

耳鼻咽喉科的域における CS-807 の基礎的, 臨床的検討

島田純一郎・馬場駿吉・木下治二・森 慶人
鈴木賢二・征矢野 薫・稲垣光昭・小林武弘

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

本堂 潤・高木一平・富木博子

名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

河合 峯・宮本直哉

一宮市民病院耳鼻咽喉科

新経口セフェム剤 CS-807 の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性, 有用性を検討し, 以下の結果を得た。

1) 標準菌株に対する抗菌力は *S. aureus* FDA 209P 1.56 μ g/ml, *S. aureus* Terajima 1.56 μ g/ml, *P. mirabilis* IFO3849 0.10 μ g/ml, *E. coli* NIHJ-JC2 0.78 μ g/ml であった。耳鼻咽喉科領域感染症由来臨床分離株に対する *S. aureus* 24 株の MIC ピークは, 1.56 μ g/ml, *P. aeruginosa* 11 株は 100 μ g/ml 以上, *P. mirabilis* 23 株は 0.78 μ g/ml に位置していた。

2) CS-807 100mg 空腹時経口投与後の口蓋扁桃移行, および上顎洞粘膜移行を測定した。口蓋扁桃移行は, 150~210 分にて, 扁桃 0.10~0.19 μ g/g, 血清中は 0.67~1.31 μ g/ml であった。上顎洞粘膜の移行は 1 例のみの成績であり 150 分にて上顎洞粘膜 0.28 μ g/g, 血清 1.57 μ g/ml であった。

3) 総合臨床効果は, 著効 18 例, 有効 24 例, やや有効 2 例, 無効 8 例であり有効率は 80.8% と高い値を示した。

4) 副作用は 1 例に軟便を認めた。臨床検査値異常は認めなかった。

CS-807 は三共株式会社で開発された新経口用セフェム剤である。本剤は経口投与された後, 腸管のエステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性を持つ R-3763 として吸収され抗菌作用を發揮する。抗菌スペクトルはグラム陽性, 陰性菌には広範囲な抗菌スペクトルを有し, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* には特に強い抗菌力を持ち, *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* 属にも抗菌力を示すのが特徴である。また β -lactamase にも安定であるため本酵素産生株にも抗菌力を有する¹⁾。

今回我々は耳鼻咽喉科領域における CS-807 の基礎的, 臨床的検討を行ったので報告する。

I. 試験方法

1. 抗菌活性を持つ R-3763 を用い, 標準菌株 4 株と耳鼻咽喉科領域感染症由来の菌株 *S. aureus* 24 株, *P. aeruginosa* 11 株, *p. mirabilis* 23 株について, 日本化学療法学会標準法²⁾に準じその発育阻止濃度(MIC)を測定した。

2. 血清及び口蓋扁桃, 上顎洞粘膜組織移行
口蓋扁桃摘出術を目的として入院した成人 4 名, 上顎洞根本術を目的として入院した成人 1 名に対し, 本剤 100mg を空腹時に内服させ 150~210 分後の口蓋扁桃組織内及び血清中濃度を bioassay にて測定した。

Table 1 Clinical results of CS-807(1)

No.	Name Sex. Age	Diagnosis	Organisms	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks (x-ray)
1	O.Y. F 46	Acute lacunar tonsillitis	<i>K. oxytoca</i> <i>S. sanguis</i> <i>P. prevotii</i>	100×2	8	1.6	Cleared	Good	-	
2	Y.M. F 20	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	200×2	4	1.6	Cleared	Excellent	-	
3	S.Y. F 46	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	200×2	6	2.4	Cleared	Excellent	-	
4	A.K. M 67	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	200×2	3	1.2	Cleared	Excellent	-	
5	S.Y. M 59	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	200×2	8	3.2	Cleared	Good	-	
6	T.K. F 28	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	100×2	3	0.6	Cleared	Excellent	-	
7	H.K. F 51	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	200×2	4	1.6	Cleared	Excellent	-	
8	Y.K. M 20	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Good	-	
9	T.K. F 34	Acute lacunar tonsillitis	Unknown	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
10	Y.N. M 21	Acute lacunar tonsillitis	Unknown	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
11	S.M. M 36	Acute lacunar tonsillitis	<i>E. cloacae</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
12	M.H. M 37	Acute lacunar tonsillitis	<i>E. cloacae</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
13	Y.Y. M 82	Chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	200×2	7	2.8	Unknown	Poor	-	
14	M.H. F 73	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. epidermidis</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Good	-	
15	T.Y. M 33	Chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	200×2	7	2.8	Replaced	Poor	-	
16	K.R. F 59	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. epidermidis</i>	200×2	6	2.4	Cleared	Excellent	-	
17	H.K. F 59	Acute otitis media	<i>S. hominis</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Excellent	-	
18	H.M. F 34	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	

Table 1 Clinical results of CS-807(2)

No.	Name Sex. Age	Diagnosis	Organisms	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage(g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks (x-ray)
19	I.T. M 37	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Good	-	
20	M.K. M 72	Acute exacerbation of chronic otitis media	Unknown	200×2	7	2.8	Unknown	Good	-	
21	O.M. F 36	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Good	-	
22	K.M. F 57	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	3	1.2	Cleared	Excellent	-	
23	I.Y. F 31	Acute otitis media	No growth	200×2	7	2.8	Unknown	Good	-	
24	I.T. F 44	Acute otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	4	1.6	Cleared	Excellent	-	
25	M.S. F 37	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>P.aeruginosa</i>	200×2	7	2.8	Unchanged	Poor	-	
26	H.K. M 32	Acute otitis media	<i>S.pneumoniae</i>	200×2	7	2.8	Cleared	good	-	
27	H.M. F 39	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	3	1.2	Cleared	Excellent	-	
28	O.K. F 48	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i> <i>S.haemolyticus</i>	200×2	7	2.8	Partially Cleared	Poor	-	
29	S.K. M 47	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Good	-	
30	I.Y. F 31	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
31	K.A. F 30	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i> <i>A.humiferus</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Excellent	-	
32	T.M. M 48	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	11	4.4	Unknown	Poor	-	
33	T.E. M 37	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	7	2.8	Cleared	Excellent	-	

Table 1 Clinical results of CS-807 (3)

No.	Name Sex. Age	Diagnosis	Organisms	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks (x-ray)
34	S.M. F 56	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S.aureus</i>	200×2	6	2.4	Cleared	Excellent	-	
35	Y.T. F 36	Acute otitis media	<i>S.pneumoniae</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Excellent	-	
36	Y.M. M 50	Acute otitis media	<i>S.haemolyticus</i> <i>S.pneumoniae</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	
37	M.H. M 26	Acute exacerbation of chronic sinusitis	Unknown	100×2	7	1.4	Unknown	Excellent	-	xp # → -
38	N.S. M 37	Acute sinusitis	<i>S.epidermidis</i> <i>P.acnes</i>	200×2	7	2.8	Unknown	Fair	-	xp + → ±
39	Y.K. F 54	Chronic sinusitis	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i>	200×2	7	2.8	Unknown	Poor	-	xp # →
40	M.M. F 47	Acute sinusitis	<i>S.aureus</i>	200×2	14	5.6	Cleared	Good	Loose stool	xp + → +
41	O.A. F 28	Acute sinusitis	<i>S.aureus</i>	100×2	14	2.8	Cleared	Good	-	xp + → -
42	I.Y. M 36	Acute sinusitis	No growth	200×2	10	4.0	Unknown	Good	-	- → -
43	N.I. F 70	Acute exacerbation of chronic sinusitis	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Unknown	Fair	-	xp # → #
44	T.Y. F 31	Acute sinusitis	<i>H.influenzae</i> <i>S.pyogenes</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	xp # → -
45	F.T. F 63	Acute sinusitis	<i>S.aureus</i>	100×2	7	1.4	Unknown	Good	-	xp + →
46	M.K. F 30	Acute sinusitis	<i>H.influenzae</i>	100×2	7	1.4	Cleared	Good	-	xp # → -
47	S.K. F 31	Acute sinusitis	<i>A.calcoaceticus</i>	100×2	11	2.2	Cleared	Good	-	xp # → #
48	T.K. F 48	Acute sinusitis	<i>P.tetradius</i>	100×2	14	2.8	Replaced	Poor	-	xp # →
49	T.T. M 39	Acute otofuruncle	Unknown	200×2	10	4.0	Unknown	Poor	-	
50	T.I. F 30	Acute otofuruncle	<i>P.acnes</i> <i>S.simulans</i>	100×2	3	0.6	Cleared	Excellent	-	
51	Y.S. M 21	Acute otofuruncle	<i>S.aureus</i>	200×2	4	1.6	Cleared	Excellent	-	
52	T.Y. F 33	Acute otofuruncle	<i>S.capitis</i>	100×2	4	0.8	Cleared	Excellent	-	

3. 臨床的検討

1) 投与対象及び投与方法

急性中耳炎 6例, 慢性中耳炎急性増悪症 18例, 耳漏 4例, 急性陰窩性扁桃炎 12例, 急性副鼻腔炎 12例の計 52例に対し, CS-807を投与し, 臨床的検討を行い, その概要を Table 1 に示した。投与対象は20~82歳までの男性20例, 女性32例であり, 投与量及び投与方法は 1日200mg分2 が21例, 400mg分2 が31例であった。投与期間は 3~14日間であり総投与量は0.6~5.6gで

Table 2 Criteria for clinical evaluation

Excellent	The principal symptoms disappeared and the marked improvement in signs was observed within 3 days after onset of the treatment.
Good	The principal symptoms disappeared and the improvement in signs was observed within 6 days after onset of the treatment.
Fair	Some of the symptoms disappeared and the improvement in signs was observed after 7 days.
Poor	The principal symptoms and signs were unchanged or aggravated in spite of the treatment.

あった。効果判定についてはおおむね Table 2 に示す基準にしたがって判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力

標準菌株に対する抗菌力は *S. aureus* FDA209P 1.56 μ g/ml, *S. aureus* Terajima 1.56 μ g/ml, *P. mirabilis* IFO3849 0.10 μ g/ml, *E. coli* NIHJ-JC 2 0.78 μ g/mlであった。ABPCとの比較では *S. aureus* FDA209P, *S. aureus* Terajima 株に対してその

Table 3 Antibacterial spectra of R-3763, ABPC and OFLX

Organism	R-3763 (μ g/ml)	ABPC (μ g/ml)	OFLX (μ g/ml)
<i>S.aureus</i> FDA 209P	1.56	<0.05	0.39
<i>S.aureus</i> Terajima	1.56	<0.05	0.20
<i>E.coli</i> NIHJ JC-2	0.78	6.25	0.10
<i>P.mirabilis</i> IFO 3849	0.10	1.56	0.39

Inoculum size 10⁶ cells/ml

MICはやや劣っているが, *P. mirabilis* IFO3849, *E. coli* NIHJ-JC 2 株に対してはかなり良好な成績であった。OFLXとの比較では *P. mirabilis* IFO3849 株に対しては優れていたものの他の3株はやや劣ってい

た。(Table 3)

耳鼻咽喉科領域感染症由来臨床分離株に対するMICのピークは *S. aureus* 24株は, 1.56 μ g/ml, *P. aer-*

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S.aureus* (24 strains)

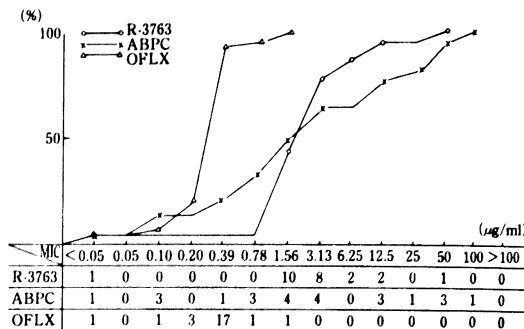


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P.mirabilis* (23 strains)

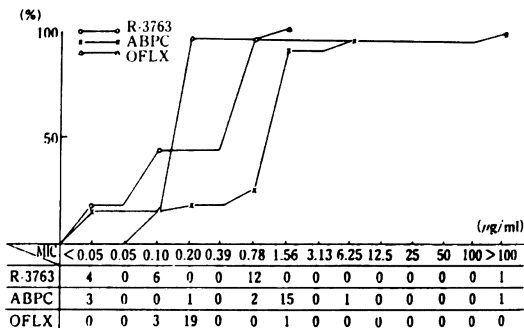
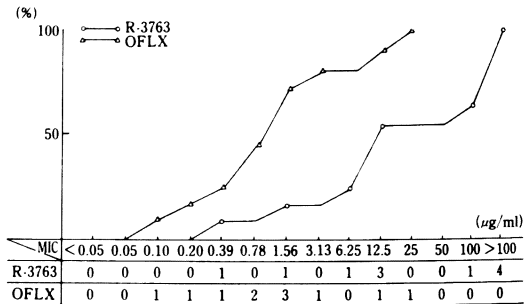


Fig. 3 Sensitivity distribution of *P.aeruginosa* (11 strains)



uginosa 11株は100 μ g/ml以上, *P. mirabilis* 23株は0.78 μ g/mlに位置していた。ABPCとの比較では *S. aureus* および *P. mirabilis* においてはほぼ同等, OFLXとの比較では3菌種ともやや劣っていた。(Fig. 1, 2, 3)

2. 組織移行

100mg投与における口蓋扁桃, および上顎洞粘膜組織への移行を Table 4 に示した。150分~210分後におい

Table 4 Serum and tissue concentration of R-3763

(100 mg p.o. fasting)

Case				Sampling time after administration (min.)	Concentration of R-3763			
No.	Name	Age	Sex		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tonsil ($\mu\text{g/g}$)	Maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)	Tissue/Serum (%)
1	T.N.		M	150	1.31	0.10		7.6
2	U.M.		M	180	0.79	0.16		20.3
3	S.F.	24	F	210	0.90	0.19		21.2
4	K.M.	36	M	210	0.67	0.11		17.1
5	Y.T.	39	M	150	1.57		0.28	17.8

Table 5 Clinical effectiveness

Diagnosis	Clinical effect					Total (Effective rate %)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media		3(50.0)	3(50.0)	0	0	6/6 (100)
Acute exacerbation of chronic otitis media		6(33.3)	7(38.9)	0	5	13/18(72.2)
Sinusitis		1 (8.3)	7(58.3)	2	2	8/12(66.7)
Acute lacunar tonsillitis		5(41.7)	7(58.3)	0	0	12/12(100)
Acute otofurunculosis		3(75.0)	0	0	1	3/4 (75.0)
Total		18(34.6)	24(46.2)	2(3.8)	8(15.4)	42/52(80.8)

て、扁桃0.10~0.19 $\mu\text{g/g}$ 、血清0.67~1.31 $\mu\text{g/ml}$ であった。上顎洞粘膜には0.28 $\mu\text{g/g}$ 、血清1.57 $\mu\text{g/ml}$ の移行であった。

3. 臨床成績

臨床成績を Table 5 に示した。急性中耳炎では100%、慢性中耳炎急性増悪症では、72.2%、急性副鼻腔炎66.7%、耳癬75%、急性陰窩性扁桃炎に対しては100%と高い有効率を得ている。総合臨床効果は、著効18例、有効24例、やや有効2例、無効8例となり、有効率は約80.8%であった。

副作用は1例に軟便を認めたが軽度であり処置なくして改善した。臨床検査異常は1例も認めなかった。

III. 考 按

CS-807は第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにてその有効性が明らかにされた薬剤である。今回我々は本薬剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する検討を加えることができたのでその結果を報告した次第である。

臨床分離株に対する MIC 成績は *S. aureus* および *P. mirabilis* とともに1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを持つ成績であった。この成績は既に当教室で測定した経口用エステル型セフェム系抗生剤の T-2588³⁾と比較して *S. aureus* では2管良好な成績であるが、*P. mirabilis* については4管低い成績であった。*P. aeruginosa* については両剤とも MIC が高く適応菌種でないことが確かめ

られた。

扁桃組織移行については Table 4 に示したごとく、150~210分において、血清0.67~1.31 $\mu\text{g/ml}$ 、扁桃組織0.10~0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。上顎洞粘膜移行では1例のみであるが150分において、血清1.57 $\mu\text{g/ml}$ 、上顎洞粘膜0.28 $\mu\text{g/g}$ の結果を得た。

扁桃組織移行濃度は臨床的にも充分治療効果が期待できる濃度が得られていると思われる。上顎洞粘膜移行は今回1例のみの報告であり、明確な結論は得られていないが、当教室での他のセフェム経口剤の上顎洞粘膜移行の経験から推測すると、扁桃移行と同様に良好な成績を示すと思われる。今後症例数を増やして十分な検討を加える必要がある。

臨床総合試験成績をみると80.8%と良好な成績であるが、やや有効および無効例を含めて10例あった。その症例について検討を加えてみると、検出菌において *P. aeruginosa* が検出された症例が3例あった。本剤は *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く、本剤の適応菌種に *P. aeruginosa* は含まれていない。今回も、この菌を完全に除外して投与できれば、さらに良好な臨床効果を期待できるものと考えられる。

今回の臨床検討は *P. aeruginosa* の検出率の高い慢性中耳炎はなるべく除外することとしたが、どうしても

慢性中耳炎の急性増悪の症例中に *P. aeruginosa* が原因となる症例が含まれてしまうため、若干有効率が下がったと考えられた。従って検出菌として *P. aeruginosa* を予測しうる症例においては、本剤は投与されるべきではなかろう。

また安全性においても52例中1例に軽度軟便を認めただけであり臨床検査値異常は1例もなく、充分臨床で効果の期待できる薬剤と思われる。

以上報告したごとく本剤は、我々耳鼻咽喉科感染症において高い有効性を示した。しかし投与する症例の起炎菌を選んで投与しなければならないと思われる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。CS-807，盛岡，1987
- 2) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy, 29: 76~79, 1981
- 3) 鈴木賢二，他：耳鼻咽喉科領域における T-2588 基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 941~950, 1986
- 4) 島田純一郎，他：耳鼻咽喉科領域における Cefuroxime axetil (CMX-AX) の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 1056~1060, 1986

CS-807 IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

JUNICHIRO SHIMADA, SHUNKICHI BABA, SADAJI KINOSHITA, NORIHITO MORI,
KENJI SUZUKI, KAORU SEIYANO, MITSUAKI INAGAKI and TAKEHIRO KOBAYASHI
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya
TAKESHI MARUO and HARUO ITO
Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Showa Hospital, Nagoya
JUN HONDOH, IPPEI TAKAGI and HIROKO TOMIKI
Department of Otorhinolaryngology, Second Red Cross Hospital, Nagoya
SAKU KAWAI and NAOYA MIYAMOTO
Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya Citizen's Hospital, Ichinomiya

We evaluated the efficacy and usefulness of the new oral cephem CS-807 in otorhinolaryngological infections, and obtained the following results:

1) Antibiotic potency against standard strains: MIC's against *S. aureus* FDA 209P, *S. aureus* Terajima, *P. mirabilis* IFO3849 and *E. coli* NIHJ- JC 2 were 1.56, 1.56, 0.10 and 0.78 μ g/ml, respectively. Peaks of MIC against clinical isolates were found at 1.56 μ g/ml against 24 strains of *S. aureus*, greater than 100 μ g/ml against 11 strains of *P. aeruginosa* and 0.78 μ g/ml against 23 strains of *P. mirabilis*.

2) Penetration into the faucial tonsil and mucosa of the maxillary sinus after oral administration at 100 mg during fasting was measured. The drug concentration in the faucial tonsil was 0.10-0.19 μ g/g after 150-210 min, and the serum concentration was 0.67-1.31 μ g/ml. Although penetration into the mucosa of the maxillary sinus was determined only in one patient, after 150 min it was found to be 0.28 μ g/g, and 1.57 μ g/ml in serum.

3) Overall clinical effects: excellent, good, slight and no effect were found in 18, 24, 2 and 8 patients, showing an efficacy rate as high as 80.8%.

4) As to side-effects, one patient had loose stool. None of the patients showed abnormal laboratory findings.