

呼吸器感染症に対するBMY-28100の臨床的検討

吉田 稔・宮原智子・関 雅彦・有富貴道・矢野 淳
林登喜子・池田昭仁・千手昭司・豊島秀夫

福岡大学医学部内科第二*

前田文彦
西福岡病院

呼吸器感染症18例にBMY-28100を投与し、その臨床的効果、副作用について検討した。
投与方法は、1回1カプセル(250mg)を1日2～4回内服し、持続投与日数は5～19日間で、総投与量は5～18gであった。

対象症例は、急性気管支炎12例、細菌性肺炎4例、慢性呼吸不全の感染による急性増悪2例であり、全症例に基礎疾患として呼吸器疾患を有していたが、18例中、著効2例、有効10例、やや有効5例、判定不能1例と、70.6%の有効率を得た。

対象症例よりの検出菌は、*Haemophilus influenzae*が6例、*H. influenzae*と*Streptococcus pneumoniae*が1例、*S. pneumoniae*が2例、*Klebsiella pneumoniae*が2例、*Pseudomonas aeruginosa*が2例、*Xanthomonas maltophilia*が1例の14例であり、それぞれ本剤の投与により、除菌、もしくは菌の減少をみた。

本症に対する副作用としては、2例にGOT、GPTの軽度の上昇をみたのみで、他に特記すべきものは認められなかった。

以上の所見より、種々の呼吸器感染症に対しての本剤の有効性が示唆された。

Key words : 呼吸器感染症, BMY-28100, 臨床的検討

BMY-28100は、ブリストル・マイヤーズ研究所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、その化学構造式は、セフェム骨格の3位に1-propenyl基を有している。

本剤は、*in vitro*での抗菌力試験において、グラム陽性、陰性菌に対し、広範な抗菌スペクトルを示し、臨床第I相試験においても、高い血中濃度、尿中回収率が得られ、14日間の連続投与においても、高い安全性が確認されている。

今回、本剤を臨床的に使用する機会を得たので、18例の呼吸器感染症患者に使用し、その臨床的効果、細菌学的効果、副作用などについて報告する。

I. 対象・投与方法

昭和62年4月から同年11月までの8カ月間の呼吸器感染症による入院患者のうち、34歳から78歳までの18例で、男性が8例、女性が10例、平均年齢は58.2±10.6歳であり、全例に気管支喘息、肺気腫症、気管支拡張症、慢性呼吸不全、肺癌等の基礎疾患を認めた。

BMY-28100の投与は、1回1カプセル(250mg)を1日2～4回内服、持続投与日数5～19日間で、総投与量は5～18gであった。

BMY-28100の投与中は、抗結核剤投与中の2例(症例2,5)以外は、他の抗生剤の併用は行われていない。

なお、本剤の投与前、投与中は、患者の体温、咳嗽、喀痰の量や性状等の自覚症状は毎日記録し、血沈、CRP、末梢白血球像、肝機能検査、腎機能検査、喀痰の細菌学的検査、胸部X線所見の解析等の臨床検査を行った。

臨床効果の判定は、これら、自・他覚所見を総合的に判断し、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)、及び判定不能(unknown)で評価した。

II. 成績

対象となった呼吸器感染症患者18例の、年齢、性別、体重、臨床診断名、基礎疾患、更にBMY-28100投与量、投与期間、臨床的効果、検出菌の種類、本剤の細菌学的効果、副作用の有無をTable 1にまとめた。

又、本剤の総投与量、投与前後の臨床検査成績をTable 2にまとめた。

臨床効果は、著効2例、有効10例、やや有効5例、判定不能1例で、70.6%の有効率であった。

臨床効果を疾患別にみると、急性気管支炎では、著効1例、有効7例、やや有効3例、判定不能1例で有効率72.7%を示した。

* 福岡市城南区七隈7-45-1

Table 1-1. Summary of cases treated with BMY-28100

Case no.	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	BMY-28100		Clinical efficacy	Isolated organism	Bacteriological effect	Side-effects
						daily dose (mg x times)	duration (days)				
1	36	M	43	acute bronchitis	bronchial asthma chronic sinusitis	250 x 3	10	good	<i>H. influenzae</i>	disappeared	—
2	58	M	64.5	acute bronchitis	pleuritis tuberculosa diabetes mellitus	250 x 3	7	good	<i>S. pneumoniae</i>	disappeared	—
3	58	F	32	acute exacerbation by infection	chronic respiratory failure pulmonary emphysema cor pulmonale	250 x 3	14	good	<i>P. aeruginosa</i>	decreased	—
4	53	F	49	broncho-pneumonia	bronchial asthma	250 x 3	14	good	<i>H. influenzae</i>	disappeared	—
5	48	F	56.8	acute bronchitis	bronchial asthma pulmonary tuberculosis	250 x 3	11	fair	normal flora	undetermined	—
6	68	M	36	acute bronchitis	pulmonary emphysema pneumothorax	250 x 3	7	fair	<i>K. pneumoniae</i>	decreased	—
7	57	F	36.8	pneumonia	bronchiectasis	250 x 4	12	fair	<i>K. pneumoniae</i>	decreased	—
8	34	M	65.6	acute bronchitis	chronic sinusitis	250 x 3	7	excellent	<i>H. influenzae</i>	disappeared	GOT↑ GPT↑
9	61	F	61.7	acute bronchitis	pulmonary fibrosis	250 x 3	7	fair	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	disappeared	—
10	68	F	50	pneumonia	bronchiectasis	250 x 3	14	good	<i>H. influenzae</i>	disappeared	—
11	58	F	48.5	acute bronchitis	lung cancer old tuberculosis	250 x 3	7	good	<i>H. influenzae</i>	disappeared	—
12	59	M	76	acute bronchitis	pulmonary emphysema	250 x 3 250 x 4	4 15	good	<i>S. pneumoniae</i>	disappeared	—
13	61	F	42	acute bronchitis	bronchial asthma	250 x 2	5	good	<i>H. influenzae</i>	disappeared	—

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

Case no.	Age (years)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	BMY-28100		Clinical efficacy	Isolated organism	Bacteriological effect	Side-effects
						daily dose (mg × times)	duration (days)				
14	67	F	50	acute bronchitis	pulmonary emphysema cor pulmonale	250 × 3	10	unknown	<i>X. maltophilia</i>	replaced	—
15	59	F	35	acute exacerbation by infection	chronic respiratory failure chronic bronchitis	250 × 2	10	fair	<i>P. aeruginosa</i>	unchanged	—
16	69	M	44	acute bronchitis	old tuberculosis	250 × 4	14	good	normal flora	undetermined	—
17	56	M	54	acute bronchitis	bronchial asthma	250 × 4	10	good	normal flora	undetermined	GPT↑
18	78	M	43	pneumonia	pulmonary cyst	250 × 4	10	excellent	normal flora	undetermined	—

Table 2-1. Laboratory data before and after BMY-28100 administration

Case no.	Age (years)	Sex	Dose (g)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/ mm^3)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	36	M	7.50	before	426	13.9	11200	20.7	18	16	266	10	0.6
				after	408	13.1	5800	32.9	19	15	36	8	0.5
2	58	M	5.25	before	396	12.8	6600	17.0	24	47	160	13	0.5
				after	409	13.2	6900	18.3	41	67	16	16	0.6
3	58	F	10.50	before	416	12.8	5700	18.7	20	22	368	16	0.3
				after	406	12.4	5800	22.1	19	13	227	25	0.4
4	53	F	10.50	before	435	12.5	9700	18.8	16	12	132	10	0.6
				after	409	11.7	7100	17.9	21	19	132	6	0.6
5	48	F	8.25	before	424	13.0	10000	22.1	13	17	101	10	0.5
				after	427	13.4	18000	26.4	51	77	119	10	0.5

Table 2-2. Laboratory data before and after BMY-28100 administration

Case no.	Age (years)	Sex	Dose (g)		RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
6	68	M	5.25	before	473	10.6	6900	26.6	22	19	151	9	0.5
				after	479	10.8	5000	25.4	23	19	155	9	0.5
7	57	F	12.00	before	415	13.8	6600	18.1	15	7	224	12	0.4
				after	375	12.7	6700	23.7	20	16	230	12	0.5
8	34	M	5.25	before	450	13.5	7500	29.1	23	24	193	13	0.7
				after	432	12.8	5700	23.7	60	115	146	16	0.8
9	61	F	5.25	before	382	11.1	3900	22.5	21	17	151	15	0.6
				after	386	11.4	3700	24.3	18	10	146	14	0.5
10	68	F	10.50	before	350	10.4	6500	19.6	30	21	151	13	0.5
				after	367	10.6	6000	21.7	34	37	272	19	0.7
11	58	F	5.25	before	307	9.3	8200	43.8	21	25	272	10	0.4
				after	301	8.3	7100	46.4	15	20	245	10	0.4
12	59	M	18.00	before	439	13.4	9300	28.0	17	15	152	14	1.1
				after	401	12.3	8000	23.9	14	23	111	12	1.0
13	61	F	2.50	before	403	11.7	10300	23.1	15	12	6.2 (KA)	11	0.8
				after	395	10.6	6500	28.6	11	6	10	10	0.8
14	67	F	7.50	before	500	10.6	5400	28.8	11	8	5.0 (KA)	11	0.7
				after	537	11.1	6600	22.1	8	7	8	8	0.7
15	59	F	5.00	before	417	12.3	11800	33.0	11	9	7.0 (KA)	16	0.8
				after	408	12.3	9700	34.2	14	5	7.7 (KA)	9	0.7
16	69	M	14.00	before	444	14.0	7000	27.3	12	9	127	12	0.7
				after	443	14.0	5200	25.0	13	11	124	9	0.7
17	56	F	10.00	before	545	16.5	8100	24.0	23	15	171	12	1.0
				after	530	15.5	5200	22.3	38	48	170	9	1.0
18	78	M	10.00	before	393	11.1	17000	63.6	13	7	146	13	0.8
				after	395	10.9	5100	44.5	15	9	136	17	1.0

KA : King-Armstrong unit

このうち著効とされた症例8は*Haemophilus influenzae*による急性気管支炎の34歳男性で、前医より他のセフェム系抗生剤を投与されていたが軽快傾向なく、37～38℃の発熱、CRP(5+)、血沈1時間値64と炎症症状も強かった例で本剤750mg/日、1週間の投与で、CRP(1+)、血沈1時間値33と改善し、菌も消失、下熱、喀痰の消失と臨床症状も改善した例である。

又、判定不能とされた症例14、67歳女性は、感冒様症状にひきつづき湿性咳嗽が増加、肺胞性低換気の状態となり、レスピレーターによる呼吸管理が行われており、更に、本剤の使用直前まで他の抗生剤の投与をうけていたため、起炎菌ははっきりせず、喀痰中、*Xanthomonas maltophilia*を検出したが、本剤投与後には*Aeromonas*を検出しており、本剤の投与により、感染症の増悪は予防し得たと考えられるものの、効果判定は不能であった。

肺炎は3例で、著効1例、有効1例、やや有効1例と、有効率は66.7%であった。著効例は症例18の78歳男性で、多発性肺嚢胞症の基礎疾患があり、39℃の発熱、膿性痰、呼吸困難をきたしたが、BYM-28100を1.0g/日、10日間投与し、臨床所見、検査所見共、著明な改善をみた。

慢性呼吸不全の感染による急性増悪は、症例3と症例15で、2例共、*Pseudomonas aeruginosa*が検出され、本剤投与により除菌はできなかった。しかし、症例3では、下熱と共に菌の減少をみたため有効とし、症例15では、臨床症状の改善はみだが、菌が不変であったため、やや有効とし、有効率は50%となった。

喀痰より検出された菌に対するBYM-28100の細菌学的効果を見ると、*H. influenzae*7例、*Streptococcus pneumoniae*3例(うち1例は、*H. influenzae*との重複例)については100%の除菌率であった。

*Klebsiella pneumoniae*の2例は、それぞれ菌の減少をみるにとどまったが、うち症例6の68歳男性は、肺気腫による慢性呼吸不全の感染による急性増悪の管理中に両側気胸をおこし、更に気管支の炎症所見が合併したもので、*K. pneumoniae*を $\times 10^9$ 検出、ペニシリン系抗生剤が無効であったため本剤に変更したところ $\times 10^7$ まで菌の減少をみた。又、症例7の57歳の女性は、全肺野にわたる気管支拡張症に肺炎を合併し、*K. pneumoniae*を $\times 10^8$ を検出し本剤を投与、一時増悪したが、その後血沈、CRPの改善をみ、菌は $\times 10^7$ にまで減少した。

*P. aeruginosa*に関しては、細菌学的有効性は認めなかった。

Ⅲ. 副作用

本剤投与による発疹、発熱、胃腸障害等の副作用は認められなかった。

検査値異常としては、軽度のGPT、又は、GPT、GOTの上昇が4例にみられ、このうち症例8と症例17の2例が本剤の影響と思われたが、症例2と症例5の2例は、約1カ月前より使用していたリファンピシムとイソニアジドの副作用と考えられ、特に症例2においては、本剤の使用前よりGPTは上昇しはじめていた。

症例8は、臨床的には著効を示したものの、本剤投与開始5日目にGOT 41、GPT 56と上昇、投与中止後3日目にGOT 60、GPT 115とピークを示し、中止後8日目にはGOT 39、GPT 66と下降傾向を示している。又、症例17は、本剤投与の5カ月前に肝炎を発症しており、その影響も考えられる。

なお、GOT、GPT以外の検査値には、本剤が影響したと思われる異常値は認められなかった。

Ⅳ. 考 察

呼吸器系に、中等症～重症の基礎疾患を有する呼吸器感染症18例にBYM-28100を5～19日間投与して、著効2例、有効10例、やや有効5例、判定不能1例と、70.6%の有効率を得た。

本剤使用の対象となった感染症は、急性気管支炎12例、細菌性肺炎4例、慢性呼吸不全の感染による急性増悪2例であったが、これらの感染症や基礎疾患の種類と本剤の有効性の間には、はっきりした関連性は認められず、本剤の有効性は細菌の種類との関連性が大きいと思われる。すなわち、*H. influenzae*を検出した6例、*S. pneumoniae*を検出した2例、及び両方の菌を検出した1例においては、全例において菌が陰性化しており、このことはこれらの基礎疾患が、それぞれ気道クリーニングの困難な症例であるだけに注目に値する。

*K. pneumoniae*は、基礎疾患が重症で、他の抗生剤が無効であった症例6と、本剤投与12日間の間に2回気管支造影を行った気管支拡張症であり、共に菌の減少をみたことは、本剤は細菌学的には有効であったと考えられる。

*P. aeruginosa*に関しては、症例3では、慢性呼吸不全の感染による急性増悪で、本剤の投与直前までに三種類の抗生剤が使用されており、なお本剤投与で下熱をみたこと、症例15は、1年前の気管切開以来、*P. aeruginosa*が気道定着しており、急性増悪にて本剤を投与した結果、臨床所見は改善しており、*P. aeruginosa*以外の菌の関与等も考えられるが、細菌学的には、はっきりした効果はみられなかった。

*X. maltophilia*が検出された症例14も、レスピレーターによる呼吸管理中で、直前まで三種類の抗生剤が使用されており、判定は困難であった。

起炎菌の検出できなかった4例のうち、症例16,17,18

は、それぞれ臨床的には有効であった。

以上より、本剤は他の経口セフェム剤と同様副作用も少なく、今後種々の呼吸器感染症の経口治療薬として期待できると考えられた。

文 献

- 1) HIRAOKA M, MASUYOSHI S, TOMATSU K, INOUE M, MITSUBASHI S : In vitro activity and beta-lactamase stability of the oral cephalosporin BMY-28100. Eur. J. Clin. Microbiol. 6 : 559-563, 1987
- 2) ELIOPOULOS G M, REIZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C JR : In vitro activity of BMY-28100, a new oral cephalosporin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31 : 653-656, 1987
- 3) CHIN N X, NEU H C : Comparative antibacterial activity of a new oral cephalosporin, BMY-28100. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31 : 480-483, 1987
- 4) TOMATSU K, ANDO S, MASUYOSHI S, KONDO S, HIRANO M, MIYAKI T, KAWAGUCHI H : In vitro and in vivo evaluations of BMY-28100, a new oral cephalosporin. The Journal of Antibiotics. 40 : 1175-1183, 1987

BMY-28100 IN RESPIRATORY INFECTION

MINORU YOSHIDA, SATOKO MIYAHARA, MASAHIKO SEKI, TAKAMICHI ARITOMI, ATSUSHI YANO, TOKIKO HAYASHI, AKIHITO IKEDA, SHOUJI SENJU and HIDEO TOYOSHIMA

Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University,
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

FUMIHIKO MAEDA
Nishifukuoka Hospital

We studied the clinical efficacy, bacteriological effect and safety of a new antibiotic, BMY-28100, in respiratory infections. The efficacy of BMY-28100 was clinically evaluated in 18 cases of respiratory infection including 12 cases of acute bronchitis, 4 of bacterial pneumonia, and 2 of chronic respiratory failure with acute exacerbation by respiratory infection.

The causative organisms were revealed in 14 cases : *Haemophilus influenzae* in 6, *H. influenzae* plus *Streptococcus pneumoniae* in 1, *S. pneumoniae* in 2, *Pseudomonas aeruginosa* in 2, *Klebsiella pneumoniae* in 2 and *Xanthomonas maltophilia* in 1. The clinical efficacy rate was 70.6% in all patients.

As an adverse reaction, slight elevation of GOT and GPT was found in 2 cases.