

## 産婦人科領域における CS-807 の性器内組織移行と臨床使用経験

小原達也・松井幸雄・藤井トム清・露口安久

東京共済病院産婦人科

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤で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、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在する。活性なR-3763はグラム陽性、陰性菌に広汎な抗菌スペクトルを有し、これまで経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。また  $\beta$ -lactamase にも安定なため本酵素産生株にも抗菌力を示有する。

今回我々はCS-807を経口投与し、産婦人科領域における性器組織内濃度を測定し、また性器感染症7例に対して臨床検討を行ったのでその結果を報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 実験対象

昭和61年9月から10月までに当科で手術を施行した子宮筋腫12例である。

## 2. 薬剤の投与方法

女性性器組織内移行を測定するために術中両側の子宮動脈を結紮する時刻の1～5時間前にCS-807, 200mgを経口投与した。

## 3. 検体の採取

術中、子宮動脈から動脈血を採取すると同時に肘静脈血の採取ならびに両側子宮動脈の結紮を行った。採取した血液は直ちに冷蔵庫に保存し手術終了後に可及的速やかに遠沈し、上清を凍結した。次に手術終了後直ちに卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部の筋層、子宮頸部および腔部からそれぞれ1g以上を切除し、生理食塩水にて十分洗浄し血液を除去した後凍結した。

## 4. 測定方法

濃度の測定はHPLC法にて測定した。

0.1mlの試料に1/15Mリン酸緩衝液(pH6.4) 0.1ml, 内部標準物質CMZ溶液(20 $\mu$ l/ml, 1/15Mリン酸緩衝液pH6.51)を加えよく混合した。これに6%トリクロロ酢酸/メタノール溶液を0.1ml添加し, Vor-

tex mixerでよく混和後、10分間氷冷中で放置し、その後3000rpmで10分間遠心分離した。上清10～20 $\mu$ lをHPLCに注入し、ピーク高比による内部標準検量線法で測定した。

## 5. 結果ならびに考案

12例の測定結果はTable 1のとうりで、経口投与時から子宮動脈血採取時まで約1時間3例、約2時間2例、約3時間2例、約4時間2例、4時間以上3例である。部位別の経時的濃度推移をFig. 1～3に示した。症例数は少ないが、投与後1時間では血清中、組織中ともに測定限界以下であり、以後5時間まで各部位ともに上昇の傾向がみられた。

すなわち、血清中濃度はTable 1, Fig. 1に示すごとく投与1時間5分後から出現し5時間7分まで上昇し、5時間27分の1症例では低値を示したがそれ以後の症例がないため5時間値がピークであるかは明らかでない。卵管、卵巣の組織内濃度はTable 1, Fig. 3に示すごとく1時間5分から出現し始め漸増し、5時間を過ぎると下降傾向を示すが症例が少ないために明確ではない。子宮各部の組織内濃度についてもTable 1, Fig. 2に示すごとく卵管、卵巣の曲線とほぼ同様の経時的推移を示した。感染症治療や手術後の感染予防を行う上で抗生物質の血中ならびに組織内濃度を知ることは重要であるが、今回の測定結果からは症例が少ないためにばらつきも多く平均値を出すに至らなかった。今後さらに症例を加えて検討したい。

## 6. 副作用

CS-807を経口投与した全症例で自覚的な副作用は認められなかった。

## II. 臨床的検討

## 1. 対象および投与方法

昭和61年7月から11月までに当科外来にて治療を行った子宮内膜炎1例、子宮内膜筋層炎1例、子宮内膜炎と付属器炎の合併症1例、付属器炎2例、子宮溜膿腫1例、産褥熱1例の7症例に対して、CS-807を1回100mgから200mg、1日2回計200mgから400mgを7日および17日間投与した。

Table 1 Tissue concentration of R-3763 after administration of CS-807

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Time after administration (hr:min)	Cervix ( $\mu\text{g/g}$ )	Endometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Portio ( $\mu\text{g/g}$ )	Tube ( $\mu\text{g/g}$ )	Ovary ( $\mu\text{g/g}$ )	Venous serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Uterine arterial serum ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	S.S.	46	49.5	1:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	M.S.	47	49.0	1:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	T.N.	43	59.5	1:05	0.38	0.20	0.28	0.40	0.30	0.26	0.78	0.88
4	S.M.	48	49.0	2:02	0.50	0.28	0.30	0.38	0.36	0.22	-	1.07
5	K.T.	42	53.0	2:09	0.56	0.38	0.46	0.58	0.46	0.50	1.17	1.20
6	N.K.	47	74.0	2:56	0.30	0.20	0.22	0.28	0.20	0.16	0.71	0.78
7	Y.Y.	37	65.0	3:00	0.44	0.32	0.38	0.50	0.53	0.56	1.25	1.87
8	I.R.	45	-	4:02	0.38	0.23	0.32	0.34	0.36	0.40	1.16	1.21
9	K.K.	46	49.5	4:08	0.60	0.30	0.58	0.66	0.60	0.62	1.53	1.82
10	Y.Y.	43	51.0	4:27	0.54	0.46	0.48	0.82	0.58	0.48	2.31	2.88
11	N.K.	39	51.5	5:07	0.74	0.32	0.46	0.44	0.48	0.68	2.99	3.07
12	H.Y.	48	48.0	5:28	0.62	0.50	0.44	0.44	0.42	0.46	0.83	1.17

Fig. 1 Serum concentration of R-3763 after administration of 200 mg of CS-807 n=12

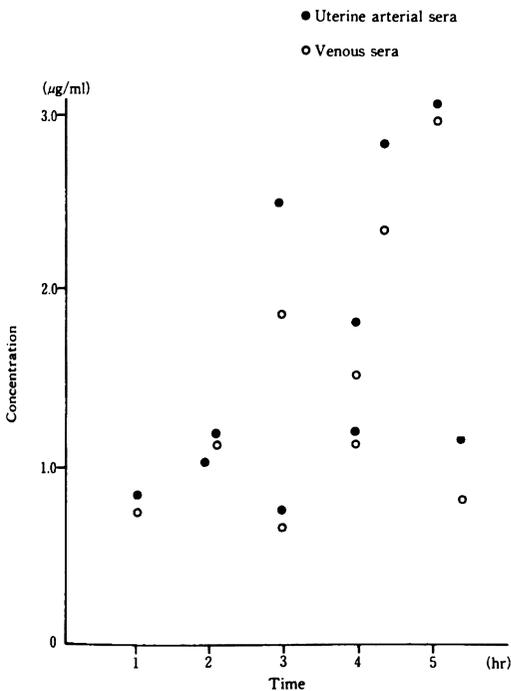
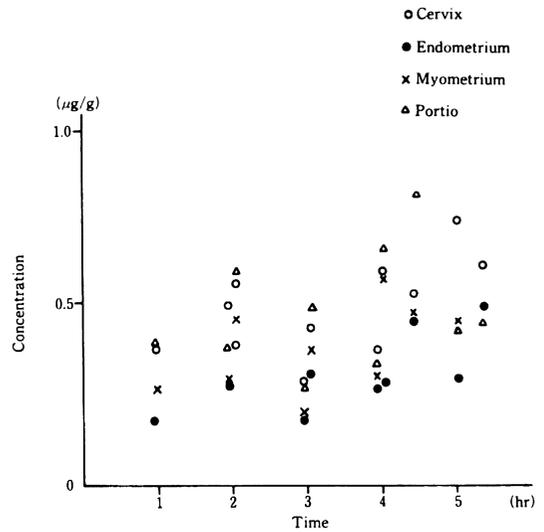


Fig. 2 Tissue concentration of R-3763 after administration of 200 mg CS-807 (1) n=12



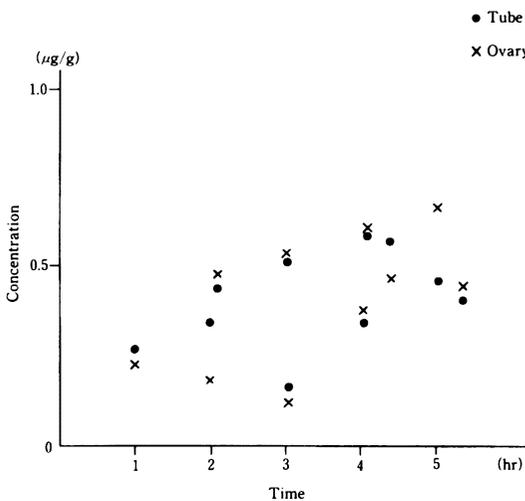
## 2. 効果判定

総合効果は臨床的效果・細菌学的効果ならびに臨床検査値などを総合的に検討し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

Table 2 Clinical results with CS-807

No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effect
1	Y.A.	28	53	Endometritis	100 × 2	7	<i>H. parainfluenzae</i> G (+) Rods (-)	Eliminated	Good	-
2	A.T.	31	50	Metroendometritis	200 × 2	17	<i>S. epidermidis</i> (-)	Eliminated	Good	-
3	M.S.	39	48	Endometritis Adnexitis	100 × 2	7	<i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i>	Replaced	Good	-
4	E.I.	35	48	Adnexitis	100 × 2	7	<i>G. vaginalis</i> G (+) Rods	Replaced	Good	-
5	Y.Y.	45	52	Adnexitis	100 × 2	7	G (+) Rods G (+) Rods	Decreased	Good	-
6	T.S.	51	-	Pyometra	100 × 2	7	G (+) Rods (-)	Eliminated	Good	-
7	Y.Y.	28	45	Puerperal fever	100 × 2	7	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> (-)	Eliminated	Excellent	-

Fig. 3 Tissue concentration of R-3763 after administration of 200 mg of CS-807 (2) n=12



## 3. 臨床成績および副作用 (Table 2)

症例1は自然流産で子宮内容清掃術後14日目より軽い下腹痛、黄色帯下を主訴として来院。子宮内膜炎の診断にてCS-807投与後5日目より下腹痛は消失し6日目より帯下の減少を認めた。初診で頸管分泌物中より分離されたGram(+) rods, *Haemophilus parainfluenzae*は投与後4日目には消失し以後も再現しなかった。以上から総合効果有効と判定した。

症例2は子宮筋腫に合併した子宮内膜筋層炎で、強い下腹痛と血性膿性帯下の増量を主訴として来院。白血球数10,500, CRP値6+, 血沈の亢進を認め炎症症状が強かったためにCS-8071日400mgの投与を行った。投与後5日目には自覚症状緩解し、白血球数9,400と下降したがCRP値5+と高値を示したため投与を続行した。投与後8日目には自覚症状は殆ど消失しCRP値も3+と下降傾向を示したが、筋腫核摘出術の予定であったため念のために更に投与を続行した。初診時子宮内腔液より分離された *S. epidermidis*は投与後5日目には消失した。臨床効果と併せて総合効果有効と判定した。

症例3は他医にて人工妊娠中絶を受けたが子宮内容遺残のため7日後に再掻爬術を受けている。術後5日目よ

り下腹痛と共に血性帯下が現われ徐々に増強したため来院。CS-807投与後4日目には自覚症状全く消失し増加の傾向を示した白血球数およびCRP値2+も7日目には正常となった。頸管分泌物中より分離された*E. cloacae*は3日目に*E. aerogenes*との菌交代を示した。以上から総合効果有効と判定した。

症例4は下腹部緊張感、熱感、不正性器出血を主訴として来院。内診時に子宮筋腫を認めたが両側付属器に著明な圧痛を示し子宮筋腫合併の付属器炎と診断、CS-807を投与した。臨床検査値に急性炎症と診断し得る結果が得られず投与後も臨床所見は不変であった。そのため手術療法を行ったが開腹所見では超驚卵大の子宮筋腫の周辺に膜様の癒着を認め慢性骨盤腹膜炎の所見を呈し、そのために臨床所見の改善が見られず薬効が無かったと推察されたが、頸管分泌物中より分離された*G. vaginalis*は3日目に消失したもののGram(+) rods 2+と菌交代を認め以後不変であったため臨床効果と併せて無効と判定した。

症例5は右側卵管炎の診断にてCS-807を投与した。投与後3日目には右下腹痛は消失し、著明であった圧痛も徐々に緩解し7日目にはほぼ消失した。軽度増加した白血球数も減少し頸管分泌物中より分離されたGram(+) rodsも減少したため両者を併せて有効と判定した。

症例6は血性膿性帯下を主訴として来院。下腹痛、発熱等はなくまた臨床検査値も正常であったが子宮の増大と子宮腔よりの膿性分泌物の流出が著明で分泌物中よりGram(+) rodsが分離された。CS-807投与後4日目には帯下の著明な減少を認めGram(+) rodsは消失した。以上より総合効果有効と判定した。

症例7は産後12日目より発熱および悪臭ある悪露の増量を訴えて来院。白血球数の増加、CRP値の上昇を認めた。産褥熱、胎盤遺残の疑いの診断にてCS-807の投与を行った。初診翌日に子宮内容清掃術を行い、術後2日目には悪露の著明な減少を認め、投与翌日より下熱、4日目には白血球数は正常値となりCRP値も陰性となった。子宮内腔液より分離された*E. coli*, *S. agalactiae*は投与4日後に消失し以後の検査でも全く認められなかった。臨床効果、細菌学的効果より著効と判定した。

以上を総括するとTable 2のとおりで、臨床効果は著効1例、有効5例、無効1例、細菌学的には菌の陰性化4例、減少1例、菌交代2例であった。全例とも副作用は認められず臨床検査値の異常も認められなかった。

### III. 考 察

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロ

スポリン剤で、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たプロドラッグである。

今回、我々はCS-807を経口投与し、産婦人科領域における性器内組織濃度を測定し、その比較的良好な組織移行性が示唆されたので、さらに性器感染症7例に対して臨床検討を行った。その結果、臨床効果は著効1例、有効5例、無効1例であり、有効率は85.7%で、副作用は全例に認められなかった。

このCS-807と最近の同種のセフェム系薬剤であるT-2588の新薬シンポジウムにおいて発表された成績<sup>1)</sup>を比較すると、T-2588の有効率は子宮付属器炎87.5%( $\frac{7}{8}$ )、子宮内感染91.7%( $\frac{11}{12}$ )、骨盤内感染60.0%( $\frac{6}{10}$ )、外性器感染96.0%( $\frac{25}{26}$ )で、産婦人科領域感染症全体で89.0%( $\frac{89}{100}$ )であるのに対し、CS-807は子宮付属器炎81.7%( $\frac{9}{11}$ )、子宮内感染78.5%( $\frac{65}{84}$ )、骨盤内感染73.3%( $\frac{11}{15}$ )、外性器感染98.3%( $\frac{59}{60}$ )、その他100%( $\frac{7}{7}$ )で、全体では85.3%( $\frac{185}{217}$ )であった。

以上の結果を比較すると、子宮内感染においてCS-807が若干劣るものの、骨盤内感染においてはCS-807が優れており、全体としてはほぼ同等と考えられる。

一方、副作用発現率を比較するとT-2588は消化器症状2.3%( $\frac{3}{130}$ )、アレルギー症状0.2%( $\frac{1}{650}$ )、その他0.5%( $\frac{6}{130}$ )で、合計3.1%( $\frac{10}{320}$ )であるのに対してCS-807は消化器症状1.8%( $\frac{4}{222}$ )、アレルギー症状0.2%( $\frac{2}{538}$ )、その他0.3%( $\frac{2}{538}$ )で、合計2.3%( $\frac{8}{348}$ )であり、CS-807は特に消化器症状において副作用の発現が少なく、より安全性の高い薬剤であると考えられる。

以上によりCS-807は産婦人科的感染症に対して有用性の高い抗生剤であると考えられる。

### IV. 結 論

1) CS-807の血中濃度ならびに卵管、卵巢、子宮各部への組織移行性について経時的推移で測定した結果、投与後1時間5分から出現し漸増傾向を示し、5時間頃ピークに達するようであるが症例数が少ないために結論を出すに至らなかった。

2) 広範囲な抗菌スペクトルを有し、経口吸収性を高めた経口用セファロスポリン剤であるCS-807を産婦人科領域における感染症7例に投与し総合効果は有効以上6例、無効1例であった。

3) 基礎的検討、臨床的検討を行った全症例において副作用、および臨床検査値の異常は認められなかった。

4) 以上からCS-807は外来にて管理し得る産婦人科

的感染症に対し安全でかなり有用性の高い抗生物質で、  
通常用法用量は1回100mg 1日2回投与で経過観察する  
のが適当であると考えられた。

文 献

- 1) 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

TRANSFER OF CS-807 INTO SEXUAL ORGAN TISSUES  
AND ITS CLINICAL EVALUATION  
IN THE TOCOGYNECOLOGICAL FIELD

TATSUYA KOHARA, YUKIO MATSUI, KIYOSHI TOM FUJII and YASUHISA TSUYUGUCHI  
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

- 1) The blood level of CS-807 and its transfer over time into the uterus, ovaries and uterine adnexa were determined. Results revealed that the blood level rose gradually from the point of emergence 65 min after administration and reached a peak at 5h, but no firm conclusions could be reached as there were only a limited number of cases available for evaluation.
- 2) CS-807, an oral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum and activated bioavailability through oral administration, was evaluated in seven cases of infection in the field of tocogynecology. It was effective in six cases and ineffective in one.
- 3) Neither side-effects nor abnormalities in clinical laboratory tests were observed.
- 4) From our results, we consider CS-807 a safe and effective antibiotic against tocogynecological infections manageable on an out-patient basis and its generally applicable dose to be 100mg twice daily with follow-up.