

皮膚科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

山本康生・松本 茂・池田政身・小玉 肇

高知医科大学皮膚科学教室*

新経口セフェム剤である S-1108 の皮膚感染症に対する臨床効果、副作用と S-1006 の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力、皮膚内濃度について検討した。

1. 抗菌力：臨床分離の黄色ブドウ球菌 45 株を用いた。うち MRSA は 13 株であった。本剤の黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する MIC₉₀ は 1.56 μg/ml であった。

2. ヒトにおける血清内、皮膚内濃度：手術患者 7 例に S-1108 150 mg 単回投与した。最大値は血清内、皮膚内ともに 1.1 時間後であり、血清内に対する皮膚内濃度比 (皮膚移行率) は 0.24 であった。

3. 臨床成績：13 例に使用した。著効 5 例、有効 7 例、副作用のための脱落 1 例であり、有効率は 100% であった。副作用は脱落例での腹痛、軟便のみであった。臨床検査値の異常変動はみられなかった。

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

S-1108 は新しいエステル型経口セフェム剤で、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抗菌活性を有する S-1006 に加水分解されるプロドラッグである。S-1006 はグラム陽性、陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に皮膚科領域での主要な起炎菌であるメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pyogenes* に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤に比し優れている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、基礎的検討を加えて報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力：1989 年 4 月から 1989 年 11 月までの当科外来、入院患者の皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 45 株を使用し、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて、10⁶ cells/ml 接種時の MIC を S-1006, cefpodoxime (以下 CPDX), cefaclor (以下 CCL), cephalixin (以下 CEX), methicillin (以下 DMPPC) について測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (BBL), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL) を用いたマイクロプランターにて菌接種を行った。

2. ヒトにおける S-1006 の血清内、皮膚内濃度：当科に手術目的で入院し本剤投与の同意を得た患者 7 例に術前空腹時 S-1108 150 mg 単回投与した後、術

中に採血、採皮した。血液は採血後、ただちに遠心分離し、血清を -80°C で凍結保存した。皮膚組織は採取後、ただちに付着している血液と皮下脂肪織を可能なかぎり除去した後、乾燥滅菌ガーゼにて軽く水分を除去し、-80°C で凍結保存した。濃度測定は塩野義製薬株式会社研究所に依頼し bioassay 法で行った。

3. 臨床検討：対象患者は 1990 年 2 月から 1991 年 8 月までの当科外来、入院患者のうち皮膚感染症 13 例である。その内訳は毛包炎 2 例、癬 3 例、癬腫症 1 例、膿痂疹 2 例、丹毒 1 例、急性爪囲炎 1 例、感染性粉瘤 1 例、二次感染 2 例である。

治験開始にあたり、患者より文書による承諾を得た。

1 日使用量は 9 例で 225 mg (3 分服)、1 例で 300 mg (2 分服)、3 例で 450 mg (3 分服) であった。最大 8 日間使用した。

血液学的検査 (赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数など)、血液生化学的検査 (s-GOT, s-GPT, Al-P, LDH, ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質など)、尿検査などの臨床検査を投与開始前および終了後に実施した。

担当医の主観的判断は、自他覚所見および検査所見の推移をもとに、判定基準に基づいてなされた。判定基準として、毛包炎、癬、癬腫症、膿痂疹、丹毒、急

*〒783 南国市岡豊町小蓮

性爪囲炎, 二次感染では, 5日目までに治癒または著明改善を著効, 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日目に判定されたものは除く)までに治癒または著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。感染性粉瘤では, 7日目, 10日目で同様に判定した。

II. 結 果

1. *S. aureus* に対する抗菌力の測定結果を Table 1 に示した。13 株はメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) (DMPPC MIC₉₀ ≥ 12.5 μg/ml) であった。*S. aureus* (MSSA) に対する S-1006 の MIC₉₀ は 1.56 μg/ml であり, 他剤の MIC₉₀ は CEX 6.25, CCL 6.25, CPDX 3.13 μg/ml であった。感受性株でみると, S-1006 > CCL > CPDX > CEX であった。

2. ヒトにおける S-1006 の血清内, 皮膚内濃度を Table 2 に示した。採血, 採皮は 1.1 時間から 5.3 時間までに行われた。最大値は血清内, 皮膚内ともに 1.1 時間後で, 血清内に対する皮膚内濃度比(皮膚移行率)は 0.24 であった。

3. 臨床検討結果を Table 3 に示した。13 例に使用し, 著効 5 例, 有効 7 例, 副作用のための脱落 1 例であった。脱落例は 2 日間内服後, 内服を中止した。副作用は脱落例での腹痛, 軟便のみであった。臨床検査値の異常変動はみられなかった。

III. 考 案

今回, 臨床検討した 13 例のうち, 細菌培養のできた 11 例では 8 例(1 例は複数菌感染)から *S. aureus* が分離された。従来からいわれている通り, 皮膚科領域では *S. aureus* が主要な起炎菌である。

Table 1. Antibacterial activity of S-1006 and reference compounds against clinical isolates (45 strains)

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (13 strains)	S-1006	>100	>100	>100
	cefepodoxime	100 ~ >100	>100	>100
	ceftazidime	25 ~ >100	100	>100
	cephalexin	50 ~ >100	>100	>100
	methicillin	12.5 ~ >100	25	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (32 strains)	S-1006	0.78 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefepodoxime	1.56 ~ 100	3.13	3.13
	ceftazidime	1.56 ~ 25	1.56	6.25
	cephalexin	3.13 ~ 25	3.13	6.25
	methicillin	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13

Table 2. Concentration of S-1006 in human serum and skin after a single oral 150 mg dose of S-1108

No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Time (h)	Concentration		
					skin (μg/g)	serum (μg/ml)	skin/serum
1	F	68	44.0	1.1	0.37	1.54	0.24
2	M	41	66.0	1.9	0.23	0.44	0.52
3	M	87	51.5	1.9	0.07	0.71	0.10
4	M	69	53.0	2.3	0.03	0.04	0.75
5	F	32	69.8	2.6	0.06	0.60	0.10
6	F	64	45.0	3.9	0.15	0.21	0.71
7	M	65	52.0	5.3	0.04	0.07	0.57

Table 3. Clinical summary of treatment with S-1108

No.	Name Sex	Age	Diagnosis	Treatment		Isolated organism		MIC (10 ⁶ /ml) (μ g/ml)	Effect		Side effects	Labora. findings
				Dosage (mg/day)	Duration (days)	Before ----- After	After		Clinical			
1	I. S. F	27	furuncle	225	7	<i>S. aureus</i> ----- (-)		12.50	good	(-)	(-)	
2	K. S. F	27	furuncle	450	5	<i>S. aureus</i> ----- (-)		50.00	excellent	(-)	(-)	
3	H. S. F	63	furuncle	450	7	<i>S. aureus</i> ----- (-)		6.25	excellent	(-)	(-)	
4	R. S. F	18	folliculitis	225	3	<i>P. acnes</i> ----- (-)		0.05	excellent	(-)	(-)	
5	N. H. M	33	folliculitis	300	3	<i>S. aureus</i> ----- N. D.		0.78	good	(-)	unknown	
6	H. Y. F	57	furunculosis	450	7	<i>S. aureus</i> ----- (-)		12.50	good	(-)	(-)	
7	I. M. M	49	impetigo contagiosa	225	3	<i>S. aureus</i> ----- (-)		0.78	excellent	(-)	unknown	
8	S. K. F	21	impetigo contagiosa	225	5	<i>S. pyogenes</i> ----- (-)		≤ 0.025	excellent	(-)	(-)	
9	K. K. F	29	secondary infection	225	6	N. D.		N. D.	good	(-)	(-)	
10	M. S. M	69	secondary infection	225	7	<i>S. aureus</i> ----- (-)		0.78	good	(-)	(-)	
11	S. S. F	21	infective atheroma	225	6	(-)		N. D.	good	(-)	(-)	
12	H. A. F	57	erysipelas	225	8	N. D.		N. D.	good	(-)	(-)	
13	W. N. F	20	acute paronychia	225	2	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> ----- N. D.		1.56 ≤ 0.025 N. D.	drop out	abdominal pain loose stools	unknown	

N. D. : not done

全国集計¹⁾によれば、MSSA に対する S-1006 の MIC₉₀ 値は 1.56 μ g/ml で、cefotiam (CTM) と同程度、cefteram (CFTM) および CCL より明らかに強い抗菌力を示し、他のセフェム剤と同様に、MRSA に対してはほとんど抗菌力を示さない。

今回の *S. aureus* 45 株の検討でも MRSA が 13 株みられたが、それらに対する S-1006 の MIC は 100 μ g/ml 以上 (高度耐性) であった。MSSA でみれば、CCL, CPDX, CEX より強い抗菌力であった。経口セフェム剤の中では MSSA に対する抗菌力が良い部類である。

ヒトでの S-1006 の皮膚移行率は 0.10 から 0.75 と幅があるが、従来の経口セフェム剤のラットでの皮膚移行率は 0.4 以下²⁾、cefdinir のヒトでの検討でも 0.38⁴⁾ であり、同程度の移行率である。

臨床検討では脱落例を除いて、全例有効以上であり、1 日投与量 (225 mg, 300 mg, 450 mg) によ

る有効率の差はみられなかった。
S-1108 は皮膚科領域感染症に対して有用な薬剤の 1 つと考える。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎: 抗生物質の皮膚薬動力学。日皮会誌 96: 1456~1458, 1986
- 4) 山本康生, 玉木宏幸, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2): 992~995, 1989

Effects of S-1108 in infectious skin diseases

Yasuo Yamamoto, Shigeru Matsumoto, Masami Ikeda and Hajime Kodama

Department of Dermatology, Kochi Medical School

(Director: Prof. Hajime Kodama)

Okohcho, Nankoku, Kochi 783, Japan

1. MICs (10⁶/ml) of S-1006 were investigated in 45 strains of *Staphylococcus aureus* including 13 MRSA isolated from lesions of skin infections. MICs of S-1006 were 0.78 μ g/ml in 16 strains, 1.56 μ g/ml in 15 strains, 3.13 μ g/ml in 1 strain and more than 100 μ g/ml in 13 strains.

2. Maximum serum and skin levels were obtained 1.1 hrs after a single 150 mg oral dose of S-1108. The skin/serum level ratio was 0.24.

3. S-1108 was administered to 13 patients with skin infections. An excellent effect was shown in 5 cases and a good effect in 7 cases. One patient was dropped out because of abdominal pain and loose stools. No side effects were observed in the other patients. No abnormal laboratory findings were observed in any of the patients.