

## S-1108 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討

宮本直哉・山本真一郎・馬場駿吉  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

鈴木賢二・薮久人・伊藤靖浩・伊藤志のぶ  
豊橋市民病院耳鼻咽喉科

横田明・伊藤弘美  
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小林武弘・額正和・伊佐治広子  
春日井市民病院耳鼻咽喉科

伊藤晴夫  
愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

西岡慶子・小川晃弘  
社会保険広島市民病院耳鼻咽喉科

新規の経口セフェム剤 S-1108 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討をおこなった。

1. 耳鼻咽喉科感染症由来の臨床分離株 *Staphylococcus aureus*, *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は、対照薬の cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) に比べて優れたものであった。

2. 100 mg または 150 mg 内服後の体液組織内濃度は、口蓋扁桃 0.08~0.78  $\mu\text{g/g}$ , 上顎洞粘膜 0.03~0.97  $\mu\text{g/g}$ , 篩骨洞粘膜 0.07~2.40  $\mu\text{g/g}$ , 中耳分泌物 0.18~0.50  $\mu\text{g/ml}$ , 上顎洞貯留液 0.15~1.16  $\mu\text{g/ml}$  であった。

3. 耳鼻咽喉科領域感染症 84 例に対する疾患別臨床効果の有効率は、化膿性中耳炎 78.7%, 副鼻腔炎 6/7, 急性扁桃炎 92.9%, 外耳道炎 85.7%, その他の感染症を合わせて全体で 83.3% であった。また副作用は悪心嘔吐 1 例, 発疹 1 例, 胃部不快感 1 例, 便秘 1 例の計 4 例にみられた。臨床検査値異常は, GPT 上昇 4 例, LDH 上昇 1 例,  $\gamma$ -GTP 上昇 1 例の計 6 例にみられた。

key words : S-1108, 抗菌力, 組織移行, 耳鼻咽喉科領域感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。本剤は優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない S-1006 の 4 位カルボン酸に、ピバロイルオキシメチル基をエステル結合することにより経口吸収を高めた薬剤であり、経口投与時には主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性を持つ S-1006 として循環血漿中に移行するプロドラッグである。

活性本体である S-1006 は、グラム陽性菌、陰性菌

に広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌のなかでも *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は、従来の各種経口セフェム剤に比べ優れている。また、グラム陰性菌のなかでも各種の OFLX 耐性菌に対して強い抗菌力を有するといわれている<sup>1)</sup>。

今回我々は、S-1108 を耳鼻咽喉科感染症患者に投与し、その有効性、安全性ならびに有用性について検討したので報告する。さらに、基礎的検討も行ったので併せて報告する。

\*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

## I. 材料と方法

### 1. 抗菌力

活性本体であるS-1006の当教室保存の標準菌株11株と耳鼻咽喉科感染症由来の臨床分離株 *Staphylococcus aureus* 16株, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* 12株, *Pseudomonas aeruginosa* 15株に対するMICを日本化学療法学会標準法に基づき平板寒天希釈法で測定した<sup>2)</sup>。なお菌の接種量は $10^8$  CFU/mlとした。また対照薬は cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) とした。

### 2. 組織内移行

名古屋市立大学耳鼻咽喉科および関連施設にて、治験参加の同意が得られた患者を対象にS-1006の各体液および組織への移行性を検討した。本剤S-1108を100 mgまたは150 mg内服後の口蓋扁桃(28例), 上顎洞粘膜(37例), 篩骨洞粘膜(3例), 耳漏(16例), 上顎洞貯留液(31例)および血清内のS-1006濃度を, *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とするBioassay法(Disk法)にて測定した<sup>3)</sup>。なお, 検体は抽出後測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。

### 3. 臨床成績

名古屋市立大学耳鼻咽喉科とその関連施設ならびに社会保険広島市民病院耳鼻咽喉科にて, 治験参加の同意が得られた耳鼻咽喉科領域感染症患者90例に対し, 本剤1回75 mgから150 mgを1日3回食後経口投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性について検討した。患者の年齢は12歳から79歳で, 投与日数は2日から15日, 総投与量は0.6 gから6.75 gであった。症例の内訳は, 急性中耳炎18例, 慢性中耳炎急性増悪症32例, 慢性中耳炎1例, 急性副鼻腔炎

7例, 慢性副鼻腔炎急性増悪症2例, 急性扁桃炎14例, 外耳道炎14例, 急性咽頭炎1例, 化膿性顎下腺炎1例であった。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

標準菌株に対するS-1006のMICをTable 1に示した。対照薬のCCL, CFIXと比較すると類似した抗菌スペクトルを示したが, 全ての株においてほぼ同等またはそれ以上の抗菌力を示した。特に耳鼻咽喉科領域感染症でしばしば問題となる *S. aureus* (Terajima株)についてみると, CCL, CFIXの $>100 \mu\text{g/ml}$ に対し本剤は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。また, *P. aeruginosa* (NCTC 10440株)に対してもCCLの $>100 \mu\text{g/ml}$ , CFIXの $100 \mu\text{g/ml}$ に比し $1.56 \mu\text{g/ml}$ と優れたものであった。

当教室保存の臨床分離株に対するMICをTable 2に示した。*S. aureus* 16株における本剤のMIC<sub>90</sub>は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, CCLより約3管, CFIXより5管以上抗菌力が優れていた。*B. catarrhalis* 12株における本剤のMIC<sub>90</sub>は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり, CCL, CFIXより約3管優れていた。*P. aeruginosa* 15株における本剤のMIC<sub>90</sub>は $25 \mu\text{g/ml}$ であり対照薬のCCL, CFIXより優れたものであった。

### 2. 組織内移行

結果をTable 3に示した。S-1108を100 mgまたは150 mg内服後1時間25分から6時間後のS-1006の扁桃組織内濃度は,  $0.08\sim 0.78 \mu\text{g/g}$  (100 mg投与: 平均 $0.21 \mu\text{g/g}$ , 150 mg投与: 平均 $0.14 \mu\text{g/g}$ )であった。1時間40分から7時間後の上顎洞粘

Table 1. Antibacterial spectrum of S-1006, cefaclor and cefixime

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	S-1006	cefaclor	cefixime
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	>100	>100
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0.39	3.13	50
<i>Bacillus subtilis</i> Atu 6633	0.2	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	1.56	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> 3849	0.2	3.13	0.1
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.0125	1.56	0.025
<i>Protus vulgaris</i> OX-19	0.39	12.5	50
<i>Morganella morganii</i> 3848	0.0125	3.13	0.05
<i>Providencia rettgeri</i> ATCC 9250	0.025	0.39	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10440	1.56	>100	100
<i>Branhamella catarrhalis</i> 25238	0.0125	0.025	0.0125

Table 2. Antibacterial activity of S-1006, cefaclor and cefixime against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (16)	S-1006	0.39 ~ 3.13	0.39	3.13
	cefaclor	1.56 ~ 50	6.25	25
	cefixime	50 ~ >100	100	>100
<i>Branhamella catarrhalis</i> (12)	S-1006	$\leq 0.0125 \sim 12.5$	0.1	0.39
	cefaclor	0.2 ~ 12.5	0.78	3.13
	cefixime	0.39 ~ >100	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (15)	S-1006	6.25 ~ 100	12.5	25
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100

Table 3. Serum and tissue concentrations of S-1006

Tissue	Dose (mg)	No. of cases	Sampling time (h : min)		Concentration of S-1006					
					serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		tissue ( $\mu\text{g/g}\cdot\text{ml}$ )		tissue/serum (%)	
			range	mean	range	mean	range	mean	range	mean
Tonsil	100	15	1:25~6:00	2:40	0.27~0.94	0.55	0.09~0.78	0.21	19.0~84.6	37.1
	150	13	2:00~4:00	3:05	0.30~1.14	0.64	0.08~0.30	0.14	11.4~40.6	26.0
Maxillary sinus mucosa	100	18	1:40~6:00	3:39	0.13~1.11	0.41	0.14~0.97	0.35	56.4~253.8	100.8
	150	19	2:00~7:00	3:51	0.13~1.21	0.63	0.03~0.78	0.48	16.7~317.6	91.4
Ethmoid sinus mucosa	100	3	0:42~1:05	0:57	0.06~2.29	1.03	0.07~2.40	1.12	104.8~116.7	113.8
Middle ear secretion	100	7	2:00~4:00	3:09	0.21~0.64	0.39	0.18~0.42	0.26	50.0~123.8	69.6
	150	9	2:00~4:00	3:20	0.26~1.02	0.62	0.18~0.50	0.32	27.5~78.1	55.7
Maxillary sinus secretion	100	15	2:00~6:00	4:00	0.13~1.11	0.42	0.15~0.87	0.43	28.1~430.8	137.5
	150	16	2:00~7:00	3:56	0.09~1.21	0.57	0.21~1.16	0.62	47.1~317.6	143.0

膜内濃度は、0.03~0.97  $\mu\text{g/g}$  (100 mg 投与：平均 0.35  $\mu\text{g/g}$ , 150 mg 投与：平均 0.48  $\mu\text{g/g}$ ) であった。42分から1時間5分後の篩骨洞粘膜内濃度は、0.07~2.40  $\mu\text{g/g}$  (100 mg 投与：平均 1.12  $\mu\text{g/g}$ ) であった。また、2時間から4時間後の中耳分泌物中濃度は、0.18~0.50  $\mu\text{g/ml}$  (100 mg 投与：平均 0.26  $\mu\text{g/ml}$ , 150 mg 投与：平均 0.32  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。2時間から7時間後の上顎洞貯留液中濃度は、0.15~1.16  $\mu\text{g/ml}$  (100 mg 投与：平均 0.43  $\mu\text{g/ml}$ , 150mg 投与：0.62  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

### 3. 臨床成績

各症例の一覧表を Table 4 に示した。また、除外脱落6例を除いた計84例の疾患別臨床効果を Table 5 に示した。有効以上でみると、化膿性中耳炎は急性が18例中15例 (83.3%)、慢性の急性増悪が28例中22例 (78.6%)、慢性は1例中0。副鼻腔炎は急性が6例中5例、慢性の急性増悪が1例中1例、急性陰窩性扁桃炎は14例中13例 (92.9%)、外耳道炎は14例中12例 (85.7%)、ほか急性咽頭炎、顎下腺炎が1例ずつあり共に有効以上であった。全体では84例中著

Table 4-1. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)				
1	51 M	acute purulent otitis media	100 $\times$ 3	4	1,200	<i>A.woffii</i> (3.13) <i>S. epidermidis</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
2	50 F	acute purulent otitis media	100 $\times$ 3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
3	61 F	acute purulent otitis media	100 $\times$ 3	12	3,600	(-) ↓ (-)	unknown	fair	(-)
4	64 F	acute purulent otitis media	100 $\times$ 3	6	1,600	(-) ↓ (-)	unknown	good	(-)
5	31 F	acute purulent otitis media	100 $\times$ 3	7	2,100	(-) ↓ (-)	unknown	good	(-)
6	42 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	4	1,800	NT ↓ (-)	unknown	good	(-)
7	54 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	4	1,800	<i>S. aureus</i> (3.13) ↓ NT	unknown	fair	(-)
8	40 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
9	43 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	6	2,700	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
10	64 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	3	1,350	<i>S. epidermidis</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
11	19 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	GPR ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
12	55 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

NT : not tested, CNS : coagulase-negative staphylococcus.

GPR : gram positive rods, NF-GNR : nonfermentative gram-negative rods

Table 4-2. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)				
13	21 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
14	47 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	10	4,500	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
15	56 M	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	(-) ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
16	79 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	3	1,350	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
17	55 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	4	1,650	<i>S. saprophyticus</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	fair	(-)
18	48 F	acute purulent otitis media	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>P. aeruginosa</i> (>100) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
19	72 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	100 $\times$ 3	8	2,400	CNS (0.39) <i>A. xylosoxydans</i> (>100) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
20	55 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	100 $\times$ 3	2	600	NF-GNR (>100) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.39) ↓ NT	unknown	unknown	nausea vomiting
21	52 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	100 $\times$ 3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
22	65 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	100 $\times$ 3	12	3,000	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
23	34 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	9	3,750	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ NT	unknown	unknown (pearl tumor)	(-)
24	57 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	4	1,800	NT ↓ NT	unknown	excellent	(-)
25	44 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. epidermidis</i> (3.13) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

Table 4-3. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu\text{g/ml}$ ) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)				
26	46 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
27	69 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	11	4,950	NF-GNR (>100) <i>S. epidermidis</i> (0.39) ↓ <i>S. epidermidis</i> (3.13) <i>Pseudomonas</i> sp. (3.13) <i>X. maltophilia</i> (12.5) NF-GNR (>100)	persisted	fair	(-)
28	44 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	15	6,750	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ <i>S. aureus</i> (1.56)	persisted	fair	(-)
29	57 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	8	3,600	<i>S. epidermidis</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
30	27 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	5	2,250	NF-GNR (3.13) ↓ NT	unknown	fair	(-)
31	46 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	5	2,250	<i>X. maltophilia</i> (50) <i>Alcaligenes</i> sp. (>100) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
32	75 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	4	1,500	<i>S. epidermidis</i> (0.10) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
33	45 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	6	2,700	(-) ↓ (-)	unknown	good	(-)
34	68 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	8	3,600	CNS (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. ( $\leq 0.025$ ) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
35	69 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	4	1,800	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
36	65 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	6	2,700	<i>S. aureus</i> (>100) ↓ <i>S. aureus</i>	persisted	fair	(-)
37	48 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	6	2,700	<i>S. aureus</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	good	(-)

Table 4-4. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)				
38	77 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. marcescens</i> (0.78) ↓ <i>S. marcescens</i> (0.78)	persisted	fair	(-)
39	78 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ <i>S. epidermidis</i> (1.56) <i>Candida</i> sp.	replaced	good	(-)
40	32 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ <i>S. aureus</i> (0.78)	persisted	poor	(-)
41	76 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	6	2,700	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
42	71 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ <i>S. aureus</i> (0.78) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78)	persisted	good	(-)
43	43 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	2	750	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.39) ↓ <i>S. aureus</i> (1.56)	unknown	unknown	rash
44	41 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
45	66 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.025$ ) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
46	36 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (3.13) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78) ↓ <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78)	decreased	good	(-)
47	78 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>P. cepacia</i> ↓ <i>P. cepacia</i>	persisted	good	(-)
48	28 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>Corynebacterium</i> sp. (1.56) ↓ <i>S. aureus</i> (1.56) <i>Corynebacterium</i> sp. (1.56)	persisted	good	(-)
49	53 M	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	150 $\times$ 3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (MRSA) ( $> 100$ ) ↓ NT	unknown	unknown	(-)

Table 4-5. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (mg)				
50	43 F	chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200×3	4	2,400	<i>S. epidermidis</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
51	56 F	chronic purulent otitis media	150×3	7	3,150	<i>S. epidermidis</i> (0.10) <i>Corynebacterium</i> sp.(0.05) ↓ (-)	eradicated	fair	GPT30→45→36
52	28 F	acute paranasal sinusitis	100×3	9	2,700	$\alpha$ -streptococcus ↓ (-)	eradicated	good	(-)
53	22 M	acute paranasal sinusitis	100×3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (0.10) $\alpha$ -streptococcus (0.20) <i>Corynebacterium</i> sp.(0.05) ↓ (-)	eradicated	fair	(-)
54	31 F	acute paranasal sinusitis	150×3	3	1,350	$\alpha$ -streptococcus (0.10) ↓ NT	unknown	unknown	epigastric discomfort
55	34 M	acute paranasal sinusitis	150×3	14	6,300	NF-GNR (12.5) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
56	12 F	acute paranasal sinusitis	150×3	14	6,300	<i>S. intermedius</i> (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
57	34 M	acute paranasal sinusitis	150×3	15	6,300	(-) ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
58	58 M	acute paranasal sinusitis	150×3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (3.13) $\beta$ -streptococcus ( $\leq$ 0.025) ↓ NT	unknown	good	(-)
59	32 F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100×3	5	1,400	<i>S. pneumoniae</i> (0.10) ↓ NT	unknown	unknown	constipation
60	40 F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	150×3	15	6,750	<i>S. pneumoniae</i> (0.05) <i>P. cepacia</i> (6.25) CNS (1.56) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
61	24 M	acute lacunar tonsillitis	75×3	3	675	G(-)Diplococcus ↓ (-)	eradicated	excellent	GPT 35→58→9

Table 4-6. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (mg)				
62	32 M	acute lacunar tonsillitis	75×3	7	1,575	normal flora ↓ (-)	unknown	good	GPT 16→52
63	39 F	acute lacunar tonsillitis	100×3	7	2,100	<i>K. pneumoniae</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	excellent	GPT 19→44
64	58 M	acute lacunar tonsillitis	100×3	7	2,100	<i>E. cloacae</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
65	15 F	acute lacunar tonsillitis	100×3	5	1,500	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
66	19 M	acute lacunar tonsillitis	100×3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
67	24 F	acute lacunar tonsillitis	100×3	7	2,100	normal flora ↓ (-)	unknown	good	LDH 259→566
68	46 F	acute lacunar tonsillitis	100×3	3	900	normal flora ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
69	72 F	acute lacunar tonsillitis	100×3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
70	23 M	acute lacunar tonsillitis	150×3	6	2,400	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
71	27 F	acute lacunar tonsillitis	150×3	3	1,350	normal flora ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
72	41 F	acute lacunar tonsillitis	150×3	3	1,350	normal flora ↓ NT	unknown	poor	(-)
73	32 M	acute lacunar tonsillitis	150×3	3	1,350	<i>Streptococcus</i> (G) ( $\leq 0.025$ ) <i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
74	28 F	acute lacunar tonsillitis	150×3	4	1,800	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.025$ ) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

Table 4-7. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (mg)				
75	63 M	acute otitis externa	100×3	7	2,100	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ <i>S. aureus</i> (1.56)	persisted	fair	(-)
76	49 F	acute otitis externa	100×3	7	2,100	<i>E. coli</i> (0.20) <i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
77	31 F	acute otitis externa	100×3	3	900	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
78	48 F	acute otitis externa	100×3	3	900	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>A. faecalis</i> (3.13) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
79	29 F	acute otitis externa	100×3	2	600	(-) ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
80	52 F	acute otitis externa	100×3	3	700	NT ↓ NT	unknown	excellent	(-)
81	47 F	acute otitis externa	100×3	3	900	NT ↓ NT	unknown	excellent	(-)
82	56 M	acute otitis externa	100×3	14	4,200	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	good	(-)
83	23 F	acute otitis externa	100×3	3	900	<i>P. aeruginosa</i> (25) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
84	49 F	acute otitis externa	150×3	7	3,150	NT ↓ NT	unknown	good	(-)
85	21 F	acute otitis externa	150×3	4	1,800	NT ↓ NT	unknown	excellent	(-)
86	57 M	acute otitis externa	150×3	5	2,250	(-) ↓ <i>S. epidermidis</i> (1.56)	unknown	poor	(-)
87	20 M	acute otitis externa	150×3	7	3,150	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	eradicated	good	(-)

Table 4-8. Clinical results of S-1108 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage			Organism (MIC $\mu$ g/ml) (before ↓ after)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)				
88	65 M	chronic otitis externa	150 × 3	7	3,150	<i>S. epidermidis</i> (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
89	27 F	acute pharyngitis	100 × 3	7	2,100	<i>S. pneumoniae</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	good	$\gamma$ -GTP 15-32
90	26 M	submandibular sialoadenitis	100 × 3	3	900	<i>S. mitis</i> ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

Table 5. Clinical efficacy of S-1108

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Clinical efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute purulent otitis media	18	6	9	3		15/18 (83.3)
Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	28	5	17	5	1	22/28 (78.6)
Chronic purulent otitis media	1			1		0/1
Subtotal	47	11	26	9	1	37/47 (78.7)
Acute paranasal sinusitis	6	1	4	1		5/6
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	1		1			1/1
Subtotal	7	1	5	1		6/7
Acute lacunar tonsillitis	14	8	5		1	13/14 (92.9)
Acute pharyngitis	1		1			1/1
Otitis externa	14	8	4	1	1	12/14 (85.7)
Submandibular sialoadenitis	1	1				1/1
Total	84	29	41	11	3	70/84 (83.3)

Table 6. Efficacy according to results of radiological examination

No. of cases	Markedly improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Improvement rate
6	1	1	2	2	4/6

Improvement rate : markedly improved + improved + slightly improved / No. of cases

効29例、有効41例、やや有効11例、無効3例で有効率は83.3%であった。また、副鼻腔炎において本剤投与前後にレントゲン撮影が行われ、効果判定可能であった症例は6例あった (Table 6)。その効果は著明改善1例、改善1例、軽度改善2例、不変2例であり、軽度改善以上を改善とした場合の改善率は4/6であった。

分離菌別細菌学的効果を Table 7 に示した。本剤投与開始前に菌が検出された症例は62例であった。グラム陽性菌単独菌感染においてもっとも多く検出されたのは、*S. aureus* であり27例であった。このうち消失21例、不変5例、菌交代1例であり、81.5%の菌消失率であった。次に多かったのは *Staphylococcus epidermidis* であり6例とも消失した。その他 *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae*,

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*,  $\alpha$ -haemolytic *Streptococcus* などが検出されたが、全て除菌され、グラム陽性菌単独菌感染は87.8%の菌消失率であった。グラム陰性菌単独菌感染は8例あり、そのうち *Serratia marcescens* 1例、*Pseudomonas cepacia* 1例が除菌されず、6/8の菌消失率であった。複数菌感染13例を加え、全体の菌消失率は52/62 (83.9%) であった。

### III. 考 察

標準菌株に対する S-1006 の抗菌力は、グラム陽性菌から陰性菌まで、測定した全ての株において、CCL, CFIX と同等またはそれ以上の抗菌力を示した。臨床分離株においては、耳鼻咽喉科領域感染症でもっとも高率に検出される *S. aureus* に対しては、対照薬の CCL やニューセフェムの CFIX より優れ

Table 7. Bacteriological effects of S-1108 according to causative organisms

Organisms		No. of cases	Eradicated	Replaced	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)
G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	27	21	1		5	22/27 (81.5)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	6				6/6
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1				1/1
	<i>Staphylococcus intermedius</i>	1	1				1/1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2				2/2
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1				1/1
	<i>Streptococcus mitis</i>	1	1				1/1
	$\alpha$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1				1/1
	gram positive rods	1	1				1/1
subtotal		41	35	1		5	36/41 (87.8)
G (-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1				1/1
	<i>Serratia marcescens</i>	1				1	0/1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1				1/1
	G(-) <i>Diplococcus</i>	1	1				1/1
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1				1	0/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2				2/2
	NF-GNR	1	1				1/1
subtotal		8	6			2	6/8
G(+)+G(-)	subtotal	6	5			1	5/6
G(+)+G(+)	subtotal	6	4		1	1	4/6
G(-)+G(-)	subtotal	1	1				1/1
Total		62	51	1	1	9	52/62 (83.9)

NF-GNR : nonfermentative gram-negative rods, G(+): gram-positive, G(-): gram-negative

Eradication rate : Eradicated + Replaced / No. of cases

たものであった。中耳炎や副鼻腔炎の難治例でしばしば検出される *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は、25 μg/ml であり、3 剤中もっとも優れたものであった。また、最近小児の気道感染よりしばしば検出される *B. catarrhalis* に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は 0.39 μg/ml であり、これもまた 3 剤中最も優れたものであった。本剤は経口セフェム剤の中では比較的広い抗菌スペクトルを有する薬剤であり、耳鼻咽喉科領域感染症に対し有用性が期待される。

次に体液組織内濃度について検討する。耳鼻咽喉科領域各種体液組織内濃度についてみると、対血清比は約 26% から 143% と、中には 100% を越える症例もあり、従来の経口セフェム剤の中ではかなり高い範疇に属す<sup>1-7, 13, 15, 16)</sup>。

臨床効果の有効率は、中耳炎が 78.7%、副鼻腔炎が症例数は少ないが 6/7、扁桃炎が 92.9%、その他の疾患を含めると全体で 83.3% であった。当教室および他の施設のデータを基に同系統の抗菌薬である cefpodoxime proxetil (CPDX-PR)、CFIX、cefditoren pivoxil と比較してみると、CPDX-PR の耳鼻咽喉科感染症全体に対する有効率は 60.0% から 86.4%<sup>4, 8-12)</sup>、CFIX では 68% から 95.7%<sup>13-17)</sup>、また、cefditoren pivoxil は 67.0% から 84.0%<sup>18-19)</sup> であり、本剤はこれらの中でも優れた方であった。副鼻腔炎において 6 例に投与前後の X 線撮影が行われたが、その結果は著明改善 1 例、改善 1 例であった。X 線の改善は臨床効果より少し遅れることを考慮にいれ、やや改善以上を改善率とすると、4/6 の改善率であり経口セフェムの中では平均的な値であった。細菌学効果は、グラム陽性菌単独が 36/41 (87.8%)、グラム陰性菌単独が 6/8 であり、陽性菌のほうが若干優れていたが、ほぼ平均した除菌効果であった。*P. aeruginosa* は 2 例 (急性中耳炎、外耳道炎) より検出されたが 2 例とも除菌され臨床効果も有効以上であった。

副作用は悪心嘔吐 1 例、発疹 1 例、胃部不快感 1 例、便秘 1 例の計 4 例にみられたが、いずれも特別な処置を必要とせず休業により消失した。また、臨床検査値異常は 6 例にみられた。その内訳は GPT 上昇 4 例、LDH 上昇 1 例、γ-GTP 上昇 1 例であったが、いずれも軽度または中等度であり特別な処置を必要とするものはなかった。

以上の結果より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し高い有効性と安全性を持つ、有用性の高い経口セフェム剤であるといえる。

## 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 木村靖雄, 中野雅雄, 吉田 正: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1): 129~136, 1987
- 4) 畑由尚生, 白戸 勝, 海野徳二, 内藤義弘, 熊井恵美, 野中 聡, 坂本伸雄, 小林吉史, 渡辺昭仁, 柳内 統: CS-807 の耳鼻咽喉科感染症における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 991~998, 1988
- 5) 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
- 6) 島田純一郎, 他 (4 施設および関連施設): 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): 1056~1063, 1988
- 7) 深水浩三, 他 (4 施設および関連施設): 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。Chemotherapy 36 (S-1): 1067~1073, 1988
- 8) 稲村直樹, 渋谷 守, 高坂知節: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する CS-807 の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 999~1007, 1988
- 9) 川端五十鈴, 池田利昭: 耳鼻咽喉科領域の感染症に対する CS-807 の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 1003~1007, 1988
- 10) 大西信治郎, 他 (13 施設および関連施設): CS-807 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 1008~1022, 1988
- 11) 椿 茂和: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する CS-807 錠の薬効評価。Chemotherapy 36 (S-1): 1023~1029, 1988
- 12) 河村正三, 上原紀夫, 藤巻 豊, 板橋高嗣, 渡辺 洋, 和田昌士: 耳鼻咽喉科領域の疾患に対する CS-807 の治験成績。Chemotherapy<sup>36</sup> (S-1): 1030~1038, 1988

- 13) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 渡辺 勲, 中村美弥子, 浅井俊治, 出口浩一: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するCefixime (CFIX)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 796~806, 1985
- 14) 大西信治郎, 上田良穂, 小林恵子, 伊藤依子: Cefixime (CFIX)の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 807~816, 1985
- 15) 木下治二, 馬場駿吉, 森 慶人, 鈴木賢二, 島田純一郎, 丸尾 猛, 伊藤晴夫: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するCefixime (CFIX)の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 817~827, 1985
- 16) 宮本直哉, 馬場駿吉, 小林武弘, 山本真一郎, 伊藤晴夫, 東内 朗, 伊佐治広子, 島田純一郎, 永田総一郎: 耳鼻咽喉科領域感染症におけるME-1207の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 636~642, 1992
- 17) 新川 敦, 他(6施設および関連施設): 耳鼻咽喉科領域におけるME-1207の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 627~635, 1992
- 18) 西園浩文, 内園明裕, 島 哲也, 大山 勝, 深水浩三, 宮崎康博, 清田隆二, 森山一郎, 鱒坂孝二, 飯田富美子: 耳鼻咽喉科領域におけるME-1207の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 643~650, 1992
- 19) 原田 保, 荻野 仁, 松永 亨, 佐々木良二, 羽賀 稔, 吉田淳一, 野瀬道宏, 伊藤真人, 佐藤信次: 耳鼻咽喉科領域におけるME-1207の臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 823~826, 1992

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies of  
S-1108 on otorhinolaryngological infection

Naoya Miyamoto, Shinichiro Yamamoto and Shunkichi Baba  
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, Medical School  
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Kenji Suzuki, Hisato Motai, Yasuhiro Ito and Sinibu Ito  
Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi City Hospital

Akira Yokota and Hiromi Ito  
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City, Higashi General Hospital

Takehiro Kobayashi, Masakazu Koketu and Hiroko Isaji  
Department of Otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

Haruo Ito  
Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Showa Hospital

Keiko Nishioka and Akihiro Ogawa  
Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima City Hospital

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies were carried out with S-1108 in otorhinolaryngological infections. The results were as follows.

1. Antibacterial activity against *S. aureus* (16 strains), *B. catarrhalis* (12 strains), and *P. aeruginosa* (14 strains) was superior to that of cefaclor and cefixime.

2. The concentration of S-1108 in the tonsils was 0.08~0.78  $\mu\text{g/g}$ , in the mucousmembrane of the maxillary sinus 0.03~0.97  $\mu\text{g/g}$ , in the mucousmembrane of the ethmoidal sinus 0.07~2.40  $\mu\text{g/g}$ , in middle ear secretions 0.18~0.50  $\mu\text{g/ml}$  and in maxillary sinus secretions 0.15~1.16  $\mu\text{g/ml}$ .

3. Clinically, S-1108 was used in 90 patients with otorhinolaryngological infections. The overall efficacy rate of S-1108 was 83.3%. Abnormal findings were detected in six cases, and side effects were observed in four patients.