

S-1108 外科領域における基礎的・臨床的検討

安田秀喜・高田忠敬
帝京大学医学部第一外科*

新経口セフェム系抗生物質 S-1108 の外科領域、特に胆道感染症 8 例（胆管炎 7 例、肝膿瘍 1 例）と手術創感染症 2 例、合計 10 例を対象として、本剤の組織移行および臨床的検討を行った。本剤 200 mg 経口投与 2 時間後の胆汁中濃度は平均で $0.35 \mu\text{g/ml}$ 、肝膿瘍の膿汁中濃度は $0.01 \mu\text{g/ml}$ であった。また本剤 100 mg 経口投与 2 時間後の手術創部組織内濃度は平均で $0.19 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤を 1 週間内服後の臨床的效果判定では、10 例すべてが著効であった。細菌学的にも起炎菌が判明した 7 例では、菌消失 5 例、菌減少 2 例であった。なお、本剤投与後における副作用および臨床検査値の異常変動を認めなかった。S-1108 の外科領域における有用性と安全性を認めた。

key words : S-1108 胆道感染症, S-1108 外科組織移行

S-1108 は新規に開発された経口用のエステル型のセフェム系抗生物質である。本剤の活性体である S-1006 はグラム陽性および陰性に抗菌スペクトラムを有しており、特に *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pneumoniae* に対する MIC_{50} は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下である。また、ほとんどのグラム陰性菌には MIC_{50} が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であるとされている^{1, 2)}。

一方、外科領域、特に肝・胆道系の各種感染症の分離菌は依然として好気・嫌気のグラム陰性および陽性菌が多い³⁾。この肝・胆道系の領域—特に、胆道感染における本剤の有効性および安全性について、自験例を中心に基礎的検討（組織内濃度）および臨床的検討を行った。

I. 対 象

平成 2 年 4 月から平成 3 年 3 月までに帝京大学医学部第一外科に入院した肝臓胆道疾患の感染症症例 10 例を対象とした。10 例の内訳は、胆管炎 7 例（基礎疾患として胆石症 3 例、胆管癌 3 例、胆嚢癌 1 例）、肝膿瘍 1 例（基礎疾患として肝癌）、手術創感染 2 例（基礎疾患として胆石症 1 例、胆管癌 1 例）であった。年齢は 21 歳から 75 歳で、平均 58 歳であった。男女比は 8 : 2 であった。

II. 方 法

胆管炎および肝膿瘍症例に対しては、本剤を 1 回

200 mg、1 日 3 回経口投与とし、投与期間を 1 週間として、基礎的検討（組織内濃度）および臨床的検討を行った。また、手術創感染症例に対しては、本剤を 1 回 100 mg、1 日 3 回経口投与とし、投与期間を 1 週間として、基礎的検討（組織内濃度）および臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討（組織内濃度測定）

胆管炎症例では、本剤を初回 200 mg 経口投与 2 時間後に、胆管外瘻（T チューブドレナージ 2 例、PTCD 1 例、PD 術後胆管外瘻ドレナージ 1 例）から胆汁を採取し胆汁中の S-1006 濃度測定を施行した。

肝膿瘍症例では、本剤を初回 200 mg 経口投与 2 時間後に、肝膿瘍ドレナージチューブより膿汁を採取し膿汁内の S-1006 濃度測定を施行した。

手術創感染症例（胆道再建 1 例、PD 1 例）では、本剤初回 100 mg 経口投与 2 時間後に創部組織（皮下組織）を採取し組織内の S-1006 濃度を測定した。なお、検体の測定は phosphate buffer にて希釈しての bioassay 法にて検定菌は *E. coli* 7437 を用いる trypto-soy agar の培地を使用した。

2. 臨床的検討

本剤経口投与 1 週間後に臨床的效果、および細菌学的効果を判定した。臨床的效果判定は、主に自覚症状、他覚症状の消長をもって判定した。すなわち、3 日以内に自覚症状と他覚症状が消失した症例を著効、7 日以内に改善を認めた場合を有効、7 日以降でも症状の改善を認めなかった場合を無効とした。なお、胆

*〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1

菌学的効果判定は、起炎菌の消長をもって判定した。

III. 成績

1. 基礎的検討（組織内濃度）

初回 200 mg 投与 2 時間後における胆汁中濃度を測定しえた 4 例の成績は、それぞれ 0.53 μ g/ml, 0.48 μ g/ml, 0.06 μ g/ml, 0.01 μ g/ml 以下（測定不能）であり、測定可能であった 3 例の平均は 0.35 \pm 0.25 μ g/ml であった（Table 1）。さらに、経口投与開始 24 時間後に胆汁中濃度を測定しえた 1 例では、1.93 μ g/ml と高い移行濃度であった。

初回 200 mg 投与 2 時間後における肝膿瘍胆汁中の濃度は、0.01 μ g/ml であった。

初回 100 mg 投与 2 時間後の皮下組織組織移行は、0.25 μ g/ml, 0.12 μ g/ml であり、平均 0.19 μ g/ml であった。

2. 臨床的検討

胆管炎 7 例、肝膿瘍 1 例、手術創感染 2 例、合計 10 例における臨床効果は、いずれも著効であり、本剤投与後の副作用や臨床検査値の異常変動は全く認められなかった（Table 2）。

細菌学的検討にて、起炎菌を同定しえた症例は、胆管炎 4 例、肝膿瘍 1 例、手術創感染症例 2 例、合計 7 例であった。胆管炎症例 4 例中、本剤の投与により菌消失が 3 例、菌減少が 1 例であった。起炎菌を同定しえた肝膿瘍症例の 1 例では菌減少を認めた。また、手術創感染症例の 2 例では、いずれも菌消失であった。なお、今回、同定された細菌は、*Enterococcus faecium* 2 例、*Enterococcus faecalis* 1 例、*Strepto-*

coccus mitis 1 例、*Escherichia coli* 1 例、*Enterobacter aerogenes* 1 例、*Citrobacter freundii* 1 例、などであった。

IV. 考察

経口抗生剤の適応となる疾患としては、外来患者における表在性感染症が中心であった。しかしながら、最近になってグラム陽性菌のみならず、グラム陰性桿菌、嫌気性菌にも有効な経口抗生剤が開発されたことから、虫垂炎や胆道感染症などの腹部感染症にも用いられるようになってきた³⁾。

今回、われわれは新たに開発されたエステル型の経口用セフェム系抗生物質 S-1108 を外科領域感染症、主として胆道感染症を中心に組織移行濃度および臨床的検討を行った。

本剤は同じくエステル型である ceftoram pivoxil (CFTM-PI)⁴⁾、あるいは cefuroxime axetil (CXM-AX)⁵⁾ などと比較して、組織移行に関しては差異を認めないが、抗菌力の点ではグラム陽性球菌に対して本剤がより有用である⁶⁾。われわれの組織移行に関する基礎的検討では、本剤 200 mg 経口投与 2 時間後の胆汁中の平均濃度は 0.35 μ g/ml であり、本剤 100 mg 経口投与 2 時間後の手術創組織の平均濃度は 0.19 μ g/ml であった。また、臨床効果はいずれも著効を示し基礎的検討の成績を反映していた。本来、外科的感染症、特に胆道感染症においては、各種抗生物質の有用性を考慮して注射剤が適応とされたが、今回の検討症例のごとく術後で経口摂取が可能な場合には、注射剤の他に経口剤も十分に治療対象となりえることが

Table 1. Pharmacokinetic studies of S-1108, 200mg

No.	Diagnosis	Tissue	Concentration of S-1108 at different times after administration (μ g/ml, μ g/g)		
			2	24	(hours)
1	Cholangitis	bile juice	0.53		
2	Cholangitis	bile juice	0.48	1.93	
3	Cholangitis	bile juice	0.06		
4	Cholangitis	bile juice	<0.01		
5	Liver abscess	pus	0.01		
6	Wound infection	skin	0.25*		
7	Wound infection	skin	0.12*		

* : S-1108 100mg dose

Table 2. Clinical effects of S-1108 treatment

Case No.	Sex	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	S-1108 treatment		Side effects	Clinical effect	Bacteriological effect
				daily dose(mg)	duration(days)			
1	M	67	cholangitis (choledocholithiasis)	600/3	7	(-)	excellent	eradicated
2	M	75	cholangitis (cholelithiasis)	600/3	7	(-)	excellent	eradicated
3	F	49	cholangitis (cholelithiasis)	600/3	7	(-)	excellent	decreased
4	M	73	cholangitis (bile duct cancer)	600/3	7	(-)	excellent	eradicated
5	M	68	cholangitis (bile duct cancer)	600/3	7	(-)	excellent	unknown
6	M	75	cholangitis (bile duct cancer)	600/3	7	(-)	excellent	unknown
7	M	73	cholangitis (gallbladder cancer)	600/3	7	(-)	excellent	unknown
8	F	43	Liver abscess (pancreatic cancer)	600/3	7	(-)	excellent	decreased
9	M	29	wound infection (choledocholithiasis)	300/3	7	(-)	excellent	eradicated
10	M	21	wound infection (bile duct cancer)	300/3	7	(-)	excellent	eradicated

判明した。経口剤としては、吸収の面および抗菌力の面からニューキノロン剤が用いられているが³⁾、昨今の耐性菌の出現および光線過敏症などの副作用を考慮した場合には、本剤のように抗菌力が優れているセフェム剤も十分に使用可能であると思われた。しかも、今回われわれが検討してきた1回100mgから200mgで1日3回投与する方法が、効果的かつ安全な使用方法であると思われた。

今後、さらに追加検討され、臨床的に好成績を期待するところである。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, A new oral cephem; Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17

~20, 1989

- 2) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of S-1108, a new oral cephem antibiotic. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 3) 由良二郎: 外科感染症に対する経口抗菌薬. Pharma Medica 10: 96~102, 1992
- 4) 五島瑳智子, 島田 馨: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム "T-2588", 東京, 1985
- 5) 西村忠史, 松本文夫: 第33回日本化学療法学会西日本総会, 新薬シンポジウム 1 "Cefuroxime axetil (SN407)", 大阪, 1985
- 6) 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

Pharmacokinetics and clinical studies of S-1108 in the field of surgery

Hideki Yasuda and Tadahiro Takada

First Department of Surgery, Teikyo University, School of Medicine

2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We performed kinetic and clinical studies in the field of surgery on the newly developed oral antibiotic S-1108 to assess penetration into bile juice and the pus of liver abscesses.

S-1108 was administered orally to 10 patients, 7 with cholangitis, 1 with liver abscess and 2 with postoperative wound infection in a single dose of 100~200 mg. The average concentration in bile juice and pus 2 hours after the 200 mg dose was $0.35 \mu\text{g/g}$ and $0.01 \mu\text{g/ml}$, respectively, and the tissue concentration in wound infection 2 hours after a 100 mg dose was $0.19 \mu\text{g/g}$.

Clinical efficacy was excellent (8 cases) after 1 week of treatment, and the bacterial eradication cases were 5 against 7 organisms isolated.

No side effects or abnormal changes in laboratory findings were observed after treatment.