

## CS-807の胆汁中排泄濃度と外科領域感染症に対する使用経験

山本 博・合屋友望・新原勇三・浅川昌平・志村秀彦

福岡大学医学部第1外科

三共株式会社で新しく開発された経口用セファロスポリン剤 CS-807投与後の胆汁中および血中濃度を3例について経時的に測定した。また外科領域感染症6例に本剤を投与して臨床効果を検討した。

1) 胆石症術後患者3例に本剤200mgを経口投与後の胆汁中濃度の8時間迄の最高値はそれぞれ8.8 $\mu$ g/ml, 23.93 $\mu$ g/ml, 0.29 $\mu$ g/mlで個人差が大きい。

2) 胆汁中濃度は7～8時間後それぞれ3.87, 23.93, 0.25 $\mu$ g/mlで長時間排泄が続くと思われた。

3) 外科領域感染症6例に使用した。軟部組織感染5例中3例から *S. aureus* 4株と *Peptostreptococcus* 1株を検出した。著効2, 有効1, やや有効2であった。急性リンパ節炎の1例には有効, 全体として有効率は66.7%であった。

4) 副作用はみとめなかった。

CS-807は三共株式会社で新しく開発された経口用セファロスポリン剤である。

本剤は優れた抗菌活性を示すが経口投与によつては吸収されないR-3763の4位にある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つて経口吸収性を高めた薬剤である。本剤は吸収されると主に腸壁のエステラーゼによつて加水分解されて活性のR-3763となり循環血中に移行する。

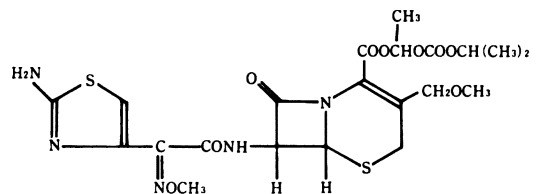
このR-3763はグラム陽性菌, グラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを持っており, これまでの経口用セファロスポリン剤の効果が及んでいなかった *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力を示すとされている。また $\beta$ -lactamase に対しても安定な注目すべき薬剤である。

本剤は急性, 亜急性の毒性試験, 生殖試験, 変異原性試験, 抗原性試験, 一般薬理試験においても特に異常な作用は認められておらず高い安全性を有することが確認され, 臨床上にもその有用性が期待されている。

本剤および脱エステル体であるR-3763の構造をFig. 1, 2に示した。

われわれはこのCS-807の供与を受け本剤投与後の血中および胆汁中濃度を測定するとともに外科領域感染症

Fig. 1 Chemical structure of CS-807



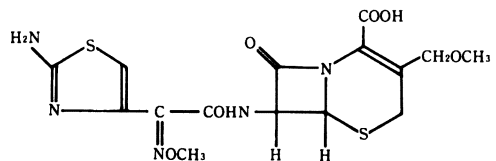
Chemical name

(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-carboxylate..

Molecular formula:  $C_{21}H_{27}N_5O_8S_2$ 

Molecular weight: 557.59

Fig. 2 Chemical structure of R-3763



6例に使用して検討したので報告する。

I. 本薬剤の血中および胆汁中濃度

1. 対象および方法

胆道ドレナージを造設して10日以上経過した胆石症例に本剤を経口的に投与し経時的に胆汁中および血中の濃度を測定した。すなわち胆石症術後で総胆管Tチューブ留置例2例, PTCド施行例1例の計3例に対してCS-807 200mgを経口的に投与し経時的に血中および胆汁中濃度を測定した。投与前, 投与開始後1時間まで, 1~2時間, 2~3時間, 3~4時間, 4~5時間, 5~6時間, 6~7時間, 7~8時間のドレインから排泄される胆汁を採取し, また同時に投与前, 投与後1時間, 2時間, 4時間目に採血を行った。採取した胆汁は直ちに凍結保存し, 血液は分離遠沈して血清を凍結保存して本薬剤濃度の測定に供した。血清の処理は, 血清を当量の1/15Mリン酸緩衝液(pH 6.4)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。濃度測定は三共株式会社第一生産技術研究所にて, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法によった。測定にはALC/GPC型液体クロマト (Water社) および $\mu$ -Bondapak C-18カラムを用い, 移動相は0.1M  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{CN}$  (90/10), 流速1 ml/min, 検出はUV 254nmである。なお, 検出限界は0.1 $\mu\text{g/ml}$ である。

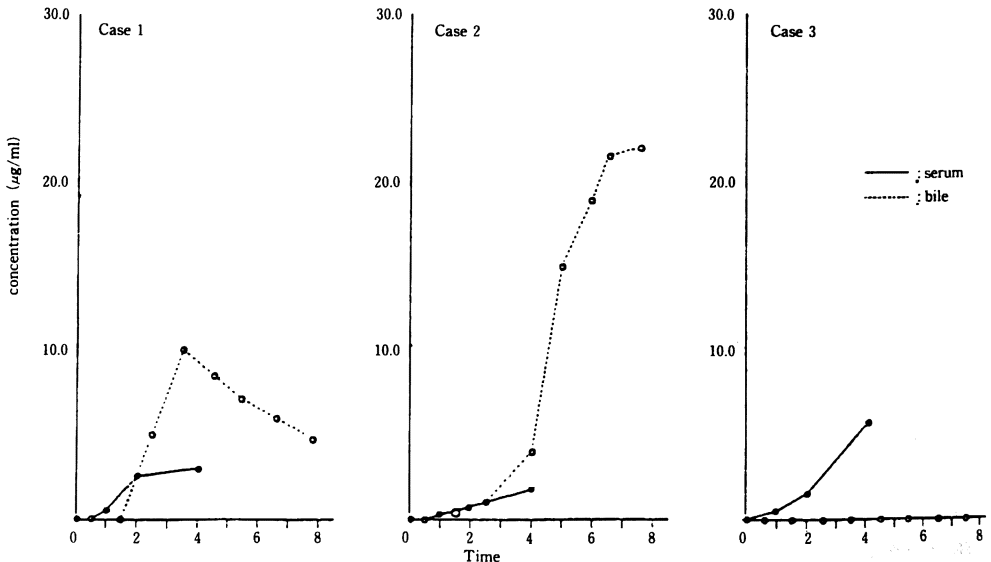
Table 2 Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case \ hrs	0	1	2	3	4
1 S.S.		0.45	2.43		2.83
2 M.N.		0.11	0.61		2.05
3 M.M.		0.42	1.32		4.63

Table 1 Bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case \ hrs	0	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8
1 S.S.		0.23	0.22	4.68	8.80	7.62	5.84	4.94	3.87
2 M.N.				0.76	3.85	14.91	19.22	22.57	22.93
3 M.M.				0.18	0.29	0.13	0.18	0.18	0.25

Fig. 3 R-3763 concentration in serum and bile after p.o. administration of CS-807 200 mg



## 2. 成績

各症例の胆汁中および血中濃度の測定値を Table 1, Table 2 に示し、折れ線グラフで経時的推移を Fig. 3 に示した。症例 1 では胆汁中最高濃度は投与後 3~4 時間後にあり 8.8 $\mu$ g/ml を示し漸減して 7~8 時間後なお 3.87 $\mu$ g/ml を示した。血中では 4 時間目 2.83 $\mu$ g/ml を示した。症例 2 では測定終了時すなわち 7~8 時間後なお軽度上昇傾向を示し 23.93 $\mu$ g/ml に達した。血中では 4 時間目 2.05 $\mu$ g/ml であった。症例 3 においては胆汁中の最高濃度は 3~4 時間に見られたがその濃度は 0.29 $\mu$ g/ml で他の 2 例に比し際立って低値であった。この症例の血中濃度は 4 時間後に最高値を示し 4.63 $\mu$ g/ml に達した。

これらの症例の背景として吸収排泄試験施行時の生化学検査値を Table 3 に示した。

## II. 臨床的検討

外科的感染症 6 例に本剤を投与して臨床効果を検討した。

### 1. 対象

昭和 60 年 9 月から昭和 61 年 3 月の間に福岡大学第 1 外科外来で診療した 6 例で、症例は 17 歳から 79 歳までの成人、男性 4、女性 2 であった。投与量は 1 日 200mg が 5 例、300mg が 1 例で投与日数は 5 日から 10 日総投与量は 1,000mg から 2,000mg であった。

### 2. 効果判定基準

効果判定基準は次の通りとした。

著効：自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化、および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合

有効：上記 3 項目のうち 2 項目に改善あるいは正常化、陰性化がみられた場合

やや有効：上記 3 項目のうち 1 項目に改善、正常化、陰性化がみられた場合

無効：3 項目のいずれにも改善がみられないか増悪した場合

## 3. 臨床成績 (Table 4)

### 症例 1. K. I. 20 歳 M. 左眼瞼腫瘍

60 年 9 月上旬から左眼瞼腫脹あり、発赤疼痛を伴う様になって来院した。本剤 1 日 200mg を分 2 で 5 日間投与した。初診時穿刺を行い *S. aureus* を検出したが 5 日目には発赤、腫脹は陰性化、分泌物は認めず、軽度硬結のみを残した。著効。

### 症例 2. T. K. 42 歳 M. 左側頸部感染性粉瘤

59 年 8 月中頃頸部の腫瘍に気付いたが他に症状がないため放置していた。60 年 9 月 17 日同部に発赤、疼痛を来したため 9 月 20 日来院した。同日切開排膿を行うとともに本剤 1 日 200mg を 5 日間投与した。疼痛、熱感陰性化した。腫脹軽度陽性、分泌物は極少量となった。本症例からは *S. epidermidis*, *S. hominis*, *Peptostreptococcus* を検出した。有効。

### 症例 3. M. K. 29 歳 F. 右腋窩部感染性粉瘤

2 年ほど前から右腋窩部に腫瘍があるのに気付いていた。その後時々自潰して膿分泌がみられることがあったが自然に軽快していた。60 年 12 月初め発赤、腫脹、疼痛を来し増悪傾向がみられるため 12 月 23 日来院した。発赤、腫脹、硬結をみとめた。本剤 1 日 200mg を 5 日間投与したが 3 日目には症状殆ど消退し、患者自身の希望によって粉瘤の摘出術を行なった。術後の創治癒は良好

Table 3 Biochemical results in three patients

	Normal limit	Case 1 S.S.	Case 2 M.N.	Case 3 M.M.
Total protein	6.0~8.0 (g/dl)	7.0	6.4	7.0
Albumin	3.5~5.0 (g/dl)	4.0	3.6	3.9
Total bilirubin	1.0 ↓ (mg/dl)	0.2	0.4	1.0
S-GOT	40 ↓ (IU/l)	53	26	32
S-GPT	35 ↓ (IU/l)	173	23	35
Al-P	100~280 (IU/l)	247	185	818
$\gamma$ -GTP	0~60 (U/l)	37	55	391
BUN	8~20 (mg/dl)	8	11	14
Creatinine	0.4~1.4 (mg/dl)	0.6	0.7	0.7

Table 4 Clinical cases treated with CS-807

Case name Age sex	Infectious disease	Dosage	Duration (days)	Isolated organism	Clinical course	Side-effect	Evaluation
1 K.I. 20 M	Abscess of eyelid	100 mg×2	5	<i>S.aureus</i>	redness ↘ swelling ↘ pain ↘	(-)	excellent
2 T.K. 42 M	Infected atheroma	100 mg×2	5	<i>S.epidermidis</i> <i>S.hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i>	redness ↘ swelling → pain ↘	(-)	good
3 M.K. 29 F	Infected atheroma	100 mg×2	5	coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	redness ↘ swelling ↘ pain ↘	(-)	excellent
4 Y.T. 65 M	Infected atheroma	100 mg×2	10		redness → swelling → pain ↘	(-)	fair
5 N.O. 79 M	Abscess in glutasal region	100 mg×2	7		redness → swelling → pain ↘	(-)	fair
6 T.N. 17 F	Acute lymphadenitis	100 mg×3	5		redness ↘ swelling → pain ↘	(-)	good

で感染をみなかった。本症例からは *coagulase* (-) *Staphylococcus* を検出した。著効。

#### 症例4. Y. T. 65歳 M. 背部感染性粉瘤

60年1月頃背部腫瘍に気付いたが放置していた。次第に増大して12月20日には腫脹、疼痛を伴う様になった。皮膚の発赤を伴うが波動を呈せず、また穿刺によって膿を証明しなかったが感染性粉瘤として本剤を1日200mg10日間投与した。5日目に発赤、腫脹、熱感とも軽度改善にとどまった。10日間投与後においてもなお発赤、腫脹、硬結がみられた。やや有効。

#### 症例5. N. O. 79歳 M. 臀部膿瘍

61年初め臀部に熱感、疼痛があり腫瘍に気付いた。腫瘍は次第に増大し径8cmの半球状を呈するに至った。2月3日当科受診、波動をみとめたので切開したが、黄褐色やや混濁せる液体の流出をみた。本剤1日200mgを投与開始、5日目腫脹、疼痛はやや改善し排液量もやや減少したが硬結、発赤の状態は不変であった。7日後、疼痛、熱感は陰性化したほか他の局所症状は軽度改善に止まった。細菌分離には成功しなかった。やや有効。

#### 症例6. T. N. 17歳 F. 左側頸部急性リンパ節炎

60年3月初め左側頸部に腫瘍を触れた。同10日38°Cに発熱があり腫瘍の圧痛がみられる様になった。3月17日当科受診、本剤1日300mgを分3で5日間投与した。5日目腫脹、硬結は軽度に残ったが発赤、疼痛、熱感は陰性化した。有効。

#### 4. 副作用

本剤投与時、臨床症状を呈する如き副作用は全くみとめなかった。

なお、臨床検査値については全例が外来治療であったため投与前後における変動の検索は出来なかった。

#### III. 考 察

この度、三共株式会社によって開発されたCS-807は従来の経口用セファロsporin剤に比してより広い抗菌スペクトルを持つことで注目される。本剤は抗菌力を持つが腸管から吸収され難いR-3763をエステル化することによって易吸収性とした点が1つの特徴である。吸収されたCS-807は腸壁のエステラーゼによって加水分解されて活性のR-3763となって血中に存在する。その血中濃度はグラム陽性、グラム陰性の多くの細菌のMICを越える濃度に達するといわれる。またβ-lactamaseに対して安定であることも特徴の1つである。

われわれは胆管ドレーナージを施行した3例について本剤投与後の胆汁中濃度を経時的に測定し、あわせて血中濃度も測定した。いずれも胆石症の術後患者で総胆管ドレーン留置例2例、術前から経皮経肝胆管ドレーナージ(PTCD)を施行した症例1例である。いずれも術後10日以上経過した症例について行った。本剤200mg経口投与後の胆汁中濃度は、症例1では0~1時間で0.23μg/mlと認められ、3~4時間で8.80μg/mlと最高に達し以後漸減するが7~8時間においても3.87μg/mlを

示した。

症例2では薬剤の排出は2～3時間に初めてみとめられたが7～8時間もなお増加傾向にあり最高23.93 $\mu$ g/mlを示した。一方、症例3では出現も2～3時間とおそく、その最高濃度も3～4時間で0.29 $\mu$ g/mlと前の2症例に比して著しく低値を示した。胆汁中の排泄濃度については一般に個人差が甚しいが本剤においてもその差は大きい様に感じられる。高濃度排泄の症例2では *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *E. faecalis* などを除く他の多くのグラム陰性菌、グラム陽性菌のMICを越える胆汁中濃度を7～8時間後にも記録したのが注目される。これら3症例の背景として胆汁排泄検査施行時の生化学検査値をTable 3に示した。症例1ではGOT, GPTが高値を示した他は正常範囲にあり、高濃度排泄を示した症例2では全項目で正常、異常に低値であった症例3ではAl-P,  $\gamma$ -GTPが異常値であった。この症例は総胆管結石で胆管の狭窄を来した閉塞性黄疸を発生したため経皮経肝胆管ドレナージ(PTCD)を施行した症例である。症例が少ないため種々の状況下での検査を重ねる必要があろう。

血中濃度は4時間まで測定した。各症例4時間後にはなお上昇中であり、その最高値は症例1では2.83、症例2では2.05、症例3では4.63 $\mu$ g/mlを示した。

臨床例については外科領域感染症6例について検討した。

すなわち眼瞼膿瘍1例、感染性粉瘤3例、臀部膿瘍1例、急性リンパ節炎1例の計6例である。これらの症例から細菌を検出したのは、眼瞼膿瘍例から *S. aureus* (症例1)、感染性粉瘤の2例からはそれぞれ *S. epidermidis*, *S. hominis* と *Peptostreptococcus* (症例2), coagulase(-) *Staphylococcus* (症例3) を検出した。他の3例からは細菌の分離は出来なかった。これらの症例については臨床上も著効2、有効1であった。臀部膿瘍の症例からは細菌を検出し得ず、臨床的にはやや有効であった。以上の症例については1日200mgを分2で投与した。急性リンパ節炎の症例では1日300mgを分3で投与したが全身および局所症状の改善があり有効であった。

われわれが経験した症例は少ないが臨床的に有効率は66.7%であった。細菌を検出したのは4例で、ブ菌に属する株6株と *Peptostreptococcus* 1株が分離された。急性リンパ節炎を含め主に表在性軟部組織感染症に使用したが菌を分離しえなかった例を含め有効率66.7%は評価出来ると思われる。本剤は副作用の点でも問題はなく外科領域感染症に対して有用な薬剤であろうと考えられた。

## BILIARY EXCRETION OF CS-807, AND ITS EVALUATION IN SURGICAL INFECTION

HIROSHI YAMAMOTO, TOMONOBU GOYA, YUZO SHINBARA,

SHOHEI ASAKAWA and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Our results are summarized as follows:

### 1) Biliary excretion

CS-807 was administered orally to three patients at a dose of 200mg.

In two cases with T-tube drainage (postoperative, cholelithiasis), biliary levels attained to peak at 3-4 hrs and 7-8 hrs. Maximum levels were 8.80 and 23.93 $\mu$ g/ml. In another case of PTCD(cholelithiasis), the maximum level was 0.29 $\mu$ g/ml.

### 2) Clinical evaluation

CS-807 was administered to six patients with subcutaneous abscess (2 cases), infected atheroma (3 cases) and acute lymphadenitis (1 case). Clinical efficacy was excellent in two, good in two and fair in two cases. Total efficacy rate was 66.7%.