

呼吸器感染症に対する S-1108 の臨床的検討

小原一雄・時田幸絵・小西一樹・田村昌士
岩手医科大学第三内科*

中縮俊英
盛岡赤十字病院呼吸器科

佐藤正男
岩手県立宮古病院内科

大坊 中・秋山法宏
岩手県立大船渡病院第二内科

毛利 孝
八戸赤十字病院第三内科

呼吸器感染症患者 39 例に S-1108 を投与し、臨床的検討を行った。評価対象の内訳は急性気管支炎 10 例、細菌性肺炎・肺化膿症 18 例および慢性気道感染症 6 例であった。S-1108 は 1 日投与量 300, 450, 600 mg のいずれかを 1 日 3 回 (毎食後)、3~15 日間経口投与した。臨床効果は著効 5 例、有効 20 例、やや有効 6 例、無効 3 例で、有効率 73.5% であった。安全性において 1 例に口腔内のしびれ感が、また 3 例に GOT, GPT 等の上昇を認めたがいずれも軽度であった。本薬剤は呼吸器感染症に対して、極めて有用な薬剤であることが示唆された。

key words : S-1108, セフェム系抗生物質, 呼吸器感染症, 臨床的検討

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所において合成、スクリーニングされた新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である。S-1108 は抗菌活性を有する S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させるという化学構造上の特徴から消化管吸収性が高く、内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が速やかに加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として血中および組織内に分布する。

S-1006 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有している¹⁾。

本剤の *in vitro* 抗菌力を ceftoram (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) と比較すると、グラム陽性菌では、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対し CFTM, CCL より強く、CTM と同程度で、また *Streptococcus* 属には CTM, CCL より強く、CFTM と同程度であった。

一方グラム陰性菌に対してはほとんどの菌に CTM, CCL より強く、CFTM と同程度であった。なお、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus* 属および *Pseudomonas* 属に対してはほとんど抗菌力を示さない^{2~4)}。また各種の β -ラクタマーゼに対しても安定であることが確認されている¹⁾。

以上の抗菌力よりみて、本薬剤は経口剤であるが第三代注射用セフェム剤に匹敵する抗菌力を有しているものと考えられ、軽症~中等症の呼吸器感染症に対する有用性が期待された。今回、我々は本薬剤を 39 例の細菌性呼吸器感染症患者に投与し、その臨床的效果および安全性を検討したので報告する。

1990 年 8 月より 1991 年 4 月までの間に当科および関連病院を受診し、同意の得られた 16 才~80 才までの外来または入院の呼吸器感染症患者 39 例を対象とした。総投与症例 39 例のうち有効性評価対象は 34 例であった。5 例は感染所見不明確等により除外した。

*〒020 盛岡市内丸 19-1

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

No.	Name Age(Y), Sex	Diagnosis		Organism Isolated before after	S-1108		B T (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical response	Bacterio- logical response	Side effects
		Underlying disease			Daily dose (mg×time)	Duration (days)							
1	SY 39, M	Acute bronchitis	NF	NF	100×3	14	38.1	11	3.0	7,200	Excellent	Unknown	-
		-	(-)				36.2	2	0.5	5,800			
2	TK 40, F	Acute bronchitis	ND	ND	100×3	9	36.8	13	0.61	12,300	Fair	Unknown	-
		-	ND				36.7	18	0.36	11,900			
3	KO 65, F	Acute bronchitis	ND	ND	150×3	8	37.5	40	0.5	6,200	Good	Unknown	-
		-	(-)				37.0	ND	0.5	4,300			
4	SY 32, F	Acute bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	ND	150×3	9	37.1	25	0.74	5,500	Good	Unknown	-
		-	ND				36.2	(16)	(0.23)	(3,800)			
5	KY 75, M	Acute bronchitis	NF	NF	150×3	11	38.7	15	7.48	3,100	Good	Unknown	-
		-	(-)				35.5	ND	0.5	3,100			
6	YN 25, M	Acute bronchitis	NF	ND	150×3	7	36.8	4	2.6	11,200	Fair	Unknown	-
		-	ND				35.8	2	<0.23	8,000			
7	YF 72, F	Acute bronchitis	ND	<i>S. epidermidis</i>	200×3	15	39.2	ND	8.62	10,000	Good	Unknown	-
		Bronchial asthma	ND				36.6	ND	<0.23	6,300			
8	KI 60, F	Acute bronchitis	NF	ND	200×3	8	38.0	30	0.86	6,200	Good	Unknown	-
		-	ND				36.2	6	0.23	4,600			
9	HC 40, M	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	NF	200×3	8	36.6	32	1.2	5,900	Good	Eradicated	-
		Bronchial asthma	ND				35.4	12	<0.5	7,100			
10	TH 41, M	Acute bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	NF	200×3	10	36.5	4	3.09	13,500	Good	Eradicated	-
		-	ND				35.8	6	<0.5	8,400			
11	MN 59, M	Bacterial pneumonia	ND	ND	100×3	13	38.1	40	9.5	7,700	Excellent	Unknown	-
		-	(-)				36.4	11	0.5	4,500			
12	TH 70, F	Bacterial pneumonia	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	100×3	8	37.2	19	2.9	8,600	Fair	Unchange	-
		-	ND				36.5	12	0.5	4,800			
13	HG 64, M	Bacterial pneumonia	<i>B. catarrhalis</i>	ND	100×3	5	37.2	35	3.6	4,000	Poor	Unknown	-
		-	ND				37.3	47	6.4	8,200			
14	TK 72, M	Bacterial pneumonia	<i>S. aureus</i>	ND	100×3	15	37.9	39	3.8	8,300	Good	Eradicated	-
		-	(-)				36.0	38	0.4	4,500			
15	WS 16, F	Bacterial pneumonia	<i>H. influenzae</i>	ND	100×3	10	37.0	15	1.24	13,310	Good	Eradicated	-
		-	(-)				36.2	6	<0.25	8,160			
16	RN 26, F	Bacterial pneumonia	NF	ND	100×3	15	36.4	32	8.58	5,240	Good	Unknown	-
		-	(-)				36.0	10	<0.23	6,460			
17	OS 37, M	Bacterial pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	ND	100×3	9	37.4	78	1.72	8,200	Good	Eradicated	GPT ↑
		-	(-)				36.4	ND	(0.41)	(6,700)			
18	TI 40, M	Bacterial pneumonia	ND	ND	100×3	12	37.0	14	2.67	9,400	Good	Unknown	-
		Fracture of the ribs	ND				36.0	10	(0.29)	8,500			
19	RN 46, M	Bacterial pneumonia	NF	ND	100×3	15	37.2	45	4.09	9,900	Fair	Unknown	-
		-	(-)				36.5	60	1.16	6,600			
20	TI 58, F	Bacterial pneumonia	NF	ND	150×3	14	37.1	71	5.6	9,400	Good	Unknown	-
		-	(-)				ND	41	<0.5	4,700			
21	RA 75, F	Bacterial pneumonia	<i>H. influenzae</i>	NF	150×3	8	39.6	70	6.1	4,700	Good	Eradicated	-
		-	ND				36.8	60	0.9	2,300			

NF : normal flora

ND : not done

(-) : negative or no sputum

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

No.	Name Age(Y), Sex	Diagnosis Underlying disease	Organism isolated before after	S-1108		BT (°C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical response	Bacterio- logical response	Side effects
				Daily dose (mg×time)	Duration (days)							
22	ES 80, M	Bacterial pneumonia	NF	150×3	15	37.0	95	10.4	13,300	Good	Unknown	-
			NF			36.7	83	0.9	6,500			
23	KK 71, F	Bacterial pneumonia	NF	150×3	9	37.3	12	2.0	22,800	Excellent	Unknown	
			(-)			36.3	10	0.3	6,200			
24	TT 44, M	Bacterial pneumonia -	NF	150×3	11	37.0	52	7.85	3,800	Good	Unknown	
			NF			36.4	ND	<0.5	4,700			
25	YS 63, M	Bacterial pneumonia -	NF	200×3	12	37.6	40	8.55	12,690	Excellent	Unknown	-
			(-)			36.0	6	<0.23	10,830			
26	TM 63, M	Bacterial pneumonia -	<i>H. influenzae</i>	200×3	15	37.9	35	6.7	10,000	Good	Eradicated	-
			(-)			(36.7)	(40)	<0.5	6,400			
27	KT 21, M	Bacterial pneumonia -	<i>H. parainfluenzae</i>	200×3	10	38.1	15	5.1	12,500	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
			(-)			36.7	ND	(0.39)	(5,100)			
28	KS 58, M	Pulmonary suppuration -	NF	200×3	3	38.2	135	19.1	14,630	Poor	Unknown	
			ND			38.6	ND	ND	14,960			
29	SI 52, M	Infection secondary to bronchiectasis Bronchiectasis	NF	100×3	7	36.8	ND	6.06	9,200	Fair	Unknown	-
			NF			36.8	ND	0.31	7,600			
30	HK 34, F	Infection secondary to bronchiectasis Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	100×3	7	37.0	28	0.33	6,700	Fair	Eradicated	-
			NF			36.8	(14)	(<0.25)	6,400			
31	TY 77, M	Infection secondary to pulmonary emphysema pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	150×3	13	36.3	62	8.40	8,400	Good	Eradicated	
			(-)			36.2	(30)	0.23	8,300			
32	SY 77, M	Infection secondary to pulmonary emphysema pulmonary emphysema	ND	150×3	11	36.5	20	6.42	10,300	Good	Unknown	
			NF			36.2	14	0.5	5,000			
33	MA 65, F	Acute exacerbation of bronchiolitis Bronchiolitis	NF	150×3	15	38.2	62	6.17	7,200	Poor	Unknown	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
			NF			37.6	125	7.81	8,400			
34	MM 59, F	Infection secondary to bronchiectasis Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	200×3	11	38.0	60	1.52	7,200	Excellent	Eradicated	
			NF			36.8	40	0.23	5,900			
35	KS 72, M	Acute bronchitis -	ND	100×2	2	38.5	ND	ND	12,000			Oral numbness
			<i>S. pneumoniae</i>			ND	ND	ND	ND			
36	AM 72, M	Acute bronchitis -	NF	150×3	14	36.0	4	0.46	5,400			-
			NF			36.4	11	0.23	5,100			
37	AK 59, F	Atypical Pneumonia -	NF	150×3	6	36.9	ND	<0.5	6,300	(Good)	(Unknown)	-
			ND			ND	<0.5	5,800				
38	KA 77, M	Bacterial Pneumonia -	<i>S. aureus</i> (MRSA)	100×3	3	38.5	82	6.3	9,000			
			<i>S. aureus</i> (MRSA)			ND	ND	ND	ND			
39	TO 70, F	Bacterial Pneumonia -	NF	200×3	8	36.5	17	0.73	5,700			
			NF			36.6	20	0.45	4,400			

NF : normal flora

ND : not done

(-) : negative or no sputum

対象疾患の内訳は急性気管支炎 10 例、細菌性肺炎・肺化膿症 18 例および慢性気道感染症 6 例であった。慢性気道感染症における基礎疾患は気管支拡張症 3 例、肺気腫 2 例、細気管支炎 1 例であった。

S-1108 の投与法は、1 日投与量 300, 450, 600 mg のいずれかを分 3 (毎食後) で経口投与した。投与期間は原則として 14 日間としたが、それ以前に効果の得られた症例、3 日間投与しても改善の得られなかった症例および副作用発現症例については主治医の判断で中止した。

臨床効果の判定は体温、咳嗽、喀痰量・性状、胸部聴診所見等の臨床症状、血沈、白血球数、CRP 値、胸部レ線像等の検査成績を考慮して著効、有効、やや有効、無効の 4 段階または判定不能に判定した。

細菌学的効果の判定は、原因菌と推定された検出菌について消失、減少または部分消失、菌交代、不変の 4 段階または不明に判定した。

有用性の判定は臨床効果および安全性を勘案して、非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の 5 段階または判定不能に判定した。

治療成績は一括して Table 1 に示した。

臨床効果を疾患別に検討すると、急性気管支炎に対しては 10 例中著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例であった。細菌性肺炎・肺化膿症には 18 例中著効 3 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、有効率は 77.8% であった。また、慢性気道感染症には 6 例中著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、呼吸器感染症全体では 73.5% (25/34) の有効率であった。

細菌学的効果については 12 例で評価が可能であり、いずれも単独菌感染であった。原因菌としては *H. influenzae* 6 株、*S. aureus* 2 株、*S. pneumoniae* 2 株、*H. parainfluenzae* 2 株が検出された。*S. aureus* の 1 例は MRSA で本症例の細菌学的効果は不変であったが、他の 11 例ではいずれも消失であり、うち 10 例については臨床効果も有効以上の成績であった。

安全性に関しては症例 35 で投与 2 日後に口腔内のしびれ感が出現し、投与中止により速やかに改善したが、本薬剤との因果関係が疑われた。その他他覚的副作用は認められなかった。一方、臨床検査値異常については、症例 17, 27 および 33 の 3 例に肝機能検査値異常 (GOT, GPT, ALP 等の上昇) が認められたが、いずれも軽度なものであった。

S-1108 は新しいエステル型経口セフェム剤で、広範囲な抗菌スペクトルを有している。また抗菌作用に

ついてすでに広汎な検討が行われており、強い抗菌力を示すことが報告されている²⁻⁴⁾。またその安全性についても報告されている⁵⁾。

今回、我々は 39 例の呼吸器感染症患者に本剤を投与しその臨床的検討を行った。

疾患別臨床効果は、急性気管支炎において 10 例中 8 例が、肺炎・肺化膿症では 18 例中 14 例 (有効率: 77.8%) がそれぞれ有効以上を示す成績であったが、慢性気道感染症に対し有効以上を示したのは 6 例中 3 例にとどまった。

また、臨床効果と 1 日投与量との関係を見ると、急性気管支炎に対しては 300 mg 投与で 2 例中 1 例、450 mg 投与で 4 例中 3 例、600 mg 投与では 4 例全例が有効以上であった。肺炎・肺化膿症に対しては 300 mg 投与で 9 例中 6 例、450 mg 投与では 5 例全例、600 mg 投与では 4 例中 3 例がそれぞれ有効以上の成績であった。慢性気道感染症については症例数が 6 例と少なかったが、300 mg 投与 (2 例) での有効例はなく、450~600 mg 投与において 4 例中 3 例が有効以上を示し、特に慢性気道感染症に対しては本剤は少なくとも 1 日 450 mg の投与が必要であろうと考えられた。

また、細菌学的にも原因菌検出症例に対し、本剤の抗菌力を反映した除菌効果ならびに臨床効果が認められた。

以上の成績より、S-1108 は軽症~中等症の呼吸器感染症に対し有用性の高い抗菌剤と考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 2) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 3) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 4) Yokota T, Arai K: Antibacterial activity, stability to β -lactamases, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and

- synergy of bactericidal effort with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Matsuno S, Yoshida T, Oguma T, Mizojiri K, Yamamoto S : Safety of S-1108, a New Oral Cephem antibiotic in human. 30th ICAAC, Abstr. No. 661, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

Clinical studies on S-1108 in respiratory tract infection

Kazuo Obara, Yukie Tokita, Kazuki Konishi and Masashi Tamura
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimal, Morioka, Iwate Pref. 020, Japan

Toshihide Nakadate
Division of Respiratory Disease, Morioka Red Cross Hospital

Masao Sato
Department of Internal Medicine, Iwate Miyako Hospital

Ataru Daibo and Norihiro Akiyama
Second Department of Internal Medicine, Iwate Ofunato Hospital

Takashi Mohri
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

The clinical efficacy of S-1108, a new oral cephem antibiotic, was investigated in 39 patients with respiratory tract infections.

S-1108 was given orally in doses of 100, 150 or 200 mg t.i.d. for 3~15 days. The diagnosis in these patients was : acute bronchitis in 10, bacterial pneumonia · lung abscess in 18, chronic lower respiratory tract infection in 6 and non-applicable in 5.

Clinical efficacy was rated excellent in 5, good in 20, fair in 6 and poor in 3. The efficacy rate was 73.5%. Slight oral numbness developed in one patient, and slight elevations of GOT, GPT and ALP were observed in 3 patients.

From these studies it can be concluded that S-1108 is a useful antibiotic for respiratory infections.