

呼吸器感染症に対する S-1108 の有用性について

三笠桂一・澤木政好・古西 満・前田光一
 竹内章治・浜田 薫・国松幹和・成田亘啓
 奈良県立医科大学第二内科*

呼吸器感染症に対する S-1108 の有用性を検討した。対象は呼吸器感染症 7 例で疾患は慢性気管支炎 3 例、気管支肺炎 2 例、急性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例であった。基礎疾患または合併症は全例に認められた。本剤の投与量は 1 回 100 mg, 1 日 3 回が 4 例, 1 回 200 mg, 1 日 3 回が 3 例で投与期間は 3～15 日であった。起炎菌の検出は transtracheal aspiration で行い, 7 菌種 10 株が検出され, *Staphylococcus aureus* 2 株, *Haemophilus parainfluenzae* 2 株などであった。臨床効果は有効 5 例, 無効 2 例であった。副作用はなく, 臨床検査値異常は 1 例に軽度の GOT, GPT の上昇が認められた。

key words : 呼吸器感染症, S-1108, 経気管吸引法, 臨床試験

S-1108 は塩野義製薬株式会社で開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤は, 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たプロドラッグである。本剤の抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対し, 広範な抗菌スペクトルを有し, 各種 β -lactamase に対して安定である^{1, 2)}。今回, 我々は本剤の呼吸器感染症に対する有用性を検討したので報告する。

対象は, 1990 年 10 月から 1991 年 4 月までに当科を受診し, 治験参加の同意が得られた呼吸器感染症 7 例で, 年齢は 55～76 歳, 性別は男性 6 例, 女性 1 例である。診断は慢性気管支炎 3 例, 気管支肺炎 2 例, 急性気管支炎 1 例, びまん性汎細気管支炎 1 例である。基礎疾患および合併症は全例に認められ, 石綿肺 2 例, 肺癌 2 例, 陳旧性肺結核 1 例などである。感染症の重症度は軽症～中等症である。起炎菌の検出は経気管吸引法 (transtracheal aspiration, 以下 TTA) にて行った。TTA からは 7 菌種 10 株が検出され, 単独菌検出例が 5 例, 複数菌検出例が 2 例であり, 菌別には *Staphylococcus aureus* 2 株, *Haemophilus parainfluenzae* 2 株, *Branhamella catarrhalis* 1 株, *Neisseria meningitidis* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株などが検出された。複数菌検出の 2 例は, *S. aureus* + α -*Streptococcus* + *Neisseria* と *N. meningitidis* + α -*Streptococcus* で, *S. aureus* と *N. meningitidis* をそれぞれ起炎菌と考えた。

投与方法は本剤を 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回食後に経口投与した。投与量は 1 日 300 mg 投与が 4 例, 1 日 600 mg 投与が 3 例であり, 投与期間は 3～15 日であった。

臨床効果の判定は, 咳嗽・喀出痰の量および性状, 発熱, 呼吸困難などの自覚症状と, CRP, 白血球数, 胸部 X 線像などの諸検査を指標とし, 以下の基準により 4 段階に区分した。

著効: 1 週間以内にほとんどすべての症状所見が改善した場合。

有効: 著効基準に達していないが, 本剤投与にて十分な治療効果が得られた場合。

やや有効: 本剤投与にて何らかの改善が得られた場合。

無効: 改善が全く得られなかった場合。

副作用・臨床検査値異常の検討は, 本剤使用中の副作用については, 臨床経過を詳細に観察し, 薬剤によると思われる随伴症状の出現に注意した。また, 投与前後における血液検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 血液像), 肝機能検査 (GOT, GPT, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン) などの検査を行い, 薬剤による影響の有無を調べた。

結果は Table 1 に示すごとくで, 臨床効果は 7 例中有効 5 例, 無効 2 例であった。疾患別には, 慢性気管支炎 3 例は全例有効, 気管支肺炎 2 例は全例無効, 急性気管支炎 1 例は有効, びまん性汎細気管支炎 1 例

*〒634 奈良県橿原市四条町840

は有効であった。細菌学的効果は起炎菌と考えられた7株中3株(*H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *N. meningitidis*の各1株)が消失、3株(*H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*の各1株)が不変で、1株(*B. catarrhalis*)は不明であった。本剤が無効であった2例はいずれも肺癌を基礎疾患に持つ*S. aureus*による肺炎例であった。そのうち症例4は、肺癌以外に糖尿病などを基礎疾患に有し、本剤投与により臨床症状や臨床検査値に改善が認められず、無効と判定した。本剤中止後、minocyclineの点滴投与

を行ったところやや有効であった。症例5は、肺癌以外に肝機能障害を基礎疾患に有しており、本剤投与により臨床症状・臨床検査値に改善がみとめられないため無効と判定した。本剤中止後 imipenem/cilastatin を点滴静注したところ有効であった。2例とも宿主の状態が悪い症例であった。

副作用は1例もなく、本剤投与前、後に実施した臨床検査成績をTable 2に示すが、臨床検査値異常として1例にGOT, GPTの上昇が認められた。いずれも軽度であり、本剤投与終了に伴い改善した。

Table 1. Clinical summary of 7 RTI patients treated with S-1108

Case No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	S-1108 Treatment		TTA-isolates	Bacteriological effects	Clinical effects	Side effects
						Daily dose	Duration				
1	M	76	47	Chronic bronchitis	Asbestosis	100 mg×3	11	○ <i>H. parainfluenzae</i>	Eradicated	Good	-
2	M	55	52	Chronic bronchitis	Asbestosis	100 mg×3	10	○ <i>H. parainfluenzae</i>	Unchanged	Good	-
3	M	75	56	Chronic bronchitis	Tracheal cancer, Pleurisy	200 mg×3	14	○ <i>B. catarrhalis</i>	Unknown	Good	-
4	M	72	38	Bronchopneumonia	Lung cancer, Pulmonary emphysema, Diabetes mellitus, Cerebral infarction	100 mg×3	7	○ <i>S. aureus</i> α- <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	Eradicated	Poor	-
5	M	71	35	Bronchopneumonia	Lung cancer, Liver dysfunction	200 mg×3	3	○ <i>S. aureus</i>	Unchanged	Poor	-
6	M	64	58	Acute bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	200 mg×3	10	○ <i>N. meningitidis</i> α- <i>Streptococcus</i>	Eradicated	Good	GOT↑ GPT↑
7	F	73	/	Diffuse panbronchiolitis	Chronic sinusitis	100 mg×3	15	○ <i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Good	-

○: causative organism

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with S-1108

Case No.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (×10 ³)		Eosino (%)		Platelet (×10 ⁴)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		CRP (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	386	393	11.4	12.0	33.6	34.0	5.6	7.1	2	3	24.7	25.3	16	18	9	10	202	218	15	19	0.8	0.8	0.2	0.7
2	526	485	16.1	14.6	46.1	42.2	8.6	8.5	0	1	16.6	17.2	21	23	12	17	282	267	14	9	0.7	0.6	2.6	1.8
3	419	438	12.8	13.2	38.3	39.7	5.7	5.6	4	3	38.7	34.1	16	18	15	20	181	163	10	11	0.7	0.7	3.2	2.5
4	354	337	10.6	10.3	31.4	30.3	11.3	13.8	4	1	42.5	25.5	10	13	9	11	232	197	13	26	0.8	0.9	6.3	25.1
5	292	279	9.9	9.6	28.6	27.8	4.5	4.4	0	1	34.0	33.5	20	35	25	43	206	231	15	9	0.5	0.4	8.1	10.3
6	510	511	16.2	16.3	46.7	46.3	7.8	6.9	7	7	27.3	19.2	20	37	15	45	307	252	12	11	0.7	0.7	0.2	0.1
7	499	451	14.2	13.0	41.8	37.7	9.5	7.9	0	1	24.3	39.9	16	15	7	10	302	265			0.5	0.5	5.5	1.1

S-1108 の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を報告した。経口用の抗菌薬は軽症から中等症の呼吸器感染症に使用されることが多く、特に外来にてその使用頻度は高い。そのため、有用な薬剤であるためには吸収が良好で高い血中濃度が得られること、呼吸器感染症の主な起炎菌である *H. influenzae* や *S. pneumoniae* に優れた抗菌力を有していること、そして、安全であることが望まれる。これらの点で本剤は優れており、今回の検討からも呼吸器感染症 7 例中 5 例が有効であり、また、その安全性も証明され、満足すべき結果であった。

以上より、本剤は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤になる可能性が示唆された。

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) Yokota T, Arai K : S-1108 : Antibacterial activity, stability to β -lactamases, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1006. 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

Usefulness of S-1108 in the treatment of respiratory tract infections

Keiichi Mikasa, Masayoshi Sawaki, Mitsuru Konishi,
Koichi Maeda, Shoji Takeuchi, Kaoru Hamada,
Mikikazu Kunimatsu and Nobuhiro Narita

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
840 Shijocho, Kashihara, Nara 634, Japan

The usefulness of S-1108 in the treatment of respiratory tract infection was studied in 7 patients : 3 with chronic bronchitis, 2 with bronchopneumonia, 1 with acute bronchitis and 1 with diffuse panbronchiolitis. The patients all had an underlying disease and/or complication.

S-1108 was administered in a dose of 100 mg t. i. d. to 4 patients and 200 mg t. i. d. to 3 patients for 3-15 days. Pathogens were isolated by transtracheal aspiration (TTA) from 7 patients, and included 2 strains of *Staphylococcus aureus* and 2 strains of *Haemophilus parainfluenzae*.

Clinical efficacy was good in 5 patients and poor in 2. No side effects were observed. Slight elevations of GOT and GPT were seen in one patient.