

産婦人科領域における S-1108 の基礎的、臨床的検討

長 南薫・木村武彦・清水 篤・羽田義信・船津雅幸・宮川善二郎・野嶽幸正
昭和大学藤が丘病院産婦人科*

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しいエステル型経口セフェム剤 S-1108 について、婦人性器組織への移行性及び産婦人科領域感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 組織移行性：本剤 200 mg 経口投与後の骨盤内性器組織内濃度を 1 時間 35 分～4 時間 30 分にわたり測定し、肘静脈及び子宮動脈血清中濃度はほぼ一致し、血清中濃度は最高 2.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ、組織内濃度は最高 0.29～1.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ が得られた。

2. 臨床成績：産婦人科的性器感染症 22 例に対して、本剤 225～600 mg/日、総量 675～3,150 mg を投与し、著効 1 例、有効 19 例、無効 2 例、有効率 90.9% の臨床効果、細菌消失率 92.9% の細菌学的効果を認め、副作用はなかった。

3. 以上の諸成績から産婦人科領域における本剤の有用性が示唆された。

key words : S-1108, 性器組織移行, 産婦人科感染症

S-1108 は、塩野義製薬株式会社研究所で開発された新しい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、経口投与後腸管から吸収され、腸管壁エステラーゼによって加水分解され、抗菌活性のある S-1006 として血中、組織中に分布する。S-1006 は広域の抗菌スペクトルを有し、各種 β -ラクタマーゼに安定で、殺菌作用を示す。本剤の吸収は空腹時よりも食後の方が良好で、用量相関性であり、血中半減期は約 1 時間で、尿中排泄率は投与後 24 時間までで約 40% である¹⁾。

我々は、本剤について産婦人科領域で性器組織移行性と産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用等を検討したので報告する。

I. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に術前本剤 200 mg を経口投与して、一定時間後に臓器を摘出

した。投与後時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して測定した。臓器は摘出後、必要部分を分離採取し、生理的食塩水で表面の血液を洗い落とし、清拭後、 -20°C に凍結保存した。測定時、秤量後 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) をを加え、ホモジナイザーで組織攪剤とし、その遠心上清を測定した。S-1006 の測定法は *E. coli* 7437 を検定菌とする微生物学的測定法によった。

2. 成績

本剤 200 mg 投与後の肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度及び子宮、付属器各部位の組織内濃度を Table 1 に示した。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致しており、最高 2.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が 1 時間 35 分後に得られた (Fig. 1)。組織内濃度は最高 0.61～1.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ が検出され、4 時間 30 分でも最高 0.28～0.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ が認められた (Fig. 2)。組織内移行率は最高で血清中濃度の 73% であった。

II. 臨床試験

1. 対象及び方法

平成 2 年 9 月より平成 3 年 4 月までの間に昭和大学

Table 1. Tissue concentration of S-1006 in genital organs after a single oral dose (S-1108, 200mg p.o.)

No.	Name	Time	Peripheral vein	Uterine artery	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Oviduct	Ovary
1	Y. Y.	1° 35'	2.82	2.82	0.11	0.09	1.28	1.51	1.38	—
2	F. H.	1° 45'	0.82	0.80	0.25	0.34	0.44	0.59	—	—
3	K. Y.	1° 55'	0.02	0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	—	—
4	H. K.	1° 55'	0.17	0.18	0.06	0.11	0.13	0.14	—	—
5	K. S.	2° 00'	0.03	0.04	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	—	—
6	M. I.	2° 05'	0.66	0.74	0.30	0.25	0.40	0.44	0.18	0.25
7	T. H.	2° 30'	0.24	0.28	0.10	0.16	0.16	0.19	—	—
8	K. I.	3° 26'	0.63	0.60	0.29	0.35	0.40	0.57	0.36	0.30
9	T. T.	3° 26'	0.42	0.45	0.18	0.22	0.36	0.39	0.39	0.63
10	Y. T.	3° 10'	0.03	0.02	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	—
11	F. O.	3° 35'	0.18	0.17	0.09	0.12	0.15	0.17	0.16	—
12	M. A.	3° 55'	0.07	0.08	0.03	0.04	0.07	0.07	0.07	0.10
13	M. K.	3° 57'	0.04	0.04	<0.03	<0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
14	E. H.	2° 03'	0.75	0.55	0.15	0.21	0.36	0.26	0.30	0.25
15	K. M.	2° 10'	0.62	0.60	0.16	0.27	0.24	0.29	0.17	—
16	Y. K.	2° 15'	0.16	0.17	0.06	0.07	0.09	0.09	—	—
17	H. K.	3° 23'	0.33	0.28	0.15	0.15	0.22	0.26	0.36	0.37
18	H. M.	3° 27'	1.17	1.30	0.61	0.63	0.72	0.95	0.53	0.63
19	N. S.	4° 15'	0.60	0.56	0.29	0.32	0.47	0.43	0.38	0.29
20	M. O.	4° 24'	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04
21	K. T.	4° 21'	0.72	0.75	0.28	0.28	0.40	0.53	0.48	0.56

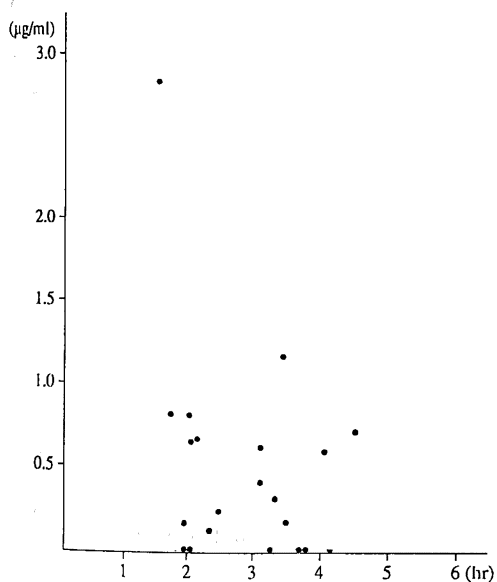


Fig. 1. Serum concentration of S-1006 (S-1108 200 mg p.o., n=21)

藤が丘病院産婦人科及び関連施設に来院した産婦人科的感染症 22 例に使用した。その内訳は産褥子宮内感染 2 例, 子宮内膜炎 9 例, 卵管炎 3 例, バルトリン腺膿瘍 8 例である (Table 2)。

投与量及び投与方法は, 1 回 75 mg 1 日 3 回 5 例, 1 回 100 mg 1 日 2 回 2 例, 1 回 100 mg 1 日 3 回 4 例, 1 回 150 mg 1 日 3 回 10 例, 1 回 200 mg 1 日 3 回 1 例, 食後投与で, 他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

臨床効果, 細菌学的効果並びに臨床検査値などを総合的に観察し, 主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善され治癒した場合を著効とし, 主要自覚症状が 3 日前後に改善の傾向を示し, その後治癒した場合を有効とし, 主要症状の改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は, 陰性化 (消失), 一部消失 (減少), 菌交代, 不変, 不明の 5 段階で判定した。副作用は投与後の自覚症状, 臨床検査成績によって判定した。

3. 疾患別臨床効果 (Table 2)

産褥子宮内感染は 2 例あり, 産褥 5 日目及び 14 日

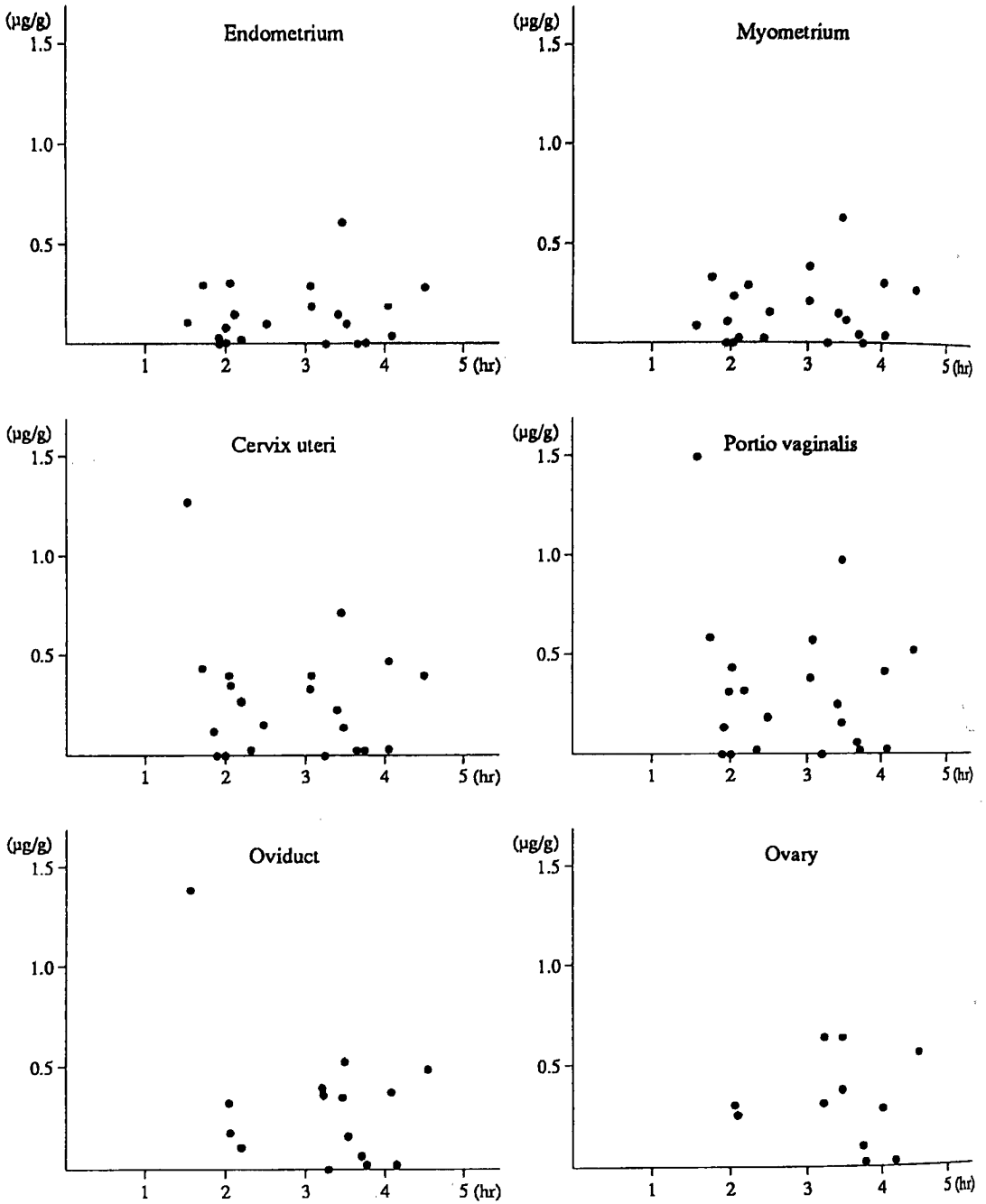


Fig. 2. Tissue concentration of S-1006 in genital organs after a single oral dose (S-1108, 200 mg p.o., n=21)

Table 2-1. Clinical results of treatment with S-1108

No.	Case	Age	B.W (kg)	Diagnosis	Complications	Organisms (Before isolated (After)	Dose			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
							Daily dose	Duration	Total dose			
1	K.N.	29	55	Puerperal intra-uterine infection	(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	150mg × 3	3 days	1350mg	Excellent	Eradicated	(-)
2	O.H.	24	60	Puerperal intra-uterine infection	(-)	(-) <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	150mg × 3	6 days	2700mg	Good	Unknown	(-)
3	H.N.	23	50	Endometritis	(-)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (-)	150mg × 3	7 days	3150mg	Good	Eradicated	(-)
4	Y.M.	16	53	Endometritis	(-)	(-) (-)	150mg × 3	4 days	1800mg	Good	Unknown	(-)
5	T.M.	27	50	Bartholin's abscess	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	150mg × 3	4 days	1800mg	Good	Eradicated	(-)
6	H.I.	56	47	Bartholin's abscess	(-)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (-)	150mg × 3	7 days	3150mg	Good	Eradicated	(-)
7	K.Y.	29	44	Endometritis	(-)	<i>Enterococcus faecalis</i> Not tested	75mg × 3	3 days	675mg	Poor	Unknown	(-)
8	S.B.	22	60	Endometritis	(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>a-haemolytic Streptococcus</i>	150mg × 3	3 days	1350mg	Poor	Replaced	(-)
9	S.T.	23	38	Endometritis	(-)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (-)	200mg × 3	3 days	1800mg	Good	Eradicated	(-)
10	S.Y.	21	55	Endometritis	(-)	<i>Pseudomonas sp.</i> <i>a-haemolytic Streptococcus</i> (-)	150mg × 3	4 days	1800mg	Good	Eradicated	(-)
11	S.M.	23	54	Endometritis	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	75mg × 3	3 days	675mg	Good	Eradicated	(-)
12	U.K.	30	44	Endometritis	(-)	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	100mg × 3	7 days	2100mg	Good	Unchanged	(-)
13	M.M.	32	55	Salpingitis	(-)	Normal flora Normal flora	100mg × 3	7 days	2100mg	Good	Unknown	(-)
14	S.M.	41	51	Salpingitis	(-)	Not tested Not tested	100mg × 3	7 days	2100mg	Good	Unknown	(-)
15	I.H.	27	59	Salpingitis	(-)	(-) N.F.R., <i>Pseudomonas sp.</i>	100mg × 3	7 days	2100mg	Good	Unknown	(-)
16	H.K.	48	55	Bartholin's abscess	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i> , N.F.R. (-)	150mg × 3	7 days	3150mg	Good	Eradicated	(-)

Table 2-2. Clinical results of treatment with S-1108

No.	Case	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication	Organisms isolated	Before [After]	Dose			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
								Daily dose	Duration	Total dose			
17	Y.S.	43	61	Bartholin's abscess	(-)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>β-haemolytic Streptococcus</i> <i>Corynebacterium sp.</i>	(-)	75mg × 3	7 days	1575mg	Good	Eradicated	(-)
18	A.M.	50	58	Bartholin's abscess	(-)	<i>Corynebacterium sp.</i>	(-)	75mg × 3	3 days	675mg	Good	Eradicated	(-)
19	S.M.	48	60	Bartholin's abscess	(-)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(-)	150mg × 3	3 days	1350mg	Good	Eradicated	(-)
20	G.F.	43	48	Bartholin's abscess	(-)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	(-)	75mg × 3	3 days	675mg	Good	Eradicated	(-)
21	Y.T.	42	56	Bartholin's abscess	(-)	(-)	(-)	100mg × 2	7 days	1400mg	Good	Unknown	(-)
22	K.C.	29	52	Endometritis	(-)	Normal flora	Not tested	100mg × 2	8 days	1600mg	Good	Unknown	(-)

目の症例で、前投薬として bacampicillin, cefixime が投与されているが無効で、本剤 3～6 日間投与で、著効及び有効であった。子宮内膜炎は 9 例あり、このうち、基礎疾患のないものが 1 例、人工流産後が 8 例である。

また、本剤使用直前の抗菌剤投与が行われていたのは 2 例で、このうち 1 例は治療前に細菌が検出されておらず、前投薬の影響とみられる。これらの症例に対し、本剤 3～8 日間投与し、7 例有効、2 例無効 (case No. 7, No. 8) の結果であった。卵管炎の 3 例はいずれも合併症はなく、本剤 7 日間投与で全例有効であった。バルトリン腺腫瘍は 8 例であり、全例切開排膿が行われたが、3～7 日間の投与で全例有効であっ

た。以上、Table 3 に示す如く、著効 1 例、有効 19 例、無効 2 例で、90.9% の有効率であった。

4. 疾患別細菌学的効果 (Table 4)

表示のように 22 例中、治療前に細菌を検出できて細菌学的効果を判定できたのは 14 例で、そのうち消失 12 例、菌交代 1 例、不変 1 例で、全体の消失率は 13/14, 92.9% であった。

5. 分離菌別細菌学的効果 (Table 5)

投与前に検出された菌は表示のように 12 菌種 23 株で、治療によって消失 22 株、存続 1 株となり、消失率は 95.7% であった。

6. 副作用

本剤使用による、いわゆるアレルギー反応や胃腸障

Table 3. Clinical results of treatment with S-1108 (Summary)

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Puerperal intra-uterine infection	2	1	1			
Endometritis	9		7		2	
Salpingitis	3		3			
Bartholin's abscess	8		8			
Total	22	1	19		2	90.9

Table 4. Bacteriological effect of S-1108 according to diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
Puerperal intra-uterine infection	3	1				1
Endometritis	9	4		1	1	3
Salpingitis	3					3
Bartholin's abscess	8	7				1
Total	22	12		1	1	8

Table 5. Bacteriological response of organisms isolated to S-1108

Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication ratio (%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2			
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	5			
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2			
<i>Enterococcus faecium</i>	1		1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1			
haemolytic streptococci	2	2			
<i>Corynebacterium</i>	2	2			
<i>Escherichia coli</i>	1	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2			
N.F.R.	1	1			
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1			
Total	23	22	1		95.7%

害などの副作用は全例に認めなかった。また、検査値異常化症例もなかった。

III. 考 察

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。本剤は抗菌活性を有するが経口吸収されないS-1006の4位カルボン酸に、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り経口吸収を高めた薬剤で、経口投与後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なS-1006として抗菌力を発揮する prodrug である。

S-1006 は、広域の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌、なかでもブドウ球菌に対する抗菌力は、従来の各種経口セフェム剤に比し優れている。

近年の産婦人科的感染症からは、グラム陽性菌、陰性菌が相半ばして検出され、しかも複数菌が度々認められる。また、嫌気性菌の重要性も依然として存在している。

これらの観点から、本剤はその抗菌力上の特徴をもって、産婦人科領域の感染症に対し細菌学的適応を有し、効果は期待できるものとみられる。

抗菌力についての、シンポジウムの集計成績¹⁾は、グラム陽性菌に対しては MSSA 及び CNS に対し、cefaclor (CCL), cefteram (CFTM) より強い抗菌力を示し、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対しては CCL よりも抗菌力が強く、CFTM, cefotiam (CTM) とほぼ同等であった。しかし、MRSA に対しては他の cephem 剤同様弱かった。グラム陰性菌

及び嫌気性菌に対しては、多くの菌種について CCL, CFTM, CTM より優れた成績が示された。このことから、産婦人科的感染症に対する細菌学的効果は相当期待できるものとみられる。シンポジウムにおける成績¹⁾では、産婦人科領域の感染症に対し 89.4% の細菌学的効果が得られており、基礎的成績と一致するといえることができる。

吸収については、シンポジウムでの集計成績¹⁾では、吸収は良好で、投与後 2 時間前後で血中濃度はピークに達し、その半減期は約 1 時間である。又、種々の体液や組織への移行が良好なことが報じられた。子宮、付属器等の骨盤内性器組織内移行について我々の行った結果からは、血中濃度とよく似た推移を示し、その濃度も多くの菌種の MIC 値をカバーしていることから、局所における抗菌活性は期待できるものと考えられる。

臨床成績については、産婦人科的感染症に対して良好な臨床的、細菌学的効果が得られたが、これはシンポジウムにおける集計成績¹⁾と同程度であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致している。

副作用については、我々は経験しなかったが、シンポジウムにおける集計では 3.36% の発生頻度で、同系のエステル型経口セフェム剤と同程度であり、他剤

同様の注意を要するものとする。

いわゆる外来治療を主とする軽症、中等症の性器感染症に対する経口抗菌剤の必要性は高く、この観点から本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域における有用性があるものと考察された。

IV. む す び

新しく開発されたエステル型経口セフェム剤 S-1108 について、産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

本剤投与後の肘静脈血及び子宮動脈血血清中濃度はほぼ一致し、200 mg 投与後血清中には最高 2.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ、組織中には最高 0.29~1.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ が得られた。

産婦人科的感染症 22 例に対し、本剤 225~600 mg/日、総量 675~3,150 mg を投与し、著効 1 例、有効 19 例、無効 2 例、有効率 90.9% の臨床効果、消失率 92.9% の細菌学的効果を認め、副作用はなかった。

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

Basic and clinical evaluation of S-1108 in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu, Yoshinobu Haneda,
Masayuki Funatsu, Zenziro Miyakawa and Yukimasa Notake

Department of Obstetrics and Gynecology

Showa University Fujigaoka Hospital

1-30, Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama, 227, Japan

Kango Fukunaga

Department of Obstetrics and Gynecology

International Goodwill Hospital

Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology

Kunii Hospital

A newly-developed ester-type oral cephem antibiotic, S-1108, was investigated for its tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecological infections, and the following results were obtained.

1. Tissue penetration : tissue penetration of the drug into the intrapelvic genital organs was found to be good, the peak serum concentration was $2.82 \mu\text{g/ml}$, and the peak tissue level was $0.29\sim 1.51 \mu\text{g/g}$ after oral administration of 200 mg.

2. Clinical results : S-1108 was given to 22 patients with obstetric and gynecological infections in a daily dose of 225~600 mg and a total dose of 675~3,150 mg, and 90.9% clinical efficacy and 92.9% bacteriological response were obtained. No side effects were observed.

Based on these findings, we consider S-1108 a useful antibiotic in obstetrics and gynecology.