

産婦人科領域における CS-807 の臨床的検討

齊藤正博*¹・臼杵 愼*¹・角田 肇*¹・岩崎寛和*¹・飯島 悟*²

* 1 : 筑波大学臨床医学系産婦人科 (主任: 岩崎寛和教授)

* 2 : 学園病院産婦人科

新しく開発された経口用セファロスポリン剤である CS-807 について、産婦人科領域における臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 内性器感染症 7 例、外性器感染症 2 例、計 9 例に本剤の投与を行ったところ、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例および除外 1 例であり、有効率は 75.0% であった。

2) 副作用としては、1 例で発疹を認めたが、投与中止後消失した。臨床検査値に異常は認められなかった。

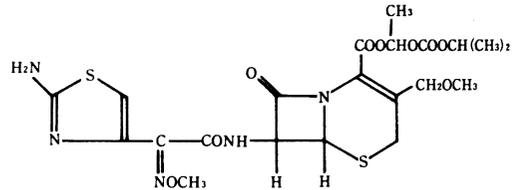
従来、産婦人科領域における細菌感染症に対する治療薬としては、広い抗菌スペクトラムを持つことや安全性などから、 β -lactam 系の抗生剤を使用することが多かった。しかし一方では、 β -lactamase 産生株などの耐性菌が増加してきたため、抗菌力の拡大強化と β -lactamase に対する安定化を図った新しいセファロスポリン剤の開発が進んできた。こうした新薬の開発はまず注射剤において展開をみたが、近年経口剤においても研究が進んできた。

CS-807 は、わが国で開発された新しい経口用セファロスポリン剤である。本剤は、抗菌活性を示すが腸管より吸収されない 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、腸管吸収性を高めた薬剤である (Fig. 1)。吸収は主として小腸にて行われ、小腸壁のエステラーゼにより加水分解されて R-3763 となるが、総吸収率は約 70% である。R-3763 は、グラム陽性球菌から陰性桿菌にわたる広範な抗菌スペクトラムを持ち、特に *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* には強い抗菌力を有している。また、これまでの経口用セファロスポリン剤に感受性の低かった *Enterobacter*, *Serratia*, indole 陽性の *Proteus* 属などにも強い抗菌力を有している。 β -lactamase にも安定なため同酵素産生株にも有効である。

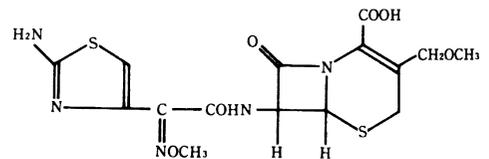
今回、われわれは産婦人科領域における CS-807 の臨床的有用性の検討を行う機会を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and related compounds

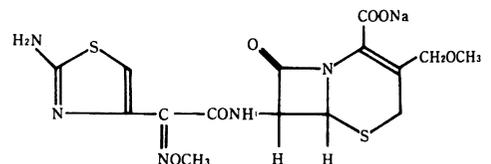
a) CS-807



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



c) R-3746 (Na salt of R-3763)



I. 対象および方法

1. 投与対象

昭和61年12月から昭和62年3月までの間に筑波大学付属病院産婦人科および同関連病院に外来受診または入院した患者のうち、婦人科感染症を有する9名にCS-807を投与した。感染症の内訳は、外陰部膿瘍2例、細菌性膣炎2例、子宮溜膿腫2例、子宮付属器炎1例、骨盤腹膜炎2例である。基礎疾患に悪性腫瘍をもつものは3例(子宮頸癌、子宮体癌、小腸肉腫の各1例ずつ)であった。

2. 投与方法

CS-807 1回100~200mgを1日2回、1~14日間投与した。投与量および投与期間の決定は、疾患の重症度と副作用を考慮して行った。1日投与量の内訳は、200mgが4例、400mgが4例であり、200mg投与後400mgに増量したのも1例あった。本剤投与中には他の抗菌性薬剤の投与は行わなかった。

3. 効果判定

効果判定は以下の基準により行った。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

やや有効：自他覚症状が改善傾向を示したにもかかわらず、治癒に至らなかった場合。

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とはせず、すべて有効と判定した。

II. 成績

Table 1にCS-807投与症例の年齢、診断名、投与量、分離菌、細菌学的効果、総合効果と副作用を示した。投与9症例において、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効1例、除外1例で、有効率は75.0%であった。

Table 1 Clinical effect of CS-807 treatment

Case no.	Name Age	Diagnosis (Underlying disease or condition)	Administration dosage			Isolate	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect
			Daily (mg)	Duration (days)	Total (mg)				
1	C.H. 21	Infectious vaginitis	200	7	1400	<i>S. mitis</i> <i>E. lentum</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Superinfected	Fair	-
2	M.T. 26	Bartholin's abscess	200	7	1400	<i>Corynebacterium</i>	Eradicated	Good	-
3	C.Y. 61	Infectious vaginitis	200	7	1400	<i>S. milleri</i> <i>E. coli</i> <i>E. limosum</i>	Superinfected	Excellent	-
4	F.K. 29	Adnexitis	200	10	2000	<i>Torulopsis glabrata</i>	Unknown	Good	-
5	H.K. 28	Bartholin's abscess (Post caesarean section)	400	8	3200	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	-
6	K.O. 52	Pelvic peritonitis (Sarcoma of ileum)	400	4	1600	Not tested	Unknown	Excellent	-
7	H.T. 56	Pyometra (Cervical cancer)	400	14	5600	<i>P. anaerobius</i> <i>Corynebacterium</i>	Eradicated	Good	-
8	S.M. 64	Pyometra (Corpus cancer) (Impaired glucose tolerance)	200	2.5	1300	<i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i> <i>Lactobacillus</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>S. aureus</i> and others	Superinfected	Poor	-
			400	2					
9	A.M. 27	Pelvic peritonitis Myometritis (Puerperium)	200	1	200	Not tested	Unknown	Ruled out excluded	Rash

投与量による有効率は1日200mg投与群, 400mg投与群とも75.0%で, 対象疾患は異なるものの差を認めなかった。

症例1は膿性帯下を主訴に外来受診した患者で, CS-807を200mg/日, 7日間投与したところ, 他覚的には膿性帯下が減少したものの自覚的な症状の改善が認められなかったため, 総合効果はやや有効と評価した。細菌学的にも *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. milleri* による菌交代現象が認められた。症例4は夫婦間人工受精(AIH)後に起きた左附屬器炎の症例で, 膣分泌物より *T. glabrata* のみ検出されたが, ググラス窩穿刺等による細菌の確認がなく起炎菌か否かは不明である。CS-807の総合効果は有効であった。症例7は子宮頸癌(III b期)に合併した子宮溜膿腫で, 連日膣洗浄を併用したために有効と評価された。症例8は子宮体癌(III期)と糖代謝異常(境界型糖尿病)を基礎疾患に持つ子宮溜膿腫で, 治療開始前に *E. coli*, *B. fragilis*, *Lactobacillus* species を主体とした8種の細菌が検出された。CS-807を200mg/日で投与開始したが効果なく, さらに400mg/日に増量したものの症状の改善は認められなかった。同剤の投与期間中には子宮腔内の洗浄は行わなかった。細菌学的には *E. coli* と *S. aureus* は消失したが, *P. asaccharolyticus*, *C. perfringens*, *B. thetaiotaomicron* が菌交代現象によって出現した。

次に分離菌に対する本剤の効果を検討した。Table 2に示すごとく, 6症例よりCS-807の投与前に19株の細菌が検出され, 菌消失率は84.2%であった。一方菌交代現象によって7株の細菌が出現し, その内訳は好気性グラム陽性球菌4株と嫌気性菌3株であった。好気性グラム陽性球菌4株は全て細菌性膣炎の症例1, 3から分離されたものであり, 嫌気性菌3株は症例8から分離された。これら7株と本剤を投与しても不変であった3株の最小発育阻止濃度(MIC)はTable 3の通りであるが, MICが1.56 μ g/ml以下と *in vitro* の試験では感受性があると推定されるものが5株あった。

副作用は1例で, 症例9に発現した。本剤投与7日前のパカンピシリン投与中に発疹が出現し, 同剤の投与中止により軽快していたが, 本剤投与後間もなく痒疹感を伴う膨隆疹が多数出現したため, 投与中止となった。好酸球の増加もみられ本剤による副作用と判定したが, 中止翌朝には症状は軽減し, 1週間後には完全に消失した。

本剤の投与前後に血液一般, 肝機能および腎機能検査, 尿一般検査などを実施し, 臨床検査値異常の有無を検討した。Table 4にその主なものを示したが, 本剤の影響によると思われる検査値異常は認められなかった。

III. 考 案

近年新しい経口セファロスポリン剤の開発が進み, 抗菌力の拡大強化と β -lactamaseに対する安定化が図ら

Table 2 Bacteriological response to CS-807

Isolate	Total	Eradicated	Persisted	Superinfected
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1		
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1		
<i>Streptococcus milleri</i>	3	2		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1		2
<i>Corynebacterium</i> species	2	2		
<i>Lactobacillus</i> sp.	1		1	
<i>Escherichia coli</i>	3	3		
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2	1		1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1		
<i>Bifidobacterium</i> sp.	1	1		
<i>Clostridium perfringens</i>	1			1
<i>Eubacterium lentum</i>	1	1		
<i>Eubacterium limosum</i>	1	1		
<i>Bacteroides fragilis</i>	1		1	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1		1	
<i>Bacteroides distasonis</i>	1			1
Total	26	16	3	7

れているが^{1,2)}、今回我々はその1つであるCS-807について臨床的検討を行った。経口セファロスポリン剤の使用法については批判もあるが¹⁾、外来の感染症患者やAIH後の予防的投与^{3,4)}などでは有用性が高いと考えられる。しかし、経口投与であることから、血中濃度や組織中濃度は経静脈投与の場合に比し低値となるため、対象は軽症から中等症の症例に限られることも事実である。

今回我々の行ったCS-807の投与実験において、有効率が75.0%とやや低値を示した理由は、投与症例が少なかったことと、境界型糖尿病を伴う子宮溜膿腫などの本来は注射剤の適応と考えられる症例が含まれていたためと考えられる。一方細菌学的な投与効果を検討すると、

Table 3 Minimum inhibitory concentration of persisting or superinfected isolates ($\mu\text{g/ml}$)

Isolate	$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	0.78
<i>Streptococcus milleri</i>	0.39	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i>	>100	>100
<i>Lactobacillus species</i>	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	0.20	0.10
<i>Clostridium perfringens</i>	0.78	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i>	100	12.5
<i>Bacteroides distasonis</i>	100	12.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	>100	100

Table 4 Laboratory findings

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		ESR (mm/h)		CRP		GOT (KU)		GPT (KU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	472	441	6.3	4.6	11.7	10.6	25	23	-	-	12	13	9	6	12.1	11.4	0.9	0.8
2	450	426	6.8	6.0	19.8	19.5	13	8	-	-	18	18	32	20	8.2	14.1	0.9	0.8
3	476	452	5.1	5.9	22.3	37.8	21	21	-	-	20	18	16	12	17.0	17.8	1.1	0.9
4	461	441	6.0	3.5	28.4	23.1	8		+	-	18	12	12	4	20.0	14.3	0.6	0.5
5	408	408	13.4	8.3	31.2	50.8	46	39	2+	+	10	11	4	7	3.1	12.9	0.7	0.7
6	457	391	10.5	4.3	35.3	32.9	69	93	6+	3+	9	9	4	7	19.7	15.4	0.5	0.4
7	439	404	9.7	6.3	38.5	30.0	3	55	+	+	12	11	6	4	10.1	13.6	1.1	1.1
8	413	384	10.5	5.0	34.9	41.1	48	101	4+	6+	18	10	14	6	17.8	15.2	0.3	0.5
9	392	404	7.9	5.6	31.1	38.6	85	54	3+	+								

B: Before therapy A: After therapy

菌消失率は84.2%と高値を示した。菌消失率と有効率の不一致は症例1, 3, 8などの多数の細菌による混合感染症が多く含まれていたことと、投与症例が少なかったことによるものと考えられ、症例を重ねることにより有効率が上昇する可能性がある。本剤の投与に対し不変または菌交代した菌種は、*E. faecalis*, *S. epidermidis*などの一部の好気性グラム陽性球菌と嫌気性菌であり、本剤の抗菌力がこれらの細菌に対してやや弱いという *in vitro* の結果と一致する⁵⁾。こうした傾向は他の新しい経口セファロスポリン剤と同様で^{1,2)}、今後の課題と考

えられる。

使用量に関しては、1回100mg、1日2回投与でもかなり良好な効果が期待できることが明らかとなった。外来治療などでは1日に何度も抗生剤を投与するよりも1日2回投与の利点は大きいと思われる。

副作用は1例で、発疹が出現し、投与中止にて消失した。

以上の臨床的検討より、CS-807は産婦人科領域における軽症または中等症の感染症に対し有効であり、しかも安全な薬剤であると判断した。

文 献

- 1) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 田中温: Cefroxadine (CGP-9000) の産婦人科領域における臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3): 532~539, 1980
- 2) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における T-2588 の臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2): 894~901, 1986
- 3) 岩崎寛和, 白杵愼, 角田肇, 斉藤正博: 夫婦間人工授精 (AIH) 時における膣・子宮腔内及び精液の細菌学的環境。CMZ 3: 36~39, 三共, 1984
- 4) SAITOH, M.; S. USUKI & H. IWASAKI: Bacterial analysis in sperm, vagina and uterine cavity at artificial insemination of husband. Proc. 13th I. C. C., Part 124, pp. 93~98, Vienna, 1983
- 5) 第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム。CS-807, 盛岡, 1987

CS-807 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAHIRO SAITO, SATOSHI USUKI, HAJIME TSUNODA, HIROKAZU IWASAKI
 Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, University of
 Tsukuba, Ibaraki
 SATORU IJIMA
 Department of Obstetrics and Gynecology, Gakuen Hospital, Ibaraki

We performed a clinical study on CS-807, a new synthetic cephem antibiotic, and obtained the following results;

1) CS-807 was administered per os at a daily dose of 200 or 400mg for 1~14 days to 9 patients with gynecologic infections. Clinical efficacy was: excellent 2 good 4 fair 1 poor 1 and 1 case was excluded. The overall efficacy rate was 75.0%. As to bacteriological effects, 16 of 19 organisms were eradicated, the eradication rate being 84.2%.

2) A rash and pruritus required termination of the therapy in one case but no other adverse reactions were noted. In laboratory findings, no abnormal data were observed.