

呼吸器感染症に対するBMY-28100の使用経験

松島敏春・川西正泰・中村淳一・小橋吉博・富澤貞夫
 矢野達俊・木村 丹・安達倫文・田辺 潤・田野吉彦
 川崎医科大学付属川崎病院内科*(Ⅱ)

呼吸器感染症9例に、新規経口セフェム剤BMY-28100を使用し、その有効性、安全性を検討した。BMY-28100 1日1000mgを平均11.3日間投与した。肺炎4例及び慢性気道感染5例中、有効5例、やや有効1例、無効3例であり有効率は56%(5/9)であった。細菌学的効果は、6株中3株(50%)が消失した。

副作用ならびに臨床検査値の異常変動は1例においてもみられなかった。

よって、BMY-28100は更に検討してゆく価値のあるものと考えられた。

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東京研究所にて新しく開発された、非エステル型のセフェム系経口抗生物質で、グラム陽性菌からグラム陰性菌迄幅広い抗菌スペクトルを有し¹⁾、感染モデルを用いた動物実験においても、その効果は実証されている²⁾。また各種動物における毒性試験、ならびに臨床第Ⅰ相試験から、安全性の高い薬剤であることも認められている³⁾。

従って私共は、今回呼吸器感染症9例(肺炎4例、慢性気道感染5例)にBMY-28100を使用し、その有効性、安全性などを検討した。

Ⅰ. 対象症例ならびに方法

対象とした症例は、昭和62年8月から12月までの5ヵ月間に本科にて治療した(入院7例、外来2例)、呼吸器感染症の9例で、内訳は肺炎4例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症、気管支喘息感染時各1例、肺気腫の二次感染1例であった。年齢は51歳から87歳迄、平均69.7歳で、男5例、女4例であった。

BMY-28100の使用法、臨床検査、ならびに効果判定などはprospectiveな検討であり、患者または家族の承諾をえて薬剤を使用開始し、規定された日に臨床検査を行なうことを原則とした。

BMY-28100の投与は、1回500mg、1日2回食後投与としたが、1例のみ1日250mgを当初の5日間使用した症例があった。投与期間は4日から20日迄平均11.3日、投与量は4gから20g迄、平均投与量は10.9gであった。

臨床効果の判定は、既にchemotherapy 37(S-2)において私共⁴⁾が発表した、簡単に客観的に評価できる方

法を、今回も用いた。

副作用、臨床検査値異常の出現には充分の注意をはらい、臨検値異常の選択は小委員会で用いられる基準⁵⁾に従った。

Ⅱ. 成 績

BMY-28100 1日1g投与の呼吸器感染症に対する臨床効果をTable 1ならびにTable 2に示した。

肺炎の4症例中3例は何れも基礎疾患があり、平均年齢も72歳と高かったが、症例1,2では有効であり、症例3ではやや有効、症例4は無効であった。すなわち、肺炎に対するBMY-28100の臨床効果は50%であり、殊に、慢性気道疾患に伴った肺炎で有効ではなかった。

症例5から9迄の慢性気道疾患の感染増悪に対する効果は、有効3例、無効2例で、有効率は60%であり、むしろ肺炎におけるよりも有効率が高かった。

上記を合せた9症例の臨床効果は、有効5例、やや有効1例、無効3例であり、有効以上の有効率は5/9、56%であった。

次にBMY-28100使用前後の喀痰分離菌の推移をTable 1, Table 3に示した。すなわち*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus*の各1株が消失しているが、*H. influenzae*の1株、*Klebsiella pneumoniae*の2株の、3株が残存したことが、注目された。しかも、この菌が残存した3症例では臨床的な有効例が1例のみであり、逆に菌の消失がえられた3症例では有効例が2例であり、菌の消失と臨床効果の相関が深いと考えられた。

十分な観察にもかかわらず副作用は1例でも認められなかった。臨床検査値のBMY-28100使用前後の推移をTable 4に示した。表にみられる如く、臨床検査値の異

* 岡山市中山下2-1-80

Table 1. Clinical summary of BMY-28100

Case no.	Age (y) Sex	Infectious disease	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects	Remarks
		underlying disease	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological		
1	87	pneumonia	500 × 2	20	20.0	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ nf ¹⁾	good	eradicated	-	-
	M									
2	57	pneumonia	500 × 2	7	7.0	nd ²⁾ ↓ nd	good	unknown	-	-
	M	liver cirrhosis								
3	76	pneumonia	500 × 2	10	10.0	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	fair	persisted	-	-
	F	chronic bronchitis								
4	68	pneumonia	250 × 1	5	11.25	<i>H. influenzae</i> ↓ nf	poor	eradicated	-	-
	M	bronchiectasis	500 × 2	10						
5	74	lower RTI	500 × 2	12	12.0	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	good	persisted	-	-
	M	chronic bronchitis								
6	84	lower RTI	500 × 2	13	13.0	nf ↓ <i>H. influenzae</i>	good	unknown	-	-
	M	chronic bronchitis								
7	51	lower RTI	500 × 2	7	7.0	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ nf	good	eradicated	-	-
	F	bronchial asthma								
8	55	lower RTI	500 × 2	14	14.0	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	poor	persisted	-	-
	F	bronchiectasis								
9	75	lower RTI	500 × 2	4	4.0	nf ↓ nf	poor	unknown	-	-
	F	pulmonary emphysema								

RTI: respiratory tract infection

nf¹⁾: normal florand²⁾: not done

常変動も1例でも認められなかった。すなわちBMY-28100使用9例中、副作用出現は0例(0%)、臨検値異常の出現も0例と安全性には全く問題がなかった。

Ⅲ. 考 案

病原微生物と抗菌剤の関係ははまだ決定的な決着がつかず、現在もその戦いは続けられている。抗菌剤開発の現在最も盛んなものは、経口剤、殊にニューキノロン剤とセフェム剤であろう。その中で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にて新しく開発された非エステル型の経口セフェム系抗生物質で、その特徴とするところは、殊にグラム陽性菌に強い抗菌力を示し、一部のグラム陰性菌にも及ぶ幅広い抗菌力、経口投与後の吸収が良く、高い血中濃度が得られる、安全性が高い、などの利点を有する。従って私共は、臨床検討するに好ましい薬剤と考え、呼吸器感染症を対象疾患とし、BMY-28100使用の有効性、安全性、有用性を検討した。

その結果、症例は少ないものの肺炎に対する有効率は2/4、50%と低かった。今回初めて肺炎に罹患した症例1, 2、殊に87歳の症例1においても有効であった。しかし、慢性気道感染症に合併した肺炎症例3、気管支拡張症に合併した肺炎症例4では無効であった。その理由は、症例3は既に数回の*K. pneumoniae*による肺炎を繰り返しており、cefдинirをはじめ、経口、注射セフェム剤が使用されていたことがあげられる。事実、BMY-28100を使用した時点で本患者から分離された*K. pneumoniae*のMIC(10⁸)は3.13 μg/mlとなっていた。症例4は*H. influenzae*による肺炎で、*H. influenzae*は除菌されたが、臨床的には無効であった。その理由は、受持医のオーダー不備のため、当初の5日間250mg/日しか投与されていなかったことがあげられる。この2症例のために肺炎に対するBMY-28100の有効性が低かったものと考えられ、この点は著者らの症例選択、投与方法の拙さに帰すべきものと考えられる。

慢性気管支炎、肺気腫、気管支喘息、気管支拡張症に合併した感染(下気道感染)の5例では、有効率は3/5、60%であった。ただ症例8の1例では、14日間使用したにも拘らず、*H. influenzae*を除菌できず、膿性痰も改善せず、無効とした。

喀痰分離菌の除菌に関しては、除菌率50%であり、少し低率と思われた。ことにインフルエンザ菌、肺炎桿菌の2例が残存した点が注目されたが、これらの症例は慢性、反復性のものであった。また、菌の除菌がえられた症例、残存した症例と臨床的有效性との間には比較的良く一致した関係が認められていた。

Table 3. Changes of isolated organisms

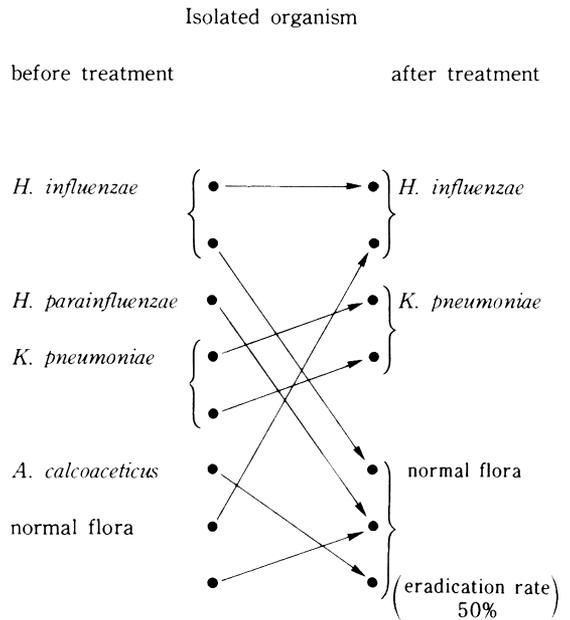


Table 2. Clinical efficacy of BMY-28100

Infectious disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	0	2	1	1	4
Lower RTI	0	3	0	2	5
Total	0	5	1	3	9

RTI: respiratory tract infection

以上、9症例での臨床効果は有効5(56%)、やや有効1、無効3であった。有効率はこれ迄の経口剤に比べ、肺炎で低く、下気道感染では同等、全体的には、ほぼ同等か、少し低い結果であった。これは、前述した肺炎の2症例が関与したことと、1日2回投与という点が関係しているものと考えている。すなわち $T_{1/2}$ が短いことから考えると、1日3回の投与が妥当であったと思われる。

副作用も臨床検査値異常も1例においても見られなかったことは、本剤の安全性の高さを予想させた。

Ⅳ. ま と め

新しく開発された経口セフェム剤であるBYM-28100を、呼吸器感染症9例に使用し、その有効性、安全性を検討した。

BYM-28100は1回500mgを、1日2回朝夕食後に投

与し、投与期間は4日から20日迄、平均11.3日で、投与量は4gから20g迄、平均10.9gであった。

肺炎4例に対する臨床効果は、有効2、やや有効1、無効1で、有効以上の有効率は50%であった。

慢性気道感染症の感染時5例に対しては、有効3、無効2で、有効率は60%であった。

以上を合計した呼吸器疾患9症例に対するBYM-28100、1日量1000mg、分2投与の臨床効果は、有効5、やや有効1、無効3、有効率56%であった。この有効率は、患者年齢、基礎疾患の存在、反復性感染症例などの背景因子を考慮すると、満足すべき成績と思われた。

副作用ならびに臨床検査値の異常変動は1例においても認められなかった。

Table 4. Laboratory findings of patients treated with BYM-28100

Case no.	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino (%)	GOT (IU/1)	GPT (IU/1)	A1-P (IU/1)	BUN (mg/dl)	Crn (mg/dl)
1	38.0*	12.2	367	9.7	2	28	18	127	16	0.9
	39.0	12.9	388	4.7	7	34	49	206	18	0.7
2	39.5	13.5	388	8.3	1	71	56	152	19	1.0
	35.9	12.6	365	5.0	0	108	70	153	15	0.7
3	32.4	10.9	353	10.0	5	16	14	416	21	0.8
	32.6	10.8	354	11.6	3	21	23	390	24	0.9
4	33.4	11.6	319	3.1	0	62	52	212	16	0.9
	33.8	10.9	312	5.7	0	39	34	173	18	1.1
5	38.5	12.8	397	8.2	1	42	19	247	11	
	38.0	12.7	375	3.9	3	47	23	217	15	0.6
6	43.6	14.6	422	5.7	10	26	19	158	24	1.9
	42.6	14.8	422	6.1	10	24	16	138	22	1.7
7	44.3	15.2	486	5.0	12	23	21	200	7	0.5
	44.0	15.1	481	5.4	10	23	22	168	14	0.7
8	41.1	14.2	441	4.0	5	20	13	140	19	0.5
	42.4	14.3	446	3.7	3	25	18	137	16	0.6
9	41.5	14.1	446	9.9	0	17	10	179	15	
	36.2	12.2	399	9.3	3	13	11	177	10	

* $\frac{a}{b}$: a=before treatment b=after treatment

以上、新しい経口セフェム剤であるBMY-28100を呼吸器感染症9例に使用した結果、臨床効果、除菌率、安全性ともに満足すべきものであり、今後更に検討していく価値のあるものと考えられた。

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) BMY-28100説明書：プリストル・マイヤーズ

研究所株式会社

- 3) 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
- 4) 松島敏春，川西正泰，安達倫文，他：Cefdinirに関する臨床的検討。*Chemotherapy* 37(S-2) : 525~535, 1989
- 5) 島田 馨，佐野靖之，宮本康文，他：呼吸器感染症に対するlomefloxacin(NY-198)とcefaclorの薬効比較試験。*Chemotherapy* 37 : 616~645, 1989

BMY-28100 IN RESPIRATORY INFECTIONS

TOSHIHARU MATSUSHIMA, MASAYOSHI KAWANISHI, JUNICHI NAKAMURA, YOSHIHIRO KOBASHI, SADA O TOMIZAWA, TATSUTOSHI YANO, MAKOTO KIMURA, MICHIFUMI ADACHI, JUN TANABE and YOSHIHIKO TANO
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital,
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

We studied the clinical efficacy and safety of BMY-28100, a new oral cephem, in 9 patients with respiratory infection. The drug was given at 1000mg daily for an average of 11.3 days.

The clinical response to 9 infectious episodes in 4 pneumonic patients and 5 with lower respiratory tract infection was good in 5, fair in 1, and poor in 3 cases. The overall efficacy rate was 56% (5/9). Eradication of bacteria was obtained in 3 of 6 strains (50%).

No side effects or abnormal laboratory findings were recognized in any of the cases.

Based on these results, we consider BMY-28100 to be a drug deserving further study.