

耳鼻咽喉科領域感染症における SY5555 の組織内濃度と臨床効果

原田 康夫[#]・鈴木 衛・平川 勝洋

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

中 田 将 風・小 村 良

国立呉病院耳鼻咽喉科

夜 陣 紘 治・野 田 益 弘

広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科

竹 林 脩 文

県立広島病院耳鼻咽喉科

田 頭 宣 治

厚生連広島総合病院耳鼻咽喉科

小 林 優 子

広島三菱病院耳鼻咽喉科

[#] 現 学 長

新しいペネム系抗生物質 SY5555 に関して耳鼻咽喉科領域感染症における臨床効果の検討を行うとともに組織内濃度を検討し、以下の結果を得た。

1) 本剤200mg 経口投与3例について bioassay 法で血漿中濃度を測定した結果、投与後60分の1例が $0.82\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後120分の2例では $1.0\mu\text{g/ml}$ および $1.34\mu\text{g/ml}$ であった。扁桃、鼻茸、上顎洞粘膜の組織内濃度は検出限界以下 $\sim 0.10\mu\text{g/g}$ であった。

2) 臨床例に対する検討では33例に対して本剤を投与した結果、臨床効果判定可能な症例は中耳炎11例、副鼻腔炎3例、扁桃炎9例、外耳炎1例、耳下腺炎1例の25例であり、その内訳は著効9例、有効10例、やや有効4例、無効2例で、有効率は76.0%であった。細菌学的効果は30株中、消失27株、不変3株であった。安全性の検討を31例について行った結果、副作用として嘔気および胃部不快感が1例に、フラフラ感、体熱感および眼痛が1例に出現したが重篤なものではなかった。また本剤投与と関連あると思われる臨床検査値異常は、軽度のGPT上昇および好酸球増多が各々1例に出現した。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words : SY5555, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織内濃度, 臨床成績

SY5555 はサントリー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ペネム系抗菌剤である。本剤は非エステル型で、原体吸収されることが一つの特徴である。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力は従来の経口用セフェム系抗菌剤に比べて優れている^{1,2)}。ただし、緑膿菌に対しては抗菌力を示さない。また、ほとんどの種類の β -ラクタマーゼに対して極めて安定で、本酵素産生菌に対しても抗菌作用を示す^{1,2)}。本剤は構造的に類似のカルバペネム系抗菌剤と同様にデヒドロペプチターゼI (DHP-I) により分解さ

れるが、DHP-I に対する安定性はイミペネムよりやや高く、併用剤なしの単剤投与による臨床応用が試みられている。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域の感染症における本剤の組織内濃度と臨床治療効果の検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 組織内および血漿中濃度

広島大学医学部耳鼻咽喉科関連施設において平成3年10月から3年11月の間に手術をうけ、本剤投与の同意の得られた成人3名に対し本剤200mg を経口投与し、投与後60~120分の扁桃、鼻茸および上顎洞粘膜の

Table 1. Concentrations of SY5555 in plasma and tissue

No.	Age (y), Sex	BW (kg)	Sampling time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Tissue/Plasma (%)
				Plasma	Tissue	
1	42, F	55	60	0.82	<0.03 (tonsil)	
2	50, M	56.5	120	1.00	0.05 (nasal polyp)	5.0
3	18, F	50	120	1.34	0.10 (maxillary sinus mucosa)	7.5

各組織を採取した。また同時に末梢静脈血を採取した。採取した検体は直ちにディープフリーザーにて -80°C または液体窒素に凍結した後、ドライアイス凍結下(株)三菱油化ビーシーエルに送付した。組織はシラスタチン添加($1,000\mu\text{g/ml}$)M/15リン酸緩衝液を加えて氷浴下ホモジナイズし冷却遠心分離後その上澄液を以下のbioassayに供した。bioassayは*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とする agar well 法で実施し、培地はクエン酸ナトリウム培地を用いた³⁾。

2. 臨床的検討

広島大学医学部耳鼻咽喉科および関連施設に平成3年10月から4年10月の間に受診し、本治験参加の同意が得られSY5555を投与した33例中、急性中耳炎5例、慢性中耳炎(含急性増悪)6例、副鼻腔炎3例、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)9例、外耳炎1例、耳下腺炎1例の計25例が臨床効果判定可能な症例であった(Table 2)。有効性の解析から除外した8例は投与期間不足や解熱鎮痛剤併用などの理由により評価不能と判断されたものである。安全性の評価対象は、投与後来院せず評価できなかった2例を除いた31例であった。

臨床効果判定可能症例における投与対象は15~73歳までの男性15例、女性10例であり、投与量および投与方法は1回100~300mg 1日3回経口投与であった。投与期間は3~14日間であり、総投与量は1.2~8.4gであった。臨床効果は臨床症状、検査所見の推移などを総合的に勘案して、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で評価した。

細菌学的検討は従来著者らが行っている方法により投与開始前および終了後に患部よりシードスワブ2号または穿刺により検体を採取し、直ちに輸送用培地(シードスワブ2号、嫌気ポーター)にて、(株)三菱油化ビーシーエルに送付し、細菌の分離同定ならびにMIC測定を一括して行った⁴⁾。各施設においても細菌の分離同定を行うこととした。なお、治療により分泌物、膿苔などが消失した症例においては細菌学的検査は実施しないこととした。

細菌学的効果は、消失、一部消失、菌交代、不変、

不明の5段階で判定した。

II. 成績

1. 組織内および血漿中濃度

SY5555 200mg 経口投与後の各組織内濃度、血漿中濃度をTable 1に示した。本剤200mg 投与後60分の扁桃組織内濃度は検出限界以下で血漿中濃度は $0.82\mu\text{g/ml}$ であった。投与後120分の鼻茸組織内濃度は $0.05\mu\text{g/g}$ で血漿中濃度は $1.0\mu\text{g/ml}$ であった。投与後120分の上顎洞粘膜内濃度は $0.10\mu\text{g/g}$ 、血漿中濃度は $1.34\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

臨床成績の一覧をTable 2に示す。臨床効果は慢性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪各1例で無効、慢性中耳炎の急性増悪および急性扁桃炎の各2例でやや有効で、残り19例はいずれも有効以上(内9例著効)の効果を得られ、有効率は76.0%(19/25)であった。また、細菌学的効果は、効果判定可能症例18例において、*Staphylococcus aureus* 6株、coagulase negative *Staphylococcus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Corynebacterium* species 各3株、*Streptococcus pyogenes*、*Haemophilus parainfluenzae* 各2株、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus agalactiae*、 β -*Streptococcus* species、*Escherichia coli*、*Citrobacter freundii*、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter aerogenes*、*Proteus mirabilis*、*Pseudomonas cepacia*、*Xanthomonas malto-philica*、*Propionibacterium acnes* 各1株が分離され、*S. aureus*、*Corynebacterium* species、*C. freundii* 各1株を除き全て消失し、その消失率は90.0%(27/30)であった。

副作用は嘔気および胃部不快感が1例に、フラフラ感、体熱感および眼痛が1例に出現したが、重篤なものではなかった。また、本剤投与に起因すると思われる臨床検査値異常は、S-GPT上昇および好酸球増多が各1例に出現したがいずれも軽度なものであった。

III. 考察

SY5555は、緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌および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示し、特に*Enterococcus*

Table 2. Clinical summary

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosage			Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	48 M	Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	≤ 0.025	300×3	6	5.4	Eradicated	Excellent	(-)	
2	29 M	Acute otitis media	<i>S. aureus</i> CNS <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	0.10 0.10 0.20	100×3	8	2.4	Eradicated	Good	(-)	
3	21 F	Acute otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	200×3	4	2.4	Eradicated	Good	(-)	
4	72 M	Acute otitis media	(-) ↓ NT		300×3	3	2.4	Unknown	Good		Nausea, Stomach discomfort
5	24 M	Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	≤ 0.025 0.10	300×3	7	6.3	Eradicated	Excellent	(-)	eosino. 3.0→9.7
6	69 M	Chronic otitis media	(-) ↓ (-)		200×3	7	4.2	Unknown	Poor	(-)	
7	73 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	0.05 0.20	200×3	3	1.8	Eradicated	Good	(-)	
8	50 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	CNS <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	0.05 ≤ 0.025 0.10 ≤ 0.025	200×3	7	4.2	Decreased	Good	(-)	
9	67 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i> ↓ <i>E. aerogenes</i> <i>C. freundii</i>	0.20 0.39 0.39 0.39	200×3	4	2.2	Decreased	Poor	(-)	
10	69 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>S. aureus</i>	0.78 1.56 1.56	300×3	7	6.3	Unknown	Fair	(-)	
11	50 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.10 0.10	200×3	5	2.2	Persisted	Fair		Vertigo, Feeling of warmth, Eye pain
12	29 F	Acute sinusitis	β -streptococcus ↓ (-)		300×3	7	6.3	Eradicated	Excellent	(-)	

* : 10^6 cfu/ml CNS : coagulase negative *Staphylococcus* NT : not tested NF : normal flora

Table 2 (Continued)

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism Before ↓ After	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage			Bacterio- logical effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				
13	51 M	Acute sinusitis	<i>P. cepacia</i> <i>P. acnes</i> ↓ (-)	3.13 ≤ 0.025	200×3	7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	
14	17 M	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	<i>S. pyogenes</i> CNS ↓ (-)	≤ 0.025 0.10	300×3	7	6.3	Eradicated	Excellent	(-)	
15	25 M	Acute tonsillitis	NF ↓ NT		200×3	14	8.4	Unknown	Good	(-)	
16	37 M	Acute tonsillitis	(-) ↓ NT		300×3	5	4.5	Unknown	Excellent	(-)	
17	35 M	Acute tonsillitis	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	0.78	300×3	7	6.3	Eradicated	Fair	(-)	GPT 28→50
18	33 F	Acute tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	≤ 0.025	200×3	8	4.8	Eradicated	Good	(-)	
19	56 F	Acute tonsillitis	NF ↓ NT		200×3	7	4.2	Unknown	Excellent	(-)	
20	21 F	Acute tonsillitis	<i>S. agalactiae</i> ↓ <i>C. albicans</i>	0.05	200×3	7	4.2	Replaced	Fair	(-)	
21	55 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	<i>E. aerogenes</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	3.13 0.20	200×3	7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	
22	17 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.78	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	(-)	
23	15 M	Chronic tonsillitis (acute exacerbation)	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.20 0.20	200×3	7	4.2	Eradicated	Excellent	(-)	
24	41 M	Acute otitis externa	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> ↓ (-)	0.78 0.10 >100	100×3	4	1.2	Eradicated	Good	(-)	
25	47 F	Chronic parotiditis	NF ↓ NF		100×3	11	3.3	Unknown	Good	(-)	

* : 10^6 cfu/ml CNS : coagulase negative *Staphylococcus* NT : not tested NF : normal flora

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経口抗菌剤に比し優れた抗菌力を有する点が特徴である^{1,2)}。また各種細菌産生の β -ラクタマーゼに対して安定で本酵素産生菌にも有効である³⁾。本剤は、カルバペネム系抗菌剤と同様にデヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) により分解されるが、イミペネム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り⁵⁾、また、腎毒性も弱く、腎毒性軽減剤の併用も不要で、単剤投与による安全性が本研究に先立って行われた第 I 相臨床試験について報告されている^{6,7)}。

今回、我々は本剤の組織移行の検討と耳鼻咽喉科領域の感染症に対する臨床検討を行うことができた。組織移行については、扁桃組織移行は投与後60分では検出限界以下であった。鼻茸中の濃度は120分で $0.05\mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜内濃度は120分で $0.10\mu\text{g/g}$ であった。これらの移行濃度はカルバペネム系抗生物質と比較すると低い値であったが⁸⁾、本剤の広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を考えると、本剤は耳鼻咽喉科領域において良好な治療成績が期待できるものと考えられた。今回、我々の臨床総合成績をみると、25例中、著効9例、有効10例と有効率は76.0%であり、期待通りの成績が得られた。また、細菌学的効果も分離された30株中27株が消失し、本剤の広い抗菌スペクトルと抗菌力の強さを反映する結果となった。

安全性においては、副作用として、嘔気および胃部不快感が1例に、フラフラ感、体熱感および眼痛が1例に出現したが重篤なものではなかった。臨床検査値の異常変動としてはS-GPT上昇、好酸球増多各1例を認めたが、いずれも軽度なものであった。

以上、報告したように、本剤は耳鼻咽喉科領域の感染症において、高い有効性、安全性を示し、有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M : Studies on penem antibiotics II. *in vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. J Antibiot 42 : 977~988, 1989
- 2) 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
- 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, 小林寅詰, 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) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 5) Tsuji A, Sato H, Tama I, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Ohnuma N, Noguchi T : Physiologically based pharmacokinetics of a new penem, SUN5555, for evaluation of *in vivo* efficacy. Drug Metab Dispos 18 : 245~252, 1990
- 6) 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
- 7) 中島光好, 大西明弘, 吉長孝二, 大村和伸, 菊地康博 : 新規経口ペネム系抗生物質 SY5555 の反復投与試験. Chemotherapy 41 : 1293~1299, 1993
- 8) 原田康夫, 夜陣紘治, 田頭宣治, 竹林脩文, 野田益弘, 黒川道徳, 世良公志 : 耳鼻咽喉科領域感染症における Meropenem の組織内濃度と臨床効果. Chemotherapy 40 : 719~724, 1992

Concentration of SY5555 in tissues and clinical efficacy in otorhinolaryngology

Yasuo Harada, Mamoru Suzuki and Katsuhiro Hirakawa

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Shofu Nakata, Ryou Omura

Department of Otorhinolaryngology, National Kure Hospital

Kouji Yajin, Masuhiro Noda

Department of Otorhinolaryngology,

Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic Bomb Survivors Hospital

Shubun Takebayashi

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Prefectural Hospital

Nobuharu Tagashira

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Yuko Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Mitsubishi Hospital

SY5555, a new penem antibiotic, was investigated in otorhinolaryngological infections.

Concentrations in the tonsil, nasal polyp and mucosa of maxillary sinus were determined by bioassay method after oral administration of 200 mg of SY5555.

The concentration of SY5555 was 0.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in plasma and less than 0.03 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the tonsil 60 min after administration. Concentrations in the nasal polyp and maxillary sinus mucosa were 0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ and 0.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 120 min after dosing, respectively.

SY5555 was administered to 33 patients with otorhinolaryngological infections. The drug was efficacious in 19 of 25 evaluable cases. Side effects were observed in two cases. Nausea and stomach discomfort were observed in one, and vertigo, feeling of warmth and eye pain in the other. Abnormal laboratory findings were observed in two cases, but none of the abnormal fluctuations was serious or presented any particular clinical problems.