

耳鼻咽喉科領域感染症に対する S-1108 の使用経験

安達裕一郎・森満 保
宮崎医科大学耳鼻咽喉科*

耳鼻咽喉科領域の感染症 6 症例に対し、新しいエステル型経口セフェム系抗生物質 S-1108 を 1 回 100~150 mg, 1 日 3 回経口投与し、その有効性および安全性について検討を行い、以下の成績を得た。

- (1) 臨床効果は 6 例中 4 例が有効以上であった。
 - (2) 細菌学的効果は 6 例中 5 例で消失が認められた。
 - (3) 自覚的副作用ならびに臨床検査値異常は全例認められなかった。
- 以上のとおり、耳鼻咽喉科領域感染症に対し本剤の有効性が示唆された。

key words : S-1108, 耳鼻咽喉科領域感染症, 副鼻腔炎, 外耳道炎, 中耳炎

新しい経口セフェム系抗生物質 S-1108 は、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性を高めたプロドラッグである¹⁾。

S-1108 の特性として、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌さらには嫌気性菌にまで広範囲な抗菌スペクトルを有する。特に *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*E. coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属、*Haemophilus influenzae*、*Branhamella catarrhalis*、*Peptostreptococcus* 属に対する抗菌力は強い。但し、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Pseudomonas* 属に対してはほとんど抗菌力を示さない^{2, 3)}。

また、各種菌産生の β -lactamase に対して安定である^{2, 3)}。

このような抗菌特性を持つ S-1108 を耳鼻咽喉科領域の感染症患者に投与し、本剤の有効性および安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

平成 2 年 11 月から平成 3 年 1 月までの間に当科を受診し、本試験への参加に同意の得られた感染症患者計 6 名を対象とした。

対象の内訳は、急性副鼻腔炎 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪 1 例、慢性中耳炎急性増悪 1 例、急性外耳道炎 1 例、慢性外耳道炎急性増悪 1 例であった。対象患者の年齢は 20 歳~66 歳、平均 36.8 歳であった。

S-1108 の投与方法は 1 日 300 mg~450 mg を 3 回に分けて経口投与した。投与期間は 5 日~13 日、平

均 8.5 日であった。

効果判定は各疾患における主要自覚所見の投与前後の推移に基づき、また副鼻腔炎については投与前後の X 線所見も加味して行った。

投与症例の要約を Table 1 に示した。

症例 1 (Fig. 1) は急性副鼻腔炎の 33 歳女性で投与 3 日前より、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛・頭重が出現、cefotiam hexetil の投与で経過を観ていたが、症状の改善は認められなかった。鼻腔所見では炎症症状が強く、膿性の鼻漏を認めた。鼻漏より *Staphylococcus epidermidis* および *Propionibacterium acnes* が検出された。本症例に S-1108 を 1 日 300 mg (分 3)、12 日間投与した結果、膿性鼻漏をはじめ自覚所見はいずれも消失し、有効と判定した。

症例 2 (Fig. 2) は 34 歳の男性で中等症の急性副鼻腔炎であった。本剤を 1 日 300 mg (分 3)、8 日間投与したが、投与開始時の症状に全く改善を認めず、上顎洞の X 線所見も不変であり、無効と判断し本剤の投与を中止した。ただ、細菌学的には本剤投与前に検出された coagulase negative *Staphylococcus* と γ -*Streptococcus* は投与後に除菌された。本症例は中止後上顎洞洗浄および上顎洞内 lincomycin 注入を施行した結果、劇的な改善をみた。

症例 3 は 34 歳女性で、慢性副鼻腔炎の急性増悪例である。本剤を 1 日 300 mg (分 3)、13 日間投与した。投与後 5 日目、鼻閉、頭重・頭痛、上顎部痛等の症状は消失したものの鼻汁 (量、性状) の改善が認め

られなかったため、その後 carbocisteine を併用し効果（有効）が認められた。投与前に検出された *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, *P. acnes* も投与後消失し、また上顎洞の X線所見も軽度改善をみた。

症例 4 は 66 歳の男性で中等症の慢性中耳炎急性増悪例であった。鼓室形成術目的で入院、入院時より耳漏を認めたため本剤を 1 日 450 mg（分 3）、5 日間投与するも耳漏の増加、炎症所見等の悪化を認めたため、投与を中止した。本症例の投与前検出菌は *Pseudomonas aeruginosa* と *Corynebacterium sp.* であったが、投与後の菌検査でも同一の菌が検出された。本症例は試験終了後 ofloxacin および aztreonam の投与で耳漏の停止をみた。

症例 5 および 6 は外耳道炎（急性および慢性の急性増悪）の症例でいずれも *S. aureus* 検出症例であっ

たが、本剤の 1 日 300 または 450 mg（分 3）投与により、比較的短期間で症状および菌の消失をみた有効例である。

なお、本剤を投与した 6 例において、いずれにも副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

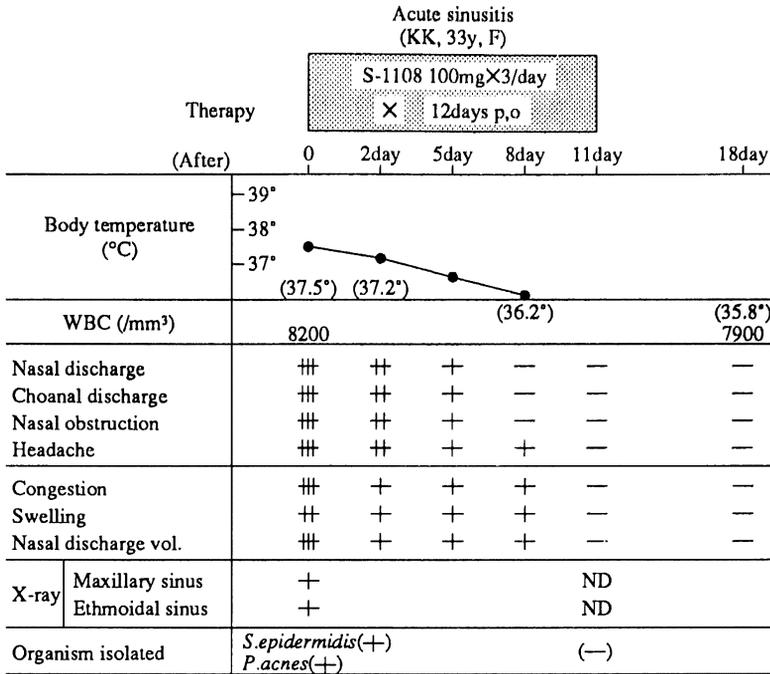
耳鼻咽喉科領域感染症の治療において一般的にセフェム系経口剤の対象となるのは急性感染症である。急性感染症として急性中耳炎、急性外耳道炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性咽喉頭炎の頻度が高い。また、一般にかぜといわれる症候はウイルスが原因となる呼吸器症状とそれに随伴する発熱、全身倦怠感などの全身症状を呈する急性炎症性疾患と定義されるが⁴⁾、これらかぜ症候群の中には鼻かぜ、ノドかぜのように耳鼻咽喉科領域の急性感染性疾患を合併することが多い⁵⁾。

Table 1. Clinical results of treatment with S-1108

No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Organism isolated (MIC) Before After	Treatment		Clinical effect	Bacteriological effect	Change in main symptoms	Side effects
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)				
1	F 33	Acute sinusitis (Severe)	<i>S. epidermidis</i> (3.13) <i>P. acnes</i> (≤ 0.025) -	100×3	12	Good	Eradicated	• Congestion #→- • Swelling #→- • Nasal discharge vol. #→-	-
2	M 34	Acute sinusitis (Moderate)	CNS (0.1) <i>Streptococcus</i> (≤ 0.025) -	100×3	8	Poor	Eradicated	• Congestion #→# • Swelling +→+ • Nasal discharge vol. +→# • X-ray Maxillary sinus(left) +→+	-
3	F 34	Acute exacerbation of chronic sinusitis (Moderate)	<i>a-Streptococcus</i> (≤ 0.025) <i>S. epidermidis</i> (0.2) <i>P. acnes</i> (≤ 0.025) -	100×3	13	Good	Eradicated	• Congestion #→- • Swelling +→- • Nasal discharge vol. +→- • X-ray Maxillary sinus #→+ (left) Ethmoidal sinus +→+ (right, left)	-
4	M 66	Acute exacerbation of chronic otitis media (Moderate)	<i>Corynebacterium sp.</i> (1.56) <i>P. aeruginosa</i> (12.5) <i>Corynebacterium sp.</i> (0.78) <i>P. aeruginosa</i> (25)	150×3	5	Poor	Unchanged	• Ear obstruction #→# • Congestion #→# • Otorrhea vol. #→# (purulent #)→(purulent #)	-
5	F 20	Acute otitis externa (Moderate)	<i>S. aureus</i> (1.56) -	100×3	8	Good	Eradicated	• Congestion #→- • Swelling #→- • Otorrhea vol. #→-	-
6	M 34	Acute exacerbation of chronic otitis externa (Moderate)	<i>S. aureus</i> (1.56) -	150×3	5	Good	Eradicated	• Congestion #→+ • Otorrhea vol. #→-	-

CNS : coagulase negative *Staphyrococcus*

- : negative or no specimens

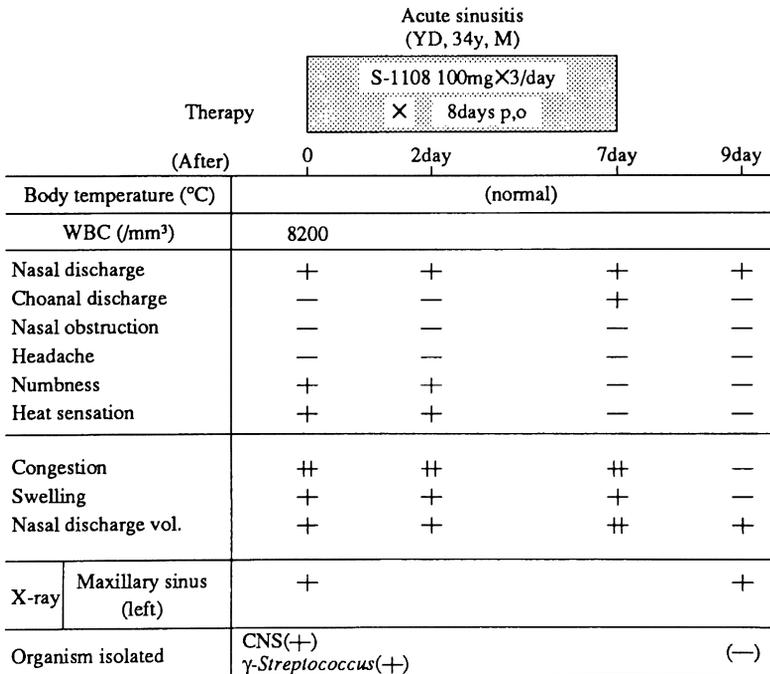


Clinical effect:
Good

Bacteriological effect:
Eradicated

Side effect:
None

Fig. 1 Clinical course of patient No. 1



Clinical effect:
Poor

Bacteriological effect:
Eradicated

Side effect:
None

Fig. 2 Clinical course of patient No. 2

これらの急性感染症の起炎菌としてはブドウ球菌、肺炎球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌やインフルエンザ菌等のグラム陰性菌の検出頻度が高い。

治療としては鎮痛・消炎・解熱剤等の対症療法に平行してペニシリン系またはセフェム系抗生物質の経口投与が一般的である。

近年、ピリドンカルボン酸系の抗菌剤が臨床の場に普及してきているが、安全性や抗菌スペクトルの点で急性感染症に対する使用が制限される。そしてセフェム系抗生物質を中心にグラム陽性菌からグラム陰性菌にわたり幅広い抗菌スペクトルを有する多種誘導体の開発が盛んに行われている。

今回検討した S-1108 はエステル型経口セフェム系抗生物質で幅広い抗菌スペクトルを有している。特に耳鼻咽喉科領域において検出頻度の高い菌について抗菌力をみてみると、MSSA に対し cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM) より強く、cefotiam (CTM) とほぼ同等であり、*S. pneumoniae* に対しては CTM より強く CCL, CFTM とほぼ同等の抗菌力を有し、また *Proteus* 属、*H. influenzae* に対しては CCL, CTM より強く、CFTM と同等の強い抗菌力を示すことが報告されている。ただし、*Pseudomonas* 属には CCL, CTM, CFTM と同様に弱いとされている⁶⁾。

今回我々は本剤の投与対象として急性の感染症を選んだが、検討症例の中には結果的に慢性の急性増悪例も含まれた。しかし、細菌学的には *P. aeruginosa* が検出された慢性中耳炎急性増悪例(症例 4)を除き、いずれの症例も細菌学的効果は消失であった。特に、*S. aureus* が検出された外耳道炎の 2 症例では自己覚所見、投与前原因菌とも早期に改善が認められた。

細菌学的に効果が認められたにもかかわらず臨床効果が認められなかった症例 2 の急性副鼻腔炎では S-1108 投与中止後、上顎洗浄・注入 (lincomycin) を施行することにより、速やかに症状の改善を認めたが、これは本剤投与終了時の上顎洞洗浄液の菌検査で菌が陰性であったことより、上顎洞の自然孔が物理的に閉鎖され上顎洞内圧の上昇が起こり、菌が消失したにもかかわらず症状が持続したものと推測される。

また、耳鼻咽喉科領域感染症の治療において如何に有効性、安全性の高いとされる薬剤を使用しても適切な投与方法ならびに併用療法がなされなければ、その効果を期待することは難しいであろう。急性中耳炎における鼓膜切開による排膿、急性副鼻腔炎における上顎洞洗浄また扁桃周囲膿瘍における切開排膿により主要

症状に劇的な改善をみることは周知のことであり、またこのような処置をしない場合治療効果の出現が遅延することも周知の事実である。先に述べた症例 2 の急性副鼻腔炎に対して、頻回の上顎洞洗浄と適切な蛋白分解酵素が併用されていれば恐らく治療効果が得られたものと推測される。

一方、本剤の 1 日投与量として今回 300~450 mg を投与したが、本剤の耐性菌である *P. aeruginosa* が検出された慢性中耳炎急性増悪例以外すべて菌は消失しており、副鼻腔炎、外耳道炎に対し 300 mg/日投与で十分効果が期待できることが示唆された。

本剤の安全性について 2380 例中 80 例に副作用の発現が報告されているが⁷⁾、今回の我々の検討では、自己覚的副作用ならびに臨床検査値異常とも全く認められなかった。

以上、今回少数例での検討であったが、S-1108 は副鼻腔炎、外耳道炎に対し有効かつ安全な薬剤であることが示唆され、また *S. aureus* 検出例に有効であった。これらのことから、S-1108 は耳鼻咽喉科領域の感染症特に急性感染症に対する第一選択薬として今後期待される薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29 th ICAAC, Abstr. No. 368, Huston, Sep. 17 ~20, 1989
- 3) Yokota T, Arai K: S-1108: Antibacterial activity, stability to β -lactamase, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mouse cultured macrophages of its active form, S-1106. 30 th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
- 4) 加地正郎, 加地正英: かぜ症候群, JOHNS 7 (12): 13~17, 1991
- 5) 飯塚啓介: かぜの耳鼻咽喉科合併症, JOHNS 7 (12): 59~61, 1991

- 6) Inoue M, Inoue E, Inoue K, Hamana Y, Mitsunashi S : Antibacterial activity of a New Oral Cephem S-1108. 30th ICAAC, Abstr. No. 662, Atranta, Oct. 21~24, 1990
- 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

Clinical studies on S-1108 in otorhinolaryngological infection

Yuichiro Adachi and Tamotsu Morimitsu

Department of Otorhinolaryngology, Miyazaki Medical College
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-16, Japan

The new ester-type oral cephem antibiotic S-1108 was administered in a dose of 100 to 150mg three times a day to six patients with acute infections or exacerbation of infections in the field of otorhinolaryngology, to evaluate its efficacy and safety, and the following results were obtained.

- (1) Clinical efficacy was good in 4 of the 6 patients.
- (2) Bacteriologically, the causative organism isolated from 6 patients was eradicated in those of 5 of 6 patients.
- (3) No objective or subjective side effects were reported, and no abnormal clinical laboratory values were detected in any of the patients.

Thus, S-1108 was shown to be useful for acute infectious diseases or exacerbations in the field of otorhinolaryngology.