

## S-1108 の産婦人科領域感染症に対する臨床的検討

千村哲朗・佐藤 聡  
山形大学医学部産婦人科教室\*

森崎伸之  
仙台徳洲会病院産婦人科

小川哲司  
南陽市立総合病院産婦人科

河内谷敏  
小国町立病院産婦人科

産婦人科領域の各種感染症に対する S-1108 の有効性と安全性について臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 投与対象は、子宮内感染 (n=7), 付属器感染 (n=6), 外性器感染 (n=1) の 14 例であった。S-1108 の投与法は、300～600 mg/day の 7 日間投与(総投与量 2100～4200mg) の経口投与によった。

2) 評価対象は 13 例 (1 例は判定不能) で、著効 2/13 (15.4%), 有効 11/13 (84.6%) で有効率は 13/13 (100%) であった。450 mg/日投与群で著効 (2/7) が認められた。

疾患別細菌学的効果では、菌交代 2 例、菌消失・不変が各々 1 例ずつ認められ、不明は 9 例であった。

3) 本剤投与による自覚的副作用及び臨床検査値の異常は全例で認められなかった。

以上から S-1108 の産婦人科感染症に対する優れた臨床効果と安全性が示唆された。

key words : S-1108, 産婦人科, 臨床効果

近年、産婦人科領域の各種感染症における起炎菌は、グラム陰性菌・嫌気性菌が主体であるが、グラム陽性菌感染症も増加傾向にあり、臨床では幅広い抗菌スペクトルと抗菌力の優れた抗菌剤が要求される。とくに、軽症から中等症の感染症で経口投与が対象となる疾患に対し、臨床効果と安全性の面で優れた薬剤の出現が望まれている。

今回、新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質である S-1108 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対し強い抗菌力を有するという<sup>1-4)</sup>。

今回、われわれは S-1108 臨床試験に参加し、産婦人科領域の感染症に対する本剤の臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

平成 2 年 5 月より平成 3 年 3 月の間に、山形大学産婦人科及び関連病院において産婦人科感染症 (14 例)

を対象とした。年齢は 19～78 才で、疾患別では子宮内感染 7 例、付属器感染 6 例、外性器感染 1 例である。重症度は、軽症 10 例、中等症 4 例で、前投薬の有無、基礎疾患の有無、合併症の有無などを Table 1 に示す。

臨床試験実施要綱に基づいて除外規定に該当する症例は対象から除外した。

薬剤の投与方法は、実施要綱に基づいて、1 回 100～200 mg を 1 日 3 回食後経口投与とした。投与期間は 7 日間であり、総投与量は 2100～4200 mg であった。併用薬剤では、本剤の効果判定に影響を与える他の抗菌剤、抗炎症剤、鎮痛解熱剤、利尿剤などの併用は行っていない。

検査及び観察項目：臨床試験実施要綱に基づいて、臨床症状・所見を投与開始日、3 日後、7 日後に観察した。また血液所見・肝機能・腎機能・尿所見を検索

Table 1. Background of S-1108 therapy in 14 patients.

Background	Item	Patients (%)
Age(years)	~19	2 (14.3)
	20~29	5 (35.7)
	30~39	5 (35.7)
	40~	2 (14.3)
Severity	Mild	10 (71.4)
	Moderate	4 (28.6)
	Severe	0 (0)
Preceding chemotherapy	Yes	2 (14.3)
	No	12 (85.7)
Underlying diseases	Yes	1 (7.1)
	No	13 (92.9)
Complications	Yes	2 (14.3)
	No	12 (85.7)

した。細菌学的検査は研究会指定の方法により三菱油化ビーシーエルに送付し、同時に各施設でも可能な限り実施した。

効果判定：臨床症状及び検査所見を総合的に判断し、臨床効果では著効・有効・無効・判定不能の4段階法によった。細菌学的効果は起炎菌の消長から、消失・減少または部分消失・菌交代・不変・不明により判定した。安全性については、自他覚的副作用および臨床検査値の異常についても検討した。なお1例(No.14)は、投与後来院せず判定不能であり、検討対象より除外した。

産婦人科領域における各種感染症に対し、S-1108投与症例の概要をTable 2に示す。

### 1) 臨床効果

本剤投与による臨床効果は、著効2/13(15.4%)、有効11/13(84.6%)で、有効率は13/13(100%)であった(Table 3)。1日投与量別の臨床効果の検討では、300 mg/日投与群(n=4)、450 mg/日投与群(n=7)、600 mg/日投与群(n=2)であり、450 mg/日投与群で2/7が著効であった(Table 4)。

### 2) 細菌学的効果

疾患別細菌学的効果では、消失(n=1)、菌交代(n=2)、不変(n=1)で不明は9例であった(Table 5)。

分離菌種は、*Staphylococcus epidermidis*、*Peptostreptococcus anaerobius*の消失(No. 6)、*Streptococcus agalactiae*から*Bacteroides* sp.へ

の菌交代(No. 3)、*Morganella morganii*から*Escherichia coli*、*Enterococcus faecalis*への菌交代(No. 13)、*Pseudomonas putida*の不変(No. 4)であった。

### 3) 副作用および臨床検査値

自他覚的副作用は1例にも認められなかった。また臨床検査値の異常も認められなかった。

S-1108は、プロドラッグ型の経口セフェム系抗生物質であり、S-1108は腸管壁のエステラーゼにより加水分解を受け、抗菌活性体であるS-1006として各組織移行により抗菌力を呈する。

本剤の抗菌スペクトル及び抗菌力の検討では、グラム陽性菌・グラム陰性菌に対し cefaclor, cefteteram, cefixime, cefotiam より強い抗菌力を示し<sup>1-3)</sup>、 $\beta$ -lactamase に対しても安定性を示すが<sup>1, 2)</sup>、enterococci や methicillin-resistant *S. aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力<sup>1, 3, 4)</sup>は欠けている。

本剤の実験的マウス感染症に対する検討<sup>5)</sup>では *in vitro* 抗菌力を反映した抗感染力を示し、各種の毒性試験でも本剤の安全域の広いことが報告されている。

こうした背景のもとに、今回われわれはS-1108の後期第Ⅱ相試験の産婦人科領域感染症に対する本剤の臨床的評価・検討に参加し、14例に本剤を投与した。その結果、本剤の臨床効果は、著効15.4%、有効84.6%で有効率100%の高い成績を得た。また細菌学的効果では、骨盤内感染症が6例あったために菌検

Table 2. Clinical summary of S-1108 therapy in 14 patients.

Case No.	Name	Age (yrs)	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Before	Organisms isolated	After	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	T. S	31	Endometritis	300	7	2,100	(-)	<i>Corynebacterium</i> sp. (3+) → <i>E. faecalis</i> (3+) <i>Pseudomonas</i> sp. (2+)		Good	Unknown	(-)
2	Y. M	19	Salpingitis	300	7	2,100	<i>P. putida</i> (+) $\alpha$ -haemolytic streptococcus (+)	→ <i>S. epidermidis</i> (-)		Good	Unknown	(-)
3	M. U	31	Endometritis	600	7	4,200	<i>S. agalactiae</i> (+)	→ <i>Bacteroides</i> sp. (+)		Good	Exchange	(-)
4	K. K	42	Endometritis	450	7	3,150	<i>P. putida</i> (+)	→ <i>P. putida</i> (+)		Excellent	Persisted	(-)
5	A. M	20	Salpingitis	450	7	3,150	<i>S. agalactiae</i> (+)	→ <i>E. faecium</i> (+)		Good	Unknown	(-)
6	K. H	33	Bartholin's abscess	450	7	3,150	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+)	→ (-)		Excellent	Eradicated	(-)
7	Y. T	28	Endometritis	450	7	3,150	<i>P. putida</i> (+) <i>Corynebacterium</i> sp. (2+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+)	→ Not tested		Good	Unknown	(-)
8	T. S	32	Oophoritis	450	7	3,150	(-)	→ (-)		Good	Unknown	(-)
9	M. M	30	Endometritis	600	7	4,200	<i>Pseudomonas</i> sp. (2+)	→ Not tested		Good	Unknown	(-)
10	N. S	27	Salpingitis	300	7	2,100	<i>S. epidermidis</i> (3+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (2+)	→ <i>S. epidermidis</i> (+)		Good	Unknown	(-)
11	K. W	27	Salpingitis	450	7	3,150	<i>Pseudomonas</i> sp. (+) $\alpha$ -haemolytic streptococcus (+) <i>Corynebacterium</i> sp. (2+)	<i>S. epidermidis</i> (2+) → $\alpha$ -haemolytic streptococcus (3+)		Good	Unknown	(-)
12	A. I	24	Salpingitis	300	7	2,100	Not tested	→ Not tested		Good	Unknown	(-)
13	F. I	78	Pyometra	450	7	3,150	<i>M. morgani</i> (3+)	<i>E. coli</i> (3+) → <i>E. faecalis</i> (3+)		Good	Exchange	(-)
14	R. I	19	Endometritis	300	7	2,100	(-)	→ Not tested		Unknown	Unknown	Unknown

Table 3. Clinical efficacy of S-1108

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	5	1	4		
Salpingitis	5		5		
Bartholin's abscess	1	1			
Oophoritis	1		1		
Pyometra	1		1		
Total (%)	13	2 (15.4)	11 (84.6)		13/13 (100)

Table 4. Clinical efficacy of S-1108 according to dose.

Daily dose (mg) × (times)	No. of cases (%)	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
300mg100 × 3	4 (30.8)		4		
450mg150 × 3	7 (53.8)	2	5		
600mg200 × 3	2 (15.4)		2		
Total (%)	13	2 (15.4)	11 (84.6)		13/13 (100)

Table 5. Bacteriological effect of S-1108

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Exchange	Persisted	Unknown	Eradication ratio
Endometritis	5		1	1	3	
Salpingitis	5				5	
Bartholin's abscess	1	1				
Oophoritis	1				1	
Pyometra	1		1			
Total (%)	13	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	9 (69.2)	3/4

出率は低かったが、子宮内感染を主とした菌検査では75%の菌消失率が得られた。また投与量別の検討では、450 mg/日投与群7例中2例が著効であった。

本剤投与時の自他覚的副作用及び臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

以上、S-1108の産婦人科領域への各種感染症に対する臨床効果を少数例ではあったが検討したが、高い有効率と安全性で満足すべき結果が得られ、本領域での有用性が示唆された。

## 文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S : S-1108, a New Oral Cepem : Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr.No. 368, Houston, Sep. 17 ~20, 1989
- 2) Yokota T, Arai K : S-1108 : Antibacterial activity, stability to  $\beta$ -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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Matsuura S, Yamano Y, Nakashimizu H, Matsubara T, Kobayashi F, Kuwahara S : S-1108, a New Oral Cephem : Absorption and efficacy in animals. 29th ICAAC, Abstr. No.369, Houston, Sep. 17~20, 1989

### Clinical evaluation of S-1108 for infections in the obstetrical and gynecological field

Tetsuro Chimura and Satoshi Satoh

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University  
2-2-2 Iida Nishi-machi, Yamagata City, Yamagata, Japan

Nobuyuki Morisaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai Tokushukai Hospital

Tetsuji Ogawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyo City General Hospital

Satoshi Kawachiya

Department of Obstetrics and Gynecology, Oguni Town Hospital

The efficacy and safety of S-1108 for various infections in the obstetrical and gynecological field were clinically evaluated, and the following results were obtained.

1) S-1108 was given to 14 patients with intrauterine infection (n=7), adnexal infection (n=6) or infection of the external genitalia (n=1). These subjects received 300 to 600mg/day of S-1108 orally for seven days (total amount of 2100 to 4200 mg).

2) Thirteen subjects were eligible (one was ineligible) for evaluation. The rating in two of them was excellent (15.4%) and in eleven good (84.6%), yielding an efficacy rate of 13/13 (100%). Excellent was the rating in 2/7, of the patients in the 450mg/day treatment group.

The bacteriological effect in the subset of each disease showed superinfection in two subjects, eradication in one and unchanged in one, while nine were unknown.

3) No side effects were observed subjectively or objectively, and no abnormal laboratory findings were detected in any subjects.