

尿路感染症に対する S-1108 の基礎的、臨床的検討

三谷信二・藤原政治・碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科*

植木哲裕・大西喜夫

中電病院泌尿器科

S-1108 の尿路感染症における有用性を基礎的および臨床的に検討した。

当教室保存臨床分離株である *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* の 4 菌種, 205 株に対して, 本剤の生体内抗菌活性物質である S-1006 の抗菌力を, cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) を対照薬として比較検討した。*E. coli* および *P. mirabilis* に対する MIC₉₀ は各々 0.78, 0.39 μ g/ml で, CFIX と同等の抗菌力を示した。*K. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は 1.56 μ g/ml で, CCL より優れ, CFIX より劣っていた。*S. marcescens* では MIC₁₀, MIC₉₀ ともに CFIX より優れていた。

臨床的検討は急性単純性膀胱炎 3 例と複雑性尿路感染症 14 例について行った。急性単純性膀胱炎 3 例における主治医判定は全例著効であり, UTI 薬効評価基準に合致した 2 例とも著効であった。複雑性尿路感染症 14 例における主治医判定は 8 例が有効もしくは著効であった。UTI 薬効評価基準に合致した 7 例における総合臨床効果は著効 4 例, 有効 1 例, 無効 2 例であった。自他覚的副作用は認められず, 臨床検査値で GOT, GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

したがって本剤は尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

key words : S-1108, 抗菌力, 尿路感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社に開発された新規なエステル型経口セフェム系抗生物質で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有しており, 各種細菌産生の β -lactamase に対しても安定であるとされている¹⁾。今回われわれは, 尿路感染症に対する本剤の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

1) 対象菌株

対象菌株は広島大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症患者より 10⁴ CFU/ml 以上分離した *Escherichia coli* (50 株), *Klebsiella pneumoniae* (51 株), *Proteus mirabilis* (54 株), *Serratia marcescens* (50 株) の 4 菌種, 205 株を対象とした。なお対象菌株はすべて 1 症例 1 株で検討した。

2) 薬剤感受性測定

本剤の生体内抗菌活性物質である S-1006 に対する感受性は MIC 2000 システム (日本ダイナテック社) を用いた微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。培地としては Mueller-Hinton broth (Difco) を, 対照薬としては cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) を用いた。

2. 臨床的検討

平成 2 年 8 月から平成 3 年 3 月までに, 広島大学医学部附属病院泌尿器科および中電病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者で本治験参加に同意の得られた 17 例を対象とした。内訳は急性単純性膀胱炎 3 例, 複雑性尿路感染症 14 例であった。本剤の投与方法は 1 回 75~200 mg を 1 日 3 回経口投与し, 投与期間は急性単純性膀胱炎では 3 日間, 複雑性尿路感染症では 5~28 日間であった。臨床効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に基づいて行った。また全例に対し, 自他覚的副作用および臨床検査値の変動について検討を行った。

*〒734 広島市南区霞 1-2-3

II. 結 果

1. 基礎的検討

各菌種の本剤に対する MIC の range, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ を Table 1 に示した。

1) *E. coli*

S-1006 の MIC ピーク, MIC₅₀, MIC₈₀ はそれぞれ 0.2 μ g/ml, 0.39 μ g/ml, 0.78 μ g/ml であった。CFIX と比べるとほぼ同等の抗菌力を示し, CCL と比べると 2 管程度良好な抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae*

S-1006 の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ はそれぞれ 0.39 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であった。すなわち S-1006 の抗菌力は CCL と比べ 1 管程度優れ, CFIX と比べると 3 管程度劣る結果であった。

3) *P. mirabilis*

S-1006 の MIC ピークならびに MIC₅₀ は 0.05 μ g/ml 以下で, MIC₈₀ は 0.39 μ g/ml であった。CFIX と比べると *E. coli* と同様にほぼ同等の抗菌力を示し, CCL と比べると 4 管程度良好な抗菌力を示した。

4) *S. marcescens*

S-1006 の MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ はそれぞれ 6.25 μ g/ml, 25 μ g/ml, 50 mg/ml であった。CFIX と比べると 2 管程度良好な抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎 (Table 2)

主治医判定は全例著効であり, UTI 薬効評価基準に合致した 2 例はともに著効であった。起炎菌は 2 例

とも *E. coli* で, いずれも本剤投与後消失した。

2) 複雑性尿路感染症 (Table 3)

主治医判定は著効 5 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 3 例で有効率は 66.7% (8/12) であった。このうち UTI 薬効評価基準に合致した症例は 7 例であり, その効果判定を Table 4 に示す。膿尿に対する効果は正常化 4 例, 不変 3 例であった。細菌尿に対する効果は陰性化 5 例, 不変 2 例であり, 総合臨床効果は著効 4 例, 有効 1 例, 無効 2 例であった。

疾患病態群別効果判定を Table 5 に示す。今回の検討では全例が単独菌感染であった。4 群が 5 例と最も多く, 著効 4 例, 有効 1 例であった。1 群の 2 例は無効であった。

細菌学的効果についてみると, Table 6 に示すごとく *Staphylococcus epidermidis* 2 株ならびに CNS, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 1 株とともに本剤投与により消失したが, *S. marcescens* 2 株は存続した。なお本剤投与後出現菌は認められなかった。

3) 副作用, 臨床検査値の異常変動

今回対象となった 17 例の尿路感染症患者において, 自他覚的副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値の異常は GOT, GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが, 治療を要するものではなく, 2 週間後に自然軽快した。

III. 考 察

S-1108 は経口用セファロスポリン系抗生物質で,

Table 1. Antibacterial activity of S-1006 and other drugs against clinical isolates

Isolate (No. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)			
		range	50%	80%	90%
<i>Escherichia coli</i> (50)	S-1006	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	0.39	0.78
	cefaclor	0.39 \sim 200	0.78	1.56	3.13
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	0.39	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (51)	S-1006	0.10 \sim >200	0.39	0.78	1.56
	cefaclor	0.39 \sim >200	0.78	1.56	1.56
	cefixime	$\leq 0.05 \sim$ >200	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> (54)	S-1006	$\leq 0.05 \sim$ >200	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
	cefaclor	0.78 \sim >200	0.78	0.78	6.25
	cefixime	$\leq 0.05 \sim$ >200	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Serratia marcescens</i> (50)	S-1006	0.39 \sim >200	6.25	25	50
	cefaclor	200 \sim >200	>200	>200	>200
	cefixime	$\leq 0.05 \sim$ >200	25	100	100

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr		
1	80	F	AUC	75×3	p.o.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁸	—	—	Excellent	—	—
2	60	F	AUC	75×3	p.o.	3	—	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	—
3	69	F	AUC	75×3	p.o.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—	—

* before treatment
after treatment** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr.'s evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg/day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr		
1	63	M	CCC BPH	—	—	200×3	p.o.	28	+	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁷	—	—	Poor	—	—
2	81	M	CCC BPH	—	—	150×3	p.o.	14	+	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁵	—	—	Excellent	—	—
3	73	M	CCC BPH	—	—	150×3	p.o.	14	+	<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 ⁶	50	—	Excellent	—	—
4	80	F	CCC Neurogenic bladder	—	—	150×3	p.o.	14	+	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁷	0.2	—	Fair	—	—
5	94	M	CCC Prostate cancer	—	—	150×3	p.o.	21	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.2	—	Good	—	—
6	70	M	CCC BPH	—	G-4	75×3	p.o.	5	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Good	—	—
7	75	M	CCC BPH	—	—	200×3	p.o.	7	+	—	—	—	—	Unevalu- able	—	GOT 1 GPT 1
8	77	M	CCC BPH	—	—	200×3	p.o.	14	+	<i>Candida albicans</i>	10 ⁴	—	—	Unevalu- able	—	—
9	72	M	CCC BPH	—	G-4	75×3	p.o.	5	+	<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 ³	25	—	—	—	—
10	74	M	CCC Bladder tumor Urethral stricture	—	G-4	150×3	p.o.	5	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—	—
11	81	M	CCC Prostate cancer	—	G-4	75×3	p.o.	5	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	—	—
12	77	M	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	150×3	p.o.	5	+	CNS	10 ⁶	0.78	Excellent	Excellent	—	—
13	84	M	CCC Prostate cancer	—	G-4	150×3	p.o.	5	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁷	100	Moderate	Good	—	—
14	66	M	CCC Prostate cancer Renal dysfunction	+	G-1	150×3	p.o.	5	+	—	—	—	—	—	—	—

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
BPH : benign prostatic hypertrophy* before treatment
after treatment** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr.'s evaluation

Table 4. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4		1	5
Decreased				
Replaced				
Unchanged			2	2
Effect on pyuria	4		3	case total 7
	Excellent	4	overall efficacy rate 5 / 7	
	Moderate	1		
	Poor(including failure)	2		

Table 5. Overall clinical efficacy of S-1108 according to type of infection

Group		No.of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1(indwelling catheter)	2			2	0/2
	group 2(post-prostatectomy)					
	group 3(upper UTI)					
	group 4(lower UTI)	5	4	1		5/5
	subtotal	7	4	1	2	5/7
Polymicrobial infection	group 5(indwelling catheter)					
	group 6(no indwelling catheter)					
	subtotal					
Total		7	4	1	2	5/7

Indwelling catheter	No.of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	2			2	0/2
No	5	4	1		5/5
Total	7	4	1	2	5/7

Table 6. Bacteriological response to S-1108 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	
CNS	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
<i>Serratia marcescens</i>	2		2
Total	7	5	2

* regardless of bacterial count

その活性体である S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範なスペクトラムを有する。特に *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis* に対する抗菌力は優れている¹⁾。

S-1006 の抗菌力を臨床分離の 4 菌種 205 株に対して検討したが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する MIC₉₀ は各々 0.78, 1.56, 0.39 μ g/ml であり、その抗菌力の強さが確認された。*S. marcescens* に対する MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ は各々 6.25, 25, 50 μ g/ml であったが、対照薬である CFIX と比べると 2 管程度良好な抗菌力を示した。

近年ニューキノロン剤に対する耐性菌が増加傾向にあること³⁻⁵⁾を考えれば、本薬剤が OFLX 耐性のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有すること¹⁾は重要な特徴といえよう。

UTI 薬効評価基準による臨床効果の検討では、急性単純性膀胱炎の 2 例はいずれも著効であり、複雑性尿路感染症では 7 例中 5 例が有効以上で、高い有効率を示した。

細菌学的効果では *S. epidermidis* 2 株ならびに CNS, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各 1 株ともに本剤投与により消失した。ただし *P. aeruginosa* の消失に関しては必ずしも本剤の抗菌力を反映したも

のではないと考えられる。

安全性に関しては、今回検討した 17 例において自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値の変動では GOT, GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが、治療を要するものではなかった。本剤は特に肝臓への移行が高く¹⁾、これを基に肝機能値の変動が比較的高いものと推察される。

以上より、S-1108 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範なスペクトラムを有し、尿路感染症に対して有用かつ安全な薬剤であると考えられた。

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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版). Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 鈴木恵三: ニューキノロン剤に対する耐性菌増加傾向. 感染症 19: 97~101, 1989
- 4) 後藤 元, 後藤美恵子, 岡 慎一, 清水喜八郎, 五島瑳智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における ofloxacin の耐性菌の状況. Chemotherapy 38: 1~8, 1990
- 5) 藤原政治, 碓井 亜, 瀬尾一史, 西本憲治: 尿中分離菌の ofloxacin に対する感受性. Chemotherapy 39: 124~128, 1991

Basic and clinical studies on S-1108 in urinary tract infections

Shinji Mitani, Seiji Fujiwara and Tsuguru Usui

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

Kasumi 1-2-3 Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Yoshio Ohnishi and Tetsuhiro Ueki

Department of Urology, Chuden Hospital

We studied S-1108, on antibacterial activity and clinical efficacy against urinary tract infections in order to clarify its usefulness for urinary tract infections.

The *in vitro* antimicrobial activity of S-1006, an active form of S-1108 was assessed against 205 clinically isolated strains (4 species) and compared with those of cefaclor (CCL) and cefixime (CFIX).

The MIC₉₀ of S-1006 was similar to that of CFIX against *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Against *Klebsiella pneumoniae*, the MIC₉₀ of S-1006 was superior to that of CCL and inferior to that of CFIX. Against *Serratia marcescens*, both the MIC₉₀ and MIC₅₀ of S-1006 were superior to those of CFIX.

We administered S-1108 to 3 patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 14 patients with chronic complicated urinary tract infections (UTI). According to criteria of the Japanese UTI Committee, clinical efficacy of AUC was excellent in 2 patients, and the efficacy of chronic complicated UTI was excellent in 4 patients, moderate in 1 and poor in 2. No side effects were observed.

Laboratory findings showed slightly elevated GOT and GPT in 1 patient.