

外科領域における CS-807の臨床使用成績

酒井克治・上田隆美・森本 健

大阪市立大学医学部第二外科

平田早苗・月丘一馬

大阪市立城北市民病院外科

李 東雨

大阪市立桃山市民病院外科

藤本幹夫・大野耕一

市立藤井寺市民病院外科

森本 讓

東住吉森本病院外科

新しい経口用セファロsporin剤 CS-807について体内濃度測定および臨床効果を検討し、次果を得た。

1) 術後症例に CS-807 200mgを食後に経口投与したところ、血清中濃度は4時間後ピーク値1.87 μ g/mlを示した。また、PTCD施行例に CS-807 200mgを投与したところ、胆汁中濃度は6~7時間後1.83 μ g/mlのピーク値を得た。

2) 皮膚軟部組織感染症39例に対する CS-807の臨床成績は著効8例、有効19例、やや有効9例、無効3例であり、有効率は69.2%であった。

3) 副作用はじん麻疹、胃部不快感を各1例認めたが、一過性で、本剤との関係は不明であった。臨床検査値異常は1例も認められなかった。

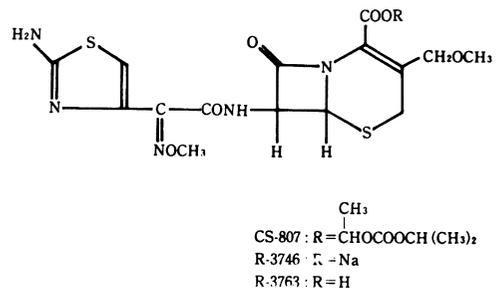
CS-807は三共(株)で開発された経口用セファロsporin剤である。本剤は、優れた抗菌活性を示すが、経口吸収されないR-3763の4位カルボン酸に isopropoxycarbonyloxyethyl 基を ester 結合させたものである (Fig. 1)。

したがって、CS-807を経口投与することにより腸管より吸収され、主に腸管エステラーゼにより加水分解された後、血中には活性体であるR-3763として存在し、抗菌力を発揮する¹⁾。

R-3763はグラム陽性菌に対しては従来の経口用セファロsporin剤とほぼ同等、グラム陰性菌、特に *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* などに対してはFK-027, T-2588などに匹敵する抗菌力を示す¹⁾。

一方、CS-807の血中濃度は空腹時投与より、食後投与の方が高値を示し、食後投与後血中半減期は約2時間である。尿中回収率(0~12時間)は約50%であり、ほ

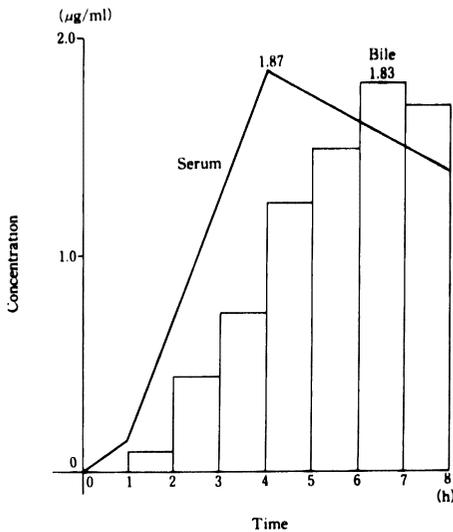
Fig. 1 Chemical structure



とんど代謝をうけることなく排泄される¹⁾。

その他、本剤の安全性について、特に問題となる点は認められていない¹⁾。

Fig 2 Serum and bile levels of CS-807 after oral administration of 200 mg



今回、我々は本剤の体液中濃度を測定するとともに、外科領域感染症に対する臨床効果を検討したので、その報告をする。

I. 体液中濃度

胆石症または腫瘍などのため、何らかの外科的処置を施行した症例に、CS-807 200mgを食後経口投与させた後、血清中または胆汁中R-3763濃度を測定した。

血清の処理は、血清を当量の1/10 M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。

濃度測定は検定菌 *M. morganii* 3848株を用いた Bioassay 法により行い、活性体R-3763濃度として表した。

1. 血清中濃度

胆嚢腫瘍および肝内結石術後症例2例を対象とし、いずれも経口食餌摂取が可能となった術後に、CS-807 200mgを食後経口投与し、末梢血を採取した。

その結果、2例の平均値は、投与1時間後0.16µg/ml、2時間後0.64µg/mlと上昇し、4時間後にはピーク値1.87µg/mlを示した後、8時間後1.39µg/mlと漸減した(Fig.2)。

2. 胆汁中濃度

胃癌肝転移または乳頭部癌のためPTCDを施行した症例2例に、食後CS-807200mgを経口投与し、PTCDより胆汁を0~8時間まで1時間ごとに採取した。

その結果、2例の平均値は投与2~3時間後0.44

Table 1 Patient's age & sex

Age	Sex		Total(%)
	Male	Female	
~19		1	1 (2.6)
20~29	3	6	9 (23.1)
30~39	5	5	10 (25.6)
40~49	4	3	7 (17.9)
50~59	2	4	6 (15.4)
60~69	1	1	2 (5.1)
70~79	1		1 (2.6)
80~		3	3 (7.7)
Total(%)	16 (41.0)	23 (59.0)	39

Table 2 Number of patients treated with CS-807 classified by dose and duration

Duration	Dose		Total
	100mg×2	200mg×2	
3~5	9	4	13
6~7	10	7	17
8~10	2	4	6
11~14	2		2
15~	1		1
Total	24	15	39

µg/ml、3~4時間後0.74µg/ml、4~5時間後1.23µg/ml、5~6時間後1.49µg/mlと経時的に上昇し、6~7時間後にはピーク値1.83µg/mlを示した後、7~8時間後は1.71µg/mlであった(Fig.2)。

II. 臨床成績

外科領域感染症39例にCS-807を投与し、その有効性および安全性を検討した。

対象は男16例、女23例、年齢は19~83歳、平均42.9歳であった(Table 1)。

投与方法は、本剤を1回100mg投与した症例が24例、200mg投与例が15例であり、全例1日2回投与であった。

Table 3-1 Clinical results of treatment with CS-807

Case no.	Age Sex	Diagnosis (location)	Isolated organism	MIC 10 ⁸ /10 ⁶	Dosage schedule			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (mg)			
1	21 F	Furuncle (right armpit)	<i>S.aureus</i>	>100/>100	200×2	4	1600	Eradicated	Excellent	None
2	59 M	Furuncle (back)	<i>S.aureus</i>	>100/50	200×2	7	2800	Eradicated	Good	None
3	32 M	Furuncle (femur)			200×2	5	2000	Unknown	Excellent	None
4	47 M	Furuncle (femur)	<i>S.aureus</i>	3.13/3.13	200×2	5	2000	Eradicated	Excellent	None
5	24 M	Furuncle (buttock)	<i>Staphylococcus</i> sp.	3.13/3.13	200×2	5	2000	Eradicated	Good	None
6	57 M	Furuncle (buttock)	<i>S.aureus</i>	>100/>100	200×2	7	2800	Eradicated	Good	Stomach discomfort
7	48 F	Felon (right thumb)			100×2	7	1400	Unknown	Good	None
8	38 M	Felon (left thumb)	<i>S.aureus</i>		100×2	4	800	Eradicated	Good	None
9	30 M	Felon (left middle finger)	<i>Propionibacterium</i> sp.	0.39/≤0.05	100×2	10	2200	Replaced	Fair	None
10	38 M	Felon (right ring finger)	<i>S.epidermidis</i>		100×2	7	1400	Eradicated	Good	None
11	83 M	Felon (right hallux)			100×2	9	1800	Unknown	Fair	None
12	47 M	Felon (right 2nd toe)	<i>S.aureus</i>	3.13/3.13	100×2	5	1000	Eradicated	Good	None
13	47 F	Infected atheroma (right armpit)	<i>S.epidermidis</i>		100×2	4	800	Eradicated	Excellent	None
14	78 F	Infected atheroma (scapular region)	<i>P.magnus</i>	6.25/1.56	200×2	9	3600	Eradicated	Fair	None
15	59 M	Infected atheroma (left shoulder)			200×2	7	2800	Unknown	Good	None
16	63 M	Infected atheroma (right buttock)	<i>S.epidermidis</i> <i>P.magnus</i>	1.56/0.78 3.13/0.39	200×2	7	2800	Eradicated	Good	None
17	82 F	Cellulitis (right hand)			100×2	5	1000	Unknown	Excellent	None
18	21 M	Cellulitis (right femur)	<i>S.aureus</i>	3.13/1.56	100×2	5	1000	Eradicated	Good	None

Table 3-2 Clinical results of treatment with CS-807

Case no.	Age Sex	Diagnosis (location)	Isolated organism	MIC 10 ⁸ /10 ⁶	Dosage schedule			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (mg)			
19	43 M	Cellulitis (right buttock)	<i>S.aureus</i>		100×2	4	800	Unknown	Poor	Urticaria
20	30 M	Abscess (abdominal wall)	<i>S.epidermidis</i>	0.78/0.39	100×2	7	1400	Eradicated	Good	None
21	50 M	Abscess (abdominal wall)			200×2	7	2800	Eradicated	Good	None
22	36 M	Abscess (inguinal region)	<i>S.epidermidis</i>	1.56/0.78	100×2	15	3000	Eradicated	Fair	None
23	36 M	Abscess (buttock)			100×2	7	1400	Unknown	Good	None
24	65 F	Abscess (buttock)	<i>Enterococcus</i> sp.	100/100	100×2	5	1000	Eradicated	Good	None
25	27 F	Abscess (periproctal region)	<i>S.aureus</i> <i>E.faecalis</i> <i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>B.fragilis</i>	3.13/3.13 3.13/3.13 0.39/0.39 0.20/0.10 50/25	200×2	9	3600	Eradicated	Good	None
26	27 M	Wound infection (bite suture of left middle finger)			200×2	7	2800	Unknown	Fair	None
27	37 F	Wound infection (after incision of atheroma)	<i>S.aureus</i>	>100/100	100×2	7	1400	Unchanged	Good	None
28	80 F	Wound infection	<i>Alcaligenes</i> sp.	>100/>100	100×2	7	1400	Eradicated	Good	None
29	44 M	Wound infection (abdominal wall)	<i>E.cloacae</i>		200×2	8	3200	Eradicated	Fair	None
30	58 F	Wound infection (abdominal wall)	<i>S.epidermidis</i>		100×2	7	1400	Eradicated	Excellent	None
31	36 F	Mastitis	<i>S.aureus</i>		200×2	7	2800	Unknown	Fair	None
32	23 F	Areolitis			100×2	14	2800	Unknown	Fair	None
33	19 F	Areolitis	<i>P.magnus</i>		200×2	9	3600	Eradicated	Good	None
34	20 F	Areolitis			100×2	7	1400	Unknown	Good	None
35	23 F	Areolitis			100×2	7	1400	Unknown	Poor	None
36	30 F	Areolitis	<i>P.anaerobius</i> <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Eubacterium</i> sp.		100×2	7	1400	Eradicated	Fair	None
37	41 F	Areolitis	<i>Corynebacterium</i> sp.		100×2	12	2400	Increased	Poor	None
38	56 F	Areolitis	<i>S.epidermidis</i>		100×2	3	600	Eradicated	Fair	None
39	20 F	Lymphadenitis			100×2	5	1000	Unknown	Excellent	None

Table 4 Criteria for evaluating efficacy of an agent against surgical infection

Excellent	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 3 days after start of the treatment
Good	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after start of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after start of the treatment.
Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days.

Table 6 Clinical efficacy of CS-807 classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
100 mg×2	24	5	11	5	3	16/24 (66.7)
200 mg×2	15	3	8	4	0	11/15 (73.3)
Total	39	8	19	9	3	27/39 (69.2)

投与期間は6～7日間投与例が17例と最も多く、7日以内に投与を終了した症例が約3/4を占めていた。総投与量は600mg～3600mg、平均1933.3mgであった (Table 2)。疾患別内訳は癌、瘻疽各6例、感染性粉瘤4例、蜂巣炎3例、膿瘍(皮下膿瘍3例、腹壁膿瘍2例および肛門膿瘍1例)6例、創感染5例、乳腺炎・乳輪炎8例、リンパ節炎1例の計39例であった (Table 3)。

臨床効果の判定は、著者らが従来から用いている効果判定基準に従った。すなわち、著効：3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効：5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：7日以内に何らかの炎症症状の改善が認められた場合、無効：全く炎症症状の改善が認められないか、増悪した場合とした (Table 4)。

疾患別に臨床効果を見ると、癌6例中著効、有効各3例、瘻疽6例中有効4例、やや有効2例、感染性粉瘤4例中著効1例、有効2例、やや有効1例、蜂巣炎3例中著効、有効、無効各1例、膿瘍6例中有効5例、やや有効1例、創感染5例中著効1例、有効およびやや有効各2例、乳腺炎・乳輪炎8例中著効1例、有効2例、やや有効3例、無効2例、リンパ節炎1例は著効となり、39例中著効8例、有効19例、やや有効9例、無効3例、有効率は69.2%であった (Table 5)。

また、1日投与量別に臨床効果を見ると、1日200mg

Table 5 Clinical efficacy of CS-807

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Furuncle	6	3	3	0	0	6/6 (100.0)
Felon	6	0	4	2	0	4/6 (66.7)
Infected atheroma	4	1	2	1	0	3/4 (75.0)
Cellulitis	3	1	1	0	1	2/3 (66.7)
Abscess	6	0	5	1	0	5/6 (71.4)
Wound infection	5	1	2	2	0	3/5 (60.0)
Mastitis·Areolitis	8	1	2	3	2	3/8 (37.5)
Lymphadenitis	1	1	0	0	0	1/1 (100.0)
Total	39	8	19	9	3	27/39 (69.2)

投与例 (100mg×2回) 24例中、著効5例、有効11例、やや有効5例、無効3例となり、有効率は66.7%であった。1日400mg投与例 (200mg×2回) 15例では、著効3例、有効8例、やや有効4例、有効率73.3%となり、400mg投与群の方が良好な成績を示した (Table 6)。

一方、本剤が投与された39例中菌が分離されたものは27例で、このうち単独菌が分離されたもの24例、複数菌は3例のみから分離された。単独菌感染は *S. aureus* 10例、*S. epidermidis* 6例、*P. magnus* 2例であるほか、*Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp., *E. cloacae*, *Corynebacterium* sp., *Alcaligenes* sp., *Propionibacterium* 各1例であった。複数菌感染は3例中2例が好気性菌と嫌気性菌によるものであり、他の1例は嫌気性菌どうしであった。

分離菌別臨床効果は *S. aureus* 10例中著効2例、有効6例、やや有効および無効各1例、*S. epidermidis* 6例中著効5例、やや有効1例、*P. magnus* 2例中有効、やや有効各1例などとなり、単独菌感染24例中、著効7例、有効10例、やや有効5例、無効2例、有効率は70.8%であった。複数菌感染3例では有効2例、やや有効1例となり、菌分離可能症例27例の有効率は70.4%であった (Table 7)。

また、分離菌別細菌学的効果は、単独菌として分離された *S. aureus* 10株中消失7株、不変1株、不明2株で

Table 7 Clinical efficacy of CS-807 classified by clinical isolates

	Isolate	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Single infection	<i>S.aureus</i>	10	2	6	1	1	8/10(80.0)
	<i>S.epidermidis</i>	6	5		1		5/6 (83.3)
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1			1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1		1			1/1
	<i>E.cloacae</i>	1			1		0/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1		1			1/1
	<i>P.magnus</i>	2		1	1		1/2
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1				1	0/1
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1			1		0/1
	sub-total	24	7	10	5	2	17/24(70.8)
Polymicrobial infection	<i>S.aureus</i> <i>E.faecalis</i> <i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>B.fragilis</i>	1		1			1/1
	<i>S.epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1			1/1
	<i>P.anaerobius</i> <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Eubacterium</i> sp.	1			1		0/1
	sub-total	3		2	1		2/3 (66.7)
	Total	27	7	12	6	2	19/27(70.4)

あり、菌消失率は87.5%となり、*Corynebacterium* sp. 1株を除く他の13株中全株が消失または菌交代、菌消失率は100%であった。複数菌感染3例より分離された10株も全て消失し、きわめて優れた除菌効果が得られた(Table 8)。

III. 副作用および臨床検査値異常

本剤投与中、副作用と思われる症状が2例に認められた。1例は57歳、男性で、臀部癰に対し本剤を1回200mg、1日2回投与がなされていた。7日間の投薬が終了後、胃部不快感を訴えたが、その翌日には自然に消失しており、本剤との関係は不明であると判断された。他の1例は43歳、男性で臀部蜂巣炎に対し、本剤を1回100mg、1日2回投与開始後、4日目にじん麻疹が出現した。ただちに本剤を中止するとともに、肝庇護薬を投与することにより翌日には消失した。本例は、併用薬として消炎鎮痛剤を投与していたことから、本剤との関係は不明であると判断された。

一方、臨床検査値異常を検索し得た14例中本剤によると思われる異常は1例も認められなかった。

IV. 考 察

新しい経口用セファロsporin剤 CS-807は、すでに新薬シンポジウムで検討されたT-2588²⁾、SN-407³⁾と同様、経口投与後腸管内で脱エステル化され、血中には

活性体であるR-3763として存在するプロドラッグである。

R-3763は、グラム陽性菌に対しては従来の経口用セファロsporin剤 (CEX, CCL等) と同等かやや劣るが、グラム陰性菌に対してはT-2588, FK-027とほぼ同等の優れた抗菌力を示す。特に従来の経口用セファロsporin剤が全く無効であった *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, indole (+) *Proteus* にまで及ぶ抗菌スペクトラムを有している。また β -lactamase に対する安定性も従来の薬剤より優れていることから、このようなグラム陰性桿菌が原因となる外科領域感染症に対して、より広く使用が可能となり得る薬剤であると思われる。

CS-807を経口投与した後の、血中および胆汁濃度を測定した。血中濃度は投与4時間後にピーク値1.87 $\mu\text{g/ml}$ を示し、8時間後においても1.39 $\mu\text{g/ml}$ と、比較的緩徐に減少した。一方、胆汁中濃度は投与6~7時間後にピーク値1.83 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、血中より遅れてピークに達し、その値は血中濃度より低値であった。このことは、血中濃度を測定した症例が良性疾患の術後症例であるのに対し、胆汁中濃度測定症例は手術不能悪性腫瘍例で、肝機能障害が認められることから、胆汁中移行が不良であったものと考えられる。今回の検討症例は例数

Table 8 Bacteriological efficacy of CS-807 classified by clinical isolates

	Isolates	No. of cases	Eradicated	Replaced	Increased	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	10	7			1	2	7/8 (87.5)
	<i>S. epidermidis</i>	6	6					6/6 (100)
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1					1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1					1/1
	<i>E. cloacae</i>	1	1					1/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1					1/1
	<i>P. magnus</i>	2	2					2/2
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1			0/1
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1		1				1/1
sub-total		24	19	1	1	1	2	20/22 (90.9)
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i>	1	1					1/1
	<i>S. epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1					1/1
	<i>P. anaerobius</i> <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Eubacterium</i> sp.	1	1					1/1
	sub-total		3	3				3/3 (100)
Total		27	22	1	1	1	2	23/25 (92.0)

も少なく、背景にもバラツキを認めたが、経口抗生剤の末梢血濃度には肝や消化管の機能が著しい影響を及ぼすとの報告⁴⁾もあることから、さらに症例を重ねて検討する必要があると考える。

今回、本剤を投与した39例のうち、菌を検索し得た27例から10株の *S. aureus*、6株の *S. epidermidis* が分離された。不変1株、不明2株の *S. aureus* を除く13株、および *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. 各々1株計15株のグラム陽性菌が消失した。グラム陰性菌は少数であったが、複数菌感染3例より分離された菌は全て消失し、菌消失率92%ときわめて高い除菌効果を認めた。

皮膚軟部組織感染症に対する本剤の効果は乳腺炎・乳輪炎37.5%以外、全て60%以上と比較的良好な成績であった。今回対象とした乳腺炎・乳輪炎には、乳輪下膿瘍をはじめとする難治性の浅在性化膿性疾患が含まれており、薬剤移行も不良であると考えられるため、臨床効果が低率であったと思われる。

また、無効と判定された蜂巣炎症例は、初診時より高度の炎症症状を呈しており、本剤投与開始2日目より消炎鎮痛剤の使用を余儀なくされた。さらに、投与4日目は全身にじん麻疹が出現したため、本剤投与を中止す

るとともに肝庇護薬を投与した結果、翌日には発疹が軽快した症例である。本剤中止後、CCLを投与したが症状は改善しなかったことより、本例は経口剤の投与対象としては、重症であったのではないかと考えられる。

次に投与量別臨床効果をみると、1日200mg投与24例の有効率66.7%と、1日400mg投与例の有効率75.0%より約10%低いことから、投与量を増量することにより本剤の効果がさらに増強される症例もあるのではないかと考える。

副作用は前述の蜂巣炎症例に発現したじん麻疹と、他の1例に胃部不快感が認められた。2例とも本剤との関係は不明であり、すみやかに改善していること、および臨床検査値異常が全例に認められなかったことから、本剤は安全性の高い薬剤といえる。

以上のことから、本剤は中等症以下の皮膚軟部組織感染症に対し有用性の高い薬剤であると考えられる。

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
- 2) 第33回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985

- 3) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンボジウム I。Cefuroxime axetil (SN-407), 大阪, 1985
- 4) 久保正二, 酒井克治, 木下博明, 藤本幹夫, 上田隆

美, 広橋一裕, 街保敏: 経口抗生剤の末梢血および門脈血血中濃度の推移。Chemotherapy 34(9): 883-887, 1986

CS-807 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, TAKAMI UEDA and KEN MORIMOTO

Second Department of Surgery, Osaka City University School of Medicine, Osaka

SANAE HIRATA and KAZUMA TSUKIOKA

Department of Surgery, Osaka City Johoku Municipal Hospital, Osaka

TOU RI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Municipal Hospital, Osaka

MIKIO FUJIMOTO and KOICHI OHNO

Department of Surgery, Fujiidera City Municipal Hospital, Fujiidera

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Higashi-Sumiyoshi Morimoto Hospital, Osaka

Serum and bile levels and clinical effects of the new oral cephalosporin CS-807 were determined, and the following results were obtained:

- 1) When CS-807 was postoperative by at an oral dose of 200 mg after meals, serum levels reached a peak value of $1.87\mu\text{g/ml}$ 4 hours after administration. At the same dose in patients undergoing PTCD, bile levels showed a peak of $1.83\mu\text{g/ml}$ 6~7 hours after administration.
- 2) Clinical effects of CS-807 in 39 cases with soft tissue or skin infections was excellent in 8, good in 19, fair 9, and poor in 3; the overall effective rate being 69.2%.
- 3) Although one patient each complained of urticaria and abdominal discomfort as side-effects these symptoms were transitory, and there was no clear causal relation with the drug. No abnormal laboratory findings were found.