

## 呼吸器感染症に対する S-1108 の臨床的検討

吉田 稔・中西真之・石橋正義・有富貴道  
渡辺憲太朗・大和 浩・豊島秀夫・吉田哲也  
堺 孝明・田原久史・宮原佳江  
福岡大学内科第二\*

呼吸器感染症 19 例に S-1108 を経口投与して、その有効性、安全性を検討した。投与量は 75~150 mg を 1 日 3 回、3~18 日間で投与総量は 0.7~6.3 g であった。臨床効果は著効 4 例、有効 12 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率 84.2% であった。細菌学的効果については、起炎菌 11 株中 9 株が消失したが残りの 2 株は *Haemophilus influenzae* が *Haemophilus parainfluenzae* に *Haemophilus parainfluenzae* が *Pseudomonas pickettii* にそれぞれ菌交代した。副作用は 1 例に痰のつまった感じの症状が認められたが投与中止により消失した。臨床検査値異常としては 2 例に軽度の好酸球上昇が認められた。以上により呼吸器感染症の治療において有用な薬剤であると考えられた。

key words : S-1108, プロドラッグ, 呼吸器感染症, ピパリン酸, カルニチン代謝

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<sup>1)</sup>。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パ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吸収性を高めたプロドラッグである<sup>2)</sup>。今回、本剤を 19 例の呼吸器感染症に使用し、その臨床上的有用性と安全性を検討したので報告する。

対象患者は平成 2 年 9 月から平成 3 年 12 月までに福岡大学病院にて治療された外来及び入院患者で、男性 8 例、女性 11 例の計 19 例であり、年齢は 18 歳から 80 歳にわたり、平均年齢は 61.9 歳であった。なお、すべての症例において同意確認の後、投与開始された。

対象となった感染症の内訳は急性気管支炎 6 例、肺炎 6 例、肺炎腫瘍および慢性気管支炎の急性増悪 3 例、気管支拡張症の二次感染 4 例であった。

薬剤の投与量は、1 回 75 mg が 1 例、100 mg が 11 例、150 mg が 7 例で 1 日 3 回食後に内服させた。投与期間は 3~18 日で、総投与量としては 0.7~6.3 g であった。なお、本剤投与中他の抗生物質は使用されていない。

臨床効果の判定は発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および胸部 X 線写真、赤沈、白血球数、CRP などの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。細菌学的効果は有意菌の消長により消失 (Eradicated)、減少(部分消失)(Decreased)、菌交代 (Replaced)、不変 (Unchanged) と判定した。

対象となった 19 例の一覧表を Table 1 に示した。

臨床効果としては、急性気管支炎 6 例中、著効は 1 例、有効は 3 例、やや有効は 1 例、無効が 1 例、肺炎 6 例では著効 1 例、有効 5 例で、2 例の肺炎腫瘍および 1 例の慢性気管支炎の急性増悪においては 3 例とも有効で、気管支拡張症の二次感染 4 例では著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例であった。全体としての有効率は 84.2% と良好な成績を示した。

喀痰中の細菌学的検索は 16 例に行なわれた。起炎菌として同定されたのは *Streptococcus pneumoniae* 5 株、*Haemophilus influenzae* 4 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Haemophilus parainfluenzae* 1 株、の計 11 株であり、*H. influenzae* の 1 例は *H. parainfluenzae* にまた、*H. parainfluenzae* の 1 例は *Pseudomonas pickettii* にそれぞれ菌交代した以外はすべての起炎菌が除菌され、81.8% という良好な除菌率であった。

副作用としては 77 歳の副鼻腔炎を伴う慢性気管支炎の急性増悪症例において、“痰が つまった感じ” が強かったため自己投薬中止しているが、薬剤中止により同症状は消失している。もともと喀痰の多い症例で

\*〒814-01 福岡市城南区七隈 7-45-1

Table 1. Clinical results of treatment with S-1108

No.	Name Sex	Age Body Weight	Diagnosis	Underlying disease	S-1108			Clinical effect	Organisms isolated	Bacteriological effect	Side effects
					Dosage (mg×time)	Duration (days)	Total (g)				
1	S. K. M	54 y 66 kg	acute bronchitis	bronchial asthma old. pulm. tuberculosis alcoholic liver dysfunction	75 mg×3	10	2.25	good	N. F. N. F.	unknown	(-)
2	T. T. F	58 y 55 kg	acute bronchitis	bronchiectasis hypertension	100 mg×3	7	2.1	good	N. D.	unknown	(-)
3	R. U. F	62 y 62 kg	acute bronchitis	paranasal sinusitis gingivitis	100 mg×3	7	2.1	fair	N. F. N. F.	unknown	(-)
4	A. S. F	18 y 45 kg	acute bronchitis	(-)	100 mg×3	7	2.1	excellent	<i>H. influenzae</i> N. F.	eradicated	(-)
5	E. K. M	70 y 44 kg	acute bronchitis	pulmonary emphysema atrial fibrillation	100 mg×3	18	5.4	good	N. F. N. D.	unknown	(-)
6	M. Y. F	68 y 62 kg	acute bronchitis	chronic respiratory failure interstitial pneumonia	150 mg×3	3	1.35	poor	N. F. N. F.	unknown	(-)
7	Y. T. F	29 y 56 kg	pneumonia	(-)	100 mg×3	12	3.6	excellent	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> N. F.	replaced	(-)
8	N. Y. M	72 y 43 kg	pneumonia	lung cancer	150 mg×3	10	4.5	good	<i>H. influenzae</i> N. F.	eradicated	(-)
9	F. Y. F	72 y 38 kg	pneumonia	chronic bronchitis	150 mg×3	14	6.3	good	<i>H. influenzae</i> N. F.	eradicated	(-)
10	H. K. M	77 y 48 kg	pneumonia	pulmonary embolism parkinson's disease	150 mg×3	12	5.4	good	<i>E. cloacae</i> N. F.	eradicated	(-)
11	A. H. F	76 y 35.5 kg	pneumonia	bronchiectasis	150 mg×3	14	6.3	good	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	eradicated	(-)
12	S. M. M	80 y 49 kg	pneumonia	pulmonary emphysema hypertension	150 mg×3	14	6.3	good	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	eradicated	(-)
13	S. F. F	60 y 40 kg	acute exacerbation due to infection	pulmonary emphysema	100 mg×3	7	2.0	good	N. D.	unknown	(-)
14	H. Y. M	77 y 67 kg	acute exacerbation due to infection	pulmonary emphysema bronchial asthma diabetes mellitus	100 mg×3	14	4.2	good	N. D.	unknown	(-)
15	T. E. M	77 y 52 kg	acute exacerbation due to infection	chronic bronchitis paranasal sinusitis	100 mg×3	3	0.7	good	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	eradicated	feeling of being clogged with sputum
16	T. M. M	61 y 50 kg	secondary infection of bronchiectasis	bronchiectasis	100 mg×3	14	4.1	good	N. F. sputum (-)	unknown	(-)
17	H. K. F	62 y 34 kg	secondary infection of bronchiectasis	bronchiectasis	100 mg×3	7	2.0	excellent	<i>S. pneumoniae</i> N. F.	eradicated	(-)
18	U. T. F	32 y 46 kg	secondary infection of bronchiectasis	bronchiectasis	100 mg×3	7	2.0	excellent	<i>S. pneumoniae</i> sputum (-)	eradicated	(-)
19	M. S. F	71 y 30 kg	secondary infection of bronchiectasis	bronchiectasis	150 mg×3	12	5.4	fair	<i>H. parainfluenzae</i> <i>P. pickettii</i>	replaced	(-)

N. F. : normal flora

N. D. : not done

Table 2. Laboratory findings of patients treated with S-1108

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		S-GOT (IU/l)		S-GPT (IU/l)		Al-P (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		CK (mIU/ml)			
	B	A	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	533	506	17.2	16.3	50.0	46.4	10,700	12,000	2.0	29.0	21.2	22.2	30	31	29	41	163	155	9	11	0.7	0.7	0.7	0.7	642	235
2	428	461	12.8	13.3	38.9	41.6	10,100	6,700	-	2.0	29.9	33.1	15	17	12	13	191	158	14	9	0.5	0.5	0.5	0.5	65	79
3	464	472	13.9	14.0	42.0	42.2	11,600	6,900	9.0	21.0	25.3	30.7	13	12	16	7	-	194	-	8	-	0.4	-	-	74	-
4	409	409	12.5	12.5	37.0	36.3	11,100	6,400	0	2.0	19.7	35.9	10	19	5	13	95	94	10	15	0.5	0.5	0.5	0.5	74	69
5	499	483	14.2	13.6	44.2	43.2	9,900	6,600	2.0	4.0	-	18.5	22	18	18	19	-	-	-	14	-	1.1	-	90	55	
6	472	463	13.4	13.0	41.1	40.7	8,000	7,700	9.0	5.0	20.0	19.5	11	11	5	5	167	144	8	15	0.5	0.6	0.6	0.6	35	28
7	441	418	12.8	12.3	38.6	36.4	11,500	8,100	2.0	1.0	38.4	46.8	11	7	10	6	116	96	9	12	0.5	0.5	0.5	0.5	99	86
8	411	376	12.7	11.3	37.0	34.1	7,000	7,000	1.0	2.8	17.4	22.8	19	26	16	20	151	184	18	21	0.9	0.8	0.8	0.8	34	28
9	385	394	12.1	12.1	35.4	36.0	9,600	4,200	1.0	1.0	20.7	23.7	12	16	7	9	101	121	28	23	0.7	0.7	0.7	0.7	22	29
10	382	377	12.7	12.5	37.6	37.7	4,600	5,000	0	8.0	22.7	17.9	21	13	9	9	199	243	9	12	0.7	1.0	1.0	-	34	-
11	359	364	10.1	9.8	30.5	31.4	7,300	6,200	5.0	5.0	26.9	20.7	14	17	7	7	109	104	16	20	0.5	0.5	0.5	0.5	43	80
12	413	382	11.7	10.9	35.5	33.2	11,000	4,800	0	5.9	8.9	11.4	18	23	8	21	165	155	47	33	2.9	2.5	2.5	-	-	-
13	432	413	13.6	13.7	41.6	40.2	9,400	7,000	0	0	39.7	37.2	11	-	8	-	140	-	13	-	0.4	-	-	-	-	-
14	416	429	13.0	13.2	38.1	40.4	10,500	10,000	6.0	5.9	23.0	18.4	-	10	-	8	-	149	-	27	-	1.1	-	-	110	-
15	423	-	13.6	-	41.0	-	9,500	-	3.0	-	27.9	-	16	19	14	14	145	142	15	18	0.7	0.7	0.7	0.7	51	56
16	406	425	12.4	13.0	38.6	40.4	6,800	5,900	-	-	27.2	26.2	-	15	-	9	-	156	-	15	-	0.6	-	-	131	-
17	427	430	12.3	11.0	39.1	35.7	20,300	4,300	0	2.0	21.1	26.4	13	14	8	6	-	-	-	22	15	0.7	0.5	0.5	40	48
18	464	458	11.9	11.8	37.4	37.1	10,800	5,000	4.0	19.0	24.4	31.4	10	10	8	8	123	125	9	9	0.4	0.5	0.5	0.5	36	42
19	389	415	11.8	12.6	36.4	38.7	4,500	5,400	2.9	4.2	25.3	32.8	19	19	8	10	106	121	16	18	0.6	0.5	0.5	0.5	73	41

- : not done

B : before

A : after

あったので感染症そのものの症状がオーバーラップしている可能性もあるが、投与開始1日後より出現し中止により改善したとの訴えであるので一応副作用として取りあげておいた。この症例について筋肉疲労等の症状は認めなかった。それ以外の症例では副作用は認められなかった。

Table 2 に臨床検査値を示した。症例3と症例18で好酸球数絶対数の軽度上昇を認めた。症例1は喘息発作に伴う好酸球数の増加であり本剤開始時に副腎皮質ステロイドが投与されており投与前値が見かけ上低値であったためと考えられる。なぜならばこの症例では他の発作時にも同程度の好酸球数増加を認めているからである。それ以外の症例では臨床検査値に異常を認めなかった。ピバリン酸をエステル側鎖にもつプロドラッグのカルニチン代謝への影響<sup>2)</sup>に関して、クレアチンキナーゼ (CK) の測定を行なったが、測定した範囲では異常は認められなかった。“痰がつまった感じ”の副作用を認めた症例でもCKの増加は認められなかったが、採血のポイントが本剤中止後5日目であった為に異常値を捉え得なかった可能性もある。

以上、ピバリン酸のカルニチン代謝への影響については更に検討が必要と思われるが、本剤は抗菌力に優れ、臨床的有用性の高い経口セフェム系抗生物質であると考えられた。

#### 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) 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
- 3) 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 study on S-1108 in respiratory tract infections

Minoru Yoshida, Masayuki Nakanishi, Masayoshi Ishibashi,  
Takamichi Aritomi, Kentaro Watanabe, Hiroshi Yamato,  
Hideo Toyoshima, Tetsuya Yoshida, Takaaki Sakai,  
Hisashi Tahara and Yoshie Miyahara  
Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University  
7-45-1 Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

The clinical efficacy and safety of S-1108, a prodrug-type oral cephem antibiotic, were evaluated in 19 cases of respiratory tract infection.

S-1108, 75-150 mg, was administered three times daily for 3-18 days. Clinical response was excellent in 4 cases, good in 12 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case. The overall efficacy rate was 84.2%, which meant a good clinical response. Eleven strains (*Streptococcus pneumoniae* 5, *Haemophilus influenzae* 4, *Enterobacter cloacae* 1 and *Haemophilus parainfluenzae* 1) were detected as causative organisms, and while 9 of the 11 were eradicated, two were replaced, i.e., *H. influenzae* by *H. parainfluenzae* and *H. parainfluenzae* by *Pseudomonas pickettii*.

One patient had "feeling of being clogged with sputum" as a side effect on the second day of treatment, but this symptom disappeared after the drug was discontinued. Mild eosinophilia was found in two patients as an abnormal laboratory finding. These results suggest that S-1108 is useful in the treatment of respiratory tract infections.