

産婦科領域における CS-807の基礎的・臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学 産婦科 (主任:岡田弘二教授)

新しく開発されたセフェム系の経口抗生剤である CS-807に関する基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

基礎的検討として、CS-807 200mg経口単回投与時における血清中、性器組織内および乳汁中の R-3763濃度を測定した。

R-3763の血清中濃度は、投与後約2時間30分で0.07~0.19 μ g/ml、4時間で1.85 μ g/ml、約6時間で0.58~0.84 μ g/mlを示した。

性器組織内濃度は、投与後約2時間30分までは子宮体部筋層と子宮腔部を除く他の組織では測定限界以下であったが、3時間30分以降ではすべての組織において0.18~0.80 μ g/gの濃度が認められた。

乳汁中濃度は、投与後2時間までは全く検出不能であったが、投与後4時間で0.05 μ g/ml、0.12 μ g/ml、6時間で0.10 μ g/ml、0.13 μ g/mlの濃度が認められた。

臨床例に対する検討では、子宮内感染症12例、子宮付属器炎6例、骨盤内感染症3例、外性器感染症5例、計26例の産婦人科性器感染症および尿路感染症1例、総計27例に本剤投与を行ったところ、著効2例、有効20例、無効5例で、有効率は81.5%であった。

細菌学的効果は、41株中、消失34株、存続2株、不明5株で、有効率は94.4%を示した。

本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は認められなかった。

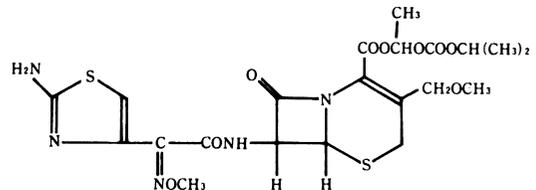
CS-807は我国で開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生剤である。

本剤は経口投与により小腸から吸収され、小腸壁の非特異的エステラーゼによりすみやかに加水分解を受けて R-3763となり抗菌活性を発揮する¹⁾²⁾ (Fig. 1)。

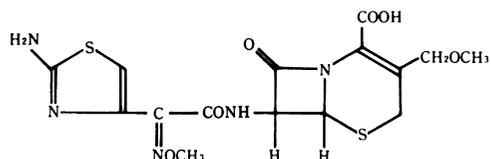
R-3763はグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* 等のグラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示す。しかも従来の経口用セフェム系抗生剤では感受性の低い Indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しても抗菌力を有している¹⁾²⁾。更に、本剤は各種細菌由来の β -lactamase に対しても極めて安定である。CS-807の体内動態は比較的良好であり、ヒトに本剤100mgを食後経口投与した際の R-3763の最高血中濃度は、投与後約3時間で1.7 μ g/mlを示し、以後は約2時間の血中半減期で減少する。CS-807は、投与後12時間までに約50%が R-3763として尿中に排泄される³⁾。

Fig. 1 Chemical structure

a) CS-807



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



今回、我々は産婦人科領域における CS-807の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

I. 組織移行性の検討

1. 方法

(1) 血清中および性器組織内濃度

R-3746の血清中濃度および性器組織への移行性を検討する目的で、単純子宮全摘術施行症例に対しCS-807を投与した。

投与方法は全例に本剤200mgの経口単回投与とした。

術中子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。検体採取時間は本剤投与終了後2時間20分から6時間15分までである。

採取した血液は可及的速やかに血清分離を行い、濃度測定に供するまで -30°C にて凍結保存した。

摘出した卵管、卵巣、子宮内臓、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水を用いて清浄し、血清と同様濃度測定に用いるまで -30°C にて凍結保存した。

(2) 血清中および乳汁中濃度

R-3763の血清中濃度および乳汁中への移行を検討する目的で、授乳婦人に対しCS-807の200mg単回投与を行った。

血液および乳汁採取時間は本剤投与後1, 2, 4, 6時間とした。

採取した血液は直ちに血清分離を行い、 -30°C にて凍結保存後濃度測定に供した。

乳汁についても同様に遠心分離を行い、その上清を -30°C にて凍結保存後濃度測定に供した。

(3) 濃度測定

血清中、性器組織内、乳汁中におけるR-3763濃度測定は三共株式会社生産技術研究所にて *M. morgani*

IFOと3848を検定菌とする Bioassay 法により行った。

2. 結果

(1) 血清中および性器組織内濃度

CS-807 200mg経口単回投与時における血清中および性器組織内のR-3763濃度を Table 1 に示し、また末梢静脈血清中濃度および子宮動脈血清中濃度の経時的推移を Fig. 2 に、性器組織内濃度の経時的推移を Fig. 3 に示した。

末梢静脈血清中におけるR-3763濃度は、投与後約2時間30分で $0.07\sim 0.19\mu\text{g/ml}$ を示し、以後は漸増し、4時間で $1.85\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。その後は漸減し、約6時間で $0.58\sim 0.84\mu\text{g/ml}$ となった。

子宮動脈血清中濃度は、投与後約2時間30分で $0.06\sim 0.90\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸増し4時間で $2.08\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。その後は漸減し、約6時間で $0.58\sim 0.96\mu\text{g/ml}$ となり、末梢静脈血清中濃度と同様の経時的濃度推移を示した。

性器組織内濃度は投与後2時間30分までは、子宮体部筋層、子宮腔部の2検体以外のすべての組織において測定限界以下であった。3時間30分以降ではすべての組織において検出可能であり、4時間で $0.44\sim 0.80\mu\text{g/g}$ 、約6時間で $0.20\sim 0.42\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。

(2) 血清中および乳汁中濃度

授乳婦人における血清中濃度は、本剤投与後1, 2, 4, 6時間でそれぞれ $0.83\pm 0.56\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD), $2.27\pm 0.46\mu\text{g/ml}$, $2.08\pm 0.16\mu\text{g/ml}$, $1.14\pm 0.35\mu\text{g/ml}$ を示した (Table 2)。

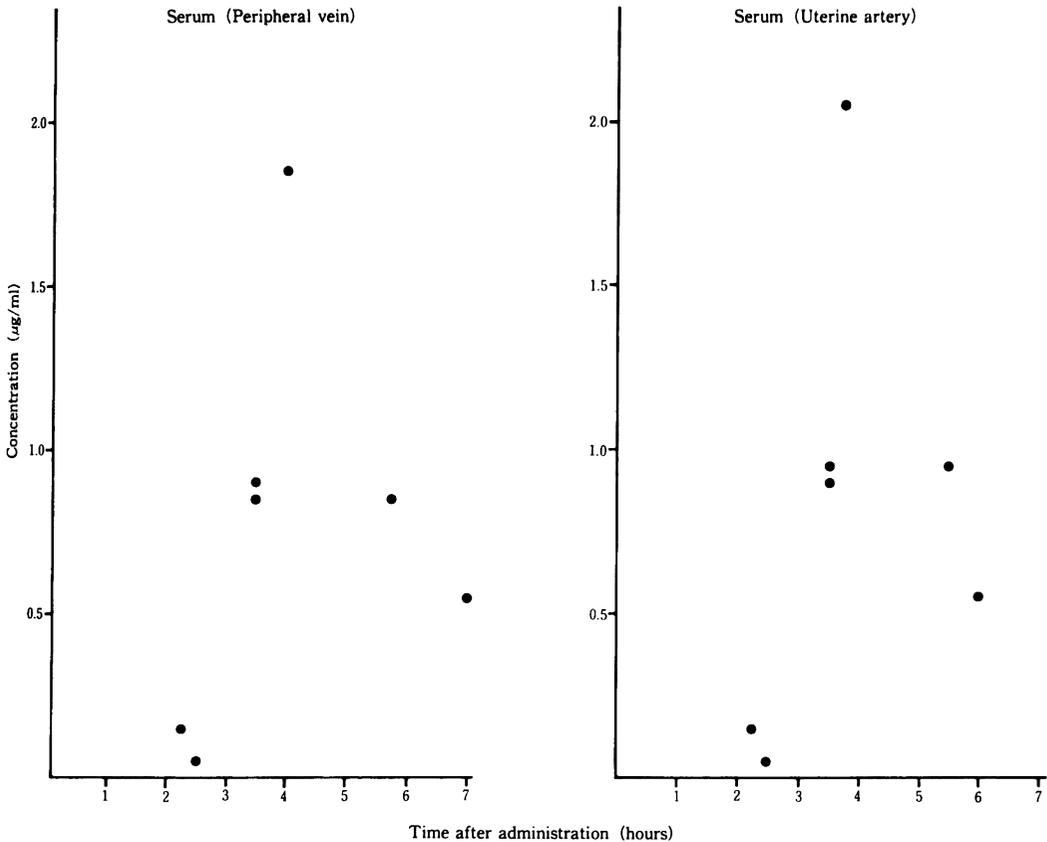
乳汁中濃度は、投与後2時間までは全ての検体において検出不能であったが、投与後4時間で $0.05\mu\text{g/ml}$

Table 1 Serum and tissue concentration of R-3763 after single oral administration of 200 mg

No.	Age	Body weight	Time	Peripheral vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	$\mu\text{g/g}$ or ml
											Portio vaginalis
1	70	47	2'20	0.19	0.18	-	-	N.D.	0.06	N.D.	0.08
2	45	54	2'30	0.07	0.06	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	72	51	3'30	0.87	0.90	-	-	0.56	0.50	0.42	0.56
4	42	57	3'30	0.91	0.95	-	-	0.18	0.18	0.28	0.22
5	42	38	4'00	1.85	2.08	0.63	0.77	0.44	0.62	0.69	0.80
6	43	52	5'50	0.84	0.96	0.32	0.26	0.21	0.24	0.42	0.39
7	49	61	6'15	0.58	0.58	0.21	0.24	0.20	0.23	0.30	0.36

N.D.: not detected

Fig. 2 Serum concentration of R-3763 after single oral administration of CS-807 200 mg



0.12 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間で0.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が3例中2例において認められた。

II. 臨床検討

1. 投与対象

昭和61年2月から昭和61年11月の間に京都府立医科大学付属病院産婦人科および同関連病院における患者のうち、種々の感染症を有する27例である。

感染症の内訳は、子宮内膜炎11例、子宮溜膿腫1例、子宮付属器炎6例、骨盤腹膜炎2例、腔断端部膿瘍1例、バルトリン腺膿瘍4例および腔壁膿瘍1例、計26例の産婦人科性感染症、ならびに尿路感染症1例である。なお基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が3例含まれている。

2. 投与方法

CS-807 1回100~200mgを1日2~3回、4~12日間投与した。投与量ならびに投与期間の設定は、患者背景ならびに疾患の重症度を勘案して行った。1日投与量の内訳は、200mg13例、400mg12例、600mg 2例であり1

症例あたりの総投与量は1400mg13例、1600mg 1例、1800mg 1例、2000mg 3例、2800mg 5例、および3000mg、3600mg、4000mg、7200mg各1例であった。なお本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の併用投与は行っていない。

3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準により行った。

著効：主要自覚症状が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。

無効：主要自覚症状が3日を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。

4. 臨床成績

Table 3に本剤投与と症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果ならびに副作用の有無を示した。

Fig. 3 Tissue Concentration of R-3763 after single oral administration of CS-807 200 mg

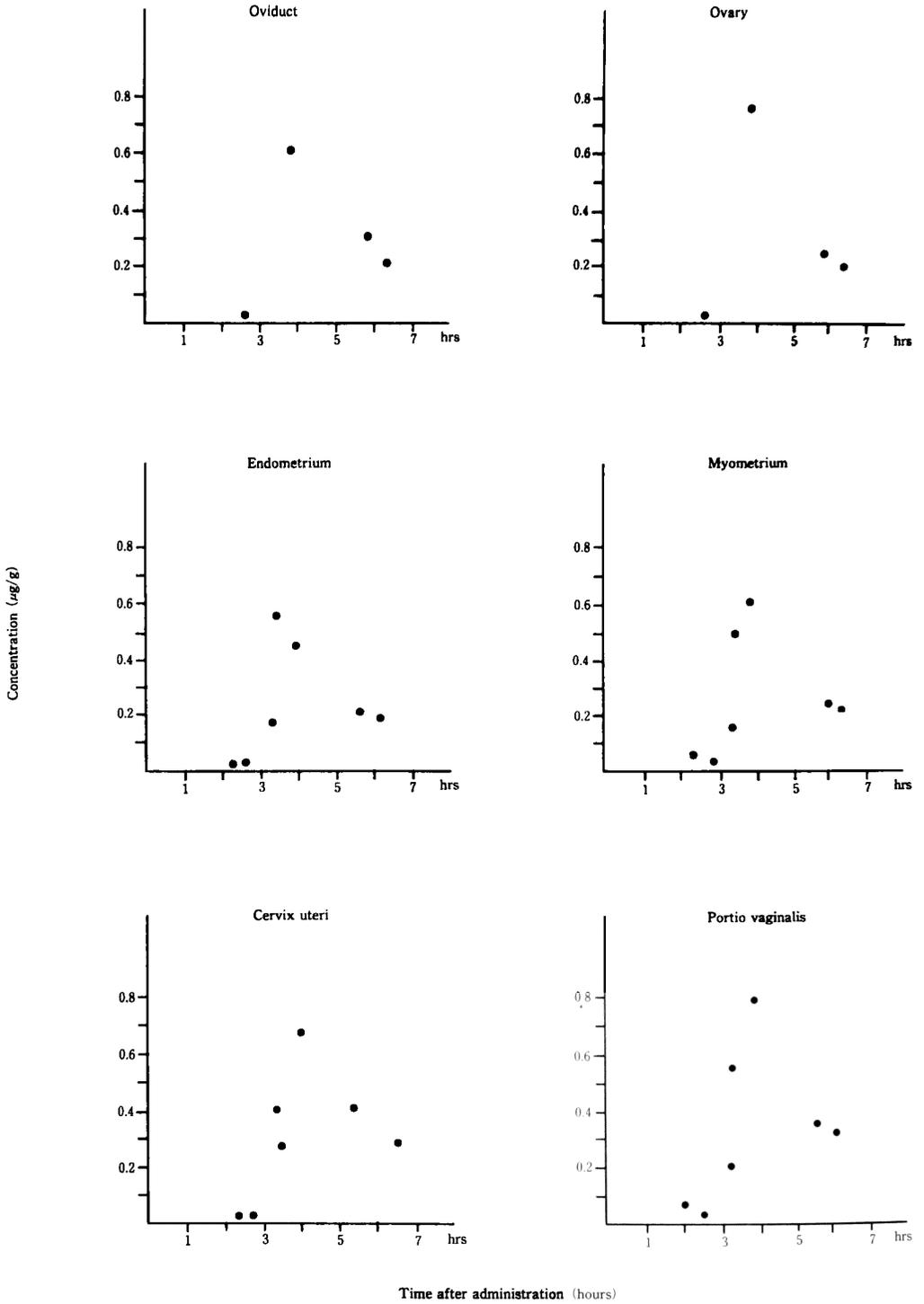


Table 2 Concentration of R-3763 in serum and mother's milk after single oral administration of CS-807 200 mg

	Serum				Milk			
	1'	2'	4'	6'	1'	2'	4'	6'
1	0.35	1.42	1.90	0.79	N.D.	N.D.	0.12	0.13
2	0.70	2.12	2.11	1.12	N.D.	N.D.	0.05	0.10
3	1.45	2.79	2.22	1.50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Mean	0.83	2.27	2.08	1.14				
±SD	0.56	0.46	0.16	0.35				

また Table 4 に各症例を疾患群別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 4 に示すごとく産婦人科性器感染症26例に本剤投与を行ったところ、子宮内感染症12例では子宮溜膿腫1例を除く全例が有効以上、子宮付属器炎6例では4例が有効以上であり、骨盤内感染症3例では全例が有効であった。外性器感染症5例ではバルトリン腺膿瘍1例を除く全例が有効であった。すなわち産婦人科性器感染症に対する本剤の有効率は84.6%であった。

尿路感染症は膀胱炎の1例のみであったが、本剤の臨床効果は無効であった。

以上、産婦人科性器感染症26例、および尿路感染症1例計27例の感染症に対し本剤投与を行った結果、著効2例、有効20例、無効5例であり、全体的な有効率は81.5%を示した。

5. 細菌学的効果

Table 5 に本剤の細菌学的効果を示した。

起炎菌不明5例を除く22例から20菌種41株が検出された。

分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が6菌種15株、グラム陰性菌が5菌種12株、嫌気性菌ではグラム陽性菌が5菌種8株、陰性菌が3菌種5株で、真菌が1菌種1株であった。

本剤の菌消失率は、好気性グラム陽性菌では92.9%、グラム陰性菌では90.0%であり、嫌気性グラム陽性菌および陰性菌ではいずれも100%であった。

すなわち、41株中、消失34株、存続2株、不明5株であり、本剤の全体的な細菌学的効果は94.4%を示した。なお存続の2株は、*S. aureus*、*E. cloacae*各1株であった。

6. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については留意して観察を行い、また、本剤投

与前後に血液一般、腎機能および肝機能の検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無をも合わせて検討した。

Table 6 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。

本剤投与を行った全例に自覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は認められなかった。

III. 考 案

現在、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては広域抗菌スペクトラム、選択毒性、高い安全性を有する β -lactam 系抗生剤、特にセフェム系抗生剤が第一選択剤とされる機会が多い。^{4),5)}しかし一方では β -lactam 剤の使用頻度、使用量の増加に伴い、耐性菌による感染症が年々増加傾向を示していることも事実である。^{6),7),8)}

β -lactam 系抗生剤に対する耐性獲得機序の主たるものは β -lactamase による失活であるため、本酵素に安定な薬剤の開発、あるいは β -lactamase の酵素活性を不活化する薬剤を配合し、耐性菌にも効果を発揮させるという2つの方法が試みられている。

耐性菌対策として、注射剤においてはまず β -lactamase に対する安定性の強化がなされた、いわゆる第二世代セフェム剤、ついで弱毒菌に対しても抗菌力を有する、いわゆる第三世代セフェム剤が開発された。さらには第三世代セフェム剤と β -lactamase 阻害剤とを配合した薬剤⁹⁾が登場するに至った。

一方、経口剤においては Cephalexin (CEX) に比して体内動態の改善あるいは抗菌力の強化がなされた薬剤がすでにいくつか開発されたが、 β -lactamase に対する安定性の強化はなされていなかった。

近年経口剤に関する研究が進歩し、まず既存のペニシリン剤に β -lactamase 阻害剤を付加した薬剤¹⁰⁾、ついで β -lactamase に比較的安定な薬剤が開発された。さ

Table 3 Clinical results of CS-807 treatment

Case	Name	Age (yrs)	B.W. (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolates	Bacteriological effect	Clinical evaluation	Side effect
1	R.Y.	18	46	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. anaerobius</i> <i>P. magnus</i> Anaerobic GPR	Eradicated	Good	(-)
2	M.H.	34	48	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	(-)
3	N.H.	20	52	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>B. fragilis</i> <i>P. magnus</i>	Eradicated	Good	(-)
4	K.S.	33	52	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Good	(-)
5	M.Y.	27	50	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	(-)
6	N.Y.	34	50	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	Eradicated	Good	(-)
7	H.K.	35	52	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>E. coli</i>	Replaced	Good	(-)
8	M.F.	19	49	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>S.agalactiae</i>	Replaced	Good	(-)
9	N.N.	19	48	Endometritis	100 mg×2	7	1.4	<i>Streptococcus</i> sp.	Replaced	Good	(-)
10	K.K.	33	48	Endometritis	200 mg×2	7	2.8	<i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	(-)
11	M.M.	33	66	Endometritis	200 mg×2	7	2.8	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Unknown	Good	(-)
12	F.K.	55	36	Pyometra Cervical cancer	200 mg×2	5	2.0	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Unknown	Poor	(-)
13	K.E.	29	49	Adnexitis	200 mg×2	4	1.6	N.T.	Unknown	Poor	(-)
14	Y.Y.	23		Adnexitis	200 mg×2	7	2.8	(-)	Unknown	Good	(-)
15	M.K.	25		Adnexitis	200 mg×3	5	3.0	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Good	(-)
16	M.N.	42	48	Adnexitis	200 mg×2	9	3.6	(-)	Unknown	Good	(-)
17	F.S.	26	45	Adnexitis	200 mg×2	10	4.0	(-)	Unknown	Poor	(-)
18	K.E.	51	61	Adnexitis	200 mg×3	12	7.2	(-)	Unknown	Excellent	(-)
19	K.N.	37	45	Pelvic peritonitis Uterine myoma	100 mg×2	7	1.4	<i>A. xylosoxidans</i> <i>E. faecalis</i>	Eradicated	Good	(-)

Table 3(2) Clinical results of CS-807 treatment

Case	Name	Age (yrs)	B.W. (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolate	Bacteriological effect	Clinical evaluation	Side effect
20	A.N.	52	49	Pelvic peritonitis	100 mg × 2	7	1.4	<i>K.pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(-)
21	M.F.	43	49	Vaginal stump abscess Cervical cancer	200 mg × 2	5	1.8	<i>E.coli</i> <i>B.fragilis</i> <i>P.magnus</i>	Eradicated	Good	(-)
22	S.W.	25	52	Bartholin's abscess	100 mg × 2	7	1.4	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i>	Eradicated	Good	(-)
23	K.K.	44	48	Bartholin's abscess Uterine myoma	100 mg × 2	7	1.4	<i>C.glabrata</i>	Eradicated	Poor	(-)
24	S.O.	52	58	Bartholin's abscess	200 mg × 2	5	2.0	<i>E.coli</i> <i>P.magnus</i> <i>Megasphaera sp.</i>	Eradicated	Good	(-)
25	E.S.	28	50	Bartholin's abscess	200 mg × 2	7	2.8	<i>S.aureus</i>	Unchanged	Good	(-)
26	N.H.	35	52	Vaginal wall abscess Ovary abscess	200 mg × 2	5	2.0	<i>E.aerofaciens</i>	Eradicated	Good	(-)
27	H.K.	64	47	Cystitis Cervical cancer	200 mg × 2	7	2.8	<i>E.cloacae</i> <i>P.aeruginosa</i>	Decreased	Poor	(-)

GPR : gram positive rods
NT : not tested

Table 4 Clinical effect of CS-807 treatment

	Type of Infection	Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate(%)
				Excellent	Good	Poor	
Internal genital inf.	Intrauterine inf.	Endometritis	11	1	10		11/12 (91.7)
		Pyometra	1		1		
	sub-total		12	1	10	1	
	Adnexitis	Adnexitis	6	1	3	2	4/6 (66.7)
Pelvic inf.	Pelvic inf.	Pelvic peritonitis	2		2		3/3 (100)
		Vaginal stump abscess	1		1		
	sub-total		3		3		
External genital inf.	External genital inf.	Bartholins' abscess	4		3	1	4/5 (80.0)
		Vaginal wall abscess	1		1		
	sub-total		5		4		
Urinary tract inf.	Urinary tract inf.	Cystitis	1			1	
Total			27	2	20	5	22/27 (81.5)

Table 5 Bacteriological response to CS-807

		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate(%)	
Aerobes	G (+)	<i>S.aureus</i>	3	2	1	
		<i>S.epidermidis</i>	3	3	0	
		<i>S.agalactiae</i>	1	1	0	
		<i>E.faecalis</i>	4	3(1)	0	
		<i>Streptococcus</i> sp.	3	3	0	
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0	
		sub total	15	13(1)	1	13/14(92.9)
Aerobes	G (-)	<i>E.coli</i>	8	6(2)	0	
		<i>K.pneumoniae</i>	1	1	0	
		<i>E.cloacae</i>	1	0	1	
		<i>P.aeruginosa</i>	1	1	0	
		<i>A.xylosoxidans</i>	1	1	0	
		sub total	12	9(2)	1	9/10(90.0)
Anaerobes	G (+)	<i>P.magnus</i>	4	4	0	
		<i>P.anaerobius</i>	1	1	0	
		<i>P.asaccharolyticus</i>	1	1	0	
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	0	
		GPR	1	1	0	
		sub total	8	8	0	8/8(100)
Anaerobes	G (-)	<i>B.fragilis</i>	3	2(1)	0	
		<i>E.aerofaciens</i>	1	1	0	
		<i>Megasphaera</i> sp.	1	1	0	
	sub total	5	4(1)	0	4/4(100)	
Total		40	34(4)	2	34/36(94.4)	
<i>C.glabrata</i>		1	(1)			

() : Unknown
GPR : gram positive rods

Table 6-(1) Laboratory Findings before and after treatment with CS-807

	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/hr)		CRP		GOT (KU)		GPT (KU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	462	460	8600	7200	26.2	25.0	13.1	13.0	40.5	40.4	32	16	2+	-											
2	486	482	8200	6200	21.2	22.6	11.5	11.5	38.3	37.9	26	12	2+	-											
3	476	488	8100	4000	28.6	29.6	13.8	14.0	41.6	42.1	22	6	2+	-											
4	412	404	9200	6300	26.2	25.8	12.0	11.8	36.8	36.2	36	12	2+	-											
5	432	422	9300	6300	24.2	23.6	11.6	11.4	37.1	36.1	34	22	2+	-											
6	430	404	8500	6300	29.3	24.2	11.7	10.9	36.3	34.2	32	12	2+	-	23	22	14	16	5.2	5.0	12	14	0.8	0.9	
7	452	448	8700	5600	16.2	15.2	12.3	12.2	39.8	39.7	26	22	2+	+	16	14	12	11	5.2	4.8	11	13	0.8	0.9	
8	418	414	12100	7200	39.4	35.9	11.9	11.4	35.4	34.7	32	18	2+	-	22	24	16	18	5.2	5.0	12	12	0.6	0.7	
9	428	416	8300	5500	26.0		12.0	11.8	35.4	35.2	31	16	2+	-											
10	409	410	11900	4500	16.7	17.0	12.8	13.4	39.3	39.0	10	8	6+	\pm	11	14	9	6							
11	399	454	11200	9400	26.5	35.7	9.8	11.9	31.4	37.4	63*	30	3+*	2+	24*	26	34*	21			14*		0.6*		
12	324	484	7100	6300	34.0	33.2	7.6	12.3	26.0	39.5	120	46	+	2+	11	11	5	7	5.7	7.2	11	15	0.7	0.7	
13	483	398	13300	8700	29.1*	34.7	14.2	12.3	44.0	37.4	48*	55	4+*	4+		14	7					9		0.8	

Table 6-(2) Laboratory Findings before and after treatment with CS-807

	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/hr)		CRP		GOT (KU)		GPT (KU)		A-I-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
14	464	438	8100	4600	23.1	29.9	14.0	13.6	42.8	40.5	8	21	8	+	11	14	9	10	4.2	5.1	11	10	0.7	0.6	
15	497	485	6300	8000	34.2	36.9	14.6	14.6	45.8	44.5	3	5	5	-	14		13		5.5						
16	428	422	19000	6500	23.0	21.8	12.2	12.2	37.7	37.0				6+	±	19									
17	434	441	7800	4600	31.3	44.1	12.0	12.2	35.9	37.1	11	19	11	+	±	21	18	16	10	7.1	4.9	10	10	0.4	0.4
18	442	476	11400	5900	49.1	44.9	13.9	14.7	42.5	45.4	46	66	46	7+	-	23	21	26	20	12.2		15	11	0.9	0.8
19	317	313	8500	6500	32.3	29.6	9.5	9.4	31.7	29.6	17	45	17	3+	-	20	26	16	14	5.0	5.5	12	13	0.6	0.7
20	343	356	9000	4900	16.4	13.3	10.0	10.1	30.3	30.9	18	40	18	3+	+	35	32	28	30	8.0	9.0	15	12	0.7	0.5
21	355	390	11100	9600	19.9	35.5	11.4	12.1	34.0	36.8	82*	33	82*	5+	2+	8	9	7	8	4.0	4.4	12	14	0.8	0.9
22	457	476	9600	7900	28.3	28.1	13.1	13.3	38.8	40.0	4	24	4	2+	-										
23	432	425	8200	7300	35.6	34.2	12.8	12.7	37.5	37.3	10	18	10	+	-										
24	461	455	6900	5900	28.9	24.8	12.8	12.7	40.0	40.5	8	8	8	±	-	17	15	9	10						
25	475	466	6500	5700	22.3	23.8	11.8	11.9	37.0	39.0	5	12	5	±	-	10	14	5	6			10	11	0.8	0.6
26	407	428	5300	4000	21.8	21.4	12.0	12.9	37.1	39.3	12	4	12	-		11		6		3.4*		15		0.8	0.8
27	379	400	7800	8400	28.3	28.8	11.9	12.7	35.9	38.9	20	38	20	-	-	13	19	5	12	4.1	4.9	17	18	0.6	0.7

B: Before A: After * : During administration

らに最近では著しく抗菌力の強化がなされ、しかも β -lactamase に安定な Cefixime (CFIX), T-2588 (cefteram pivoxil)¹¹⁾等の、いわゆる第三世代経口用セフェム剤が開発されるに至った。

新しく開発された CS-807は、いわゆる第三世代経口用セフェム剤であり、抗菌活性を示す R-3763の Pro-drug である。

本剤の基礎ならびに内科・外科領域における成績は第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁹⁾において発表された。

その中で臨床分離菌に対する R-3763の MIC₉₀値は、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *N. gonorrhoeae* で $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* で $0.10 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* で $0.20 \mu\text{g/ml}$ と極めて強い抗菌力を発揮する。また、*S. aureus*, Indole (+) *Proteus* sp., *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. に対しても抗菌力を有するが、*P. aeruginosa*, *B. fragilis* に対する抗菌活性は低いとされている。

本剤の副作用の発現率は2538例中52例、2.0%であり、その主たるものは下痢・軟便23例で他に重篤なものも認められなかったと報告されている。

今回我々は CS-807の基礎的検討として、本剤200mg 経口単回投与時における血清中、性器組織内、および乳汁中の R-3763濃度を測定した。末梢静脈血清中濃度は投与後約2時間30分で $0.07 \sim 0.19 \mu\text{g/ml}$ を示し、4時間で $1.85 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $0.58 \sim 0.84 \mu\text{g/ml}$ を示した。この結果は健康人の空腹時投与のそれ⁹⁾と比較すると低値であった。この理由として本試験においては CS-807投与が術前であったこと、あるいは麻酔の影響により薬剤の吸収が阻害された可能性等が考えられる。

次に性器組織内濃度は投与後約2時間30分までは大部分の組織で測定限界以下であったが、3時間30分以降ではすべての組織において $0.18 \sim 0.80 \mu\text{g/g}$ の値を示し、末梢静脈血清中濃度の約25~50%の濃度移行が認められた。この組織移行性から判断すると産婦人科感染症の主たる起炎菌の MIC₉₀ を十分カバーしている成績であると考えられた。

乳汁中濃度は投与後2時間までは全く検出不能であり、4時間以降においても $0.05 \sim 0.13 \mu\text{g/ml}$ と微量の濃度が認められたにすぎず、本剤の乳汁中への移行は極めて不良であることが明らかとなった。このことより授乳中の婦人に本剤を投与しても、新生児あるいは乳児に与える影響はアレルギーを除くとほとんど無視でき得るものと考えられた。

臨床例に対する検討では、27例の産婦人科領域感染

症、すなわち子宮内感染症12例、子宮付属器炎6例、骨盤内感染症3例、外生殖器感染症5例、計26例の産婦人科性器感染症および1例の尿路感染症に CS-807を投与した。その結果26例の産婦人科性器感染症においては著効2例、有効20例、無効4例で、尿路感染症1例は無効であり、全体的な有効率は81.5%を示した。この有効率は以前我々が報告した同系統の薬剤である T-2588の有効率¹¹⁾とほぼ同等であり、経口剤としては満足すべき成績であった。

なお無効例5例のうちバルトリン腺膿瘍の1例は本剤が抗菌力を示さない真菌による感染であった。

次に細菌学的検討であるが、好気性グラム陽性菌では *S. aureus*, グラム陰性菌では *E. cloacae* の各1株が持続したのみで、本剤の細菌学的効果は前者で92.9%、後者で90.0%と優れた成績を示した。

嫌気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する本剤の細菌学的効果はいずれも100%と極めて優れた成績であった。

最後に副作用であるが、本剤投与に起因する自覚的な副作用あるいは臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

以上の基礎的・臨床的検討から CS-807は産婦人科領域における感染症に対し、有効性が高く、しかも安全性を有する薬剤であると思われた。今後さらに本剤のより客観的な評価を行うために二重盲検比較試験を現在実施中である。

文 献

- 1) SUGAWARA, S., M. IWATA, M. TAJIMA, T. MAGARIBUCHI, H. YANAGISAWA, H. NAKAO, J. KUMAZAWA and S. KUWAHARA: CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. I. *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 2) KOMAI, T.; K. FUJIMOTO, M. SEKINE and H. MASUDA: CS-807, a New Orally Active Cephalosporin. II. Absorption-excretion Studies in Experimental Animals. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986
- 3) 第35回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム II, CS-807, 盛岡, 1987
- 4) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域における術後感染症と抗生物質の選択. 産婦治療43: 1~5, 1981
- 5) 山元貴雄, 初田和勝, 岩破一博, 富岡恵, 保田仁介,

- 岡田弘二：骨盤死腔炎発症と予防的抗生剤投与の意義について。化学療法の領域 3：87-93, 1987
- 6) 高瀬善次郎：産婦人科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨牀35：1483-1488, 1977
- 7) 岡田弘二, 金尾昌明：産婦人科感染症の変遷と動向。臨牀産33：423-427, 1979
- 8) 岡田弘二, 山元貴雄：感染症の変貌と化学療法, 婦人科。化学療法の領域 1：51-55, 1985
- 9) 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 Sulbactam/Cefoperazone(SBT/CPZ)の基礎的・臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 37：2213-2222, 1984
- 10) 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 Sultamicillin の臨床的検討。Chemotherapy 33(S-2)：730-733：1985
- 11) 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

CS-807 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO, HIROJI OKADA
 Department of Obstetrics and Gynecology, (Director: Prof Hiroji Okada),
 Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Basic and clinical studies on CS-807, a newly developed oral cephem, were performed and the following results obtained.

CS-807 was administered orally at a dose of 200 mg and the concentration of R-3763 was determined in serum, genital tissues, and milk.

The peripheral serum concentration of R-3763 was 0.07-0.19 $\mu\text{g/ml}$ about 2 $\frac{1}{2}$ h after administration, 1.85 $\mu\text{g/ml}$ after 4 h, and 0.58-0.84 $\mu\text{g/ml}$ after c. 6 h.

Concentration in the genital tissues was not detected except for the uterine myometrium and portio vaginalis about 2 $\frac{1}{2}$ h after administration. After 3 $\frac{1}{2}$ h, however, concentration in all tissues was 0.18-0.80 $\mu\text{g/g}$.

R-3763 was not detected in milk until 2 h after administration; but its concentration was 0.05 $\mu\text{g/ml}$ /0.12 $\mu\text{g/ml}$ 4 h after administration and 0.10 $\mu\text{g/ml}$ /0.13 $\mu\text{g/ml}$ after 6 h.

In a clinical trial, CS-807 was administered to 26 patients with obstetric and gynecological infections (12 with intrauterine infections, 6 with adnexitis, 3 with intrapelvic infections, 5 with external genital infections) and 1 patient with urinary tract infection. Clinical results were evaluated as excellent in 2 patients, good in 20 and poor in 5, with an efficacy rate of 81.5%.

In a bacteriological study, 41 strains were isolated from 20 patients. Thirty-four out of 41 organisms were eradicated, the eradication rate being 94.4%.

No side-effects were observed in any of the cases treated with CS-807.