

皮膚科領域における S-1108 の臨床的検討

渡辺晋一・鹿島真人・奥田 賢・高橋 久

帝京大学医学部皮膚科*

S-1108 の皮膚組織内濃度の測定と、臨床効果の検討を行い、次の様な結果を得た。

1) 皮膚疾患患者 3 例に 75 mg と 150 mg を単回投与後、1 時間 30 分～2 時間 30 分の皮膚内濃度の対血清濃度比は、0.27～2.33 であった。

2) 皮膚感染症患者 17 例に対する有効率は 64.7% であった。

3) 副作用は下痢、胸やけ及び心窩部不快感各 1 例であり、臨床検査値異常変動は 3 例に見られた。

key words : S-1108, 浅在性皮膚軟部組織感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社で開発された経口用セファロsporin 剤である。本剤は、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、S-1006 として抗菌作用を発揮するものであり、 β -lactamase に対しても安定である。又、本剤はグラム陽性及び陰性菌に対する広範囲な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が優れていると言われている¹⁾。今回我々は、本剤の皮膚組織への移行と、臨床効果及び安全性について検討したので報告する。

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 3 名に対して、S-1108 を 75～150 mg 単回投与し、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 を用いて測定した。

臨床検討については、1989 年 10 月から 1991 年 3 月までに当科に来院した外来患者で、本剤投与の同意を得た 17 名に本剤を経口投与した（他に 1 例投与するも初診以来来院せずの為除外）。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 1 例（毛嚢炎 1 例）、II 群 7 例（癬 5 例、急性爪囲炎 2 例）III 群 1 例（伝染性膿痂疹 1 例）、IV 群 2 例（蜂巣炎 1 例、リンパ管炎 1 例）、V 群 6 例（感染性粉瘤 6 例）であった。

投与方法は、本剤を 1 日 3 回、1 回投与量は 75 mg が 4 例で、残りの 13 例は 150 mg であり、投与期間

は 2～15 日で、総投与量は、0.9 g～5.85 g であった。性別は男性 6 名、女性 11 名で、年齢は 15～79 才だった。

臨床効果は、全身状態及び局所の症状に基づいて、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定した。

また、可能なかぎり投与前、投与中および投与後に病巣から細菌の分離培養を行い、起炎菌を消失、減少、菌交代、不変の 4 段階、又は不明に判定した。なお、分離菌に対する MIC の測定を 10^6 CFU/ml にて日本化学療法学会標準法²⁾に準じて行った。

皮膚組織への移行と臨床効果について Table 1 及び Table 2 に示す。

まず、3 例の皮膚組織内および血清中濃度を、Table 1 に示した。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 $0.03 \mu\text{g/ml}$ 、150 mg/回では $0.34\sim0.83 \mu\text{g/ml}$ であった。その際の皮膚組織内濃度は、75 mg/回では $0.07 \mu\text{g/g}$ であり、150 mg/回では $<0.03\sim0.22 \mu\text{g/g}$ であった。皮膚内濃度の対血清濃度比は、0.27～2.33 であった。

臨床検討では、Table 2 に示す 17 例に使用した。前記のごとく効果判定すると、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効率は 64.7% であった。17 症例のうち、9 例より 10 株の細菌が分離され、そのうち 6 株 (*Staphylococcus aureus* 2 株、*Staphylococcus epidermidis* 2 株、*Propionibacterium acnes* 1 株、Group A *Streptococcus* 1 株) が消失し、菌消失率は 60% であった。

*〒173 東京都板橋区加賀 2-11-1

Table 1. Skin and serum concentrations of S-1006

Case no.	Sex	Age	Body weight (kg)	Time (hr : min)	Dose	Concentration		Skin/Serum Ratio
						Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	
1	M	88		2 : 30	75	0.03	0.07	2.33
2	F	33		1 : 30	150	0.34 (2 : 00)	<0.03	-
3	M	79	50	1 : 30	150	0.83	0.22	0.27

副作用としては、下痢、胸やけ及び心窩部不快感各1例であり、臨床検査値異常変動は、GOT、GPTの一過性上昇2例、GOT、CK、ADの上昇1例の計3例であった。GOT、CK、ADの上昇例は、野球部の選手で、毎日の激しい練習で前値も高く、本剤投与によるものではないと考えられた。

S-1108は、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されないS-1006をエステル結合させることにより、経口吸収性を高めた新しいセファロsporin剤である。S-1108はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有するが、特に皮膚科領域で主要な起炎菌³⁾となるメチシリン感性の*S. aureus* (MSSA) に対し、cefaclor (CCL) や cefteram (CFTM) より強い抗菌力を持つことが特徴である。第40回日本化学療法学会総会で発表された皮膚科一般臨床試験の集積結果で、*S. aureus* は58株中54株が消失し、93.1%という高い消失率を示した¹⁾。ただ、*Pseudomonas aeruginosa* に弱く、メチシリン耐性の*S. aureus* (MRSA) には抗菌力を示さない。今回の使用経験でも起炎菌としての*S. aureus* 3株中2株が消失し、*S. epidermidis* は2株共消失した。しかしながら、*P. aeruginosa* のMICは $25\mu\text{g/ml}$ と高く、菌も消失しなかった。これは本剤の特性より考えて、やむを得ない事と思われる。健康成人に本剤を食後経口投与した時の最高血中濃度は投与後約2時間で得られ、75mg投与時 $1.04\mu\text{g/ml}$ 、150mgでは $1.82\mu\text{g/ml}$ であり、血中濃度半減期は約1時間、尿中回収率は24時間で約40%であった¹⁾。

本剤の皮膚組織への移行については、3例と例数も少なく、食後投与後1時間30分～2時間30分の皮膚

内濃度の対血清濃度比も0.27～2.33とバラツキがあるが、まずまず満足の出来る濃度と言えよう。

又、各種皮膚感染症17例にS-1108を1日3回、1回75～150mgで2～14日間使用し、その臨床的効果を検討したところ、有効率は64.7% (11/17)、菌消失率は60.0% (6/10) という結果であった。第40回日本化学療法学会新薬シンポジウムの皮膚科領域での臨床試験成績の有効率は87.2% (156/179)、細菌学的効果88.7% (107/124) であった。これと比べて、今回の我々の成績は低値を示した。効果を示さなかった症例は毛嚢炎1例、癬1例、急性爪囲炎1例、感染症粉瘤3例とI群とII群及びV群で認められた。これは、これらの症例の分離菌が*P. aeruginosa*、Coagulase (-) *Staphylococcus* で、それぞれのMICが25、 $6.25\mu\text{g/ml}$ と高値を示した為と思われる。その他の有効例では、いずれも分離菌のMICが低く本剤に有効であった事と符号していた。

なお、感染症粉瘤6例のうち、3例がやや有効及び無効であった。本来抗生剤の効き難い疾患であるが、今後症例を積み重ねて検討してゆきたい。

副作用としては、下痢、胸やけ及び心窩部不快感各1例であったが臨床検査値異常変動として、GOT (27→51 mIU/ℓ)、CK (542→1009 mIU/ℓ)、AD (10.8→16.0 mIU/ℓ) の上昇のみられた例があった。しかしながらこの例は、野球部の選手で、毎日の激しい練習で前値も高く、本剤投与によるものではないと考える。

以上、今回の臨床評価の結果によりS-1108が各種皮膚感染症に対して有用な薬剤である事が示唆された。

Table 2. Summary of the clinical trial of S-1108

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Surgical treatment	Organism isolated	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effects
1	17	F	Folliculitis	150×3	12	puncture	<i>P. aeruginosa</i>	25	fair	unchanged	(-)
2	20	F	Furuncle	150×3	7	puncture	<i>S. epidermidis</i>	0.20	excellent	eradicated	(-)
3	21	F	Furuncle	150×3	7	puncture	normal flora		good	unknown	(-)
4	24	M	Furuncle	75×3	11	(-)	<i>S. aureus</i> group A Streptococcus		excellent	eradicated	GOT ↑ GPT ↑
5	20	F	Furuncle	75×3	4	(-)	(-)		good	unknown	(-)
6	33	F	Furuncle	150×3 75×3	8 6	(-)	<i>S. aureus</i>		fair	unchanged	(-)
7	15	F	Paronychia	150×3	7	puncture	C. N. S*	6.25	poor	unchanged	heart-burn
8	26	F	Felon	75×3	6	incision	(-)		good	unknown	(-)
9	23	F	Impetigo	150×3	7	(-)	<i>S. epidermidis</i>	0.39	excellent	eradicated	(-)
10	59	M	Phlegmone	150×3	8	(-)	<i>S. aureus</i>	0.78	excellent	eradicated	(-)
11	21	F	Lymphangitis	150×3	2	(-)	NT		excellent	unknown	diarrhea
12	67	M	Inflammatory Atheroma	150×3	13	puncture incision	C. N. S*	0.78	good	unchanged	(-)
13	17	M	Inflammatory Atheroma	150×3	13	puncture	<i>P. acnes</i>	≤0.025	good	eradicated	GOT ↑ CK ↑ AD ↑
14	47	M	Inflammatory Atheroma	75×3	7	(-)	(-)		good	unknown	GPT ↑
15	63	F	Inflammatory Atheroma	150×3	4	incision	(-)		poor	unknown	(-)
16	79	M	Inflammatory Atheroma	150×3 75×3	9 6	puncture	(-)		fair	unknown	(-)
17	61	F	Inflammatory Atheroma	150×3	13	incision	(-)		fair	unknown	epiga-stralgia

*C. N. S : Coagulase (-) *Staphylococcus*

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) 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)・Chenotherapy 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。

Clinical trial of S-1108 in the dermatological field

Shinichi Watanabe, Masato Kashima, Masaru Okuda and Hisashi Takahashi
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University
2-11-1 Kaga Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

1) Serum and skin concentrations of S-1006 after a single oral dose of S-1108 (75 mg or 150 mg) were determined in patients undergoing skin surgery. The skin/serum concentration ratios were 0.27~2.33 (n=3)。

2) S-1108 was given to 17 patients with suppurative skin and soft tissue infections, and the results showed an efficacy rate of 64.7%.

3) Diarrhea, heartburn and epigastralgia were observed as side effects in one patient each and abnormal laboratory findings were observed in three patients.