

呼吸器感染症に対する S-1108 の臨床的検討

丹野恭夫・前田貴美人・佐藤るり子・西岡きよ

荻原央子・佐藤裕子・瀧嶋 任

東北大学医学部第一内科*

新しい経口セフェム剤 S-1108 を呼吸器感染症 10 例に投与し臨床的効果、安全性を検討した。また 2 例において、本剤の血中および喀痰中濃度を測定した。

本剤 1 回 100 mg 1 日 3 回 3 日間投与した時の血中最高濃度は 8 時間後に $1.07 \mu\text{g/ml}$ であったが、喀痰中濃度は検出限界以下であった。一方、1 回 200 mg 1 日 3 回投与した時の血中最高濃度は 2 時間後に $1.56 \mu\text{g/ml}$ で喀痰中最高濃度は 1 日目 8 時間後に $0.08 \mu\text{g/ml}$ 、3 日目 2 時間後に $0.75 \mu\text{g/ml}$ であった。

急性気管支炎、慢性気管支炎、陳旧性肺結核二次感染各々 2 例、咽喉頭炎、急性咽喉炎、慢性肺気腫、肺線維症二次感染各々 1 例に本剤 1 回 100 mg 1 日 3 回、6～14 日間投与した結果、著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例であった。分離された起炎菌のうち *Streptococcus pneumoniae* 4 株、*Branhamella catarrhalis* 3 株全て、*Haemophilus influenzae* 2 株中 1 株が消失したが、*S. pneumoniae* の 1 例は *Klebsiella pneumoniae* に菌交代した。

自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値で GOT と GPT の上昇、好酸球数増加各々 2 例、BUN 上昇 1 例に認められたが、いずれも軽度で本剤中止後正常値に回復した。

key words : S-1108, 経口セフェム剤, 呼吸器感染症, 喀痰中移行

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で開発された新しい経口セフェム剤であり、抗菌活性を有する S-1006 の 4 位カルボキシ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¹⁾。グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、各種細菌産性の β -ラクタマーゼに対して安定である¹⁾。

今回我々は本剤を呼吸器感染症 10 例に投与し、その有効性と安全性について検討した。また、2 例において本剤の血清中および喀痰中濃度を測定したので報告する。

I. 方 法

1. 体液中濃度測定

1991 年 3 月から 4 月に入院中で治験に対する同意の得られた気管支喘息 (15 歳男性, 60 kg) および肺気腫 (67 歳男性, 55 kg) の 2 症例を対象として、本剤 100 mg または 200 mg を食後 1 回、1 日 3 回 3 日間連続投与し、初回投与日および投与開始 3 日後の間に経時的に採血、採痰し、薬剤の濃度測定は検定菌 *Escherichia*

coli 7437 を用い帯培養法による Bioassay 法²⁾で行った。なお、測定限界はそれぞれ血清 $0.01 \mu\text{g/ml}$ 以下、喀痰は $0.03 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2. 臨床的検討

1) 対象: 1990 年 9 月から 1991 年 2 月に当科に外来通院中で治験に対する同意の得られた 20 歳から 82 歳 (平均 57.7 歳) までの 10 例 (男性 6 例, 女性 4 例) の呼吸器疾患患者である。疾患の内訳は Table 1 に示す如く、急性気管支炎、慢性気管支炎、陳旧性肺結核二次感染各々 2 例、急性咽喉頭炎、急性咽喉炎、慢性肺気腫、肺線維症二次感染各々 1 例であり、軽症 5 例、中等症 5 例であった。喀痰定量培養で 10^7 CFU/ml 以上に分離されたものを起炎菌とした。起炎菌は Table 1 に示す如く、*Streptococcus pneumoniae* 4 株、*Branhamella catarrhalis* 3 株、*Haemophilus influenzae* 2 株であった。分離した起炎菌についてはすべて本剤の MIC を測定した。これらの分離菌に対する本剤の MIC は(株)三菱油化ビーシーエルに依頼し日本化学療法学会標準法³⁾に従って測定した。

*〒980 仙台市青葉区星陵町 1-1

2) 投与方法: S-1108 100 mg を 1 日 3 回, 毎食後経口投与した。投与期間は 8 ~ 14 日 (平均 11.1 日) で, 総投与量は 1.8 ~ 4.2 g (平均 3.33 g) であった。

3) 検討方法: 投与前後において, 体温, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸痛などを日記に記録し, 臨床検査 (喀痰培養, 胸部 X 線写真, 血沈, 血液像, CRP, 肝機能, 腎機能, 尿沈査など) を行った。

Table 1. Clinical evaluation of S-1108 in patients with respiratory tract infections

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Administration of S-1108		Organisms isolated		Bacteriological effect	Overall clinical efficacy	Side effects
			Daily dose (mg)	Total dose (mg)	Before After	MIC (μ g/ml)			
1	69 M	secondary infection (pulmonary fibrosis)	300	4,200	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 (0.05) normal flora		eradicated	fair	(-)
2	72 M	chronic bronchitis (-)	300	4,200	<i>S. pneumoniae</i> 10^8 (≤ 0.025) <i>K. pneumoniae</i> 10^7 (1.56)		replaced	good	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$
3	20 M	acute bronchitis (-)	300	4,200	not done not done		unknown	good	(-)
4	58 F	acute bronchitis (-)	300	2,100	<i>S. pneumoniae</i> 10^7 (≤ 0.025) normal flora		eradicated	good	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$ LDH $\uparrow$
5	70 M	chronic bronchitis (-)	300	4,200	<i>H. influenzae</i> 10^8 (≤ 0.025) <i>H. influenzae</i> 8×10^7 (≤ 0.025)		persisted	fair	Eosino $\uparrow$
6	47 F	pharyngolaryngitis (neurocirculatory asthenia)	300	2,100	not done not done		unknown	good	(-)
7	24 F	acute pharyngitis (intercostal neuralgia)	300	1,800	normal flora normal flora		unknown	good	(-)
8	68 M	secondary infection (old pulmonary tuberculosis)	300	4,200	<i>B. catarrhalis</i> 10^8 (≤ 0.025) <i>H. influenzae</i> 10^8 (≤ 0.025) normal flora		eradicated	good	BUN $\uparrow$
9	82 F	secondary infection (old pulmonary tuberculosis)	300	2,100	<i>B. catarrhalis</i> 4×10^7 (0.10) normal flora		eradicated	excellent	(-)
10	67 M	secondary infection (chronic pulmonary emphysema and bronchial asthma)	300	4,200	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^7 (0.05) <i>B. catarrhalis</i> 4×10^7 (≤ 0.025) normal flora		eradicated	good	Eosino $\uparrow$

著効：投与後3日以内に症状，検査所見が改善し，起炎菌の消失をみ，投与中止後も再発をみないもの。

有効：上記の改善が1週間以上要したもの。

やや有効：症状，検査成績，起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

無効：症状，検査値ともに改善が全く認められなかったもの。

II. 結 果

1. 血清中および喀痰中濃度

Fig. 1, 2に本剤の血中および喀痰中濃度の推移を示した。血中濃度は最高値が1.07および1.56 $\mu\text{g/ml}$ で，その出現時間はそれぞれ1日目の8時間および2時間で，3日目の濃度は1日目よりやや低い程度であった。喀痰中濃度は気管支喘息例ではいずれの時点でも検出限界以下であったが，肺気腫症例では1日目の4時間後より0.03 $\mu\text{g/ml}$ 検出され，8時間後に0.08 $\mu\text{g/ml}$ ，3日目の2時間後に0.75 $\mu\text{g/ml}$ ，4時間後および6時間後に0.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症10例に投与した成績をTable 1～4に示した。著効1例，有効7例，やや有効2例であった(Table 3)。また分離された起炎菌では，*B. ca-*

tarrhalis 3株の全て，*S. pneumoniae* 4株の全て，*H. influenzae* 2株中1株が消失した。1例に*S. pneumoniae*から*K. pneumoniae*への菌交代があった(Table 4)。自覚的副作用はいずれの症例でも認められなかった。臨床検査値の推移はTable 2にまとめた如くである。

症例1は肺線維症の二次感染症例で69歳男性であるが，9月に喀痰増加，痰性状悪化し，OFLXを投与したが改善せず喀痰培養で*S. pneumoniae* 2×10^7 CFU/ml検出されたため，本剤1日300 mg 14日間投与し，起炎菌は消失したが，症状，検査成績は不変であるためやや有効にとどまった。

症例2は72歳男性の慢性気管支炎症例で，8月に咳・痰増加し，培養で*H. influenzae*，*S. pneumoniae*検出されてTA-167を14日間投与，菌消失したが9月に再び*S. pneumoniae*出現し，膿性痰，咳嗽持続しているため本剤1日300 mg 14日間投与し，咳・痰，CRP，赤沈改善したため有効と判定した。但し，*S. pneumoniae*は*K. pneumoniae*に菌交代した。また検査値でGOT，GPTの軽度上昇がみとめられ，本剤投与終了後に正常に回復したので関連ありとした。

症例3は20歳男性の急性気管支炎症例で，10月初めより咽頭痛，寒気，鼻汁出現，市販薬服用するも改

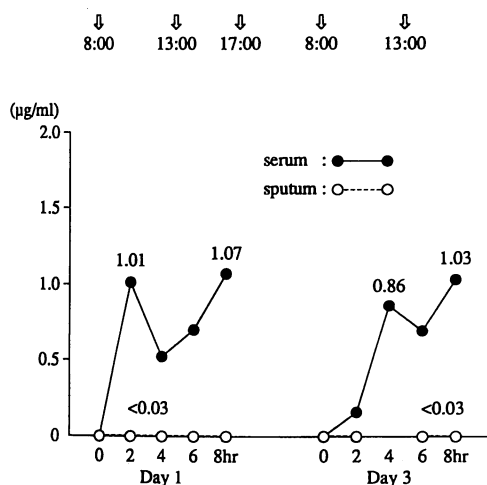


Fig. 1. Serum and sputum concentrations of S-1108 after oral administration of S-1108, 100 mg (15 y, M, 60 kg, bronchial asthma).

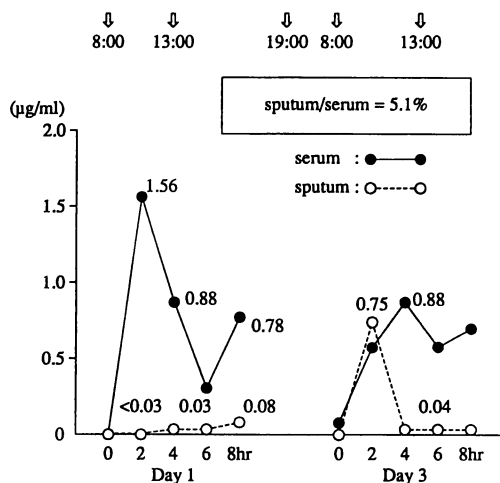


Fig. 2. Serum and sputum concentrations of S-1108 after oral administration of S-1108, 200 mg (67 y, M, 55 kg, chronic pulmonary emphysema).

善せず、咳、痰も出るようになり、咳のため睡眠障害も出現、痰膿性のため、本剤1日300mg14日間投与したところ7～9日後には咳・痰、呼吸困難などが消失したので有効と判定した。

症例4も急性気管支炎の58歳女性で、1月初めに感冒罹患、市販薬服用するも改善せず、咳、痰、咽頭痛、鼻閉、肩こり等持続、発汗、食欲不振も伴い、喀痰培養で *S. pneumoniae* 10^7 CFU/ml 検出され CRP 3.7, WBC 9,700, 赤沈 85 のため本剤1日300mg投与した。7日後に喀痰消失、WBC, CRP, 赤沈改善し、起炎菌消失したので有効とした。但し、検査値で GOT, GPT, LDH の軽～中等度上昇があ

り、本剤中止後の追跡調査では正常化しているので多分関係ありとしたが、同時に投与開始した薬剤による可能性も否定できない。

症例5は70歳男性の慢性気管支炎症例で、昭和60年頃より咳痰が出現し外来加療中のところ、11月下旬の喀痰培養で *H. influenzae* 10^8 CFU/ml 検出されたため、本剤1日300mg14日間投与、喀痰やや改善したが起炎菌不変のためやや有効と判定した。検査値で好酸球が0から9%（実数720）に上昇、追跡調査で2%に低下したので多分関係ありとした。

症例6は47歳女性の咽喉頭炎症例で、咽頭痛、頭痛、咳、鼻閉、食欲不振で発熱、本剤1日300mg7

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

Case no.	B A A'	Peripheral blood					Liver function				Renal function		CK (mIU/ml)	CRP (mg/dl)	ESR (60')
		RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cre (mg/dl)			
1	B	373	12.0	35.7	5,200	6	15	11	86	275	23	1.0	78	0.1	20
	A	379	12.4	36.3	4,400	1	25	12	89	320	24	0.9	81	0.0	20
2	B	391	12.7	38.1	5,100	3	31	30	109	349	8	0.8	91	2.3	58
	A	381	12.7	37.5	4,600	7	46	43	105	424	8	0.7	142	0.1	20
3	B	523	16.4	48.3	5,500	9	20	22	108	434	21	0.8	161	0.3	4
	A	488	15.5	45.3	7,400	12	20	28	105	364	18	0.8	117	0.1	2
4	B	360	11.1	33.9	9,700	1	22	28	131	457	11	0.5	58	3.7	85
	A	364	11.6	34.1	6,200	0	135	101	121	589	11	0.5	62	0.5	45
5	B	463	14.6	42.6	8,800	0	18	5	106	522	20	0.7	ND	0.9	18
	A	477	15.4	44.7	8,000	9	18	10	107	641	17	0.6	100	0.1	22
6	B	437	14.1	41.3	5,100	0	25	25	83	337	15	0.4	49	0.1	11
	A	432	13.9	41.1	5,500	1	20	24	78	436	17	0.4	57	0.1	12
7	B	ND	ND	ND	ND	ND	19	13	48	321	9	0.7	37	1.2	10
	A	463	13.8	42.1	4,200	3	19	13	46	314	13	0.6	40	0.1	5
8	B	420	13.3	40.0	6,000	3	39	31	93	778	17	0.8	981	0.3	16
	A	416	13.1	39.8	5,900	5	42	30	76	709	24	0.8	610	0.1	11
9	B	381	12.2	36.5	6,400	1	35	18	64	471	19	0.7	ND	3.2	45
	A	381	12.1	36.2	3,500	3	36	23	66	459	19	0.6	ND	0.6	32
10	B	414	14.2	42.1	6,300	5	41	20	119	401	11	0.6	63	2.8	30
	A	425	14.4	43.1	5,100	10	46	20	113	374	9	0.9	60	0.4	38

B : before administration, A : after administration, A' : follow up, ND : not done

日間投与したところ、症状改善し有効と判定した。

症例 7 は 24 歳女性の急性咽頭炎例で、2 週間前に感冒罹患し咽頭痛、鼻閉、鼻汁持続しているため、本剤 1 日 300 mg 6 日間投与し、症状消失、CRP 正常化したため有効と判定した。

症例 8 は 68 歳男性の陈旧性肺結核の二次感染例で、昭和 27 年肺結核発症、寒くなると咳痰増加していたが、12 月の喀痰培養で *H. influenzae* および *B. catarrhalis* がともに 10^8 CFU/ml 検出されたため、本剤 1 日 300 mg 14 日間投与したところ、咳痰改善し、起炎菌は消失したので有効と判定した。但し、検査値で BUN が軽度上昇、追跡調査時に前値に回復しているので多分関係ありとした。

症例 9 も陈旧性肺結核の二次感染例で 82 歳女性で

あるが、4 日前より風邪気味で鼻汁、咽頭痛があり、咳痰も増加、喀痰培養で *B. catarrhalis* 4×10^7 CFU/ml 検出され、CRP 3.2 のため、本剤 1 日 300 mg 7 日間投与したところ、3 日以内に症状改善、CRP は正常化、起炎菌は消失したので著効と判定した。

症例 10 は 67 歳男性の慢性気管支炎症例で、1990 年 11 月の喀痰培養で *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* が検出され TA-167 を 2 週間投与で、*B. catarrhalis*, *H. influenzae* は消失したが、*S. pneumoniae* は持続していた。1 月下旬の培養では *S. pneumoniae* 5×10^7 CFU/ml および *B. catarrhalis* 4×10^7 CFU/ml 検出され、CRP も 2.8 のため、本剤 1 日 300 mg 14 日間投与したところ、呼吸困難、胸部ラ音改善、CRP 正常化、起炎菌消失

Table 3. Clinical effect of S-1108

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Efficacy rate
Secondary infection (chronic pulmonary emphysema)		1		
Secondary infection (old pulmonary tuberculosis)	1	1		
Acute bronchitis		2		
Chronic bronchitis		1	1	
Secondary infection (pulmonary fibrosis)			1	
Acute pharyngitis		1		
Pharyngolaryngitis		1		
total	1	7	2	8/10

Table 4. Bacteriological effect of S-1108

Organism	Eradicated	Persisted	Replaced	Eradication rate
<i>S. pneumoniae</i>	3		1	4/4
<i>B. catarrhalis</i>	3			3/3
<i>H. influenzae</i>	1	1		1/2
total	7	1	1	8/9

したため有効と判定した。但し、検査値で好酸球が軽度上昇し追跡調査後に正常化した。この間併用薬に変動なかったので関連ありとした。

Ⅲ. 考 察

慢性呼吸器疾患2症例で喀痰中移行を検討したが、気管支喘息症例では3日間連続投与にもかかわらず、いずれの時点でも喀痰中濃度は検出限界以下であった。一方、肺炎腫症例では1日3回投与後に0.08 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し移行率は5.1%であった。3日目には0.75 $\mu\text{g/ml}$ と蓄積効果がみられた。これらの値は以前経口セフェム剤(CPDX-PR⁴⁾、CFDN⁵⁾)で経験した値よりやや低いものであった。喀痰中移行は局所の炎症状態に左右されるとされており、今回検討した2症例では炎症が強くなかったため低値を示したと思われる。しかし、喀痰中移行率5.1%は他のセフェム剤とほぼ同等の値とみてよいであろう。

呼吸器感染症10例に対する本剤の臨床的成績は有効以上8例であった。この成績はこれまでの当科での経口セフェム剤での有効以上の成績 CPDX-PR (4/7)⁴⁾、CFDN (4/8)⁵⁾、CFIX (6/10)⁶⁾、CFTM-PI (4/8)⁷⁾と比べて遜色のないものであった。分離された起炎菌の消失は、*B. catarrhalis* 3株全て、*S. pneumoniae* 4株全て、*H. influenzae* 2株中1株であった。*S. pneumoniae* から *K. pneumoniae* への菌交代が1例あったが臨床的には有効でありこの場合、*K. pneumoniae* の起炎性が問題である。但し、そのMICが1.56 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高く、喀痰中移行からみると菌交代もうなずけるところである。一方、*H. influenzae* の1株はMICが0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低いにもかかわらず除菌されず、臨床的にもやや有効にとどまった点は理解に苦しむところであるが、喀痰中移行検討例での気管支喘息例のように組織移行が不良であったためかもしれない。

H. influenzae、*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* の三菌種は当科での起炎菌としては外来の75~80%を占める⁸⁾。そのうち *S. pneumoniae* はニューキノロン使用増加のためか1985年以降増加傾向にあり⁸⁾、本菌に対する経口セフェム剤の有用性が大いに期待されるところである。

安全性の検討では自覚的な副作用は認められなかったが、臨床検査値異常がtransaminase上昇を中心に10例中5例にみられ、いずれも重篤ではなかった

が注意を要するところである。但し、当初心配されたCKやaldolaseの上昇はみられなかった。以上の結果より、本剤は軽症、中等症の呼吸器感染症の多い外来でのコントロールに有用性を発揮するものとおわれる。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a new oral cephem; antibacterial activity. 29th ICAAC, Houston, Sept. 17, 1989
- 2) 木村靖雄, 中野雅雄, 吉田 正: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1): 129~136, 1987
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 丹野恭夫, 西岡きよ, 荻原央子, 佐藤裕子, 進藤百合子, 大野 勲, 真宗るり子, 井田士朗, 龍嶋 任: CS-807 の喀痰中移行および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 36: 369~374, 1988
- 5) 大野 勲, 西岡きよ, 荻原央子, 佐藤裕子, 真宗るり子, 三浦康子, 丹野恭夫, 龍嶋 任: 呼吸器感染症における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37: 304~311, 1989
- 6) 進藤百合子, 井田士朗, 西岡きよ, 龍嶋 任: 呼吸器感染症における Cefixime (CFIX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33: 237~244, 1985
- 7) 大野 勲, 西岡きよ, 井田士朗, 龍嶋 任: 慢性呼吸器感染症における T-2588 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34: 274~280, 1986
- 8) 西岡きよ, 荻原央子, 丹野恭夫, 龍嶋 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* の抗生剤感受性—1987~1989年の3年間の検討—。Chemotherapy 39: 443~451, 1991

Clinical study on S-1108 in respiratory tract infections

Yasuo Tanno, Kimihito Maeda, Ruriko Sato, Kiyo Nishioka,
Hisako Ogiwara, Yuko Sato and Tamotsu Takishima

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryō-machi, Aoba-Ku, Sendai 980, Japan

Pharmacokinetic and clinical studies of S-1108, a new oral cephem, produced the following results:

1) Pharmacokinetic study

Serum and sputum concentrations of S-1006 were measured in two patients with respiratory tract infection (RTI) who were orally given 100 or 200 mg $\times$ 3/day for 3 days. Peak serum levels were 1.07 μ g/ml 8 hours after administration of the lower dose and 1.56 μ g/ml at 2 hr after administration of the higher dose. Sputum levels were undetectable at the lower dose, but at the higher dose, levels peaked at 0.08 μ g/ml 8 hr after administration on Day 1 and at 0.75 μ g/ml at 2 hr on Day 3.

2) Clinical study

Ten patients with RTIs (acute pharyngitis 1, pharyngolaryngitis 1, acute bronchitis 2, chronic bronchitis 2, infection of old pulmonary tuberculosis 2, infection of chronic pulmonary emphysema 1 and infection of pulmonary fibrosis 1) were given 100 mg $\times$ 3/day orally for 6~14 days. Clinical efficacy was excellent in 1 patient, good in 7 and fair in 2. Eight of the 9 causative organisms (4/4 *S. pneumoniae*, 3/3 *B. catarrhalis*, 1/2 *H. influenzae*) were eradicated, however, one of the 4 strains of *S. pneumoniae* was replaced by *K. pneumoniae*.

No adverse reactions were observed clinically, but slight elevations of GOT, GPT, etc., were detected transiently in the laboratory findings of 5 patients. S-1108 was found to be an effective and useful oral antibiotic for the treatment of RTIs, particularly those caused by *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.