

BMY-28100の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討

大西信治郎・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科*

経口セフェム系抗生剤BMY-28100を耳鼻咽喉科感染症患者20例(急性中耳炎1例, 慢性中耳炎12例, 急性外耳炎1例, 急性副鼻腔炎2例, 急性扁桃炎4例)に1日750~1000mg, 3~14日間投与した。その結果, 著効3例・有効10例・やや有効2例・無効4例, 判定不能1例で有効率は68.4%であった。副作用は1例に口内炎を認めたのみであった。

Key words : BMY-28100, 経口セフェム剤, 耳鼻咽喉科領域感染症

BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された経口セフェム系抗生剤で, その構造式はFig. 1のとおりである。本剤の特徴として, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, かつpenicillinaseに対し安定であることなどが報告されている¹⁾。また, 各種の安全性試験や臨床第I相試験において安全性が高いことが確認されている。

著者らは, 今回, BMY-28100の提供を受け, 耳鼻咽喉科領域の感染症に対する有効性および安全性の検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに検討方法

1. 対象

昭和62年6月から昭和62年11月までに関東通信病院耳鼻咽喉科を受診した感染症患者20例を対象とした。

その内訳は急性中耳炎1例, 慢性中耳炎急性増悪9例, 慢性中耳炎3例, 急性外耳炎1例, 急性副鼻腔炎2例, 急性扁桃炎4例である。年齢は22~63歳(平均40.5歳)で, 性別は男性14例・女性6例であった。

2. 投与方法

投与方法は, 1回250mgを1日3回, 又は1回500mgを1日2回経口投与とした。投与期間は3~14日間で, 総投与量は3.0~10.5gであった。

3. 臨床効果の判定

中耳炎については耳痛・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・中耳分泌物性状について4段階評価を行って, 臨床症状の推移をみた。副鼻腔炎については, 自覚症状は鼻漏・後鼻漏・鼻閉・頭重・頭痛・悪臭感を, 他覚所見は鼻粘膜発赤・鼻粘膜浮腫・腫脹・鼻汁量・鼻汁性状・後鼻漏量を, さらにX線所見で上顎洞, 篩骨洞の陰影濃度をそれぞれ4段階評価を行った。扁桃炎については, 咽頭痛・嚥下痛・扁桃発赤・扁桃腫脹・膿苔・膿栓子・膿汁分泌量に

ついて4段階評価を行った。

これらの臨床症状, 所見の改善度を考慮し, 主治医により臨床効果の判定を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で行った。有効率は有効以上の症例数により算出した。

4. 細菌学的効果の判定

細菌学的効果は起炎菌と推定される検出菌について投与前後の菌量推移により消失・減少・不変・増加・菌交代・不明の6段階にて判定を行った。なお分離菌の同定は当院細菌検査室にて再同定およびMICの測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い東京総合臨床検査センター(学術研究部長 出口浩一先生)にて行った。

II. 成績

1. 臨床効果

耳鼻咽喉科領域感染症20例におけるBMY-28100の個々の治療成績の概略, すなわち, 性・年齢・診断名・分離菌とそのMIC, 投与量と期間, 総投与量, 臨床効果, 副作用についてTable 1に示した。また, 本剤の疾患別の臨床効果をTable 2にまとめた。

急性中耳炎の1例は著効, 慢性中耳炎急性増悪9例中有効4例, やや有効1例, 無効3例, 判定不能1例で有効率50.0%, 慢性中耳炎3例中有効2例, 無効1例で有効率66.7%であった。その他急性外耳炎の1例は著効, 急性副鼻腔炎の2例はともに有効, 急性扁桃炎4例中著

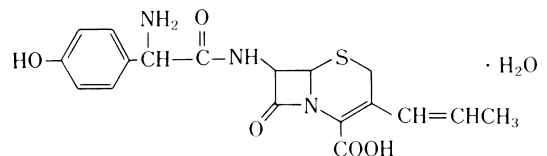


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 品川区東五反田5-9-22

Table 1-1. Clinical results of BMY-28100

| Case no. | Age (y) sex | Diagnosis (complication) | Isolated organism | | MIC 10 ⁶ (µg/ml) | Treatment | | | Clinical efficacy | Bacteriological effect | Side-effects |
|----------|----------------|--|---|---|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|-------------------|------------------------|--------------|
| | | | species | → | | daily dose (mg × times) | duration (days) | total dose (g) | | | |
| 1 | 63 F | acute otitis media | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.2 | 500 × 2 | 4 | 4.0 | excellent | eradicated | - |
| 2 | 41 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → <i>S. aureus</i> | 0.78 | 250 × 3 | 5 | 3.75 | unknown | persisted | - |
| 3 | 54 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → <i>S. aureus</i> | 1.56 | 250 × 3 | 6 | 4.5 | poor | persisted | - |
| 4 | 36 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.39 | 250 × 3 | 7 | 5.0 | good | eradicated | - |
| 5 | 29 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>P. aeruginosa</i> | → | >400 | 250 × 3 | 7 | 5.25 | poor | unknown | - |
| 6 | 42 F | chronic otitis media acute exacerbation | <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> | → (-) | >100 6.25 | 250 × 3 | 8 | 5.5 | good | eradicated | - |
| 7 | 26 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i> | → <i>S. aureus</i> → <i>A. calcoaceticus</i> | 1.56 50 | 250 × 3 | 14 | 10.5 | poor | increased | - |
| 8 | 25 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.78 | 500 × 2 | 6 | 6.0 | good | eradicated | - |
| 9 | 55 M | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.2 | 500 × 2 | 7 | 7.0 | good | eradicated | - |
| 10 | 48 F | chronic otitis media acute exacerbation | <i>S. aureus</i> | → <i>S. aureus</i> | 1.56 | 500 × 2 | 7 | 7.0 | fair | persisted | - |

Table 1-2. Clinical results of BMY-28100

| Case no. | Age (y) sex | Diagnosis (complication) | Isolated organism | | MIC 10 ⁶ (μg/ml) | Treatment | | | Clinical efficacy | Bacteriological effect | Side-effects |
|----------|-------------|--------------------------|--|-------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| | | | species | → | | daily dose (mg × times) | duration (days) | total dose (g) | | | |
| 11 | 61 M | chronic otitis media | <i>P. aeruginosa</i> | → | >100 | 500 × 2 | 6 | 6.0 | poor | persisted | — |
| 12 | 42 M | chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | → (-) | 1.56 | 500 × 2 | 6 | 6.0 | good | eradicated | — |
| 13 | 50 F | chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.78 | 500 × 2 | 6 | 6.0 | good | eradicated | — |
| 14 | 42 M | acute otitis externa | <i>P. aeruginosa</i> | → (-) | >100 | 500 × 2 | 3 | 3.0 | excellent | eradicated | — |
| 15 | 49 M | acute sinusitis | <i>B. catarrhalis</i> | → (-) | 0.78 | 250 × 3 | 14 | 10.5 | good | eradicated | — |
| 16 | 33 M | acute sinusitis | <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.78 | 250 × 3 | 7 | 5.25 | good | eradicated | — |
| 17 | 37 M | acute tonsillitis | Streptococcus group G | → | 0.05 | 250 × 3 | 5 | 3.75 | fair | unknown | — |
| 18 | 29 F | acute tonsillitis | <i>S. agalactiae</i> | → | 0.1 | 250 × 3 | 7 | 5.25 | good | unknown | — |
| 19 | 22 F | acute tonsillitis | <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> | → (-) | 0.1 0.2 | 250 × 3 | 7 | 5.25 | excellent | eradicated | — |
| 20 | 26 M | acute tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | → (-) | <0.025 | 250 × 3 | 8 | 5.5 | good | eradicated | angular-stomatitis |

効1例、有効2例、やや有効1例で有効率75.0%であった。全20例では著効3例、有効10例、やや有効2例、無効4例、判定不能1例で有効率68.4%であった。

細菌学的効果をTable 3に示した。病巣より分離された細菌は*Staphylococcus aureus* 12株を含むグラム陽性菌17株と、グラム陰性菌4種6株の計23株で、グラム陽性菌15株中11株(73.3%)が、グラム陰性菌では5株中3株(60.0%)が消失した。最も多く分離された*S. aureus*は12株中8株が消失し、消失率は66.7%であった。また、存続した4株はすべて慢性中耳炎から分離された

もので、*BMY-28100*のMIC値は0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 副作用

*BMY-28100*を20例に投与して副作用の認められたのは、症例20の1例のみで、軽度の口内炎および口の周囲の発疹であった。本症例は、急性扁桃炎例で1日量750mg 1日3回の投与で開始したが、2日目に軽度の口内炎および口の周囲の発疹が発現した。しかし、投与を継続したところ3日後には消失した。この他、ショック等の重篤な副作用は全く認めなかった。9例で投与前

Table 2. Clinical efficacy of *BMY-28100*

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Unknown | Total | Efficacy rate (%) |
|---|-----------|------|------|------|---------|-------|-------------------|
| Acute otitis media | 1 | | | | | 1 | 100 |
| Chronic otitis media acute exacerbation | | 4 | 1 | 3 | 1 | 9 | 50.0 |
| Chronic otitis media | | 2 | | 1 | | 3 | 66.7 |
| Acute otitis externa | 1 | | | | | 1 | 100 |
| Acute sinusitis | | 2 | | | | 2 | 100 |
| Acute tonsillitis | 1 | 2 | 1 | | | 4 | 75.0 |
| Total | 3 | 10 | 2 | 4 | 1 | 20 | 68.4 |

Table 3. Bacteriological response to *BMY-28100*

| Organism | No. of cases | Bacteriological effect | | | | Eradication rate (%) | |
|-----------|-------------------------|------------------------|----------|-----------|---------|----------------------|-------------|
| | | eradicated | replaced | persisted | unknown | | |
| GPC | <i>S. aureus</i> | 12 | 8 | | 4 | | 8/12 (66.7) |
| | <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>S. agalactiae</i> | 2 | 1 | | | 1 | 1/1 |
| | Streptococcus group G | 1 | | | | 1 | |
| | <i>E. faecalis</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| sub-total | 17 | 11 | | 4 | 2 | 11/15 (73.3) | |
| GNR | <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>B. catarrhalis</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 3 | 1 | | 1 | 1 | 1/2 |
| | <i>A. calcoaceticus</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| sub-total | 6 | 3 | | 2 | 1 | 3/5 (60.0) | |
| Total | 23 | 14 | | 6 | 3 | 14/20 (70.0) | |

GPC : Gram-positive coccus

GNR : Gram-negative rod

後の臨床検査を実施したが、本剤投与によると考えられる異常な変動はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌は、*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*等のグラム陽性菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*などである。BMY-28100は、これらの起炎菌のうち *P. aeruginosa*を除く菌に感受性を示し、セフェム系ゆえに安全性についても問題なく使用し得る薬剤である。今回、我々が検討した20例に耳鼻咽喉科感染症に対するBMY-28100の有効率は慢性中耳炎急性増悪で50.0%とやや低かった。これは本剤の投与量が1日750mgの症例が5例あり、そのうち3例が無効であったことが原因と考えられる。1日投与量を1000mgに増量した3例の有効率は66.7%であったことから、慢性中耳炎急性増悪に対しては1日1000mg以上の投与量が必要と思われる。

一方、急性副鼻腔炎および急性扁桃炎に対する臨床成績はそれぞれ有効率100%・75%とほぼ満足できるものであった。細菌学的効果に関しては、今回病巣から分離

された23株中、不明3株を除いて、14株(70.0%)が消失した。消失がみられなかった6株中、*Acinetobacter calcoaceticus*, *P. aeruginosa*各1株はBMY-28100のMIC(各々50・100 μ g/ml)を考慮すると妥当と考えられるが、*S. aureus*の4株に対するBMY-28100のMICはいずれも1.56 μ g/mlより低値であり、移行性に問題があったのではないかと思われる。副作用は20例中1例に口内炎を認めたが、投薬中止にはいたらなかった。

以上、今回の耳鼻咽喉科領域感染症に対するBMY-28100の使用経験から、本剤は有用性の高い薬剤ではあるが慢性中耳炎に対してはさらに多くの症例を検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。BMY-28100、東京、1989
- 2) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76-79, 1981

BMY-28100 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHINJIRO ONISHI, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO
Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital,
5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

We investigated the clinical efficacy of BMY-28100 in 20 patients with otorhinolaryngological infections (1 case of acute otitis media, 12 of chronic otitis media, 1 of acute otitis externa, 2 of acute sinusitis and 4 of acute tonsillitis). BMY-28100 was given orally at 750mg or 1000mg in capsule form for 3-14 days. The clinical response was excellent in 3, good in 10, fair in 2 and poor in 4 cases, and unknown in 1 case. The efficacy rate was 68.4%. As for side effects, angular stomatitis was observed in one case.