

## 内科領域における S-1108 の基礎的、臨床的検討

保澤総一郎・山木戸道郎  
広島大学医学部第二内科\*

有田健一・大道和宏  
広島赤十字・原爆病院呼吸器科

新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質 S-1108 の喀痰移行および内科領域各種感染症に対する有効性、安全性について検討した。

S-1108 200 mg を 1 回経口投与した時の血清中濃度のピーク値は 2 時間で  $2.50 \mu\text{g/ml}$  を示し、このときの喀痰中濃度は  $0.23 \mu\text{g/g}$  を示した。

内科領域感染症の対象症例は 20 例（男 13 例，女 7 例）で年齢は 29～77 歳（平均 59.7 歳）であった。対象疾患は、肺炎 5 例，気管支炎 3 例，慢性気管支炎の急性増悪 4 例，気管支喘息 + 気道感染 2 例，気管支拡張症，肺気腫の急性増悪 2 例，上気道感染 2 例，肛門周囲炎，膀胱炎各 1 例の計 20 例であった。投与量は  $100 \text{ mg} \times 3$  回/日で投与期間は 3～25 日間（平均 10.5 日間）であった。

臨床効果は、有効 14 例，やや有効 3 例，無効 2 例と判定不能 1 例で有効率は 73.7%であった。細菌学的効果は評価可能症例 8 例中，7 例が除菌された。副作用として 1 例にふらつきがみられた。臨床検査値異常変動は認められなかった。

key words : S-1108, 喀痰中移行, 内科領域感染症

S-1108 は塩野義製薬研究所で合成された新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質で、抗菌活性を有する 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吸収性を高めたプロドラッグである。本剤は、グラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有しており、 $\beta$ -lactamase に極めて安定である。

今回著者らは、S-1108 200 mg を単回投与し経時的に喀痰中濃度，血清中濃度を測定し，また臨床的検討として内科領域各種感染症 20 例について臨床効果，細菌学的効果および安全性について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 喀痰中移行

対象は 37 歳男性で体重 63 kg，肺炎で入院した患者である。血清および喀痰を，本剤 200 mg 投与前，30 分，1 時間，2，4，6，8 時間検体を採取し，Bio-assay 法で測定した。なお測定法は *E. coli* 7437 を検

定菌とする帯培養法で，測定限界は  $0.01 \mu\text{g/ml}$  である。

### 2. 臨床的検討

対象感染症は平成 2 年 10 月から平成 3 年 2 月の間に広島大学第二内科および広島原爆・赤十字病院呼吸器科を受診した患者で本試験参加の同意を得られた肺炎 5 例，気管支炎 3 例，慢性気管支炎の急性増悪 4 例，気管支喘息 + 気道感染 2 例，気管支拡張症，肺気腫の急性増悪 2 例，上気道感染 2 例，肛門周囲炎，膀胱炎各 1 例の計 20 例である。

対象年齢は 29～77 歳（平均 59.7 歳）であり性別は男性 13 例，女性 7 例であった。

投与方法は本剤を 1 回 100 mg，1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は 3～25 日（平均 10.5 日間）であった。総投与量は  $0.2\sim 7.5 \text{ g}$ （平均  $3.1 \text{ g}$ ）であった。

臨床効果の判定基準は，発熱，咳嗽など自覚症状や白血球数，赤沈値，CRP および X 線等其他覚的所見を総合判断して著効，有効，やや有効，無効の 4 段階で判定した。

## II. 成 績

1. 本剤 200 mg 単回投与した時の喀痰中移行、血清中移行を Fig. 1 に示した。ピーク値は投与後 1～2 時間後にあり、喀痰内では 0.23～0.26  $\mu\text{g/g}$ 、血清中では 2.39～2.50  $\mu\text{g/ml}$  であった。対血清比は 1 時間で 10.9%、2 時間で 9.2% であった。

2. 全症例 20 例の一覧を Table 1 に示す。症例 1 から 5 迄は肺炎で、X 線像による改善及び発熱、咳嗽、赤沈値、CRP 等の改善のあった 4 例は有効、1 例はやや有効であった。症例 6、7 は咽頭炎であるが 1 例は、2 回目服用後、ふらつきが出現し、患者自身が服薬を中止し、翌日には消失した。他の 1 例は膿性痰の改善がみられず、無効であった。症例 8～10 の気管支炎は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が検出され投与後消失しいずれも有効、症例 11, 12 の気管支喘息+気道感染の 2 例は 1 例有効、他の 1 例はやや有効であった。症例 13～16 の慢性気管支炎の 4 例は、3 例有効 1 例やや有効であり、症例 17 の気管支拡張症の急性増悪は *Klebsiella pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が消失し有効、症例 18 肺気腫の急性増悪は無効であった。症例 19 急性膀胱炎、症例 20 肛門周囲炎はいずれも有効であった。以上 20 例のうち判定不能例を除いた 19 例の臨床効果は、有効 14 例、やや有効 3 例、無効 2 例で有効率は 73.7% であった。

細菌学的効果は、8 例より *S. pneumoniae* 3 株、

*H. influenzae* 3 株、*K. pneumoniae* 3 株、*Pseudomonas sp.* 2 株、*Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, *Xanthomonas maltophilia* 各 1 株の計 13 株が分離され、*S. pneumoniae* の 1 株を除いて全て消失した（消失率 92.3%）。

臨床検査値の投与前・後の成績を Table 2 に示したが、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

## III. 考 察

S-1108 は *in vitro* でグラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、近年しばしば問題になっている *Staphylococcus aureus* や分離頻度の高い *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* 等に対して cefaclor や ceftoram<sup>1)</sup> と同等かそれ以上の抗菌力を示している。著者らが検討した喀痰内移行では、1 時間値 0.26  $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値 0.23  $\mu\text{g/g}$ 、4, 6, 8 時間値がそれぞれ 0.17, 0.11, 0.04  $\mu\text{g/g}$  であり、これらの菌の MIC<sub>90</sub> を cover しており、呼吸器感染症にはかなり期待できると考えられる。ただし喀痰中への移行に関しては、喀痰の採取方法や患者の状態、保存状態による影響があり、断定的には言えない。

今回著者らが検討した 20 例の臨床効果は、有効 14 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 1 例で有効率は 73.7% と新薬シンポジウムの集計結果<sup>2)</sup> の 85.2% に比しやや低い結果であったが、基礎疾患に癌が合併

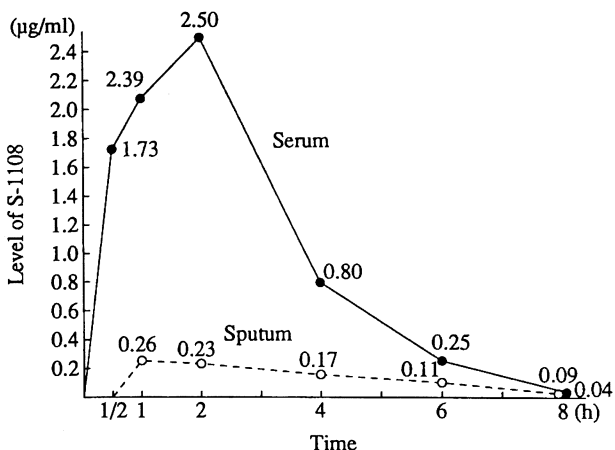


Fig. 1. Serum and sputum levels of S-1108 (200 mg), Pneumonia, 37 y. o. Male

Table 1. Clinical summary of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Treatment			Organism isolated ( <u>before</u> <u>after</u> )	Efficacy		Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical	
1	43 M	pneumonia	100×3	8	2.4	not tested not tested	unknown	good	—
2	29 F	pneumonia	100×3	15	4.5	not tested not tested	unknown	good	—
3	49 M	pneumonia	100×3	7	2.1	normal flora not tested	unknown	good	—
4	77 M	pneumonia (lung cancer)	100×3	25	7.5	not tested not tested	unknown	good	—
5	71 M	pneumonia (lung cancer)	100×3	10	3.0	normal flora not tested	unknown	fair	—
6	62 F	pharyngitis (fibroid lung)	100×2	1	0.2	not tested not tested	unknown	unevaluated	dizziness (+)
7	56 M	pharyngitis	100×3	3	0.9	normal flora <i>Klebsiella oxytoca</i>	unknown	poor	—
8	59 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	100×3	5	1.5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	eradicated	good	—
9	44 M	bronchitis	100×3	15	4.5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> not tested	unknown	good	—
10	70 M	acute bronchitis (pulmonary emphysema)	100×3	14	4.2	<i>Haemophilus influenzae</i> (-)	eradicated	good	—
11	67 F	LRTI (bronchial asthma)	100×3	14	4.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Pseudomonas sp.</i> (-)	eradicated	good	—
12	60 F	LRTI (bronchial asthma)	100×3	14	4.2	normal flora normal flora	unknown	fair	—
13	66 M	chronic bronchitis	100×3	7	2.1	<i>Haemophilus influenzae</i> (-)	eradicated	good	—
14	65 M	chronic bronchitis	100×3	14	4.2	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (#) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	reduced	fair	—
15	67 M	chronic bronchitis	100×3	7	2.1	<i>Escherichia coli</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas sp.</i> N. F. R. (-)	eradicated	good	—
16	68 M	chronic bronchitis	100×3	7	2.1	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (-)	eradicated	good	—
17	68 M	bronchiectasis with infection	100×3	12	3.6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (-)	eradicated	good	—
18	60 M	pulmonary emphysema with infection (bulbar palsy)	100×3	11	3.3	normal flora <i>Acinetobacter sp.</i>	unknown	poor	—
19	64 F	acute cystitis (diabetes mellitus)	100×3	10	3.0	normal flora not tested	unknown	good	—
20	48 F	periproctitis (rectum cancer)	100×3	11	3.3	not tested not tested	unknown	good	—

Table 2. Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^3$ )	Eos (%)	PLT ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K.A)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	447	14.6	43.4	5,900	7	32.0	31	51	155	10.8	0.86
	A	450	14.4	43.7	7,400	2	29.4	—	—	—	—	—
3	B	476	14.8	44.0	9,300	—	39.5	22	21	103	14	0.62
	A	477	14.8	43.6	8,800	—	34.8	26	28	95	15	0.76
7	B	451	15.1	46.7	7,400	0	21.1	29	39	55	14	0.76
	A	426	15.0	43.2	5,700	0	20.7	32	31	52	10	0.80
8	B	455	13.7	42.3	6,700	2.5	28.7	9	4	9.2U	9.4	0.7
	A	470	13.7	43.5	7,200	9.4	33.3	13	7	9.3U	13.7	0.7
10	B	461	15.3	45.2	8,400	1	20.0	20	14	150	16.3	0.88
	A	456	15.6	43.9	6,600	3	18.8	26	23	155	18.8	0.9
11	B	464	13.5	42.4	5,900	1.8	25.8	20	22	7.5U	15.1	0.5
	A	431	13.3	41.0	4,100	2.2	17.7	20	22	8.0U	13.5	0.5
12	B	432	14.0	42.3	6,900	35.5	25.1	31	30	10.4U	6.6	0.5
	A	462	15.0	44.5	5,700	8.6	26.0	37	33	9.1U	13.8	0.7
13	B	416	14.9	43.4	6,400	1.9	22.3	19	15	6.1U	21.4	1.6
	A	397	13.9	42.7	4,700	2.4	23.0	22	21	5.9U	21.0	1.5
14	B	463	15.5	46.2	7,700	1.6	29.6	28	34	8.1U	16.6	1.2
	A	464	15.5	47.8	7,900	1.5	31.3	33	46	—	23.0	1.5
15	B	433	12.8	40.2	4,600	1.6	20.1	35	37	5.6U	19.5	0.8
	A	418	12.4	42.6	4,200	2.3	19.2	44	44	5.5U	21.5	0.8
16	B	446	13.7	39.7	6,200	0.5	28.4	19	17	7.0	15.5	0.7
	A	449	13.7	44.0	5,100	0.6	23.8	20	18	7.3	16.7	0.8
17	B	342	13.1	33.9	5,900	—	22.6	88	91	126	16.2	1.34
	A	380	12.9	37.6	5,600	—	24.7	136	128	125	—	—
18	B	387	12.3	37.2	8,800	—	36.5	18	17	179	17.5	0.66
	A	380	12.1	36.1	11,100	1	42.0	21	25	185	21.3	0.54
19	B	—	—	—	—	—	—	27	34	170	16.9	0.71
	A	421	13.7	40.8	6,400	0	21.9	32	38	154	—	—

したものが20例中3例あり、本試験としては不適格な症例が入り込んでいる可能性がある。

安全性については1例にふらつきがみられ服薬中止後翌日には消失している。新薬シンポジウムの集計結果でも副作用発現率は3.36%であり、他のセフェム剤と同程度であり、何ら問題はないと考えられる。臨床検査値の異常変動であるが、症例15においてGOT(35→44 U)、GPT(37→44 U)の軽度上昇を認めたが、本学会副作用判定基準検討委員会報告の判定基準<sup>3)</sup>により、異常変動はないとした。

以上の結果より、本剤は内科領域各種感染症に対し、安全性の高い有用な経口剤であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 五島瑳智子, 島田 馨: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム T-2588。東京, 1985
- 2) 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
- 3) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991

## Laboratory and clinical studies on S-1108

Soichiro Hozawa and Michio Yamakido

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine  
1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi 734, Japan

Kenichi Arita and Kazuhiro Daido

Division of Respiratory Disease,  
Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic Bomb Survivors Hospital

The efficacy and safety of the new ester-type oral cephem antibiotic S-1108 was studied in treating various infections.

There were 20 subjects (13 males and 7 females) ranging in age from 29 to 77 years (mean age: 59.7 years). The target diseases included pneumonia in 5 cases, bronchitis in 2 cases, acute exacerbation of chronic bronchitis in 4 cases, bronchial asthma+lower respiratory infection in 2 cases, bronchiectasis and acute exacerbation of chronic pulmonary emphysema in 2 cases, upper respiratory tract infection in 3 cases, and periproctitis and cystitis in 1 case each, for a total of 20 cases. S-1108 was administered 3 times daily in doses of 100 mg, and the treatment period ranged from 3 to 25 days (mean 10.5 days).

S-1108 was judged effective in 14 cases, fair in 3 cases, poor in 2 cases, and in 1 case was unevaluable, for an efficacy rate of 73.7%.

In 7 of the 8 cases evaluated for bacteriological efficacy the bacteria were eliminated. Side effects consisted of dizziness in 1 patient.

No abnormal changes in laboratory findings were observed.