

耳鼻咽喉科領域感染症における SY5555 の基礎的・臨床的検討

宮本 直哉・永田総一郎・北條 郷明・田中 悦夫

山本真一郎・馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

横 田 明・伊 藤 弘 美

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小 林 武 弘

春日井市民病院耳鼻咽喉科

河 合 崇・梅 田 敬 子

一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

新規経口ペネム系抗菌剤 SY5555 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討をおこなった。

1. SY5555 100 または 200mg 投与後の口蓋扁桃への組織移行は検出限界以下 (N.D.) $\sim 0.12 \mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜は $0.05 \mu\text{g/g}$, 鼻茸は N.D. $\sim 0.05 \mu\text{g/g}$, 中耳粘膜, 顎下腺, 耳下腺は N.D. であった。

2. 中耳炎 10 例 (急性 4 例, 慢性の急性増悪 6 例), 副鼻腔炎 9 例 (急性 5 例, 慢性 1 例, 慢性の急性増悪 3 例), 扁桃炎 8 例, 外耳炎 7 例および咽頭炎 1 例の計 35 例に対する臨床効果は, 著効 14 例, 有効 12 例, やや有効 7 例, 無効 2 例であり, 有効率は 74.3% であった。

3. 安全性評価対象 39 例中副作用は下痢, 悪心などの消化器症状が 5 例に, 臨床検査値異常は血小板数の軽度上昇が 1 例に認められたが, 重篤なものはなかった。

Key words : SY5555, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内移行, 臨床効果

SY5555 はサントリ株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発された新しい経口用ペネム系抗菌剤である。

本剤は, 緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, 特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌や *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対しては従来のセフェム系抗菌剤に比し優れた抗菌力を有している¹⁾。また, 各種細菌産生の β -ラクタマーゼに対して安定である。

本剤は, カルバペネム系抗菌剤と同様に dehydropeptidase I (DHP-I) により分解されるが, Imipenem に比べて安定性がやや向上しており, DHP-I 阻害剤の併用を必要としないで投与することが可能である。また, カルバペネム系抗菌剤と比べて腎毒性, 中枢毒性は低く, 健常成人男子を対象に実施された臨床第 I 相試験²⁾においても, 本剤 1 回 400mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与した場合の忍容性に特に問題は認められなかった。

今回, われわれは本剤を耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し, その有効性および安全性を検討したので基礎的検討を混えて報告する。

I. 対象および方法

1. 組織内移行

手術患者で本人の同意の得られた 20 例を対象に, SY5555 100mg または 200mg を単回投与し, 投与後の口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 鼻茸, 中耳粘膜, 顎下腺, 耳下腺の各組織および血漿中への移行性について検討した。

(1) 組織および血液採取法

投与 5 6 $\sim$ 300 分後の手術時に各組織を採取し, すみやかに -20°C 以下で凍結保存した。

血液は遠心分離にて血漿を分離し, -20°C 以下で凍結保存した。

(2) 濃度測定方法

Bacillus subtilis ATCC6633 を検定菌とする bioassay 法³⁾ (agar well 法) により測定した。

Table 1. Plasma and tissue concentration of SY5555

Case				Dose (mg)	Sampling time (min)	Concentration of SY5555						
No.	Age	Sex	Body weight (kg)			Plasma (μ g/ml)	Tonsil (μ g/g)	Maxillary sinus (μ g/g)	Nasal polyp (μ g/g)	Auris media (μ g/g)	Glandula sub- mandiblaris (μ g/g)	Glandula parotidea (μ g/g)
1	19	M	54	200	60	0.92	N.D.					
2	22	F	47	200	60	1.53	N.D.					
3	20	F	55	200	60	1.24	0.04					
4	21	M	61	200	60	1.03	0.04					
5	29	F	48	200	180	N.D.	N.D.					
6	33	M	83	200	180	1.16	N.D.					
7	39	M	67	200	180	0.17	N.D.					
8	32	M	62.5	200	180	0.26	N.D.					
9	30	F	47	200	60	1.9	0.04					
10	31	M	67	200	120	1.50	N.D.					
11	24	F	50	200	120	1.64	0.12					
12	32	F	68	200	120	0.52	N.D.					
13	56	M	73.5	100	130	0.34			0.04			
14	63	F	55	200	56	0.26			N.D.			
					70	0.22			N.D.			
15	76	F	55	200	95	0.55			N.D.			
16	54	M	56	200	60	0.5		0.05	0.05			
17	47	M	80	200	210	0.54				N.D.		
18	36	M	74	200	300	N.D.					N.D.	
19	32	M	71	200	180	0.8						N.D.
20	48	F	56	200	59	0.41						N.D.

N.D. : Not detected

2. 臨床的検討

平成3年9月から平成4年11月の間に名古屋市立大学医学部付属病院および表記の関連病院を受診した患者で、本試験の目的および方法、SY5555の予想される効果および副作用などを説明し、本人の自由意志による本試験への参加の同意が得られた耳鼻咽喉科領域感染症患者41例を対象とした。これらの患者に、本剤1回150～300mgを1日3回毎食後1日～14日間経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性について検討した。

II. 結 果

1. 組織内移行

結果をTable 1に示す。SY5555 200mg投与60～180分後の口蓋扁桃組織内濃度を12例で測定したが、そのうち検出限界以上の濃度が得られたものは投与60分後に測定した5例中3例（3例とも0.04 μ g/g）と120分後に測定した3例中1例（0.12 μ g/g）であり、180分後に測定した4例はいずれも検出限界以下であった。測定可能であった4例の組織内濃度は対血比

2.1～7.3%であった。鼻茸への移行は100mg投与130分後に測定した1例で0.04 μ g/g、対血漿比11.8%の濃度が確認されたが、200mg投与56～95分後に測定した3例中測定可能であったものは、60分後に測定した1例のみで0.05 μ g/g、対血漿比10%の濃度であった。上顎洞粘膜への移行は200mgを投与し検討した1例で60分後に、0.05 μ g/g、対血漿比10%の濃度が確認された。この他、本剤200mg投与59～300分後に中耳粘膜1例、顎下腺1例、耳下腺2例の組織内濃度を検討したが、いずれも検出限界以下であった。

2. 臨床成績

(1) 有効性

本剤を投与した41例の一覧をTable 2に示す。このうち、投与後来院しなかった2例（No. 24, 31）は評価不能のためすべての評価対象から除外し、アスペルギルス症合併例（No. 21）および副作用のため投与3日（投与回数7回）未満で中止した症例（No. 11, 17, 29）の4例は有効性の評価対象から除外した。したがって、有効性の評価対象は35例となり、これらに対する

Table 2. Clinical results of SY5555 treatment

Case No.	Age · Sex	Diagnosis Underlying disease and Complication	Causative organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$) before after	Administration			Evaluation		Side effects and abnormal changes in clinical laboratories Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)	Bact.	Clinical	
1	45 · M	Acute otitis media Cerebral infarction	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	150×3	9	4.05	Eradicated	Poor	(-)
2	49 · F	Acute otitis media (-)	<i>S. epidermidis</i> (0.10) (-)	150×3	7	3.15	Eradicated	Good	(-)
3	51 · M	Acute otitis media (-)	<i>S. aureus</i> (0.20) (-)	300×3	4	3.6	Eradicated	Excellent	(-)
4	54 · M	Acute otitis media (-)	<i>Corynebacterium</i> sp. (≤ 0.025) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05)	200×3	10	5.4	Unchanged	Fair	(-)
5	17 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>P. aeruginosa</i> (>100) (-)	150×3	9	3.6	Eradicated	Good	(-)
6	73 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>S. aureus</i> (0.10) CNS ¹⁾ (0.20) <i>S. aureus</i> (0.10)	200×3	7	4.2	Decreased	Fair	(-)
7	51 · F	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	200×3	8	4.8	Unchanged	Fair	(-)
8	50 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	CNS (0.10) <i>S. epidermidis</i> (≤ 0.025) (-)	200×3	7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)
9	39 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>P. aeruginosa</i> (>100) <i>S. aureus</i> (0.20) (-)	300×3	3	2.7	Eradicated	Excellent	(-)
10	67 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>P. agglomerans</i> (0.39) <i>Enterobacter</i> sp. (0.20) <i>P. agglomerans</i> (1.56) <i>B. catarrhalis</i> (0.20)	150×3	14	6.15	Unchanged	Fair	(-)
11	59 · M	Chronic otitis media (Acute exacerbation) (-)	<i>P. aeruginosa</i> (>100.0) not tested	300×3	3	2.4	Unknown	Unknown	Diarrhea. Abdominal pain drop out
12	31 · F	Acute sinusitis (-)	<i>E. aerogenes</i> (1.56) not tested	150×3	7	3.15	Unknown	Poor	(-)

1) : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 2. (Continued)

Case No.	Age · Sex	Diagnosis Underlying disease and Complication	Causative organisms (MIC μ g/ml) before after	Administration			Evaluation		Side effects and abnormal changes in clinical laboratories Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)	Bact.	Clinical	
13	26 F	Acute sinusitis (-)	(-) (-)	200×3	14	8.4	Unknown	Good	(-)
14	52 F	Acute sinusitis (-)	NF ¹⁾ (-)	200×3	14	8.2	Unknown	Excellent	(-)
15	21 M	Acute sinusitis (-)	(-) (-)	200×3	14	8.4	Unknown	Good	(-)
16	29 M	Acute sinusitis (-)	<i>P. acnes</i> (≤ 0.025) NF	200×3	3	1.6	Eradicated	Good	(-)
17	24 M	Acute sinusitis (-)	not tested	300×3	3	2.4	Unknown	Unknown	Diarrhea drop out
18	71 M	Chronic sinusitis (Acute exacerbation) (-)	<i>S. aureus</i> (> 100) (-)	150×3	9	4.05	Eradicated	Good	Pyrosis
19	62 M	Chronic sinusitis (Acute exacerbation) (-)	<i>S. epidermidis</i> (0.78) GNF-GNR ²⁾ (3.13)	200×3	13	7.8	Replaced	Good	(-)
20	65 M	Chronic sinusitis (Acute exacerbation) (-)	<i>B. catarrhalis</i> (0.20) <i>B. catarrhalis</i> (0.10)	200×3	14	8.4	Unchange	Fair	(-)
21	42 F	Chronic sinusitis Aspergillosis	(-) <i>E. coli</i>	150×3	12	5.4	Unknown	Unknown	(-) exclude
22	65 F	Chronic sinusitis diabetes	<i>P. micros</i> (≤ 0.025) CNS ¹⁾ (0.10) <i>Bacteroides</i> sp. (0.10) (-)	200×3	13	6.6	Eradicated	Fair	(-)
23	26 M	Acute tonsillitis (-)	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) (-)	150×3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)
24	21 F	Acute tonsillitis (-)	NF (-)	150×2	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown drop out
25	29 F	Acute tonsillitis (-)	<i>Prevotella</i> sp. (0.78) (-)	150×3	1	0.45	Eradicated	Excellent	Diarrhea, Nausea Vomiting
26	31 M	Acute tonsillitis (-)	NF (-)	150×3	6	2.7	Unknown	Good	Platlet 29.0→35.4

1) : coagulase negative *Staphylococcus*
2) : normal flora
3) : glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 2. (Continued)

Case No.	Age · Sex	Diagnosis Underlying disease and Complication	Causative organisms (MIC µg/ml) before after	Administration			Evaluation		Side effects and abnormal changes in clinical laboratories Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)	Bact.	Clinical	
27	65 F	Acute tonsillitis (-)	<i>K. oxytoca</i> (0.39) (-)	150×3	7	3.15	Eradicated	Excellent	(-)
28	48 M	Acute tonsillitis (-)	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	200×3	6	3.6	Eradicated	Fair	(-)
29	36 F	Acute tonsillitis (-)	NF ²⁾ (-)	150×1	1	0.15	Unknown	Unknown	Nausea drop out
30	34 F	Acute tonsillitis Sinusitis	NF (-)	200×3	3	1.8	Unknown	Excellent	(-)
31	33 F	Acute tonsillitis (-)	<i>S. agalactiae</i> (≤0.025) <i>S. pneumoniae</i> (0.10) not tested	200	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown drop out
32	20 M	Acute tonsillitis (-)	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	200×3	5	3	Eradicated	Good	(-)
33	18 F	Acute tonsillitis (-)	not tested	150×3	6	2.55	Unknown	Good	(-)
34	38 M	Acute pharyngitis (-)	<i>S. agalactiae</i> (≤0.025) (-)	150×3	6	2.7	Eradicated	Excellent	(-)
35	27 F	Acute external otitis (-)	<i>S. aureus</i> (0.05) (-)	150×3	3	1.35	Eradicated	Excellent	(-)
36	58 F	Acute external otitis (-)	not tested	200×3	2	1.2	Unknown	Excellent	(-)
37	42 F	Acute external otitis (-)	<i>S. aureus</i> (0.05) (-)	200×3	3	1.8	Eradicated	Excellent	(-)
38	73 F	Acute external otitis (-)	(-) (-)	200×3	3	1.8	Unknown	Excellent	(-)
39	75 F	Acute external otitis Hypertension	<i>A. calcoaceticus</i> (12.5) <i>Bacillus</i> sp. (0.10) (-)	200×3	3	1.8	Eradicated	Excellent	(-)
40	33 M	Acute external otitis (-)	not tested	200×3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
41	42 F	Acute external otitis (-)	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	200×3	5	3	Eradicated	Good	(-)

2) : normal flora

Table 3. Clinical efficacy of SY5555

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Clinical efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute otitis media	4	1	1	1	1	2/ 4
Chronic otitis media (acute exacerbation)	6	2	1	3		3/ 6
Sub total	10	3	2	4	1	5/10 (50.0)
Acute sinusitis	5	1	3		1	4/ 5
Chronic sinusitis	1			1		0/ 1
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	3		2	1		2/ 3
Sub total	9	1	5	2	1	6/ 9
Acute tonsillitis	8	4	3	1		7/ 8
Acute pharyngitis	1	1				1/ 1
Acute otitis externa	7	5	2			7/ 7
Total	35	14	12	7	2	26/35 (74.3)

Table 4. Clinical improvement in X-ray findings of patients with sinusitis

Markedly improved	Moderately improved	Fairly improved	Unchanged	Unknown	No. of cases	rate of markedly or moderately improved	rate of fairly improved or much improved
2	2	1	3	1	9	4/8	5/8

Table 5. Clinical efficacy of SY5555 classified by causative organisms

Organism		No. of cases	Clinical efficacy				Clinical efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	9	3	3	2	1	6/ 9
	<i>S. epidermidis</i>	2		2			2/ 2
	<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/ 1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/ 1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1		0/ 1
	sub total	14	5	5	3	1	10/14 (71.4)
Gram-negative	<i>B. catarrhalis</i>	1			1		0/ 1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/ 1
	<i>E. aerogenes</i>	1				1	0/ 1
	<i>P. agglomerans</i>	1			1		0/ 1
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/ 1
	sub total	5	1	1	2	1	2/ 5
Anaerobe	<i>P. acnes</i>	1		1			1/ 1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/ 1
	sub total	2	1	1			2/ 2
Gram(+) + Gram(+)		2	1		1		1/ 2
Gram(+) + Gram(-)		2	2				2/ 2
Gram(+)+Gram(+)+Gram(-)		1			1		0/ 1
Total		26	10	7	7	2	17/26 (65.4)

Table 6. Bacteriological effects of SY5555 classified by causative organisms

Organism		No. of cases	Clinical efficacy				Eradicated + Replaced/ total cases
			Eradicated	Replaced	Decreased	Unchanged	
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	9	8			1	8/ 9
	<i>S. epidermidis</i>	2	1	1			2/ 2
	<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/ 1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/ 1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1				1	0/ 1
	sub total	14	11	1		2	12/14 (85.7)
Gram-negative	<i>B. catarrhalis</i>	1				1	0/ 1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/ 1
	<i>P. agglomerans</i>	1				1	0/ 1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/ 1
	sub total	4	2			2	2/ 4
Anaerobe	<i>P. acnes</i>	1	1				1/ 1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/ 1
	sub total	2	2				2/ 2
Gram(+) + Gram(+)		2	1		1		1/ 2
Gram(+) + Gram(-)		2	2				2/ 2
Gram(+) + Gram(+) + Gram(-)		1	1				1/ 1
Total		25	19	1	1	4	20/25 (80.0)

臨床効果は Table 3 に示すように、有効以上と判定された症例は、急性中耳炎 4 例中 2 例、慢性中耳炎急性増悪症 6 例中 3 例、急性副鼻腔炎 5 例中 4 例、慢性副鼻腔炎 1 例中無し、慢性副鼻腔炎急性増悪症 3 例中 2 例、扁桃炎 8 例中 7 例、咽頭炎 1 例と外耳炎 7 例の全例であり、全体では 35 例中 26 例、74.3% の有効率であった。

副鼻腔炎 9 例中、投与前後で X 線検査が実施できた 8 例における X 線所見上の改善度を Table 4 に示す。改善以上は 4 例、やや改善を含めると 5 例に改善が認められた。

投与前に検出された分離菌別臨床効果は Table 5 に示したようにグラム陽性菌感染症では *Staphylococcus aureus* が 9 例中 6 例、*Staphylococcus epidermidis* が 2 例中 2 例、*Streptococcus pyogenes* が 1 例中 1 例、その他合わせると全体で 14 例中 10 例に効果が認められ、71.4% の有効率であった。

グラム陰性菌感染症では *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 1 例に有効であったが、*Branhamella catarrhalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Pantoea agglomerans* の 1 例にはやや有効以下であり、全体での有効以上は 5 例中 2 例であった。

嫌気性菌感染症では *Propionibacterium acnes* と *Bacteroides* sp. の各 1 例があったが、いずれも有効以上であった。この他に複数菌感染症が 5 例認められたが、そのうち 3 例が有効以上であった。

次に分離菌別細菌学的効果を Table 6 に示す。投与前後で検討できた 25 例中、単独菌感染が 20 例あり、そのうちグラム陽性菌では *S. aureus* は 9 例中 8 例消失、1 例不変、*S. epidermidis* は 2 例中 1 例消失、1 例菌交代、*S. pyogenes* と *Streptococcus agalactiae* の各 1 例はいずれも消失、*Corynebacterium* sp. の 1 例は不変であり、グラム陽性菌に対する除菌率は 14 例中 12 例、85.7% であった。

グラム陰性菌では *K. oxytoca* と *P. aeruginosa* の各 1 例はいずれも消失、*B. catarrhalis* と *P. agglomerans* の各 1 例は不変であり、グラム陰性菌を検出した 4 例中 2 例が除菌された。

嫌気性菌が検出された 2 例においては、*P. acnes* と *Bacteroides* sp. のいずれも消失した。その他複数菌が検出された 5 例中 4 例においては全ての菌が消失したが、*S. aureus* と coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) の混合感染例では CNS は消失、*S. aureus* は不変であった。

全体での細菌学的効果は 25 例中消失 19 例、菌交代 1 例、減少 1 例、不変 4 例で、菌交代を含んだ菌消失率は 80.0% であった。

(2) 安全性

安全性の評価対象 39 例中、5 例 (No. 11, 17, 18, 25, 29), 12.8% に副作用が認められた。いずれも消化器症状であり、下痢 3 件、嘔気 2 件、腹痛、嘔吐、胸やけが各 1 件であったが、いずれも本剤投与中止後消失し

ており、重篤なものではなかった。この他、31歳男性(No. 26)の臨床検査値において、血小板の軽度増加が認められたが、臨床に特に問題はなかった。

III. 考 察

SY5555は経口ペネム系抗菌剤として、国内ではじめて開発された薬剤である。耳鼻咽喉科領域の主要な感染症である中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎などにおける起炎菌⁴⁾としてよく検出される*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対する本剤のMIC₉₀は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus*に対しては $0.2 \mu\text{g/ml}$, *Haemophilus influenzae*に対しては $0.78 \mu\text{g/ml}$ であると報告されており¹⁾, 本剤は緑膿菌を除く広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を有するとともに各種 β -ラクタマーゼに安定で、 β -ラクタマーゼ産生株に対しても強い抗菌力を示すとされている。

今回、組織内移行に関し本剤100mgまたは200mgを単回投与し、口蓋扁桃組織、鼻茸、耳下腺などの組織内濃度を検討した結果と報告されているMICを比較すると、本剤が抗菌力を発揮するために必要と考えられる十分な組織内濃度を確認できなかった。すなわち、検出限界以上の濃度が確認されたものは20例中6例であり、最高値は、200mg投与120分後の口蓋扁桃組織における $0.12 \mu\text{g/g}$ 、対血漿比7.3%であった。組織内移行から考えると、耳鼻咽喉科領域感染症の主要な起炎菌に対して、本剤1回200mgは十分な除菌効果が得られるとは言い難い。

しかし、大部分の患者に本剤1回200mg以下を1日3回投与して検討した臨床成績からは、耳鼻咽喉科領域感染症の74.3%に有効であることを経験しており、今回得られた組織内移行のデータだけから、本剤1回200mg投与の有効性が不十分であるとは一概に断定できない。この点に関し、馬場らが詳細な検討を加え別途報告している⁵⁾。それによれば、本剤のヒトにおける蛋白結合率は95.2%と高く、従来の濃度測定方法では実際の値より低値に測定されるが、SY5555をさらに固相抽出してからbioassayする方法によりその影響が回避でき、従来の値よりも高値であったことが確認されている。その結果、*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*に対しては1回200mgで十分であり、*S. aureus*や*H. influenzae*に対しては300mgへの増量が好ましいと考察している。

臨床効果に関しては、有効以上と判定された症例は中耳炎10例中5例、副鼻腔炎9例中6例、扁桃炎8例中7例および咽頭炎、外耳炎の8例全例であり、全体での有効率は74.3%と経口セフェム剤とはほぼ同等^{6,7)}であった。中耳炎と副鼻腔炎に効果不十分例がやや多

くみられたが、その投与量は1日600~450mg分3と低く、菌の消長を検討できた8例中*S. aureus*などの分離菌が除菌されなかった例が5例含まれていることから、これらの症例に対しては1日900mg分3への増量が必要であったと考えられる。副鼻腔炎におけるX線改善率は、その改善が臨床効果に比べ若干遅れることを考慮し、やや改善以上の改善例でみると5/8となり、臨床効果と一致した。

細菌学的効果に関しては、単独菌感染例でみると、*S. aureus* 9例中8例消失を含み、グラム陽性菌が検出された14例中12例、85.7%が除菌された。一方、グラム陰性菌検出例は4例と少数であったが除菌例は2例であったことから、特にグラム陽性菌に対し強力な抗菌力を有する本剤の特徴が確認された。その他嫌気性菌2例中2例および、*S. aureus*を含む複数菌感染例5例中4例が除菌され、全体で80%の除菌率が得られており、本剤の幅広い抗菌スペクトラムが確認されたといえよう。

安全性に関しては、5例、12.8%に下痢などの消化器症状がみられたが、いずれも他剤でも認められる程度のもので投与中止後消失しており、本剤に特異的なものはなかった。

また、キノロン系薬剤でまれにみられる中枢系の副作用も全く認められなかった。臨床検査所見で血小板数が正常域をわずかに越えたものが1例みられたが、臨床に特に問題は認められなかった。

以上の如く、SY5555はグラム陽性菌、*P. aeruginosa*以外のグラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有する安全域の広い薬剤であることから、耳鼻咽喉科領域感染症、特に外来診療において使い易い有用な経口抗菌剤であると考えられる。

文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY5555, 東京, 1993
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規ペネム系経口抗生物質SY5555の第I相臨床試験. *Chemotherapy* 41: 1277~1292, 1993
- 3) 諸住なおみ, 宮田幸代, 金井 靖, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 菊地康博, 小林寅祐, 佐藤弓枝, 松田 静治, 他: SY5555の組織内濃度測定法. *Chemotherapy* 42 (S-1): 235~242, 1994
- 4) 伊藤博隆, 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域感染症1) 起炎菌の変遷. 化学療法領域9: 35~39, 1993
- 5) 馬場駿吉, 宮本直哉, 永田総一郎, 北條郷明, 田中悦夫, 山本真一郎, 三宅浩郷, 新川 敦, 木村栄成, 坂井 眞, 他: SY5555の耳鼻咽喉科領域各種組織移行

- 性に関する研究。耳鼻と臨床 40(3):1994
- 6) 森 慶人: 耳鼻咽喉科領域における Cefotiam hexetil の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 36(S-6):813~821, 1988
- 7) 宮本直哉, 小林武弘, 山本真一郎, 馬場駿吉, 伊藤晴夫, 東内 朗, 伊佐治広子, 島田純一郎, 永田総一郎: 耳鼻咽喉科領域感染症における ME1207 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-2):636~642, 1992

Laboratory and clinical studies on SY5555
in otorhinolaryngological infection

Naoya Miyamoto, Souichiro Nagata, Satoaki Hojo,
Etsuo Tanaka, Shin-ichiro Yamamoto and Shunkichi Baba
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan
Akira Yokota, Hiromi Ito
Department of Otorhinolaryngology, Nagoya East Citizen's Hospital
Takehiro Kobayashi
Department of Otorhinolaryngology, Kasugai Citizen's Hospital
Takasi Kawai, Keiko Umeda
Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya Citizen's Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies were carried out on SY5555 in otorhinolaryngological infection. The results were as follows.

1) Tissue concentrations after 100 mg or 200 mg p.o. in fasting state were N.D.~0.12 $\mu\text{g/g}$ in tonsil, 0.05 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus, N.D.~0.05 $\mu\text{g/g}$ in nasal polyp and N.D. in mucous membrane of auris media.

2) The drug was clinically evaluated in 35 patients with otitis media, sinusitis, tonsillitis, pharyngitis and otitis externa. Overall clinical efficacy was excellent in 14, good in 12, fair in 7 and poor in 2 cases. The efficacy rate was 74.3%.

3) Gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, nausea, were observed in 5 of 39 patients, and a mild increase in platelets was observed as an abnormal laboratory finding in 1 case.