

産婦人科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

松田静治・王 欣暉・平山博章
江東病院産婦人科*

S-1108 の産婦人科領域の基礎的・臨床的検討を行い以下の成績をえた。

基礎的検討としては子宮筋腫を基礎疾患にもつ 10 例に対して本剤の子宮各組織移行を検討した。7 例は 100 mg, 3 例は 200 mg 単回投与時であった。100 mg 投与群は投与後 55 分から 4 時間 13 分まで末梢血および子宮動脈血は投与後 3 時間に 0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高濃度を示していた。一方、子宮の各組織移行は全体的にその移行は低値を示しており、投与後 2 時間では 0.06 あるいは 0.03 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以下の測定限界値であった。しかし 3 時間後になると 0.06~0.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲での移行が認められた。200 mg 投与群では血液にも約 4 時間で 0.27~0.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示し、各組織も 0.12~0.19 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行が確認された。なおいずれの投与群においても、各組織濃度は血清中の約 1/2 であった。

臨床的には子宮内膜炎、産褥乳腺炎、バルトリン腺炎等の合計 9 例に本剤 1 日 300 mg の分 3 で約 1 週間投与した。臨床応用の結果は有効 8 例、無効 1 例の成績であった。細菌学的に評価出来たものは 3 症例 4 菌種であり、本剤投与後すべて消失していた。なお副反応は 1 例も認められなかった。

key words : S-1108, 産婦人科領域の S-1108, S-1108 の臨床検討

S-1108 は塩野義製薬(株)の研究所で新規合成された経口の new oral cephem であり、しかもエステル型の抗生物質である。本剤は活性型である S-1006 の 4 位側鎖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、消化管の吸収性を高めており、腸管壁のエステラーゼにより速やかに加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として組織内に分布するとされている^{1, 2)}。

本剤の特徴は幅広い抗菌スペクトルを有していることであり各種 β -lactamase にも安定であるとされている^{3, 4)}。特に産婦人科領域の感染症に関係があるとされている好気および嫌気のグラム陽性および陰性菌のいずれにも抗菌力を有しているということから、本剤の本疾患に対する有用性が示唆されたので婦人科各組織への本剤の移行性と各種産婦人科感染症に本剤を使用し、有用な結果をえたので報告する。

I. 方 法

1. 基礎的検討

子宮筋腫を基礎疾患にもつ子宮全摘出の手術をうける必要がある患者でしかも同意のえられた 10 名に術後感染予防として本剤を使用しその移行性を検討

した。10 例の内 7 例は 100 mg 投与であり 3 例は 200 mg 投与であった。年齢は 31 才から 52 才までであり各組織採取時間は投与後 55 分から 4 時間 13 分にわたっていた。各組織は全摘後卵管、卵巢、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部に分けその内、数 g を採取し、生食で洗浄後ガーゼにて拭きその重量を測定し、組織濃度測定まで冷所 (-80°C 以下) にて保存した。また同時に末梢血および子宮動脈血をも採取して血漿に分離後冷所にて保存し組織濃度との比較検討に供した。各組織は組織重量の 2 倍量の 0.1 M phosphate buffer (PH 7) 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た。測定は *E. coli* 7437 を検定菌とした培地に Trypto-soy agar を用いた帯培養法 (Band culture method) による Bioassay 法にて行った。また血液はヒト血清で希釈したものを同じく Bioassay 法にて実施した。

2. 臨床的検討

江東病院外来に平成 2 年 8 月より 3 年 4 月までに来院した合計 9 例に本剤を投与しその有用性を検討した。検討した疾患は子宮内膜炎 1 例、乳腺炎 4 例、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍が各 1 例、産褥

*〒136 東京都江東区大島 6-8-5

子宮内感染1例そして外陰部膿瘍が1例であった。年齢は20才から46才であり本剤の投与は1回100mg 1日3回投与で、その投与期間は2例は5日以内であったが残りは全て1週間投与であった。臨床効果の判定基準は、本剤投与により主要自・他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で効果の認められないものを無効とした。細菌検査は子宮内感染(子宮内膜炎)では子宮内培養を行い、バルトリン腺膿瘍では膿汁について検査を行った。効果は検査された起炎菌の消長をみて陰性化(消失)、減少、不変および菌交代に分けて判定した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

Table 1, 2に100mgおよび200mg投与時の各組織内濃度を示した。100mg投与群においては本剤投与55分から4時間13分までで末梢血、子宮動脈血はそれぞれ投与後3時間前後に最高の濃度を示してお

りその値は0.34 μ g/mlであった。卵管、卵巣、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部の各組織移行は全体的に100mg投与群では低く投与後2時間まではほとんど移行を示しておらず0.05~<0.03 μ g/gの測定限界以下であった。投与後3時間以降になると子宮内膜で0.11~0.12 μ g/g、子宮筋層で0.07~0.17 μ g/g、子宮頸部で0.06~0.17 μ g/g、子宮腔部で0.07~0.18 μ g/g、そして卵管、卵巣では0.06~0.16 μ g/gの移行を示していた。一方、200mg投与群では3時間後では末梢血、子宮動脈血はそれぞれ0.02, 0.03 μ g/mlであったが3時間39分で0.27, 0.44 μ g/mlの値を示していた。各組織移行も100mg投与と比しても傾向は同じで、1時間ほどピーク値が遅れるものの3時間まででは0.03 μ g/g以下の測定限界以下であった。しかし投与後4時間後になると0.12~0.19 μ g/gの高い移行性が確認された。なお、いずれの投与群においても各組織内濃度は血清中濃度の約1/2の値を示していた。

2. 臨床的検討

合計9例の臨床成績を表3に示した。平均年齢は28

Table 1. Tissue concentrations of S-1006 (100mg) in genital organs after a single dose

No.	Name	Time	Serum (μ g/ml)		Tissues (μ g/g)					
			Peripheral vein	Uterine artery	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	S.T	0:55	0.01	0.01	<0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
2	K.M.	1:25	0.01	0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
3	M.H.	1:46	0.01	0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
4	T.S	2:10	0.10	0.11	0.04	0.05	0.05	0.06	0.03	0.04
5	F.H.	2:48	0.34	0.34	0.12	0.17	0.17	0.18	0.16	0.12
6	M.H.	3:46	0.10	0.10	<0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.06
7	E.N.	4:13	0.27	0.26	0.11	0.10	0.15	0.17	0.16	0.15

Table 2. Tissue concentrations of S-1006 (200mg) in genital organs after a single dose

No.	Name	Time	Serum (μ g/ml)		Tissues (μ g/g)					
			Peripheral vein	Uterine artery	Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	S.K.	1:52	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
2	K.N.	3:00	0.02	0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
3	F.K.	3:39	0.27	0.44	0.17	0.14	0.18	0.19	0.12	0.17

Table 3. Clinical effects of S-1108

No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organism		MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment		Notes (clinical response)		Before After		Effect		Side effects
			Before	After		Daily dose (mg \times ml)	Duration (days)	Total dose(g)	WBC	CRP	Temperatu- re(°C)	Clinical	Bacteriological	
1	H.E. 20	Endometritis	S. epidermidis(+) Peptostreptococcus(+)		0.78 0.78	100 \times 3	7	2.1	8,940 5,360	16.4 0.8	39.2 36.5	Good	Exchanged	(-)
2	S.T. 29	Endometritis	α -hemolytic strept. (-)		0.2	100 \times 3	7	2.1	6,920 6,190	5.9 0.5	37.4 36.6	Good	Eradicated	(-)
3	M.Y. 20	Bartholinitis (Left)	N.D. N.D.			100 \times 3	7	2.1	8,980 4,500	1.6 0.5	38.0 36.4	Good	Unknown	(-)
4	Y.N. 23	Abscess of Bartholin's gland	S. aureus Peptostreptococcus sp. (-)			100 \times 3	7	2.1	11,580 5,880	1.5 <0.5	37.3 36.3	Good	Eradicated	(-)
5	M.Y. 24	Mastitis (Right)	N.D. N.D.			100 \times 3	7	2.1	15,000 4,940	2.5 0.5	39.0 36.5	Good	Unknown	(-)
6	K.T. 24	Mastitis (Left)	N.D. N.D.			100 \times 3	4	1.2	8,790 5,040	1.5 0.5	39.2 36.6	Good	Unknown	(-)
7	Y.T. 30	Mastitis (Left)	N.D. N.D.			100 \times 3	7	2.1	17,110 6,300	11.6 0.5	39.9 36.5	Good	Unknown	(-)
8	M.M. 38	Mastitis (Left)	N.D. N.D.			100 \times 3	5	1.5	6,490 4,740	5.3 0.5	37.5 36.7	Good	Unknown	(-)
9	K.O. 46	Abscess (External genitalia)	E. cloacae S. aureus E. faecalis N.D.		0.39, 0.78 >100	100 \times 3	7	2.1	5,360 5,250	0.5 0.5	37.0 36.3	Poor	Unknown	(-)

N.D. : not done

才であり、検討した各種疾患も中等症と診断されたものが5例、軽症が4例であった。いずれも外来患者であり本剤を1回100 mg (1錠) 1日3回食後投与にて処方し、有効性と有用性を検討した。産褥乳腺炎では膿汁は採取出来なかったがその他の子宮内膜炎および産褥子宮内感染は子宮内容物を、バルトリン腺膿瘍では穿刺を施行し、起炎菌の検索を行った。その結果、表の如く *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *α-haemolytic streptococcus* spp., *Enterobacter cloacae*, および *Peptostreptococcus* spp. が検出された。この内、子宮内膜炎1例において投与後 *S. epidermidis* が *Peptostreptococcus* spp. に菌交代を示した例と投与後検出出来なかった1例を除く2症例は投与後菌は消失していた。全体としての臨床効果は有効8例、無効1例の高い成績であった。副作用および臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

Ⅲ. 考 察

産婦人科領域各種感染症は従来より外性器と内性器に分けて検討してきているが昨今のセフェム系抗生剤ではキノロンに比してその組織移行及び抗菌力の点からも必ずしも first choice の薬剤でないのが現状である。また現実にはセフェム剤で産婦人科の各種感染症に対して適応疾患が取得された薬剤は少ない。したがって本剤の有用性が期待されるところである。

また、産婦人科感染症に関係があるとされている好気性のグラム陰性桿菌および好気性・嫌気性のグラム陽性球菌に本剤は抗菌スペクトルを有し、さらに産婦人科領域の外来の感染症に対しては他科領域同様 empiric な治療が必要であって広範囲のスペクトルを有する本剤の有用性は高いものがある。

今回我々の基礎的検討では100 mg, 200 mg 単回投与時の血清中および各組織内移行を検討したがいずれの投与量においても投与後3時間以降は高値を示し、健康成人での投与後2時間のピーク値⁵⁾と比較すると約1時間遅れの値であることが確認された。また同じエステル型経口セフェム剤である ceftoram pivoxil⁶⁾ および cefpodoxime proxetil⁷⁾ との比較においても、また最近上市された cefdinir⁷⁾ と比較してもほぼ同様の成績であることが確認された。

しかし以上のセフェム剤の移行性はキノロン製剤の lomefloxacin⁸⁾, tosufloxacin⁹⁾ 等と比較するとはるかに劣る成績であったが、安全性の観点から、特に産婦人科領域においては「妊娠」というリスクファク

ターがあり、その胎児への影響等を考えると比較的安全なセフェム剤の有用性はまだまだ残されており、我々が今回検討した9例の臨床例でも8例が有効以上の成績を示し、しかも症例数は少ないものの1例も副反応は見られなかったことから安全性は比較的高いものであることが推定される。

以上の成績より S-1108 の産婦人科領域の中等症以下の各種感染症に対しては1回100 mg, 1日3回投与で有効かつ安全な薬剤の1つと考えている。

文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清治, 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) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma, Ishi H: Pharmacokinetics and safety of S-1108 in healthy volunteers, 29th ICAAC, Abstr. No. 370, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 3) Yoshida T, Hamashima T, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity, 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 4) Yokota T, Arai K: S-1108: Antibacterial activity, stability to β -lactamase, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophage of its active form, S-1006, 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 5) 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
- 6) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明: T-2588の産婦人科領域における臨床応用. Chemotherapy 34 (S-2): 850~853, 1986
- 7) 松田静治, 他(8施設): 産婦人科領域における CS-807の臨床応用. Chemotherapy 36 (S-1): 907~917, 1988
- 8) 松田静治, 鈴木正明, 王 欣暉: 産婦人科領域における Cefdinir の臨床応用. Chemo-

- therapy 37 (S-2) : 915~921, 1989
- 9) 松田静治, 鈴木正明, 王 欣暉, 二宮敬宇 :
NY-198 の産婦人科領域における基礎的・臨床
的検討。Chemotherapy 36 (S-2) : 1085~
1090, 1988
- 10) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 王 欣暉 :
産婦人科領域における T-3262 の臨床応用。
Chemotherapy 36 (S-9) : 1209~1213, 1988

Basic and clinical studies of S-1108 in the field of obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda, Kinki Oh and Hiroaki Hirayama
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
6-8-5 Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

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

S-1108, a new oral cephem antibiotic, was evaluated for its tissue concentration in female genital organs after administration of 100 and 200 mg doses (n=10). The peak serum levels in uterine artery and cubital vein blood were 0.34 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hours after the 100 mg dose, while genital tissue levels were 0.06~0.18 $\mu\text{g/g}$. After administration of 200mg, serum levels and genital tissue levels were 0.24~0.44 $\mu\text{g/ml}$ and 0.12~0.17 $\mu\text{g/g}$ respectively at 4 hours.

In clinical studies, S-1108 was administered to 9 patients (endometritis : 2, bartholinitis : 1, abscess of bartholin : 1, mastitis : 4, abscess of genitals : 1). The daily dose was 100mg three times a day. The total clinical efficacy rate was 8/9, and the bacteriological effect showed all organisms isolated (5 strains) eradicated after treatment.

No serious adverse effects were observed in any of the cases.