

耳鼻咽喉科領域感染症に対する CS-807の臨床的検討

小川茂雄・坂本 裕・土橋信明・佐々木郁子

川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

経口用セファロsporin剤 CS-807の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 急性陰窩性扁桃炎 8例, 急性中耳炎 1例, 慢性中耳炎急性増悪 5例, 急性副鼻腔炎 4例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 1例に対し, CS-807を 1日200~400mg投与した臨床成績は, 著効10例, 有効2例, やや有効2例, 無効4例, 不明1例で有効率66.7%であった。

2) 細菌学的効果では, *S. pyogenes*を含む β -*Streptococcus*に良好な成績を示し, 検出菌に対するMICでは, CS-807は β -*Streptococcus*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *P. vulgaris*に対し, 非常に優れた抗菌力を示したが, *S. aureus*に対しては, 比較した他剤と大きな差は見られなかった。

3) 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上, 本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し有用性の期待される抗生剤と考えられる。

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。

Fig. 1に示す様に本剤は, 優れた抗菌活性を示し, β -Lactamaseにも安定であるが, 経口吸収されないR-3763のProdrugであり, エステル化により, その吸収性を高めている。

CS-807は, 経口投与後, 腸管壁に存在するエステラーゼにより加水分解され, 活性なR-3763となる。¹⁾

今回我々は, CS-807の提供を受け, 耳鼻咽喉科領域の感染症に使用し, その臨床的效果, 細菌学的効果, 安全性につき検討したので報告する。

I. 対象と方法

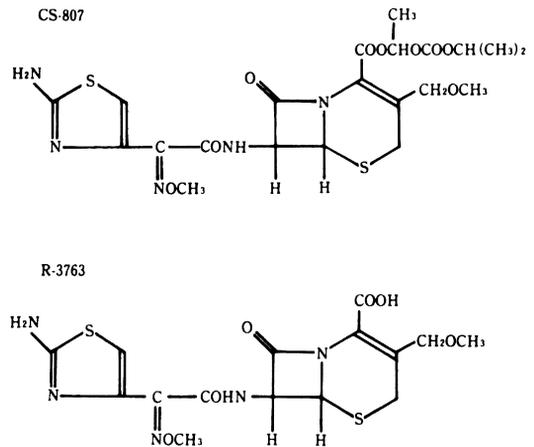
1. 対象

対象は昭和61年8月から12月までの間に当科外来を受診した, 耳鼻咽喉科領域感染症患者19名である。その内訳は Table 1に示した様に性別は男性5例, 女性14例, 年齢分布は13~64才までで中高年層が多かった。

CS-807を投与するにあたり, 診察時, 問診によりセフェム系抗生物質にアレルギー既往歴のある患者, 妊娠・授乳中および妊娠の可能性のある婦人, 肝・腎機能障害の疑われる症例は, この対象より除外した。

感染症の内訳は, 急性陰窩性扁桃炎 8例, 急性中耳炎 1例, 慢性中耳炎急性増悪 5例, 急性副鼻腔炎 4例, 慢性副鼻腔炎急性増悪 1例である。

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



2. 用法・用量

R-3763として100mg力価相当を含有するCS-807の錠剤を1回100mgを1日2回食後経口投与を原則とし, 症状に応じ増減したが, 1日投与回数は2回, 投与量の上限は1回200mg, 1日量400mgとした。投与期間は3~7日を一応の目安とした。

Table 1 Clinical results of CS-807

Case no.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Dose		Effect		Side-effect
						mg × times × days	Total (g)	Bacteriol.	Clinical	
1	Y.T.	F	19	53	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
2	T.K.	M	42	67	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.3	Eliminated	Excellent	—
3	I.S.	F	57	60	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
4	N.M.	F	33	51	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
5	K.K.	F	37	42	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
6	N.T.	F	46	64	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
7	H.K.	F	51	48	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Fair	—
8	S.E.	F	33	50	Acute tonsillitis	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
9	S.T.	F	64	44	Acute otitis media	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
10	T.T.	M	49	70	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	100 × 2 × 7	1.4	Unchanged	Poor	—
11	M.T.	M	34	54	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	100 × 2 × 7	1.4	Unchanged	Poor	—
12	K.M.	M	44	61	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	100 × 2 × 4	0.8	Replaced	Poor	—
13	O.K.	F	54	40	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	100 × 2 × 7	1.4	Eliminated	Excellent	—
14	A.K.	F	63	42	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	200 × 2 × 7	2.8	Replaced	Fair	—
15	N.K.	F	26	45	Acute sinusitis	100 × 2 × 7	1.4	Unknown	Good	—
16	K.T.	F	13	46	Acute sinusitis	100 × 2 × 7	1.4	Unchanged	Poor	—
17	O.Y.	F	29	50	Acute sinusitis	100 × 2 × 7	1.4	Unknown	Excellent	—
18	S.M.	F	50	37	Chronic sinusitis (Acute exacerbation)	100 × 2 × 7	1.4	Unknown	Good	—
19	K.Y.	M	39	63	Acute sinusitis	200 × 2 × 7	2.8	Unknown	Unknown	—

Table 2 Efficacy of CS-807 classified by diagnosis

Diagnosis	Clinical effect					Total	Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Acute tonsillitis	7		1			8	87.5
Acute otitis media	1					1	100
Chronic otitis media (Acute exacerbation)	1		1	3		5	20
Acute sinusitis	1	1		1	1	4	50.0
Chronic sinusitis (Acute exacerbation)		1				1	100
Total	10	2	2	4	1	19	66.7

3. 観察項目

扁桃炎は、咽頭痛、嚥下痛、扁桃発赤、扁桃腫脹、膿苔・膿栓子、膿汁分泌量を、中耳炎は、耳痛、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆・腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物、中耳分泌物性状を、副鼻腔炎は鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、悪臭感、鼻粘膜発赤、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量、X線所見などの自他覚性状を、原則として投与開始日、3日目、7日目に観察した。自他覚性状は、3：高度または多量、2：中等度または中等量、1：軽度または少量、0：なし、の4段階に分けて観察経過表に記録した。そのうち分泌物性状は3：膿性、2：粘膿性、1：粘性または漿液性、0：なしの4段階で記録した。また、可能な限り本剤投与前後に病巣部から検体を採取し、輸送用培地に接種後、(株)科学技術研究所臨床検査部にて、細菌の分離、同定およびMIC（最小発育阻止濃度）の測定を実施した。MICは日本化学療法学会法に従い測定した。

一般臨床検査として、血液検査、肝・腎機能検査、尿検査を投与前後に出来るかぎり施行した。副作用に関しては、副作用と認められる症状が発現した場合、出来る限り詳細に記載することとした。

4. 効果判定

本剤投与前後の自・他覚症状の変化により、著効（1週間以内に自他覚症状の消失したもの）、有効（1週間以内に症状がかなり改善したもの）、やや有効（自他覚症状の一方または双方がある程度改善したが、なお十分でないもの）、無効（ほとんど不変または悪化したもの）の4段階に担当の医師により判定した。

II. 治療成績

1. 臨床的效果

全症例についての臨床成績は Table 1 に示す通りである。臨床的效果は、著効10例、有効2例、やや有効2例、無効4例、不明1例で、著効、有効を合わせた有効率は、不明例を除くと、66.7%であった。

各疾患についての臨床的效果を Table 2 に、検出菌と各種薬剤に対する MIC を Table 3 に示す。

1) 急性陰窩性扁桃炎

急性陰窩性扁桃炎 8例に対する投与量は全例1日200mg、7日間投与であり、これに対する効果は、著効7例、やや有効1例で、有効率87.5%であった。細菌学的には、*S. pyogenes* 3例、*S. agalactiae* 1例と4例にβ-*Streptococcus* が検出されており、常在菌叢と考えられる1例を除き全例で菌消失した。

2) 急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪

急性中耳炎1例に対する投与量は1日200mg、7日間投与で、*S. aureus*、*P. aeruginosa* が検出され、臨床的效果は著効を示した。

慢性中耳炎急性増悪5例に対する投与量は4例が、1日200mg、1例が1日400mgで200mg投与の1例が4日間の他は7日間投与であった。これに対する効果は著効1例、やや有効1例、無効3例で、有効率20%であった。細菌学的には、*S. aureus* 3例、*S. warneri* 1例、*P. vulgaris* 1例が検出されるも菌消失したのは *S. aureus* の1例のみで、2例が無効、2例に菌交代がみられた。

3) 急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪

急性副鼻腔炎4例に対する投与量は、3例が1日200mg、1例が400mgであり投与日数は全て7日間であった。

Table 3-1 Isolated organisms from clinical material

No.	Isolated organism	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6cells/ml					Bacteriol. effect
			R-3746	CEX	CCL	CDX	AMPC	
①	<i>Klebsiella oxytoca</i>	#	0.20	3.13	0.39	6.25	50	Eliminated
	<i>S.agalactiae</i>	#	≤ 0.05	6.25	1.56	3.13	0.10	
	<i>S.salivarius</i>	#	0.39	6.25	1.56	6.25	0.10	
②	<i>S.sanguis</i>	#	0.10	6.25	3.13	6.25	≤ 0.05	Eliminated
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	#	3.13	12.5	1.56	6.25	1.56	
	<i>Streptococcus</i> sp.	+	≤ 0.05	0.39	0.20	0.39	≤ 0.05	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	#	0.10	3.13	0.39	6.25	50	
	<i>Kluyvera</i> sp.	#	0.39	3.13	0.78	6.25	12.5	
③	<i>S.pyogenes</i>	#	≤ 0.05	0.39	0.20	0.20	≤ 0.05	Eliminated
	<i>Streptococcus</i> sp.	#	≤ 0.05	6.25	1.56	1.56	≤ 0.05	
	<i>S.mitis</i>	#	0.10	6.25	1.56	3.13	≤ 0.05	
	<i>Candida albicans</i>	+						
	<i>S.sanguis</i>	#	≤ 0.05	3.13	0.78	3.13	≤ 0.05	
	<i>S.milleri</i>	+	0.39	6.25	0.78	6.25	≤ 0.05	
	<i>Neisseria</i> sp.	#	0.10	25	0.78	25	0.39	
④	<i>S.pyogenes</i>	#	≤ 0.05	0.39	0.10	0.20	≤ 0.05	Eliminated
	<i>S.mitis</i>	+	0.10	12.5	1.56	6.25	≤ 0.05	
	<i>Neisseria</i> sp.	#	0.20	25	1.56	25	0.39	
	<i>Streptococcus</i> sp.	+	0.10	12.5	12.5	12.5	0.20	
⑤	<i>S.pyogenes</i>	#	≤ 0.05	0.39	0.10	0.20	≤ 0.05	Eliminated
	<i>S.sanguis</i>	+	0.10	6.25	1.56	3.13	≤ 0.05	
	<i>Neisseria</i> sp.	+	≤ 0.05	6.25	0.78	3.13	0.10	
	<i>S.aureus</i>	+	3.13	3.13	1.56	1.56	0.20	
	<i>Streptococcus</i> sp.	+	0.20	6.25	1.56	3.13	≤ 0.05	
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	☆	≤ 0.05	0.78	0.39	0.20	≤ 0.05	
⑥	<i>S.mitis</i>	#	≤ 0.05	3.13	0.39	1.56	≤ 0.05	Eliminated
	<i>S.agalactiae</i>	+	0.78	3.13	1.56	3.13	0.10	
	<i>Streptococcus</i> sp.	#	0.78	6.25	1.56	6.25	0.10	
	<i>S.sanguis</i>	+	0.20	6.25	3.13	6.25	≤ 0.05	
	<i>E.coli</i>	#	≤ 0.05	3.13	0.39	3.13	0.78	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	+	>100	>100	>100	>100	25	
⑦	<i>Streptococcus</i> sp.	#	0.10	6.25	1.56	3.13	≤ 0.05	Eliminated
	<i>S.sanguis</i>	+	0.20	3.13	6.25	3.13	0.39	
	<i>S.salivarius</i>	#	≤ 0.05	1.56	0.39	0.78	≤ 0.05	
	<i>Micrococcus</i> sp.	+	0.20	1.56	0.78	1.56	≤ 0.05	
⑧	<i>Corynebacterium</i> sp.	#	≤ 0.05	6.25	1.56	6.25	0.39	Eliminated
	<i>S.epidermidis</i>	#	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	
	<i>S.mitis</i>	#	0.20	12.5	6.25	6.25	0.10	
⑨	<i>S.aureus</i>	#	50	100	50	100	12.5	Eliminated
	<i>P.aeruginosa</i>	#	>100	>100	>100	>100	>100	
⑩	<i>Proteus vulgaris</i>	#	≤ 0.05	50	100	100	>100	Unchanged
	<i>S.aureus</i>	#	3.13	6.25	3.13	6.25	1.56	
⑪	<i>S.aureus</i>	#	3.13	1.56	0.78	3.13	0.78	Unchanged
	<i>S.epidermidis</i>	☆	>100	50	25	50	12.5	
	<i>S.aureus</i> *	#	1.56	3.13	1.56	3.13	1.56	
	<i>S.epidermidis</i> *	☆	6.25	12.5	6.25	6.25	1.56	
⑫	<i>S.aureus</i>	#	6.25	12.5	1.56	6.25	0.78	Replaced
	<i>P.aeruginosa</i>	+	>100	>100	>100	>100	>100	
	<i>P.aeruginosa</i> *	#	>100	>100	>100	>100	>100	
	<i>S.aureus</i> *	#	1.56	3.13	0.78	1.56	0.78	
⑬	<i>S.aureus</i>	#	3.13	6.25	6.25	6.25	3.13	Eliminated

☆ Enriched culture * Detected after administration

Table 3-2 Isolated organisms from clinical material

No.	Isolated organism	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml					Bacteriol. effect
			R-3746	CEX	CCL	CDX	AMPC	
⑭	<i>S. warneri</i>	#	0.39	3.13	0.78	3.13	0.20	Replaced
	<i>P. aeruginosa</i>	#	>100	>100	>100	>100	>100	
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	+	3.13	25	6.25	25	1.56	
	<i>P. aeruginosa</i> *	#	>100	>100	>100	>100	>100	
	<i>S. hominis</i> *	+	0.78	3.13	0.78	1.56	0.39	
	<i>S. warneri</i> *	+	0.39	3.13	0.78	3.13	0.20	
⑮	No growth							Unknown
⑯	<i>S. aureus</i>	#	3.13	6.25	3.13	6.25	3.13	Unchanged
	<i>S. aureus</i> *	#	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56	
⑰	No growth							Unknown
⑱	No growth							Unknown
⑲	<i>S. sanguis</i>	+	≤ 0.05	0.78	0.20	0.39	≤ 0.05	Unknown

*Detected after administration

400mg投与症例は、期間内に受診せず効果不明であったため、残り3例で検討すると著効1例、有効1例、無効1例、有効率66.7%であった。細菌学的には無効例に *S. aureus*、不明例に *S. sanguis* が検出され、*S. aureus* は菌消失しなかった。慢性副鼻腔炎急性増悪1例に対する投与量は1日200mg、7日間投与で、臨床的效果は有効であった。

2. 細菌学的効果と MIC

19症例よりの検出菌は、増菌培養も含めると60株であり、その内訳および、R-3746, cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), amoxicillin (AMPC) についての MIC (接種菌量 10^6 cells/ml), 細菌学的効果を調べた。

投与前52株、投与後8株、菌量 $\geq 10^4$ 以上37株、不変6株であった。

各細菌の MIC について検討すると、*S. pyogenes* 3株は、R-3746は全て $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、AMPCと同等、CEX, CCL, CDXの抗菌力を上回っていた。*S. agalactiae* 2株に対する R-3746の MICは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下および $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれも他剤を上回っていた。グラム陰性菌である *K. oxytoca* 2株は、R-3746で、0.20, $0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、また、*E. coli* 1株のそれも $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、他剤を大きく上回っていた。上記のいずれの症例も菌消失した。*P. vulgaris* も1株検出され、その症例において細菌学的効果は無効であったが、R-3746の MICは、他剤がほとんど無効なのに対し、 $0.10 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示した。

それに対し *S. aureus* は治療前7株、治療後3株に検出されたが、MICは他剤と大きな差はみられなかった。*P. aeruginosa* は他剤と同様に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

3. 副作用及び臨床検査値

投与期間中に自他覚所見を観察出来なかった1例も含め19例において、副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の感染症、特に今回検討対象となった扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎に関して検出菌を考えると、扁桃炎では、*H. influenzae*, *S. aureus*, β -*Streptococcus* の検出率が高い。また、中耳炎、副鼻腔炎は急性、慢性ともそれぞれ、類似したパターンをとると言われ、急性炎症では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の検出率が高く、*S. aureus*, β -*Streptococcus* のそれは低い。慢性炎症においては、*S. aureus* の検出率が高く、それに加え、グラム陰性桿菌の緑膿菌、変形菌群、肺炎桿菌等が続く。慢性副鼻腔炎では更に *H. influenzae* の検出率が高い²⁾。上記に加え β -ラクタマーゼ産生菌の増加も問題である。以上の点から考えると、広範囲なスペクトルを有し、 β -ラクタマーゼに安定な抗生剤の必要性は非常に高い。

セフェム系薬剤の改良の中で、cefotiam (CTM) は、その7位側鎖の持つ2-アミノチアゾール核は作用点、ムレイン架橋酵素に対する活性を強くする他、グラム陰性菌の外膜通過生を向上させる。また、cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), および cefmenoxime (CMX) は7位側鎖に CTM と同じ2-アミノチアゾール

ル核を持ち、強い基本抗菌力を示す上、それにメトキシイミノ基が β -ラクタム環を保護する方向(syn)型に結合し各種 β -ラクタマーゼに高い安定性を持っている。

R-3763も基本的には前述のCTX, CZX, CMXと同じ様に2-アミノチアゾール核、メトキシイミノ基を持ち、R-3763のNa塩であるR-3746を使用した*in vitro*の抗菌スペクトルの実験においてグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有している。特に、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*に強い抗菌力を示し、また、これまでの経口用セファロsporin系薬剤が強い抗菌力を示さなかった、*Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus*属等にも強い抗菌力を示した¹⁾。

このようなCS-807を今回我々は、急性扁桃炎、急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎急性増悪19例に試用した。まず急性扁桃炎8例に対しては、有効率87.5%と良好な成績を示した。検出菌としては、 β -*Streptococcus*が4例に検出され、*S. pyogenes*, *S. agalactiae*共にMIC 0.05 μ g/ml以下と、AMPCと同等、CEX, CCL, CDXより優れた値を示しており、MICの値通り、菌消失し、臨床的効果も著効であった。また、混合感染と考えられる症例のうち、症例1, 2で*K. oxytoca*, 症例6で*E. coli*が検出されたが、それぞれのCS-807の優れたMIC値が示すように菌消失し、臨床的効果も著効であった。これらは本剤の特長が反映された症例であると考えられ、また、1日投与量200mgで、十分効果が得られた。

中耳炎6例については、急性中耳炎1例は*S. aureus*, *P. aeruginosa*の混合感染であったが、それぞれのMIC値に反し、著効であった。慢性中耳炎急性増悪5例については、4例で*S. aureus*が検出され、うち単独感染1例で著効、菌消失を示したが、他3例は、無効で

不変または菌交代とあまり良い成績を示さず、また、MIC値の示す様に*P. aeruginosa*感染例も無効であり、症例10において、本剤の特長であるindole(+) *Proteus*の*P. vulgaris*が検出され、また、MIC値も他剤よりも大変優れた値を示したにもかかわらず、細菌学的、臨床的効果共、無効であったのは、本疾患の局所への薬剤移行の不利な点から、今後更に投与量の増量等を行い充分検討して行きたい点である。副鼻腔炎5例については、急性副鼻腔炎が有効率66.7%、慢性副鼻腔炎急性増悪1例は有効と良好な成績を示した。

今回、菌の検出率が低かったが、一般に、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*の検出率が高く、加えて*S. aureus*, グラム陰性桿菌の感染も考慮される副鼻腔炎において、CS-807の様な広域スペクトルを有し、かつ*H. influenzae*, *S. pneumoniae*に強い抗菌力を持つ抗生剤の効果は大いに期待出来ると考える。

副作用は、臨床面からも臨床検査値からも全く認めおらず、1日投与量200~400mgでは極めて毒性の低いものとする。

以上の結果から総合すると、本剤は従来の経口セファロsporin系薬剤に比し、少量で優れた抗菌力を有し、耳鼻咽喉科領域の感染症、特に軽度、中等度の症例に対して、効果、安全性共に有用性の高い優れた抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) CS-807概要、三共株式会社
- 2) 馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向。耳鼻咽喉科領域感染症における検出菌の変遷。耳鼻咽喉科臨床71：505~527, 1978
- 3) 横田 健：新しい抗生物質の使い方その基礎理論 §7 細胞壁合成阻害剤(3)セフェム系, 59~69頁, ライフ・サイエンス, 1983

CLINICAL INVESTIGATION OF CS-807 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHIGEO OGAWA, YUTAKA SAKAMOTO, NOBUAKI TSUCHIHASHI and IKUKO SASAKI
Department of Otorhinolaryngology, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

The clinical efficacy of the oral cephalosporin CS-807 on otorhinolaryngological infections was investigated, and the following results were obtained.

1) When CS-807 in a daily dose of 200-400 mg was administered to 8 patients with acute tonsillitis, 1 with acute otitis media, 5 with acute exacerbation of chronic otitis media, 4 with acute sinusitis and 1 with acute aggravation of chronic sinusitis, clinical results were excellent in 10 cases, good in 2, fair in 2, poor in 4 and unknown in 1 case, with an overall efficacy rate of 66.7 %.

2) Bacteriologically, β -Streptococci, including *S. pyogenes*, were very sensitive to CS-807. When MICs of CS-807 were measured against clinical isolates, very satisfactory antibiotic potency against β -Streptococci, *K. oxytoca*, *E. coli* and *P. vulgaris* was observed, but not against *S. aureus*, whose MIC was almost the same as that of other antibiotics.

3) Neither side-effects nor abnormal laboratory findings related to the drug were observed.

From these results, we consider that CS-807 is useful for the treatment of otorhinolaryngological infections.