

新セフェム系抗生物質 S-1108 の基礎的および呼吸器感染症への臨床応用

山崎 透・時松一成・一宮朋来・平松和史
広岩香織・増田 満・永井寛之・後藤陽一郎
後藤 純・田代隆良・那須 勝
大分医科大学医学部第二内科*

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤 S-1108 について、臨床分離菌に対する抗菌活性を測定し、呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した 15 菌種 521 株について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、ceftam (CFTM), cefaclor (CCL) の抗菌力と比較した。メチシリン感性 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* に対しては CFTM と同じく強い抗菌力を示し、グラム陰性桿菌に対しては、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* を除く腸内細菌群には優れた抗菌活性を示し、CCL より優れ CFTM とほぼ同等であった。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis* には、CCL, CFTM と同様に、十分な抗菌力ではなかった。

2. 血中および喀痰中への移行濃度：S-1108 (200 mg) を慢性気道感染症患者 3 例に食後 1 回投与した際の血中および喀痰中移行濃度を測定した。最高血中濃度は投与 2～3 時間後に 2.4～2.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減してゆき、6 時間目には 0.28～0.63 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内移行濃度は 2～5 時間目に最高値 0.11～0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中濃度に対する喀痰中の濃度比率は 4.4～8.3% であった。

3. 臨床成績：呼吸器感染症 9 例を対象に 1 回 100 mg を 1 日 3 回、7～14 日間投与した。臨床効果は有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。本剤投与による自・他覚的副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

key words：S-1108, セフェム, MIC, 喀痰内移行, 呼吸器感染症

S-1108 は、塩野義製薬(株)研究所にて開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質である。内服後腸管壁のエステラーゼにより加水分解を受け、抗菌活性体である S-1006 に代謝されるプロドラッグである。活性体 S-1006 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性菌のなかでも *Staphylococcus aureus* 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いる。また、グラム陰性菌のなかでも各種の ofloxacin 耐性菌に対して強い抗菌力を示し、各種 β -ラクタマーゼにも安定なため β -ラクタマーゼ産性株に対しても抗菌活性を有する。各種毒性試験、一般薬理試験、臨床第一相試験では特に問題となる所見はなく、安全性が高いことが確認されている¹⁾。

今回、私達は本剤を入手する機会があったので、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の経口用セフェム

ム剤と比較検討した。また、慢性気道感染症症例に使用した際の血中および喀痰中濃度を測定し、さらに、呼吸器感染症患者に対する臨床効果を検討したので、若干の考察を加えて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において最近の各種臨床材料から分離された次に示す 15 菌種 521 株について抗菌力を測定した。

S. aureus 43 株 (メチシリン感性 21, メチシリン耐性 22), *Streptococcus pneumoniae* 21 株, *Branhamella catarrhalis* 25 株, *Escherichia coli* 53 株, *Klebsiella pneumoniae* 42 株, *Proteus mirabilis* 24 株, *Proteus vulgaris* 25 株, *Morganella morganii* 26 株, *Citrobacter freundii* 35 株, *Enterobacter*

*〒879-55 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

cloacae 54 株, *Enterobacter aerogenes* 23 株, *Serratia marcescens* 54 株, *Pseudomonas aeruginosa* 52 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 27 株, *Bacteroides fragilis* 17 株。

対照薬剤は, ceftam (CFTM), cefaclor (CCL) とした。測定方法は, 日本化学療法学会規定の方法に従い²⁾, 最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地はミューラーヒントン寒天培地 (BBL) を使用し, 含有薬剤の濃度系列は $100 \mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列または 14 系列を作製した。*B. fragilis* に対しては GAM 寒天培地 (日水) を使用した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし, ミクロプランター (佐久間製作所) にて接種し, 37°C , 18~20 時間培養後判定した。*B. catarrhalis* は 5 % 馬血液寒天培地 (基礎培地: ミューラーヒントン寒天培地) を用い 37°C , 18~20 時間 5 % 炭酸ガス培養にて培養し好気性菌と同様に行った。なお, コントロール株として, *S. aureus* PCI 209P, *E. coli* NIHJ を用いた。

2. 血中および喀痰中への移行濃度

S-1108 を慢性気道感染症患者 3 例に食後 1 回投与した際の血中および喀痰中移行濃度を測定した。いずれも 200 mg を 1 回投与量とした。S-1108 投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間目に採血し, 本剤投与時~1 時間, 1~2, 2~3, 3~4, 4~5, 5~6, 6~7, 7~8 時間目までの喀痰をそれぞれ採取した。

濃度測定は, *E. coli* 7437 を検定菌としたカップ法で行い, 標準液は血中濃度測定ではヒトプール血漿を, 喀痰内濃度測定では pH 7.0, 0.1 M のリン酸緩衝液を用いた。

3. 臨床的検討

1) 対象症例

本剤を使用した症例は, 呼吸器感染症に限定した。疾患の内訳は, 急性気管支炎 1 例, 細菌性肺炎 1 例, 慢性気管支炎 4 例, 感染を伴った気管支喘息 2 例, 肺気腫+感染症例 1 例の, 計 9 例であった。性別は男性 5 例, 女性 4 例で, 年齢は 44 歳から 68 歳であった。

2) 投与量, 投与方法, 投与期間

1 日投与量は, 全例が 300 mg であり, これを朝・昼・夕 3 回に分けて食後経口投与した。投与期間は 7 例が 7 日間, 2 例が 14 日間であり, 総投与量は 2.1 g から 4.2 g であった。

3) 効果判定

臨床効果の判定は, 喀痰の性状, 量の推移, 咳嗽, 呼吸困難などの自覚症状, 体温, 白血球数 (好中球%), CRP, 血沈値などの炎症所見, 胸部 X 線所

見, 喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

4) 副作用

本剤投与前後の自覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤と CFTM, CCL の MIC 値の分布を Table 1 に示した。

対照菌株とした *S. aureus* PCI 209P に対して S-1006 $0.20 \mu\text{g/ml}$, CFTM $0.78 \mu\text{g/ml}$, CCL $3.13 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ に対して $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$, CFTM $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$, CCL $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* (MSSA) に対して本剤は最も優れた抗菌力を示し, MIC₅₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. pneumoniae* に対して MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で CFTM と同様優れた抗菌活性を示した。

B. catarrhalis に対しては比較薬剤中最も強く, 全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値であった。

グラム陰性桿菌のうち *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* には十分な抗菌力を示していた。*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては CCL よりも優れ CFTM とほぼ同等の抗菌力であったが, 高感受性と低感受性の二峰性分布を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については, 他の薬剤同様に弱い抗菌力であった。*B. fragilis* に対しては, CFTM とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

実験成績は Fig. 1, 2, 3, に示した。

最高血中濃度は 2 例は投与 2 時間後に見られ, それぞれ 2.6 , $2.5 \mu\text{g/ml}$ を示し, 1 例は投与 3 時間後に $2.4 \mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減してゆき, 6 時間目には $0.28 \sim 0.63 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰内移行濃度は最高値で, 各々 0.20 , 0.12 , $0.11 \mu\text{g/ml}$ であり, 血中濃度に対する喀痰中の濃度比率は $4.4 \sim 8.3\%$ であった。

3. 呼吸器感染症における臨床成績

本剤を使用した 9 例の一覧表を Table 2 に, 使用前後の主な臨床検査値を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

喀痰から *Haemophilus influenzae* が分離された

Table 1. Antibacterial activity of S-1108 and reference antibiotics against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (21)	S-1006	0.78~>100	1.56	>100
	cefteram	1.56~>100	3.13	>100
	cefaclor	1.56~>100	1.56	100
<i>S. aureus</i> (MRSA) (22)	S-1006	1.56~>100	>100	>100
	cefteram	3.13~>100	>100	>100
	cefaclor	3.13~>100	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> (21)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim 0.78$	≤ 0.0125	0.2
	cefteram	$\leq 0.0125 \sim 0.78$	≤ 0.0125	0.1
	cefaclor	0.39~1.56	0.39	0.78
<i>B. catrrahalis</i> (25)	S-1006	0.025~0.78	0.39	0.78
	cefteram	0.05~1.56	0.78	1.56
	cefaclor	0.39~25	1.56	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (42)	S-1006	0.39~12.5	0.78	3.13
	cefteram	0.05~3.13	0.2	1.56
	cefaclor	0.39~6.25	0.78	1.56
<i>E. coli</i> (53)	S-1006	0.2~3.13	0.39	1.56
	cefteram	0.1~25	0.2	0.78
	cefaclor	0.39~100	1.56	6.25
<i>E. aerogenes</i> (23)	S-1006	0.39~50	1.56	25
	cefteram	0.2~100	0.78	100
	cefaclor	25~>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> (54)	S-1006	0.05~>100	0.78	50
	cefteram	0.025~>100	0.78	>100
	cefaclor	3.13~>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> (24)	S-1006	0.05~0.39	0.1	0.2
	cefteram	0.05~0.1	0.05	0.05
	cefaclor	1.56~3.13	1.56	1.56
<i>P. vulgaris</i> (25)	S-1006	0.05~12.5	0.1	0.78
	cefteram	0.05~25	0.1	0.78
	cefaclor	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> (26)	S-1006	0.1~100	0.2	25
	cefteram	0.05~>100	0.1	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i> (35)	S-1006	0.1~100	3.13	100
	cefteram	0.2~>100	6.25	>100
	cefaclor	6.25~>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> (54)	S-1006	0.78~>100	6.25	>100
	cefteram	0.39~>100	12.5	>100
	cefaclor	100~>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> (27)	S-1006	6.25~100	12.5	100
	cefteram	12.5~>100	25	>100
	cefaclor	25~>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> (52)	S-1006	0.78~>100	100	>100
	cefteram	6.25~>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
<i>B. fragilis</i> (17)	S-1006	1.56~>100	25	>100
	cefteram	12.5~>100	100	>100
	cefaclor	25~>100	>100	>100

^aMICs were determined by serial twofold dilution of the agents in sensitivity test agar.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 5×10^4 CFU per spot and incubated for 18~20 h at 37°C.

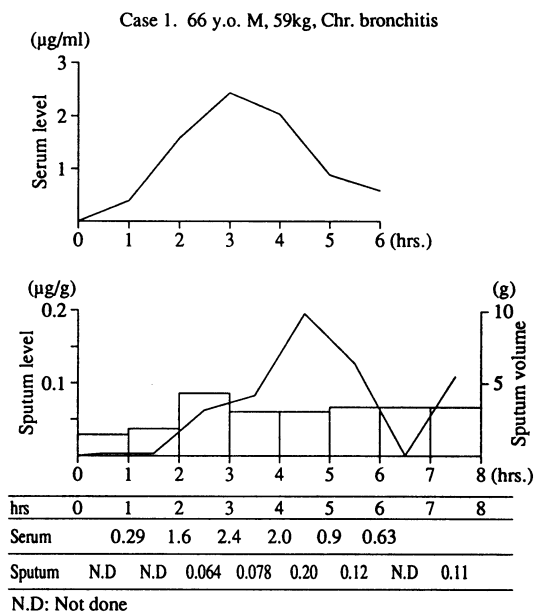


Fig. 1. Serum and sputum levels of S-1006 after oral administration of 200 mg of S-1108.

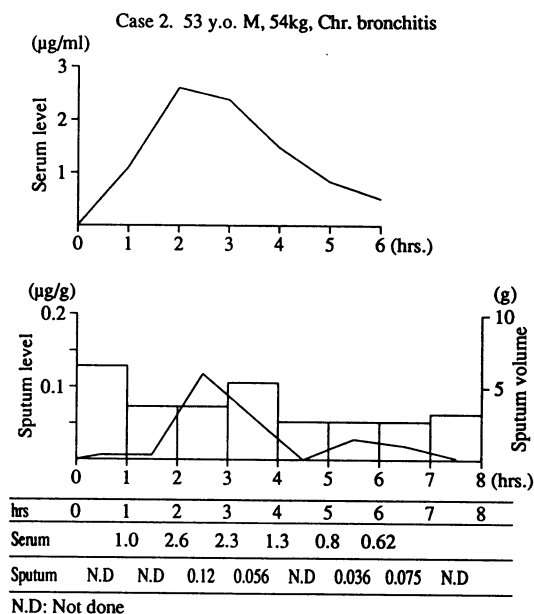


Fig. 2. Serum and sputum levels of S-1006 after oral administration of 200 mg of S-1108.

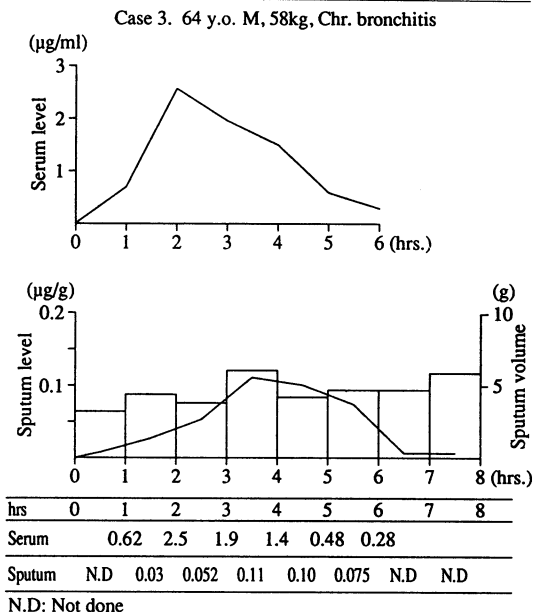


Fig. 3. Serum and sputum levels of S-1006 after oral administration of 200 mg of S-1108.

症例 No. 4, 7, 8 はいずれも除菌され、自他覚所見も改善したため有効と判定された。喀痰から *B. catarrhalis* が分離された症例 No. 9 は、本剤投与後喀痰消失し、自他覚所見ともに改善したため有効とした。喀痰から *P. aeruginosa* が分離された症例 No. 2 は除菌されなかったが、胸部 X 線写真所見、自他覚所見および炎症所見が改善したため有効とした。喀痰からは起炎菌は検出されなかったものの、自他覚所見、炎症所見がともに改善した症例 No. 3, 6 も有効とした。症例 No. 1 は起炎菌は不明であったが、本剤投与により自他覚症状は改善がみられやや有効と判定した。症例 No. 5 は喀痰から *P. aeruginosa* が分離され、細菌学的効果、自覚症状、炎症所見ともに不変であったため無効と判定した。

2) 副作用

本剤投与による臨床検査値の異常変動や副作用は全例にみられなかった。

Ⅲ. 考 察

近年の抗菌薬開発の動向をみると、経口剤ではキノロン剤、エステル型セフェム剤がその中心となっており、抗菌力の面ではいわゆる第三世代セフェム注射剤

Table 2. Clinical response to S-1108 of patients with respiratory tract infections

No.	Age, sex Weight	Clinical diagnosis	Dose			Bacteria in sputum	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Clinical response	Side effects
			daily dose	days	total dose(g)					
1	81, F. 51	Acute bronchitis (Lung cancer)	100 mg×3	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	7,020 ↓ 5,430	8.54 ↓ 5.76	(+)	(-)
2	63, M. 63	Pneumonia (Chronic bronchitis)	100 mg×3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	1,1150 ↓ 8,050	8.30 ↓ 1.57	(#)	(-)
3	53, F. 56	Chronic bronchitis	100 mg×3	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	4,500 ↓ 3,880	1.70 ↓ 0.25	(#)	(-)
4	34, M. 49	Chronic bronchitis	100 mg×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ ↓ normal flora	5,580 ↓ 4,580	3.89 ↓ 1.16	(#)	(-)
5	75, F. 44	Chronic bronchitis	100 mg×3	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	8,050 ↓ 8,190	0.51 ↓ 1.91	(-)	(-)
6	66, M. 63	Chronic bronchitis	100 mg×3	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	5,850 ↓ 6,450	0.42 ↓ 0.17	(#)	(-)
7	51, M. 68	Bronchial asthma + infection	100 mg×3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ < ↓ normal flora	8,610 ↓ 6,810	8.00 ↓ 0.22	(#)	(-)
8	70, F. 53	Bronchial asthma + infection	100 mg×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ < ↓ normal flora	7,810 ↓ 7,550	1.20 ↓ 0.24	(#)	(-)
9	79, M. 48	Pulmonary emphysema + infection	100 mg×3	7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ ↓ not excreted sputum	7,810 ↓ 6,840	2.64 ↓ 1.00	(#)	(-)

(#) : Excellent, (+) : Good, (+) : Fair, (-) : Poor

に匹敵する強さとβ-ラクタマーゼに対する安定性を
もったものが開発されている³⁾。

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
をエステル結合することにより経口吸収を高めた薬剤
であり、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解さ
れ、活性なS-1006として循環血中に移行するプロド
ラッグである。本剤の抗菌力をCFTM、CCLのそれ
と比較してみた成績では、MSSA、*S. pneumoniae*、
B. catarrhalis に対してはCFTMと同じく強い抗菌
力を示し、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis* には全
株MIC 0.78 μg/ml 以下に分布していた。グラム
陰性桿菌に対しては、*Enterobacter*、*Citrobacter*、
Serratia を除く腸内細菌群には優れた抗菌活性を示
し、CCLより優れCFTMとほぼ同等であった。ブ
ドウ糖非発酵グラム陰性桿菌には、CCL、CFTMより
も強い抗菌活性を示したが、充分な抗菌力ではな

かった。

喀痰排出の持続する慢性気道感染症3例に食後本剤
200 mg を内服投与して経時的に血中および喀痰中濃
度を測定した。ピーク濃度は各々2.4~2.6 μg/mlと
0.11~0.20 μg/ml、血中濃度に対する喀痰中濃度比
は4.4~8.3%であり、他のセフェム系抗生物質とほ
ぼ同様の移行濃度であった⁴⁾。食後投与の血中濃度下
面積(AUC)は空腹時投与に比し31~41%大きく、
食後投与の方が消化管吸収性が良好であること、尿中
排泄率は24時間までに34.6~39.3%であること、各
組織内へも良好な移行が認められることなどが示され
ており¹⁾、全体として体内動態はエステル型同系薬剤
とおおむね同様な傾向にあると考えられた。

呼吸器感染症9例における臨床効果は7例(78%)
が有効であったが、1例がやや有効、*P. aeruginosa*
が検出された慢性気管支炎例1例が無効という成績で
あった。有効例の内*P. aeruginosa* が検出された肺

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

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	Eosin (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	374	10.5	37.0	1.8	17	4	158	349	8	0.8
	After	378	10.7	40.1	2.2	18	4	149	350	9	0.7
2	Before	421	12.9	47.3	1.3	26	31	384	333	12	1.0
	After	445	13.3	46.4	1.8	28	28	194	357	16	1.1
3	Before	428	13.3	21.3	2.4	17	7	135	329	17	0.9
	After	407	12.7	20.7	0.7	16	7	158	371	18	0.8
4	Before	422	13.9	16.1	0.7	24	17	159	243	12	1.0
	After	472	15.3	19.2	4.6	24	15	168	263	13	1.0
5	Before	394	12.3	24.3	0.9	20	3	221	408	17	0.9
	After	390	12.3	38.3	1.3	20	3	197	346	16	0.8
6	Before	433	12.9	29.8	2.6	17	11	134	287	N. T	N. T
	After	412	12.0	26.7	1.8	20	11	164	329	N. T	N. T
7	Before	415	13.5	23.9	3.7	28	22	139	303	17	1.1
	After	449	14.5	21.3	6.7	27	24	133	276	14	1.0
8	Before	385	12.1	23.5	5.2	16	12	175	332	14	0.7
	After	395	12.1	27.9	7.1	19	17	164	357	18	0.6
9	Before	504	14.7	23.2	2.3	17	2	180	448	10	1.1
	After	492	14.2	29.5	1.8	30	15	187	467	11	1.2

N. T : Not tested

炎例（症例 No. 2）は、臨床症状、炎症所見、胸部 X 線所見が改善し有効であった。*P. aeruginosa* は除菌されず、肺炎の起炎菌であった可能性は低いと考えられた。*H. influenzae* が検出された 3 例、*B. catarrhalis* が検出された 1 例は、いずれも除菌され有効であり、本剤の *in vitro* における抗菌力を反映していると考えられた。全例に副作用、臨床検査値の異常変動は認められず、安全性の面では他の経口セフェム系抗菌剤と同様に考えて良いであろう。

以上の成績から、本剤は経口剤であり外来患者への投与も容易であり、呼吸器感染症に対して有効かつ安全に使用しうる抗菌剤の一つと思われた。

本研究は、GCP（厚生省）に従って行われた。本論文の要旨は第 40 回日本化学療法学会総会、新薬シ

ンポジウム S-1108（平成 4 年 5 月、名古屋）の関連演題として発表した。

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) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

3) 後藤 純, 那須 勝: 新しい抗菌剤とその使い方。臨床医 12: 54~59, 1989

4) 那須 勝, 永井寛之: 呼吸器感染症・細菌感染症と化学療法 (那須 勝編), p144~167, 永井書店, 大阪, 1991

Laboratory and clinical study on S-1108 in respiratory infections

Tohru Yamasaki, Issei Tokimatsu, Tomoku Ichimiya, Kazufumi Hiramatsu,
Kaori Hiroiwa, Mitsuru Masuda, Hiroyuki Nagai, Yoichiro Goto,
Jun Goto, Takayoshi Tashiro and Masaru Nasu
Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
1-1 Idaigaoka, Hasama-chou, Oita-gun, Oita 879-55, Japan

We evaluated S-1108, a newly developed cephem antibiotic, for its *in vitro* antimicrobial activity, serum and sputum levels and clinical efficacy in patients with respiratory infections.

The results were as follow:

1. Antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of S-1006 against 521 strains of 15 species isolated from clinical material were measured by the standard method designated by the Japan Society of Chemotherapy, and compared with those of ceftoram (CFTM) and cefaclor (CCL). S-1006 showed similar or superior activity to other competitive antibiotics against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* and *Branhamella catarrhalis*. Against gram-negative rods and *Bacteroides fragilis*, it showed almost the same activity as CFTM.

2. Serum and sputum levels

Serum and sputum levels of S-1006 were measured in three patients with chronic bronchitis after a single 200 mg oral dose of S-1108. The maximum serum levels were 2.4~2.6 $\mu\text{g/ml}$ at 2~3 h after administration. The maximum sputum levels were 0.11~0.20 $\mu\text{g/ml}$ at 2~5 h after administration. The ratio of the maximum sputum level to the maximum serum level was 4.4~8.3%.

3. Clinical efficacy in respiratory infections

We administered S-1108 150 mg b. i. d. for 7~14 days to 9 patients. Clinical efficacy was good in 7, fair in 1 and poor in 1. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.