

## S-1108の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本二郎・玉田貞雄・窪田好史・多田羅 治

角 優・二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科\*

新しい経口セフェム系抗生物質 S-1108 について、細菌学および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* に対する S-1006 の MIC は、0.063~4  $\mu\text{g/ml}$  にみられ、ceftaclor (CCL), cefotiam (CTM), ceftoram (CFTM) に勝る成績であった。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* に対する MIC<sub>50</sub> は 1  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CCL, CFTM に比し、優れた抗菌力を有していた。しかし、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は高値を示した。

2. 呼吸器感染症 13 例を対象に S-1108 を使用した結果、臨床効果は有効 9 例、やや有効 4 例で、有効率は 69.2% であった。臨床的副作用を認めた症例はなく、BUN 上昇 1 例、好酸球増加および GOT, GPT, ALP 上昇 1 例、好酸球増加 2 例を認めた。

key words : S-1108, 抗菌力, 呼吸器感染症, 臨床成績

S-1108 は、塩野義製薬株式会社研究所で開発された新しいエステル型経口セフェム剤である。本剤は抗菌活性を有する S-1006 の 4 位カルボン酸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。内服後、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・組織内に分布する。抗菌活性体 S-1006 はグラム陽性、陰性菌に広範囲の抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は既存の経口セフェム剤と比較して、非常にすぐれているといわれる<sup>1)</sup>。また各種  $\beta$ -lactamase に対して安定で、本毒素産生株にも強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

今回、私どもはこの S-1006 について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 13 例に S-1108 を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

## I. 研究方法

### 1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離の methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 30 株, methicillin-resistant *S.*

*aureus* (MRSA) 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 20 株, *Haemophilus influenzae* 8 株, *Branhamella catarrhalis* 30 株, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各々 50 株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000 system を用いて微量液体希釈法により S-1006 の MIC 測定を行った。同時に ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM), ceftaclor (CCL) の MIC を測定し、比較検討した。

### 2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症 13 例で、男性 8 例、女性 5 例、年齢は 47 歳から 76 歳であった。疾患の内訳は、肺炎 7 例、胸膜肺炎 1 例、慢性気管支炎の感染増悪 1 例、感染を伴う気管支拡張症 2 例、気管支喘息の二次感染 1 例、肺のう胞症の二次感染 1 例である。

これらに対し、S-1108 を 1 回 100 mg~200 mg, 1 日 3 回毎食後投与で、6~15 日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は発熱、喀痰性状などの臨床症状、白血球数、赤沈値、CRP 値、胸部 X 線所見の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消長により、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) お

\*〒701-01 倉敷市松島 577

よび無効 (poor) の4段階に判定した<sup>2)</sup>。さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力 (Table 1)

*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する S-1006 の MIC は、0.063~1  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CCL, CTM, CFTM より優れた抗菌力を認めた。

*K. pneumoniae* に対しては、0.063~4  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CFTM や CTM より若干劣るものの CCL

より優れていた。

MSSA に対しては 1~128  $\mu\text{g/ml}$  以上と幅広く分布し、MIC<sub>50</sub> は 1  $\mu\text{g/ml}$  で CTM より若干劣るものの、CCL や CFTM より優れた抗菌力を有していた。

MRSA や *P. aeruginosa* に対する MIC は 0.25~128  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた。

### 2. 臨床的検討 (Table 2, Table 3)

症例 1~7 の肺炎の7例では、本剤 1回 100~200 mg を 1日 3回、6~15日間使用した。臨床的には、有効5例、やや有効2例であった。細菌学的には、症例 1 の *Acinetobacter calcoaceticus* は除

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

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> [MSSA] (30)	S-1006	1~128<	1	128<
	cefteram	1~128<	2	128
	cefotiam	0.063~128<	0.25	128
	cefaclor	1~128<	2	128<
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA] (20)	S-1006	16~128<	128<	128<
	cefteram	64~128<	128<	128<
	cefotiam	2~128<	64	128
	cefaclor	64~128<	128<	128<
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	S-1006	0.063~1	0.063	0.25
	cefteram	0.063~4	0.063	0.5
	cefotiam	0.063~64	0.125	1
	cefaclor	0.125~16	1	4
<i>Haemophilus influenzae</i> (8)	S-1006	0.063	0.063	0.063
	cefteram	0.063	0.063	0.063
	cefotiam	0.125~2	0.5	2
	cefaclor	0.5~8	2	8
<i>Branhamella catarrhalis</i> (30)	S-1006	0.063~0.5	0.063	0.5
	cefteram	0.063~2	0.125	1
	cefotiam	0.125~1	0.25	0.5
	cefaclor	0.125~2	0.25	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	S-1006	0.063~4	0.25	2
	cefteram	0.125~2	0.25	1
	cefotiam	0.063~1	0.125	0.5
	cefaclor	0.5~2	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	S-1006	0.25~128<	32	128<
	cefteram	1~128<	128<	128<
	cefotiam	0.25~128<	128<	128<
	cefaclor	8~128<	128<	128<

Table 2. Clinical summary of 13 infected patients treated with S-1108

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Organism	Evaluation		Side effects
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total (mg)		Bacteriological	Clinical	
1	56 F		Pneumonia	-	100 mg × 3	8	2100	<i>A. calcoaceticus</i>	Eradicated	Fair	-
2	69 F	58.0	Pneumonia	Chronic bronchitis	100 mg × 3	15	4200	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Good	-
3	61 F	45.0	Pneumonia	Sarcoidosis	150 mg × 3	15	6300	<i>S. aureus</i>	Persisted	Good	-
4	49 M	58.0	Pneumonia	-	150 mg × 3	8	3150	Normal flora	Unknown	Good	-
5	64 F	46.0	Pneumonia	-	150 mg × 3	11	4500	<i>H. influenzae</i> <i>X. maltophilia</i>	Unknown	Good	BUN ↑
6	47 M	45.5	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	200 mg × 3	15	8400	Normal flora	Unknown	Good	-
7	73 M	75.0	Pneumonia	-	200 mg × 3	6	3000	$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	Replaced ( <i>E. faecalis</i> )	Fair	-
8	58 M	68.0	Pleuropneumonia	-	200 mg × 3	15	8400	Normal flora	Unknown	Fair	Eosino ↑, GPT ↑, GPT ↑, Al-p ↑
9	76 M	57.0	Chronic bronchitis	-	150 mg × 3	6	2250	Normal flora	Unknown	Good	Eosino ↑
10	64 F	48.0	Bronchiectasis	-	150 mg × 3	10	4050	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	-
11	56 M	46.0	Bronchiectasis	-	200 mg × 3	8	4200	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-
12	65 M	54.5	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	100 mg × 3	7	2100	Normal flora	Unknown	Good	Eosino ↑
13	53 M	50.0	Pulmonary bulla with infection	Pulmonary bulla	150 mg × 3	15	6300	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	-

Table 3. Laboratory findings before and after S-1108 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	Eosino (%)	PLT ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	426	12.6	37.2	4.3	5.0	15.2	16	41	12	0.9
	After	442	13.1	39.7	3.7	9.0	16.2	15	43	10	0.7
2	Before	426	12.7	38.5	8.8	0.0	22.4	16	47	33	1.5
	After	396	11.7	36.6	9.0	1.0	28.6	15	44	21	1.1
3	Before	390	11.1	34.4	6.6	5.0	25.6	15	57	14	0.9
	After	413	11.5	35.6	4.5	5.5	13	15	49	14	0.8
4	Before	417	12.8	35.8	5.6	1.6	18.4	51	138	11	1.0
	After	467	14.4	40.7	5.2	6.0	28.3	32	109	12	1.1
5	Before	385	11.1	33.1	12.4	1.0	24.6	10	52	15	0.8
	After	428	12.1	37.1	5.8	3.0	26.8	13	52	24	0.9
6	Before	486	15.4	45.4	8.6	2.0	31.8	13	77	13	0.9
	After	482	15.1	44.2	8.5	1.0	27.8	13	63	12	1.1
7	Before	403	12.7	37.3	8.0	3.0	19.9	17	80	16	1.1
	After	414	12.9	38.4	10.0	2.0	27.6	12	83	15	1.1
8	Before	404	14.1	40.7	10.6	2.0	19.3	11	54	16	1.2
	After	418	13.8	41.1	9.2	14.0	32.5	17	96	17	1.3
9	Before	357	12.2	34.4	5.7	6.0	16.1	22	40	17	1.0
	After	352	11.9	34.1	5.3	18.0	17.8	22	42	21	0.9
10	Before	369	11.8	33.4	6.9	1.0	18.3	10	26	13	0.7
	After	392	12.0	34.9	7.7	1.0	22.4	11	28	17	0.8
11	Before	413	12.6	38.0	8.5	2.0	27.8	10	63	17	0.9
	After	410	12.3	37.9	7.0	3.0	24.7	10	54	19	0.9
12	Before	526	16.3	46.6	5.8	5.0	27.7	15	61	13	1.1
	After	444	13.5	39.4	5.4	27.0	29.2	12	41	12	1.0
13	Before	395	12.5	37.0	5.6	2.2	22.3	7	65	25	1.0
	After	404	13.1	38.8	4.6	3.0	15.6	12	59	23	1.2

菌されたが、症例2の *P. aeruginosa*、症例3の *S. aureus* (MSSA) は存続し、症例7の  $\beta$ -*Streptococcus* は *Enterococcus faecalis* に菌交代した。症例8の胸膜肺炎では、本剤1回200mgを1日3回15日間使用し、臨床的にはやや有効であった。症例9~12の慢性気管支炎の感染増悪の1例、感染を伴う気管支拡張症の2例および気管支喘息の二次感染の1例では、本剤1回100~200mgを1日3回、6~10日間使用した。臨床的には、有効3例、やや有効1例であった。細菌学的には症例11の *H. influenzae* は除菌されたが、症例10の *P. aeruginosa* は存続した。症例13の肺のう胞症の二次感染では、本剤1回150mgを1日3回15日間使用し、臨床的には有効であった。細菌学的にも、*H. influenzae* が除菌された。以上13例の総合臨床成績は、有効9例、やや有効4例で、有効率は69.2%であった。

本剤投与による臨床的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、症例5においてBUNの上昇、症例8において好酸球増加、GOT、GPT、ALPの上昇、症例9および12において好酸球増加がみられたが、処置無しで本剤の投与が終了できた。

### Ⅲ. 考 察

S-1108の活性本体であるS-1006はグラム陽性、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *S. aureus*、*S. epidermidis* に対する抗菌力は従来のセフェム剤に比し優れているといわれる。しかし、MRSA、*Enterococcus* 属、*P. aeruginosa*、*Clostridium difficile* に対する抗菌力は弱いとされている<sup>1)</sup>。

私どもの検討でも、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*K. pneumoniae* に対しては、既存のセフェム剤に比し強い抗菌力を有していた。MSSAに対しても、MIC<sub>50</sub>が1μg/mlと優れた成績であったが、MIC分布は1~128μg/ml以上と幅広く分布し、本剤が無効の株の存在することが示

唆された。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されているMRSA<sup>3)</sup>や、び慢性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である *P. aeruginosa*<sup>1)</sup> に対する抗菌力は弱いものと考えられた。

今回の呼吸器感染症13例の臨床的検討では有効率69.2%であった。細菌学的には *H. influenzae* 2株および *A. calcoaceticus* 1株は除菌されたが、MSSA 1株、*P. aeruginosa* 2株は存続した。MSSAにも有効であることが本剤の特徴の一つとされるが、今回の検討症例においてMSSAは除菌されなかった。先に述べた私どもの抗菌力の結果ともあわせ、MSSAに対して本剤は、従来のセフェム剤に比し強い抗菌力を有するとはいえ、本剤に無効の株も存在することに留意すべきであろう。

副作用に関しては、臨床的副作用は1例も認めなかった。しかし、臨床検査値異常は、BUN上昇1例、好酸球増加およびGOT、GPT、ALPの上昇1例、好酸球増加2例の計4例がみられたが、いずれも軽度であった。

以上より、本剤はMRSAや *P. aeruginosa* 感染を除く急性および慢性呼吸器感染症例に、比較的安全で十分な有用性が期待し得ると考えられた。

### 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) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について—。最新医学 44：2481~2489、1989
- 3) 中浜 力、築山邦規、副島林造：MRSA。臨床医 15：80~83、1989
- 4) 倉繁隆信、森田英雄：緑膿菌感染症。現代医療 20：2921~2924、1988

## Basic and clinical studies on S-1108

Niro Okimoto, Sadao Tamada, Yoshifumi Kubota, Osamu Tatara,  
Masaru Sumi, Yoshihito Niki and Rinzo Soejima  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on S-1108, a new oral cephem antibiotic, with the following results.

1. The MICs of S-1006 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* were 0.063~4  $\mu$ g/ml and superior to those of cefaclor (CCL), cefotiam (CTM) and ceftoram (CFTM). The MIC<sub>50</sub> against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was 1  $\mu$ g/ml and superior to that of CCL and CFTM. S-1006, however, was weak against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Thirteen patients with respiratory infections were treated with S-1108. The overall efficacy rate was 69.2% (good in 9, fair in 4). No clinical side effects were observed in any of the patients after treatment. There were 4 patients with laboratory abnormalities (elevation of BUN in 1, eosinophilia and elevation of GOT, GPT and ALP in 1, eosinophilia in 2).