

耳鼻咽喉科領域におけるBMY-28100に関する基礎的・臨床的検討

島田純一郎*・馬場駿吉・甕 久人
 小林武弘・伊藤晴夫・加藤眞二
 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*
 (*現 愛知県厚生連加茂病院耳鼻咽喉科)

丸尾 猛・東内 朗
 愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院
 耳鼻咽喉科

- 1) BMY-28100の標準菌株および臨床分離株に対するMICを測定した。
- i) 標準菌株におけるMICは*Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-2は0.10 μ g/ml, *S. aureus* TERAJIMAは, 0.78 μ g/ml, *Proteus mirabilis* IFO 3849は1.56 μ g/ml, *P. mirabilis* ATCC 21100は0.78 μ g/ml, *Proteus vulgaris* OX-19は1.56 μ g/ml, *Escherichia coli* NIHJ JC-2は3.13 μ g/ml, *E. coli* ATCC 39188は0.78 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490は100 μ g/ml以上であった。
- ii) 耳鼻咽喉科領域感染症由来
*S. aureus*17株に対しては, 0.39~1.56 μ g/ml, *P. mirabilis* 0.78~1.56 μ g/ml, *P. aeruginosa*17株には全株100 μ g/ml以上であった。
- 2) 慢性中耳炎急性増悪症6例, 耳癬2例, 急性副鼻腔炎3例, 急性陰窩性扁桃炎8例に対し本剤を経口投与し, その総合臨床効果は63.2%であった。なお耳癬, 急性陰窩性扁桃炎に対しては100%の有効率を示した。
- 3) 副作用は1例(5.3%)に軟便をみとめた。

Key words : BMY-28100, MIC, 耳鼻咽喉科領域感染症

BMY-28100は, 1983年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社において, 開発された非エステル型の経口用セフェム系抗生物質である。その構造式はFig. 1に示すとおりである。本剤は, セフェム骨格の3位に1-propenyl基を有し, グラム陽性および陰性菌に対し, 広範な抗菌スペクトルを示すとされている。

今回我々は, 耳鼻咽喉科領域感染症におけるBMY-28100の基礎的ならびに, 臨床的検討を行い, 若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

標準菌株8株および耳鼻咽喉科領域感染症由来の教室保存株について, 日本化学療法学会標準法²⁾に準じ本剤のMICを測定した。接種菌量は全株とも10⁶cells/mlである。

標準菌株のMICはTable 1に示すように*Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-2は0.10 μ g/ml, *S. aureus* TERAJIMAは, 0.78 μ g/mlと良好な成績であった。*Proteus mirabilis* IFO 3849をはじめとする*P. mirabilis* ATCC 21100, *Proteus vulgaris* OX-19, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *E.*

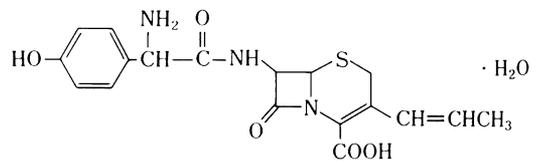


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

Table 1. Antibacterial spectrum of BMY-28100 against standard strains

| Organism | MIC (μ g/ml) |
|---------------------------------|-------------------|
| <i>S. aureus</i> FDA 209P JC-2 | 0.10 |
| <i>S. aureus</i> TERAJIMA | 0.78 |
| <i>P. mirabilis</i> IFO 3849 | 1.56 |
| <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100 | 0.78 |
| <i>P. vulgaris</i> OX-19 | 1.56 |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2 | 3.13 |
| <i>E. coli</i> ATCC 39188 | 0.78 |
| <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490 | >100 |

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

coli ATCC 39188などグラム陰性菌に対しても0.78～3.13 $\mu\text{g/ml}$ と、良い抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490に対しては、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の抗菌力であった。

臨床分離株については、*S. aureus*17株、*P. mirabilis*13株、*P. aeruginosa*17株について、本剤およびcefepimeのMICを測定した。

Fig. 2に示すように*S. aureus*17株では、本剤のMICは0.39～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しcefepimeよりも1管ほど良好な成績である。

*P. mirabilis*13株では、本剤のMICは0.78～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、良好な成績であった。cefepimeはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、きわめて良い抗菌力を示した(Fig. 3)。*P. aeruginosa*17株については、本剤は全株100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示しており、このことから、*P. aeruginosa*に対して本剤は臨床効果が期待できないと考えられる。cefepimeは、全株6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、良好な抗菌力を示した(Fig. 4)。

II. 臨床成績

慢性中耳炎急性増悪症6例、耳癬2例、急性副鼻腔炎3例、急性陰窩性扁桃炎8例の合計19例に対して、本

剤を投与し、その臨床的検討を行った。その概要を、Table 2に示した。

投与対象：年齢分布は14～60歳で、男性9例、女性10例であった。

投与方法：全例とも1回250mg 1日3回食後経口投与を行った。総投与量は、1.5～10.5gであった。

効果判定：おおむね、Table 3に示す基準に従い判定した。

総合臨床効果成績：そのまとめをTable 4に示した。

慢性中耳炎の急性増悪症に対しては6例中1例のみ著効で、3例やや有効、2例無効であった。その有効率は16.7%と低い結果であった。耳癬2例については、2例とも著効を示した。急性副鼻腔炎3例では、有効1例、やや有効1例、無効1例であり、その有効率は、33.3%であった。

急性陰窩性扁桃炎8例では、著効3例、有効5例であり、その有効率は100%と極めて良好な結果を得た。

副作用：慢性中耳炎急性増悪症の1例(5.3%)に軟便をみとめた。本剤投与約4日目に出現し、その程度は軽度で、本剤の継続投与可能で、投与中止後2日目に自然

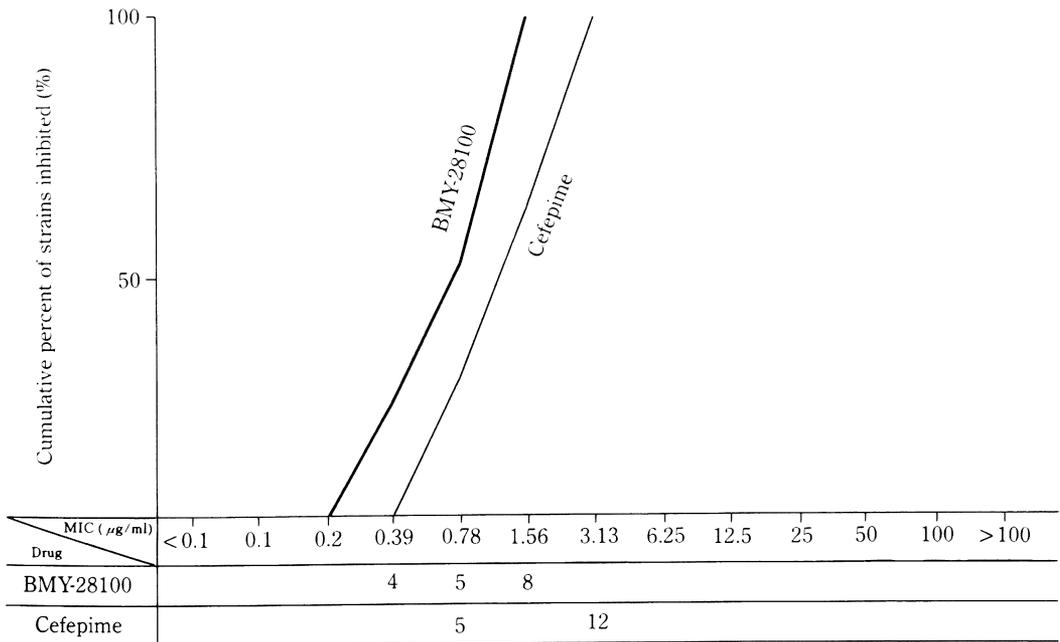


Fig. 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* to BMY-28100 and cefepime.

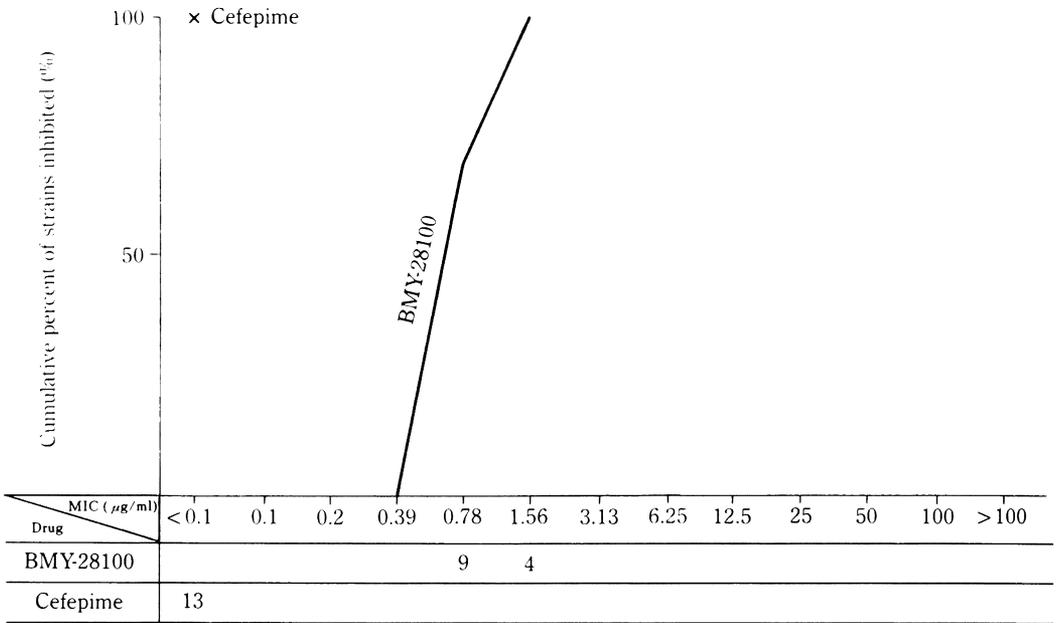


Fig. 3. Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* to BMY-28100 and cefepime.

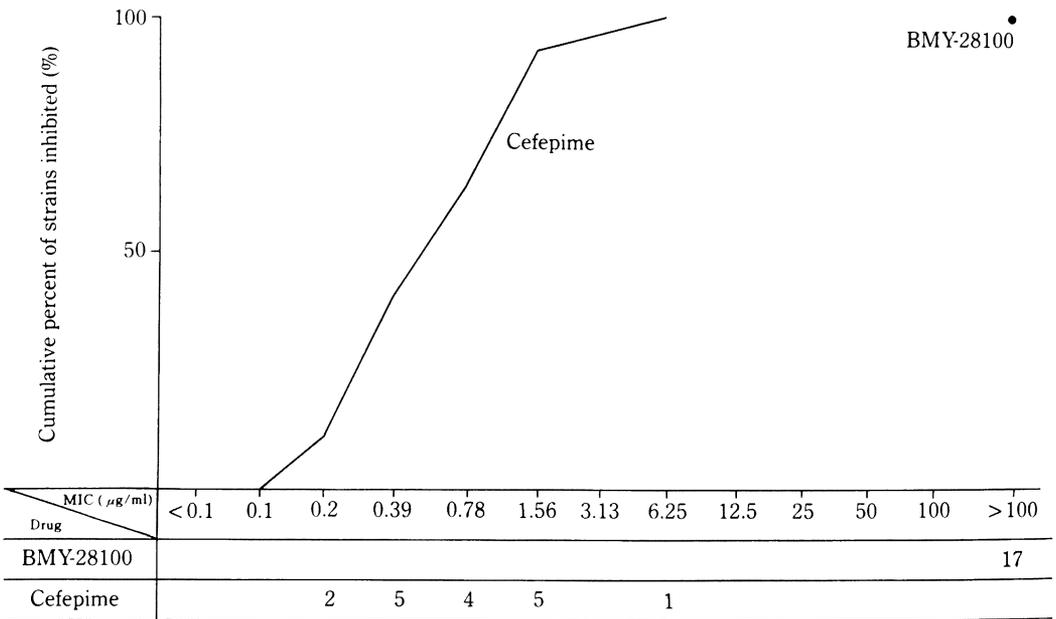


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to BMY-28100 and cefepime.

Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100

| Case no. | Age (y) Sex | Diagnosis | Organism | Daily dose p.o. (mg) | Duration (days) | Total dose (mg) | Bacteriological effect | Clinical efficacy | Side-effects |
|----------|----------------|--|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|-------------------|--------------|
| 1 | 44·M | acute exacerbation of chronic otitis media | unknown | 250 × 3 | 7 | 5,250 | unknown | fair | (-) |
| 2 | 49·M | acute exacerbation of chronic otitis media | <i>P. putida</i> | 250 × 3 | 14 | 10,500 | no change | poor | (-) |
| 3 | 58·F | acute exacerbation of chronic otitis media | unknown | 250 × 3 | 7 | 5,250 | unknown | poor | (-) |
| 4 | 44·M | acute exacerbation of chronic otitis media | unknown | 250 × 3 | 7 | 5,250 | unknown | fair | (-) |
| 5 | 55·F | acute exacerbation of chronic otitis media | CNS | 250 × 3 | 7 | 5,250 | cleared | excellent | soft stool |
| 6 | 33·M | acute exacerbation of chronic otitis media | <i>S. aureus</i> | 250 × 3 | 14 | 10,500 | cleared | fair | (-) |
| 7 | 22·F | otofuruncle | CNS | 250 × 3 | 2 | 1,500 | cleared | excellent | (-) |
| 8 | 19·M | otofuruncle | CNS | 250 × 3 | 4 | 3,000 | cleared | excellent | (-) |
| 9 | 40·M | acute maxillary sinusitis | <i>S. pneumoniae</i> | 250 × 3 | 7 | 5,250 | cleared | fair | (-) |
| 10 | 14·M | acute maxillary sinusitis | CNS | 250 × 3 | 14 | 10,500 | unknown | poor | (-) |
| 11 | 40·M | acute maxillary sinusitis | <i>H. influenzae</i> | 250 × 3 | 14 | 10,500 | cleared | good | (-) |
| 12 | 54·F | acute lacunar tonsillitis | <i>H. influenzae</i> | 250 × 3 | 7 | 5,250 | cleared | good | (-) |
| 13 | 30·M | acute lacunar tonsillitis | <i>S. aureus</i> | 250 × 3 | 6 | 4,000 | cleared | good | (-) |
| 14 | 21·F | acute lacunar tonsillitis | <i>S. anginosus</i> | 250 × 3 | 3 | 2,250 | cleared | excellent | (-) |
| 15 | 42·F | acute lacunar tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 250 × 3 | 7 | 5,250 | cleared | good | (-) |
| 16 | 60·F | acute lacunar tonsillitis | <i>B. catarrhalis</i> | 250 × 3 | 7 | 5,250 | cleared | good | (-) |
| 17 | 20·F | acute lacunar tonsillitis | <i>S. pneumoniae</i> | 250 × 3 | 5 | 3,750 | cleared | good | (-) |
| 18 | 32·F | acute lacunar tonsillitis | <i>S. pneumoniae</i> | 250 × 3 | 4 | 3,000 | cleared | excellent | (-) |
| 19 | 59·F | acute lacunar tonsillitis | <i>S. pyogenes</i> | 250 × 3 | 4 | 3,000 | cleared | excellent | (-) |

CNS : coagulase-negative staphylococci

治癒した。本剤との関連は、多分関係あると思われる。その他の症例には、とくに異常をみとめなかった。

Ⅲ. 考 按

BMY-28100はcephalexin (CEX), cefaclor (CCL)と同様のスペクトラムを示すが、特にグラム陽性菌に対しては、CEX, CCLより強い抗菌力を示す。

グラム陰性菌である*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*には、CCLとほぼ同様の良い抗菌力を示すが、*P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*には抗菌力は弱いとされている¹⁾。また、本剤の β -lactamaseに対する安定性については、I型およびV型のペニシリナーゼによりわずかに加水分解をうけるが、他のタイプのペニシリナーゼに対しては安定である。しかしながら各種のセファロスポリンナーゼにより本剤は、容易に加水分解をうける特徴がある。

今回我々は、耳鼻咽喉科領域感染症由来*S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*のMICを測定したが、*S. aureus*および*P. mirabilis*については全株MICが1.56 μ g/mlと良好な結果を得た。しかし、*P. aeruginosa*に対しては、全株100 μ g/ml以上であり、この菌に対する抗菌力は弱く、

臨床上*P. aeruginosa*が出現している可能性のつよい感染症に対する投与は、問題があると考えられた。

臨床効果の面から検討してみると*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*などグラム陽性菌が高頻度に検出される耳癰、急性陰窩性扁桃炎では非常に良い結果を示し、その有効率は100%であった。これらの疾患には、本剤の有効性が十分に発揮できたものと考えられた。急性副鼻腔炎は、*Haemophilus influenzae*および嫌気性菌がしばしば検出される疾患である。本剤の急性副鼻腔炎投与症例は、3例のみでありその有効性を即判断する事ができないが、MICより考えると*H. influenzae*が原因菌となっている副鼻腔炎に対して有効性が充分期待出来ると思われる。実際に1例ではあるが*H. influenzae*が起炎菌と考えられる急性副鼻腔炎で、有効を示した症例があった。

一方、慢性中耳炎急性増悪症は、*P. aeruginosa*および耐性黄色ブドウ球菌が高頻度に検出される疾患であるが、本剤の有効率は、16.7%であった。他疾患と比較し、悪い成績であった。当教室の臨床試験では*P. aeruginosa*が検出された症例は1例もなかったが、有効症例でなかった5例中、*S. aureus* 1例、*Pseudomonas putida* 1例が検

Table 3. Criteria in judging clinical efficacy

| | |
|-----------|--|
| Excellent | Major symptoms disappeared and clinical conditions significantly improved within 3 days of treatment. |
| Good | Major symptoms disappeared and clinical conditions improved within 6 days of treatment. |
| Fair | Symptoms disappeared and clinical conditions improved by treatment for 7 days or longer. |
| Poor | Neither symptoms nor clinical condition improved, or symptoms or clinical condition deteriorated even after treatment. |

Table 4. Clinical efficacy of BMY-28100

| Diagnosis | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|--|--------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Acute exacerbation of chronic otitis media | 6 | 1 | | 3 | 2 | 1/6 (16.7) |
| Otofuruncle | 2 | 2 | | | | 2/2 (100) |
| Acute maxillary sinusitis | 3 | | 1 | 1 | 1 | 1/3 (33.3) |
| Acute lacunar tonsillitis | 8 | 3 | 5 | | | 8/8 (100) |
| Total | 19 | 6 | 6 | 4 | 3 | 12/19 (63.2) |

出されている。

当教室の木下によれば、慢性中耳炎から分離された、*S. aureus*の β -lactamase産生は90%以上であり、その内、メチシリン耐性ブドウ球菌と考えられたものは、27%程度あったと報告している³⁾。すなわち、慢性中耳炎より検出される*S. aureus*は、高頻度に、耐性をもっている可能性があると考えられるが、本剤は、おそらく、この耐性ブドウ球菌に対し、その抗菌力は、弱いと思われる。この点については、さらに検討する必要があると思われる。また、*P. putida*が検出された症例については、本剤の抗菌力が弱い事を考えると、良好な臨床効果が得られなくてもしかたあるまいと思われた。

以上述べたように、本剤は、慢性中耳炎急性増悪症には、その有効性が発揮できなかったが、急性陰窩性扁桃炎、耳癬、急性副鼻腔炎に対しては、すぐれた臨床効果

が期待できるものと考えられる。

副作用については1例に軽度軟便が認められたものの、とくに処置を必要とせず投与を継続できる程度であった。この症例以外には、まったく、副作用を認めておらず、我々の経験の範囲内では、安全性にも、問題がないと考えられた。

文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。BYM-28100，東京，1989
- 2) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981
- 3) 木下治二：耳鼻咽喉科領域感染症由来の黄色ブドウ球菌に関する基礎的研究。名古屋市立大学医学雑誌 37：35～50，1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BYM-28100 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

JUNICHIRO SHIMADA[#], SHUNKICHI BABA, HISATO MOTAI, TAKEHIRO KOBAYASHI, HARUO ITO and SHINJI KATO

Department of Otorhinolaryngology, Medical School, Nagoya City University,

1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

[#]Present address : Department of Otorhinolaryngology, Kamo Hospital

TAKESHI MARUO and AKIRA TOHNAI

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

- 1) The antibacterial activity of BYM-28100 against standard strains and clinical isolates was measured.
 - i) The MIC levels were 0.10 μ g/ml against *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-2, 0.78 μ g/ml against *S. aureus* TERAJIMA, 1.56 μ g/ml against *Proteus mirabilis* IFO 3849, 0.78 μ g/ml against *P. mirabilis* ATCC 21100, 1.56 μ g/ml against *Proteus vulgaris* OX-19, 3.13 μ g/ml against *Escherichia coli* NIHJ JC-2, 0.78 μ g/ml against *E. coli* ATCC 39188 and >100 μ g/ml against *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490.
 - ii) The MIC levels were 0.39-1.56 μ g/ml, 0.78-1.56 μ g/ml and >100 μ g/ml, respectively, against *S. aureus*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa* isolated from otorhinolaryngological infections.
- 2) BYM-28100 used in 6 cases of acute exacerbation of chronic otitis media, 2 of otofuruncle, 3 of acute maxillary sinusitis and 8 of acute lacunar tonsillitis. Its efficacy rate was 63.2%.
- 3) Soft stool was seen in one case (5.3%).