

新規エステル型経口セフェム剤, S-1108 に関する細菌学的研究

辻 明良・松田早人・五島璣智子
東邦大学医学部微生物学教室*

新規エステル型経口セフェム剤 S-1108 (抗菌活性体 S-1006) の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌活性を, ceftoram pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefdinir (CFDN), cefaclor (CCL) と比較検討した。

S-1006 はグラム陽性菌ならびに陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis* に対して CFTM, CPDX, CCL より優れた抗菌力を示した。一方, 多くのグラム陰性菌に対しても S-1006 は強い抗菌力を示し, その抗菌力は CFTM, CPDX, CFDN と同等であった。しかし, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus* 属, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は対照薬剤同様に弱かった。

S. aureus, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* を用いた殺菌効果の検討では, S-1006 は作用濃度に対応した殺菌作用を示した。

各種感染菌によるマウス全身ならびに局所感染に対し S-1108 は良好な治療効果を示し, S-1006 の強い *in vitro* 抗菌力とマウスでの体内動態を反映した成績であった。

key words : S-1108, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力, S-1006

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で新規に合成された経口用セフェム系抗生物質で, 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腸管吸収性を高めたエステル型プロドラッグである。S-1108 は経口投与後, 腸管から吸収されエステラーゼによる加水分解を受け S-1006 となる。

抗菌活性体である S-1006 は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な *in vitro* 抗菌スペクトルを示すとともに β -lactamase に対しても安定であることや, 各種細菌による実験感染に対し S-1108 が良好な治療効果を示すことが報告されている^{1, 2)}。

我々は, S-1006 の *in vitro* 抗菌力および S-1108 の *in vivo* 抗菌作用について, セフェム系抗菌剤である ceftoram pivoxil (*in vitro* 試験では ceftoram), cefpodoxime proxetil (*in vitro* 試験では cefpodoxime), cefdinir, cefaclor を対照薬剤として比較検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

東邦大学医学部微生物学教室保存の標準株および臨

床材料より分離されたグラム陽性菌ならびに陰性菌を用いた。

2. 使用薬剤

S-1006 (895 μ g/mg, 塩野義製薬),

S-1108 (711 μ g/mg, 塩野義製薬),

Ceftoram (CFTM, 977 μ g/mg, 富山化学),

Ceftoram pivoxil (CFTM-PI, 786 μ g/mg, 富山化学),

Cefpodoxime (CPDX, 909 μ g/mg, 三共),

Cefpodoxime proxetil (CPDX-PR, 727 μ g/mg, 三共),

Cefdinir (CFDN, 982 μ g/mg, 藤沢薬品),

Cefaclor (CCL, 956 μ g/mg, 塩野義製薬)。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

日本化学療法学会標準法の微量液体希釈法³⁾を用い MIC を測定した。すなわち, MIC 測定用培地として, Ca^{2+} 50 mg/l と Mg^{2+} 25 mg/l を添加した Mueller-Hinton broth (MHB: Difco) (以下 CSMHB と略す) を使用し, *Streptococcus* 属では 3% 馬溶血液加 CSMHB を, *Haemophilus influenzae* では 5% Fildes-enrichment (Difco) 加 CSMHB を用いた。

*〒143 東京都大田区大森西 5-21-16

Bordetella pertussis ならびに *Neisseria gonorrhoeae* は寒天平板希釈法（日本化学療法学会標準法⁴⁾）により MIC を測定した。

B. pertussis の場合、20%馬脱繊維血液加 Bordet-Gengou medium (Difco) で 48 時間培養した菌体を、1% casamino acid を含む 0.35% NaCl 液に懸濁し、測定培地として 10%馬脱繊維血液加 Bordet-Gengou medium を使用し、35°C、48 時間培養した。*N. gonorrhoeae* の場合には、GC medium base (Difco) に supplement (cocarboxylase 0.001 g, glucose 20 g, glutamine 0.5 g を蒸留水 100 ml に溶解) を 2% に加え、35°C、48 時間ローソク培養した。

4. 殺菌効果の検討

Staphylococcus aureus Smith, *Escherichia coli* C-11, *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 を用い、MHB に接種し、生菌数が約 10^8 CFU/ml の対数増殖期に各薬剤の 1/2 MIC, 1 MIC, 2 MIC を添加し、薬剤添加 1, 2, 4, 6 時間後に生菌数を測定した。

5. マウス実験感染に対する治療効果

ICR 系、雄性マウスまたは雌性マウス（チャールスリバー、4 週齢、体重 19 ± 1 g, 1 群 6 匹～7 匹）を用いた。

1) 全身感染モデル

実験には雄性マウスを用いた。接種菌液の調製は、*S. aureus* Smith, *E. coli* C-11, *K. pneumoniae* 3K-25 については、heart infusion agar (栄研) 平板培養菌体を生理食塩水に懸濁した後、適宜希釈して 10% mucin (Difco) 懸濁液と等量混合した。

Streptococcus pneumoniae TMS3 については、5%馬脱繊維血液加 brain heart infusion agar (BHIA: Difco) 平板培養菌体を生理食塩水に懸濁し、適宜希釈して調製した。各感染菌懸濁液 0.5 ml をマウス腹腔内に接種し、1 時間後に薬剤を経口投与した。ED₅₀ (mg/mouse) は感染 7 日後の生残率より Van der Waerden 法により算出した。

2) 局所感染モデル

(1) 皮下感染

実験には雄性マウスを用いた。Ford 等の方法⁵⁾に従って、phosphate-buffered saline で調製した 2% CYTODEX 1 (Sigma) 懸濁液 9 容に、 2.0×10^8 CFU/ml に調製した *S. aureus* SR14 の菌液 1 容を混合し、この混合菌液 0.2 ml (4.0×10^6 CFU/mouse) をマウス背部に皮下接種した。

薬剤は、感染 2, 6, 24 ならびに 30 時間後の計 4

回経口投与した。感染 48 時間後に膿瘍を無菌的に摘出し生理食塩水 2 ml を加えホモジナイズし、マニット食塩培地 (栄研) を用いて、膿瘍当たりの生菌数 (CFU/abscess) を測定した。

(2) 肺感染

実験には雄性マウスを用いた。感染 4 日前に cyclophosphamide (Sigma) 250 mg/kg を腹腔内投与することで作製した顆粒球減少症マウス⁶⁾に、*S. pneumoniae* SR1326 の菌液 0.03 ml (2.0×10^6 CFU/mouse) をエーテル麻酔下で経鼻接種した。

薬剤は、感染 6, 24 ならびに 48 時間後の計 3 回経口投与した。感染 72 時間後に肺を無菌的に摘出し生理食塩水 2 ml を加えホモジナイズし、5%馬脱繊維血液加 BHIA を用いて、肺当たりの生菌数 (CFU/lung) を測定した。

(3) 尿路感染

実験には雌性マウスを用いた。感染 20 時間前より給水制限したマウスを強制排尿させた後麻酔し、*E. coli* KU-3 の調製菌液 0.05 ml (9.5×10^4 CFU/mouse) を経尿道的に膀胱内に接種した⁷⁾。菌接種後直ちに外尿道口を小型クリップで 1 時間閉塞し、2 時間後より給水を開始した。

薬剤は、感染 24 時間後より 1 日 2 回 3 日間計 6 回経口投与した。感染 4 日後、無菌的に摘出した両腎に生理食塩水 2 ml を加えホモジナイズし、ドリガルスキー改良培地 (栄研) を用いて、腎当たりの生菌数 (CFU/kidney) を測定した。

6. マウス血清、肺内、腎内濃度

全身感染治療実験に用いたものと同条件のマウスを 1 群 5 匹で用いた。

各薬剤の 0.5 および 1.0 mg/mouse を経口投与し、投与 15, 30, 60, 120, 180, 240 分後に血液、肺、腎を採取した。血液は血清を分離し、肺および腎は phosphate buffer (M/10, pH 7.0) を加えてホモジナイズし、遠心後の上清を得た。薬剤濃度は薄層ディスク法を用いて測定し、検定菌に S-1108, CFTM-PI, CPDX-PR, CFDN では *E. coli* 7437 を、CCL では *Bacillus subtilis* ATCC6633 を使用した。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性および陰性の標準菌株に対する S-1006 の抗菌スペクトルを Table 1 に示した。S-1006 は、グラム陽性菌ならびに陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示し、methicillin-sensitive

Table 1. Antibacterial spectrum of S-1006 and other agents

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	S-1006	cefteram	cefpodoxime	cefdinir	cefactor
<i>S. aureus</i> 209-P	1.0	2.0	2.0	0.125	1.0
<i>S. aureus</i> ATCC25923	0.5	2.0	2.0	0.125	1.0
<i>S. epidermidis</i> ATCC13228	0.25	1.0	0.5	≤ 0.063	0.5
<i>S. pyogenes</i> ATCC10389	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>S. pneumoniae</i> Type-II	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.5
<i>S. pneumoniae</i> Type-III	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.5
<i>E. faecalis</i> ATCC33186	64	32	128	4.0	64
<i>M. luteus</i> ATCC9341	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.5	0.5	1.0	0.5	0.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.5	0.25	0.5	0.25	1.0
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.5	0.25	1.0	0.25	2.0
<i>K. pneumoniae</i> ATCC10311	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0
<i>P. mirabilis</i> 1287	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	1.0
<i>P. vulgaris</i> IFO3851	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	8.0
<i>M. morgani</i> IFO3848	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	16
<i>P. rettgeri</i> IFO13501	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	32
<i>P. stuartii</i> IFO12930	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	1.0
<i>E. cloacae</i> ATCC13047	2.0	16	> 128	64	> 128
<i>S. marcescens</i> IFO1268	0.25	0.25	0.25	1.0	> 128
<i>S. typhi</i> S60	2.0	0.5	1.0	0.5	1.0
<i>S. typhimurium</i> ATCC13811	0.5	0.125	0.125	0.125	0.5
<i>S. flexneri</i> MZ3a	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063	0.5
<i>S. sonnei</i> ATCC11061	0.5	0.25	0.5	0.5	2.0
<i>V. cholerae</i> 569B	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	16	64	> 128	> 128	> 128
<i>H. influenzae</i> TMS121	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.25	2.0
<i>B. pertussis</i> TMS1	1.0	2.0	16	32	32
<i>N. gonorrhoeae</i> TMS104	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	1.0

Method : broth microdilution method

Inoculum size : 10^5 CFU/ml

S. aureus (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* 属などのグラム陽性菌や、ブドウ糖非発酵菌を除くグラム陰性の各菌種に対して強い抗菌力を示した。MSSA に対する S-1006 の抗菌力を対照薬剤と比較した場合、S-1006 は、CFTM、CPDX より 2~4 倍強く、CCL と同等であり、CFDN に比べ 1/4~1/8 の抗菌力であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* などの各菌種に対する S-1006 の抗菌力は、CFTM、CPDX、CFDN と同程度であり、CCL に比べ明らかに優れていた。しかし、S-1006 の抗菌力は、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対して対照薬剤と同様に弱かった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する S-1006 ならびに対照薬剤の抗菌力を Table 2 に示した。

MSSA (44 株) に対する S-1006 の MIC_{90} は 4.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤と比較すると CCL の 8 倍、CFTM、CPDX の 4 倍強い抗菌力を示したが、CFDN に比べ 1/2 の活性であった。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (48 株) に対する S-1006 の MIC_{90} は >128 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤同様に弱い抗菌力であった。

S. epidermidis (38 株) に対する S-1006 の MIC_{90} は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CFTM の 4 倍、CPDX、CCL の 2 倍強い抗菌力を示したが、CFDN に比べ 1/8 の活性であった。

Table 2-1. Antibacterial activity of S-1006 and other agents against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (44)	S-1006	0.5 ~ 8.0	1.0	4.0
	cefteram	2.0 ~ 32	4.0	16
	cefpodoxime	2.0 ~ 32	4.0	16
	cefdinir	0.25 ~ 8.0	0.5	2.0
	cefaclor	1.0 ~ 128	4.0	32
<i>S. aureus</i> (MRSA) (48)	S-1006	8.0 ~ >128	>128	>128
	cefteram	32 ~ >128	>128	>128
	cefpodoxime	16 ~ >128	>128	>128
	cefdinir	4.0 ~ >128	32	>128
	cefaclor	32 ~ >128	128	>128
<i>S. epidermidis</i> (38)	S-1006	$\leq 0.063 \sim 2.0$	0.25	1.0
	cefteram	0.5 ~ 8.0	2.0	4.0
	cefpodoxime	0.25 ~ 8.0	1.0	2.0
	cefdinir	$\leq 0.063 \sim 2.0$	≤ 0.063	0.125
	cefaclor	0.25 ~ 4.0	1.0	2.0
<i>S. pyogenes</i> (28)	S-1006	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefaclor	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.125
<i>S. pneumoniae</i> (25)	S-1006	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefaclor	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.5	0.5
<i>S. agalactiae</i> (33)	S-1006	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefaclor	0.5 ~ 4.0	1.0	2.0
<i>E. faecalis</i> (27)	S-1006	>128	>128	>128
	cefteram	>128	>128	>128
	cefpodoxime	>128	>128	>128
	cefdinir	8.0 ~ >128	16	128
	cefaclor	32 ~ >128	64	>128
<i>E. faecium</i> (22)	S-1006	64 ~ >128	>128	>128
	cefteram	128 ~ >128	>128	>128
	cefpodoxime	>128	>128	>128
	cefdinir	32 ~ >128	>128	>128
	cefaclor	8.0 ~ >128	>128	>128
<i>E. coli</i> (40)	S-1006	0.25 ~ 2.0	0.25	0.5
	cefteram	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.25	0.5
	cefpodoxime	0.25 ~ 8.0	0.5	1.0
	cefdinir	0.125 ~ 8.0	0.25	0.5
	cefaclor	0.5 ~ 128	2.0	4.0

Method : broth microdilution method

Inoculum size : 10^5 CFU/ml

Table 2-2. Antibacterial activity of S-1006 and other agents against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)			
		range		50%	90%
<i>K. pneumoniae</i> (40)	S-1006	0.25 ~	4.0	0.5	1.0
	cefteram	0.125~	4.0	0.25	1.0
	cefpodoxime	\leq 0.063~	2.0	0.125	1.0
	cefdinir	0.125~	4.0	0.125	0.5
	cefaclor	0.25 ~	32	1.0	4.0
<i>K. oxytoca</i> (30)	S-1006	0.125~	1.0	0.25	0.5
	cefteram	\leq 0.063~	8.0	0.125	0.25
	cefpodoxime	\leq 0.063~	8.0	0.125	0.25
	cefdinir	\leq 0.063~	8.0	0.125	0.125
	cefaclor	0.5 ~	128	0.5	1.0
<i>P. mirabilis</i> (26)	S-1006	\leq 0.063~	0.5	\leq 0.063	0.125
	cefteram	\leq 0.063~	2.0	\leq 0.063	\leq 0.063
	cefpodoxime	\leq 0.063~	0.5	\leq 0.063	\leq 0.063
	cefdinir	\leq 0.063~	0.125	\leq 0.063	0.125
	cefaclor	0.5 ~	16	1.0	16
<i>P. vulgaris</i> (27)	S-1006	\leq 0.063~	8.0	0.25	2.0
	cefteram	\leq 0.063~	8.0	0.125	4.0
	cefpodoxime	\leq 0.063~	> 128	0.25	16
	cefdinir	\leq 0.063~	64	8.0	32
	cefaclor	32 ~	> 128	> 128	> 128
<i>M. morgani</i> (28)	S-1006	\leq 0.063~	1.0	0.125	0.25
	cefteram	\leq 0.063~	2.0	\leq 0.063	0.25
	cefpodoxime	\leq 0.063~	4.0	0.25	2.0
	cefdinir	0.25 ~	32	8.0	16
	cefaclor	32 ~	> 128	128	> 128
<i>P. rettgeri</i> (26)	S-1006	\leq 0.063~	0.25	\leq 0.063	\leq 0.063
	cefteram	\leq 0.063~	1.0	\leq 0.063	0.125
	cefpodoxime	\leq 0.063~	0.25	\leq 0.063	\leq 0.063
	cefdinir	\leq 0.063~	8.0	\leq 0.063	0.125
	cefaclor	1.0 ~	> 128	32	> 128
<i>P. stuartii</i> (23)	S-1006	\leq 0.063~	4.0	0.125	0.5
	cefteram	\leq 0.063~	16	0.125	4.0
	cefpodoxime	\leq 0.063~	8.0	\leq 0.063	2.0
	cefdinir	\leq 0.063~	8.0	\leq 0.063	4.0
	cefaclor	1.0 ~	> 128	32	128
<i>C. freundii</i> (28)	S-1006	\leq 0.063~	> 128	16	64
	cefteram	0.25 ~	> 128	64	> 128
	cefpodoxime	1.0 ~	> 128	> 128	> 128
	cefdinir	0.25 ~	> 128	64	> 128
	cefaclor	8.0 ~	> 128	> 128	> 128
<i>E. cloacae</i> (27)	S-1006	0.125~	128	1.0	64
	cefteram	0.25 ~	> 128	0.5	> 128
	cefpodoxime	0.5 ~	> 128	4.0	> 128
	cefdinir	1.0 ~	> 128	16	> 128
	cefaclor	16 ~	> 128	> 128	> 128

Method : broth microdilution method

Inoculum size : 10^5 CFU/ml

Table 2-3. Antibacterial activity of S-1006 and other agents against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	90%	
<i>S. marcescens</i> (30)	S-1006	1.0	~>128	8.0	128
	cefteram	0.5	~>128	8.0	>128
	cefpodoxime	0.5	~>128	8.0	>128
	cefdinir	1.0	~>128	128	>128
	cefaclor	32	~>128	>128	>128
<i>Salmonella</i> spp. (30)	S-1006	0.25	~ 1.0	0.5	1.0
	cefteram	0.125	~ 1.0	0.25	0.5
	cefpodoxime	0.125	~ 1.0	0.25	1.0
	cefdinir	≤ 0.063	~ 0.5	0.125	0.5
	cefaclor	0.25	~ 16	0.5	1.0
<i>Shigella</i> spp. (27)	S-1006	≤ 0.063	~ 0.5	0.25	0.5
	cefteram	≤ 0.063	~ 0.5	0.125	0.25
	cefpodoxime	≤ 0.063	~ 1.0	0.5	1.0
	cefdinir	≤ 0.063	~ 0.5	0.125	0.25
	cefaclor	0.25	~ 32	1.0	2.0
<i>P. aeruginosa</i> (29)	S-1006	8.0	~>128	32	>128
	cefteram	64	~>128	>128	>128
	cefpodoxime	128	~>128	>128	>128
	cefdinir	>128		>128	>128
	cefaclor	>128		>128	>128
<i>H. influenzae</i> (40)	S-1006	≤ 0.063	~ 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	≤ 0.063	~ 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063	~ 0.5	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	0.125	~ 0.5	0.25	0.25
	cefaclor	1.0	~ 64	2.0	8.0
<i>B. pertussis</i> * (21)	S-1006	0.25	~ 16	1.0	16
	cefteram	2.0	~ 32	2.0	32
	cefpodoxime	8.0	~ 16	16	16
	cefdinir	1.0	~ 32	32	32
	cefaclor	2.0	~ 32	16	32
<i>N. gonorrhoeae</i> * (PPNG) (25)	S-1006	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefaclor	≤ 0.063	~ 32	2.0	16
<i>N. gonorrhoeae</i> * (Non-PPNG) (22)	S-1006	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefteram	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefpodoxime	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefdinir	≤ 0.063		≤ 0.063	≤ 0.063
	cefaclor	0.125	~ 4.0	1.0	4.0

Method : broth microdilution method
Inoculum size : 10^5 CFU/ml

* agar dilution method (10^6 CFU/ml)

Streptococcus pyogenes (28株), *S. pneumoniae* (25株), *Streptococcus agalactiae* (33株) に対するS-1006のMIC₉₀はいずれの菌種に対しても $\leq 0.063 \mu\text{g/ml}$ を示し, CFTM, CPDX, CFDNと同様に強い抗菌力を示した。

E. faecalis (27株), *Enterococcus faecium* (22株) に対する抗菌力はS-1006を含めいずれの薬剤でも弱く, MIC₉₀は $>128 \mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli (40株), *K. pneumoniae* (40株) に対するS-1006のMIC₉₀は $0.5 \mu\text{g/ml}$ ならびに $1.0 \mu\text{g/ml}$ であった。S-1006の抗菌力はCFTM, CPDX, CFDNと同等であり, CCLより強かった。

Klebsiella oxytoca (30株) に対するS-1006のMIC₉₀は $0.5 \mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCFDNより若干弱いものの, 他の対照薬剤と同等であった。

Proteus mirabilis (26株), *Providencia rettgeri* (26株), *H. influenzae* (40株), penicillinase産生

N. gonorrhoeae (25株), penicillinase非産生*N. gonorrhoeae* (22株) に対してS-1006は強い抗菌力を示し, そのMIC₉₀は $\leq 0.063 \sim 0.125 \mu\text{g/ml}$ であった。S-1006の抗菌力は, CFTM, CPDX, CFDNと同等であり, CCLより明らかに強かった。

Proteus vulgaris (27株), *Morganella morganii* (28株) に対するS-1006のMIC₉₀はそれぞれ $2.0, 0.25 \mu\text{g/ml}$ であり, CFTMと同等, CPDX, CFDN, CCLより明らかに強い抗菌力であった。

Providencia stuartii (23株) に対する各薬剤のMIC₉₀は, S-1006; 0.5 , CFTM; 4.0 , CPDX; 2.0 , CFDN; 4.0 , CCL; $128 \mu\text{g/ml}$ であり, S-1006の抗菌力は試験した薬剤の中で最も強かった。

Salmonella spp. (30株), *Shigella* spp. (27株) に対してS-1006は良好な抗菌力を示し, そのMIC₉₀は $1.0 \mu\text{g/ml}$ および $0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

Citrobacter freundii (28株), *Serratia marcescens*

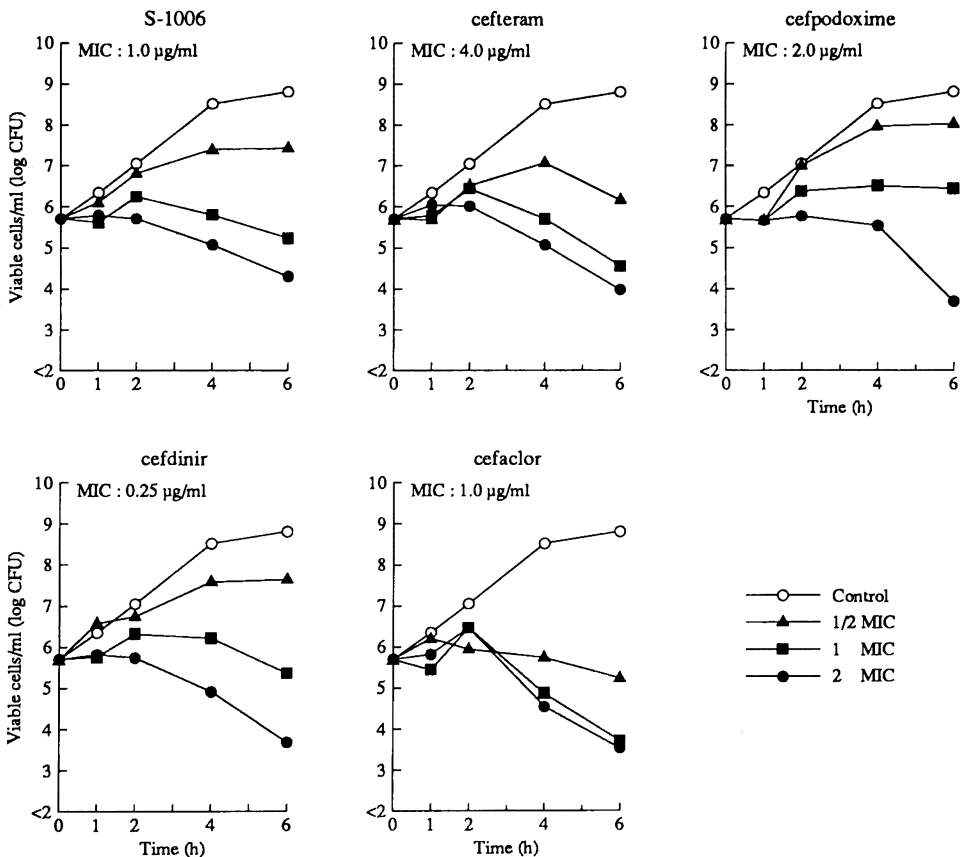


Fig. 1. Bactericidal activity of S-1006 and other agents against *S. aureus* Smith.

(30株), *Enterobacter cloacae* (27株), *B. pertussis* (21株), *P. aeruginosa* (29株) に対し S-1006 は $16 \sim >128 \mu\text{g/ml}$ の $\text{MIC}_{0.0}$ を示し, 対照薬剤においても同様な傾向であった。

3. 殺菌効果

S-1006 および CFTM, CPDX, CFDN, CCL の *S. aureus* Smith, *E. coli* C-11, *K. pneumoniae* 3K-25 に対する *in vitro* 殺菌効果を, 2 MIC, 1 MIC, 1/2 MIC 濃度で比較検討した成績を Fig. 1~3 に示した。S-1006 は, 試験したいずれの菌株に対しても作用濃度に応じた生菌数の減少が観察され, グラム陰性菌に対して 1 MIC 濃度以上で強い殺菌効果が認められた。これらの菌種に対する S-1006 の殺菌効果は対照薬剤とはほぼ同程度であった。

4. マウス実験感染に対する治療効果

1) 全身感染モデル

S. aureus Smith, *S. pneumoniae* TMS 3, *E.*

coli C-11, *K. pneumoniae* 3K-25 によるマウス全身感染に対する S-1108 の治療効果を CFTM-PI, CPDX-PR, CFDN, CCL と比較検討した成績を Table 3 に示した。

S. aureus Smith に対する S-1108 の ED_{50} 値は 0.40 mg/mouse を示し, その治療効果は, CFDN, CCL より劣るものの, CPDX-PR と同等, CFTM-PI より優れていた。

S. pneumoniae TMS3 では, S-1108 は優れた治療効果 (ED_{50} ; 0.063 mg/mouse) を示し, CPDX-PR とほぼ同等で, CFTM-PI, CFDN, CCL に比べ優れた効果であった。

E. coli C-11 に対し S-1108 は良好な治療効果を示し, ED_{50} 値は 0.0063 mg/mouse であった。S-1108 の治療効果は CFTM-PI, CPDX-PR とほぼ同等であり, CFDN, CCL に比べ明らかに優れていた。

K. pneumoniae 3K-25 に対する S-1108 の治療効

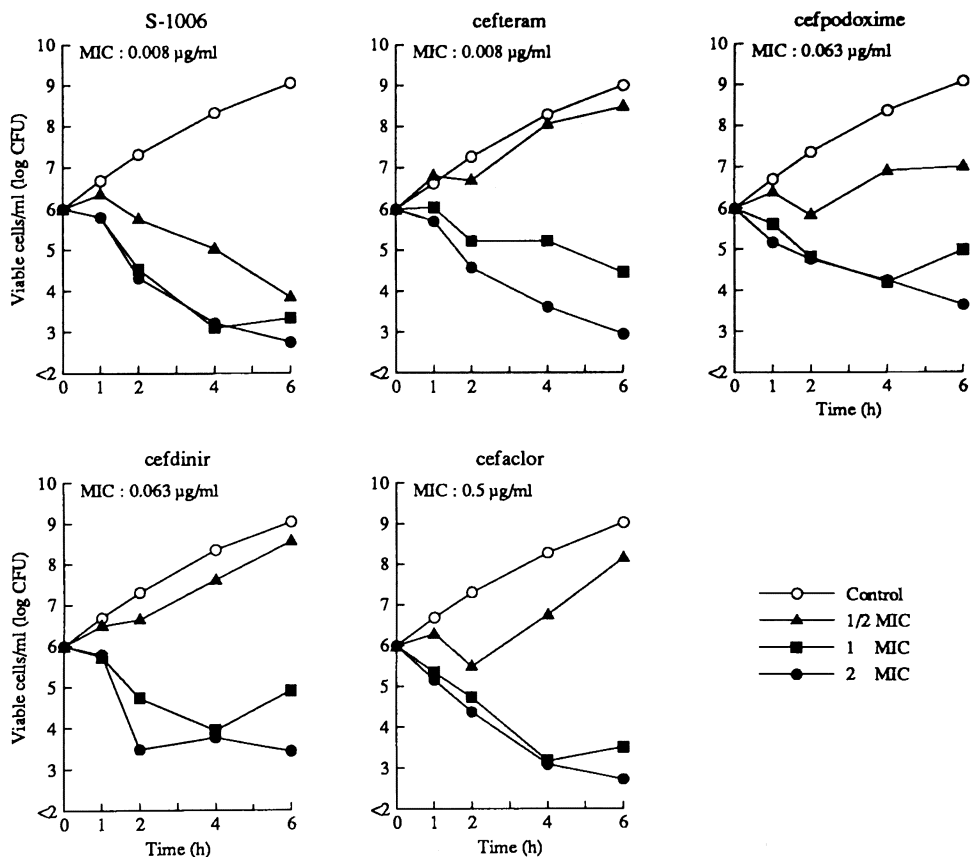


Fig. 2. Bactericidal activity of S-1006 and other agents against *E. coli* C-11.

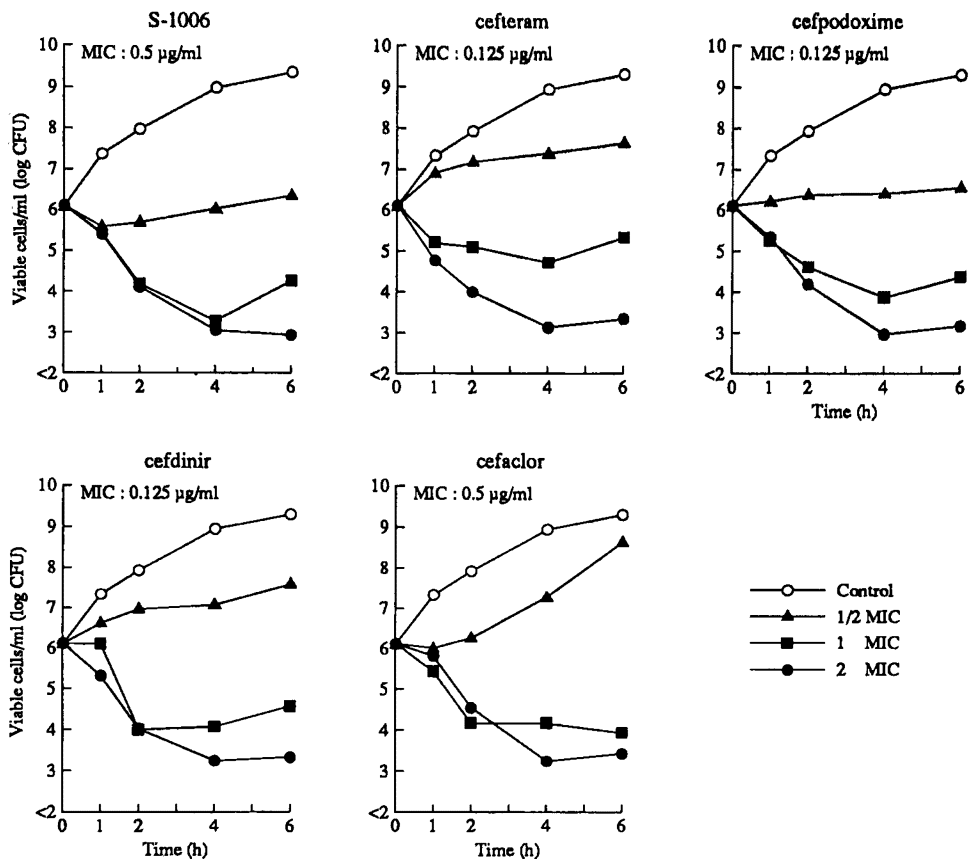


Fig. 3. Bactericidal activity of S-1006 and other agents against *K. pneumoniae* 3K-25.

果 (ED_{50} ; 0.32 mg/mouse) は CPDX-PR より劣っていたが, CFTM-PI, CFDN, CCL と同等であった。

2) 局所感染モデル

(1) 皮下感染

S. aureus SR 14 によるマウス皮下感染に対する S-1108 の治療効果を膿瘍内生菌数を指標として検討し, その成績を Fig. 4 に示した。

感染 48 時間後の非治療群では $10^7 \sim 10^8$ CFU/abscess の生菌が検出された。S-1108 の 0.2 mg/mouse 以上の投与量で膿瘍内生菌数は $10^3 \sim 10^4$ CFU/abscess に減少し, 本薬はこれらの投与量で強い除菌効果を示した。しかし, 0.04 mg/mouse の投与量では非治療群と同程度の菌数が検出された。S-1108 の治療効果を対照薬剤と比較すると, CCL に比べやや劣るものの, CPDX-PR, CFDN と同等, CFTM-PI に比べ優れていた。

(2) 肺感染

S. pneumoniae SR 1326 を感染菌とした顆粒球減少症マウス肺感染に対する S-1108 の治療効果を, 指標に肺内生菌数を用いて検討した成績を Fig. 5 に示した。

非治療群での肺内生菌数は感染 72 時間後に $10^7 \sim 10^8$ CFU/lung であった。一方, S-1108 は投与量に依存して肺内生菌数の減少がみられ 0.5 mg/mouse の投与量における肺内生菌数は全例検出限界以下であった。本薬の治療効果は, CFTM-PI, CPDX-PR と同等であり, CFDN, CCL に比べ明らかに優れていた。

(3) 尿路感染

感染菌に *E. coli* KU-3 を用いたマウス尿路感染に対する S-1108 の治療効果を, 腎内生菌数を指標として検討し, その成績を Fig. 6 に示した。

感染 4 日後での非治療群の腎内生菌数は $10^7 \sim 10^8$

Table 3. Therapeutic effect of S-1108 and other agents against systemic infection in mice

Infected organism (Challenge dose, mucin)	Drug	ED ₅₀ (mg/mouse)	MIC (μ g/ml)
<i>S. aureus</i> Smith (2.7×10^7 CFU/mouse, +)	S-1108	0.40 (0.30 ~0.53)	1.0
	cefteram pivoxil	2.0 (1.47 ~2.73)	4.0
	cefpodoxime proxetil	0.20 (0.16 ~0.25)	2.0
	cefdinir	0.099 (0.074~0.133)	0.25
	cefaclor	0.016 (0.011~0.022)	1.0
<i>S. pneumoniae</i> TMS3 (7.5×10^3 CFU/mouse, -)	S-1108	0.063 (0.035~0.11)	≤ 0.063
	cefteram pivoxil	0.10 (0.058~0.17)	≤ 0.063
	cefpodoxime proxetil	0.032 (0.020~0.051)	≤ 0.063
	cefdinir	0.50 (0.38 ~0.68)	≤ 0.063
	cefaclor	0.16 (0.13 ~0.20)	1.0
<i>E. coli</i> C-11 (6.9×10^6 CFU/mouse, +)	S-1108	0.0063(0.004~0.011)	0.008
	cefteram pivoxil	0.013 (0.007~0.022)	0.008
	cefpodoxime proxetil	0.010 (0.006~0.017)	0.063
	cefdinir	0.020 (0.012~0.034)	0.063
	cefaclor	0.025 (0.017~0.037)	0.5
<i>K. pneumoniae</i> 3K-25 (1.3×10^4 CFU/mouse, +)	S-1108	0.32 (0.22 ~0.46)	0.5
	cefteram pivoxil	0.25 (0.17 ~0.37)	0.125
	cefpodoxime proxetil	0.040 (0.027~0.058)	0.125
	cefdinir	0.50 (0.40 ~0.63)	0.125
	cefaclor	0.40 (0.23 ~0.67)	0.5

Mice : ICR, 4W, male, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Therapy : p.o., 1 h after challenge

ED₅₀ : Van der Waerden method

MIC : broth microdilution method (10^5 CFU/ml)

MLD : *S. aureus* Smith (1.7×10^8 CFU/mouse), *S. pneumoniae* TMS3 (1.7×10^2 CFU/mouse)

E. coli C-11 (4.7×10^5 CFU/mouse), *K. pneumoniae* 3K-25 (1.3×10^2 CFU/mouse)

CFU/kidney を示した。S-1108 は 4.0, 1.0, 0.25 mg/mouse のいずれの投与量でも非治療群に比べ有意に腎内生菌数は減少し、本薬の治療効果は CFTM-PI, CPDX-PR と同等で、CFDN, CCL に比べ明らかに優れていた。

5. マウス血清, 肺内, 腎内濃度

S-1108, CFTM-PI, CPDX-PR, CFDN ならびに CCL の 1.0 mg/mouse または 0.5 mg/mouse を経口投与した時のマウス血清, 肺内, 腎内濃度推移ならびにピーク値 (Cmax), 半減期 (T_{1/2}), 濃度曲線下面積 (AUC) を Fig. 7~9 に示した。

血清中濃度推移の成績 (Fig. 7) では, 1.0 mg/mouse の投与において, S-1108, CFTM-PI, CPDX-PR, CFDN は投与 0.5 時間後に Cmax を示し, それぞれ 8.4 μ g/ml, 11.5 μ g/ml, 39.9 μ g/ml, 2.7 μ g/ml であり, CCL の Cmax は投与 0.25 時間後で 24.8 μ g/ml であった。T_{1/2} ならびに AUC を比

較すると, S-1108 の T_{1/2} は 1.05 h と CFTM-PI ; 1.67 h よりやや短時間であったが, CPDX-PR ; 1.25 h, CFDN ; 1.24 h, CCL ; 0.91 h と同程度であった。S-1108 の AUC は 14.2 μ g·h/ml と CFTM-PI ; 36.7 μ g·h/ml, CPDX-PR ; 76.8 μ g·h/ml, CCL ; 31.7 μ g·h/ml に比べ小さい値であった。また, すべての薬剤が 1.0 mg/mouse 投与と 0.5 mg/mouse 投与で濃度推移に用量相関性が認められた。

肺内濃度推移の成績 (Fig. 8) では, 0.5 mg/mouse 投与での Cmax は S-1108 ; 2.3 μ g/g, CFTM-PI ; 5.8 μ g/g, CPDX-PR ; 4.1 μ g/g, CFDN ; 0.4 μ g/g, CCL ; 1.4 μ g/g で, 投与 0.5 時間後に出現した。S-1108 は T_{1/2} : 0.80 h, AUC : 3.4 μ g·h/g と試験した薬剤の中では中位であった。

腎内濃度推移の成績 (Fig. 9) では, 1.0 mg/mouse 投与でいずれの薬剤も投与 0.5 時間後に Cmax が出

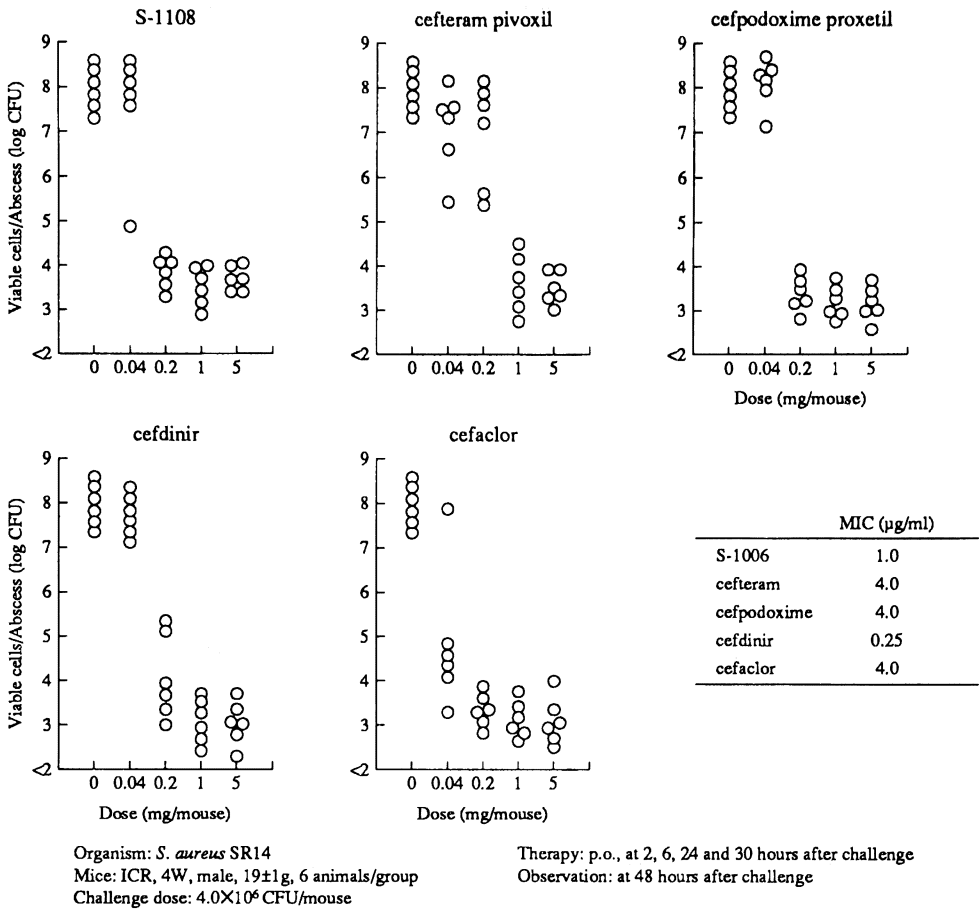


Fig. 4. Therapeutic effect of S-1108 and other agents against experimental subcutaneous infection due to *S. aureus* in mice.

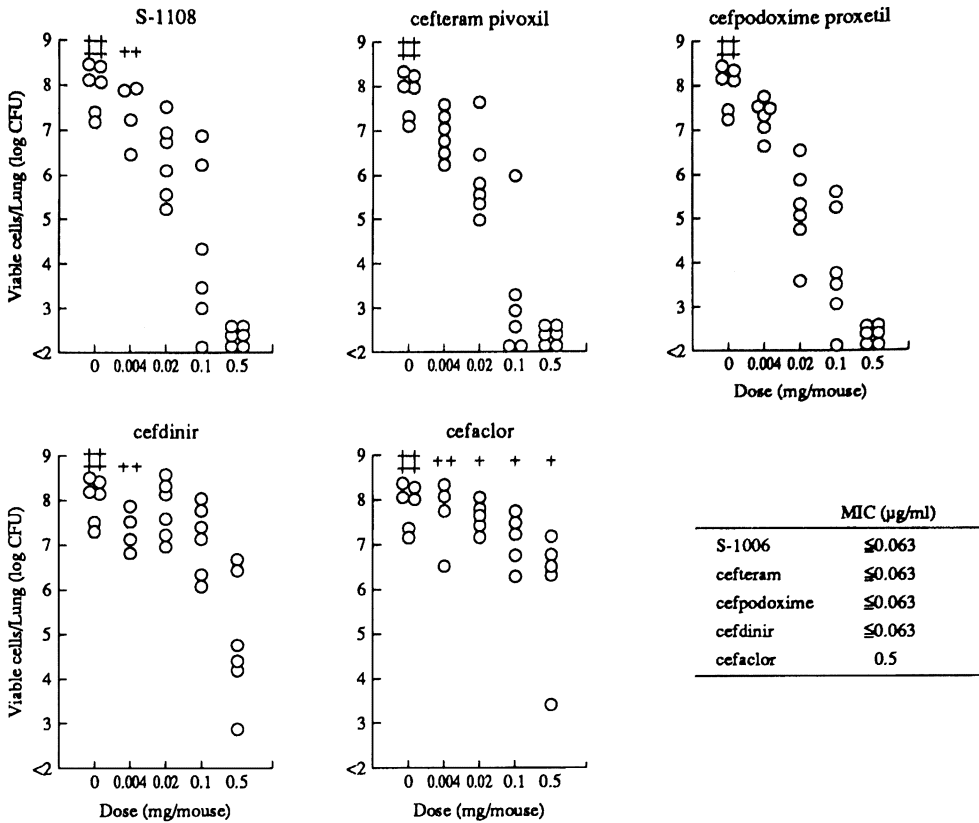
現し、S-1108 ; 21.5 µg/g, CFTM-PI ; 13.3 µg/g, CPDX-PR ; 50.1 µg/g, CFDN ; 1.7 µg/g, CCL ; 50.1 µg/gであった。また、S-1108, CFTM-PI, CPDX-PR, CCLは投与4時間後において2.0 µg/gを上回る薬剤濃度を維持していた。

III. 考 察

本報告は、新規に開発されたエステル型経口セフェム剤、S-1108 (抗菌活性体 : S-1006) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について、CFTM-PI (CFTM), CPDX-PR (CPDX), CFDN, CCLを対照薬剤として比較検討した成績である。

抗菌活性体であるS-1006の *in vitro* 抗菌力の特徴は、グラム陽性菌および陰性菌に対して広範な抗菌ス

ペクトルを示すと共に強い抗菌力を有しており、臨床分離株における感受性分布の成績では、S-1006はMSSA (MIC₉₀ : 4.0 µg/ml) や *S. epidermidis* (MIC₉₀ : 1.0 µg/ml) に対しては、CFTM, CPDX, CCLに比べ優れた抗菌力を、*Streptococcus* 属, *E. coli*, *Klebsiella* 属, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* などの各菌種に対しても強い抗菌力 (MIC₉₀ : ≤0.063~1.0 µg/ml) を示し、その活性はCFTM, CPDX, CFDNと同等であった。また、*M. morgani* (MIC₉₀ : 0.25 µg/ml), *P. stuartii* (MIC₉₀ : 0.5 µg/ml), *P. vulgaris* (MIC₉₀ : 2.0 µg/ml) などに対するS-1006の抗菌力はCPDX, CFDNを上回っていた。近年、臨床分離株におけるβ-lactamase産生株の頻度が極めて高率で



Organism: *S. pneumoniae* SR1326
 Mice: ICR, 4W, male, 19 \pm 1g, 6 animals/group
 Neutropenic mice: cyclophosphamide, 250mg/kg, i. p., 4 days before challenge

Challenge dose: 2.0 \times 10⁶ CFU/mouse
 Therapy: p.o., at 6, 24 and 48 hours after challenge
 Observation: at 72 hours after challenge

Fig. 5. Therapeutic effect of S-1108 and other agents against experimental lung infection due to *S. pneumoniae* in neutropenic mice.

あることが報告されており⁸⁾、とりわけ β -lactamase産生株の分離頻度が高く、既存の経口セフェム剤の抗菌力が及びにくい *E. cloacae* や *S. marcescens* に対し S-1006 の MIC₅₀ が 1.0 $\mu\text{g/ml}$ ならびに 8.0 $\mu\text{g/ml}$ を示したことは、S-1006 の β -lactamase に対する安定性を裏付ける成績であった。また、*in vitro* 殺菌力の検討において S-1006 が強い殺菌効果を発現したことは、作用標的である PBP_s に対する S-1006 の高い親和性に起因していると推察された¹⁾。

マウスを用いた検討では、S-1108 を経口投与した際の血清中濃度推移は CFTM-PI, CPDX-PR, CCL などに比較して良好ではないものの、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* によるマウス全身感染に対して S-1108 は良好な治療効果

(ED₅₀ ; 0.0063~0.40 mg/mouse) を示した。また、*S. aureus* による皮下感染、*S. pneumoniae* による肺感染、*E. coli* による尿路感染のいずれの局所感染にも優れた除菌効果を発揮した。

この様な *in vivo* における S-1108 の良好な治療成績は、強い S-1006 の *in vitro* 抗菌力もさることながら、S-1006 のマウス血清蛋白結合率が低い (27%)²⁾ ことも優れた治療効果を発現するに重要な一因と考えられる。

近年、各科領域における感染症ならびに起炎菌は多様化の一途をたどり、起炎菌の薬剤感受性の変化はますます複雑になる様相を呈している。経口セフェム剤の適応疾患としては軽症ないし中等症の外来患者における感染症、注射薬投与により寛解した入院症例の維

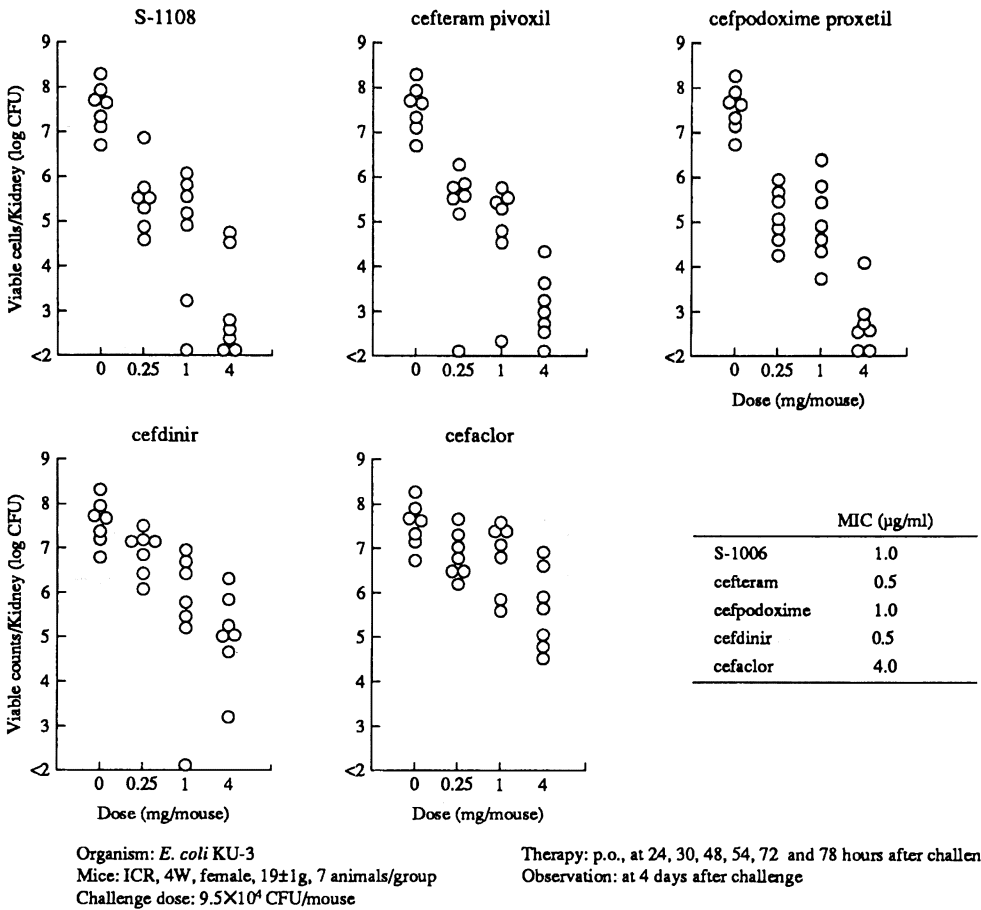


Fig. 6. Therapeutic effect of S-1108 and other agents against experimental urinary tract infection due to *E. coli* in mice.

持療法などが考えられる。このような現状においても、皮膚感染症での *S. aureus*, *S. epidermidis*, 呼吸器感染症での *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 尿路感染での *E. coli*, *K. pneumoniae* などは依然として代表的な起炎菌であり、S-1006 はこれらの菌種に対して良好な抗菌力を有しており、S-1108 の人での体内動態⁹⁾ も考慮すると、本薬剤の臨床における有用性が期待される。

文 献

1) 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

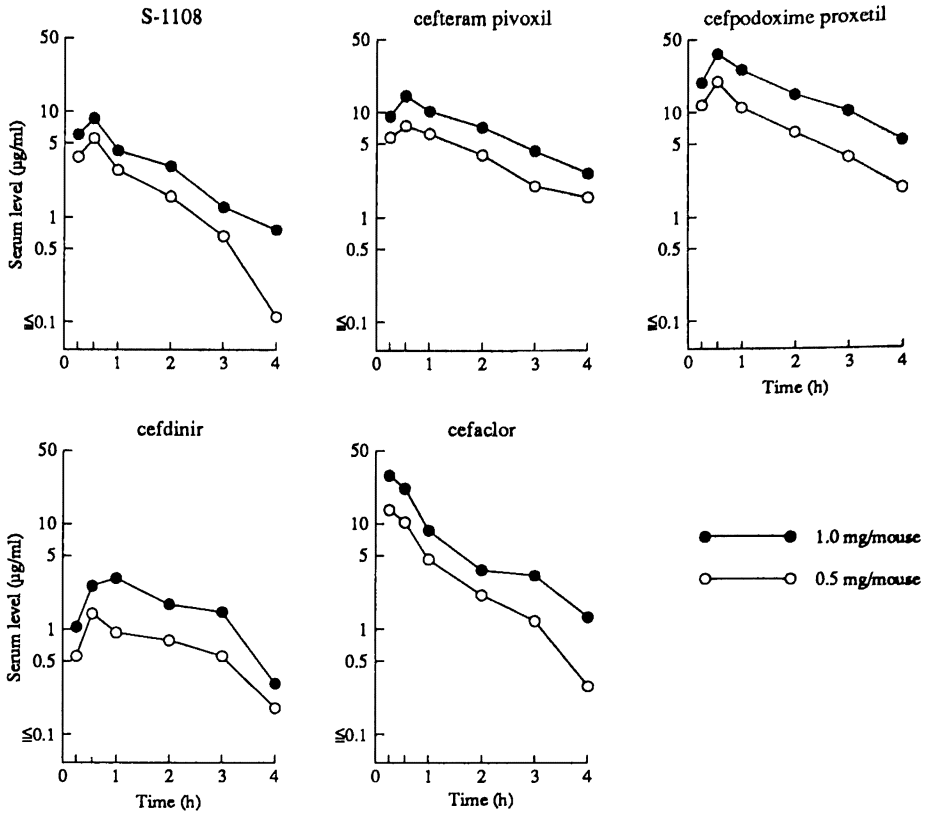
~20, 1989

2) 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

3) 日本化学療法学会 : 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38 : 103~105, 1990

4) 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。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

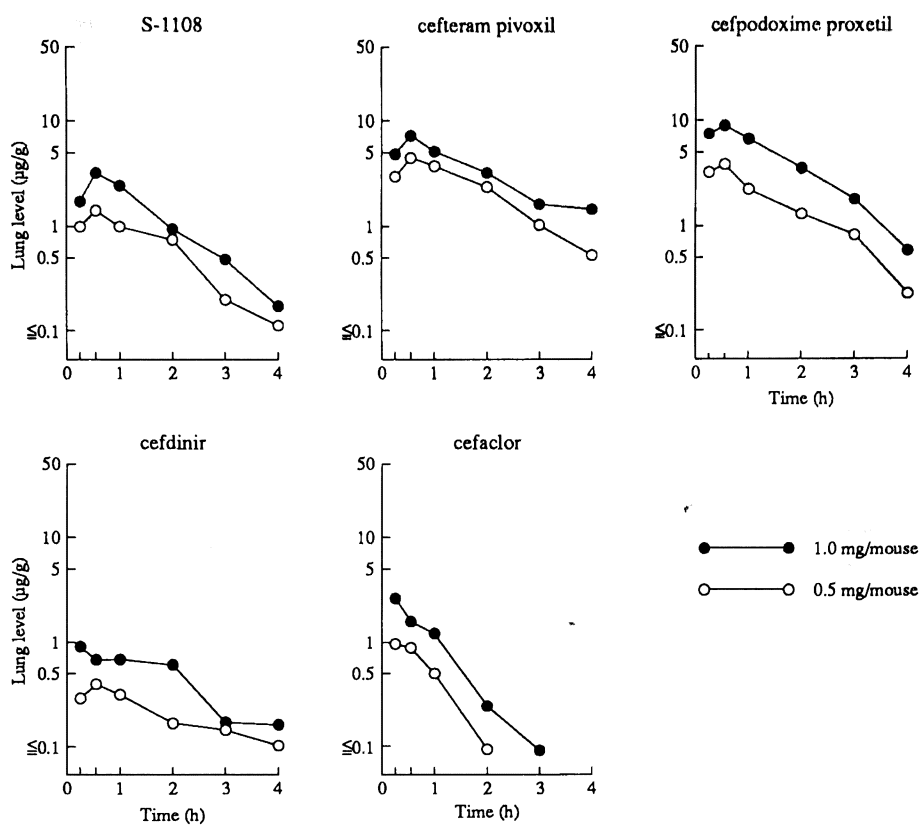
5) Ford C W, Hamel J C, Stapert D, Yancy



Agent	Dose (mg/mouse)	Cmax (µg/ml)	T1/2 (h)	AUC (0-∞) (µg·h/ml)
S-1108	1.0	8.4	1.05	14.2
	0.5	5.4	0.66	8.2
ceftoram pivoxil	1.0	11.5	1.67	36.7
	0.5	7.5	1.49	22.1
cefpodoxime proxetil	1.0	39.9	1.25	76.8
	0.5	19.8	1.04	35.3
cefdinir	1.0	2.7	1.24	7.0
	0.5	1.4	1.74	4.2
cefaclor	1.0	24.8	0.91	31.7
	0.5	12.7	0.73	15.9

Mice: ICR, 4W, male, 19±1g, 5 animals/group
 Administration: p. o.

Fig. 7. Serum levels of S-1108 and other agents in mice.

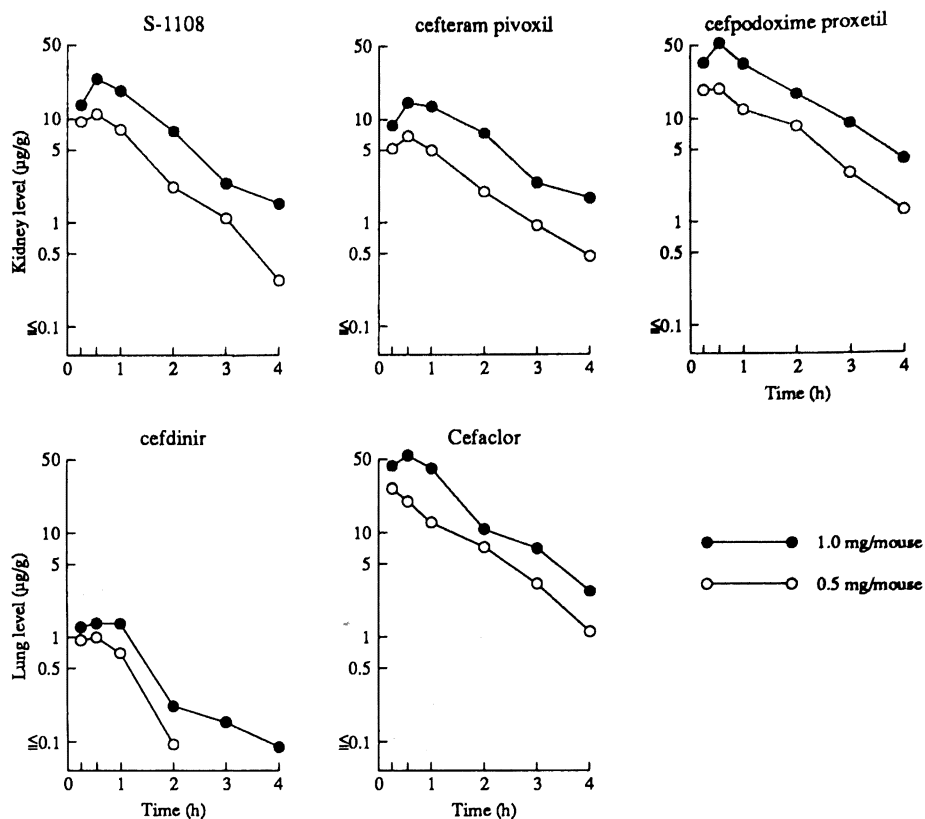


Agent	Dose (mg/mouse)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (h)	AUC (0-∞) (µg·h/g)
S-1108	1.0	4.1	0.78	6.6
	0.5	2.3	0.80	3.4
ceftoram pivoxil	1.0	7.2	1.71	19.8
	0.5	5.8	1.02	12.5
cefpodoxime proxetil	1.0	9.1	0.92	17.1
	0.5	4.1	0.97	7.6
cefdinir	1.0	0.7	1.90	2.2
	0.5	0.4	1.98	1.3
cefaclor	1.0	2.7	0.58	3.0
	0.5	1.4	0.40	1.5

Mice: ICR, 4W, male, 19±1g, 5 animals/group

Administration: p. o.

Fig. 8. Lung levels of S-1108 and other agents in mice.



Agent	Dose (mg/mouse)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (h)	AUC (0-∞) (µg·h/g)
S-1108	1.0	21.5	0.94	40.6
	0.5	14.5	0.69	21.3
ceftoram pivoxil	1.0	13.3	1.16	32.0
	0.5	7.1	1.06	15.0
cefpodoxime proxetil	1.0	50.1	0.97	90.7
	0.5	23.8	1.06	43.6
cefdinir	1.0	1.7	0.83	2.6
	0.5	1.2	0.40	1.5
cefaclor	1.0	50.1	0.88	81.9
	0.5	34.8	0.88	49.4

Mice: ICR, 4W, male, 19±1g, 5 animals/group
Administration: p. o.

Fig. 9. Kidney levels of S-1108 and other agents in mice.

- R J : Establishment of an experimental model of a *Staphylococcus aureus* abscess in mice by use of dextran and gelatin microcarriers. *J Med Microbiol* 28 : 259~266, 1989
- 6) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草野信也, 五島瑛智子 : 呼吸器感染における *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の組織親和性と発生機序に関する実験的研究。感染症学雑誌 61 : 310~317, 1987
- 7) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑛智子 : 各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的検討。Chemotherapy 30 : 1237~1250, 1982
- 8) 横田 健 : 臨床分離株の β -lactamase 産生率と各種薬剤に対する感受性の検討。Chemotherapy 39 : 941~952, 1991
- 9) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma T, Ishii H : Pharmacokinetics and Safety of S-1108 in Healthy Volunteers : 29th ICAAC, Abstr. No. 370, Houston, Sep. 17~20, 1989

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of S-1108
a new ester form oral cephem antibiotic

Akiyoshi Tsuji, Hayato Matsuda and Sachiko Goto
Department of Microbiology, Toho University School of Medicine
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of S-1108, a new pivaloyloxymethyl ester of S-1006, was compared with that of ceftam pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), cefdinir (CFDN) and cefaclor (CCL).

S-1006 had a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria, and the antibacterial activity of S-1006 against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Staphylococcus epidermidis* was superior to that of CFTM, CPDX and CCL, and its activity against gram-negative bacteria was almost the same as that of CFTM, CPDX and CFDN. S-1006, however, showed weak activity against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*.

S-1006 showed dose-dependent bactericidal action against the *S. aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* used in this study.

In experimental systemic and local infections, S-1108 showed good therapeutic effects reflected well *in vitro* activity and excellent pharmacokinetic in mice.