

耳鼻咽喉科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討

新川 敦・木村栄成・橘田 豊

出井教雄・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室*

佐藤むつみ・加賀達美・坂井 真

東海大学医学部付属東京病院耳鼻咽喉科

新しいセフェム系抗生剤である S-1108 の基礎的、臨床的検討を試み、本剤の有効性、安全性の検討を行った。

基礎的には S-1108 の体内活性体である S-1006 の組織内濃度を測定した。100 mg 経口投与後 2～4 時間における上顎洞粘膜は $0.06 \sim 0.34 \mu\text{g/g}$ 、上顎洞貯留液には $0.04 \sim 0.13 \mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示した。また中耳肉芽内には $0.08 \sim 0.11 \mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、血中濃度からみて 37%～70% の組織移行率を示した。

臨床的には本剤を 1 日 100mg ないし 150mg を 1 日 3 回 4～14 日間、急性中耳炎、慢性中耳炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性外耳道炎、急性顎下腺炎などの耳鼻咽喉科各種感染症 39 例に対し経口投与した。臨床効果は全体では著効 13 例、有効 9 例、やや有効 8 例、無効 4 例、判定不能 5 例であり、判定不能をのぞいた 34 例における有効率は 64.7% であった。臨床分離株 53 株に対する菌の消長をみるとグラム陽性菌で 95.8% の消失率を、グラム陰性菌で 50%、全体では 81.6% の消菌率を得た。

副作用、臨床検査値異常は各 1 例のみに認められた。

以上の成績から、S-1108 は耳鼻咽喉科各種感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

key words : S-1108, 耳鼻咽喉科感染症, 一般臨床試験, 組織内移行, ニューセフェム

S-1108 は塩野義製薬(株)で合成開発された新しいエステル型経口セフェム系の薬剤であり、 β -lactamase 即ちセファロスポリナーゼ、ペニシリナーゼ産生菌に対し優れた抗菌力を示し、S-1108 の抗菌活性体である S-1006 は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対してバランスのとれた広範囲スペクトラムを有する薬剤である。本剤は *Pseudomonas aeruginosa*、MRSA に対してはほとんど抗菌力は示さないが *Staphylococcus aureus* の PBP-2, 3 に対して高い親和性を持っており、MSSA に対しては他の新セフェム系薬剤より強い抗菌力を示すとされている薬剤である¹⁾。今回我々はこの新しい経口セフェム系抗生剤 S-1108 の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を試みたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象

平成 2 年 10 月から平成 3 年 3 月までの間に、耳鼻咽喉科感染症において手術を施行した 26 例について、S-1108 投与後の血漿中及び分泌物中また組織中の S-1108 の抗菌活性体である S-1006 濃度を測定した。

2. 投与方法及び材料採取方法

術前に耳鼻咽喉科領域の組織を摘出する患者に本剤を 100 mg 経口投与し、手術により摘出した組織を採取し、周辺に付着した血液を生理食塩水で軽く洗浄し、シャーレに保存した。また同時に血液を採取し、その血液はただちに血漿に分離し、組織とともにそれぞれ -80℃ で凍結保存して一括測定に備えた。

3. 測定法

S-1108 の濃度測定については三菱油化ビーシーエルに依頼、バイオアッセイ法により、*E. coli* 7437 株を検定菌とし、Trypto-soy agar で 37℃ 一夜斜面培養した菌を生理食塩水に懸濁し、 $\text{OD}_{640} = 0.3$ に調製後、0.3% 接種する条件下にて帯培養法にて行った。

*〒259-11 神奈川県伊勢原望星台

組織は 0.1 M リン酸 Buffer を加えホモジネート後、遠沈し、その上清を検液として測定した。

4. 成績

基礎的検討としては、手術施行症例 15 例を対象とした耳鼻咽喉科領域への組織移行率を検討したものが Table 1, 2 である。100 mg 単回経口投与後 2 時間 30 分から 3 時間 30 分までの上顎洞粘膜への移行は $0.06 \sim 0.34 \mu\text{g/g}$ 、平均 $0.19 \mu\text{g/g}$ で、血中薬剤濃度は平均で $0.27 \mu\text{g/ml}$ であった。組織移行率は $0.43 \sim 1.20$ 、平均 0.70 (70%) であった。また、上顎洞貯留液で $0.04 \sim 0.16 \mu\text{g/g}$ 、平均 $0.09 \mu\text{g/g}$ であり、組織移行率は $0.08 \sim 1.20$ 、平均 0.33 (33%) であった。

また中耳肉芽については投与後 3 時間から 4 時間まででみると組織内濃度は $0.08 \sim 0.11 \mu\text{g/g}$ 、平均 $0.10 \mu\text{g/g}$ であり、平均の組織移行率は 0.37 (37%) を示した。

扁桃組織では 1 例ではあるが投与後 3 時間 30 分で組織内濃度は $0.57 \mu\text{g/g}$ であった。同時に採取した血漿中濃度の平均は $0.27 \mu\text{g/ml}$ であった。また副鼻腔ポリープの 1 例では組織への移行は $0.15 \mu\text{g/g}$ 以

下の移行であった。

II. 臨床的検討

1. 対象

平成 2 年 10 月から平成 3 年 2 月までに東海大学付属病院及び東海大学東京病院を受診した耳鼻咽喉科感染症の明らかな症例に対し本剤 S-1108 を使用することを説明し、同意の得られた 39 症例に対し、S-1108 の 100 mg ないし 150 mg を 1 日 3 回経口投与し、その臨床効果及び安全性について検討した。また S-1108 投与前後には血液一般検査、肝機能検査、尿検査を可能な限り実施し、S-1108 に対する影響の有無についても検討した。S-1108 投与中には他の併用薬剤は使用しないこととした。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は主治医の判定によったが、その基準は以下の項目を評価項目として、その改善度を判定した。すなわち中耳炎においては評価項目として耳痛、耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、中耳分泌物量、中耳分泌物性状をとらえて改善度を検討した。副鼻腔炎においては、自覚症状として鼻漏、後鼻漏、鼻

Table 1. Tissue concentrations ($\mu\text{g/g}$) of S-1006 after a 100 mg dose (1)
(Underlying disease : Chronic paranasal sinusitis)

n	1	2	3	3	4	5	6	7	Average $\pm$ S. D.
Name	T. Y.	Y. O.	H. N.*	H. N.*	E. Y.	T. N.	T. O.	K. I.	
Sex Age (yr)	M, 46	M, 44	M, 40	M, 40	F, 39	M, 22	M, 31	F, 48	
Hours after admin.	2 : 30	2 : 40	2 : 40	2 : 35	2 : 55	3 : 00	3 : 23	3 : 30	2 : 55 $\pm$ 21
①Maxillary sinus mucous membrane	0.09	0.10	0.30	0.06	0.07	0.34	0.24	0.32	0.19 $\pm$ 0.12
②Maxillary sinus retained fluid	—	0.07	0.04	0.06	0.05	—	0.13	0.16	0.09 $\pm$ 0.05
③Serum	0.14	0.23	0.50	0.05	0.08	0.45	0.36	0.31	0.27 $\pm$ 0.17
①/③	0.64	0.43	0.60	1.20	0.88	0.75	0.67	1.03	0.70
②/③	—	0.30	0.08	1.20	0.63	—	0.36	0.52	0.33

* : Same patient

Table 2. Tissue concentrations ($\mu\text{g/g}$) of S-1006 after a 100 mg dose (2)
(Underlying disease : Chronic otitis media, Tonsillitis^{*1}, vocal polyp^{*2})

n	1	2	3	4	5	6	Average	* 1	* 2
Name	S. I.	T. T.	M. O.	M. S.	K. T.	K. S.		E. K.	T. Y.
Sex Age (yr)	F, 58	M, 14	F, 29	M, 61	M, 47	F, 17		F, 23	M, 45
Hours after admin.	3 : 10	3 : 16	3 : 20	3 : 50	4 : 00	4 : 15	3 : 39 $\pm$ 27	3 : 38	2 : 20
①Granulation in tympanum	<0.07	0.11	<0.15	—	0.08	—	0.10	0.57 (Tonsillitis)	<0.15 (Polyp)
②Serum	0.18	—	0.30	0.30	0.28	0.29	0.27 $\pm$ 0.05	0.22	0.99
①/②	—	—	—	—	0.29	—	0.37	2.59	—

閉、頭重・頭痛を、他覚所見として、鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量、後鼻漏をとらえて改善度を検討した。扁桃炎においては、咽頭痛、嚥下痛、発赤、膿苔を観察項目として評価を検討した。その他の疾患においては、主治医による独自の判定を行った。

自覚症状改善度及び他覚所見改善度の判定は、著明改善、改善、軽度改善、無効の4段階で判定し、自他覚所見の改善度を併せて著効、有効、やや有効、不変の4段階で臨床効果の判定を行った。

また本試験の細菌学的検討を目的として、薬剤投与開始前および投与終了時に検体を採取し、細菌学的検査を実施した。投与終了時については中耳炎、副鼻腔炎では分泌物が認められる場合、扁桃炎では膿苔が認められるか、発赤その他の症状が消失していない場合のみの検体採取とした。採取した検体は三菱油化ビーシーエル㈱に送付し、細菌の分離同定と感受性測定(MIC)を一括して行った。また一括測定とは別に各施設での細菌学的検査を実施し、菌の推移を検討した。菌種の採択は主として一括測定のを優先し、そこで菌種が同定出来ない場合に各施設でのデータを採用した。

3. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症 39 例に本薬剤が投与され、2 回目以降来院がなかった 2 例を除いた 37 例について安全性を、2 例の対象外疾患（後述）および 1 例の対象外菌種（明らかな真菌感染）を除いた 34 例について有効性を検討した。全症例の詳細を Table 3 に示した。症例の疾患別の内訳は急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎 5 例、慢性中耳炎急性増悪症 9 例、急性副鼻腔炎 3 例、慢性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 2 例、急性扁桃炎 11 例、急性外耳炎 1 例、急性顎下腺炎 1 例の計 39 例である。投与量別には本剤を 24 例が 1 回 100mg を、15 例が 1 回 150 mg をそれぞれ 1 日 3 回 3 日～14 日間経口投与した。以下に疾患毎の詳細を示す。

1) 急性中耳炎、Table 3 の症例 1～5 までの 5 例で本剤の有効性を検討した。一般に *Staphylococcus pneumoniae* がその起炎菌として最も多いものであるが、今回も 3 例で検出され、3 例共に除菌されている。症例 5 の本剤 (S-1006) に対する MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、本剤が *S. pneumoniae* に対し強い抗菌力をもつことが示されている。症例 1 は *P. aeruginosa* が検出されているが、これは実地医家では稀な急性化膿性中耳炎の起炎菌である。この症

例は cefixime が先行投与されたが無効であり、続いて本剤を使用した。本剤が *P. aeruginosa* に対し抗菌スペクトラムを持たない (MIC=12.5 $\mu\text{g/ml}$) こともあって無効であった。全体では 5 例中 3 例が著効を示した。

2) 慢性中耳炎：Table 3 に示す症例 6～7 までの 2 例が慢性中耳炎症例で、著効 1 例、無効 1 例であった。著効の 1 例は投与前のみ、中耳分泌物より少量の *Aspergillus fumigatus* のみ検出され、細菌学的効果判定から除外した。無効の 1 例はやはり *P. aeruginosa* が起炎菌と考えられた症例であった。

3) 慢性中耳炎急性増悪症：症例 8～19 までの 12 例が耳漏の増悪から 2 週間以内に来院した急性増悪症例である。症例 9 は、初診時以来、来院がなく drop out 症例である。症例 19 は投与前後に *Candida albicans* が検出されている真菌感染症であるため、プロトコルに照らし、臨床効果判定除外症例とした。残り 10 症例で臨床効果を検討すると 1 例が著効、5 例が有効、2 例がやや有効、2 例が無効で有効以上が 6/10 例とやや低い結果であった。著効の 1 例は *S. aureus* が検出され、本剤に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、有効の 4 例は 2 例で *S. aureus* が検出されそれらの本剤に対する MIC は両者ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、その血中濃度の推定から臨床効果を推測できる値であった。また、症例 11 は投与前のみ少量の *A. fumigatus* が検出されたが、起炎菌と考えがたく、細菌学的効果判定は除外したが、臨床的には有効であった。他の 1 例は *Corynebacterium* sp. が多量に検出され、他に分離菌が検出されないことから、*Corynebacterium* sp. が起炎菌と考えられた症例であったが、この菌に対する本剤の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と本剤の投与効果が期待できるものであった。一方やや有効の 2 例はいずれも *P. aeruginosa* が検出され、その MIC は 25, 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤が無効な菌種であった。無効症例では *Providencia stuartii* が 1 例で検出されていたが、その MIC が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と良好にも関わらず、本剤投与後にも本菌種は存続し、また NFR (ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌) が検出されその MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また他の 1 例は *S. aureus* で、その MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが、臨床効果は無効であった。中耳炎全体では 15 例中 8 例 53.3% の有効率であった。

4) 急性扁桃炎：症例 20～30 の 11 例が急性扁桃炎症例である。症例 21 と 26 は本剤投与後の臨床症状で頸部リンパ節の腫脹、末梢血の異型リンパ球の出現な

Table 3-1. Clinical effects of S-1108

No	Name Sex Age	Diagnosis	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effects
			Before After		Daily dose (mg $\times$ /day)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacterio- logical	
1	M. O. F 30	Otitis media (Acute)	<i>P. aeruginosa</i> # <i>P. aeruginosa</i> #	12.5 12.5	100 $\times$ 3	9	2.70	Poor	Persisted	(-)
2	M. F. F 68	Otitis media (Acute)	<i>S. pneumoniae</i> + (-)		100 $\times$ 3	7	2.10	Excellent	Eradicated	(-)
3	K. I. F 58	Otitis media (Acute)	<i>Corynebacterium</i> sp (-)		100 $\times$ 3	7	2.10	Excellent	Eradicated	(-)
4	N. S. M 36	Otitis media (Acute)	<i>S. pneumoniae</i> + (-)		100 $\times$ 3	12	3.60	Excellent	Eradicated	(-)
5	R. K. F 57	Otitis media (Acute)	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> +	$\leq$ 0.025 12.5 3.13	150 $\times$ 3	7	3.15	Fair	Replaced	(-)
6	M. Y. M 37	Otitis media (Chronic)	<i>A. fumigatus</i> + (-)		100 $\times$ 3	4	1.20	Excellent	Unknown	(-)
7	Y. S. M 47	Otitis media (Chronic)	<i>P. aeruginosa</i> # <i>A. xylosoxydans</i> # <i>P. aeruginosa</i> # <i>A. xylosoxydans</i> #	12.5 12.5 >100	100 $\times$ 3	7	2.10	Poor	Persisted	(-)
8	K. F. F 33	Otitis media (Exacerbation of chronic)	<i>S. epidermidis</i> + (-)	0.39	100 $\times$ 3	9	2.70	Good	Eradicated	(-)
9	C. K. F 63	Otitis media (Exacerbation of chronic)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. anitrat-</i> <i>tus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epider-</i> <i>midis</i> , <i>Bacteroides</i> # N. D.		100 $\times$ 3	3	0.90	Unknown	Unknown	Un- known
10	K. K. F 63	Otitis media (Exacerbation of chronic)	<i>S. aureus</i> # (-)	0.78	100 $\times$ 3	7	2.10	Excellent	Eradicated	(-)
11	S. H. F 46	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<i>A. fumigatus</i> + (-)		100 $\times$ 3	9	2.70	Good	Unknown	(-)
12	K. K. M 57	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<i>S. aureus</i> # (-)	1.56	150 $\times$ 3	14	6.30	Good	Eradicated	(-)
13	K. K. F 56	Otitis media (Exacerbation of choronic)	γ -hemolytic <i>Strept.</i> + <i>P. aeruginosa</i> # <i>P. aeruginosa</i> #	>100 >100	100 $\times$ 3	7	2.10	Fair	Decreased	(-)
14	S. T. F 53	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<i>Provi. stuartii</i> + <i>Provi. stuartii</i> + NFR #	0.05 0.10 <100	100 $\times$ 3	4	1.20	Poor	Persisted	(-)
15	H. I. F 31	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<i>Corynebacterium</i> sp. # (-)	0.39	150 $\times$ 3	7	3.15	Good	Eradicated	(-)
16	S. S. F 48	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<i>S. aureus</i> # (-)	1.56	100 $\times$ 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)

Table 3-2. Clinical effects of S-1108

No	Name Sex Age	Diagnosis	Organism Before After	MIC ^{10⁶} CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effects
					Daily dose (mg $\times$ /day)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacterio- logical	
17	Y. S. M 35	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<u><i>P. aeruginosa</i> +</u> <i>P. aeruginosa</i> #	25. 0 25. 0	150 $\times$ 3	7	3. 15	Fair	Persisted	(-)
18	Y. K. M 50	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<u><i>S. aureus</i> +</u> <i>S. aureus</i> #	1. 56	150 $\times$ 3	4	1. 80	Poor	Persisted	(-)
19	K. M. M 79	Otitis media (Exacerbation of choronic)	<u><i>C. albicans</i> #</u> <i>C. albicans</i> #		150 $\times$ 3	5	2. 25	Unknown	Unknown	(-)
20	T. K. M 23	Tonsillitis (Acute)	<u>α-<i>Streptococcus</i> sp. #</u> <u><i>A. lwoffii</i> #</u> (-)	$\leq$ 0. 025 12. 5	150 $\times$ 3	7	3. 15	Excellent	Eradicated	(-)
21	A. K. F 21	Tonsillitis (Acute)	<u><i>S. aureus</i> #</u> N. D.	1. 56	100 $\times$ 3	3	0. 90	Unknown	Unknown	(-)
22	A. K. F 32	Tonsillitis (Acute)	<u>α-hemolytic <i>Strept.</i> #</u> (-)	$\leq$ 0. 025	100 $\times$ 3	7	2. 10	Excellent	Eradicated	(-)
23	K. A. M 21	Tonsillitis (Acute)	<u><i>H. influenzae</i> +</u> (-)		100 $\times$ 3	4	1. 20	Good	Eradicated	GPT $\uparrow$
24	Y. S. F 22	Tonsillitis (Acute)	<u><i>S. pyogenes</i> +</u> <u><i>S. aureus</i> #</u> (-)	$\leq$ 0. 025 0. 78	100 $\times$ 3	7	2. 10	Good	Eradicated	(-)
25	Y. S. M 52	Tonsillitis (Acute)	<u><i>S. pyogenes</i> #</u> N. D.	$\leq$ 0. 025	100 $\times$ 3	7	2. 10	Unknown	Unknown	Un- known
26	I. S. F 25	Tonsillitis (Acute)	<u><i>S. aureus</i> +</u> <u>α-hemolytic <i>Strept.</i> #</u> N. D.	1. 56	100 $\times$ 3	3	0. 90	Unknown	Unknown	(-)
27	N. O. M 34	Tonsillitis (Acute)	<u><i>H. influenzae</i> #</u> (-)		100 $\times$ 3	7	2. 10	Excellent	Eradicated	(-)
28	M. F. F 40	Tonsillitis (Acute)	<u><i>S. aureus</i> #</u> <u><i>S. pyogenes</i> #</u> (-)	0. 78 $\leq$ 0. 025	100 $\times$ 3	9	2. 70	Excellent	Eradicated	(-)
29	J. T. F 43	Tonsillitis (Acute)	<u>α-hemolytic <i>Strept.</i> #</u> (-)	0. 05	150 $\times$ 3	7	3. 15	Good	Eradicated	(-)
30	K. K. M 30	Tonsillitis (Acute)	<u>α-hemolytic <i>Strept.</i> #</u> <u><i>S. aureus</i> +</u> <u>N. F. R. #</u> (-)	0. 05 0. 78 0. 39	150 $\times$ 3	5	2. 25	Excellent	Eradicated	(-)
31	K. S. F 33	Paranasal sinusitis (Acute)	<u><i>S. pneumoniae</i> +</u> (-)		150 $\times$ 3	14	6. 30	Excellent	Eradicated	(-)
32	M. S. M 25	Paranasal sinusitis (Acute)	<u>α-hemolytic <i>Strept.</i> #</u> N. D.	0. 20	150 $\times$ 3	7	3. 15	Fair	Unknown	(-)

Table 3-3. Clinical effects of S-1108

No	Name Sex Age	Diagnosis	Organism		MIC 10^4 CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effects
			Before	After		Daily dose (mg $\times$ /day)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacterio- logical	
33	T. S. M 52	Paranasal sinusitis (Acute)	<i>E. aerogenes</i> + (-)		0.39	150 $\times$ 3	14	6.30	Good	Eradicated	Stomach discomfort
34	I. I. F 50	Paranasal sinusitis (Chronic)	<i>Bacteroides</i> sp. $\#$ α -hemolytic <i>Strept.</i> $\#$ <i>S. marcescens</i> $\#$		≤ 0.025 0.20 1.56	150 $\times$ 3	11	4.95	Fair	Replaced	(-)
35	H. I. M 18	Paranasal sinusitis (Chronic)	<i>H. influenzae</i> + (-)			150 $\times$ 3	14	6.30	Excellent	Eradicated	(-)
36	M. S. M 33	Paranasal sinusitis (Exacerbation of chronic)	<i>S. epidermidis</i> + N. D.			100 $\times$ 3	9	2.70	Fair	Unknown	(-)
37	Y. O. M 34	Paranasal sinusitis (Exacerbation of chronic)	<i>Bacillus</i> sp. $\#$ (-)		1.56	100 $\times$ 3	7	2.10	Excellent	Eradicated	(-)
38	M. K. F 52	Acute otitis externa	<i>Aspergillus fumigatus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Aspergillus fumigatus</i> +		0.10	100 $\times$ 3	8	2.40	Fair	Decreased	(-)
39	S. K. F 33	Sialoadenitis (left)	α -hemolytic <i>Strept.</i> $\#$ N. D.		≤ 0.025	150 $\times$ 3	14	6.30	Fair	Unknown	(-)

N. D. : not done

ど経過により伝染性単核球症と診断された症例であり、対象外疾患として臨床効果の判定から除外した。また症例 25 は初診以降来院せず安全性の判定をも除外した症例であった。残り 8 例についての臨床効果は著効 5 例、有効 3 例であった。これらの起炎菌をみると、*Streptococcus pyogenes*, α -hemolytic *Streptococcus* 等の通常の急性扁桃炎の起炎菌が検出されており、本剤に対する MIC はともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、特に $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが 4 菌種と半数を占め、本剤の切れ味が期待される菌種であった。

5) 急性副鼻腔炎：症例 31~33 が急性副鼻腔炎症例である。3 例中 2 例が有効以上であった。やや有効の 1 例は 2 週間本剤を投与したが、投与で 1 週目で判定して以降 2 週間目の来院がなく、1 週間目の判定を採用しやや有効としたものであり、その起炎菌が α -hemolytic *Streptococcus* であり、その MIC も $0.20 \mu\text{g/ml}$ であったため、2 週間目の効果が期待された症例であった。

6) 慢性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症：症例 34, 35 が慢性副鼻腔炎、症例 36, 37 が慢性副鼻

腔炎急性増悪症例である。それぞれ著効、やや有効が 1 例ずつであった。症例 34 では *Bacteroides* sp. が検出され、その MIC は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下と嫌気性菌にも本剤の有効性が示唆されたが、投与後には *Serratia marcescens* (MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$) と菌交代を示した。

7) その他：症例 38 は急性外耳炎症例であり、*Staphylococcus epidermidis* が検出されその MIC が $0.10 \mu\text{g/ml}$ と有効性が期待されたが、同時に *Aspergillus fumigatus* が検出され、臨床効果はやや有効に留まった。症例 39 は急性顎下腺炎症例である。1 回 150 mg を 1 日 3 回で 2 週間投与した。この症例は顎下腺炎の発症から 17 日が経過して来院した症例であり臨床効果はやや有効にとどまった。

以上の臨床効果の判定出来た 34 症例のまとめを Table 4 に示した。全体では 34 例中著効 13 例有効 9 例で、有効率は 64.7% という良好な成績が得られた。

細菌学的効果をみると、Table 5 に示すように *S. aureus* は 8 例中 7 例が除菌され、グラム陽性菌全体で 95.8%、グラム陰性菌では *Haemophilus influenzae*

Table 4. Clinical effectiveness of S-1108

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	5	3		1	1		3/ 5
	Chronic	2	1			1		1/ 2
	Exacerbation of chronic	12	1	5	2	2	2	6/10
	Subtotal	19	5	5	3	4	2	10/17 (59)
Paranasal sinusitis	Acute	3	1	1	1			2/ 3
	Chronic	2	1		1			1/ 2
	Exacerbation of chronic	2	1		1			1/ 2
	Subtotal	7	3	1	3			4/ 7
Acute tonsillitis		11	5	3			3	8/ 8
Acute otitis externa		1			1			0/ 1
Sialoadenitis		1			1			0/ 1
Total		39	13	9	8	4	5	22/34 (65)

Table 5. Bacteriological response to S-1108

Organisms		No of strains	Eradicated	Pesisted	replaced	Unknown	Eradication rate (%)
G(+)	<i>S. aureus</i>	11	7	1		3	7/ 8
	<i>S. epidermidis</i>	5	2		1	2	2/ 2
	<i>S. pneumoniae</i>	4	4				4/ 4
	<i>S. pyogenes</i>	3	2			1	2/ 2
	α -hemolytic <i>Strep</i>	7	4			3	4/ 4
	α - <i>Strepto.</i> sp.	1	1				1/ 1
	other <i>Strepto.</i>	1	1				1/ 1
	<i>Corynebacterium</i> sp	2	2				2/ 2
	sub total	34	23	1	1	9	23/24 (95.8)
G(-)	<i>H. influenzae</i>	3	3				3/ 3
	<i>P. aeruginosa</i>	5		4		1	0/ 4
	<i>A. xylosoxydans</i>	1		1			0/ 1
	<i>A. lwoffii</i>	1	1				1/ 1
	<i>A. anitratus</i>	1				1	0/ 0
	<i>P. stuartii</i>	1		1			0/ 1
	N. F. R.	2	1		1		1/ 1
	<i>S. marcescens</i>	1			1		0/ 0
	<i>E. aerogenes</i>	1	1				1/ 1
	sub total	16	6	6	2	2	6/12 (50.0)
other	<i>Bacteroides</i> sp.	2	1			1	1/ 1
	<i>Bacillus</i> sp.	1	1				1/ 1
	{ <i>Aspergillus</i> sp. <i>C. albicans</i>	3		1		2	
		1		1			
	sub total	3	2			1	2/ 2
Total		53	31	7	3	12	31/38 (81.6)

は3株検出され、3株とも除菌されている。本剤の適応外菌種である *P. aeruginosa* が4例中4例とも無効であり、また同様に *Alcaligenes xylosoxydans* が1株検出されたが、除菌できず、この両者が足を引っ張りグラム陰性菌全体では12株中6株50.0%の除菌

率に留まった。この両株を除いた除菌率でみると85.7%の除菌率となる。本剤の嫌気性菌に対しての効果を見ると、2株が検出され2株とも除菌できていた。全体では38菌株中31菌株の81.6%の除菌率を得た。

安全性の判定できた37例について、副作用は1例

に軽度の胃部不快感を認めたのみで高い安全性が示された。また臨床検査値はTable 6に示すように22例でS-1108の投与投与前後で施行したが、症例23に

軽度のGPT上昇が見られた以外は臨床検査値異常は認められず本剤の高い安全性が示唆された。
以上の臨床成績および安全性を鑑み、S-1108は耳

Table 6. Laboratory findings before and after administration of S-1108

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)					Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						baso	eosino	neutro	lympho	mono							
1	B	426	13.4	39.7	6700	0	0	84	13	3	37.6	13	10	153	0.2	7.4	0.7
	A	424	13.1	38.6	4200	0	1	59	33	7	30.1	17	15	143	0.2	11.1	0.7
3	B	440	13.3	39.3	4700	1	2	49	44	4	27.9	18	23	219	0.3	11.2	0.5
	A	452	13.5	39.9	6000	0	5	40	49	6	25.8	20	25	227	0.3	13.7	0.6
4	B	406	13.1	36.9	7100	1	6	69	22	6	22.4	35	54	136	0.8	12.3	0.6
	A	424	13.7	38.6	6400	0	2	58	32	2	30.3	44	85	139	0.6	19.6	0.7
6	B	512	16.8	48.0	16500	2	1	70	21	5	29.3	17	21	151	0.5	7.3	0.7
	A	508	16.6	47.3	9500	0	0	40	55	5	30.1	18	31	144	0.5	6.8	0.7
7	B	470	14.5	41.0	9100	0	4	48	46	6	33.0	21	28	129	0.5	21.7	0.8
	A	494	14.9	43.1	7900	1	3	38	54	4	31.7	20	29	119	0.4	17.1	0.8
8	B	428	12.9	37.9	6000	1	3	65	30	1	24.8	17	8	66	0.3	15.5	0.7
	A	430	13.0	38.1	5400	0	2	60	34	4	25.0	16	10	70	0.3	14.0	0.8
10	B	435	12.7	37.3	6000	1	0	38	57	4	27.8	14	17	161	0.6	16.3	0.5
	A	435	13.2	39.1	5800	0	0	42	53	4	31.5	17	18	160	0.7	14.2	0.5
12	B	385	13.3	38.0	6100	1	2	46	44	6	28.3	61	37	107	0.4	10.5	0.8
	A	381	13.1	37.0	5400	0	1	65	28	5	25.9	134→129	91→83	118	0.5	12.3	0.8
13	B	471	13.1	39.6	7100	0	2	68	25	5	26.4	15	15	132	0.8	17.0	0.8
	A	467	13.1	39.1	5900	0	3	67	22	8	23.5	17	13	128	0.6	15.4	0.7
14	B	467	14.9	43.4	7000	0	0	62	32	6	31.8	33	66	130	0.2	17.7	0.7
	A	450	14.6	41.5	6000	0	0	52	46	2	28.1	26	41	120	0.3	14.3	0.6
20	B	453	14.6	44.9	9300	0	0	76	19	5	23.7	10	8	N. D.	N. D.	6.8	0.8
	A	469	14.9	46.3	7600	0	2	62	31	5	31.1	13	13	N. D.	N. D.	7.5	0.7
21	B	457	13.6	40.0	7600	0	16	36	43	5	20.0	34	64	103	0.2	12.8	0.6
	A	424	12.5	37.1	8200	0	20	36	39	4	16.7	131→122	169→215	117	0.3	6.3	0.7
22	B	407	11.2	35.4	4400	0	1	63	26	9	26.0	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	A	392	10.5	33.0	4000	1	3	49	47	0	26.6	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
23	B	493	16.3	45.8	15800	0	0	82	11	7	26.5	16	20	162	0.8	8.7	0.7
	A	449	14.8	42.1	20800	0	1	76	12	9	34.4	27	54	187	0.8	11.5	0.7
24	B	441	13.2	37.6	6900	1	0	55	42	2	23.9	14	9	94	0.9	11.7	0.7
	A	430	13.1	37.2	5400	0	0	47	50	3	21.0	10	10	100	0.7	11.0	0.8
28	B	462	12.4	37.4	10900	0	1	77	21	1	16.0	13	13	77	0.4	11.9	0.7
	A	450	12.0	36.5	4600	0	3	40	54	3	22.9	14	15	83	0.2	12.0	0.7
31	B	425	11.8	35.7	10600	0	1	73	23	3	33.2	11	11	135	0.2	9.7	0.5
	A	425	11.7	35.9	5000	0	0	60	34	6	34.2	12	11	116	0.3	9.4	0.6
33	B	457	15.6	43.4	10600	0	4	62	24	10	23.0	15	17	178	0.4	10.9	1.0
	A	475	16.0	45.6	7300	2	8	37	43	10	22.3	21	30	180	0.3	13.5	1.0
34	B	359	11.0	32.2	7300	0	0	83	16	1	19.8	13	14	132	0.3	21.5	0.7
	A	385	11.8	34.6	7200	0	1	75	22	2	19.8	16	20	133	0.2	20.0	0.7
35	B	520	15.0	45.1	4900	1	1	43	52	3	27.1	12	13	123	0.4	20.1	0.8
	A	523	15.4	44.4	5000	0	0	59	33	6	27.0	17	15	122	0.7	18.7	0.9
36	B	438	14.7	42.7	9100	0	1	65	27	7	21.0	20	21	115	0.7	9.5	0.9
	A	463	15.5	45.8	7200	1	1	70	26	2	19.4	21	17	112	0.6	8.2	0.8
39	B	460	12.5	36.6	5300	1	2	63	29	5	34.9	21	16	110	0.3	8.3	0.6
	A	463	12.4	37.2	5400	1	3	49	35	12	33.7	17	11	121	0.2	8.6	0.7

N. D. : not done

耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種及び薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

近年における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は、MRSA を代表とする耐性ブドウ球菌と β -lactamase を産生するグラム陰性菌 (*H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis* 等) の増加および *P. aeruginosa* の問題が上げられる。例えば、溶連菌でおこる扁桃炎では古典的なアンピシリン誘導体でもまた十分に治療ができ、現在でも有効性が高い薬剤である。しかし、急性中耳炎、急性副鼻腔炎などの代表的な耳鼻咽喉科疾患の起炎菌であるインフルエンザ菌の約 20% に β -lactamase 産生株があり、耐性を示すことが分かってきた。またグラム陰性桿菌である *Branhamella catarrhalis* が上気道感染症の起炎菌として注目され、またそのほとんどのものが β -lactamase 産生株であることが報告されるようになってきた²⁾。この傾向は従来の ABPC や初期のセフェム系のスタンダードな薬剤に対し無効例が増加してきていることになっている。

そのためこの *H. influenzae* を中心とした陰性桿菌をターゲットにして新しいセフェム系薬剤が開発されてきた³⁻⁶⁾。しかし、これらの薬剤はグラム陽性菌には弱い傾向がある。すなわち、連鎖球菌や肺炎球菌には良いが、*S. aureus* は適応菌種としない薬剤もある。また *P. aeruginosa* に対しては有効性の高いニューキノロン系薬剤が開発され、臨床応用が行われるようになってきた⁷⁾。しかし耳鼻咽喉科領域感染症においては急性中耳炎、急性副鼻腔炎、扁桃炎などの小児に多い疾患などでは、これらの薬剤は小児に対して安全性が確立されておらず、また他剤との併用においては危険性も伴うことが報告されているので、耳鼻咽喉科の小児の感染症においてはキノロン剤は使いにくいのが現状である。

セフェム系薬剤はペニシリン剤ほどの強いアナフィラキシー反応が少なく安全面の点で安心して使える薬剤と言える。日常の外來診療においては、抗菌剤を使用する上で小児科の年齢層で安心して使えることも大事な点である。

今回の我々の検討においては、基礎的には本 S-1108 については吸収及び、組織移行性について少数例ではあるが検討することが出来た。その結果、S-1108 の通常使用量である 100 mg 投与後 1～4 時間において S-1006 として平均 $0.27 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られている。これは感染症の原因菌を消菌させるにはやや不十分な血中濃度であると考えられるが、本剤を 150 mg 投与では投与後 2～3 時間後には $1.45 \mu\text{g/ml}$ 程度にはなるという報告¹⁾ からみると、菌種によっては 150 mg 投与も考える必要がある。

また組織内濃度は 100 mg 投与による組織内移行を検討したが、上顎洞粘膜では $0.09 \mu\text{g/g}$ から $0.32 \mu\text{g/g}$ 平均 $0.19 \mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、上顎洞貯留液へは平均 $0.09 \mu\text{g/g}$ の薬剤移行を示した。中耳肉芽へは $0.08 \sim 0.11 \mu\text{g/g}$ の S-1108 の薬剤移行を示し、組織移行率は 37% であった。この組織への移行率は他のセフェム系薬剤の移行とくらべても遜色のないものと考えられる⁸⁾。またこの結果は他の耳鼻咽喉科領域施設で報告された組織内移行率と比べても同等であると考えられる¹⁾。

臨床的検討では、その *in vitro* の成績を反映し、臨床成績は 64.7% という良好な有効率が得られた。また本剤の適応菌種外の *P. aeruginosa* による感染症を除くと 73.3% と高い有効率となる。またその成績は我々が検討した新しい経口セフェム系薬剤とほぼ同等の良好な成績と考えられる³⁻⁶⁾。

今回検討した 53 株の臨床分離株のうち 11 例において *S. aureus* が検出されている。S-1108 は特に *S. aureus* に強い抗菌力を有する薬剤として特徴づけられている¹⁾。今回の 11 例についてはその菌の消長を判定できた 8 株中 7 株が菌の消失をみており、消失率は 7/8 と高いものであり、残りの 1 例も菌に対する MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。その MIC を cefteram, cefaclor と比較したものが Table 7 である。1 例の MRSA を除いて比較した cefteram, cefaclor よりも一管ないしそれ以上高い MIC をもっており、本剤の特徴がでていいるものと考えられる。

また他の菌種にも *P. aeruginosa* を除いて高い抗菌力を有しているのが特徴である。除菌率では、グラム陽性菌で 95.8%, *P. aeruginosa* の感染の 4 株を含んでグラム陰性菌で 50.0%, 全体で 81.6% という高い除菌率が得られ、耳鼻咽喉科領域の原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを反映する結果がえられ、本剤の耳鼻咽喉科領域での有用性が示唆されている。

Table 7. Antibacterial activity of S-1006, ceftoram and cefaclor against clinical isolated *Staphylococcus aureus*

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.025	0.5	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (8)	S-1006			3	4			1				
	ceftoram				2	5					1	
	ceftaclor			1	3	3						1

S-1108 の安全性については、副作用は 1 例に軽度胃部不快感を認めたのみで、また臨床検査値においても Table 6 に示したごとく投与前後で検索した 22 例においても 1 例に GPT の軽度上昇を認め、本剤の高い安全性が示された。

以上から S-1108 は耳鼻咽喉科領域の感染症においては、起炎菌とその抗菌スペクトラムからみて、*P. aeruginosa* を除く殆ど全ての細菌に対し有効性があるものと推測され、*S. aureus* にも強い抗菌活性を有することからも本剤が耳鼻咽喉科領域感染症において有用性の高い薬剤であるといえることができる。

文 献

- 1) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 2) 馬場駿吉: ニューキノロンと感染症—耳鼻咽喉科領域. 診断と治療 74: 1386~1391, 1986
- 3) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36 S-6: 805~811, 1988
- 4) 新川 敦, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域における CS-807 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 1046~1055, 1988
- 5) 新川 敦, 田村嘉之, 小川裕, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域における BMY-28100 の基礎的臨床的検討. Chemotherapy 37 S-3: 766~774, 1989
- 6) 新川 敦, 三宅浩郷: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討. Chemotherapy 34 S-5: 1049~1055, 1986
- 7) 新川 敦, 小川 裕, 田村嘉之, 清水浩二, 三宅浩郷: 耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的臨床的検討. CHEMOTHERAPY 36 S-9: 1360~1368, 1988
- 8) 新川 敦, 小川 裕, 坂井 真, 三宅浩郷: 各種内服抗生剤の組織内移行性の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 66~69, 1988

Pharmacokinetic and clinical studies on S-1108
in otorhinolaryngological infections

Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Yutaka Kitta,
Norio Dei and Hirosato Miyake

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University
Boseidai, Isehara 259-11, Japan

Mutsumi Sato, Tatsumi Kaga and Makoto Sakai

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Hospital, School of Medicine,
Tokai University

Pharmacokinetic and clinical studies on S-1108, a new cephem antibiotic, were performed in otorhinolaryngological infections, and the following results were obtained.

1) Serum and tissue concentration of S-1006 (the active form of S-1108) in sinus mucosa were determined : the mean concentration of S-1006 was $0.27 \mu\text{g/ml}$ in serum and $0.19 \mu\text{g/g}$ in tissue 1-4 hours after S-1108 100 mg p.o.. The tissue concentration of S-1006 in middle ear granulation tissue was $0.57 \mu\text{g/g}$ of tissue.

2) Clinical results : S-1108 was used clinically in 34 cases of acute otitis media, chronic otitis media, acute paranasal sinusitis, chronic paranasal sinusitis, acute tonsillitis, acute otitis externa and acute sialoadenitis, and its overall efficacy rate was 64.7%.

3) Adverse effects was observed stomach discomfort in one patient to 37 patients, and among the laboratory findings, abnormal changes was noted elevation of GPT in one patient to 22 patients.

The results suggest that S-1108 is a useful oral antibiotic for the treatment of otorhinolaryngological infections.