

外科領域の S-1108 基礎的・臨床的検討

櫻井 修・高橋愛樹
昭和大学藤が丘病院外科*

S-1108 の外科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得たので報告する。

基礎的検討では乳癌の手術施行例に本剤を投与した際の皮膚、皮下脂肪および同時に採取した血清への移行を測定した。本剤の投与量は 150 mg および 200 mg の単回投与であり、それぞれ 8 例、6 例の合計 14 例で検討した。検体の採取は投与後 2 時間になるように本剤を投与しての実施であったがいずれの投与量においても今回の検討では高い移行率の確認は出来なかった。

臨床的検討では外科感染症の内、皮膚軟部組織感染症を中心とした肛門周囲膿瘍、殿部膿瘍および乳輪下膿瘍等の合計 14 例でその有用性を検討した。本剤は 1 回 75 mg から 150 mg の 1 日 3 回投与で 1 例の判定不能例を除き残り 13 例での有効性は著効 6 例、有効 7 例であった。なお、本剤投与前後における副作用と思われる症状は 1 例も見られなかった。

key words : S-1108, 外科臨床 (S-1108), SSTI

塩野義製薬(株)研究所で新規開発された経口用セフェム系抗生物質 S-1108 は好気・嫌気のグラム陽性および陰性菌に抗菌スペクトルを有する広範囲の薬剤である^{1,2)}。また本剤は経口吸収を良くする為に 4 位側鎖をエステル化されている pro-drug でもある。外科領域の皮膚軟部組織感染症における分離菌の頻度は周知の如く依然としてグラム陽性球菌が 40%³⁾ 前後であり、本領域への有用性が考えられたので、今回、皮膚組織への移行と主として皮膚軟部組織感染症に対する有効性および安全性を検討したので報告する。

1. 方 法

1. 基礎的検討

乳癌手術施行例でしかも患者の同意の得られた 14 例に対し本剤を投与し (150, 200 mg) 各組織への移行がピークに達したであろうと思われる 2 時間後に組織を採取しその移行率を検討した。150 mg 投与群は 8 例、200 mg 投与群は 6 例であった。年齢は 40 歳から 61 歳であり、平均年齢は 52 歳であった。組織は皮膚、皮下脂肪に分離してその約 1~2 g を生食にて洗浄し、ガーゼにて軽く拭き取って濃度測定まで冷所 (-80°C 以下) にて保管した。また同時に血液も採取し血清に分離後同じく凍結保存した。検体の測定は組織重量の 2 倍量の phosphate buffer を加えて ULTRA-TURRAX を用いてホモゲナイズした後

4500 rpm で 10 分間遠心分離した上清を用いる Bioassay 法で実施した。また血清はヒト血清 (Flow Lab) で希釈して同じく Bioassay 法で測定した。なお検定菌は *E. coli* 7437 を用い、培地は trypto-soy agar を使用した。

2. 臨床的検討

平成 2 年 9 月より平成 3 年 4 月までに昭和大学藤が丘病院の外来に来院した 14 例に対して本剤を症状および疾患に応じて 1 回 75 mg から 150 mg, 1 日 3 回投与にて有用性を検討した。いずれも食後投与とし、投与期間は 4~14 日間であった。男性 8 例、女性 6 例であり、主たる疾患は皮膚軟部組織感染症 (SSTI) の内、肛門周囲膿瘍、殿部膿瘍および乳輪下膿瘍が中心であった。

効果判定基準は主として自・他覚症状の消長をもって判断した。すなわち 3 日以内にその自・他覚症状が消失した症例は著効とし、7 日までかかったものは有効とした。また 10 日以上投与しても症状の改善が認められなかったものを無効と判定した。なお切開等の外科的処置が施行された症例は 1 ランクその有効性の評価を下げて判定した。

細菌学的には本剤投与前に切開等を加えて検出された膿より分離された菌を起炎菌として考え、本剤投与後、膿がなくなった場合すなわち検体の採取が出来なかった場合は消失と判断し、膿があっても菌検査が出

*〒227 神奈川県横浜市緑区藤が丘 1-30

来なかったものあるいはコンタミネーション等と考えられる菌が確認された場合は不明と判断した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

S-1108 150 mg および 200 mg 投与における S-1006 の皮膚軟部組織濃度測定結果を Table 1 に示した。本剤投与後 2 時間になるように検体を採取したが表の如く皮膚および皮下脂肪にはいずれの症例においても $0.03 \mu\text{g/g}$ 以下の移行であった。ただし 8 例中 1 例において $0.03 \mu\text{g/g}$ の皮膚濃度移行が確認された。なおその時の血清中濃度は $0.06 \mu\text{g/ml}$ の成績であった。またその他の血清中濃度は最高 $0.07 \mu\text{g/ml}$ の移行であった。一方 200mg 投与での成績は検討した 6 例中 1 例に皮膚 $0.1 \mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪に $0.03 \mu\text{g/g}$ の移行が血清中は $0.05 \mu\text{g/ml}$ の濃度が確認された。

2. 臨床的検討

SSTI の内、肛門周囲膿瘍 5 例、殿部膿瘍 2 例、乳輪下膿瘍 3 例、化膿性粉瘤、化膿性リンパ節炎、臍炎および縫合糸膿瘍が各々 1 例の合計 14 例で検討した。臍炎の症例は本剤投与するも以後来院がなかったため効果判定は不明としたがその他の 13 症例では投与期間も 4~14 日で著効 6 例、有効 7 例であり、総て有

効以上の成績であった (Table 2)。細菌学的には投与前に検出された *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, CNS, γ -haemolytic *Streptococcus* spp. などのグラム陽性菌の MIC は $0.10 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* などのグラム陰性菌の MIC は $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ また *Propionibacterium* spp., *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌の MIC は $0.10 \mu\text{g/ml}$ を示しており、いずれも本剤の投与により消失していた。

本剤投与前後における副作用および臨床検査値の異常変動は追跡調査の出来なかった 1 例を除く 13 例においては 1 例の副作用および検査値の異常も認められなかった。

III. 考 察

以上、我々は今回エステル型の経口用セフェム剤の有用性を外科領域感染症、主として SSTI を中心に検討した。従来当領域で報告されている同系統の薬剤である ceftoram pivoxil (CFTM-PI)⁴⁾、cefuroxime axetil (CXM-AX)⁵⁾ 等と比較してもその組織移行および臨床成績においても特にその差は認められなかった。

今回、我々の基礎的検討では乳癌の手術時に本剤を投与し、体内において最も血中濃度が高くなるである

Table 1. Tissue concentrations of S-1006 (after 2 hours)

(Dose : 150mg)

-Bioassay-($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)

no.	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean
Name	H.T.	S.A.	K.H.	Y.S.	M.T.	Y.T.	A.I.	K.B.	
Age	52	40	43	47	48	52	56	54	
Skin	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Subcutaneous adipose tissue	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
Serum	0.02	0.02	0.31	0.03	0.03	0.06	0.02	0.03	0.03

(Dose : 200mg)

no.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	K.S.	T.S.	H.M.	K.T.	M.U.	S.N.	
Age	57	53	55	59	61	45	
Skin	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.10	0.10
Subcutaneous Adipose tissue	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0.03
Serum	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.14	0.05

Table 2. Clinical effects of S-1108

Case no.	Name Sex, Age	Diagnosis	Organism	Before After	MIC 10 ⁶ (CFU/ml)	Treatment			Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effect
						Daily dose (mg x/day)	Duration (days)	Total dose(g)			
1	Y.M. M, 40	periproctal abscess	<i>γ</i> -haemolytic strept. (#) (-)	—	0.10	150 x 3	4	1.80	Excellent	Eradicated	(-)
2	T.H. M, 25	periproctal abscess	<i>E. faecalis</i> (#) (-)	—	>100	150 x 3	7	2.25	Excellent	Unknown	(-)
3	R.T. M, 40	periproctal abscess	<i>E. coli</i> (#), <i>B. fragilis</i> (#) (-)	—	—	100 x 3	9	2.70	Excellent	Eradicated	(-)
4	E.N. M, 21	periproctal abscess	<i>E. coli</i> (#), <i>Corynebacterium</i> (#) (-)	—	1.56, 0.39	75 x 3	4	0.90	Good	Eradicated	(-)
5	M.K. M, 39	periproctal abscess	<i>E. coli</i> (#) (-)	—	0.78	75 x 3	14	3.15	Good	Eradicated	(-)
6	S.U. M, 22	pygal abscess	<i>P. vulgaris</i> (#) (-)	—	0.39	75 x 3	11	2.475	Good	Eradicated	(-)
7	T.H. M, 24	pygal abscess	<i>S. epidermidis</i> (#), CNS (#) (-)	—	0.39, 0.78	75 x 3	4	0.90	Excellent	Eradicated	(-)
8	H.T. F, 31	areola mammae abscess	<i>Propionibacterium acnes</i> (+) (-)	—	0.10	150 x 3	8	3.60	Good	Eradicated	(-)
9	K.K. F, 33	areola mammae abscess	(-) N.D.	—	—	150 x 3	14	6.30	Excellent	Unknown	(-)
10	R.N. F, 40	papilla mammae abscess	<i>S. epidermidis</i> (+) (-)	—	3.13	75 x 3	7	1.575	Excellent	Eradicated	(-)
11	H.M. F, 45	infections atheroma	CNS(+) (-)	—	0.20	150 x 3	10	4.50	Good	Eradicated	(-)
12	F.S. F, 33	purulent lymphadenitis (jaw)	N.D. N.D.	—	—	150 x 3	7	3.15	Good	Unknown	(-)
13	T.K. F, 46	omphalitis	<i>Corynebacterium</i> spp.(+) N.D.	—	0.05	150 x 3	(5)	(2.25)	Unknown	Unknown	—
14	T.H. M, 67	abscess (postoperative acute appendicitis)	<i>S. aureus</i> (+) (-)	—	1.56	100 x 3	8	2.40	Good	Eradicated	(-)

N.D. : not done. CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

うと思われる投与後2時間を目安に検体を採取したが150 mg および200 mg 投与いずれにおいても組織および血中濃度の移行率が低かった。その理由としては投与方法の問題と麻酔下という状況での消化管からの吸収障害等が考えられた。また、以上の検討結果と柴等⁹⁾の報告(皮膚への本剤の移行は150 mg 投与にて0.2~0.4 μg/g)との差は同じく患者条件およびその投与方法の相違と考えられ、今後の検討課題として行きたい。

臨床面では肛門周囲膿瘍などを中心に合計14例に本剤を投与し、その内13例が評価可能であったがいずれも有効以上の成績を示し、また分離された起炎菌と思われる各種グラム陽性、陰性菌も本剤投与後にはすべて消失している事実と品川⁹⁾等の報告と併せ考えると本剤の有用性が示唆された。

しかし基礎および臨床の今回の検討では基礎での麻酔下という特殊な条件の組織移行成績と外来中心の臨床成績とは当然の事かもしれないが一致性は確認出来なかった。いずれにしても外来を中心にした外科領域のSSTIには1回75 mg から150 mg 投与の1日3回投与で有用な薬剤の1つになるものと考えられた。

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: 経口抗菌薬の特徴とその使い分け・各論第6回, 外科感染症に対する経口抗菌薬. Pharma Medica, 10 (4), 96~102, 1992
- 4) 島田 馨, 五島瑛智子: 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) 松本文夫, 西村忠史: 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, Cefoxime axetil (SN 407), 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

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

Osamu Sakurai and Yoshiki Takahashi

Department of Surgery, Showa University, Fujigaoka Hospital

Showa University, School of Medicine

1-30, Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama, 227, Japan

Basic and clinical studies were performed and the following results were obtained.

In the basic studies, the concentrations of S-1108 in skin, subcutaneous adipose tissue and serum were measured in patients (n=14) who underwent mastectomy for breast cancer. S-1108 was administered in doses of 150 mg (n=8) and 200 mg (n=6) 2 hours before mastectomy. But unfortunately we were unable to demonstrate clear penetration into those tissues.

S-1108 was administered to 14 surgical patients mainly with S.S.T.I. disease. The daily dose was 75 mg or 150 mg three times a day. The clinical effect was excellent in 6 and good in 7, and 1 patient was unevaluable.

No adverse reactions were observed in any of the patients after treatment.