

S-1108 に関する基礎的・臨床的検討

仲村秀俊*・大石 明・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

(*現：慶應義塾大学医学部内科*)

新しく開発されたセフェム系抗生物質である S-1108 につき、基礎的・臨床的検討を行った。基礎的検討での本剤の抗菌力は、グラム陽性菌においては、メチシリン感性の *Staphylococcus aureus* で、全菌株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され、極めて良好な抗菌力を示した。他のグラム陽性菌 (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* 等 5 菌種) では、cefteram と同等又はそれ以上の抗菌力を示した。又、グラム陰性菌 (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii* 等 11 菌種) では、ceftibuten, cefixime とほぼ同等の抗菌力を示した。

臨床的検討では、呼吸器感染症 18 例 (肺炎 7 例、気管支炎 6 例他) 及び尿路感染症 1 例の計 19 例 (男 11 人、女 8 人、年齢 16~80 歳) に対し、本剤を 1 日 225~600 mg 分 3 で 4~14 日間投与し、著効 7 例、有効 11 例、やや有効 1 例の結果を得た。細菌学的効果は判定可能 12 例中、菌消失は 8 例であった。副作用としては下痢が 1 例、臨床検査値の異常変動としては、GOT, GPT の上昇が 3 例、好酸球増多が 1 例に認められた。

key words : S-1108, cephem 系抗生物質, 呼吸器感染症

近年における経口用抗生剤開発の進歩は著しい。既存の β -ラクタム剤等の化学的修飾により開発されたプロドラッグもその一つである。現在まで臨床応用されている抗生剤のプロドラッグはすべて経口投与での吸収の改善・血中有効濃度の上昇を目的に開発された抗生剤のエステル化剤である。S-1108 も抗菌活性を有する S-1006 の 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もので、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、抗菌活性体である S-1006 として血中、組織中に分布する。S-1108 はグラム陽性・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌、なかでもブドウ球菌に対する抗菌力は、従来の各種経口セフェム剤に比し優れているといわれている¹⁾。又、グラム陰性菌の中でも各種の ofloxacin (OFLX) 耐性菌に対して強い抗菌力を有し、その上、セファロスポリナーゼ、ペリシリナーゼに対しても安定であるといわれている¹⁾。

今回我々は、内科感染症における本剤の有用性を明らかにする目的で、起炎菌に対する抗菌力を測定すると共に、19 例の呼吸器及び尿路感染症における臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

内科感染症患者由来の病原性の明確な起炎菌を用いて、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を行った。菌株は当院で 1989 年に分離保存された *Staphylococcus aureus* (methicillin 感受性株, ampicillin, penicillin G 耐性株), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae* の 20 菌種、各々 20 株を使用した。MIC 測定は、チョコレート寒天培地による平板希釈法で、接種菌量は 10^6 cells/ml とし、10% CO₂ 存在下で、35°C 20 時間培養後の値を求めた。同時に、cefteram (CFTM), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX), ceftibuten (CETB), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/

*〒160 東京都新宿区信濃町35

AMPC), cefaclor (CCL), ofloxacin (OFLX) の MIC を測定し、比較検討した。以上の測定は栄研化学株式会社戸田研究所にて実施した。

2. 成績

グラム陽性、陰性菌に対する S-1006 の MIC range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を対照薬とともに Table 1 に示した。

S. aureus (MSSA) では本剤の MIC range は 0.2 μg/ml ~ 1.56 μg/ml で、MIC₅₀ が 0.78 μg/ml, MIC₉₀ が 1.56 μg/ml と良好であり、CCL, OFLX と同等の抗菌力を示した。

アンピシリン耐性 *S. aureus* に対して本剤の MIC₅₀ は 1.56 μg/ml, MIC₉₀ は 50 μg/ml と、抗菌力は OFLX に次ぎ、対照セフェム剤の中では最も良好であった。

S. epidermidis でも、MIC₅₀ は 0.39 μg/ml, MIC₉₀ は 6.25 μg/ml と、OFLX, CVA/AMPC には劣るものの、対照セフェム剤の中では最も強かった。

S. saprophyticus の MIC₅₀ は 0.78 μg/ml, MIC₉₀ は 3.13 μg/ml と CCL と同等であったが、MIC range において本剤が 0.39 μg/ml ~ 3.13 μg/ml と、CCL より優っていた。

S. pyogenes は CFTM, CPDX, CVA/AMPC と同様、全株 ≤ 0.025 μg/ml と極めて良好であった。

S. pneumoniae も本剤と CFTM, CPDX が全株 ≤ 0.025 μg/ml に分布し、非常に強い活性を有していた。

S. viridans では全株 0.2 μg/ml 以下で、CVA/AMPC には劣るものの対照セフェム剤の中では最も強かった。

E. coli の MIC₅₀ は 0.39 μg/ml, MIC₉₀ は 0.78 μg/ml と、CFIX と同等であり、OFLX, CETB より 2 管程劣っていたが、CFTM, CPDX より 1 ~ 2 管優れていた。

K. pneumoniae においては、CETB, CPDX, CFIX, CFTM に次ぐ抗菌力を示し、本剤の MIC range は 0.2 ~ 1.56 μg/ml と低値であった。

P. vulgaris では、本剤の抗菌力は CETB, CFIX, OFLX, CFTM に次いで、MIC range は 0.05 μg/ml ~ 1.56 μg/ml と低値であった。

M. morgani においては、MIC range は ≤ 0.025 μg/ml ~ 6.25 μg/ml で、MIC₉₀ は 1.56 μg/ml と CFTM とほぼ同等であった。

S. marcescens では、CETB, CFIX, OFLX に次いで優れた抗菌力を示しており、MIC₅₀ が 0.39 μg/

ml, MIC₉₀ が 12.5 μg/ml であった。

E. cloacae に対しては、OFLX を除いて耐性株がやや多い傾向にあり、本剤の MIC range は 0.05 μg/ml から 50 μg/ml まで幅広く分布していた。MIC₉₀ は本剤が 25 μg/ml に対し、対照他剤は > 100 μg/ml を示していた。

C. freundii では、OFLX 以外では MIC₅₀ は本剤が 50 μg/ml, 対照他剤は 100 μg/ml 以上であり、いずれの薬剤に対しても耐性株が多く認められた。

H. influenzae に対しては、OFLX, CFIX と同等で MIC₉₀ が 0.05 μg/ml と非常に優れていた。

P. aeruginosa に対しては、OFLX 以外の MIC₉₀ は > 100 μg/ml と何れも耐性側に偏っていた。

A. calcoaceticus に対しても OFLX, CVA/AMPC 以外は耐性株が多く見られた。

B. catarrhalis の抗菌力は OFLX, CFIX, CVA/AMPC に次ぎ、本剤に対する MIC₅₀ は 0.35 μg/ml, MIC₉₀ は 0.78 μg/ml と、CPDX と同様に低値であった。

B. fragilis に対しては CVA/AMPC が最もすぐれ、次いで OFLX であり、本剤の MIC₅₀ は 12.5 μg/ml, MIC₉₀ は 50 μg/ml と、他剤同様耐性側に偏っていた。

N. gonorrhoeae に対しては MIC range は ≤ 0.025 μg/ml ~ 0.78 μg/ml と低く、CFIX, OFLX, CPDX, CFTM について本剤の MIC は優れていた。

II. 臨床的検討

1. 対象

1989 年 11 月から 1991 年 2 月までの間に当科を受診した肺炎 7 例、急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 1 例、感染を伴った肺炎腫、気管支喘息、及び肺線維症各 1 例、腎盂腎炎 1 例の計 19 例 (男 11 人、女 8 人、年齢 16 ~ 80 歳、平均 51.9 歳) に本人より治験参加の同意を得て、本剤を投与した。重症度別では、軽症 6 例、中等症 12 例であり、重症は 1 例のみであった。又基礎疾患あるいは合併症を有する患者はそのうち 6 例 (31.6%) であり、外来患者 10 人に対し入院患者は 9 人という割合であった。

2. 方法

投与量は食後 1 回 75 mg, 100 mg, 150 mg, 各々 1 日 3 回の 3 段階で試みた。投与日数は 4 ~ 14 日間とした。

3. 効果判定

臨床効果判定は S-1108 投与前後に可能な限り、喀

Table 1-1. Antibacterial activity of S-1006 and reference drugs against clinical isolates¹⁾

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)/Inoculum size : 10^6 cells/ml		
		range	50%	90%
(MSSA) <i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> <i>aureus</i> (20)	S-1006	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	CFTM	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	CFIX	3.13 ~ 50	6.25	12.5
	CPDX	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	CETB	25 ~ 100	50	50
	CVA/AMPC	0.39 ~ 3.13	0.39	3.13
	CCL	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	OFLX	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
(ABPC R, PCGR) <i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> <i>aureus</i> (20)	S-1006	0.20 ~ >100	1.56	50
	CFTM	1.56 ~ >100	25	>100
	CFIX	6.25 ~ >100	100	>100
	CPDX	1.56 ~ >100	12.5	>100
	CETB	25 ~ >100	100	>100
	CVA/AMPC	0.39 ~ 50	6.25	50
	CCL	0.78 ~ >100	50	>100
	OFLX	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
<i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> <i>epidermidis</i> (20)	S-1006	0.10 ~ 6.25	0.39	6.25
	CFTM	0.39 ~ 25	1.56	25
	CFIX	1.56 ~ >100	6.25	100
	CPDX	0.39 ~ 25	1.56	12.5
	CETB	6.25 ~ >100	25	>100
	CVA/AMPC	0.10 ~ 12.5	0.39	3.13
	CCL	0.39 ~ 50	0.78	25
	OELX	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
<i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> <i>saprophy-</i> <i>ticus</i> (20)	S-1006	0.39 ~ 3.13	0.75	3.13
	CFTM	0.78 ~ >100	3.13	>100
	CFIX	3.13 ~ >100	25	>100
	CPDX	0.78 ~ >100	3.13	>100
	CETB	12.5 ~ >100	100	>100
	CVA/AMPC	0.20 ~ 100	0.78	50
	CCL	0.39 ~ 12.5	0.78	3.13
	OFLX	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78
<i>Strepto-</i> <i>coccus</i> <i>pyogenes</i> (20)	S-1006	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CFTM	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CFIX	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	CPDX	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CETB	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	CVA/AMPC	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CCL	0.10 ~ 0.39	0.39	0.39
	OFLX	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
<i>Strepto-</i> <i>coccus</i> <i>pneumo-</i> <i>niae</i> (20)	S-1006	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CFIX	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	CPDX	$\leq 0.025 \sim \leq 0.025$	≤ 0.025	0.05
	CETB	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	CVA/AMPC	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	CCL	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	OFLX	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Strepto-</i> <i>coccus</i> <i>viridans</i> group (20)	S-1006	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.10
	CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20
	CFIX	0.10 ~ 3.13	1.56	1.56
	CPDX	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.39
	CETB	$\leq 0.025 \sim 25$	12.5	25
	CVA/AMPC	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
	CCL	0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
	OFLX	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> (20)	S-1006	0.10 ~ 6.25	0.39	0.78
	CFTM	0.05 ~ 6.25	0.39	3.13
	CFIX	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
	CPDX	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	CETB	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	CVA/AMPC	3.13 ~ 50	6.25	25
	CCL	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5
	OFLX	0.05 ~ 12.5	0.10	0.39
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> (20)	S-1006	0.20 ~ 1.56	0.39	1.56
	CFTM	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	CFIX	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.05	0.20
	CPDX	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	CETB	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.10
	CVA/AMPC	3.13 ~ 12.5	3.13	6.25
	CCL	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	OFLX	0.10 ~ 3.13	0.20	0.78
<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i> (20)	S-1006	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78
	CFTM	0.05 ~ 1.56	0.10	0.39
	CFIX	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.10
	CPDX	0.20 ~ 50	0.20	1.56
	CETB	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
	CVA/AMPC	6.25 ~ 100	12.5	12.5
	CCL	>100 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Morganella</i> <i>morganii</i> (20)	S-1006	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.39	1.56
	CFTM	$\leq 0.025 \sim 25$	0.10	1.56
	CFIX	0.20 ~ 50	1.56	25
	CPDX	$\leq 0.025 \sim 50$	1.56	6.25
	CETB	0.05 ~ 6.25	0.10	3.13
	CVA/AMPC	50 ~ >100	>100	>100
	CCL	>100 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.05 ~ 25	0.20	0.39
<i>Serratia</i> <i>marcescens</i> (20)	S-1006	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	CFTM	0.78 ~ >100	6.25	25
	CFIX	0.20 ~ >100	0.78	6.25
	CPDX	0.78 ~ >100	3.13	25
	CETB	0.05 ~ 50	0.39	1.56
	CVA/AMPC	6.25 ~ >100	>100	>100
	CCL	50 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.39 ~ 25	1.56	6.25

痰定量培養を行い、起炎菌の決定およびその消長を調べ、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部 X 線所見、血沈値、CRP 値、白血球の正常化ない

し改善の程度などにより、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階とした。併せて安全性の評価も実施した。

Table 1-2. Antibacterial activity of S-1006 and reference drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)Inoculum size : 10^6 cells/ml		
		range	50%	90%
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	S-1006	0.50 ~ 50	0.78	25
	CFTM	0.20 ~ >100	1.56	>100
	CFIX	0.39 ~ >100	3.13	>100
	CPDX	0.78 ~ >100	3.13	>100
	CETB	0.78 ~ 100	3.13	>100
	CVA/AMPC	25 ~ >100	100	100
	CCL	6.25 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.05 ~ 0.39	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	S-1006	0.20 ~ 100	50	50
	CFTM	0.78 ~ >100	>100	>100
	CFIX	0.78 ~ >100	>100	>100
	CPDX	1.56 ~ >100	>100	>100
	CETB	0.39 ~ >100	>100	>100
	CVA/AMPC	50 ~ 100	100	100
	CCL	50 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> (20)	S-1006	≤ 0.025 ~ 0.10	≤ 0.025	0.05
	CFTM	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.10
	CFIX	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
	CPDX	≤ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	CETB	≤ 0.025 ~ 0.20	0.10	0.20
	CVA/AMPC	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	CCL	1.56 ~ 25	25	25
	OELX	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	S-1006	1.56 ~ >100	25	>100
	CFTM	25 ~ >100	>100	>100
	CFIX	3.13 ~ >100	>100	>100
	CPDX	12.5 ~ >100	>100	>100
	CETB	1.56 ~ >100	>100	>100
	CVA/AMPC	3.13 ~ >100	>100	>100
	CCL	>100 ~ >100	>100	>100
	OFLX	0.10 ~ 50	1.56	6.25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (20)	S-1006	3.13 ~ >100	12.5	>100
	CFTM	6.25 ~ >100	50	100
	CFIX	1.56 ~ >100	25	>100
	CPDX	3.13 ~ >100	12.5	50
	CETB	3.13 ~ >100	25	100
	CVA/AMPC	3.13 ~ > 25	6.25	25
	CCL	25 ~ >100	100	>100
	OFLX	0.10 ~ 12.5	0.78	12.5
<i>Branhamella catarrhalis</i> (20)	S-1006	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	CFTM	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
	CFIX	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	CPDX	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	CETB	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	CVA/AMPC	0.10 ~ 0.78	0.39	0.39
	CCL	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	OFLX	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	S-1006	3.13 ~ 100	12.5	50
	CFTM	3.13 ~ 100	12.5	50
	CFIX	3.13 ~ >100	>100	>100
	CPDX	6.25 ~ >100	50	>100
	CETB	25 ~ >100	>100	>100
	CVA/AMPC	0.39 ~ 12.5	1.56	1.56
	CCL	3.13 ~ >100	100	>100
	OFLX	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (20)	S-1006	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	0.20
	CFTM	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	0.10
	CFIX	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	0.05
	CPDX	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
	CETB	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	CVA/AMPC	0.78 ~ 12.5	3.13	3.13
	CCL	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	OFLX	≤ 0.025 ~ 0.20	0.05	0.10

CFTM : ceftoram
 CFIX : cefixime
 CPDX : cefpodoxime
 CETB : ceftibuten
 CVA/AMPC : clavulanic acid/amoxicillin
 CCL : cefaclor
 OFLX : ofloxacin

MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
 ABPCR : ampicillin-resistant
 PCGR : penicillin G-resistant

4. 結果

1) 臨床成績

Table 2 に示した様に、対象 19 例中著効 7 例、有効 11 例、やや有効 1 例で有効率は 94.7% (18/19) であった。

症例 1 ~ 7 は肺炎の症例である。症例 1 は 65 歳の男性で中等症であったが、投与 1 日後に解熱し 3 日後には白血球数、CRP の改善を認めた為 *S. pneumoniae* が、*E. cloacae* に菌交代を起こしてはいるものの、著効と判定した。症例 2 は 20 歳の男性で軽症であ

り、投与 1 日後に解熱し、3 日後には白血球数、CRP の改善を認め、咳嗽、喀痰が消失したため、起炎菌は検出されなかったが、著効と判定した。症例 3 は 32 歳の男性で中等症であったが、投与 4 日後には解熱し、5 日後には咳嗽は改善しなかったものの喀痰が消失した為、著効と判定した。症例 4 は 50 歳の男性で軽症であり、投与 4 日後には解熱し、CRP も著明に改善し、喀痰の量は変わらないものの性状が PM → M 痰となった。又、*K. pneumoniae* が消失した為、著効と判定した。症例 5 は 63 歳の男性で中等症で、肺

Table 2-1. Clinical efficacy of S-1108

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying dis. or complication	Organisms isolated (MIC) Before After	Daily dose(mg) and duration(days)	CRP	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	Clinical findings			Evaluation		Side effects
									Fever (°C)	Cough	Sputum	Bact.	Clinical	
1. A. S	65 M	pneumonia	(-)	<i>S. pneumoniae</i> (≤ 0.025) <i>E. cloacae</i> (1.56)	200×3×11	11.7 ↓ 0.25 ↓	149 ↓ 56	11700 ↓ 6000	36.5 ↓ (-)	(-) ↓ (-)	(-) ↓ (-)	replaced	excellent	GOT↑ GPT↑
2. T. O	20 M	pneumonia	(-)	(-) (-)	150×3×7	9.30 ↓ 0.45	68 ↓ 43	8800 ↓ 4700	38.5 ↓ (-)	(+) ↓ (-)	PM ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
3. K. M	32 M	pneumonia	(-)	(-) (-)	200×3×10	9.77 ↓ 0.25 ↓	60 ↓ 45	8700 ↓ 3.900	38.8 ↓ 36.5	(+) ↓ (-)	M ↓ (-)	unknown	excellent	GOT↑ GPT↑
4. T. M	50 M	pneumonia	(-)	<i>K. pneumoniae</i> (0.39) (-)	100×3×7	3.42 ↓ 0.58	75 ↓ 49	5100 ↓ 5600	38.2 ↓ 36.9	(+) ↓ (-)	PM ↓ M	eradicated	excellent	(-)
5. H. M	63 M	pneumonia	pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025) (-)	150×3×14	17.2 ↓ 3.43	90 ↓ 77	14100 ↓ 7200	37.2 ↓ (-)	(+) ↓ (+)	P ↓ M	eradicated	excellent	(-)
6. T. M	49 F	pneumonia	(-)	<i>K. oxytoca</i> (0.20) (-)	200×3×14	12.3 ↓ 0.47	76 ↓ 65	8500 ↓ 4300	38.2 ↓ (-)	(+) ↓ (-)	PM ↓ (-)	eradicated	good	Diarrhea GOT↑ GPT↑
7. H. Y	73 M	pneumonia	pulmonary emphysema	<i>S. aureus</i> (0.39) (-)	100×3×7	0.72 ↓ 0.68	11 ↓ 8	6800 ↓ 4700	37.2 ↓ (-)	(+) ↓ (-)	PM ↓ (-)	eradicated	good	(-)
8. K. I	32 F	acute tonsillitis	(-)	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) (-)	100×3×7	7.77 ↓ 0.25	24 ↓ 6	8900 ↓ 5800	37.7 ↓ (-)	(-) ↓ (-)	(-) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
9. T. Y	16 M	acute pharyngitis	(-)	(-) (-)	100×3×5	1.52 ↓ 0.66	5 ↓ 11	8200 ↓ 5800	38.5 ↓ (-)	(+) ↓ (+)	(-) ↓ (-)	unknown	good	Eo↑
10. S. Y	67 F	acute bronchitis	pulmonary fibrosis	<i>E. cloacae</i> (+) N. T	100×3×14	28.6 ↓ 0.79	131 ↓ 88	14500 ↓ 7800	37.3 ↓ (-)	(+) ↓ (+)	PM ↓ M	unknown	good	(-)
11. T. K	79 M	acute bronchitis	pulmonary emphysema	<i>Pasteurella multocida</i> (#) <i>K. oxytoca</i> (#)	100×3×7	3.64 ↓ 0.46	N.T ↓ 8	10700 ↓ 7100	38.0 ↓ <36.5	(+) ↓ (-)	P ↓ (-)	replaced	good	(-)
12. F. I	29 F	acute bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> (#) (-)	100×3×7	11.4 ↓ 1.72	9 ↓ 26	18300 ↓ 5500	39.5 ↓ <36.5	(+) ↓ (+)	PM ↓ M	eradicated	good	(-)
13. H. S	49 F	acute bronchitis	(-)	(-) (-)	150×3×4	0.49 ↓ 0.31	32 ↓ 23	5300 ↓ 4500	38.3 ↓ <36.5	(+) ↓ (+)	PM ↓ (-)	unknown	good	(-)
14. M. Y	52 M	acute bronchitis	bronchial asthma	(-) normal flora	100×3×11	0.25 ↓ 0.45	3 ↓ 10	8600 ↓ 8100	36.9 ↓ 36.5	(+) ↓ (-)	PM ↓ (-)	unknown	fair	(-)
15. Y. K	55 F	chronic bronchitis	(-)	N. D. <i>E. cloacae</i> (0.20)	100×3×7	2.11 ↓ 0.25 ↓	68 ↓ 50	6500 ↓ 3800	36.5 ↓ <36.5	(+) ↓ (+)	PM ↓ M	unknown	good	(-)

N. T : not tested N. D : not done

気腫が基礎疾患にあったが、7日目には自覚所見が著明に改善し、*H. influenzae*も消失した為、著効と

判定した。症例6は49歳の女性で中等症であったが、臨床症状の改善に600mg/日で14日間の投与を

Table 2-2. Clinical efficacy of S-1108

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying dis. or complication	Organisms isolated (MIC)		Daily dose(mg) and duration(days)	CRP	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	Clinical findings			Evaluation		Side effects
				Before	After					Fever (°C)	Cough	Sputum	Bact.	Clinical	
16. M. K	66 M	pulmonary emphysema with infection	(-)	<i>S. aureus</i> (1.56)		200×3×14	24.7	25	10000	37.0	(+)	PM	eradicated	good	(-)
				(-)			0.82	18	7900	<36.5	(+)	(-)			
17. S. S	69 M	bronchial asthma with infection	old pulmonary tuberculosis	(-)		100×3×7	1.13	15	9700	36.6	(+)	M	unknown	good	(-)
				(-)			0.25	24	4800	36.8	(-)	(-)			
18. A. Y	80 F	pulmonary fibrosis with infection	(-)	<i>P. aeruginosa</i> (3.13)		100×3×7	3.10	54	9100	37.8	(+)	P	persisted	good	(-)
				<i>P. aeruginosa</i> (3.13)			2.18	118	9200	<36.5	(+)	M			
19. K. N	40 F	pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> (0.39)		75×3×7	4.33	15	8100	38.4	/	eradicated	excellent	(-)	
				(-)			0.67	6	4100	<36.5	/				

N. T : not tested N. D : not done

要した為、有効と判定した。

症例 7 は 73 歳の男性の中等症であるが、7 日後には自覚症状が改善し、*S. aureus* も消失した為、有効と判定した。

症例 8 は 37 歳女性の急性扁桃炎で、1 日後に解熱し、*S. pyogenes* も消失した為、著効と判定した。

症例 9 は 16 歳男性の急性咽頭炎で、1 日後には解熱したが、4 日後も咳嗽が残った為、有効と判定した。

症例 10~14 は急性気管支炎の症例である。症例 10 は 67 歳の女性で、肺線維症の感染による増悪が高度であったが、6 日後には白血球数、CRP が改善し、自覚症状も軽快した為、有効と判定した。

症例 11 は 79 歳の男性で、肺気腫を基礎疾患に持っていたが、7 日後も呼吸困難と喘鳴が消失しなかった為、他の症状は軽快したが、有効と判定した。

症例 12 は 29 歳の女性で、7 日後 *H. influenzae* が消失し発熱、炎症反応は著明に改善したが、咳嗽、喀痰が消失しなかった為、有効と判定した。

症例 13 は 49 歳の女性で、1 日後には解熱し、3 日後には咳嗽、喀痰等の症状は改善したが、軽症であった為、有効と判定した。

症例 14 は 52 歳の男性で、気管支喘息を合併し、咳嗽、喀痰、微熱は徐々に改善したが、喘鳴が 10 日後も持続したため、やや有効と判定した。

症例 15 は 55 歳女性の慢性気管支炎の症例で 7 日後発熱、炎症所見は改善したが、咳嗽、喀痰が残存した為、有効と判定した。

症例 16 は 66 歳の男性の肺気腫の感染による急性増

悪で、14 日後白血球数、CRP は改善し *S. aureus* が消失したが、咳嗽、呼吸困難が残存した為、有効と判定した。

症例 17 は 69 歳の男性の気管支喘息の感染増悪例で、6 日後発熱、咳嗽、喀痰等の症状の改善が見られ、炎症反応も軽快した為、有効と判定した。

症例 18 は 80 歳女性の肺線維症の感染増悪例で、4 日後には解熱し、7 日後、咳嗽、喀痰等の症状に改善を認めたが、炎症反応の改善がやや不十分だった為、有効と判定した。

症例 19 は 40 歳女性の腎盂腎炎であり、3 日後には発熱、頻尿が改善し、*E. coli* も消失した為、著効と判定した。以上 19 症例の臨床効果を Table 3 にまとめた。合計すると著効 7 例、有効 11 例、やや有効 1 例で、有効以上の有効率は 18/19 (94.7%) であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果についてまとめたのが、Table 4 である。判定可能 12 例中 8 例が消失、2 例が交代、1 例が継続、1 例が不明であった。

3) 副作用

副作用としては下痢が 1 例に見られたが、軽度で投与中止する事なく軽快した。

臨床検査値の異常変動は GOT、GPT の軽度上昇が 3 例、好酸球の上昇が 1 例に認められたが、GOT、GPT の上昇 3 例のうち、2 例は投与終了後改善し、1 例は正常に復した。又、好酸球増多は軽度であり、投与中止す事も無かった。

Table 3. Clinical results of S-1108 treatment of 19 patients

diagnosis	no. of cases	clinical effect				clinical effectiveness
		excellent	good	fair	poor	
pneumonia	7	5	2			7/ 7
acute tonsillitis	1	1				1/ 1
acute pharyngitis	1		1			1/ 1
acute bronchitis	5		4	1		4/ 5
chronic bronchitis	1		1			1/ 1
pulmonary emphysema with infection	1		1			1/ 1
bronchial asthma with infection	1		1			1/ 1
pulmonary fibrosis with infection	1		1			1/ 1
pyelonephritis	1	1				1/ 1
Total	19	7	11	1	0	18/19

Table 4. Bacteriological effects of S-1108

organism	bacteriological effect				
	eradicated	reduced	persisted	replaced	unknown
<i>S. aureus</i>	2				
<i>S. pyogenes</i>	1				
<i>S. pneumoniae</i>				1	
<i>H. influenzae</i>	2				
<i>K. pneumoniae</i>	1				
<i>K. oxytoca</i>	1				
<i>E. coli</i>	1				
<i>E. cloacae</i>					1
<i>Pasteurella multocida</i>				1	
<i>P. aeruginosa</i>			1		
Total	8	0	1	2	1

Ⅲ. 考 察

最近の新経口抗菌剤の開発は、いわゆる new oral セフェム剤、 β -lactamase 阻害剤とペニシリン剤との合剤及びニューキノロン剤に分けられる。これらは抗菌力、組織移行性、副作用のいずれかの面で従来の

抗菌剤より、さらに改良が加えられている。

S-1108 は、塩野義製薬株式会社研究所で開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質で、腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を有する S-1006 に加水分解されるプロドラッグである。S-1006 は、グラム陽

性菌から陰性菌まで幅広く、バランスのとれた抗菌力を示すと言われている¹⁾。

我々の臨床分離株に対する抗菌力測定の結果においても、呼吸器及び尿路の主要起炎菌について同様の結果が得られた。

即ち、メチシリン感性の *S. aureus* (MSSA) で全菌株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。又、*S. pneumoniae* に対する MIC_{90} は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と非常に良好であった。又、グラム陰性菌の *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli* に対しても MIC_{90} が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の強い抗菌力を示した。*K. pneumoniae* の MIC range は $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と、検討された薬剤の中では低値を示した。

しかしながら *P. aeruginosa* に対しては、本剤の MIC は他剤と同様に高く、十分な抗菌力は期待され難い^{3, 4)}。

以上の結果は、今回の臨床例の検討においても確認され、呼吸器及び尿路感染症の主要分離菌は全て除菌された。

即ち、起炎菌と判定された症例 1 の *S. pneumoniae*, 症例 7 及び症例 16 の *S. aureus*, 症例 8 の *S. pyogenes*, 症例 5, 症例 12 の *H. influenzae*, 症例 4 の *K. pneumoniae* 症例 19 の *E. coli* がいずれも除菌された。ただ症例 1 は交代菌として *E. cloacae* が確認された。又、症例 18 の *P. aeruginosa* は MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、消失しなかった。

上記の症例は臨床的にはいずれも著効か有効であり、合計すると有効率は $18/19$ (94.7%) という高いもので、抗菌活性の強さが、臨床的検討でも、そのまま反映されたと見て良いと思われる。なお、有効率の

高さは対象を平均年齢 51.9 歳と比較的若い、軽～中等症患者を中心に選択した事も一因になっていると思われる。

副作用は軽度の下痢が 1 例に認められたが投与中止する事もなく軽快した。臨床検査値異常は軽度の GOT, GPT の上昇が 3 例、好酸球増多が 1 例に認められたが、いずれも投与を中止す事はなく、本剤の安全性が示唆された。

以上の基礎的、臨床的検討より、本剤はグラム陽性、陰性両菌に、バランスのとれた強い抗菌力を示し、呼吸器感染症に対しては 1 日 300~600 mg 分 3 投与にて、有効かつ安全な薬剤の一つとなり得るものと思われる。

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
- 2) 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 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 河合美枝子, 横瀬 節, 豊田丈夫, 斉藤礼子, 山縣 元, 福井俊夫, 勝 正孝: T-2588 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 34 (S-2), 306~311, 1986
- 4) 豊田丈夫, 栗島節子, 天見理恵子, 隆孝太郎, 本間聡起, 湯原孝典, 藤田亨宣, 福井俊夫, 奥井津二, 勝 正孝他: CS-807 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-1), 395~403, 1988

In vitro activity and clinical studies on S-1108

Hidetoshi Nakamura, Akira Ohishi and Masataka Katsu
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaraki 300, Japan

The *in vitro* activity of S-1108, newly developed oral cephem antibiotic, against 400 clinical isolates and its clinical effects were evaluated.

In the evaluation of the *in vitro* activity of S-1108 against gram-positive bacteria, S-1108 showed strong activity against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (less than 1.56 µg/ml against all clinical isolates). Against another 5 gram-positive bacteria, including *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus pneumoniae*, S-1108 had activity similar to or greater than that of ceftoram. Against such gram-negative bacteria as *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, and *Citrobacter freundii*, S-1108 had activity similar to those of ceftibuten and cefixime.

In the clinical evaluation, S-1108 was given three times a day in daily doses 225~600mg for 4~14 days to 19 patients, 18 with respiratory tract infections and one with urinary tract infection (males, 11 ; females, 8 ; age ; 16-80 years).

Clinical efficacy was evaluated "excellent" in 7 cases, "good" in 11 cases and "poor" in 1 case.

Adverse reactions, consisted of one case of diarrhea as a side effect, and three cases of slight elevation of GOT and GPT, and one case of eosinophilia among the laboratory test results.