

新しい経口セフェム剤 S-1108 の抗菌力、血清及び 喀痰中濃度と臨床効果に関する研究

力富直人・坂本 翊・宇都宮嘉明
隆杉正和・永武 毅・松本慶蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科*

S-1006 の抗菌力およびプロドラッグである S-1108 の血清・喀痰中濃度と細菌性呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

S-1006 の臨床分離菌に対する抗菌力は *Haemophilus influenzae* (46 株 MIC₈₀; ≤0.025 μg/ml) や *Streptococcus pneumoniae* (41 株 MIC₈₀; ≤0.05 μg/ml) に対して優れており、*Branhamella catarrhalis* (45 株 MIC₈₀; ≤0.39 μg/ml) に対してはやや良いという結果であったが、高度耐性菌が *Staphylococcus aureus* (49 株 MIC₈₀; >100 μg/ml) や *Pseudomonas aeruginosa* (54 株 MIC₈₀; >100 μg/ml) に見られた。200 mg を内服した際の S-1006 の最高血中濃度は 0.91 μg/ml で喀痰中最高濃度は 0.041 μg/ml であった。

14 症例の細菌性呼吸器感染症の患者に 1 日 450 mg から 600 mg を 3～7 日間投与した場合の有効率は 71% であった。細菌学的効果は *H. influenzae* (3/3), *S. pneumoniae* (5/5), *B. catarrhalis* (4/6) であったが、*S. aureus* 1 株は除菌できなかった。

P. aeruginosa 2 株が菌交代したが臨床症状は伴わなかった。著明な副作用は特に見られなかった。

これらの結果は S-1108 は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* による呼吸器感染症に対して有用であること示唆する。

key words : S-1108, 抗菌力, 血清中濃度, 喀痰中濃度, 臨床的研究

S-1108 は塩野義製薬が開発したエステル型経口セフェム系抗生物質で、S-1006 の 4 位にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させて消化管からの吸収を高めたプロドラッグで¹⁾、人蛋白への結合率は約 46% である。

本薬剤の抗菌スペクトラムはグラム陽性菌から陰性菌まで幅広く²⁾、緑膿菌などブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、*Enterococcus* 属などを除く細菌に抗菌力を有しており、β-ラクタマーゼに安定で、その抗菌作用は殺菌的と言われる³⁾。

今回は S-1006 の *in vitro* 抗菌力を各種呼吸器病原菌について検討し、更に細菌性呼吸器感染症急性期に S-1108 を内服した際の有用性を調査した。また、感染症急性期の患者に S-1108 を投与した際の血中の S-1006 の濃度と喀痰中薬剤濃度および臨床効果について解析を行った。

I. 材料と方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1988 年から 1990 年に細菌性呼吸器感染症の急性期の患者から得られた病原性の明確な黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 49 株、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) 41 株、インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) 46 株、ブランハメラ・カタラーリス (*B. catarrhalis*) 45 株、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 54 株について寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。接種菌液は *S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は 5% 馬脱線維血液加 Mueller-Hinton Broth (BBL), *P. aeruginosa* および *S. aureus* は Mueller-Hinton Broth (BBL), *H. influenzae* は 5% 家兔消化血液加 Brain Heart Infusion Broth (BBL) (Fildes Broth) を用い、37°C 18 時間培養後それぞれ同一の感受性測定培地に 10⁴ cfu を接種した。

感受性測定培地は Mueller-Hinton Agar (BBL)

を用い、*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は 5%馬脱線維血液、*H. influenzae* は 5%家兎消化血液を加えて作成し、菌液の接種はタイピング・アパレーターD型(武藤機械)改良型を用いた。判定は37°C 18時間培養にてMICを求めた。

2. S-1006の喀痰中および血中濃度

肺癌に合併した *B. catarrhalis* 気管支炎に対し S-1108 を 200 mg 内服した時の血液を 0, 30, 60, 120, 240, 480 分採取、また投与直前から投与後 5 日目までの喀痰をすべて採取した。

血液は血清分離後、喀痰はそのまま-20°Cにて凍結保存してS-1006の濃度を測定した。

方法は血液、喀痰とも薄層カップ法による生物学的検定法を用い、検定菌は *Escherichia coli* 7437 としたところ S-1006 の測定限界は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床的検討

14 例の細菌呼吸器感染症患者(慢性気管支炎 7 例, 続発性気管支炎 3 例, 気管支拡張症 2 例, 肺炎 2 例)に本剤を 1 回 150 から 200 mg, 1 日 3 回, 7 日間(気管支拡張症 1 例のみ 3 日間)投与して効果と副作用或いは随伴症状を見た。

また、本剤使用前には患者の了解を得た。

臨床効果の判定は投与前、投与中、投与後の臨床症状、起炎菌の動き⁴⁾、血液生化学的検査値より当科の判定基準により著効(excellent)、有効(good)、や

や有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した⁹⁾。

II. 結 果

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力(MIC)

S. aureus 49 株(MRSA; methicillin-resistant *S. aureus* は 39%)のMICは完全に2峰性でMIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 18 株(37%)であった(Table 1)。感受性側のMICの幅は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ まででピーク値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で cefixime (CFIX) より 3 管ほど良いが cefaclor (CCL) とはほぼ同等であった。*S. pneumoniae* 41 株に対するMIC (Table 2)を見ると 32 株(78%)が ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ に存在しており ceftoram (CFTM) とはほぼ同じ抗菌力で、CFIX と比べて約 3 管、CCL より約 5 管良い抗菌力をもっていたが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株耐性菌が存在した。*B. catarrhalis* 45 株では感受性は (Table 3) 2 峰性に分れ ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ に 16 株(36%)、0.10 $\mu\text{g/ml}$ から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に残り 29 株(64%)が存在しており高度耐性菌は見られなかった。他の β -ラクタム剤との比較では CFIX と同等、AMPC + clavulanic acid (CVA) よりも ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ の株が多数存在した。CCL や AMPC は約 3 管から 4 管 S-1006 より劣っていた。

H. influenzae 46 株に対しては (Table 4) 株のMICが 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その内 ≤ 0.025

Table 1. Susceptibility of *S. aureus* (49 strains) isolated from sputa

	0.39	1.56	6.25	25	100	>100 $\mu\text{g/ml}$				
S-1006	1	5	11	5	1	5	3		18	
Amoxicillin	1	1	3	9	9	2	6	11	6	1
Meticillin			18	8	4	4			1	14
Cefaclor		2	7	13	3	1		3	6	14
Cefixime				1	1	10	7	4	2	24
Erythromycin	21	4	1	1						22

Table 2. Susceptibility of *S. pneumoniae* (41 strains) isolated from sputa

	0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	>100 $\mu\text{g/ml}$	
S-1006	32	3	2	2	1			1	
Cefaclor			2	9	15	11	2		2
Cefixime	2	8	18	1	8		1	1	1
Ceftoram	29	5	2	1	2		1	1	

$\mu\text{g/ml}$ が 37 株 (80.4%) と優れた抗菌力を持っていた。他の β -ラクタム剤との比較では CFIX とほぼ同等、CFTM とでは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ の高度感受性菌が S-1006 に多く見られた。また、AMPC+CVA に比べると 3 管優れ、AMPC に 4 管以上、CCL に比べ 8 管以上優れていた。

P. aeruginosa 54 株に対しては (Table 5) 一部に感受性菌が存在する点は他の CFIX, CFTM, cefpodoxime (CPDX) と異なるが 48 株 (89%) 以上が MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であった。

2. 細菌感染症急性期における患者血中および喀痰中の S-1006 の体内動態 (Fig. 1)

74 歳男性 (肺癌) 患者に *B. catarrhalis* 気管支炎が見られたので S-1108 200 mg を投与したところ、初回投与後の血清中濃度は 120 分が最も高く $0.94 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰は S-1108 投与期間内に 38 検体採取されたが、その内 26 検体は測定限界 (< 0.02

$\mu\text{g/ml}$) 以下であった。12 検体の測定可能な喀痰の濃度は $0.026 \mu\text{g/ml}$ から $0.041 \mu\text{g/ml}$ にあり最も高かったのは投与初日の $0.041 \mu\text{g/ml}$ であり、起炎菌である *B. catarrhalis* の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で喀痰中 S-1006 の濃度より 1 桁高く、起炎菌は本剤投与後も消失しなかった。S-1006 の喀痰中濃度と血中濃度のピークの比をとると 4.3% であった。

3. 臨床的検討

14 例の細菌呼吸器感染症患者に S-1108 を投与した結果を Table 6 に示す。疾患別に有効率を見ると (Table 7), 続発性気管支炎 1/3, 慢性気管支炎 6/7, 気管支拡張症 1/2, 肺炎 2/2 で、全体の有効率は 10/14 であった。やや有効は *S. aureus* による続発性気管支炎に S-1108 200 mg \times 3/日投与した症例で *S. aureus* は菌数が減少したが消失せず臨床症状も軽度改善にとどまった症例と *B. catarrhalis* と *H. influenzae* の複数菌による慢性気管支炎の増悪で S-1108 150 mg

Table 3. Susceptibility of *B. catarrhalis* (45 strains) isolated from sputa

	0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25 $\mu\text{g/ml}$
S-1006	16	3	8	15	3	
Amoxicillin			10	6	3	5 8 10 3
Amoxicillin+Clavulanic acid	1	5	17	22		
Cefaclor			2	10	9	11 7 5 1
Cefixime	15	4	5	16	5	

Table 4. Susceptibility of *H. influenzae* (46 strains) isolated from sputa

	0.025	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100 $\mu\text{g/ml}$
S-1006	37	8	1				
Amoxicillin			3	28	4	2	2 4 1 1 1
Amoxicillin+Clavulanic acid			22	19	4	1	
Cefaclor				1	1	8	29 5 1 1
Cefteram	12	31	3				
Cefixime	41	2	2	1			

Table 5. Susceptibility of *P. aeruginosa* (54 strains) isolated from sputa

	0.05	0.20	0.78	3.13	12.5	50	>100 $\mu\text{g/ml}$
S-1006			3	1	1	3	2 14 8 21
Cefixime				2	1	2	3 3 5 38
Cefteram						3	3 48
Cefpodoxime						3	51
Ofloxacin		1	3	16	9	9	7 1 8

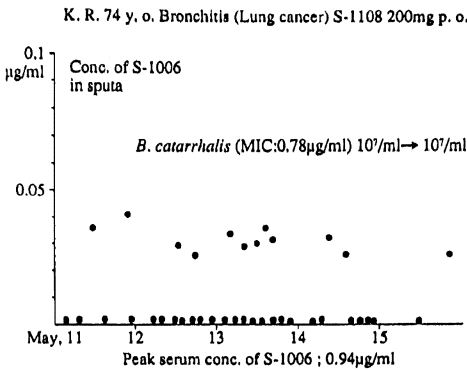


Fig 1. Serum and sputum concentrations of S-1006 after treatment with S-1108

× 3/日投与したところ *H. influenzae* は消失したが *B. catarrhalis* は消失せず臨床上的改善しなかった。また、気管支拡張症に *B. catarrhalis* が感染した症例では菌消失がみられたが 37.6°C の微熱が改善せず薬剤性の発熱が疑われやや有効とした。

投与量との関係では 1 日 450 mg (150 mg × 3) で 1 週間投与した 5 症例において 4/5 の有効率で、1 日 600 mg (200 mg × 3) の 9 症例では 6/9 で、幾分 1 日 600 mg 投与症例で効果が低かった。

細菌学的効果と投与量との関係を起炎菌の MIC 値を測定して評価したのが Table 8 である。*H. influenzae* 3 株 (2 株で MIC を測定し 0.006 µg/ml, 0.025 µg/ml) はすべて消失, *S. pneumoniae* 5 株もすべて消失 (MIC は 3 株が ≤ 0.025 µg/ml, 2 株が 0.1 µg/ml), *B. catarrhalis* は 6 株中 4 株が消失 (MIC は 1 株が < 0.025 µg/ml, 1 株が 0.05 µg/ml, 1 株が 0.10 µg/ml, 1 株が 0.39 µg/ml), 2 株が存続 (MIC は 0.39 µg/ml, 0.78 µg/ml) した。*S. aureus* は MIC は測定できなかったが菌数は減少という結果であった。表には示さないが菌交代が 2 例あり、いずれも緑膿菌 (MIC 測定せず) であったがこれによる症状は出現しなかった。その他懸念された *Enterococcus* 属による菌交代などは出現しなかった。また、1 例に薬剤によると思われる微熱が出現し、投与中止後速やかに解熱した以外著明な副作用や検査値異常も見られなかった (Table 9-1, 9-2)。

無効症例の解析 (Fig. 1)

B. catarrhalis は慢性の肺疾患患者に多く見られる起炎菌で今回の臨床治験中でも最も多く分離された起炎菌である。本剤の *B. catarrhalis* に対する MIC は < 0.025 µg/ml にピークをもつ群と 0.39 µg/ml 以

上の両者に分け、耐性側の株に対しては投与量が問題となってくる。症例 No. 15 は肺癌に伴った *B. catarrhalis* による気管支炎で 200 mg を 1 日 3 回投与した症例であるが、S-1108 200 mg 投与した際の S-1006 の血中濃度の最高値は 0.94 µg/ml で喀痰に含まれる S-1006 は 38 検体中 26 検体で測定感度 0.02 µg/ml 以下で残り 12 検体の濃度は 0.026 µg/ml から 0.041 µg/ml であった。喀痰中の β-ラクタム剤の濃度から感染気管支病巣を推測することができる¹⁷⁾、S-1006 は約 0.1 µg/ml から 0.4 µg/ml の気管支病巣内濃度が推測される。*B. catarrhalis* の MIC が病巣中薬剤濃度以上になると細菌学的効果が期待できにくい。この患者から得られた *B. catarrhalis* は MIC 0.78 µg/ml であり、無効であった原因は S-1006 の喀痰中濃度が病巣内で MIC を凌駕できなかったと推測される。また、患者が肺癌であったことから肺動脈の血流が病巣で低下して薬剤の病巣移行を妨げたため患者喀痰 38 検体中 26 検体が濃度測定が出来ないほど低くなったとも考えられた。

III. 考 察

S-1108 は S-1006 のプロドラッグ (セフェム) で内服した際の消化管吸収を高めており、抗菌スペクトルも同社の従来の経口セフェム剤である CCL などより強く幅広い、所謂第 3 世代セフェム類似の抗菌力を有す。即ち MRSA を除く *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* などの呼吸器感染症起炎菌に強い抗菌力を示すが緑膿菌に対しては抗菌力が及ばない。実際、当科分離の呼吸器感染症の主な起炎菌のうち、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* には極めて強い抗菌力を有していた。*B. catarrhalis* は約 90% が β-lactamase 産生しペニシリンとセフェム剤の一部に耐性を示すが¹⁸⁾、S-1006 に対しては高度感受性と比較的耐性菌に分れており耐性側では S-1108 の投与量によっては効果が出にくいことも懸念された。また、*S. aureus* も低感受性菌が多く MRSA (DMPPC ≥ 12.5 µg/ml) の S-1006 に対する感受性は 100 µg/ml 以上を示した。そして緑膿菌には殆ど抗菌力がなかった。

実際に S-1108 を細菌性呼吸器感染症患者 14 名に 1 回 150 mg から 200 mg, 1 日 3 回投与してその効果を見ると *S. pneumoniae*, *H. influenzae* 感染症にはすべて有効であったが、*B. catarrhalis* に対しては MIC が 0.39 µg/ml と 0.78 µg/ml の 2 株のみ効果が無く、低感受性の *B. catarrhalis* 感染治療には投与

Table 6. Summary of clinical results

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Causative bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
1	72	Male	Chr. bronchitis	old. pul. tuberculosis	<i>B. catarrhalis</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$ <i>S. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.39 0.10	200mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
2	68	Female	Chr. bronchitis	chr. pancreatitis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.006	200mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
3	72	Male	Pneumonia	old. pul. tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.025	200mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
4	66	Female	Bronchitis (secondary)	Sarcoidosis	<i>S. aureus</i> $10^6/\text{ml} \rightarrow 10^5/\text{ml}$	N.D.	200mg \times 3	7	decreased	fair	(-)
5	63	Male	Chr. bronchitis	hypertension	<i>B. catarrhalis</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$ <i>S. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml} \rightarrow (-)$	<0.025 <0.025	150mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
6	66	Male	Chr. bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.05	200mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
7	66	Female	Bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml}$ \rightarrow <i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$	0.10	150mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
8	72	Male	Pneumonia	SLE	<i>S. pneumoniae</i> $10^8/\text{ml}$ \rightarrow <i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$	<0.025	200mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
9	71	Female	Chr. bronchitis	hypertension	<i>B. catarrhalis</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow 10^8/\text{ml}$ <i>H. influenzae</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.39 N.D.	150mg \times 3	7	partially eradicated	fair	(-)
10	69	Female	Chr. bronchitis	hypertension	<i>Neisseria</i> species $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	N.D.	200mg \times 3	7	unknown	good	(-)
11	72	Female	Bronchiectasis	chr. sinusitis old. pul. tuberculosis	<i>B. catarrhalis</i> $10^6/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.10	200mg \times 3	3	eradicated	fair	low grade fever
12	72	Male	Chr. bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.025	150mg \times 3	7	eradicated	good	(-)
13	74	Male	Bronchitis (secondary)	old. pul. tuberculosis	unknown		150mg \times 3	7	unknown	good	(-)
14	74	Male	Bronchitis (secondary)	lung cancer	<i>B. catarrhalis</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow 10^7/\text{ml}$	0.78	200mg \times 3	7	persisted	poor	(-)

N.D. : not done

Table 7. Clinical effect of treatment with S-1108

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Bronchitis(secondary)	3		1	1	1
Chronic bronchitis	7		6	1	
Bronchiectasis	2		1	1	
Pneumonia	2		2		
Total	14		10	3	1

Table 8. Bacteriological results of treatment with S-1108

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological effect			MICs of the isolates
		eradicated	decreased	persisted	
<i>H. influenzae</i>	3	3			0.06~0.025 μ g/ml
<i>S. pneumoniae</i>	5	5			
<i>B. catarrhalis</i>	6	4 ^{*1)}		2 ^{*2)}	^{*1)} < 0.025~0.39
<i>S. aureus</i>	1		1		^{*2)} 0.39, 0.78
<i>Neisseria species</i>	1	1			N.D.
Total	16	13 (81%)	1 (6%)	2(13%)	

N.D. : not done

量を上げることも考慮にいれてよいと考えられる。その根拠として本剤経口内服時の血中濃度と喀痰中濃度をみると、S-1006の血中から喀痰中への移行はピーク比で4.3%、これは通常の静注 β -ラクタム剤とほぼ同じであるが⁷⁾本剤は経口剤であるだけに血中濃度が低く、細菌感染症治療時に注意を要する点である。実際、細菌感染症治療時に患者から得られた38検体の喀痰中26検体が測定限界以下(0.02 μ g/ml)であった。これは本患者における血中濃度があまり高く無かったことと、肺癌患者で肺動脈血流が病巣で途絶或いは低下していたため血中から病巣の気管支分泌物への移行が低いところがあったとも推測できる⁷⁾。

S-1006は*P. aeruginosa*に対する抗菌力は有しておらずS-1108投与後2例において交代菌として出現をみた。但し、感染症としての症状は明確でなく菌交代現象に止ったが、これはS-1108の長期投与を行わず1週間以内の短期で中止したことがよかったと思われる。抗菌力が低い呼吸器病原菌としてはかに*S. aureus*があるが、本研究で経験した1例の治療に対しては細菌学的に効果は減少に止まった。また本剤はMRSAに対しては全く抗菌力がないが今回の14症例中の菌交代として出現をみた症例はなかった。

S-1108は人体内で代謝される過程で pivalic acid

となり、これが体内で carnitine と結合して尿中へ排泄されるため人体内での carnitine を減少させ^{8,9)}、carnitine がかわるミトコンドリア内での脂質代謝異常による副作用が懸念されていたが今回はそれら検査値異常や副作用の発現はなかった。

以上より本剤は肺炎球菌、インフルエンザ菌、ブランチヘルペス・カタラーリスによる細菌性呼吸器感染症の経口治療薬として有用と思われる。

文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水弘: 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) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a new oral cephem: Antimicrobial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 3) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hmana Y, Mitsuhashi S: Antimicrobial activity of a new oral cephem S-1108, 30th ICAAC, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

Table 9-1. Laboratory findings before and after treatment with S-1108

Case No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (K&IU)	LDH (U)
1	Before	418	13.2	4,900	1	15.8	27	22	143	289
	After	423	13.6	4,500	3	17.6	27	24	139	288
2	Before	415	12.6	4,400	2	20.7	20	16	149	307
	After	440	13.1	5,000	5	29.5	59	50	146	366
3	Before	446	13.7	9,700	1	12.8	20	17	131	300
	After	426	13.4	3,800	4	18.4	24	19	119	336
4	Before	417	13.3	6,900	3	29.8	17	10	293	262
	After	416	13.2	6,400	3	27.1	21	12	273	272
5	Before	450	15.3	5,300	17	16.7	29	10	6.6	N.D.
	After	437	13.2	3,600	N.D.	20.2	28	13	5.9	N.D.
6	Before	408	13.2	7,700	1	17.9	17	9	133	340
	After	396	12.5	4,600	6	24.8	20	17	110	364
7	Before	374	12.5	7,500	3	25.0	12	8	215	294
	After	392	13.0	6,800	2	25.7	12	8	211	369
8	Before	327	10.6	10,000	0	20.4	19	14	211	364
	After	357	11.3	5,400	0	31.3	21	19	187	305
9	Before	337	11.7	5,400	3	19.0	16	13	N.D.	N.D.
	After	354	11.6	4,100	0	N.D.	19	8	6.1	N.D.
10	Before	436	11.7	5,000	0	18.5	12	10	160	257
	After	457	12.2	4,200	1	19.0	15	11	149	291
11	Before	412	11.8	5,000	3	23.8	13	7	130	317
	After	388	11.3	4,800	1	N.D.	12	6	127	311
12	Before	433	14.7	8,300	2	17.3	21	13	165	385
	After	453	15.1	6,300	5	17.5	30	22	183	437
13	Before	416	13.1	3,900	1	16.8	19	17	139	285
	After	445	14.1	4,200	1	17.5	28	19	135	276
14	Before	295	10.1	5,500	2	11.8	10	7	151	363
	After	270	9.4	4,200	2	11.8	11	8	139	328

N.D. : not done

- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養法- $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 6) Ngatake T: Clinical significance of respiratory infection caused by Branhamella catarrhalis with special reference to β -lactamase producing strains. Tohoku J. Exp. Med, 147: 1~3, 1985
- 7) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌呼吸器感染症治療時における抗生物質の体内濃度測定の意味。-特に β -ラクタム剤について。Chemotherapy 34: 250~261, 1986
- 8) Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S: Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic and metabolic profiles of its metabolites in humans. Antimicro. Chemother. 36: 757~761, 1992
- 9) Nakashima M, Umematsu T, Oguma T, Yoshida T, Mizojiri K, Matsuno S, Yamamoto S: Phase I clinical study of S-

Table 9-2. Laboratory findings before and after treatment with S-1108

Case No.		Bilirubin (mg/dl)	CPK	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/dl)	K (mEq/dl)	Cl (mEq/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)
1	Before	0.7	34	20	0.9	143	5.0	101	3+	27
	After	0.8	30	16	0.8	144	5.2	101	1+	12
2	Before	0.4	22	21	0.7	144	4.4	107	1+	30
	After	0.5	24	17	0.8	145	4.6	104	(-)	10
3	Before	1.4	44	29	1.0	145	4.2	103	6+	27
	After	0.5	N.D.	20	0.8	146	4.9	101	1+	21
4	Before	0.5	15	10	0.9	140	4.3	100	1+	40
	After	0.7	17	12	0.9	139	4.5	101	±	50
5	Before	1.64	55	10.6	0.82	140	3.9	102	(-)	5
	After	1.23	52	13.5	0.74	141	3.7	101	(-)	N.D.
6	Before	0.6	N.D.	16	1.1	139	3.8	101	2.98	44
	After	0.5	N.D.	27	1.0	145	4.1	109	0.49	38
7	Before	0.7	49	16	0.8	143	4.5	101	5.08	78
	After	0.6	58	17	0.8	144	5.4	100	3.73	73
8	Before	0.3	N.D.	20	0.9	140	3.7	107	21.80	55
	After	0.3	N.D.	21	0.9	145	4.0	108	0.45	50
9	Before	0.24	107	13.6	0.82	144	4.1	103	1+	20
	After	0.47	94	23.8	0.9	144	4.1	103	(-)	16
10	Before	0.4	N.D.	17	0.8	144	4.7	107	1.65	52
	After	0.5	N.D.	17	0.8	141	4.2	103	N.D.	42
11	Before	0.4	55	15	0.6	144	3.9	106	0.81	34
	After	0.5	36	16	0.7	146	4.4	104	0.51	42
12	Before	0.6	N.D.	16	1.1	143	3.7	108	0.27	18
	After	0.9	145	20	1.2	144	3.9	106	0.05	13
13	Before	0.7	80	17	0.9	141	4.5	97	3.06	25
	After	0.8	47	22	0.8	138	4.9	95	0.23	N.D.
14	Before	0.5	48	19	0.6	142	3.4	102	0.07	47
	After	0.4	34	15	0.7	142	3.0	102	0.24	65

N.D. : not done

1108, Safety and pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine

body stores, Antimicro. Chemother. 36: 762~768, 1992

Antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical
effect of S-1108, a new oral cephem

Naoto Rikitomi, Tasuku Sakamoto, Yoshiaki Utsunomiya,
Masakazu Takasugi, Tsuyoshi Nagatake and Keizo Matsumoto
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical
Medicine, Nagasaki University, Nagasaki
12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki City, Nagasaki 852 Japan

The antibacterial activity of S-1108, serum and sputum concentrations, and the clinical effect of S-1108 in bacterial respiratory infections were assessed. The *in vitro* potency of S-1006 was excellent against 46 strains of *Haemophilus influenzae* ($MIC_{80} : \leq 0.025 \mu\text{g/ml}$) and 41 strains of *Streptococcus pneumoniae* ($MIC_{80} : \leq 0.05 \mu\text{g/ml}$) and moderate against 45 strains of *Branhamella catarrhalis* ($MIC_{80} : \leq 0.39 \mu\text{g/ml}$), while highly-resistant strains consisted of 54 strains of *Pseudomonas aeruginosa* ($MIC_{80} : >100 \mu\text{g/ml}$) and 49 strains of *Staphylococcus aureus* ($MIC_{80} : >100 \mu\text{g/ml}$). The maximum concentration of S-1006 after an oral dose of 200 mg of S-1108 was $0.94 \mu\text{g/ml}$ in serum and $0.041 \mu\text{g/ml}$ in sputum. A daily dose of 450 mg to 600 mg for three to seven days were given to 14 patients with respiratory infections. Good outcomes were seen in 71% of the cases treated with S-1108. In those cases, 3 out of the 3 *H. influenzae* strains, 5 out of the 5 *S. pneumoniae* strains, and 4 out of the 6 *B. catarrhalis* strains were eradicated, while eradication failed in one strain of *S. aureus*. On the other hand two strains of *P. aeruginosa* superinfected without exacerbating symptoms. There were no severe side effects observed among the patients treated. These results indicate the usefulness of S-1108 treatment of bacterial respiratory tract infections due to *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis*.