

内科領域におけるBMY-28100の臨床的検討

三浦康子・西岡きよ・荻原央子・佐藤裕子・真宗るり子

大野 勲・丹野恭夫・井田士朗*・滝島 任

東北大学附属病院第一内科*

(*現 国立療養所岩手病院)

新しい経口セファロスポリン剤BMY-28100を呼吸器感染症7例に投与し臨床的効果を検討した。また3例において、本剤の血中および喀痰中の濃度を測定した。

本剤1回250mg投与した時の血中濃度は3例で、最高値5.09～7.04(平均6.01) $\mu\text{g/ml}$ で投与後2時間でピークに達した。喀痰中濃度は3例で最高値0.36～1.08 $\mu\text{g/ml}$ で2例で6時間、1例で4時間後に出現した。喀痰中への移行率は各々7.1, 18.3, 7.0%であった。

慢性気管支炎2例, 肺炎1例, 慢性肺気腫2例, 気管支喘息の二次感染1例, 急性咽頭炎1例に本剤1回250mgまたは500mgを1日3回投与した。投与期間は6～22日間で、その結果、有効1例, やや有効5例, 不明1例で有効率は14.3%であった。分離された起炎菌のうち*Branhamella catarrhalis* 2株(うち1株 β -lactamase陽性), *Haemophilus influenzae* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 2株は除菌されたが, *B. catarrhalis* 1株, *H. influenzae* 1株, *S. pneumoniae* 2株は消失しなかった。

本剤投与による自他覚的副作用については上腹部痛, 発熱各1例, 臨床検査値については1例に血清ALPの軽度上昇を認めた。

Key words: 呼吸器感染症, BMY-28100, 経口セフェム剤

BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所で開発された非エステル型のセファロスポリン系経口抗生物質である(Fig. 1)。本剤はグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し, グラム陰性菌でも*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*などにも良い抗菌力を示す。今回我々は本剤を呼吸器感染症7例に投与し, その有用性と安全性について検討した。また3例において本剤の血中および喀痰中濃度を経時的に測定したので報告する。

I. 方 法

1. 体液中濃度測定

肺炎(65歳男, 39.4kg), 慢性肺気腫(74歳男, 50kg), 気管支喘息+感染(19歳男, 77kg)の3症例において, 食後本剤250mgを投与し, その前後で経時的に採血および採痰を行い, 血清中および喀痰中の本剤の濃度をブリストル・マイヤーズ研究所(Bioassay法)にて測定した。

2. 臨床的検討

1) 対 象: 当科に入院または外来通院中の患者7名(男性6名, 女性1名)で, 年齢は19歳から81歳であった。疾患の内訳はTable 1に示す如く, 慢性気管支炎2例, 肺炎1例, 慢性肺気腫2例, 気管支喘息+感染1例, 急性咽頭炎1例であった。喀痰定量培養で 10^5 CFU/ml以上に分離されたものを起炎菌とした¹⁾。起炎

菌はTable 1に示す如く*Branhamella catarrhalis* 3株(β -lactamase陽性1株), *H. influenzae* 3株, *Streptococcus pneumoniae* 4株であった。分離した起炎菌10株のうち6株について本剤のMICを測定した。なお 10^7 CFU/ml以下のものの病原性については問題が残る。

2) 投与方法: 1日750mgを1日3回, または1500mgを1日3回食後経口投与し, 投与期間は6日から22日間(平均13日間), 総投与量は4.50～16.5g(平均10.4g)であった。

3) 検討方法: 投与前後において, 自覚症状(喀痰, 咳嗽, 呼吸困難など)の観察および臨床検査(血沈, 白血球数, CRP, 肝機能, 腎機能, 尿検査, 喀痰培養, 胸部X線写真など)を行った。効果判定は以下の如く従来我々が用いているものに従った²⁻⁵⁾。すなわち,

著 効: 投与後1週間以内に症状, 検査所見が改善

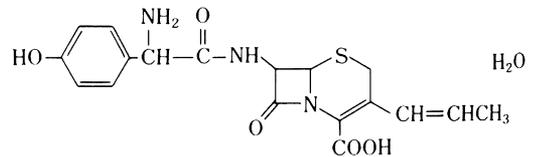


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 仙台市星陵町1-1

Table 1. Summary of cases treated with BMY-28100

| Case no. | Age (y) | Sex | Diagnosis underlying disease (combined disease) | Dose (mg/day) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated organism | | | | | | Bacteriological effect | Clinical efficacy | Side-effects | |
|----------|---------|-----|---|---------------|-----------------|----------------|---|--|--------------------------|-----------------|---|------------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------|---------------|
| | | | | | | | before treatment | count | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | after treatment | count | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
| 1 | 62 | F | chronic bronchitis (chronic sinusitis) | 750 | 6 | 4.5 | <i>B. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> | 3×10^6 4×10^6 10^6 | | | <i>B. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> | 5×10^5 2×10^5 | | decreased | fair | epigastralgia |
| 2 | 65 | M | pneumonia (old pulmonary tuberculosis) | 750 | 22 | 16.5 | <i>H. influenzae</i> (β -lactamase +) | 8×10^5 | 1.56 | | (-) | | eradicated | good | (-) | |
| 3 | 39 | M | chronic bronchitis (chronic sinusitis) | 1500 | 10 | 15.0 | <i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase +) <i>H. influenzae</i> | 2×10^7 $> 10^8$ | 1.56 3.13 | | <i>H. influenzae</i> | $> 10^8$ | eradicated unchanged | fair | (-) | |
| 4 | 61 | M | chronic pulmonary emphysema | 750 | 14 | 10.5 | <i>S. pneumoniae</i> | $> 10^7$ | | | (-) | | eradicated | fair | (-) | |
| 5 | 74 | M | chronic pulmonary emphysema | 750 | 14 | 10.5 | <i>S. pneumoniae</i> | 5×10^7 | 0.025 | | <i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i> | $> 10^8$ 10^7 | increased | fair | ALP 106→131 | |
| 6 | 81 | M | acute pharyngitis | 750 | 8 | 6.0 | <i>B. catarrhalis</i> | 10^7 | 1.56 | | (-) | | eradicated | fair | fever | |
| 7 | 19 | M | asthma bronchiale + infection | 750 | 14 | 10.0 | <i>S. pneumoniae</i> | 8×10^7 | 0.025 | | (-) | | eradicated | unknown | (-) | |

し、起炎菌の消失をみ、投与中止後も再発をみないもの。

有効：上記の改善に1週間以上要したもの。

やや有効：症状、検査所見、起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

無効：症状、検査所見、起炎菌ともに改善が認められなかったもの。

II. 結 果

1. 血清中および喀痰中濃度

Fig. 2に本剤の血清中および喀痰中濃度の推移を示した。図に示す如く、血清中濃度は最高値が3例でそれぞれ、5.09, 5.89, 7.04(平均6.01) $\mu\text{g/ml}$ で、その出現時間はいずれも2時間であった。一方喀痰中濃度は3例で0.31~1.08 $\mu\text{g/ml}$ で、その最高値は2例で6時間、1例で4時間後に出現し、各々0.36, 1.08, 0.496 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰への移行率は7.1, 18.3, 7.0%であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症7例に投与した成績をTable 1に示した。有効1例、やや有効5例、不明1例で、有効以上の有効率は14.3%であった。また分離された起炎菌の消失は10株中6株で、除菌率は60%であった。

症例1は慢性気管支炎で*B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*を検出、1日750mg服用5日めで*H. influenzae*のみ消失、喀痰も減少したが上腹部痛のため6日めに中止。「やや有効」と判定した。

症例2は肺炎で*H. influenzae*が検出されたため1日750mg投与、3日めで菌消失した。CRP、血沈など検査所見は一週間以内に改善したが、喀痰量減少に一週間以上要したため「有効」とした。

症例3は慢性気管支炎で*B. catarrhalis*, *H. influenzae*が検出され、1日1500mg投与一週間めに*B. catarrhalis*のみ消失、自覚症状、検査成績は改善したが「やや有効」とした。

症例4は慢性肺気腫で*S. pneumoniae*が検出され、1日750mg投与一週間めに菌が消失、喀痰も減少したが、白血球数が増加したため「やや有効」とした。

症例5は慢性肺気腫で*S. pneumoniae*が検出され、1日750mg投与にて喘鳴軽減、白血球も減少したが、投与13日めで*B. catarrhalis*も検出されたため「やや有効」とした。

症例6は急性咽頭炎で*B. catarrhalis*が検出され、1日750mg投与4日めで菌消失した。しかし喀痰減少せずCRPも悪化、8日めに発熱を認めたため「やや有効」とした。

症例7は気管支喘息+感染で*S. pneumoniae*を検出、1日750mg投与7日めで菌消失、投与前より自覚症状な

く検査値も正常だったため「不明」とした。

本剤投与による自他覚的副作用については症例1に上腹部痛、症例6に発熱を認めた。検査値の異常については症例5に血清ALP値の軽度上昇を認めた(Table 2)。

III. 考 察

BMY-28100は新たに開発された経口用セファロsporin剤であるが、まず本剤の喀痰中移行について検討した。その移行率は呼吸器感染症3例において、それぞれ、7.1, 18.3, 7.0%で、当科で治験した他の経口セフェム剤cefixime(CFIX)³⁾, cefteram pivoxil(CFTM-PI)⁴⁾, cefpodoxime proxetil(CPDX-PR)⁵⁾の成績と比べ良好なものであった。

次に本剤を呼吸器感染症7例に投与した臨床的成績をみると、有効1例、やや有効5例、不明1例で、臨床的有効率は14.3%であった。CFIX³⁾(10例), CFTM-PI⁴⁾(8例), CPDX-PR⁵⁾(7例)の有効率はそれぞれ60, 50, 57.1%であり、これら第三世代セフェムと比較して劣る成績であった。

起炎菌別に本剤の効果をみると、*B. catarrhalis*3株のうち β -lactamase陽性の1株を含む2株は除菌された。この除菌された2株のMICはともに1.56で他剤に比べ良好であった(Table 3)。残る1株は症例1で服用5日めまでで中止したが菌数は減少していた。

次に*H. influenzae*についてみると、症例1と2は菌数より起炎性に疑問が残るが、症例2ではCRP2+であったので、おそらく有意であろう。症例2は β -lactamase陽性であったが本剤により除菌された症例3の*B. catarrhalis*の例とあわせて本剤の β -lactamaseに対する安定性を証明するものといえよう。菌数 10^5 のinoculum sizeでMIC₉₀が4と報告されているが⁶⁾症例2は1.56と小さかった。症例3は β -lactamase陰性であるが除菌できず、MICは3.13でペニシリン系薬剤よりも劣った(Table 3)。

症例5と7は*S. pneumoniae*が起炎菌でMICはともに0.025であった。症例7に比べ症例5の方が喀痰中BMY-28100濃度が高かったにもかかわらず(Fig. 2)、症例5は除菌できなかった。喀痰中濃度からは説明ができず、おそらくhost側の何らかの因子によると考えられ、今後検討を要すると思われる。

副作用については症例1に上腹部痛を認めたが以前より胃炎があり本剤に因果関係ありとするには幾分疑問が残る。症例5の血清クレアチニン上昇は投与終了後1週間めより出現したので因果関係は不明である(Table 2)。また症例3のGPT, ALPも上昇しているが、投与前より軽度肝機能異常を認めていた。

以上7例の呼吸器感染症についてまとめたが、除菌率は60%で主要な呼吸器感染菌に対しある程度の有効性

Table 2. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

| Case no. | Daily dose (mg) | Total dose (g) (duration) (days) | Before (B) After (A) | Peripheral blood | | | | Liver function | | | | Renal function | | CRP | ESR (60') (mm) | | |
|----------|-----------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|----------------|------------|------------|------------|-----------------|-----------------|-----|----------------|-------------|--------------------|
| | | | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | Eosino (%) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | BIL (D) (mg/dl) | BIL (T) (mg/dl) | | | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
| 1 | 750 | 4.5 (6) | B | 409 | 11.6 | 34.6 | 3.7 | 2 | 24 | 6 | 46 | 0.3 | 0.6 | 21 | 0.7 | - | 30 |
| | | | A | 399 | 11.3 | 33.6 | 4.9 | 2 | 23 | 10 | 48 | 0.3 | 0.7 | 21 | 0.7 | - | |
| 2 | 750 | 16.5 (22) | B | 422 | 13.3 | 38.6 | 5.7 | 3 | | | | | | | | 2+ | |
| | | | A | 450 | 13.4 | 39.2 | 4.5 | 6 | | | | | | | | | |
| 3 | 1500 | 15.0 (10) | B | 543 | 15.9 | 49.1 | 11.2 | 0 | 23 | 25 | 149 | | | 11 | 0.8 | - | 19 |
| | | | A | 531 | 15.6 | 48.3 | 10.9 | 2 | 32 | 32 | 162 | | | 12 | 0.7 | - | |
| 4 | 750 | 10.5 (14) | B | 458 | 15.0 | 44.8 | 8.7 | | 25 | 15 | 127 | 0.2 | 0.5 | 13 | 0.7 | - | 58 |
| | | | A | 453 | 15.1 | 44.1 | 9.7 | 5 | 22 | 14 | 108 | 0.6 | 0.2 | 10 | 0.7 | - | |
| 5 | 750 | 10.5 (14) | B | 353 | 11.2 | 33.5 | 6.8 | 1 | 11 | 5 | 106 | 0.5 | 0.8 | 17 | 0.9 | ± | 47 |
| | | | A | 348 | 11.3 | 33.7 | 13.8 | 0 | 12 | 4 | 131 | 0.3 | 0.6 | 20 | 1.5 | - | |
| 6 | 750 | 6.0 (8) | B | 386 | 11.8 | 35.4 | 6.2 | 1 | 19 | 13 | 85 | 0.2 | 0.4 | 22 | 1.2 | 3+ | 56 |
| | | | A | 381 | 11.6 | 34.9 | 8.7 | 1 | 19 | 5 | 78 | 0.3 | 0.6 | 16 | 1.0 | 3+ | |
| 7 | 750 | 10.0 (14) | B | 487 | 15.5 | 45.7 | 8.7 | 11 | 47 | 51 | 80 | 0.1 | 0.4 | 12 | 1.1 | - | 2 |
| | | | A | 495 | 16.1 | 47.5 | 6.4 | 5 | 29 | 48 | 84 | 0.2 | 0.5 | 10 | 0.9 | - | |

Table 3. *In vitro* activity of BMY-28100 and other antibiotics(inoculum 10⁶)

| Case no. | Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|----------|---|--------------------------|------|------|--------|--------|
| | | BMY-28100 | CCL | CDX | ABPC | AMPC |
| 2 | <i>H. influenzae</i> (β -lactamase+) | 1.56 | 3.13 | 25 | 100 | >100 |
| 3 | <i>H. influenzae</i> (β -lactamase-) | 3.13 | 3.13 | 25 | 0.2 | 0.39 |
| | <i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase+) | 1.56 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | 6.25 |
| 6 | <i>B. catarrhalis</i> (β -lactamase+) | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| 7 | <i>S. pneumoniae</i> (β -lactamase-) | 0.025 | 0.39 | 1.56 | <0.025 | <0.025 |

CCL : cefaclor CDX : cefadroxil ABPC : ampicillin AMPC : amoxicillin

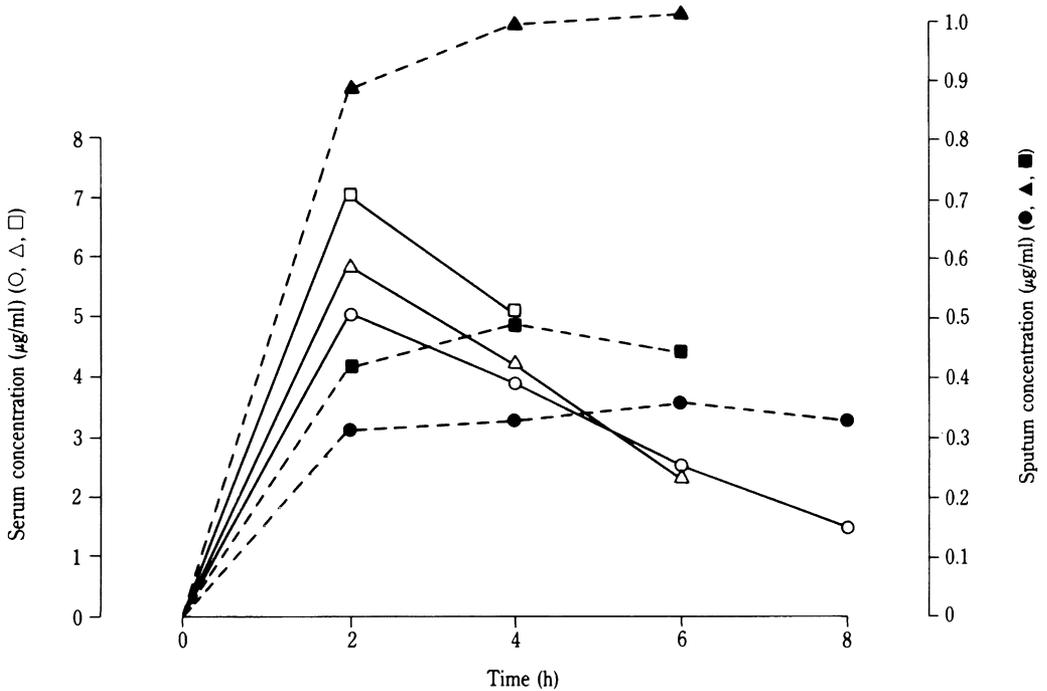


Fig. 2. Serum and sputum concentrations of BMY-28100 after oral administration of BMY-28100 (250 mg) in 3 cases.

を發揮したので症例を選択して用いれば有用な経口抗生剤となりうるであろう。

文 献

- 1) 西岡きよ: 喀痰の一般細菌検査。検査と技術7 (3): 221~227, 1979
- 2) 丹野恭夫, 井田士朗, 小西一樹, 坂本正寛, 佐

藤清紀, 樋渡奈奈子, 大野 勲, 西岡きよ, 佐藤裕子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対するTA-058の臨床的検討。Chemotherapy 32: 203~205, 1984

- 3) 進藤百合子, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるCefixime (CFIX)の基礎

- 的・臨床的検討。Chemotherapy 33 : 237~244, 1985
- 4) 大野 勲, 西岡きよ, 井田士朗, 滝島 任: 慢性呼吸器感染症におけるT-2588の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34 : 274 ~ 280, 1986
- 5) 丹野恭夫, 西岡きよ, 荻原央子, 佐藤裕子, 進藤百合子, 大野 勲, 真宗るり子, 井田士朗: CS-807の咯痰中移行および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 36 : 369~374, 1988
- 6) NORDEN C W, NIEDERRITER K In vitro activity of BMY- 28100, a new oral cephalosporin. Chemotherapy 34 : 27~29, 1988

BMY-28100 IN INTERNAL MEDICINE

YASUKO MIURA, KIYO NISHIOKA, HISAKO OGIWARA, YUKO SATO, RURIKO MAMUNE,
 ISAO OHNO, YASUO TANNO, SHIRO IDA* and TAMOTSU TAKISHIMA
 First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University,
 1-1 Seiryō-cho, Sendai 980, Japan

* Present address : National Sanatorium, Iwate Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies on BMY-28100, a new oral cephalosporin, produced the following results:

1) Pharmacokinetic study

Serum and sputum levels of BMY-28100 were measured in three patients with respiratory tract infection, who were given 250mg orally. Peak serum levels were 5.09, 5.89, 7.04 $\mu\text{g/ml}$ 2h after administration. Peak sputum levels were 0.36 and 1.08 $\mu\text{g/ml}$ at 6h and in the third 0.496 at 4h. The ratios of peak sputum to peak serum levels were 7.1, 18.3, 7.0%.

2) Clinical study

Seven patients with respiratory tract infection (chronic bronchitis 2, pneumonia 1, chronic pulmonary emphysema 2, acute pharyngitis 1, asthma bronchiale + infection 1) were given 250mg or 500mg per day orally for 6-22 days. The clinical efficacy rate was 14.3%. Six of ten causative organisms (2/3 *Branhamella catarrhalis*, 2/3 *Haemophilus influenzae*, 2/4 *Streptococcus pneumoniae*) were eradicated. Epigastralgia and fever were observed in one patient each, and slight elevation of serum ALP was also seen in one patient.