

産婦人科領域における CS-807の基礎的、臨床的研究

張 南薰

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

木村武彦・鈴木 明

亀田総合病院産婦人科

新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質 CS-807について抗菌力、吸收、排泄、組織移行等の基礎的検討および産婦人科領域における感染症に対する臨床的検討を行った。

1) 臨床分離株好気性菌種 9 菌種142株に対する R-3746の抗菌力はグラム陽性球菌では CCL に次ぎ、グラム陰性桿菌に対しては最も強い抗菌力を示した。その MIC₅₀ は *S. aureus* 12.5μg/ml, *S. epidermidis* 6.25μg/ml, *E. coli* 0.39μg/ml, *K. pneumoniae* 0.2μg/ml, *P. mirabilis* 0.05 μg/ml, *M. morganii* 100μg/ml, *E. cloacae* 3.13μg/ml, *C. freundii* >100μg/ml, *S. marcescens* 6.25μg/ml であった。

2) 100mg、および200mg 経口投与後の血清中濃度のピークはそれぞれ 4 時間後に 1.05μg/ml, 2 時間後に 2.80μg/ml であり dose response が認められた。また、8 時間までの尿中排泄率は 100mg で 30~38.9%, 200mg で 31.9% であった。

3) 100mg、および200mg 経口投与後の骨盤内性器組織内濃度は約 3 時間後にピークが認められ、それぞれ 0.12~0.42μg/g, 0.14~1.34μg/g が得られ血清中濃度の約 40~45% の組織移行が認められた。

4) 産婦人科感染症19例に対し、1 日 200~300mg 投与した結果、疾患別臨床効果 94.7%，細菌学的効果 88.0% を認め、副作用、検査値異常はなかった。

5) 以上より産婦人科領域の感染症に対する CS-807の有用性が認められた。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用 Cephalosporin 剤である。本剤は抗菌活性を有するが、経口吸収されない R-3763の 4 位カルボン酸に isopropoxycarbonyloxyethyl 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 (Fig. 1)。すなわち本剤は内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって加水分解され活性な R-3763となつて抗菌活性を発揮する prodrug である。

R-3763は広域の抗菌スペクトルを有し、各種 β -lactamase に安定で、抗菌力も強く、従来の経口用 cephem 剤耐性菌にも抗菌力を示す¹⁾。

CS-807の吸収、排泄については、空腹時よりも食後の経口投与時に血中濃度が高く、主として尿中へ排泄される。

また、種々の試験で安全性が確かめられている。

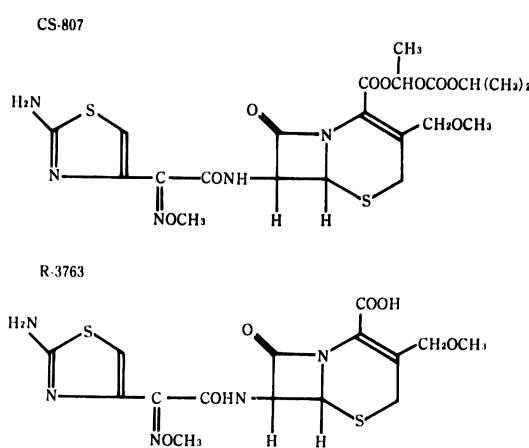
我々は、本剤について、産婦人科領域で、基礎的、臨床的研究を行い、以下の成績を得たので報告する。

I. 試験管内抗菌力

1. 方 法

R-3763の Na 塩、R-3746の試験管内抗菌力を産婦人科感染症由來の臨床分離保存株 9 菌種142株について、日本化学療法学会標準法により、最小発育阻止濃度

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763



(MIC)を測定し、CEX、CCL、CDX、AMPCと比較した。

2. 成績

S. aureus 28株に対するR-3746のMICは 10^6 、 10^8 接種とも $1.56\sim>100\mu\text{g}/\text{ml}$ に広く分布し、その75%が $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にあり、 10^6 接種と 10^8 接種の差は1管程度であった。他剤との比較では、 10^6 接種においてAMPCが最も感受性が良く、次にCCL、R-3746はそれに次いだ(Fig. 2, 3)。

S. epidermidis 6株については、 10^6 接種で 0.78 および $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ に、 10^8 接種で 0.78 および $>25\mu\text{g}/\text{ml}$ の2峯性に分れて分布した。他剤との比較ではAMPC、CCLに次いだ(Fig. 4, 5)。

E. coli 45株については、R-3746の感受性は測定薬剤中最も良好で、 10^6 接種ではすべてが $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、その内86%が $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMIC分布であり、接種菌量により1管程度の差があった(Fig. 6, 7)。

K. pneumoniae 22株についても5薬剤中、本剤が最も感受性がすぐれ、全株が $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMIC分布であり、接種菌量により約1管程度の差があった(Fig. 8, 9)。

P. mirabilis 4株については、各薬剤中、最も感受性が良く、 $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で全株が発育を阻止され、接種菌量による差も少なかった(Fig. 10, 11)。

M. morganii 6株については、R-3746のMICは $0.20\sim>100\mu\text{g}/\text{ml}$ と広く分布して、感受性菌と耐性菌とに分かれ、また、接種菌量により数管の差があった。他剤については、いずれも耐性菌であった(Fig. 12, 13)。

E. cloacae 7株についても、R-3746のMICは $1.56\sim>100\mu\text{g}/\text{ml}$ に広く分布するが、 10^6 接種では大部分が $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にあり、他剤より良い感受性であった。 10^8 接種では1～2段階、MIC値が上昇した(Fig. 14, 15)。

C. freundii 14株については、R-3746のMICは、 10^6 接種で28%が $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMICであるが大部分は $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のMICで、耐性菌が多く、 10^8 接種では1管の差があった。他剤についても、ほとんどが耐性菌であった(Fig. 16, 17)。

S. marcescens 10株については、R-3746のMICは 10^6 接種で $0.78\sim25\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 10^8 接種で、1～2段階MICが上昇した。他剤はいずれも $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性であった(Fig. 18, 19)。

II. 吸収、排泄

1. 方法

肝、腎機能正常な入院患者に本剤を 100mg (3名)、または 200mg (1名)を経口投与し、血清、尿中濃度を測定した。

R-3763の濃度測定法は、*M. morganii* IFO 3848を検定菌とする薄層ディスク法により、標準液は、血清はコントロール血清で、尿試料は1%リン酸緩衝液を用いて作製した。

2. 成績

Table 1に示すように、投与後1時間内には吸収にバラツキがあるようであるが、2時間以降はそれが少なくなり、ピーク値は 100mg 投与で $1.05\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 200mg 投与で $2.80\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、8時間目には $0.26\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.33\mu\text{g}/\text{ml}$ が認められた。その経過をFig. 20に示した。

尿中排泄はTable 2、Fig. 21に示すように、2時間以内はバラツキがあるが、それ以後は少なくなり、8時間内の尿中排泄率は 100mg で $30\sim38.9\%$ 、 200mg で 31.9% であった。

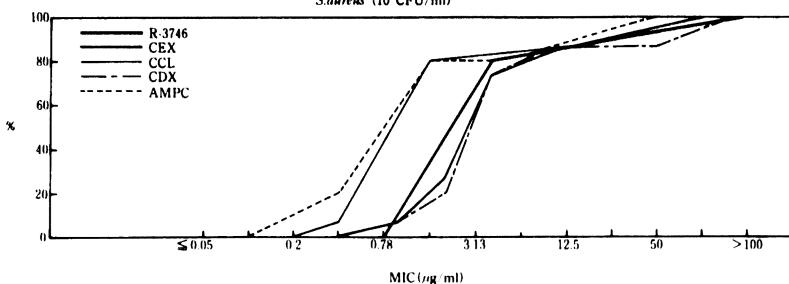
III. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行濃度を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に術前CS-807 100mg (9例)、 200mg (9例)を経口投与して、一定時間後に臓器を摘出した。投与後の時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とした。同時に、子宮動脈、肘静脈から採血して血清を分離して測定した。

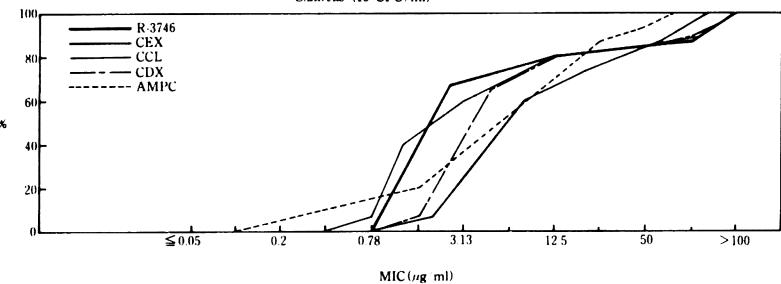
臓器は摘出後、各部位を分離採取し、表面の血液を生理食塩水で洗い落し、 -20°C に凍結保存した。測定時、1%リン酸緩衝液を加え、ホモナイザーで組織乳剤となし、その遠心上清を測定に供した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. aureus (10^8 CFU/ml)

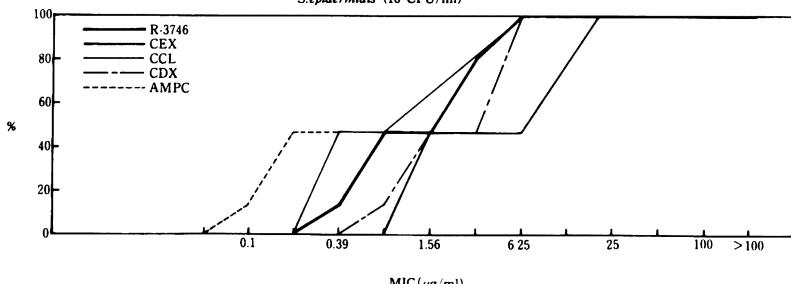
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	28	0	0	0	0	0	11	8	2	1	1	2	1	2
CEX	28	0	0	0	0	1	5	11	3	2	1	2	3	0
CCL	28	0	0	0	1	10	8	0	2	2	1	4	0	0
CDX	28	0	0	0	0	1	4	12	4	1	1	1	2	2
AMPC	28	0	0	3	2	9	5	1	0	2	3	3	0	0

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. aureus (10^8 CFU/ml)

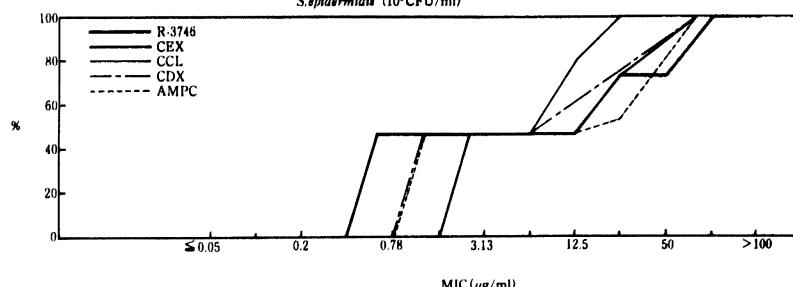
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	28	0	0	0	0	0	7	11	1	2	0	0	1	6
CEX	28	0	0	0	0	0	1	7	8	3	0	2	4	3
CCL	28	0	0	0	0	1	9	6	3	0	4	1	4	0
CDX	28	0	0	0	0	0	1	10	8	0	0	2	2	5
AMPC	28	0	0	1	1	1	3	5	5	3	0	1	0	8

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. epidermidis (10^8 CFU/ml)

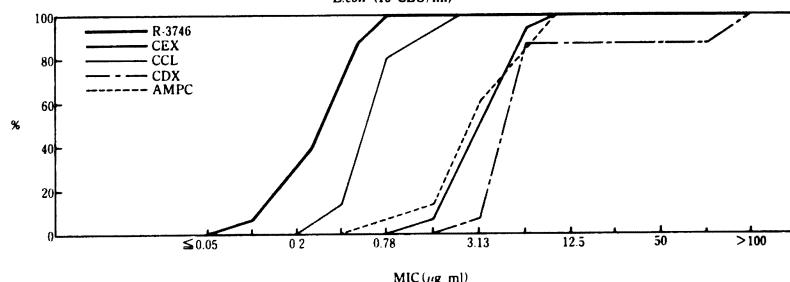
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	6	0	0	0	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0
CEX	6	0	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0
CCL	6	0	0	0	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0
CDX	6	0	0	0	0	1	2	0	3	0	0	0	0	0
AMPC	6	0	1	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. epidermidis (10^6 CPU/ml)

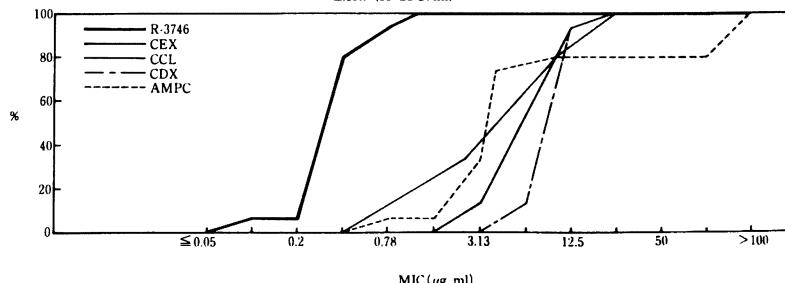
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	6	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	0	1	0
CEX	6	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2	1	0	0
CCL	6	0	0	0	0	3	0	0	0	2	1	0	0	0
CDX	6	0	0	0	0	0	3	0	0	1	1	1	0	0
AMPC	6	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	0	0

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. coli (10^6 CEU/ml)

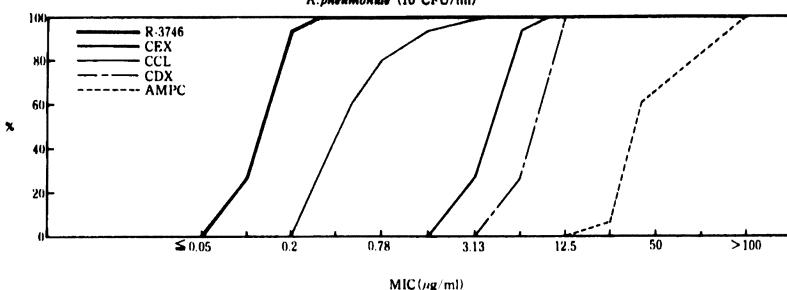
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	45	0	5	12	22	6	0	0	0	0	0	0	0	0
CEX	45	0	0	0	0	0	1	19	23	2	0	0	0	0
CCL	45	0	0	0	5	31	6	3	0	0	0	0	0	0
CDX	45	0	0	0	0	0	0	5	32	8	0	0	0	0
AMPC	45	0	0	0	0	0	4	2	22	10	0	0	0	7

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. coli (10^6 CFU/ml)

Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	45	0	4	1	27	12	1	0	0	0	0	0	0	0
CEX	45	0	0	0	0	0	0	5	15	25	0	0	0	0
CCL	45	0	0	0	0	5	4	8	13	12	3	0	0	0
CDX	45	0	0	0	0	0	0	0	7	34	4	0	0	0
AMPC	45	0	0	0	0	0	4	2	9	20	0	0	0	7

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae (10^6 CRU/ml)



Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
R-3746	22	0	9	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CEX	22	0	0	0	0	0	0	7	14	1	0	0	0	0
CCL	22	0	0	0	10	7	3	1	1	0	0	0	0	0
CDX	22	0	0	0	0	0	0	0	8	14	0	0	0	0
AMPC	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	5	4

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae (10^6 CFU/ml)

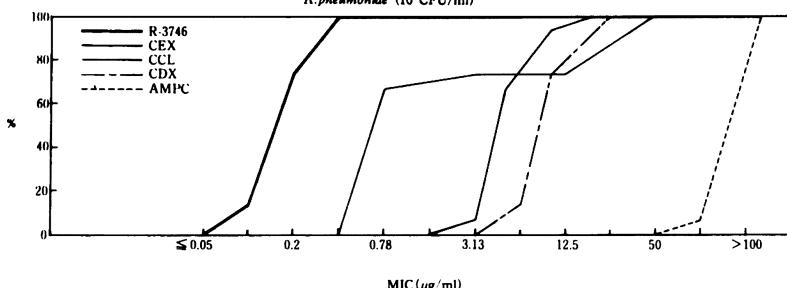


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

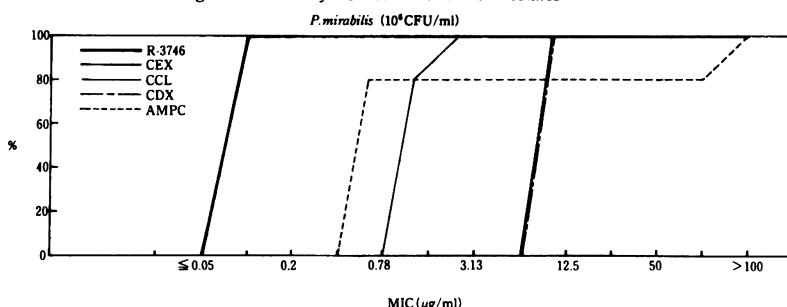


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

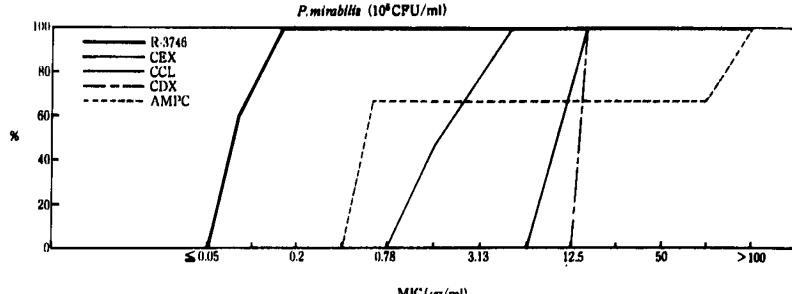
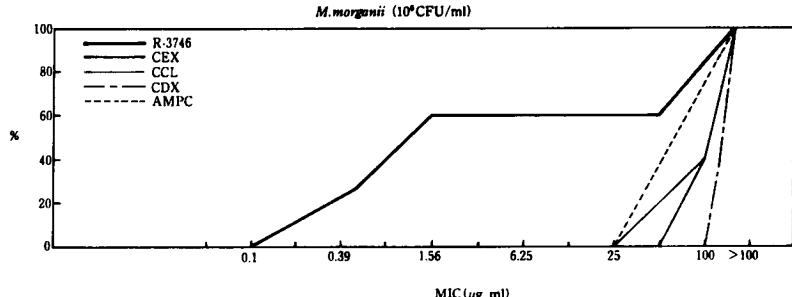
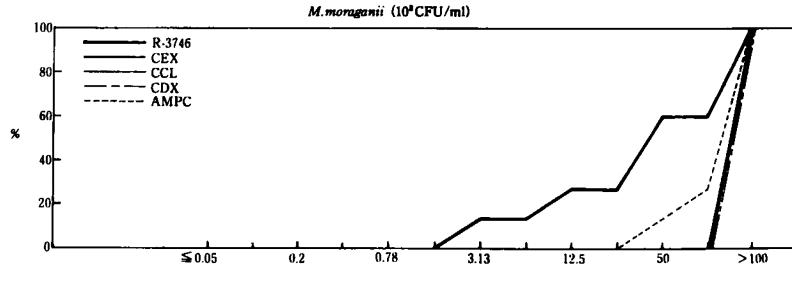


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates



Drug	No. of strains	≤0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	6	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1
CEX	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4
CCL	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
CDX	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
AMPC	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates



MIC (µg/ml)														
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
R-3746	6	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2
CEX	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
CCL	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
CDX	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
AMPC	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. cloacae (10^6 CFU/ml)

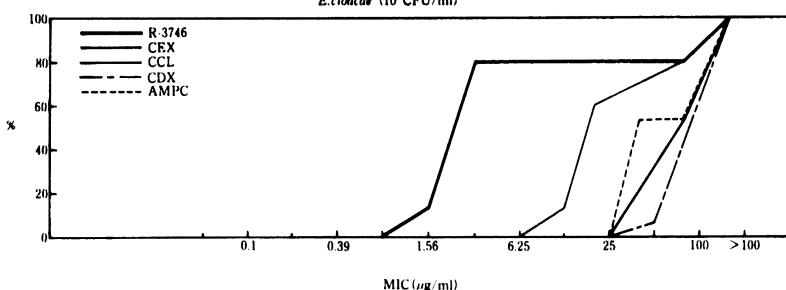


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. cloacae (10^6 CFU/ml)

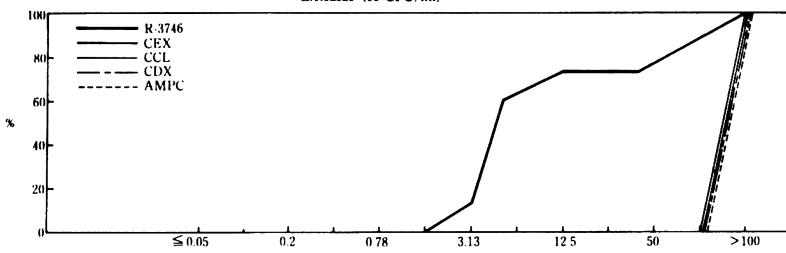
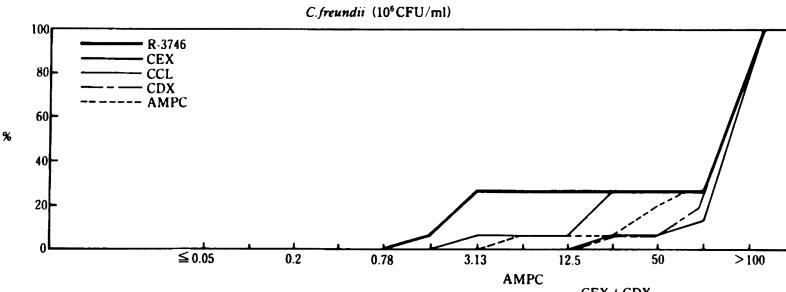
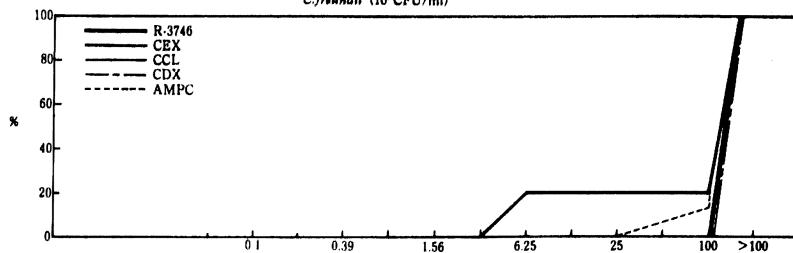


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates
C. freundii (10^6 CFU/ml)



Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	14	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	10
CEX	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	12
CCL	14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	10
CDX	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	11
AMPC	14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	10

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates
C. freundii (10^6 CFU/ml)



MIC (μ g/ml)														
Drug	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
R-3746	14	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	10
CEX	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
CCL	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
CDX	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
AMPC	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	11

Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates

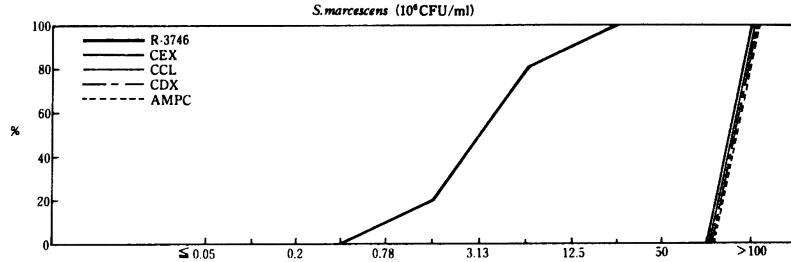


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates
S.marcescens (10^8 CFU/ml)

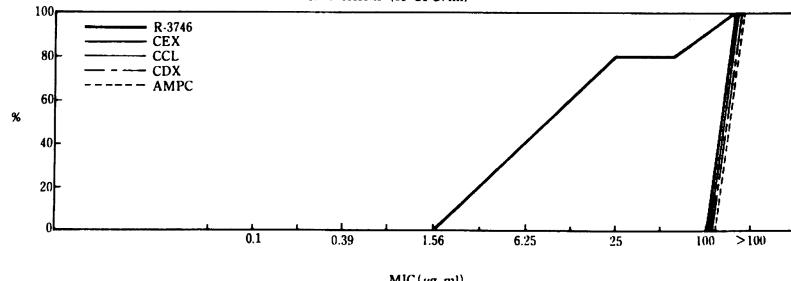


Table 1 Serum concentration of R-3763 after oral administration of CS-807
100 mg (n=3) and 200 mg (n=1)

Dose	Volunteer				Sampling time (h)				
	No.	Name	Age	B.W. (kg)	1	2	4	6	8
100 mg	1	N.F.	47	45.5	0.58	0.97	0.64	0.28	0.11
	2	T.K.	35	58.0	0.13	0.51	1.32	0.76	0.37
	3	K.K.	38	48.0	1.18	1.48	1.20	0.62	0.30
	Mean \pm SD				0.63 \pm 0.53	0.99 \pm 0.49	1.05 \pm 0.36	0.55 \pm 0.25	0.26 \pm 0.13
200 mg	1	N.Y.	38	59.0	1.87	2.80	1.63	0.88	0.33
	Mean				1.87	2.80	1.63	0.88	0.33

Table 2 Mean urinary excretion of R-3763 after oral administration of CS-807
100 mg (n=3) and 200 mg (n=1)

Dose	Sampling time (h) Urine	0-2	2-4	4-6	6-8	Recovery rate (%) 0-8
100 mg	Urinary concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	45.7 \pm 58.6	146.9 \pm 53.9	75.8 \pm 31.2	43.4 \pm 53.8	35.2 \pm 4.1
	Recovery rate (%)	3.8 \pm 3.6	17.5 \pm 5.9	9.7 \pm 2.9	4.2 \pm 3.3	
200 mg	Urinary concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	119.0	110.0	104.0	41.0	31.9
	Recovery rate (%)	9.8	12.7	6.8	2.6	

Fig. 20 Mean serum concentration of R-3763 after single oral administration of CS-807 100 mg (n=3) and 200 mg (n=1)

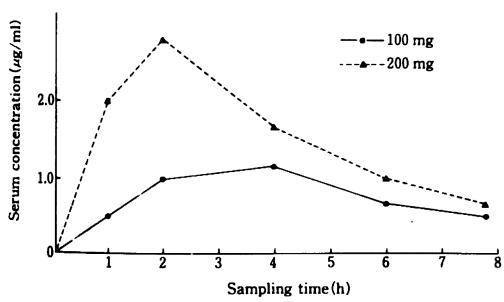
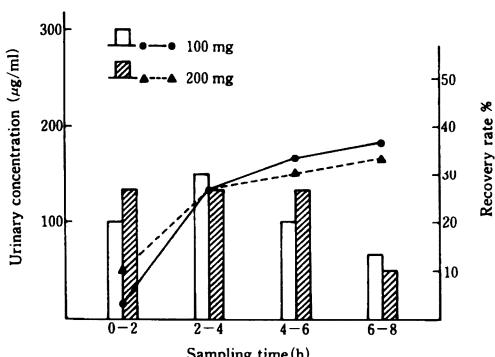


Fig. 21 Mean urinary excretion of R-3763 after single oral administration of CS-807 100 mg (n=3) and 200 mg (n=1)



2. 成績

肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度および、各組織内濃度の成績を Table 3 および Fig.22, 23に示した。子宮動脈血と肘静脈血の血清中濃度は、ほぼ一致した濃度および消長を示し、100mg 投与で $0.17\sim0.94\mu\text{g}/\text{ml}$ 、200mg 投与で $0.63\sim3.01\mu\text{g}/\text{ml}$ が認められた。組織内には、100mg 投与で $0.12\sim0.42\mu\text{g}/\text{g}$ が認められ、最高値はおおむね 3 時間後に認められた。200mg 投与では $0.14\sim1.34\mu\text{g}/\text{g}$ が認められたが、その最高値もおおむね 3 時間後に認められた。ピーク値を対比すると、血清中濃度の約40~45%の組織移行が認められた。その経時的消長も近似した推移を示した。

IV. 臨床試験

1. 対象および方法

昭和61年7月より62年1月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科感染症19例に使用した。そのうちわけは Table 4 に示すように、子宮内膜

炎 9 例、子宮筋層内膜炎 1 例、子宮旁結合織炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 3 例、外陰部膿瘍 3 例、陰道断端部感染 2 例である。投与方法は 1 回 100mg、1 日 2~3 回食後経口投与とし、他の抗生素、抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定規準

臨床効果は、起始菌の消長、自覚症状の変化、検査成績の変化などから総合的に判定し、3 日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効、症状の改善に 4 日以上の日数を要したものを有効、自覚症状の改善、菌の消失が明らかでないものを不明または無効とした。細菌学的效果は、陰性化、一部消失(減少)、菌交代、不变、不明の 5 段階で判定した。

3. 臨床効果

疾患別の臨床効果を Table 4 に示した。

子宮内膜炎 9 例(case No. 1~9)に対しては、1 日 200mg(分 2), 4~8 日間投与した。このうち 4 例から複数菌、3 例から単独菌種が検出され、菌不明例は 2

Table 3 Serum and tissue concentrations of R-3763

No.	Dose (mg)	Time after administration (h : min)	Uterine arterial serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Venous serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Portio ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Cervix ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Endometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Myometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Oviduct ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Ovary ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Serous membrane ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	100	1 : 15	0.17	0.29							
2	"	2 : 31	0.94	1.09	0.28	0.24	0.34	0.28			
3	"	3 : 00	0.22	0.24							
4	"	3 : 15	0.87	0.93	0.40	0.34	0.20	0.30	0.42		
5	"	4 : 12	0.68	0.66	0.28	0.20	0.14	0.18	0.22	0.18	
6	"	4 : 55		0.87	0.28	0.30	0.14	0.16	0.22		
7	"	5 : 13	0.38	0.64	0.26	0.16		0.14			
8	"	5 : 45	0.71	0.78	0.26	0.24	0.12	0.16			
9	"	6 : 51	0.53	0.61	0.22	0.18	0.12	0.14	0.18		
10	200	1 : 19	0.73	0.69	0.22	0.20	0.14	0.14	0.22		
11	"	2 : 50	1.72	1.89	0.90	0.78	0.48	0.54	0.66		
12	"	3 : 00	2.00	1.87	1.02	0.90	0.50	0.70	0.58	0.70	
13	"	3 : 34		2.10				0.96			0.78
14	"	3 : 52	3.01	3.99	1.34	1.06	0.66	0.82			
15	"	4 : 06	1.34	1.43	0.68	0.46	0.38	0.44			
16	"	4 : 30	1.48	1.55	0.66	0.56	0.36	0.34	0.50	0.40	
17	"	5 : 25	0.63	0.62	0.34	0.22	0.14	0.14	0.32		
18	"	6 : 27	1.14	0.99	0.70	0.56	0.34	0.36	0.42	0.54	

Table 4 Clinical results of CS-807 treatment

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organism*	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Effect		Side-effect
			Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose(g)			Clinical	Bacteriological	
1	19	Endometritis (D & C)	100×2	4	0.8	<i>E.coli</i>	0.20	Good	Replaced	-
						<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	100 0.78			
2	20	Endometritis (D & C)	100×2	4	0.8	(-)	>100	Good	Unknown	-
						<i>E.faecalis</i>				
3	22	Endometritis (D & C)	100×2	4	0.8	<i>E.faecalis</i> <i>P.prevotii</i>	>100 1.56	Good	Eradicated	-
						(-)				
4	24	Endometritis (-)	100×2	8	1.6	<i>S.hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.78 0.20	Good	Eradicated	-
						(-)				
5	29	Endometritis (D & C)	100×2	6	1.2	<i>S.epidermidis</i> <i>S.hominis</i>	0.78 0.78	Good	Eradicated	-
						(-)				
6	30	Endometritis (D & C)	100×2	4	0.8	<i>Streptococcus</i> sp.	≤0.05	Good	Eradicated	-
						(-)				
7	31	Endometritis (D & C)	100×2	7	1.4	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.20	Good	Eradicated	-
						(-)				
8	35	Endometritis (D & C)	100×2	4	0.8	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P.magnus</i>	0.25 0.39 1.56	Good	Eradicated	-
						(-)				
9	42	Endometritis (-)	100×2	5	1.0	<i>(-)</i>	100 0.20	Good	Unknown	-
						<i>S.epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.				
10	25	Endomyometritis (-)	100×3	10	3.0	<i>E.faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	>100 0.39	Poor	Decreased	-
						<i>E.faecalis</i>	>100			
11	46	Parametritis (Hysterectomy)	100×2	7	1.4	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i>	0.20 >100	Good	Eradicated	-
						(-)				
12	17	Bartholinitis (-)	100×2	7	1.4	<i>E.coli</i>	0.20 12.5	Good	Eradicated	-
						(-)				
13	25	Bartholin's abscess (-)	100×2	8	1.6	<i>B.fragilis</i> <i>P.asaccharolyticus</i>	6.25 0.10	Good	Eradicated	-
						(-)				
14	62	Bartholin's abscess (-)	100×3	4	1.2	(-)	12.5	Good	Unknown	-
						(-)				
15	19	Vulvar abscess (-)	100×3	6	1.8	<i>E.coli</i> <i>E.fragilis</i>	0.39 12.5	Good	Eradicated	-
						(-)				
16	21	Vulvar abscess (-)	100×3	6	1.8	(-)	12.5	Good	Unknown	-
						(-)				
17	33	Vulvar abscess (-)	100×2	5	1.0	<i>S.agalactiae</i>	≤0.05	Good	Eradicated	-
						(-)				
18	43	Vaginal cuff infection (Hysterectomy)	100×2	4	0.8	<i>E.faecalis</i> <i>P.prevotii</i>	>100 0.39	Good	Persisted	-
						<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i> <i>P.prevotii</i>	25 >100 12.5			
19	47	Vaginal cuff infection (Hysterectomy)	100×2	5	1.0	<i>E.faecalis</i>		Good	Eradicated	-
before treatment										
after treatment										

* before treatment

after treatment

例である。これらの症例はいずれも有効であった。子宮筋層内膜炎(caseNo10)は、1日300mg(分3), 10日間投与したが、症状が改善せず、無効と判定された。子宮旁結合織炎(caseNo11)は子宮単純全摘出術後より発症した症例で、本剤1日200mg(分2)7日間投与で、症状改善、菌陰性化が認められ、有効と判定された。腫瘍端炎2例(caseNo18, 19)は、子宮全摘出術後7~8日後に発症した症例で、本剤200mg(分2)4~5日間投与で2例とも有効であった。外性器感染はパルトリリン腺

腫瘍3例(caseNo12, 13, 14)と、外陰部膿瘍(caseNo15, 16, 17)で、本剤200~300mg(分2~3), 4~8日間投与で、全例切開を併用しているが、すべて有効と判断された。以上4種疾患計19例に対して有効18例、無効1例、有効率94.7%の結果であった。

4. 疾患別細菌学的効果

Table 5に示すように、子宮内膜炎10例中、陰性化6例、減少1例、菌交代1例、不明2例、消失率87.5%であり、子宮旁結合織炎1例は陰性化、外性器感染

Fig. 22 Serum and tissue concentrations of R-3763
(CS-807 100 mg P-O., n=9)

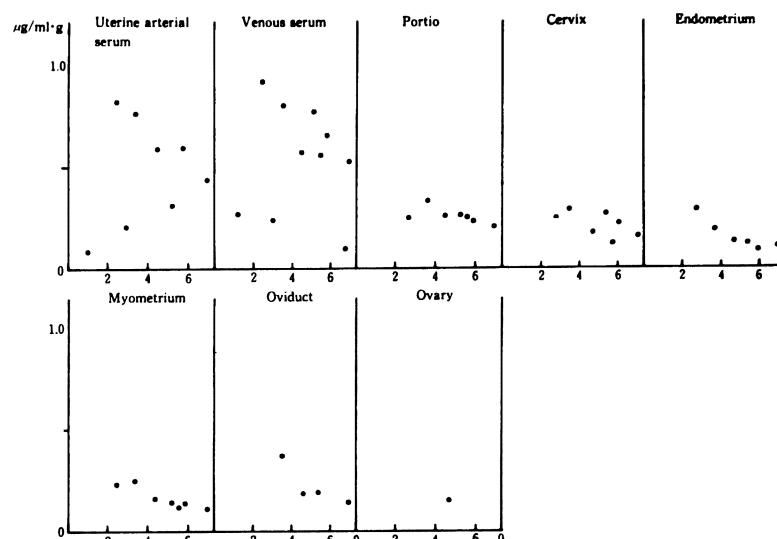
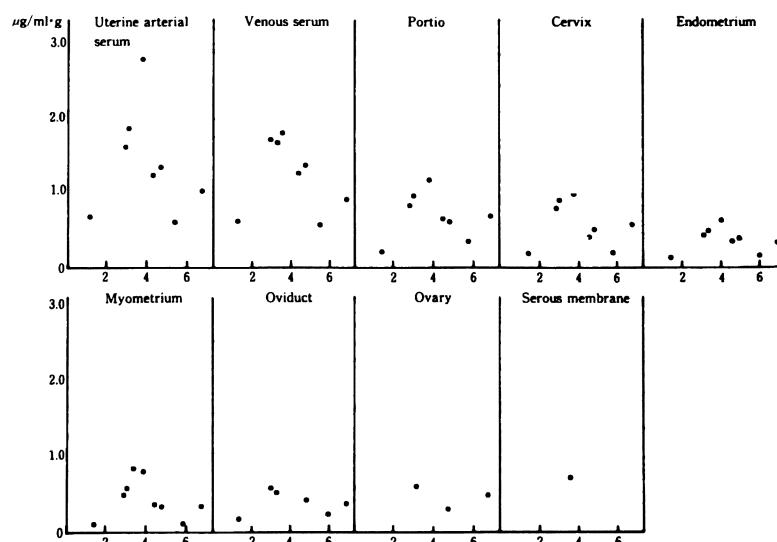


Fig. 23 Serum and tissue concentration of R-3763
(CS-807 200 mg P-O., n=9)



6例中4例陰性化、菌不明2例、膿断端炎2例中、陰性化1例、不变1例(case No.18, *E. faecalis*, *P. prevotii*)であり、総計すると、陰性化12例、減少1例、菌交代2例、不变1例、不明4例で、陰性化率86.7%であった。

5. 分離菌別臨床効果

Table 6に示すように19例中、単独菌感染は6例で、6例とも有効であり、複数菌感染は9例で、有効8例、

無効1例で、菌の検出された症例15例の有効率は86.7%であった。

6. 分離菌別細菌学的効果

Table 7に示すように、19例中、治療前に菌が検出されたのは15例で、単独菌分離症例は6例であり、陰性化5例、菌交代1例で、6例全例が陰性化している。複数菌種分離症例は9例で、このうち、陰性化が7例、減少1例、不变1例で、陰性化率は77.8%である。こ

Table 5 Bacteriological effect of CS-807 in various infections

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	
Endometritis	10	6	1	1		2	87.5(7/8)
Parametritis	1	1					100 (1/1)
Vulvar infection	6	4				2	100 (4/4)
Vaginal cuff infection	2	1			1		50 (1/2)
Total	19	12	1	1	1	4	86.7(13/15)

Table 6 Clinical effect of CS-807 on isolated organisms

	Isolated organism	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
Single infection	<i>Streptococcus</i> sp.	1		1		100 (6/6)
	<i>S.agalactiae</i>	1		1		
	<i>E.faecalis</i>	1		1		
	<i>E.coli</i>	2		2		
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1		
Mixed infection	<i>S.epidermidis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>Corynebacterium</i> sp.					
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>					
	<i>E.faecalis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>					
	<i>S.epidermidis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>S.hominis</i>					
	<i>S.hominis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.					
	<i>E.faecalis</i>	1			1	0
	<i>Corynebacterium</i> sp.					
	<i>E.coli</i>					
	<i>E.faecalis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>B.fragilis</i>					
	<i>P.asaccharolyticus</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>E.coli</i>					
	<i>B.fragilis</i>	1		1		100 (1/1)
	<i>E.faecalis</i>					
	<i>P.prevotii</i>	1		1		0
Sub-total		15		14	1	86.7(13/15)
Unknown		4		4		
Total		19		18	1	94.7(18/19)

Table 7 Bacteriological effect of CS-807 on isolated organisms

Isolated organisms		No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate(%)
			Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	
Single infection	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1				100 (6 6)
	<i>S.galactiae</i>	1	1				
	<i>E.faecalis</i>	1	1				
	<i>E.coli</i>	2	1				
	<i>Pepostreptococcus</i> sp.	1	1				
Mixed infection	<i>S.epidermidis</i>	1	1				100 (1 1)
	<i>Corynebacterium</i> sp.						
	<i>P.magnus</i>						
	<i>E.faecalis</i>	1	1				100 (1 1)
	<i>P.prevotii</i>						
	<i>S.epidermidis</i>	1	1				100 (1 1)
	<i>S.hominis</i>						
	<i>Pepostreptococcus</i> sp.	1	1				100 (1 1)
	<i>E.faecalis</i>			1			0
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1					
<i>E.coli</i>	<i>E.faecalis</i>	1	1				100 (1 1)
<i>B.fragilis</i>	<i>P.asaccharolyticus</i>	1	1				100 (1 1)
<i>E.coli</i>	<i>B.fragilis</i>	1	1				100 (1 1)
<i>E.faecalis</i>	<i>P.prevotii</i>	1				1	0
Total		15	12	1	1	1	86.7(13 15)

Table 8 Bacteriological response of isolated organisms

Isolated organism	No. of cases	Bacteriological response			Elimination rate(%)
		Eliminated	Decreased	Persisted	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1			100
<i>S.agalactiae</i>	1	1			100
<i>E.faecalis</i>	5	3		2	60.0
<i>S.epidermidis</i>	2	2			100
<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2			100
<i>S.hominis</i>	2	2			100
<i>Pepostreptococcus</i> sp.	2	2			100
<i>Pepostreptococcus magnus</i>	1	1			100
<i>Pepostreptococcus prevotii</i>	2	1		1	50.0
<i>P.asaccharolyticus</i>	1	1			100
<i>E.coli</i>	4	4			100
<i>B.fragilis</i>	2	2			100
Total	25	22		3	88%

れを延べ菌種別についてみると、分離されたのは12菌種、25株で、治療によって、消失22株、残存3株の結果となり、88%の消失率であった (Table 8)。

7. 副作用

本剤使用による、いわゆるアレルギー反応や胃腸障害等の副作用は全例に認めなかった。また、治療後の臨床

Table 9 Laboratory findings before and after administration of CS-807 (1)

Case No.	Before/after treatment	RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ($10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	Ka ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1	B	335	11.0	36	11500	0	2	73	19	6	15.4	18	14	121	0.4	10	0.6			
	A	391	12.1	38	8600	2	0	57	36	5	16.1	17	13	109	0.4	8	0.5			
2	B	396	13.4	38	8000	3	0	63	24	10	11.6	12	7	128	0.5	10	0.8			
	A	384	14.0	40	6400	4	0	34	62	0	13.9	15	0	120	0.6	11	0.9			
3	B	415	10.9	36	12300	0	0	91	6	3	18.2	16	9	102	0.3	10	0.9			
	A	391	10.3	35	6200	0	2	70	24	4	15.9	17	8	95	0.2	9	0.8			
4	B	397	12.2	37	9600	0	1	7	1	15.6	21	19	129	0.4	12	0.9	138	4.0	106	
	A	401	12.5	38	5900	0	0		15	3	13.8	26	20	136	0.4	12	0.9	140	4.2	108
5	B	349	11.6	36	15200	2	0	78	18	2	18.2	12	4	98	0.4	7	0.8			
	A	368	12.0	37	6500	4	0	55	38	3	20.6	10	2	90	0.3	6	0.8			
6	B	421	10.9	35	7700	1	0	87	8	4	32.3	16	8	128	0.4	12	0.8			
	A	442	11.4	36	4600	8	0	84	41	4	27.2	15	9	136	0.3	12	0.9			
7	B	363	12.5	41	9000	0	0	68	17	5.0	15.6	20	14	94	0.4	9	0.8			
	A	360	12.2	40	7300	2.0	0	55	34	9.0	20.6	25	14	89	0.3	10	0.8			
8	B	385	13.4	41	8600	0	2	61	30	7	22.6	18	12	128	0.4	10	0.7			
	A	391	12.8	40	7200	2	0	52	40	6	21.2	20	14	119	0.3	12	0.8			
9	B	370	11.8	36	9600	3	1	82	12	2	19.4	17	13	233	0.8	12	0.9			
	A	358	11.5	35	5700	4	0	54	38	4	18.6	20	15	212	0.7	11	0.8			
10	B	398	12.1	36	10600	2	1	76	14	7	24.4	27	32	146	0.5	14	0.9	126	4.0	98
	A	430	12.7	39	6700	2	1	49	41	3	39.4	32	30	142	0.5	13	0.9	128	5.0	100

Table 9. Laboratory findings before and after administration of CS-807 (2).

Case No.	Before/after treatment	RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ($10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁻ (mEq/L)	Ka ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
11	B	490	12.8	40.9	9800	1	1	60	33	5	32.7									
	A	469	12.0	12.0	5500															
12	B				9700	0	1	90	6	3	21.2									
	A																			
13	B	425	13.1	40	8200	0	0	71	27	2	23.9	23	24	151	0.3	15	0.9	140	3.9	106
	A	425	13.1	40	4400	1	0	43	53	3	27.6	21	19	129	0.4	12	0.6	140	4.0	100
14	B	340	12.2	41	7700	2	0	66	31	1	19.2	17	8	126	0.5	13	0.9			
	A	320	12.5	35	3600	4	0	47	47	2	18.7	15	7	136	0.7	15	1.0			
15	B	391	13.4		10200	0	0	87	8	5	29.8	12	7	161	0.5	7	0.8			
	A	286	12.1	37	5100	0	0	56	43	1	22.3	13	6	153	0.6	6	0.9			
16	B	421	11.8	34.8	4800															
	A	444	12.3	37.9	5900															
17	B	515	14.4	42	8300	2	2	63	32	2	17.2	20	24	158	0.4	11	0.8			
	A	490	14.8	43	6500	1	1	43	51	4	15.6	24	28	143	0.5	10	0.9			
18	B	365	12.8	36	10000	0	0	71	24	6	18.6	14	8	115	0.8	17	0.8			
	A	395	12.2	35.5	8600	3	0	62	33	2	20.0	14	15	104	0.5	12	0.7			
19	B	340	9.9	31	8100	2	1	78	16	3	21.2	15	6	105	0.5	18	0.9			
	A	324	9.1	30	5500	2	0	46	48	4	24.8	17	6	92	0.2	14	1.0			

検査値異常化例も認めなかった(Table 9)。

8. 小括

以上の臨床成績を総括すると、CS-807は、産婦人科領域の感染症に対し、優れた臨床効果、細菌学的效果が認められ、しかも全例で副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

V. 考案

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口用エステル型 Cephem 系抗生素で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエストラーゼによって抗菌活性を発揮する R-3763に加水分解される¹⁾。

R-3763は広域の抗菌スペクトルを有し、各種 β -lactamase にも安定で、抗菌力も強く、従来の経口用 Cephem 剤耐性菌にも抗菌力を示す。本剤は空腹時よりも食後の経口投与の方が血中濃度が高く、主として尿中に排泄される¹⁾。

本剤はこれらの特徴から、各種の感染症に対し、有用な抗生素となることが期待される。これらの諸点について、昭和62年5月、第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告検討され、その有用性が評価された²⁾。我々は本シンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討した結果をここに集計し報告した。

近年、産婦人科領域における重症性器感染症は比較的小くなってきており、むしろ外来での治療が主となる中等症や軽症の感染症が多いようである。このため一次選択剤としての経口剤の地位は重要である。

今回、我々は産婦人科における性器感染症を対象として CS-807 の臨床的検討、臨床分離株に対する抗菌力、吸收、排泄、子宮組織への移行性等について検討した。

近年の産婦人科的性器感染症の起炎菌は、グラム陰性桿菌だけでなく、嫌気性菌が多く検出されており、しかも複数菌であることが多いのは諸家の認めるところであり³⁾、我々の経験もこれと一致している。また、グラム陽性球菌も複数菌の一部として、依然として重要である。R-3763の抗菌力はこれらの菌種に対して良い抗菌活性を有し、シンポジウムにおける報告では、特にグラム陰性菌、嫌気性菌に良好な感受性を示した。本領域で検出頻度の高い菌種に対する感受性分布からみると、本剤の細菌学的效果は相当期待できるものと考えられる。

本剤の吸收について、シンポジウムでの報告では、食後の方が吸収が良好で、血中濃度は3時間後にピークに達し、dose response も認められ、半減期は2時間前後である。これは本剤の特性を示しているが、我々の成績もこれとほぼ一致した。尿中排泄についても、8時間

以内に約35%が排泄された。子宮各部位や付属器など、骨盤内性器組織への移行については、我々の成績では、各部へ血清の約40~45%の移行が認められ良好な成績がえられた。骨盤内性器組織内濃度を臨床分離株に対する MIC と比較すると、本領域で検出頻度の高いグラム陰性菌や嫌気性菌ではその大部分に対して十分な MIC に達しており、本剤の有用性を示唆する一つのデータと考えられる。

臨床成績については、産婦人科性器感染症19例に対し、1日200~300mg 投与で、疾患別臨床効果は有効率94.7%，細菌学的效果は消失率88%の結果であった。これはシンポジウムにおける集計成績と同傾向であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致するものということができる。

副作用については、シンポジウムの集計では2%前後の発現率で多くは消化器症状であり、検査値異常も0.2~2.0%で少ない。我々の経験では副作用はなかったが、他の同系統薬剤同様の注意を要するものと考える。

VI. むすび

新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質 CS-807 について産婦人科領域で検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株好気性菌種9種142株に対する R-3746 の抗菌力は他剤との比較ではグラム陽性球菌では CCL に次ぎ、グラム陰性桿菌に対しては最も強い抗菌力を示した。その MIC₅₀ は、*S. aureus* 12.5μg/ml, *S. epidermidis* 6.25μg/ml, *E. coli* 0.39μg/ml, *K. pneumoniae* 0.2μg/ml, *P. mirabilis* 0.05μg/ml, *M. morganii* 100μg/ml, *E. cloacae* 3.13μg/ml, *C. freundii*, >100μg/ml, *S. marcescens* 6.25μg/ml であった。

2. 吸收、排泄

100mg 経口投与後の血清中濃度のピークは4時間後であり 1.05μg/ml, 200mg 投与後では、2時間後に 2.80μg/ml であり、dose response が認められた。尿中には 100mg で 30~38.9%, 200mg で 31.9% が排泄された。

3. 組織移行性

100mg および 200mg 経口投与後、骨盤内性器組織内濃度を測定し、投与後約3時間前後に最高値が認められ、100mg 投与で 0.12~0.42μg/g, 200mg 投与で 0.14~1.34μg/g が得られ、血清中濃度の約40~45% の組織移行が認められた。

4. 臨床成績

産婦人科性器感染症19例に対し、1日200~300mg 投与で、疾患別臨床効果(18/19)94.7%，分離菌別細菌学的效果、88%の消失率を認め、副作用、検査値異常

はなかった。

5. 以上の諸成績から産婦人科領域の感染症に対する
CS-807の有用性が認められた。

文 献

1) CS-807概要, 三共株式会社

- 2) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII,
CS-807, 1987 盛岡.
- 3) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の
様相。ピーチヤム薬品株式会社企画部発行。Mar.
1983.

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGIC FIELD

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

TAKEHIKO KIMURA, AKIRA SUZUKI,

Department of Obstetrics and Gynecology, Kameda General Hospital

A newly developed ester-type oral cephem antibiotic, CS-807, was investigated for its antibacterial activity, absorption, excretion, tissue penetration and clinical efficacy in the obstetric and gynecologic field, and the following results were obtained.

1) The MICs of R-3746, the active from of CS-807 against 142 strains of 9 species of clinical isolates were examined. The MIC_{50} was $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ for *S. aureus*, $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ for *S. epidermidis*, $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ for *E. coli*, $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ for *K. pneumoniae*, $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$ for *P. mirabilis*, $100\mu\text{g}/\text{ml}$ for *M. morganii*, $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ for *E. cloacae*, $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ for *C. freundii*, and $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ for *S. marcescens*. The drug had excellent antibacterial effect against Gram-negative bacilli and was inferior only to CCL against Gram-positive cocci.

2) Absorption and Excretion : the serum concentration of the drug reached a peak level $1.05\mu\text{g}/\text{ml}$ of about 4 hours after oral administration of 100mg and $2.80\mu\text{g}/\text{ml}$ at about 2 hours after 200mg and dose-related response was recognized.

The urinary excretion rate within 8 hours of oral administration was 30~38.9% for 100mg and 31.9% for 200mg.

3) Penetration of the drug into intrapelvic genital organ tissues was found to be good, the peak tissue level being $0.12\sim0.42\mu\text{g}/\text{g}$ about 3 hours after 100mg and $0.14\sim1.34\mu\text{g}/\text{g}$ about 3 hours after 200mg.

4) Clinical results : When CS-807 was given to 19 patients with obstetric or gynecologic infections at a daily dose of 200~300 mg, 94.7% clinical efficacy and 88.0% bacteriological response were obtained. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.

5) From these findings, we consider CS-807 to be effective antibiotic agent in obstetric and gynecologic infections.