

呼吸器感染症における S-1108 の基礎的・臨床的検討

松本行雄・杉本勇二・寺本英己・小西龍也
 榎田 豊・佐々木孝夫
 鳥取大学医学部第三内科*

新しい経口セフェム系抗生物質 S-1108 の呼吸器感染症病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症における臨床効果ならびに有効性について検討し、下記の結果を得た。

呼吸器感染症の臨床分離株に対する本剤の MIC₉₀ は、*Haemophilus influenzae* では 0.1 μ g/ml, *Branhamella catarrhalis* (15株) では 0.78 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* では 0.39 μ g/ml, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) では 0.78 μ g/ml であった。

呼吸器感染症 5 例 (慢性肺気腫 1 例, 肺炎 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性気管支炎 1 例, びまん性汎細気管支炎 1 例) における本剤の臨床効果は有効 4 例, 無効 1 例であった。起炎菌が判明した症例は 3 例で *H. influenzae* 1 例, *S. aureus* 1 例, *Pseudomonas aeruginosa* 1 例で、*H. influenzae* は本剤により除菌されたが、*S. aureus* は *Klebsiella pneumoniae* に菌交代し、*P. aeruginosa* は不変であった。副作用ならびに臨床検査値異常は全例に認めなかった。

key words : S-1108, 新経口セフェム系抗生物質, 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経口用セファロsporin系抗生物質である。本剤は優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない 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を高めたプロドラッグであり、本剤 S-1108 は内服後腸管より吸収され、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として血中・組織内に移行する。

活性体である 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、特にグラム陽性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おり、また各種細菌産生の β -lactamase に対し安定な薬剤であることが報告されている¹⁾。

今回、われわれは S-1108 につき基礎的・臨床的検討を行い、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者より分離された臨床分離株のう

ち、*Haemophilus influenzae* 15 株, *Branhamella catarrhalis* 15 株, *Streptococcus pneumoniae* 20 株, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。接種菌液は *H. influenzae* では 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. aureus* は Mueller-Hinton broth を用いて、37°C 18 時間培養後にそれぞれ同一の液体倍地にて 10⁶ CFU/ml に希釈して作製した。感受性測定用倍地も前述と同様に Mueller-Hinton agar (BBL) を用い、*H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加にて作製し、マイクロプランター MIT-27 P (佐久間製作所) を用いて被検菌を接種し、37°C 18 時間培養後に MIC を測定した。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象症例は 1990 年 10 月より 1991 年 4 月までの間

*〒683 米子市西町 36-1

に鳥取大学第三内科に外来受診し、治験参加の同意が得られた患者5名である。年齢は54~78歳で男性4名、女性1名であった。対象疾患は肺炎1例、慢性肺気腫1例、慢性気管支炎1例、急性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例であった。投与方法は本剤1回100ないし200mgを1日3回朝・昼・夕食後経口投与した。投与期間は7~14日間、総投与量は2,100~6,150mgであった。

臨床効果の判定は、臨床症状の改善（解熱、咳嗽・喀痰の減少、喀痰の性状の改善、呼吸困難の軽快、胸痛の消失、ラ音の消失など）、起炎菌の消長に臨床検査所見の改善（胸部X線所見の改善、白血球数・赤沈・CRPの正常化）を加味して総合的に判断し、著効（excellent）、有効（good）、やや有効（fair）、無効（poor）の4段階で判定した。

細菌学的効果は菌の消長により、消失（eradicated）、減少（decreased）、不変（unchanged）、菌交代（replaced）、不明（unknown）の5段階で判定した。

副作用および臨床検査値異常については、自覚的症状および末梢血液検査、血液生化学検査、尿検査を

行い、本剤との関連性の有無について検討を加えた。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力（Table 1）

H. influenzae 15株に対する本剤のMICは ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、そのMICはcefaclor（CCL）、cefotiam（CTM）、ampicillin（ABPC）と比べて非常に優れていた。*B. catarrhalis* 15株に対する本剤のMICは ≤ 0.05 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、そのMIC₅₀、MIC₉₀は0.39、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CCL、CTM、ABPCに比べ1~2管ほど優れていた。*S. pneumoniae* 20株に対するMICは ≤ 0.05 ~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、そのMIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ ≤ 0.05 、0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、CCL、CTMに比べ非常に優れており、ABPCと比べてもMIC₅₀は本剤のほうが優れていた。MSSA 20株に対する本剤のMICは0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、そのMIC₅₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ でありCTM、ABPCと同程度であり、CCLおよびmethicillin（DMPPC）に比べると優れていた。MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CTMにはやや

Table 1. Antimicrobial activity of S-1006 and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>H. influenzae</i> (15)	S-1006	≤ 0.1	0.05	0.1
	cefaclor	0.78~6.25	1.56	6.25
	cefotiam	0.2~1.56	0.78	0.78
	ampicillin	0.1~6.25	0.2	6.25
<i>B. catarrhalis</i> (15)	S-1006	≤ 0.05 ~1.56	0.39	0.78
	cefaclor	0.2~3.13	0.78	1.56
	cefotiam	0.2~1.56	0.78	1.56
	ampicillin	0.1~3.13	1.56	3.13
<i>S. pneumoniae</i> (20)	S-1006	≤ 0.05 ~0.78	≤ 0.05	0.39
	cefaclor	0.2~12.5	0.2	12.5
	cefotiam	0.1~1.56	0.2	1.56
	ampicillin	≤ 0.05 ~0.78	≤ 0.05	0.78
MSSA* (20)	S-1006	0.1~3.13	0.39	0.78
	cefaclor	0.2~3.13	0.78	1.56
	cefotiam	0.1~0.78	0.39	0.39
	ampicillin	0.1~1.56	0.39	0.78
	methicillin	0.39~3.13	0.78	1.56

*methicillin-sensitive *S. aureus*

劣るも ABPC とは同程度で CCL および DMPPC より優れていた。

2. 呼吸器感染症における臨床的効果

本剤を投与した症例の概要を Table 2 に、投与前後の臨床検査成績を Table 3 に提示した。

1) 臨床効果

症例 1 は 69 歳の慢性肺気腫の男性で喀痰より

H. influenzae 1×10^7 CFU/ml 検出された。本剤 1 回 150 mg を 1 日 3 回投与により、息切れ、咳嗽・喀痰などの症状改善し、CRP の正常化ならびに *H. influenzae* の消失を認め有効とした。

症例 2 は 78 歳の男性、慢性気管支炎、糖尿病、パーキンソン病にて加療中であったが、左側胸部痛ならびに喀痰の増加あり、胸部 X 線写真にて左下肺野

Table 2. Clinical results of treatment with S-1108

Case no.	Age sex	B. W (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Treatment		Effect		Side effects
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological	
1	69 M	50	CPE*	<i>H. influenzae</i> 1×10^7 ↓ (-)	150 × 2 150 × 3	1 13	good	eradicated	none
2	78 M	47	Pneumonia (Chronic bronchitis)	unknown	100 × 3	7	good	unknown	none
3	66 F	61	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> 3×10^7 ↓ <i>K. pneumoniae</i> 1×10^6	200 × 3	7	good	replaced	none
4	54 M	53	Acute bronchitis	unknown	200 × 3	7	good	unknown	none
5	71 M		DPB**	<i>P. aeruginosa</i> 2×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 8×10^6	150 × 3	7	poor	unchanged	none

*CPE: chronic pulmonary emphysema

**DPB: diffuse panbronchiolitis

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

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo (%)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CPK (mg/dl)
1	B	490	16.2	47.8	8200	4	20	5.29	21	29	74	211	23	1.7	173
	A	467	15.4	46.0	8000	4	11	0.15	27	37	47	196	20	1.5	112
2	B	360	11.8	35.7	6100	2	NT	0.98	14	11	66	133	16	0.9	33
	A	365	12.0	36.0	5800	3	NT	0.19	17	16	73	152	21	1.1	39
3	B	370	11.3	33.5	10600	1	79	1.63	20	13	74	258	16	0.6	43
	A	375	11.5	33.6	9600	3	72	0.99	22	19	78	242	22	0.8	57
4	B	486	15.4	44.4	9900	0	39	6.08	22	20	116	174	17	0.8	NT
	A	456	14.4	42.1	7400	1	46	0.30	24	37	103	156	15	0.7	NT
5	B	442	11.8	36.4	6800	3	58	1.20	16	10	115	177	13	0.5	NT
	A	438	11.7	36.0	6300	3	60	1.21	19	11	110	184	15	0.6	NT

B: before, A: after, NT: Not tested

に浸潤陰影を認め、肺炎と診断し、本剤1回100 mg 1日3回投与により自覚症状の改善ならびに胸部 X線所見の改善を認め有効とした。起炎菌は同定できなかった。

症例3は66歳の女性、慢性関節リウマチを基礎疾患に持つ慢性気管支炎の患者であるが、咳・痰（黄色）の増加を認め、慢性気管支炎の急性増悪と考え、本剤1回200 mg 1日3回投与により自覚症状の改善ならびにCRPの改善を認め有効とした。投与前の喀痰より *S. aureus* 3×10^7 CFU/ml 検出され、本剤投与により消失したが、*Klebsiella pneumoniae* 1×10^8 CFU/ml に菌交代した。

症例4は54歳の男性、急性気管支炎の患者で、本剤1回200 mg 1日3回投与により咳・痰、発熱などの自覚症状の改善ならびにCRPなどの炎症所見の改善を認め有効とした。起炎菌は同定できなかった。

症例5は71歳のびまん性汎細気管支炎の男性、咳・痰の増加、膿性痰を認めたため、本剤1回150 mg 1日3回7日間投与するも自覚症状の改善も認められず、炎症所見の改善もなく無効とした。投与前の喀痰より *Pseudomonas aeruginosa* 2×10^7 CFU/ml 検出され、本剤投与によっても除菌できなかった。

2) 副作用

すべての症例において自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常を認めなかった。

III. 考 察

S-1108の抗菌活性体であるS-1006は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してバランスのとれた広範囲な抗菌スペクトルを有する薬剤であるが、*P. aeruginosa*, *Clostridium difficile*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus* 属に対してはほとんど抗菌力を示さない¹⁾。今回我々は、呼吸器感染疾患から分離された *H. influenzae* 15株、*B. catarrhalis* 15株、*S. pneumoniae* 20株、MSSA 20株に対する本剤の抗菌力を検討し、本剤のMIC₉₀は *H. influenzae* 0.1,

B. catarrhalis 0.78, *S. pneumoniae* 0.39, MSSA 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示し、既存の経口セフェム系抗生物質と比べても優れており、その抗菌力からみて呼吸器感染症に対して期待の持てる薬剤と考えられる。

今回検討した呼吸器感染症5例（慢性肺気腫1例、肺炎1例、慢性気管支炎1例、急性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例）に対する本剤の臨床効果は有効4例、無効1例であった。無効例は症例5のびまん性汎細気管支炎の患者で本剤投与前の喀痰より、*P. aeruginosa* 2×10^7 CFU/ml 検出（投与前は *K. pneumoniae* を起炎菌と推定していた）された症例であり、臨床症状ならびに喀痰の所見より *P. aeruginosa* による急性増悪と考えられ、本剤が無効であったのも、本剤が *P. aeruginosa* に対する抗菌力が弱いことを示している。その他起炎菌が検出された症例は2例あるが、症例1の慢性肺気腫の患者からは、*H. influenzae* が 1×10^7 CFU/ml が検出され、本剤により除菌された。症例3の慢性気管支炎の患者よりは *S. aureus* 3×10^7 CFU/ml 検出され本剤投与により除菌されたが、投与後 *K. pneumoniae* 1×10^8 CFU/ml 検出され本剤の *S. aureus* に対する有効性を示すとともに、*K. pneumoniae* に対しては本剤が無効の株が存在することが示唆された。本剤を投与した症例は比較的高齢者が多かったにもかかわらず副作用ならびに臨床検査値異常は全例に認めず、高齢者にも安全に使用できる薬剤と考えられた。

以上より本剤は、軽～中等症の呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

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) 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

Basic and clinical studies on S-1108 in respiratory infections

Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto, Hidemi Teramoto,
Tatsuya Konishi, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi, Yonago, Tottori 683, Japan

We performed basic and clinical studies on S-1108, a new oral cephalosporin, in respiratory infections, with the following results.

1. The MICs of S-1006 for causative organisms were measured by the agar dilution method using an inoculum size 10^6 CFU/ml.

The MIC for 15 strains of *Haemophilus influenzae* was $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$; for 15 strains of *Branhamella catarrhalis*, $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$; for 20 strains of *Streptococcus pneumoniae*, $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$; and for 20 strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$.

2. Clinical evaluation of S-1108 in 5 patients with respiratory infections was good in 4 and poor in 1. No adverse reactions nor abnormal laboratory findings were observed in any of the cases.