

S-1108 の胆汁中移行と外科感染症における臨床効果

谷村 弘・上畑清文・柏木秀夫
和歌山県立医科大学消化器外科*

田伏洋治・村上浩一・南 光昭
国立田辺（現、南和歌山）病院外科

青木洋三・岡 統三・中村昌文
国保橋本市民病院外科

小林康人・道浦 準
和歌山労災病院外科

辻 毅
国保野上厚生総合病院外科

山本真二・嶋田浩介
海南市民病院外科

谷 眞至・玉井美妃子
国保日高総合病院外科

岩橋秀幸・三島秀雄
公立尾崎（現、阪南市立）病院外科

福永裕充・福 昭人・玉置陽司
済生会有田病院外科

川嶋寛昭
恵友病院外科

樫谷益生・西本憲生
有田市立病院外科

北村次男
大阪成人病センター肝検査室長

田伏克惇・長濱実穂
国立大阪南病院外科

S-1108 は新しいエステル型経口セフェム剤である。われわれは S-1108 の胆汁中移行と外科感染症における臨床効果を検討した。

胆嚢摘出術 17 例に S-1108 200 mg を単回または 3 日間連続経口投与後、その抗菌活性体である S-1006 の血中濃度は 3 時間後 0.05~2.12 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間後 0.05~1.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、胆嚢組織内濃度は 3~5 時間後、単回または連続投与でそれぞれ最高 4.62 $\mu\text{g/g}$ 、5.11 $\mu\text{g/g}$ であった。胆嚢胆汁は単回または連続投与でそれぞれ最高 7.27 $\mu\text{g/ml}$ 、16.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。総胆管胆汁も最高 3.53 $\mu\text{g/ml}$ であった。

T-tube 挿入 6 例に S-1108 200 mg と 400 mg を単回投与し（そのうち 4 例は同一症例）、胆管胆汁中濃度を測定した結果、200 mg 投与で最高 6.06 $\mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与で最高 20.7 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示した。

外科感染症 30 例に S-1108 を 100 mg または 200 mg 1 日 3 回、4~10 日間投与して臨床効果を検討した結果、胆嚢炎・胆管炎 11 例では判定不能の 1 例を除いて、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 1 例であった。このほか、肛門周囲膿瘍 6 例、乳腺炎 2 例などを含む外科感染症 19 例では、著効 6 例、有効 12 例、やや有効 1 例であった。全体では 29 例中、有効以上が 27 例で、有効率は 93.1% であった。

自・他覚症状などの副作用は認めなかったが、臨床検査値異常として好酸球増多と白血球減少を各 1 例に認めた。

以上、S-1108 は外科感染症に有用な薬剤であると考えられる。

key words : S-1108, 胆汁中移行, 胆嚢炎・胆管炎, 超音波検査

S-1108 は塩野義製薬研究所で合成された新しいエステル型経口セフェム系抗生物質で、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る¹⁾。腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として血中・組織内に分布する²⁾。S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Peptostreptococcus* に対して強い抗菌力を示すのが特徴とされている^{3, 4)}。われわれは S-1108 の胆汁中移行と外科感染症における臨床効果を検討した。

I. 対象と方法

1990 年 8 月より 1991 年 12 月までに和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設にて入院治療を受けた症例のうち、試験に先立ち本試験の主旨、本剤の効果、副作用などについて十分説明し、本人の同意を得た 53 例について以下の検討を行った。

1. 基礎的検討

1) 胆嚢炎を含む胆嚢結石症および総胆管結石症のため胆嚢摘出術を行う予定の 17 例を、I 群；S-1108 200 mg 1 回経口投与と、II 群；S-1108 200 mg 1 日 3 回を術前 2 日間以上（連続 5 回以上）投与し、手術日も手術時間から逆算して 3 時間後に検体が採取できるよう S-1108 200 mg を 1 回経口投与するものに分けた。それらの症例において、血中濃度、胆嚢胆汁または胆管胆汁と胆嚢組織内移行を検討した。

2) T-tube 挿入 6 例で、4 日間以上クランプして腸肝循環を正常化し、十分経口摂取している同一症例で、早朝 6 時頃の空腹時に S-1108 を水 100 ml 以上で第 1 日目 200 mg、第 2 日目 400 mg をそれぞれ 1 日 1 回服用させ、胆管胆汁中濃度を測定した。

S-1006 の濃度の測定は、血清と尿はそのまま凍結保存後、胆汁は蒸留水で 20 倍に希釈後、遠心分離して得た上清を 0.45 μ m のメンブランフィルターで濾過したものを凍結保存後、一括して *E. coli* 7437 を検定菌とする帯培養法による bioassay にて測定した。

2. 臨床効果の検討

外科感染症のうち、感染症としての症状・所見の明確な軽症ないし中等症の感染症を対象とした。その 30 例の内訳は、胆嚢炎・胆管炎 11 例、肛門周囲膿瘍 6 例、乳腺炎 2 例、その他の外科感染症 19 例であっ

た。性別は、男 11 例、女 19 例、年齢は 18 歳から 83 歳（平均 49.0 歳）であった。

これらの症例に対して、S-1108 を 100 mg または 200 mg 1 日 3 回、4~10 日間投与して臨床効果を検討した。臨床効果判定は、各主治医の判定にて、著効・有効・やや有効・無効・判定不能とした。ただし、胆嚢炎は超音波検査（US）による判定も加えた。

本剤投与開始前および終了後に細菌検査を行い、原因菌の検索およびその菌の消長、ならびに MIC を可能な限り測定し、細菌学的効果判定は、消失・減少（部分消失）・菌交代・不変・不明とした。

II. 結 果

1. 基礎的検討成績

1) 胆汁中における安定性

S-1006 の生体試料中における安定性を確認する目的で、ヒトの胆汁 2 検体における薬剤添加回収率を検討した結果、 -20°C 保存で 3 カ月間は安定であることを確認した（Table 1）。

2) 血中濃度

まず、抗菌活性を示す S-1006 の血中濃度を示した（Table 2）。S-1108 200 mg 単回投与では 3 時間目に最高 2.12 μ g/ml に達したが、3 日間投与例では 2 時間にて 2 例が 1.15 μ g/ml、1.28 μ g/ml と 1 μ g/ml を越えた。しかし、総胆管結石症で、GOT 63, GPT 141, Alp 549, LAP 108U/I であった 1 例では、血中濃度はわずか 0.08 μ g/ml と吸収障害を伺わせた。

3) 胆嚢組織内濃度

胆嚢組織内濃度症例（13 例）は 200 mg 単回経口投与後、1 時間 30 分から 5 時間後までに試料を採取し、他の 4 例（症例 14~17）は 200 mg を 1 日 3 回 3 日間、投与回数にして 10~13 回投与後、最終投与 2 時間から 4 時間に採取した。

S-1006 の胆嚢組織内濃度は 200 mg 単回投与でも 4.62 μ g/g に達するものもあり、連続投与の 5.11 μ g/g とあまり差はなかった（Table 2, Fig. 1）。

4) 胆管胆汁中濃度

S-1006 の胆管胆汁中濃度は 200 mg 単回投与の最高 7.27 μ g/ml に対し、3 日間投与では最高 16.9 μ g/ml に達した。なお、胆管造影用チューブから採取した胆管胆汁は 3 時間目で 3.03~3.53 μ g/ml を示した。

5) S-1006 の胆管胆汁中濃度

T-tube 挿入例における S-1006 胆汁中濃度の経時的推移は、S-1108 200 mg あるいは 400 mg 単回投与

Table 1. Stability of S-1006 in human bile

Sample No. Temp.	Before	1day	3days	6days	1week	2weeks	3weeks	1month	2months	3months
No. 1 Room Temp. (pH)	100 (7.20)	92.1	72.3	37.5	21.9	10.0 (6.90)				
5 °C (pH)		100.9	99.0	99.0	97.0	94.0	83.1	81.2 (7.05)		34.4 (6.45)
-20°C (pH)			100.9		100.0	100.9	100.0	100.0	100.0	97.9 (7.25)
No. 2 Room Temp. (pH)	100 (7.10)	86.3	55.3		18.4 (6.63)					
5 °C (pH)			97.1		92.2	50.5	33.0	29.1 (6.68)		
-20°C (pH)										100.0 (7.00)

Table 2. Concentration of S-1006 in serum, urine, gallbladder tissue and bile

(bioassay)

Case, No. Age, Sex	Dose	Sampling time (h)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Gallbladder		Common duct bile ($\mu\text{g/ml}$)	Urine ($\mu\text{g/ml}$)
				Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Bile ($\mu\text{g/ml}$)		
1) 50. M*	200mg Single	1° 30	0.08	0.07	0.31		
2) 63. F		2°	0.44	0.36	2.14		
3) 63. M		3°	0.46	0.75	2.35		
4) 55. M			0.05		0.04		20.6
5) 56. F		0.15	0.05	0.09		22.6	
6) 39. F		0.28	1.22	7.27	3.03	83.3	
7) 59. F		0.92	0.19	0.08			
8) 51. F		2.12(1.41)	0.89	2.62	3.53		
9) 46. M		0.12	0.05	5.35			
10) 51. F		0.08	0.06	0.18			
11) 60. M		5°	0.05	0.04	0.07	0.46	
12) 83. F			0.4	0.28	0.29	0.64	40.0
13) 62. M			1.39	4.62			122.0
14) 61. F	2°		1.28	5.11	16.9		
15) 51. M	200mg×3 times, 3days		1.15	0.65	0.45		
16) 67. M			0.34	0.52	2.14		
17) 30. M		4°	0.01	<0.03	0.06		

* Liver function was abnormal
() Check again after 1 hour

が各1例、200 mg と 400 mg の同一例における crossover 比較ができたのが4例であった。

S-1108 200 mg 投与時の胆汁中 S-1006 ピーク値は

2.29~6.06 $\mu\text{g/ml}$, S-1108 400 mg 投与時の胆汁中 S-1006 ピーク値は 2.11~23.3 $\mu\text{g/ml}$ であり投与後 6 時間までの AUC は症例 19 で 200 mg と 400 mg

投与でそれぞれ $8.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と $11.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と 400 mg 投与で 1.5 倍, 症例 21 では $7.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と $20.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と 2.8 倍, 症例 22 で $14.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と $79.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と 5.5 倍を示し, S-1108 400 mg 投与の方が良好であった (Table 3)。

6) 尿中濃度

S-1108 200 mg 単回経口投与後 3 時間目の尿中濃度 (3 例) は $20.6 \sim 83.3 \mu\text{g/ml}$ であり, 5 時間目の尿中濃度 (2 例) は $40 \sim 122 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2)。

T-tube 挿入例における S-1108 200 mg 投与時の S-1006 の尿中濃度は, 4 ~ 6 時間後に $31.1 \sim 110 \mu\text{g/ml}$ であり, S-1108 400 mg 投与時のそれは, $38.9 \sim 147 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 6 時間で $13.7 \sim 25.0\%$ であった (Table 3)。

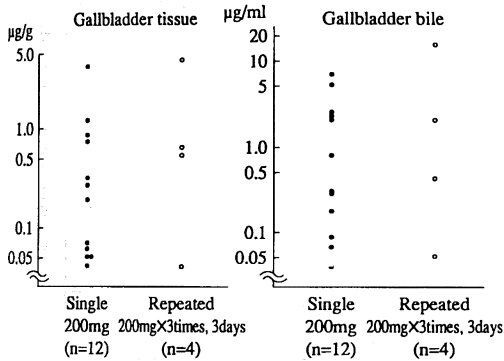


Fig. 1 Concentration of S-1006 in gallbladder tissue and bile

2. 臨床成績

胆嚢炎・胆管炎 11 例, 肛門周囲膿瘍 6 例, 乳腺炎 2 例, その他の表在性外科感染症 11 例の外科感染症 30 例に, S-1108 を 100 mg または 200 mg 1 日 3 回, 4 ~ 10 日間投与して臨床効果を検討した結果, 判定不能 1 例を除いて, 著効 7 例, 有効 20 例, やや有効 2 例であり, 有効率は 93.1% であった (Table 4)。

超音波検査の判定は, 大阪成人病センター北村次男が症例の臨床経過と関係なく行った。超音波検査を前後とも実施した胆嚢炎 6 例の判定結果は, 著明改善 3 例, 改善 2 例, わずかに改善 1 例であった (Table 4)。

次に代表的な症例について述べる。

症例 1 は, 総胆管結石症で黄疸に対し PTGBD をが施行し, micronomicin で 18 日間胆嚢洗浄を行ったが無効であり, S-1108 100 mg 1 日 3 回, 4 日間経口投与したところ, 発熱は 2 日で解熱し, 腰痛や腹痛も改善した。しかし, 胆汁中の *Enterococcus* は消失しなかった。

症例 2 は, 糖尿病を伴う急性胆嚢炎で, S-1108 100 mg 1 日 3 回, 4 日間投与により, 発熱が 2 日で解熱し, 悪心嘔吐, 腹痛, 圧痛も改善したが, 白血球数が $12,500/\mu\text{l}$ となったので, 200 mg 3 回に増量し 5 日間追加投与して手術が無事敢行できた。しかし, 手術時の胆嚢胆汁中には *E. faecium* を認めた。

症例 3 は, 腹痛で来院し, CT にて胆嚢結石と US で胆嚢壁の肥厚を認めた胆嚢炎で, S-1108 100 mg 1 日 3 回, 7 日間投与により, GOT $56 \rightarrow 38$, GPT 80

Table 3. Bile and urine levels of S-1006

Case no. Age, Sex, Body weight (kg)	Dose (mg)	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)						AUC (6h, $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary recovery (6h)(%)
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 h		0~2	2~4	4~6h	
18) 83. F. 34	200	0.02	0.29	3.93	0.56	0.01	0.02	4.8	71.1	44.4	96.7	
	400	0.02	0.24	1.01	2.15	3.03	3.33	8.1	11.2	61.1	110	
19) 67. M. 47	200	0.17	0.56	1.65	3.23	3.53	5.25	11.8	9.19	67.8	38.9	
	400	0.31	1.62	2.16	2.29	2.04	1.88	9.4	45.6	55.6	75.5	
20) 61. M. 84	200	0.27	1.27	2.02	2.11	1.99	1.68	8.5	48.9	84.4	74.4	
	400	0.01	0.69	1.23	1.95	2.36	1.88	7.2	23.3	92.2	31.1	19.6
21) 59. F. 61	200	0.17	0.28	5.85	7.97	4.94	1.99	20.2	0.17	249	129	19.4
	400	-	-	6.06	4.54	2.75	2.22	14.5	111	279	70	25.0
22) 70. M. 43	200	0.08	7.77	20.7	23.3	21.7	12.0	79.6	178	277	147	13.7
	400	0.02	0.02	2.54	6.16	6.56	3.93	17.2	0.21	72.2	80	19.7

Table 4 - 1. Clinical effects of S-1108 on surgical infections

Case, Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre- treatment	Daily dose (mg)	Days	Total dose (g)	Organisms isolated (Before→After)	Clinical effect	Ultrasonic find- ings (Grade*)	Overall efficacy	Adverse effects
1) 83. F. 35	Cholecystocholangitis	GB, CBD-stone (PTGBD)	MCR	100×3	4	0.9	<i>E. faecium</i> (>100) → <i>E. faecium</i> (>100)	Good	Improved	Excellent	(-)
2) 67. M. 56	Cholecystitis	GB-stone, Diabetes		(100-200)×3	7	2.9	→ <i>E. faecium</i> (>100)	Good	(Grade 2)	Not evaluated	(-)
3) 76. M. 57	Cholecystitis	GB-stone, Liver dysfunction		100×3	7	2.1		Good	Slightly imp.	Good	(-)
4) 85. M. 50	Acute cholecystitis	Stomach cancer		100×3	7	2.1		Excellent	Marked Improved	Excellent	(-)
5) 79. F. 49	Cholecystitis	GB-stone		100×3	6	1.5	→(-)	Good	Improved	Excellent	(-)
6) 28. F. 70	Cholecystitis	GB-stone		100×3	6	1.8		Good	(Grade 1)	Not evaluated	(-)
7) 30. M. 65	Cholecystitis	GB-stone		200×3	4	1.8	→(-)	Good	Not done	Not evaluated	(-)
8) 74. F. 33	Cholecystocholangitis	GB-stone, Hypertension, Cerebral infarction		200×3	5	3.0		Good	Marked Improved	Excellent	(-)
9) 59. F. 51	Cholecystitis			200×3	6	3.2	→(-)	Good	Marked Improved	Excellent	(-)
10) 46. F. 52	Cholecystitis	GB-stone		100×3	6	1.8	→(-)	ND**	(Grade 1)	Not evaluated	(-)
11) 76. F. 34	Cholangitis	CBD-stone (post op.)		100×3	5	1.5	<i>E. faecalis</i> (>100), <i>K. oxytoca</i> (0.1), <i>C. freundii</i> (50) → <i>K. oxytoca</i> , <i>C. freundii</i>	Fair			(-)

GB: Gallbladder CBD: Common bile duct
PTGBD: Percutaneous transhepatic gallbladder drainage
* * ND: Not determined. * US only pretreatment examination (Grade 0: none, 1: suspected, 2: slight, 3: moderate, 4: severe)

Table 4-2. Clinical effects of S-1108 on surgical infections

Case, Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre- treatment	Daily dose (mg)	Days	Total dose (g)	Organisms isolated (Before→After)	Clinical effect	Ultrasonic find- ings (Grade*)	Overall efficacy	Adverse effects
12) 40. F. 52	Periproctal abscess			100×3	7	2.1	<i>E. coli</i> (6.25) →	Good			(-)
13) 26. M. 84	Periproctal abscess	Chronic hepatitis		100×3	6	1.5	<i>E. coli</i> (0.39), <i>K. pneumoniae</i> (0.39), α -haemolytic strept. (0.1) → <i>E. coli</i> (0.39)	Good			(-)
14) 18. F. 52	Periproctal abscess			100×3	6	1.5	<i>E. coli</i> (0.39), α -haemolytic strept. (0.05) → <i>E. coli</i> (0.39)	Good			(-)
15) 28. M. 48	Periproctal abscess			100×3	6	1.5	α -haemolytic strept. (0.39) →(-)	Good			Eos. ↑
16) 19. F.	Periproctal abscess	Anal fistula		100×2→3	10	2.7	<i>S. aureus</i> →(-)	Excellent			WBC ↓
17) 27. M.	Periproctal abscess	Anal fistula		100×3	7	2.1		Excellent			(-)
18) 32. M. 85	Anal fistula	periproctal abscess		100×3	7	2.1	<i>E. coli</i> (0.39), <i>M. morgani</i> (0.2), <i>E. avium</i> (25), <i>E. faecalis</i> (>100) →(-)	Good			(-)
19) 26. F.	Mastitis			100×3	5	1.5	Negative	Excellent			(-)
20) 36. F. 44	Acute mastitis			100×3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i> (1.56), α -haemolytic strept. (0.10) → <i>S. epidermidis</i> (1.56)	Good			(-)
21) 61. F. 55	Acute omphalitis			100×3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> (25), <i>S. epidermidis</i> (0.39) →	Good			(-)

Table 4 - 3. Clinical effects of S-1108 on surgical infections

Case, Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre- treatment	Daily dose (mg)	Days	Total dose (g)	Organismus isolated (Before→After)	Clinical effect	Ultrasonic find- ings (Grade*)	Overall efficacy	Adverse effects
22) 20. F. 48	Acute axilla lymphadenitis	Still disease	CTM	100×3	6	1.6	<i>S. epidermidis</i> (0.39) → <i>Lactobacillus</i> sp. (1.56)	Good			(-)
23) 68. F. 45	Incised wound infection		CCL	100×3	4	1.2	<i>S. aureus</i> (0.78) → (-)	Good			(-)
24) 31. F. 43	Periunguitis		CCL	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (1.56) → <i>S. intermedius</i> (0.1)	Good			(-)
25) 60. F. 58	Infectious atheroma (abdominal wall)			100×3	5	1.5	γ -haemolytic strept. (≤ 0.025) → (-)	Excellent			(-)
26) 46. M. 60	Infectious atheroma (back)			100×3	5	1.5	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (12.5) → (-)	Excellent			(-)
27) 65. M. 70	Infectious atheroma (left chest)			100×3	5	1.2	α -haemolytic strept. (0.39), <i>P. magnus</i> (0.78) → <i>P. glanulosum</i> (0.39)	Good			(-)
28) 67. F. 41	Panaritium (right 2nd finger)	Dermatosclerosis	CCL	100×3	5	1.2	<i>S. aureus</i> (0.78) → <i>S. aureus</i> (1.56)	Fair			(-)
29) 73. M. 44	Abdominal wound infection	Diabetes, Postoperative stomach cancer		100×3	5	1.5	<i>K. pneumoniae</i> (0.2), <i>E. coli</i> (0.78), <i>B. melaninogenicus</i> (0.1), <i>V. parvula</i> (0.39) → <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Excellent			(-)
30) 73. F. 44	Abdominal wound infection	Postoperative colon cancer		100×3	7	2.1	<i>E. faecalis</i> (>100), <i>C. freundii</i> (0.2), <i>E. coli</i> (0.2) → <i>E. coli</i> , NFR (0.2)	Good			(-)

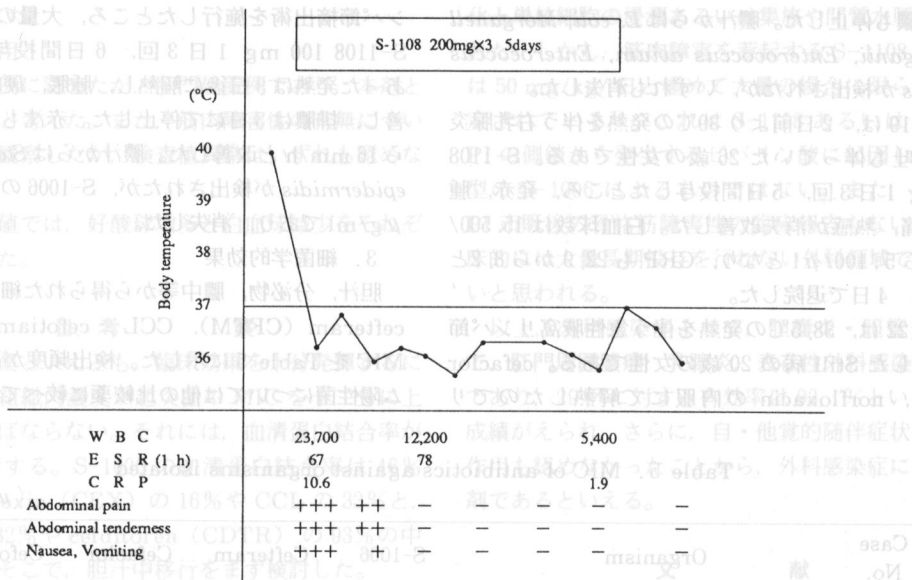


Fig. 2 Case 8, 74, Female, 36 kg, Cholecystitis with cholangitis

→ 41 と正常化し, Alp も 27.7 → 18.2 と改善し, 手術せずに退院した。

症例 4 は, 胃癌に対し胃全摘術を受けている 35 歳の男で, 2 日前より右季肋部痛を来し, US で急性胆嚢炎と診断した。S-1108 100 mg 1 日 3 回, 8 日間投与により, 2 日で解熱し, 腹痛, 圧痛のほか Blumberg 徴候も筋性防禦もあったが, 3 日にて症状は消失した。CRP は 1.25 から 0.32 と改善し, GOT 42 → 27, GPT 81 → 47 と正常化し, US 上も炎症所見が改善し, 手術せずに退院した。

症例 8 は 2 日前より発熱, 右季肋部痛, 嘔吐をきたした 74 歳の女性で, 前日の発熱は 39.7°C であった。S-1108 200 mg 1 日 3 回, 5 日間投与した。薬剤投与初日から平熱となり, 腹痛, 嘔吐は 2 日後に消失し, 白血球数は 23,700/ μ l, CRP 10.6 が 5 日後にそれぞれ 5,400/ μ l および 1.9 に改善した (Fig. 2)。超音波像判定は著明改善であった (Fig. 3)。

症例 12 は, 肛門周囲膿瘍に対して切開排膿を行い, 同日から S-1108 100 mg 1 日 3 回, 7 日間投与した。白血球数は 13,600/ μ l もあったが, 発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感が消失改善し, 排膿も停止した。膿汁からは *E. coli* が検出されたが消失した。

症例 18 は, 肛門周囲膿瘍のあと痔瘻となり手術を受けるも再発してきた 32 歳の男である。S-1108 100 mg 1 日 3 回, 7 日間投与したところ, 硬結, 腫脹, 疼痛が消失

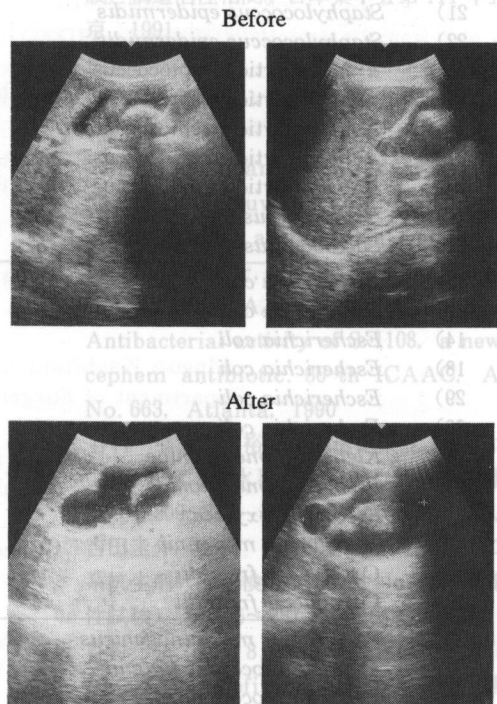


Fig. 3 Case 8, Improvement in US findings of cholecystitis after treatment with S-1108

し、排膿も停止した。膿汁からは *E. coli*, *Morganella morganii*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis* が検出されたが、いずれも消失した。

症例 19 は、2 日前より 39°C の発熱を伴う右乳腺炎で、嘔吐も伴っていた 26 歳の女性である。S-1108 100 mg 1 日 3 回、5 日間投与したところ、発赤、腫脹、疼痛、熱感が消失改善した。白血球数は 15,500/ μ l から 5,100/ μ l となり、CRP も 22.9 から 8.2 と改善し、4 日で退院した。

症例 22 は、38.5°C の発熱を伴う急性腋窩リンパ節炎を来した Still 病の 20 歳の女性である。cefaclo (CCL), norfloxacin の内服にて解熱したのでリ

ンパ節摘出術を施行したところ、大量の排膿があり、S-1108 100 mg 1 日 3 回、6 日間投与した。39°C あった発熱は 3 日後に解熱し、腫脹、硬結、疼痛が改善し、排膿は 3 日にて停止した。赤沈も 66 mm/h から 16 mm/h と改善した。膿汁からは *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが、S-1006 の MIC は 0.39 μ g/ml であり、消失した。

3. 細菌学的効果

胆汁、分泌物、膿中等から得られた細菌の S-1006, ceftoram (CFTM), CCL, cefotiam (CTM) の MIC を Table 5 に示した。検出頻度が高かったグラム陽性菌については他の比較薬に較べて、より良好な

Table 5. MIC of antibiotics against organisms isolated

(μ g/ml)

Case No.	Organism	S-1006	Ceftoram	Cefaclor	Cefotiam
23)	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78	3.13	3.13	0.78
24)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.56	3.13	1.56	0.78
28)	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78	1.56	3.13	0.78
20)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	6.25	6.25	1.56
21)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	1.56	0.78	-
22)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	1.56	0.78	0.39
13)	<i>a</i> -haemolytic streptococcus	0.1	0.05	0.78	0.39
14)	<i>a</i> -haemolytic streptococcus	0.05	0.1	0.78	0.78
15)	<i>a</i> -haemolytic streptococcus	0.39	0.2	1.56	3.13
27)	<i>a</i> -haemolytic streptococcus	0.39	0.2	0.2	0.39
25)	γ -haemolytic streptococcus	≤ 0.025	0.1	0.1	0.78
24)	<i>Streptococcus intermedius</i>	0.1	0.1	3.13	1.56
22)	<i>Lactobacillus</i> sp.	1.56	3.13	6.25	3.13
12)	<i>Escherichia coli</i>	6.25	3.13	>100	1.56
13)	<i>Escherichia coli</i>	0.39	0.2	1.56	0.1
14)	<i>Escherichia coli</i>	0.39	0.2	1.56	0.2
18)	<i>Escherichia coli</i>	0.39	0.2	1.56	-
29)	<i>Escherichia coli</i>	0.78	0.78	25	0.2
30)	<i>Escherichia coli</i>	0.2	0.39	1.56	0.05
13)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.39	0.1	0.78	0.2
29)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.2	0.1	0.39	0.1
11)	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.1	0.1	0.39	0.05
18)	<i>Morganella morganii</i>	0.2	0.05	>100	-
11)	<i>Citrobacter freundii</i>	50	>100	>100	>100
30)	<i>Citrobacter freundii</i>	0.2	0.78	12.5	1.56
29)	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0.1	0.2	0.2	0.2
27)	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.78	1.56	3.13	3.13
26)	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	12.5	50	50	6.25
27)	<i>Propionibacterium glanulosum</i>	0.39	0.78	1.56	1.56
29)	<i>Veillonella parvula</i>	0.39	1.56	0.2	0.78

Excluding 3 strains of *Enterococcus faecalis*, 2 strains of *Enterococcus faecium*, 1 strain of *Enterococcus avium* and 1 strain of *Pseudomonas aeruginosa*

MICを示した。

4. 副作用

下痢を1例に認めたが、肛門処置例であり、本剤とは関係ないと考えた。また、筋肉障害性の有無について注意して観察したが、検査値異常はいずれも認めなかった。

臨床検査値では、好酸球増多と白血球減少をそれぞれ1例認めた。

III. 考 察

経口抗菌薬といえども、臨床効果を十分発揮するには、薬剤の組織内濃度が起炎菌のMICを十二分に上回らなければならない。それには、血清蛋白結合率が大きく影響する。S-1006の血清蛋白結合率は46%で、cephalexin (CEX)の16%やCCLの33%と、CFTMの82%やcefditoren (CDTR)の93%の中間にある。そこで、胆汁中移行をまず検討した。

ラットにおけるS-1108 20 mg/kg 経口投与では胆汁中排泄は $2.0 \pm 0.9\%$ と、cefteram pivoxil (CFTM-PI)の $2.4 \pm 1.0\%$ とほとんど同じであるといわれる⁵⁾。われわれは、これまでに、経口セフェム剤として、CEX⁶⁾、cefixime (CFIX)^{7, 8)}、ceftibuten (CETB)⁹⁾、cefuroxime axetil (CXM-AX)¹⁰⁾、CFTM-PI¹¹⁾、cefditoren pivoxil (CDTR DI)¹²⁾の胆汁中移行について測定してきたが、今回測定したS-1108 200 mgを経口投与後3~5時間後の活性体S-1006の胆汁中濃度は最高 $16.9 \mu\text{g/ml}$ と良好な移行を示すことがわかった。これに裏付けられ、今回は胆嚢炎・胆管炎は10例中9例が有効以上であった。

S-1108投与時の代謝物については、S-1006のtrans体が極く微量検出されることが知られているが²⁾、ほとんどは抗菌活性体であるS-1006のcis体であることから、今回はすべてbioassayで測定したので、胆汁中の代謝物については不明である。

一方、細菌学的検討のできた症例から得られた32株(真菌、*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *Pseudomonas aeruginosa*を除く)の感受性をみると、グラム陽性球菌13株に対してはCFTM, CCL, CTMより強く、グラム陰性菌12株のうち*E. coli* 6株に対してはCFTMとほぼ同等の抗菌力を示した。また、嫌気性菌5株に対してもCFTM, CCL, CTMより優れた抗菌力を示した。

ただ、S-1108ではラットやイヌにおける90日間毒性試験で血中CPKの著明な上昇が認められ、病理組織学的検査で、骨格筋に筋線維の変性・再生・脂肪

化と単核細胞の浸潤あるいは集簇や間質水腫が認められた。しかし、筋肉障害を惹起するS-1108の投与量は50 mg/kg/日と極めて大量の場合に限られると推定されている²⁾。これはS-1108あるいはCFTM-PIの側鎖から発生するピバリン酸に起因し²⁾、活性型のS-1006によるものではない。また、CFTM-PI市販後の骨格筋障害性の臨床報告もないので、臨床的には大量長期投与を行わない外科領域では問題ないと思われる。

以上、外科感染症として、胆嚢炎・胆管炎も含めて、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、表在性外科感染症に有効であり、29例に対する有効率は93.1%という優れた成績がえられ、さらに、自・他覚的随伴症状などの副作用も認めなかったことから、外科感染症に有用な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水 弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠: 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第111年会, 東京, 1991
- 2) 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
- 3) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a new oral cephem antibacterial activity. 29 th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, 1989
- 4) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of S-1108, a new oral cephem antibiotic. 30 th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, 1990
- 5) 谷村 弘, 湯川裕史: 胆道感染症。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p.209~217, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 6) 吉田圭介, 谷村 弘: 薬剤の抗菌力。セフェム系抗菌剤(臨床検査MOOK No. 25, 薬剤感受性試験), p. 225~237, 金原出版, 東京, 1987
- 7) 谷村 弘, 他(8施設): 胆道感染症の化学療法(XXVI)-Cefiximeの胆汁中濃度, 胆嚢組織内濃度および臨床効果。Chemotherapy 33 (S-6): 499~518, 1985
- 8) Tanimura H, Kobayashi N, Saito T, Yoshida K, Kato H: The cocentration of

- FK 027 in bile and gallbladder tissue and clinical evaluation on biliary tract infections. Ed. Moellering RC, Shimada K. A Review of New Oral Cephems, p.59~63, University of Tokyo Press, Tokyo, 1986
- 9) 谷村 弘, 内山和久, 吉田圭介, 小林展章, 小澤和恵, 丸山啓介, 岡本美穂二, 加藤仁司: 抗生物質の胆汁中移行-とくに経口用 cephem 剤 7432-S の胆汁中濃度について。Chemotherapy 37 (S-1): 115~122, 1989
- 10) 谷村 弘, 小林展章, 小澤和恵, 丸山啓介, 加藤仁司: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の胆嚢組織内および胆汁中移行に関する臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-5): 386~391, 1986
- 11) 谷村 弘, 他 (5 施設): 胆道感染症の化学療法 (35 報) - Ceftoram pivoxil (CFM-PI) の胆汁中移行について。日本外科宝函 57: 400~412, 1988
- 12) 谷村 弘, 他 (10 施設): 外科感染症における ME1207 の臨床効果。Chemotherapy 40 (S-2): 573~581, 1992

Biliary Excretion and Clinical Efficacy of S-1108 in Surgical Infections

Hiroshi Tanimura, Kiyofumi Johata and Hideo Kashiwagi
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Yozo Aoki, Sumikazu Oka and Masafumi Nakamura
Department of Surgery, Hashimoto City Hospital

Takeshi Tsuji
Department of Surgery, Nogami General Hospital

Masaji Tani and Mikiko Tamai
Department of Surgery, Hidaka General Hospital

Hiroimitsu Fukunaga, Akihito Fuku and Youji Tamaki
Department of Surgery, Saiseikai Arida Hospital

Masuo Kashitani and Norio Nishimoto
Department of Surgery, Arita City Hospital

Katsuyoshi Tabuse and Miho Nagahama
Department of Surgery, Osaka-minami National Hospital

Yoji Tabuse, Koichi Murakami and Mituaki Minami
Department of Surgery, Tanabe National Hospital

Yasuhito Kobayashi and Jun Michiura
Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Shinji Yamamoto and Kosuke Shimada
Department of Surgery, Kainan City Hospital

Hideyuki Iwasaki and Hideo Mishima

Department of Surgery, Ozaki General Hospital (New name : Hannan City Hospital)

Hiroaki Kawashima

Department of Surgery, Keiyu Hospital

Tsuguo Kitamura

Division of Center of Adult Disease, Osaka

S-1108 is a new ester-type cephem antimicrobial agent for oral use. The penetration of S-1108 into bile and its clinical efficacy were investigated in surgical infections. S-1108, 200 mg, was administered orally once or repeatedly for three days to 17 patients who underwent cholecystectomy. The concentration of S-1006, the bacteriologically active form, in blood was 0.05-2.12 $\mu\text{g/ml}$ at three hours after administration, and reached peak levels of 4.62 and 5.11 $\mu\text{g/g}$ in gallbladder tissue at 3-5 hours after single and repeated administration, respectively. The maximal concentration of S-1006 in gallbladder bile was 7.27 $\mu\text{g/ml}$ and 16.9 $\mu\text{g/ml}$ after single and repeated doses, respectively. In six patients with an indwelling T-tube given a single dose of S-1108, the maximal concentration in the bile duct was 6.06 $\mu\text{g/ml}$ after 200 mg and 20.7 $\mu\text{g/ml}$ after 400 mg. The clinical efficacy of S-1108 was evaluated in 30 patients with surgical infections given 100 mg or 200 mg three times daily for 4-10 days. Among 11 cases of cholecystitis and/or cholangitis, excluding one patient who dropped out, the clinical efficacy of S-1108 was rated excellent in 1, good in 8 and fair 1, with an efficacy rate of 90.0%. In 19 cases of superficial surgical infection, the clinical efficacy of S-1108 was excellent in 6, good in 12 and fair 1, with a clinical efficacy rate of 94.7%. Overall, 27 out of 29 cases showed a good response with an overall efficacy rate of 93.1%. No side effect symptoms were observed. Eosinophilia and leukopenia were detected in one patient each.

These findings suggest that S-1108 is a useful antimicrobial agent in the treatment of surgical infections.