

S-1108の耳鼻咽喉科領域における基礎的・臨床的検討

原田 保・久保 武・坂田義治・松永 亨
大阪大学医学部耳鼻咽喉科*

石田 稔・八田千広
大阪府立病院耳鼻咽喉科

吉田淳一・野瀬道宏
大阪通信病院耳鼻咽喉科

浅井英世・野入輝久
吹田市民病院耳鼻咽喉科

仙波 治・瀬田敬子
川西市立病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症に対する新しいエステル型経口セフェム系抗生剤 S-1108 の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 組織移行

S-1108, 100 mg 単回投与後 60~255 分の S-1006 の濃度は、耳漏 (3 例平均) 0.66 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 上顎洞粘膜 (3 例平均) 0.58 $\mu\text{g}/\text{g}$, 上顎洞貯溜液 0.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 顎下腺 0.15 $\mu\text{g}/\text{g}$, 扁桃腺 (1 例 2 検体) < 0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。同時に測定した血清濃度はそれぞれ 0.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2. 臨床検討

耳鼻咽喉科領域感染症 33 例に S-1108 の 1 日量 225~600 mg を 3 回に分割投与した。有効性評価対象 31 例のうち疾患別の有効率は、中耳炎 66.7% (10/15 例)、他の疾患での著効あるいは有効症例数は副鼻腔炎 9 例中 8 例、扁桃腺炎 5 例中 5 例、咽喉頭炎 1 例であった。また、中耳炎の病期別の著効あるいは有効症例数は急性 9 例中 7 例、慢性の急性増悪 3 例中 2 例、慢性 3 例中 1 例であった。分離菌別消失率は、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, および *Streptococcus spp.* などグラム陽性菌で 100% (15/15 株)、グラム陰性菌の *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp.* は 3 株中 2 株であり、全体で 94.4% (17/18 株) であった。

安全性の検討では、自覚的な副作用は軽度の胃痛・嘔気が 1 例発現したが一過性であった。また、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

key words : S-1108, S-1006, 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合成されたエステル型経口セフェム系抗生剤であり、抗菌活性を有する S-1006 の 4 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより消化管吸収を高めたプロドラッグである¹⁾。本剤は内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによりエステ

ル結合が速やかに加水分解を受け¹⁾, S-1006 として血中・組織内に分布する。

S-1006 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococci*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, indole-

*〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

positive *Proteus*, *Haemophilus influenzae* に対して cefaclor (CCL), cefotiam (CTM) と同程度あるいはそれ以上の強い抗菌活性を示し、 β -ラクタマーゼに対しても安定である¹⁾。また、各種実験的マウス感染症に対して本剤は *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果が認められている²⁾。

今回、我々は本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を検討するため、耳鼻咽喉科領域各組織移行性及び臨床試験を行った。

I. 対象と方法

1. 組織移行性

1990年10月から1991年3月に大阪大学病院耳鼻咽喉科及び関連施設を受診し、耳漏の認められる慢性中耳炎患者、ならびに上顎洞粘膜、顎下腺、扁桃腺など治療上摘出することが必要と認められた手術予定患者のうち、事前に本試験の説明後、自由意志に基づく同意の得られた患者11例(中耳炎3例、副鼻腔炎5例、顎下腺腫瘍2例、扁桃腺炎1例)を対象とした。S-1108, 100 mg錠を中耳炎では食後、他は手術前の空腹時に単回投与した。年齢は26歳~75歳、体重52 kg~71 kgであった。本剤投与後60分から255分で耳漏、上顎洞粘膜、上顎洞貯溜液、顎下腺、あるいは扁桃腺を採取すると同時に、肘静脈から採血し、血清分離した後、直ちに -20°C 以下で凍結保存することとした。

S-1006の濃度測定は、*Escherichia coli* 7437を検定菌とし培地に Trypto-Soy agar を用い、帯培養法による Bioassay 法³⁾にて塩野義製薬株式会社で測定した。なお、測定限界濃度は血清 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、各組織では 0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

2. 臨床的検討

対象とした症例は、1990年8月から1991年4月迄に当科及び関連施設で、S-1108の治験同意が得られた耳鼻咽喉科領域感染症33例に、本剤の1回75~200 mgを1日3回毎食後投与した。疾患の内訳は Table 2~3 に示す如く、中耳炎16例(急性9、慢性の急性増悪4、慢性3)、扁桃炎5例、副鼻腔炎10例(急性5、慢性の急性増悪3、慢性2)、咽喉頭炎1例及び外耳炎1例の総計33例(男性15、女性18)であった。年齢は13歳から93歳(平均45.2歳)で投与期間は3~21日、総投与量は0.8~9.45 g(平均2.4 g)であった。

観察項目は疾患別に下記の通りとし、臨床効果の判定はそれぞれ著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能とした。

1) 中耳炎は耳痛、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨腫・腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量及び中耳分泌物性状。

2) 扁桃炎は咽頭痛、嚥下痛、扁桃発赤、扁桃腫脹、膿苔・膿栓、膿汁分泌物量、体温など。

3) 副鼻腔炎では鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量、上顎洞および篩骨洞のX線所見。

4) 外耳道炎は耳痛、外耳道発赤・腫張、耳漏など。咽喉頭炎は咽頭痛、嚥下痛、膿汁所見など。

細菌学的検査は細菌の分離・同定・MICの一括測定を目的として、病巣から自然排出または穿刺で得られた検体をシードスワブ[®]1号(栄研)に入れ、三菱油化ビーシーエル治験事業部に送付し、細菌の分離・同定および、S-1006の臨床分離菌に対するMICを日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて行った。また各施設でも可能な限り分離・同定を実施することとした。なお、細菌学的検査については、集中測定の結果を優先することとした。細菌学的効果の判定は、投与前の分離菌の消長により、消失、減少(一部消失)、菌交代、不変の4区分で判定し、投与前に菌検査が実施されなかった症例、投与前菌陰性あるいは投与後検査が実施されなかった症例は不明とした。なお、投与終了時に中耳分泌物、鼻汁、膿苔、膿栓などが消失している場合は、消失として扱うこととした。また、各々の分離菌株の消長により、消失 存続 不明の3段階に判定した。

II. 試験成績

1. 組織移行性

S-1108, 100 mgを経口投与後のS-1006の血中・各組織移行成績を Table 1 に示した。

1) 中耳分泌物濃度は、60分、125分、255分において0.58 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、255分後が最高値であった。同時に測定した血清濃度は、それぞれ0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し中耳分泌物への移行傾向に近似して255分が最高値であった。血清に対する中耳分泌物への移行比は1,160~155.1%であった。

2) 上顎洞粘膜濃度は、62分、75分、90分、122分、135分において<0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、<0.08 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.87 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.66 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。同時に測定した血清濃度は、それぞれ<0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Table 1. Penetration of S-1006 into tissues and discharges after a single oral dose of S-1108 100 mg

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Sampling time(min)	Penetration ($\mu\text{g/ml}$ or g)			Tissue /Serum (%)
					Serum	Tissue or discharge		
1	52	F	56	60	0.05	0.58	otorrhea	1,160.0
2	41	M	65	125	0.26	0.63	otorrhea	242.3
3	75	M	57	255	0.49	0.76	otorrhea	155.1
4	54	M	60	62	<0.01	<0.08	maxillary mucosa	—
5	29	M	64	75	0.02	<0.08	maxillary mucosa	—
6	55	M	58	90	0.21	0.87	maxillary mucosa	414.3
7	52	M	64	122	0.23	0.20	maxillary mucosa	87.0
7	52	M	64	122	0.23	0.52	maxillary fluid	226.1
8	43	F	61	135	0.64	0.66	maxillary mucosa	103.1
9	62	M	52	130	0.52	0.15	submandibular gland	28.8
10	30	M	71	180	0.08	<0.08	submandibular gland	—
11	26	F	54	120	0.09	<0.08	tonsillar tissue	—
11	26	F	54	145	0.08	<0.08	tonsillar tissue	—

3) 上顎洞貯溜液濃度は、122分で $0.52\mu\text{g/ml}$ 、同時に測定した血清濃度は $0.23\mu\text{g/ml}$ で、血清に対する上顎洞貯溜液への移行比は226.1%であった。

4) 顎下腺濃度は投与後130分の1例は $0.15\mu\text{g/g}$ であり、同時に測定した血清濃度は $0.52\mu\text{g/ml}$ と血清に対する顎下腺への移行は28.8%であった。他の180分の1例は測定限界以下で、血清濃度でも $0.08\mu\text{g/ml}$ と低かった。

5) 扁桃腺組織濃度は、同一患者で両側口蓋扁桃を投与後120分と145分に摘出し、測定した扁桃組織濃度は、いずれも測定限界以下であった。また同時に測定した血清濃度でも $0.09\mu\text{g/ml}$ 、 $0.09\mu\text{g/ml}$ と低かった。

2. 臨床的検討

臨床成績の概略をTable 2-1~2-2に、臨床検査成績をTable 3-1~3-2に示した。

調査33例のうち、患者の来院日のずれにより服薬不遵守であった慢性中耳炎の急性増悪症例と、患者が副作用の懸念のため3日間で服薬を中止した急性副鼻腔炎については、本剤の有効性評価の対象には加えず、31例を臨床効果判定の対象とした。ただし、安全性の評価対象は本剤を投与した33例とした。

疾患別の有効率をTable 4に示す。

中耳炎全体では66.7% (10/15例)であり、著効あるいは有効症例数は急性9例中7例、慢性の急性増悪3例中2例、慢性3例中1例であった。扁桃腺は調査した5例全例。副鼻腔炎全体では9例中8例であり、急性4例中4例、慢性の急性増悪例3例中3例、慢性2例中1例であった。外耳道炎の1例はやや有効にとどまり、咽喉頭炎の1例は有効であった。

自覚的な副作用として軽度の胃痛・嘔気が1例発現したが、一過性であった。臨床検査値異常変動は認められなかった。

分離菌別消失率は、Table 5に示す通り、グラム陽性菌では *S. aureus*, *S. epidermidis*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium* sp. など100% (15/15株)であり、グラム陰性菌 *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp. は3株中2株で、合計94.4% (17/18株)であった。

III. 考 察

一般に感染症の治療に際して選択する抗菌薬及びその投与量を決める場合には、感染局所の起炎菌の増殖

Table 2 - 1. Clinical results of S-1108 treatment

Case no.	Age(y) Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Total dose (mg)	Isolates MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6CFU/ml	Bacteriological effect	Overall clinical efficacy	Side effects
1	41 M	acute otitis media	225	1,575	<i>S. aureus</i> 0.78	eradicated	excellent	none
2	60 M	acute otitis media	225	1,575	N T	unknown	good	none
3	93 F	acute otitis media	225	1,575	negative	unknown	good	none
4	55 F	acute otitis media	300	1,200	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> 0.05 12.5	unknown	poor	none
5	57 F	acute otitis media	300	2,100	<i>P. rettgeri</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>Pseudomonas</i> sp. N F R ≤ 0.025 12.5 25.0 25.0	unknown	poor	none
6	36 F	acute otitis media	450	2,700	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> 0.78 0.10	eradicated	excellent	none
7	17 M	acute otitis media	450	3,150	C N S <i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> 0.78 >100 0.39	eradicated	excellent	none
8	22 F	acute otitis media	450	2,250	<i>S. aureus</i> 0.78	eradicated	good	none
9	66 M	acute otitis media	600	3,600	<i>S. aureus</i> <i>Neisseria</i> sp. 0.78 0.10	eradicated	excellent	none
10	48 F	acute exacerbation of chronic otitis media	300	1,800	<i>S. aureus</i> 0.78	unknown	good	none
11	13 M	acute exacerbation of chronic otitis media	300	1,200	<i>P. aeruginosa</i> N F R 25 >100	—	—	none
12	62 F	acute exacerbation of chronic otitis media	300	900	<i>P. aeruginosa</i> 25	unknown	good	none
13	59 M	acute exacerbation of chronic otitis media	450	5,850	<i>K. pneumoniae</i> 0.39	persisted	poor	none
14	50 F	chronic otitis media	300	1,500	negative	unknown	good	none
15	78 F	chronic otitis media	300	2,100	N F R 3.13	persisted	poor	none
16	57 F	chronic otitis media	300	2,100	<i>Corynebacterium</i> 0.39	unknown	fair	none

C N S : coagulase negative *Staphylococcus*, N F R : non-glucose fermentative gram-negative rods

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

Case no.	Age(y) Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Total dose (mg)	Isolates MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^8 CFU/ml	Bacteriological effect	Overall clinical efficacy	Side effects	
17	58 F	acute tonsillitis	300	1,200	<i>Streptococcus</i> sp.	1.56	eradicated	excellent	none
18	29 M	acute tonsillitis	300	1,200	<i>S. aureus</i>	1.56	eradicated	excellent	none
19	55 F	acute tonsillitis	300	900	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> sp.	1.56 0.05	eradicated	excellent	none
20	67 M	acute tonsillitis	300	900	<i>H. influenzae</i>	0.05	eradicated	excellent	none
21	29 M	acute tonsillitis	300	900	<i>Streptococcus</i> sp.	0.1	eradicated	excellent	none
22	29 F	acute sinusitis	300	1,800	<i>Neisseria</i> sp.	1.56	unknown	excellent	none
23	27 F	acute sinusitis	300	800	<i>Corynebacterium</i>	0.05	—	—	stomach-ache nausea
24	41 M	acute sinusitis	450	6,750	NT		unknown	excellent	none
25	58 M	acute sinusitis	450	9,450	<i>Streptococcus</i> sp.	0.39	unknown	good	none
26	37 M	acute sinusitis	450	4,500	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.025	eradicated	excellent	none
27	51 F	acute exacerbation of chronic sinusitis	300	2,400	N T		unknown	good	none
28	23 F	acute exacerbation of chronic sinusitis	300	2,000	<i>K. oxytoca</i>	0.39	unknown	good	none
29	62 M	acute exacerbation of chronic sinusitis	300	3,300	N T		unknown	good	none
30	44 M	chronic sinusitis	300	1,200	<i>S. epidermidis</i>	0.05	unknown	good	none
31	25 M	chronic sinusitis	300	2,100	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	3.13 0.78	unknown	poor	none
32	16 F	acute media externa	300	2,100	<i>S. agalactiae</i> <i>Corynebacterium</i>	0.05 ≤ 0.025	unknown	fair	none
33	28 F	acute pharyngo- laryngitis	300	3,300	<i>Streptococcus</i> sp.	0.05	eradicated	good	none

C N S : coagulase negative *Staphylococcus*, N F R : non-glucose fermentative gram-negative rods

Table 3-1. Laboratory findings before and after administration of S-1108

Case no.	B A	Peripheral blood					Liver function				Renal function		CK (mIU/ml)	Aldolase (mIU/ml)	ESR (60')
		RBC (10 ⁴ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)			
1	B	502	15.5	44.6	4,500	1.1	15	12	160	266	18	0.9	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
2	B	501	16.3	47.8	6,300	n.d	16	11	192	n.d	16	1.1	n.d	n.d	n.d
	A	500	16.4	47.6	5,500	2.6	18	11	183	n.d	20	1.1	n.d	n.d	n.d
3	B	412	13.6	40.1	6,600	0	26	8	9.4	261	34	1.4	26	n.d	n.d
	A	434	14.3	42.1	7,100	4	34	11	13.9	251	14	0.8	18	n.d	n.d
4	B	413	12.5	38.3	4,900	0	21	9	12.6	236	10	0.7	43	2.1	20
	A	399	12.2	37.1	5,500	1	16	9	13.0	237	16	0.7	45	2.3	20
5	B	352	11.0	31.8	5,200	8	16	6	11.0	302	10	0.8	69	2.1	n.d
	A	366	11.2	32.7	6,000	6	18	7	11.0	317	10	0.7	64	1.3	n.d
6	B	372	12.1	35.8	9,900	n.d	12	5	98	219	12	0.6	n.d	n.d	32
	A	376	12.0	36.1	4,900	n.d	13	5	99	182	10	0.6	n.d	n.d	n.d
7	B	514	15.4	45.5	5,100	4.9	14	9	173	248	11	0.9	n.d	n.d	3
	A	511	15.2	45.1	5,500	n.d	14	8	154	263	14	0.8	n.d	n.d	2
8	B	398	12.9	38.2	4,500	n.d	15	11	93	252	10	0.8	n.d	n.d	11
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
9	B	423	14.3	42.6	6,300	2	35	21	5.0	195	17	1.0	41	n.d	25
	A	453	15.2	45.1	6,500	2	41	19	5.2	231	16	0.8	52	n.d	n.d
10	B	409	14.2	41.3	8,000	0	18	10	5.5	234	12	0.7	87	2.0	n.d
	A	402	14.0	40.8	6,500	0	13	7	5.4	214	10	0.7	54	3.2	n.d
11	B	505	14.6	44.2	6,500	4	17	6	25	244	14	0.6	40	2.9	3
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
12	B	454	13.5	40.6	9,300	1	16	11	8.0	246	19	0.9	39	0.9	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
13	B	406	13.6	39.9	4,200	n.d	45	57	308	246	n.d	n.d	30	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
14	B	420	13.0	39.8	4,400	n.d	10	12	185	n.d	12	0.7	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
15	B	443	14.3	41.3	6,300	3	61	40	288	448	9	0.7	n.d	n.d	n.d
	A	420	13.9	41.0	6,600	2.3	42	36	295	464	8	0.7	n.d	n.d	n.d
16	B	388	13.5	38.8	4,700	5.0	17	11	140	253	14	0.8	n.d	n.d	n.d
	A	394	13.5	38.0	5,600	6.0	23	16	141	304	17	0.9	n.d	n.d	n.d
17	B	439	12.8	40.1	5,800	n.d	11	7	157	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
18	B	499	15.0	44.8	5,700	2	18	12	162	251	16	0.9	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
19	B	485	14.4	43.4	5,900	2	12	10	143	320	15	0.7	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
20	B	453	15.7	44.9	5,400	0	45	50	209	314	19	0.9	n.d	n.d	n.d
	A	491	16.9	48.4	3,600	10	71	63	224	356	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
21	B	458	14.5	46.6	10,700	0	9	10	148	297	14	0.9	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d

B : before administration, A : after administration, n.d : not done

Table 3-2. Laboratory findings before and after administration of S-1108

Case no.	B A	Peripheral blood					Liver function				Renal function		CK (mIU/ml)	Aldolase (mIU/ml)	ESR (60')
		RBC (10 ⁴ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cre (mg/dl)			
22	B	423	13.4	40.5	7,800	0	12	7	8.5	233	8	0.6	65	0.1	28
	A	399	12.7	38.0	6,000	2	20	9	8.0	246	9	0.6	65	2.7	14
23	B	430	12.3	37.4	4,570	2.3	10	4	121	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
24	B	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	491	15.4	42.5	6,000	6.0	15	16	118	233	13	1.1	n.d	n.d	n.d
25	B	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	23	29	284	297	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
27	B	401	13.2	38.5	8,200	2	18	12	13.5	245	9	0.6	36	2.7	18
	A	402	13.3	38.7	6,500	0	28	13	12.8	211	11	0.6	38	2.8	n.d
28	B	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	484	13.1	41.5	5,990	1.6	13	5	98	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
30	B	526	15.6	49.1	6,090	3.9	21	18	190	n.d	17	0.8	n.d	n.d	n.d
	A	478	14.1	44.0	12,660	0.8	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
31	B	473	14.7	42.8	2,400	3.0	32	24	180	n.d	10	0.9	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
32	B	373	12.4	36.4	4,300	0	19	8	5.4	185	14	1.0	n.d	n.d	n.d
	A	390	13.0	37.9	3,200	1	18	8	5.2	208	14	0.9	n.d	n.d	n.d
33	B	480	14.7	44.4	6,900	n.d	15	10	239	n.d	8	n.d	n.d	n.d	n.d
	A	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d

B : before administration, A : after administration, n.d : not done

Table 4. Clinical effect of S-1108

Diagnosis	Case no.	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
acute otitis media	9	4	3		2	7/9
acute exacerbation of chronic otitis media	3		2		1	2/3
chronic otitis media	3		1	1	1	1/3
acute tonsillitis	5	5				5/5
acute sinusitis	4	3	1			4/4
acute exacerbation of chronic sinusitis	3		3			3/3
chronic sinusitis	2		1		1	1/2
acute media externa	1			1		0/1
acute pharyngolaryngitis	1		1			1/1
total	31	12	12	2	5	77.4(%)

Table 5. Bacteriological effect

Organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	6		1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1		2	
CNS	1	1			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1			1	
<i>Streptococcus sp.</i>	5	4		1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1			
<i>Corynebacterium sp.</i>	4	1		3	
gram-positive	23	15		8	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			1	
<i>Proteus mirabilis</i>	1			1	
<i>Providencia rettgeri</i>	1			1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3			3	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1			
<i>Neisseria sp.</i>	2	1		1	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1			1	
NFR	2			2	
gram-negative	13	2	1	10	66.7
total	36	17	1	18	94.4

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

NFR : non-glucose fermentative gram-negative rods

を阻止し得る薬剤濃度が一定時間持続して得られることが重要な判断要素である。耳鼻咽喉科領域の感染症では、急性中耳炎、急性副鼻腔炎の検出菌は極めて類似しており、ともに *S. aureus* を初めとする staphylococci と *S. pneumoniae* を含む streptococci, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis* が起炎菌として分離される場合が多く、臨床的にはこれらの菌に高い感受性を示す β -ラクタム剤が第一選択として用いられている⁵⁾。一方、慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎では両疾患ともに急性と異なり、*S. aureus* の他、*Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌の検出率が高くなる^{5, 6)}。S-1006 の抗菌力は *P. aeruginosa* を除いて、すでに報告されているように優れた効果が期待出来る^{1, 7)}。そこで本剤の耳鼻咽喉科領域各組織への移行性を評価するため、100 mg を空腹時あるいは

は食後単回経口投与した際の血清及び中耳分泌物、上顎洞粘膜、上顎洞貯溜液、顎下腺、扁桃腺などの分泌物中・組織内濃度を測定したところ良好な移行性が確認され、特に中耳分泌物では血中濃度を上回り、上顎洞粘膜でも 90 分から 135 分においては血中濃度と同程度あるいはそれ以上の移行が認められた。すでに報告された通り、本剤の食後経口投与時の最高血中濃度達成時間は、空腹時に比し約 1 時間遅れるものの最高血中濃度はほぼ同程度で、最高血中濃度は約 2 時間後に達し、75 mg, 100 mg, 150 mg 投与で、それぞれ 1.04 $\mu\text{g/ml}$, 1.82 $\mu\text{g/ml}$, 2.62 $\mu\text{g/ml}$ と用量相関が確認されている^{7, 8)}。臨床検討での 31 例に対する本剤の用量は、1 日 75 mg \times 3 / 日から 200 mg \times 3 / 日で、本剤の有効率は 77.4% (24/31) であった。さらに分離菌の消失率をみるとグラム陽性菌では 100% であったが、陰性菌では 66.7% であった。また、検

数菌感染8例のうち、*S. aureus*を含む複数菌感染4例はいずれも臨床効果著効で、細菌学的効果も消失と判定できたが、*P. aeruginosa*を含む複数菌感染例の2例は、細菌学的効果は不明で臨床効果も無効であった。これら点からみて、急性疾患では75 mg～100 mg×3/日の用量で十分に効果が期待出来るが、慢性あるいは慢性の急性増悪例では、150～200 mg×3/日投与が必要となる症例があることも示唆された。

安全性の検討では、自覚的な副作用として軽度の胃痛が1例発現したが無処置で治癒した。また、当初心配されたCKやaldolaseの上昇は認められず、安全性の高い薬剤であることが窺われる。

以上のことよりS-1108は耳鼻咽喉科領域の各感染症に対して、極めて有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a new oral cephem; antibacterial activity, 29th ICAAC, Abstr. No.363, Houston, sept. 17-20, 1989
- 2) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matsuda S: antibacterial activity of S-1108, a new oral cephem antibiotic, 30th ICAAC, Abstr. No.663, Atlanta, Oct. 21-24, 1990
- 3) 木村靖雄, 中野雅男, 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 5) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症—その検出菌の動向と薬剤選択—。JOHNS 4: 525-528, 1988
- 6) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科感染症—経口抗菌薬の特徴とその使い分け—。Pharma Medica 7: 137-142, 1992
- 7) 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
- 8) Nakashima M, Matsuno S, Yoshida T, Kimura Y, Oguma T, Ishii H: Pharmacokinetics and safety of S-1108 in Healthy Volunteers. 29th ICAAC, Abstr. No.370, Houston, Sept. 17-20, 1989

Clinical study on S-1108 for otorhinolaryngological infections

Harada Tamotsu, Kubo Takeshi, Yoshiharu Sakata and Toru Matsunaga
Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

Minoru Ishida and Chihiro Hatta
Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Jyunichi Yoshida and Michihiro Nose
Department of Otorhinolaryngology, Osaka Teishin Hospital

Hideyo Asai and Teruhisa Noiri
Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

Osamu Senba and Keiko Seta
Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi Municipal Hospital

Clinical and pharmacokinetic studies of S-1108, a new oral cephem, produced the following results :

1) Pharmacokinetic study

Serum, otorrhea, maxillary mucosa, maxillary fluid, submandibular gland and tonsillar tissue penetration of S-1108 were measured in three patients with chronic otitis media, six patients with chronic sinusitis, two with parotid gland tumor and two with tonsillitis, after a single 100 mg oral dose.

The peak otorrhea levels was $0.76 \mu\text{g/ml}$ at 255 minutes after administration of 100 mg, peak maxillary mucosa level was $0.87 \mu\text{g/ml}$ at 90 minutes after administration of 100 mg, the maxillary fluid level was $0.52 \mu\text{g/ml}$ at 122 minutes after administration of 100 mg and the submandibular gland level was $0.15 \mu\text{g/ml}$ at 130 minutes after administration of 100mg. No tonsil tissue levels were detected.

2) Clinical study

Thirty-three patients with otorhinolaryngological infections (acute otitis media 9, acute exacerbation of chronic otitis media 4, chronic otitis media 3, acute tonsillitis 5, acute sinusitis 5, acute exacerbation of chronic sinusitis 3, chronic sinusitis 2, acute otitis media externa 1 and acute pharyngolaryngitis 1) were treated with $75 \text{mg} \times 3/\text{day}$, $100 \text{mg} \times 3/\text{day}$, $150 \text{mg} \times 3/\text{day}$ or $200 \text{mg} \times 3/\text{day}$ orally for 3~21 days. The clinical effects were excellent in 12, good in 12, fair in 2 and poor in 5, excluding two cases of acute exacerbation of chronic otitis media and acute sinusitis, yielding an efficacy rate of 77.4%.

Seventeen of the 18 causative organisms (6/6 *S. aureus*, 1/1 *S. epidermidis*, 1/1 coagulase negative *Staphylococcus*, 1/1 *S. pneumoniae*, 4/4 *Streptococcus* spp., 1/1 *E. faecalis*, 1/1 *Corynebacterium* sp., 1/1 *H. influenzae*, 1/1 *Neisseria* sp.) were eradicated. One case of mild stomachache and/or nausea was observed, but no elevation of laboratory values was observed. S-1108 was found to be an effective and safe oral antibiotic for the treatment of otorhinolaryngological infections.