

外科領域におけるS-1108の基礎的・臨床的検討

佐藤 毅・岩井重富・国松正彦・古畑 久
 西川 亨・加藤高明・泉 正隆・千島由朗
 田中日出和・季 吉来・阿久津昌久・新井尚之
 張 遠春・梶真由美・伊藤裕美子・田中 隆
 日本大学医学部第三外科学教室*

富岡一幸
 小張病院外科

新経口エステル型セフェム剤 S-1108 について基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離保存の coagulase (+) *Staphylococcus* spp., coagulase (-) *Staphylococcus* spp., MRSA, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* について、S-1006 (S-1108の活性原体), cefaclor (CCL), ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), temafloxacin (TMFX) の最小発育阻止濃度を測定した。この中で特に、*K. pneumoniae* に対し優れた抗菌力を示した。

2) 胆汁中移行：外胆汁瘻設置患者 3 名に S-1108 100 mg を食後服用させ、30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間における胆汁を採取し、本剤の移行を測定した。2 例において、3 および 6 時間後に 2.28 $\mu\text{g/ml}$ 、2.03 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を得たが、1 例では 6 時間後に 0.42 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

3) 臨床使用成績：外科領域感染症 12 例のうち、肛門周囲膿瘍 5 例では有効 4 例、無効 1 例、腹壁膿瘍 2 例では有効 1 例、やや有効 1 例、感染性粉瘤 3 例では 3 例ともに有効、その他 2 例では有効 1 例、無効 1 例で全体では有効 9 例、やや有効 1 例、無効 2 例で有効率 75% であった。副作用、臨床検査値異常は 1 例も認められなかった。

key words : S-1108, 経口セフェム剤, 外科領域感染症, 胆汁移行

S-1108 は塩野義製薬株式会社で開発された新しいエステル型経口セファロsporin系抗生物質である。本剤は、内服後腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を有する S-1006 として血中・組織に分布する。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陽性菌、なかでもブドウ球菌に対する抗菌力は従来の各種経口セフェム剤に比べ優れており、またグラム陰性菌のなかでも各種の OFLX 耐性菌に対して強い抗菌力を有するとされている¹⁾。今回、我々は S-1108 の外科領域における基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料および方法

1. 抗菌力：教室保存外科病巣分離の coagulase

(+) *Staphylococcus* spp. 27 株, coagulase (-) *Staphylococcus* spp. 27 株, MRSA 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Enterobacter cloacae* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 26 株について、S-1006 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、あわせて CCL, OFLX, TFLX, TMFX のそれと比較検討した。接種菌量は 100 倍希釈菌液で行った。

2. 胆汁移行：3 例の外胆汁瘻設置患者に本剤 100 mg を服用後経時的に胆汁中濃度を測定した。S-1006 の濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とする微生物学的定量法で行った。標準曲線作成および希釈液には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。なお 3 例の

Table 2. Sensitivity distribution of isolates

Gram-negative rods	No of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
			≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	27	S-1006		1		12	11	1			1	1			
		cefaclor					1	14	1	7		2	1	1	
		ofloxacin		2	17	5	2				1				
		tosufloxacin													
		temafloxacin	8	14	3		1				1				
<i>K. pneumoniae</i>	27	S-1006		1	4	14	4	2	2						
		cefaclor					13	6	4		1	3			
		ofloxacin		5	11	7	2	2							
		tosufloxacin	13	7	4	1	2								
		temafloxacin	3	6	12	2	2	2							
<i>E. cloacae</i>	27	S-1006					1	2	3	2	3	1	5	7	3
		cefaclor											3	1	23
		ofloxacin		15	1	5	2				1			1	2
		tosufloxacin	20	1	2	1									3
		temafloxacin		11	8	3	1		1						
<i>P. aeruginosa</i>	26	S-1006											1	5	20
		cefaclor													26
		ofloxacin						10	8	4					4
		tosufloxacin													
		temafloxacin					7	11	4						

Table 3. Clinical efficacy of S-1108

Diagnosis	Clinical response				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Periproctal abscess		4		1	4 / 5
Subcutaneous abscess		1	1		1 / 2
Infectious atheroma		3			3 / 3
Folliculitis		1			1 / 1
Pilonidal sinus infection				1	0 / 1
Total	0	9	1	2	9 / 12 (75.0)

1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株, *Proteus vulgaris* 1株, *Citrobacter freundii* 1株, *Bacteroides fragilis* 1株の計21株を臨床分離した。先に述べた効果判定基準に従って臨床効果をみると、有効9例、やや有効1例、無効2例で有効率75.0% (9/12)であった。本剤の投与に関係あると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった (Table 4)。

III. 考 察

新経口セファロsporin系抗生物質であるS-1108

の有効性と安全性を検討した。抗菌力に関しては、coagulase (+) *Staphylococcus* spp. および coagulase (-) *Staphylococcus* spp. に対しては幅広いMICを有し、CCLとはほぼ同様な抗菌力を示した。MRSAでもほぼ同様であった。グラム陰性4菌種では特に *K. pneumoniae* に対しては明らかに良好な抗菌力を示している。

次に *in vivo* における本剤の胆汁中移行を3例について検討した。胆石症術後の2症例では、本剤100mgの投与で3および6時間後に2.28 $\mu\text{g/ml}$ 、2.03 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、臨床効果が十分に期待で

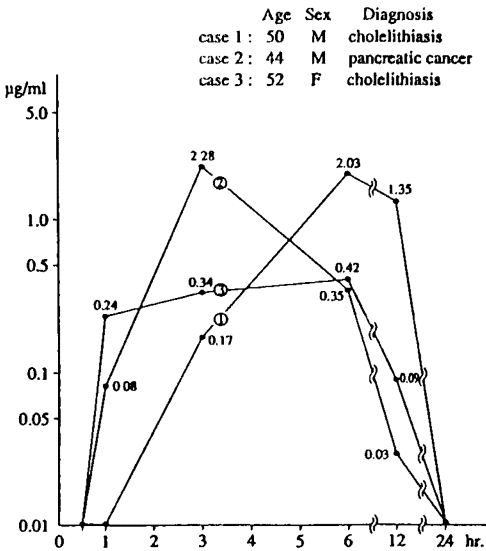


Fig. 1. S-1006 concentration in bile after administration of S-1108 (100mg)

きるものと考えられた。臨床的検討では12例中有効9例、やや有効1例、無効2例で有効率は75.0%であった。細菌学的効果については、12例中菌の検索が実施出来なかった1例を除き、11例すべてに菌の出現がみられ、8例に菌の消失(1例菌交代)を認め、消失率は72.7%であったが、不明2症例を加えると消失率は更に高くなり、より正確な報告が出来るものとする。副作用に関しては、本剤の投与に關係あると考えられる症状の出現および臨床検査値異常は認められなかった。しかし、S-1108が抗菌活性体のS-1006となって吸収される際、S-1108の側鎖のピバリン酸の代謝過程において、生体内でカルニチンと抱合して排泄されるが、通常の投与方法においては、現在カルニチン不足の報告はされていない^{2), 3)}が、今後更に検討を要するものと思われる^{4)~6)}。以上の結果よりS-1108は外科領域において将来有用性の高い薬剤になるものと考えられる。

Table 4. Clinical efficacy of S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Dose (mg × times × days)	Adjuvant therapy	Efficacy		Side effects
							Bacteriological	Clinical	
1	36	M	Periproctal abscess	CNS	100 × 3 × 7	Incision	Eradicated	Good	(-)
2	46	M	Periproctal abscess	<i>P. vulagaris</i>	100 × 3 × 4	Incision	Eradicated	Good	(-)
3	53	M	Periproctal abscess	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	75 × 3 × 5	(-)	eradicated	Good	(-)
4	35	M	Periproctal abscess	<i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. anaero. GPC	100 × 3 × 7	Puncture	Unknown	Poor	(-)
5	32	F	Subcutaneous abscess	N. T.	75 × 3 × 7	(-)	Unknown	Good	(-)
6	74	F	Subcutaneous abscess	<i>P. aeruginosa</i> GPC	75 × 3 × 5	Incision	Persisted	Fair	(-)
7	70	M	Infectious atheroma	CNS anaero. GPC	75 × 3 × 5	Incision	Unknown	Good	(-)
8	50	M	Infectious atheroma	anaero. GPC anaero. GPR <i>Corynebacterium</i> sp.	100 × 3 × 7	Incision	Eradicated	Good	(-)
9	23	F	Folliculitis	GPC	100 × 3 × 5	Incision	Eradicated	Good	(-)
10	41	M	Pilonidal sinus infection	CNS	100 × 3 × 7	Incision	Replace	Poor	(-)
11	35	M	Periproctal abscess	<i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	100 × 3 × 5	Incision	Eradicated	Good	(-)
12	50	M	Infections atheroma	GPC anaero. GPC	100 × 3 × 5	Incision	Eradicated	Good	(-)

GPC : gram-positive cocci
GPR : gram-positive rods
CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

N. T. : not tested

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) Nakajima M, Uematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S and Yamamoto S : Phase I clinical studies of S-1108 : Safety and pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 : 762~768, 1992
- 3) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M and Yamamoto S : Metabolism of S-1108, a oral cephem antibiotic and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 : 757~761, 1992
- 4) Editorials : Carnitine deficiency. *The Lancet* 335 : 631~633, 1990
- 5) Melegh B, Kerner J, Jaszal V and Bieber LL : Differential excretion of xenobic acyl-ester of carnitine due to administration of pivampicillin and valproate. *Biochem, Med and Metabolic Biol.* 43 : 30~38, 1990
- 6) Melegh B : Carnitine supplement in pivampicillin and pivmecillinam treatment. *The Lancet* : 334 : 1096, 1989
- 7) Holme E, Groter J, Jacobson C, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B and Jodal U : Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet II* : 469~473, 1989
- 8) Melegh B, Kerner J, Jaszal V and Bieber LL : Pivampicillin-promoted excretion of pivaloylcarnitine in humans. *Biochem, Pharm.* 36 : 3405~3409, 1987
- 9) Goa K. L. and Brogden R. N : L-Carnitine, a preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs.* 34 : 1~24, 1987

Fundamental and clinical studies on S-1108 in the surgical field

Takeshi Sato, Shigetomi Iwai, Masahiko Kunitatsu, Hisashi Furuhashi,
Touji Nishikawa, Koumei Kato, Masataka Izumi, Yoshiaki Chishima,
Hidekazu Tanaka, Yoshiyuki Ri, Masaaki Akutsu, Naoyuki Arai,
Enshun Cho, Mayumi Tabu, Yumiko Ito and Takashi Tanaka
Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
30-1 Kami-machi Oyaguchi Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Kazuyuki Tomioka
Department of Surgery, Kobari Hospital

Fundamental and clinical studies on S-1108 (pivaloyloxymethyl ester of S-1006) have been carried out in the surgical field, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of S-1006, cefaclor, ofloxacin, tosufloxacin and temafloxacin against coagulase(+) *Staphylococcus* spp., coagulase (-) *Staphylococcus* spp., MRSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical specimens was examined. S-1108 showed superior activity against *K. pneumoniae*.

2) Bile levels

Bile levels of S-1006 were assayed after oral administration of 100 mg S-1108 to three patients. Bile levels showed higher levels for S-1006 (2.28 μ g/ml).

3) Clinical studies

S-1108 was administered to 12 patients, i. e., 5 with periproctal abscess, 2 with subcutaneous abscess, 3 with infected atheroma, 1 with folliculitis, and 1 with pilonidal sinus infection. The clinical results were evaluated as good in 9, fair in 1 and poor in 2 cases. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.