

## 産婦人科領域における CS-807の臨床的検討

原 鐵晃・内藤博之・正岡 亨・占部 武・藤原 篤

広島大学医学部産婦人科学教室（主任 藤原 篤教授）

新しく開発された経口セフェム系抗生物質 CS-807の婦人科領域における臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 臨床的效果：婦人科感染症38例（子宮内感染17例，骨盤内感染8例，付属器炎7例，外性器感染症6例）に，CS-807を1回100mgまたは200mg，1日2回から3回経口投与し，著効7例（18.4%），有効20例（52.6%），無効11例（28.9%）で，有効率は71.1%（27例/38例）の成績が得られた。

2) 細菌学的効果：検出された18菌種，34菌株に対する菌消失率は60.9%であり，単独菌感染例で63.2%，複数菌感染例では50%であった。

3) 本剤の投与によると考えられる臨床検査値異常は認められなかった。副作用については，投与中1例に軽い嘔気が認められた。

経口用抗生剤は，主として外来診療において軽症から中等症の感染症に対し使用されているが，経口用セフェム剤については，薬剤の経口吸収性を高めることが困難であり，注射用セフェム剤のめざましい開発に比べ大きく立ち遅れているのが現状である。

CS-807は，*in vitro* で優れた抗菌力を示すが経口吸収性が低い R-3763のプロドラッグとして三共株式会社において開発された薬剤である。CS-807と R-3763の構造式は Fig. 1 に示すとおりで，CS-807は 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，腸管壁で加水分解を受け血液中では R-3763として存在し，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，これまでの経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を持たない *Enterobacter*，*Serratia*，indole(+) *Proteus* にも抗菌力を示し， $\beta$ -Lactamase にも優れた安定性を示すことが確認されている。

今回，CS-807を，婦人科感染症に対して使用し臨床効果を検討する機会を得たのでその成績について報告する。

## I. 対象および方法

## 1. 対象

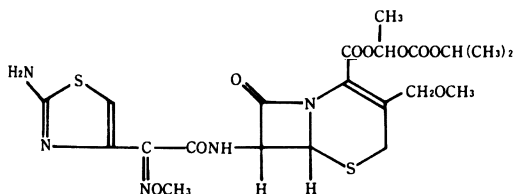
昭和61年10月から昭和62年2月までの5ヵ月間に，広島大学医学部付属病院及び関連病院の産婦人科を受診した16歳以上の患者のうち，産婦人科性器感染症と診断した43例を対象とした。総症例43例のうち脱落例が3例あり，副作用の判定は40例に，さらに除外例が2例あり効果判定は38例について検討した。効果判定例38例の内訳は，子宮内感染17例，骨盤内感染8例，付属器炎7例，外性器感染症6例であった。

## 2. 投与方法及び投与量

CS-807 100mgを1日2回または3回食後に投与し，1日2回投与群は36例，3回投与群が2例であった。なお投与期間は3日以上とし，他の抗生剤や解熱剤，消

Fig. 1 Chemical structure

a) CS-807



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

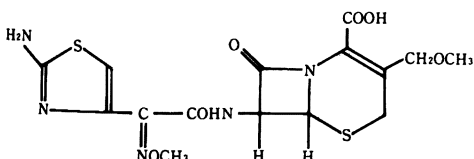


Table 1 Evaluation of oral CS-807 treatment (1)

| Case no. | Age | Diagnosis<br>(Underlying disease) | Treatment                         |                    | Isolated<br>organism                                    | Evaluation |                                                | Side-effect |
|----------|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|-------------|
|          |     |                                   | Daily dose<br>(mg $\times$ times) | Duration<br>(days) |                                                         | Clinical   | Bacteriological                                |             |
| 1        | 17  | Vulvar abscess                    | 100 $\times$ 2<br>200 $\times$ 2  | 7<br>7             | <i>S.aureus</i><br><i>E.coli</i><br><i>P.magnus</i>     | Excellent  | Eradicated                                     | (-)         |
| 2        | 20  | Vulvar abscess                    | 100 $\times$ 2                    | 14                 | <i>Peptostreptococcus</i> sp.                           | Good       | Replaced<br>( $\rightarrow$ <i>E.cloacae</i> ) | (-)         |
| 3        | 41  | Bartholin's abscess               | 100 $\times$ 2                    | 7                  | Anaerobic rods                                          | Good       | Unknown                                        | (-)         |
| 4        | 40  | Bartholin's abscess               | 100 $\times$ 2                    | 12                 | <i>E.coli</i>                                           | Poor       | Unknown                                        | (-)         |
| 5        | 23  | Bartholin's abscess               | 100 $\times$ 2                    | 5                  | <i>Peptostreptococcus</i> sp.<br><i>Bacteroides</i> sp. | Good       | Unknown                                        | (-)         |
| 6        | 17  | Periurethral abscess              | 100 $\times$ 2<br>200 $\times$ 2  | 7<br>7             | GNR                                                     | Good       | Eradicated                                     | (-)         |
| 7        | 14  | Cervicitis                        | 100 $\times$ 2                    | 7                  | <i>N.gonorrhoeae</i>                                    | Good       | Eradicated                                     | (-)         |
| 8        | 16  | Cervicitis                        | 100 $\times$ 2<br>200 $\times$ 2  | 7<br>7             | <i>N.gonorrhoeae</i>                                    | Poor       | Persisted                                      | (-)         |
| 9        | 17  | Cervicitis                        | 100 $\times$ 2<br>200 $\times$ 2  | 7<br>7             | <i>N.gonorrhoeae</i>                                    | Good       | Eradicated                                     | (-)         |
| 10       | 15  | Cervicitis                        | 100 $\times$ 2<br>200 $\times$ 2  | 7<br>7             | <i>N.gonorrhoeae</i>                                    | Excellent  | Eradicated                                     | (-)         |
| 11       | 27  | Cervicitis                        | 100 $\times$ 2                    | 7                  | N.F.                                                    | Good       | Unknown                                        | (-)         |
| 12       | 31  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 7                  | N.F.                                                    | Good       | Unknown                                        | (-)         |
| 13       | 26  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 5                  | <i>E.coli</i>                                           | Excellent  | Unknown                                        | Nausea      |
| 14       | 17  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 7                  | <i>E.coli</i>                                           | Good       | Eradicated                                     | (-)         |
| 15       | 26  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 14                 | <i>S.epidermidis</i>                                    | Poor       | Eradicated                                     | (-)         |
| 16       | 28  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 7                  | <i>E.faecalis</i>                                       | Good       | Persisted                                      | (-)         |
| 17       | 28  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 5                  | <i>E.coli</i>                                           | Good       | Persisted                                      | (-)         |
| 18       | 24  | Endometritis                      | 100 $\times$ 3                    | 5                  | GNR                                                     | Good       | Eradicated                                     | (-)         |
| 19       | 26  | Endometritis                      | 100 $\times$ 2                    | 10                 | <i>Peptostreptococcus</i> sp.                           | Good       | Persisted                                      | (-)         |

Table 1 Evaluation of oral CS-807 treatment (2)

| Case no. | Age | Diagnosis<br>(Underlying disease)                                        | Treatment                  |                    | Isolated organism                        | Evaluation |                                   | Side effect |
|----------|-----|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------------------|------------|-----------------------------------|-------------|
|          |     |                                                                          | Daily dose<br>(mg × times) | Duration<br>(days) |                                          | Clinical   | Bacteriological                   |             |
| 20       | 56  | Endometritis<br>(cervical ca. IIIb post RT)                              | 100 × 2                    | 14                 | <i>S.aureus</i><br><i>S.hominis</i>      | Poor       | Persisted                         | (-)         |
| 21       | 40  | Endometritis<br>(giant myoma delivery)                                   | 100 × 2                    | 7                  | Not tested                               | Poor       | Unknown                           | (-)         |
| 22       | 63  | Pyometra<br>(cervical ca. IIIb post RT)                                  | 100 × 2                    | 14                 | <i>E.faecalis</i><br><i>B.fragilis</i>   | Good       | Persisted                         | (-)         |
| 23       | 47  | Pyometra<br>(cervical ca. IIb post RT<br>D.M.)                           | 100 × 2                    | 14                 | <i>S.agalactiae</i><br><i>P.stutzeri</i> | Poor       | Replaced<br>(→ <i>E.faecium</i> ) | (-)         |
| 24       | 19  | Pelvic peritonitis                                                       | 100 × 2<br>200 × 2         | 7<br>7             | <i>N.gonorrhoeae</i>                     | Poor       | Persisted                         | (-)         |
| 25       | 16  | Pelvic peritonitis                                                       | 100 × 2<br>200 × 2         | 7<br>7             | <i>N.gonorrhoeae</i>                     | Poor       | Persisted                         | (-)         |
| 26       | 22  | Pelvic peritonitis                                                       | 100 × 2                    | 5                  | Not tested                               | Good       | Unknown                           | (-)         |
| 27       | 24  | Lymphocystitis<br>(cervical ca. post ope.)                               | 100 × 2                    | 7                  | <i>Enterococcus</i> sp.                  | Good       | Eradicated                        | (-)         |
| 28       | 53  | Lymphocystitis<br>(cervical ca. I b post ope.<br>& RT, lymphocyst, D.M.) | 100 × 2                    | 14                 | <i>B.fragilis</i>                        | Poor       | Persisted                         | (-)         |
| 29       | 37  | Lymphocystitis<br>(cervical ca. post ope,<br>lymphocyst)                 | 100 × 2                    | 14                 | <i>Streptococcus</i> sp.                 | Poor       | Unknown                           | (-)         |
| 30       | 49  | Parametritis                                                             | 100 × 2                    | 5                  | Not tested                               | Poor       | Unknown                           | (-)         |
| 31       | 46  | Vaginal stump abscess                                                    | 100 × 2                    | 5                  | <i>P.aeruginosa</i>                      | Excellent  | Eradicated                        | (-)         |
| 32       | 24  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 7                  | <i>E.coli</i>                            | Excellent  | Eradicated                        | (-)         |
| 33       | 49  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 7                  | N.F.                                     | Good       | Unknown                           | (-)         |
| 34       | 22  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 7                  | <i>S.pyogenes</i>                        | Good       | Eradicated                        | (-)         |
| 35       | 30  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 7                  | Not tested                               | Good       | Unknown                           | (-)         |
| 36       | 33  | Adnexitis                                                                | 100 × 3                    | 7                  | Not tested                               | Good       | Unknown                           | (-)         |
| 37       | 35  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 5                  | Not tested                               | Excellent  | Unknown                           | (-)         |
| 38       | 21  | Adnexitis                                                                | 100 × 2                    | 5                  | Not tested                               | Excellent  | Unknown                           | (-)         |

Table 2 Clinical effect of CS-807 treatment

| Diagnosis                  | No. of cases | Clinical effect |      |      | Efficacy rate |
|----------------------------|--------------|-----------------|------|------|---------------|
|                            |              | Excellent       | Good | Poor |               |
| Intrauterine infection     | 17           | 2               | 10   | 5    | 70.6%         |
| Intrapelvic infection      | 8            | 1               | 2    | 5    | 37.5%         |
| Adenitis                   | 7            | 3               | 4    | 0    | 100 %         |
| External genital infection | 6            | 1               | 4    | 1    | 83.3%         |
| Total                      | 38           | 7               | 20   | 11   | 71.1%         |

Table 3 Bacteriological effect of CS-807 on strains isolated organisms

| Isolated organism |                                                        |                               | No. of cases | Bacteriological effect |           |           |          |         |                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|------------------------|-----------|-----------|----------|---------|------------------|
|                   |                                                        |                               |              | Eradicated             | Decreased | Unchanged | Replaced | Unknown | Eradication rate |
| Single infection  | Gram-positive                                          | <i>S.epidermidis</i>          | 1            | 1                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   |                                                        | <i>S.pyogenes</i>             | 1            | 1                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   |                                                        | <i>Streptococcus</i> sp.      | 1            |                        |           |           | 1        |         | —                |
|                   |                                                        | <i>E.faecalis</i>             | 1            |                        | 1         |           |          |         | 0 %              |
|                   |                                                        | <i>Enterococcus</i> sp.       | 1            | 1                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   |                                                        | Sub-total                     | 5            | 3                      | 0         | 1         | 0        | 1       | 75 %             |
|                   | Gram-negative                                          | <i>E.coli</i>                 | 5            | 2                      |           | 1         |          | 2       | 66.7%            |
|                   |                                                        | <i>N.gonorrhoeae</i>          | 6            | 3                      |           | 3         |          |         | 50 %             |
|                   |                                                        | <i>P.aeruginosa</i>           | 1            | 1                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   |                                                        | GNR                           | 2            | 2                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   |                                                        | Sub-total                     | 14           | 8                      | 0         | 4         | 0        | 2       | 75 %             |
|                   | Anaerobic bacteria                                     | <i>B.fragilis</i>             | 1            |                        |           | 1         |          |         | 0 %              |
|                   |                                                        | <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 2            |                        |           | 1         | 1        |         | 50 %             |
|                   |                                                        | Anaerobic rods                | 1            |                        |           |           |          | 1       | —                |
|                   |                                                        | Sub-total                     | 4            | 0                      | 0         | 2         | 1        | 1       | 33.3%            |
|                   | Sub-total                                              |                               |              | 23                     | 11        | 0         | 7        | 1       | 4                |
| Mixed infection   | <i>Bacteroides</i> sp. + <i>Peptostreptococcus</i> sp. |                               | 1            |                        |           |           |          | 1       | —                |
|                   | <i>E.faecalis</i> + <i>B.fragilis</i>                  |                               | 1            |                        |           | 1         |          |         | 0 %              |
|                   | <i>S.agalactiae</i> + <i>P.stutzeri</i>                |                               | 1            |                        |           |           | 1        |         | 100 %            |
|                   | <i>S.aureus</i> + <i>S.hominis</i>                     |                               | 1            |                        |           | 1         |          |         | 0 %              |
|                   | <i>S.aureus</i> + <i>E.coli</i> + <i>P.magnus</i>      |                               | 1            | 1                      |           |           |          |         | 100 %            |
|                   | Sub-total                                              |                               | 5            | 1                      | 0         | 2         | 1        | 1       | 50 %             |
|                   | No growth                                              |                               |              | 10                     |           |           |          |         | 10               |
| Total             |                                                        |                               | 38           | 12                     | 0         | 9         | 2        | 15      | 60.9%            |

消炎鎮痛剤の併用は行わなかった。

3. 臨床的検討項目

本剤投与前後において自覚症状、熱型などの経過を

観察するとともに、血液一般検査（RBC、Hb、Ht、WBC、Plts）、肝機能検査（GOT、GPT）、腎機能検査（BUN、Cr）、CRP等の諸検査を行った。また、アレ

Table 4 Relationship between organisms isolated and clinical effects of CS-807

| Isolated organism |                                                        |                               | No. of cases | Clinical effect |      |       |               |
|-------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------|------|-------|---------------|
|                   |                                                        |                               |              | Excellent       | Good | Poor  | Efficacy rate |
| Single infection  | Gram-positive                                          | <i>S.epidermidis</i>          | 1            |                 |      | 1     | 0 %           |
|                   |                                                        | <i>S.pyogenes</i>             | 1            |                 | 1    |       | 100 %         |
|                   |                                                        | <i>Streptococcus</i> sp.      | 1            |                 | 1    |       | 0 %           |
|                   |                                                        | <i>E.faecalis</i>             | 1            |                 |      | 1     | 100 %         |
|                   |                                                        | <i>Enterococcus</i> sp.       | 1            |                 | 1    |       | 100 %         |
|                   |                                                        | Sub-total                     | 5            | 0               | 3    | 2     | 60 %          |
|                   | Gram-negative                                          | <i>E.coli</i>                 | 5            | 2               | 2    | 1     | 80 %          |
|                   |                                                        | <i>N.gonorrhoeae</i>          | 6            | 1               | 2    | 3     | 50 %          |
|                   |                                                        | <i>P.aeruginosa</i>           | 1            | 1               |      |       | 100 %         |
|                   |                                                        | GNR                           | 2            |                 | 2    |       | 100 %         |
|                   | Sub-total                                              | 14                            | 4            | 6               | 4    | 71.4% |               |
|                   | Anaerobic bacteria                                     | <i>B.fragilis</i>             | 1            |                 |      | 1     | 0 %           |
|                   |                                                        | <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 2            |                 | 2    |       | 100 %         |
|                   |                                                        | Anaerobic rods                | 1            |                 | 1    |       | 100 %         |
|                   |                                                        | Sub-total                     | 4            | 0               | 3    | 1     | 75 %          |
|                   | Sub-total                                              |                               |              | 23              | 4    | 12    | 7             |
| Mixed infection   | <i>Bacteroides</i> sp. + <i>Peptostreptococcus</i> sp. |                               | 1            |                 | 1    |       | 100 %         |
|                   | <i>E.faecalis</i> + <i>B.fragilis</i>                  |                               | 1            |                 | 1    |       | 100 %         |
|                   | <i>S.agalactiae</i> + <i>P.stutzeri</i>                |                               | 1            |                 |      | 1     | 0 %           |
|                   | <i>S.aureus</i> + <i>S.hominis</i>                     |                               | 1            |                 |      | 1     | 0 %           |
|                   | <i>S.aureus</i> + <i>E.coli</i> + <i>P.magnus</i>      |                               | 1            | 1               |      |       | 100 %         |
|                   | Sub-total                                              |                               | 5            | 1               | 2    | 2     | 60 %          |
|                   | No growth                                              |                               |              | 10              | 2    | 6     | 2             |
| Total             |                                                        |                               | 38           | 7               | 20   | 11    | 71.1%         |

ルギー症状、消化器症状、神経症状などの副作用の有無についても慎重に観察を行った。

4. 細菌学的検討

本剤の投与前、投与中、ならびに投与後に、子宮内感染では子宮内容物を、骨盤内感染、付属器炎、外性器感染症では分泌物や穿刺液を検査材料とし、菌の同定、MICを測定（日本化学療法学会法）し、細菌学的検討を行った。

5. 効果判定基準

臨床効果の判定は、臨床症状の改善など主要自他覚症状の経過から、次の判定基準に従って判定した。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治療に至ったもの

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し、

その後治療したもの

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善しない場合

ただし、手術、切開などの外科的療法を併用して著効であったものは、著効とせず有効と判定した。

II. 成績

臨床効果判定を行った38例の年齢、感染症名、基礎疾患、投与量、投与日数、検出菌、臨床効果、細菌学的効果、副作用については Table 1 に一覧表で示した。

1. 臨床効果

臨床効果は Table 2 に示すように、全体では著効7例（18.4%）、有効20例（52.6%）、無効11例（28.9%）で、著効と有効を合わせた有効率は71.1%（27例/38例）であった。

Table 5 Laboratory findings (before and after) of CS-807 treatment

| No.                          | RBC<br>( $\times 10^4$ ) | Hb<br>(g/dl)         | Ht<br>(%)            | WBC                    | Plts.<br>( $\times 10^4$ ) | GOT<br>(U)           | GPT<br>(U)           | BUN<br>(mg/dl)       | S-Cr<br>(mg/dl)    |
|------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| Average Before<br>± SD After | 443±57<br>420±48         | 13.0±1.8<br>12.7±1.4 | 38.9±5.2<br>37.8±4.3 | 7853±3123<br>6098±1747 | 21.9±7.7<br>22.8±7.7       | 14.4±5.2<br>15.0±5.1 | 10.4±6.5<br>10.3±7.3 | 10.5±3.2<br>10.6±2.5 | 0.7±0.1<br>0.7±0.1 |
| t-test                       | <0.05                    | N.S.                 | <0.05                | <0.01                  | N.S.                       | N.S.                 | N.S.                 | N.S.                 | N.S.               |

各疾患別に有効率を検討すると、子宮内感染では70.6% (12例/17例)、骨盤内感染症では37.5% (3例/8例)、付属器炎では100% (7例/7例)、外生殖器感染症では83.3% (5例/6例)であった。

無効であった11例のうち子宮内感染の症例20, 21, 23, 骨盤内感染の症例28, 29の計5例は比較的重篤な基礎疾患を有する重症感染症例であった。その内訳は、症例20では、子宮頸癌III b期、放射線療法後、症例21は、巨大筋腫分娩、症例23は、糖尿病合併の子宮頸癌II b期、放射線療法後、症例28は、糖尿病合併の子宮頸癌I b期、術後、放射線療法後の骨盤死腔炎、症例29は子宮頸癌I b期、術後の骨盤死腔炎例であった。

## 2. 細菌学的効果

38症例中、CS-807投与前に細菌が分離同定された症例は28例で、Table 3に示すように単独菌感染例は23例、複数菌感染例が5例であり、18菌種、34菌株が検出された。その内訳は *E. coli*, *N. gonorrhoeae* が各6菌株で最も多く、*Peptostreptococcus* sp. が3菌株、*S. aureus*, *E. faecalis*, gram negative rods, *Bacteroides fragilis* が各2菌株、他はそれぞれ1菌株であった。好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別に検討すると、34菌株のうちグラム陽性菌は10菌株、グラム陰性菌は16菌株であり、嫌気性菌は8菌株であった。CS-807の分離菌別細菌学的効果を単独菌感染例と複数菌感染例に分けて検討すると、単独菌感染例では消失11例、減少0例、不変7例、菌交代1例、不明4例で菌消失率は63.2%であり、複数菌感染例では消失1例、減少0例、不変2例、菌交代2例、不明1例で、菌消失率は50%であった。単独菌感染例の菌消失率を好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別にみると、グラム陽性菌は75% (3/4)、グラム陰性菌75% (8/12)、嫌気性菌33.3% (1/3)と好気性菌に高い菌の消失率が認められた。

分離菌別の臨床的効果は Table 4に示すように単独菌感染例で69.6%、複数菌感染例で60%、菌不明例で80%、全体では71.1%であった。単独菌感染例を好気

性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌別に有効率を見ると、グラム陽性菌は60% (3/5)、グラム陰性菌は71.4% (10/14)、嫌気性菌は75% (3/4)であった。

## 3. 臨床検査成績

本剤投与前後における各臨床検査値は Table 5に示した。

投与前後における臨床検査値の平均値は、白血球数 ( $1/\text{mm}^3$ ) が7853から6098へと有意に低下し、CRPについても低下が認められた。また、赤血球数 ( $\times 10^4$ ,  $1/\text{mm}^3$ ) が443から420、ヘマトクリット値 (%) が38.9から37.8と有意な低下を示したが、いずれも正常域内の変動であった。その他の血液一般検査や、GOT, GPT, BUN, Crなどの肝・腎機能検査については、投与前後に有意差は認められなかった。また、本剤投与後の検査値異常は1例も観察されなかった。

## 4. 副作用

今回検討を行った40例のうち副作用は1例に認められ、出現頻度は2.5% (1例/40例)であった。副作用は症例12に認められ、本剤投与開始後3日目より嘔気を訴えたが、症状が軽いため投与を継続し、投与終了後3日目に症状は消失した。

## III. 考 按

CS-807は三共株式会社で開発された新しい経口用のエステル型セフェム系抗生剤で、本剤自体は抗菌力を有しないが、内服後おもに小腸上部腸管壁から吸収され、腸管壁のエステ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、血液中に移行する。一般的には、経口抗菌剤は、注射剤に比較して安全性の面で優れているが、高い抗菌力と経口吸収性という二つの性質を兼ね備える必要があり、新しい薬剤の開発は過去十数年間とどこおってきた<sup>1)</sup>。近年、経口吸収性の低い薬剤をプロドラッグ化することにより経口吸収性を高める事が可能となり<sup>2)</sup>、より抗菌力の優れたセフェム剤の開発が期待されている。R-3763をプロドラッグ化したCS-807は優れた経口吸収性を示し、CS-807 100mgを食後経口投

与した時の最高血中濃度は $1.66\mu\text{g/ml}$ に達し、血中半減期は1.8時間、尿中回収率は50.7%と報告されている<sup>3)</sup>。体内に吸収された R-3763は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole(+) *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対し強い抗菌力を示し、これまでの経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter* や *Serratia* にも抗菌力が及んでいる<sup>3)</sup>。また、一部の Cefuroximase に加水分解を受ける以外、いずれの  $\beta$ ラクタマーゼに対しても優れた安定性を示し<sup>3)</sup>、耐性菌への優れた抗菌力も期待される薬剤である。

本剤に対する臨床的評価は、昭和62年5月22日第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムに取り上げられ、その有効性と安全性が認められている。今回我々は、産婦人科領域における感染症に対して本剤を投与し、その有用性や副作用について検討を行った。

臨床効果に関する新薬シンポジウムの集計成績<sup>3)</sup>では、産婦人科領域の感染症に対して84.5%と高い有効率が報告されている。今回の成績では38例のうち、著効6例、有効21例、無効11例で有効率71.1% (27例/38例)とやや低値を示した。疾患別には、子宮内感染と骨盤内感染症で有効率はそれぞれ70.6% (12例/17例)、37.5% (3例/8例)と低かったが、これは子宮内感染17例、骨盤内感染症8例、計25例のうち悪性腫瘍、巨大筋腫分娩、糖尿病など基礎疾患を有し、経口剤による治療が困難な重症感染症例が7例 (28%)と多く含まれており、そのうち5例が無効と判定されたためと考えられた。基礎疾患を有する症例が含まれなかった付属器炎と骨盤内感染症においては、それぞれ100%、83.3%と高い有効率が認められ、本剤の有効性が示唆された。

臨床分離菌別の菌消失率を単独菌感染例でみると、好気性グラム陽性菌で75%、好気性グラム陰性菌で75%、嫌気性菌では33%と好気性菌に高い消失率を示したが、分離菌別の臨床的有效率は、好気性グラム陽性菌60%、好気性グラム陰性菌71.4%、嫌気性菌75%と3群間に大きな差はなかった。淋菌感染症については、近年、明らかな増加傾向が認められ、さらに、penicillin 耐性淋菌の増加も報告されており<sup>4)</sup>、新しい抗菌剤の開発が期待されているのが現状である。本剤の *N. gonorrhoeae* に対する MIC は0.05と極めて低く、 $\beta$ -lactamase に

も優れた安定性を示すことから、高い有効性が期待されたが有効率は50% (3例/6例)に留まった。無効であった症例にはピンポン現象を疑わせる症例もあり、STD を女性のみを対象として治療することの困難さが窺われた。

臨床検査成績では、新薬シンポジウムの集計において、GOT 上昇 (2.6%)、GPT 上昇 (2.85%)、好酸球増多 (2.1%) などが報告されているが<sup>3)</sup>、今回の成績では本剤投与後の検査値異常は1例も認められなかった。なお、赤血球数、ヘマトクリット値が正常範囲内での有意な低下を示したが、本剤投与による直接的影響とは考えにくかった。

副作用については、新薬シンポジウムの集計では、全体で2.3%にみられ、主な症状として下痢・軟便 (0.9%)、嘔気・嘔吐 (0.2%)、発疹・皮疹 (0.2%) などが報告されている<sup>3)</sup>。今回の検討で副作用は1例 (2.5%)に観察され、投与中に嘔気を訴えたが、症状は極めて軽く投与を継続することが可能で、投与終了後3日後に症状は消失した。

以上の成績から、CS-807は軽症から中等症までの産婦人科感染症に対し、幅広い臨床効果が期待され、しかも極めて安全に使用し得る薬剤であると考えられた。

稿を終るに臨み、CS-807の臨床治験に御協力頂いた坪倉千鳥 (福島生協病院)、中尾行憲 (広島総合病院)、上田正典 (広島記念病院)、山根公尊 (尾道総合病院)、宮岡繁樹 (マツダ病院)、河野美代子 (あかね会土谷病院)、栗村美光 (吉田総合病院)、岸田秀夫 (国立大竹病院)、木坂義則 (公立みつぎ総合病院)の各医長ならびに関連諸先生方に深謝致します。

## 文 献

- 1) 田井 賢, 他: プロドラッグ。化学療法の領域, 2: 1283-1289, 1986
- 2) T. KOMAI, 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, 1987, 盛岡
- 4) 熊本悦明, 他: 淋菌。化学療法の領域 2: 1299-1309, 1986

## CS-807 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TETSUAKI HARA, HIROYUKI NAITO, TOHRU MASAOKA, TAKESHI URABE

and ATSUSHI FUJIWARA

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

(Director : Prof. ATSUSHI FUJIWARA)

We studied CS-807, a new oral cephem antibiotics, for clinical effects in the field of obstetrics and gynecology, and obtained the following results :

1) Clinical effects : CS-807 was administered orally in doses of 200mg b.i.d. or 300mg t.i.d. for 7-14 days to 38 patients : 17 with intrauterine infection, 8 with intrapelvic infection, 7 with adnexitis and 6 with external genital infection. Clinical response was excellent in 7, good in 20 and poor in 11. (efficacy rate=71.1%)

2) Bacteriological effects : eradication rate of simple infections was 63.2% and of mixed infection, 50%.

3) No abnormal laboratory findings related to administration of CS-807 were observed, although a side-effect, slight nausea, was noted in one patient.

We concluded that CS-807 is useful in the treatment of obstetric and gynecological infections.