったが嫌気性桿菌については 3株中 1株が  $12.5\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。全体としてみれば皮膚軟部組織感染症からの分離菌の 84.0%は感受性であった。

細菌学的効果は菌消失 7例, 菌減少 7例, 菌交代 5例, 不変 3例, 増加 1例および不明 5例で, 消失率は 52.2%であった。

自他覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値では症例20で GOT 40 U/l から 62 U/l, GPT 29 U/l から 43 U/l, Al-P 13.5から 15.4 (K. A. Unit) と上昇を認めた。症例24で GOT 26 U/l から 65 U/l, GPT 20 U/l から 60 U/l, Al-P 15.9から 19.4 (K. A. Unit) と上昇を認めた (Table 7)。

### III. 考 察

抗菌力においては *S. aureus* では CCL とほぼ同等で、MIC<sub>50</sub>値は  $6.25\mu\text{g/ml}$  であるが、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株が 4株 (40%) 認められた。*E. coli* において





Table 7-1 Laboratory findings

Case No.	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Differential count (%)						Plts. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Pt. (S)
					Baso	Eosino.	Stabs.	Segs.	Lympho	Mono		
1	B	14.2	42.4	5300	0.0	1.0	2.0	61.0	34.0	2.0	23.2	
	A	14.0	40.8	3800	2.0	2.0	6.0	28.0	58.0	3.0	24.1	
7	B	15.1	46.7	6300	1.0	1.0	13.0	49.0	31.0	5.0	25.0	
	A	15.5	44.8	5300	0.0	0.0	14.0	50.0	32.0	4.0	27.0	
8	B	15.8	46.7	7300	0.0	3.0	4.0	51.0	35.0	6.0	19.6	
	A	16.0	46.9	6300	0.0	2.0	6.0	52.0	36.0	4.0	21.2	
9	B	15.3	44.3	11600	0.0	4.0	20.0	60.0	15.0	1.0	22.0	11.3
	A	14.7	42.2	6800	0.0	4.0	6.0	55.0	28.0	7.0	27.0	
10	B	13.9	43.1	6300	0.0	0.0	14.0	56.0	29.0	1.0	22.0	12.0
	A	14.7	43.1	5200	0.0	2.0	6.0	56.0	35.0	1.0	19.0	
12	B	10.2	28.7	5500	0.0	4.0	36.0	38.0	10.0	12.0	29.8	
	A	11.0	32.5	6100	2.0	6.0	16.0	54.0	14.0	8.0	29.9	
14	B	17.1	52.0	7700	0.0	1.0	14.0	63.0	19.0	3.0	22.0	
	A	16.4	48.8	7200	1.0	0.0	25.0	44.0	28.0	2.0	27.0	
16	B	15.1	44.0	7600	0.0	4.0	11.0	44.0	41.0	0.0	30.0	
	A	14.5	42.4	4500	0.0	1.0	28.0	25.0	55.0	1.0	20.7	
18	B	10.9	33.0	5600	0.0	1.0	8.0	63.0	24.0	4.0	20.0	9.9
	A	12.4	37.4	5200	0.0	2.0	2.0	51.0	37.0	8.0	30.0	
19	B	13.3	40.2	4300	0.0	1.0	6.0	45.0	43.0	5.0	22.0	
	A	13.3	42.7	4800	0.0	0.0	5.0	73.0	19.0	3.0	21.0	
20	B	11.9	36.8	7800	0.0	1.0	14.0	51.0	33.0	1.0	34.0	11.5
	A	12.5	37.8	5800	1.0	1.0	5.0	36.0	53.0	4.0	43.0	
22	B	14.0	41.0	11200			12.0	54.0	26.0	6.0	25.2	
	A	14.3	42.0	6000							31.3	
23	B	17.0	48.5	14100	0.0	0.0	11.0	54.0	35.0	0.0	25.2	
	A	16.5	47.5	6900	0.0	3.0	9.0	49.0	37.0	1.0	27.3	
24	B	11.0	35.4	14700	0.5	2.0	18.0	70.0	7.0	2.0	35.0	12.7
	A	13.6	41.7	10300	1.0	0.0	9.0	73.0	11.0	6.0	27.0	
27	B	11.7	34.5	5900	0.0	0.0	0.0	56.0	30.0	12.0	27.1	
	A	11.8	34.4	5600	0.0	0.0	14.0	24.0	52.0	10.0	27.1	
28	B	9.7	30.1	5000	0.0	0.0	0.0	40.0	54.0	4.0	19.0	
	A	10.2	31.5	5600	0.0	4.0	2.0	62.0	24.0	8.0	24.7	

Table 7-2 Laboratory findings

	GOT U/l	GPT U/l	Al-P U/l (or KU)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	$\gamma$ -GTP (U/l)	LAP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (mm)	CRP	Electrolytes (mEq/l)		
													Na	K	Cl
1	B	18.0	114.0	0.5	0.1	157	17.0		13.0	1.0			142.0	5.1	104.0
	A	21.0	111.0	0.4	0.1	153	16.0		15.0	0.8			140.0	4.5	106.0
7	B	19.0	(6.7)	0.5	0.2	146	24.0	148.0	14.7	1.0		-	142.3	4.3	105.9
	A	17.0	(6.4)	0.4	0.2	140	23.0	131.0	15.9	0.9		$\pm$	146.5	4.2	107.5
8	B	44.0	98.0	0.5	0.1	162	61.0		13.0	0.9			142.0	4.6	110.0
	A	34.0	100.0	0.5	0.1	143	62.0		12.0	1.1			142.0	4.6	109.0
9	B	18.0	(9.8)	0.7	0.3	154	17.0	143.0	14.1	1.1		3+	145.0	4.1	105.7
	A	17.0	(9.5)	0.5	0.2	160	23.0	132.0	13.5	1.1		-	142.6	4.3	104.3
10	B	12.0	(7.0)	0.8	0.4				12.0	1.0		-	142.5	3.7	102.5
	A	13.0	(6.0)	0.8	0.4				13.0	1.2		-	142.5	4.1	102.7
12	B	13.0	98.0	0.3	0.1	128	25.0	38.0	7.0	0.5	13.9	3+	137.0	4.6	103.0
	A	17.0	91.0	0.3	0.1	131	19.0	38.0	12.0	0.8	10.1	+	137.0	4.7	100.0
14	B	11.0	(11.8)	0.8	0.3	200	14.0	97.0	16.9	1.3	2.3	2+	141.9	4.5	99.7
	A	17.0	(9.8)	1.0	0.2	223	14.0	101.0	16.3	1.1	0.8	-	138.0	4.7	101.6
16	B	24.0	76.0	0.5	0.2	275	17.0		10.8	1.3	1.2	+	145.0	5.0	106.0
	A	20.0	72.0	0.8	0.2	262	14.0		12.7	1.1	0.3	-	149.0	4.2	109.0
18	B	25.0	(5.7)	0.7	0.3	244	5.0	77.0	20.0	1.4		3+	142.2	4.1	104.9
	A	21.0	(7.3)	0.4	0.2	258	12.0	104.0	22.0	1.5		-	147.3	4.7	109.6
19	B	3.0	(10.5)	0.4	0.3	196			12.2	0.7					
	A	24.0	(9.8)	0.5	0.2	218			10.5	0.7					
20	B	40.0	(13.5)	0.7	0.2	237	229.0	375.0	11.0	1.1		-	141.5	3.8	102.4
	A	62.0	(15.4)	0.7	0.2	313	214.0	342.0	10.0	0.8		-	142.2	3.9	104.9
22	B	27.0	63.0	0.8	0.1	159	25.0		17.0	1.3			144.0	3.7	106.0
	A	22.0	58.0	0.4	0.1	146	19.0		15.0	1.1			142.0	4.0	105.0
23	B	31.0	35.0	0.5	0.1	289	109.0		14.8	1.3	1.0	$\pm$	150.0	5.1	113.0
	A	25.0	39.0	0.5	0.1	310	119.0		12.7	1.3	1.4	+	149.0	5.0	112.0
24	B	26.0	(15.9)	1.0	0.3	208	12.0	101.0	15.0	0.7	2.2	3+	139.2	3.4	97.4
	A	65.0	(19.4)	0.8	0.1	220	19.0	111.0	16.0	1.0	0.8	$\pm$	141.8	3.9	100.9
27	B	23.0	90.0	0.3	0.1	196	12.0	31.0	20.0	0.9		-	142.0	4.5	107.0
	A	23.0	85.0	0.3	0.1	188	10.0	32.0	15.0	0.9			140.0	4.0	104.0
28	B	21.0	55.0	0.4	0.0	114	71.0		10.0	0.7			140.0	4.1	109.0
	A	27.0	59.0	0.6	0.1	135	67.0		10.0	0.8			140.0	4.4	107.0

はCCLで12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が10株(50%)認められるのに対して、本剤にはこのような耐性株がなく、CFIX, CTMに匹敵する抗菌力を示した。*K. pneumoniae*においてはCCL, CTMで9株(45%)に認められた100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は1株(5%)しかなく優れた抗菌力を示しているため、有効な臨床効果が期待できる。

経口抗生物質の胆汁中移行に関しては、症例の病態により吸収および胆汁中排泄の解析が複雑である。すなわち症例の栄養状態、肝硬変あるいは肝機能障害の有無、黄疸の期間、担癌状態の有無などにより血中および胆汁中移行は様々である。さらにこの検査症例は術後で、異物としてのT-tube挿入状態での検査値であり、生理的な状態での胆汁中移行とは少々異なっていると判断すべきかもしれない。このように個々の症例について胆汁中濃度にある程度の差は認められるが本剤については、平均のピーク値が3.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、12時間後においても1.24 $\mu\text{g/ml}$ を維持している。この移行濃度は他の内服用セフェム剤とほぼ同様な成績であり、本剤の各細菌に対するMICからみれば十分有効な胆汁中移行が得ら

れていると思われる。皮膚軟部組織感染症から分離された細菌はR-3763に対してGPCが73.7%、GNRが92.3%、嫌気性菌88.9%の感受性株であり、その臨床効果も89.3%と高く、その有用性および安全性が確認された。以上、外科領域においてCS-807の基礎的、臨床的検討を行い、本剤の有用性が認められた。

#### 文 献

- 1) SUGAWARA, S.; M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA, S. KUWAHARA. 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) 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
- 3) 品川長夫, 北野正義, 城義政, 石川周, 由良二郎: 胆道感染症の化学療法の実際。臨床医10: 2596-2598, 1984

## CS-807 IN SURGERY

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO, KEIJI MASHITA, MASAOKI TANIGUCHI,  
KEIICHI HORI, TAKUJI FUKUI and SUSUMU WATANABE

First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University, Nagoya

OSAMU YOSHIMI and SHU ISHIKAWA

Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital, Nagoya

We conducted basic and clinical studies on CS-807, a new oral cephalosporin derivative with a broad antibacterial spectrum against Gram-positive and -negative bacteria and higher intestinal absorption than the conventional analogs, with the following results.

1) Antibacterial efficacy: The antibacterial efficacy of CS-807 was investigated against 10 strains of *S. aureus*, 20 of *E. coli*, and 20 of *K. pneumoniae*. Its peak MIC value against *S. aureus* was found to be  $6.3\mu\text{g/ml}$ , while those against *E. coli* and *K. pneumoniae* were as low as  $0.8\mu\text{g/ml}$  and  $0.2\mu\text{g/ml}$ , respectively.

2) Transfer into bile: 200mg of CS-807 was orally administered after meals to seven patients in a clinical study, and its transfer into bile was determined along with its blood level. The  $C_{\text{max}}$  and  $T_{\text{max}}$  of its mean concentration values in bile in five patients were  $3.41\mu\text{g/ml}$  and 8h respectively, showing excellent transfer. But in two other patients transfer into bile was not identified. The  $C_{\text{max}}$  and  $T_{\text{max}}$  of its mean serum level in 7 cases studied were  $2.85\mu\text{g/ml}$  and 6h.

3) Clinical results: clinical efficacy and safety were evaluated in 28 cases with infections of the skin and soft tissues, including infective atheroma 10, furuncle or carbuncle 5, phlegmon 3, subcutaneous abscess 3, periproctal abscess 3, infections from injuries 3 and mastitis 1.

Clinical efficacy was rated as excellent in 12, good in 13, fair in 2 and poor in 1 case, overall efficacy being 89.3%.

The bacteriological studies identified 20 strains of aerobic Gram-positive cocci isolated from foci, including 4 strains of *S. aureus*, and 3 of *S. epidermidis*; and 13 strains of Gram-negative bacilli, including 5 of *E. coli* and 2 each of *E. cloacae* and *P. mirabilis*.

Eighteen anaerobic strains were also isolated, including 9 of *Peptostreptococcus* spp., and 3 each of *Propionibacterium* spp. and *Bacteroides* spp. Overall bacteriological efficacy was: eliminated 14 cases, decreased 7, superinfection 5, unchanged 3, increased bacteria 1, and results unidentified 5. The elimination rate was 52.2%.

There were neither subjective nor objective side-effects, but a slight elevation in hepatic function values was noted.