

## 皮膚科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

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  
岡山大学医学部皮膚科学教室\*  
(主任：荒田次郎教授)

新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である S-1108 を皮膚科的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌 68 株に対する S-1006, cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) の MIC を  $10^6$  CFU/ml にて測定した。S-1006 のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  (19 株) から  $1.56 \mu\text{g/ml}$  (26 株) に見られ, CCL のピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  (34 株) から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  (15 株) に, CEX のピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  (24 株) から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  (21 株) であり, S-1006 が CCL, CEX より 2 管優れていた。

2) ラットに S-1108 を  $20 \text{ mg/kg}$  内服させた場合の 30 分, 1, 2, 4 時間後の血清内, 皮膚内濃度は各 1.92, 1.89, 1.50,  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , 0.55, 0.57, 0.50,  $0.29 \mu\text{g/g}$  (湿重量) であった。

3) ヒトに S-1108 を  $200 \text{ mg}$  内服させた 2~3 時間後の血清に対する皮膚内濃度の比は 0.13 及び 0.16 であった。

4) 皮膚感染症 17 例に使用し, 著効 10 例, 有効 6 例, 無効 1 例で有効以上の有効率は 94.1% であった。副作用は, 下痢 1 例, 顔面, 頸部の紅斑 1 例, 臨床検査値異常は, CPK, 総ビリルビンの上昇を 1 例に, 単球の増加を 1 例に認めた。

key words : S-1108, dermatology, MIC, skin level, clinical study

S-1108 は塩野義製薬(株)で開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤は, グラム陽性菌, 陰性菌に対して幅広く抗菌力を有するとされている<sup>1)</sup>。

今回, S-1108 についての皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

## I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する抗菌力測定

1989 年 9 月から 1990 年 4 月に当科にて分離した黄色ブドウ球菌 68 株を使用し, S-1006, cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) に対する最少発育阻止濃度 (MIC) を  $10^6$  CFU/ml にて日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> に準じて測定した。

2. ラットにおける S-1006 の血清内, 皮膚内濃度の比較  
200 g 前後のウイスター系雄ラットに胃管にて S-1108 を  $20 \text{ mg/kg}$  投与し, 経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投薬 30 分後, 1, 2, 4 時間後に, 各時間 5 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に瀉血層

殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。血液は血清分離し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後, 湿重量として  $1 \text{ g}$  測定し, 細切した。0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を  $2 \text{ ml}$  加えて polytron ホモジェナイザーによりホモジェナイズし,  $5^\circ\text{C}$ , 4,500 rpm, 10 分間遠沈し, 上清を被験液とした。Escherichia coli 7437 株を検定菌とし, 検定培地に tryptosoy agar を用いるアガーウェル法にて測定した。バイオアッセイ法による測定は塩野義製薬研究所にて行なった。

3. ヒトにおける S-1006 の血清内, 皮膚内濃度の比較  
手術目的で入院し, 本剤投与の同意を得た患者 2 例に術前に S-1108 を 1 回  $200 \text{ mg}$  投与した。本剤投与 2~3 時間後に採皮および採血した。皮膚は皮下組織をはさみで除去し被検体とした。血液は採血後, 血清分離し被験液とした。測定は前項と同様に処理し, Escherichia coli 7437 株を検定菌とするアガーウェル法にて行なった。

4. 臨床的検討

\*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

1989年11月より1991年3月までに当科で経験した皮膚感染症例17例(毛包炎3例, 癰腫症2例, 伝染性膿痂疹1例, 化膿性爪囲炎3例, 癬疽4例, リンパ管炎1例, 化膿性汗腺炎1例, 二次感染2例)に使用した。S-1108の投与は, 75 mgの錠剤を用い1日使用量は11例で225 mg, 6例で450 mgであり, いずれも1日3回投与とし原則として食後投与とした。判定基準として, 毛包炎, 癰腫症, 伝染性膿痂疹, 化膿性爪囲炎, 癬疽, リンパ管炎, 二次感染では, 原則として5日目までに治癒, 著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 改善なしまたは増悪を無効とし, 7日目(5日目までに判定されたものを除く)までに治癒, 著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。化膿性汗腺炎では, 7日目までに治癒, 著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 改善なしまたは増悪を無効とし, 10日目(7日目までに判定されたものを除く)までに治癒, 著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。臨床検査として赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数および分画, 血小板数, GOT,

GPT, Al-Pase, LDH,  $\gamma$ -GTP, LAP, CPK, ALD, 総コレステロール, 直接・間接・総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, Na, K, Cl, CRP, 直接・間接クームステスト, 赤沈(1時間), 検尿(pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン)を本剤投与前, 投与後に行なった。

## II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対するMICの分布

Table 1に黄色ブドウ球菌68株のS-1006, CCL, CEXのMICを示す。S-1006のピークは0.78  $\mu$ g/ml(19株)から1.56  $\mu$ g/ml(26株)に見られ, CCLのピークは3.13  $\mu$ g/ml(34株)から6.25  $\mu$ g/ml(15株)に, CEXのピークは3.13  $\mu$ g/ml(24株)から6.25  $\mu$ g/ml(21株)であり, S-1006がCCL, CEXより2管優れていた。

2. ラットにおけるS-1006の血清内, 皮膚内濃度の比較  
Table 2に示す。血清内濃度のピークは30分後, 皮膚内濃度のピークは1時間後に見られた。血清

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Agent	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
S-1006	1				19	26		3	1		1	3	14
cefaclor						1	34	15			5	6	7
cephalexin							24	21	4		1	8	10

Table 2. Skin and serum concentrations of S-1006 after oral administration to rats (S-1108 dose 20mg/kg)

	Case.no	Time (hours)			
		0.5	1	2	4
Serum ( $\mu$ g/ml)	1	1.40	2.16	1.51	1.35
	2	0.86	1.46	1.35	0.59
	3	0.77	1.55	1.84	0.49
	4	3.50	3.04	1.16	0.80
	5	3.05	1.23	1.63	0.69
Mean $\pm$ S. D		1.92 $\pm$ 1.27	1.89 $\pm$ 0.73	1.50 $\pm$ 0.26	0.78 $\pm$ 0.34
Skin ( $\mu$ g/g)	1	0.38	0.55	0.57	0.63
	2	0.21	0.45	0.42	0.20
	3	0.18	0.49	0.51	0.17
	4	0.92	0.92	0.37	0.23
	5	1.08	0.42	0.63	0.20
Mean $\pm$ S. D		0.55 $\pm$ 0.42	0.57 $\pm$ 0.20	0.50 $\pm$ 0.11	0.29 $\pm$ 0.19

濃度ピーク時の血清内濃度に対する皮膚濃度ピーク時の皮膚内濃度の比（皮膚内移行率）は0.3であった。

3. ヒトにおけるS-1006の血清内、皮膚内濃度の比較  
症例1（S-1108内服2時間30分後）は、血清内濃

度0.79 $\mu$ g/ml、皮膚内濃度0.10 $\mu$ g/gであり、症例2（S-1108内服2時間後）は、血清内濃度0.50 $\mu$ g/ml、皮膚内濃度0.08 $\mu$ g/gであった。血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は、各々0.13、0.16であった。

Table 3. Summary of clinical trial of S-1108

Case no.	Age / Sex	Diagnosis	Treatment (days)	Organism isolated <sup>a)</sup>		Effect		Side effects and remarks
				Species	MIC <sup>b)</sup> ( $\mu$ g/ml)	clinical	bacteriological	
1	19 / M	folliculitis	75mg $\times$ 3 (3)	<i>S. epidermidis</i> -	1.56	excellent	eradicated	-
2	25 / M	folliculitis	75mg $\times$ 3 (7)	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i> not done		poor	unknown	-
3	18 / F	folliculitis	150mg $\times$ 3 (3)	<i>S. aureus</i> -	1.56	excellent	eradicated	-
4	22 / F	furunculosis	150mg $\times$ 3 (7)	<i>S. aureus</i> -	0.78	excellent	eradicated	-
5	28 / F	furunculosis	75mg $\times$ 3 (7)	<i>S. aureus</i> -	6.25	excellent	eradicated	-
6	18 / M	impetigo contagiosa	150mg $\times$ 3 (7)	<i>S. pyogenes</i> -	$\leq 0.025$	excellent	eradicated	-
7	45 / F	suppurative paronychia	75mg $\times$ 3 (7)	<i>S. epidermidis</i> -	0.78	good	eradicated	-
8	38 / F	suppurative paronychia	75mg $\times$ 3 (3)	<i>S. aureus</i> -		excellent	eradicated	-
9	25 / M	suppurative paronychia	75mg $\times$ 3 (7)	<i>E. coli</i> -	0.20	good	eradicated	-
10	30 / M	felon	150mg $\times$ 3 (4)	<i>E. faecalis</i> -		good	eradicated	diarrhea
11	69 / F	felon	75mg $\times$ 3 (4)	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> -	> 100 3.13	good	eradicated	-
12	43 / M	felon	75mg $\times$ 3 (5)	<i>S. epidermidis</i> -		excellent	eradicated	-
13	48 / F	felon	150mg $\times$ 3 (5)	<i>P. acnes</i> -	0.05	excellent	eradicated	-
14	48 / F	lymphangitis	75mg $\times$ 3 (7)	<i>S. epidermidis</i> -	0.20	excellent	eradicated	-
15	33 / M	suppurative hidradenitis	150mg $\times$ 3 (4)	<i>S. aureus</i> -	1.56	excellent	eradicated	-
16	22 / M	secondary infection	75mg $\times$ 3 (5)	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.78 0.78	good	unchanged	CPK $\uparrow$ bilirubin $\uparrow$ erythema
17	59 / M	secondary infection	75mg $\times$ 3 (7)	<i>S. aureus</i> -	1.56	good	eradicated	monocyte $\uparrow$

a) before treatment after treatment b) Inoculum size 10<sup>8</sup>cfu/ml

#### 4. 臨床的検討

Table 3 に示す。17 例に使用し、著効 10 例、有効 6 例、無効 1 例で有効率（有効以上）は 94.1% であった。副作用は、1 例に本剤内服 3 日後に軽度の下痢を認めたが、本剤の中止で翌日には消失した。1 例（紅斑性天疱瘡の症例）に、本剤内服 2 日目より顔面、頸部にびまん性の紅斑を認めた。本剤内服を続けた所、しだいに増悪のため 6 日目に中止した。中止後ステロイド軟膏の外用で 6 日後には消失した。臨床検査値の異常は、1 例に CPK (IU/l)(116→336)、総ビリルビン (mg/dl)(0.86→1.52) の上昇を、1 例に単球 (%) (8→18) の増加を認めた。ともに本剤中止後速やかに正常に回復した。

### III. 考 按

皮膚科領域感染症の病巣から分離される菌は黄色ブドウ球菌がその主体を占める<sup>3)</sup>。今回の臨床検討の分離菌をみても黄色ブドウ球菌が最も多く分離されている。S-1006 の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は経口セフェム剤のうちでは、第一世代の CEX, 第二世代の CCL より 2 管ほど優れており皮膚科領域感染症に対しより有用性が期待できるものと考えられた。しかし S-1006 に対する耐性菌 (MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/ml) を 68 株中 19 株 (27.9%) に認めた。この 19 株中 12 株はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MSRA)(DMPPC $\cdot$  MIC $\geq$ 12.5  $\mu$ g/ml) であり MRSA には抗菌力は劣るものと考えられた。しかしメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA)(DMPPC $\cdot$  MIC $\leq$ 6.25  $\mu$ g/ml) 51

株の検討では本剤の耐性菌は 7 株 (13.8%) に認められるのみで本剤は MSSA には十分な抗菌力が認められた。臨床成績では、94.1% と高い有効率が得られた。この点は今回の臨床例での分離菌の本剤に対する MIC が比較的低い菌が多く MSSA が主体であったものと考えられた。

S-1108 のラットにおける皮膚内移行率は 0.3 であり、各種セフェム剤の皮膚内移行率<sup>4)</sup>と比べてみると、S-1108 は CCL と同等でありエステル型セフェム剤のうちでは cefpodoxime proxetil, ceftaram pivoxil より優れ、cefotiam hexetil, cefuroxime axetil より劣る結果であった。

以上より本剤は、MSSA を主体とする皮膚科領域感染症には十分有用性が期待できるものと考えられた。

### 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) MIC 測定法委員会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 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, 他 (3 施設): ラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について, 日皮会誌 101: 943~950, 1991

## S-1108 in the field of dermatology

Hisanori Akiyama, Rikako Torigoe, Taku Yamada, Yoshiko Abe,  
Keisei Simoe, Hiroko Kanzaki and Jirô Arata  
Department of Dermatology, Okayama University Medical School  
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

1. Minimum inhibitory concentrations (MICs) (inoculum size  $10^6$  CFU/ml) of S-1006, cefaclor (CCL) and cephalexin (CEX) were determined against 68 isolates of *Staphylococcus aureus* from skin and skin appendage infections.

S-1006 showed a peak MIC distribution at  $0.78-1.56 \mu\text{g/ml}$ , CCL at  $3.13-6.25 \mu\text{g/ml}$ , and CEX at  $3.13-6.25 \mu\text{g/ml}$ .

2. Serum and skin concentrations of S-1006 after oral administration (S-1108 20mg/kg) were determined in rats. Mean serum concentrations were 1.92, 1.89, 1.50 and  $0.78 \mu\text{g/ml}$ , and the corresponding skin concentrations were 0.55, 0.57, 0.50 and  $0.29 \mu\text{g/g}$  (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4 h, respectively, after administration.

3. Serum and skin concentrations of S-1006 after oral administration (S-1108 200 mg) were determined in patients. The skin-serum concentration ratio was 0.15 ( $n=2$ ).

4. S-1108 was used clinically in 17 cases of skin and skin appendage infections with the following results: excellent in 10, good in 6, and poor in 1 cases.

Adverse reactions were found in 2 cases: mild diarrhea in 1 patient and erythema in 1 patient. Altered laboratory findings were observed in 2 cases: transient elevations of CPK, and total bilirubin in 1 patient and a transient increase in monocyte count in 1 patient.