

産婦人科領域における S-1108 の基礎的、臨床的検討

玉舎輝彦・三嶋廣繁・森 秀弘・伊藤邦彦
岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

山田新尚
岐阜県立岐阜病院産婦人科

早崎源基
岐阜市民病院産婦人科

伏屋龍夫
養老中央病院産婦人科

太田俊治
中濃病院産婦人科

和泉孝治
草津中央病院産婦人科

脇田勝次
高山赤十字病院産婦人科

新しい経口用セフェム系抗生物質である S-1108 について、基礎的検討ならびに産婦人科領域における臨床的有効性、安全性について検討を行い、以下の結果を得た。

1) 基礎的検討；S-1108 を 1 回 100 mg 経口投与した時の肘静脈血清、子宮動脈血清における C_{max} はそれぞれ 0.62, 0.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} は 1.56, 2.04 hr とほぼ一致した成績が得られ、各性器内組織における C_{max} は、0.23~0.29 $\mu\text{g}/\text{g}$ の成績を得た。また、本剤を 1 回 200 mg 経口投与時の肘静脈血清、子宮動脈血清中における C_{max} は 0.75, 0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} は 1.83, 1.82 hr であり、この際の各性器内組織における C_{max} は、0.32~0.47 $\mu\text{g}/\text{g}$ の成績であった。

これらの成績と既に発表されている本剤の臨床分離菌に対する MIC_{90} 値を比較した場合、本剤の臨床的有用性が示唆される濃度の薬剤移行が認められた。

2) 臨床的検討；子宮内膜炎 25 例、子宮留膿腫 1 例、産褥子宮内感染 1 例、子宮頸管炎 1 例、卵管炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 7 例、バルトリン腺炎 2 例の計 39 例に対し、本剤を 1 回 100 mg, 1 日 3 回を 4~10 日間使用し、有効性および安全性を検討した。

有効性評価対象例 36 例における臨床効果は著効 2 例、有効 33 例、無効 1 例であり、有効率は 97.2% と良好な成績が得られた。

副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

key words : S-1108, 産婦人科, 組織移行, 臨床成績

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り、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。本物質は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範

菌な抗菌スペクトルを有し、*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Peptostreptococcus* spp. 等に対して強い抗菌活性を有するが、*Pseudomonas aeruginosa*および*Clostridium difficile*に対する抗菌活性は弱く、メチシリン耐性の*Staphylococcus aureus*および*Enterococcus* spp. に対してはほとんど抗菌活性を示さない¹⁾。

本剤をヒトに投与した時、食後投与により用量相関性のある良好な吸収を示し、最高血中濃度は75 mg投与時1.06 μg/ml, 150 mg投与時1.86 μg/ml, 200 mg投与時2.58 μg/mlであり、血中半減期はいずれも約1時間で、尿中排泄率は投与後24時間でいずれも約40%である¹⁾。

われわれは、本剤の産婦人科領域における有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的研究を行い、以下の成績を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

血清中濃度および婦人性器内濃度を測定するため、平成2年7月から平成2年11月までの間に岐阜大学、県立岐阜病院および岐阜市民病院において子宮筋腫などの治療のため単純子宮全摘出術を施行した55例に対し、患者に治験の同意を得た上、本剤を100 mgまたは200 mgを水50 mlで経口投与し、本剤投与時を0時間として術時、各症例ごとに子宮動脈結紮時に肘静脈血および子宮動脈血を採血した。摘出した子宮および付属器からは子宮頸部、子宮腔部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管を約1 gずつ採取し凍結保存した。採取時間はそれぞれの組織への血行が途絶した時間とした。

2. 測定方法

血清中濃度は*E. coli* 7437を検定菌として培地にTrypto-Soy agarを用い木村等の方法²⁾に従い帯培養法にて行った。子宮各組織については、凍結保存した各組織を測定時0.5~1.0 gを正確に計り、組織重量の2倍量の0.1 M phosphate buffer (pH 7)を加え、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。

標準液、試料液を入れて培養後出現した阻止長を自動測定した後、標準液の濃度(X)と阻止長(Y)か

ら最小二乗法によって $Y=a+b\log X+c(\log X)^2$ を求め、試料液の阻止長をこの式に代入し濃度を求めた。

3. 結果

各測定時間における肘静脈血清中および子宮動脈血清中と婦人性器内におけるS-1108濃度をTable 1, 2に示し、各パラメーターをTable 3, 4に示した。各濃度の推移はFig. 1~8に示した。

S-1108を1回100 mg経口投与した時の肘静脈血清中、子宮動脈血清中におけるCmaxはそれぞれ0.62, 0.43 μg/ml, Tmaxは1.56, 2.04 hrとほぼ一致した成績が得られ、各性器組織におけるCmaxは、0.23~0.29 μg/gの成績を得た。

また、本剤を1回200 mg経口投与時の肘静脈血清中、子宮動脈血清中におけるCmaxは0.75, 0.63 μg/ml, Tmaxは1.83, 1.82 hrであり、この際の各性器組織におけるCmaxは、0.32~0.47 μg/gの成績であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成2年8月から平成3年3月までの間に岐阜大学医学部産科婦人科および関連病院の外来を受診した患者で治験の同意を得た39名を対象とした。疾患の内訳は、子宮内膜炎25例、産褥子宮内感染1例、子宮留膿腫1例、子宮頸管炎1例、卵管炎2例、バルトリン腺膿瘍7例、バルトリン腺炎2例の合計39例であり、年齢の分布は19~70歳(平均38.3歳)であった。

2. 投与量および投与方法

S-1108の投与は1回100 mg, 1日3回食後経口投与で行った。投与期間は4~10日(平均7.0日)、総投与量は1,200~3,000 mg(平均2,092 mg)であった。

3. 臨床効果の判定

主に症状、所見に臨床検査所見、細菌学的効果を併せ、各主治医が著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。判定の基準は以下のとおりである。

- 著効…投与3日以内に主要な自己覚所見が極めて改善し、治癒したものの。
- 有効…投与3日以内に主要な自己覚所見が改善傾向を示しその後治癒したものの。
- やや有効…投与3日以降に主要な自己覚所見が改善傾向を示しその後治癒したものの。
- 無効…投与3日以降に主要な自己覚所見の改善

Table 1-1. Serum and tissue concentrations of S-1006 after a single oral dose of 100 mg

Case No.	Name	Age (yrs)	B. W. (kg)	Time after administration (h : min)	Serum		Uterus		Adnexa	
					Cubital vein blood	Uterine artery blood	Portio vaginalis	Myometrium	Ovary	Oviduct
1	S.M.	41	45	0 : 48 1 : 00	0.03 0.04	0.03	< 0.03	< 0.03	0.03	0.03
2	K.A.	50	59	1 : 00	0.01	0.01	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
3	N.I.	45	61	1 : 05	< 0.01	0.01	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
4	M.K.	38	70	1 : 00 1 : 31 1 : 50	0.33 0.24	0.21	0.14	0.11	0.11	0.12
5	S.Y.	42	49	1 : 00 2 : 00	0.52 0.81	0.84	0.57	0.53	0.51	0.54
6	K.A.	49	52	1 : 00 2 : 08 2 : 15	0.69 0.56	0.56	0.35	0.32	0.31	0.50
7	M.Y.	45	60	1 : 00 2 : 05 2 : 15	0.15 0.22	0.21	0.18	0.13	0.13	0.13
8	M.W.	45	53	1 : 00 2 : 15 2 : 20	0.12 0.31	0.35	0.21	0.18	0.18	0.19
9	M.K.	52	77	1 : 00 2 : 25 2 : 50	0.14 0.06	0.06	0.05	0.03	0.04	0.03
10	S.O.	48	54	1 : 00 3 : 04 3 : 16	0.17 0.36	0.36	0.26	0.16	0.23	0.20
11	Y.K.	41	43	1 : 05 3 : 20 3 : 25	1.01 0.39	0.36	0.26	0.17	0.25	0.18
12	T.N.	43	65	1 : 00 3 : 30	0.28 0.29	0.27	0.19	0.12	0.15	0.13
13	H.W.	43	68	1 : 00 3 : 24 3 : 38	< 0.01 0.46	0.45	0.37	0.26	0.25	0.22
14	M.F.	45	49	1 : 00 4 : 08	0.36 0.44	0.40	0.30	0.23	0.24	0.23
15	K.K.	43	61	1 : 00 4 : 20 4 : 25	0.06 0.12	0.12	0.09	0.06	0.07	0.06
16	N.N.	48	56	1 : 00 4 : 25 4 : 35	1.04 0.25	0.16	0.12	0.10	0.14	0.11
17	A.S.	44	48	1 : 00 4 : 35	0.84 0.29	0.22	0.19	0.14	0.18	0.15
18	K.K.	48	69	1 : 00 5 : 12 5 : 22	0.68 0.05	0.06	0.04	0.03	0.06	0.03
19	Y.M.	40	58	1 : 00 5 : 37	0.11 0.07	0.06	0.06	0.04	0.04	0.03

Table 1-2. Serum and tissue concentrations of S-1006 after a single oral dose of 100 mg

Case No.	Name	Age (yrs)	B. W. (kg)	Time after administration (h : min)	Serum		Uterus		Adnexa	
					Cubital vein blood	Uterine artery blood	Portio vaginalis	Myometrium	Ovary	Oviduct
20	H.M.	40	67	1 : 00	0.59				0.06	< 0.03
				5 : 33						
				5 : 43	0.07	0.07	0.06	0.04		
21	K. I.	48	69	1 : 00	0.42				0.06	0.04
				5 : 35						
				5 : 45	0.08	0.07	0.06	0.04		
22	K.S.	45	58	1 : 00	0.01				0.08	0.06
				6 : 33	0.12	0.12	0.09	0.06		
23	M.K.	47	48	1 : 00	0.86				< 0.03	0.03
				6 : 38						
				6 : 45	0.04	0.04	0.03	< 0.03		
24	S.N.	49	47	1 : 00	0.08				0.07	0.06
				6 : 37						
				6 : 55	0.07	0.06	0.06	0.04		
25	K.H.	47	62	1 : 00	0.46				0.07	0.03
				6 : 46						
				6 : 57	0.07	0.07	0.05	0.03		
26	S.N.	43	-	1 : 00	0.39				0.04	0.03
				7 : 07						
				7 : 17	0.04	0.03	0.03	0.03		
27	S.K.	46	60	1 : 00	0.04				0.03	< 0.03
				7 : 38						
				7 : 43	0.03	0.03	< 0.03	< 0.03		
28	Y.S.	50	47	1 : 00	0.62				0.03	0.03
				8 : 57						
				9 : 04	0.05	0.05	0.04	0.03		

傾向が認められなかったもの。

なお、切開、穿刺等の手術的処置を施している場合はこれを勘案し、著効と判定せず有効と判定した。

4. 細菌学的効果の判定

本剤投与前後に膿汁、子宮内容等の材料を採取し菌の同定を行った。細菌学的効果の判定は起炎菌と推定された分離菌の消長により陰性化、減少（一部消失）、菌交代、不変、不明の5段階に判定した。

5. 安全性の検討

自他覚的な副作用の確認に努めると共に、投与前、中、後を原則として血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を可能な限り実施し、臨床検査値異常を確認した。

6. 結果

1) 疾患別臨床効果

婦人科感染症 39 例についての症例概要を Table 5 に示した。なお子宮内膜炎症例のうち、症例 6 および

症例 24 はクラミジア感染であることが判明したため、また症例 14 は投与前の感染指標が不明確であることより有効性の判定から除外した。

有効性評価対象 36 例における疾患別臨床効果を Table 6 に示した。子宮内感染症中最も症例の多かった子宮内膜炎 22 例に対する臨床効果は著効 2 例、有効 19 例、無効 1 例で有効率は 95.5%であった。産褥子宮内感染の 1 例は有効、子宮留膿腫、子宮頸管炎の各 1 例はいずれも有効であった。また、卵管炎 2 例、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍 9 例は全て有効であった。有効性評価対象 36 例における有効率は 97.2%であった。

2) 疾患別起炎菌臨床効果

有効性評価対象 36 例において、起炎菌が確認された 27 例について疾患別起炎菌臨床効果を Table 7 に示した。起炎菌確認率は子宮内感染症で 28 例中 19 例で 67.9%、卵管炎では 2 例中 1 例、バルトリン腺炎

Table 2. Serum and tissue concentrations of S-1006 after a single oral dose of 200 mg

Case No.	Name	Age (yrs)	B. W. (kg)	Time after administration (h : min)	Serum		Uterus				Adnexa	
					Cubital vein blood	Uterine artery blood	Cervix uteri	Portio vaginalis	Endometrium	Myometrium	Ovary	Oviduct
1	S.M.	49	58	1 : 08	-	0.81	0.38	0.45	0.30	0.33	0.31	0.42
2	N.K.	50	52	1 : 10	-	0.13	0.08	0.10	0.04	0.07	0.06	0.07
3	Y.T.	42	47	1 : 22	-	0.31	0.17	0.20	0.11	0.16	0.18	0.11
4	I.S.	40	60	1 : 30	0.72	0.68	0.46	0.48	0.21	0.34	0.34	0.48
5	S.N.	41	55	1 : 44	0.72	0.77	0.41	0.55	0.38	0.32	0.45	0.38
6	T.E.	43	60	2 : 07	-	0.44	0.28	0.30	0.18	0.22	0.26	0.30
7	K.T.	48	49	2 : 10	-	0.19	0.18	0.24	0.13	0.17	0.16	0.19
8	M.T.	47	59	2 : 27	0.06	0.06	0.05	0.07	0.04	0.05	0.06	0.09
9	Y.T.	45	50	2 : 33	0.55	0.67	0.50	0.51	0.34	0.42	0.41	0.40
10	H.N.	47	54	2 : 36	0.67	0.71	0.71	0.66	0.46	0.48	0.55	0.56
11	E.M.	64	40	2 : 39	0.83	0.85	0.41	0.35	-	0.50	0.41	0.48
12	S.S.	45	59	2 : 39 2 : 40	- 1.30	1.26	0.82	0.92	0.82	0.55	0.79	0.82
13	Y.U.	47	51	2 : 41	-	0.42	0.34	0.40	0.18	0.22	0.36	0.24
14	S.S.	40	57	2 : 42	0.48	0.41	0.28	0.32	0.27	0.23	0.30	0.29
15	T.H.	47	44	2 : 54	0.53	0.59	0.29	0.35	0.26	0.23	0.24	0.29
16	F.N.	43	44	2 : 54	-	-	0.35	0.39	-	0.25	0.38	0.35
17	A.O.	48	56	3 : 00	-	0.90	0.60	0.58	0.39	0.45	0.51	0.57
18	N.K.	41	51	3 : 00	0.21	0.22	0.12	0.17	0.08	0.11	-	0.15
19	H.O.	46	44	3 : 03	-	-	0.58	0.57	0.39	0.40	0.57	0.52
20	H.S.	49	48	3 : 09	0.58	0.45	0.26	0.31	0.23	0.24	0.38	0.25
21	T.K.	50	61	4 : 05	0.30	0.29	0.23	0.23	0.24	0.15	0.19	0.14
22	M.T.	47	57	4 : 06	-	0.27	0.17	0.17	0.13	0.17	0.19	0.16
23	R.O.	42	53	5 : 00	-	0.08	0.07	0.07	0.06	0.05	0.07	0.08
24	K.H.	41	52	5 : 30	0.11	0.11	0.09	0.09	0.05	0.08	0.10	0.07
25	S.H.	33	55	5 : 35	-	0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03	-	< 0.03
26	K.N.	60	58	6 : 00	-	0.10	0.07	0.07	0.05	0.06	0.11	0.07
27	H.K.	47	55	6 : 40	0.07	0.08	0.06	0.07	0.05	0.06	0.08	0.06

Table 3. Pharmacokinetic parameters of S-1006 in patients following a single oral dose of S-1108 (serum)

Dose (mg)	Blood	$k_{e,1}$ (hr ⁻¹)	$k_{e,2}$ (hr ⁻¹)	V/F (l)	T1/2 (hr)	τ (hr)	Cmax (μ g/ml)	Tmax (hr)	AUC (μ g hr/ml)
100	Cubital vein	3.276	0.430	118.68	1.61	0.84	0.62	1.56	1.96
	Uterine artery	1.983	0.447	150.42	1.55	1.07	0.43	2.04	1.49
200	Cubital vein	1.860	0.538	160.30	1.29	0.89	0.75	1.83	2.32
	Uterine artery	1.921	0.453	204.69	1.53	0.84	0.63	1.82	2.16

Table 4. Pharmacokinetic parameters of S-1006 in patients after a single oral dose of S-1108 (tissue)

Dose (mg)	Tissue	k_{12}/V_7 (hr ⁻¹)	k_{21} (hr ⁻¹)	T1/2 (hr)	τ (hr)	Cmax ($\mu\text{g/g}$)	Tmax (hr)	AUC ($\mu\text{ghr/g}$)
100	Portio vaginalis	0.0232	4.982	1.55	1.07	0.29	2.30	1.04
	Myometrium	0.0201	5.551	1.55	1.07	0.23	2.27	0.81
	Ovary	0.0212	5.285	1.55	1.07	0.25	2.28	0.90
	Oviduct	0.0215	5.301	1.55	1.07	0.26	2.28	0.91
200	Cervix uteri	0.0195	5.711	1.53	0.84	0.43	2.04	1.64
	Portio vaginalis	0.0213	5.730	1.53	0.84	0.47	2.04	1.64
	Myometrium	0.0177	6.574	1.53	0.84	0.34	2.01	1.19
	Endometrium	0.0170	6.630	1.53	0.84	0.32	2.00	1.13
	Ovary	0.0195	5.827	1.53	0.84	0.42	2.03	1.48
	Oviduct	0.0192	5.915	1.53	0.84	0.41	2.03	1.43

Uterine artery serum

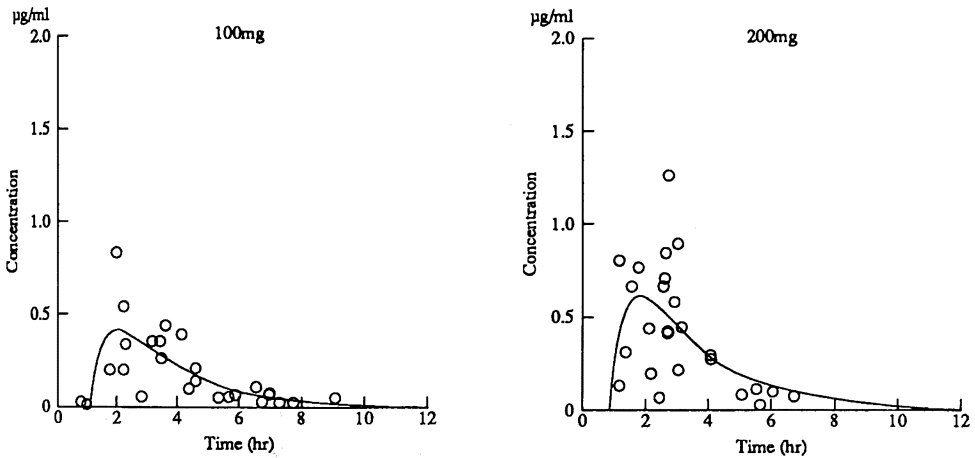


Fig. 1. Serum concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

およびバルトリン腺腫瘍では9例中7例であった。

子宮内感染症では、単独菌感染が16例、混合菌感染が3例でグラム陽性菌、グラム陰性菌の多種の菌が分離された。子宮内感染症例中での無効の1例は *E. coli* の症例であった。卵管炎、バルトリン腺炎およびバルトリン腺腫瘍においてもグラム陽性菌、グラム陰性菌の多種の菌が分離されたが、臨床効果はいずれも有効であった。

3) 細菌学的効果

Table 8に疾患別細菌学的効果を示した。投与前

に起炎菌が確認された27例中、投与後の検査を実施し得なかった6例を不明とし、21例について細菌学的効果を判定した。

21例中消失は18例、減少(一部消失を含む)1例、菌交代2例で、菌消失率は95.2%であった。

4) 安全性

本剤投与中、投与後までの自覚所見上、副作用と認めるべき症状は認められなかった。また、Table 9に示すとおり本剤によると考えられる臨床検査値異常も認められなかった。

Cubital vein serum

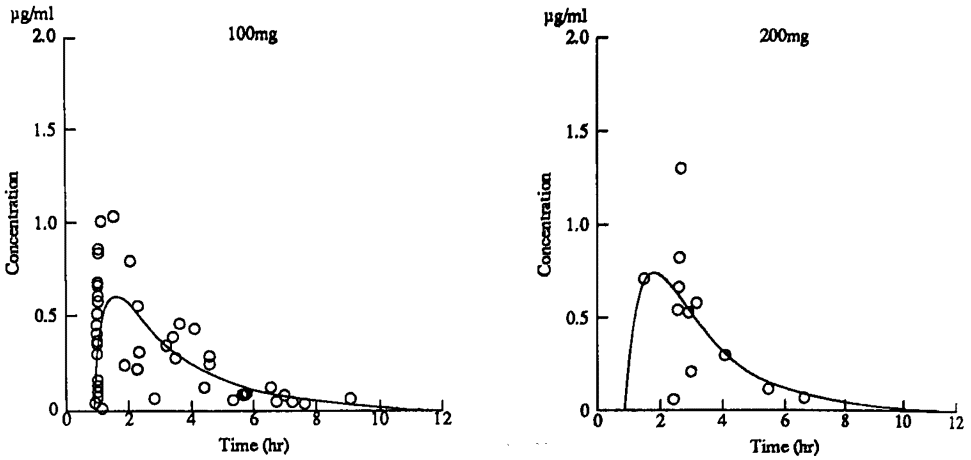


Fig. 2. Serum concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

Portio vaginalis

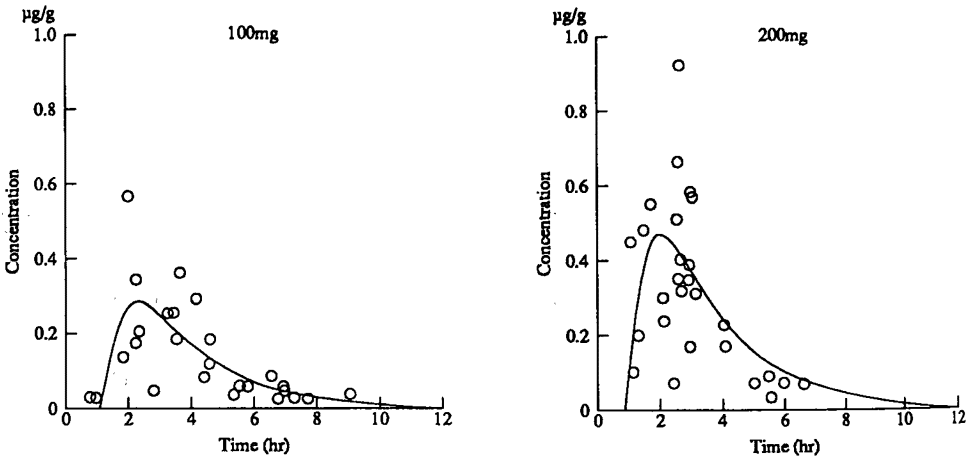


Fig. 3. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

III. 考 察

近年の産婦人科感染症の起炎菌の傾向を見ると、好気性グラム陽性菌と嫌気性菌の頻度が増加しており、感染症の治療に際してはこれらの傾向に留意する必要

が指摘されている。

われわれは、従来より当科を受診した外来患者若くは入院患者について感染症が疑われたため細菌学的検査を施行した検体を対象として、婦人科領域における

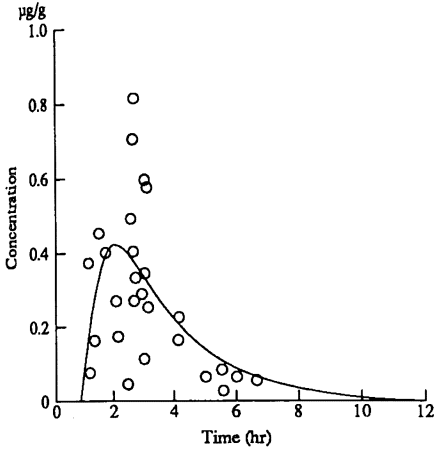
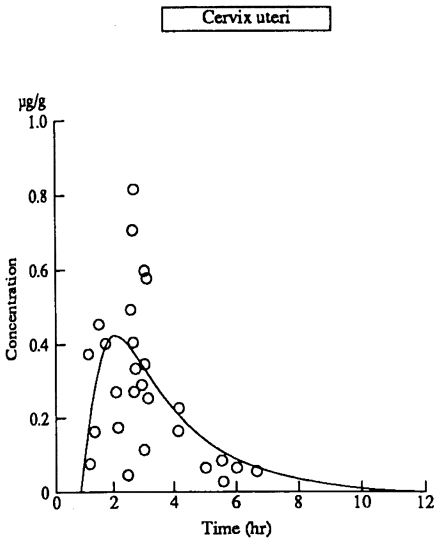


Fig. 4. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 200 mg.

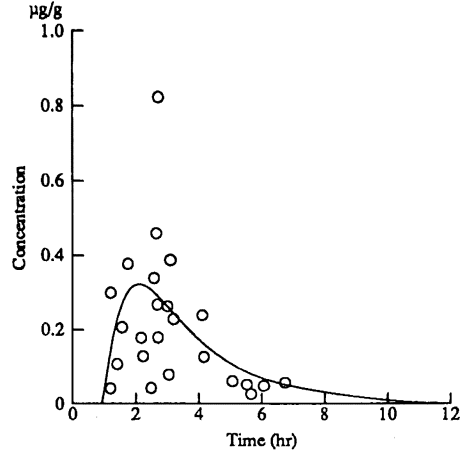
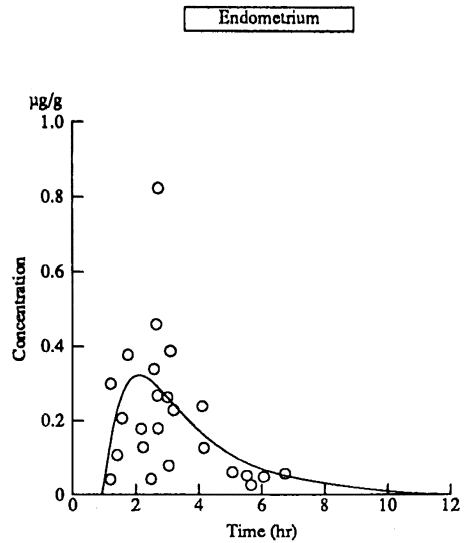


Fig. 5. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 200 mg.

Myometrium

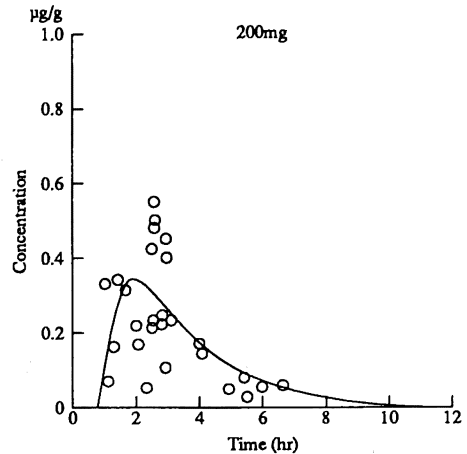
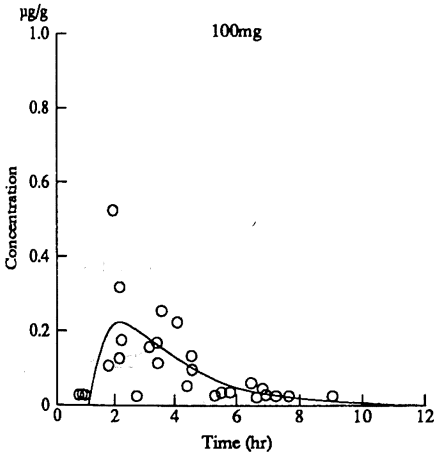


Fig. 6. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

検出細菌の動向を調査してきた。1991年の調査では、子宮腔内からの検出菌が最も多く 304 検体 (65.5%) を示し、好気性グラム陽性菌が 60.4%、グラム陰性菌が 17.0%、嫌気性菌が 19.5% を占めていた。

検出頻度が高いものでは *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などであった³⁾。

今回われわれは S-1108 の婦人科領域感染症に対す

Ovary

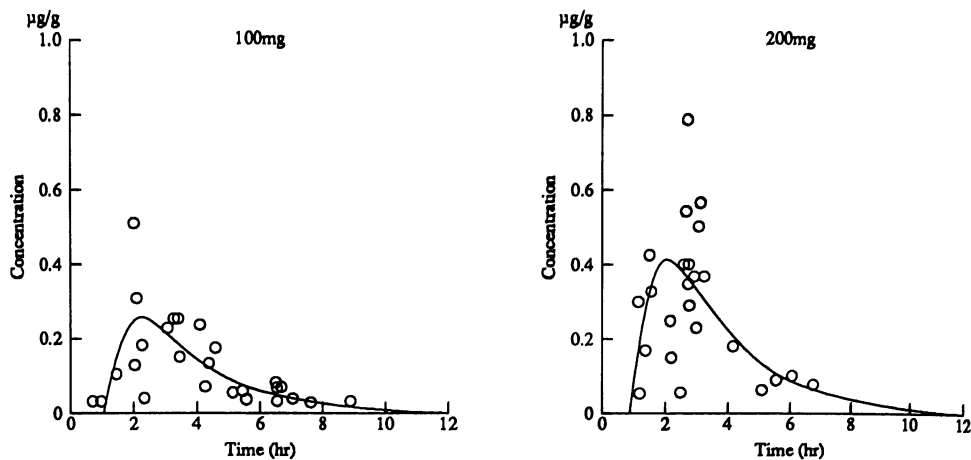


Fig. 7. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

Oviduct

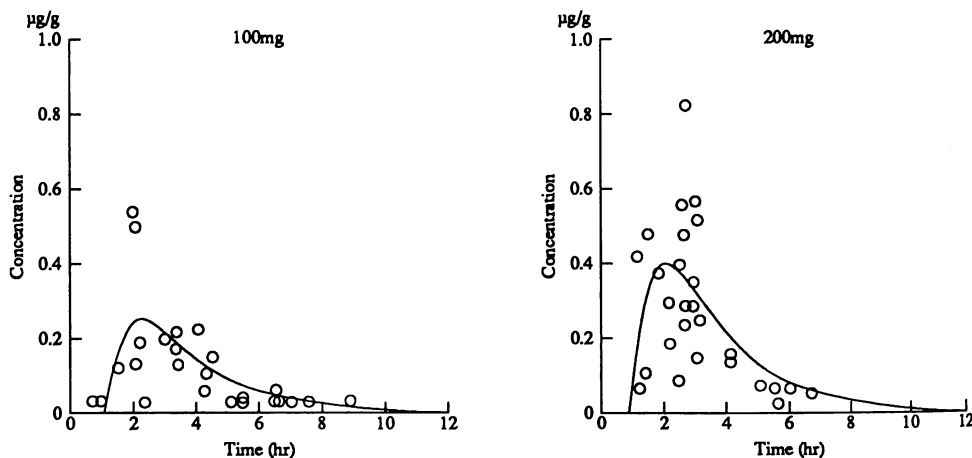


Fig. 8. Tissue concentrations after oral administration of S-1108 100 mg or 200 mg.

る基礎的、臨床的検討を行う機会を得たが、集積症例 39 例中起炎菌が確認できた症例は 27 例であり、これら起炎菌の内訳は、グラム陽性菌では *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. が多く、グラム陰性菌では *E. coli*, *H. influenzae* など多種類の菌を分離確認し

た。このことは、最近の調査のとおり婦人科領域感染症における起炎菌は広範囲にわたることを示唆している。

S-1006 の臨床分離株に対する MIC_{80} 値は、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては $1.56 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* に対して

Table 5-1. Summary of cases treated with S-1108

No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Organisms isolated	Before After	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
			Dialy dose (mg)	Duration (Days)					
1	42	Endometritis (Myoma)	100×3	7	(-) NF		Good	Unknown	(-)
2	34	Endometritis	100×3	7	<i>α-Streptococcus</i> NF not tested		Good	Unknown	(-)
3	43	Endometritis	100×3	7	CNS NF		Good	Eradicated	(-)
4	48	Endometritis	100×3	7	<i>Corynebacterium</i> spp. (-)		Good	Eradicated	(-)
5	46	Endometritis	100×3	7	(-) GPB		Good	Unknown	(-)
6	30	Endometritis (IUD)	100×3	7	<i>C. trachomatis</i> <i>C. trachomatis</i> NF		Unevaluable	Unknown	(-)
7	25	Endometritis	100×3	7	NFR (-)		Good	Eradicated	(-)
8	41	Endometritis	100×3	7	<i>P. acnes</i> NF NF		Good	Eradicated	(-)
9	50	Endometritis (Endometrial hyperplasia)	100×3	7	<i>γ-Streptococcus</i> not tested		Good	Unknown	(-)
10	29	Endometritis	100×3	7	NF (-)		Good	Unknown	(-)
11	44	Endometritis	100×3	7	<i>E. coli</i> NF NF		Good	Eradicated	(-)
12	44	Endometritis	100×3	7	<i>E. coli</i> NF NF		Good	Eradicated	(-)
13	36	Endometritis	100×3	7	<i>Corynebacterium</i> spp. <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>		Good	Decreased	(-)
14	32	Endometritis	100×3	7	<i>C. glabrata</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. glabrata</i>		Unevaluable	Replaced	(-)
15	60	Endometritis	100×3	7	<i>S. pyogenes</i> <i>S. epidermidis</i> (-)		Excellent	Eradicated	(-)
16	19	Endometritis (Salpingitis)	100×3	7	CNS <i>E. faecalis</i> not tested		Good	Unknown	(-)
17	46	Endometritis (Salpingitis)	100×3	7	<i>E. faecalis</i> not tested		Good	Unknown	(-)
18	30	Endometritis (Salpingitis)	100×3	7	<i>S. agalactiae</i> not tested		Good	Unknown	(-)
19	23	Endometritis (Salpingitis)	100×3	7	(-) NF		Good	Unknown	(-)

NF:normal flora

Table 5-2. Summary of cases treated with S-1108

No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Organisms isolated	Before After	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
			Daily dose (mg)	Duration (Days)					
20	41	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	7	(-) not tested		Good	Unknown	(-)
21	25	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	7	(-) not tested		Good	Unknown	(-)
22	49	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	7	NF not tested		Good	Unknown	(-)
23	21	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	4	<i>S. epidermidis</i> not tested		Excellent	Unknown	(-)
24	41	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	7	not tested not tested		Unevaluable	Unknown	(-)
25	19	Endometritis (Salpingitis)	100 × 3	10	<i>S. hominis</i> NF NF		Good	Eradicated	(-)
26	27	Puerperal intra- uterine infection	100 × 3	7	<i>P. mirabilis</i> NF <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>		Good	Replaced	(-)
27	70	Pyometra (Diabetes) (Hyperthyroidism)	100 × 3	7	<i>S. agalactiae</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
28	55	Cervicitis	100 × 3	7	<i>H. influenzae</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
29	42	Salpingitis	100 × 3	7	(-) (-)		Good	Unknown	(-)
30	24	Salpingitis	100 × 3	6	<i>α-Streptococcus</i> NF (-)		Good	Eradicated	(-)
31	47	Bartholin's abscess	100 × 3	7	<i>P. mirabilis</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
32	36	Bartholin's abscess	100 × 3	7	CNS NF (-)		Good	Eradicated	(-)
33	43	Bartholin's abscess	100 × 3	7	<i>E. coli</i> NF (-)		Good	Eradicated	(-)
34	54	Bartholin's abscess	100 × 3	7	<i>H. influenzae</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
35	44	Bartholin's abscess	100 × 3	7	<i>S. agalactiae</i> (-)		Good	Eradicated	(-)
36	37	Bartholin's abscess	100 × 3	7	not tested not tested		Good	Unknown	(-)
37	38	Bartholin's abscess	100 × 3	7	<i>Bacillus</i> spp. (-)		Good	Eradicated	(-)
38	35	Bartholinitis	100 × 3	7	<i>E. coli</i> NF (-)		Good	Eradicated	(-)
39	41	Bartholinitis	100 × 3	7	(-) (-)		Good	Unknown	(-)

NF: normal flora

Table 6. Clinical effect of S-1108

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	Unevaluable	
Intrauterine infection	28	2	22	1	3	96.0
Endometritis	25	2	19	1	3	95.5
Puerperal intrauterine infection	1		1			
Pyometra	1		1			
Cervicitis	1		1			
Salpingitis	2		2			
Bartholin's abscess or bartholinitis	9		9			
Total	39	2	33	1	3	97.2

Table 7 Clinical effect of S-1108

Diagnosis	Organisms isolated	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Poor	Unvaluable	
Intrauterine infection		19	2	15	1	1	94.4
	<i>α-Streptococcus</i>	1		1			
	<i>γ-Streptococcus</i>	1		1			
	<i>S. hominis</i>	1		1			
	<i>S. agalactiae</i>	2		2			
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				
	CNS	1		1			
	<i>E. faecalis</i>	1		1			
	<i>E. coli</i>	2		1	1		
	<i>P. mirabilis</i>	1		1			
	<i>H. influenzae</i>	1		1			
	<i>Corynebacterium</i> spp.	1		1			
	<i>C. glabrata</i>	1				1	
	NFR	1		1			
	<i>P. acnes</i>	1		1			
	<i>Corynebacterium</i> spp.)	1		1			
	<i>S. epidermidis</i>						
	<i>S. pyogenes</i>)	1	1				
	<i>S. epidermidis</i>						
	CNS)	1		1			
	<i>E. faecalis</i>						
Salpingitis		1		1			
	<i>α-Streptococcus</i>	1		1			
Bartholin's abscess or bartholinitis		7		7			
	<i>S. agalactiae</i>	1		1			
	CNS	1		1			
	<i>E. coli</i>	2		2			
	<i>P. mirabilis</i>	1		1			
	<i>H. influenzae</i>	1		1			
	<i>Bacillus</i> spp.	1		1			
Total		27	2	23	1	1	96.2

Table 8. Bacteriological effect of S-1108

Diagnosis	Organisms isolated	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Replaced	Unknown	
Intrauterine infection		19	10	1	2	6	92.3
	<i>α-Streptococcus</i>	1				1	
	<i>γ-Streptococcus</i>	1				1	
	<i>S. hominis</i>	1	1				
	<i>S. agalactiae</i>	2	1			1	
	<i>S. epidermidis</i>	1				1	
	CNS	1	1				
	<i>E. faecalis</i>	1				1	
	<i>E. coli</i>	2	2				
	<i>P. mirabilis</i>	1			1		
	<i>H. influenzae</i>	1	1				
	<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1				
	<i>C. glabrata</i>	1			1		
	NFR	1	1				
	<i>P. acnes</i>	1	1				
	<i>Corynebacterium</i> spp.)	1		1			
	<i>S. epidermidis</i>)						
	<i>S. pyogenes</i>)	1	1				
	<i>S. epidermidis</i>)						
	CNS)	1				1	
	<i>E. faecalis</i>)						
Salpingitis		1	1				
	<i>α-Streptococcus</i>	1	1				
Bartholin's abscess or bartholinitis		7	7				
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				
	CNS	1	1				
	<i>E. coli</i>	2	2				
	<i>P. mirabilis</i>	1	1				
	<i>H. influenzae</i>	1	1				
	<i>Bacillus</i> spp.	1	1				
Total		27	18	1	2	6	95.2

は $0.05 \mu\text{g/ml}$, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter freundii* には $0.78 \mu\text{g/ml}$ と報告されている¹⁾。

今回われわれは、55例の単純子宮全摘出術を施行した患者に本剤を100 mg または200 mg 経口投与し、その際の肘静脈血清中、子宮動脈血清中、子宮頸部、子宮腔部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各組織を採取し、本剤の移行性を検討した。この結果、100 mg 経口投与時の各性器組織における C_{max} は $0.23 \sim 0.29 \mu\text{g/g}$ であり、200 mg 投与時の C_{max} は $0.32 \sim 0.47 \mu\text{g/g}$ であった。上述した本剤の MIC_{90} 値を鑑みた場合、この成績は、本剤の婦人科

領域感染症に対する有効性を期待し得るに十分な組織移行性を示すものであった。

また、子宮内膜炎25例、産褥子宮内感染1例、子宮留膿腫1例、子宮頸管炎1例、卵管炎2例、バルトリン腺膿瘍7例、バルトリン腺炎2例の計39例を対象とした臨床的検討でも、本剤の臨床効果は著効2例、有効33例、無効1例であり、有効率は97.2%と高い成績を得た。

以上のとおり、基礎的、臨床的検討の結果より、S-1108 は婦人科領域の感染症に対し高い有用性を有し、このことはS-1108 の幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力に因るものと考えられた。

Table 9-1. Laboratory findings before and after treatment

Case No.	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	A1-P (KAU or U)	BUN (mg/dl)	C-cr (mg/dl)
1	B	453	14.8	43.4	7,300	38.5	19	20	147	9.2	0.7
	A	452	14.8	42.9	7,800	37.4	NT	NT	NT	NT	NT
2	B	475	12.8	38.6	5,400	33.3	14	17	341	NT	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	B	449	13.8	41.0	9,300	31.7	15	9	210	9.0	0.7
	A	436	13.7	39.0	6,800	32.8	19	11	205	7.0	0.6
4	B	422	13.6	40.0	7,100	22.2	13	6	254	12.0	0.7
	A*	382	12.1	36.0	3,400	22.4	17	9	243	15.0	0.9
5	B	415	12.5	38.0	4,100	20.3	19	10	194	10.0	0.4
	A	420	12.5	38.0	4,300	17.9	21	10	155	9.0	0.7
6	B	443	12.9	37.7	7,300	44.9	14	8	120	13.2	0.9
	A	443	12.9	39.2	7,500	36.3	16	36	127	10.1	0.8
7	B	441	12.7	40.9	8,900	24.8	11	10	145	10.1	0.6
	A	446	13.1	43.2	6,600	16.9	12	9	160	11.1	0.5
8	B	470	13.7	43.3	10,500	23.6	9	5	180	16.0	0.7
	A	492	14.6	44.1	5,400	27.2	9	5	178	12.0	0.7
9	B	426	14.0	41.0	9,200	29.0	31	32	144	16.0	0.7
	A**	440	14.1	41.6	5,200	24.0	29	31	144	12.8	0.6
10	B	344	11.3	32.8	8,500	17.0	15	7	90	10.0	0.8
	A	368	11.7	34.9	5,400	20.6	14	5	91	11.0	0.8
11	B	439	12.9	38.0	5,600	30.0	27	28	108	10.7	0.7
	A	456	13.5	39.8	4,700	26.6	19	17	120	9.2	0.6
12	B	373	12.7	37.4	5,600	21.4	19	8	163	12.3	0.6
	A	366	12.6	36.5	5,000	21.1	20	8	147	NT	NT
13	B	370	12.0	36.0	9,000	17.8	NT	NT	5.1	18.1	0.7
	A	369	12.0	35.3	4,200	18.6	18	13	4.8	19.6	0.6
14	B	422	13.0	39.0	6,900	27.5	18	18	4.4	11.1	0.7
	A	432	13.3	40.1	8,000	25.3	14	11	5	8.1	0.7
15	B	399	12.8	38.4	6,200	31.3	24	19	5	9.3	0.6
	A	399	12.9	37.9	4,700	NT	40	35	5.4	12.8	0.6
16	B	365	10.3	31.5	9,500	21.3	NT	NT	NT	NT	NT
	A	407	10.6	33.8	7,400	22.1	NT	NT	NT	NT	NT
17	B	477	14.4	42.0	4,600	15.9	15	9	139	8.7	0.6
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
18	B	385	11.9	34.9	4,700	30.2	15	10	106	12.6	0.6
	A	390	11.9	35.0	4,500	33.1	16	13	NT	10.2	0.7
19	B	445	13.6	40.3	5,300	24.4	NT	NT	NT	NT	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
20	B	449	13.4	39.7	9,000	30.6	NT	NT	NT	NT	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

*after 4 days **after 21 days NT : not tested

Table 9-2. Laboratory findings before and after treatment

Case No.	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	A1-P (KAU or U)	BUN (mg/dl)	C-cr (mg/dl)
21	B	381	12.4	35.5	8,100	27.8	NT	NT	NT	NT	NT
	A	397	11.6	34.8	5,100	24.1	NT	NT	NT	NT	NT
22	B	425	13.0	37.9	5,300	33.4	17	12	174	10.6	0.5
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
23	B	446	12.4	38.0	5,700	25.7	61	55	283	14.0	0.8
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
24	B	NT	NT	NT	NT	NT	16	14	NT	12.7	0.6
	A	471	10.3	32.0	5,000	26.5	21	11	NT	11.2	0.6
25	B	448	13.0	38.2	6,400	40.1	8	14	157	10.4	0.5
	A	431	12.7	37.2	5,900	42.8	15	15	166	9.6	0.3
26	B	410	12.8	38.8	9,800	23.2	12	7	221	12.1	0.7
	A	415	12.9	39.1	4,400	21.2	11	7	208	11.4	0.6
27	B	443	13.7	40.5	17,100	25.8	23	17	212	15.3	0.7
	A	420	12.8	38.1	6,400	27.5	14	17	265	7.7	0.6
28	B	367	11.4	34.9	3,100	17.9	20	14	NT	17.2	0.7
	A	382	11.8	35.9	3,800	23.0	24	18	NT	13.6	0.7
29	B	408	12.7	38.0	8,100	26.0	17	7	173	12.0	1.0
	A	406	12.5	37.0	5,800	29.4	16	8	151	15.0	0.8
30	B	435	13.7	39.8	4,200	12.7	13	9	89	11.4	0.9
	A	442	14.0	40.3	3,800	17.0	17	14	NT	12.0	0.8
31	B	399	11.6	35.9	9,500	31.4	13	9	167	11.0	0.8
	A	403	11.7	36.5	7,700	31.2	21	16	140	11.0	0.8
32	B	435	13.0	39.6	6,500	18.5	8	4	6.1	15.7	0.5
	A	439	13.1	39.6	7,000	NT	9	4	5.6	11.3	0.5
33	B	418	12.5	37.0	14,900	31.8	15	14	138	6.0	0.7
	A	413	12.5	36.5	9,200	31.0	15	13	123	9.0	0.7
34	B	449	13.3	37.4	8,600	40.3	20	19	307	10.0	0.6
	A	442	13.2	36.9	6,800	38.8	22	20	280	13.0	0.7
35	B	404	12.4	37.1	4,800	17.8	13	12	141	18.0	0.8
	A	412	12.6	37.7	2,800	19.8	16	13	136	16.0	0.7
36	B	447	13.8	41.4	10,100	26.6	15	10	NT	23.1	0.7
	A	450	13.5	40.8	5,800	21.4	14	10	NT	16.0	0.5
37	B	426	14.4	41.1	13,600	25.1	NT	NT	NT	NT	NT
	A	431	13.6	41.0	7,500	24.2	20	12	131	6.0	0.7
38	B	431	12.9	40.0	9,600	26.7	17	13	292	16.0	0.6
	A***	446	13.6	41.0	6,700	22.2	22	21	275	22.0	0.6
39	B	417	12.9	38.8	9,500	25.9	16	12	4.7	11.1	0.6
	A	455	14.1	41.8	5,400	30.8	20	20	3.4	12.5	0.7

***after 16 days NT : not tested

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
- 2) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1): 129~136, 1987
- 3) 和泉孝治, 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦, 澤村治樹, 澤 赫代, 野間昭夫: 産婦人科の検体から検出される細菌と抗菌薬の使用状況 (1991 年)。新薬と臨床 41 (7): 198~204, 1992

Fundamental and clinical studies on S-1108 in the field of gynecology

Teruhiko Tamaya, Hiroshige Mikamo, Hidehiro Mori and Kunihiro Ito
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine, Gifu
40, Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Yoshitaka Yamada
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital, Gifu

Motoki Hayasaki
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital, Gifu

Tatsuo Huseya
Department of Obstetrics and Gynecology, Yoro Central Hospital, Yoro

Toshiharu Ohta
Department of Obstetrics and Gynecology, Chuno Hospital, Seki

Koji Izumi
Department of Obstetrics and Gynecology, Kusatsu Central Hospital, Kusatsu

Katsuji Wakita
Department of Obstetrics and Gynecology, Takayama Red Cross Hospital, Takayama

S-1108, a new oral cephem antibiotic, was evaluated in the treatments of obstetric and gynecological infections.

1) Basic research : At a dose of 100 mg of S-1108, the serum Cmax of S-1006, the active form of S-1108, was 0.62 and 0.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in cubital vein and uterine artery blood ; respectively, and the corresponding values at 200 mg were 0.75 and 0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Tissue Cmax was also measured in subjects given 100 and 200 mg doses. The values in the uterine and the adnexa were 0.23 to 0.29 $\mu\text{g}/\text{g}$ and 0.32 to 0.47 $\mu\text{g}/\text{g}$, respectively.

2) Clinical evaluations : S-1108 was given in a dose of 100 mg t. i. d for 4 to 10 days 39 patients, i. e., endometritis, 25 ; puerperal intrauterine infection, 1 ; pyometra, 1 ; cervicitis, 1 ; salpingitis, 2 ; and the Bartholin's abscess or bartholinitis, 9. The overall clinical efficacy rate was 97.2%, with excellent in 2 ; good in 33 ; and poor in 1 of the 36 cases evaluated.

No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.