

皮膚科領域感染症に対する S-1108 の臨床的検討

荒瀬誠治・中西秀樹・浦野芳夫・敷地孝法
徳島大学医学部皮膚科学教室*

新しいエステル型経口セフェム系抗生物質 S-1108 を皮膚科領域感染症 11 例に使用し、その臨床的有効性および安全性を検討した。投与方法は 1 回 75~150 mg を 1 日 3 回食後内服、投与期間は 4~8 日間であった。臨床効果は著効 5 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、有効率は 90.9% であった。細菌学的効果は不明の 1 例を除き、*Staphylococcus aureus* 7 株は消失 6 株、菌交代 1 株であり、*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Propionibacterium acnes* 1 株、*Enterobacter* sp. 1 株はすべて消失した。副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

以上の結果より、S-1108 は皮膚科領域感染症において有効かつ安全な薬剤と考えられた。

key words : S-1108, 皮膚科領域感染症

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、抗菌活性体である S-1006 は経口吸収されないため、4 位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たプロドラッグ製剤である。本剤は服用後腸管からの吸収過程で、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解を受け、抗菌活性体である S-1006 となる¹⁾。S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、 β -ラクタマーゼに対する安定性は高い²⁻⁶⁾。本剤を単回食後経口投与時の最高血中濃度は約 2 時間後に得られ、75 mg, 100 mg, 150 mg 投与でそれぞれ 1.04, 1.08, 1.82 μ g/ml であった。血中半減期は約 1 時間であった。尿中排泄率は 24 時間までに約 40% であった⁶⁾。また、各種実験的マウス感染症において *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示し⁴⁾、各種毒性試験で安全性の高いことが確認されている。そこで今回我々は皮膚軟部組織感染症に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。

臨床効果は主治医が臨床症状、血液検査成績（白血球数、赤沈値、CRP など）、菌の消長などの経過により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。細菌学的効果は消失、減少、菌交代、不変の 4 段階で判定した。なお、投与前に膿汁を有し、本剤投与により膿汁が消失し検体採取不能となった場合は菌消失として扱った。さらに本剤投与による副作用の有無

および血液一般、血小板数、肝、腎機能を中心とし、CK などの臨床血液検査値の異常の有無についても検討した。

対象は治験の同意が得られた皮膚軟部組織感染症患者 11 例で、男性 8 例、女性 3 例であり、年齢構成は 16 歳~71 歳で平均 40.5 歳であった。疾患の内訳は第 I 群・毛嚢炎 2 例、第 II 群：瘡 2 例、爪囲炎 2 例、癰疽 1 例、第 III 群：伝染性膿痂疹 1 例、第 IV 群：丹毒 1 例、第 V 群：感染性粉瘤 1 例、第 VI 群：表在性二次感染 1 例であった。本剤投与前に同定された起炎菌は *Staphylococcus aureus* 7 株、*Staphylococcus epidermidis*、*Escherichia coli*、*Peptostreptococcus anaerobius*、*Propionibacterium acnes*、*Enterobacter* sp. が各 1 株であった。本剤の 1 日投与量は 75 mg \times 3 回 1 例、100 mg \times 3 回 8 例、150 mg \times 3 回 2 例の毎食後投与であった。投与日数は 4 日 1 例、5 日 1 例、6 日 2 例、7 日 3 例、8 日 4 例で、平均 6.7 日であった。

臨床効果は Table 1 に示す通りで、11 例中著効 5 例、有効 5 例、やや有効 1 例であり、有効率は 90.9% であった。疾患別臨床効果は第 I 群：毛嚢炎 2 例は有効、第 II 群：瘡 2 例は著効、爪囲炎 2 例は有効 1 例、やや有効 1 例、癰疽 1 例は著効、第 III 群：伝染性膿痂疹 1 例は著効、第 IV 群：丹毒 1 例は有効、第 V 群：感染性粉瘤 1 例は著効、第 VI 群：表在性二次感染 1 例は有効であった。細菌学的効果は *S. aureus* 7 株 (MIC 0.78 μ g/ml 3 株、MIC 1.56 μ g/ml 4 株)、

*〒770 徳島市蔵本町 2 丁目 50 番地

Table 1. Clinical results of S-1108 treatment

No.	Name Sex	Age(Y) Weight (kg)	Diagnosis	Treatment		Organism isolated		MIC	Effect		Side effects	Labo. findings
				Dosage (mg/day)	Duration (days)	Before	After		Clinical	Bacteriological		
1	N.H M	60 64	Folliculitis	300	8	not done	not done		Good	Unknown	(-)	(-)
2	M.O M	25 72	Folliculitis	300	8	<i>S. aureus</i> (+)	<i>P. acnes</i> (#)	0.78 0.05	Good	Eradicated	(-)	(-)
3	M.S F	23 48	Furuncle	300	5	<i>S. aureus</i> (#)	(-)	0.78	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
4	T.U M	20 60	Furuncle	450	6	<i>S. aureus</i> (#)	(-)	1.56	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
5	K.B M	50 70	Paronychia	300	7	<i>S. aureus</i> (+)	(-)	0.78	Good	Eradicated	(-)	(-)
6	M.K M	63 52	Paronychia	300	7	<i>S. aureus</i> (#)	<i>S. marcescens</i> (#)	1.56 1.56	Fair	Replaced	(-)	(-)
7	M.S F	28 55	Panaritium	300	4	<i>S. aureus</i> (#)	<i>Enterobacter</i> sp.(+)	1.56 0.05	Excellent	Eradicated	(-)	Unknown
8	K.T M	16 62	Impetigo Contagiosa	300	8	<i>S. aureus</i> (#)	(-)	1.56	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
9	G.K M	71	Erysipelas	300	8	not done	not done		Good	Unknown	(-)	(-)
10	K.H M	49 63	Infectious Atheroma	450	7	<i>S. epidermidis</i> (+)	(-)	≤ 0.025	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
11	M.S F	40 60	Secondary Infection (skin ulcer)	225	6	<i>E. coli</i> (#)	<i>P. anaerobius</i> (#)	0.39 3.13	Good	Unknown	(-)	(-)

S. epidermidis 1 株 (MIC $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$), *P. acnes* 1 株 (MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$), *Enterobacter* sp. 1 株 (MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$) 計 10 株が検出されたが、本剤投与によりすべて消失した。1 症例で *S. aureus* から *Serratia marcescens* に菌交代した。また、*E. coli* (MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$), *P. anaerobius* (MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$) が検出された症例は投与後の検査が未実施であり、判定は不明とした。

副作用は全例に認められず、臨床検査値の異常は本剤投与前後に測定を実施し確認された 9 症例では認められなかった。他の 2 例は本剤投与後の検査を実施し得ず、判定不能とした (Table 2)。

経口用セフェム剤は 1970 年に cephalexin が登場した。次いで、1982 年には抗菌力の強化、抗菌スペクトルの幅が広がった cefaclor が発売された。そし

て、1987 年以降のいわゆる第 III 世代経口セフェム剤はグラム陰性菌に対する抗菌力がさらに強化され、 β -ラクタマーゼに対してもきわめて安定性の高いことを特長とする ceftoram pivoxil, cefpodoxime proxetil などが発売された。S-1108 はグラム陰性菌に対する強い抗菌力に加えて、グラム陽性菌特にブドウ球菌に対して強い抗菌力を特徴とする広域スペクトル経口セフェム剤といえる。今回、検討された成績では臨床効果は 90.9% と高く、細菌学的効果においても、分離同定され投与後菌の消長が確認された 10 株はすべて菌消失しており、基礎成績を反映して非常に良好な成績であった。特に、皮膚軟部組織感染症ではブドウ球菌が起炎菌として重視されており、今回の検討成績では *S. aureus* の 7 株がすべて消失している点は注目値する。

Table 2. Laboratory findings before and after administration of S-1108

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eo (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	CK (mIU/ml)
1	B	458	14.9	22.7	6,800	5.0	27	15	151	0.6	499	25.0	1.0	128
	A	465	14.8	23.7	6,600	5.0	31	20	147	0.7	462	16.0	0.9	106
2	B	513	15.7	29.3	8,700	1.0	17	13	209	0.4	329	11.0	NT	89
	A	483	14.7	26.3	6,900	5.0	16	11	183	0.3	305	15.0	NT	114
3	B	497	14.9	31.6	7,200	2.0	354	496	184	0.9	511	7.0	0.6	48
	A	447	13.1	31.2	4,500	1.0	332	443	140	0.8	717	6.0	0.5	86
4	B	549	15.9	29.7	8,900	3.0	16	15	160	1.1	339	14.0	NT	104
	A	562	16.1	32.1	6,100	4.0	19	21	148	1.1	380	16.0	NT	89
5	B	476	13.8	36.7	9,200	7.0	11	14	81	0.7	232	10.0	1.0	NT
	A	478	12.2	40.3	12,000	1.0	20	19	91	NT	330	11.0	0.8	NT
6	B	470	11.8	23.4	6,800	2.0	14	8	99	0.3	272	23.0	NT	74
	A	454	11.7	21.3	6,800	2.0	14	8	93	0.2	278	17.0	NT	74
7	B	435	13.0	29.0	5,600	1.0	18	16	100	0.6	307	11.0	0.7	124
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
8	B	507	14.4	20.0	4,900	6.0	27	19	355	0.5	601	11.0	0.9	563
	A	519	14.7	20.5	4,900	9.0	22	16	361	0.4	501	11.0	0.8	217
9	B	419	13.6	22.0	8,900	4.0	25	26	181	0.4	284	14.0	0.8	56
	A	429	13.7	23.0	8,000	1.0	30	31	180	0.4	309	15.0	0.8	64
10	B	453	15.1	32.6	10,800	2.0	24	35	160	0.5	411	10.0	0.9	172
	A	460	15.3	33.8	8,200	1.0	31	39	146	0.3	503	10.0	1.1	251
11	B	391	10.6	39.6	12,600	0.0	10	8	160	0.2	505	20.0	NT	46
	A	399	11.5	39.0	8,900	NT	9	7	174	0.2	282	17.0	NT	34

B : before therapy A : after therapy NT : not tested

以上の結果より、S-1108 は皮膚科領域感染症に対しきわめて有用であり、安全性の高い経口セフェム剤と考えられた。

文 献

- 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 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
- Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem Antibiotic. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- Yokota T, Arai K: S-1108: Antibacterial activity, stability to β -lactamases, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1006. 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 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

Clinical efficacy of S-1108 in superficial suppurative skin infections

Seiji Arase, Hideki Nakanishi, Yoshio Urano and Takanori Shikiji
Department of Dermatology, School of Medicine,
The University of Tokushima, Tokushima 770, Japan.

The clinical efficacy and safety of S-1108 were evaluated in the treatment of suppurative skin diseases. The patients were given 225~450 mg of S-1108 daily in three divided doses (after each meal) for 4~8 days. The results in 11 patients treated with S-1108 were excellent in 5, good in 5 and fair in 1, and the overall clinical efficacy rate was 90.9%. Bacteriologically, all organisms were eradicated but one, and *Staphylococcus aureus* was replaced by *Serratia marcescens*. No side effects or abnormal laboratory findings were observed in this study.