

耳鼻咽喉科領域感染症に対するBMY-28100の使用経験

荻野 仁・松永 亨
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

田矢直三・石田 稔
吹田市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

馬谷克則・藤井 隆・野間成則・吉野邦俊
大阪府立成人病センター耳鼻咽喉科

坂口幸作
社会保険紀南綜合病院耳鼻咽喉科

津田 守
住友病院耳鼻咽喉科

羽賀 稔
近畿中央病院耳鼻咽喉科

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤BMY-28100の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性と安全性とを検討した。

対象は中耳炎8例、副鼻腔炎5例、扁桃炎9例、耳介軟骨膜炎2例、鼻癌1例の25例であった。投与量は1回250mgまたは500mgを1日2ないし3回食後経口投与とし、投与期間は原則として3ないし7日間とした。

臨床効果は、全25例中著効4例、有効13例、やや有効4例、無効4例で、有効以上の有効率は68.0%であった。疾患別では、急性陰窩性扁桃炎9例では88.9%と高い有効率を示したが、中耳炎、副鼻腔炎では慢性のものが多く、有効率もあまり高くなかった。細菌学的効果は分離された27株中15株が除菌され、不明の2株を除き除菌率は60.0%であった。

副作用は1例に便秘が認められ、2例に臨床検査値異常(GPT上昇, BUN上昇)が認められたが、いずれも程度は軽度であった。

Key words : BMY-28100, 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で開発された、非エステル型の経口用セフェム系抗生剤で、Fig. 1に示す構造式を有する。本剤はin

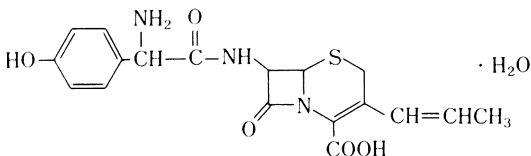


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

vitro抗菌力試験において、グラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対して、従来の経口用セフェム系抗生剤に比較し、強い抗菌力を示すことが知られている^{1,2)}。今回我々は、各種の耳鼻咽喉科領域感染症に対して本剤を使用する機会を得たので、その有効性、安全性について報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

調査対象は、昭和62年8月から昭和62年11月までの期間に、大阪大学医学部附属病院、吹田市民病院、大阪府立成人病センター、紀南綜合病院、住友病院、近畿中

* 大阪市福島区福島1-1-50

央病院の各耳鼻咽喉科外来を受診した患者である。その疾患内訳は、急性中耳炎4例、慢性中耳炎4例、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎4例、急性扁桃炎9例、耳介軟骨膜炎2例、鼻癌1例の計25例である。年齢は19歳から74歳で平均45.6歳であり、性別は男性13名、女性12名であった。

2. 投与量, 投与方法

BMY-28100を1回250mgまたは500mgを1日2ないし3回食後経口投与とし、投与期間は主治医の判断にゆだねたが、原則として3ないし7日間とした。1日500mg分2の症例は5例、750mg分3の症例は17例、1000mg分2の症例は1例、1500mg分3の症例は2例であり、実際の投与期間は3～12日間(平均5.8日)で、総投与量は1500～9000mg(平均4400mg)であった。

なおすべての症例において、投与前に患者の了解を得て薬剤の投与を行った。

3. 併用薬剤, 併用処置

原則として他の抗菌剤、抗炎症剤、鎮痛・解熱剤などは併用しないこととしたが、止むを得ず併用した場合は、その薬剤名、1日投与量、投与期間を明記することとした。

併用処置も通常の外来処置のみとし、外科的処置を行った際には明記することとした。

4. 細菌学的検討

本剤投与開始前に炎症部位より綿棒にて検体を採取し、各施設において起炎菌の分離・同定を行うとともに、中耳炎、副鼻腔炎ではTCSポーターを用い、扁桃炎ではシードスワブを用いて、東京総合臨床検査センターにただちに送付して、起炎菌の分離、同定、最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行った。

5. 臨床検査

血液、血液生化学、尿などの各種臨床検査を、本剤の投与前後に可能な限り実施することとし、本剤投与後に異常値が観察された場合は、十分追跡調査を行うこととした。

6. 効果判定

1) 臨床効果判定

本剤投与前後に、自覚症状(耳漏、耳痛、鼻漏、後鼻漏、咽頭痛など)および他覚所見(分泌物の量、性状、局所の発赤、腫脹など)を観察し、自他覚所見の推移により各主治医が、著効、有効、やや有効、無効の4段階で臨床効果の判定を行った。

2) 細菌学的効果判定

投与前後の起炎菌の消長にしたがい、消失、交代、存続、不変、不明の5段階に判定した。本剤投与後、各感染症に特有の分泌物が消失した場合は細菌学的検査は行

わず、細菌学的効果は消失と判定した。なおこれらの細菌学的効果の判定は、原則として集中測定の結果を用い、ひとりの医師(著者)により判定がなされた。

Ⅱ. 結 果

個々の症例についての疾患名、1日投与量、投与期間、起炎菌、臨床効果、細菌学的効果、副作用に関してTable 1に示した。

1. 臨床効果

全症例についての臨床効果はTable 2に示す如くであり、25例中著効4例、有効13例、やや有効4例、無効4例で、有効以上の有効率は68.0%という結果であった。疾患別にみると、中耳炎8例に対しては著効2例、有効1例、やや有効2例、無効3例で、有効率は37.5%であったが、副鼻腔炎5例に対しては、有効3例、やや有効1例、無効1例で60.0%の有効率を示し、扁桃炎9例では、著効2例、有効6例、やや有効1例で88.9%と高い有効率を示した。その他耳介軟骨膜炎2例、鼻癌1例は全例有効であった。これらの感染症を、急性と慢性とにわけて有効率を比較すると、急性感染症17例では有効率は76.5%であったが、慢性感染症8例では有効率は50.0%と低値であった。

1日投与量別の有効率は、500mg投与例では80.0%、750mg投与例では64.7%、1000mg投与例では100%、1500mg投与例では50.0%の有効率であり(Table 3)、必ずしも投与量との間に一定の関係は認めなかった。

2. 細菌学的効果

投与前に細菌学的検査を実施できたのは21例であり、単独感染16例、混合感染5例で、全体で27株が分離された。これら27株の細菌学的効果はTable 4に示す如くで、15株が菌消失し、不明の2株を除くと除菌率は60.0%であった。特にグラム陽性菌に対して除菌率は91.7%と高く、*Staphylococcus aureus*も75.0%が除菌された。

これらの分離菌に対するMICの結果はTable 5に示す。グラム陽性菌に対するBMY-28100の抗菌力は、cefaclorやcefadroxilと比較し、数管以上優れていた(Fig. 2)。

Ⅲ. 考 按

耳鼻咽喉科領域感染症は、多彩な起炎菌により惹起される。したがって幅広い抗菌スペクトルを有する抗生剤が各種耳鼻咽喉科領域感染症に使用されてきている。しかし近年開発されている抗生剤は、グラム陽性菌、特に*S. aureus*に対する抗菌力が劣る場合があり、*S. aureus*をはじめとするグラム陽性菌は重要な起炎菌である現状からすると、問題であると考えていた。今回我々の検討を行ったBMY-28100は、幅広い抗菌スペクトルを有するとともに、グラム陽性菌に対して従来のセフェム系抗

Table 1. Clinical results of BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Effect		Side-effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)	species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	clinical	bacteriological	
1	27	F	acute otitis media	250 × 3	3	1750	<i>S. aureus</i>	0.2	good	unknown	—
2	34	F	acute otitis media	250 × 3	4	3000	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	1.56 > 100 0.78	fair	unchanged unchanged eradicated	—
3	60	F	acute otitis media	250 × 3	5	3750	<i>P. aeruginosa</i>	> 100	poor	unchanged	—
4	37	M	acute otitis media	250 × 3	7	5250	<i>S. aureus</i>	25	poor	unchanged	—
5	56	F	chronic otitis media	250 × 3	4	2750			poor		constipation
6	74	M	chronic otitis media	250 × 3	4	3000	CNS	0.39	excellent	eradicated	BUN ↑
7	60	F	chronic otitis media	250 × 3	6	4500	<i>S. aureus</i>	6.25	fair	unknown	—
8	40	F	chronic otitis media	250 × 3	9	6750	<i>S. aureus</i>	0.39	excellent	eradicated	—
9	63	F	acute sinusitis	500 × 2	7	7000	<i>P. aeruginosa</i>	> 100	good	unchanged	—
10	63	M	chronic sinusitis	250 × 3	5	3750	<i>H. alvei</i> <i>M. morgani</i>	25 > 100	good	unchanged unchanged	—
11	62	F	chronic sinusitis	250 × 3	5	3750	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	poor	unchanged	—
12	62	M	chronic sinusitis	500 × 3	4	6000	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>	0.78 0.78	good	eradicated eradicated	—
13	65	M	chronic sinusitis	500 × 3	5	7500	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	> 100 > 100	fair	unchanged unchanged	—
14	19	F	acute tonsillitis	250 × 2	3	1500	<i>S. agalactiae</i>	0.2	good	eradicated	—
15	26	M	acute tonsillitis	250 × 2	5	2500	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	excellent	eradicated	—
16	27	F	acute tonsillitis	250 × 2	7	3500	<i>S. pyogenes</i>	< 0.025	excellent	eradicated	—
17	32	F	acute tonsillitis	250 × 2	7	3500	<i>B. catarrhalis</i>	0.78	fair	eradicated	—
18	34	M	acute tonsillitis	250 × 2	7	3500	<i>S. agalactiae</i>	0.1	good	eradicated	—
19	20	M	acute tonsillitis	250 × 3	5	3750	<i>S. pyogenes</i>	< 0.025	good	eradicated	—
20	40	M	acute tonsillitis	250 × 3	5	3750	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	0.05 0.78	good	eradicated eradicated	GPT ↑
21	53	F	acute tonsillitis	250 × 3	6	4500	<i>S. agalactiae</i>	0.2	good	eradicated	—
22	64	M	acute tonsillitis	250 × 3	7	5250	<i>H. influenzae</i>	1.56	good	eradicated	—
23	34	M	auricular perichondritis	250 × 3	7	5250			good		—
24	55	M	auricular perichondritis	250 × 3	12	9000			good		—
25	33	M	furuncle of nose	250 × 3	7	5250			good		—

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100

Diagnosis	Clinical efficacy				Total	Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor		
Acute otitis media		1	1	2	4	25.0
Chronic otitis media	2		1	1	4	50.0
Acute sinusitis		1			1	100
Chronic sinusitis		2	1	1	4	50.0
Acute tonsillitis	2	6	1		9	88.9
Auricular perichondritis		2			2	100
Furuncle of nose		1			1	100
Total	4	13	4	4	25	68.0

生剤に比較し強い抗菌力を有する新経口セフェム系抗生剤である^{1,2)}ため、耳鼻咽喉科領域感染症に対して高い有用性が期待できると考え、臨床試験を行った。

中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎など25例に対してBMY-28100の投与を行ったが、68.0%の有効率が得られた。疾患別にみると急性扁桃炎に対しては88.9%と高い有効率が得られ、その他耳介軟骨膜炎や鼻癌に対しても有効であったが、中耳炎に対しては37.5%、副鼻腔炎に対しては60.0%の有効率にすぎなかった。これら疾患に対して有効率が低かったのは、対象症例数が少なく、本剤の非感受性菌が起炎菌である慢性炎症の占める割合が高かったためと考えられた。

細菌学的効果では60.0%の除菌率を示し、特にグラム陽性菌に対して91.7%と極めて高い除菌率であった。本剤のグラム陽性菌に対する抗菌力はFig. 2に示した如く、従来のセフェム系抗生剤に比較し数管以上強く、*in vitro*の抗菌力が*in vivo*でも同様に発揮され、高い除菌率が得られたと言える。このことは、本剤の血中濃度、組織内濃度が高く、かつ体内動態が安定していることを示唆する結果と考えられた。

副作用は1例に便秘が認められ、臨床検査値異常はBUNの上昇、GPTの上昇が各1例に認められたが、いずれも軽度であった。

Table 3. Clinical efficacy of BMY-28100 by daily dose

Daily dose (mg)	Clinical efficacy				Total	Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor		
500	2	2	1		5	80.0
750	2	9	2	4	17	64.7
1000		1			1	100
1500		1	1		2	50.0
Total	4	13	4	4	25	68.0

Table 4. Bacteriological effect of BMY-28100

Isolated organism		No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
G(+)	<i>S. aureus</i>	6	3		1	2	3/4 (75.0)
	CNS*	1	1				1/1 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	3	3				3/3 (100)
	<i>S. agalactiae</i>	3	3				3/3 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1 (100)
	sub-total	14	11		1	2	11/12 (91.7)
G(-)	<i>B. catarrhalis</i>	2	2				2/2 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1		1		1/2 (50.0)
	<i>H. influenzae</i>	1	1				1/1 (100)
	<i>A. calcoaceticus</i>	1			1		0/1 (0)
	<i>P. mirabilis</i>	1			1		0/1 (0)
	<i>M. morgani</i>	1			1		0/1 (0)
	<i>H. alvei</i>	1			1		0/1 (0)
	<i>P. aeruginosa</i>	4			4		0/4 (0)
	sub-total	13	4		9		4/13 (30.8)
Total		27	15	0	10	2	15/25 (60.0)

*CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 5-1. Sensitivity distribution of clinical isolates

Isolate	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cells/ml														
			<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
G(+)	<i>S. aureus</i>	BMY-28100					1	1	2			1		1			
		CCL						1		3				1		1	
		CDX								2	2		1		1		
		ABPC	1							1	1		1			1	1
		AMPC		1						1	1		1			1	1
	CNS	BMY-28100						1									
		CCL							1								
		CDX								1							
		ABPC								1							
		AMPC								1							
	<i>S. pyogenes</i>	BMY-28100	2		1												
		CCL				2	1										
		CDX						2	1								
		ABPC	3														
		AMPC	2	1													
	<i>S. agalactiae</i>	BMY-28100				1	2										
		CCL								3							
		CDX									1	2					
		ABPC			1	2											
		AMPC			1	2											
	<i>S. pneumoniae</i>	BMY-28100	1														
		CCL					1										
		CDX								1							
		ABPC	1														
		AMPC	1														
G(-)	sub-total	BMY-28100	2	1	1	1	3	2	2			1		1			
		CCL				2	2	1	1	6				1		1	
		CDX						2	1	4	3	2	1		1		
		ABPC	5		1	2				2	1		1			1	1
		AMPC	3	2	1	2				2	1		1			1	1
	<i>B. catarrhalis</i>	BMY-28100						2									
		CCL						1	1								
		CDX										2					
		ABPC								1	1						
		AMPC									2						
	<i>K. pneumoniae</i>	BMY-28100						2									
		CCL						2									
		CDX									1	1					
		ABPC										1			1		
		AMPC										1				1	

CNS : coagulase-negative staphylococci

CCL : cefaclor CDX : cefadroxil ABPC : ampicillin AMPC : amoxicillin

Table 5-2. Sensitivity distribution of clinical isolates

Isolate	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cells/ml														
			<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
G(-)	1	BMY-28100								1							
		CCL									1						
		CDX										1					
		ABPC											1				
		AMPC										1					
G(-)	1	BMY-28100															1
		CCL													1		
		CDX															1
		ABPC											1				
		AMPC										1					
G(-)	1	BMY-28100												1			
		CCL														1	
		CDX															1
		ABPC													1		
		AMPC														1	
G(-)	1	BMY-28100												1			
		CCL														1	
		CDX															1
		ABPC												1			
		AMPC													1		
G(-)	4	BMY-28100															4
		CCL															4
		CDX															4
		ABPC															4
		AMPC															4
G(-)	13	BMY-28100							4	2				2			5
		CCL							3	2	1				1	2	4
		CDX									1	3	2				7
		ABPC								2	1	2	1		3		4
		AMPC								1	2	2	1			3	4
G(-)	27	BMY-28100	2	1	1	1	3	2	6	2		1		3			5
		CCL				2	2	1	4	8	1			1	1	3	4
		CDX						2	1	4	4	5	3				7
		ABPC	5		1	2				4	2	2	2		3	1	5
		AMPC	3	2	1	2				3	3	2	2			4	5

CCL : cefaclor CDX : cefadroxil ABPC : ampicillin AMPC : amoxicillin

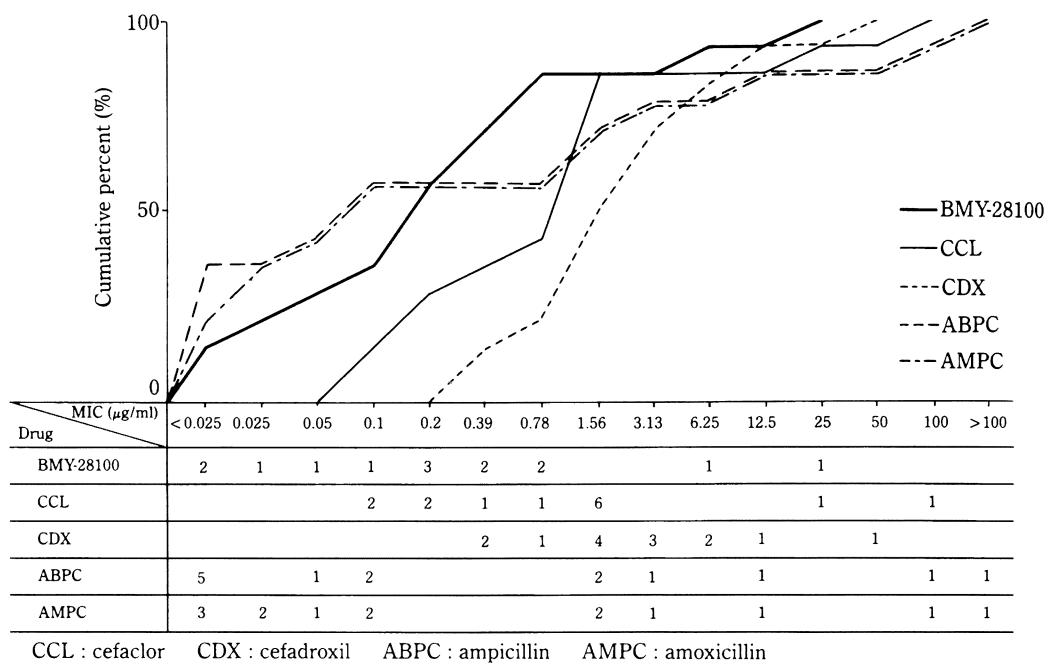


Fig. 2. Susceptibility of Gram-positive cocci (14 strains).

以上の結果より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症、特に急性扁桃炎の如き急性炎症に対して有用性の高い抗生剤であると考えられた。

Ⅳ. ま と め

耳鼻咽喉科領域感染症25例を対象に、BMY-28100の臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) 全体では、著効4例、有効13例、やや有効4例、無効4例で、68.0%の有効率であった。
- 2) 細菌学的効果は60.0%が除菌され、特にグラム陽性菌に対して91.7%の除菌率であった。

- 3) 副作用は1例に便秘が認められ、臨床検査値異常はBUNの上昇、GPTの上昇が各1例に認められた。

文 献

1) NORDEN C W, NIEDERRITER K : In vitro Activity of BMY-28100, a New Oral Cephalosporin. Chemotherapy(Basel) 34 : 27~29, 1988

2) ELIOPOULOS G M, REISZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C Jr : In vitro Activity of BMY-28100, a New Oral Cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 31(4) : 653~656, 1987

BMY-28100 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HITOSHI OGINO and TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University,
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

NAOZO TAYA and MINORU ISHIDA

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

KATSUNORI UMayA, TAKASHI FUJII, SHIGENORI NOMA and KUNITOSHI YOSHINO

Department of Otorhinolaryngology, The Center for Adult Disease, Osaka

KOSAKU SAKAGUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Shakaihoken Kinan-sogo Hospital

MAMORU TSUDA

Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital

MINORU HAGA

Department of Otorhinolaryngology, Kinkichuo Hospital

We investigated BMY-28100, a newly developed oral cephem antibiotic, in the treatment of otorhinolaryngological infections.

BMY-28100 was given orally to a total of 25 patients at 250mg or 500mg b.i.d. or t.i.d. for 3-7 days. The infections consisted of otitis media 8, paranasal sinusitis 5, acute lacunar tonsillitis 9, auricular perichondritis 2 and nasal furuncle 1.

Clinical response was excellent in 4, good in 13, fair in 4 and poor in 4 of the 25 patients. The efficacy rate (excellent + good) was 68.0%. Especially in acute lacunar tonsillitis, the efficacy rate was very high (88.9%). In otitis media and paranasal sinusitis, however the efficacy rates were low because these were chronic diseases in more than half of patients.

Of a total 27 clinical isolates, 15 strains were eliminated. The eradication rate was 60.0% excluding 2 strains whose bacteriological response was unknown.

As an adverse reaction, constipation occurred in one patient. Abnormal laboratory values were found in two patients: increased GPT and BUN.