

耳鼻咽喉科領域における CS-807の基礎的ならびに臨床的検討

深水浩三・古田 茂・福田勝則・清田隆二

今給黎泰二郎・宮崎康博・松永信也・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

橋本真実・原口兼明

県立北薩病院耳鼻咽喉科

松根彰志

天辰病院耳鼻咽喉科

花田武浩

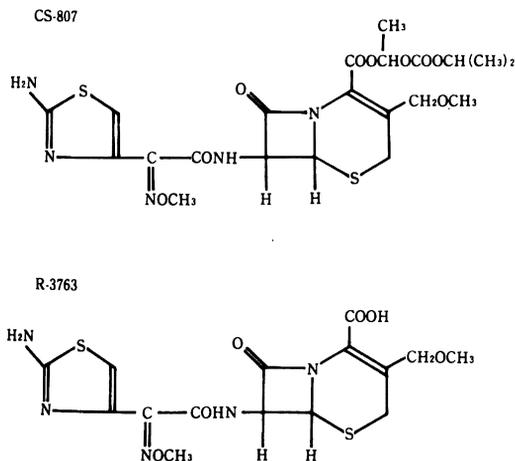
藤元早鈴病院耳鼻咽喉科

経口用セファロスポリン剤 CS-807錠の耳鼻咽喉科領域における各組織への移行濃度を検討するとともに、その臨床的効果を併せて検討した。その結果、

- 1) CS-807錠100mg内服後の血清中濃度は、投与後2時間で平均 $1.88\mu\text{g/ml}$ 、2時間30分で平均 $2.99\mu\text{g/ml}$ 、3時間で $1.46\mu\text{g/ml}$ であり、2時間30分前後に最高濃度を示した。
- 2) 口蓋扁桃への移行濃度は、血清中濃度の10.5～30.9%で上顎洞粘膜、鼻茸粘膜では、それぞれの36.6～42.8%、12.6～85.4%であった。
- 3) 臨床成績では、著効12例、有効12例、やや有効4例、無効1例でありその有効率は82.8%であった。
- 4) 副作用は消化器症状を呈した2例を認めたのみで、その他には全く問題となるものはなかった。

CS-807は三共株式会社にて開発された経口用セファロスポリン剤である。(Fig. 1)

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



本剤の脱エステル体 (R-3763) は優れた抗菌活性を示すが、経口吸収されないため、その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、経口吸収性を高めたものが本剤である。従って本剤を経口投与した場合、主に腸管のエステラーゼにより加水分解され、活性をもつ脱エステル体として循環血液中に存在することとなる。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有しており、更に従来の経口用セファロスポリン系薬剤が抗菌力を示さない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌活性を示すという特徴を有している。また β -lactamase に対しても安定なため本酵素産生株にも抗菌力を有している¹⁾。

今回我々は、本剤を耳鼻咽喉科領域感染症29例に使用し、その臨床効果ならびに細菌学的効果を検討する機会を得たので報告する。また、本剤の組織内移行濃度についても併せて検討したので、その成績についても報告する。

I. 薬剤組織内移行に関する研究 (Table 1)

対象は、当科ならびに関連施設の入院患者12例である。術前にCS-807を経口投与し、手術時に組織を採取した。また、その際同時に肘静脈より採血を行った。これら組織および分離血清については生物学的検定法 (Bioassay 法) により薬剤移行濃度を測定した。

1. 血清中濃度

今回検討した12例中本剤の血清中濃度の測定し得た10例を対象とした。血清中濃度は、CS-807 100mg経口投与後120分で平均 $1.88 \pm 0.98 \mu\text{g/ml}$ (3例)、150~165分では $2.99 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ (3例)、180分で $1.46 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ (4例)であった。

2. 口蓋扁桃への薬剤移行濃度

慢性扁桃炎患者5例を対象とし、術前にCS-807 1錠 (100mg力価) を内服させ組織内濃度を測定した。120分での採取時には $0.10 \mu\text{g/g}$ 、160分では $0.16 \mu\text{g/g}$ 、180分では $0.14 \sim 0.30 \mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。血清中活性値の10.5~30.9%の組織内活性値が認められた。

3. 上顎洞粘膜への薬剤移行濃度

慢性副鼻腔炎患者3例を対象とした。術前にCS-807 1錠 (100mg力価) を内服させ組織内濃度を測定した。

165~180分での採取時に $0.32 \sim 0.92 \mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。その血清中活性値に対する組織内活性値の36.6~42.8%であった。

4. 鼻茸への薬剤移行濃度

鼻茸を有する患者4例を対象とした。鼻茸切除術の術前にCS-807 1錠 (100mg力価) を内服させた。その組織内濃度は120分では $0.34 \sim 3.28 \mu\text{g/g}$ 、150分では $0.58 \sim 1.42 \mu\text{g/g}$ であった。また、同時期の血清中濃度より血清中活性値の12.6~85.4%の組織内活性値が認められた。

II. 臨床的研究

1. 研究方法

対象は、昭和61年9月から62年2月までの6ヵ月の間に鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科および同関連施設にて加療を行った耳鼻咽喉科領域感染症患者である。原則として、16歳以上を対象に年齢、性別、入院外来の別は問わず使用した。ただし、セフェム系及びペニシリン系抗生物質にアレルギー既往歴を有するもの、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、抗生剤の有効性・安全性の判定が困難なもの、高度の肝・腎機能障害を有する症例、妊娠・授乳中および妊娠の可能性のある婦人、本剤に耐性な菌種による感染症で本剤の効果可期

Table 1 Concentration of CS-807 in serum and tissues

Case No.	Dose (mg)	Sampling time after administration (min.)	Tissue	Concentration		Tissue/Serum ratio (%)
				Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	
1	100	120	Tonsil	0.10	0.78	12.8
2	100	160		0.16	—	—
3	100	180		0.30	0.97	30.9
4	100	180		0.24	1.37	17.5
5	100	180		0.14	1.33	10.5
6	100	165	Maxillary sinus mucosa	0.48	1.31	36.6
7	100	180		0.92	2.15	42.8
8	100	180		0.32	—	—
9	100	120	Nasal polyp	0.34	1.03	33.0
10	100	120		3.28	3.84	85.4
11	100	150		0.58	4.59	12.6
12	100	150		1.42	3.08	46.1

待し難いもの、その他主治医が不適当と判断した症例は対象より除外した。また治験の実施に当っては、治験の内容等を患者または保護者に説明し、同意を得ることとした。上記条件を満足した症例は、男性9例、女性20例の計29例で、年齢13～66歳であった。疾患別内訳は、急性中耳炎1例、慢性中耳炎3例、慢性中耳炎急性増悪症4例、急性副鼻腔炎7例、慢性副鼻腔炎急性増悪症4例、急性扁桃炎7例、慢性扁桃炎急性増悪症3例であった。

2. 投与方法

通常、1回100mg(力価)のCS-807錠を1日2回食後経口投与することとした。なお、症状に応じて1回200mg(1日2回)の投与も可能とした。また投与期間は最低3日以上とし14日間を限度とした。

3. 観察項目

本剤使用開始前に疼痛、発赤、腫脹、分泌物(性状、量)、膿苔その他、対象によっては耳閉塞感、難聴、鼻閉などの自覚症状を観察し調査表に記入することとした。また本剤の投与前後に病巣部から採取した検査材料について菌検索を行い、菌の分離同定を行った。患者の臨床検査値については、血液一般検査、GOT、GPTなどの肝機能検査、BUN、クレアチニンなどの腎機能検査などを中心に可能な限り検討した。

4. 効果判定

投与前後の自覚症状の推移により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。すなわち、著効は投与1週間以内に自覚症状とも消失したもの、有効は投与期間に主病変も含めて症状のかなりの改善をみたもの、やや有効は、自覚症状の両者あるいはいずれかに改善は認められるが、その程度の弱いもの、無効は殆ど不変または悪化したものとした。

5. 臨床成績

全症例の臨床成績に関しては、Table 2に示す通りである。投与日数は最低3日から長期のもので17日間、平均8.17日であった。

臨床成績を総合すると著効12例(41.4%)有効12例(41.4%)やや有効4例(13.8%)無効1例(3.4%)で有効率82.8%であった。

一方、疾患別の解析成績はTable 3の通りである。急性中耳炎1例では7日間の投与で著効が得られ、急性副鼻腔炎7例では、投与日数4～14日(平均9.14日)で、著効1例(14.3%)、有効6例(85.7%)で有効率は100%であった。

急性扁桃炎7例に対しては、投与日数3～11日(平均6.86日)にて著効5例(71.4%)有効1例(14.

3%)やや有効1例(14.3%)で有効率は85.7%であった。同様に慢性化膿性中耳炎3例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症4例、慢性副鼻腔炎急性増悪症4例、慢性扁桃炎急性増悪症3例では投与日数はそれぞれ6～7日(平均6.33日)、6～17日(平均9.25日)、5～14日(平均10日)、7～8日(平均7.33日)で、それぞれの臨床効果は前者の33.3%から最後の100%まで、それぞれTable 3に示す通りであった。

副作用に関しては、全29例中2例(発現率6.9%)に腹痛あるいは腹部違和感を訴えた症例があったが、いずれも服薬中止により速やかに改善し、特に処置を要しなかった。

また、臨床検査値に関しては、投薬の前後に検査の実施できた13例に対して検討を行ったが、好酸球の軽度上昇を認めた症例が2例のみで他に特記すべき異常値はみられなかった。

III. 考 察

過去40年間における感染症の変貌はめまぐるしいものがある。この著しい変遷の原因として考えられることは、まず社会環境特に衛生状態の改善や、栄養の改善による体力・体質の向上などがあげられる。しかし、それにもまして重要な要因として、この間にみられた各種化学療法剤のめざましい開発と、その臨床分野での応用による影響を見逃すことはできない。ペニシリンの発見以後、とりわけセフェム系抗生剤の発達には目を見張るものがある。従来グラム陽性菌が大部分を占めた時代から、次第にグラム陰性菌や嫌気性菌の検出が高率に認められ、これらが起炎菌として難治性感染症やその遷延化を示す例が増加しつつあるのが現状である²⁾。感染症に対する化学療法では第一選択薬剤としてペニシリン系やセファロスポリン系などの β -lactam系抗生物質が主体であったが、耐性菌およびグラム陰性菌の出現頻度に伴い、 β -lactamaseに安定で、かつ安全性の高い薬剤が望まれていた。近年使用頻度の増加しつつあるピリドンカルボン酸系抗菌剤²⁾は中枢性の副作用や幼若動物における関節障害作用、またテオフィリンとの相互作用にみられるように薬物相互作用についての観点から小児など使用に制限を受けている。CS-807はグラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有し、かつ β -lactamaseに極めて安定であることを特徴とし、更にもその血清中濃度の推移より、1日2回の食後投与にて十分な効果が期待されていた。今回我々は、このCS-807錠を用い、耳鼻咽喉科領域の代表的感染症に対する有用性を判定するために、その体内動態と臨床効果について検討した。今回の扁桃への組織移行濃度および血清中濃

Table 2-1 Clinical results of CS-807 treatment

No. Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	MIC [10 ⁶ /ml] (μ g/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Adverse effect
			Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total (g)					
1 M.O.	13 F	Acute otitis media	100 \times 2	7	1.4	<i>S.pyogenes</i> <i>S.sanguis</i> <i>B.catarrahalis</i> <i>Neisseria</i> sp.	\leq 0.05 0.10 \leq 0.05 0.20	Eliminated	Excellent	—
2 Y.N.	71 F	Chronic otitis media	100 \times 2	6	1.2	<i>E.coli</i> <i>K.oxytoca</i> <i>P.rastigianii</i>	0.20 0.20 \leq 0.05	Reduced	Poor	—
3 H.K.	51 M	Chronic otitis media	100 \times 2	7	1.4	<i>S.aureus</i> <i>S.dysgalactiae</i> <i>S.equinus</i>	3.13 \leq 0.05 \leq 0.05	Replaced	Fair	—
4 F.N.	57 F	Chronic otitis media	100 \times 2	6	1.2	<i>S.aureus</i>	N.T.	Eliminated	Excellent	—
5 S.S.	49 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 2	7	1.4	<i>P.aeruginosa</i>	>100	Unknown	Fair	—
6 N.F.	48 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 2	7	1.4	<i>S.aureus</i>	3.13	Eliminated	Excellent	—
7 K.Y.	41 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 2	6	1.2	<i>S.aureus</i>	3.13	Eliminated	Excellent	—
8 T.H.	53 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 2	17	3.4	<i>Bacillus</i> sp. <i>S.epidermidis</i>	\leq 0.05 0.20	Eliminated	Excellent	—
9 M.S.	31 F	Acute sinusitis	200 \times 2	8	3.2	<i>S.pneumoniae</i>	\leq 0.05	Eliminated	Good	—
10 S.Y.	59 F	Acute sinusitis	100 \times 2	4	0.8	N.D.	—	Unknown	Excellent	—
11 Y.M.	16 F	Acute sinusitis	100 \times 2	14	2.8	N.D.	—	Unknown	Good	—
12 M.W.	33 F	Acute sinusitis	200 \times 2	14	5.6	<i>A.calcoaceticus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	>100 \leq 0.05	Eliminated	Good	—
13 M.I.	31 F	Acute sinusitis	200 \times 2	7	2.8	<i>P.acnes</i>	\leq 0.05	Eliminated	Good	—
14 T.O.	36 F	Acute sinusitis	200 \times 2	7	2.8	<i>H.parainfluenzae</i>	0.10	Eliminated	Good	—

N.D.: Not detected

Table 2-2 Clinical results of CS-807 treatment

No. Case	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	MIC [10 ⁶ /ml] (μ g/ml)	Bacteriological response	Clinical effect	Adverse effect
			Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total (g)					
15 N.T.	29 F	Acute sinusitis	200 \times 2	10	4.0	<i>H. influenzae</i>	N.T.	Eliminated	Good	-
16 T.T.	34 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 \times 2	7	2.8	<i>P. prevotii</i>	3.13	Eliminated	Fair	-
17 U.M.	66 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	200 \times 2	14	5.6	<i>P. acnes</i>	\leq 0.05	Eliminated	Good	-
18 M.F.	42 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	100 \times 2	5	1.0	N.T.	-	Unknown	Good	Abdominal discomfort
19 T.M.	50 F	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	100 \times 2	14	2.8	N.T.	-	Unknown	Good	Abdominal pain
20 M.I.	21 F	Acute tonsillitis	100 \times 2	11	2.2	<i>S. aureus</i> <i>S. mitis</i>	1.56 \leq 0.05	Eliminated	Excellent	-
21 C.I.	63 F	Acute tonsillitis	100 \times 2	9	1.8	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	3.13 0.78	Eliminated	Good	-
22 A.H.	33 F	Acute tonsillitis	100 \times 2	7	1.4	<i>S. pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	\leq 0.05 0.20 0.20	Eliminated	Excellent	-
23 W.F.	33 M	Acute tonsillitis	200 \times 2	7	2.8	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> <i>A. lwoffii</i>	\leq 0.05 \leq 0.05 3.13	Eliminated	Fair	-
24 M.H.	27 M	Acute tonsillitis	100 \times 2	3	0.6	<i>S. mitis</i> <i>C. freundii</i>	0.10 25	Eliminated	Excellent	-
25 K.H.	42 M	Acute tonsillitis	100 \times 2	3	0.6	<i>S. pyogenes</i> <i>A. lwoffii</i>	\leq 0.05 1.56	Eliminated	Excellent	-
26 M.K.	28 F	Acute tonsillitis	100 \times 2	8	1.6	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	3.13 0.10	Eliminated	Excellent	-
27 K.M.	39 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	100 \times 2	8	1.6	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	3.13 0.10	Eliminated	Excellent	-
28 K.A.	48 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	100 \times 2	7	1.4	<i>S. mitis</i> <i>S. sanguis</i>	0.10 0.10	Eliminated	Good	-
29 S.Y.	30 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	100 \times 2	7	1.4	<i>S. pyogenes</i>	\leq 0.05	Eliminated	Good	-

N.T.: Not tested

Table 3 Clinical response to CS-807 treatment classified by diagnosis

Diagnosis	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Acute otitis media	1	1				100.0
Chronic otitis media	3	1		1	1	33.3
Chronic otitis media (acute exacerbation)	4	3		1		75.0
Acute sinusitis	7	1	6			100.0
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	4		3	1		75.0
Acute tonsillitis	7	5	1	1		85.7
Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	3	1	2			100.0
Total	29	12	12	4	1	82.8

Table 4 Clinical response to CS-807 treatment classified by isolated organisms

Isolated organism	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Single infection	<i>S.aureus</i>	3	3			100.0
	<i>S.pneumoniae</i>	1		1		100.0
	<i>S.pyogenes</i>	1		1		100.0
	<i>H.influenzae</i>	1		1		100.0
	<i>H.parainfluenzae</i>	1		1		100.0
	<i>P.acnes</i>	2		2		100.0
	<i>P.prevotii</i>	1			1	0.0
	<i>P.aeruginosa</i>	1			1	0.0
	sub-total	11	3	6	2	
Mixed infection	14	8	3	2	1	78.6
Unidentified	4	1	3			100.0
Total	29	12	12	4	1	82.8

度の成績では、松本ら³⁾の扁桃組織での報告と同等の移行率をしめすことがわかった。一方、本剤は、空腹時投与よりも食後投与にて血清中濃度の上昇がみられること、用量依存的であること、MICとMBCが近似し、グラム陽性菌では1 MIC以上で、グラム陰性菌では1/4 MICから殺菌的に働くこと¹⁾を考え併せるとその臨床効果は他剤に比較しても優るとも劣らないものが期待される。事実、扁桃炎に関しては急性扁桃炎重症例1例にのみやや有効ではあったが他の9例は有効以上の成績を

得ている。これらの分離菌はすべて本剤に対しMIC 3.13 μ g/ml以下であった。

上顎洞粘膜への移行は血清の約40%ではあったが、副鼻腔炎に対する臨床効果は急性および慢性疾患の急性増悪症を併せて11例中10例に有効以上の成績で約90.9%の有効率を得た。X線所見では副鼻腔陰影の完全に消失したものの5例、篩骨洞に軽度陰影を残すも上顎洞陰影の完全に消失したものの2例、改善傾向3例、不明1例という成績であった。これは本剤が、1回100~200mg

1日2回の単独の経口投与にも拘らず他剤に比較して⁴⁾⁵⁾⁶⁾かなり高い有効率を示すものとして特筆に値する。

一方、細菌学的効果は菌の同定し得なかった4例を除くと、単独感染に対しては除菌率90.9%、抗菌スペクトラム外の *P. aeruginosa* を除くと100%の除菌率となっている。混合感染に対しても92.9%の除菌率であった。

分離菌よりみた臨床効果 (Table 4)は、*S. aureus* などグラム陽性菌混合感染より *P. aeruginosa* へと菌交代した慢性中耳炎症例と、当初より *P. aeruginosa* の検出された慢性中耳炎急性増悪症は、やや有効であった。菌は消失するも自他覚所見にて改善の少なかった慢性副鼻腔炎急性増悪症、急性扁桃炎の各1例に対しやや有効、グラム陰性菌混合感染の慢性中耳炎急性増悪症1例が菌の一部消失をみただけで無効であった。他の症例は菌が消失し、全例有効以上の成績が得られた。これらのことは非感受性菌である *P. aeruginosa* 検出例を除くと、消炎酵素剤あるいは解熱鎮痛剤など他剤と併用を行なうと100%近い有効率が期待されることとなる。

最後に、軽度の消化器症状を訴えた症例はあったもののその副作用は従来の報告に比べ少ないものであり、臨床検査値の成績とも併せ、非常に安全性の高い薬剤と言える。

以上の成績より、CS-807は耳鼻咽喉科領域感染症に

対して、極めて有効な薬剤と思われ、特にその広域抗菌スペクトラムをもつ特徴から考えると、第一選択の抗生物質として、有用であり、加えて1日2回の投与にて82.8%の有効率が得られたことは、日常臨床での使用は容易で、かつその効果も大いに期待できる薬剤の一つと考えられる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムII。CS-807, 盛岡, 1987
- 2) 石神襄次: 感染症治療指針 石神襄次, 松本文長監修。図書印刷株式会社, 東京, 1987, PP. 12-57
- 3) 松本和彦, 他: ペニシリン系およびセフェム系抗生物質の扁桃内移行に関する研究。耳鼻咽喉科55: 1039-1043, 1983
- 4) 大堀八洲一, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するT-2588の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 34(S-4): 977-983, 1986
- 5) 藤巻豊, 他: BRL28500の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 34(S-4): 1110-1115, 1986
- 6) 前山拓夫, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対するCXM-AXの基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 34(S-5): 1078-1089, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN INFECTIONS IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

KOZO FUKAMI, SHIGERU FURUTA, KATSUNORI FUKUDA, RYUJI KIYOTA,

TAIJIRO IMAKIURE, YASUHIRO MIYAZAKI, SHINYA MATSUNAGA, and MASARU OHYAMA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

We performed basic and clinical studies on CS-807 in otorhinolaryngological infections with the following results.

1) Serum levels of CS-807 after a single oral administration (100mg tablet) were 1.88 μ g/ml at 120 min, 2.99 μ g/ml at 150 min and 1.46 μ g/ml at 180 min.

2) Tissue concentrations of CS-807 compared to serum levels were 10-30% in palatine tonsil, 37-43% in sinus mucosa and 12.6-85.4% in nasal polyps.

3) Clinical efficacy was excellent in 12, good in 12, fair in 4 and poor in 1 patient, showing a clinical efficacy rate of 82.8%.