

尿路・性器感染症における S-1108 の基礎的・臨床的検討

川原和也・川原元司・小濱康彦・後藤俊弘  
坂本日期・大井好忠  
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室\*  
(主任: 大井好忠教授)

尾立源昭・速見浩士・原田尚毅・永田進一  
佐賀県立好生館病院泌尿器科

水間良裕・島田 剛  
国立都城病院泌尿器科

牧之瀬信一  
国立指宿病院泌尿器科

松迫哲史・西田盛男・川島尚志  
今給黎総合病院泌尿器科

新しい経口用セファロsporin系抗生物質である S-1108 に対し基礎的・臨床的検討を行い, 以下の成績を得た。

尿路感染症患者尿由来の臨床分離株 10 菌種計 294 株を対象として S-1108 の抗菌活性体である S-1006 の抗菌力を測定し, KT-3777, cefaclor (CCL), cefteram (CFTM), cefotiam (CTM) と比較検討した。Staphylococcus spp., Enterococcus faecalis に対して S-1006 は CTM に次ぐ抗菌力を示した。Escherichia coli に対しては CTM が最も強い抗菌力を示し, S-1006 と CFTM は同等で CTM に次ぐ成績であった。Klebsiella pneumoniae, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa に対する S-1006 の抗菌力は, 他の 4 剤と同等以上の良好な成績であった。

急性単純性膀胱炎 26 例, 複雑性尿路感染症 29 例 (腎盂腎炎 2 例, 膀胱炎 27 例), 淋菌性尿道炎 2 例, 急性精巣上体炎 1 例の尿路・性器感染症患者 58 例に, S-1108 を 1 回 50 ~ 150 mg, 1 日 3 回, 3 ~ 7 日間投与した。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 (AUC) 21 例, 複雑性尿路感染症 25 例, 淋菌性尿道炎 2 例の総含有効率は, AUC 95.2%, 複雑性尿路感染症 80.0% で, 淋菌性尿道炎 2 例は有効以上であった。細菌学的効果は, グラム陽性球菌 16 株中 13 株 (81.2%), グラム陰性桿菌 43 株中 40 株 (93.0%) が消失した。淋菌は 2 株とも消失した。全体の消失率は 90.2% であった。

S-1108 投与に関連した自他覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値において投与後 1 例で GOT, GPT が上昇し, 他の 1 例で CPK の上昇がみられたが, 投与終了後速やかに正常値に下降した。

key words : S-1108, S-1006, 尿路感染症, 抗菌力, 臨床的検討

S-1108 は塩野義製薬研究所において開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。構造上の特

徴は, 吸収されない S-1006 の 4 位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

\*〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

り経口吸収を高めた薬剤である。腸管壁のエステラーゼにより加水分解され活性型の S-1006 として循環血液中に移行するプロドラッグである。抗菌力においては、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用し  $\beta$ -lactamase に安定で、かつ結合親和性が極めて低濃度である。従来の同系統の薬剤と同じくメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と *Enterococcus faecalis* に対する抗菌力は弱い、他のグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対しては従来の薬剤より優れている。

今回基礎的検討として尿路感染症患者尿由来の臨床分離株に対する S-1006 の試験管内抗菌力を測定し、KT-3777, cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM) と比較検討した。臨床的検討においては、58 例の尿路生殖器感染症患者に S-1108 を投与しその臨床効果ならびに安全性について検討したので報告する。

## I. 実験方法および材料

### 1. 試験管内抗菌力

病原性の明かな教室保存の尿路分離菌株に対する S-1006, KT-3777, CCL, CFTM, CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup> に準じて測定した。実験に用いた菌株は、*Staphylococcus* spp., *E. faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* の 10 菌種計 294 株であった。感受性測定用培地には、Mueller-Hinton Agar (Difco) を用いた。トリプトソイブイオン (栄研) で培養した各菌株は、 $10^8$  CFU/ml に調製しマイクロプランター (佐久間製作所) で各薬剤の平板希釈系列毎に接種し、 $37^\circ\text{C}$ 、24 時間培養後に判定した。

### 2. 臨床的検討

1989 年 11 月から 1991 年 2 月までに、鹿児島大学病院ならびに関連施設泌尿器科外来通院中の 58 例の尿路・生殖器感染症患者を対象とした。症例の内訳は、急性単純性膀胱炎 (AUC) 26 例、複雑性尿路感染症 29 例 (腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 27 例)、淋菌性尿道炎 2 例、急性精巣上体炎 1 例であった。投与量及び投与方法は、1 回 50~150 mg を 1 日 3 回食後 30 分に内服投与した。投与期間はいずれも 3~7 日間とした。本剤の薬効評価に当たっては UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>2)</sup> ならびに追補<sup>3)</sup> にしたがった。

## II. 成績

### 1. 試験管内抗菌力 (Table 1)

*Staphylococcus* spp. は、S-1006 に対して高度感受性域から耐性域まで幅広い分布を示し、 $\text{MIC}_{50}$ :  $25 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$ :  $>100 \mu\text{g/ml}$  と他剤と同様に高度耐性株がみられた。

*E. faecalis* の S-1006 に対する  $\text{MIC}_{50}$  は比較薬剤と同等の  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり、高度耐性であった。

S-1006 は *E. coli* に対して CTM に次いで優れ、CFTM と同等の抗菌力を示した。

S-1006 は *K. pneumoniae* に対して  $\text{MIC}_{90}$  が  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と強い抗菌力を示し、CFTM, CTM と同等の抗菌力であった。

S-1006 は *C. freundii* に対して良好な抗菌力を示し、 $\text{MIC}_{90}$  が  $25 \mu\text{g/ml}$  であり比較薬剤より優れた抗菌力であった。

*E. cloacae* は S-1006 に対して  $0.20 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  と幅広く分布した。 $\text{MIC}_{90}$  は  $100 \mu\text{g/ml}$  と高値であるが比較薬剤よりは優れていた。

S-1006 は *S. marcescens* に対して  $\text{MIC}_{50}$  が  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  が  $50 \mu\text{g/ml}$  であり、 $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の濃度で多くの菌株の発育を阻止した。

*P. mirabilis* は S-1006 に対して感受性分布が  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  と低濃度で感受性があり、S-1006 は CFTM と同等で、5 剤中最も強い抗菌力を示した。

S-1006 は *P. vulgaris* に対して  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で全ての株の発育を阻止し、*P. mirabilis* に対する抗菌力と同じく比較薬剤より優れていた。

*P. aeruginosa* は S-1006 に対して耐性を示した。比較薬剤には高度耐性株が多く認められた。

### 2. 臨床成績

S-1108 を投与した尿路・生殖器感染症 58 例の臨床成績の一覧を Table 2-1, 2-2, 3-1, 3-2, 4, 5 に示した。

主治医判定では、AUC で 26 例中著効 15 例、有効 10 例、やや有効 1 例であった。複雑性尿路感染症 29 例中著効 15 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 5 例であった。淋菌性尿道炎は著効 1 例、有効 1 例であり、急性精巣上体炎 1 例は有効であった。従って、主治医判定による全体の有効率は 91.4% であった。

UTI 薬効評価基準に合致したのは AUC 21 例、複雑性尿路感染症 25 例 (膀胱炎 23 例、腎盂腎炎 2 例)、淋菌性尿道炎 2 例であった。UTI 薬効評価基準にもとづく効果判定は AUC で著効 16 例、有効 4 例、無効 1 例で、総合有効率は 95.2% であった。

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

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus</i> spp. (25)	S-1006	$\leq 0.10 \sim 100 <$	25	100 <
	KT-3777	$0.39 \sim 100 <$	50	100 <
	cefaclor	$0.78 \sim 100 <$	50	100 <
	cefteram	$0.78 \sim 100 <$	100	100 <
	cefotiam	$0.20 \sim 100 <$	3.13	100 <
<i>Enterococcus faecalis</i> (25)	S-1006	100 $\sim 100 <$	100 <	100 <
	KT-3777	50 $\sim 100 <$	100	100 <
	cefaclor	50 $\sim 100 <$	100	100 <
	cefteram	100 $\sim 100 <$	100 <	100 <
	cefotiam	50 $\sim 100 <$	100	100 <
<i>Escherichia coli</i> (33)	S-1006	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39
	KT-3777	$0.20 \sim 1.56$	0.78	1.56
	cefaclor	$1.56 \sim 25$	3.13	6.25
	cefteram	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	S-1006	$0.20 \sim 25$	0.39	0.78
	KT-3777	$0.39 \sim 100$	0.78	1.56
	cefaclor	$0.78 \sim 100$	1.56	12.5
	cefteram	$\leq 0.10 \sim 25$	0.20	0.39
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 50$	$\leq 0.10$	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> (25)	S-1006	$\leq 0.10 \sim 100 <$	0.78	25
	KT-3777	$0.78 \sim 100 <$	12.5	100 <
	cefaclor	$0.78 \sim 100 <$	50	100 <
	cefteram	$\leq 0.10 \sim 100 <$	1.56	100 <
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 100 <$	0.78	100
<i>Enterobacter cloacae</i> (32)	S-1006	$0.20 \sim 100 <$	0.78	100
	KT-3777	$0.39 \sim 100 <$	6.25	100 <
	cefaclor	$1.56 \sim 100 <$	25	100 <
	cefteram	$0.20 \sim 100 <$	0.78	100 <
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 100 <$	0.39	100 <
<i>Serratia marcescens</i> (30)	S-1006	$0.78 \sim 100 <$	12.5	50
	KT-3777	100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 <	100 <	100 <
	cefteram	$1.56 \sim 100 <$	50	100 <
	cefotiam	$0.78 \sim 100 <$	100 <	100 <
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	S-1006	$\leq 0.10 \sim 0.39$	$\leq 0.10$	0.20
	KT-3777	$1.56 \sim 100 <$	1.56	3.13
	cefaclor	$1.56 \sim 100 <$	3.13	12.5
	cefteram	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	0.20
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 100 <$	0.39	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	S-1006	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.20	3.13
	KT-3777	$1.56 \sim 100 <$	100 <	100 <
	cefaclor	$1.56 \sim 100 <$	100 <	100 <
	cefteram	$\leq 0.10 \sim 50$	0.20	12.5
	cefotiam	$\leq 0.10 \sim 100 <$	12.5	100 <
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (34)	S-1006	$12.5 \sim 100 <$	50	100
	KT-3777	100 <	100 <	100 <
	cefaclor	100 <	100 <	100 <
	cefteram	50 $\sim 100 <$	100 <	100 <
	cefotiam	100 <	100 <	100 <

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

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^5$  CFU per spot and incubated for 24h at 37°C

Table 2 - 1. Clinical summary of patients with uncomplicated UTI treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*2			Evaluation*3		Side effects	Remarks
				dose (mg/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr		
1	64	F	AUC	100×3	PO	3	+ -	± -	CNS -	10 <sup>6</sup> -	0.78	excellent	excellent	-	
2	44	F	AUC	75×3	PO	3	+ -	± -	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup> -	0.39	excellent	excellent	-	
3	32	F	AUC	100×3	PO	3	+ -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>4</sup> -	0.20	excellent	excellent	-	-
4	66	F	AUC	75×3	PO	3	± -	± NT	<i>Escherichia coli</i> NT	10 <sup>7</sup> NT	0.39	/	good	-	
5	24	F	AUC	100×3	PO	3	- -	± ±	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> NT	10 <sup>6</sup> NT	1.56 100<	/	good	-	-
6	41	F	AUC	100×3	PO	3	± -	± NT	<i>Enterococcus faecalis</i> NT	10 <sup>2</sup> NT	100<	/	good	-	-
7	18	F	AUC	100×3	PO	3	± +	± +	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Candida sp.</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>2</sup>	0.20	moderate	good	-	-
8	35	F	AUC	75×3	PO	3	± -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.39	excellent	excellent	-	-
9	33	F	AUC	50×3	PO	3	± -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>5</sup> -	0.20	excellent	excellent	-	-
10	57	F	AUC	50×3	PO	3	± -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.20	excellent	excellent	-	-
11	41	F	AUC	50×3	PO	3	+ -	± -	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -	10 <sup>4</sup> -	0.39	excellent	excellent	-	-
12	25	F	AUC	50×3	PO	3	± -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>4</sup> -	0.78	excellent	excellent	-	-
13	70	F	AUC	50×3	PO	3	± -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>5</sup> -	0.39	excellent	excellent	-	-
14	68	F	AUC	50×3	PO	3	- -	+ -	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -	10 <sup>5</sup> -	0.78	/	excellent	-	-
15	56	F	AUC	50×3	PO	3	- -	± -	<i>Escherichia coli</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.39	/	excellent	-	-
16	46	F	AUC	75×3	PO	3	+ -	+ -	CNS -	10 <sup>6</sup> -	1.56	excellent	excellent	-	-

\* 1 AUC : acute uncomplicated cystitis  
CNS : coagulase negative *Staphylococci*

\* 2 before treatment  
after treatment  
NT : not tested

\* 3 UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
Dr : Dr.'s evaluation

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis <sup>*1</sup>	Treatment			Symptoms <sup>*2</sup>	Pyuria <sup>*2</sup>	Bacteriuria <sup>*2</sup>			Evaluation <sup>*3</sup>		Side effects	Remarks
				dose (mg/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr		
17	58	F	AUC	75×3	PO	4	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	moderate	good	-	-
							-	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	50				
18	58	F	AUC	75×3	PO	4	+	##	CNS <i>Pseudomonas sp.</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78 100	moderate	good	-	-
							-	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56				
19	61	F	AUC	75×3	PO	3	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	moderate	good	-	-
							-	±	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>2</sup>	0.78				
							-	-	<i>Enterococcus faecium</i>	10 <sup>2</sup>	>100				
20	58	F	AUC	75×3	PO	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	excellent	excellent	-	-
							-	-	-	-	-				
21	21	F	AUC	75×3	PO	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-	-
							-	-	-	-	-				
22	20	F	AUC	100×3	PO	4	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.39	excellent	good	-	-
							-	-	-	-	-				
23	55	F	AUC	100×3	PO	5	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.39	excellent	good	-	-
							-	-	-	-	-				
24	46	F	AUC	75×3	PO	3	+	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	100<	poor	fair	-	-
							-	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	-				
25	18	F	AUC	100×3	PO	6	+	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	-	excellent	good	-	-
							-	-	-	-	-				
26	53	F	AUC	75×3	PO	3	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.20	excellent	excellent	-	-
							-	-	-	-	-				

\*1 AUC : acute uncomplicated cystitis  
CNS : coagulase negative *Staphylococci*

\*2  $\frac{\text{before treatment}}{\text{after treatment}}$   
NT : not tested

\*3 UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
Dr : Dr.'s evaluation

(Table 6)。複雑性尿路感染症では著効13例, 有効7例, 無効5例で, 総合有効率は80.0%であった (Table 7)。

本剤の膿尿に対する効果はAUCで正常化18例 (85.7%), 改善1例, 不変2例であり, 複雑性尿路感染症で正常化18例 (72.0%), 改善5例, 不変2例であった。細菌尿に対する効果はAUCで消失18例 (85.7%), 菌交代2例, 不変1例であり, 複雑性尿路感染症では消失15例 (60.0%), 菌交代5例, 不変5例であった。

複雑性尿路感染症における疾患病態群別臨床効果は, 単独菌感染群17例中著効12例, 有効4例, 無効

1例で有効率は94.0%であった。複数菌感染群8例では著効1例, 有効3例, 無効4例であった (Table 8)。

細菌学的効果の検討では, AUCで本剤投与前にグラム陽性球菌7株, グラム陰性桿菌17株計24株が検出されたが, グラム陽性球菌7株中6株が消失し *E. faecalis* 1株が存続した。最も多く分離された *E. coli* 14株を含むグラム陰性桿菌17株は全て消失した。全体では24株中23株が消失 (消失率95.8%) した。投与後出現菌として, *E. faecium* *P. aeruginosa*, *Candida sp.* が各1株, *S. epidermidis* 2株の計5株が検出された (Table 9)。複雑性尿路感染症ではグラム陽性球菌9株中7株が消失し, *S. aureus*, *E.*

Table 3 - 1. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with S-1108

Patient No.	Age Sex	Diagnosis *1	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria *2	Bacteriuria *1		Evaluation *3		Side effects	Remarks	
					dose (mg/day)	route		duration (day)	species	count	MIC			UTI
1	32 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-	
2	44 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	150×3	PO	5	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-	
3	59 M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Alcaligenes faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	-	poor	poor	-	
4	58 F	CCC lt. renal stone	-	-	100×3	PO	3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>2</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	0.20	-	poor	poor	-
5	76 M	CCC neurogenic bladder	-	-	100×3	PO	7	CNS <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida tropicalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	0.78	-	poor	poor	-
6	67 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	75×3	PO	5	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	100<	excellent	excellent	-	
7	90 M	CCC BPH	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus avium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	100<	moderate	good	GOT↑ GPT↑	
8	74 M	CCC neurogenic bladder urethral stenosis	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> NT	10 <sup>4</sup> NT	6.25	-	fair	-	
9	79 M	CCC prostatic cancer	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-	
10	75 F	CCC neurogenic bladder	-	G-6	100×3	PO	5	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecium</i> CNS <i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	100< 100< 0.39 0.20	moderate	fair	-	
11	62 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	excellent	excellent	-	
12	63 M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	<i>Citrobacter diversus</i>	10 <sup>7</sup>	-	excellent	excellent	-	

\* 1 CCC : chronic complicated cystitis  
BPH : benign prostatic hypertrophy  
CNS : coagulase negative *Staphylococci*

\* 2 before treatment  
after treatment  
NT : not tested

\* 3 UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
Dr : Dr's evaluation

Table 3-2. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis*1		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*2	Bacteriuria*1			Evaluation*3		Side effects	Remarks
			Underlying condition				dose (mg/day)	route		duration (day)	species	count	MIC	UTI		
13	86	M	CCC	prostatic cancer	-	G-4	100×3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	moderate	good	-
14	84	M	CCC	BPH	-	G-4	100×3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
15	68	M	CCC	BPH	-	G-6	100×3	PO	5	#	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	0.78 3.13	poor	good	-
16	78	M	CCC	BPH neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
17	55	F	CCC	neurogenic bladder renal stone	-	G-6	100×3	PO	5	#	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	1.56	moderate	good	-
18	40	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-6	100×3	PO	5	#	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>2</sup>	100< 12.5 100< 6.25	poor	excellent	-
19	67	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	75×3	PO	5	+	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
20	60	F	CCP	ureter stone, hydronephrosis	-	G-6	100×3	PO	5	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	3.13 0.39	excellent	excellent	-
21	47	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	100×3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>2</sup>	0.39 100<	moderate	excellent	-
22	78	F	CCC	neurogenic bladder urethral stenosis	-	G-4	100×3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i> CNS	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.39 0.20	moderate	good	-
23	69	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-6	100×3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	0.20 0.39 0.39	poor	poor	-

\*1 CCC : chronic complicated cystitis  
 BPH : benign prostatic hypertrophy  
 CNS : coagulase negative *Staphylococci*

\*2 before treatment  
 after treatment  
 NT : not tested

\*3 UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
 Dr : Dr's evaluation

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis *1		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria *2	Bacteriuria *1			Evaluation *3		Side effects	Remarks
			Underlying condition	neurogenic bladder			dose (mg/day)	route		duration (day)	species	count	MIC	UTI		
24	76	M	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	100x3	PO	5	#	<i>Klebsiella oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	excellent	excellent	-
25	55	M	CCC	neurogenic bladder	-	G-6	100x3	PO	5	#	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	0.78 1.56 100<	poor	poor	-
26	55	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	75x3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.20	excellent	excellent	-
27	44	F	CCC	neurogenic bladder	-	G-4	100x3	PO	5	±	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>		excellent	excellent	-
28	69	M	CCC	BPH	-		100x3	PO	5	#	-	-			fair	-
29	28	F	CCP	hydronephrosis	-	G-6	100x3	PO	5	#	<i>Escherichia coli</i> NF-GNR	10 <sup>4</sup>	0.20	moderate	good	-

\*1 CCC : chronic complicated cystitis  
 BPH : benign prostatic hypertrophy  
 CNS : coagulase negative *Staphylococci*  
 \*2 before treatment  
 after treatment  
 NT : not tested  
 \*3 UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
 Dr : Dr's evaluation



Table 4. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Bacteriuria Species count	Evaluation	Side effect
				dose (mg×/day)	route	duration (days)				
1	32	M	gonococcal urethritis	100×3	PO	3	+ ----- -	<i>Neisseria</i> + <i>gonorrhoeae</i> ----- -	excellent	CPK ↑
2	46	M	gonococcal urethritis	100×3	PO	3	+ ----- -	<i>Neisseria</i> + <i>gonorrhoeae</i> ----- -	good	-

Table 5. Clinical summary of acute epididymitis treated with S-1108

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Bacteriuria Species count	Evaluation	Side effect
				dose (mg×/day)	route	duration (days)				
1	63	M	epididymitis	100×3	PO	7	+ ----- -	<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i> + ----- -	good	-

Table 6. Overall clinical efficacy of S-1108 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	16	1				1				18 (85.7%)
	decreased (replaced)	2									2 (9.5%)
	unchanged			1							1 (4.8%)
Effect on pain on micturition		20 (95.2%)			1 (4.8%)			0			patient total
Effect on pyuria		18 (85.7%)			1 (4.8%)			2 (9.5%)			21
Excellent		16 (76.2%)			Overall efficacy rate 20/21 (95.2%)						
Moderate		4 (19.0%)									
Poor (including failure)		1 (4.8%)									

Table 7. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI  
75 mg, 100 mg × 3 day, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	13	2		15 (60%)
Decreased				
Replaced	2	3		5 (20%)
Unchanged	3		2	5 (20%)
Effect on pyuria	18 (72%)	5 (20%)	2 (8%)	patient total 25
<input type="checkbox"/>	Excellent	13 (52%)		Overall efficacy rate 20/25 (80%)
<input type="checkbox"/>	Moderate	7 (28%)		
<input type="checkbox"/>	Poor(including failure)	5 (20%)		

Bacteriological response

Total no. strains	Eradicated	Persisted*
35	30 (85.7%)	5

\* regardless of bacterial count

Table 8. Overall clinical efficacy of S-1108 according to type of infection

Group		No. of Patients Percent (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	17 (68%)	12	4	1	94%
	Sub total	17 (68%)	12	4	1	94%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	8 (32%)	1	3	4	
	Sub total	8 (32%)	1	3	4	
Total		25 (100%)	13	7	5	80%

*faecalis* が1株ずつ存続した。グラム陰性桿菌では26株中23株が消失し(消失率88.5%), 3株が存続した。投与後出現菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS

(coagulase-negative staphylococci) が各2株, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. coli*, *P. aeruginosa* が各1株であった。(Table 10)。淋菌性尿道炎の2株では *Neisseria*

*gonorrhoeae* が2株とも消失した。

### 3. 副作用

S-1108を投与した58例において, S-1108投与と関連のある自他覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値の異常変動は2例に認められた。1例は複雑性尿路感染症(症例7)において, GOT 12 → 60IU.,

GPT 11 → 44IU.と上昇したが, 投与終了5日目にはGOT 16IU., GPT 12IU.に下降した。他の1例は淋菌性尿道炎の症例1で, 投与後3日目にCPKが77 → 204IU.と上昇したが投与終了6日目には63IU.と下降した。いずれの症例も主治医判定は“関係あるかもしれない”であった。

Table 9. Bacteriological response to S-1108 in acute uncomplicated cystitis

Isolates*	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted**	Strains appearing after treatment*
<i>Escherichia coli</i>	14	14 (100)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2		2
CNS	3	3		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		1	
<i>Enterococcus faecium</i>				1
<i>Candida sp.</i>				1
Total	24	23 (95.8)	1	5

\*CNS : coagulase negative *Staphylococci* \*\*regardless of bacterial count

Table 10. Bacterial response to S-1108 in complicated UTI

Isolates*	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted**	Strains appearing after treatment
<i>Escherichia coli</i>	14	13 (92.9)	1	1
<i>Citrobacter diversus</i>	1	1		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1	1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1		1	
NF-GNR	1	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		2
CNS				2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	1	1
<i>Enterococcus avium</i>				1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1		
Total	35	30 (85.7)	5	10

\*NF-GNR:glucose non-fermented gram-negative rods  
CNS : coagulase negative *Staphylococci*

\*\*regardless of bacterial count

### III. 考 察

$\beta$ -ラクタム環を有するセファロスポリン系抗生剤は優れた抗菌力と選択毒性を有し、現在化学療法剤の中で臨床最も繁用されている<sup>4)</sup>。しかし、細菌の耐性獲得にともない年々起炎菌の出現頻度に変遷し、耐性菌の出現が問題となってきている<sup>5)</sup>。第1世代セファロスポリンはセファロスポリネースにより加水分解をうけやすいが、第2世代、第3世代と呼ばれる薬剤はセファロスポリネースの影響を受け難くなってきた。同時に抗菌活性も強くなってきた。グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有する第3世代セフェム注射剤が、1970年代後半から使用されるようになり、*S. marcescens*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*等の入院患者での出現頻度は減少してきた。一方、グラム陽性球菌は第3世代セフェム注射剤に対する薬剤感受性が低いために、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*等の出現頻度が増加しており、同様の傾向が外来においても認められている<sup>6)</sup>。

$\beta$ -ラクタム剤の作用標的である細菌の細胞質膜上に存在するペニシリン結合蛋白(PBPs)は、細胞壁ペプチドグリカン架橋反応およびその類縁反応に関与する酵素である<sup>7)</sup>。メチシリンに耐性の *S. aureus* はペニシリン結合蛋白(PBP<sub>2</sub>)の遺伝子上の突然変異により耐性を獲得し、新しい蛋白PBP2'を持つPBP2が量的に変化した菌株であり、MRSA(methicillin resistant *S. aureus*)と呼ばれ、近年トキシックショック症候群(TSS)<sup>8)</sup>、MRSA腸炎等臨床問題となっている<sup>9)</sup>。norfloxacin以来、いわゆるニューキノロン剤が続々と開発され、そのなかにはMRSAに対して抗菌活性を有するものも存在する。しかし、ニューキノロン剤は小児への安全性やテオフィリンとの併用による増強作用、中枢神経系の副作用が多い点が問題視されており<sup>10)</sup>臨床的には十分な注意が必要である。 $\beta$ -ラクタム剤ではこれらの副作用が問題とならず、主にグラム陰性桿菌による尿路感染症に対する臨床効果が期待でき、安全性も高いと考えられる。

今回、基礎的検討としてS-1108の尿路分離株に対する抗菌力を、KT-3777, CCL, CFTM, CTMを対照薬として比較検討した。その結果、グラム陽性球菌である *Staphylococcus* spp., *E. faecalis* に対する本剤の抗菌力は、いずれもMIC<sub>90</sub>が $>100 \mu\text{g/ml}$ と高度耐性株が多く認められ、S-1006のグラム陽性球菌に対する抗菌力は対照薬と同等であった。グラム

陰性桿菌に対する抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, に対しては、CCLより優れCFTM, CTMと同等であった。*S. marcescens*と*P. aeruginosa*に対しては、やや弱い抗菌力ではあるが他剤よりも優れていた。S-1006の抗菌力はグラム陽性球菌では従来のセファロスポリン系薬剤と同等で、グラム陰性桿菌に対しては、強い抗菌力を有するものと考えられた。

58例の尿路・性器感染症を有する外来患者を対象とした臨床的検討ではAUC 29例中21例がUTI薬効評価基準に合致し、同基準による判定では著効16例、有効4例、無効1例で総合有効率は95.5%と良好な成績であった。複雑性尿路感染症25例(膀胱炎23例、腎盂腎炎2例)で著効13例、有効7例、無効5例で有効率は80.0%であった。淋菌性尿道炎は2例とも有効以上であった。前述のごとく本剤の試験管内抗菌力の成績では、グラム陽性球菌に対して高度耐性の臨床分離株が多数認められたが、臨床的検討においてはグラム陽性球菌16株中13株(81.2%)、グラム陰性桿菌は43株中40株(93.0%)が消失し、高い菌消失率が得られた。疾患群別では複数菌感染群である6群8例の有効率がやや低い成績であった。

また、本剤の単回食後経口投与時のCmaxは75 mg, 150 mg投与でそれぞれ1.04  $\mu\text{g/ml}$ , 1.82  $\mu\text{g/ml}$ であり、24時間累積尿中回収率は43.7%であった。投与後1~4時間までの尿中平均濃度が100  $\mu\text{g/ml}$ ~400  $\mu\text{g/ml}$ と高値で維持するため<sup>11)</sup>、S-1108は尿路感染症治療において高い臨床効果が期待できるものと考えられた。

S-1108を投与した尿路・性器感染症患者58例において、自覚的副作用は認められなかったが投与前後の臨床検査値の異常変動は、2例において認められた。1例はGOT, GPTの上昇であり、投与終了後速やかに正常値に帰した。新薬シンプジウムまでに報告された臨床検査値の異常発現率はGOT値上昇が2.43%でGPT値上昇が3.37%と従来の薬剤と同程度の頻度であった<sup>11)</sup>。他の一例はCPK値が上昇したが、投与終了後下降している。S-1108は鎖鎖のピバロイルオキシメチル基が生体内において代謝され、ピバリン酸およびホルムアルデヒドとなる<sup>11)</sup>。従ってピバリン酸による筋肉痛等の副作用も予想されたが今回は皆無で、CPKの異常変動発現率も0.96%と低いことから問題とはならなかった。以上の結果から、S-1108は尿路感染症に対して有用性の高い薬剤であり、安全性にも優れていると評価された。

## IV. ま と め

S-1108の尿路分離株に対する試験管内抗菌力および尿路・性器感染症に対する臨床成績について報告した。

本剤は, 幅広い抗菌スペクトラムを有し, 特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力は強かった。臨床成績もその抗菌力を反映し, 高い菌消失率を得た。安全性の面では特に問題はなく, 本剤は尿路・性器感染症に対し有用性の高い薬剤であると思われた。

## V. 文 献

- 1) 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
- 2) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~933, 1991
- 4) 大井好忠: 新しい UTI 抗菌・抗生剤開発の動

向。日本臨床 44: 2528~2588, 1986

- 5) 牧之瀬信一, 他 (2施設): 尿路感染症における cefetamet pivoxil の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 38: 269~277, 1990
- 6) 那須良次, 他: 尿路感染症の年次的変遷と化学療法剤の関連性について。西日本泌 50: 557~566, 1988
- 7) Spratt BG, Pardee AB: Penicillinbinding protein and cell shape in *E. coli*. Nature 254: 516, 1975
- 8) Bergdoll, M. S., et al.: Toxic shock syndrome toxin. Lancet ii: 691, 1984
- 9) 岩井重富, 田中日出和, 加藤高明, 他: MRSA 腸炎。集中治療 2: 1381~1390, 1990
- 10) 川原和也: ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 52: 1077~1081, 1990
- 11) 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

Antimicrobial activity and clinical studies  
of S-1108 in urogenital infection

Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara, Yasuhiko Obama Toshihiro Goto,  
Nichiro Sakamoto and Yoshitada Ohi  
Department of Urology, Faculty of Medicine,  
Kagoshima University  
8-35-1 Sakura-ga-oka, Kagoshima 890, Japan

Motoaki Odachi, Hiroshi Hayami, Naoki Harada and Shinichi Nagata  
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Yoshihiro Mizuma and Takeshi Shimada  
Division of Urology, Miyakonojo National Hospital

Shinichi Makinose  
Division of Urology, Ibusuki National Hospital

Morio Nishida, Tetsushi Matsusako and Takashi Kawabata  
Division of Urology, Imakiire General Hospital

We assessed the antimicrobial activity and clinical efficacy of S-1108, a new oral cephalosporin, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity of S-1108

The antibacterial activity of S-1108 against 10 species of pathogenic isolates from patients with urinary tract infection was assessed and compared with those of KT-3777, cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM) and cefotiam (CTM). S-1108 was superior to the other drugs in antibacterial activity against *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*. Its activity against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* was equal to that of CFTM and CTM. The antimicrobial activity of S-1108 against *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was not very strong. *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus faecalis* were generally resistant to S-1108, but some strains of *Staphylococcus* showed susceptibility.

2. Clinical efficacy

S-1108 was administered orally in daily doses of 75 mg to 150 mg for 3 to 5 consecutive days to 58 patients with genitourinary infections. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate in acute uncomplicated cystitis was 95.5% (20/21), in complicated UTI 80% (20/25) and in gonococcal urethritis 100% (2/2).

3. Bacteriological response

Fifty-three of 59 strains (89.8%) isolated from patients with UTIs including 16 gram-positive cocci and 43 gram-negative rods were eradicated.

4. Adverse reactions

No adverse reactions were observed, but abnormal laboratory changes were noted in two patients. Slight elevation of GOT and GPT in one patient and elevation of CPK (77→204) in another patient were noted after administration of S-1108.

These data normalized soon after treatment was stopped.