

耳鼻咽喉科領域感染症に対する S-1108 の基礎的、臨床的検討

遠藤史郎・関谷 透・猪熊哲彦
山口大学医学部耳鼻咽喉科教室*

兼定啓子・原 浩貴
山口県立中央病院耳鼻咽喉科

増田光家
宇部興産中央病院耳鼻咽喉科

新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である S-1108 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的、臨床的検討を行った。

臨床検討では、耳鼻咽喉科感染症 29 例に本剤 1 日 225~600 mg を 3 回に分けて投与し、著効 6 例、有効 15 例、やや有効 6 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、全体の有効率は 75.0% であった。疾患別有効率は、中耳炎では 7 例中 3 例、副鼻腔炎では 12 例中 9 例、扁桃炎では 6 例中 5 例、咽喉頭炎では 2 例中 2 例であり、慢性中耳炎・急性増悪例を除き良好な成績であった。

副作用は下痢 2 例、嘔気・腹痛 1 例に認められたが、いずれも軽微であった。臨床検査値異常は好酸球増多が 1 例に認められたが、軽微であった。

薬剤の組織内移行性については、本剤 150 mg を経口投与後の血清中および組織（鼻茸、上顎洞粘膜）内薬剤濃度について検討した結果、鼻茸、上顎洞粘膜へは血清と同等の移行を示した。以上より、本剤は耳鼻咽喉科感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

key words : S-1108, infection, 耳鼻咽喉科感染症

S-1108 は塩野義製薬株式会社で開発された新しいエステル型経口セフェム系抗生物質で、抗菌活性体である S-1006 はグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼに対する安定性もきわめて高く、ceftoram pivoxil (CFTM-PI), cefotiam hexetil (CTM-HE) に匹敵する抗菌力が認められている^{1~3)}。その化学構造はセファロsporin を基本骨格に、4 位の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たプロドラッグ製剤であり、服薬後腸管からの吸収過程で、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、抗菌活性体である S-1006 となる⁴⁾。

今回我々は、耳鼻咽喉科領域感染症に対する S-1108 の臨床検討を行い、併せて鼻茸・上顎洞粘膜への本剤の移行について検討したので報告する。

I. 臨床 検 討

1. 対象および方法

対象は平成 2 年 8 月から平成 3 年 3 月までに当科およびその関連施設を受診した 25~71 歳までの男性 15 例、女性 14 例の計 29 例である。

治験の開始にあたり本剤投与の同意を得た。その疾患の内訳は、慢性中耳炎 3 例、慢性中耳炎の急性増悪 4 例、急性副鼻腔炎 4 例、慢性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 6 例、急性扁桃炎 7 例、咽喉頭炎 2 例、上顎洞膿胞 1 例である。

投与方法は 1 回 75 mg 1 日 3 回が 4 例、1 回 100 mg 1 日 3 回が 8 例、1 回 150 mg 1 日 3 回が 12 例、1 回 200 mg 1 日 3 回が 5 例であり、投与期間は 3~8 日間、総投与量は 0.675~4.2 g であった。臨床効果の判定は自覚症状、体温、X 線、局所炎症所見等の改善により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行った。また本剤投与前後に可能な限り血液検査、血液生化学検査、尿検査等を行い、副作用の有無を検討した。

細菌学的には、本剤投与前後に病巣より採取した検体について菌検査を行い、分離菌の消長にもとづき、

*〒755 山口県宇部市小串1144

消失、減少、菌交代、不変、不明と判断した。さらに分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

2. 結果

S-1108 を投与した耳鼻咽喉科領域感染症 29 例は Table 1 に示した通りである。慢性中耳炎 3 例の臨床効果は、有効 2 例、やや有効 1 例であり、慢性中耳炎の急性増悪 4 例では有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例、急性副鼻腔炎 4 例では著効 2 例、有効 2 例、慢性副鼻腔炎 2 例では著効 1 例、やや有効 1 例、慢性副鼻腔炎の急性増悪 6 例では著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、急性扁桃炎 7 例では著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、副作用のため判定不能の 1 例、咽喉頭炎 2 例は有効、上顎洞膿胞 1 例は有効であった。S-1108 を投与した耳鼻咽喉科領域感染症 29 例の疾患別臨床効果は、Table 2 に示したとおり、著効 6 例、有効 15 例、やや有効 6 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、有効率は 75.0% であった。

副作用は、29 例中、下痢 2 例、嘔気・腹痛 1 例の 3 例に認められたがいずれも軽微で、本剤中止により治癒した。臨床検査値異常は好酸球増多 1 例が認められたが、投与終了後回復した。

分離菌別臨床効果は、Table 3 に示した通りである。単独感染症例の有効症例数は 16 例中 10 例、混合感染症例では 5 例中 5 例、全体では 28 例中 21 例で有効率は 75.0% であり、単独感染症例に比べ混合感染症例で高い有効率を示した。

細菌学的効果は、Table 4 に示した通り、単独感染症例の消失（消失 + 菌交代）は 16 株中 12 株、混合感染症例では 4 株中 4 株、全体では 20 株中 16 株であり、80.0% と高い消失率を示した。疾患別でみると中耳炎では *Staphylococcus aureus* 3 株中 1 株、全体で 5 株中 2 株の消失であった。副鼻腔炎では全体で 9 株中 9 株の高い消失であり、扁桃炎では *S. aureus* で 4 株中 3 株、全体で 6 株中 5 株の消失を示した。

II. 血中濃度と組織内濃度

1. 対象および方法

慢性副鼻腔炎患者 14 例に本剤投与の同意を得た後、S-1108 150 mg を経口投与し、投与後 120 分から 240 分の間の血清ならびに組織（鼻茸、上顎洞粘膜）への移行を検討した。濃度測定は Bioassay 法に行なった。

2. 結果

本剤経口投与後の血清および組織内濃度は、Table

5, 6 に示した通りである。鼻茸、上顎洞粘膜内濃度は血清濃度とほぼ同等の移行を示した。

III. 考 察

S-1108 は新しく開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質であり、本剤は CFTM-PI, CTM-HE に匹敵する抗菌力を持ちグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有している¹⁻³⁾。

耳鼻咽喉科領域感染症の中では、疾患により検出菌種は多少異なるが、*S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* の頻度は高く^{5, 6)}、S-1108 は、これら菌種に対し強い抗菌力を持つことが確かめられている¹⁻³⁾。今回の検討に関して、中耳炎については、慢性中耳炎、慢性中耳炎の急性増悪での有効症例数はそれぞれ 3 例中 2 例、4 例中 1 例で、決して満足できる結果とは言えなかった。特に慢性中耳炎の急性増悪で有効率の低い理由として、*S. aureus* が検出されているが 2 株は MIC が 1.56 であり、中耳への本薬の移行が少し悪いのではないかと思われる。副鼻腔炎では、慢性副鼻腔炎の症例数は少なかったが、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎の急性増悪ともに良好な成績が得られ、全体での有効症例数は 12 例中 10 例であった。扁桃炎でも、6 例中 5 例と高い有効症例数を示した。総合的には、中耳炎での有効症例数がやや低かったが、全体での有効症例数は 28 例中 21 例で 75.0% の有効率であった。

副作用は、29 例中 3 例（下痢 2 例、嘔気・腹痛 1 例）に認められたが、いずれも軽度であった。組織、体液中移行に関しては、鼻茸および上顎洞粘膜とも血清濃度とほぼ同等の移行が認められ、組織移行の面からも、有用性は高いと考える。

以上より、S-1108 は、耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kawahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 2) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 662, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 3) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H:

Table 1 - 1. Clinical Summary of treatment with S-1108

No	Name Sex	Age (Y)	Diagnosis	Treatment		Organism isolated		Effect		Side effects	Lab. findings
				Dosage (mg/day)	Duration (days)	Before After	MIC (μ g/ml)	Clinical	Bacterio- logical		
1	H. T. F	71	Chronic otitis media	75 \times 3	8	(-) N. T.		Good	Unkown	(-)	(-)
2	T. T. M	35	Chronic otitis media	75 \times 3	8	(-) N. T.		Good	Unkown	(-)	(-)
3	Y. O. M	36	Chronic otitis media	150 \times 3	8	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>		Fair	Unchanged	(-)	(-)
4	M. K. M	63	Chronic otitis media (exacer)	150 \times 3	8	CNS (-)	0.20	Good	Eradicated	(-)	(-)
5	H. N. M	38	Chronic otitis media (exacer)	150 \times 3	8	<i>S. aureus</i> <i>S. cohnii</i>	0.20 0.39	Fair	Exchanged	(-)	(-)
6	M. Y. F	52	Chronic otitis media (exacer)	150 \times 3	8	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1.56 1.56	Fair	Unchanged	(-)	(-)
7	H. O. M	36	Chronic otitis media (exacer)	200 \times 3	8	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1.56 1.56	Poor	Unchanged	(-)	(-)
8	A. S. F	34	Acute sinusitis	100 \times 3	8	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
9	Y. M. F	28	Acute sinusitis	100 \times 3	8	<i>H. influenzae</i> (-)	≤ 0.025	Good	Eradicated	(-)	(-)
10	C. N. F	56	Chronic sinusitis	100 \times 3	4	(-) N. T.		Fair	Unkown	(-)	(-)
11	T. S. M	65	Chronic sinusitis	150 \times 3	8	(-) (-)		Excellent	Unkown	(-)	(-)
12	M. Y. M	29	Acute sinusitis	150 \times 3	4	CNS (-)	6.25	Good	Eradicated	(-)	(-)
13	K. O. M	47	Acute sinusitis	200 \times 3	8	<i>Corynebacterium</i> sp. β -Streptococcus <i>B. corporis</i> (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025 0.20	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
14	H. O. M	35	Chronic sinusitis (exacer)	100 \times 3	8	<i>S. epidermidis</i> CNS	0.39 1.56	Good	Exchanged	(-)	(-)
15	S. H. F	42	Chronic sinusitis (exacer)	100 \times 3	8	α -Streptococcus <i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.20 0.78 0.10	Fair	Exchanged	(-)	(-)

Table 1-2. Clinical Summary of treatment with S-1108

No	Name Sex	Age (Y)	Diagnosis	Treatment		Organism isolated		Effect		Side effects	Lab. findings
				Dosage (mg/day)	Duration (days)	Before After	MIC (μ g/ml)	Clinical	Bacterio- logical		
16	Y.T. M	37	Chronic sinusitis (exacer)	150 \times 3	8	<u><i>K. pneumoniae</i></u> N. F.	0.10	Good	Eradicated	(-)	(-)
17	F.M. F	41	Chronic sinusitis (exacer)	150 \times 3	8	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>S. pneumoniae</i></u> <u><i>S. epidermidis</i></u>	0.10 \leq 0.025 1.56	Excellent	Exchanged	(-)	(-)
18	N.H. M	67	Chronic sinusitis (exacer)	150 \times 3	8	<u><i>Corynebacterium sp.</i></u> (-)	\leq 0.025	Good	Eradicated	(-)	(-)
19	K.S. M	42	Chronic sinusitis (exacer)	150 \times 3	8	(-) (-)		Good	Unkown	(-)	(-)
20	A.S. F	37	Postoperative maxillary cyst	200 \times 3	8	(-) (-)		Good	Unkown	(-)	(-)
21	Y.N. F	29	Acute tonsillitis	75 \times 3	3	<u><i>S. marcescens</i></u> <u><i>E. cloacae</i></u> N. T.	0.78 0.39	Unkown	Unkown	Diarrhea	(-)
22	H.O. M	49	Acute tonsillitis	100 \times 3	8	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.78	Good	Eradicated	(-)	(-)
23	K.T. F	24	Acute tonsillitis	100 \times 3	8	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.78	Good	Eradicated	(-)	(-)
24	H.N. F	31	Acute tonsillitis	150 \times 3	4	<u>G-Streptococcus</u> <u><i>Neisseria sp.</i></u> (-)	\leq 0.025 \leq 0.10	Excellent	Eradicated	(-)	Unkown
25	H.Y. F	54	Acute tonsillitis	150 \times 3	5	<u><i>S. aureus</i></u> <u><i>S. aureus</i></u>	1.56 0.78	Fair	Unchanged	Nausea Abdominal pain	(-)
26	K.T. F	30	Acute tonsillitis	200 \times 3	8	<u>C-Streptococcus</u> (-)	\leq 0.025	Excellent	Eradicated	(-)	Eos \uparrow 3 \rightarrow 14
27	T.S. M	42	Acute tonsillitis	200 \times 3	7	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	0.78	Good	Eradicated	Diarrhea	(-)
28	H.H. M	25	Acute pharyngitis	100 \times 3	8	<u><i>K. pneumoniae</i></u> <u><i>S. agalactiae</i></u> N. T.	0.39 0.05	Good	Unkown	(-)	(-)
29	K.W. F	64	Chronic pharyngitis (exacer)	75 \times 3	8	<u>N. F.</u> <u>N. F.</u>		Good	Unkown	(-)	(-)

N.T. : not tested, N.F. : nomal flora, CNS. : coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 2. Clinical efficacy of S-1108

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unkown	Efficacy rate (%)
Otitis media	Chronic	3		2	1			2/ 3
	Chronic (exacer)	4		1	2	1		1/ 4
Paranasal sinusitis	Acute	4	2	2				4/ 4
	Chronic	2	1		1			1/ 2
	Chronic (exacer)	6	1	4	1			5/ 6
Tonsillitis	Acute	7	2	3	1		1	5/ 6
Pharyngitis	Acute	1		1				1/ 1
	Chronic (exacer)	1		1				1/ 1
Postoperative maxillary cyst		1		1				1/ 1
Total		29	6	15	6	1	1	21/28 (75.0)

Table 3. Clinical efficacy of S-1108 according to species of organism isolated

Organism isolated		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unkown	Efficacy rate (%)	
Single infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	7		3	3	1		3/ 7
		<i>S. epidermidis</i>	2		1	1			1/ 2
		α -Streptococcus	1			1			0/ 1
		C-Streptococcus	1	1					1/ 1
		Coagulase-negative Staphylococci	2		2				2/ 2
	G (-)	<i>H. influenzae</i>	1		1				1/ 1
		<i>K. pneumoniae</i>	1		1				1/ 1
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1				1/ 1
	Subtotal		16	1	9	5	1		10/16 (62.5)
	Mixed infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	1				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>		1	1					1/ 1	
G-Streptococcus + <i>Neisseria</i> sp.		1	1					1/ 1	
<i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1		1				1/ 1	
<i>S. marcescens</i> + <i>E. cloacae</i>		1					1		
β -Streptococci + <i>B. corporis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.		1	1					1/ 1	
Subtotal		6	4	1			1	5/ 5	
Unknown		7	1	5	1			5/ 7	
Total		29	6	15	6	1	1	21/28 (75.0)	

Table 4. Bacteriological efficacy of S-1108 according to species of organism isolated

Organism isolated		No. of cases	Eradicated	De-creased	Ex-changed	Un-changed	Unkown	Efficacy rate (%)	
Single infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	7	3		1	3		4/ 6
		<i>S. epidermidis</i>	2			1	1		1/ 2
		α -Streptococcus	1			1			1/ 1
		γ -Streptococcus	1	1					1/ 1
		Coagulase-negative Staphylococci	2	2					2/ 2
	G (-)	<i>H. influenzae</i>	1	1					1/ 1
		<i>K. pneumoniae</i>	1	1					1/ 1
		<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1					1/ 1
	Subtotal		16	9		3	4		12/16 (75.0)
	Mixed infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	1				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>		1			1			1/ 1	
G-Streptococcus + <i>Neisseria</i> sp.		1	1					1/ 1	
<i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1					1		
<i>S. marcescens</i> + <i>E. cloacae</i>		1					1		
β -Streptococcus + <i>B. corporis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.		1	1					1/ 1	
Subtotal		6	3		1		2	4/ 4	
Total		22	12		4	4	2	16/20 (80.0)	

Table 5. S-1006 concentration in serum and maxillary sinus mucosa after a 150 mg single oral dose of S-1108

No	Name	Weighth (kg)	Time (hr)	Serum (μ g/ml)	Maxillary sinus mucosa (μ g/g)	Percentage of the serum level (%)
1	T.S.	62.6	3	0.74	0.54	73.0
2	T.W.	47.2	3	0.61	0.37	60.7
3	S.S.	47.5	3	0.50	0.22	44.0
4	S.K.	67.0	3	0.48	0.50	104.2
5	M.U.	54.5	3	0.09	0.09	100.0
6	S.F.	52.0	3	1.21	1.10	90.9

Table 6. S-1006 concentration in serum and nasal polyp after a 150 mg single oral dose of S-1108

No	Name	Weight (kg)	Time (hr)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Nasal polyp ($\mu\text{g/g}$)	Percentage of the serum level (%)
1	T. N.	59.0	2	0.70	0.24	34.3
2	A. Y.	60.0	2	0.24	0.15	62.5
3	T. I.	61.4	3	0.42	0.39	92.9
4	Y. I.	52.6	3	0.41	0.47	114.6
5	F. H.	40.0	3	0.77	0.67	87.0
6	M. S.	61.6	3	0.67	0.60	89.6
7	A. Y.	60.0	4	0.82	0.73	89.0
8	T. S.	57.0	4	1.02	0.67	65.7

Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem Antibiotic. 30 th ICAAC, Abst. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990

- 4) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠: 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991
- 5) 日吉正明, 松尾隆晶, 平田哲康, 今手祐二, 山田隆志, 関谷 透, 大山秀樹, 常岡英弘, 奥田達也: 化膿性中耳炎の検出菌とくに嫌気性菌について。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2 : 90~93, 1984
- 6) 馬場駿吉: 上気道細菌感染の成立機序とその臨床。第 89 回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告, 1987

Clinico-pharmacological study on S-1108 in otorhinolaryngology

Siro Endo, Toru Sekitani and Tetsuhiko Inokuma
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine,
Yamaguchi University,
1144 Kogushi, Ube City, Japan

Keiko Kanesada and Hiroataka Hara
Department of Otorhinolaryngology, Yamaguchi Prefectural Central Hospital

Mitsuie Masuda
Department of Otorhinolaryngology, Ube Kousan Central Hospital

We performed a clinico-pharmacological study on S-1108 and obtained the following results.

1. Efficacy against otorhinolaryngological infection in 29 cases was evaluated and found to be excellent in 6, good in 15, fair in 6, poor in 1, and unknown 1. The total efficacy rate was 75.0%.

2. Adverse reactions were observed in 4 of the 29 patients and included diarrhea in 2, nausea and abdominal pain in 1 and eosinophilia in 1. But these were mild and easily controlled.

3. The concentration of S-1108 in tissues was studied after oral administration of 150 mg (2 tablets).

Tissues consisting of nasal polyps, maxillary sinus mucosa and venous blood were collected for assay. The concentration in nasal polyps and maxillary sinus mucosa was the same as, or higher than in serum.