

新経口セフェム剤 S-1108 の *in vitro* 抗菌活性および臨床的検討

佐野靖之・宮本康文

同愛記念病院アレルギー呼吸器科*

後藤美江子・岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

稲松孝思・深山牧子・増田義重

東京都老人医療センター感染症科

深谷一太

横浜通信病院内科

菊池典雄

千葉市立海浜病院内科

新経口セフェム剤 S-1108 について、各種臨床分離菌株に対する抗菌力および主に呼吸器感染症に対する臨床的有用性を検討した。

1. S-1108 の活性体 S-1006 の *in vitro* 抗菌力を、cefaclor (CCL), cefprozil (CFPZ), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftemam (CFTM) を対照薬として、臨床材料より分離される主要な好気性菌 7 菌種について、微量液体希釈法にて比較検討した。

S-1006 はグラム陽性球菌のうち、methicillin 感受性 *Staphylococcus* に対しては MIC₉₀ が 1.56 μg/ml と CTM, CFPZ とほぼ同等の優れた抗菌力を示し、*Streptococcus pneumoniae* に対する MIC₉₀ は ≤ 0.05 μg/ml と CFTM と同等、他剤より明らかに強い抗菌力であった。しかし、methicillin 耐性 *S. aureus* 及び *Enterococcus faecalis* に対して他剤同様抗菌力は弱かった。

グラム陰性桿菌のうち、*Escherichia coli* に対しては、S-1006 の MIC₉₀ は 0.78 μg/ml と CTM に次ぐ抗菌力を示し、CFTM, CPDX と同様、CCL, CFPZ より優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、対照薬剤よりは優れているものの本剤の MIC₅₀ は 25 μg/ml であった。

Haemophilus influenzae では S-1006 の MIC₉₀ が ≤ 0.05 μg/ml と最も強い抗菌力を示し、CFTM と同等、他剤より優れていた。

2. 呼吸器感染症 45 例、尿路感染症 2 例の計 47 例に S-1108 を 1 日 200 mg から 600 mg 投与し、その有効性、安全性について検討した。臨床効果の評価可能症例は 43 例で、その疾患別臨床効果は、肺炎 11/12、急性気管支炎 6/6、気管支拡張症 2/2、慢性気管支炎 18/21、腎盂腎炎 1/1、膀胱炎 1/1 が有効以上で、全症例では 39/43 であり、有効率は 90.7% であった。起炎菌が同定されたのは 15 例で、6 菌種 17 株が分離された。菌種別にみると *S. aureus* 1/2、*S. pneumoniae* 4/4、*H. influenzae* 3/3、*Branhamella catarrhalis* 4/4、*E. coli* 1/1 が消失し、*P. aeruginosa* 2/3 株が存続した。

副作用は投与 47 例全例が検討可能であり、2 例に認められた。1 例に軽度の胃部不快感が、他の 1 例に軽度の下痢と腹痛がみられた。臨床検査値異常は 45 例で検討し、軽度の GPT の上昇が 1 例に、GOT、GPT の上昇が 1 例の計 2 例に認められた。

key words : S-1108, 抗菌力, 呼吸器感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で開発された新経口セフェム系抗菌剤で、経口投与後腸管から吸収される際に腸管エステラーゼにより脱エステル化され、生体内では S-1006 として抗菌活性を示す。S-1006 はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌力を示す¹⁾。我々は今回、各種臨床材料より分離される主要な好気性菌 7 菌種に対する S-1006 の *in vitro* 抗菌活性を cefaclor (CCL), cefprozil (CFPZ), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), cefteram (CFTM) を対照薬剤として比較検討をおこない、又、呼吸器感染症、尿路感染症を対象として本剤の有効性の検討したのでその結果もあわせて報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料と方法

1) 使用菌株

1988 年から 1989 年の間に分離された *Staphylococcus aureus* 182 株, *Staphylococcus epidermidis* 76 株, *Streptococcus pneumoniae* 104 株, *Enterococcus faecalis* 99 株, *Escherichia coli* 104 株, *Pseudomonas aeruginosa* 79 株, *Haemophilus influenzae* 74 株を用いた。

2) 使用薬剤

S-1006 (塩野義製薬), cefaclor (CCL: 塩野義製薬), cefprozil (CFPZ: ブリストル・マイヤーズ), cefotiam (CTM: 武田薬品), cefpodoxime (CPDX: 三共), cefteram (CFTM: 富山化学工業) を各社より分与を受け用いた。

3) 薬剤感受性試験

日本化学療法学会標準法の微量液体培地希釈法²⁾に準じた方法で行った。培地は *Staphylococcus* 属および *Escherichia coli* と *Pseudomonas aeruginosa* の場合は Ca^{++} 50 mg/l, Mg^{++} 25 mg/l 添加 Mueller Hinton broth (Difco) を, *Haemophilus influenzae* の場合は 5% Fildsenrichment (Oxoid) 加 Ca^{++} 50 mg/l, Mg^{++} 25 mg/l 添加 Mueller Hinton broth (Difco) を, *Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属では Todd Hewitt broth (Difco) を用い、接種菌濃度は約 10^4 CFU/ウエル、培養条件は 37°C, 18~20 時間にて行い、結果は目視にて判定し、MIC 値をもとめた。

2. 成績

1) 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する S-1006 の抗菌力を CCL, CFPZ, CTM, CPDX, および CFTM と比較検討し

た結果を Table 1 に示した。

S-1006 の Methicillin (DMPPC) 感受性 *S. aureus* (DMPPC の MIC: $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$) に対する MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で CTM と CFPZ と同等の抗菌力であり、CCL, CPDX および CFTM より良好であった。Methicillin (DMPPC) 耐性 *S. aureus* (DMPPC の MIC: $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) に対する各薬剤の MIC は広範囲に分布し、MIC₉₀ はそれぞれ $> 100 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力は対照薬剤同様弱かった。

S. epidermidis に対する CTM の MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり良好であったが、S-1006 の MIC₉₀ が CTM と同じ $1.56 \mu\text{g/ml}$ で CTM に次ぐ強い抗菌力を示した。

S. pneumoniae に対する S-1006 の MIC₉₀ は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で、CFTM と同等で最も強い抗菌力を示した。

E. faecalis に対して CFPZ の MIC₉₀ が $25 \mu\text{g/ml}$ と若干強い抗菌力を示したが、S-1006 を含め各薬剤の抗菌力は弱かった。

E. coli に対する S-1006 の MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で、CTM の MIC₉₀ が若干強かったが、CFTM と CPDX と同等であり、CCL および CFPZ より、明らかに強かった。

P. aeruginosa に対しては対照薬剤の MIC が供試した全ての菌株で $25 \mu\text{g/ml}$ 以上を示し、MIC₅₀, MIC₉₀ とも $> 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、S-1006 の MIC は広く分布し MIC₅₀ が $25 \mu\text{g/ml}$ と他剤に比べ強い抗菌力を示した。

H. influenzae に対しては S-1006 は全ての菌株の発育を $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止しており、最も優れた抗菌力を示した。対照薬剤と比較すると CFTM と同等、他剤より明らかに強い抗菌力であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

平成 1 年 9 月より平成 3 年 5 月までの間に東京大学医科学研究所および関連機関の 4 病院に入院または外来に通院し、本試験の内容を説明して同意が得られた呼吸器感染症 45 例と尿路感染症 2 例を対象とした。性別は、男性 23 例・女性 24 例で、年齢は 17 歳から 87 歳であった。症例の内訳は、肺炎 14 例、急性気管支炎 6 例、気管支拡張症 2 例、慢性気管支炎 23 例、腎盂腎炎 1 例、膀胱炎 1 例であった。

投与方法は症状により、1 回 75 mg から 200 mg

Table 1-1. Antibacterial activities of S-1006 against clinical isolates

Species (No. of organisms)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (94)	S-1006	0.39~ 100	0.78	1.56
	cefaclor	0.39~ 100	1.56	3.13
	cefprozil	0.20~ 50	0.78	0.78
	cefotiam	0.20~ 100	0.78	0.78
	cefpodoxime	0.39~ 50	1.56	3.13
	cefteram	0.78~ 100	1.56	3.13
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (88)	S-1006	0.78~ >100	100	>100
	cefaclor	1.56~ >100	50	>100
	cefprozil	0.78~ >100	50	>100
	cefotiam	0.78~ 100	25	>100
	cefpodoxime	1.56~ >100	50	>100
	cefteram	1.56~ >100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (76)	S-1006	≤ 0.05 ~ >100	1.56	12.5
	cefaclor	0.39~ 100	6.25	25
	cefprozil	0.10~ 50	3.13	12.5
	cefotiam	0.20~ 6.25	1.56	3.13
	cefpodoxime	0.20~ >100	6.25	25
	cefteram	0.39~ >100	12.5	50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (104)	S-1006	≤ 0.05 ~ >100	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefaclor	≤ 0.05 ~ 25	0.39	0.78
	cefprozil	≤ 0.05 ~ >100	0.10	0.20
	cefotiam	≤ 0.05 ~ 3.13	0.10	0.20
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~ >100	≤ 0.05	0.10
	cefteram	≤ 0.05 ~ >100	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (99)	S-1006	0.39~ >100	>100	>100
	cefaclor	12.5 ~ >100	100	>100
	cefprozil	1.56~ >100	12.5	25
	cefotiam	6.25~ >100	100	>100
	cefpodoxime	0.39~ >100	>100	>100
	cefteram	0.78~ >100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (104)	S-1006	≤ 0.05 ~ 3.13	0.39	0.78
	cefaclor	0.20~ 100	1.56	3.13
	cefprozil	0.39~ >100	1.56	12.5
	cefotiam	≤ 0.05 ~ 3.13	0.10	0.39
	cefpodoxime	0.10~ 12.5	0.39	0.78
	cefteram	≤ 0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (79)	S-1006	0.39~ >100	25	>100
	cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
	cefprozil	25 ~ >100	>100	>100
	cefotiam	50 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	25 ~ >100	>100	>100
	cefteram	6.25~ >100	>100	>100

Table 1-2. Antibacterial activities of S-1006 against clinical isolates

Species (No. of organisms)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i> (74)	S-1006	≤ 0.05 ~	0.10	≤ 0.05	0.05
	cefaclor	0.20~	1.56	0.78	1.56
	cefprozil	0.20~	3.13	1.56	1.56
	cefotiam	0.20~	1.56	0.78	1.56
	cefopodoxime	≤ 0.05 ~	0.20	0.10	0.10
	cefteram	≤ 0.05 ~	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

を1日に2~3回食後経口投与した。投与期間は、5日から14日間で、総投与量は1400 mgから8400 mgであった。臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰の量および性状などの臨床症状に加え、胸部X線所見、赤沈、CRP、白血球数などの検査成績の推移にあわせて、主治医が総合的に判定した。判定基準としては、感染症状が3日以内に著明に軽減し、検査所見が7日から10日以内にほぼ正常化したものを著効、感染症状や検査成績の改善がこれより遅れたが、最終的には消失・改善したものを有効、不完全な消失・改善はやや有効、改善の見られなかったもの、または悪化したものを無効とした。細菌学的効果としては、検出された菌の消長により、消失、減少、菌交代、不変、不明の5段階にて判定した。なお本剤の副作用としてアレルギー症状、消化器症状、中枢神経症状などの出現がないか否かを検討した。また、本剤投与前後に血液、肝機能、腎機能などの臨床検査を施行して、臨床検査値の異常の出現の有無を検討した。

2. 臨床的検討

本剤投与した47例の臨床成績一覧表をTable 2に示した。この47例のうち、投与後に肺癌が明らかになった1例(症例3)、マイコプラズマ肺炎1例(症例14)、明確な炎症症状が見られなかった1例(症例39)、投与1日で副作用が出現した1例(症例45)の計4例を除いた43例で臨床効果を評価した。また、疾患別および投与量別臨床成績をTable 3、4に示した。疾患別臨床成績は、肺炎12例では著効2例、有効9例、やや有効1例、有効率は91.7%であった。急性気管支炎6例では著効1例、有効5例、気管支拡張症2例では2例とも有効であった。慢性気管支炎21例では著効4例、有効14例、やや有効3例で、有効率は85.7%であった。腎盂腎炎、膀胱炎は各1例のみであったが、腎盂腎炎は著効、膀胱炎は有効であった。全症例43例では、著効8例、有効31例、やや有

効4例で、有効率は90.7%であった。また、投与量別臨床成績は、1日600 mg投与例の10例では、著効4例、有効6例で全例有効であり、450 mg投与例の14例では、著効2例、有効11例、やや有効1例で、有効率は92.9%であった。300 mg投与例の17例では、著効2例、有効13例、やや有効2例で、有効率は88.2%であった。225 mgおよび200 mg投与例は各1例のみで、225 mg投与例は有効で200 mg投与例はやや有効であった。細菌学的効果については、臨床効果を検討した43症例のうちで起炎菌が検出された症例は15症例で、6菌種・17株分離された。菌種別にみた菌の消長は、*S. aureus* 1/2株、*S. pneumoniae* 4/4株、*H. influenzae* 3/3株、*B. catarrhalis* 4/4株、*E. coli* 1/1が消失であり、*P. aeruginosa* 3株中2株が存続し、残りの1株と*S. aureus* 1株は投与後の菌検索が未実施であった。それゆえ細菌学的効果としては分離された17株中投与後に菌検索ができなかった2株を除いた15株中消失は13株、不変2株で86.7%の消失率であった。副作用は投与した47例全例で検討し、2例に認められた。症例37では軽度の胃部不快感が認められたが、投与は続行できた。症例45では投与翌日より下痢・腹痛が発現し、本剤を中止した。中止後は1日で消失し、程度としては軽度であった。臨床検査値の成績をTable 5に示す。投与前・後に臨床検査実施可能な45例では軽度の臨床検査値異常が2症例に認められ、症例6ではGOTが28から41に、GPTが35から48に上昇を認めたが、投与終了14日目の追跡検査でそれぞれ23、30と正常範囲内に復していた。症例17では、GPTが29から49に上昇を認めたが、追跡検査は行われなかった。なお症例43は慢性肝炎を基礎に有し、GOTが23から44に、GPTが19から128に上昇を認めたが、投与後7日目の追跡検査でそれぞれ100、207とさらに上昇していたため、本剤によるものではなく原疾患による

Table 2-1. Clinical summary of treatment with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Organism isolated Species (B/A)	CRP (mg/dl) B/A	ESR (mm/h) B/A	Effects		Side effects
				Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (mg)				Clinical	Bacteriological	
1	48	M	Pneumonia Bronchial asthma	200 × 3	14	8400	N.F. N.F.	7.2 0.3	16 2	Excellent Unknown	Unknown	(-)
2	22	M	Pneumonia Bronchial asthma	200 × 3	7	4200	N.F. N.D.	5.9 0.3	24 27	Excellent Unknown	Unknown	(-)
3	69	F	Pneumonia Lung cancer	150 × 3	14	6300	N.F. N.F.	3.7 1.6	83 65	Unevaluable Unknown	Unknown	(-)
4	79	F	Pneumonia (-)	150 × 3	7	3150	N.F. N.F.	1.3 0.3	8 4	Good Unknown	Unknown	(-)
5	58	F	Pneumonia (-)	150 × 3	7	3150	N.D. N.D.	7.7 0.0	138 56	Good Unknown	Unknown	(-)
6	47	M	Pneumonia Bronchial asthma	100 × 3	14	4200	<i>H. influenzae</i> N.F.	17.1 0.4	47 53	Good Unknown	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
7	58	M	Pneumonia Pleuritis	100 × 3	7	2100	N.F. N.D.	17.0 3.9	113 75	Good Unknown	Unknown	(-)
8	56	M	Pneumonia Lung cancer	100 × 3	7	2100	N.D. N.D.	18.2 12.2	134 120	Fair Unknown	Unknown	(-)
9	52	M	Pneumonia (-)	100 × 3	7	2100	N.D. N.D.	11.8 0.0	114 105	Good Unknown	Unknown	(-)
10	43	M	Pneumonia (-)	100 × 3	7	2100	N.D. N.D.	3.3 0.0	50 15	Good Unknown	Unknown	(-)

Table 2 - 2. Clinical summary of treatment with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Organism isolated Species (B/A)	CRP (mg/dl) B/A	ESR (mm/h) B/A	Effects		Side effects
				Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (mg)				Clinical	Bacteriological	
11	28	M	Pneumonia (-)	100 × 3	7	2100	N.D. N.D.	0.0 0.3	48 11	Good	Unknown	(-)
12	26	M	Pneumonia Bronchial asthma	100 × 3	7	2100	N.F. N.F.	1.6 0.3	15 7	Good	Unknown	(-)
13	20	M	Pneumonia (-)	100 × 3	7	2100	N.F. N.F.	6.4 0.4	7 4	Good	Unknown	(-)
14	35	F	Mycoplasma pneumonia Anemia	100 × 3	7	2100	N.D. N.D.	6.0 0.0	47 18	Unevaluable	Unknown	(-)
15	58	F	Acute bronchitis Bronchial asthma	150 × 3	7	3150	N.F. N.F.	1.8 0.4	49 30	Good	Unknown	(-)
16	35	M	Acute bronchitis (-)	150 × 3	7	3150	N.D. N.D.	4.8 0.3	21 7	Good	Unknown	(-)
17	17	M	Acute bronchitis Bronchial asthma	150 × 3	7	3150	N.D. N.D.	1.6 0.2	8 6	Good	Unknown	GPT ↑
18	77	F	Acute bronchitis Old brain infarct	100 × 3	9	2700	<i>S. pneumoniae</i> N.D.	1.0 0.2	53 27	Excellent	Eradicated	(-)
19	47	F	Acute bronchitis (-)	100 × 3	7	2100	N.F. N.D.	0.9 0.4	13 11	Good	Unknown	(-)
20	38	M	Acute bronchitis (-)	100 × 3	7	2100	<i>B. catarrhalis</i> N.D.	2.1 0.4	4 5	Good	Eradicated	(-)

Table 2-3. Clinical summary of treatment with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Organism isolated	CRP (mg/dl) B/A	ESR (mm/h) B/A	Effects		Side effects
				Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (mg)				Clinical	Bacteriological	
21	71	F	Bronchiectasis (-)	150 × 3	7	3150	<i>P. aeruginosa</i> N.D.	1.2 0.4	36 16	Good	Unknown	(-)
22	47	F	Bronchiectasis (-)	75 × 3	9	1950	N.D. N.D.	0.6 0.3	14 6	Good	Unknown	(-)
23	79	F	Chronic bronchitis (-)	200 × 3	7	4200	N.F. N.F.	1.8 0.3	51 10	Good	Unknown	(-)
24	65	M	Chronic bronchitis (-)	200 × 3	7	4200	N.F. N.D.	3.8 0.3	20 6	Good	Unknown	(-)
25	55	F	Chronic bronchitis (-)	200 × 3	7	4200	<i>B. catarrhalis</i> N.F.	9.9 0.6	— 48	Good	Eradicated	(-)
26	49	M	Chronic bronchitis (-)	200 × 3	7	4200	N.F. N.D.	4.4 0.3	22 13	Excellent	Unknown	(-)
27	39	M	Chronic bronchitis Hepatitis	200 × 3	7	4200	<i>H. influenzae</i> N.F.	0.9 0.2	12 6	Good	Eradicated	(-)
28	32	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	200 × 3	7	4200	N.F. N.D.	20.7 0.2	9 16	Excellent	Unknown	(-)
29	55	F	Chronic bronchitis (-)	200 × 3	7	4000	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.3 0.3	15 12	Good	Persisted	(-)
30	74	F	Chronic bronchitis Nephritis Pulmonary emphysema	150 × 3	7	3150	<i>S. aureus</i> N.F.	1.6 0.2	23 13	Good	Eradicated	(-)

Table 2-4. Clinical summary of treatment with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Organism isolated	CRP (mg/dl) B/A	ESR (mm/h) B/A	Effects		Side effects
				Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Total dose (mg)				Clinical	Bacteriological	
31	71	F	Chronic bronchitis (-)	150 × 3	7	3150	N.F. N.F.	1.6 0.6	29 36	Fair	Unknown	(-)
32	64	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma	150 × 3	7	3150	N.F. N.F.	5.6 0.6	9 10	Excellent	Unknown	(-)
33	51	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma	150 × 3	7	3150	<i>B. catarrhalis</i> N.F.	3.1 0.9	24 10	Good	Eradicated	(-)
34	50	M	Chronic bronchitis (-)	150 × 3	7	3150	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	7.9 0.5	22 18	Good	Eradicated	(-)
35	50	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma Old pulmonary tuberculosis	150 × 3	7	3000	N.F. N.F.	5.9 0.2	33 9	Excellent	Unknown	(-)
36	22	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	150 × 3	7	3000	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.3 0.2	18 8	Good	Unchanged	(-)
37	73	F	Chronic bronchitis (-)	150 × 3	5	2250	<i>B. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> N.D.	0.5 0.0	48 16	Good	Eradicated	anorexia
38	73	M	Chronic bronchitis Bronchial asthma	100 × 3	14	4200	N.F. N.F.	0.7 0.4	15 14	Good	Unknown	(-)
39	69	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	100 × 3	7	2100	N.F. N.D.	0.2 0.3	- -	Unevaluable	Unknown	(-)

Table 2-5. Clinical summary of treatment with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Organism isolated	CRP (mg/dl) B/A	ESR (mm/h) B/A	Effects		Side effects
				Daily dose (mg×time)	Duration (day)	Total dose (mg)				Species (B/A)	Clinical	
40	54	F	Chronic bronchitis (-)	100×3	7	2100	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	2.2 0.3	21 12	Good	Eradicated	(-)
41	54	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	100×3	7	2100	N.F. N.F.	0.3 0.8	13 15	Fair	Unknown	(-)
42	49	F	Chronic bronchitis Hepatitis	100×3	7	2100	N.F. N.D.	4.4 0.2	106 86	Good	Unknown	(-)
43	36	M	Chronic bronchitis Hepatitis	100×3	7	2100	N.F. N.D.	3.5 0.0	126 72	Good	Unknown	(-)
44	87	F	Chronic bronchitis Old tuberculosis	100×2	7	1400	<i>S. aureus</i> N.D.	0.6 -	- -	Fair	Unknown	(-)
45	78	F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	100×2	1	200	N.F. N.D.	0.7 -	13 -	Unevaluable	Unknown	diarrhea abdominal pain
46	71	M	Pyelonephritis Neurogenic bladder	100×3	7	2100	<i>E. coli</i> (-)	- 0.7	- 37	Excellent	Eradicated	(-)
47	57	M	Cystitis Bronchial asthma	200×3	7	4200	N.I. N.I.	1.2 0.2	18 12	Good	Unknown	(-)

N.F.: normal flora, N.D.: not done, N.I.: not identified, B: before, A: after

Table 3. Clinical efficacy of S-1108 according to diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	12	2	9	1		11/12(91.7)
Acute bronchitis	6	1	5			6/6
Bronchiectasis	2		2			2/2
Chronic bronchitis	21	4	14	3		18/21(85.7)
Pyelonephritis	1	1				1/1
Cystitis	1		1			1/1
Total	43	8	31	4	0	39/43(90.7)

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

Diagnosis Daily dose (mg)	Pneumonia	Acute bronchitis	Bronchiectasis	Chronic bronchitis	Pyelonephritis	Cystitis	Total	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
								Excellent	Good	Fair	Poor	
600	2			7		1	10	4	6			10/10
450	2	3	1	8			14	2	11	1		13/14(92.9)
300	8	3		5	1		17	2	13	2		15/17(88.2)
225			1				1		1			1/1
200				1			1			1		0/1
Total	12	6	2	21	1	1	43	8	31	4	0	39/43(90.7)

のと判定した。

Ⅲ. 考 察

新経口セフェム剤 S-1108 はプロドラック型の経口セフェム剤で経口投与後腸管から吸収され活性体 S-1006 となる。S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広いスペクトルを有し、優れた抗菌力を示すことが報告されている¹⁾。今回、我々は現在数多く臨床材料より分離される主要菌種に対する抗菌力を既存の経口セフェム剤 CCL, CFPZ, CTM, CPDX, および CFTM と比較検討した。

S-1006 は MRSA および *E. faecalis* に対して他剤同様抗菌力が弱かったが、MSSA および *S. epidermidis* に対しては対照薬剤と比較しても優れた抗菌力を示した。また *S. pneumoniae* に対して、 $MIC_{90} \leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示したことは、penicillin 耐性が問題となっている昨今その意義が高まる

と思われる。さらに *H. influenzae* に対し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下ですべての菌の発育を抑えたことを併せると、外来患者の呼吸器感染症において最も分離頻度の高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する強い抗菌力は外来における経口薬としての有用性が高いと思われる。*E. coli* に対する MIC_{90} も $0.78 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し、充分対応できると思われる。

臨床的検討は、呼吸器感染症 45 例、尿路感染症 2 例の計 47 例を対象とした。著効 8 例、有効 31 例、やや有効 4 例、不明 4 例で、有効率 90.7% と優れた成績であった。起炎菌は 6 菌種、17 株分離され、消失 13 株、不変 2 株、不明 2 株で、消失率は 86.7% であった。不変の 2 株は S-1108 の抗菌力の及ばない *P. aeruginosa* であったが、S-1108 のこの高い有効率は本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌から陰性菌に亘る広範囲の菌種¹⁾ に及んでいる成績を反映したものと考えられる。本剤の有効率を最近開発されたエス

Table 5-1. Laboratory findings with S-1108

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)(KA/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
2	499	16.1	30.1	16,300	9.0	36	28	115	0.42	304	16.0	1.0
	486	15.5	39.0	11,000	8.5	37	32	116	0.39	296	12.7	0.8
3	505	15.7	29.7	8,600	3.0	18	19	141	0.23	338	10.5	0.8
	492	15.8	30.3	11,200	4.0	17	20	138	0.29	301	16.7	1.0
4	390	11.9	33.8	8,100	1.0	15	10	178	0.41	261	10.2	0.6
	388	12.1	34.7	11,000	0.5	15	11	175	0.47	282	12.8	0.6
5	423	13.8	24.9	9,000	5.0	32	19	77	0.53	523	13.4	0.7
	414	13.5	23.7	7,200	0.0	23	19	65	0.54	485	15.1	0.7
6	384	11.6	31.7	4,700	0.0	16	3	6	0.3	292	16.0	0.9
	409	12.4	30.9	3,300	3.0	30	14	6	8.0	298	18.0	0.8
7	514	14.9	25.6	16,700	4.0	28	35	245	0.8	331	12.0	1.1
	551	15.8	27.2	7,300	9.0	41→23	48→30	160	0.2	339	10.0	1.0
8	441	13.8	43.6	9,100	2.0	78	59	14.0	1.2	526	14.0	1.1
	437	13.4	40.6	7,900	5.0	43	59	14.0	0.5	362	12.0	1.0
9	459	13.4	43.9	14,500	0.0	54	36	12.0	1.0	567	16.0	1.0
	427	12.4	51.3	13,600	3.0	61	73	17.0	0.5	371	12.0	0.9
10	453	14.0	39.1	11,900	1.0	62	86	13.0	0.6	485	11.0	1.1
	461	13.8	43.2	6,600	4.0	47	132	10.0	0.3	275	16.0	1.0
10	424	12.6	21.8	6,100	3.0	23	14	7.0	1.7	305	14.0	1.0
	459	13.6	26.2	7,200	6.0	36	32	6.0	0.4	310	14.0	1.0

Table 5-2. Laboratory findings with S-1108

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)(KAI)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
11	B	14.2	15.5	3,800	6.0	34	16	3	0.5	512	16.0	10
	A	13.8	35.8	5,500	4.0	28	32	3	0.5	322	16.0	0.9
12	B	17.0	30.7	10,200	0.0	54	108	164	1.19	382	16.6	0.8
	A	15.6	40.9	8,100	0.5	23	58	137	0.84	317	11.4	0.8
13	B	14.8	22.5	5,600	1.0	16	11	161	0.5	281	12.0	0.8
	A	15.3	26.6	4,000	7.0	19	25	166	0.5	266	15.0	1.0
14	B	6.7	37.9	5,100	1.0	19	9	3	0.6	447	12.0	0.7
	A	6.7	45.9	4,400	8.0	23	13	3	0.4	450	15.0	0.7
15	B	13.2	32.4	7,100	0.5	27	16	105	0.98	387	8.5	0.9
	A	12.5	41.6	5,300	7.3	19	15	106	0.55	396	8.7	0.8
16	B	17.6	34.3	10,400	3.0	24	21	171	1.06	436	16.1	1.1
	A	16.3	34.6	8,800	0.5	22	19	140	0.26	302	15.2	1.1
17	B	16.7	39.4	13,100	5.0	23	29	130	0.93	439	10.1	0.7
	A	15.5	37.5	10,500	2.0	31	49	117	1.04	582	9.9	0.8
18	B	13.1	27.4	9,000	3	13	8	131	0.4	187	18	0.8
	A	12.0	27.9	7,600	6	16	11	116	0.3	170	15	0.9
19	B	13.8	19.0	8,900	0.0	26	44	108	0.3	329	12.0	0.7
	A	14.1	26.5	8,600	0.0	27	41	121	-	-	19.0	0.7
20	B	15.9	20.7	8,300	1.0	38	34	294	0.6	360	15.0	1.2
	A	15.7	25.0	6,500	5.0	25	40	287	0.4	289	17.0	1.2

Table 5-3. Laboratory findings with S-1108

Case No.	RBC	Hb	Plat	WBC	Eos	S-GOT	S-GPT	ALP	T-Bil	LDH	BUN	Cr
	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(/mm ³)	(%)	(IU/l)	(IU/l)	(IU/l)(KA/l)	(mg/dl)	(U)	(mg/dl)	(mg/dl)
21	B	11.0	27.1	7,500	1.0	28	22	132	0.34	411	14.9	0.8
	A	11.1	23.1	6,600	1.0	32	22	137	0.3	423	17.6	0.8
22	B	12.5	31.9	6,900	2.0	17	10	123	0.5	344	10.7	0.5
	A	13.0	36.4	7,400	2.0	18	11	115	0.43	296	14.9	0.6
23	B	12.6	21.9	8,600	5.0	12	7	143	0.44	437	10.9	0.8
	A	13.8	34.1	6,400	0.0	14	10	149	0.47	433	17.4	0.9
24	B	15.3	25.9	8,300	1.0	15	10	101	0.46	340	14.1	1.1
	A	15.1	33.3	10,100	1.0	15	14	98	0.61	336	12.1	0.9
25	B	11.8	28.1	8,500	0.0	16	7	113	0.73	408	8.0	0.9
	A	11.3	51.6	5,300	0.5	11	4	106	0.41	403	9.0	0.7
26	B	14.9	34.8	9,200	1.0	23	20	162	0.74	585	16.6	0.8
	A	15.7	42.8	8,600	0.5	15	20	160	0.51	356	16.5	0.9
27	B	16.5	18.3	7,700	2.0	53	110	127	0.79	247	12.2	0.9
	A	15.6	14.6	5,200	3.5	55	107	93	0.85	228	12.6	1.0
28	B	12.1	29.4	10,800	0.5	9	10	115	0.5	241	10.1	0.6
	A	12.5	43.6	9,100	0.5	13	12	108	0.19	226	17.7	0.8
29	B	14.9	22.8	6,900	0.5	21	17	140	0.43	325	9.8	0.6
	A	14.8	24.9	9,400	0.5	18	18	148	0.44	335	8.5	0.5
30	B	13.2	17.9	9,500	0.5	24	13	285	0.9	447	46.6	1.4
	A	12.0	15.2	6,700	1.0	21	13	230	0.76	448	40.9	1.2

Table 5-4. Laboratory findings with S-1108

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)(KA/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
31	504	15.0	36.8	11,100	0.0	19	16	128	0.36	394	16.1	0.7
	496	14.7	44.1	9,600	1.5	22	23	168	0.40	392	15.9	0.6
32	468	14.9	26.1	9,900	0.0	11	8	102	0.82	331	14.5	0.8
	464	14.8	36.7	7,300	7.4	20	25	98	0.47	442	9.0	0.7
33	465	14.0	29.2	13,100	9.0	15	19	107	0.83	380	14.3	0.9
	446	13.7	24.0	6,400	13.1	19	10	81	0.25	420	17.2	0.9
34	497	14.6	43.4	12,900	1.5	17	18	194	0.57	403	15.1	1.1
	451	13.3	63.6	9,700	3.0	15	15	188	0.32	439	9.8	0.8
35	530	15.9	41.3	12,500	0.0	14	13	147	0.78	356	17.0	1.0
	532	16.5	38.6	6,700	3.5	21	25	141	0.61	380	18.8	1.1
36	459	13.5	34.8	10,400	1.0	11	8	179	0.3	288	7.3	0.7
	483	14.4	36.2	16,100	0.0	13	10	169	0.4	299	7.5	0.6
37	405	12.3	19.4	6,400	0.0	24	16	6	0.4	348	15	0.7
	420	12.5	20.4	4,400	6.0	25	16	5	0.5	322	21	0.9
38	531	16.6	33.5	11,400	0.5	17	28	140	0.28	287	9.8	1.1
	544	16.7	27.9	10,900	0.0	13	20	148	0.51	338	16.6	1.3
39	441	13.7	25.2	7,300	6	13	9	183	0.8	207	14	0.9
	417	12.8	23.5	7,200	5	12	9	195	0.2	208	16	0.7
40	397	13.1	26.0	9,400	1.5	12	13	55	0.45	386	10.2	0.7
	389	13.0	27.0	5,700	0.5	25	34	53	0.45	320	8.0	0.7

Table 5-5. Laboratory findings with S-1108

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)(KA/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
41	469	14.3	16.4	3,200	0.0	25	14	108	0.44	319	10.6	0.8
	445	13.8	20.7	5,500	2.0	10	8	96	0.7	331	7.4	0.7
42	454	12.9	43.2	11,700	1.0	51	44	36	0.9	321	17.0	0.8
	425	11.9	39.2	5,600	2.0	49	33	29	0.3	282	14.0	0.8
43	355	13.8	34.7	9,400	3.0	23	19	10.0	0.9	525	21.0	0.8
	399	14.3	31.2	4,800	6.0	74→100	128→207	8.0	0.7	565	19.0	0.9
44	367	11.9	-	4,300	2	36	14	215	0.9	218	15	0.8
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	421	12.6	23.3	5,200	1	66	54	97	-	302	17	0.9
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	396	12.1	18.2	10,400	6	9	4	97	0.6	117	19	0.8
	428	13.1	30.8	8,900	8	9	5	85	0.2	125	16	0.8
47	478	14.9	24.1	18,800	1.5	16	19	126	0.63	487	15.0	0.9
	456	14.7	23.7	9,500	2.0	14	15	122	0.75	477	16.5	0.9

B : before, A : after

テル型経口セフェム剤のそれと比べてみると、ME 1207 は 97.6%⁴⁾、cefotiam hexetil は 93.0%⁴⁾、cefetamet pivoxil は 73.3%⁵⁾、cefpodoxime pro-xetil は 85.7%⁶⁾ であり、感染症の重症度や投与量の違いなど明確には比較出来ないが、本剤の有効率はほぼ満足出来るものであった。

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) 抗菌薬感受性検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法 -。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 3) 後藤 元, 岡 慎一, 後藤美江子, 島田 馨, 深谷一太, 佐野靖之, 宮本康文, 稲松孝思: ME 1207 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 333~343, 1992
- 4) 島田馨, 後藤 元, 岡 慎一, 折茂 肇, 寺下謙三, 中村哲郎, 深谷一太, 佐野靖之, 宮本康文, 灰田美和子, 他: Cefotiam hexetil の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 282~292, 1988
- 5) 安岡彰, 前崎繁文, 勝又達哉, 山田洋, 笹山一夫, 道津安正, 河野茂, 廣田正毅, 原 耕平, 餅田親子, 他: Cefetamet pivoxil の基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 38 (S-1): 170~178, 1990
- 6) 深谷一太, 深山牧子, 稲松孝思, 鳥羽研二, 折茂 肇, 島田 馨: CS-807 の臨床使用経験。Chemotherapy 38 (S-1): 411~418, 1988

Basic and clinical study on S-1108

Yasuyuki Sano and Yasufumi Miyamoto

Division of Allergy and Respiratory Disease, Dōai Kinen Hospital
2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

Mieko Goto, Shinichi Oka and Kaori Shimada

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science,
the University of TokyoTakeshi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Matsuda
Infections Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Kazufuto Fukaya

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

Norio Kikuchi

Department of Internal Medicine, Kaihin Chiba City Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of a novel oral cephem antibiotic, S-1108, were investigated, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: The activity of S-1006, a metabolite of S-1108, against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* was determined and compared with that of cefaclor (CCL), cefprozil (CFPZ), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), and ceftem (CFTM). The MIC₉₀ of S-1006 was 1.56 μg/ml against *S. aureus*, which was superior to that of CCL, CPDX and CFTM but inferior to that of CFPZ and CTM, >100 μg/ml against methicillin-resistant *S. aureus*, 12.5 μg/ml against *S. aureus*, ≤0.05 μg/ml against *S. pneumoniae*, which was superior to that of the others except CFTM, >100 μg/ml against *E. faecalis*, 0.78 μg/ml against *E. coli*, which was superior to that of CCL and CFPZ but inferior to that of CTM, >100 μg/ml against *P. aeruginosa* and ≤0.05 μg/ml against *H. influenzae*, which was superior to that of the others.

2) Clinical efficacy: The clinical efficacy rate of S-1108 in respiratory tract infections and urinary tract infections was 90.7% (39/43), with the following breakdown: pneumonia 11/12, acute bronchitis 6/6, bronchiectasis 2/2, chronic bronchitis 18/21, pyelonephritis 1/1 and cystitis 1/1. Side effects were anorexia in one patient and diarrhea and abdominal pain in one patient. Elevation of GPT in one patient and GOT and GPT in another patient was noted.