

呼吸器感染症に対するBMY-28100の臨床成績

工藤宏一郎・大橋貴子・駒瀬裕子・大田 健・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科*

BMY-28100を肺炎2例、急性気管支炎3例、感染を伴った気管支拡張症7例、計12例の呼吸器感染症に投与し、臨床効果ならびに副作用について検討した。1回量250mg～500mg、1日3回、4～14日間投与し、有効7例、やや有効3例、無効2例、有効率58.3%の臨床効果が得られた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : BMY-28100, 経口セフェム系抗生物質, 呼吸器感染症

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経口用非エステル型セフェム系抗生剤で吸収性を高めた化合物(Fig. 1)であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有する¹⁾。

我々は本剤を呼吸器感染症12例に食後投与し、その有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 対象患者および投与方法

対象は昭和62年6月から10月まで、国立病院医療センター呼吸器科を受診し、外来治療を行った11例および入院治療を行った1例の計12例である。その内訳は肺炎2例、急性気管支炎3例、感染を伴った気管支拡張症7例であり年齢および性別はTable 1に示す通りである。BMY-28100は1回250～500mgを1日3回投与した。投与期間は4～14日である。通常1日750mg、7～12日間投与例が多かった。

II. 効果判定

治療効果の判定は本剤投与後、症状の速やかな改善をみたものを著効、明らかな症状の改善をみたものを有効、多少の改善をみたものあるいは症状の改善後再び悪化傾向のみられたものをやや有効、症状の改善がみられなかったものを無効とした。また本剤投与前後に喀痰の細菌学的検査を行い、細菌学的効果を判定した。

安全性検討を目的として、BMY-28100投与前後に自覚症状の観察と末梢血液検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査を実施した。

III. 治療成績

BMY-28100投与による臨床効果は肺炎2例では有効1例、無効1例、急性気管支炎3例では有効2例、やや有効1例、感染を伴った気管支拡張症7例では有効4例、やや有効2例、無効1例であった。全体では12例中、7例が有効となり、有効率は58.3%であった(Table 2)。

BMY-28100投与前の細菌検査で菌が検出された(†

以上)症例は、グラム陽性菌2例(*Staphylococcus aureus* 1例, *Streptococcus pneumoniae* 1例), グラム陰性菌6例(*Pseudomonas aeruginosa* 1例, *Haemophilus influenzae* 5例)であった。本剤投与後、グラム陽性菌の2例中、*S. aureus*の1例のみ除菌され、グラム陰性菌では6例中、*H. influenzae* 1例のみ除菌された以外は不変であった。全体では8例中2例が除菌され、除菌率25%であった(Table 3)。

各症例の概要について以下に示す。

症例1～2は肺炎で基礎疾患として肺気腫を有する症例である。

症例1 : 57歳, 男性

10年前より非定型抗酸菌症の治療を受けていた。呼吸困難、発熱で来院し胸部X線上肺炎を疑われた。喀痰中から、*H. influenzae* 菌が分離されたので、BMY-28100を250mg、1日3回、7日間投与した。約1週間でやや熱が下がったが、胸部X線上、陰影の改善が不十分であったので、臨床効果は無効と判定した。また、投与前に分離された*H. influenzae* 菌は投与7日目も喀痰中から分離された。BMY-28100投与後、GOT、GPT、BUNの一過性の軽度上昇が認められたがその後特に著変はみられなかった。

症例2 : 76歳, 男性

基礎疾患を有する症例で、肺気腫、喘息、心不全の疑いにより来院した。入院時より胸部X線上に陰影増加が

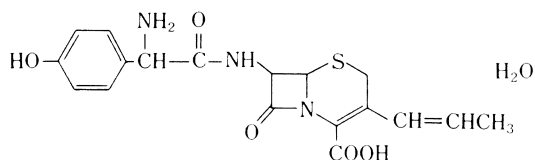


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 東京都新宿区戸山1-21-1

Table 1. Clinical results of BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side-effects
			underlying disease	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	species	count	clinical	bacteriological	
1	57	M	pneumonia	250 × 3	7	4.75	<i>H. influenzae</i>	++	poor	poor	(—)
			emphysema				<i>H. influenzae</i>	++			
2	76	M	pneumonia	500 × 3	10	15.0	N F		good	unknown	(—)
			emphysema CHF				<i>E. coli</i>	+			
3	77	F	acute bronchitis	250 × 3	4	3.0	<i>K. pneumoniae</i>	+++	good	unknown	(—)
			scoliosis				<i>E. cloacae</i>	+++			
4	86	F	acute bronchitis	250 × 3	5	3.75	<i>H. influenzae</i>	++	fair	eradicated	(—)
			—				—	—			
5	73	M	acute bronchitis	250 × 3	7	5.25	N F		good	unknown	(—)
			emphysema				N F				
6	50	F	RTI	500 × 3	7	10.5	N F		good	unknown	(—)
			bronchiectasis				N F				
7	59	F	RTI	500 × 3	4	8.25	<i>P. aeruginosa</i>	+	fair	poor	(—)
			middle lobe syndrome	250 × 3	3		<i>P. aeruginosa</i>	+			
8	59	F	RTI, middle lobe syndrome	250 × 3	14	10.5	<i>S. aureus</i>	+	good	eradicated	(—)
			bronchiectasis old tbc				—	—			
9	62	F	RTI	250 × 3	12	9.0	<i>H. influenzae</i>	++	fair	poor	(—)
			bronchiectasis				<i>H. influenzae</i>	+			
10	77	F	RTI	250 × 3	7	5.25	<i>H. influenzae</i>	+	poor	poor	(—)
			bronchiectasis				<i>H. influenzae</i>	+			
11	65	M	RTI	250 × 3	7	5.25	<i>S. pneumoniae</i>	++	good	poor	(—)
			bronchiectasis				<i>S. pneumoniae</i>	+			
12	68	F	RTI	500 × 3	7	10.5	<i>H. influenzae</i>	+	good	poor	(—)
			bronchiectasis old tbc				<i>H. influenzae</i>	+			

*Upper panel : before treatment

Lower panel : after treatment

N E : not examined

N F : normal flora

RTI : respiratory tract infection

CHF : congestive heart failure

tbc : tuberculosis

みられ、CRP、BSRなどにより肺炎を併発したものと考えられた。喀痰中からは常在菌が検出され、BMY-28100 500mg 1日3回を10日間投与した。投与10日目に胸部X線陰影の改善、CRPおよびBSRなどの改善により臨床効果は有効と判定した。

症例3～5は急性気管支炎である。

症例3：77歳、女性

強度の脊椎側彎症の基礎疾患を有し37.2℃の発熱を伴い来院した。喀痰より*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*が分離され、BMY-28100 250mgを1日3回4日間投与した。投与4日目に平熱化し、咳嗽の症状が改善され有効と判定した。

症例4：86歳、女性

咳と痰、喘息、微熱のため来院。胸部X線上に軽度の陰影がみられた。喀痰から*H. influenzae*菌が分離されたので、BMY-28100を250mg、1日3回5日間投与した。投与5日目で症状の改善および喀痰からの*H. influenzae*菌の検出がみられず痰も粘性性となり、臨床効果はやや有効と判定した。

症例5：73歳、男性

肺気腫を基礎疾患に有し湿性咳嗽、微熱のため来院、来院時からの分離菌は常在細菌のみであったが、咳嗽、微熱が続くためBMY-28100 250mg 1日3回7日間投与

した。本症例は投薬前CRP4.4、血沈42と高値を示していたが、BMY-28100投与後その値は改善され、症状も解熱、湿性咳嗽の改善がみられ、臨床効果は有効と判定した。

症例6～12は感染を伴った気管支拡張症である。

症例6：50歳、女性

来院1週間前より、咳、痰が出、来院時X線上に左中肺に浸潤影の出現をみた。喀痰から常在菌のみ分離されたが、臨床症状によりBMY-28100 500mg 1日3回7日間投与した。投与7日目に胸部X線上陰影はほぼ消失し、自他覚所見も改善され、臨床効果は有効と判定した。

症例7：59歳、女性

約3年前より咳、痰が出、症状が時々悪化、1年前より当科で受診したが、従来ヘモフィルス属が起炎菌となっていることが多かったが、喀痰中の分離菌の検出結果、*P. aeruginosa*および常在菌が検出された。BMY-28100 500mg 1日3回4日間を処方し、症状が軽減したため250mg 1日3回3日間に投与量を変更した。BMY-28100投与前は38～38.9℃の発熱症状が現れていたがBMY-28100投与後この症状は改善された。しかし、咳、痰等の自・他覚症状は改善されなかったので、臨床効果はやや有効と判定した。

症例8：59歳、女性

Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100 on respiratory disease

Effect Disease	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia		1		1
Bronchitis		2	1	
RTI		4	2	1
Total	7/12 (58.3%)		5	

RTI: respiratory tract infection

Table 3. Bacteriological effects of BMY-28100 on respiratory disease

Isolated organism	Eradicated	Persisted	Replaced	Bacteriological effectiveness
<i>S. aureus</i>	1			1/1 (100%)
<i>S. pneumoniae</i>		1		0/1 (0%)
<i>P. aeruginosa</i>		1		0/1 (0%)
<i>H. influenzae</i>	1	4		1/5 (20%)
Total	2	6	0	2/8 (25%)

基礎疾患として陳旧性肺結核を有する。本症例は昭和25～30年に肺結核、昭和40年頃、痰が多く急性気管支炎症状が起き、ペンブリンチン[®]などにより治療、昭和62年7月当科を受診した。受診時、黄色ブドウ球菌などが起炎菌として分離されたのでBMY-28100 250mg 1日3回14日間投与した。投与前の喀痰から*S. aureus*が分離されたがβ-lactamase耐性菌であった。BMY-28100投与3日目より咳嗽の改善、喀痰量の軽減、胸部ラ音の消失等の症状の改善がみられ、投与7日目の喀痰からは*S. aureus*菌は検出されず、臨床効果は有効と判定した。

症例9：62歳、女性

昭和59年頃よりび慢性汎細気管支炎を疑われ、時々症状の再発がみられ咳、痰の増悪がみられたのでBMY-28100 250mg 1日3回12日間投与した。投与前の喀痰中*H. influenzae*菌が検出され、BMY-28100投与9日目にも同じ*H. influenzae*菌が検出されたが、自・他覚所見が改善され、胸部X線上の陰影もやや改善された。臨床効果はやや有効と判定した。

症例10：77歳、女性

昭和50年頃より咳、痰が多く急性増悪を繰返し喀痰中から起炎菌としては*Haemophilus* sp.および*Pseudomonas* sp.の検出が高かった。外来受診時には*H. influenzae*菌が検出され、臨床症状としては咳嗽、喀痰、胸部ラ音、胸背痛を患い胸部X線上で陰影がみられCRP、血沈も異常値を示していた。BMY-28100 250mg 1日3回7日間投与後においても臨床症状の改善がみられず、臨床効果

としては無効と判定した。

症例11：65歳、男性

慢性肝炎の合併症として感染を伴う気管支拡張症である。昭和55年頃に肺炎となり、以来昭和59年頃から咳、痰、息切れの症状が現れ昭和60年3月に当科を受診し、当時は肺炎球菌、*Haemophilus* sp.などの起炎菌が検出されていた。今回、当科受診2日前より発熱、咳、痰がみられ、喀痰から*S. pneumoniae*が検出されたのでBMY-28100 250mgを1日3回7日間投与した。その結果、投与前現れていた発熱38℃は投与後消失し、投与7日目には胸部ラ音が消失した。投与前に喀痰から検出された*S. pneumoniae*はBMY-28100投与7日目においても喀痰から検出され、細菌学的効果は期待できなかった。臨床効果としては自・他覚的症狀の改善から有効と判定した。

症例12：68歳、女性

陳旧性肺結核症を基礎疾患とし、感染を伴った気管支拡張症で昭和62年頃から発熱、咳嗽、痰が出現し、抗生剤投与(ペントシリン[®])施行によっても軽快せず当科外来で受診した。受診時CRP 5.1、咳嗽、喀痰、頭痛での自・他覚症状がみられ喀痰から*H. influenzae*菌が検出されたためBMY-28100 500mg 1日3回7日間投与した。BMY-28100投与後5日目より自・他覚症状の改善がみられたが、喀痰からの*H. influenzae*菌の消失はみられなかった。臨床効果としてはCRPの改善、咳嗽、痰減少、発熱軽快などの症状改善が認められ有効と判定した。

Table 4. Laboratory findings before and after BMY-28100 treatment

Case no.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	429	13.5	8400	40	31	77	15	0.9
	A	390	11.0	5600	55	94	90	8.0	0.8
2	B	387	11.3	5400	22	15	83	10	0.8
	A	409	12.3	5800	23	16	79	18	1.4
5	B	456	15.0	4700	18	29	66	11	1.0
	A	468	15.1	5200	27	33	90	11	1.0
7	B	407	11.9	5500	16	3	99	19	0.9
	A	395	11.6	11600	32	23	126	16	0.7
11	B	482	12.8	11400	41	76	126	23	1.2
	A	522	13.8	8100	44	98	141	18	1.0
12	B	450	13.4	13400	27	26	90	21	0.9
	A	410	12.3	6900	27	26	100	12	1.0

B : before treatment
A : after treatment

IV. 副 作 用

副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は症例1においてGOT, GPT, BUNの一過性軽度の上昇がみられたが、BMY-28100との因果関係はないものと判断された(Table 4)。

V. 考 察

BMY-28100は経口用非エステル型セフェム系抗生剤で内服後、腸管から速やかに吸収され尿中に未分解で排泄される。BMY-28100はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し強い抗菌スペクトルを有し、特に*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*属などに対し強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また各種PCaseに対し非常に安定で従来の経口セフェム耐性菌にも強い抗菌力を示す。このような特徴をもつBMY-28100を我々は呼吸器疾患12例に投与する機会を得た。

細菌学的にみると*S. aureus* 1例は除菌され今回最も多かった*H. influenzae* 5例については1例が除菌され、*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*各1例は不変であった。臨床的有効性をみても、肺炎2例中1例が有効であり急性気管支炎3例中2例が有効で1日投与量750mgの4～7日投与で治癒した。感染を伴った気管支拡張症でも同様に7例中4例が有効、2例がやや有効であった。全体で見ると12例中有効7例で有効率58.3%と良い成績が得られた。有効例には症例12の様に直前に他剤(ペントシリン®)が投与され無効であったが本剤投与で有効となった症例も含まれており、本剤は有望な抗生剤であるという感触を得た。

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

BMY-28100 IN RESPIRATORY INFECTION

KOICHIRO KUDO, TAKAKO OHASHI, YUKO KOMASE, KEN OHTA and JUNZABURO KABE

Division of Respiratory Diseases, National Medical Center Hospital,

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

BMY-28100 was administered in 250-500 mg, 3 times a day for 4-14 days, to 12 patients with respiratory infections. In pneumonia (2), acute exacerbation of chronic bronchitis (3) and acute exacerbation with infection in bronchiectasis (7), the following clinical responses were obtained: good in 7, fair in 3 and poor in 2 cases. No adverse reaction to BMY-28100 was obtained except for transient elevation of GOT, GPT and BUN, in one case each.