

泌尿器科領域における S-1108 の臨床的検討

土田正義・西本 正
秋田大学医学部泌尿器科*

佐々木秀平
市立秋田総合病院泌尿器科

市川晋一
仙北組合病院泌尿器科

蝦名謙一
平鹿総合病院泌尿器科

新しい経口セフェム系抗生物質である S-1108 を泌尿器科領域感染症に使用し、その有用性と安全性を検討した。

単純性尿路感染症 9 例、複雑性尿路感染症 19 例、慢性前立腺炎 3 例に 1 日 150~300 mg を投与した。UTI 薬効評価基準に合致した単純性尿路感染症 4 例は著効 3 例、有効 1 例であり、複雑性尿路感染症 16 例では著効 9 例、有効 3 例、無効 4 例で有効率 75% であった。慢性前立腺炎では 2 例有効、1 例無効であった。

副作用は下痢、眠気を 1 例に認めたが、投薬中止により軽快した。臨床検査成績については 1 例に好酸球増多を 6 例に軽度のトランスアミナーゼ値の上昇を認めた。

key word : S-1108, 経口用セフェム系抗生物質, 尿路感染症, 慢性前立腺炎

S-1108 は、塩野義製薬研究所で開発された新しい合成エステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤は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加水分解され、抗菌活性体である S-1006 として血中・組織内に分布する。S-1006 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトラムを有し、各種 β -lactamase に対しても安定である¹⁾。本剤は内服後速やかに吸収され、S-1006 の血中半減期は約 1.4 時間で、尿中には約 30% が排泄され²⁾、泌尿器科領域の感染症に対して、その効果が期待された。そこで、我々は本剤を各種泌尿器科領域感染症に投与し、その有用性と安全性を臨床的に検討したので報告する。

平成元年 12 月から平成 2 年 11 月までに秋田大学医学部付属病院およびその関連病院泌尿器科に外来通院中あるいは入院中で承諾を得られたカテーテル非留置の患者を対象とした。投与症例は、27 歳~86 歳（平均 55.6 歳）の男性 13 例、女性 18 例でのその内訳は、急性単純性膀胱炎 8 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複

雑性膀胱炎 16 例、複雑性腎盂腎炎 3 例、慢性前立腺炎 3 例であった。投与方法は、食後 1 回 50 mg, 75 mg または 100 mg を 1 日 3 回経口投与とし、投与日数は感染症に応じて 3 日から 14 日間とした。効果判定は主治医判定と UTI 薬効評価基準^{3, 4)} に準じて行った。なお、効果判定に影響を与える薬剤の併用は行わなかった。

副作用に関しては、31 例について投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、また本剤投与前後において血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

本剤を投与した 9 例の単純性尿路感染症の臨床成績を Table 1 に示した。主治医判定による臨床効果は著効 5 例、有効 2 例、やや有効 2 例であり、UTI 薬効評価基準に合致した 4 例では著効 3 例、有効 1 例であった。本剤投与前に尿中より分離された *Escherichia coli* 6 株、*Staphylococcus epidermidis* 2 株はすべて除菌された。

Table 2 に複雑性尿路感染症 19 例の臨床成績を示した。基礎疾患としては神経因性膀胱 8 例、前立腺肥

Table 1. Clinical summary of patients with simple UTI treated with S-1108

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg x /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
1	48	F	A. S. C.	50 x 3	3	# —	# ±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Moderate	Fair	
2	41	F	A. S. C.	50 x 3	5	# —	# —	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	—	/	Excellent	
3	60	F	A. S. C.	50 x 3	3	— —	+ —	— —	— —	— —	/	Good	
4	75	F	A. S. C.	75 x 3	3	— —	# +	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	/	Excellent	
5	70	F	A. S. C.	75 x 3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	
6	27	F	A. S. C.	75 x 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	Excellent	Excellent	
7	42	F	A. S. C.	100 x 3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Good	
8	27	F	A. S. P.	100 x 3	5	# —	# +	— —	— —	— —	/	Fair	Eosino 2 → 11
9	64	F	A. S. C.	100 x 3	5	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.2 0.1	/	Excellent	

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria of the UTI committee
Dr : Dr.'s evaluation

Table 2-1. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with S-1108

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms* pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effects	
				Dose (mg × /day)	Duration (days)			UTI	Dr		
10	48 F	A. C. C.	G-6	100 × 3	5	+	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		Neurogenic bladder Lt. hydronephrosis									
11	46 F	A. C. C.	G-6	100 × 3	5	#	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		Neurogenic bladder									
12	60 M	A. C. C.	G-4	100 × 3	5	#	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		B. P. H Hydrocele testis									
13	55 F	A. C. P.	G-3	75 × 3	5	#	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		Renal stone									
14	71 M	A. C. C.	G-4	100 × 3	5	+	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		B. P. H									
15	58 M	C. C. C.	G-6	100 × 3	5	-	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		Bladder cancer									
16	69 M	A. C. C.	G-4	100 × 3	5	+	Species Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	Side effects
		B. P. H									

Table 2-2. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with S-1108

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects					
				Dose (mg x/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr						
17	58 M	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	Excellent	GOT 21→35 GPT 17→30					
		B. P. H																
18	67 F	A. C. C.	G-6	75 x 3	3	#	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	/	Fair	diarrhea drowsy GOT 38→48 GPT 41→52					
		Neurogenic bladder												+	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	0.05
19	86 M	A. C. C.	G-4	100 x 3	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	/	Fair						
		B. P. H											-	#				
20	39 F	A. C. P.	G-3	100 x 3	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good						
		Vesicoureteral reflux											-	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	>100	
21	73 M	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	+	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100	Poor	Poor						
		Neurogenic bladder											+	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	
22	65 M	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	#	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	1.56	Moderate	Good						
		Lt. renal tumor											-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴		
23	68 F	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	#	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	Moderate	Good						
		Neurogenic bladder											+	#	<i>E. faecium</i>	10 ⁵	>100	

Table 2-3. Clinical summary of patients with complicated UTI treated with S-1108

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg x /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
24	63 M	C. C. C.	G-4	100 x 3	5	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Poor	Poor	
		Urethral stricture				-	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷				
25	64 F	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	
		Neurogenic bladder				-	-	-					
26	57 F	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	#	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.78	Excellent	Excellent	
		Neurogenic bladder				-	-	-					
27	64 M	A. C. C.	G-4	100 x 3	5	#	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	25	Poor	Poor	
		Neurogenic bladder				-	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	25			
28	65 F	C. C. P.		100 x 3	5	-	#	-	-	-		Fair	
		Lt. renal stone				-	±	-	-				

B. P. 11.: benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment** UTI: Criteria of the UTI committee
Dr.: Dr.'s evaluation

大症5例, 尿路結石症2例などが主なものであり, UTI 疾患病態群別では上部尿路感染症(第3群)3例, 下部尿路感染症(第4群)12例, カテーテル非留置複数菌感染症(第6群)4例であった。投与方法は1回75mg 1日3回の2例を除き, 17例は1回100mg 1日3回投与例であった。主治医判定による臨床効果は著効9例, 有効3例, やや有効3例, 無効4例であり, 有効率は63.2%であった。

UTI 薬効評価基準に合致した16例をまとめた総合臨床効果をTable 3に示した。総合臨床効果判定では, 著効9例(56.2%), 有効3例(18.7%), 無効4例(25.0%)で有効率75.0%であった。膿尿に対する効果は, 正常化10例(62.5%), 改善2例(12.5%), 不変4例(25.0%)であり, 細菌尿に対する効果は陰性化が9例(56.2%), 菌交代が4例(25.0%), 不変が3例(18.7%)であった。UTI 疾患病態群別の臨床効果は上部尿路感染症(第3群)では著効1例, 有効1例であり, 下部尿路感染症(第4群)では著効6例, 有効2例, 無効3例で, 単独菌感染群では著効7例, 有効3例, 無効3例で, 有効率76.9%であった。カテーテル非留置複数菌感染症(第6群)では著効2例, 無効1例であった。

細菌学的効果を菌種別に検討したのがTable 4である。本剤投与前に尿中より *Enterococcus faecium*

2株, *E. coli* 7株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Serratia marcescens* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 3株など計20株が分離された。そのうち16株が除菌され除菌率80%であったが, *E. faecium* 1株, *P. aeruginosa* 3株が存続した。投与後出現菌として *S. epidermidis* 2株, *Enterococcus faecalis* 2株, *E. faecium* 1株が認められた。

Table 5に本剤を投与した慢性前立腺炎3例の臨床成績を示した。2例(症例29, 31)では細菌の陰性化を認めたが, 前立腺圧出液(EPS)中白血球数の改善なく有効と判定した。他の1例は無効であった。

副作用は1例(症例18)に本剤投与後3日目に下痢, 眠気が認められたが, 投与中止により特に処置することなく消失した。臨床検査値の異常は31例中, 1例で好酸球増多(2→11%), 3例でGOT, GPTの上昇, 2例でGPTの上昇, 1例でGOTの上昇が認められたが, いずれも軽度, 一過性のものであった。

S-1108は合成エステル型経口セフェム系抗生物質であり, その抗菌活性体であるS-1006は広範囲な抗菌スペクトラムを有し, すでに市販されその有用性が評価されている cefteram (CFTM), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) などの経口抗生物質と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示すとされている¹⁾。そこで今回, 本剤の有用性と安

Table 3. Overall clinical efficacy of S-1108 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy against bacteriuria
Eliminated	9			9 (56.2%)
Decreased				
Replaced	1	2	1	4 (25.0%)
Unchanged			3	3 (18.7%)
Efficacy against pyuria	10 (62.5%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	Case total 16
Excellent		9 (56.2%)		Overall effectiveness rate 12/16 (75.0%)
Moderate		3		
Poor		4		

Table 4. Bacteriological response to S-1108 in complicated UTI, 5-day treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>E. faecium</i>	2	1	1
<i>E. coli</i>	7	7	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>P. aeruginosa</i>	3		3
<i>X. maltophilia</i>	1	1	
Total	20	16 (80%)	4

Table 5. Clinical summary of patients with chronic prostatitis treated with S-1108

Case No.	Age	Treatment		Symptoms*	WBC* (EPS)	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Dose (mg×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
29	46	100×3	14	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Moderate	Good	GOT 21→31
				+	#	CNS	10 ⁴	—			
30	28	100×3	14	#	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.2	Poor	Fair	GPT 20→33
				+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	3.13			
31	47	100×3	14	#	#	CNS	10 ⁵	6.25	Moderate	Good	
				-	+	CNS	<10	3.13			

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria of the UTI committee
Dr : Dr.'s evaluation

全性について臨床的検討を行った。

単純性尿路感染症の9例では1回50 mg, 75 mg, 100 mg 1日3回の投与例がそれぞれ3例ずつであったが、投与症例数が少ないため投与量別の効果判定は不能であったが、1回75 mg 1日3回以上の投与が妥当な投与量との印象を持った。UTI薬効評価基準に合致した4例では著効3例、有効1例であった。

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で本剤の投与により膿尿の正常化率62.5%、細菌尿の陰性化率56.2%であり、臨床総合有効率75%という優れた有効率が得られた。無効症例4例のうち3例は本剤の非感受性菌である*P. aeruginosa*が起炎菌であり、難治性とされるカテーテル留置症例を対象から除外した検討

であることを考慮しても優れた成績であった。

慢性前立腺炎の3例では有効2例、無効1例であった。このうち2例では起炎菌が陰性化した。検討症例数が少なく前立腺炎に対する本剤の有用性には更に検討が必要である。

副作用に関しては、下痢、眠気を1例に認めたとともに症状は軽度で特に処置を必要としなかった。また臨床検査値異常として好酸球増多1例、トランスアミナーゼの上昇が6例に認められた。やや頻度が高い印象を持ったが、軽度かつ一過性であり、安全性については問題はないと思われた。

本剤は広範囲なスペクトラムを有し、尿路感染症に対して、安全で有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, 1990
- 2) Shiba K, Shimada J, Saito A, Sakai O : Pharmacokinetic study of S-1108, a new oral cephem antibiotic. 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, 1990
- 3) UTI研究会 (代表 大越正秋) : UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 (5) : 408~442, 1986
- 4) UTI研究会 (代表 大越正秋) : UTI薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39 : 894~933, 1991

S-1108 in the field of urology

Seigi Tsuchida and Tadashi Nishimoto
 Department of Urology (Director : Prof. S. Tsuchida),
 School of Medicine, Akita University
 1-1-1 Hondo, Akita 010, Japan

Shuhei Sasaki
 Department of Urology, Akita Municipal Hospital

Shin-ichi Ichikawa
 Department of Urology, Senboku Union Hospital

Ken-ichi Ebina
 Department of Urology, Hiraga General Hospital

We used S-1108, a new oral cephem antibiotic, in the treatment of urogenital infections, to investigate its therapeutic efficacy and safety.

S-1108 was administered to 9 patients with uncomplicated UTI, 19 patients with complicated UTI, and 3 patients with chronic prostatitis.

According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy in uncomplicated UTI was excellent in 3 patients and moderate in 1. The clinical response in complicated UTI was excellent in 9 patients, moderate in 3, and poor in 4, for an overall efficacy rate of 75%. The effect in chronic prostatitis was moderate in 2 patients and poor in 1.

Adverse effects consisted of one case of transient diarrhea and drowsiness. In addition, eosinophilia was detected in one patient, and slight elevation of transaminase in six patients.