

## CS-807の耳鼻咽喉科感染症における基礎的・臨床的検討

畑山尚生・白戸 勝・海野徳二

旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

内藤義弘

釧路労災病院耳鼻咽喉科

熊井恵美

北見赤十字病院耳鼻咽喉科

野中 聡

稚内市立病院耳鼻咽喉科

坂本伸雄

旭川厚生病院耳鼻咽喉科

小林吉史・渡辺昭仁・柳内 統

旭川赤十字病院耳鼻咽喉科

新経口用セファロsporin系抗生物質 CS-807について耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討では CS-807 200mg (分2) を服用した場合の口蓋扁桃組織内濃度を1時間値～4時間値まで測定し、2時間値で $0.16\sim 0.48\mu\text{g/g}$ 、3時間30分値で $0.36\sim 0.60\mu\text{g/g}$ の組織内移行を示した。

2) 臨床的検討では慢性中耳炎急性増悪9例、急性中耳炎4例、外耳道癬2例、慢性副鼻腔炎急性増悪3例、急性扁桃炎4例、計22例に CS-807 1回100mgを1日2回投与した。臨床効果は著効9例、有効5例、やや有効2例、無効6例で有効率63.6% (14/22) であった。

3) 副作用は特に認めなかった。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤であり、その構造式は Fig. 1 に示すとおり 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、経口吸収性を高めた薬剤である。本剤はそれ自体にはほとんど抗菌作用はないが、経口投与された CS-807は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、これまでの経口用セファロ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とされている<sup>1)</sup>。今回我々は CS-807を耳鼻咽喉科感染症例に投与しその臨床効果について検討するとともに、本剤服用後の血清中ならびに口蓋扁桃の組織内濃

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

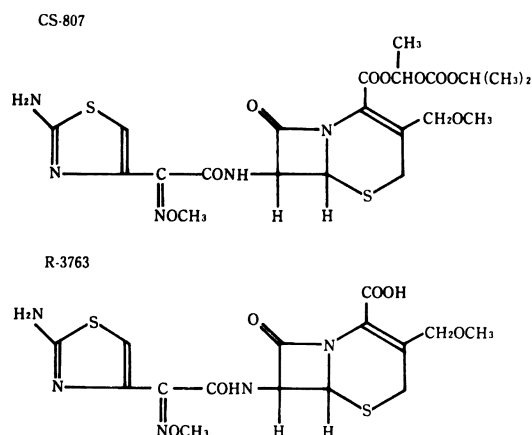




Table 1 Concentration of CS-807 in serum and tonsil tissue

Case No.	Age	Sex	Time after administration (h : min)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g}$ )		Tonsil / Serum (%)
				Serum	Tonsil (R/I)	
1	18	M	0 : 50	N.D.	N.D. N.D.	— —
2	32	M	1 : 00	N.D.	N.D. N.D.	— —
3	11	M	1 : 00	N.D.	N.D. N.D.	— —
4	32	F	1 : 00	N.D.	N.D. N.D.	— —
5	14	F	1 : 50	2.26	0.42 0.40	18.6 17.7
6	47	F	2 : 00	3.70	0.48 0.30	13.0 8.1
7	27	F	2 : 00	3.74	0.26 0.20	7.0 5.3
8	25	M	2 : 00	2.71	0.38 0.25	14.0 9.2
9	12	F	2 : 00	1.92	0.16 0.18	8.3 9.4
10	21	F	2 : 00	3.23	0.36 0.40	11.1 12.4
11	14	F	2 : 00	0.11	N.D. N.D.	— —
12	15	F	2 : 00	2.37	0.28 0.24	11.8 10.1
13	16	F	3 : 00	3.33	0.56 0.56	16.8 16.8
14	21	M	3 : 15	1.53	0.24 0.14	15.7 9.2
15	17	M	3 : 15	3.84	0.40 0.42	10.4 10.9
16	30	M	3 : 30	2.12	0.60 0.36	28.3 17.0
17	35	M	4 : 00	1.11	0.20 0.24	18.0 21.6
18	40	F	4 : 15	2.20	0.44 0.50	20.0 22.7

効3例で有効率55.6%であった。細菌学的には、*S. aureus* 4株、*Corynebacterium* sp. 2株、*P. stuartii*、*S. equisimilis*、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* 各1株が分離され、無効の3例は *Corynebacterium* sp.、*S. equisimilis*、*P. stuartii* であった。

急性中耳炎4例では、著効2例、有効1例、やや有効

1例で有効率75%であった。

外耳道瘻2例では、2例とも *S. aureus* が分離されたが著効1例、有効1例と有効率100%であった。慢性副鼻腔炎3例では投与日数が15日、7日、14日と比較的長期投与を行ったが著効1例、無効2例で、有効率33.3%であった。

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

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organism*		Effect		Side-effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)	Bacteriol.	Clinical	
1	I.T.	F	19	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>S.aureus</i>	3.13	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
2	K.O.	M	43	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>Corynebacterium</i> sp.	1.56	Persisted	Poor	-
							<i>Corynebacterium</i> sp.	3.13			
3	K.Y.	F	43	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>S.aureus</i>	>100	Eradicated	Good	-
							-	/			
4	S.M.	F	49	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	6	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
5	K.Y.	M	49	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	9	<i>S.equisimilis</i>	$\leq 0.05$	Unknown	Poor	-
							/	/			
6	T.T.	F	59	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>P.stuartii</i>	0.10	Persisted	Poor	-
							<i>P.stuartii</i>	0.10			
7	Y.Y.	M	64	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.78	Unknown	Excellent	-
							/	/			
8	E.T.	F	66	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	4	<i>S.aureus</i>	>100	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
9	A.S.	M	68	Acute exacerbation of chronic otitis media ( - )	100×2	7	<i>P.mirabilis</i>	$\leq 0.05$	Persisted	Fair	-
							<i>P.aeruginosa</i>	>100			
							<i>P.mirabilis</i>	0.10			
10	I.Y.	M	7	Acute otitis media ( - )	100×2	3	Gram (+) rods	$\leq 0.05$	Unknown	Fair	-
							/	/			
11	Y.I.	F	24	Acute otitis media ( - )	100×2	7	/	/	Unknown	Good	-
12	S.N.	F	37	Acute otitis media ( - )	100×2	7	-	/	Unknown	Excellent	-
13	Y.Y.	F	57	Acute otitis media ( - )	100×2	10	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.39	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
14	N.M.	F	39	Aural furuncle ( - )	100×2	5	<i>S.aureus</i>	1.56	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
15	N.K.	M	44	Aural furuncle ( - )	100×2	12	<i>S.aureus</i>	100	Eradicated	Good	-
							-	/			
16	S.K.	F	24	Chronic paranasal sinusitis ( - )	100×2	15	-	/	Unknown	Good	-

\* before treatment  
 \* after treatment

Table 2 Clinical results of CS-807 treatment (2)

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment		Isolated organism*		Effect		Side-effect
					daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Bacteriol.	Clinical	
17	K.M	F	30	Chronic paranasal sinusitis ( - )	100 × 2	7	<i>S.aureus</i>	3.13	Persisted	Poor	-
							<i>S.aureus</i>	3.13			
18	K.I	F	67	Chronic paranasal sinusitis ( - )	100 × 2	14	-	/	Unknown	Poor	-
19	N.K	F	19	Acute tonsillitis ( - )	100 × 2	3	<i>S.mitis</i>	$\leq 0.05$	Unknown	Poor	-
							/	/			
20	I.C	F	25	Acute tonsillitis ( - )	100 × 2	4	<i>S.pneumoniae</i>	/	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
21	I.T	M	31	Acute tonsillitis ( - )	100 × 2	4	<i>Streptococcus</i> sp.	$\leq 0.05$	Eradicated	Excellent	-
							-	/			
22	K.G	M	59	Acute tonsillitis ( - )	100 × 2	3	<i>S.pneumoniae</i>	/	Eradicated	Good	-
							-	/			
23	U.K	F	27	Acute tonsillitis ( - )	200 × 2	4	<i>K.pneumoniae</i>	/	Unknown	Unknown	-
							/	/			

small case

small case



Table 5 Clinical efficacy of CS-807 classified by isolated organism (*S.aureus*)

Clinical efficacy Organism	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>S.aureus</i>	4	2		1	85.7

急性扁桃炎4例の投与日数は3~4日で平均3.5日であった。細菌学的には *S. pneumoniae* 2株, *S. mitis*, *Streptococcus* sp 各1株が分離された。著効2例, 有効1例, 無効1例で有効率75%を示した。以上の臨床効果は Table 3 に示したが全体では著効9例, 有効5例, やや有効2例, 無効6例で有効率63.6%であった。

Table 4 は投与前分離菌のうち MIC を測定し得た12菌種19株について CS-807 に対する  $10^6$ CFU/ml 接種時の感受性分布の成績を示したものである。15株までが MIC  $3.13\mu\text{g/ml}$  以下であった。  $100\mu\text{g/ml}$  以上を示したのは *S. aureus* 3株, *P. aeruginosa* 1株であった。

*S. aureus* は耳鼻咽喉科領域感染症において分離頻度が高いといわれている<sup>2)</sup>。我々の今回の検討でも7株が分離された。Table 5 に分離された *S. aureus* の臨床効果が示してある。

著効4例, 有効2例, 無効1例で有効率86%の結果が得られた。

副作用及び臨床検査値異常は全例において認められなかった。

#### IV. 考 案

耳鼻咽喉科領域で扱う疾患のうち, 副鼻腔炎, 中耳炎, 扁桃炎等細菌感染によって引き起こされる疾患の占める率は高い。これらの疾患について起因菌を同定し, 有効な薬剤を有効な用量投与する必要にせまられる。しかしながらこれらの疾患の多くは外来にて通院加療されるため, 1日1回の注射による抗生物質の投与では24時間持続する有効な血中濃度を得ることは難しい場合がある。従って家庭でも服用できる広い範囲に抗菌スペクトルを持つ薬剤の開発が望まれる。今回我々は CS-807 を用いて耳鼻咽喉科領域に対する基礎的・臨床的検討を行った。

CS-807 は三共株式会社で開発された経口用セファロ

スポリン剤で, グラム陽性, 陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し, また  $\beta$ -lactamase にも安定なため, 本酵素産生株にも抗菌力を有する薬剤である<sup>1)</sup>。

本剤投与後の口蓋扁桃組織内濃度は1時間後では検出されなかったが, 2時間後で  $0.16\sim 0.48\mu\text{g/g}$ , 3時間30分で  $0.36\sim 0.6\mu\text{g/g}$  と移行している。5時間, 6時間と検討していないので結論を下すことはできないが, 4時間15分後で  $0.44\sim 0.50\mu\text{g/g}$  と高値を示している。長時間組織内濃度を持続することが予想される。

今回我々が臨床的検討を行った22症例における有効率は慢性中耳炎急性増悪症55.6%, 急性中耳炎75%, 外耳道瘻100%, 慢性副鼻腔炎急性増悪症33%, 急性扁桃炎75%で全体では63.6%の有効率を得た。このうち慢性疾患の急性増悪を除いた急性の感染症例では10例中8例に著効・有効の効果が得られ有効率80%を得た。

耳鼻咽喉科領域感染症において分離頻度が高いといわれている *S. aureus* に対する CS-807 の有効率は7株中著効4例, 有効2例, 無効1例で全体として86%の有効率を得た。

本剤の抗菌スペクトラムの広さ,  $\beta$ -lactamase に対する安定性等を以上の基礎的・臨床的検討の結果と考え合わせると, 耳鼻咽喉科領域感染症において分離頻度の高い *S. aureus* をはじめグラム陽性菌に対して経口で使用できる点でも, かなり有用な薬剤となるものと考えられた。

#### 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, 1987, 盛岡
- 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。  
耳鼻臨床 71: 505~512, 1978

## CS-807 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

NAOKI HATAYAMA, MASARU SHIRATO, TOKUJI UNNO

Department of Otorhinolaryngology, Asahikawa Medical School, Asahikawa

YOSHIHIRO NAITOH

Department of Otorhinolaryngology, Kushiro Industrial Hospital, Kushiro

MEGUMI KUMAI

Department of Otorhinolaryngology, Kitami Red Cross Hospital, Kitami

SATOSHI NONAKA

Department of Otorhinolaryngology, Wakkanai Municipal Hospital, Wakkanai

NOBUO SAKAMOTO

Department of Otorhinolaryngology, Asahikawa Kosei Hospital, Asahikawa

YOSHINORI KOBAYASHI, AKIHITO WATANABE, MITSURU YANAI

Department of Otorhinolaryngology, Asahikawa Red Cross Hospital, Asahikawa

We performed basic and clinical studies on the new oral cephalosporin CS-807 against infections in the field of otorhinolaryngology.

1) In the basic study, CS-807 levels in the faucial tonsil were measured 1~4h after 200mg oral administration. CS-807 was found to have penetrated into the tissue at 0.16-0.48 $\mu$ g/g 2h after administration and at 0.36-0.60 $\mu$ g/g after 3.5h.

2) In the clinical study, 100mg of CS-807 was administered twice a day to 22 cases, including 9 with acute exacerbation of chronic otitis media, 4 with acute otitis media, 2 with aural furuncle, 3 with chronic paranasal sinusitis and 4 with acute tonsillitis. Excellent, good, fair and poor results were observed in 9, 5, 2 and 6 cases, respectively, showing an efficacy rate of 63.6% (14/22).

3) No side effects were observed.