

CS-807の婦人科感染症に対する効果

滝沢 憲・稲生由起子・井口登美子・武田佳彦

東京女子医科大学産婦人科

新しい経口用セファロsporin剤 CS-807を婦人科感染症23例に用いた。

CS-807の1日200mg, 7~14日間の経口投与で、バルトリン腺膿瘍などの表在性感染症14例、骨盤内感染症8例に対し、細菌学的にも臨床効果でも100%の有効率を得た。ただし、腎盂腎炎の1例には無効であった。

CS-807が有効であった22例中17例から16種、25株の細菌が分離同定され、21株についてはCS-807に対するMIC値を測定した。21株中2株を除く19株のMICは、CS-807 100mg経口投与後のCmaxより低値であり、CS-807の優れた効果を裏付けた。

副作用については、23例全例について、特筆すべきものを認めなかった。

CS-807はFig. 1に示す経口用セファロsporin剤で、腸壁のエステラーゼにより加水分解されFig. 2に示す活性代謝物R-3763として血中を循環する。R-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、 β -Lactamaseにも安定なため本酵素産生株にも抗菌力を有する。私たちは、既に臨床第一相試験により安全性の確かめられた本薬剤¹⁾を婦人科感染症患者に単独で投与し、有用性を検討した。

Fig. 1 Chemical structure CS-807

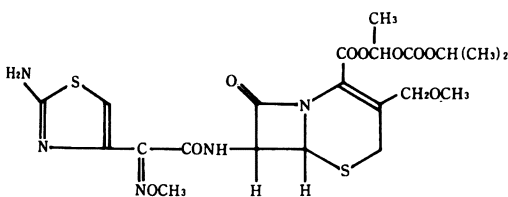
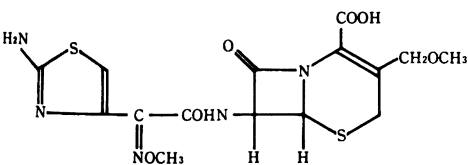


Fig. 2 Chemical structure of R-3763



I. 対象および投与方法

昭和61年7月より12月までに当科で治療した感染症患者23例を対象とした。内訳は、バルトリン腺膿瘍11例、大陰唇瘻2例、腹壁創部膿瘍1例、子宮内膜炎5例、付属器炎3例および腎盂腎炎1例である(年齢19~51才, 平均 32.6 ± 9.9 才)。症例23を除く全例にCS-807を単独で1日当り200mg分2で7~14日間投与した(症例23は300mg/日)。CS-807投与前に病巣より滅菌内容を吸引採取したり、また、カテーテル尿を採取した。嫌気ポーター寒天に入れ、株式会社科学技術研究所臨床検査部に郵送し、可及的に細菌を分離同定し、日本化学療法学会感受性測定法²⁾に従って起炎菌の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

CS-807の治療効果は、細菌学的効果(Bacteriological effect)として起炎菌の消失を検討した。臨床効果(Clinical effect)は、CS-807投与終了以後の疼痛、腫脹感など自覚症状の改善や、局所発赤、浮腫、腫脹、膿汁分泌など他覚所見の改善、更に血清CRP、白血球数、体温などの検査値の正常化も考慮して次の4段階にて判定した。

著効(Excellent): 自他覚所見が消失し、検査所見が正常化したもの。

有効(Good): 自他覚所見が改善し、検査所見も改善しないしは正常化したもの。

やや有効(Fair): 自他覚所見、検査所見が軽度改善したもの。

無効(Poor): 自他覚所見、検査所見が改善しなかつ

Table 1 Summary of cases treated with CS-807

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Dosage			Clinical isolate		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (mg/day)	Duration (day)	Total (g)	Species	MIC (10 ⁶) (µg/ml)			
1	Y.K.	23	Bartholin's abscess	100×2	7	1.4	<i>E.coli</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.20 ≤0.05	Eradicated	Excellent	None
2	M.K.	28	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>K.pneumoniae</i>	0.10	Eradicated	Excellent	None
3	R.A.	30	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	None
4	F.F.	21	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>P.magnus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	None
5	Y.M.	42	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>Corynebacterium</i> sp.	≤0.05	Eradicated	Good	None
6	M.I.	34	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	(-)		Unknown	Good	None
7	E.G.	28	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	(-)		Unknown	Good	None
8	I.T.	45	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>S.sanguis</i> <i>Propionibacterium</i> sp.	0.20 0.10	Eradicated	Good	None
9	Y.N.	48	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.20	Eradicated	Good	None
10	C.Y.	38	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	<i>K.pneumoniae</i>	0.39	Eradicated	Good	None
11	M.I.	51	Bartholin's abscess	100×2	14	2.8	(-)		Unknown	Good	None
12	A.N.	20	Furuncle of labia majora	100×2	7	1.4	<i>S.epidermidis</i> <i>P.magnus</i>	0.39 0.78	Eradicated	Excellent	None
13	F.S.	27	Furuncle of labia majora	100×2	7	1.4	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>P.asaccharolyticus</i> <i>P.magnus</i>	≤0.05 0.20 1.56	Eradicated	Good	None
14	H.S.	46	Abscess of abdominal wound	100×2	13	2.6	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> <i>P.acnes</i>	3.13 12.5 0.39	Eradicated	Good	None
15	T.Y.	46	Endometritis	100×2	14	2.8	β-haemolytic <i>Streptococcus</i> α- <i>Streptococcus</i>		Eradicated	Good	None
16	H.Y.	24	Endometritis	100×2	7	1.4	<i>S.agalactiae</i>	≤0.05	Eradicated	Good	None
17	K.R.	22	Gonococcal endometritis	100×2	7	1.4	<i>N.gonorrhoeae</i>		Eradicated	Excellent	None
18	T.O.	29	Gonococcal endometritis	100×2	7	1.4	<i>N.gonorrhoeae</i>		Eradicated	Good	None
19	A.H.	19	Pelvic peritonitis Endometritis	100×2	14	2.8	(-)		Unknown	Good	None
20	T.T.	35	Adnexitis	100×2	7	1.4	<i>S.agalactiae</i>	≤0.05	Eradicated	Excellent	None
21	T.I.	27	Adnexitis	100×2	7	1.4	<i>P.productus</i>	0.20	Eradicated	Good	None
22	R.U.	38	Adnexitis	100×2	7	1.4	(-)		Unknown	Good	None
23	K.M.	29	Pyelonephritis	100×3	7	2.1	<i>S.epidermidis</i>	6.25	Eradicated	Poor	None

たもの。

また、CS-807に基づく肝・腎・骨髄機能障害などについてもCS-807投与後採血し検討した。

II. 結 果

CS-807投与後23症例の年齢、臨床診断、投与量と期間、分離同定細菌名とそのMIC、細菌学的効果、臨床効果および副作用をTable 1に一覧した。

症例1から11まではバルトリン腺膿瘍の患者である。11例全例に切開ドレナージ(開窓術または十字切開)を施行し、8例の膿汁から細菌を分離同定した。分離細菌は*K. pneumoniae* 2例、*Corynebacterium* sp. 2例のほかはTable 1の如く様々で、症例3の*S. aureus*、症例4の*P. magnus*はともにR-3763に対し、1.56 μ g/mlと少し高いMIC値を示したが、他はいずれも \leq 0.39 μ g/mlと低かった。CS-807投与後は、8例全てで、細菌は陰性化し、11例全てで臨床効果は有効以上であった。

症例12から14までは大陰唇の癰と腹壁創部膿瘍の患者である。3例全例に切開ドレナージを施行し、膿汁から複数の細菌を分離同定した。分離細菌は*S. epidermidis* 2例、*P. magnus* 2例のほかTable 1の如く5種類でそのMIC値は症例14の*S. epidermidis* 12.5 μ g/ml、*S. aureus* 3.13 μ g/mlと高値であったが、他はいずれも低値であった。CS-807投与後は3例全てで細菌は陰性化し、臨床効果も有効以上であった。

症例15から18までは子宮内膜炎、症例19は子宮内膜炎および骨盤腹膜炎、そして症例20から22までは子宮付属器炎の患者である。8症例は熱発、下腹部痛などの自覚症状を訴え、内診・直腸診で、子宮や付属器の圧痛、運動痛を認め、加えて血清CRPや白血球数増加などから臨床的に診断した。細菌学的検索は子宮腔内容液を細い滅菌チューブで吸引した材料を用いて行った。分離菌は*N. gonorrhoeae* 2例、*S. agalactiae* 2例のほかTable 1の如くで、検討できた3例のMICはいずれも \leq 0.20の低値であった。

CS-807投与後は全例とも菌は陰性化し、8例全ての臨床効果は有効以上であった。

症例23は腎盂腎炎の患者で、CS-807 300mgを分3で7日間投与したが解熱せず、5日目入院させ他の薬剤にて治癒させた。本症例のカテーテル尿培養から、*S. epidermidis*が分離されたが、そのMIC値は6.25 μ g/mlと大きかった。本症例の10日後の尿培養では、細菌は分離できなかった。本症例ではCS-807 300mg投与では解熱せず入院による他の抗生剤投与でようやく鎮静化したので、CS-807は無効と判定した。副作用について

はアレルギー反応などはみられず、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状も少なく、血液生化学的データも異常を認めなかった。

III. 考 察

対象23例中、バルトリン腺膿瘍などの表在性感染症は14例であった。14例全てに外科的ドレナージを施行して同時にCS-807を経口投与した。表在性感染症で膿瘍を形成する場合、切開排膿は治癒促進に極めて有効であるが、一般にそれだけでは治癒せず抗生物質が必要である。14例全てにCS-807を単独投与したところ、1ないし2週間で14例全てに著明な症候の改善を認めた。他の抗生物質と比較検討したわけではないが、著効5例、有効9例で有効率100%であったことは、CS-807の200mg経口投与がこれら感染症にたいし充分有効であったことを示す。

症例15から22は骨盤内感染症である。骨盤内感染症は血行性に細菌が運ばれたり、急性虫垂炎などの感染症の波及により下行性に発症することもあるが、性交渉などに伴う経腔の上行性感染が多いようである。上行性感染の場合は、子宮内膜炎、続いて子宮付属器炎、さらに骨盤腹膜炎の順に発現することが考えられるが、感染性器の局所環境要因の差や、感染成立と症状発現には時間的ズレがあるので、必ずしも上行性順序で発症するとはかぎらない。私たちの8例では、子宮そのものには圧痛、運動痛なく片側もしくは両側の付属領域に圧痛を認めた子宮付属器炎(症例20から22)や、逆に子宮体部の圧痛・運動痛のみを示す付属器炎を伴わない子宮内膜炎(症例15から18)が認められた。いずれも急性発症で、8例中6例の子宮内腔吸引液から*S. agalactiae* 2例、*N. gonorrhoeae* 2例などの細菌が分離同定されたことから、大部分は上行性感染であったと思われる。全例、外科的ドレナージを必要とせず、CS-807 200mg 7~14日間投与により著効2例、有効6例と著明な改善を示したことは、CS-807のこれら疾患に対する有効性を示した。

CS-807が有効であった22例中17例から、*Corynebacterium* sp., *P. magnus*など16種類25株の細菌が分離同定され、21株ではR-3763に対するMICを測定できた。21株中の2株、すなわち*S. aureus*と*S. epidermidis*のMIC値がそれぞれ3.13および12.5 μ g/mlと高値であったが、他は好気性、嫌気性またはグラム陽性、陰性を問わず極めて低値であった。CS-807 100mg経口投与後の血中濃度は、食後は空腹時に比べ高値を示すが、最高血中濃度Cmaxは、0.98~1.66 μ g/ml、Cmaxを示す時間Tmaxは2.2~3.1時間とされ

ている。私たちが分離した菌株の MIC は大部分 CS-807 100mg 経口投与後の Cmax より低値を示したことになる、CS-807 の優れた細菌学的効果および臨床効果を裏づけた。

N. gonorrhoeae による子宮内膜炎の 2 症例では、残念ながら MIC を測定できなかったが、CS-807 200 mg 7 日間投与で、細菌学的に陰性化し、臨床的にも有効であったことは興味深い。

CS-807 が唯一無効であった腎盂腎炎の症例 23 では、分離された *S. epidermidis* の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と高値であり、CS-807 300mg 投与では、抗菌力が不十分であったことが考えられる。

CS-807 の副作用については、今回の 23 例では、消化器障害や肝・腎機能障害は軽く、アレルギー反応も認めなかったため、極めて安全性が高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 三共株式会社：CS-807 概要
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

ANTIBACTERIAL AND CLINICAL EFFECTS OF A NEWLY SYNTHESIZED ANTIBIOTIC, CS-807, IN GYNECOLOGICAL INFECTIONS

KEN TAKIZAWA, YUKIKO INO, TOMIKO IGUCHI and YOSHIHIKO TAKEDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

We evaluated the clinical efficacy of CS-807 in gynecological infections with or without surgical drainage. CS-807, in daily doses of 200 or 300mg, was orally administered to 23 patients for 7-14 days. CS-807 yielded a 100% efficacy rate clinically and antibacterially against not only superficial infections (Bartholin's abscess, external genital abscess, etc), but also intrapelvic infections (endometritis, adnexitis etc). Twenty-five bacterial strains of 16 different species were isolated from 17 patients, and in 21 strains the MIC of CS-807 was determined. In 19 of the 21 strains, MIC levels were far less than the Cmax levels obtained at the oral dose of 100mg, corroborating the drug's excellent efficacy rate.

No serious side-effects in alimentary tract, liver, kidney or bone marrow function were observed.