

呼吸器感染症に対するS-1108の臨床的検討

大道光秀・片岡賢治・竹澤周子・平賀洋明
札幌鉄道病院呼吸器内科*

新しく開発されたエステル型経口セファロsporin系抗生物質S-1108について体内動態と臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 陳旧性肺結核の慢性呼吸不全症例3例にS-1108を1回200 mg, 1日3回毎食後投与で3日間投与し、その2, 5, 8回目投与の各3時間後に血液、喀痰を採取し、活性体S-1006の濃度を測定した。3例平均の血漿中および喀痰中濃度は、2回目投与時それぞれ2.01 $\mu\text{g/ml}$, 0.11 $\mu\text{g/ml}$, 5回目投与時2.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 8回目投与時2.83 $\mu\text{g/ml}$, 0.16 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰への移行率は4.8~5.8%であった。

2. 臨床的検討は急性細菌性肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎9例、気管支拡張症の二次感染3例および気管支喘息の二次感染2例の合計20例で、性別は男性13例、女性7例、年齢は25~72歳、体重は44~70 kgであった。基礎疾患または合併症は16例に見られ、気管支拡張症、気管支喘息、陳旧性肺結核、副鼻腔炎、肝機能障害等であった。S-1108の投与方法は1回100 mg~200 mg, 1日3回毎食後投与で6~14日間投与した。臨床効果は著効2例、有効17例、やや有効1例で、有効率は95%の成績であった。喀痰からの分離菌は20例中10例から*Staphylococcus aureus* 2株、*Streptococcus pneumoniae* 4株、*Haemophilus influenzae* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 2株の合計10株が起炎菌として認められ、全株が消失し、臨床効果を裏付ける除菌効果であった。

3. 副作用は見られず、臨床検査値異常は1例にCPKの軽度上昇が認められたが、本剤との関連性は少ないものと考えられた。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

key words : S-1108, 血中濃度, 喀痰中濃度, 呼吸器感染症, 臨床成績

S-1108は塩野義製薬研究所で開発された新しいエステル型経口セファロsporin系抗生物質で、本剤は抗菌活性を有する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消化管吸収性を高めたプロドラッグである。S-1108は内服後腸管から吸収され、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され、活性体であるS-1006として血中・組織内に分布する。S-1006の抗菌力は、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を有し、 β -lactamaseに安定で、殺菌作用を示す¹⁾。

食後投与により良好な吸収を示し、Cmaxは100 mg投与時1.08 $\mu\text{g/ml}$, 150 mg投与時1.56 $\mu\text{g/ml}$, T1/2は約1時間で、24時間の尿中排泄率は約40%である¹⁾。

以上の特徴を有するS-1108を使用し、血中、喀痰

中移行の検討と臨床的検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 血中、喀痰中移行

陳旧性肺結核の慢性呼吸不全症例3例にS-1108を1回200 mg, 1日3回毎食後投与で3日間(合計9回)投与し、その2, 5, 8回目投与の各3時間後に血液、喀痰を採取し、活性体S-1006の濃度測定を行った。本剤投与に先立ち患者に十分な説明を行い、口頭にて同意を取得した。濃度測定法は*Escherichia coli* 7437株を検定菌とするbioassay法である。

2. 臨床的検討

対象は1989年10月から1991年6月までの1年9ヵ月の間に当科外来を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症20例である。疾患は急性細菌性肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎9例、気

*〒060 札幌市中央区北3条東1丁目

管支拡張症の二次感染3例および気管支喘息の二次感染2例である。性別は男性13例、女性7例、年齢は25~72歳、体重は44~70kgであった。基礎疾患または合併症は16例に見られ、気管支拡張症、気管支喘息、陈旧性肺結核、副鼻腔炎、肝機能障害等であった。

S-1108投与方法は1回100mg~200mg、1日3回毎食後に6~14日間投与した。総投与量は1800~5400mgであった。

投与前後の自覚症状を観察すると共に喀痰を採取し細菌学的検討を行った。効果判定は投与前後の自覚症状および細菌学的成績から著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。投与開始後の臨床経過を注意深く観察するとともに、投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査等を行い、安全性を検討した。

II. 結 果

1. 血中、喀痰中移行

成績はTable 1に示す。S-1108 2回目投与後3時間で採取した血液、喀痰中濃度は3例平均でそれぞれ2.01 $\mu\text{g/ml}$ 、0.11 $\mu\text{g/ml}$ 、5回目投与時2.10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、8回目投与時2.83 $\mu\text{g/ml}$ 、0.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度の血中濃度比は2回目投与時5.6%、5回目投与時4.8%、8回目投与時5.8%となり、喀痰中へ移行することが確認できた。

2. 臨床的検討

検討症例の概要をTable 2に示す。急性細菌性肺炎4例および急性気管支炎2例は全例有効、慢性気管支炎9例は著効1例、有効7例、やや有効1例、気管支拡張症の二次感染3例は著効1例、有効2例、気管支喘息の二次感染2例は共に有効と判定され、合計20例では著効2例、有効17例、やや有効1例となり、有効率95%の優れた成績であった。細菌学的検討では、急性細菌性肺炎2例から *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus pneumoniae* が各1株、急性気管支炎から *Haemophilus influenzae* 1株、慢性気管支炎4例と気管支拡張症の二次感染3例から *S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 3株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 1株の合計10株が分離され、全株消失であった。

自覚的副作用は全例に認められず、本剤投与前後に実施した臨床検査成績をTable 3に示すが、臨床検査値異常は1例に軽度のCPK上昇が見られた。

III. 考 察

S-1108は新しいエステル型経口用セファロsporin系抗生物質で、経口投与後腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解され、体内では活性型S-1006となって抗菌力を発揮するプロドラッグである。S-1006は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、 β -lactamaseに安定で、殺菌作用を示す。

3例の陈旧性肺結核の慢性呼吸不全症例で血中、喀痰中濃度を測定した。1回200mg、1日3回で3日間投与中の2、5、8回目投与時における血中および喀痰中濃度の差は見られず、喀痰中濃度の血中濃度比は4.8%~5.8%であった。

20例の呼吸器感染症を対象とした臨床的検討では著効2例、有効17例、やや有効1例で、有効率95%の優れた成績であった。60歳以上の高齢者が12例と半数以上で、基礎疾患を有する患者も16例で、決して軽症感染症といえない患者に対しての有効性は十分評価し得るものである。安全性に関しては、副作用は見られず、臨床検査値異常は軽度のCPK上昇が1例のみで、本剤との関連性は少ないものと考えられ、本剤は安全に使用し得る薬剤であると考えられた。

以上より、S-1108は呼吸器感染症に対して有効な薬剤と考えられた。

Table 1. Plasma and sputum levels of S-1006 after oral administration of S-1108, 200mg \times 9 (Sampling was at 3 hours after administration)

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	2nd dose			5th dose			8th dose		
				Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	S/P (%)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	S/P (%)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	S/P (%)
1	M	62	43.2	0.56	0.24	42.9	2.10	0.18	8.6	2.87	0.43	15.0
2	F	73	35.0	2.61	0.07	2.7	1.82	0.09	4.9	2.39	0.03	1.3
3	F	69	33.0	2.86	0.03	1.0	2.37	0.03	1.3	3.23	0.03	0.9
Mean		68	37.1	2.01	0.11	5.6	2.10	0.10	4.8	2.83	0.16	5.8

S/P : Sputum/Plasma \times 100

Table 2 - 1. Clinical summary of 20 infected patients treated with S-1108

Case No.	Name Age Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Underlying disease	Daily dose (Days) Total dose	Organism isolated	BT (°C)	WBC	CRP ESR	Chest X-P	Evaluation		Adverse reactions Symptoms Lab. find.
											Bacterio-logical	Clinical	
1	T.K. 52 M	58	Acute bacterial pneumonia	Liver dysfunction	100mg×3 (9) 2700mg	Normal flora ↓ No sputum	36.7 ↓ 36.6	8700 ↓ 6500	2+ ↓ -	6 ↓ 5	Improved	Unknown	-
2	Y.T. 43 M	60	Acute bacterial pneumonia	Liver dysfunction	100mg×3 (7) 2100mg	Normal flora ↓ No sputum	38.7 ↓ 36.0	8400 ↓ 6500	3+ ↓ -	20 ↓ 7	Improved	Unknown	CPK ↑ (160→247)
3	Y.S. 59 M	64	Acute bacterial pneumonia	Bronchial asthma	150mg×3 (7) 3150mg	<i>S. aureus</i> ↓ No sputum	37.0 ↓ 36.3	9300 ↓ 7000	3+ ↓ +	70 ↓ 41	Improved	Eradicated	-
4	I.A. 38 M	64	Acute bacterial pneumonia	Chronic hepatitis	150mg×3 (12) 5400mg	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	39.0 ↓ 36.2	11200 ↓ 5900	6+ ↓ ±	38 ↓ 15	Improved	Eradicated	-
5	T.O. 25 M	57	Acute bronchitis	-	100mg×3 (6) 1800mg	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.4	18200 ↓ 12400	4+ ↓ +	4 ↓ 2	No change	Eradicated	-
6	S.M. 30 F	45	Acute bronchitis	-	100mg×3 (7) 2100mg	Normal flora ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.3	15300 ↓ 9200	+ ↓ -	44 ↓ 19	No change	Unknown	-
7	H.T. 40 M	60	Chronic bronchitis	Ischemic heart disease, Chronic hepatitis	100mg×3 (7) 2100mg	<i>S. pneumoniae</i> ↓ No sputum	37.8 ↓ 36.2	12300 ↓ 7400	5+ ↓ -	35 ↓ 20	No change	Eradicated	-
8	F.T. 40 M	60	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	100mg×3 (7) 2100mg	<i>S. pneumoniae</i> ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.0	8400 ↓ 7600	4+ ↓ -	42 ↓ 5	No change	Eradicated	-
9	M.S. 63 M	63	Chronic bronchitis	-	150mg×3 (14) 6300mg	Normal flora ↓ Not done	38.0 ↓ 36.5	12600 ↓ 6500	5+ ↓ +	26 ↓ 16	No change	Unknown	-
10	M.K. 68 M	60	Chronic bronchitis	Pneumocoenosis	150mg×3 (7) 3150mg	Normal flora ↓ No sputum	37.4 ↓ 36.2	8300 ↓ 5300	4+ ↓ 2+	28 ↓ 30	No change	Unknown	-

Table 2 - 2. Clinical summary of 20 infected patients treated with S-1108

Case No.	Name Age Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	Underlying disease	Daily dose (Days) Total dose	Organism isolated	BT (°C)	WBC	CRP/ESR	Chest X-P	Evaluation		Adverse reactions		
											Bacteriological	Clinical	Symptoms	Lab. find.	
11	M.O. 66 F	50	Chronic bronchitis	Hypertension	150mg × 3 (7) 3150mg	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.0	13300 ↓ 9200	2+ ↓ 2+	24 ↓ 24	No change	Unknown	Fair	-	-
12	T.I. 72 M	58	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	200mg × 3 (8) 4600mg	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.7	9300 ↓ 6200	3+ ↓ +	38 ↓ 16	No change	Eradicated	Good	-	-
13	T.Y. 34 M	70	Chronic bronchitis	Chronic paranasal sinusitis	200mg × 3 (8) 4800mg	Normal flora ↓ No sputum	36.7 ↓ 36.2	10000 ↓ 6500	2+ ↓ -	20 ↓ 8	No change	Unknown	Good	-	-
14	H.K. 31 F	51	Chronic bronchitis	-	200mg × 3 (7) 4200mg	Normal flora ↓ No sputum	37.7 ↓ 36.0	10500 ↓ 6000	6+ ↓ +	60 ↓ 34	No change	Unknown	Excellent	-	-
15	M.S. 57 M	60	Chronic bronchitis	Bulla	200mg × 3 (7) 4200mg	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.6	10800 ↓ 6500	+ ↓ -	18 ↓ 19	No change	Eradicated	Good	-	-
16	I.K. 66 M	70	Infection secondary to bronchiectasis	Bronchiectasis	100mg × 3 (14) 4200mg	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.4	11500 ↓ 6600	6+ ↓ +	52 ↓ 24	No change	Eradicated	Good	-	-
17	E.K. 38 F	58	Infection secondary to bronchiectasis	Bronchiectasis	150mg × 3 (12) 5400mg	<i>S. pneumoniae</i> ↓ No sputum	36.8 ↓ 36.4	8700 ↓ 8300	2+ ↓ -	26 ↓ 6	No change	Eradicated	Good	-	-
18	M.O. 58 F	44	Infection secondary to bronchiectasis	Bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4200mg	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	38.6 ↓ 36.6	11700 ↓ 4800	6+ ↓ +	29 ↓ 17	No change	Eradicated	Excellent	-	-
19	K.A. 51 F	60	Infection secondary to bronchial asthma	Bronchial asthma, Chronic nephritis, Hypertension	150mg × 3 (7) 3150mg	Normal flora ↓ <i>Acinetobacter</i> sp.	38.6 ↓ 36.5	15700 ↓ 9800	3+ ↓ +	78 ↓ 84	No change	Unknown	Good	-	-
20	S.H. 47 F	60	Infection secondary to bronchial asthma	Bronchial asthma, Sarcoidosis	200mg × 3 (7) 4200mg	Normal flora ↓ No sputum	37.8 ↓ 36.2	9500 ↓ 6500	+ ↓ +	19 ↓ 22	No change	Unknown	Good	-	-

Table 3. Laboratory findings before and after S-1108 treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino (%)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	525	15.8	48.8	8.7	5	26.1	86	151	289	15.9	0.84
	After	449	13.5	42.2	6.5	3	28.7	95	137	305	15.0	0.71
2	Before	473	15.6	45.2	8.4	2	25.7	33	45	203	13.5	0.80
	After	470	15.1	45.4	6.5	5	31.5	27	31	176	16.2	0.86
3	Before	465	13.4	41.0	9.3	2	19.1	18	10	136	11.5	0.77
	After	465	13.3	41.2	7.0	0	27.8	20	12	126	12.9	0.72
4	Before	446	14.1	43.2	11.2	1	16.8	13	14	122	16.7	0.81
	After	452	13.9	43.7	5.9	4	24.8	20	20	133	19.7	0.84
5	Before	559	16.2	50.6	18.2	3	12.9	14	13	211	14.2	0.70
	After	529	15.6	48.0	12.4	3	22.5	20	18	216	20.9	0.76
6	Before	534	15.4	46.4	15.3	2	35.2	16	16	187	6.0	0.45
	After	453	13.7	40.6	9.2	1	35.3	19	20	156	6.3	0.39
7	Before	549	16.4	51.9	12.3	3	24.5	26	37	182	18.9	0.65
	After	514	16.5	49.0	7.4	2	34.8	20	34	183	18.2	0.67
8	Before	487	15.8	46.8	8.4	2	31.9	35	60	203	16.3	0.69
	After	485	15.6	46.2	7.6	4	31.4	25	33	179	18.5	0.73
9	Before	512	15.4	45.0	12.6	5	12.5	25	24	168	22.5	0.87
	After	494	14.4	44.8	6.5	5	32.0	37	36	146	20.0	0.75
10	Before	531	16.3	50.0	8.3	0	18.4	29	14	235	8.8	0.82
	After	483	15.3	46.5	5.3	1	21.6	30	10	237	9.4	0.72
11	Before	491	14.8	44.8	13.3	2	32.5	18	15	216	14.5	0.73
	After	471	14.2	42.9	9.2	1	33.9	17	13	189	15.4	0.66
12	Before	420	13.5	41.8	9.3	5	33.6	19	13	201	13.6	0.82
	After	357	11.4	35.9	6.2	5	37.0	26	12	171	15.8	0.73
13	Before	498	15.0	46.6	10.0	0	23.1	19	25	157	16.9	0.73
	After	499	15.3	46.8	6.5	0	29.0	21	24	144	11.7	0.74
14	Before	374	11.2	35.5	10.5	1	19.0	21	15	133	10.9	0.56
	After	381	11.1	35.8	6.0	7	34.3	15	13	113	15.8	0.61
15	Before	422	11.7	37.7	10.8	1	30.1	19	15	225	16.2	0.70
	After	410	11.4	36.6	6.5	2	31.6	23	16	200	18.8	0.75
16	Before	538	15.7	50.9	11.5	5	13.8	14	18	228	15.0	0.70
	After	587	14.5	46.6	6.6	5	33.7	16	12	226	13.2	0.67
17	Before	476	10.5	35.6	8.7	9	36.5	16	14	144	11.3	0.53
	After	468	10.5	35.5	8.3	3	42.0	28	27	151	15.0	0.54
18	Before	474	11.6	37.6	11.7	5	21.3	13	14	238	12.6	0.45
	After	480	11.7	38.3	4.8	16	28.7	12	11	225	13.1	0.44
19	Before	419	11.7	37.1	15.7	2	19.8	16	11	215	43.7	4.50
	After	340	9.5	30.5	9.8	11	31.9	16	10	181	47.0	4.14
20	Before	451	13.4	41.9	9.5	3	36.9	30	29	155	6.5	0.64
	After	395	11.9	36.7	6.5	0	33.1	18	16	145	10.3	0.64

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

Clinical studies on S-1108 in respiratory tract infections

Mitsuhide Ohmichi, Kenji Kataoka, Shuhko Takezawa and Yohmei Hiraga
Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
Kita-3 Higashi-1, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Clinical studies on S-1108, a new ester-type oral cephalosporin antibiotic, were performed, and the results obtained are as follows.

1. Concentrations of S-1006 in sputum and plasma were measured in 3 patients with old pulmonary tuberculosis 3 hours after administration of S-1108, 200mg t. i. d. for 3 days.

Mean sputum levels of S-1006 were 0.11 μ g/ml after the second dose, 0.10 μ g/ml after the 5th dose and 0.16 μ g/ml after the 8th dose, while the mean plasma levels were 2.01 μ g/ml, 2.10 μ g/ml and 2.83 μ g/ml, respectively.

2. Twenty patients, including 4 patients with bacterial pneumonia, 2 with acute bronchitis, 9 with chronic bronchitis, 3 with infection secondary to bronchiectasis and 2 with infection secondary to bronchial asthma were treated with S-1108 in doses of 100~200 mg t. i. d. for 6~14 days. Clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 17 and fair in 1, and the efficacy rate was 95%. Bacteriologically, 10 strains were isolated from 10 patients, and all strains were eradicated.

3. No side effects were observed. Abnormal laboratory findings consisted of slight elevation of CPK in one patient.