

## 呼吸器感染症に対するBMY-28100の臨床効果の検討

小西一樹・米谷則美・吉田雅美・田村昌士  
岩手医科大学第三内科\*

吉田 司  
岩手県立中央病院呼吸器科

佐藤信久  
河南病院内科

小林 仁  
八戸赤十字病院第三内科

呼吸器感染症患者18例(細菌性肺炎15例, 肺化膿症2例, 慢性気管支炎1例)にBMY-28100を1日750~1,500mg, 7~17日間に合計6.5~22.5g経口投与しその臨床効果について検討した。その結果, 著効4例, 有効11例, やや有効3例の臨床成績を得た。1例に胸部不快感とGPT上昇, 1例に便秘の副作用を認めたがいずれも軽度であった。本薬剤は, 急性細菌性呼吸器感染症に対して, きわめて有効な薬剤であると示唆された。

**Key words** : BMY-28100, セフェム系抗生剤, 呼吸器感染症

BMY-28100 (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrateはブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された非エステル型の経口セフェム剤であり, グラム陽性, 陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し, 特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。本剤は前臨床試験ならびに臨床第I相試験において安全性が確認され, 抗菌力や体内動態の成績からも臨床的有用性が期待された<sup>1-3)</sup>。今回われわれは, 本剤を18例の呼吸器感染症患者に使用し, その臨床効果を検討したので報告する。

### I. 材料および方法

1987年6月より12月までの間に当科およびその関連施設にて細菌性呼吸器感染症と診断されて外来もしくは入院治療をうけた患者を対象とした。その内訳は, 細菌性肺炎15例, 肺化膿症2例, 慢性気管支炎1例である。その詳細はTable 1に一括して示した。

BMY-28100の投与方法は, 250mg 1日3回あるいは250mg 1日4回の経口投与を原則とし, 症状, 重症度によって500mg 1日2~3回の経口投与方法も併せて実施した。投与日数は7~17日, 平均11.2日, 患者1人当り

の総投与量は6.5~22.5g, 平均12.1gであった。投与方法の詳細はTable 1に示した。臨床効果の判定は, 臨床症状, 検査成績の推移を考慮して以下の基準にもとづいて判定した。

- 著効 : 本剤投与開始から3日以内に臨床症状の消失, 検査成績の改善傾向を認め, かつ1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。
- 有効 : 本剤投与開始から7日以内に臨床症状の消失, 検査成績の改善傾向を認め, かつ起炎菌の明らかな場合, 1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。
- やや有効 : 臨床症状, 検査成績の改善に7日以上を要し, かつ起炎菌の明らかな場合, 起炎菌の完全な消失が認められなかったもの。
- 無効 : 臨床症状, 検査成績の改善が, 本剤投与開始から7日以降にも, まったく認められなかったもの。

### II. 結果

治療成績は一括してTable 1に示した。起炎菌として分離された菌は, *Haemophilus influenzae* 6例, *Klebsiella pneumoniae* 2例, *S. pneumoniae* 2例, *S. aureus* 1例であり, 他の例では起炎菌を明らかにできなかった。投与症例全体の治療成績は, 著効4例, 有効11例, やや有効

\* 盛岡市内丸19-1

Table 1. Clinical trial with BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
			(underlying disease)	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	before	after			
1	49	F	bacterial pneumonia	250 × 3	14	10.25	NF	NF	unknown	excellent	none
2	59	F	bacterial pneumonia	250 × 4	14	13.5	<i>H. influenzae</i>	ND	eradicated	good	none
3	20	F	bacterial pneumonia	250 × 3	9	6.5	ND	ND	unknown	excellent	none
4	35	F	bacterial pneumonia	500 × 3	9	13.5	NF	ND	unknown	good	none
5	39	M	bacterial pneumonia	500 × 2 500 × 3 250 × 3	1 3 4	8.5	NF	NF	unknown	good	none
6	53	F	bacterial pneumonia	500 × 3	15	22.5	<i>K. pneumoniae</i>	NF	eradicated	excellent	none
7	57	F	bacterial pneumonia	500 × 3	8	12.0	NF	NF	unknown	good	none
8	69	M	bacterial pneumonia (pneumoconiosis)	500 × 3	15	22.5	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	ND	eradicated	good	none
9	62	F	bacterial pneumonia	250 × 4	12	12.0	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	unchanged	good	none
10	58	F	bacterial pneumonia	250 × 4	17	17.0	<i>H. influenzae</i>	NF	eradicated	good	none
11	47	M	bacterial pneumonia (bronchiectasis)	250 × 4	7	7.0	ND	ND	unknown	fair	chest discomfort GPT†
12	33	F	bacterial pneumonia	250 × 4	12	11.75	ND	ND	unknown	excellent	none
13	59	M	bacterial pneumonia	250 × 4	14	14.0	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	ND	eradicated	good	none
14	57	F	bacterial pneumonia (bronchiectasis)	250 × 4	14	14.0	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	decreased	fair	none
15	59	M	bacterial pneumonia (bronchiectasis)	250 × 4	8	8.0	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	increased	good	constipation
16	52	M	suppurative pneumonia	250 × 4	12	11.75	NF	NF	unknown	fair	none
17	33	M	suppurative pneumonia	250 × 3	9	6.75	NF	NF	unknown	good	none
18	65	M	secondary infection (CPE)	500 × 2	7	7.0	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	decreased	good	none

ND : not detected, NF : normal flora, CPE : chronic pulmonary emphysema

Table 2. Bacteriological response to BMY-28100

Isolate	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Total
<i>H. influenzae</i>	3	1	2	6
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		2
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. pneumoniae</i>	2			2
Total	7	2	2	11

Table 3. Laboratory findings of patients treated with BMY-28100 therapy

Case no.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	390	12.0	36.7	5000	3	26.2	63	46	142	11.9	0.83
	A	390	12.9	37.1	7900	5	35.8	55	52	125	13.7	0.92
2	B	358	11.5	34.8	5810	0.6	20.6	28	29	161	8.7	0.54
	A	388	12.5	38.1	3380	0.5	23.0	21	16	131	9.9	0.68
3	B	416	13.1	40.0	3520	1	20.5					
	A	428	13.3	41.2	3880	3	22.4	12	7	82	10.4	0.65
4	B	422	11.8	35.7	5600	1.1	34.3	21	12	94	22.5	0.5
	A	384	10.8	34.3	3300	1.0	32.5	17	14	61	16.4	0.5
5	B	462	14.0	43.8	10500	0.7	26.9	17	12	70	10.2	0.8
	A	478	14.6	44.6	5200	1.6	29.1	15	15	64	13.8	0.9
6	B	331	10.3	33	7600	0		37	28	293	8.6	0.8
	A	322	10.8	33	3400	0	19.0	22	16	222	7.2	0.7
7	B	410	9.6	37	9200	4		31	33	4.8*	11.4	0.7
	A	402	10.3	36	3000	1		29	18	3.1*	14.8	0.7
8	B	351	9.9	35	7200	0		19	9	10.9*	11.0	0.9
	A	345	9.2	34	3900	4		40	23	9.1*	15.0	0.9
9	B	433	12.7	37.7	10680	1.3	36.6	18	12	87	12.5	0.34
	A	401	12.0	35.1	5590	4.9	33.7	17	13	71	12.5	0.66
10	B	439	13.2	39.7	3630	1.0	30.9	20	8	94	18.8	0.81
	A	422	12.9	39.7	3520		21.6	16	9	94	18.0	0.79
11	B	471	14.2	42.6	8550	0.3	38.6	19	31	174	13.0	0.97
	A	486	13.9	43.3	8000	1.2	31.3	39	51→20	135	11.0	0.92
12	B	446	13.3	41.0	17400	0.7	29.9	12	8	91	7.3	0.67
	A	388	11.9	34.2	5100	0	34.9	15	10	60	10.9	0.88
13	B	494	15.0	45.5	8560	3.5	22.0	21	34	196	11.8	0.70
	A	497	14.6	43.9	8410	2.5	23.3	28	34	166	11.9	0.80
14	B	450	12.7	38.6	7300	1	20.1	20	14	104	15.6	0.83
	A	462	12.9	39.4	6100	5	18.0	32	26	98	15.8	0.71
15	B	479	14.5	44.9	8270	1.7	24.3	18	11	82	17.4	0.66
	A	465	14.4	43.7	8130	3.2	26.7	22	15	74	14.9	
16	B	414	13.6	40.4	11680	1.9	26.3					
	A	445	14.0	42.3	11100	2.0	24.3	22	34	102	18.4	1.05
17	B	470	15.1	46.1	9650	1.4	28.2	23	19	116	8.3	0.88
	A	495	16.0	47.7	5960	1.8	31.3	26	31	92	11.4	0.84
18	B	431	12.8	38.0	6900	2	25.3	39	32	10.1*	21.4	0.9
	A	411	12.0	36.5	5500	1	26.4	37	25	9.7*	24.1	0.7

B : before therapy A : after therapy \* KA

3例、無効0であり、83.3%の高い臨床の有効率を得た。臨床効果がやや有効と評価された3例についてその内容を検討したところ、2例は基礎疾患として気管支拡張症を有しており、またその内1例からは*K. pneumoniae*が検出された(症例14)。本例ではBMY-28100投与後、*H. influenzae*が検出され、菌交代の可能性が考えられた。残る1例は重症肺化膿症であり、起炎菌は明らかにすることができなかった。

起炎菌別の細菌学的効果をTable 2に示した。本薬剤投与前に起炎菌が明らかにされた症例は9症例4菌種であり、複数菌感染症例として、*S. aureus* + *S. pneumoniae* 1例、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1例が含まれている。*H. influenzae*感染による肺炎4症例中2例で本剤の投与による細菌学的効果が得られなかったが、他の細菌についてはいずれも菌数の減少あるいは消失を認めた。

本薬剤投与前後における末梢血、肝機能、腎機能その他の副作用発現の有無を検討した。Table 3に示すように第11症例において軽度のGPT値の上昇を認めたが、投与中止によって正常値に復した。また同一症例において軽度の胸部不快感を生じたが、心電図等にも異常なく、投与中止によって軽快した。また第15症例に軽度の便秘症状を認めたが、これも処置を要するものではなかった。

### Ⅲ. 考 察

BMY-28100は非エステル型の経口セフェム剤であり、グラム陽性、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、特に*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示す。またグラム

陰性菌である*K. pneumoniae*や*Escherichia coli*に対してもcefaclorと同等の効果を有する。したがって合併症や基礎疾患のない急性の呼吸器感染症に対して本薬剤を使用した場合、一定程度の有効性を期待しうる。事実、われわれの成績でも有効率83.3%の高い臨床効果が得られた。本剤の臨床効果を無効と判定されたケースはなかったが、効果が不十分で、やや有効と判定された3症例をみると、2例は基礎疾患として気管支拡張症があり、1例は肺化膿症と診断された症例であり、慢性呼吸器感染症の合併例や、重篤な呼吸器感染症例に対するBMY-28100の限界とも考えられた。

近年、呼吸器感染症の起炎菌の動向としてグラム陰性菌感染症の増加、複雑化と共に、methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)の増加傾向が著しい。本薬剤は、*H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA等に対する抗菌力にやや弱いところがあり、その意味で院内感染や、慢性呼吸器感染症に対しては第一選択薬剤とはなり得ないと考えられる。しかしながら、一般の急性呼吸器感染症、就中、外来患者には高い有効率が期待できる。

### 文 献

- 1) NAITO T, HOSHI H, et al.: Synthesis and structure-activity relationships of a new oral cephalosporin, BMY-28100 and related compounds. *J. Antibio.* 40: 991~1005, 1987
- 2) NAKASHIMA M, KANAMARU M: Clinical Phase I study of BMY-28100. 15th International Congress of Chemotherapy, Turkey, 1987
- 3) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BMY-28100, 東京, 1989

## CLINICAL STUDIES ON BMY-28100

KAZUKI KONISHI, NORIMI MAIYA, MASAMI YOSHIDA and MASAO TAMURA

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University,

19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

TSUKASA YOSHIDA

Iwate Municipal Central Hospital

NOBUHISA SATOH

Kanan Hospital

HITOSHI KOBAYASHI

Hachinohe Red Cross Hospital

We investigated the clinical efficacy of BMY-28100, a new cephalosporin antibiotic, in 18 patients with acute respiratory tract infections. The underlying diseases were bronchiectasis in 3 patients, pneumoconiosis in 1 and chronic bronchitis in 1 patient. BMY-28100 was given orally in a daily dose of 750-1,500mg in 3 or 4 divided doses. The duration of treatment ranged from 7-17 days, with the total administered dose ranging from 6.5 to 22.5g.

The diagnoses of these patients were : bacterial pneumonia 15, suppurative pneumonia 2, and acute exacerbation of respiratory tract infection with chronic bronchitis 1. Of the 18 patients treated with BMY-28100, clinical response was judged as excellent in 4, good in 11, fair in 3 and poor in none. Two incidences of side effects were observed but negligible. From these studies we conclude that BMY-28100 is a useful and effective antibiotic for acute respiratory infections.