

S-1108 の高齢者における臨床的検討

松浦 徹・鈴木幹三・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

エステル型経口セフェム系抗生物質である S-1108 を高齢者における感染症 13 例に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。疾患の内訳は呼吸器感染症 9 例（肺炎 4 例、下気道感染症 5 例）、尿路感染症 4 例である。真菌性尿路感染症を合併した下気道感染症 1 例を除く 12 例における臨床効果は、有効 11 例、無効 1 例（尿路感染症）で有効率 91.7% であった。副作用は認めず、臨床検査値の異常として基礎疾患に慢性肝炎を有する 1 例で GOT, GPT, ALP の有意な上昇がみられたが、本剤投与中止後無処置で投与前とほぼ同程度にまで下降した。以上の成績より、S-1108 の高齢者感染症に対する有用性が示唆された。

key words : S-1108, 高齢者, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 臨床的検討

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所において開発された新しい経口用セファロスポリン系抗生物質である。本剤は経口吸収されない 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することにより消化管吸収性を高めた薬剤であり、内服後腸管より吸収され、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として循環血液中に移行するプロドラッグである。活性体である S-1006 は、グラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有するが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Enterococcus* 属に対してはほとんど抗菌力を示さない。各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対しては、oxyminocephalosporinase を除き安定である¹⁾。本剤を高齢者における感染症に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。

対象は、平成 2 年 1 月より平成 3 年 9 月までの期間に、本試験参加の同意が得られ、呼吸器あるいは尿路感染症として当科で治療した 61 歳から 92 歳までの高齢者 13 例（平均 79.2 歳、男 2 例、女 11 例、平均体重 32.6 kg）である。疾患の内訳は、呼吸器感染症 9 例（肺炎 4 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、気管支拡張症の二次感染 1 例）、尿路感染症 4 例であり、重症度は軽症 1 例、中等症 12 例であった。全例に基礎疾患を認め、9 例が寝たきりの状態であった。S-1108 の投与は、1 回 100 mg、1 日 3 回食後投与とした。投与日数は 5～12 日間、平均 7.8 日間で、総投与量は 1.4～3.6g、平均 2.1g で

あった (Table 1)。

臨床効果は、以下に示す著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。

- 著効：薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し、1 週間以内に CRP を含めた炎症所見が消失したもの
 有効：1 週間以内に解熱し、CRP を含めた炎症所見が改善したもの
 やや有効：解熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37℃ 以下にならず、CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの
 無効：解熱傾向はなく、薬剤投与を持続しても発熱、その他の所見になんらの改善が得られなかったもの

真菌による尿路感染症を合併していた 1 例（症例 5、慢性気管支炎の急性増悪）を除く 12 例における臨床効果は、呼吸器感染症 8 例全例が有効、尿路感染症 4 例中 3 例が有効、1 例が無効であり、全体では 12 例中 11 例が有効で有効率 91.7% であった (Table 1)。

細菌学的効果は、本剤投与前後の分離菌の消長により判定した。投与前に分離された 15 株中 8 株 (*S. aureus* 3 株, *Escherichia coli* 1 株, β -streptococcus 2 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株) が菌消失し、3 株 (*Enterococcus* sp. 1 株, *Enterobacter cloacae* 1 株, *Serratia marcescens* 1 株) が不変で、*E. coli* + *Klebsiella pneumoniae* (症例 11) および *E. coli* +

Table 1. Clinical efficacy of S-1108

No	Age • Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical efficacy	Side effects
1	70 F	45	Chronic bronchitis	pulmonary emphysema	normal flora <i>K. pneumoniae</i> (a few)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
2	61 F	30	Pneumonia	old pulmonary tuberculosis rheumatoid arthritis anemia	<i>S. aureus</i> (a few) <i>E. cloacae</i> (a few) <i>E. cloacae</i> (a few)	100 × 3	p.o.	12	3.6	good	(-)
3	82 F	33	UTI	heart failure arteriosclerosis	<i>Enterococcus</i> sp. (#) <i>Enterococcus</i> sp. (#)	100 × 3	p.o.	5	1.4	poor	(-)
4	79 F	23	Acute bronchitis	arteriosclerosis	normal flora <i>S. aureus</i> (a few)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
5	71 F	27	Chronic bronchitis	chronic hepatitis rheumatoid arthritis UTI	<i>S. aureus</i> (a few) normal flora	100 × 3	p.o.	8	2.1	unevaluable	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
6	78 F	26	Bronchiectasis	rheumatoid arthritis anemia	<i>S. pneumoniae</i> (a few) normal flora	100 × 3	p.o.	7	1.8	good	(-)
7	88 M	46	UTI	arteriosclerosis	<i>E. coli</i> (#) (-)	100 × 3	p.o.	7	1.8	good	(-)
8	83 F	30	Pneumonia	bronchiectasis CVD	<i>S. aureus</i> (#) <i>β</i> -streptococcus (#) normal flora	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
9	73 M	38	Pneumonia	CVD SIADH	<i>β</i> -streptococcus (a few) <i>S. marcescens</i> (a few) <i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>S. marcescens</i> (+)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
10	87 F	34	Pneumonia	CVD anemia	normal flora <i>S. epidermidis</i> (a few) <i>A. calcoaceticus</i> (a few)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
11	92 F	24	UTI	arteriosclerosis anemia	<i>E. coli</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (+) <i>Enterococcus</i> sp. (a few)	100 × 3	p.o.	6	1.5	good	(-)
12	84 F	32	Acute bronchitis	diabetes mellitus	(-) <i>C. albicans</i> (a few)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)
13	81 F	36	UTI	CVD anemia	<i>E. coli</i> (#) <i>K. oxytoca</i> (#) <i>Enterococcus</i> sp. (+)	100 × 3	p.o.	8	2.1	good	(-)

UTI : urinary tract infection
 CVD : cerebral vascular disease
 SIADH : syndrome of inappropriate secretion of ADH

Causative organism : _____ before treatment
 _____ after treatment

Table 2. Laboratory findings before and after S-1108 therapy

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	412	12.3	5,200	0	25.7	18	14	9.8	9.9	0.9	13.8	76
	A	444	13.3	4,200	2	40.8	15	11	7.8	12.6	0.8	0	32
2	B	413	9.7	15,800	4	69.9	22	11	13.5	9.4	0.7	13.3	80
	A	413	9.5	9,000	0	99.2	22	12	9.6	10.9	0.7	2.6	80
3	B	355	10.8	6,200	0	15.7	20	11	16.4	13.2	0.8	2.8	66
	A	338	10.4	9,100	1	15.1	23	11	13.9	9.7	0.7	13.5	76
4	B	413	12.4	5,600	0	23.4	26	15	11.2	12.9	0.8	3.5	82
	A	403	12.4	3,600	7	24.1	31	22	11.4	13.0	0.8	0	36
5	B	386	12.0	3,900	22	13.1	61	32	12.5	22.3	1.2	6.3	24
	A	377	11.4	6,300	11	11.4	152	72	16.9	29.3	1.2	10.2	12
6	B	324	9.1	8,100	4	46.9	23	9	28.9	16.2	1.3	9.1	162
	A	310	9.0	7,000	1	49.0	15	5	22.3	16.8	1.2	5.4	106
7	B	383	11.1	11,800	0	18.3	13	9	9.1	36.4	1.6	14.3	42
	A	386	11.4	14,200	2	20.8	17	11	10.8	19.2	1.1	11.3	60
8	B	469	13.8	8,200	0	25.8	28	26	6.9	17.4	0.8	11.4	57
	A	368	11.0	8,200	2	39.6	31	19	6.3	15.0	0.7	0.9	37
9	B	396	11.7	13,100	0	39.0	18	9	6.4	16.7	0.8	11.9	70
	A	365	10.5	7,100	0	37.4	11	8	160*	13.3	0.4	2.9	65
10	B	339	10.1	9,300	10	30.0	19	11	162*	19.8	0.5	4.6	62
	A	332	9.9	8,400	4	28.5	15	11	138*	17.1	0.4	1.8	48
11	B	279	7.7	14,100	0	26.1	11	5	156*	28.9	0.7	7.9	34
	A	289	8.0	4,900	2	26.5	12	6	153*	19.5	0.6	1.2	34
12	B	429	13.6	6,300	0	20.8	16	12	164*	12.2	0.6	2.8	14
	A	392	12.1	5,700	1	21.9	14	16	149*	14.1	0.6	0.7	14
13	B	408	9.9	17,000	0	22.2	18	9	173*	30.9	0.8	26.8	60
	A	396	9.4	6,100	2	28.5	14	7	156*	16.7	0.7	0.5	56

B : before A : after *IU/l (100~400)

Klebsiella oxytoca (症例13)の複数菌分離例では、ともに *Enterococcus* sp. に菌交代した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状および中枢神経症状などについて観察したが、これらの副作用はみられなかった。

臨床検査値は、末梢血液所見、肝機能、腎機能について本剤投与前後の値を比較し、異常の有無を検討した。基礎疾患に慢性肝炎を有する症例5で、GOT (61 → 152 IU), GPT (32 → 72 IU), ALP (12.5 → 16.9 KA) の有意な上昇を認め本剤との関連が強く疑われたが、経過観察によりほぼ投与前値 (GOT 61 IU, GPT 32 IU, ALP 12.3 KA) に戻った (Table 2)。

エステル型経口セファロsporin系抗生物質 S-1108 の抗菌活性体である S-1006 は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有している。その *in vitro* での抗菌力は、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対し cefaclor (CCL), ceftam (CFTM) より強く、*S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しても CCL より優れているが、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CCL, CFTM より優れるものの弱く、*Enterococcus faecalis* に対する抗菌力は CCL, CFTM 同様弱い¹⁾。今回対象とした高齢者感染症13例における細菌学的効果は、グラム陽性菌においては

in vitro における本剤の抗菌力を反映するものと考えられ、とくに、*Enterococcus* 属が投与後分離菌として最も多く分離された点が注目された。

当院における高齢者肺炎からの経皮的気管内吸引法 (TTA) による検出菌は、*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae* が主なものであり²⁾、グラム陽性菌に対しても抗菌力の優れた薬剤を選択することが高齢者感染症の治療においては重要である。脳血管障害後遺症をはじめとする種々の基礎疾患を有する高齢者は、寝たきりとなり、呼吸器あるいは尿路感染症を発症しやすい。このような背景の高齢者感染症において91.7%の有効率が得られた点は評価しうる成績であり、本剤のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する幅広い抗菌力を反映したものと考えられる。

S-1108 を基礎疾患を有する高齢者感染症に投与し、本剤の高齢者に対する有用性、安全性が示唆された。

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) 山本俊幸, 鈴木幹三: 宿主要因と化学療法, 老人, 化学療法の領域 2: 44~49, 1986

Clinical studies of S-1108 in elderly patients

Toru Matsuura, Kanzo Suzuki and Toshiyuki Yamamoto
Department of Internal Medicine,
Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital,
2-1501, Sekobo, Meito-ku, Nagoya 465, Japan

We studied the clinical efficacy and safety of S-1108, a new oral cephalosporin antibiotic, in 13 elderly patients with infections. There were 4 patients with pneumonia, 2 with acute bronchitis, 2 with chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis and 4 with urinary tract infection. The drug was administered three times a day in a dose of 100 mg for 5 to 12 days.

Clinical efficacy was good in 11 of the 12 evaluable cases and poor in 1, with an overall efficacy rate of 91.7%. No adverse reactions were observed. Laboratory findings consisted of slight elevations of serum GOT, GPT and ALP in 1 case.

Based on these findings, we conclude that S-1108 is a useful drug for elderly patients with infections.