

エステル型経口用セファロスポリン S-1108 の外科臨床治験

森本 健・木下博明・中谷守一・久保正二
 大阪市立大学医学部第二外科*

藤本幹夫・大野耕一
 市立藤井寺市民病院外科

外科疾患で入院中の10例についてS-1108の活性体であるS-1006の血液・胆汁・胆嚢組織移行を検討した。S-1108 200 mg 内服時の血清中S-1006濃度は内服後約3時間で0.85~2.78 $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、6時間では0.23~0.58 $\mu\text{g/ml}$ まで低下した。ヒト胆汁中安定性試験で安定性が確立された。T-tube drainage例2例での胆汁中濃度のピークレベルはそれぞれ3時間で3.13、4時間で0.29 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆嚢摘出例の内服後約1~2時間での胆嚢内胆汁中濃度は0.05~16.5 $\mu\text{g/ml}$ 、内服後2~3時間で採取された胆嚢の胆嚢壁濃度は0.51~1.25 $\mu\text{g/g}$ であった。

皮膚軟部組織感染21例、胆道感染4例、膿瘍様リンパ腫1例にS-1108を使用した。臨床効果の評価された25例では著効7例、有効12例、やや有効4例、無効2例、有効率76%の結果であった。単数菌・複数菌感染などの起炎菌の分離状況による臨床効果、細菌学的効果には差はなく、消長を観察できた起炎菌13株では *Staphylococcus aureus* 1株を除いてすべて消失した。起炎菌のうち16株についてMICが検討され、調査した体内動態からは有効性が期待できないと考えられる3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す5株が認められた。副作用は62歳の女性で下痢、78歳の女性で好酸球増多を認めた。エステル型経口用セフェム剤S-1108は胆管炎を含めた外科領域感染症に使用して有用性が期待できる。

key words : S-1108, S-1006, Cephems, 外科領域感染症, 胆汁移行

S-1108は塩野義製薬研究所で開発された経口用セファロスポリン剤である。本剤は優れた抗菌活性を有するものの経口吸収されないS-1006にピバロイルオキシメチル基をエステル結合することによって吸収性を高めており、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、S-1006として血中に移行するプロドラッグである。活性本体であるS-1006はグラム陽性菌、陰性菌に広範なスペクトルを有し、特にブドウ球菌に対する抗菌力は従来の各種抗菌剤に比して優れている。また、グラム陰性菌のうちオフロキサシン耐性菌に対して強い抗菌力を有するなどの特徴がある。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともにヒト胆汁中での安定性を確認し、動物実験では十分に検索がなされていなかった胆汁・胆嚢壁移行をヒトについて検討した。これら基礎的研究成果を含め、臨床使用成績から種々の外科領域感染症に対する有用性が期待される結果を得

たのでその成績について報告する。

I. 胆汁移行に関する検討

1. 対象と方法

1990年10月から1991年7月の間に大阪市立大学医学部付属病院第2外科および関連施設に入院した肝機能のほぼ正常な乳癌術後症例1例、総胆管切開術後症例2例では血液について、胆石症で胆嚢摘出術の対象となった5例では胆嚢摘出時の血液・胆嚢内胆汁・胆嚢壁について、総胆管結石術後のT-tube drainage施行中2例については経時的に胆汁・血液を採取し、薬物動態を検討した。S-1108 100 mg 錠1回2錠200 mg 内服させ、各検体中では活性体であるS-1006の濃度を測定した。経時的胆汁移行検査は内服前の数時間のコントロール胆汁と内服後は1、2、3、4、6時間の各間に胆汁を全量回収その残渣除去物を、また、原則として内服直前と内服後1、2、3、4、6

時間に採血その血清を、それぞれ速やかに分離凍結し、測定まで -80°C で保存した。

検体中 S-1006 の濃度測定は Bioassay 法を用いた。帯培養法で、検定菌には *Escherichia coli* 7437 株をトリプトソイ寒天 (栄研) 上で 37°C 一晚斜面培養した菌を生理食塩水に懸濁し、 $\text{OD}_{640}=0.3$ に調整し、 0.3% ($2.5 \times 10^8 \text{CFU/ml}$) 接種する方法で検定培地にはトリプトソイ寒天 (栄研, $\text{pH} 7.3$), 標準液はコンセーラ (日水) を使用し、培養条件は 37°C , 18~20 時間とした。検出限界は $0.01 \mu\text{g/ml}$ であった。

本試験に並行して胆汁中の S-1006 安定性試験を行った。PTCD 中の患者の胆汁を用い、 $1000 \mu\text{g/ml}$ に調整した S-1006 水溶液 0.3ml と胆汁原液 2.7ml とを混和し、 $0, 25, 37^{\circ}\text{C}$ にて incubate した。6 時間の経過の後、これら混和液より、 $100 \mu\text{l}$ ずつ採取し、 0.1M phosphate buffer ($\text{pH} 7.0$) にて 10 倍に希釈し、測定処理まで氷冷下に保存した。また、 $-20, -80^{\circ}\text{C}$ 凍結検体は 35 日後同 buffer で 10 倍に

なるように希釈溶解した。なお、本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面ないし、口頭による承諾を得、遂行された。

2. 結果

今回体内動態の検討対象となった 10 例についてその背景因子を Table 1 に示した。症例 h では試験実施前後に臨床検査が行えなかった。症例 f で総ビリルビン値の上昇を、症例 j では transaminase の軽度の上昇など異常を認めたが、正常値上限の 2 倍以内で薬物動態試験には十分対応できると考えられた。胆汁と血清中濃度と胆嚢内胆汁、胆嚢壁内濃度については Table 2 に示した。S-1006 の血清中濃度は S-1108 内服後 3 時間前後で $0.85 \sim 2.78 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、以後漸減し、6 時間では $0.23 \sim 0.58 \mu\text{g/ml}$ となった。症例 i, j の T チューブから採取した胆汁中濃度はそれぞれ 3 時間で $3.13, 4$ 時間で $0.29 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなった。胆嚢摘出の対象とな

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case Age	Sex, BW, kg	Disease Route, bile sampling	RBC $\times 10^4 / \text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	TC $\times 10^4 / \text{mm}^3$	T.Bil, mg/dl	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	Al-P, KAU	BUN, mg/dl	S-Cr, mg/dl
a 38	F, 54	Breast cancer	446	11.8		17.9		29	19	5.8	10.0	0.6
b 45	M, 72	Cholecystolithiasis					0.6	32	15	4.1	11.7	0.7
c 53	F, 53	Cholecystolithiasis					0.3	29	15	4.1	10.0	0.6
d 78	M, 54	Cholecystolithiasis	438	13.2	29.1	37.6	0.5	36	30	4.7	8.5	1.3
e 62	F, 50	Cholecystolithiasis	465	14.6	42.6	16.0	0.8	27	20	6.8	11.1	0.8
f 43	M, 75	Cholecystolithiasis	445	13.9	41.8	14.8	2.3	25	25	6.6	13.3	1.0
g 21	F, 52	Cholecystolithiasis	429	12.4	38.8	15.9	0.6	44	38	4.5	10.3	1.0
h 60	F, 42	Cholecystolithiasis										
i 79	M, 53	Choledocholithiasis T-tube					0.6	15	8	8.3	16.3	1.03
j 76	M, 61	Choledocholithiasis T-tube					0.5	77	150	15.8	13.6	0.8

Table 2. Levels ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$) of S-1006 in serum, bile, and tissue (gallbladder) after oral administration of S-1108 (200mg)

Case	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
		0 - 1 h	1 - 2 h	2 - 3 h	3 - 4 h	4 - 6 h
a serum	<0.01		2.78		1.33	0.31
b serum	<0.01	0.17	1.74	2.25	1.51	0.46
c serum	<0.01	0.21	1.84	2.38	1.36	0.23
d serum		1.49				
bile			0.05			
tissue				1.25		
e serum		0.83				
bile			1.69			
tissue				0.63		
f serum		0.62				
bile			1.36			
tissue				0.51		
g serum		0.50				
bile		16.5				
tissue				1.12		
h serum		1.25				
bile		4.54				
tissue				0.82		
i serum	<0.01	1.19	2.03		1.12	0.58
bile	<0.01	<0.01	<0.01	3.13	2.45	1.18
j serum	<0.01	0.09	0.12		0.85	0.46
bile	<0.01	0.02	0.07	0.08	0.29	0.27

た症例 d~h での内服後約 1 時間での血清中 S-1006 濃度は $0.50 \sim 16.5 \mu\text{g/ml}$ で胆嚢内胆汁では $0.05 \sim 16.5 \mu\text{g/ml}$, 内服後約 2~3 時間で採取された胆嚢の胆嚢壁では $0.51 \sim 1.25 \mu\text{g/g}$ の S-1006 濃度であった。

なお、同時に平行して行った胆汁中安定性試験での 16 時間後の残存力価は 0°C , 25°C , 37°C でそれぞれ、95%, 95%, 77% であり、 -20°C , -80°C に凍結保存した 35 日後の残存力価は 101%, 95% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1991 年 1 月から 1991 年 12 月までに大阪市立大学医学部第 2 外科および関連施設に入院中あるいは外来受診中の外科的感染症 26 症例に S-1108 が投与され、悪性リンパ腫であることが判明した 1 例を除外し

て個別に感染症の治療効果が評価された 25 例について S-1108 75mg 錠で 1 日 200~450 mg, 3 日以上内服させ、臨床効果、細菌学的効果、および安全性を検討した。

本剤を投与した 26 症例のうち、膿瘍として治療された左腋窩部の悪性リンパ腫の 1 例は臨床効果や安全性の評価より除外し、25 例（男性 10 例、女性 15 例）について検討した。評価可能例の年齢は 25~86 歳、平均 53 歳（男 48 歳、女 57 歳）であった。

臨床効果の判定は大阪市立大学第 2 外科の経口抗菌剤用感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効：投与開始 3 日以内に 2/3 以上の炎症症状が消失した場合、有効：5 日以内に 2/3 以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：7 日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした (Table 3)。

Table 3. Grading of response to therapy

Excellent	: Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 3 days after the start of treatment
Good	: Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 5 days after the start of treatment
Fair	: One sign or symptom disappeared within 7 days after the start of treatment
Poor	: None of the signs or symptoms disappeared, or else they worsened, by 7 days after the start of treatment

細菌学的効果は治療前後に病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また、複数菌の検出される時は推定される起炎菌を選んで評価するものとし、治療終了時にこれら起炎菌が分離コロニー数において減少した場合、あるいは一部菌の消失した場合、減少と判定し、菌交代とは治療開始時の起炎菌がすべて消失し、別種の菌が分離されたときにのみ行うこととした。

分離菌の本剤に対するMICは日本化学療法学会標準法により測定した¹⁻³⁾。

なお、2種類の属性による階級によりTable内に示した各度数について排反事象あるいは対立する事象を設定できるときは2×2分割表としてFisherの直接確率計算法を用い、発現状況の有意性を検討した。

また、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面ないし、口頭による承諾を得、遂行された。

2. 結果

26例に本剤を投与し、25例で臨床効果、臨床検査値の変動を含む安全性を、9例に細菌学的効果を評価した。25例に対する本剤の投与期間は5～28日、平均9.1±4.7日であった。本剤の総投与量は1.4～8.4gで平均2.7±1.4gであった。

1) 臨床効果

各症例ごとの要約はTable 4-1, 4-2に示した。疾患別の臨床効果はTable 5に示した。臨床効果判定が行われた25例では著効7例、有効12例、やや有効4例、無効2例、有効率76%の結果であった。感染性粉瘤7例では著効2例、有効3例、やや有効2例、皮下膿瘍1例は有効、せつ2例では有効2例、リンパ節炎1例は無効、リンパ管炎2例では有効1例、無効1例、乳腺炎3例では著効1例、有効1例、やや有効

1例、創感染5例では著効1例、有効3例、やや有効1例、胆管炎(PTCD中)2例では著効2例、胆嚢炎2例では著効1例、有効1例、の結果であった。

2) 起炎菌の分離状態別臨床効果

起炎菌の分離状態別臨床効果はTable 6に示した。治療開始時に細菌検査を行ったのは20例で、細菌検査を行ったにも関わらず起炎菌の分離できなかった5例では著効2例、有効2例、無効1例、単数菌感染12例では著効3例、有効6例、やや有効2例、無効1例、複数菌感染例では著効1例、有効2例の結果であった。

3) 細菌学的効果

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果はTable 7に示した。細菌学的効果判定の行われたのは10例であった。単数菌感染7例では消失5例、菌交代1例、不変1例、複数菌感染3例では全例消失の結果であった。

分離菌別の細菌学的効果はTable 8に示した。分離菌別の細菌学的効果判定は*Staphylococcus aureus* 2株では1株消失、1株不変、coagulase-negative staphylococci (CNS) 2株では消失2株で、*Staphylococcus epidermidis* 1株、 α -Streptococcus 2株、*Enterococcus faecalis* 1株、*Propionibacterium acnes* 1株、*Peptostreptococcus* sp. 4株は消失した。

4) 分離菌種別のMIC

本剤治療開始時の分離菌に対するS-1006のMIC(μ g/ml)についてTable 9に示した。MICの測定された17株では100 μ g/ml以上2株、12.5 μ g/ml 1株、6.25 μ g/ml 1株、3.13 μ g/ml 1株、1.56 μ g/ml 1株、0.78 μ g/ml 1株、0.2 μ g/ml 2株、0.1 μ g/ml 3株、0.05 μ g/ml 2株、0.025 μ g/ml以下3株の結果であった。

5) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤の投与による自他覚的副作用としては1例以下痢(症例15, 62歳女性)を認めた。左側の乳輪下膿

Table 4-1. Details about patients treated with S-1108

No.	Age	Sex	Disease, site	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MICs μg/ml	Daily dose g	Duration days	Total dose g	Bacterio- logical response	Clinical efficacy	Side effects
1	41	M	Infected atheroma, back (r)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ NT	0.05	0.1 × 2	7	1.4	Unknown	Fair	-
2	75	M	Infected atheroma, back	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ NT	0.1	0.1 × 3	7	2.1	Unknown	Good	-
3	70	F	Infected atheroma, back	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ -	>100 12.5	0.1 × 3	11	3.3	Eradicated	Excellent	-
4	45	F	Infected atheroma, breast (l)	↓ -		0.1 × 3	17	5.1	Unknown	Good	-
5	56	F	Infected atheroma, jaw (r)	coagulase-negative staphylococci α-Streptococcus ↓ -	0.78 0.05	0.1 × 3	8	2.1	Eradicated	Good	-
6	63	F	Infected atheroma, anterior chest wall	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ -	<0.025	0.1 × 3	8	2.4	Eradicated	Fair	-
7	18	M	Infected atheroma, auricle (l)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ -	1.56	0.1 × 3	11	3.0	Eradicated	Excellent	-
8	44	F	Subdermal abscess, buttock	coagulase-negative staphylococci <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ -	0.2 3.13	0.15 × 3	8	3.15	Eradicated	Good	-

NT : not tested

Table 4 - 2. Details about patients treated with S-1108

No.	Age	Sex	Disease, site	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MICs μg/ml	Daily dose g	Duration days	Total dose g	Bacterio- logical response	Clinical efficacy	Side effects
9	54	M	Carbuncle, buttock (r)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ -	<0.025	0.1 × 3	9	2.4	Eradicated	Good	-
10	30	M	Carbuncle, buttock (l)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ -	6.25	0.1 × 3	11	3.0	Eradicated	Good	-
11	25	F	Lymphadenitis, neck (r)	<i>α-Streptococcus</i> ↓ NT	0.1	0.1 × 3	8	2.4	Unknown	Poor	-
12	65	F	Lymphangitis, arm (l)	- ↓ NT		0.1 × 3	28	8.4	Unknown	Poor	-
13	38	F	Lymphangitis, arm (r) mastectomy side	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ NT	<0.025	0.15 × 3	5	2.25	Unknown	Good	-
14	37	F	Mastitis, subareolar (l)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	0.2 0.39	0.1 × 3	7	2.0	Replaced	Excellent	-
15	62	F	Mastitis, subareolar (l)	<i>Micrococcus</i> sp. ↓ NT	0.1	0.15 × 3	6	2.25	Unknown	Good	diarrhea
16	31	F	Mastitis, subareolar (r & l)	NT ↓ NT		0.1 × 3	10	3.0	Unknown	Fair	-
17	66	F	Wound infection, burn on hand (l)	- ↓ NT		0.1 × 3	7	2.0	Unknown	Excellent	-

NT : not tested

Table 4-3. Details about patients treated with S-1108

No.	Age	Sex	Disease, site	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MICs μg/ml	Daily dose g	Duration days	Total dose g	Bacterio- logical response	Clinical efficacy	Side effects
18	18	M	Wound infection, stab in sole (1)	- ↓ -		0.1 × 3	5	1.5	Unknown	Good	-
19	79	M	Wound infection choledocholithiasis po	<i>Enterobacter aerogenes</i> ↓ -		0.1 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	-
20	27	M	Wound infection, undescended testis (1)	- ↓ -		0.1 × 3	13	3.9	Unknown	Good	-
21	58	M	Wound infection, atheroma resection po	- ↓ NT		0.1 × 3	10	3.0	Unknown	Fair	-
22	83	F	Cholangitis PTCD	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	>100 >100	0.1 × 3	5	1.5	Persisted	Excellent	-
23	78	F	Cholangitis PTCD	<i>Candida albicans</i> ↓ NFR <i>Enterococcus faecalis</i>	>100 12.5	0.1 × 3	5	1.5	Unknown	Excellent	eosino- philia
24	86	F	Cholecystitis	NT ↓ <i>Escherichia coli</i>	0.39	0.1 × 3	7	2.1	Unknown	Excellent	-
25	78	M	Cholecystitis	NT ↓ NT		0.1 × 3	10	3.0	Unknown	Good	-
26	51	F	Abscess-like lymphoma, axilla (1)	- ↓ <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	0.39 12.5	0.1 × 3	7	2.1	Unknown	Unknown	-

NFR : non fermenting Gram-negative rod, NT : not tested, po : event occurred postoperatively, PTCD : percutaneous transhepatic cholangiodrainage

Table 5. Clinical efficacy in different infections

Disease	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Infected atheroma	2	3	2	0	7
Subdermal abscess	0	1	0	0	1
Carbuncle	0	2	0	0	2
Lymphadenitis	0	0	0	1	1
Lymphangitis	0	1	0	1	2
Mastitis	1	1	1	0	3
Wound infection	1	3	1	0	5
Cholangitis, PTCB	2	0	0	0	2
Cholecystitis	1	1	0	0	2
Total	7	12 (48)	4	2	25

efficacy rate, 76%

Table 6. Clinical efficacy in single or mixed infections

Infection	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Not known	2	2	0	1	5
Single	3	6	2	1	12
					(60)
Mixed	1	2	0	0	3
Total	6	10 (50)	2	2	20

Table 7. Bacteriological response in single or mixed infections

Infection	Bacteriological response			Total
	Eradicated	Replaced	Persisted	
Single	5	1	1	7
Mixed	3	0	0	3
Total	8	1	1	10

Table 8. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium	Bacteriological response			Total
	Eradicated	Decreased	Persisted	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	1	2
coagulase-negative staphylococci	2	0	0	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	1
α -Streptococcus	2	0	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	4	0	0	4
Total	12 (100)	0	1	13

Table 9. Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of S-1006 for each bacterium isolated

bacterium	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
coagulase-negative staphylococci	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Micrococcus</i> sp.	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
α -Streptococcus	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	5	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
Total	17	3	2	3	2	0	1	1	1	1	1	0	0	2

瘍に対して本剤（1日投与量 450 mg）が投与され、3日目に下痢を発現した。S 状結腸切除術後でよく下痢を起こしていたが、腹痛などもなく5日目まで内服したところ乳腺炎の症状も軽快したため、本剤を中止した。下痢症状は発現3日後では全く消失するといった経過をたどったが、主治医は因果関係があるかも知れないとした。

臨床検査は投与前後について18例に実施された（Table 10-1, 10-2）。治療開始時に正常値で治療開始後あるいは終了時に異常値となった例は1例で、症例6では感染性粉瘤に対して切開後8日間本剤を投与され、BUN 12.3から22.3 mg/dlとなったが、主治医は特に副作用とはとらえなかった。また、治療前より異常値であった検査値が増悪した例は2例であった。症例23の78歳の女性ではPTCD中の胆管炎に対して本剤が使用され、好酸球は9から14%、絶対数に置き換えると368から1,106/mm³と明かな異常変動であった。同症例ではtransaminase, alkaline phosphataseの上昇は認めるものの治療開始前からのもので胆管炎あるいは基礎疾患である胆管癌に由来するものがあつた。症例24の86歳の女性では治療対象となった胆嚢炎は軽快していたが、手術を行った後の投与後の検査ではあつたが末梢血白血球数が19,900/mm³の増多とAST (GOT) 49 IUの上昇がみられた。

考 察

我が国では現在国内外の数社より、いくつかの経口用セフェム剤が開発・市販されている中、塩野義製薬でも既にcephalexin (CEX), cefaclor (CCL)を開発販売している。CEXは優れた抗菌力と経口吸収は良好で生体内で代謝を受けにくい点で現在でもなお

標準的な薬剤と思われるが、その後経口吸収率はやや劣るもののグラム陽性菌、陰性菌全般に対する抗菌力の改善されたCCLが開発された⁴⁾。以後、cefroxime axetil (CFX-AX)⁵⁾、さらにaminothiazole基やmethoxyimino基の導入によりグラム陰性桿菌に対する抗菌力を増した薬剤としてcefotiam hexetil (CTM-HE)⁶⁾、cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)⁷⁾、cefteram pivoxil (CFTM-PI)⁸⁾、cefetamet pivoxil (CEMT-PI)⁹⁾などエステル型の経口用セフェム剤が相次いで開発され、非エステル型の経口セフェムとしてはcefprozil (CEPZ; BMY-28100)¹⁰⁾、cefixime (CFIX)¹¹⁾、その7位のcarboxyimino基をhydroxyimino基に置き換えてグラム陽性球菌に対する抗菌力を改善した薬剤としてcefdinir (CFDN)¹²⁾が開発されている。しかし、グラム陰性菌に対する抗菌力が増強した反面グラム陽性菌に対する抗菌力が不十分であったり、経口吸収が悪く、*in vitro*の抗菌力が臨床効果に十分反映されているとはいえない。これら薬剤の有効率は各臨床試験毎の背景因子に差があっても最も総合的な信頼のできる有用性の指標である。われわれの成績では有効率76%、第40回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムS-1108（以下新薬シンポジウム）での成績¹³⁾88.5%に比べて有意ではないが、やや不良であった。これはわれわれの関係した外科領域の成績に限ってみるとCFX-AX 71%⁵⁾、CTM-HE 81.6%⁶⁾、CPDX-PR 74.5%⁷⁾、CEMT-PI 68%⁹⁾、CFPZ 83%¹⁰⁾、CFDN 72%¹²⁾などに比べて決して不良でない。外科領域では他剤との有効性の比較はできなかったが、新薬シンポジウムにおいて示された慢性気道感染症を対象としたCFTM-PIとS-1108との比較試験では両薬剤間で臨床効果有効率CFTM-PI 73.3%に対し、S-1108 450 mg/d 群

Table 10-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with S-1108

Case No.		RBC $\times 10^4$ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC $\times 10^2$ /mm ³	Eos. %	PLT $\times 10^4$ /mm ³	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	Al-P KAU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
2.	B	429	13.7	39.7	44	2	20.9	30	16	5.5	13.3	
	A	415	13.5	38.9	44	0	20.5	18	9	5.8	14.6	
3.	B	427	13.4	40.4	57	9	29.6	20	26	6.0	15	0.8
	A	430	13.6	39.8	48	5	24.5	21	31	5.6	12	0.7
4.	B	436	13.8	41.2	72	0	25.6	29	26	5.9	12	0.7
	A	414	13.2	39.1	73	5	27.3	22	13	5.0	10	0.8
5.	B	438	13.5	39.9	56	1	21.1				17	0.8
6.	B	466	12.8	39.5	60		18.6	18	12	4.6	12.3	
	A	456	12.5	39.5	44	3	21.5	17	15	5.2	23.3	
7.	B	562	16.3	46.7	61	2	22.4	19	4	3.8	14.4	
	A	492	15.2	42.3	58			12	12	4.5	15.2	
8.	B	378	12.2	35.3	30	1	16.4	21	11	6.5	14	0.8
	A	390	12.6	36.3	25	4	17.8	23	12	6.4	20.0	0.8
9.	B	500	16.1	48.7	70	1	20.9	19	21		16.9	
	A	484	16.1	46.9	62	2	19.4	15	8		19.6	
10.	B	484	15.8	45.0	76	2	38.5	21	18	4.5	9.9	
	A	476	15.4	44.2	91	3	34.4	11	13	5.6	13.0	
11.	B	389	12.4	36.8	32	0	11.1	22	15	5.3	14	0.8
12.	B	427	13.2	38.8	79	5	32.3	34	32	5.8	14	0.8
	A	424	13.2	38.5	84	2	32.2	34	25	5.8	16	0.8
13.	B	389	13.2	37.9	63	2	19.2					
	A	376	12.8	36.6	59	2	24.2					
14.	B	420	13.5	39.4	85	1	23.6	17	8	4.6	9	0.9
	A	414	13.7	38.7	73	2	26.1	16	10	4.6	7	0.7
15.	B	434	13.4	40.4	47	2	34.4	29	30	9.5	18	1.0
16.	B	476	15.5	44.9	76	0	21.9	11	11	3.5	9.7	
17.	B	391	13.1	37.4	57	2	25.1	24	20	7.7	10	0.7
	A	400	13.0	38.6	53	0	24.1	27	22	7.6	14	0.6
18.	B	526	16.1	47.0	38		22.3	20	35	9.7	13.6	
19.	B	397	12.3	36.3	215		36.6					
	A	420	12.7	39.6	85	5	41.0	15	8	8.3	16.3	1.0
20.	B	462	13.8	39.5	91		31.0	13	20	3.8	12.7	1.1
	A	515	15.2	43.9	78	9	34.6	22	18	3.9	12.6	1.2

Table 10-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with S-1108

Case No.	RBC $\times 10^4$ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC $\times 10^2$ /mm ³	Eos. %	PLT $\times 10^3$ /mm ³	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	Al-P KAU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
21. B	476	15.9	46.7	67	2	17.4	23	17	5.3	13.6	
22. B	313	11.1	32.1	79	7	31.3	30	46	10.8	11	0.7
22. A	360	12.5	36.9	79	7	35.4	31	32	11.2	15	1.2
23. B	416	11.6	34.7	50	9	33.6	50	47	23.1	17	0.7
23. A	455	12.4	37.9	79	14	37.2	59	54	25.2	9	1.0
24. B	392	11.9	37.2	99	0	33.5	16	7	5.0	16.2	0.61
24. A	394	12.1	37.5	199	0	38.5	62	41	5.1	12.1	0.46
25. B	410	14.6	42.7	46	1	11.6	46	41	6.9	11.5	0.8
25. A	420	14.6	42.0	51	4	17.0	60	51	6.9	12.4	0.9
26. B	374	12.0	35.6	21	3	4.9	49	35	8.7	10	0.8
26. A	372	12.2	34.3	24	3	5.6	38	26	7.8	12	0.8

85.7%, 600 mg/d 群 94.1%, 同様に複雑性尿路感染症を対象とした比較試験では CF7M-PI 100% に対し, S-1108 300 mg/d 群 93.8%, 450 mg/d 群 86.7% で薬剤間の差は有意でなかった。

また, われわれの分離した起炎菌はすべて消失したものの S-1006 の MIC からは 16 株中 5 株には守備範囲を越えていた可能性がある。

本剤の薬物動態試験では 3 時間前後の血清で 0.85 ~ 2.78 μ g/ml のレベルとなり, 胆嚢内にも比較的早期より蓄積され高濃度となる例がある。胆嚢の濃縮力が保持されている例であれば胆嚢炎にも使用が可能であると推定される。しかし, 藤本は胃切除例で検討を行い, 亜全摘, 全摘例の順に吸収が不良となることを報告している¹⁴⁾。消化管切除例では投与量を増やすことも考慮せねばならない。

われわれの症例でも下痢が 1 例経験されているが, 新薬シンポジウムでは自覚的副作用の中で 26 例が報告されている。200 から 225 mg で 294 例中 2 例, 0.7%, 300 mg で 1284 例中 5 例 0.4%, 450 mg 投与 600 例中 11 例 1.8%, 600 mg 投与 172 例では 8 例 4.7% とその発現頻度は薬剤の投与量に比例している。このことより, 下痢を起こしやすい症例では投与量を控え目にする必要がある。また, われわれの症例のうち 1 例は治療開始時には正常値上限であった好酸球数が治療開始後には明らかに増多を示す経過をとったことにより, 本剤による副作用である可能性を否定できない。何れも重篤なものではなかった。

本剤は外科臨床の場合において, 皮膚軟部組織感染症, 経口可能な胆道感染症例に使用して有用性が期待できる薬剤である。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について, Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 日本化学療法学会(五島瑳智子委員長)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)：微量液体希釈法による MIC 測定法(微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法 - Chemotherapy 38 (1) : 102~105, 1990
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards : Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria - Second Edition, Approved Standard M11 - A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
- 4) 酒井克治：最新抗生剤要覧, 改訂第 6 版 pp48 ~ 90, 1988 薬業時報社東京大阪
- 5) 上田隆美：酒井克治, 藤本幹夫, 佐々木武也, 前田貞邦, 土居 進, 光吉 聖, 平田早苗, 森本 譲, 澤田 晃 : Cefuroxime axetil (CXM-AX) の外科領域における臨床使用成績. Chemotherapy 34 (S-5) : 946~956, 1986
- 6) 酒井克治他：皮膚軟部組織感染症に対する

- cefotiam hexetil の薬効評価, cefaclor との二重盲検比較試験 *Chemotheraph* 37 (1): 37~58, 1989
- 7) 由良二郎他: 皮膚軟部組織感染症に対する cefpodoxime proxetil の薬効評価, cefaclor との二重盲検比較試験. *Jap J Antibiotics* 41 (10): 1517~1537, 1988
- 8) 小林宏行他: 慢性気道感染症に対する T-2588 と Cefaclor の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 60 (9): 1052~1076, 1986
- 9) 森本 健, 他 (関連 4 施設): 外科領域感染症に対する cefetamet pivoxil の臨床使用経験. *Chemotherapy* 38 (S-1): 314~321, 1990
- 10) 酒井克治, 森本 健, 中谷守一, 木下博明, 上田隆美, 森本 譲, 藤本幹夫: 外科領域感染症に対する BMY-28100 の臨床使用経験. *Chemotherapy* 37 (S-3): 731~738, 1989
- 11) *Chemotherapy* 33 (S-6) 1985. cefixime 論文特集号
- 12) 酒井克治, 森本 健, 中谷守一, 木下博明, 藤本幹夫, 大野耕一, 森本 譲: Cefdinir の胆汁移行及び外科領域感染症に対する臨床使用成績. *Chemotherapy* 37 (S-2): 708~717, 1989
- 13) 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
- 14) 藤本幹夫, 胃ガン術後患者におけるプロドラッグ製剤の血中濃度: 第 40 回日本化学療法学会・名古屋 (1992)

Esterized oral cephem, S-1108, in treatment of patients
with surgical infections

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani and Shoji Kubo
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School,
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Mikio Fujimoto and Koh-ichi Ohno
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

We studied the pharmacokinetics of S-1006, the active form of S-1108, in serum, bile, and gallbladder tissue from 10 patients given a single dose of 200 mg orally. The peak levels in the serum (0.85 to 2.78 $\mu\text{g/ml}$) were at about 3 hours, decreasing to from 0.23 to 0.58 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. S-1006 was chemically stable in human bile as judged from the antimicrobial activity, so a bile study was done of two patients undergoing T-tube drainage. The peak level in the bile was 3.13 for one patient at 2 to 3 hours, and 0.29 $\mu\text{g/ml}$ for the other patient at 3 to 4 hours. Levels in bile sampled from five gallbladders were 0.05 to 16.5 $\mu\text{g/ml}$ at one or two hours, and levels in tissues of five gallbladders from the same five patients were 0.51 to 1.25 $\mu\text{g/g}$ at 2 or 3 hours.

We gave S-1108 (100 to 450 mg daily for 5 to 28 days) to 26 other patients with surgical infections. Twenty-one had skin and soft tissue infections, four had biliary tract infections, and one had an abscess-like lymphoma, which may have involved infection (results in this patient were excluded). For the 25 patients who were evaluated, the clinical efficacy was excellent in 7, good in 12, fair in 4, and poor in 2, with an efficacy rate of 76%. Clinical efficacy or bacteriological response was the same for single and mixed infections. All 12 strains (seven species) of bacteria examined were eradicated. MICs were calculated for 16 causative strains and those of five strains were 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or more, which was too high for effectiveness, to judge from the results of the pharmacokinetic study. Side effects were diarrhea in one 62-year-old woman and eosinophilia in one 78-year-old woman. The esterized cephem S-1108 seemed to be effective for patients with surgical infections.