

呼吸器感染症に対する S-1108 の臨床的検討

高橋 悟・長山義明・染谷一彦
聖マリアンナ医科大学第三内科*

新しい経口用抗菌剤 S-1108 について、呼吸器感染症 8 例を対象に臨床的有効性及び安全性について検討を行い、以下の成績を得た。

1) 扁桃炎 1 例、咽喉頭炎 3 例、気管支炎 2 例、肺炎 2 例に対する S-1108 1 日 300~450 mg、7 日間使用 7 例、8 日間使用 1 例の臨床効果は、有効 6 例、やや有効 2 例であった。

2) 副作用あるいは臨床検査値の異常変動は、全例に認められなかった。

以上の結果、S-1108 は呼吸器感染症に有用性が期待され、かつ安全性も高い薬剤であると考えられた。

key words : S-1108, cephem 系抗生物質, 呼吸器感染症

S-1108 は、塩野義製薬株式会社研究所で合成、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。本薬剤は、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ことにより消化管吸収性を高めたプロドラッグであり、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・組織中に分布する。

S-1108 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するが、*Pseudomonas aeruginosa* および *Clostridium difficile* に対しては弱く、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Enterococcus faecalis* に対してはほとんど抗菌力を示さない。又、各種細菌産生の β -lactamase に対して安定であると言われている¹⁾。

今回我々はこの S-1108 について、呼吸器感染症 8 例を対象にその臨床的有効性ならびに安全性について検討したので、以下にその成績を報告する。

対象は 1990 年 10 月から 1991 年 4 月の間に、当科を受診した呼吸器感染症患者で、本人より治験参加の同意を得た 8 例で、疾患の内訳は腺窩性扁桃炎 1 例、急性咽喉頭炎 3 例、急性気管支炎 2 例、細菌性肺炎 2 例で、軽~中等症 7 例、重症 1 例であった。

S-1108 の投与法は、4 例の患者には 1 回 100 mg を、4 例の患者には 1 回 150 mg をそれぞれ 1 日 3 回毎食後投与とし、投与期間は 7 日間使用が 7 例、8 日間使用が 1 例であった。

効果判定は咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部 X 線所見、血沈値、CRP 値、白血球の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階とした。また、出来得る限り起炎菌の検索を行い、MIC の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に準拠して、 10^6 cells/ml にて実施した。さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安全性を評価した。

Table 1 に本剤使用症例とその臨床成績を示した。症例 1 の腺窩性扁桃炎の症例は投与 5 日後には全ての自覚所見が改善し、CRP も陰性となったので有効と判定した。症例 2~4 の急性咽喉頭炎の症例では、症例 2 は 7 日後に全ての自覚所見が改善し、起炎菌の *Haemophilus influenzae* 菌 (MIC : ≤ 0.025) も消失したため、有効と判定したが、症例 3 および 4 は、7 日後も咳嗽が消失せず、特に症例 4 は 37℃ 以上の熱が持続したため、やや有効と判定した。症例 5、6 は、急性気管支炎の例であるが、症例 5 は 4 日後には全ての自覚所見が消失し、起炎菌の *S. aureus* (MIC : 1.56 μ g/ml) も消失したため、有効と判定した。又症例 6 は投与 3 日後に解熱し、喀痰も消失したため有効と判定した。症例 7、8 は細菌性肺炎の症例であるが、症例 7 は 7 日後咳嗽はやや残存しているものの、それ以外の所見は消失し、胸部 X 線所見も改善したため有効と判定した。症例 8 は 7 日後、平熱となり胸部 X 線所見で浸潤影も改善したため有効と判定した。

*〒216 川崎市宮前区菅生 2-16-1

Table 1. Clinical efficacy of S-1108

Case no.	Age Sex.	Diagnosis	Underlying dis. or Complication	Organisms* isolated (MIC)	Daily dose and Duration	Body temp (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Evaluation		Side effects
										Bact.	Clinical	
1 K. A.	51 F	tonsillitis	(-)	normal flora normal flora	150×3×7	37.0 ↓ 36.8	59 ↓ 32	2.0 ↓ 0.5	3500 ↓ 5900	unknown good	good	(-)
2 J. T.	28 M	acute pharyngolaryngitis	(-)	<i>H. influenzae</i> (≤0.025) (-)	100×3×7	37.3 ↓ 36.1	7 ↓ N.T.	<0.5 ↓ <0.5	7700 ↓ 7800	eradicated	good	(-)
3 Y. S.	29 M	acute pharyngolaryngitis	(-)	(-) (-)	100×3×7	36.6 ↓ 36.3	4 ↓ 2	<0.5 ↓ <0.5	7500 ↓ 7200	unknown	fair	(-)
4 M. N.	26 F	acute pharyngolaryngitis	(-)	normal flora (-)	100×3×7	37.6 ↓ 37.1	10 ↓ 6	<0.5 ↓ <0.5	3500 ↓ 5000	unknown	fair	(-)
5 Y. N.	35 M	acute bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> (1.56) (-)	100×3×8	36.7 ↓ 36.6	2 ↓ 1	1.3 ↓ 0.5	9300 ↓ 8000	eradicated	good	(-)
6 E. F.	60 F	acute bronchitis	bronchial asthma	normal flora (-)	150×3×7	37.8 ↓ 36.5	37 ↓ 58	4.5 ↓ 3.9	11700 ↓ 10100	unknown	good	(-)
7 F. F.	58 F	pneumonia	cerebral infarction diabetes mellitus	normal flora normal flora	150×3×7	37.0 ↓ 36.8	61 ↓ N.T.	2.9 ↓ 0.8	5100 ↓ 6000	unknown	good	(-)
8 T. I.	77 F	pneumonia	(-)	normal flora normal flora	150×3×7	36.7 ↓ 36.6	51 ↓ 51	1.8 ↓ 0.5	4900 ↓ 6300	unknown	good	(-)

* before treatment
after treatment

N.T. : not tested

以上の8例の呼吸器感染症に対するS-1108の臨床効果は有効6例、やや有効2例であった。

自覚的副作用は全く見られず、またTable 2に示す如く、検査し得た範囲で本剤投与によると思われる異常変動を呈したものはなかった。

我々の症例数は8例で、薬効評価に十分な例数ではなかったかもしれないが、そのうち2例が「やや有効」であった。この「やや有効」例は2例共咽喉頭炎であり、起炎菌が不明であった。一般に上気道炎の起炎病原体の大部分はウィルスであり、マイコプラズマやクラミジアの関与も知られている。二次的に細菌感染を併発することもあるが、その主要な起炎菌は溶連菌や黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌である。S-1108のこれらの菌に対するMIC₉₀が0.2 μg/ml、0.78 μg/ml (β-ラクタマーゼ非産生菌)、1.56 μg/ml (β-ラクタマーゼ産生菌)、0.025 μg/mlと低い点を考慮すると、ウィルス、マイコプラズマ、クラミジアのどれかが関与していた可能性が大きい。

基礎疾患に糖尿病を有する重症の肺炎が、本剤450 mg/日、7日間投与によって、7日目には咳嗽以外の症状が消失し、胸部X線所見で浸潤影も改善し有効であった。重症例で、あるいは経口剤の適応ではな

ったのかもしれないが、特筆に値するものと思われる。

細菌学的効果については検出された*S. aureus* 1例、及び*H. influenzae* 1例は菌が消失した。第40回日本化学療法学会総会の成績では、内科領域での臨床効果は558例中有効以上が486例(有効率87.1%)であるのに比較して、我々の検討例では例数は8例と少なかったが、有効6例、やや有効2例という結果であった。今後、症例を集積して検討を続けてゆきたい。

副作用及び臨床検査値異常は全く認められず、特にクレアチンキナーゼは8例中7例に実施し、アルドラーゼは8例全例に実施したが異常変動はなかった。

以上より、S-1108は、呼吸器感染症に対し有用であり、かつ安全性の高い薬剤であると思われる。

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) 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(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Table 2. Laboratory findings on S-1108 administration

Case no.		RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eo (%)	Neutro (%)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	AL-P (u)	BUN (mg/dl)	CK (mIU/ml)	AD (mIU/ml)
1	B	402	12.6	36.8	3,500	2.0	58.0	15	13	166	14	38	6.6
	A	387	12.0	35.6	5,900	1.8	52.3	14	13	159	13	26	4.4
2	B	490	15.3	45.3	7,700	6.4	45.1	16	30	182	14	47	5.3
	A	504	15.6	46.2	7,800	3.2	55.8	17	33	209	22	47	6.6
3	B	460	14.7	43.3	7,500	3.9	63.6	11	18	83	14	23	5.1
	A	468	14.7	43.9	7,200	4.4	57.0	15	23	85	18	25	7.2
4	B	404	12.8	37.4	3,500	2.0	59.0	10	7	120	16	32	4.7
	A	409	12.9	38.0	5,000	0.8	60.3	10	8	121	12	26	4.0
5	B	449	14.2	42.0	9,300	2.9	61.3	20	26	103	10	/	5.6
	A	472	15.1	44.9	8,000	5.7	52.9	23	24	94	14		9.7
6	B	474	13.9	41.1	11,700	2.8	68.6	10	8	201	14	31	4.8
	A	452	13.0	39.4	10,100	5.2	59.3	6	6	168	14	28	3.9
7	B	362	10.2	30.9	5,100	1.0	59.2	8	7	184	9	6	4.4
	A	384	10.6	32.5	6,000	0.8	69.2	7	4	220	10	4	3.3
8	B	380	11.9	34.7	4,900	1.0	66.0	17	12	147	12	41	2.7
	A	392	11.8	35.6	6,300	3.2	48.0	11	8	161	22	20	

B: Before A: After

S-1108 in respiratory tract infections

Satoru Takahashi, Yoshiaki Nagayama and Kazuhiko Someya
The Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University
2-16-1 Sugao, Miyamae-Ku, Kawasaki, Kanagawa 216, Japan

S-1108 was administered to 8 patients with respiratory tract infection and clinical efficacy and safety were evaluated.

1) Eight patients with respiratory tract infections (tonsillitis 1, pharyngolaryngitis 3, bronchitis 2, pneumonia 2) were treated with 300~450 mg daily of oral S-1108 for 7 to 8 days. The clinical effect was evaluated as good in six patients, and fair in two.

2) No adverse reactions were observed in any of the patients.