

## 皮膚科領域における S-1108 の臨床的検討

池 亨仁・上田純嗣・竹原和彦・石橋康正  
 東京大学医学部皮膚科\*

新しく開発された経口用セファロスポリン剤である S-1108 を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚組織切除術を施行した 6 例に、本剤 75~150 mg を経口投与し、1 時間 30 分~2 時間 30 分後に採血、採皮して血中濃度、皮膚内濃度を測定した。皮膚内濃度の対血清濃度比は、0.05~0.36 であった。

2) 当科を訪れた皮膚感染症 10 例(1 日 3 回で 1 回投与量は 150 mg が 9 例で、75 mg が 1 例)に S-1108 を使用した。臨床成績は著効 8 例、有効 2 例であり、副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

key words : S-1108, 皮膚科感染症

S-1108 は、新しく開発された経口用セファロスポリン剤である。本剤は優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない S-1006 の 4 位カルボキシル基にピパロイルオキシメチル基をエステル結合させる事により消化管吸収性を高めた薬剤である。本剤はグラム陽性、陰性両菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して安定であると言われる。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、優れていると言われる<sup>1)</sup>。今回、皮膚科領域での組織移行および臨床効果について検討を行う機会を得たので以下に報告する。

まず皮膚組織移行については、皮膚疾患患者のうち内科的に異常がみられず、かつ皮膚生検もしくは切除

手術を必要とする患者で、本剤投与の同意を得た 6 名に対して S-1108 75~150 mg を単回経口投与し、1 時間 30 分~2 時間 30 分後に組織を摘出し、同時に採血して皮膚組織内ならびに血清中における S-1006 の濃度を Bioassay 法を用いて測定した。その結果を Table 1 に示す。

投与後 1 時間 30 分~2 時間 30 分における血清中濃度は 75 mg/回では、0.55~0.61  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、150 mg/回では、0.89~1.47  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。その際の皮膚組織内濃度は 75 mg/回では、0.03~0.22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、150 mg/回では、<0.03~0.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。組織内濃度の対血清濃度比は、0.05~0.36 であった。

次に臨床効果の検討については、1990 年 1 月か

Table 1. Skin and serum concentrations S-1108

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Time (hr : min)	Dose (mg)	Concentration		Skin/Serum ratio
						Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Skin ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	
1	F	50	55	2 : 30	75	0.55	0.03	0.05
2	F	53	46	2 : 30	75	0.61	0.22	0.36
3	F	25	48	2 : 00	75	/	<0.1	/
4	M	52	63	1 : 30	150	0.96	0.10	0.10
5	M	61	62	1 : 30	150	0.89 (2 : 05)	<0.03	/
6	M	34	60	1 : 30	150	1.47	0.11	0.07

\*〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

ら、1991年3月に当科を受診した皮膚感染症患者で本剤投与の同意を得た10例(男性8名、女性2名)を対象とした。年齢は15~72才、平均32.4才であった。対象疾患は発症機転、病変の経過あるいは治療効果が近縁と考えられるI~VI群の疾患群に分類した。その内訳はI群3例(毛嚢炎2例、尋常性毛瘡1例)、II群2例(瘡2例)、IV群1例(蜂巣炎1例)、V群2例(皮下膿瘍1例、感染性粉瘤1例)、VI群2例(二次感染2例)でその重症度は軽症3例、中等症6例、重症1例であった。

投与方法は1日3回で1回投与量は150mgが9例で、75mgが1例であった。投与期間は7~17日で平均8.1日であり、総投与量は1.575g~7.65gで平均3.49gであった。

効果判定は原則として、来院毎に症状観察、評価を実施し、自覚所見の改善度を指標とし、主治医の自然経過を考慮に入れた経験に基づく主観的判断を参考として、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

また、可能な限り投与前、投与中および投与後に病

巣から細菌の分離培養を行い、起炎菌と推定される検出菌について、消失、減少又は一部消失、菌交代、不変の4段階または不明に判定した。なお、略治又は治癒により検体採取が不可能になった場合は消失とした。なお、分離菌に対するMICの測定を、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて行い、接種菌量は、 $10^8$  cells/mlとした。

10症例の治療成績はTable 2のごとくである。前記のように効果判定すると、症例10例中、著効2例、有効8例であった。

10症例のうち、7例より11株が分離され、その内訳は *Staphylococcus aureus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 4株、 $\gamma$ -haemolytic *Streptococcus* 1株、*Propionibacterium acnes* 4株、*Enterobacter aerogenes* 1株であった。そのうち、*S. epidermidis* +  $\gamma$ -haemolytic *Streptococcus* + *P. acnes* の症例、*S. aureus* の症例、*E. aerogenes* + *S. epidermidis* の症例の3症例で菌が消失した。

本剤に起因すると考えられる副作用ならびに注目すべき臨床検査値の変動は特に認められなかった。

Table 2. Clinical summary of S-1108

no.	Name Sex	Age	Diagnosis	Treatment		Organism isolated	MIC ( $\mu$ g/ml)	Effect		Side effects
				Dosage (mg/day)	Duration (days)			Clinical	Bacteriological	
1	K · N F	19	folliculitis	450	7	<i>S. epidermidis</i>	0.39	good	exchanged	(-)
2	T · O M	20	folliculitis	450	7	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.10 0.05	good	decreased	(-)
3	M · S M	28	sycosis	450	7	<i>S. epidermidis</i> $\gamma$ -haemolytic st. <i>P. acnes</i>	0.20 0.20 0.10	good	eradicated	(-)
4	T · H M	24	furuncle	450	8	N. T.	/	excellent	unknown	(-)
5	K · D M	23	furuncle	450	7	<i>P. acnes</i>	$\leq 0.025$	good	decreased	(-)
6	M · K F	65	phlegmone	450	17	N. T.	/	excellent	unknown	(-)
7	T · A M	23	subcutaneous abscess	450	7	<i>P. acnes</i>	0.10	good	unknown	(-)
8	U · H M	35	inflammatory atheroma	450	7	<i>S. aureus</i>	1.56	good	eradicated	(-)
9	H · N M	15	secondary infection	450	7	N. D.	/	good	unknown	(-)
10	J · M M	72	secondary infection	225	7	<i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i>	0.78 0.20	good	eradicated	(-)

N. D. : Not Detected      N. T. : Not Tested

S-1108 は、腸管壁のエステラーゼにより脱エステル化された活性体として吸収され、抗菌作用を発揮する新経口セファロスポリン系剤である。また本剤は  $\beta$ -lactamase に安定であり、グラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に皮膚科領域感染症の起炎菌として、最も多く分離される黄色ブドウ球菌<sup>3)</sup> に対して、強い抗菌力を持つと言われる。

本剤の皮膚組織への移行について皮膚組織内濃度を血清中濃度と対比させつつ検討を加えた。6例に S-1108 75~150 mg を単回経口投与した時の皮膚組織内濃度、血清中濃度ともにばらつきが見られたが、皮膚内濃度の対血清濃度比は、0.05~0.36 であり、本剤の皮膚組織への移行は良好であると考えられる。一方、各種皮膚感染症 10例に S-1108 を1回 75~150 mg 1日3回、7~17日間経口投与し、臨床効果を検討したが、症例 10例中、著効 2例、有効 8例と優れていた事は、本剤を皮膚感染症へ応用する意義があるとみなす事ができよう。第 40 回日本化学療法学会総会においても、皮膚科領域での臨床効果は 87.2%

(156/179)、細菌学的効果は 88.7% (107/124) という優れた成績が発表された<sup>1)</sup>。皮膚科領域で主要な起炎菌のひとつである *S. aureus* は、今回は 1例しか検出されなかったが MIC は 1.56  $\mu$ g/ml と低く、菌消失し、有効だった。今後臨床例をつみ上げて検討してゆきたい。

本治験中副作用や臨床検査値異常は全く見られず、安全性に問題はなかった。以上の臨床的検討より、本剤を皮膚科領域に使用する価値があるものと思われる。

#### 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂), *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生剤療法。日本医事新報 3289: 12~18, 1987

### S-1108 in the field of dermatology

Hyung-In Chi, Yoshitsugu Ueda,  
Kazuhiko Takehara and Yasumasa Ishibashi

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo  
7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

We performed basic and clinical studies on S-1108, a new oral cephalosporin, and obtained the following results.

1) Serum and skin concentrations of S-1108 after single oral doses of S-1108 (75 mg or 150 mg) were determined in patients undergoing skin surgery. The skin/serum concentration ratios were 0.05~0.36 (n=6).

2) S-1108 was given to 10 patients with suppurative skin and soft tissue infections, and the results were excellent in 2 cases and good in 8. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.