

皮膚科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

富澤尊儀・近藤滋夫・山田耕次・鷺崎久美子
 関東労災病院皮膚科*

新経口セフェム剤 S-1108 について、被験者 24 名に対し、75 mg を 12 名に、150 mg を 12 名に単回投与した時の本剤の皮膚組織内濃度の測定と 35 例の化膿性皮膚疾患に対し、1 回 75 mg～150 mg、1 日 3 回、5～12 日間食後経口投与した時の臨床効果および安全性の検討を行い、次のような結果を得た。

1. S-1108 を 75mg 単回投与して 1 時間 17 分～3 時間 18 分後の皮膚組織内濃度は、0.06～0.48 $\mu\text{g/g}$ 、150 mg 単回投与して 2 時～2 時間 38 分後のそれは 0.23～0.77 $\mu\text{g/g}$ であった。
 2. 化膿性皮膚疾患 35 例に対する S-1108 の臨床効果は、著効 17 例、有効 12 例、やや有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 82.9% であった。
 3. 病巣より分離した起炎菌と思われる病原性細菌の S-1108 投与による消失率は、*Staphylococcus aureus* 17 株では 100% であり、全体では 85.7% であった。
 4. S-1108 による副作用ならびに臨床検査値の異常変動は 1 例もなかった。
- 以上により、S-1108 は皮膚感染症の治療に有用性を期待できると思われた。

key words : S-1108, bacterial skin infection, skin concentration, clinical study

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で合成され、スクリーニングされて得られた新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である¹⁾。S-1108 は、抗菌活性を有する S-1006 の 4 位のカルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高めたプロドラックである。

S-1108 は内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解されて、抗菌活性体である S-1006 となり、血中・組織内に分布する。本剤は殺菌的に作用し、*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Peptostreptococcus* spp. などグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、各種の β -lactamase に対して安定であり、実験的マウス感染症に対して、*in vitro* の抗菌力を反映した治療効果を示す¹⁾。今回、皮膚軟部組織感染症に対し本剤を使用する機会を得たので、本剤の皮膚組織移行と臨床効果および臨床症例より分離された *Staphylococcus aureus* に対する MIC 値について報告

する。

I. 皮膚組織への移行の検討

1. 材料および方法

平成 1 年 11 月～2 年 11 月までに当科を受診した各種皮膚疾患患者 24 例に対して、患者に治験内容を説明し、同意を得た後、病巣組織を摘出する 1 時間～4 時間前に S-1108 を 75 mg 12 例、150 mg 12 例に単回経口投与し、摘出時に組織を約 1 g 採取した。採取した組織は濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。なお、血液も原則として同時に採取し、血清に分離して濃度測定時まで -20°C 以下で凍結保存した。採取した凍結組織を測定時に常温に戻し、皮膚組織は重量の 2 倍量の 0.1 M phosphate buffer (PH 7.0) を加えて ULTRA-TURRAX でホモジナイズした後、3000rpm 15 分間 (4°C) 遠心分離し、その上清を濃度測定用試料とし、血清はそのまま測定に供した。濃度測定は、*E. coli* 7437 を検定菌とし、培地に Trypto-*soy* agar を用いて Band culture method による Bioassay 法にて測定した。

2. 濃度測定結果

S-1108 の濃度測定結果は、Table 1 に示した。12

*〒221 神奈川県川崎市中原区木月住吉町 2035

例の 75 mg 投与群の皮膚組織内濃度は、投与 1 時間 17 分～3 時間 18 分後で 0.06～0.48 $\mu\text{g/g}$ を示し、その時の血清中濃度は、0.09～0.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、12 例の 150 mg 投与群の皮膚組織内濃度は、投与 2 時間～2 時間 38 分で 0.23～0.77 $\mu\text{g/g}$ を示し、血清中濃度は、1.01～2.59 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床効果の検討

1. 投与対象および方法

1) 投与対象

平成 1 年 9 月～2 年 10 月までの間に当科を受診した患者で、本剤の治験内容を説明し、治験の同意が得られた化膿性皮膚感染症は 35 例であった。化膿性皮膚疾患を第 I～VI 群の 6 疾患群に分類²⁾すると、治験の対象疾患と症例数は、第 I 群 2 例（毛嚢炎 2 例）、第 II 群 10 例（癬 8 例、癬腫症 2 例）、第 IV 群 16 例（蜂窩織炎 11 例、急性爪囲炎 2 例、リンパ管炎 2 例、丹毒 1 例）、第 V 群 4 例（感染性粉瘤 3 例、皮下膿瘍 1 例）、第 VI 群 3 例（熱傷の二次感染 2 例、皮膚手術後の二次感染 1 例）の計 35 例であった。患者背景をみると、年齢は 16～79 歳、性別は男性 22 例、女性 13 例、体重は 38～80 kg であった。

2) 投与方法

1 回 75 mg または 150 mg をそれぞれ 16 例、19 例

に 1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は症状により 5～12 日間であり、総投与量は 1.35～4.95 g であった。試験期間中、他の抗菌剤、非ステロイド性鎮痛消炎剤の併用は行わなかった。

3) 効果判定基準

臨床効果判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行った。判定基準は、特に厳密な規定を設けず主治医の印象を重んじたが、大体の目安として急性症では、投与 7 日以内に治癒した症例を著効、投与 14 日以内に治癒した症例を有効、投与 14 日以内に改善の傾向が認められた症例をやや有効、全く改善の傾向が認められなかった症例を無効とし、慢性症では投与 14 日以内に治癒した症例を著効、投与 14 日以内に著明な治癒の傾向が認められた症例を有効、投与 14 日以内に改善の傾向が認められた症例をやや有効、全く改善の傾向が認められなかった症例を無効とした。

細菌学的効果としては可能な限り投与前・投与中・投与後に病巣から細菌の分離を試み、菌の消長により消失、減少、菌交代、不変の 4 段階で判定した。なお、分離同定した菌株に対する S-1006, cefteram (以下 CFTM), cefaclor (以下 CCL), cefotiam (以下 CTM) および methicillin (以下 DMPPC) の MIC (最小発育阻止濃度) を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

Table 1. Serum and skin concentrations of S-1108 after a single 75 mg and 150 mg dose

～75 mg～

Sample No.	Sex	Age	Time after administration (h : min)	Concentration		Skin / (%) Serum
				Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	
1	F	42	1 : 17	0.93	0.48	52
2	M	17	1 : 19	0.22	0.11	50
3	M	22	1 : 47	0.39	0.11	28
4	F	78	2 : 08	0.96	0.30	31
5	F	17	2 : 10	0.96	0.28	29
6	M	76	2 : 15	0.96	0.38	40
7	F	59	2 : 15	0.88	0.34	39
8	M	24	2 : 20	0.13	0.12	92
9	F	44	2 : 25	0.66	0.30	45
10	M	25	2 : 25	0.94	0.46	49
11	F	22	2 : 45	0.34	0.06	18
12	M	72	3 : 18	0.09	0.06	67
Mean \pm S. D				0.62 \pm 0.36	0.25 \pm 0.15	45 \pm 19.8

～150 mg～

Sample No.	Sex	Age	Time after administration (h : min)	Concentration		Skin / (%) Serum
				Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	
1	M	48	2 : 00	1.51	0.40	26
2	F	38	2 : 00	1.48	0.29	20
3	F	22	2 : 02	2.59	0.77	30
4	F	23	2 : 05	1.30	0.28	22
5	F	23	2 : 10	1.02	0.47	46
6	F	32	2 : 13	1.63	0.40	25
7	F	19	2 : 17	1.71	0.39	23
8	F	35	2 : 19	1.18	0.40	39
9	M	58	2 : 20	2.18	0.41	19
10	F	51	2 : 21	1.02	0.48	47
11	F	47	2 : 23	1.46	0.23	16
12	F	23	2 : 38	1.26	0.24	19
Mean \pm S. D				1.53 \pm 0.46	0.40 \pm 0.14	27.7 \pm 10.2

2. 臨床成績

1) 臨床効果

S-1108 を投与した 35 症例の成績一覧表を Table 2 に示した。また、第 I ~ VI 群の疾患群別にまとめて有効性をみた結果を Table 3 に示した。

今回治験を行った 35 症例に対する S-1108 の臨床成績は、著効 17 例、有効 12 例、やや有効 4 例、無効 2 例で全体の著効率は 48.6%、有効率は 82.9% であった。

疾患群別の臨床効果について検討した結果は次のごとくであった。第 I 群の 2 例では著効 2 例であった。

第 II 群の 10 例では著効 7 例、有効 2 例、やや有効 1 例であった。また、第 IV 群の 16 例では著効 8 例、有効 6 例、やや有効 2 例で有効率は 87.5% であった。第 V 群の 4 例では有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。第 VI 群の 3 例では有効 2 例、無効 1 例であった。

投与量別の臨床効果は Table 4 にまとめたとく、1 日 75 mg × 3 回投与の 16 例では著効 9 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 81.3% であり、1 日 150 mg × 3 回投与の 19 例では著効 8 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率

Table 2. Clinical summary of patients treated with S-1108

Group	Case no.	Age	Sex	Body weight (Kg)	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Organisms isolated (before→after)(count)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
I	1	16	M	78	Folliculitis	75×3	8	1575	(-) → (-)	Unknown	Excellent	(-)
	2	70	M	38	Folliculitis	75×3	12	2250	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
II	3	22	F	53	Furuncle	75×3	7	1350	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	4	40	F	52	Furuncle	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	5	23	M	60	Furuncle	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	6	23	M	65	Furuncle	75×3	8	1575	<i>Staphylococcus</i> sp. (##) → (+)	Decrease	Fair	(-)
	7	75	M	50	Furuncle	75×3	8	1650	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	8	27	M	58	Furuncle	75×3	11	2250	N. T. → N. T.	Unknown	Good	(-)
III	9	27	M	80	Furuncle	150×3	8	3150	<i>K. oxytoca</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	10	36	F	53	Furuncle	150×3	9	3600	(-) → (-)	Unknown	Excellent	(-)
	11	73	F	42	Furunculosis	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
	12	16	F	41	Furunculosis	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	13	58	M	47	Phlegmon	75×3	8	1575	(-) → (-)	Unknown	Good	(-)
	14	21	M	57	Phlegmon	75×3	8	1650	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	15	79	M	59	Phlegmon	75×3	8	1650	<i>P. aeruginosa</i> (##) → (##)	Persisted	Fair	(-)
	16	60	M	58	Phlegmon	150×3	5	1950	(-) → N. T.	Unknown	Excellent	(-)
	17	64	F	48	Phlegmon	150×3	7	2850	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Good	(-)
	18	67	M	55	Phlegmon	150×3	8	3150	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
	19	51	M	56	Phlegmon	150×3	8	3150	<i>E. avium</i> (##) → (-)	Eradicated	Good	(-)
	IV	20	41	M	70	Phlegmon	150×3	8	3150	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Good
21		39	F	58	Phlegmon	150×3	8	3150	(-) → (-)	Unknown	Good	(-)
22		64	F	45	Phlegmon	150×3	9	3600	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
23		59	F	64	Phlegmon	150×3	9	3600	(-) → (-)	Unknown	Good	(-)
24		73	F	54	Acute paronychia	75×3	8	1650	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
25		29	M	65	Acute paronychia	150×3	8	3300	<i>S. epidermidis</i> (##) → (##) <i>S. aureus</i> (##)	Persisted	Fair	(-)
26		66	M	70	Erysipelas	150×3	8	3150	N. T. → N. T.	Unknown	Excellent	(-)
27		18	M	54	Lymphangitis	150×3	8	3300	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Eradicated	Excellent	(-)
V	28	33	M	68	Lymphangitis	150×3	11	4500	N. T. → N. T.	Unknown	Excellent	(-)
	29	50	M	63	Subcutaneous abscess	150×3	8	3150	<i>E. faecalis</i> (+) → (##) <i>B. fragilis</i> (+) → (-) <i>Eubacterium</i> sp. (+) → (-)	Decreased	Poor	(-)
	30	41	M	75	Inflammatory atheroma	150×3	11	4500	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Fair	(-)
	31	31	M	50	Inflammatory atheroma	150×3	11	4500	<i>K. pneumoniae</i> (+) → (-) <i>S. epidermidis</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
	32	47	F	60	Inflammatory atheroma	150×3	12	4950	<i>S. aureus</i> (##) → (-)	Eradicated	Good	(-)
	33	65	F	60	Secondary infection	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	Eradicated	Poor	(-)
	34	52	F	65	Secondary infection	75×3	8	1575	<i>S. aureus</i> (+) → (-) <i>S. epidermidis</i> (##)	Replaced	Good	(-)
VI	35	61	M	80	Secondary infection	150×3	8	3150	(-) → (-)	Unknown	Good	(-)

N. T. : not tested

は84.2%であった。

2) 細菌学的効果

臨床効果を検討した35例中、起炎菌と考えられる細菌を25例の病巣から28株分離し得た。28株のうち、消失したのは24株(菌交代1株)、減少1株、不変3株、投与後出現菌2株であり、菌消失率は85.7%であった。25例中 *S. aureus* は17例から分離され、全例消失し、消失率100%であったが、1株は *Staphylococcus epidermidis* に菌交代した。また、*S. aureus* 10株について、投与3~4日目の菌の消長を検討した結果をTable 5に示した。*S. aureus* 8株は3~4日目に消失した。3~4日目に消失しなかった2株のうち1株は3日目で *Enterobacter cloacae* と *S. epidermidis* に交代したが、それらの菌も投与終了の7日目に消失した。他の1株は3日目では不変であったが、投与終了の7日後には消失した。

S. aureus 17株に対するS-1006のMIC分布をCFTM, CCL, CTM および DMPPCと比較し、そ

の結果をTable 6に示した。S-1006のMICは、0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CFTMは、3.13 $\mu\text{g/ml}$, CCLは、1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CTMは、0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, DMPPCは、1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

3) 副作用および臨床検査値異常

治験症例35例中副作用を認めたものは1例もなかった。臨床検査値も異常ないし異常変動を示した症例は1例もなかった。

III. 考 察

皮膚科領域感染症の主要な起炎菌は、*S. aureus* である¹⁾が、S-1108は、新しいエステル型経口セフェム系抗生物質であり、殺菌的に作用し、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており、特に *S. aureus* に対して強い抗菌力を示す¹⁾ので、皮膚科領域における種々の化膿性疾患に対する臨床効果が期待された。今回、各種化膿性皮膚細菌感染症35例にS-1108を1日225~450mg、5~12日間経口投与し、臨床効果を確かめるとともに、その効果を裏付けるべく本剤

Table 3. Clinical efficacy of S-1108

Group	Daily Dose (mg×times)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
I	75×3	2	2	0	0	0	2/2
	150×3	0	0	0	0	0	
		2	2	0	0	0	2/2
II	75×3	8	5	2	1	0	7/8
	150×3	2	2	0	0	0	2/2
		10	7	2	1	0	9/10
IV	75×3	4	2	1	1	0	3/4
	150×3	12	6	5	1	0	11/12
		16	8	6	2	0	14/16
V	75×3	0	0	0	0	0	
	150×3	4	0	2	1	1	2/4
		4	0	2	1	1	2/4
VI	75×3	2	0	1	0	1	1/2
	150×3	1	0	1	0	0	1/1
		3	0	2	0	1	2/3

Table 4. Clinical efficacy of S-1108 according to dose

Daily Dose (mg×times)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
75×3	16	9	4	2	1	81.3
150×3	19	8	8	2	1	84.2
Total	35	17	12	4	2	82.9

Table 5. Bacteriological efficacy against clinically isolated *S. aureus* after administration of S-1108

Case no.	Diagnosis	Daily dose (mg)	Species isolated	Before (count)	After	
					3 days (count)	7 days (count)
2	Folliculitis	75×3	<i>S. aureus</i>	+	(-)	(-)
3	Furuncle	75×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-)	(-)
4	Furuncle	75×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-)	(-)
5	Furuncle	75×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-) (4 days)	(-)
11	Furunculosis	75×3	<i>S. aureus</i>	+	(+)	(-)
12	Furunculosis	75×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-)	(-)
18	Phlegmon	150×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-)	(-)
20	Phlegmon	150×3	<i>S. aureus</i>	≡	<i>E. cloacae</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	(-)
32	Inflammatory atheroma	150×3	<i>S. aureus</i>	+	(-) (4 days)	(-)
33	Secondary infection	75×3	<i>S. aureus</i>	≡	(-)	(-)

Table 6. Sensitivities of clinically isolated *S. aureus* to S-1006, ceftoram, cefaclor, cefotiam and methicillin

Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a									Total (n=)
	>0.39	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	25<	
S-1006			4	13						17
ceftoram					17					17
ceftaclor				6	8	3				17
cefotiam			13	3	1					17
methicillin				7	10					17

^aMICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity-test agar. Bacteria cultured overnight were inoculated onto agar plates at 10^5 CFU per spot and incubated for 18 hr at 37°C.

の皮膚組織移行について、皮膚組織内濃度と血清中濃度を対比させつつ検討を加えた。

75 mg 単回経口投与 12 例の皮膚組織内濃度は 1 時間 17 分～3 時間 18 分後で $0.06\sim 0.48 \mu\text{g/g}$ 、平均 $0.25\pm 0.15 \mu\text{g/g}$ であり、150 mg 単回投与 12 例の皮膚組織内濃度は 2 時間～2 時間 38 分後で $0.23\sim 0.77 \mu\text{g/g}$ 、平均 $0.40\pm 0.14 \mu\text{g/g}$ で、本剤の皮膚組織移行は用量依存があり良好であった。また、血清比は平均でそれぞれ 45%、28% であった。本剤の組織移行を最近開発されたエステル型経口セフェム剤のそれと比較すると cefditoren pivoxil 200mg 投与後 2 時間の血清中濃度・組織内濃度・血清比はそれぞれ平均で $2.1 \mu\text{g/g}$ 、 $0.2 \mu\text{g/g}$ 、12%⁴⁾ で cefpodoxime proxetil 100 mg 投与後 2.05～3.40 時間ではそれぞれ $2.34 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.58 \mu\text{g/g}$ 、25%⁵⁾、cefotiam hexetil 400 mg 投与後 1.5～2.0 時間ではそれぞれ $3.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.3 \mu\text{g/g}$ 、39%⁶⁾ であり、各薬剤の投

与量が異なるため、単純に比較はできないが、本剤の皮膚移行は他のエステル型経口セフェム剤に比べ決して劣るものではなかった。以上のことから、S-1108 は化膿性皮膚感染症に対し、臨床的に有効であろうと考えられた。

今回の全治験症例 35 例に対する臨床効果は、著効率 48.6%、有効率 82.9% であり、予想された通りの高い有効率が得られた。臨床効果を他のエステル型経口セフェム剤と比較すると cefditoren pivoxil では有効率 85.7%⁴⁾、cefpodoxime proxetil では有効率 76.2%⁵⁾、cefotiam hexetil では有効率 93.1%⁶⁾ であり、疾患群、投与量も異なり、また有意差検定も実施していないので、正当に比較できないが、S-1108 は、これらと比べてとくに劣らない有効率であると考えられる。癬、癬腫症、蜂窩織炎、丹毒のような急性化膿性皮膚疾患では著効 15 例、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 0 例で著効率 57.5%、有効率 88.5% と非常

に優れた成績が得られた。しかし、V群では4例中2例が有効以上、VI群では3例中2例が有効以上であり、他の群より低かった。その理由はV・VI群では慢性の経過をとる例が多く、慢性化膿性皮膚感染症では、経口抗菌剤はなかなか奏効し難いことによると考えられる。本剤の1回150mg 1日3回投与は1例のみだが、有効であったことより、1回75mg投与より1回150mg投与の方が臨床的効果が期待出来ると考えられるが、今後さらに症例を増やして検討したいと考える。なお、本剤の1日投与量別の臨床効果を検討した結果、1日75mg 3回投与群は16例で有効率81.3%、150mg 3回投与群は19例で84.2%の有効率であり、特に急性膿皮症の癩、癩腫瘍、蜂窩織炎、丹毒などでは1日75mg 3回投与群は12例で有効率83.3%、150mg 3回投与群は14例で有効率92.9%であったことから、本剤はその投与量と臨床効果に関連性があることが示唆された。本治験における起炎菌の最も検出頻度の高かった *S. aureus* の病巣分離株17株に対する S-1006 の MIC は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で CFTM, CCL, CTM, DMPPC と比較しても抗菌力が強かった。また、細菌学的効果として全28株の消失率が85.7%であったのに対し、*S. aureus* 17株の消失率は100%と、少なくとも本治験に関する限りでは、S-1108 が皮膚科領域の感染症の起炎菌として多くを占める *S. aureus* を完全に消失せしめることが示された。但し、症例25は本剤投与後に起炎菌の *E. epidermidis* が残存し、かつ *S. aureus* が新しく出現しているが、この理由については不明である。菌が全く消失しても炎症症状が残るため、臨床効果の上では有効率は100%とはならないが、S-1108 の *S. aureus* による皮膚感染症17例に対する臨床効果は著効10例、有効4例で、有効率82.4%と優れた成績であった。なお、今回の治験において被験部位から得られた *S. aureus* の病巣分離株はすべて MSSA であった。最近 MRSA が分離される症例も増えつつあるが、本剤は MRSA には無効である¹⁾とされている。

本治験中、副作用および臨床検査値の異常変動は1例も出現しなかった。しかし、本剤の S-1108 が吸収後、抗菌活性を有する S-1006、ピバリン酸、ホルムアルデヒドに代謝されるが、そのピバリン酸投与犬での90日亜急性毒性試験において、CKの上昇および大腿骨骨格筋に障害が見られるとの基礎実験での報告がある²⁾。ピバリン酸は、ピバロイルカルニチンとして排泄されるが、ヒトでは犬よりカルニチン量が多い

ためヒトの場合は安全であると考えられ、今回の治験および同じピバリン酸を代謝する CFTM-PI などの治験及び使用例では、現在まだそのような報告はないが、健常人よりカルニチンが減少している筋型カルニチン欠損症、全身型カルニチン欠損症、二次性カルニチン欠損症候群³⁾などの患者に本剤を投与する時は充分注意を要するものと思われる。

今後、この点に関する安全性の検討を引続いて行っていく必要がある。

以上の成績から、S-1108 は化膿性皮膚疾患、就中 *S. aureus* による急性膿皮症に対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 由良二郎, 齋藤 篤: 第40回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 2) 藤田恵一: cefadroxil の浅在性化膿性疾患群に対する臨床評価. 臨床評価 10: 175~200, 1982.
- 3) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生物質療法. 日本医事新報 3289: 12~18, 1987
- 4) 秋山尚範, 鳥越利加子, 山田 琢, 阿部能子, 下江敬生, 神崎寛子, 荒田次郎, 三好 薫, 中務昌弘, 中北 隆, 他: 皮膚科領域における cefditoren pivoxil の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 40 (S-2): 619~622, 1992.
- 5) 富澤尊儀, 竹崎伸一郎, 栗原 稔: cefpodoxime proxetil の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討. Chemotherapy 36 (S-1), 1079~1088, 1988.
- 6) 朝田康夫, 二村省三, 西嶋 播子, 今村貞夫, 堀尾 武, 井階幸一, 段野賢一郎, 宮地良樹, 堀口裕治, 田中俊宏, 他: cefotiam hexetil の皮膚科領域における臨床使用経験. Chemotherapy 36(S-6), 743~763, 1988.
- 7) 赤木 理, 小原淳伸, 神崎寛子, 原木美穂, 金本昭紀子, 野原 望: 皮膚科領域における cefpodoxime proxetil の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36 (S-1): 1098~1101, 1988.
- 8) 板垣泰子, 西谷 裕: 脂質代謝異常によるミオパチー. 日本臨床 48: 150~156, 1990.

Laboratory and clinical studies on S-1108
in bacterial skin infection

Takanori Tomizawa, Sigeo Kondou, Kouji Yamada and Kumiko Washizaki
Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital
2035 Kizukisumiyosi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki 211, Japan

We studied S-1108, a new oral cephem, for its clinical efficacy and safety, of thirty-five patients with bacterial skin infection were given S-1108 orally in a daily dose of 225 mg~450 mg for 5~11 days and skin concentrations were measured in twenty-four patients (75 mg-12 patients and 150 mg-12 patients, single dose), and obtained the following results.

- 1) Skin concentrations of S-1108 were 0.06~0.48 $\mu\text{g/g}$ at 1° 17' ~ 3° 18' after oral administration of 75 mg and 0.23~0.77 $\mu\text{g/g}$ at 1° 00' ~ 2° 38' after 150 mg.
- 2) The clinical effects of S-1108 in the 35 patients with bacterial skin infections were excellent in 17, good in 12, fair in 4, poor in 2, and the efficacy rate was 82.8%.
- 3) The rate of eradication of isolated organisms thought to be the cause of the infectious skin disease was 100% for *S. aureus* and 85.7% overall.
- 4) There were no side effects or abnormal laboratory findings.