

産婦人科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

藤井哲哉・千石一雄・石川睦男・清水哲也

旭川医科大学産婦人科*

長谷川天珠・芳賀宏光

旭川赤十字病院産婦人科

高田久士・溝口久富

札幌社会保険総合病院産婦人科

川村光弘・牟禮一秀

日鋼記念病院産婦人科

柴田繁男

名寄市立病院産婦人科

西村恒則

道立紋別病院産婦人科

新しく開発された経口用セフェム系抗生物質 S-1108 を産婦人科領域感染症に対する臨床的效果、安全性ならびに性器組織移行に関し、検討を加えた。本剤 100 mg 単回投与後の肘静脈血清、子宮動脈血清濃度は 3 時間 30 分後に最大値 $0.24 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.24 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、200 mg 投与時は 3 時間後に最高値 $1.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $1.21 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、以後漸減した。各組織内濃度は、各組織間で差は認められず 100 mg 投与時では 3 時間 30 分後に最高値 $0.12 \sim 0.24 \mu\text{g}/\text{g}$ を示し、血清比の 50%以上の移行を、200 mg 投与時では 3 時間後に $0.50 \sim 0.69 \mu\text{g}/\text{g}$ を示し、血清の 40%以上の移行を認めた。臨床効果は対象 20 例中、効果判定が可能であった 15 例のうち著効 2 例、有効 13 例で有効率 100%であった。なお、1 例に軽度の尋常癬の出現が認められたのみで、臨床検査値の異常は 1 例も認められなかった。以上の成績により S-1108 は産婦人科領域感染症に対し、高い有用性を示すことが示唆された。

key words : S-1108, 産婦人科感染症, 組織移行

S-1108 は、塩野義製薬研究所で開発された新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である。S-1108 は、抗菌活性を有する S-1006 の 4 位の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、腸管からの吸収を高めたプロドラッグである。本剤自体は抗菌活性を示さないが、経口投与により消化管より吸収され、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、組織に分布し、その抗菌活性を発揮すると考えられている。基礎的検討において、本剤は殺菌的に作用し、その抗菌スペクトルはグラム陽性・グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有

し、各種の β -lactamase に対して安定であり、各種の実験的マウス感染症に対して *in vitro* 抗菌力を反映した優れた治療効果を示した。また、急性毒性、亜急性毒性、生殖試験、一般薬理試験の成績において本剤の安全性が確認されている¹⁾。

以上の基礎的検討をふまえて本剤の婦人性器組織移行の検討および産婦人科領域の各種感染症に対して臨床的な検討を行ったので、その結果を報告する。

I. 基礎的検討

S-1108 を経口投与した時の S-1006 の婦人性器組織内移行について、検討した。

*〒078 旭川市西神楽四線五号 3-11

1. 対象及び方法

平成2年11月～3年3月までの間に旭川医科大学付属病院にて子宮筋腫などの産婦人科良性疾患により単純子宮全摘術を施行した患者で同意を得られた9例を対象とした。本剤の100 mgまたは200 mgを単回経口投与し、投与後2時間27分～4時間30分までの子宮動脈血、肘静脈血を採取した。採取した血液は直ちに血清分離し、濃度測定まで-20℃に凍結保存した。又摘出した子宮ならびに付属器は子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、卵管、卵巢の各組織に分類し、生理食塩水で洗浄し、血液を除去した後ガーゼで清拭し、速やかに-20℃に凍結保存した。採取した凍結組織を測定時に常温に戻し、組織は重量の2倍量の0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を加えて ULTRA-TURRAXでホモジナイズ後、4500 rpmで10分間遠心分離し、その上清を濃度測定用試料とし、血清はそのまま測定に供した。濃度測定については *Escherichia coli* 7437を検定菌とし、培地は Trypto agarを用いる帶培養法による Bioassay 法にて測定した。

2. 結果

S-1108 100 mg, 200 mg 単回投与後の肘静脈血、子宮動脈血、各性器組織内濃度を Table 1 に示す。100 mg 投与の4例では投与後2時間～4時間30分の性器組織内濃度は子宮頸部 0.04～0.24 μg/g、子宮

体部 0.04～0.15 μg/g、子宮内膜 0.03～0.17 μg/g で最高値は3時間30分後に得られ、それぞれ 0.24, 0.15, 0.17 μg/g を示した。また、卵管、卵巢への移行は3時間30分～4時間30分後ではそれぞれ 0.04～0.12 μg/g, 0.03～0.18 μg/g の移行が認められた。肘静脈血および子宮動脈血濃度はほぼ同じ移行濃度で投与2時間～4時間30分後に 0.04～0.24 μg/ml の移行が認められた。200 mg 投与の5例では、投与後2時間27分～3時間53分で子宮頸部 0.07～0.69 μg/g、子宮体部 0.07～0.50 μg/g、子宮内膜 0.07～0.55 μg/g の移行であった。最高値は、投与3時間後でそれぞれ 0.69, 0.50, 0.55 μg/g の移行を示した。また、卵管、卵巢へは投与3時間40分後 0.20, 0.26 μg/g, 3時間53分後 0.17, 0.25 μg/g の移行を認めた。肘静脈血および子宮動脈血濃度は投与2時間27分～3時間53分後で 0.14～1.21 μg/ml の移行が認められた。

II. 臨床的検討

対象は平成元年9月～2年10月までに旭川医大産婦人科および関連5施設で産婦人科領域における感染症で受診し、治験内容を説明し、同意を得られた20症例でその内訳は子宮内膜炎9例、産褥子宮内感染1例、卵管炎1例、バルトリン腺膿瘍6例、バルトリン

Table 1. Serum and tissue concentrations of S-1108
after a single oral dose (100mg and 200mg)

~200mg~

Case no	Age	Weight	Time after administration (hr·min)	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g)				
				Uterine artery	Peripheral Vein	cervix uteri	myometrium	endometrium	oviduct	ovary
1	36	52.5	2.27	0.14	0.13	0.07	0.07	0.07		
2	46	39.5	3.00	1.21	1.25	0.69	0.50	0.55		
3	35	62.0	3.25	0.88	0.86	0.37	0.34	0.40		
4	48	44.0	3.40	0.44	0.44	0.18	0.19	0.18	0.20	0.26
5	46	53.5	3.53	0.44	0.46	0.21	0.20	0.14	0.17	0.25

~100mg~

6	50	66.0	2.00	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03		
7	47	45.8	3.30	0.24	0.24	0.24	0.15	0.17	0.12	0.18
8	43	48.0	4.00	0.17	0.16	0.09	0.08	0.09		
9	51	53.5	4.30	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.04	0.03

膿炎 3 例であった。投与方法は本剤 75 mg, 100 mg および 150 mg を 1 日 2 ~ 3 回食後経口にて 2 ~ 8 日間、症状に応じて投与した。総投与量は 400 mg ~ 8150 mg であった。効果判定は発熱、疼痛、また白血球增多などの主要自他覚症状が投与後 3 日以内に著しく改善し治癒に至った例を著効、3 日以内に改善の傾向を示し、7 日以内に治癒に至った例を有効、7 日以内に改善した例をやや有効、7 日経過しても改善されない場合は無効の 4 段階で判定した。ただし、手術、切開などの外科的処置を併用して著効であったものは著効とせず、有効とした。細菌学的効果は菌の消長により、消失、減少、菌交代、不变および判定不明の 5 段階で判定した。

1. 臨床効果

臨床成績一覧表を Table 2 に示した。症例は 18 ~ 62 才平均 34.4 才で、43 ~ 68 kg 平均 59.0 kg であった。臨床成績は本剤を投与した子宮内感染（子宮内膜炎 9 例、産褥子宮内感染 1 例）10 例中、症例 18, 19 は投与前にクラミジアが検出したため、症例 20 は明確な感染症状が認められなかったため除外した。臨床効果は残り 7 例で検討した。著効 2 例、有効 4 例、不明 1 例であった。不明の 1 例は投与 2 日目に膿瘍発疹が出現した症例で有効性の判定からは除外した症例であった。子宮付属器炎（卵管炎）は 1 例のみで有効で、外性器感染（バルトリリン腺腫瘍 6 例、バルトリリン腺炎 3 例）9 例で検討し、有効 8 例、不明 1 例であった。不明の 1 例は投与後にガーゼが挿入されていた症例で有効性の判定からは除外した。全体では 20 例中、有効性の検討を実施した 15 例では、著効 2 例、有効 13 例であり、有効率 100% であった。

2. 細菌学的効果

臨床効果を検討した 17 例のうち、起炎菌と考えられる細菌を 9 例から分離した。検出された *Streptococcus* sp. 3 株、*Staphylococcus aureus* 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Peptostreptococcus prevotii* 1 株は投与後に菌消失した。*G. C-Streptococcus* sp. 1 株は投与後も菌消失せず、*S. epidermidis* が更に出現し、細菌学的効果は不变であった。*Citrobacter freundii* の 1 株は投与後に菌消失したが、*E. coli* が出現したので菌交代とした。*Corynebacterium* sp. の 1 株は投与後菌検査実施出来ず不明とした。投与前に菌が分離できた 9 例のうち、消失 6 例、菌交代 1 例、不变 1 例、不明 1 例であった。

3. 副作用および臨床検査値異常

対象とした 20 例のうち本剤によると思われる副作用は、症例 6 に軽度の蕁瘍発疹を 1 例に認めたのみであった。この蕁瘍発疹も本剤投与を中止して 1 日で消失した。又、臨床検査値異常は 1 例も認めなかった。

III. 考 察

近年、第三世代の経口セフェム系抗生物質として、cefixime, cefteram pivoxil, 等が登場してきた。しかしながら、cefteram pivoxil はグラム陽性菌特に *Staphylococcus aureus* にやや抗菌力が弱く、グラム陽性菌、グラム陰性菌両方にバランス良い抗菌力を有する抗生物質の出現が望まれていた。S-1108 はその点、グラム陽性菌に対しては cefotiam hexetil と同程度の抗菌力、グラム陰性菌に対しては、cefteram pivoxil と同程度の抗菌力を有するバランス良い抗菌スペクトル¹⁾を有しており、この点嫌気性菌を含め各種の菌が分離される産婦人科領域の感染症の起炎菌に対して本剤の抗菌力の利点がうかがわれる。また、血中濃度の推移、尿中排泄等は他のエステル型経口セフェム系抗生物質と差は認められない。性器内移行について 1 回 100 mg 4 例と 200 mg 5 例で検討を行ったが、子宮及び子宮付属器への移行は 100 mg 単回投与では 3 時間 30 分後に最高値を示し、血清中濃度は 0.24 μg/ml、組織内濃度は 0.12 ~ 0.24 μg/g であり、対血清比 50% 以上であった。200 mg 投与では 3 時間後に最高値を示し、血清中濃度は 1.21 μg/ml、組織内濃度は 0.50 ~ 0.69 μg/g であり、対血清比 40% 以上であった。この血清比を新しいエステル型経口セフェム剤と比較してみると、cefteram pivoxil は約 30 ~ 40 %²⁾、cefotiam hexetil は約 60 ~ 80 %³⁾、cefetamate pivoxil は約 33 ~ 56 %⁴⁾、cefditoren pivoxil は約 20 %⁵⁾であり、本剤の性器内移行は良好で、投与量とは相関が認められた。

本剤の臨床成績では子宮内感染 10 例、子宮付属器感染 1 例、外性器感染 9 例計 20 例で検討した。本剤の投与量は 1 回 75 mg が 2 例、100 mg が 17 例、150 mg が 1 例で 1 日 2 回投与が 2 例、3 回投与が 18 例で 2 ~ 8 日間投与であった。成績は、検討を行った 17 例中、著効 2 例、有効 13 例、不明 2 例で 100% の有効率であった。細菌学的効果は起炎菌が 9 例に分離され、効果判定出来た 8 例のうち 7 例が消失し、消失率は 7/8 と高い除菌効果を示した。

副作用は、1 例に投与 1 日後に軽度の蕁瘍発疹が出現したが、特に何の処置もせず、投与中止にて 1 日で改善した。臨床検査値の異常は 1 例も認めなかった。以

Table 2. Clinical results of S-1108

Case no.	Age	Diagnosis	Administration			Organism isolated (count)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
			dose (day)	duration (day)	Total dose				
1	28	Endometritis	100mg × 3	7	2100mg	(-)	Unknown	Excellent	(-)
2	33	Endometritis	100mg × 3	7	2100mg	<i>Corynebacterium</i> sp. (+)	Unknown	Good	(-)
3	18	Endometritis	100mg × 3	3	900mg	(-)	Unknown	Good	(-)
4	41	Endometritis	150mg × 3	7	3150mg	(-)	Unknown	Good	(-)
5	30	Endometritis	100mg × 3	7	2100mg	(-)	Unknown	Good	(-)
6	18	Endometritis	100mg × 3	2	400mg	<i>Chlamydia</i>	Unknown	Unjudged	urticaria
7	24	Puerperal intrauterine infection	100mg × 3	7	2100mg	<i>C. freundii</i> (#) → <i>E. coli</i> (#)	Replaced	Excellent	(-)
8	43	Salpingitis	75mg × 3	4	900mg	N.T.	Unknown	Good	(-)
9	47	Bartholin's abscess	100mg × 3	7	2100mg	<i>S. epidermidis</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
10	45	Bartholin's abscess	100mg × 3	7	2100mg	<i>G. C. strept</i> (+) → <i>S. epidermidis</i> (+) → <i>G. C. strept</i> (#)	Unchanged	Unjudged	(-)
11	34	Bartholin's abscess	100mg × 3	7	2100mg	<i>P. prevotii</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
12	62	Bartholin's abscess	100mg × 3	7	2100mg	<i>S. aureus</i> (#) → (-)	Eradicated	Good	(-)
13	56	Bartholin's abscess	100mg × 2	5	1000mg	α - <i>Streptococcus</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
14	30	Bartholin's abscess	75mg × 2	6	900mg	γ - <i>Streptococcus</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
15	28	Bartholin's infection	100mg × 3	5	1500mg	α - <i>Streptococcus</i> (+) → (-)	Eradicated	Good	(-)
16	36	Bartholin's infection	100mg × 3	7	2100mg	(-)	Unknown	Good	(-)
17	34	Bartholin's infection	100mg × 3	7	2100mg	(-)	Unknown	Good	(-)
18	19	Endometritis	100mg × 3	7	2100mg	<i>Chlamydia</i> (+)	Unknown	Unjudged	(-)
19	40	Endometritis	100mg × 3	8	2400mg	<i>Chlamydia</i> (+)	Unknown	Unjudged	(-)
20	22	Endometritis	100mg × 3	4	1000mg	(-)	Unknown	Unjudged	(-)

上の成績により S-1108 は産婦人科領域感染症に対し、高い有用性を示すことが示唆された。

文 献

- 1) 由良二郎, 斎藤 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) 張南薰, 福永完吾, 国井勝昭, 出口浩一: 産婦人科領域における T-2588 の基礎的, 臨床的研究 Chemotherapy vol. 34, 854~875, 1986
- 3) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における cefotiam hexetil の基礎的, 臨床的検討 Chemotherapy vol. 36, 779~788, 1988
- 4) 安部政彦他: 産婦人科領域における Ceftamate pivoxil の基礎的, 臨床的検討 Chemotherapy vol. 38, 278~283, 1990
- 5) 千石一雄, 安部政彦, 清水哲也: 産婦人科領域における ME 1207 の基礎的, 臨床的検討 Chemotherapy vol. 40, 588~590, 1992

Pharmacokinetics and clinical studies on S-1108 in obstetrics and gynecology

Tetsuya Fujii, Kazuo Sengoku, Mutsuo Ishikawa and Tetsuya Shimizu
Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College
3-114-Sen, 5-Go, Nishikagura, Asahikawa-shi 078-11, Japan

Tenshu Hasegawa and Hiromitsu Haga
Asahikawa Red Cross Hospital

Hisashi Takada and Hisatomi Mizoguchi
Sapporo Society Insuransu General Hospital

Mitsuhiko Kawamura and Kazuhide Mure
Nikko Memorial Hospital

Shigeo Shibata
Nayoro Municipal General Hospital

Tsunenori Nishimura
Monbetsu Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies were conducted on S-1108, a new oral cephem, in the field of gynecology. The results were as follows:

1) After oral administration of 100 mg of S-1108, the peak serum concentration in uterine artery and cubital vein blood was 0.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$, while genital tissue concentrations were 0.12-0.24 $\mu\text{g}/\text{g}$. after 200 mg of S-1108, the peak serum concentration in uterine artery and cubital vein blood was 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, while genital tissue concentration were 0.50-0.69 $\mu\text{g}/\text{g}$.

2) The results of treatment with S-1108 in 15 patients with gynecological infections were "excellent" in 2 and "good" in 13 cases, with an efficacy of 100%.

3) Side effects consisted of skin allergy in only 1 patient, and no abnormal laboratory findings were reported.

These findings indicate that S-1108 may be a useful antibiotic in the treatment of gynecological infections.