

下気道感染症患者における S-1108 の臨床的検討

宇塚良夫・千木良 淳
帝京大学市原病院内科*

丸山英行・木全淳一郎
帝京大学市原病院中央検査部

新エステル型経口セフェム剤 S-1108 の位置付けを目的に、下気道感染症患者における臨床的検討を行った。下気道感染症患者 7 例（慢性気管支炎 5、慢性肺気腫 2）に対し、S-1108 を、150 mg 1 日 3 回、7 日間投与した。臨床効果は、有効 7 で、有効率 7/7 であった。5 名で起炎菌が確認され、すべて *Haemophilus influenzae* であった。5 株すべてが本剤で除菌された。副作用と臨床検査値異常は全く認めなかった。

以上の成績から、S-1108 は下気道感染症に対して、有効、有用な薬剤と考えられる。

key words : S-1108, 下気道感染症

S-1108¹⁾ は、塩野義製薬研究所において合成された経口セフェム剤である。βラクタム剤としての活性発現に不可欠であるが、その極性のために消化管吸収性を低下させている 4 位側鎖のカルボキシル基をエステル化することにより、消化管吸収性を高めたプロドラッグである。エステル化に用いているピバロイルオキシメチル基は、既に複数のプロドラッグ型経口抗生剤に用いられているもので、その消化管吸収性改善効果、安全性などに定評があり、健常人における経口投与後血中濃度実測において、十分な血中濃度の達成が確認されている。

一方、体内における活性型の S-1006 の試験管内抗菌力の検討では、βラクタマーゼに安定で、呼吸器感染症の主要起炎菌である、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pneumoniae*、*Branhamella catarrhalis* に優れた抗菌力を示している。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、呼吸器感染症での有効性は期待し難い数値である。以上の成績から、本剤は、外来における呼吸器感染症、特に下気道感染症患者に対して安定した効果が期待できると思われる。そこで、呼吸器外来における下気道感染症患者を対象に本剤の臨床的位置付けの検討を行った。

平成 3 年 2 月より 3 年 10 月までの 9 ヶ月間に、当院呼吸器内科外来において細菌感染の確認され、本治療の同意を得た下気道感染症 7 例で実施した。慢性気管支炎 5 例、慢性肺気腫 2 例で、ほとんどが細菌感染

による急性増悪である。性別は、男 6、女 1、年齢 38 ~ 77 歳。S-1108 の投与量は、1 回 150 mg 1 日 3 回食後投与で、いずれも 7 日間の投与を行った。

本剤投与前、投与後に喀痰を採取し、起炎菌の決定および起炎菌の消長を調べ、自・他覚所見の改善、臨床検査所見の改善から著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階で判定した。判定の基準を以下に示す。

著効：起炎菌が消失し、臨床症状の改善が速やかで且つ著しく、投与 48 時間以内に改善が明らかなもの。

有効：起炎菌が消失し、投与 1 週間以内に臨床症状の改善が認められたもの。

やや有効：起炎菌が消失または減少したが、臨床症状の改善が不十分なもの。または、細菌学的効果がなかったが、臨床症状の改善したもの。

無効：細菌学的効果がなく、臨床症状の改善も認められなかったもの。

なお、本剤投与後に喀痰が全く消失したため細菌学的検査が実施できなかった症例も起炎菌消失と判定した。

更に、本剤投与中の自他覚所見、前後の臨床検査成績から副作用の有無を検討した。

7 症例の診断名、細菌学的検討成績、臨床効果、副作用の有無などを纏めて Table 1 に示す。臨床効果は、有効 7 で、有効率 7/7 と優れた成績を示し

た。起炎菌としては、*H. influenzae* 5株が確認された。*H. influenzae* は本剤投与により全て除菌されている。

本剤投与による副作用と思われる症状は全く認めず、臨床検査値異常も出現していない。本剤投与前後における臨床検査値を纏めてTable 2に示す。

近年における慢性下気道感染症を中心とする呼吸器感染症起炎菌の特長は、 β ラクタマーゼ産生による*H. influenzae* と *B. catarrhalis* の耐性株の頻度が増した事であり、かつて外来における呼吸器感染症の第1選択剤であった ampicillin (ABPC) およびその誘導体や第1世代セフェム型経口剤の有効性が著しく低下した事である²⁾。筆者らは、外来における下気道感染症患者については、菌交代症や難治化に陥らせることなく、早期に改善する事が長期予後の点からも望ましいと考えている³⁾。そのためには、外来における下気道感染症起炎菌の約90%を占めている、*H.*

influenzae, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* の3菌種に安定して有効な経口抗生剤を第1選択剤とするのが望ましいと考えている⁴⁾。7位側鎖にメトキシミノ基などを有する第3世代セフェム型経口剤は、この目的にかなり近づいているものと考えている。しかしながら、現在実用化されているものは、消化管吸収率が30%台と不満足であり、試験管内抗菌力は優れているものの、病巣中移行濃度が低いため、臨床効果が期待通りに高まっていない感じを抱く。cefixime (CFIX), cefteram pivoxil (CFTM-PI) については、*B. catarrhalis* に対する臨床効果が不十分と感じられる。本剤を合成した塩野義製薬株式会社で以前に合成された7432-S⁵⁾ は、消化管吸収を60%台と高めており、有効性が大いに期待された。しかしながら、著者らの検討において、*S. pneumoniae* 感染の1例で起炎菌が除菌できず、*S. pneumoniae* に抗菌力が低い7432-Sの弱点が顕れていた。

Table 1. Summary of 7 patients with respiratory infections treated with S-1108

No.	Patient	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Daily dose, Duration, Total dose	Clinical effect	Side effects
1	Y. H. Female 49 y. o., 78 kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml → (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
2	M. M. Male 77 y. o., 48 kg	Chronic bronchitis	Old pulm. tuberculosis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml → (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
3	M. K. Male 59 y. o., 42 kg	Chronic bronchitis	Old pulm. tuberculosis Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml → (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
4	H. F. Male 38 y. o., 53 kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora → Sputum (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
5	Y. U. Male 43 y. o., 90 kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora → Sputum (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
6	I. M. Male 76 y. o., 57 kg	Chronic pulmonary emphysema	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml → (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)
7	S. M. Male 75 y. o., 48 kg	Chronic pulmonary emphysema	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml → (-)	150 mg × 3 7 days 3,150 mg	Good	(-)

Table 2. Laboratory findings before and after the treatment with S-1108

No.	Before After	RBC 10 ⁴ /μl	Hb g/dl	Ht %	WBC /μl	Eosino. (%)	Plate. 10 ⁴ /μl	S-GOT U	S-GPT U	Al-Pase U	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl
1	Before	469	15.4	45.1	8,600	7	28.2	13	7	117	12.7	0.8
	After	442	14.1	41.9	7,700	7	29.6	17	9	131	10.8	0.7
2	Before	401	12.6	37.2	8,300	1	23.4	30	38	121	22.3	0.7
	After	435	13.5	40.6	5,700	0	24.7	16	18	102	15.7	0.7
3	Before	419	14.3	41.2	8,200	13	37.2	12	10	156	13.5	0.7
	After	433	14.4	39.9	5,200	1	30.9	11	15	262	10.6	0.6
4	Before	524	16.7	46.1	10,100	6	21.2	20	27	261	21.1	0.9
	After	510	16.5	45.8	7,600	2	24.5	19	25	211	15.8	1.0
5	Before	435	14.9	42.5	8,900	5	25.7	18	35	255	14.2	1.1
	After	441	15.1	43.3	6,500	3	22.3	15	32	225	11.8	0.7
6	Before	426	13.9	42.9	8,700	2	19.9	27	17	102	19.9	1.2
	After	416	13.4	41.8	6,900	5	20.4	26	23	105	19.6	1.2
7	Before	394	11.4	34.2	8,700	0	43.0	22	33	99	19.8	0.5
	After	401	12.6	37.2	7,600	0	23.4	16	18	102	15.7	0.7

今回の S-1108 は、基本的な抗菌力が幅広く安定しており、これまで強調してきた 3 菌種のほか methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) にも臨床効果を期待できる抗菌力を示している。下気道感染症起炎菌として頻度の高いもののうち唯一本剤の抗菌力が低いものは、*P. aeruginosa* であるが、本菌は、長期に抗生剤を投与されている患者に菌交代として出現してくるものが大部分であり、外来の下気道感染症患者に最初から起炎菌となってくることはほとんど無い。従って、本剤は外来における下気道感染症患者の治療に非常に適していると思われる。

今回の我々の検討症例では、起炎菌が全て *H. influenzae* であり、本剤投与で全て除菌された。外来における急性下気道感染および慢性下気道感染症の急性増悪期の起炎菌として *H. influenzae* が最も頻度が高い事を示唆している成績であるが、従来の CFIX や CFTM-PI と比較して本剤の位置付けを行うには、*S. pneumoniae* や *B. catarrhalis* 感染症患者に対する検討を加えなければならない。試験管内抗菌力、薬動学のデータからは十分効果が期待できるが、今後更に症例を重ねて判断する必要がある。

以上の検討から、本剤は呼吸器感染症、殊に下気道

感染症に対して、第 1 選択剤として適しているものと思われる。投与は 7 日間以内で十分治癒しようと思われる。菌交代を防止する立場からも望ましいと考えている。

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) 宇塚良夫, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 感染症の現況. 起炎菌の変遷 - 最近の動向と問題点. 臨床と薬物治療, 6: 954-959, 1987
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛, 力富直人: 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン. 日本内科学会雑誌, 70 (4): 534-545, 1981
- 4) 宇塚良夫: 各科領域感染症と Empiric Therapy. 呼吸器感染症. 化学療法の領域, 6: 18-24, 1990
- 5) 宇塚良夫, 丸山英行: 呼吸器感染症における 7432-S の臨床的研究. Chemotherapy, 37 (S-1): 192-198, 1989

S-1108 in lower respiratory tract infections

Yoshio Uzuka and Atsushi Chigira

Department of Internal Medicine, Teikyo University Ichihara Hospital

Hideyuki Maruyama and Jun-ichiro Kimata

Division of Central Laboratory, Teikyo University Ichihara Hospital

3426-3 Anegasaki, Ichihara City, Chiba 299-01, Japan

S-1108, a new synthetic oral cephem antibiotic, was administered to 7 patients with lower respiratory tract infections.

The efficacy rate was 7/7 (good in 7), and all of the causative organisms were eradicated (*Haemophilus influenzae* 5). With regard to adverse reactions, neither objective symptoms nor abnormal laboratory findings were observed.

Based on these results, S-1108 is considered to be an effective and useful antibiotic for lower respiratory tract infections in outpatient clinics.