

各種呼吸器感染症に対するBMY-28100の臨床的検討

久世文幸・倉澤卓也・鈴木克洋・加藤元一

京都大学胸部疾患研究所第一内科*

松原恒雄

守山市立病院内科

池田宣昭

国立療養所南京都病院内科

坂東憲司

済生会中津病院呼吸器内科

鍵岡 朗

大阪赤十字病院呼吸器内科

牛田伸一・中原保治・池上裕美子

国立姫路病院内科

鈴木雄二郎・西山秀樹

和歌山赤十字病院呼吸器内科

各種の軽症，中等症の呼吸器感染症の患者18例に，BMY-28100を主に1回250mg，1日3回経口投与し，その臨床効果，副作用，有用性を検討した。

臨床効果は著効4例，有効11例，やや有効2例，無効1例で，疾患別では，急性上，下気道炎7/8，肺炎3/4，慢性気道疾患の急性増悪5/6に有効以上の効果を得た。やや有効の2例は何れも起炎菌は不明で，改善を得たが，軽快までに日時を要した。また，無効の1例は起炎菌不明で，norfloxacin投与後本剤に変更したが悪化し，何れも無効であった。

本剤投与後，1例に発疹の出現を見，また臨床検査値では軽度の好酸球増多を4例に，GPT上昇を1例に認めたが何れも軽度で，発疹の1例は中止により速やかに消失し，他は自，他覚症状に異常を認めなかった。

以上のことから，中等症以下の各種呼吸器感染症に対する本剤の有用性が認められた。

Key words : BMY-28100, 呼吸器感染症

ブリistol・マイヤーズ研究所で新たに開発された非

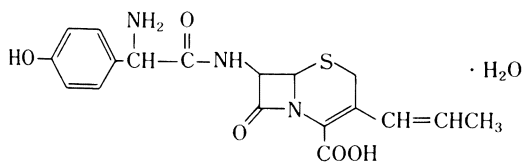


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

エステル型の経口用セフェム系抗生物質であるBMY-28100は，Fig. 1の構造式のように，セフェム骨格の3位に1-propenyl基をもち，

1. 幅広い抗菌スペクトラムを有し，ことにグラム陽性菌に対して，強い抗菌力を示す。

2. 良好な経口吸収を示し，高い血中濃度及び尿中回収が得られるなどの特徴を有する¹⁾。本剤は経口投与により高い血中濃度が得られ，その半減期は1時間強で，24時間の尿中累積排泄量は80%強とされ，本剤特有の

* 京都市左京区聖護院川原町53

毒性は認められず、安全性は高い¹⁾とされている。

今回、私共は18例の各種呼吸器感染症患者に本剤を使用する機会を得たので、尿路感染症の1例を含め、臨床効果、副作用などの成績を報告する。

I. 対象及び方法

上気道、下気道の軽症、中等症の各種の細菌感染症の疑われた16歳より78歳までの18例(男性10例、女性8例)を対象に本剤を単独投与した(Table 1)。重篤な患者、著明な肝機能、腎機能を有するもの、セフェム系抗生物質に過敏なものは除外した。

対象となった疾患は、基礎疾患のない急性上気道炎1例、気管支喘息に上気道炎合併2例、急性気管支炎5例、急性肺炎4例、慢性気道疾患の感染増悪6例(慢性気管支炎3例、気管支拡張症2例、びまん性汎細気管支炎:DPB 1例)で、外来患者10例、入院患者8例である(Table 1)。なお、急性膀胱炎の1例(症例19)は、安全性の検討のみ行なった。

本剤の投与量は、1回500mg、1日2回投与が4例、1回250mg、1日3回投与14例で、投与期間は3～5日4例、7日2例、10～14日10例、15日以上2例で、最長23日であった。なお、膀胱炎例は当初4日間1回500mg、1日2回投与後、1回250mg、1日2回、3日間投与した。

II. 成績

1. 臨床効果

臨床効果は、感染症の重症度、自覚所見の改善度及び改善までの日数、胸部X線所見や臨床検査値の推移などに基づいて、著効(excellent)、有効(effective)、やや有効(fair)、無効(ineffective)の4段階で判定した。

各種呼吸器感染症の18例の臨床効果は、著効4例、有効11例、やや有効2例、無効1例で、有効率(著効+有効)は全体で83.3%であった(Table 1)。

以下に、いくつかの症例の臨床経過を略述する。

症例 No.11 63歳、女性、著効例。

昭和62年11月21日より、咽頭痛、咳嗽出現し、翌22日より37.5℃の発熱を見、近医にて治療受けるも胸部X線にて左舌区に浸潤影を認め、肺炎と診断され、12月2日入院。4日より本剤を250mg×3/day投与、第5日目の9日には、浸潤影はほぼ消失、咳嗽、喀痰などの自覚症状も改善し、14日間投与後の同19日には、陰影の消失、検査値の正常化、自覚所見の改善が得られた。当初喀痰より*Staphylococcus aureus*と*Streptococcus pneumoniae*が(++)分離されたが、9日以後、normal floraとなった。短期間で改善が得られたため、著効と判断した。

症例 No.12 52歳、女性、著効例。

昭和62年11月10日頃より、咳嗽、喀痰、微熱が出現

し、市販薬の服用、近医の投薬にても軽快せず、胸部X線にて左舌区に浸潤影を認められ、紹介にて11月25日入院。翌26日より本剤を250mg×3/day投与し、第4日目の30日には咳嗽、喀痰の軽減が得られ、白血球数、CRPも正常化し、胸部X線上の浸潤影も縮小、第11病日には、自覚症状も消失して翌日にて本剤の投与を終了した。投与前にminocyclineが2日間投与されていたが無効と判断、喀痰培養では、起炎菌は検出されなかったが、著効と判定した。

症例 No.2 44歳、男性、著効例。

気管支喘息にて外来治療中、昭和62年10月28日より、悪寒、発熱、強度の咽頭痛出現、30日外来受診、咽頭炎と診断、500mg×2/day投与し、11月3日(第3日目)には解熱し、軽度の咽頭の発赤を除き軽快、7日間投与して終了した。細菌学的検査は行なわなかったが、早期に自、他覚所見の改善が得られたため、著効と判定した。

症例 No.6 67歳、男性、有効例。

昭和62年7月初め頃より湿性咳嗽が次第に増強すると訴えて、8月1日外来受診、咳嗽強く、中等量の粘膿性痰あり、同日より250mg×3/day投与した。7日目の8日には自、他覚所見とも改善し、当初認められた軽度の好中球増多、赤沈の上昇も正常化した。細菌学的効果は、当初は正常細菌叢のみで不明であるが、有効と判定した。

症例 No.14 49歳、男性、有効例。

慢性気管支炎、気管支喘息にて外来治療中の昭和62年11月9日より39℃の発熱あり、11日外来受診、喘鳴、咳嗽、大量の粘膿性痰を認め、急性増悪と診断、250mg×3/dayの投与を開始した。咳嗽、喀痰は次第に減少、第9日目の11月20日には、発熱も軽減し、発病前と同程度の咳嗽、粘性痰、喘鳴となり、以後自覚症状に著変なく、23日目の12月4日の検査でも、白血球増多、CRP陽性、赤沈の上昇が見られたが、当初に比べ著しく改善しており、臨床症状の比較的速やかな改善と合わせ、有効と判定した。なお、当初の喀痰より*S. pneumoniae*が分離され、本剤はMIC 0.025～0.05と極めて有効であったが、投与後の細菌検査が未施行のため細菌学的効果は不明であった。

症例 No.16 78歳、女性、有効例。

陳旧性肺結核及び慢性気管支炎のため、日頃から咳嗽、喀痰を認めるが、昭和62年9月9日より発熱出現し、咳嗽、喀痰の増加も見られたため、感染増悪と診断、12日より250mg×3/dayの投与を開始した。本剤投与7日目には解熱、喀痰、咳嗽の減少、喘鳴や聴診上のラ音の軽減が得られ、またCRPも陰性化した。以後も、悪化前と同程度の咳嗽、喀痰が持続、17日間本剤を継続投

Table 1. Results of clinical trial with BMY-28100

Case no.	Age (y) Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease and complication	Out- or in-patient	Isolated organism	Dose			Clinical response	Side-effects	Preceding chemotherapy
							daily (g × times)	days	total (g)			
1	25 ♂	55	URT infection	(-)	out	normal flora	0.25 × 3	3	2.25	effective	eruption	(-)
2	44 ♂	62	pharyngitis	asthma	out		0.5 × 2	7	7.0	excellent	(-)	(-)
3	16 ♀	49	tonsillitis	asthma	out		0.5 × 2	5	5.0	excellent	(-)	(-)
4	25 ♂	57	acute bronchitis	(-)	out		0.5 × 2	3	3.0	effective	(-)	(-)
5	36 ♂	68	acute bronchitis	(-)	out		0.5 × 2	5	5.0	effective	(-)	(-)
6	67 ♂	47	acute bronchitis	(-)	out	normal flora	0.25 × 3	7	5.25	effective	(-)	(-)
7	63 ♂	58	acute bronchitis	old TB	in	normal flora	0.25 × 3	14	10.5	effective	(-)	(-)
8	44 ♀	45	acute bronchitis	(-)	out	normal flora	0.25 × 3	14	10.5	fair	(-)	(-)
9	45 ♂	58	pneumonia	(-)	out	normal flora	0.25 × 3	14	10.5	fair	(-)	(-)
10	45 ♀	?	pneumonia	(-)	in	normal flora	0.25 × 3	14	10.5	effective	(-)	MINO
11	63 ♀	42	pneumonia	(-)	in	<i>S. aureus, S. pneumoniae</i>	0.25 × 3	14	10.5	excellent	(-)	(-)
12	52 ♀	54	pneumonia	(-)	in	normal flora	0.25 × 3	13	9.25	excellent	(-)	MINO?
13	54 ♀	48	acute exacerbation	bronchiectasis	out	normal flora	0.25 × 3	14	10.5	effective	(-)	(-)
14	49 ♂	55	acute exacerbation	chronic bronchitis, asthma	out	<i>S. pneumoniae</i>	0.25 × 3	23	17.25	effective	(-)	(-)
15	77 ♀	48	acute exacerbation	chronic bronchitis	in	<i>H. influenzae</i>	0.25 × 3	14	10.5	effective	(-)	(-)
16	78 ♀	39	acute exacerbation	old TB, chronic bronchitis	in	<i>P. aeruginosa</i>	0.25 × 3	18	13.5	effective	(-)	(-)
17	63 ♂	38	acute exacerbation	bronchiectasis, heart failure	in	normal flora	0.25 × 3	10	7.5	ineffective	(-)	NFLX
18	71 ♂	53.5	acute exacerbation	DPB	in	streptococci	0.25 × 3	11	8.25	effective	(-)	(-)
19	27 ♀	46	acute cystitis	(-)	out		0.5 × 2 0.25 × 2	4 3	5.5	effective	(-)	(-)

URT : upper respiratory tract MINO : minocycline
TB : tuberculosis NFLX : norfloxacin
DPB : diffuse panbronchiolitis

与した。投与前, 中, 後の喀痰培養では何れも *Pseudomonas aeruginosa* が同程度得られ, 本剤を含め cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) すべてに耐性であり, 細菌学的効果は不変であるが, 臨床経過から有効と判定した。

症例 No.9 45歳, 男性, やや有効例。

昭和62年12月初めより, 咳嗽, 喀痰, 発熱を認め12月7日来院, 左下野に浸潤影を認め肺炎と診断, 同日より $250\text{mg} \times 3/\text{day}$ の投与を開始した。10日には解熱, 14日(第7日目)には, 咳嗽の軽減, 喀痰量の減少, 胸部X線上の浸潤影の消退傾向を認め, 同21日(第14日目)には, 自覚症状はほぼ消失したものの浸潤影は軽度残存し, 白血球数, CRPも改善はしたが, 正常化が得られず, やや有効と判定した。喀痰からは, 投与前後も有意な菌は検出されなかった。

症例 No.17 63歳, 男性, 無効例。

気管支拡張症にて外来治療中, 昭和62年11月20日より, 発熱, 血痰, 全身倦怠感が出現し, 手持ちの norfloxacin を内服するも軽快せず, 同23日外来受診, 心不全を併発しており, 同日入院, $250\text{mg} \times 3/\text{day}$ 投与開始した。以後も, 微熱, 咳嗽, 膿性痰は同様に持続し, 同30日(第7日目)の胸部X線写真では, 右下野の浸潤影の拡大が見られ, 無効と判断した。なお, 喀痰の細菌検査は, 前後とも正常細菌叢であった。

2. 細菌学的効果

本剤投与前の喀痰検査は, 未検が4例(No.2, 3, 4, 5)あり, 9例は正常細菌叢で, 病原菌と思われる細菌は分離されなかった。起炎菌と思われる細菌の分離し得た症例は5例であり, 各々 *S. aureus* (++) *S. pneumoniae* (++) (No.11), *S. pneumoniae* (No.14), *Haemophilus influenzae* (No.15), *P. aeruginosa* (No.16), haemolytic *Streptococcus* (No.18)であった(Table 1)。これら分離菌の内, No.18以外は *in vitro* の感受性検査が行なわれ, No.11及びNo.14のグラム陽性菌は何れもCCLやCDXより1管以上低いMICであったが, No.15とNo.16のグラム陰性菌は, CCLやCDXと同様に高度耐性であった。

本剤投与後の喀痰の細菌検査は, 7例で実施され(Table 2), No.11の *S. aureus* と *S. pneumoniae* は除菌されたが, 高度耐性のNo.15の *H. influenzae* とNo.16の *P. aeruginosa* は同程度に培養された。また, 投与前正常細菌叢であったNo.7では *Acinetobacter calcoaceticus* が, No.13では *H. influenzae* が投与後に分離されたが, 本剤中止以後も感染症の再発, 悪化は認められなかった。なお, No.14及びNo.18は, 投与後の細菌検査は行なわれず, 細菌学的効果は不明である。

3. 副作用

1例(No.1)に発疹を認めた(Table 1)。本症例は, 上

気道炎にて, 本剤を $250\text{mg} \times 3/\text{day}$ 投与したところ, 翌日には咽頭痛, 咽頭発赤は軽快したが, 投与2日目より, 両上肢, 体幹に掻痒性で, 毛嚢一致性の小丘疹が出現, 第4日目の全血球計算では, 白血球数は改善していたが好酸球の増加が見られ, 薬疹と診断, 臨床症状はほぼ軽快していたため, 投薬を中止した。なお, 薬疹は無処置にて中止後4日目には消失した。

その他には, 副作用は見られなかった。

4. 臨床検査値

本剤投与前後の臨床検査値はTable 2に一覧した。本剤投与後に好酸球の軽度上昇が4例(No.1, 6, 7, 19)に見られたが, 上述の1例を除き, 自, 他覚症状に特変なく, その後の経過は不明であった。また, 投与後にGPTの上昇を1例(No.8)に認めたが, 軽度の上昇で, その後も自, 他覚所見に異常は見られない。

Ⅲ. 考 察

第2回BMY-28100研究会での本剤の呼吸器感染症の成績²⁾は, 416例に投与され, 400例が, 有効性判定症例とされている。本剤の各種呼吸器感染症に対する疾患別の有効率は, 急性気道感染症85.0%(119/140), 慢性下気道感染症の急性増悪63.9%(115/180), 肺炎, 肺化膿症82.5%(66/80)であり, 呼吸器感染症全体では, 75.0%(300/400)が著効及び有効であった。私共の有効率は, 急性気道感染症87.5%(7/8), 肺炎75.0%(3/4), 慢性下気道感染症83.3%(5/6)であり, 全体では83.3%(15/18)で, ほぼ同様の成績であった。

一方, 呼吸器感染症に対する原因菌別消失率では, *S. aureus* 76.2%(32/42), *S. pneumoniae* 76.5%(26/34)などグラム陽性菌全体で79.1%(72/91)であり, *Escherichia coli* 90.5%(19/21), *Klebsiella pneumoniae* 71.4%(10/14), *H. influenzae* 63.5%(40/63)など, グラム陰性菌全体で65.3%(98/150)の消失率が得られている。私共の症例では, 原因菌の得られた症例が少数例で断定し得ないが, 抗菌力の成績からグラム陽性球菌に対する抗菌力はCCLやCDXより優れており, グラム陰性菌ではいずれも同様の高度耐性が認められた。

副作用は, 解析対象となった全科の検討症例1610例中39例(2.4%)に56件見られ²⁾, 皮膚のアレルギー症状14件, 消化器障害36件などが主なもので, 重篤な副作用は認められず, 私共の1例も中止により改善した。

また, 臨床検査値の異常は60例, 96件認められた²⁾。血液障害は, 好酸球数増多14件, 白血球数減少8件, 血小板減少4件など計29件であり, その他, GOT上昇23例, GPT上昇33例, AI-P上昇7例, 蛋白尿増加1例, BUN上昇2例, S-Cr上昇1例とされ, 重度の異常は認められなかったとされており, 私共の症例では好酸球増

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) BMY-28100 therapy

		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ($\times 10^4$ / mm ³)	WBC ($\times 10^3$ / mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	GOT	GPT	ALP	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP	CHA ×	Isolated organism (sputum)
1	B	603	17.0	51.6	13.8	10.9*	72*	2	20	40	108	12.6		7	(-)		normal flora
	A	569	16.2	49.3	15.2	6.8	58	10†	21	39	107	14.1		6	(±)		
2	B	526	15.9	46.4	25.9	9.9*	83*	3	17	19	5.6	13	0.7		3+	128	
	A	546	16.6	47.7	36.7	7.0	57	4	27	36	6.2	15	0.9		(-)	<4	
3	B	464	12.6	38.1	27.3	10.0*	91*	0							2+	4	
	A	442	12.1	34.1	34.1	6.2	67	0	22	7	5.5	10	0.6		(-)	4	
4	B	480	14.8	43.3	18.3	9.1*	70*	1	28	19	7.1	11	0.7		(-)	4	
	A	467	14.3	42.2		7.0	74*	2	33	20	6.3	12	0.7		(-)		
5	B	497	15.7	46.6	36.1	10.6*	61	2	35	51*	9.5	9	0.8		+	<4	
	A	502	15.5	46.3	41.1	8.7*	53	3	20	26	9.0	15	0.9		(-)		
6	B	508	14.1	44.5	20.6	7.4	70*	1	18	7	6.6	25	0.8	24	(-)		normal flora
	A	469	12.9	41.0	21.2	5.9	41	8†	19	6	6.1	23	0.9	11	(-)		
7	B	406	12.5	39.5	21.4	5.1	60	5	20	32	230	13	0.8	57	2+		normal flora <i>A. calcoaceticus</i> (+)
	A	402	12.8	36.9	22.7	5.2	59	9†	22	31	178	11	0.7	45	(-)		
8	B	513	14.3	45.3	21.8	6.8	72*	0	21	20	103	9.5	0.83	8	(-)		normal flora
	A	486	13.2	42.4	25.1	5.5	58	1	24	46†	108	10.0	0.76	5	(-)		
9	B	511	15.0	47.4	32.4	13.2*	70*	1	11	8	139	11	0.9		5+		normal flora normal flora
	A	534	15.6		34.7	8.6*	64	1	20	26	149	17	0.9		+		
10	B	420	13.0	39.8	28.4	4.1	48	14*	33	24	136	9	0.6	65	4+		normal flora
	A														2+		
11	B	421	13.3	41.1	38.5	5.2	71	2	12	10	123	17.6	0.6	62	0.5		<i>S. aureus</i> (++) <i>S. pneumoniae</i> (++) normal flora
	A	383	12.2	37.8	27.4	3.6	71	3	10	9	111	12.4	0.7	10	<0.2		
12	B	434	12.3	38.6	51.9	8.0	69*	1	16	6	104	18	0.7	57	4+		normal flora
	A	468	13.1	41.0	32.6	7.6	43	1	30	31	159	12	0.7		(±)		
13	B	418	12.5	37.8	22.9	9.6*	85*	0	12	6	202	7	0.2	59	2+		normal flora <i>H. influenzae</i> (⦿)
	A	440	12.7	40.7	19.2	5.0	61	1	33	28	196	11	0.4	31	(-)		
14	B	423	13.2	41.3	24.4	14.6*	91*	0	12	19	142	7	0.7		6+		<i>S. pneumoniae</i>
	A	436	13.9	41.3	38.3	9.6*	68	4	11	8	158	18	0.6		+		
15	B	420	13.2	38.6	30.6	10.0*	64	4	17	14	172	11	0.5	45			<i>H. influenzae</i> (++) <i>H. influenzae</i> (++)
	A	372	11.6	36.3	25.8	5.9	75*	5	14	15	133	7	0.8	16			
16	B	364*	8.9*	27.4*	18.5	3.9*	76*	3	9	10	272*	8	0.5	27	+		<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)
	A	389*	9.2*	29.6*	22.5	5.1	67	4	10	5	281*	8	0.5	30	(-)		
17	B	475	9.7	32.5	27.2	5.4			193	357*	5.7	37.6*	1.3		0.59		normal flora normal flora
	A	486	10.1	34.4	36.2	6.7	88*	0	105	175*	9.6	33.4*	1.2		<0.2		
18	B	487	13.8	43.0	17.7	7.7	61	12*	37	15	7.9	9	0.9	42	3.02		streptococci (+)
	A	466	12.3	41.0	18.3	6.5	53	8*	19	11	6.9	7	0.9	22	<0.2		
19	B	410	13.7	40.4	20.6	7.7	75*	0	23	12	2.9	16	0.4		(-)		
	A	402	13.4	40.4	28.1	7.1	59	6†	15	13	3.5	11	0.4		(-)		

* Abnormal value with no relation to BMY-28100

† Abnormal value with correlation of BMY-28100

多を4例, GPTの上昇を1例に認めたが, やはり何れも軽微なもので特別な処置を必要としなかった。

以上のことより, 本剤は慢性気道感染症の急性増悪例では, 起炎菌の菌種によりやや効果が落ちるかもしれないが, 健常者に発症した軽症, 中等症の急性呼吸器感染

症に対し有用であり, かつ安全性も他の経口セフェム系抗生物質と同様であると思われる。

文 献

- 1) BMY-28100説明書
- 2) 第2回BMY-28100研究会発表資料集

BMY-28100 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

FUMIYUKI KUZE, TAKUYA KURASAWA, KATSUHIRO SUZUKI and MOTOKAZU KATO
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University,
Shogoin-kawaharamachi 53, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

TSUNEO MATSUBARA
Moriyama City Hospital

NOBUAKI IKEDA
National Minami-Kyoto Hospital

KENSHI BANDO
Saiseikai Nakatsu Hospital

AKIRA KAGIOKA
Osaka Red Cross Hospital

SHINICHI USHIDA, YASUJI NAKAHARA and YUMIKO IKEGAMI
National Himeji Hospital

YUJIRO SUZUKI and HIDEKI HISHIYAMA
Wakayama Red Cross Hospital

BMY-28100, a new oral cephem antibiotic, was used to treat 18 patients with respiratory infections.

The drug was administered orally, mainly at 750mg/day, divided into three doses, for 3-23 days.

The results were : excellent in 4 cases, effective in 11, fair in 2, ineffective in 1. In 7 of 8 cases of acute respiratory infection, 3 of 4 cases of pneumonia and 5 of 6 cases of acute exacerbation of chronic lower respiratory tract infections, the response was excellent or effective. Clinical efficacy was ineffective in a case of advanced bronchiectasis with symptomatic aggravation of bloody sputum and fever. No pathogenic agent was isolated by sputum culture.

Skin eruption was observed in one case, but regressed 4 days after cessation of the drug without treatment. Slight eosinophilia in four cases and slight serum GPT elevation in one were observed after chemotherapy, but no symptoms and signs were observed except for the one case of eruption.

We consider this drug useful for treating acute respiratory tract infections, except when severe.