外科領域におけるS-1108の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川　周・真下啓二・鈴井勝也・石原　博
名古屋市立大学第1外科学教室*

新規に開発された経口セフェム剤であるS-1108について外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない，以下の結果が得られた。

（1）抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC_{50}/MIC_{90}（μg/ml）はそれぞれ＞100/＞100，0.39/0.78，3.13/12.5，100/＞100であった。

（2）胆汁中移行：3例において200 mgを経口投与した際の胆汁中濃度は，胆石症術後の1例では最高2.90μg/mlと，血漿中最高濃度の2倍以上に達した。また，悪性疾患による閉塞性黄疸に対しPTCDを施行した2例の最高胆汁中濃度はそれぞれ1.54μg/mlと1.00μg/mlであった。

（3）臨床使用成績：外科的感染症8例に使用し，その臨床効果は著効3例，有効3例，やや有効2例であった。細菌学的には5例中消失2例，菌交代1例，部分消失1例，不変1例であった。副作用として1例に軽度の紅斑が見られたが2日後には軽快し，臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

key words：S-1108，セフェム系抗生物質，抗菌力，胆汁中移行，外科的感染症

S-1108は塩野義製薬株式会社研究所で開発された新規のエステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤は抗菌活性を有するS-1006の4位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収性を高めたプロドラッグであり，経口投与時には腸管壁のエステラーゼにより加水分解され，活性なS-1006として循環血中に移行する。活性体であるS-1006はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し，とくにブドウ球菌に対しては従来の経口セフェム剤に比し優れた抗菌力を示すとされている。また，各種 β-lactamase に対しても比較的安定である。本剤は各種毒性試験，一般薬理試験，臨床第一相試験によりすでに安全性が確認されている。[1]

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない，その有効性，安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

1988年から1989年にかけて名古屋市立大学第1外科病棟にて得られた病巣分離保存株のうち，*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* の各20株について最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。また，cefaclor（CCL）[2]，cefteram（CFTM）[3]，methicillin（DMPPC）[4]におけるMICも同時に測定し，比較検討した。測定方法はMuller-Hinton brothを用いたbroth microdilution methodであり，最終接種菌量は10^5個/mlである。

2. 胆汁中移行

悪性腫瘍による閉塞性黄疸に対しPTCDを施行した2例と，胆石症にて総胆管Tチューブドレナージを施行した1例を対象として，本剤200mgを食後30分に経口投与し，経時的胆汁中移行を検討した。検体の採取は，血漿は薬剤投与前と投与後1，2，3，4，6，8時間とした。また，胆汁は薬剤投与前と投与後2，4，6，8，12時間で採取した。各検体の濃度は *E. coli* 7437株を検定菌とする平板ディスク法にて測定した。

3. 臨床的検討

1990年11月より1992年1月までに，名古屋市立大学第1外科で治験参加の同意を得られた外科感染症8例に本剤を使用し，その臨床および細菌学的

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

効果と安全性を検討した。なお，試験に先立ち患者にβ-ラクタム剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例は男性5例，女性3例で，年齢は20歳から80歳まで，平均54.6歳であった。投与方法は1回100 mg 1日3回投与が7例，1回200 mg 1日3回投与が1例であり，いずれも食後の内服とした。投与期間は5日から10日まで，総投与量は1500 mgから3600 mgまで，平均2175 mgであった。疾患別にみた症例の内訳は感染性粉瘤3例，急性胆管炎，瘭疽，乳腺炎，皮下膿瘍，肛門周囲膿瘍がそれぞれ1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行なった。すなわち，外科的処置の有無に関わらず，著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または著明改善したもの，有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または著明改善したもの，やや有効とは有効には及ばないものの所見になんらかの改善がみられたものとし，無効とは7日間以上の投与にても症状の改善しないもの，あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ，起炎菌を推定し，その消長により消失，部分消失，不変，菌交代の4段階で判定した。なお，排膿が消失し，菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結　　果

1. 抗菌力（Table 1）

S-1108の活性体であるS-1006の抗菌力は，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）16株を含む *S. aureus* 20株に対して，50%発育阻止濃度（MIC_{50}），90%発育阻止濃度（MIC_{90}）ともに100 μg/ml以上であった。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）の4株に限ると，本剤のMICは1.56 μg/mlが2株と，3.13 μg/mlが2株であり，対照のCCL，CFTM，DMPPCに比較しやや良好であった。

E. coli 20株に対するS-1006の抗菌力は，MIC_{50}が0.39 μg/ml，MIC_{90}が0.78 μg/mlであり，これらの結果はCCLより3ないし5倍，CFTMよりも約2倍優れていた。

K. pneumoniae の20株では，S-1006の抗菌力はMIC_{50}が3.13 μg/ml，MIC_{90}が12.5 μg/mlで，そのピークが0.39 μg/mlと6.25 μg/mlの2つに分散し，MICカーブは2相性を呈している。CFTMは本剤とほぼ同等の抗菌力を示し，CCLでは100 μg/ml以上の高度耐性株が5株認められた。

P. aeruginosa の20株に対しては，対照薬を含めた3薬剤すべてが臨床的に有効な抗菌力を持たないが，CFTMとCCLでは全株が100 μg/ml以上を示したのに対し，S-1006では50 μg/ml以下の感受性を示す株が7株認められた。

2. 胆汁中移行

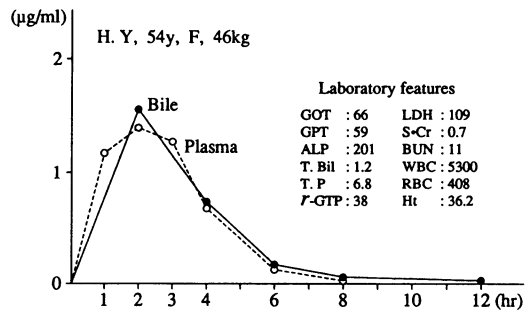
症例1（Fig. 1）：54歳，女性，胃癌再発による閉塞性黄疸に対しPTCDを施行した症例で，ウルソデ

Table 1 Antibacterial activity of S-1006 and other antibiotics against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)													(10⁵cells/ml) MIC2000	
		≦0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	90%
S. aureus (20)	S-1006						2	2		1				15	>100	>100
	cefaclor							2			2	1		15	>100	>100
	cefteram							2	1		1			16	>100	>100
	methicillin							3	1			1	1	14	>100	>100
E. coli (20)	S-1006			2	8	8		1					1		0.39	0.78
	cefaclor						3	5	2	5	1		1	3	6.25	>100
	cefteram			3	5	1	3	6		1				1	1.56	3.13
K. pneumoniae (20)	S-1006				6	1	1	3	6	1	1	1			3.13	12.5
	cefaclor						10		2	2	1		2	3	1.56	>100
	cefteram			1	1		3	9	1	5					3.13	12.5
P. aeruginosa (20)	S-1006									1	3	3	4	9	100	>100
	cefaclor													20	>100	>100
	cefteram												1	19	>100	>100

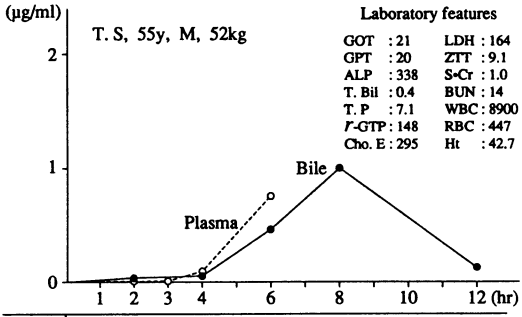
スオキシコール酸 300 mg/日を内服中である。血漿中濃度は 2 時間後に 1.40 μg/ml のピークに達し，以後漸減して 8 時間後には 0.04 μg/ml を示した。胆汁中濃度は血漿中濃度とほぼ同様に推移し，2 時間後に 1.54 μg/ml のピークを示した後漸減して 8 時間後に 0.06 μg/ml の濃度であった。

症例 2（Fig. 2）：55 歳，男性，総胆管癌による閉塞性黄疸に対し PTCD を施行した症例で，ウルソデスオキシコール酸 300 mg/日を内服中であり，左肝内結石を伴っている。本例における血漿中濃度は 3 時間後まで測定限界以下と上昇が遅れ，4 時間後に 0.05 μg/ml，6 時間後に 0.74 μg/ml に達した。胆汁中においても同様に上昇は遅く，そのピークは 8 時間後で 1.00 μg/ml を示し，12 時間後には 0.12 μg/ml まで低下した。



Plasma	1.19	1.40	1.26	0.70	0.14	0.04	
Bile		1.54		0.74	0.16	0.06	0.01

Fig. 1　Plasma and bile levels of S-1108 (200 mg)



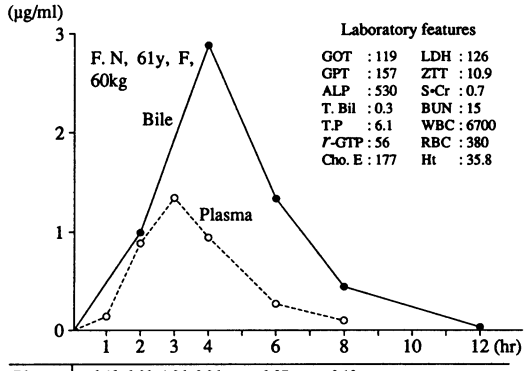
Plasma	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.74		
Bile		0.01		0.02	0.42	1.00	0.12

Fig. 2　Plasma and bile levels of S-1108 (200 mg)

症例 3（Fig. 3）：61 歳，女性，胆石症術後，T チューブ留置症例で，GOT，GPT，ALP の上昇を伴っており，胆汁酸製剤は投与されていない。血漿中では 3 時間後に 1.36 μg/ml のピーク値が得られ，以後漸減して 8 時間後の濃度は 0.10 μg/ml であった。これに対して胆汁中では 4 時間後に 2.90 μg/ml のピークに達し，12 時間後でも 0.07 μg/ml を示した。

3．臨床使用成績

症例 1 から 3 は感染性粉瘤の 3 例である。著効，有効，やや有効が 1 例ずつで，やや有効であった症例 2 からは本剤の MIC が 3.13 μg/ml を示す *Peptostreptococcus* sp. が分離され，この菌は本剤の投与終了後も存続していた。症例 4 は軽度の糖尿病を基礎疾患に持つ足趾の瘭疽である。投薬開始後 3 日目で炎症所見はほぼ消失し，著効と判定した。症例 5 は乳腺炎で，5 日間の投薬により炎症所見は消失し，有効とした。症例 6 は直腸癌術後で糖尿病を基礎疾患に持つ会陰部皮下膿瘍の症例である。炎症所見は投与後 5 日目には全体に改善を認め，7 日目にはほぼ消退したため有効と判定した。症例 7 は基礎疾患として糖尿病を持つ肛門周囲膿瘍の 1 例である。炎症所見の消退に 10 日間の投薬を要したが，他剤の追加投与を必要とすることなく，やや有効と判定した。症例 8 は胃癌による閉塞性黄疸に対して留置した PTCD が閉塞して急性胆管炎を来した 1 例である。本剤の投与と PTCD チューブの交換により翌日には解熱し，肝機能も改善したため著効と判定した。以上の 8 例をまとめると著効 3 例，有効 3 例，やや有効 2 例で，細菌学的には菌検索のなされた 5 例のうち消失 2 例，菌交代 1 例，部



Plasma	0.13	0.90	1.36	0.96	0.27	0.10	
Bile		1.00	2.90	1.34	0.44		0.07

Fig. 3　Plasma and bile levels of S-1108 (200 mg)

Table 2. Clinical summary of patients treated with S-1108

No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment mg×times ×days	Total dose (mg)	Clinical effect	Bacterio-logical effect	organism (MIC) (before) ↓ (after)	Adverse reactions
1	20 M	Infectious atheroma	(−)	100×3×5	1500	Excellent	Eradicated	γ-hemolytic streptococcus(0.20) *Propionibacterium acnes*(≦0.025) ↓ (−)	(−)
2	37 M	Infectious atheroma	(−)	100×3×7	2100	Fair	Unchanged	*Peptostreptococcus* sp.(3.13) ↓ *Peptostreptococcus* sp.(12.5)	(−)
3	52 M	Infectious atheroma	(−)	100×3×7	2100	Good	Unknown		(−)
4	65 F	Felon	Diabetes	100×3×5	1500	Excellent	Unknown		(−)
5	49 F	Acute mastitis	(−)	100×3×5	1500	Good	Unknown		(−)
6	70 M	Subcutaneous abscess	Rectal cancer Diabetes	100×3×7	2100	Good	Replaced	CNS(0.39) *Enterococcus faecalis*(0.39) ↓ *Staphylococcus epidermidis*(3.13) *Corynebacterium* sp.(25)	(−)
7	80 F	Periproctal abscess	Diabetes	100×3×10	3000	Fair	Eradicated	*Proteus mirabilis*(0.10) *Enterococcus faecalis*(>100) ↓ (−)	(−)
8	64 F	Acute cholangitis	Gastric cancer Obstructive jaundice	200×3×6	3600	Excellent	Partially eradicated	*Klebsiella oxytoca*(0.39) *Citrobacter freundii*(>100) *Enterococcus faecalis*(100) *Enterococcus avium*(50) ↓ *Enterobacter cloacae*(25) *Citrobacter freundii*(25) *Enterococcus faecalis*(>100) *Pseudomonas aeruginosa* (>100)	Eruption

分消失1例，不変1例であった。また，分離菌の延べ株数では11株中7株が消失した。

本剤の投与に際しての自他覚的副作用は，症例8において投与3日目に軽度の発疹が認められたが，外用薬の塗布により2日後には改善し，本剤の投与はそのまま継続可能であった。本剤との因果関係については“関係あるかもしれない”と判定した。一方，臨床検査値の異常変動は検索した7例全例において認められ

Table 3. Laboratory findings before and after administration of S-1108

No.		RBC (×10⁴/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plt (×10⁴/mm³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (IU/l)	LDH (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	535	16.9	50.8	5700	0	3	0	48	46	3	22.7	15	17	124.9	237	0.4	7.9	1.0	0.1
	A	514	16.5	48.4	5300	2	1	1	43	39	4	25.2	22	32	132.6	287	0.4	9.9	0.9	0
2	B	517	16.9	51.3	8000	1	7	8	63	15	6	16.6	17	12	255.0	345	0.5	11.6	0.9	6.3
	A	499	16.6	49.5	6700	0	9	3	47	37	4	17.3	17	12	211.7	338	0.4	10.5	0.8	0.5
3	B	482	16.2	46.0	7200	0	4	5	45	38	7	24.0	36	41	194	138	0.5	16	0.9	<0.3
	A																			
4	B	425	12.3	39.5	5600	0	1	4	60	31	4	21.4	18	11	140.0	378	0.6	16.5	0.9	0.1
	A	414	12.1	38.1	5700	0	2	4	58	29	7	23.3	19	16	109.7	348	0.6	21.8	0.8	0.1
5	B	367	11.7	33.9	5200	1	0	7	38	51	3	24.3	16	14	92	101	0.7	14	0.8	<0.3
	A	367	11.7	34.3	5000	0	0	4	34	60	2	21.6	18	12	86	96	0.5	12	0.7	<0.3
6	B	430	13.6	41.3	8100	1	1	2	59	34	3	24.5	15	21	211.7	285	0.4	20.9	1.6	4.6
	A	441	13.7	42.7	7800	0	4	3	59	29	5	32.3	19	16	224.4	335	0.5	16.3	1.4	1.1
7	B	445	14.1	42.6	11600							28.9	10	7	197	114	0.6	24	0.9	8.0
	A	415	13.3	39.0	6000	0	2	5	46	40	7	32.4	18	16	155	136	0.4	10	0.7	<0.3
8	B	293	10.4	30.0	9600							23.0	43	36	1150	127	2.5	9	0.8	3.6
	A	303	10.4	30.6	5600	0	3	7	55	29	6	26.9	28	19	710	137	0.5	14	0.8	<0.3

B : before, A : after

なかった。

Ⅲ. 考　　察

新しいエステル型経口セフェム剤 S-1108 について，外科病巣分離の 4 菌種に対する抗菌活性，胆汁中移行，臨床使用成績を検討した。

本剤の活性体である S-1006 の抗菌力は，*S. aureus* に対しては他剤と同様 MRSA には無効であるが，MSSA には CCL, CFTM, DMPPC に比較し同等以上の感受性が得られた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しても本剤は対照薬と同等以上の抗菌活性を示しており，ことに *E. coli* では MIC_{90} が 0.78 μg/ml と優れていた。また *P. aeruginosa* では，本剤の血中濃度から見て臨床上有効と思われるほどではないが軽度の感受性を示す株が認められた。第 40 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム[1] における報告でも，本剤はグラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，嫌気性菌に対し広範囲にわたってバランスのとれた抗菌活性が示されており，軽症から中等症の感染症患者に対する第 1 選択の経口抗菌剤としてのふさわしい特徴を備えた薬剤と考えられる。

胆汁中移行は 200 mg 経口投与で 3 例を対象として検討された。このうち，良性疾患である胆石症術後に施行されたのは症例 3 のみであるが，本例では肝機能異常を伴うにもかかわらず，最高胆汁中濃度は 2.90 μg/ml と，血中濃度のピーク値の 2 倍以上の値が得られた。抗菌剤の胆汁中移行に関しては，宿主側の要因として GOT, GPT を始めとする肝機能や血中ビリルビン値，更には胆汁酸プールの状況など多くの因子によって影響され，結果として症例間での較差が大きくなることが多い[5)6)]。したがって，1 例のみの結果から本剤の胆汁移行性についての結論を導くことは困難であるが，閉塞性黄疸を伴わない良性疾患においては，この程度の移行は期待しうるものと考えられ，胆道感染の治療にも期待が寄せられる。一方，悪性疾患による閉塞性黄疸の場合には，胆道感染の起炎菌として *P. aeruginosa* や弱毒グラム陰性桿菌の比率が高くなることもあり，本剤の抗菌特性およびこの病態においては胆汁中移行が低下することを考慮すると，大きな治療効果を期待するには若干無理があるかもしれない。

臨床的検討は 8 例の外科的感染症を対象にして行なわれた。その臨床効果は 6 例で有効以上の成績が得られ，無効例はなかった。また，やや有効であった糖尿病合併の肛門周囲膿瘍の 1 例では効果発現に長期間を要したものの，排膿は消失し，他剤の追加投与を必要

としなかった点など，有効に準じた効果と考えられる。細菌学的には5例中消失2例，菌交代1例，部分消失1例，不変1例であり，不変の1例はやや有効であった感染性粉瘤の症例であった。これらの結果はおおむね満足できる成績と考えている。自他覚的副作用では1例で軽度の紅斑の発現を見たが2日後には軽快しており，また臨床検査値の異常変動は認められず，安全性の面からはとくに問題となる点はなかった。

以上の基礎的・臨床的検討の結果から，S-1108は外科的感染症に対して優れた有用性を持つ薬剤になりうることが示唆された。

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) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，土井孝司，石川　周，高岡哲郎，花井拓美，松垣啓司：外科領域におけるCefaclorの基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-7)：495～502，1979
3) 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
4) 松本慶蔵，工藤和治，宇塚良夫，渡辺貴和雄，永武　毅，力富直人，高橋　淳，鈴木　寛：本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32：344～353，1984
5) 真下啓二，由良二郎，水野　章，品川長夫：胆道感染症の起炎菌と抗生物質。肝胆膵 18：13～20，1989
6) 谷村　弘：胆道感染症1，抗菌薬の胆汁中移行。Indications in Antibiotic Therapy 4：13～16，1989

6) 谷村　弘：胆道感染症1，抗菌薬の胆汁中移行。Indications in Antibiotic Therapy 4：13～16，1989

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

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Keiji Mashita, Katsuya Suzui and Hiroshi Ishihara

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We performed basic and clinical studies on S-1108, a new oral cephem antibiotic, in the field of surgery. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity : The MIC_{50}/MIC_{90} (μg/ml) values of S-1006 against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were >100/>100, 0.39/0.78, 3.13/12.5, and 100/>100, respectively.

2) Distribution in to bile : Concentrations in bile were measured in three patients after administration of S-1108, 200 mg. In a postoperative cholelithiasis patient, the peak level in bile was 2.9 μg/ml, two times higher than the peak level in plasma. In two patients PTCD was performed for obstructive jaundice due to malignant tumor, and the concentrations in bile reached 1.54 μg/ml and 1.00 μg/ml.

3) Clinical evaluation : Eight patients with surgical infections were treated with S-1108. Overall efficacy was excellent in 3, good in 3 and fair in 2. The bacteriological response was "eradicated" in 2, "replaced" in 1, "partially eradicated" in 1 and "unchanged" in 1. Adverse effects were a mild eruption in one patient, which disappeared after two days. No abnormal changes in laboratory findings were observed.