

S-1006/S-1108 に関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・内田 博
慶応義塾大学中央臨床検査部*

小川哲平*・内田秀夫
慶応義塾大学内科
(*現 東海大学健康開発学教室)

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤 S-1006 のプロドラッグである S-1108 の基礎的検討を行なう目的で *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) および *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) おのおの臨床分離株にたいする抗菌力を検討した。Methicillin-resistant *S. aureus* に対する S-1006 の MIC は 100 μ g/ml 以上であったがそれ以外の *S. aureus* には良好な抗菌力を示し CFTM, CPDX, CXM, CCL, のいずれよりも優れていた。*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対しても本剤の抗菌力は良好で前者に対しては CFTM, CPDX および CFIX とほぼ同等であった。後者に対しては CCL より優れているものの他の薬剤よりは劣っていた。

4 例の急性気管支炎患者に S-1108 を 1 日量 300 mg 投与し 3 例有効残る 1 例はやや有効であった。細菌学的効果は 3 例で判定可能であったがいずれも除菌と判定された。本剤によると考えられる軟便を 1 例に認めたが他に重篤な副作用は認めずまたおおよび臨床検査値の異常変動は認められなかった。

抗菌力測定の成績ならびに少数例の治験成績からであるが S-1108 は今後更に臨床的検討を加える価値のある薬剤であると考えられた。

key words : S-1006 細菌学的検討, S-1108 臨床効果

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤 S-1108 の活性体である S-1006¹⁾ の臨床材料由来菌株に対する抗菌力の検討を行ないこれに加えて本剤のプロドラッグである S-1108¹⁾ の臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

最小発育濃度測定法：最小発育濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) の測定は日本化学療法学会標準法²⁾ に従い寒天平板倍数希釈法で行なったが接種菌量は一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。寒天培地としては Mueller Hinton Agar (BBL) を使用した。

供試薬剤：S-1006 (塩野義製薬株式会社) Cefaclor (CCL : 塩野義製薬株式会社) Cefuroxime (CXM : 日本グラクソ株式会社) Ceftaram (CFTM : 富山化

学工業株式会社) Cefpodoxime (CPDX : 三共株式会社) Cefixime (CFIX : 藤沢薬品工業株式会社) および Cefdinir (CFDN : 藤沢薬品工業株式会社) の標準品を各社より提供を受けて使用した。

供試菌株：供試菌株としては *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 26 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 26 株および *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 25 株を使用した。1989 年血中由来株 *K. pneumoniae* の 7 株以外は全て 1990 年臨床分離非血液由来株で行なった。methicillin の MIC 値が 12.5 μ g/ml 以上の *S. aureus* を methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) とした。

2. 臨床的検討

1990 年 12 月から 1991 年 3 月迄に慶応義塾大学病院内科に於いて細菌感染症が疑われ、本試験の参加に同意が得られた患者に S-1108 を投与した。一回の投与量は 100 mg で 1 日 3 回投与した。臨床効果、細菌

*〒160 東京都新宿区信濃町35

学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常の有無の判定等は既に報告した方法³⁾で行なった。

II. 結 果

1. 基礎的検討

26 株の *S. aureus* に対する S-1006 の MIC は 10 株に対し 0.78 μ g/ml から 1.56 μ g/ml に分布し、残る 16 株に対しては 100 μ g/ml 以上であった。これら 16 株は全て MRSA であった。したがって *S. aureus* 26 株に対する本剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 100 μ g/ml 以上であった。しかし Table 1 に示したように MRSA を除いた *S. aureus* すなわち methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) に対する本剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 1.56 μ g/ml であった。また最も多数株の見られた MIC (modal MIC) は 1.56 μ g/ml で 9 株であった。したがって本剤の MSSA に対する MIC₉₀ は CFDN より劣るものの CFTM, CPDX, CFIX および CCL のいずれよりも低値で本剤の抗菌力は CFDN 以外の比較薬剤

のいずれよりも低値であった。なお MRSA に対してはこれら比較対照薬剤のいずれも 100 μ g/ml 以上の MIC であった。

E. coli 27 株に対して S-1006 は 0.2 から 25 μ g/ml の MIC であった。この MIC 25 μ g/ml の株に対する比較対照薬剤の MIC は CFTM の 12.5 μ g/ml であったのを除けばいずれの薬剤も 100 μ g/ml 以上の MIC であった。したがってこの 1 株を除く 26 株に対しては Table 1 に示したように MIC₅₀ は 0.39, MIC₉₀ は 0.78 μ g/ml 又 modal MIC は 0.39 μ g/ml で 12 株であった。即ち *E. coli* に対する本剤の抗菌力は CPDX, CFIX および CFDN とほぼ同等であり CFTM に劣るものの CCL ならびに CXM よりは優れていた。

次に *K. pneumoniae* 25 株に対して本剤は 0.2 から 0.78 μ g/ml の MIC であり MIC₅₀, MIC₉₀ の何れも 0.78 μ g/ml であった。また modal MIC も 0.78 μ g/ml で 14 株であった。なお他の薬剤との抗菌力の比較であるが本菌種に対しては S-1006 は CCL よりは優れているものの他の薬剤よりは劣っていた。

Table 1. MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ and modal MIC of S-1006, cefteteram, cefpodoxime, cefixime, cefdinir, cefaclor, methicillin and cloxacillin against clinical isolates (μ g/ml)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	modal MIC*
methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (10)	S-1006	0.78~1.56	1.56	1.56	1.56
	cefteteram	3.13	3.13	3.13	3.13
	cefpodoxime	3.13	3.13	3.13	3.13
	cefixime	12.5~25.0	25.0	25.0	25.0
	cefdinir	0.20~0.39	0.39	0.39	0.39
	cefaclor	1.56~3.13	1.56	3.13	1.56
	methicillin	1.56~3.13	3.13	3.13	3.13
	cloxacillin	0.20~0.39	0.20	0.39	0.20
<i>E. coli</i> (26)	S-1006	0.20~0.39	0.39	0.78	0.39
	cefteteram	0.05~0.39	0.20	0.39	0.20
	cefpodoxime	0.10~0.78	0.39	0.78	0.39
	cefixime	0.025~0.78	0.78	0.78	0.78
	cefdinir	0.10~1.56	0.39	0.78	0.39
	cefaclor	0.39~3.13	1.56	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (25)	S-1006	0.20~0.78	0.78	0.78	0.78
	cefteteram	0.05~0.49	0.20	0.20	0.20
	cefpodoxime	0.05~0.20	0.20	0.20	0.20
	cefixime	0.025~0.20	0.10	0.20	0.10
	cefdinir	0.05~0.20	0.20	0.20	0.20
	cefaclor	0.78~1.56	0.78	1.56	0.78

* : modal MIC value with a high frequency distribution

2. 臨床的検討

6例の患者に本剤を投与したが症例1は最終診断が肺結核であり他の第2例は転院したため4例の急性気管支炎患者のみ臨床的評価を下した。1回投与量は

100mg でいずれも1日3回投与した。投与期間は最長29日、最短6日であった。臨床効果は4例中3例有効で残る1例はやや有効であった。これら4例中細菌学的効果を3例で判定し得た。*S. aureus* 検出2

Table 2. Clinical effects of S-1108

No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organisms	Treatment			Effect		Side effects
		(Underlying disease)	Before After	Daily dose (mg×/day)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacteriological	
1	T.T. M 50	pneumonia (B-cell lymphoma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. parahaemolyticus</i> (+) N.D.	100×3	29	8.70	Not evaluable	Unknown	(-)
2	K.S. M 51	acute bronchitis, (CML)	<i>H. influenzae</i> (+) N.D.	100×3	6	1.80	Not evaluable	Unknown	(-)
3	S.I. M 60	acute bronchitis (multiple myeloma)	N.F. N.F.	100×3	14	4.20	Good	Unknown	(-)
4	N.N. F 63	acute bronchitis (ITP)	<i>S. aureus</i> (#) N.F.	100×3	14	4.20	Good	Eradicated	(-)
5	H.T. M 57	acute bronchitis (macroglobulinemia)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. parahaemolyticus</i> N.F.	100×3	10	3.00	Fair	Eradicated	(-)
6	T.K. F 60	acute bronchitis (Hodgkin's disease)	<i>S. aureus</i> (+) N.F.	100×3	21	6.30	Good	Eradicated	soft stools

Table 3. Laboratory findings before and after administration of S-1108

Case no.	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	6,900	364	8.6	27.9	28.3		9.95	8	5	195	19.6	1.3
	11,000	357	8.0	26.7	19.9		11.17	10	8	206	23.4	1.3
2	46,300	272	8.3	26.7	28.1	95	5.67	10	11	175	19.5	1.2
3	3,000	223	7.2	21.9	9.1	>150	15.25	9	9	111	8.8	1.1
	3,300	232	7.5	24.0	16.3	>140	3.63	11	6	114	7.0	1.2
4	6,000	390	13.8	39.9	14.5	81					12.6	1.3
	6,100	385	13.7	39.2	20.4	87		34	19	330	13.2	1.1
5	8,200	420	13.7	40.7	24.4	125					12.0	1.3
	5,600	414	13.4	40.7	22.5		0.13	8	4	134	20.4	1.1
6	5,100	459	13.8	40.7	14.9			17	10	194	11.9	0.9
	4,400	431	12.7	37.9	20.1			13	7	188	8.3	0.9

例, *S. pneumoniae* と *H. parahaemolyticus* の複数菌検出例 1 例であったがいずれも除菌されていた。60 才女性例に本剤投与によると思われる軟便を認めたが、臨床効果の評価対象外の内、症例 1 を含めた 5 例においては重篤な副作用は認めず検査し得た範囲での臨床検査値異常も認めなかった。なお、転院例である症例 2 に関しては副作用、臨床検査値異常の有無は不明とした。

Ⅲ. 考 案

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤 S-1108 の活性体である S-1006 に対する抗菌力を臨床材料由来株を用いて検討した。すなわち各種経口用セファロスポリン系抗生剤を比較対照薬剤として *S. aureus*, *E. coli* ならびに *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力を比較検討し当院臨床分離株においても当初の抗菌力の比較検討成績⁴⁾と同様の成績をえた。すなわち本剤は少なくともこれら 3 菌種に対する感染症の治療薬剤として抗菌力の面からは期待し得る薬剤と言えよう。また臨床的検討もあわせて行ない 4 例中 3 例が有効であったが対象とした疾患が急性気管支炎の 4 例のみであり臨床的評価を下すには十分な症

例数とはいいがたいものであった。しかし本剤投与によると思われる副作用は軟便のみで重篤なものはみとめず、また臨床検査値異常も認めなかったことより今後さらに臨床的検討をすすめていく価値のある薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 泰二, 元川清司, 中清水弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠: 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemother. 29, 76~79, 1981
- 3) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎良弘, 藤森一平: Cefdinir に関する基礎的・臨床的検討。Chemother. 37 (S-2), 370~376, 1989
- 4) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matsuda H: Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem antibiotics. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

Bacteriological and clinical studies on S-1006/S-1108

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Tetsuhei Ogawa and Hideo Uchida
Division of Microbiology, Central Laboratories & Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

The *in vitro* activity of S-1006, the active free acid of S-1108, a newly developed cephalosporin antibiotic for oral use, was studied by determining minimum inhibitory concentrations by the agar two-fold dilution method. S-1006 was not active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* but showed excellent activity against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* compared with cefteram, cefpodoxime, cefaclor and methicillin. S-1006 was equally active effective *Escherichia coli* as cefpodoxime and cefixime. S-1006 was more active than cefaclor and less active than cefteram and cefixime against *Klebsiella pneumoniae*.

Among 4 patients with acute bronchitis, 3 were successfully treated by administration of S-1108, 300 mg a day.

Neither significant side effects nor abnormalities of laboratory data were detected after administration of S-1108, except for one case of soft stools.