

内科領域におけるBMY-28100の臨床的検討

佐野靖之・宮本康文
同愛記念病院内科*

稲松孝思・深山牧子
東京都老人医療センター感染症科

深谷一太
横浜通信病院内科

島田 馨
東京大学医科学研究所付属病院感染症科

18歳から86歳までの各種感染症患者29例に投与し、その臨床効果と副作用について検討した。症例の内訳は肺炎5例中著効2例、有効1例、急性気管支炎7例中有効6例、慢性気管支炎10例中著効1例、有効4例、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、膀胱炎各1例で、全例有効、腎盂腎炎4例中著効1例、有効3例で、総投与数29例のうち21例が有効以上であり有効率は72.4%であった。

副作用としては1例に悪心、食思不振がみられた。

また好酸球増多が1例、GOT・GPTの上昇を他の1例に認めた。

Key words : 内科領域感染症, BMY-28100, 経口セフェム剤

BMY-28100はプリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で創製された非エステル型抗生物質である。

本剤はFig.1に示す様にセフェム骨格の3位に1-propenyl基を有し、*in vitro*抗菌力試験においてグラム陽性、陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示す。特にグラム陽性菌に対しては、強い抗菌力を示し、マウス感染防御実験においてもその抗菌活性が確認された^{1,2)}。

また本剤は良好な経口吸収を示し、用量依存的に高い血中濃度が得られ、その半減期は約1.2時間で、尿中には投与後24時間で未変化体のまま約80%が排泄される²⁾。

今回我々はBMY-28100を使用する機会を与えられたので、4施設で行われた成績をまとめて報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和62年6月より昭和62年10月の間に東京大学医科学研究所感染症研究部、東京都老人医療センター感染症科、横浜通信病院内科および同愛記念病院内科に入院または外来通院した29例の感染症患者を対象として、本剤による治療を行った。性別は男性11例、女性18例、年齢は18歳から86歳であった。対象疾患は肺炎5例、急性気管支炎7例、慢性気管支炎10例、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、膀胱炎各1例、腎盂腎炎4例

であった。

2. 投与方法

BMY-28100を1回250mgまたは500mgを食後1日2～4回、1日量として500～1500mgを経口投与した。投与期間は3～15日間で、総投与量は2250～15000mgにおよんだ。

3. 効果判定

臨床効果の判定は呼吸器感染症の場合には発熱、咳嗽、喀痰の量および性状などの臨床症状に加え、胸部レントゲン所見、赤沈、CRP、白血球数などの改善から、また尿路感染症の場合には尿沈渣所見、赤沈、CRP、白血球数などの改善から著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。細菌学的効果は消失、減少、不変、菌交代の4段階に判定した。

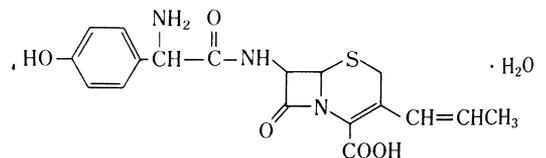


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 東京都墨田区横綱2-1-11

II. 臨床成績

BMY-28100の臨床成績一覧表をTable 1に示した。BMY-28100を投与した29例の感染症患者の内訳は、肺炎5例で著効2例、有効1例。急性気管支炎7例で有効6例、無効1例。

慢性気管支炎10例で著効1例、有効4例、やや有効3例、無効2例。びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、膀胱炎各1例で、全例有効。腎盂腎炎4例で著効1例、有効3例であり、総投与数29例のうち21例が有効以上であり有効率は72.4%であった。

また本剤の1日投与量別臨床効果を疾患別にTable 2に示した。全体的な1日投与量別有効率は1日500mg投与では3例中有効3例で100%、1日750mg投与では16例中著効2例、有効8例で62.5%、1日1000mg投与1例は有効で100%、1日1500mg投与では9例中著効2例、有効5例で77.8%であった。

細菌学的効果については、菌を分離できた症例は29症例中18症例で、菌は22株検出された。

内訳はグラム陽性菌として*Staphylococcus aureus*4株、*Streptococcus pneumoniae*4株、*Enterococcus faecalis*1株、グラム陰性菌としては*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*各3株、*Haemophilus influenzae*4株、*Klebsiella oxytoca*、*Serratia marcescens*、*Xanthomonas maltophilia*各1株であった。*S. pneumoniae*2株、*H. influenzae*3株、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*、*X. maltophilia*各1株はBMY-28100投与後消失し、*S. aureus*、*E. faecalis*、*S. pneumoniae*各1株は菌量が減少した。また*K. pneumoniae*2株、*S. aureus*、*K. oxytoca*、*H. influenzae*各1株は存続し、*S. aureus*1株は*Pseudomonas aeruginosa*へ、*S. pneumoniae*1株は*S. aureus*、また*E. coli*3株中2株は*P. aeruginosa*へ、1株はyeast-like organism(YLO)へと菌交代した。

なお、*S. aureus*1株は投与後菌検索ができなかったため不明とした(Table 3)。

副作用は症例25に認められた。本症例は投与翌日より、悪心、食思不振が出現したが程度は軽く投薬は継続できた。7日間の投薬終了後速やかにこれらの症状は改善しており、本剤によるものと思われた。また臨床検査値異常を症例7と症例27の2例に認めた。症例7は好酸球増多(3%→9%)が出現したが、その後の追跡はできなかった。また症例27ではGOT、GPTの上昇を認めたが、投与中止後11日目で正常化した(Table 4)。

以下に有効例の中から症例20と症例21について簡単に説明する。

症例20：肺炎(Fig. 2)

8日前より咳、喀痰が出現し、胸部X線にて左下肺野に肺炎陰影を認めたためBMY-28100を1回250mg1日

3回経口投与した。本剤投与の翌々日には咳、喀痰が消失し、7日目の胸部X線では左下肺野の肺炎陰影はほぼ消失し、白血球数、CRPは正常化した。喀痰培養において*K. pneumoniae*、*X. maltophilia*、*S. marcescens*が検出されたが、7日目には消失していた。以上の結果から本症例は副作用もなく著効と判定された。

症例21：肺炎(Fig. 3)

3日目より38度の発熱、黄色痰が出現した。以前より慢性気管支炎で急性増悪を反覆していたが、胸部X線にて右下肺野に陰影を認めたため肺炎と診断しBMY-28100を1回500mg1日3回経口投与した。本剤投与3日目に解熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状も改善し、10日目の胸部X線では右下肺野の陰影はほぼ消失し、CRPは正常化した。喀痰培養において*S. pneumoniae*を検出したが、10日目には消失していた。以上の結果から、本症例は著効と判定した。

III. 考 按

今回開発されたBMY-28100は非エステル型の経口セフェム系抗生剤で、3位側鎖にpropenyl基が導入された結果、本剤の抗菌スペクトラムは広範で、特にグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示す。また本剤を経口投与した際の体内動態は良好で、高い血中濃度を示す²⁾。

本剤の臨床例に対する検討では、肺炎5例、急性気管支炎7例、慢性気管支炎10例、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、膀胱炎各1例、腎盂腎炎4例であり、総症例数29例のうち著効4例、有効17例、やや有効3例、無効5例で、有効率は72.4%であった。

細菌学的検討では18症例22株が分離され*S. aureus*、*K. oxytoca*、*H. influenzae*各1株、*K. pneumoniae*2株が存続し、*S. aureus*、YLO各1株、*P. aeruginosa*3株が投与後出現した。

また投与終了後の菌検索が実施できなかった*S. aureus*は不明で、消失率は61.9%であった。

本剤の投与量については比較的症例の多い慢性気管支炎での有効率は、1日750mg投与では6例中有効2例で33.3%、1日1500mg投与では4例中著効1例、有効2例で75.0%であった。また肺炎での有効率は1日750mg投与では2例中著効1例で50.0%、1日1500mg投与では3例中著効1例、有効1例で66.7%であり、慢性呼吸器感染症や肺実質感染症には1日750mg投与では効果は不十分で、やはり1日1500mg投与が必要と思われた。しかし、急性気管支炎では1日750mg投与でも有効率83.3%、尿路感染症では投与量を問わず全例有効以上であり経口抗生剤としては高い有効率が得られた。

副作用としては1例に悪心、食思不振がみられたが軽度でそのまま投与を継続した。

Table 1-1. Summary of clinical investigation of RTI cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	Administration			ESR (mm/h)	CRP	Evaluation		Side-effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)			bacterio- logical	clinical	
1	51 M	acute bronchitis (bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> NF	250 x 3	10	7.5	15	2+	eradicated	good	(-)
							3	-			
2	60 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	ND NF	250 x 3	7	5.25	40	1+	unknown	good	(-)
							28	-			
3	30 F	acute bronchitis (pulmonary tuberculosis)	NF NF	250 x 3	4	3.0	12	1+	unknown	poor	(-)
							10				
4	18 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	<i>S. aureus</i> ND	500 x 3	7	10.5	22	-	unknown	good	(-)
							12	-			
5	51 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	250 x 3	7	5.25	50	3+	unknown	good	(-)
							15	-			
6	71 M	acute bronchitis (pulmonary emphysema)	NF ND	250 x 3	7	5.25	ND	2+	unknown	good	(-)
							ND	-			
7	80 M	acute bronchitis (old tuberculosis)	<i>H. influenzae</i> NF	250 x 3	7	5.25	ND	-	eradicated	good	eosino 3→9
							ND	-			
8	73 M	chronic bronchitis (-)	<i>H. influenzae</i> NF	250 x 3	7	5.25	26	-	eradicated	fair	(-)
							90	4+			
9	50 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	500 x 3	7	10.5	4		unknown	good	(-)
							4				
10	52 F	chronic bronchitis bronchial asthma & hypertension	NF NF	250 x 3	7	5.25	32	1+	unknown	good	(-)
							20	-			
11	60 F	chronic bronchitis (pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> NF	250 x 3	7	5.25	18	1+	eradicated	good	(-)
							10	1+			
12	51 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	<i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i>	500 x 3	7	10.5	48	1+	unchanged	good	(-)
							40	-			
13	61 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	500 x 3	7	10.5	85	3+	unknown	excellent	(-)
							38	1+			
14	57 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF ND	500 x 3	7	10.5	12	-	unknown	fair	(-)
							21	1+			
15	62 F	chronic bronchitis (-)	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	250 x 3	7	5.25	32	2+	unchanged	poor	(-)
							55	2+			

NF : normal flora ND : not done RTI : respiratory tract infection

Table 1-2. Summary of clinical investigation of RTI cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	Administration			ESR (mm/h)	CRP	Evaluation		Side-effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)			bacteriological	clinical	
16	67 M	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	250 x 3	15	11.25	47	3+	replaced	fair	(-)
		(COPD)	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>				ND	2+			
17	76 F	chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	250 x 3	14	10.5	35	1+	unchanged	poor	(-)
		(-)	<i>K. pneumoniae</i>				70	4+			
18	31 M	diffuse panbronchiolitis	<i>S. pneumoniae</i>	500 x 3	7	10.5	15	3+	decreased	good	(-)
		(-)	<i>S. pneumoniae</i>				7	2+			
19	68 F	bronchiectasia	<i>H. influenzae</i>	250 x 3	7	5.25	27	+	unchanged	good	(-)
		(-)	<i>H. influenzae</i>				42				
20	85 M	pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i>	250 x 3	7	5.25	ND	6+	eradicated	excellent	(-)
		(-)	(-)				ND				
21	55 M	pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	500 x 3	10	15.0	60	2+	eradicated	excellent	(-)
		(chronic bronchitis)	NF				7				
22	55 F	pneumonia	NF	500 x 3	7	10.5	19	2+	unknown	good	(-)
		(bronchial asthma)	ND				6				
23	25 F	pneumonia	ND	500 x 3	3	4.5	40	3+	unknown	poor	(-)
		(-)	ND				50	2+			
24	41 F	pneumonia	NF	250 x 3	3	2.25	50	5+	unknown	poor	(-)
		(-)	ND				96	4+			

NF : normal flora RTI : respiratory tract infection

ND : not done COPD : chronic obstructive pulmonary disease

Table 1-3. Summary of clinical investigation of UTI cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	Administration			Evaluation		Side-effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)	bacteriological	clinical	
25	80 F	pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250 x 3	7	5.25	replaced	excellent	nausea anorexia
		(DM)	<i>P. aeruginosa</i>						
26	71 F	pyelonephritis	<i>S. aureus</i>	250 x 4	5	5.0	replaced	good	(-)
		(parkinson disease)	<i>P. aeruginosa</i>						
27	81 M	pyelonephritis	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	250 x 2	7	3.5	decreased	good	GOT ↑ GPT ↑
		(parkinson disease)	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>						
28	86 F	acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	250 x 2	5	2.5	replaced	good	(-)
		(DM)	YLO						
29	80 M	chronic cystitis	<i>E. coli</i>	250 x 2	7	3.5	replaced	good	(-)
		neurogenic bladder	<i>P. aeruginosa</i>						

NF : normal flora DM : diabetes mellitus

ND : not done YLO : yeast-like organism

UTI : urinary tract infection

Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100

Diagnosis	Daily dose (mg)	No. of cases	Clinical judgement				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	750	6		5		1	5/6 (83.3)
	1500	1		1			1/1 (100)
	sub-total	7		6		1	6/7 (85.7)
Chronic bronchitis	750	6		2	2	2	2/6 (33.3)
	1500	4	1	2	1		3/4 (75.0)
	sub-total	10	1	4	3	2	5/10 (50)
Bronchiectasia	750	1		1			1/1 (100)
Diffuse panbronchiolitis	1500	1		1			1/1 (100)
Pneumonia	750	2	1			1	1/2 (50.0)
	1500	3	1	1		1	2/3 (66.7)
	sub-total	5	2	1		2	3/5 (60.0)
Pyelonephritis	500	2		2			2/2 (100)
	750	1	1				1/1 (100)
	1000	1		1			1/1 (100)
	sub-total	4	1	3			4/4 (100)
Chronic cystitis	500	1		1			1/1 (100)
Total		29	4	17	3	5	21/29 (72.4)

Table 3. Bacteriological response to BMY-28100 treatment

Isolate	No. of strains	Disappeared	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>S. aureus</i>	4		1	1	1	1
<i>S. pneumoniae</i>	4	2	1		1	
<i>E. faecalis</i>	1		1			
<i>E. coli</i>	3				3	
<i>K. pneumoniae</i>	3	1		2		
<i>K. oxytoca</i>	1			1		
<i>S. marcescens</i>	1	1				
<i>H. influenzae</i>	4	3		1		
<i>X. maltophilia</i>	1	1				
Total	22	8	3	5	5	1

Table 4-1. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

Case no.	RBC (x10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plts. (x10 ⁴)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (KU) *IU	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	509	15.0	47.1	11,300	21.5					
	503	15.1	45.4	6,900	20.5					
2	422	13.5	41.6	5,200	28.3	17	15	6.9	12.2	1.1
	424	13.6	42.2	5,500	27.9	21	15	8.1	11.9	1.0
3	414	13.1	38.3	10,100	26.9	19	11	5.8	12.0	0.7
	405	12.6	37.7	8,400	28.5	7	3	4.2	10.3	0.9
4	514	15.0	45.6	10,000	28.2	13	7	4.4	7.0	1.1
	506	14.7	44.8	10,300	28.4	15	11	4.1	11.5	1.1
5	389	12.1	36.5	7,300	21.1	12	8	4.9	14.8	0.8
	426	13.6	40.7	5,700	26.2	15	13	5.3	12.9	0.9
6	465	16.5	48.8	8,000	23.3	11	8	128*	13.0	1.0
	471	16.5	49.4	5,900	23.8	15	9	126*	15.0	1.1
7	512	14.1	43.3	8,400	19.1	14	9	111*	21.0	0.9
	523	14.4	44.1	6,900	18.8	16	12	103*	25.0	0.9
8	488	12.2	37.6	9,700	31.6	19	6	5.3	13.8	1.0
	509	13.2	39.2	8,500	36.8	13	5	5.9	15.1	1.0
9	528	15.6	46.6	6,900	28.6	15	22	7.3	12.4	0.9
						17	29	6.2	12.2	0.9
10	511	12.9	39.5	6,400	25.3	13	8	6.0	10.8	0.8
	502	13.0	39.2	8,900	29.6	12	9	5.3	10.4	0.8
11	520	15.8	49.8	9,600	21.2	12	6	10.8	10.3	0.7
	486	15.0	46.1	7,600	21.5	14	10	9.0	9.5	0.7
12	408	13.2	38.9	5,100	27.6	22	14	5.9	7.4	0.9
	418	13.5	39.7	6,000	28.5	21	13	7.3	10.5	1.0
13	365	11.8	34.8	9,300	30.8	11	7	6.0	11.7	0.9
	354	11.5	33.3	3,300	34.6	13	8	5.7	12.5	0.8
14	453	12.9	39.9	10,100	40.2	13	6	6.8	8.9	1.0
	455	13.3	39.9	8,400	36.0	17	10	7.2	8.9	1.0
15	344	10.8	32.1	4,400	27.9	22	8	193*	9.0	0.6
	358	11.3	33.0	4,100	25.5	22	7	254*	10.0	0.7

Table 4-2. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

Case no.	RBC (x10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plts. (x10 ⁴)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KU *IU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
16	381	11.4	34.1	7,200	31.8	8	6	120*	20.0	1.5
	377	11.1	33.9	6,300	32.1	9	5	106*	21.0	1.3
17	388	11.9	36.3	8,600	22.2	13	8	182*	12.3	0.9
	390	12.4	37.7	11,700	28.7	12	8	178*	10.4	0.9
18	511	15.4	46.6	11,400	27.6	15	8	9.9	13.0	1.3
	524	15.4	47.0	9,300	28.9	20	13	7.9	12.0	1.3
19	375	11.1	32.5	6,100	21.1	32	16	7.3	16.5	1.0
	377	11.2	33.1	5,900	28.4	21	14	6.9	13.6	0.9
20	454	15.4	44.8	12,100	20.5	13	6	112*	23.0	1.0
	428	14.2	42.5	5,100	26.3	15	6	102	22.0	0.9
21	473	14.1	43.2	7,600	34.1	11	7	7.7	11.2	1.4
	509	15.9	46.2	4,800	29.5	8	6	8.2	8.9	1.2
22	418	12.4	37.1	6,600	24.6	12	8	4.0	14.5	0.8
	418	12.5	37.4	5,800	21.6	13	3	4.1	12.3	0.9
23	477	11.4	40.5	7,400	31.6	12	6	3.9	11.6	0.7
	469	11.3	38.0	6,000	24.6	10	4	3.4	9.9	0.6
24	478	14.2	43.5	8,500	17.4	66	47	8.5	21.8	1.0
	407	12.1	35.5	8,600	20.0	29	29	8.1	9.6	0.7
25	385	12.6	37.7	9,100	17.3	9	6	85*	30.0	0.9
	381	12.4	37.3	5,900	20.2	14	10	73*	22.0	0.8
26	430	13.6	40.6	13,400	36.3	16	14	117*	19.0	0.6
	419	13.1	39.7	8,200	38.5	22	16	122*	12.0	0.6
27	321	9.8	29.3	11,000	42.2	28	23	181*	18.0	0.4
	307	9.6	28.3	13,600	38.9	44	49	131*	25.0	0.5
28	433	12.4	37.4	10,500	42.7	9	6	146*	17.0	1.1
	413	11.9	35.7	10,300	50.2	8	3	123*	14.0	1.1
29	284	8.4	24.6	4,200	8.3	7	1	64*	14.0	0.8
	281	8.0	24.0	4,800	12.0	9	5	101*	6.0	0.7

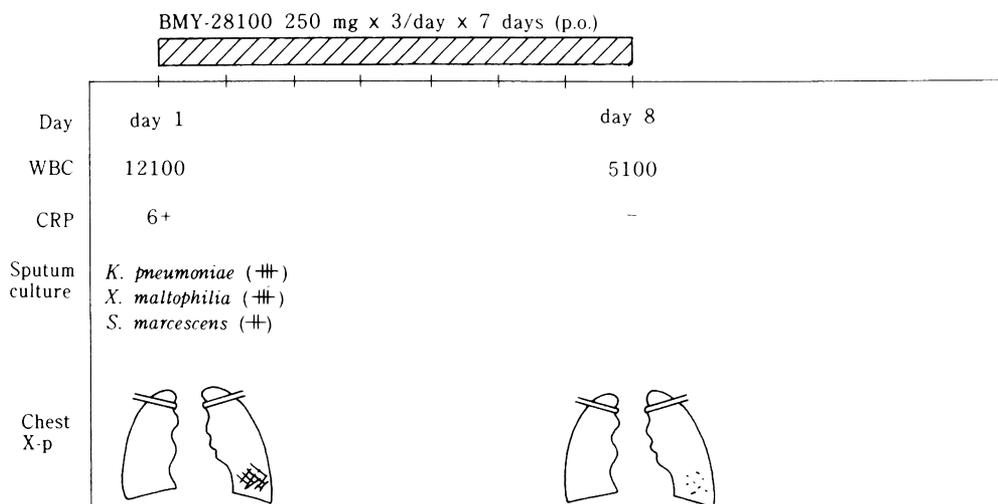


Fig. 2. Case no. 20, 85 y, male, pneumonia.

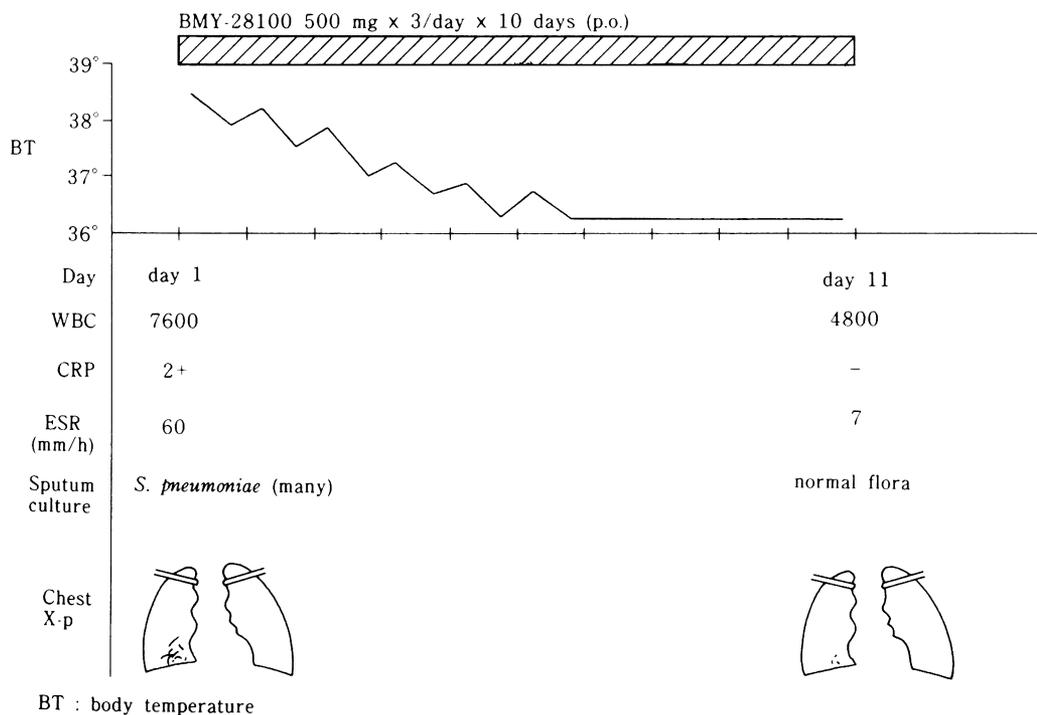


Fig. 3. Case no. 21, 55 y, male, pneumonia (chronic bronchitis).

臨床検査では1例にGOT・GPT上昇がみられたが、本剤投与終了後正常に復した。また他の1例に好酸球増多がみられたがその後の追跡調査は実施しなかった。

以上の成績より、本剤は急性呼吸器感染症および尿路感染症はいうまでもなく、投与量を増すことにより慢性気道感染症においてもかなりの効果が期待でき、副作用も少なく、内科領域感染症に対する高い有用性が期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) LEITNER F, PURSIANO T A, BUCK R E, TSAI Y H, CHISHOLM D R, MISIEK M, DESIDERIO J V, KESSLER R E: BMY-28100, a New Oral Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 238 ~ 243, 1987
- 2) 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 STUDY ON BMY-28100

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital,
2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

MAKIKO FUKAYAMA and TAKASHI INAMATSU

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

BMY-28100 was studied for its clinical efficacy and adverse effects.

Clinical evaluation was carried out in 29 patients (pneumonia 5 cases, acute bronchitis 7, chronic bronchitis 10, bronchiectasis 1, diffuse panbronchiolitis 1, pyelonephritis 4, chronic cystitis 1). Response was excellent in 4 and good in 17 cases with an efficacy rate of 72.4%.

As adverse reactions, nausea and anorexia were observed in one case. As laboratory findings, slight elevation of GOT, GPT was observed in one case.