

耳鼻咽喉科領域に対する S-1108 の臨床的検討

高山幹子・石井哲夫

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室*

耳鼻咽喉科領域感染症 16 例（扁桃炎 7 例，中耳炎 7 例，外耳道炎 2 例）について，新しいエステル型経口セフェム系抗生剤 S-1108 の臨床的検討を行った。投与方法は 1 日 300 mg～450 mg を 3～7 日間食後経口投与した。臨床効果は著効 4 例，有効 6 例，やや有効 2 例，無効 3 例，判定不能 1 例で有効率は 66.7% で，菌の消失率は 63.6% であった。副作用は 1 例もなかったが，臨床検査値異常は 1 例に認められた。

key words : S-1108, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床成績

S-1108 は，塩野義製薬株式会社研究所で合成，スクリーニングされた新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である。本剤そのものは，抗菌活性を有しておらず，内服後腸管から吸収されて腸管壁のエステラーゼにより 4 位のカルボキシル基にエステル結合しているピバロイルオキシメチル基が加水分解されてカルボキシル基になり，抗菌活性を有する S-1006 となって殺菌的に作用するプロドラッグである。基礎的検討ではその *in vitro* における抗菌スペクトルにおいては，グラム陽性菌，グラム陰性菌に幅広く，優れた抗菌力を有しており， β -ラクタマーゼに対して安定であり，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し，各種毒性試験，生殖試験および一般薬理試験の成績において本剤の安全性が確認されている¹⁾。

我々は，このような基礎的評価をふまえ，耳鼻咽喉科領域の各種感染症において本剤の臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

対象患者は，平成 2 年 10 月～平成 3 年 2 月までの間に当病院耳鼻咽喉科に通院し，本治療内容を説明し，同意を得た患者で男性 6 例，女性 10 例の計 16 例，年齢は 21 歳から 82 歳にわたり平均 41.8 才であった。

感染症の内訳は，扁桃炎 7 例，中耳炎 7 例，外耳道炎 2 例であった。薬剤投与方法としては，S-1108 1 回 100 mg～150 mg を 1 日 3 回経口投与した。

投与日数は，3～7 日間の平均 6.5 日間であり，投与総量は 900 mg～3150 mg であった。臨床効果が評価出来た症例は投与 16 例中 15 例で 1 例は投与後に外耳道癌が判明したので，安全性のみ評価した。

効果判定としては，細菌学的には，患者より採取した検体を集中施設である三菱油化 BCL と当院で細菌の検索を行い，原則として集中施設の菌を採用し，その菌の消長をもって消失，減少，菌交代，不変の 4 段階で，臨床効果は耳痛，耳閉塞感，咽頭痛，嚥下痛等の炎症所見および血沈，CRP，白血球等の検査所見の改善から著効，有効，やや有効，無効の 4 段階で判定した。なお，本剤投与中に本剤による副作用として，アレルギー症状，消化器症状，中枢神経症状等の出現がないか否かを調査した。また，本剤投与前後に末梢血，肝機能，腎機能等の臨床検査を施行して臨床検査値異常の有無をみた。

症例一覧表を Table 1, 2 に示した。Table 1 の症例 1 から 7 は，扁桃炎例で症例 1 は，膿栓より *Flavobacterium* sp. が検出されたが，投与後には菌検索が出来ず，細菌学的には不明であった。臨床的には投与 3 日後に炎症所見は改善され著効であった。症例 2 は，膿栓より *Staphylococcus aureus* が検出されたが，投与後には除菌され細菌学的には消失，臨床的にも投与 3 日後に炎症所見は消失し，著効であった。症例 3 は，*Enterobacter cloacae* が検出され，投与後には除菌され，細菌学的には消失したが，臨床的には投与終了日（7 日後）には来院なく，投与終了 5 日後にはすべて炎症所見は消失しており，著効のところ一段階下げて，有効とした。症例 4 は，膿栓より *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus* が検出されたが，投与後には β -*Streptococcus* sp. に菌交代が認められた。臨床的には咽頭痛，扁桃発赤が存続したので，やや有効と判定した。症例 5 は，膿栓より *S. aureus* が検出されたが，本剤投与にて除菌され，

*〒162 東京都新宿区河田町 8-1

Table 1. Clinical results of S-1108 treatment

Acute tonsillitis								
Case No.	Age	Sex	Administration		Organism isolated before/after (count)(MIC μ g/ml)	Evaluation		Side effects remarks
			daily dose \times duration (mg)	total (mg)		bacteriological efficacy	clinical efficacy	
1	29	F	300 \times 4	1200	<i>Flavobacterium</i> sp. # (100) N.T.	unknown	excellent	(-)
2	22	F	300 \times 7	2100	<i>S. aureus</i> # (1.56) (-)	eradicated	excellent	(-)
3	25	F	300 \times 7	2100	<i>E. cloacae</i> # (0.78) (-)	eradicated	good	(-)
4	48	F	300 \times 7	2100	<i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. aureus</i> # (1.56) <i>G. C β-Streptococcus</i>	replaced	fair	(-)
5	22	F	300 \times 7	2100	<i>S. aureus</i> # (1.56) N.F.	eradicated	excellent	(-)
6	21	F	300 \times 3	900	<i>S. aureus</i> # (0.78) <i>S. aureus</i> # (1.56)	unchanged	poor	(-)
7	33	M	300 \times 7	2100	N.F. (-)	unknown	good	(-)

N. F. : normal flora N.T. : not tested

細菌学的には消失，臨床的には5日後には著しく改善し，著効であった。5日後に軽度の胃腸障害を訴えたが，何の処置もせず本剤の継続投与が可能であったために本剤による副作用と考えなかった。症例6は，膿栓より *S. aureus* が検出され，本剤を投与したが，除菌されず細菌学的には不変であった。臨床的には投与3日後に患者自身が症状改善しないため，自発的に本剤の服薬を中止し，風邪薬を服用したが，7日後の来院時の所見が初診日と変わらず改善が見られないので，無効とした。症例7では，起炎菌は検出されなかったが，臨床的には有効であった。Table 2の症例1から7は，中耳炎例で症例8は外耳道炎であった。症例1は，急性例で，症例2～7は慢性例であった。症例1は，耳漏より *Corynebacterium* sp. が検出されたが，本剤投与にて除菌され，細菌学的には消失，臨床的には耳閉塞感の著しい改善が見られ，有効であった。症例2は，耳漏より菌の検索をしたが，起炎菌は認められなかった。本剤投与後に *Aspergillus* sp. が検出されたが，細菌学的には不明で，臨床的にも中耳分泌量が改善したのみで他の所見は全く改善せず無効であった。症例3は，耳漏より *Alcaligenes xylosoxidans* が検出され，本剤を投与

したが，除菌されず，細菌学的には不変で，臨床的にも無効であった。症例4は，耳漏より *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが，本剤投与にて除菌され，細菌学的には消失，臨床的には7日後では著しい改善がみられたが，3日後では程度であったため有効とした。症例5は，*S. aureus* が検出され，本剤を投与したが，菌は除菌されず細菌学的に不変であったが，臨床的には初診時膿性であった分泌物が粘性に改善し，分泌量も多量から少量に改善したので有効と判定した。症例6も，同じく *S. aureus* が検出されたが，本剤投与にて除菌され細菌学的には消失で，臨床的には，鼓膜穿孔のみ存続したが，有効であった。症例7は，耳漏より *S. epidermidis* が検出されたが，本剤の MIC > 100 μ g/ml で菌は除菌されず，細菌学的には不変であった。臨床的にも軽度の改善が見られたのみでやや有効とした。症例8は，起炎菌は不明であったが，臨床的には3日後にすべて炎症所見は消失し，著効であった。

本剤に起因すると思われる副作用は，1例のみ軽度の胃腸障害の訴えがあったが，何の処置もせず改善し，しかも本剤継続投与が可能であったことより，本剤との因果関係はないものと考えた。本剤投与前後に施

Table 2. Clinical results of S-1108 treatment

Otitis media								
Case No.	Age	Sex	Administration		Organism isolated before/after (count)(MIC μ g/ml)	Evaluation		Side effects remarks
			daily dose \times duration (mg)	total (mg)		bacteriological efficacy	clinical efficacy	
1	52	M	300 \times 7	2100	<i>Corynebacterium</i> sp. (-)	eradicated	good	(-)
2	46	F	300 \times 7	2100	(-) <i>Aspergillus</i> sp. #	unknown	poor	(-)
3	41	M	300 \times 7	2100	<i>A. xylooxidans</i> <i>A. xylooxidans</i>	unchanged	poor	(-)
4	48	M	450 \times 7	3150	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> + (0.78/0.10) (-)	eradicated	good	(-)
5	44	F	450 \times 7	3150	<i>S. aureus</i> # (0.78) <i>S. aureus</i> # (1.56)	unchanged	good	(-)
6	82	F	450 \times 7	3150	<i>S. aureus</i> # (1.56) (-)	eradicated	good	(-)
7	64	M	450 \times 7	3150	<i>S. epidermidis</i> + (>100) <i>S. epidermidis</i> + (100)	unchanged	fair	(-)

Acute otitis externa

8	23	F	300 \times 3	900	N. T. N. T.	unknown	excellent	(-)
---	----	---	----------------	-----	----------------	---------	-----------	-----

N. T. : not tested

行した臨床検査値異常は安全性のみ評価した外耳道癌の症例で LDH が 152 \rightarrow 477 (U) と上昇した例を認めたのみであった。

セフェム系抗生剤で殺菌的作用を有する S-1108 を扁桃炎 7 例、中耳炎 7 例、外耳道炎 2 例の計 16 例の各種耳鼻科領域感染症に投与し、評価し得た 15 例の臨床効果は、著効 4 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 3 例で有効率 66.7% を得た。細菌学的効果は菌の消失 7 例 (うち菌交代 1 例)、不変 4 例、不明 4 例で菌の消失率は 63.6% であった。扁桃炎は、7 例中 5 例が有効以上であり、有効率 5/7 で満足すべき成績であったが、中耳炎は、7 例中 4 例が有効で 4/7 の有効率であり、扁桃炎に比べやや劣っている。しかし、1 回 150 mg 投与の 4 例では 3 例が有効で有効率 3/4

だったことより、中耳炎には 1 回の投与量を考慮する必要があると思われた。そして、本剤投与中に明らかに本剤に起因すると思われた副作用は認められず、臨床検査値の異常は 1 例に LDH 上昇が認められたのみで、通常の投与量で安全である事が示唆された。

以上により、S-1108 は、耳鼻咽喉科領域の感染症において十分有用と考えられ、今後の更なる検討に値する抗菌剤であると思われた。

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

Clinical studies on S-1108 for infectious diseases
in the fields of otorhinolaryngology

Mikiko Takayama and Tetuo Ishii

Department of Otolaryngology, Tokyo Women's Medical College

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We performed clinical studies on S-1108 in infections in the otorhinolaryngological field. The results were as follows :

1) Clinical efficacy was excellent in 4, good in 6, fair in 2 and poor in 3 patients. The efficacy rate was 66.7%.

2) Bacteriologically, the eradication rate was 69.2%.

3) No adverse drug reactions were found, but an abnormal laboratory findings was detected. We believe that S-1108 will be one of the most useful chemotherapeutic drugs for infections in the field of otorhinolaryngology.