

耳鼻咽喉科領域におけるBMY-28100の臨床的検討

島村康一郎・黒野祐一・茂木五郎

大分医科大学耳鼻咽喉科学教室*

弓崎明輝

大分県立病院耳鼻咽喉科

久我正明

下関済生会病院耳鼻咽喉科

セフェム系経口抗生剤BMY-28100の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的有用性および安全性について検討した。17～80歳の男性14例・女性19例・計33例を対象とした。対象疾患は急性扁桃炎5例、急性咽喉頭炎1例、慢性扁桃炎急性増悪3例、慢性中耳炎1例、慢性中耳炎急性増悪15例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎急性増悪5例、外傷性鼓膜穿孔感染1例であった。投与方法は1回250mgまたは500mgを1日3回食後経口投与とし、投与期間は1～16日間で、平均7日間であった。

臨床的効果は、著効5例、有効10例、やや有効9例、無効9例で有効率は45.5%であった。疾患別有効率は、扁桃炎・咽喉頭炎88.9%、副鼻腔炎71.4%、中耳炎12.5%であった。主な分離菌は*Staphylococcus aureus* 13株、*Pseudomonas aeruginosa* 4株、*Streptococcus pneumoniae* 3株、*Branhamella catarrhalis* 3株、*Streptococcus pyogenes* 2株、*Haemophilus influenzae* 1株などで全体の細菌消失率は64.1%であった。

臨床的副作用は2例に認められた。1例は急性咽喉炎例の36歳男性で、投与2日目に下痢を生じたが本剤継続投与し、下痢は発現後7日目に自然治癒した。もう1例は急性扁桃炎例の19歳女性で、1日目に発疹出現したため本剤によるものと判断し投与を中止し、抗アレルギー剤内服にて発現後3日目に治癒した。なお、本例に薬剤アレルギーの既往はなかった。臨床検査値異常は特に認められなかった。

Key words: 耳鼻咽喉科領域感染症, BMY-28100, 臨床的検討

BMY-28100は1983年ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において開発された非エステル型の新しい経口用セフェム系抗生物質である。化学構造式はFig. 1に示す如くであり、セフェム骨格の3位に1-propenyl基を有している。*In vitro*抗菌力試験において広域抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対し強い抗菌力を発揮する。

本剤は経口投与により有効血中濃度が得られ、各臓器・組織に移行し、その半減期は約1.3時間で、尿中に投与後24時間で80%前後が排泄される。先の臨床第Ⅰ相試験においてその高い安全性が確認されている。

今回、我々は本剤を耳鼻咽喉科領域の感染症患者に使用する機会を得たので、その結果について報告する。

Ⅰ. 対象および方法

対象症例は昭和62年6月から昭和62年11月までに、大分医科大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した

17歳から80歳までの男子14例、女子19例の計33例で、その疾患別内訳は、急性扁桃炎5例、慢性扁桃炎急性増悪3例、急性咽喉頭炎1例、急性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎急性増悪5例、慢性中耳炎1例、慢性中耳炎急性増悪15例、外傷性鼓膜穿孔感染1例である。

投与方法はBMY-28100を1回250～500mgを1日3回食後経口投与した。投与期間は1～16日間で、平均

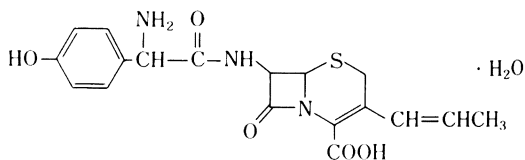


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 大分県大分郡狭間町医大ヶ丘1-1506

Table 1-1. Clinical results of BMY-28100

Case no.	Sex	Age (y)	Diagnosis	Isolated bacteria		Method of administration			Evaluation of clinical efficacy	Side-effects
				before	after	daily dose (mg)	term (days)	total dose (mg)		
1	F	22	chronic tonsillitis acute exacerbation	<i>S. pyogenes</i> <i>α</i> -streptococci	—	750	7	5250	excellent	—
2	F	54	chronic tonsillitis acute exacerbation	<i>α</i> -streptococci <i>Neisseria</i> aerobic GPR	—	750	7	5250	good	—
3	M	36	acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	—	750	7	5250	good	—
4	F	56	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕	750	7	5250	poor	—
5	M	27	chronic sinusitis acute exacerbation	<i>B. catarrhalis</i>	—	750	10	7500	good	—
6	F	59	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕	—	750	7	5250	good	—
7	F	64	chronic otitis media acute exacerbation	CNS <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	750	7	5250	moderate	—
8	F	19	chronic sinusitis acute exacerbation	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	750	7	5250	poor	—
9	M	78	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	—	750	7	5250	good	—
10	F	48	chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	750	7	5250	moderate	—
11	M	34	chronic tonsillitis acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕ <i>α</i> -streptococci	—	750	7	5250	good	—
12	F	50	chronic otitis media	<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	750	7	5250	moderate	—
13	M	80	chronic otitis media acute exacerbation	<i>A. calcoaceticus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	750	7	5250	poor	—
14	F	31	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	750	7	5250	poor	—
15	F	43	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕	<i>S. aureus</i> <i>β</i> -lactamase⊕	750	5	3750	poor	—
16	M	57	traumatic middle ear infection	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	750	16	12000	moderate	—
17	M	45	chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	750	14	10500	moderate	—

GPR : Gram-positive rods CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 1-2. Clinical results of BMY-28100

Case no.	Sex	Age (y)	Diagnosis	Isolated bacteria		Method of administration			Evaluation of clinical efficacy	Side-effects
				before	after	daily dose (mg)	term (days)	total dose (mg)		
18	F	38	chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	750	12	9000	poor	—
19	M	59	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	750	9	6750	poor	—
20	M	76	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	—	750	7	5250	moderate	—
21	F	50	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> β -lactamase ⁺	<i>S. aureus</i> β -lactamase ⁺	750	7	5250	poor	—
22	M	17	chronic otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>		750	7	5250	moderate	—
23	F	54	acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	—	750	7	5250	good	—
24	M	45	chronic otitis media acute exacerbation	<i>P. putida</i>	<i>P. putida</i>	750	7	5250	poor	—
25	F	54	acute sinusitis	<i>S. constellatus</i>	—	750	7	5250	good	—
26	F	50	acute sinusitis	CNS	—	750	7	5250	good	—
27	M	36	acute pharyngitis	<i>B. catarrhalis</i>	—	750	7	5250	excellent	diarrhea
28	M	56	acute pharyngitis & tonsillitis	<i>B. catarrhalis</i>	—	1500	5	7500	excellent	—
29	F	28	acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i>	—	750	4	2750	excellent	—
30	F	19	acute tonsillitis	Streptococcus group G		1500	1	1500	moderate	urticaria
31	F	57	chronic sinusitis acute exacerbation	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. epidermidis</i>	750	7	5250	excellent	—
32	F	44	chronic sinusitis acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	—	750	7	5250	good	—
33	M	44	chronic sinusitis acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	—	750	5	3750	moderate	—

CNS : coagulase-negative staphylococci

7日間であった。細菌学的検査には耳漏・鼻漏および扁桃陰窩または咽頭より採取した検体を用いた。効果判定は自覚症状と他覚症状により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行ない、分離菌の消長も考慮した。

Ⅱ. 臨床成績

自他覚的臨床成績の一覧をTable 1に示す。疾患別にその有効率をみると、急性扁桃炎5例では著効2例、有効2例、やや有効1例で有効率80%、慢性扁桃炎急性増悪3例では著効1例、有効2例で有効率100%、急性咽喉頭炎の1例は著効で有効率100%であった。慢性中耳炎の1例はやや有効、慢性中耳炎急性増悪15例では有効は2例、やや有効5例、無効8例と有効率は13.3%であった。急性副鼻腔炎2例はともに有効で、有効率100%、慢性副鼻腔炎急性増悪は5例で著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例で有効率は60%であった。外傷性鼓膜穿孔感染1例はやや有効であった。これらを集計した全例の総合臨床効果は著効5例、有効10例、やや有効9例、無効9例で有効率は45.5%であった(Table 2)。

細菌学的効果をTable 3に示す。*Staphylococcus aureus*は13株分離され消失7例、減少1例、不変5例で細菌消失率は53.8%であった。このうちβ-lactamase陽性は5株で細菌消失率は20%であった。Methicillin resistant *S. aureus*(MRSA)は副鼻腔炎、慢性中耳炎急性増悪症からそれぞれ1例ずつ検出され、いずれも細菌学的効果は無効であった。*Pseudomonas aeruginosa*は4株分離され、いずれも無効であった。*Streptococcus pneumoniae*、*Branhamella catarrhalis*は3株ずつ分離されともに菌の消失をみた。その他、*Streptococcus pyogenes*2株、*Haemophilus influenzae*1株、coagulase-negative staphylococci2株が検出され、いずれも細菌の消失あるいは減少を認めた。全体

での細菌学的有効率は64.1%であった。

Ⅲ. 副作用

2例に臨床的副作用が認められた。1例は急性咽喉炎罹患の36歳男性で、本剤1日当り750mg投与したところ、2日目に下痢を生じた。薬剤投与を中止するほどのものではないと判断し継続投与したところ、下痢は発現後7日目に自然治癒した。他の1例は急性扁桃炎罹患の19歳女性で、本剤を1日当り1500mg投与したところ、投与後2日目に発疹を生じた。直ちに投薬を中止し、抗アレルギー剤を内服させ、発疹は3日後に消退した。本患者に基礎疾患、合併症ならびに他の薬剤アレルギーの既往はなかった。

その他、一般血液検査、血液生化学検査および尿検査においては本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。

Ⅳ. 考察

BMY-28100は*in vitro*の試験でグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示すことが知られている。今回の臨床試験でも、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*等のグラム陽性菌および*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*Neisseria*等のグラム陰性菌に対し十分な抗菌力を有することが示された。しかし、*S. aureus*、*P. aeruginosa*に対してはその細菌消失率は低値であった。*S. aureus*に関しては最近、MRSAの出現¹⁾、β-lactamase産生菌の増加によりその病原性が問題になっており²⁾、これらの菌種に有効な抗生剤の開発が進んで来ている。本剤の*S. aureus*に対する除菌率は50%で、そのうちβ-lactamase陽性の5株に対しては20%の有効率しか得られなかった。緑膿菌感染については*in vitro*の試験において有用性の低いことは言われていたが、今回の研究においてもやはり同様の成績が示された。

Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	moderate	poor	
Acute pharyngitis	1	1				100
Acute tonsillitis	5	2	2	1		80
Chronic tonsillitis acute exacerbation	3	1	2			100
Acute sinusitis	2		2			100
Chronic sinusitis acute exacerbation	5	1	2	1	1	60
Chronic otitis media	1			1		0
Chronic otitis media acute exacerbation	15		2	5	8	13.3
Traumatic middle ear infection	1			1		0
Total	33	5	10	9	9	45.5

Table 3. Bacteriological effects of BMY-28100

Bacteria	No. of isolated cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	
<i>S. aureus</i>	13	7	1	5		7/13 (53.8)
<i>P. aeruginosa</i>	4			4		0 / 4 (0)
<i>S. pneumoniae</i>	3	1			2	3 / 3 (100)
<i>B. catarrhalis</i>	3	3				3 / 3 (100)
<i>α-streptococci</i>	3	3				3 / 3 (100)
<i>S. pyogenes</i>	2	2				2 / 2 (100)
CNS	2	2				2 / 2 (100)
<i>H. influenzae</i>	1	1				1 / 1 (100)
<i>Neisseria</i>	1	1				1 / 1 (100)
<i>A. calcoaceticus</i>	1				1	1 / 1 (100)
<i>S. constellatus</i>	1	1				1 / 1 (100)
<i>P. putida</i>	1			1		0 / 1 (0)
<i>E. faecalis</i>	1			1		0 / 1 (0)
<i>E. cloacae</i>	1			1		0 / 1 (0)
Aerobic Gram ⊕	1	1				1 / 1 (100)
<i>Candida guilliermondii</i>	1			1		0 / 1 (0)
Total	39	22	1	13	3	25/39 (64.1)

CNS : coagulase-negative staphylococci

疾患別に見ると、鼻副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎に対する有効性は満足すべきものと思われる。しかし、中耳炎に対する本剤の有効率は低値であった。これは、起炎菌として*S. aureus*、*P. aeruginosa*の検出された例がほとんどであったことに起因すると思われる。今回の研究対象となった中耳炎症例は難治例が多く、そのほとんどが過去に種々の抗生剤の投与を受けており、本剤の慢性中耳炎に対する臨床的效果については、再度検討の余地があるものと考えられる。

副作用に関しては、下痢と発疹がそれぞれ1例ずつ認められた。消化器症状についてはさほど重篤なものではなかったが、発疹をみた例では過去に薬物アレルギーの既往がなく、本剤投与上注意を要するものと思われる。

以上、BMY-28100の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的效果は、鼻副鼻腔および咽頭・扁桃の感染症についてはその有用性が高く安全性にもほとんど問題はないと考える。慢性中耳炎に関しては、本症の起炎菌として種々の耐性菌が増加していることから、検出菌種の詳細な検討を行ない、その適応を考えていく必要があると思われる。

文 献

1) 横田 健：MRSAの耐性機構と対策。日本臨床 46：189～200，1988
2) 馬場駿吉：上気道細菌感染の成立機序とその臨床。第89回日耳鼻総会，宿題報告，東京，1987

BMY-28100 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

KOICHIRO SHIMAMURA, YUICHI KURONO and GORO MOGI

Department of Otorhinolaryngology, Medical College of Oita,
1-1506 Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

AKITERU YUMISAKI

Department of Otorhinolaryngology, Oita Prefectural Hospital

MASAAKI KUGA

Department of Otorhinolaryngology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

BMY-28100, a newly developed cephalosporin, was administered to 33 patients with infections comprising acute tonsillitis 5, acute exacerbation of chronic tonsillitis 3, acute pharyngitis 1, chronic purulent otitis media 1, acute exacerbation of chronic purulent otitis media 15, acute sinusitis 2, acute exacerbation of chronic sinusitis 5, and acute traumatic middle ear infection 1.

BMY-28100 at 250mg in capsule form was administered perorally thrice daily for 1-16 days. Clinical results were good in 15 and poor in 18 patients. In a bacteriological study, 66% of strains isolated from otorrhea, rhinorrhea and abscess, were susceptible, although *Pseudomonas aeruginosa* and some of *Staphylococcus aureus* were resistant. Clinical side-effects were noted in two cases : one had gastroenteric trouble and the other urticaria.