

## 尿路感染症に対する S-1108 の基礎的・臨床的検討

伊藤康久・藤広 茂・兼松 稔・坂 義人・河田幸道  
岐阜大学泌尿器科\*

米田尚生・藤本佳則・磯貝和俊  
大垣市民病院泌尿器科

小口健一・土井達朗  
岐阜市民病院泌尿器科

原田吉将・高橋義人  
高山赤十字病院泌尿器科

新しい経口セフェム系抗菌剤である S-1108 について、基礎的・臨床的検討を行ない以下の結論を得た。

1. 基礎的検討：cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftemam (CFTM) を対照薬として尿路由来の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* の 7 菌種に対する MIC を測定した。

S-1006 はグラム陽性球菌に対しては他の 3 剤より優れており、グラム陰性桿菌に対しては CFIX, CFTM とほぼ同等であった。

2. 臨床的検討：急性単純性膀胱炎 6 例に本剤の 75 mg もしくは 100 mg を、また複雑性尿路感染症 40 例に本剤の 75 mg, 100 mg もしくは 150 mg をそれぞれ 1 日 3 回投与した。UTI 薬効評価基準による判定では、急性単純性膀胱炎が全例著効、複雑性尿路感染症では 81% の有効率であった。

本剤を投与した 46 例の自他覚的副作用として蕁麻疹、嘔吐および下痢が各 1 例にみられたが薬剤の中止にてすぐに消失した。また、臨床検査値の異常として 1 例に GPT の上昇が、1 例に白血球数の減少と好中球の減少がみられた。

以上の結果より S-1108 は尿路感染症の治療に有用かつ安全な薬剤と考えられた。

key word : S-1108, 尿路感染症

S-1108 は塩野義製薬で新しく合成されたセフェム系抗菌剤で、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、循環血中では抗菌活性を有する S-1006 として存在し、大半が腎臓を経由して排泄される<sup>1)</sup>。

今回、尿路感染症由来の各種細菌に対する S-1006 の抗菌力を検討するとともに S-1108 の尿路感染症に対する有用性を検討したので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 基礎的検討

教室保存の標準株 20 株と複雑性尿路感染症患者由

来の *Staphylococcus aureus* 10 株, *Staphylococcus epidermidis* 19 株, *Escherichia coli* 57 株, *Citrobacter freundii* 8 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Enterobacter cloacae* 22 株, *Serratia marcescens* 20 株の 161 株について S-1006 および cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefixime (CFIX, 藤沢薬品工業), ceftemam (CFTM, 富山化学工業) の 4 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定した。菌株の前培養には Muller-Hinton broth (BBL) を、寒天培地には Muller-Hinton II agar (BBL) を用い、接種菌量は  $10^6$  CFU/ml とし

\*〒500 岐阜市司町 40

た。

## 2. 臨床的検討

1989年1月から1991年5月の間に岐阜大学泌尿器科、大垣市民病院泌尿器科、岐阜市民病院泌尿器科および高山赤十字病院泌尿器科を受診し尿路感染症と診断された外来患者のうち、本研究参加の同意を得られた46例を対象に、本剤の臨床効果と安全性の検討を行った。

薬剤の投与量および投与法は、原則として急性単純性膀胱炎では1回75 mgもしくは100 mgを1日3回3日間、複雑性尿路感染症では1回75 mg、100 mgもしくは150 mgを1日3回5日間投与した。

臨床効果の判定は自覚症状や尿所見などの推移を勘案した主治医による判定とUTI薬効評価基準<sup>3)</sup>に合致した症例では同基準による判定もあわせて行なった。

## II. 結 果

### 1. 基礎的検討

教室保存の標準株に対する本剤のMIC値をTable 1に示した。本剤はグラム陽性球菌に対してはCCL、CFIXより優れ、CFTMとほぼ同等であった。グラム陰性桿菌に対してはCCLよりはるかに優れ、CFIXよりやや劣るもののCFTMとほぼ同等であり、グラム陽性球菌・グラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを示した。

臨床分離株に対する本剤と対照薬の抗菌力をTable 2に示す。

*S. aureus* 10株と*S. epidermidis* 19株に対する本剤のMIC<sub>50</sub>値は1.56 μg/mlと他の3剤に比べ優れていたが、耐性株も若干存在したためMIC<sub>90</sub>値では対照薬と差はほとんどみられなかった。

Table 1. Antibacterial activity of S-1006 against reference strains

Strains	S-1006	cefaclor	cefixime	cefteram
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	1.56	0.78	12.5	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.78	1.56	12.5	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	1.56	1.56	25	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	3.13	100	50	3.13
<i>Enterococcus faecium</i> IFO 13138	25	6.25	>100	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	3.13	0.20	0.39
<i>Escherichia coli</i> Kp	≤0.05	6.25	0.39	≤0.05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 27166	≤0.05	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.78	100	6.25	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.39	0.78	≤0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 29665	1.56	6.25	0.20	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	>100	3.13	0.78
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.39	>100	≤0.05	0.39
<i>Serratia liquefaciens</i> IFO 12979	0.20	6.25	≤0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤0.05	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.39	1.56	≤0.05	0.10
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤0.05	1.56	≤0.05	≤0.05
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	≤0.05	3.13	≤0.05	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	>100	6.25	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	50	>100	>100	100

MIC: μg/ml

Inoculum size: 10<sup>6</sup> cfu/ml

Table 2. Antibacterial activities of S-1006 against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (10)	S-1006	1.56~>100	1.56	>100
	Cefaclor	1.56~>100	6.25	>100
	Cefixime	12.5 ~>100	25	>100
	Cefteram	3.13~>100	6.25	>100
<i>S. epidermidis</i> (19)	S-1006	0.2 ~>100	1.56	>100
	Cefaclor	0.78~ 100	3.13	50
	Cefixime	3.13~>100	12.5	>100
	Cefteram	0.78~>100	3.13	>100
<i>E. coli</i> (57)	S-1006	0.2 ~ 3.13	0.39	1.56
	Cefaclor	0.78~ 100	6.25	25
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.39	1.56
	Cefteram	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.2	0.78
<i>C. freundii</i> (8)	S-1006	0.39~ 100	6.25	100
	Cefaclor	100~>100	>100	>100
	Cefixime	0.78~>100	25	>100
	Cefteram	0.39~>100	12.5	>100
<i>K. pneumoniae</i> (25)	S-1006	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.78	1.56
	Cefaclor	0.39~25	3.13	3.13
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.39$	$\leq 0.05$	0.1
	Cefteram	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.2	0.39
<i>E. cloacae</i> (22)	S-1006	0.39~>100	100	>100
	Cefaclor	100~>100	>100	>100
	Cefixime	1.56~>100	>100	>100
	Cefteram	0.39~>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> (20)	S-1006	1.56~>100	12.5	100
	Cefaclor	1.56~>100	>100	>100
	Cefixime	$\leq 0.05 \sim >100$	100	>100
	Cefteram	0.39~>100	100	>100

<sup>a)</sup> : MICs were determined using serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^6$  CFU per spot and incubated for 24hr at 37°C

*E. coli* 57 株に対しては本剤の MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と優れた値を示し、CFIX、CFTM とほぼ同等で

あった。*C. freundii* 8 株に対しても本剤の抗菌力は CFIX、CFTM とほぼ同等であった。*K. pneumoniae*

25 株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu$ g/ml で CCL より優れた値を示すものの、CFIX, CFTM よりやや劣る値であった。

*E. cloacae* 22 株, *S. marcescens* 20 株に対する本剤の MIC 値は高く、他の 3 剤と同様に高度耐性株がみられた。

## 2. 臨床的検討

### 1) 急性単純性膀胱炎

本剤を投与した 6 例から *E. coli* 4 株, *E. faecalis* 1 株, およびグラム陰性桿菌 1 株の計 6 株が分離されたがすべて消失し、主治医判定では 5 例が著効, 1 例が有効であった。このうち UTI 薬効評価基準による判定が可能であった症例は 5 例で、全例著効であった (Table 3)。

### 2) 複雑性尿路感染症

本剤の投与を行なった 40 例で主治医判定を行ない、このうち UTI 薬効評価基準による判定が可能であったのは 31 例であった (Table 4)。主治医判定による臨床効果は、著効 21 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 6 例, 判定不能 3 例で著効・有効をあわせた有効率は 81% であった。UTI 薬効評価基準による判定では、膿尿に対する効果は正常化 18 例 (58%), 改善 4 例 (13%), 不変 9 例 (29%) で、細菌尿に対

する効果は陰性化 23 例 (74%), 減少 1 例 (3%), 菌交代 1 例 (3%), 不変 6 例 (19%) で、総合臨床効果は著効 18 例, 有効 6 例, 無効 7 例で有効率は 81% であった (Table 5)。

疾患病態群別臨床効果では第 2 群, 第 6 群ともに 3 例中有効以上が 1 例と有効率が低かったが、第 3 群では 5 例全例が有効以上で、第 4 群では 90% と高い有効率が得られた (Table 6)。

細菌学的効果は 11 菌種 34 株中 *P. aeruginosa* 4 株, *E. faecalis* 3 株, *Hafnia alvei* 1 株を除く 25 株が消失し、消失率は 76% であった (Table 7)。

細菌学的効果と MIC の関係では、12.5  $\mu$ g/ml 以下の株はすべて消失し、25  $\mu$ g/ml の値を示した *H. alvei* 1 株と 100  $\mu$ g/ml 以上の値を示した *E. faecalis* 4 株のうち 3 株と *P. aeruginosa* の 3 株が残存した (Table 8)。

### 3) 副作用

本剤投与による副作用として蕁麻疹, 下痢, 嘔吐が各 1 例みられたが、薬剤の中止によりすぐに消失した。臨床検査値の異常は GPT の軽度の上昇 (19→32 IU/l) が 1 例, 白血球数の減少 (5900→2900), および好中球の減少 (56.6→32.8%) が 1 例にみられた (Table 9)。

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg $\times$ /day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	66	F	AUC	75 $\times$ 3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.39 -	excellent	good	-
2	48	F	AUC	75 $\times$ 3	4	# -	+ -	<i>E. faecalis</i> -	10 <sup>6</sup> -	>100 -	excellent	excellent	-
3	19	F	AUC	75 $\times$ 3	4	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	— -	excellent	excellent	-
4	26	F	AUC	100 $\times$ 3	4	# -	+ -	GNR -	10 <sup>7</sup> -	— -	excellent	excellent	-
5	39	F	AUC	75 $\times$ 3	4	# -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	— -	excellent	excellent	-
6	65	F	AUC	75 $\times$ 3	3	- -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.39 -	/	excellent	-

AUC : acute uncomplicated cystitis  
GNR : gram-negative rods

\* before treatment  
after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
Dr : Dr's evaluation

Table 4-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (mg×/day)	duration			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	53	F	CCC	G-4	100×3	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	>100	poor	poor	-
			NBD				-	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>100			
2	33	F	CCC	/	100×3	5	-	+	<i>S. aureus</i>	10 <sup>3</sup>	1.56	/	good	-
			NBD				-	-	-	-	-			
3	80	M	CCC	G-4	100×3	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.2	excellent	excellent	-
			BPH ureter tumor				-	-	-	-	-			
4	82	M	CCC	/	100×3	5	+	+	-	-	-	/	good	-
			BPH				-	-	-	-	-			
5	68	F	CCC	G-4	100×3	5	-	+	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	GPT ↑
			stress incontinence				-	-	-	-	-			
6	63	F	CCC	G-4	100×3	6	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2	excellent	excellent	-
			NBD				-	-	-	-	-			
7	41	F	CCP	G-3	100×3	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	excellent	excellent	-
			renal stone				-	-	-	-	-			
8	83	M	CCC	G-4	100×3	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	>100	excellent	excellent	-
			BPH				-	-	-	-	-			
9	80	M	CCC	G-4	100×3	6	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-
			prostate cancer				-	-	-	-	-			
10	70	F	CCC	G-4	100×3	6	+	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-
			NBD				-	-	-	-	-			
11	78	F	CCC	G-4	150×3	6	-	+	<i>Streptococcus sp.</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-
			NBD renal stone				-	-	-	-	-			
12	51	M	CCP	G-3	100×3	6	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0.39	excellent	excellent	-
			renal stone hydronephrosis				-	-	-	-	-			
13	68	F	CCC	G-4	100×3	6	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
			NBD				-	-	-	-	-			
14	63	F	CCC	G-4	75×3	6	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.2	excellent	excellent	-
			NBD				-	-	-	-	-			
15	68	F	CCP	G-3	150×3	6	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.1	moderate	excellent	-
			renal stone				-	-	-	-	-			
16	70	F	CCC	G-4	150×3	6	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.2	excellent	excellent	-
			NBD				-	-	-	-	-			
17	77	M	CCC	G-4	100×3	6	-	+	<i>Streptococcus sp.</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-
			BPH				-	-	-	-	-			
18	77	M	CCC	G-4	75×3	6	-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	-	moderate	good	-
			prostate cancer				-	±	-	-	-			
19	68	F	CCC	G-4	100×3	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
			NBP				-	-	-	-	-			
20	44	F	CCP	G-3	100×3	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	moderate	good	-
			renal stone				-	+	-	-	-			

CCC : chronic complicated cystitis  
 CCP : chronic complicated pyelonephritis  
 NBD : neurogenic bladder dysfunction  
 BPH : benign prostatic hypertrophy

\* before treatment  
 after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
 Dr : Dr's evaluation

Table 4-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with S-1108




Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (mgX/day)	duration			species	count	MIC	UTI	Dr	
21	63	M	CCC NBD	G-6	75x3	5	- -	# -	<i>E. faecium</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	excellent	excellent	-
22	21	F	CCC NBD	/	100x3	1	- -	# ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	-	/	uncertain	urticaria
23	66	F	CCC NBD	/	150x2	2	# -	# -	<i>E. faecalis</i> not done	10 <sup>7</sup>	>100	/	uncertain	vomiting
24	64	M	CCC prostate cancer	G-6	150x3	6	- -	+ ±	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100 >100 >100	poor	poor	-
25	74	M	CCC BPH	G-4	150x3	6	+ +	+ +	<i>H. alvei</i> <i>H. alvei</i>	10 <sup>8</sup> <10 <sup>3</sup>	25 12.5	moderate	good	-
26	52	F	CCP renal stone	G-3	150x3	6	- -	# #	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.78	moderate	good	-
27	46	F	CCC NBD	G-4	150x3	6	- -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
28	61	M	CCC BPH	G-4	100x3	6	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
29	64	M	CCC prostate cancer	G-4	100x3	6	# -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup>	0.2	excellent	excellent	-
30	73	M	CCC prostate cancer	G-4	100x3	8	- -	# ±	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	12.5 100	moderate	good	-
31	80	M	CCC BPH	G-6	150x3	5	+ +	# #	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	100	poor	fair	-
32	41	F	CCP renal stone	/	100x3	7	- -	# #	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>7</sup>	0.78	/	good	-
33	76	M	CCC bladder tumor pyeloureter tumor	G-4	150x3	5	- -	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	poor	poor	-
34	85	M	CCC BPH	G-2	150x3	5	# #	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	poor	poor	-
35	71	M	CCC BPH	G-2	150x3	5	+ +	+ #	<i>S. marcescens</i> -	10 <sup>6</sup>	>100	moderate	good	-
36	80	M	CCC BPH	G-2	150x3	5	# #	± +	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100 >100	poor	poor	diar- rhea
37	73	F	CCC NBD	/	100x3	7	- -	+ -	<i>M. morgani</i> -	10 <sup>7</sup>	6.25	/	excellent	WBC neutro- phil ↓
38	78	M	CCC bladder tumor	/	100x3	7	+ +	# #	<i>E. faecium</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. faecium</i> <i>F. odoratum</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100 >100 >100	/	poor	-
39	70	F	CCC NBD	/	150x3	3	- -	# ±	- -	- -	- -	/	uncertain	-
40	76	M	CCC BPH	/	100x3	3	- -	± -	<i>E. faecalis</i> -	10 <sup>7</sup>	>100	/	excellent	-

CCC : chronic complicated cystitis  
 CCP : chronic complicated pyelonephritis  
 NBD : neurogenic bladder dysfunction  
 BPH : benign prostatic hypertrophy

\* before treatment  
 \* after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
 Dr : Dr's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI

Bacteriuria		Pyuria			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated		18	2	3	23 (74%)
Decreased				1	1 (3%)
Replaced			1		1 (3%)
Unchanged			1	5	6 (19%)
Effect on pyuria		18 (58%)	4 (13%)	9 (29%)	patient total 31
	Excellent	18 (58%)			overall efficacy rate 25/31 (81%)
	Moderate	7			
	Poor(including failure)	6			

## Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
34	26 (76%)	8

\* regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of S-1108 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)	3 (10%)		1	2	
	group 3 (upper UTI)	5 (17%)	2	3		
	group 4 (lower UTI)	20 (63%)	15	3	2	90%
	sub-total	28 (90%)	17	7	4	86%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (10%)	1		2	
	sub-total	3 (10%)	1		2	
Total		31 (100%)	18	7	6	81%

Table 7. Bacteriological response to S-1108 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	4	4	
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	
<i>E. faecalis</i>	4	1	3
<i>E. faecium</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>H. alvei</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	4		4
Total	34	26 (76%)	8

\*regardless of bacterial count

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to S-1108 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )															Total	
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done		
<i>S. epidermidis</i>					1/1											3/3	4/4
<i>Streptococcus</i> spp.																2/2	2/2
<i>E. faecalis</i>														1/4			1/4
<i>E. faecium</i>																1/1	1/1
<i>E. coli</i>			1/1	5/5	4/4	2/2											12/12
<i>C. freundii</i>						1/1											1/1
<i>K. pneumoniae</i>						1/1										1/1	2/2
<i>E. cloacae</i>					1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>										1/1				1/1			2/2
<i>H. alvei</i>											0/1						0/1
<i>P. aeruginosa</i>														0/3	0/1		0/4
Total			1/1	5/5	6/6	4/4				1/1	0/1			2/8	7/8		26/34 (76%)



Table 9. Changes in laboratory test results

Item	Total no. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved		
		definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not			sub-total	
RBC	40 (100%)						1	1 (2.5%)	39 (97.5%)		
Hb	39 (100%)						1	1 (2.6%)	38 (97.4%)		
Ht	40 (100%)						2	2 (5.0%)	37 (92.5%)	1 (2.5%)	
WBC	40 (100%)			1	1 (2.5%)	1		1 (2.5%)	36 (90.0%)	2 (5.0%)	
Baso.	24 (100%)								24 (100%)		
Eosino.	24 (100%)								24 (100%)		
Neutro.	24 (100%)			1	1 (4.2%)	1		1 (4.2%)	19 (79.2%)	3 (12.5%)	
Lympho.	24 (100%)					1	1	2 (8.3%)	19 (79.2%)	3 (12.5%)	
Mono.	24 (100%)								23 (95.8%)	1 (4.2%)	
Platelet	38 (100%)								37 (97.4%)	1 (2.6%)	
S-GOT	39 (100%)								37 (94.9%)	2 (5.1%)	
S-GPT	39 (100%)			1	1 (2.6%)		1	1 (2.6%)	36 (92.3%)	1 (2.6%)	
Al-Pase	37 (100%)					1	1	2 (5.4%)	33 (89.2%)	2 (5.4%)	
Total-Bil.	23 (100%)								23 (100%)		
LDH	27 (100%)						1	1 (3.7%)	24 (88.9%)	2 (7.4%)	
$\gamma$ -GTP	4 (100%)								4		
BUN	39 (100%)						2	2 (5.1%)	33 (84.6%)	4 (10.3%)	
S-Creat.	39 (100%)								38 (97.4%)	1 (2.6%)	
CPK	10 (100%)								10		
Aldolase	12 (100%)								12 (100%)		
Na	30 (100%)								30 (100%)		
K	30 (100%)						1	1 (3.3%)	26 (86.7%)	3 (10.0%)	
Cl	30 (100%)								28 (93.3%)	2 (6.7%)	
CRP	11 (100%)								9 (75.0%)	2 (16.7%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		2				10				/	

### Ⅲ. 考 察

従来より尿路感染症の治療には優れた抗菌活性と高い尿中移行を示し、かつ安全性が高いことからセフェム系抗菌剤が汎用されており、注射剤では第2世代セフェム、第3世代セフェムと弱毒菌に対する抗菌スペクトルの拡大がはかられたが、これらの新しいセフェム剤は腸管からの吸収が悪いため経口剤としては不向きであった。しかしこれらのセフェム剤もエステル誘導体とすることにより消化管からの吸収性が向上し、cefteram pivoxil (CFTM-PI), cefotiam hexetil, cefpodoxime proxetil などの新経口セフェム剤が最近臨床の場で使用されるようになった。本剤も優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない S-1006 をエステ

ル結合させ経口吸収を高めた薬剤であり、尿中排泄率は 24 時間以内に約 40%<sup>1)</sup> と CFIX の約 20%<sup>4)</sup> や CFTM-PI の約 30%<sup>5)</sup> と比較すると、最近開発された経口セフェム剤の中では比較的尿中への排泄も良好なため尿路感染症の治療に適した薬剤と考えられる。

S-1006 の抗菌力は、メチシリン耐性 *S. aureus*, *E. faecalis* と *P. aeruginosa* には従来のセフェム剤と同様に抗菌力は弱いものの、その他のグラム陽性球菌・グラム陰性桿菌には比較的優れた抗菌力を示すとされる<sup>6)</sup>。実際、教室保存の複雑性尿路感染症由来の臨床分離株のうち比較的分離頻度の高い菌種として、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*

の7菌種161株に対する本剤の抗菌力の検討を行なったが、いずれの菌種に対しても従来の経口セフェム剤と同等以上の優れた抗菌力を示した。複雑性尿路感染症の全国集計<sup>7)</sup>による細菌学的効果をもても *E. faecalis* と *P. aeruginosa* を除けば菌の消失率は良好であった。

本剤は急性単純性膀胱炎に対しては、主治医判定、UTI 薬効評価基準判定ともに全例有効以上で、複雑性尿路感染症に対する有効率は、主治医判定、UTI 薬効評価基準判定ともに81%と優れた成績であった。全国集計<sup>7)</sup>でも急性単純性膀胱炎に対し主治医判定で93.5%、UTI判定で97.8%の有効率が、複雑性尿路感染症に対し主治医判定で71.9%、UTI判定で75%と優れた有効率が報告されている。

本剤の副作用は下痢・軟便、胃不快感や嘔気などの消化器症状と、発疹などの過敏症状が主であるとされる<sup>8)</sup>が、今回のわれわれの検討でも嘔吐、蕁麻疹および下痢が各1例みられた。しかし、症状は軽微で薬剤の中止によりすぐに消失した。

臨床検査値異常は、GPTの上昇と白血球数(好中球)の減少を各1例に認めたが、軽度であった。

以上のことから本剤は起炎菌が *P. aeruginosa* と *E. faecalis* 以外の尿路感染症の治療に有用かつ安全な薬剤と考えられた。

## 文 献

- 1) 柴 孝也：新薬シンポジウム S-1108, III. 吸収・分布・代謝・排泄。第40回日本化学療法学会総会(演), 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。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI研究会(代表:大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 齋藤 玲：新薬シンポジウム FK 027, 吸収・分布・代謝・排泄。Chemotherapy 33: 363~364, 1985
- 5) 嶋田基五郎：新薬シンポジウム T-2588, 吸収・分布・代謝・排泄。Chemotherapy 33: 1037~1038, 1985
- 6) 山口恵三：新薬シンポジウム S-1108, II. 抗菌力。第40回日本化学療法学会総会(演), 名古屋, 1992
- 7) 河田幸道：新薬シンポジウム S-1108, IV. 臨床2. 泌尿器科。第40回日本化学療法学会総会(演)。名古屋, 1992
- 8) 渡辺 彰：新薬シンポジウム S-1108, IV. 臨床6. 副作用。第40回日本化学療法学会総会(演)。名古屋, 1992

Studies on antibacterial activities and clinical efficacies of  
S-1108 in the treatment of urinary tract infection

Yasuhisa Ito, Shigeru Fujihira, Minoru Kanematsu,  
Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada  
Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Hisao Komeda, Yoshinori Fujimoto and Kazutoshi Isogai  
Department of Urology, Ohgaki Municipal Hospital

Kenichi Oguchi and Tatsuo Doi  
Department of Urology, Gifu municipal Hospital

Yoshimasa Harada and Yoshito Takahashi  
Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

We evaluated the clinical efficacy of S-1108 in the treatment of urinary tract infection (UTI) and measured the *in vitro* antibacterial activity of S-1006.

1. The antibacterial activity of S-1006 against clinical isolates from patients with UTI was compared with that of control drugs: cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) and ceftem (CFTM). The antibacterial activity of S-1006 was higher than that of the control drugs against gram-positive cocci and similar to that of CFIX and CFTM against gram-negative rods.

2. Six patients with uncomplicated cystitis were treated with S-1108 75 mg or 100 mg t.i.d., and forty patients with complicated UTI were treated with 75 mg, 100 mg or 150 mg t.i.d. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy of S-1108 was 81% in complicated UTI and S-1108 was effective in all patients with uncomplicated cystitis.

Urticaria, vomiting and diarrhea were observed in three patients, but diminished soon after the medication was stopped.

Elevation of GPT was noted in one patient and a decrease in WBC and neutrophil count was noted in one patient.

We concluded that S-1108 is an effective and safe drug for UTI.