

S-1108の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討

鶴田至宏・上田隆志・松永 喬
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科*

新しく開発された経口セフェム系抗生剤 S-1108 の臨床的評価及び組織移行性を検討した。

S-1108, 単回投与後 90~270 分における S-1006 の上顎洞粘膜濃度は, 100 mg で 0.09~0.32 $\mu\text{g/g}$, 200 mg では 0.19~1.02 $\mu\text{g/g}$ であり, 用量依存性が認められた。それぞれの血清比は 18.4~114.3%, 61.3~147.8%であった。

耳下腺の濃度は血清濃度と同等, あるいはそれ以上の高値が得られた。

副鼻腔炎 2 例に 1 日 300 mg を 3 回, 7~21 日間の投与によりいずれも著効であった。中耳炎は 1 日 300~600 mg を 3 回に分割投与し 4 例中 1 例は著効であったが 3 例はやや有効ないし無効であった。副作用は 1 例に軽度の軟便が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, 経口セフェム剤, 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⁾。S-1108 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されて, S-1006 として血中・組織中に分布する¹⁾。また S-1006 はグラム陽性菌及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, 特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対し cefaclor (CCL), ceftam (CFTM) より強く, *Streptococcus pneumoniae* に対しては CCL, CFTM, cefotiam より強い抗菌活性を示した¹⁾。さらに各種実験的マウス感染症に対して *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示すとされている²⁾。この度耳鼻咽喉科領域感染症に対する本剤の有効性を究明するため基礎的及び臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

1990 年 9 月から 1991 年 3 月に奈良県立医科大学耳鼻咽喉科を受診し, 上顎洞粘膜, 耳下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, 自由意思に基づく同意の得ら

れた慢性副鼻腔炎患者 8 例 (平均年齢 43.8 歳, 平均体重 60.8 kg) と耳下腺腫瘍患者 3 例 (平均年齢 48.7 歳, 平均体重 71.3 kg) で S-1006 の組織移行濃度の検討をした。本剤 1 回 100 または 200 mg (力価) を空腹時に投与し, 投与後 90~270 分で上顎洞粘膜あるいは耳下腺組織を採取すると同時に肘静脈から採血し, 血清に分離後, いずれも直ちに -20°C で凍結保存した。薬剤濃度の測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とした Bioassay 法³⁾ により塩野義製薬株式会社にて測定した。なお, 測定限界は血清 0.01 $\mu\text{g/ml}$, 組織 0.08 $\mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床的検討

対象患者は 1990 年 9 月から 1991 年 2 月に奈良県立医科大学耳鼻咽喉科外来通院中に治験の同意が得られた副鼻腔炎 2 例 (慢性 1, 慢性の急性増悪 1), 中耳炎 4 例 (急性 1, 慢性の急性増悪 2, 慢性 1), 及び急性鼻咽頭炎 1 例で, 年齢 17~67 歳, 体重 45~76 kg であった。本剤は, 1 日 300 または 600 mg を食後 3 回に分割して 7~21 日間投与した。

副鼻腔炎の観察項目は, 鼻漏, 後鼻漏, 鼻閉, 頭重・頭痛, 鼻粘膜発赤, 鼻粘膜浮腫・腫脹, 鼻汁量及び鼻汁性状を指標とし, さらに X線所見を加味して判定することとした。

中耳炎は耳痛, 耳閉塞感, 鼓膜・鼓室粘膜発赤, 鼓膜膨隆・腫脹, 鼓膜穿孔, 中耳分泌物量及び中耳分泌

*〒634 橿原市四条町 840

物性状を指標とした。いずれの疾患も著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能に判定することとした。但し、伝染性単核症と確認された急性鼻咽頭炎は本剤の有効性判定には加えなかった。

細菌学的検査は細菌の分離・同定・MICの測定を目的として、投与開始前後に病巣から採取した検査材料をシードスワブ1号(栄研)に入れ、(株)三菱油化ビーシーエル微生物検査室に送付してS-1006に対する分離菌のMICを日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて測定した。

細菌学的効果は、投与前の分離菌の消長により消失、減少、菌交代、不変の4区分で判定し、投与前菌陰性あるいは投与後検査を実施しなかった症例では不明に判定することとした。なお、投与前に菌が分離された症例で投与終了時の鼻汁量、中耳分泌量が消失している場合は菌消失として扱うこととした。

II. 成績

1. 組織移行 (Table 1)。

慢性副鼻腔炎の手術患者にS-1108, 100 mg 単回投与後 90~270 分における S-1006 の上顎洞粘膜濃度は、測定限界以下であった3例を除いて 0.09~0.32 $\mu\text{g/g}$ 、さらに 200 mg 投与後 120~150 分では 0.19~1.02 $\mu\text{g/g}$ であった。血清比はそれぞれ 18.4~114.3%, 61.3~147.8%であり、本剤の上顎洞粘膜移

行については 100 mg と 200 mg の間には用量依存性が認められた。耳下腺濃度については投与後 150~160 分で血清濃度を上回った。

2. 臨床成績 (Table 2, 3)。

症例 1 は 43 歳女性の慢性副鼻腔炎急性増悪例で、平成 2 年 7 月中旬より両側の膿性鼻漏を自覚し、9 月 17 日、初診時に中等量の鼻漏と鼻閉、鼻粘膜浮腫が認められた。本剤 1 日 300 mg を 3 回に分割投与後 4 日目には鼻漏は減少し、漿液性となり鼻粘膜浮腫も改善し、7 日目には鼻漏と鼻粘膜発赤が消失し、著効と判定した。中鼻道膿性鼻漏から唯一分離された *Enterobacter aerogenes* (0.78 $\mu\text{g/ml}$) も消失し非常に満足出来る経過であった。

症例 2 は 44 歳男性の慢性副鼻腔炎で、平成 2 年 2 月より鼻漏、鼻閉を自覚し、他院にて鼻処置を受けていたが改善乏しいため、本院を受診した。9 月 21 日、初診時鼻粘膜の発赤、浮腫・腫脹が認められ中等量の鼻漏、後鼻漏も確認されたので本剤 1 日 300 mg を 3 回に分割投与した。投与後 7 日目には鼻漏、後鼻漏は減少し、21 日目には鼻漏の消失と自覚症状の消失が確認されたので著効と判定した。また、中鼻道の鼻汁から唯一分離同定された γ -haemolytic streptococcus (0.05 $\mu\text{g/ml}$) も消失した。

症例 3 は 49 歳男性の急性中耳炎で、2 週間前、水泳の後、左耳痛があり受診した。9 月 17 日、初診時

Table 1. Concentration of S-1006 in tissues and discharges after a single oral dose of S-1108

| Case no. | Dose (mg) | Age (y) | Sex | BW (kg) | Sampling time (min) | Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g) | | | Tissue/Serum (%) |
|----------|-----------|---------|-----|---------|---------------------|--|--------|------------------|------------------|
| | | | | | | Serum | Tissue | | |
| 1 | 100 | 18 | M | 60 | 90 | 0.49 | 0.09 | maxillary mucosa | 18.4 |
| 2 | 100 | 43 | F | 80 | 120 | 0.34 | <0.08 | maxillary mucosa | — |
| 3 | 100 | 55 | F | 62 | 180 | 0.28 | 0.32 | maxillary mucosa | 114.3 |
| 4 | 100 | 22 | M | 65 | 180 | 0.20 | <0.08 | maxillary mucosa | — |
| 5 | 100 | 36 | F | 52 | 270 | 0.48 | <0.08 | maxillary mucosa | — |
| 6 | 200 | 74 | F | 42 | 120 | 0.31 | 0.19 | maxillary mucosa | 61.3 |
| 7 | 200 | 68 | M | 68 | 150 | 0.69 | 1.02 | maxillary mucosa | 147.8 |
| 8 | 200 | 34 | M | 57 | 150 | 0.26 | 0.24 | maxillary mucosa | 92.3 |
| 9 | 100 | 33 | F | 71 | 150 | 0.04 | 0.43 | parotid gland | 1,075.0 |
| 10 | 100 | 62 | F | 61 | 160 | 0.04 | 0.12 | parotid gland | 300.0 |
| 11 | 100 | 51 | M | 82 | 180 | 0.26 | 0.22 | parotid gland | 84.6 |

Table 2. Clinical results of S-1108 treatment

| Case no. | Age (y) · Sex BW(kg) | Dignosis | Daily dose (mg) | Total dose (mg) | Isolate MIC (μ g/ml)* | Bacteriological effect | Overall clinical efficacy | Side effects |
|----------|----------------------------|--|-----------------|-----------------|---|------------------------|---------------------------|--------------|
| 1 | 43 · F 55 | acute exacerbation of chronic sinusitis | 300 | 2,400 | <i>E. aerogenes</i> 0.78 | eradicated | excellent | none |
| 2 | 44 · M 60 | chronic sinusitis | 300 | 6,300 | γ -haemolytic Streptococcus 0.05 | eradicated | excellent | none |
| 3 | 49 · M 76 | acute otitis media | 300 | 4,200 | <i>P. aeruginosa</i> 25 <i>X. maltophilia</i> 50 | partially eradicated | fair | none |
| 4 | 36 · M 60 | acute exacerbation of chronic otitis media | 300 | 4,200 | Fungi | unknown | poor | loose stools |
| 5 | 57 · F 58 | acute exacerbation of chronic otitis media | 300 600 | 7,500 | <i>P. aeruginosa</i> 25 <i>P. stuartii</i> 0.1 | unknown | poor | none |
| 6 | 67 · M 45 | chronic otitis media | 300 | 2,100 | negative | unknown | excellent | none |
| 7 | 17 · M 55 | nasopharyngitis (infectious mononucleosis) | 300 | 1,200 | γ -haemolytic Streptococcus 0.2 | unknown | unknown | none |

* : Inoculum size : 10^6 CFU/ml

耳痛・耳閉塞感を強く訴え中等量の耳漏を認めた。1日300 mg分3投与後14日目には耳痛は消失、耳漏は減少したが、鼓膜の発赤は改善せず、やや有効と判定した。また、起炎菌と考えられる *Xanthomonas maltophilia* (50μ g/ml) は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* (25μ g/ml) は消失せず、細菌学的効果は減少と判定した。

症例4は36歳男性の左慢性中耳炎急性増悪で半年前から他医にて経口抗菌剤の投与を受けていたが症状は一進一退であった。1日300 mg分3にて14日間投与したが臨床効果は無効であった。本症例では投与後10日目に軽度の軟便が発現したが、投与継続中に自然軽快をみており、患者の全身的な要因も否定しえない。耳漏から有意菌の確認はできず真菌が検出され、細菌学的効果は不明であった。

症例5は57歳女性の慢性中耳炎急性増悪で2週間前より右耳痛と耳漏があり、1日300 mg分3投与し

たが症状の改善傾向が無く、600 mg分3に増量して投与するも耳漏の改善は僅かであったので無効と判定した。*P. aeruginosa* (25μ g/ml) と *Providencia stuartii* (0.1μ g/ml) が分離されたが細菌学的効果判定は不明であった。

症例6は67歳男性の慢性中耳炎患者で10年来より両側耳痛および耳漏の消長のある症例であった。11月19日、初診時両側耳漏を認め、本剤300 mg分3で7日間投与をしたところ両側耳漏は短期間で消失し著効と判定した。しかし投与前耳漏から細菌は検出できず細菌学的効果判定はできなかった。

症例7は17歳男性の急性鼻咽頭炎で、1週間前から鼻漏を自覚し受診した。中等量で粘膿性の鼻漏、後鼻漏、鼻粘膜発赤・腫脹を認め、1日300 mgを分3投与後3日目に鼻漏は減少し、漿液性となった。本例は伝染性単核症と判明したので投与中止し、本剤の有効性は判定しえなかった。

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

| Case no. | B A | Peripheral blood | | | | | Liver function | | | | Renal function | | CK (mIU/ml) |
|----------|--------|--|--------------|-----------|----------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|------------------|----------------|
| | | 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 | 441 | 14.3 | 40.4 | 6,800 | 4 | 13 | 10 | 137 | 289 | 13 | 0.4 | 66 |
| | A | 458 | 14.9 | 41.1 | 6,800 | 6 | 14 | 8 | 188 | 297 | 11 | 0.4 | 66 |
| 2 | B | 550 | 17.3 | 48.9 | 8,000 | 7 | 26 | 27 | 196 | 353 | 13 | 0.6 | 242 |
| | A | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd |
| 3 | B | 528 | 16.5 | 46.6 | 6,400 | 4 | 21 | 31 | 176 | 346 | 15 | 0.7 | 86 |
| | A | 529 | 16.4 | 46.5 | 5,500 | 2 | 20 | 29 | 160 | 310 | 17 | 0.8 | 76 |
| 4 | B | 512 | 15.1 | 42.9 | 4,700 | 9 | 17 | 12 | 211 | 325 | 8 | 0.6 | 110 |
| | A | 534 | 15.9 | 44.8 | 4,200 | 8 | 21 | 21 | 217 | 328 | 8 | 0.7 | 92 |
| 5 | B | 503 | 14.7 | 42.1 | 7,800 | 0 | 24 | 27 | 261 | 397 | 12 | 0.5 | nd |
| | A | 505 | 14.9 | 42.1 | 7,400 | 1 | 19 | 30 | 210 | 369 | 13 | 0.5 | nd |
| 6 | B | 465 | 15.4 | 42.6 | 6,300 | 1 | 58 | 42 | 227 | 304 | 11 | 0.7 | nd |
| | A | 477 | 15.8 | 44.8 | 5,500 | 7 | 70 | 49 | 222 | 314 | 15 | 0.7 | nd |
| 7 | B | 532 | 16.0 | 45.8 | 5,900 | 5 | 22 | 16 | 370 | 326 | 10 | 0.6 | 94 |
| | A | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd |

B : before administration, A : after administration, nd : not done

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。耳鼻咽喉科感染症では、*S. aureus* を初めとする staphylococci と *S. pneumoniae* を含む streptococci が起炎菌として分離される場合が多く、また慢性感染症例では *Proteus mirabilis*, *P. stuartii*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌の検出率が高くなる^{5, 6)}。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が、これら耳鼻咽喉科領域に想定される起炎菌に対して、本剤の抗菌力は *P. aeruginosa* 除いて、すでに報告されているように優れた効果が期待できる^{1, 7)}。そこで今回、我々の施設で本剤の有効性を検討するため基礎的・臨床的検討を行った。組織移行の基礎的研究の結果、上顎洞粘膜、耳下腺組織ともに良好な組織移行性が得られ、また、上顎洞粘膜では 100 mg あるいは 200 mg の単回経口投与で、組織濃度に用量依存性が認められた。本剤の血中 C_{max} は用量相関が認められている^{7, 8)} が、組織内でも、この事が実証され、治療

抵抗例では増量投与が効を奏する可能性が示唆された。

臨床的研究では、すでに報告されているように、本剤の有効率は、副鼻腔炎の急性例で 85.2%、慢性の急性増悪例で 90.0%、慢性例で 75.0% であり、一方、中耳炎の急性例で 80.5%、慢性の急性増悪例 60.3%、慢性例 58.3% と、すぐれた結果が示されている⁷⁾。われわれの臨床経験例は今回 7 例と少数であったが、不明 1 例を除く 6 例中 3 例が有効以上であり治療効果や安全性の点からみて本剤の投与は比較的有效であったという印象を得ている。

以上の点より基礎的・臨床的にみて本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有効な抗菌剤と考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, S Kuwahara : S-1108, a new oral cephem ; antibacterial activity, 29 th ICAAC, Sept. 17, 1989 (Houston).
- 2) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matsuda S : Antibacterial activity of S-1108, a new oral cephem antibiotic, 30 th ICAAC.

- Atlanta, Oct. 21, 1990
- 3) 木村靖雄, 中野雅夫, 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, Sept. 17, 1989 (Houston)

Clinical and pharmacokinetic studies on S-1108 for otorhinolaryngological infection

Yoshihiro Tsuruta, Takashi Ueda and Takashi Matsunaga
Department of Otorhinolaryngology, Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, 634, Japan

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

1) Pharmacokinetic study

The serum, maxillary mucosa and parotid gland concentrations of S-1108 were measured in eight patients with chronic sinusitis and three with parotid tumors, who were given single oral doses of 100 or 200 mg.

Peak serum levels were $0.49 \mu\text{g/ml}$ at 90 minutes after administration of the lower dose and $0.69 \mu\text{g/ml}$ at 150 minutes after administration of the higher dose. Maxillary mucosa concentrations were $0.32 \mu\text{g/g}$ at the lower dose and that of the higher dose peaked $1.02 \mu\text{g/g}$ at 150 minutes after administration. Based on the results obtained S-1108 exhibited dose-related maxillary mucosa levels.

2) Clinical study

Seven patients, 1 with acute exacerbation of chronic sinusitis, 1 with chronic sinusitis, 1 with acute otitis media, 2 with acute exacerbation of chronic otitis media, 1 with chronic otitis media and 1 with nasopharyngitis were given oral S-1108 $100 \text{ mg} \times 3/\text{day}$ or $200 \text{ mg} \times 3/\text{day}$ for 7~21 days. The clinical effects were excellent in 3, fair in 1 and poor in 2, excluding one patient with nasopharyngitis. One mild case of loose stools was observed, but there were no elevations of laboratory values.

It was shown that S-1108 is an effective and useful oral antibiotic for the treatment of acute exacerbations of chronic sinusitis, chronic sinusitis and chronic otitis media.