

## 耳鼻咽喉科領域感染症における SY5555 の基礎的・臨床的検討

松崎 勉・原口 兼明・宮崎 康博・西元 謙吾・森山 一郎

伊東 一則・福田 勝則・古田 茂・大山 勝

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室\*

深水 浩三・渡辺 莊郁・内蘭 明裕

鹿児島県立北薩病院耳鼻咽喉科

鶴 丸 浩 士・矢 野 博 美

済生会川内病院耳鼻咽喉科

徳 重 栄一郎・馬場園 真樹子

今給黎総合病院耳鼻咽喉科

新規経口ペネム剤, SY5555 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性について基礎的, 臨床的検討を行った。

1) 組織移行の検討は組織24検体とその血漿23検体について行い, これらのうち組織中の SY5555 の濃度が検出限界以上であったのは 8 検体であった。SY5555 200mg または 300mg 投与後30分から 4 時間10分までに採取したこれら 8 検体, 上顎洞粘膜 (n = 3), 口蓋扁桃 (n = 3), 顎下腺 (n = 1), 耳下腺 (n = 1) の薬剤移行濃度は, それぞれ 0.05~0.17 $\mu$ g/g, 0.03~0.21  $\mu$ g/g, 0.04 $\mu$ g/g および 0.03 $\mu$ g/g であり, 血漿比 0.038~0.315, 0.038~0.075, 0.667 および 0.073 であった。

2) 臨床的検討では耳鼻咽喉科領域感染症 57 例に対して本剤を投与し, 脱落 9 例を除く 48 例についてその臨床的有用性を評価した。また 55 例については副作用の検討を行った。慢性中耳炎 (含, 急性増悪) では 6 例中著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 急性中耳炎では 16 例中著効 7 例, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 慢性副鼻腔炎 (急性増悪) では 3 例中有効 1 例, やや有効 2 例, 急性副鼻腔炎では 11 例中著効 7 例, 有効 1 例, やや有効 3 例, 扁桃炎では 9 例中著効 6 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 外耳炎では 2 例中著効 2 例, 耳下腺炎では 1 例中著効 1 例であった。全体として著効 24 例, 有効 10 例, やや有効 10 例, 無効 4 例で, 全症例での有効率は 70.8% であった。

3) 起炎菌別の細菌学的効果は, 評価可能であった全 58 株中 49 株が消失し消失率は 84.5% であった。

4) 副作用は 2 例に認められ, その内容は下痢および胃部不快感であったが重篤なものではなかった。臨床検査値の異常は 3 例に認められ, その内容は好酸球増多, GPT の上昇および GOT の上昇であった。

以上により本剤は耳鼻咽喉科領域感染症において有用性の高い薬剤であると考えられた。

**Key words :** SY5555, 耳鼻咽喉科感染症, 組織移行, 臨床的検討

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用ペネム系 $\beta$ -ラクタム抗生剤である。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

経口抗菌剤に比し優れた抗菌力を有している<sup>1,2)</sup>。また, 各種細菌産生の $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定である。本剤は各種非臨床試験により高い安全性が確認されており, 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, さらに, 単剤による投与が可能な薬剤である<sup>2,3)</sup>。

今回我々は多施設にて耳鼻咽喉科領域感染症を中心

Table 1. Plasma and tissue concentrations of SY5555

Case No.	Patient No.	Tissue	Time (min.)	Plasma conc. ( $\mu\text{g/g}$ )	Tissue conc. ( $\mu\text{g/g}$ )	Transfer rate Tissue/Plasma (%)
1*	1	tonsil	110	0.41	<0.03	
2*	1		125	0.37	<0.03	
3*	2		170	0.11	<0.03	
4*	2		188	0.08	<0.03	
5*	3		140	0.53	<0.03	
6*	4		120	0.82	<0.03	
7*	4		135	0.96	<0.03	
8*	5		215		<0.03	
9*	5		230	0.25	<0.03	
10*	6		240	<0.05	<0.03	
11*	6		270	<0.05	<0.03	
12**	7		30	3.28	0.21	6.4
13**	8		223	0.78	0.03	3.8
14**	8		230	0.80	0.06	7.5
15**	9		143	1.45	<0.03	
16**	9		172	0.82	<0.03	
17*	10	maxillary sinus	90	1.31	0.05	3.8
18*	11		85	1.14	<0.126	
19*	12		100	0.74	<0.126	
20*	13		120	0.54	0.17	31.5
21**	14		195	0.42	0.06	14.3
22*	15	glandula submandibularis	250	0.06	0.04	66.7
23**	16		210	0.64	<0.03	
24*	17	glandula parotidea	133	0.41	0.03	7.3

\* : 200mg administration, \*\* : 300mg administration

に SY5555 の基礎的、臨床的検討をする機会を得たので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

1991年9月から1992年10月までに鹿児島大学耳鼻咽喉科およびその関連3施設を受診した感染症患者で本試験参加に同意の得られた者を対象とした。また事前に $\beta$ -ラクタム系(カルバペネム系、セフェム系、およびペニシリン系など)抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な心・肝・腎機能障害および重篤または進行性の基礎疾患・合併症のある患者、妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある患者、その他主治医が不適当と判断した患者等は対象から除外した。

### 2. 組織移行に関する検討

対象は扁桃炎、副鼻腔炎、その他の手術を行った入院患者で、同意の得られた24例である。術中の安全を考慮し、術前空腹時に SY5555、200mg または 300mg を経口投与後、手術時に口蓋扁桃、上顎洞粘膜等を摘

出した。また同時に採血を行い血漿を分離した。SY5555 の組織内移行濃度および血漿中濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とする bioassay 法にて検討した。

### 3. 臨床的、細菌学的効果に関する検討

耳鼻咽喉科領域の感染症57例を対象として実施された。臨床的検討では、SY5555 を 1 回 150mg、200mg または 300mg を 1 日 3 回経口投与し、期間は原則として 3 日間から 14 日間とした。原則として他の抗菌性薬剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤など効果判定に影響を与える可能性のある薬剤の投与は避けた。効果判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学的検査等から総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で評価した。投与前後に細菌学的検索を行ったが投与終了時に分泌物の認められないもの、あるいは膿苔、膿栓の消失している場合には菌消失と判断し、菌の検索は行わなかった。また臨床検査に関しては可能な限り実施することにした。

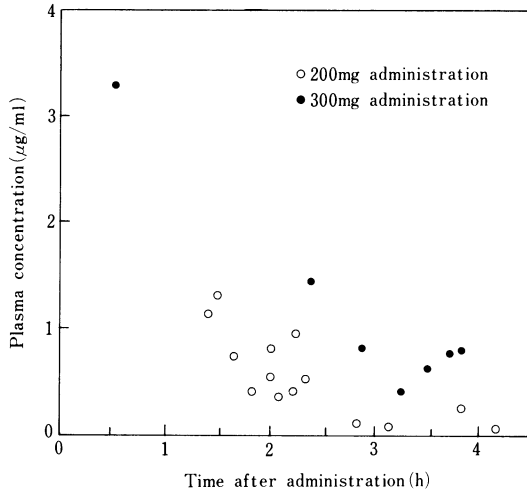


Fig. 1. Plasma concentrations of SY5555 (SY5555 200mg or 300mg, p.o.)

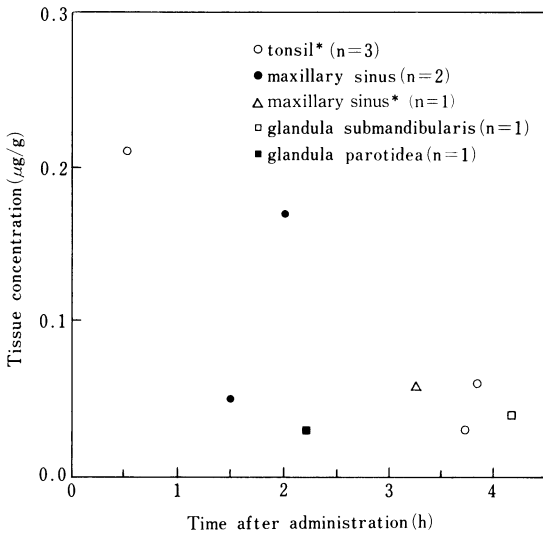


Fig. 2. Tissue concentrations of SY5555 (SY5555 200mg or 300mg, p.o.)

## II. 成績 續

### 1. 組織移行に関する成績

口蓋扁桃組織16検体, 上顎洞粘膜5検体, 顎下腺2検体, 耳下腺1検体およびその血清23検体に対し検討を行った。その成績をTable 1に示す。Fig. 1は投与後の検体採取時間と血漿中濃度の関係を示したものである。Fig. 2は検体採取時間と口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 顎下腺および耳下腺への移行濃度の関係を表したものである。SY5555 200mgまたは300mg投与後1時間30

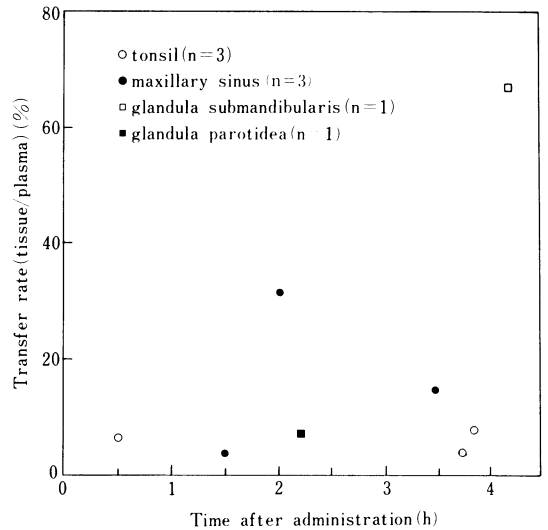


Fig. 3. Transfer rate (tissue/plasma) of SY5555

Table 2. Background of patients treated with SY5555

Age (y)	Cases	Male	Female
~19	4	4	
20~29	3	1	2
30~39	17	10	7
40~49	9	5	4
50~59	5		5
60~69	7	4	3
70~79	2	1	1
80~89	1		1
Total	48	25	23

分から3時間15分までに採取した上顎洞粘膜 (n=3) の薬剤移行平均濃度は0.09µg/g, 血漿比の平均はFig. 3に示すように0.17であった。SY5555 300mg投与後30分から3時間50分までに採取した口蓋扁桃 (n=3) の薬剤移行平均濃度は, 0.10µg/g, 血清比の平均はFig. 3に示すように0.06であった。

### 2. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域感染症57例中, 投与後来院しなかった2例は全ての解析から除外した。また, 抗炎症剤を併用した6例および投与回数不足の1例については, 有効性の解析から除外した。したがって, 48例について本剤の臨床的有用性を評価した。また55例については副作用の検討を行った。Table 2は性別, 年齢別内訳を示す。男性25名, 女性23名で, 平均年齢は男性39.0歳, 女性47.3歳であった。疾患別内訳は, 慢性中耳炎

Table 3-1. Clinical results of SY5555 treatment

Patient No.	Age Sex	Diagnosis		Severity	Isolated organism (MIC*)	Administration			Evaluation	
		Underlying disease & Complication				Dose (mg/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy
1	34 · M	chronic otitis media	(-)	moderate	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	450	7	3.15	decreased	fair
					<i>E. faecalis</i> (0.78)					
					<i>A. xylosoxidans</i> (1.56)					
					<i>P. rettgeri</i> (3.13)					
					<i>P. aeruginosa</i> (>100)					
					<i>A. xylosoxidans</i> (1.56)					
					<i>E. faecalis</i> (0.78)					
2	64 · M	chronic otitis media	(-)	moderate	<i>A. xylosoxidans</i> (1.56)	600	10	6.0	replaced	poor
					<i>P. cepacia</i> (12.5)					
3	62 · F	chronic otitis media (acute exacerbation)	(-)	moderate	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.025$ )	900	14	12.6	eradicated	good
					(-)					
4	49 · M	chronic otitis media (acute exacerbation)	(-)	severe	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	600	6	3.6	decreased	poor
					GNF-GNR (6.25)					
					<i>P. aeruginosa</i> (>100)					
					<i>A. xylosoxidans</i> (12.5)					
5	47 · F	chronic otitis media (acute exacerbation)	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.10)	450	6	2.7	persisted	fair
					<i>S. aureus</i> (0.10)					
6	44 · F	chronic otitis media (acute exacerbation)	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.39)	900	6	5.4	eradicated	excellent
					(-)					
7	15 · M	acute otitis media	(-)	moderate	<i>S. epidermidis</i> ( $\leq 0.025$ )	600	7	3.6	eradicated	excellent
					CNS (0.05)					
					(-)					
8	37 · F	acute otitis media	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.20)	900	7	6.0	eradicated	excellent
					(-)					
9	66 · F	acute otitis media		moderate	<i>B. catarrhalis</i> ( $\leq 0.025$ )	450	12	5.25	eradicated	good
		acute upper respiratory inflammation			<i>S. epidermidis</i> (0.20)					
					(-)					
10	79 · M	acute otitis media	(-)	moderate	CNS ( $\leq 0.025$ )	600	4	2.4	eradicated	good
					(-)					
11	21 · F	acute otitis media		mild	(-)	600	3	1.6	unknown	good
		acute upper respiratory inflammation			ND					
12	24 · M	acute otitis media	(-)	moderate	ND	900	7	6.3	unknown	excellent
13	63 · M	acute otitis media		moderate	<i>E. coli</i> (0.39)	600	8	4.8	unknown	fair
		chronic sinusitis			<i>A. calcoaceticus</i> (6.25)					
					ND					
14	75 · F	acute otitis media	(-)	moderate	<i>E. cloacae</i> (3.13)	450	11	4.95	replaced	poor
					<i>S. aureus</i> (0.10)					
					<i>E. aerogenes</i> (1.56)					
15	40 · F	acute otitis media	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.05)	600	5	3.0	eradicated	excellent
					(-)					
16	56 · F	acute otitis media	(-)	moderate	GNF-GNR (3.13)	450	7	3.15	decreased	poor
					<i>S. aureus</i> (0.10)					
					<i>P. aeruginosa</i> (>100)					
					<i>S. aureus</i> (0.10)					

\*10<sup>6</sup>cfu/ml ND : not done CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods NF : normal flora

Table 3-2. Clinical results of SY5555 treatment

Patient No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Isolated organism (MIC*)	Administration			Evaluation	
		Underlying disease & Complication			Dose (mg/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy
17	47 · M	acute otitis media (-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	450	7	3.15	eradicated	good
18	31 · M	acute otitis media (-)	moderate	<i>S. epidermidis</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>P. acnes</i> ( $\leq 0.025$ ) (-)	900	6	5.4	eradicated	excellent
19	18 · M	acute otitis media (-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.20) <i>S. aureus</i> (0.20)	900	7	6.3	persisted	fair
20	57 · F	acute otitis media chronic sinusitis	moderate	CNS (0.20) (-)	900	6	5.4	eradicated	excellent
21	81 · F	acute otitis media hypertension, angina pectoris	moderate	CNS (0.10) (-)	600	8	4.8	eradicated	excellent
22	13 · M	acute otitis media (-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.10) (-)	900	7	6.3	eradicated	good
23	18 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>S. epidermidis</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>S. epidermidis</i> (0.05) <i>P. acnes</i> ( $\leq 0.025$ )	600	14	8.4	persisted	fair
24	33 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>H. influenzae</i> (0.78) (-)	900	10	9.0	eradicated	good
25	33 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) (-)	moderate	(-) (-)	450	14	6.3	unknown	fair
26	59 · F	acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>K. oxytoca</i> (0.39) <i>E. coli</i> (0.20) <i>P. acnes</i> ( $\leq 0.025$ ) ND	600	13	7.8	unknown	good
27	27 · F	acute paranasal sinusitis (-)	mild	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. epidermidis</i> (0.20) <i>P. acnes</i> ( $\leq 0.025$ )	600	10	6.0	replaced	fair
28	60 · M	acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>S. pneumoniae</i> (0.20) <i>S. epidermidis</i> (0.39) <i>S. pneumoniae</i> (0.10)	600	11	6.0	decreased	fair
29	33 · F	acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>B. catarrhalis</i> (0.39) (-)	450	14	6.3	eradicated	excellent
30	37 · M	acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.025$ ) (-)	450	12	5.4	eradicated	excellent
31	54 · F	acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>B. catarrhalis</i> (0.20) (-)	450	14	6.3	eradicated	excellent

\* $10^6$  cfu/ml ND : not done CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods, NF : normal flora

Table 3-3. Clinical results of SY5555 treatment

Patient No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Isolated organism (MIC*)	Administration			Evaluation	
		Underlying disease & Complication			Dose (mg/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy
32	33 · M	acute paranasal sinusitis	moderate	<i>B. catarrhalis</i> (0.05) <i>H. influenzae</i> (1.56) <i>S. aureus</i> (0.05) <i>P. acnes</i> (0.10)	900	14	12.6	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
33	61 · M	acute paranasal sinusitis	severe	<i>P. intermedia</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>Bacteroides</i> sp. ( $\leq 0.025$ )	900	7	6.3	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
34	41 · F	acute paranasal sinusitis	severe	NF ND	450	12	5.4	unknown	excellent
		(-)		(-)					
35	33 · M	acute paranasal sinusitis	moderate	<i>P. aeruginosa</i> (>100) (-)	600	13	7.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
36	30 · F	acute paranasal sinusitis	severe	(-) ND	600	12	7.2	unknown	fair
		(-)		(-)					
37	33 · M	acute tonsillitis	severe	GNF-GNR (>100) <i>A. calcoaceticus</i> (6.25) (-)	600	8	4.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
38	56 · F	acute tonsillitis chronic hepatitis	severe	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.025$ ) (-)	900	7	6.3	eradicated	good
		(-)		(-)					
39	32 · M	acute tonsillitis	moderate	<i>B. catarrhalis</i> (0.20) (-)	600	5	3.0	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
40	35 · M	acute tonsillitis	moderate	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.025$ ) (-)	400	7	2.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
41	37 · F	acute tonsillitis	moderate	<i>S. pneumoniae</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>S. aureus</i> (0.10) <i>P. acnes</i> (0.05) (-)	300	3	1.0	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
42	32 · F	acute tonsillitis	moderate	GNF-GNR (0.10) (-)	450	4	1.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
43	32 · F	acute tonsillitis	moderate	<i>Capnocytophaga</i> sp. ( $\leq 0.025$ ) <i>S. marcescens</i> (3.13)	450	3	1.2	replaced	fair
		(-)		(-)					
44	42 · M	acute tonsillitis	severe	<i>S. pyogenes</i> ( $\leq 0.025$ ) (-)	900	7	6.3	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
45	41 · M	acute tonsillitis	moderate	NF ND	450	3	1.2	unknown	good
		(-)		(-)					
46	47 · M	acute otitis externa	moderate	<i>S. aureus</i> (0.20) <i>S. saprophyticus</i> (0.39) (-)	600	3	1.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					
47	36 · F	acute otitis externa	moderate	(-) ND	900	7	6.3	unknown	excellent
		(-)		(-)					
48	64 · F	acute parotiditis articular rheumatism, asthma, Sjögren's syndrome	moderate	<i>S. aureus</i> (0.10) <i>B. catarrhalis</i> (0.20) (-)	600	8	4.8	eradicated	excellent
		(-)		(-)					

\*10<sup>6</sup> cfu/ml ND: not done CNS: coagulase negative *Staphylococcus*  
GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods, NF: normal flora

Table 4. Clinical efficacy of SY5555

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic otitis media	2			1	1	0/2
Chronic otitis media (acute exacerbation)	4	1	1	1	1	2/4
Acute otitis media	16	7	5	2	2	12/16(75.0)
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	3		1	2		1/3
Acute paranasal sinusitis	11	7	1	3		8/11(72.7)
Tonsillitis	9	6	2	1		8/9
Otitis externa	2	2				2/2
Parotiditis	1	1				1/1
Total	48	24	10	10	4	34/48(70.8)

\* (excellent+good)/No. of cases

(含、急性増悪) 6例、急性中耳炎16例、慢性副鼻腔炎(急性増悪) 3例、急性副鼻腔炎11例、扁桃炎9例、外耳炎2例、耳下腺炎1例であった。これらの症例の臨床成績の一覧は Table 3 に示す通りである。本成績を疾患別に検討したのが Table 4 である。慢性中耳炎(含、急性増悪)では6例中著効1例、有効1例、やや有効2例、無効2例、急性中耳炎では16例中著効7例、有効5例、やや有効2例、無効2例、慢性副鼻腔炎(急性増悪)では3例中有効1例、やや有効2例、急性副鼻腔炎では11例中著効7例、有効1例、やや有効3例、扁桃炎では9例中著効6例、有効2例、やや有効1例、外耳炎では2例中著効2例、耳下腺炎では1例中著効1例であった。全体として著効24例、有効10例、やや有効10例、無効4例で、全症例での有効率は70.8%であった。Table 5 はこれらの症例の起炎菌別の臨床効果を検討したものである。単独菌感染症例において、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* で8例中5例、coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) および *Streptococcus pyogenes* でそれぞれ3例中3例、*Streptococcus pneumoniae* で2例中2例が有効以上であり、全体では76.5%の有効率であった。グラム陰性菌では8例中6例が有効以上であった。複数菌感染症例ではグラム陽性菌のみによるものでは5例中4例、グラム陰性菌のみによるものでは5例中3例、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方によるものでは6例中3例が有効以上であった。Table 6 は細菌学的効果の結果である。全体で63株が分離され、グラム陽性菌では *S. aureus* 14株中11株、*Staphylococcus epidermidis* 5株中4株、CNS 4株中4株、全体で35株中29株が消失し82.9%の消失率であった。グラム陰性菌27株では、*Pseudomonas aeruginosa* 3株中2株および *Alcaligenes xylosoxidans* 2株中1株以外はすべて消

失した。評価可能であった全58株中49株が消失し消失率は84.5%であった。Table 7 は重症度別、一日投与量別の臨床効果を示している。軽症例では2例中1例、中等症例では39例中28例が著効または有効であった。重症例では7例中5例が著効または有効であった。一日投与量別では症例数が少なくはっきりしたことは言えないが一日量が450mg、600mg、900mg と増えるにしたがって有効率が高くなる傾向が見られた。随伴症状については、Table 8 に示すように本剤との関係が否定できない胃部不快感および下痢各1例を認めた。臨床検査値異常は Table 9 に示すように、好酸球増多、GPT 上昇、GOT 上昇各1例が認められたがいずれも軽度であった。

#### IV. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症における主な検出菌は、時代の推移により多少の変遷がみられ、グラム陽性菌からグラム陰性菌の検出率の増加、さらに嫌気性菌の関与などの特徴がみられ、最近の検出菌は、急性、慢性、あるいは疾患別にそれぞれに特徴がみられている。このような事実を念頭に置きながら、耳鼻咽喉科領域感染症の治療に臨む必要がある。

今回、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 SY5555 は、*P. aeruginosa* を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特に *E. 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している。また、ほとんどの種類の  $\beta$ -ラクタマーゼに対し高い安定性を示し、本酵素産生菌に対しても抗菌作用を示す<sup>1,2)</sup>。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ブチターゼ I (DHP-I) により分解されるが、それに

Table 5. Clinical efficacy of SY5555 classified by isolated organisms

Isolate		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Mono-bacterial infection	Gram-positive bacteria						
	<i>S. aureus</i>	8	3	2	3		
	CNS	3	2	1			
	<i>S. epidermidis</i>	1			1		
	<i>S. pyogenes</i>	3	2	1			
	<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1			
	sub total	17	8	5	4		13/17(76.5)
	Gram-negative bacteria						
	<i>B. catarrhalis</i>	3	3				
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1				
	<i>H. influenzae</i>	1		1			
	<i>A. xylosoxidans</i>	1				1	
	GNF-GNR	1	1				
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1			1			
sub total	8	5	1	1	1	6/8	
Poly-bacterial infection	G(+)						
	<i>S. epidermidis</i> +CNS	1	1				
	<i>S. epidermidis</i> + <i>P. acnes</i>	1	1				
	<i>S. epidermidis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1			1		
	<i>S. aureus</i> + <i>S. saprophyticus</i>	1	1				
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>P. acnes</i>	1	1				
	G(-)						
	<i>P. aeruginosa</i> +GNF-GNR	1				1	
	<i>E. coli</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1			1		
	<i>P. intermedia</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1	1				
	GNF-GNR+ <i>A. calcoaceticus</i>	1	1				
	<i>K. oxytoca</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. acnes</i>	1		1			
	G(+)+G(-)						
	<i>S. epidermidis</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1		1			
	<i>S. aureus</i> + <i>E. cloacae</i>	1				1	
	<i>S. aureus</i> +GNF-GNR	1				1	
	<i>S. aureus</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1	1				
<i>S. aureus</i> + <i>P. acnes</i> + <i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1					
<i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>A. xylosoxydans</i> + <i>P. rettgeri</i>	1			1			
sub total	16	8	2	3	3	10/16(62.5)	
unknown	7	3	2	2		5/7	
total	48	24	10	10	4	34/48(70.8)	

\* (excellent+good)/No. of cases CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods

に対する安定性はIPMよりやや高く、DHP-I阻害剤を併用せず単剤による投与が可能である。また、腎毒性、中枢毒性もカルバペネム系抗剤に比べて低いと報告されている<sup>2,3)</sup>。

今回、我々はSY5555の有用性について基礎的・臨床的検討を行うことができた。基礎的検討では、組織内濃度とその時点での血漿中濃度を測定した。その結果、

24検体中17検体は検出限界以下であった。SY5555 200mgまたは300mg投与後、30~250分で上顎洞粘膜(n=3)、口蓋扁桃(n=3)、顎下腺(n=1)、耳下腺(n=1)の組織内濃度は0.05~0.17 $\mu$ g/g、0.03~0.21 $\mu$ g/g、0.04 $\mu$ g/gおよび0.03 $\mu$ g/gであり、血漿比0.038~0.315、0.038~0.075、0.667および0.073であった。これらの組織移行成績は、カルバペネム系



Table 6. Bacteriological response to SY5555

Isolate		No. of strains	Eradication rate (%)	Persisted	Unknown
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	14	11/14 (78.6)	3	
	CNS	4	4/4		
	<i>S. epidermidis</i>	5	4/5	1	
	<i>S. pyogenes</i>	3	3/3		
	<i>S. pneumoniae</i>	4	3/4	1	
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1/1		
	<i>E. faecalis</i>	1	0/1	1	
	<i>P. acnes</i>	4	3/3		1
sub total		36	29/35 (82.9)	6	1
Gram-negative bacteria	<i>B. catarrhalis</i>	6	6/6		
	<i>E. coli</i>	2			2
	<i>K. oxytoca</i>	1			1
	<i>E. cloacae</i>	1	1/1		
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1/3	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	1/1		1
	<i>A. xylosoxidans</i>	2	1/2	1	
	<i>P. rettgeri</i>	1	1/1		
	<i>H. influenzae</i>	2	2/2		
	<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	1/1		
	GNF-GNR	4	4/4		
	<i>P. intermedia</i>	1	1/1		
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1/1		
	sub total		27	20/23 (87.0)	3
Total		63	49/58 (84.5)	9	5

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods

Table 7. Clinical efficacy of SY5555 classified by severity and dose

Severity	Dose (mg × /day)	Diagnosis					Total (%)
		Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis	Otitis externa	Parotiditis	
Mild	450						
	600	1/1	0/1				1/2
	900						
sub-total		1/1	0/1				1/2
Moderate	450	2/6	3/4	2/3			7/13 (53.8)
	600	4/6	2/4	1/1	1/1	1/1	9/13 (69.2)
	900	7/8	2/2		1/1		10/11 (90.9)
	other			2/2			2/2
	sub-total		13/20	7/10 (70.0)	5/6	2/2	1/1
Severe	450		1/1				1/1
	600	0/1	0/1	1/1			1/3
	900		1/1	2/2			3/3
	sub-total		0/1	2/3	3/3		
Total (%)		14/22 (63.6)	9/14 (64.3)	8/9	2/2	1/1	34/48 (70.8)

Table 8. Side effects of SY5555

Sex	Age	Type of side effect	Appearing date	Administration	Severity of symptoms	Relation to the drug	Incidence (%)
M	33	stomach discomfort	2nd day	continued	mild	probable	1/55 (1.8)
M	61	diarrhea	3rd day	continued	mild	probable	1/55 (1.8)

Table 9. Abnormal changes in laboratory findings treated with SY5555

Sex	Age	Items	Values	Relation to the drug	Incidence (%)
M	60	eosino.	4→12	probable	1/28 (3.6)
M	33	GPT	30→59	probable	1/28 (3.6)
M	61	GOT	23→55	probable	1/28 (3.6)

抗生物質と比較すると低い値であった<sup>5)</sup>。一方、臨床的検討では本剤投与の耳鼻咽喉科領域感染症48症例において著効24例、有効10例、やや有効10例、無効4例で有効率70.8%と良好な臨床効果を示した。各疾患別の有効率とあわせて考えると、その有効率は、最近の経口用セフェム剤 BMY-28100, ME-1207 とほぼ同程度である<sup>6,7)</sup>。

また、細菌学的効果は、分離されたグラム陽性菌35株中29株(82.9%)が消失し、グラム陰性菌23株中20株(87.0%)が消失し、全体での菌消失率は、84.5%と優れた成績が得られた。これは、最近の経口用セフェム剤 BMY-28100, ME-1207, カルバペネム系のMEPM と全く遜色ない成績といえる<sup>5,6,7)</sup>。

安全性については、随伴症状として胃部不快感および下痢が各1例に出現したが重篤なものではなく、臨床検査値異常として好酸球, GOT, GPT のいずれも軽微な上昇が各1例に認められたのみであり安全な薬剤と考えられた。

以上の如く、今回の結果では、組織移行が若干低い成績を示したが、本剤の幅広く強い抗菌スペクトル、

$\beta$ -ラクタマーゼに対する高い安定性等の特徴と優れた臨床効果及び高い安全性の成績とを考え合わせると、初めての経口ペネム剤として耳鼻咽喉科領域感染症においてかなり有用性の高い薬剤になるものと考えられる。

## 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) 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, 1989
- 4) 大山 勝: 感染症の変貌と化学療法, 耳鼻科. 抗生物質から化学療法の領域 1: 75~79, 1985
- 5) 大山 勝, 内菌明裕, 島 哲也, 村野健三, 松崎 勉, 深水浩三, 宮崎康博, 矢野博美, 鶴丸浩士, 飯田富美子: 耳鼻咽喉科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-1): 725~731, 1992
- 6) 島 哲也, 福田勝則, 深水浩三, 大山 勝, 勝田兼司, 矢野博美, 伊東一則, 宮崎康博, 岩淵康雄, 松永信也: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する BMY-28100 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 37(S-3): 800~807, 1989
- 7) 西園浩文, 内菌明裕, 島 哲也, 大山 勝, 深水浩三, 宮崎康博, 清田隆二, 森山一郎: 耳鼻咽喉科領域感染症における ME-1207 の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 40(S-2): 643~650, 1992

Basic and clinical studies on SY5555 for infectious disease  
in the field of otorhinolaryngology

Tsutomu Matsuzaki, Kaneaki Haraguchi, Yasuhiro Miyazaki,  
Kengo Nishimoto, Ichiro Moriyama, Kazunori Itou, Katsunori Fukuda,  
Shigeru Furuta and Masaru Ohyama

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Kozo Fukami, Souiku Watanabe and Akihiro Uchizono

Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital  
Hiroshi Tsurumaru, Hiromi Yano

Department of Otorhinolaryngology, Sendai Saiseikai Hospital

Eiichirou Tokushige, Makiko Babazono

Department of Otorhinolaryngology, Imakyurei General Hospital

We performed basic and clinical studies on SY5555 in otorhinolaryngological infections. The results were as follows.

- 1) The concentrations of SY5555 after oral administration of 200 mg or 300 mg ranged from below 0.03  $\mu\text{g/g}$  to 0.21  $\mu\text{g/g}$  in the pathological sinus mucosa, tonsil, submandibular and parotid glands.
- 2) The clinical efficacy in 48 evaluable patients was excellent in 24, good in 10, fair in 10 and poor in 4.
- 3) Bacteriologically, the eradication rate was 84.5%.
- 4) Adverse effects were found in two cases: diarrhea in one and stomach discomfort in the other. Abnormal laboratory findings were found in three cases: a slight elevation of eosinophils, GPT and GOT in one case each. From these results, we consider SY5555 to be a useful chemotherapeutic drug for infections in the field of otorhinolaryngology.