

## BMY-28100に関する基礎的・臨床的検討

藤田享宣・福井俊夫・奥井津二・勝 正孝  
国立霞ヶ浦病院内科\*

細野 治・安倍 達  
埼玉医科大学総合医療センター第二内科

高橋正光・鳥飼勝隆  
藤田学園保健衛生大学内科

芦原 睦  
犬山中央病院内科

新しく開発された経口用非エステル型セフェム系抗生物質であるBMY-28100について基礎的・臨床的検討を行った。当院の臨床分離保存株、14菌種(*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, ampicillin resistant *S. aureus*, methicillin resistant *S. aureus*, gentamicin resistant *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*)についてのMICを他の抗生剤, cefaclor(CCL), cefixime(CFIX), amoxicillinと比較検討した。グラム陽性菌に対しては、他のセフェム系抗生剤CCL, CFIXに比し優れた感受性を示した。グラム陰性菌に対してもCFIXに比しやや劣るもののCCLよりは同等あるいは良い感受性を示した。

臨床的検討では、入院ならびに外来患者16症例に経口投与した。症例は全例呼吸器感染症であり、急性扁桃炎6例、肺炎6例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎2例でした。効果判定は、著効3例、有効11例で有効率87.5%であった。

本剤は安全で有用な抗生物質であると考えられた。

**Key words** : 内科領域感染症, BMY-28100, 経口cephem剤

BMY-28100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用セフェム系抗生物質である。化学構造式をFig. 1に示した。本剤は、グラム陽性、陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対しては、強い抗菌力を示す。我々は、本剤の基礎的、臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

### I. 抗 菌 力

#### 1. 測定方法

当院における臨床分離株に対する本剤および対照薬剤 cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) のMICを日本化学療法学会標準法により測定し、比較検討した。

#### 2. 成績

*Staphylococcus epidermidis* に対しては、Fig. 2-1のごとく本剤とAMPCが最も優れ、CCLより1管、CFIXより4

管優れていた。

*Streptococcus pneumoniae* (Fig. 2-2) では、本剤はAMPCより1管劣るものの他のセフェム系のCFIXおよびCCLより1~2管優れていた。

*Staphylococcus aureus* (Fig. 2-3) に対しては、本剤が最も優れ、AMPC, CCL, CFIXより3~5管強い抗菌力を示した。

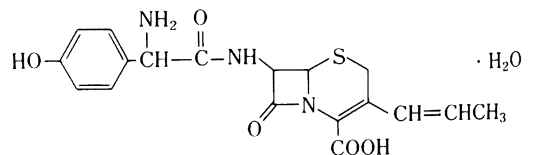


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 土浦市下高津2-7-14

Ampicillin(ABPC)耐性*S. aureus*に対しても(Fig. 2-4)同様に、本剤が最も優れた抗菌力を示した。

Methicillin(DMPPC)耐性*S. aureus*(MRSA)に対してはいずれも耐性株がやや多いが、そのうちでは(Fig. 2-5)AMPCが最も優れ、本剤、CCL、CFIXはほぼ同様の抗菌力を示した。

Gentamicin(GM)耐性*S. aureus*に対しては、本剤およびAMPCがほぼ同様の抗菌力を示し、CFIX、CCLより1~2管優れていた(Fig. 2-6)。

*Streptococcus pyogenes*(Fig. 2-7)では本剤およびAMPCが全株に0.025 $\mu$ g/ml以下で最も優れ、CFIX、CCLより2管優れていた。

*Enterococcus faecalis*に対しては、AMPCが最も優れ、次いで本剤が優れていた(Fig. 2-8)。

*Haemophilus influenzae*に対しては(Fig. 2-9)、CFIXが最も優れ、次いで本剤、さらにCCL、AMPCの順であった。

*Escherichia coli*でも、同様にCFIXが最も優れ、1~2管劣りCCLおよび本剤があり、次いでAMPCの順であった(Fig. 2-10)。

*Klebsiella pneumoniae*(Fig. 2-11)、*Proteus mirabilis*(Fig. 2-12)では、CFIXが最も優れ、次いで本剤、CCLの順でさらに劣りAMPCの順であった。

*Enterobacter cloacae*(Fig. 2-13)、*Citrobacter freundii*(Fig. 2-14)ではCFIXを除き耐性側にかたより本剤はCCLより、やや優れAMPCは全株100 $\mu$ g/ml以上であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

1987年7月(昭和62年7月)から1988年4月(昭和63年4月)までの間に表記4施設を受診した16例を対象とした。性別は男性11例、女性5例、年齢は18歳から78歳までであり、平均44.0歳であった。疾患は、全例呼吸器感染症であった。

### 2. 方法

BMY-28100、1回250mgあるいは500mgを1日2回朝、夕食後あるいは1日3回朝、昼、夕食後に経口投与した。投与期間は3日から20日間であった。

### 3. 効果判定

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状などの自他覚症状の他、胸部X線像、血沈、CRP、白血球数、尿所見の検査成績と細菌学的効果より総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階に判定した。細菌学的効果は菌の消失により、消失または陰性化、減少または一部消失、不変、菌交代、判定不能の5段階に判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状などに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、腎機能などの諸検査を本剤投与前、投与中、投与後に実施し、異常値がみられた場合は可能な限り追跡しその推移を検討した。

### 4. 成績(Table 1,2,3)

Table 1,3に示したように著効3例、有効11例、やや有効2例の有効率87.5%であった。急性扁桃炎6例(No. 1~6)で、起炎菌は同定できなかったが、臨床所見の改善等により著効2例、有効3例、やや有効1例であった。

急性気管支炎(No. 7,8)では、Case 8で*Haemophilus parainfluenzae*が検出され本剤投与後に消失した。本例は有効例であり、他の例(No. 7)は著効例であった。

肺炎の症例(No. 11~16)のなかでは、Case 11で*S. epidermidis*が検出され*S. epidermidis*は消失したが*Serratia marcescens*に菌交代を認めた。胸部X線上、著明に改善したため、有効とした。他の例でも有効4例、やや有効1例であった。慢性気管支炎(No. 9)では、本剤投与により*K. pneumoniae*の消失、咳嗽、喀痰の減少を認めたため有効と判定した。

びまん性汎細気管支炎例(No. 10)では*Pseudomonas mesophilica*、*Pseudomonas cepacia*が本剤投与により消失し、また臨床症状も改善したため有効とした。

### 5. 副作用および臨床検査

副作用と考えられる臨床症状を呈した例はない。GPTの軽度上昇(29→60)を1例認めた(No. 11)。なお、Case 11は病初期より軽度肝障害を認めた。

## III. 考 察

BMY-28100は、セフェム骨格の3位に1-プロペニル基を有し(Fig. 1)、*in vitro*抗菌力試験においては、グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示し、特にグラム陽性菌に対し強力な抗菌力を持つ特長がある。本剤は良好な経口吸収を示し、空腹時250mg単回経口投与時の血清中濃度は投与後2時間でピーク値7.11 $\mu$ g/mlを示し、従来のcephalexin(CEX)よりはやや低く、CCLとほぼ同等であった。この時の血清中濃度半減期は約1.3時間とCEX、CCLより長く、喀痰中移行も良好で症例によっては1日250mg 2回投与でも効果が期待される<sup>1)</sup>。

今回我々は、臨床分離株についてCCL、CFIX、AMPCを対照薬剤として抗菌力を比較検討した。グラム陽性菌の*S. epidermidis*、*S. aureus*、ABPC耐性*S. aureus*、GM耐性*S. aureus*、*S. pyogenes*に対しては他のどの対照薬剤よりも抗菌力が優れ、*S. pneumoniae*、*E. faecalis*に対してもAMPCよりは劣るもののCCL、CFIXよりは優れた抗菌力を示した。

また、グラム陰性菌の*H. influenzae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*に対しては、CFIXよりはやや

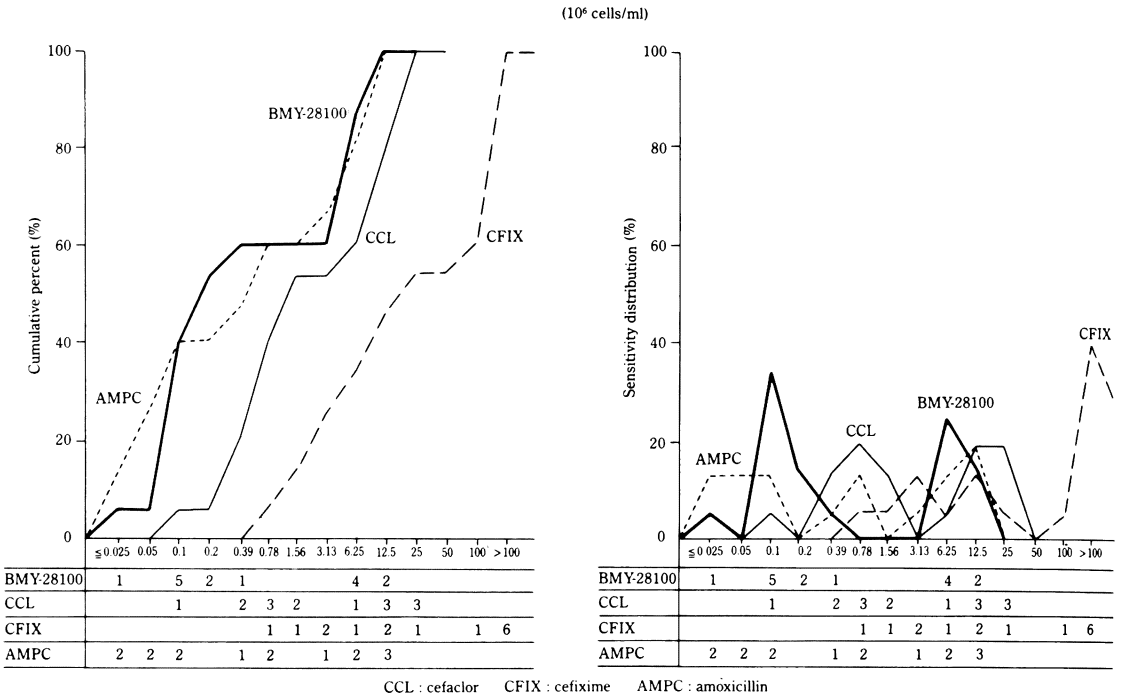


Fig. 2-1. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Staphylococcus epidermidis* (N=15).

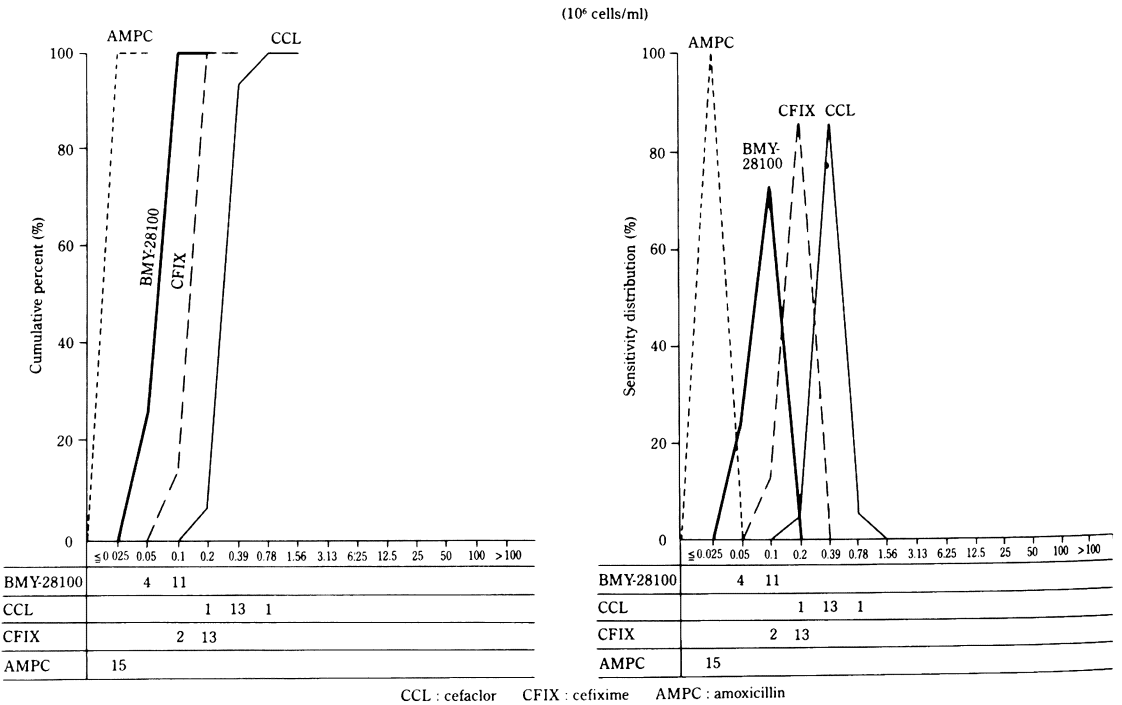
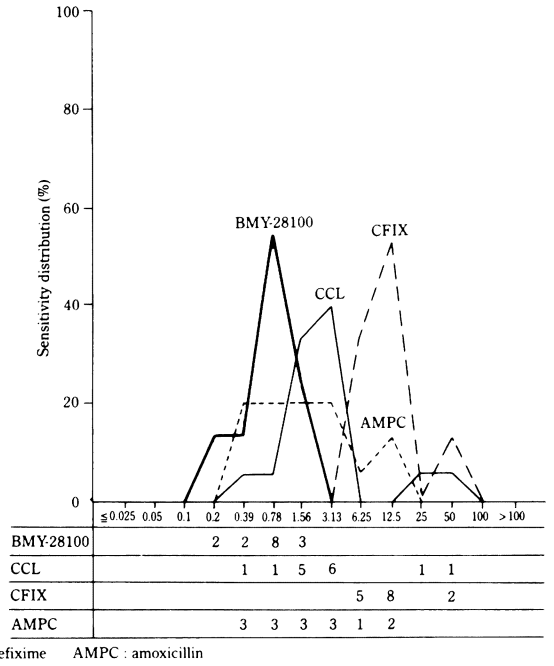
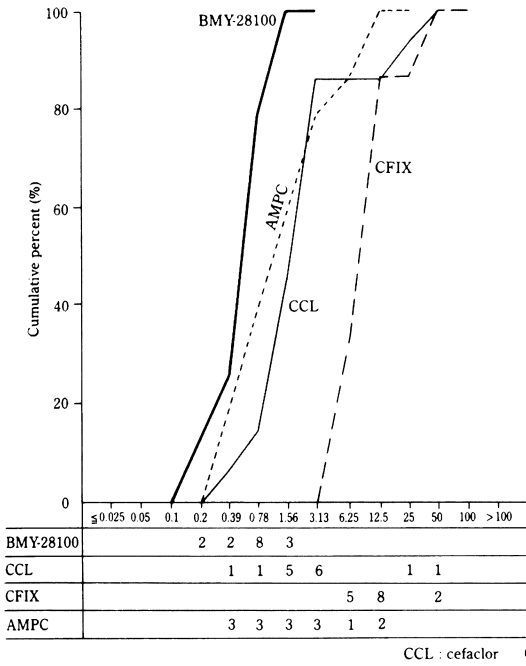


Fig. 2-2. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Streptococcus pneumoniae* (N=15).

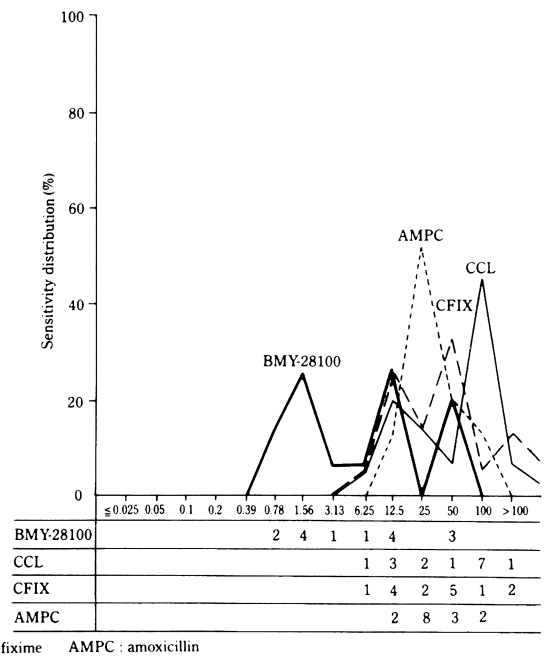
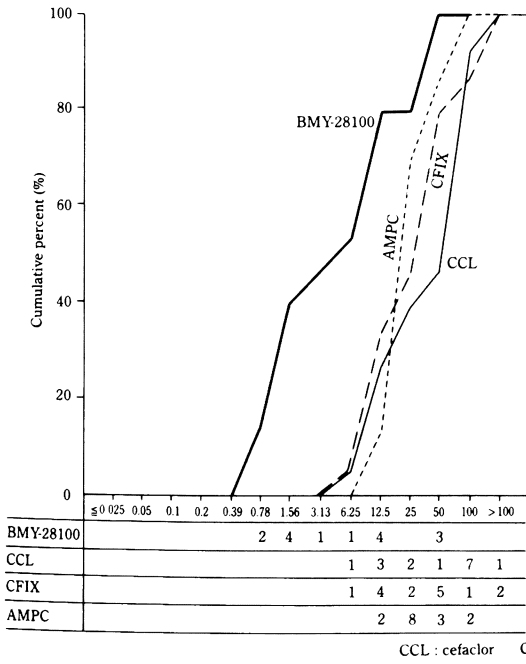
(10<sup>6</sup> cells/ml)



CCL : cefaclor CFIX : cefixime AMPC : amoxicillin

Fig. 2-3. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Staphylococcus aureus* (N=15).

(10<sup>6</sup> cells/ml)



CCL : cefaclor CFIX : cefixime AMPC : amoxicillin

Fig. 2-4. Sensitivity distribution and cumulative curve of ampicillin resistant *Staphylococcus aureus* (N=15).

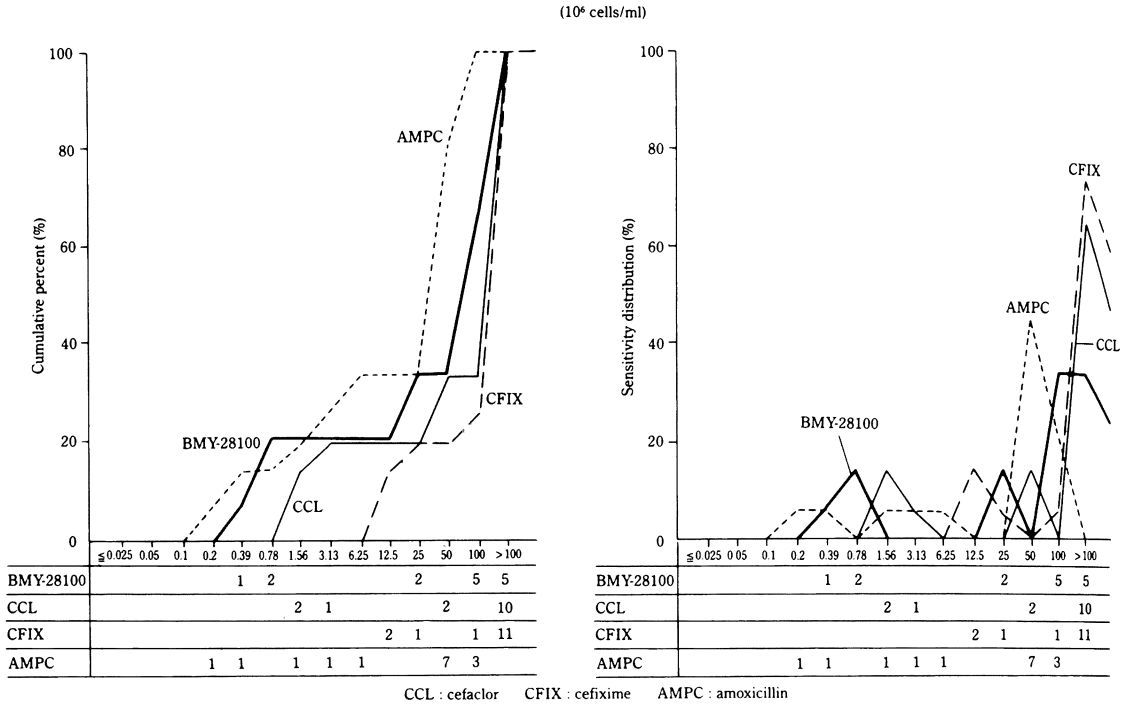


Fig. 2-5. Sensitivity distribution and cumulative curve of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (N=15).

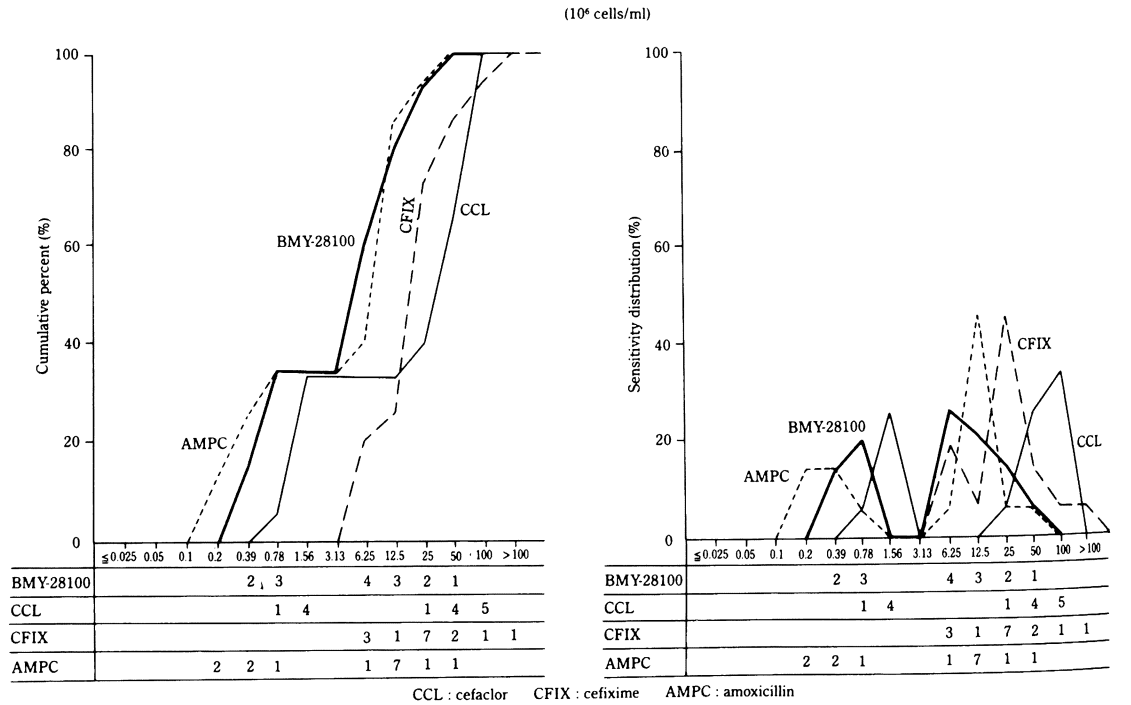


Fig. 2-6. Sensitivity distribution and cumulative curve of gentamicin resistant *Staphylococcus aureus* (N=15).

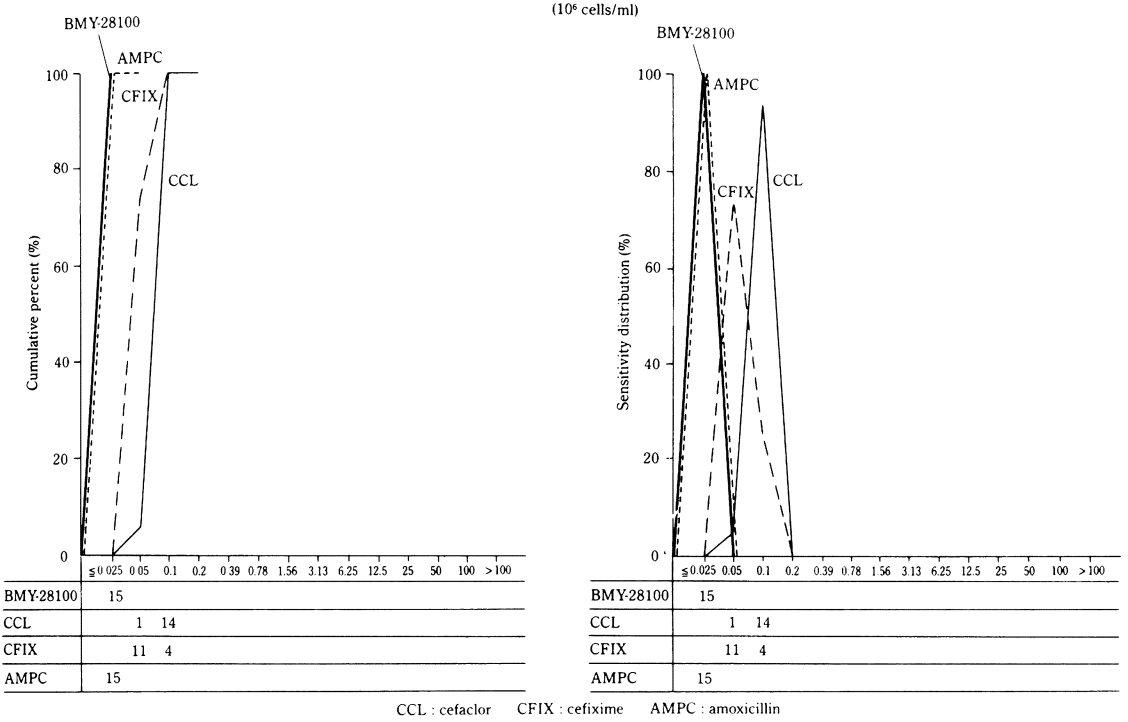


Fig. 2-7. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Streptococcus pyogenes* (N=15).

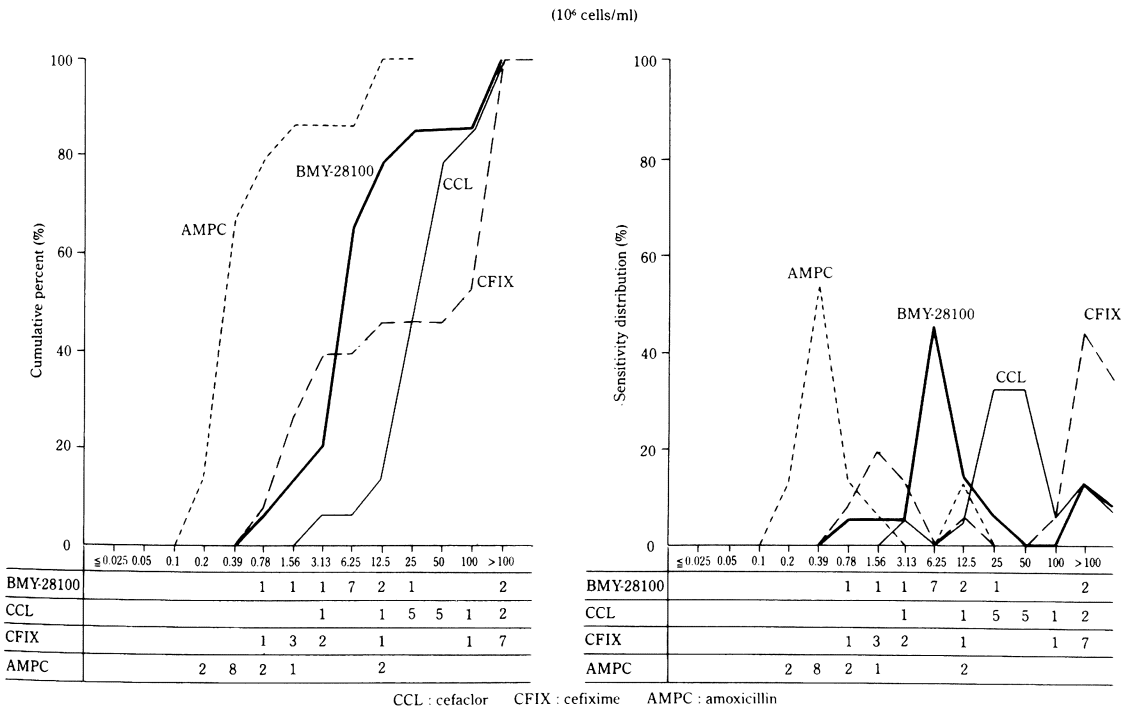


Fig. 2-8. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Enterococcus faecalis* (N=15).

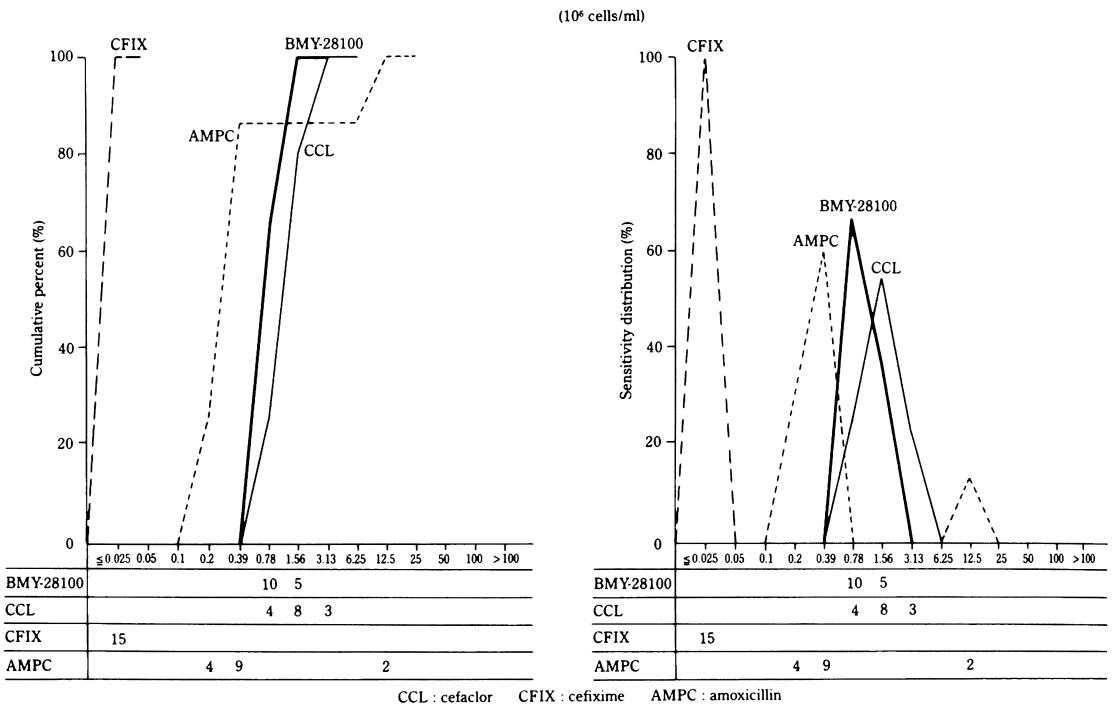


Fig. 2-9. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Haemophilus influenzae* (N=15).

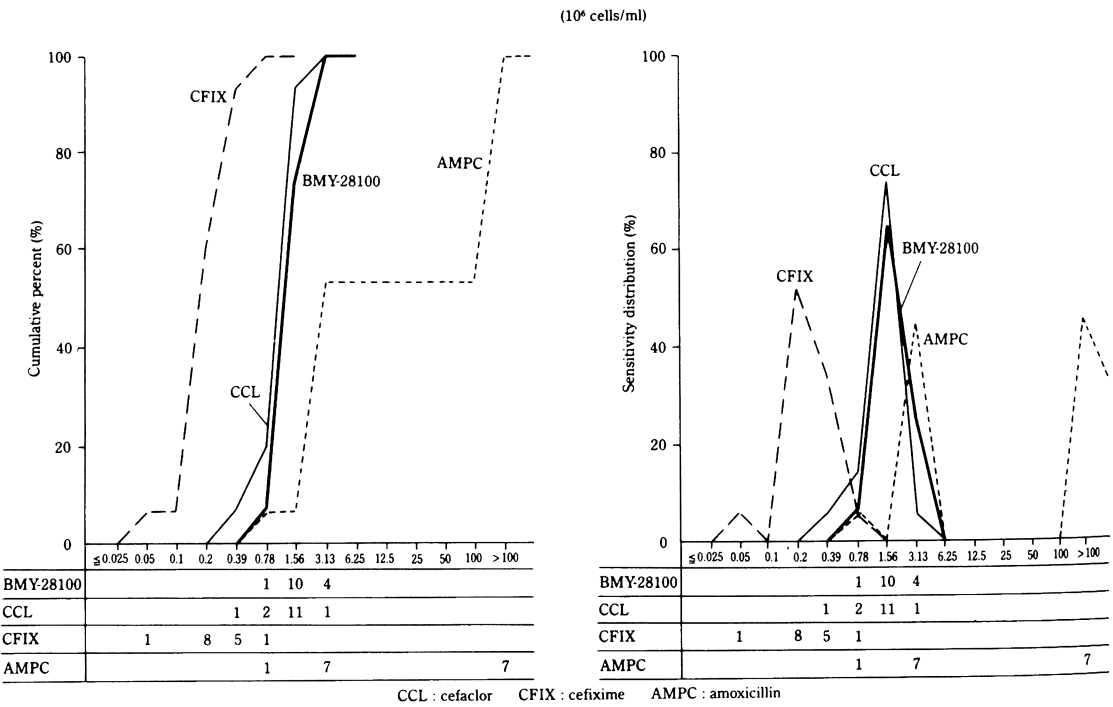


Fig. 2-10. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Escherichia coli* (N=15).

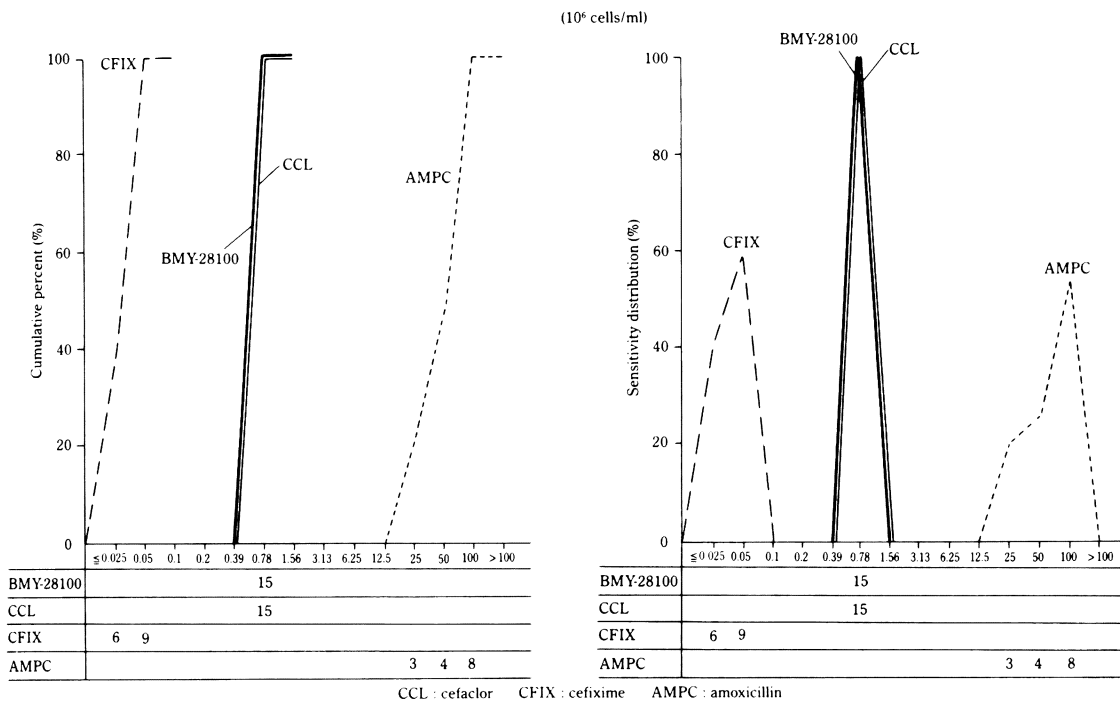


Fig. 2-11. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Klebsiella pneumoniae* (N=15).

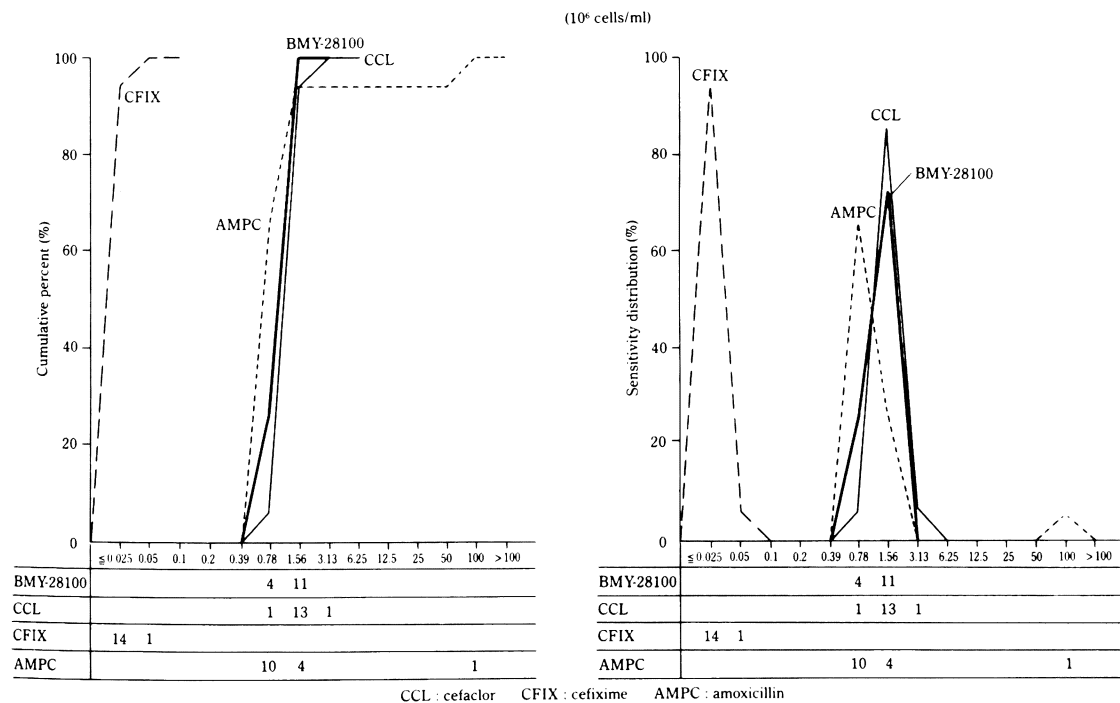


Fig. 2-12. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Proteus mirabilis* (N=15).



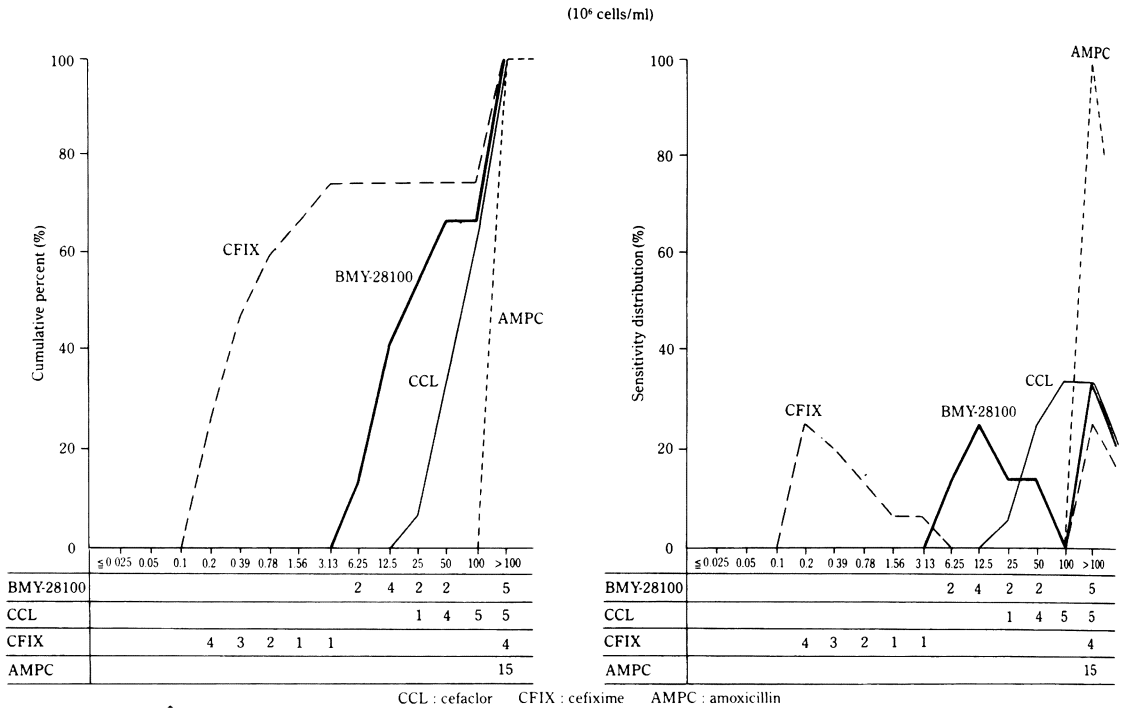


Fig. 2-13. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Enterobacter cloacae* (N=15).

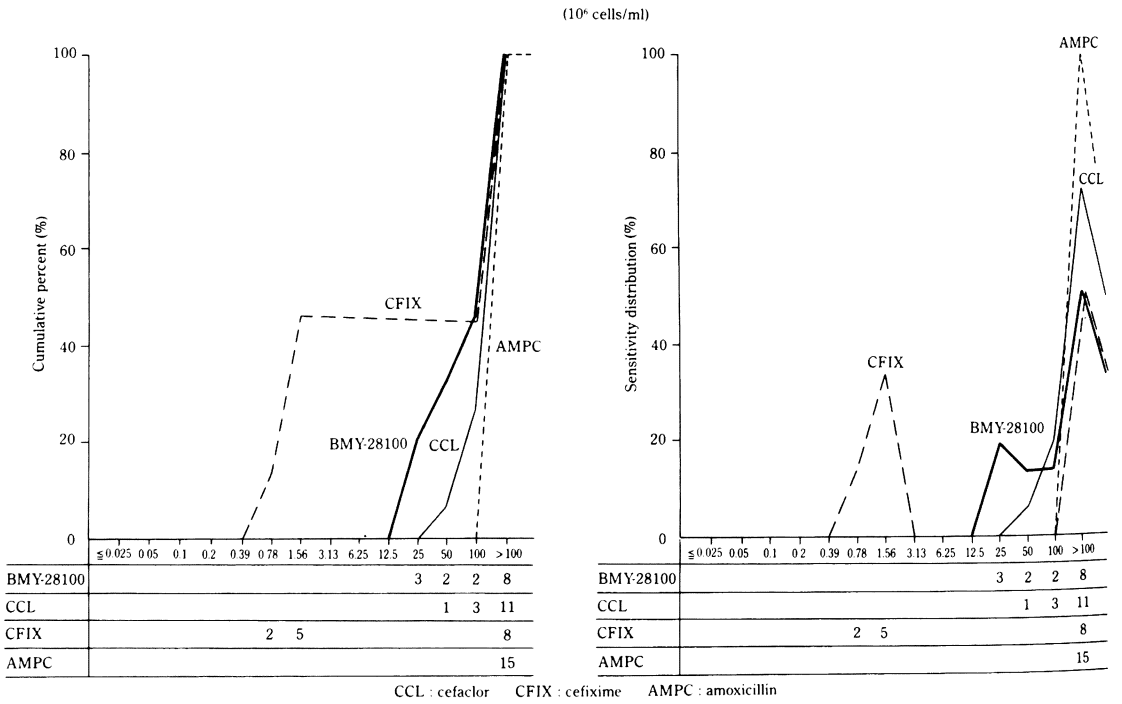


Fig. 2-14. Sensitivity distribution and cumulative curve of *Citrobacter freundii* (N=15).

Table 1. Clinical efficacy of BMY-28100 in respiratory tract infections

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Severity	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organism	Evaluation		Side-effects
						bacteriological	clinical	
1	34 F	acute tonsillitis (none)	mild	500 × 3 × 17	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. ↓ N D	unknown	excellent	(-)
2	18 M	acute tonsillitis (none)	mild	500 × 3 × 7	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. ↓ <i>Flavobacterium</i> sp.	unknown	fair	(-)
3	22 M	acute tonsillitis (none)	mild	250 × 3 × 7	α-streptococci ↓ N D	unknown	good	(-)
4	36 M	acute tonsillitis (malignant lymphoma)	moderate	500 × 3 × 7	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. <i>Aerococcus</i> sp. ↓ N D	unknown	excellent	(-)
5	28 M	acute tonsillitis (none)	mild	250 × 3 × 14	N D ↓ N D	unknown	good	(-)
6	25 M	acute tonsillitis (none)	mild	500 × 3 × 3	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. <i>Aerococcus</i> sp. γ-streptococci ↓ N D	unknown	good	(-)
7	33 M	acute bronchitis (none)	moderate	500 × 3 × 7	N D ↓ N D	unknown	excellent	(-)
8	70 F	acute bronchitis (none)	mild	500 × 2 × 4	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
9	74 F	chronic bronchitis (old tuberculosis)	severe	250 × 3 × 12	<i>K. pneumoniae</i> ↓ γ-streptococci	eradicated	good	(-)
10	58 M	diffuse panbronchiolitis (none)	moderate	250 × 3 × 13	<i>P. mesophilica</i> <i>P. cepacia</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
11	48 M	pneumonia (none)	moderate	250 × 3 × 20	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	replaced	good	GPT↑
12	35 F	pneumonia (none)	mild	500 × 2 × 12	N D ↓ N D	unknown	good	(-)
13	42 M	pneumonia (none)	mild	500 × 3 × 15	N D ↓ N D	unknown	good	(-)
14	78 M	pneumonia (none)	moderate	500 × 2 × 14	N D ↓ N D	unknown	good	(-)
15	34 M	pneumonia (none)	moderate	500 × 3 × 14	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. <i>Aerococcus</i> sp. γ-streptococci ↓ N D	unknown	good	(-)
16	69 F	pneumonia (old tuberculosis)	moderate	500 × 3 × 3	α-streptococci <i>Neisseria</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. ↓ N D	unknown	fair	(-)

N D : not done

劣るものの、従来のセフェム系のCCLと同等あるいはそれ以上の抗菌力を有していた。

臨床的検討では、有効率は著効3例、有効11例で87.5%(14/16)であった。起炎菌では*H. parainfluenzae*, *P. mesophilica*, *P. cepacia*, *K. pneumoniae*が除菌された。*S. epidermidis*は*S. marcescens*へと菌交代をおこした。肺炎での有効率は83.3%(5/6)であった。

重症度別にみると、軽症8例、中等症7例、重症1例

となり、中等症以上の8例の成績では著効2例、有効5例、やや有効1例であった点は注目される。尚、少数例ではあるが、1日2回投与例(250mg×2)3例はいずれも有効例であり、本剤は経口抗菌製剤としては十分の臨床効果が得られる。

副作用としては、臨床症状は全く認められず、臨床検査値異常として軽度のGPT上昇が1例認められたのみであった。以上の成績より本剤は、広範な抗菌スペクトル

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

Case no.		RBC (×10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plts. (×10 <sup>4</sup> )	GOT (IU, *KA)	GPT (IU, *KA)	Al-P (IU, *KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	423	13.2	36.3	14600	17.2	15	14	7.8*	8.9	0.6
	A	418	12.8	36.4	7200	26.0	12	12	7.1*	15.9	0.5
2	B	467	15.0	41.4	8700	21.1	56	69	8.7*	9.5	1.0
	A	493	15.1	41.8	3800	22.2	35	58	7.4*	14.4	0.9
3	B	520	15.9	45.6	9900	22.0	20	14	5.6*	12.5	1.0
	A	480	15.1	39.5	5100	29.0	22	25	4.7*	14.3	0.8
4	B	482	15.1	43.3	11000	22.5	26	47	120	14.0	0.7
	A	462	14.4	41.5	3700	34.3	17	27	124	13.0	0.6
5	B	465	15.4	45.4	16500	22.2	19	16	116	10.0	0.8
	A	455	14.8	44.1	7300	28.1	20	19	112	9.0	0.9
6	B	467	15.3	45.6	11100	20.7	13	10	97	11.0	0.9
	A										
7	B	439	13.9	40.8	5200	21.2	22	18	128	15.0	0.8
	A	429	13.7	39.8	5000	15.2	18	16	121	14.0	0.6
8	B	399	12.4	38.0	6200	20.6	63	51	219	14.0	0.8
	A	372	11.5	35.6	6000	20.2	60	46	196	15.0	0.8
9	B	393	8.6	29.3	3000	23.6	26*	15*	6.8*	11.9	0.5
	A	453	10.0	35.7	2500	27.6	27*	9*	8.0*	7.4	0.5
10	B	518	16.1	51.5	5700	24.3	15*	9*	5.1*	11.9	0.9
	A	459	15.0	44.6	5200	26.5	19*	16*	5.9*	11.7	0.9
11	B	436	13.4	40.0	8700	31.8	61*	29*	10.0*	17.4	0.8
	A	459	13.6	43.7	4800	20.4	55*	60*	8.8*	18.6	0.9
12	B	398	11.4	35.3	3500	22.2	14	10	138	12.0	0.8
	A	385	11.1	35.4	4100	22.1	11	5		10.0	
13	B	432	13.4	41.4	5200	20.5	13	12	174	20.0	1.1
	A	445	14.0	43.3	4900	15.8	20	16	170	22.0	1.0
14	B	403	12.5	39.9	5900	25.9	28	24	265	12.0	1.1
	A	414	12.8	39.6	4200	19.2	23	10	225	9.0	1.2
15	B	475	14.7	44.0	8200	16.1	33	22	115	15.0	0.7
	A	464	14.4	44.1	4100	29.8	26	24	112	12.0	0.7
16	B	495	11.4	35.8	10300	33.4	17	10	193	10.0	0.5
	A	507	12.0	38.2	20600						

B : before treatment    A : after treatment

Table 3. Clinical efficacy of BMY-28100

Diagnosis			No. of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
				excellent	good	fair	poor	
RTI	acute RTI	acute tonsillitis	6	2	3	1		83.3
		acute bronchitis	2	1	1		100	
		pneumonia	6		5	1	83.3	
	acute RTI total		14	3	9	2	0	85.7
	chronic RTI	chronic bronchitis	1		1			100
		diffuse panbronchiolitis	1		1			100
chronic RTI total		2	0	2	0	0	100	
Total			16	3	11	2	0	87.5

RTI : respiratory tract infection

を有し、特にグラム陽性菌に極めて強い抗菌力を示し、また臨床的にも経口抗菌製剤として優れた成績であり副作用も極めて少なかった点を考え合わせると、本剤は高い有用性が期待できるものと考えられる。

### 文 献

- 1) 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

## IN VITRO AND IN VIVO CLINICAL EVALUATION OF BMY-28100

TAKANORI FUJITA, TOSHIO FUKUI, SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital,

2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura 300, Japan

OSAMU HOSONO and TOHRU ABE

Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

MASAMITSU TAKAHASHI and KATSUTAKA TORIGAI

Department of Internal Medicine, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

MUTSUMI ASHIHARA

Department of Internal Medicine, Inuyama Central Hospital

We carried out *in vitro* and *in vivo* studies on BMY-28100, a newly developed cephalosporin, and obtained the following results. The MICs of 210 clinical isolates of 14 species were compared with those of the other tested cephalosporins cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) and amoxicillin.

Against Gram-positive cocci, the antibacterial activity of BMY-28100 was higher than that of CCL or CFIX, while against Gram-negative bacilli, that of CFIX was highest and that of BMY-28100 was higher or equal to CCL.

In the clinical study, BMY-28100 was given to 16 patients with respiratory tract infections. The clinical efficacy was excellent in 3, and good in 11, with an efficacy rate of 87.5%.

No side effects were observed clinically, but a slight elevation of GPT was noted in one case.