

耳鼻咽喉科領域急性感染症に対するCS-807錠の薬効評価

椿 茂和

国立王子病院 耳鼻咽喉科

セファロsporin系抗生物質のCS-807錠を耳鼻咽喉科領域の感染症である慢性化膿性中耳炎急性増悪症、急性副鼻腔炎、急性陰窩性扁桃炎、および慢性副鼻腔炎急性増悪症に使用し、その有効性と有用性を検討するために1日200~400mgを経口投与した。

- 1) 総合効果は著効31.8%, 有効50%, やや有効13.6%, 無効4.5%, 有効率81.8%で、この有効率は他の抗生物質に比較して遜色のないものであった。
- 2) 検出したグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して有効に作用した。
- 3) 副作用および臨床検査値異常は全く認められなかった。
- 4) CS-807錠の有用性が高く評価された。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤である。本剤は、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されないR-3763の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤 (Fig. 1) である。従って、CS-807を経口投与した時、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在する。

活性なR-3763はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、これまで経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。

またβ-lactamaseにも安定なため本酵産生株にも抗菌力を有する。他方安全性の面では急性・亜急性の毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験の結果、特に異常な作用は認められず、高い安全性を有することが確認された。

以上の事実から著者は本剤を耳鼻咽喉科の臨床で数多く見られる感染症に使用して、薬効と有効性を検討した。

I. 臨床試験

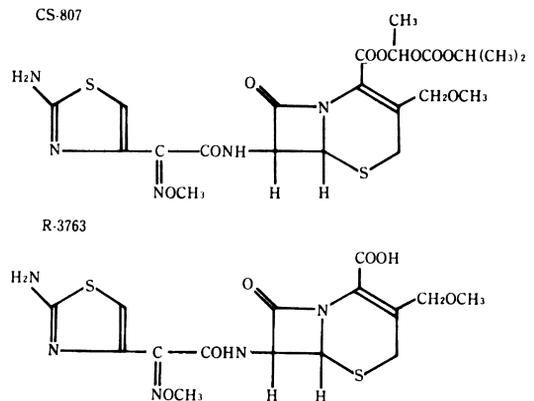
1. 試験対象と方法

本試験は国立王子病院耳鼻咽喉科において、昭和61年8月15日から昭和62年1月20日まで実施した。

1) 対象および対象疾患

当外来を受診した患者のうち、慢性化膿性中耳炎急性増悪症4例、急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎急性増悪

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763



症4例、急性陰窩性扁桃炎10例、合計22例であった。症例は男性13例、女性9例、年齢は13歳から74歳、平均年齢は37歳であった。

2) 薬剤と投与方法

試験薬は1錠中にCS-807を100mg (力価) 含有するもので通常成人に1日量200mg、症状によって400mgを投与し、2回に分割して朝夕食後30分以内服させた。投与期間は4日から9日で、薬剤総量は1000mgから3600mg、平均投与量は1700mg強であった。

3) 併用薬剤と併用処置

他の抗生剤、消炎剤、鎮痛解熱剤などの併用は行わなかった。局所処置は耳鼻咽喉科の習慣的処置に止め、抗

生剤、副腎皮質ホルモン剤などの局所使用は行わなかった。

4) 細菌検査および他の検査

細菌検査は原則として薬剤投与開始前と投与終了後に行い、分離、同定および本試験薬剤、CEX, CCL, CDX, ABPCのMICを日本化学療法学会標準法にて測定した。

臨床検査は原則として薬剤投与開始前と投与終了後に行ったが、投与期間中副作用症状のみられない症例では、投与終了後の検査の全部または一部を省略した。

一般血液検査として赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間、肝機能はGOT, GPT, AI-P, LDH, γ -GTP, ビリルビン, LAP, 腎機能はBUN, S-Cr, PSP, 尿検査は蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, その他では血清電解質, CRP, 血沈(1時間), クームス試験を行った。

2. 観察項目および効果判定

1) 観察項目

観察項目を対象疾患別に次のように定め、投与開始前、投与開始後第3日と第7日、投与終了時は必ず、その間も適宜観察を行った。

A. 中耳炎

自覚症状として耳痛, 耳閉感, 耳漏, 他覚所見として鼓膜の発赤, 腫脹, 膨隆, 穿孔, 耳漏の性状と量

B. 副鼻腔炎

自覚症状として鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭痛, 頭重感, 悪臭, 他覚所見としての鼻粘膜の発赤, 浮腫, 腫脹, 鼻漏と後鼻漏の性状と量

C. 扁桃炎

自覚症状として咽頭痛, 嚥下痛, 嚔声, 他覚所見として, 扁桃の発赤, 腫脹, 膿苔。

2) 効果判定

症状別改善度を消失, 改善, 不変, 悪化とした。

効果判定は症状別改善度を基礎として行い, 著効, 有効, やや有効, 無効および判定不能とした。有用性は臨床効果に細菌学的効果, 副作用を勘案して, 非常に満足, 満足, まずまず満足, 不満, 非常に不満とした。

II. 臨床成績

1) 症例と総合成績

全症例の臨床成績をTable 1に示す。全例外来患者で, 今回の試験の対象となった疾患についてCS-807錠投与前に他の抗生物質療法を受けた患者は除外した。

症例4, 7, 8, 9の急性陰窩性扁桃炎, および症例17の慢性鼻副鼻腔炎急性増悪症の5症例は, 症状がやや

強いため, CS-807錠の1日投与量400mgとし, 他の17症例は全て中等症で1日200mgを投与した。

総合的には著効7例(慢性中耳炎急性増悪症3例, 急性副鼻腔炎1例, 急性陰窩性扁桃炎4例)31.8%, 有効11例(慢性中耳炎急性増悪症1例, 急性副鼻腔炎3例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症1例, 急性陰窩性扁桃炎6例)50%, やや有効3例(慢性副鼻腔炎急性増悪症)13.6%, 無効1例(急性陰窩性扁桃炎)4.5%であった。著効と有効を併せた有効率は81.8%であった。

2) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果をTable 2に示す。急性陰窩性扁桃炎の1例は, CS-807錠を4日間投与後に扁桃周囲膿瘍となったので, 切開排膿したため無効とした。慢性副鼻腔炎急性増悪症の4例中3例はやや有効であった。

3) 起炎菌と臨床効果の関係

起炎菌と臨床効果の関係をTable 3に示す。単独感染6例, 混合感染16例であった。単独感染の起炎菌はグラム陽性菌5例, グラム陰性菌1例, 混合感染の起炎菌はグラム陽性菌のみ10例, グラム陽性菌+グラム陰性菌4例, グラム陽性菌+嫌気性菌1例, グラム陰性菌のみ1例であった。グラム陽性菌13種のMICは $\leq 0.05\sim 100 < \mu\text{g/ml}$ で, 治療後の消失26例, 菌交代1例, 不変3例, 不明3例, グラム陰性菌6種のMICは $\leq 0.05\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ で, 治療後の消失は7例, 菌交代2例, 不変2例, 嫌気性菌1種のMICは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で, 治療後は消失した。

4) 投与量別臨床効果

CS-807錠の総投与量1400mg以下の症例は13例で, 平均投与量は1300mg強(1369mg)で, 著効7例(53.8%), 有効6例(46.2%)で, 著効と有効を併せた有効率は100%であった。1400mgより多く投与した症例は9例で, 平均投与量は2222mg, 有効5例(55.6%), やや有効3例(33.3%), 無効1例(11.1%)で有効率は55.6%であった。

5) 有用性

Table 4に示す。急性副鼻腔炎, 慢性中耳炎急性増悪症では非常に満足または満足で, それぞれ100%であった。急性陰窩性扁桃炎では1例が不満であり, 慢性副鼻腔炎急性増悪症では2例がやや満足であった。総合的には非常に満足11例(50.0%), 満足8例(36.4%), やや満足2例(9.1%), 不満1例(4.5%)で, 満足以上は19例(86.4%)であった。

6) 副作用

全例に副作用および臨床検査値異常と認められるものは出現しなかった。

Table 1-(1) Clinical result of CS-807 treatment

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Organism	MIC	Response		Usefulness	Side-effect	Remarks
				Dose (mg/days)	Duration (days)	Total (g)			Bacteriological	Clinical			
1	N.H.	19 M	Acute tonsillitis	100×2	7	1.4	<i>S.sanguis</i> <i>S.aureus</i>	0.20 3.13	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
2	K.T.	20 F	Acute tonsillitis	100×2	7	1.4	<i>E.coliace</i> <i>S.salivarius</i> <i>S.mitis</i>	0.20 ≤0.05 0.10	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
3	N.H.	60 M	Acute tonsillitis	100×2	7	1.4	<i>K.pneumoniae</i> <i>C.freundii</i> <i>Streptococcus</i> sp.	0.10 0.78 ≤0.05	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
4	O.Y.	38 F	Acute tonsillitis	200×2	7	2.8	<i>S.mitis</i> <i>E.coliace</i> <i>K.pneumoniae</i>	0.20 1.56 0.10	Replaced	Good	Satisfactory	(-)	
5	O.T.	45 F	Acute tonsillitis	100×2	8	1.6	<i>K.pneumoniae</i> <i>E.coliace</i> <i>H.influenzae</i>	0.10 1.56 ≤0.05	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)	
6	O.N.	43 M	Acute tonsillitis	100×2	7	1.4	<i>S.mitis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp.	0.20 ≤0.05 0.10	Persisted	Good	Especially satisfactory	(-)	
7	T.T.	21 M	Acute tonsillitis	200×2	7	2.8	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P.prevotii</i>	>100 0.78 3.13	Eradicated	Good	Especially satisfactory	(-)	
8	W.K.	19 M	Acute tonsillitis	200×2	4	1.6	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S.equinus</i>	0.78 ≤0.05	Eradicated	Poor	Unsatisfactory	(-)	
9	S.M.	53 M	Acute tonsillitis	200×2	7	2.8	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S.pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> sp.	≤0.05 ≤0.05 ≥0.05	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)	
10	C.H.	19 M	Acute tonsillitis	100×2	7	1.4	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>S.equinus</i>	0.78 ≤0.05	Unknown	Good	Satisfactory	(-)	
11	T.K.	57 F	Acute sinusitis	100×2	7	1.4	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.epidermidis</i>	≤0.05 6.25	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	

Table 1-(2) Clinical result of CS-807 treatment

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Organism	MIC	Response		Usefulness	Side-effect	Remarks
				Dose (mg/days)	Duration (days)	Total (g)			Bacteriological	Clinical			
12	T.H.	39 F	Acute sinusitis	100×2	5	1.0	<i>Bacillus</i> sp.	≤0.05	Unknown	Good	Especially satisfactory	(-)	
13	I.N.	33 M	Acute sinusitis	100×2	7	1.4	<i>S.epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	0.78 ≤0.05	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)	
14	S.S.	14 M	Acute sinusitis	100×2	7	1.4	<i>K.oxytoca</i>	0.20	Unknown	Good	Satisfactory	(-)	
15	W.T.	15 M	Chronic sinusitis acute exacerbation	100×2	8	1.6	<i>S.sanguis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>S.intermedius</i>	≤0.05 0.10 0.20	Eradicated	Good	Satisfactory	(-)	
16	S.E.	13 M	Chronic sinusitis acute exacerbation	100×2	8	1.6	<i>S.epidermidis</i> <i>Bacillus</i> sp.	6.25 ≤0.05	Decreased	Fair	Fairly satisfactory	(-)	
17	M.S.	44 M	Chronic sinusitis acute exacerbation	200×2	9	3.6	<i>S.epidermidis</i>	0.39	Unknown	Fair	Satisfactory	(-)	
18	S.Y.	68 F	Chronic sinusitis acute exacerbation	100×2	8	1.6	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i>	≤0.05 3.13	Decreased	Fair	Fairly satisfactory	(-)	
19	H.C.	41 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100×2	7	1.4	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
20	H.C.	41 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100×2	7	1.4	<i>Staphylococcus</i> sp.	1.56	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
21	S.M.	74 M	Chronic otitis media acute exacerbation	100×2	7	1.4	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>C.diversus</i> <i>E.cloacae</i>	0.10 0.39 1.56	Eradicated	Excellent	Especially satisfactory	(-)	
22	T.S.	52 F	Chronic otitis media acute exacerbation	100×2	7	1.4	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Good	Especially satisfactory	(-)	

Table 2 Clinical response to CS-807

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Acute tonsillitis	3	6	0	1	10	90.0
Acute sinusitis	1	3	0	0	4	100.0
Chronic sinusitis acute exacerbation	0	1	3	0	4	25.0
Chronic otitis media acute exacerbation	3	1	0	0	4	100.0
Total	7	11	3	1	22	81.8

III. 考 察

耳鼻咽喉科の臨床では常に感染症が対象になる。急性感染症が多いが、解剖学的関係やその他の原因によって、中耳炎や副鼻腔炎は慢性症に移行するものも少なくない。これらの慢性症は、急性上気道炎などが誘因となって急性増悪を繰り返す、その都度急性感染症に似た症状を呈する特徴がある。

中耳炎や副鼻腔炎は鼻腔や咽頭の感染症から進展する。それらの起炎菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* などである。副鼻腔炎では *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌も検出される。扁桃炎は上記の菌も検出されるが、大部分は A 群溶連菌が多い。さらにこれらの部位には常在菌も多いのが特徴である。

このような多様な起炎菌による感染症に対しては、早期に広汎な抗菌力をもち、充分な血中濃度の高まりと共に組織移行性のよい抗生物質が選択されなければならない。

CS-807錠はグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、従来の経口用セファロsporin系薬剤が強い抗菌力を示さなかった *Enterobacter*, *Serratia*, indol(+) *Proteus* 属などにも強い抗菌力を示し、さらに *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* には特に強い抗菌力を有している。このような抗菌作用をもつ CS-807錠は耳鼻咽喉科領域の感染症治療に大きな期待をかけることができる。

今回の臨床試験では、急性副鼻腔炎、急性陰窩性扁桃炎、慢性中耳炎急性増悪症および慢性副鼻腔炎急性増悪症の患者22例を選び、CS-807錠を1日200mg、1回100mgとして1日2回朝夕に内服させた。ただし症状のやや強い5症例に対しては1日400mgとした。投与日数は4

～9日で、平均投与量は1700mg強であった。

各疾患の症例数が少ないので全症例を総合した成績は、著効7例(31.8%)、有効11例(50%)、やや有効3例(13.6%)、無効1例(4.6%)で、著効と有効を併せた有効率は81.8%であった。またCS-807錠を総量1400mgまで投与した14症例では、著効7例(50.0%)、有効6例(42.9%)、やや有効1例(7.1%)で、無効例はなく、有効率は92.9%であった。総量で1400mg以上投与した8症例では、有効5例(62.5%)、やや有効2例(25.0%)、無効1例(12.5%)で有効率が62.5%とやや低かった。

全体での臨床効果の81.8%という有効率は、これらの感染症に対する他の抗生物質療法での有効率と遜色のないものと思われる。また1日2回投与で200mgという少量で充分効果があり、総量1400mg以下の投与で92.9%の有効率が得られたことは、従来の抗生物質に比較してその効果は注目に価するものがある。

1400mg以上投与した症例の有効率が62.5%と低かったのは、陰窩性扁桃炎の1例が扁桃周囲膿瘍に移行するような重症例であったこと、また慢性副鼻腔炎の急性増悪症ということを考えれば、特にCS-807錠の抗菌力が劣っているというものではない。

起炎菌の検出は全症例について行った。治療前検出したグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対してCS-807錠はいずれも有効に作用し、治療後は単独感染、混合感染を問わず16症例(80.0%)に菌の消失をみた。また三種菌の混合感染の1例では一部の菌の消失がみられた。

有用性は安全性を含めた評価であるが、今回の治験では安全性には全く問題がなかった。1例に見られた不満足という評価は、急性陰窩性扁桃炎に投与後、4日目で扁桃周囲膿瘍となり、切開排膿を余儀なくされたことに

Table 3

Organism	MIC (10 ⁶ cells)										Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	100<	Excellent	Good	Fair	Poor		
<i>S. aureus</i>						●●	●×				2	1	1		75
<i>S. epidermidis</i>				□	●			×	●			2	2		50
<i>Staphylococcus</i> sp.						●				1					100
<i>S. pneumoniae</i>	●											1			0
<i>S. pyogenes</i>	●								1						100
<i>S. sanguis</i>	●		●						1	1					100
<i>S. equinus</i>	●□									1			1		50
<i>S. mitis</i>		●	△						1	2					100
<i>S. salivarius</i>	●								1						100
<i>S. intermedius</i>			●							1					100
<i>Streptococcus</i> sp.	●●	●								2	1				100
<i>Corynebacterium</i> sp.	●●×	●●			●●□					2	3		1		83
<i>Bacillus</i> sp.	●●										1	1			50
<i>K. oxyloca</i>			●							1					100
<i>K. pneumoniae</i>		●△×								1	2				100
<i>H. influenzae</i>	●										1				100
<i>E. cloacae</i>			●			●△×				2	2				100
<i>C. diversus</i>				●						1					100
<i>C. freundii</i>					●					1					100
<i>P. prevotii</i>					●						1				100

● : Eradicated △ : Replaced × : Persisted □ : Unknown

Table 4

Diagnosis	Number of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)
		Especially satisfactory	Satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Especially satisfactory + Satisfactory Total no. of cases
Acute tonsillitis	10	5	4	0	1	90
Acute sinusitis	4	2	2			100
Chronic sinusitis acute exacerbation	4		2	2		50
Chronic otitis media acute exacerbation	4	4				100
Total	22	11	8	2	1	86.4

対するものである。

全症例に対して治療前に一般臨床検査を行ったが治療を妨げるような検査結果は認められず、また治験中に副作用も全く認められなかったので治療後の一般検査は省

略し、検査結果の提示も省略した。

今回の治験で得られた成績から CS-807錠は耳鼻咽喉科領域の感染症に対して、従来の経口用セファロsporin 剤に劣らぬ抗生物質と考えられた。

CLINICAL EVALUATION OF CS-807 TABLETS IN INFECTIONS IN OTORHINOLARYNGOLOGY

SHIGEKAZU TSUBAKI

Clinic of Otorhinolaryngology, National Oji Hospital, Tokyo

The clinical efficacy of CS-807 was evaluated in acute exacerbation of chronic otitis media, acute sinusitis, acute tonsillitis and acute exacerbation of chronic sinusitis. Twenty-two patients were given CS-807 100mg orally two times a day for 4-9 days.

1) Overall clinical efficacy was evaluated as excellent in 31.8%, good in 50%, fair in 13.6% and poor in 4.5%. The ratio of clinical efficacy was high : 81.8%.

2) CS-807 was effective against causative Gram-positive and -negative organisms.

3) No adverse events were observed.

4) These results show that CS-807 is useful against infections in otorhinolaryngology.