

新セフェム系抗生物質BMY-28100に関する基礎的研究ならびに 呼吸器感染症への応用

後藤陽一郎・生田真澄・黒木初美・山崎 透・中山俊之
重野秀明・後藤 純・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科*

宮子 博・中島真由美・佐藤啓司・菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたセフェム系経口抗生物質BMY-28100について、抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰中移行濃度、呼吸器感染症における臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した1439株(グラム陽性球菌341株, *Branhamella catarrhalis* 26株, 腸内細菌709株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌340株, *Bacteroides fragilis* 23株)について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、cefactor(CCL)とcefixime(CFIX)の抗菌力と比較した。BMY-28100は*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*に対してCCL, CFIXよりも抗菌力は優れていた。他の菌に対しては、ほぼCCLと同様なMIC分布を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：慢性気管支炎の症例(71歳, 男, 46kg)にBMY-28100 500 mgを経口投与し、血中濃度と喀痰内移行濃度を測定した。血中濃度は内服2時間後にピーク値10.9 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、以後漸減したが、8時間目でも2.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰移行濃度は内服3~4時間後に0.57 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。

3. 臨床成績：呼吸器感染症6例を対象に1日量750mgを3回にわけて7~10日間投与した。臨床効果は有効2例、やや有効2例、無効2例と判定された。全例自他覚的副作用はみられなかった。本剤投与前後の血液生化学的検査値にも異常を認めなかった。

Key words : BMY-28100, 抗菌力, 喀痰移行濃度, 呼吸器感染症

BMY-28100は、1983年にプリストル・マイヤーズ研究所株式会社において開発された非エステル型のセフェム系経口抗生物質である。その構造式をFig. 1に示した。

本剤の抗菌活性は、*in vitro*においてグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、*in vivo*実験においてもその効果は確認されている。安全性の検討では、一般毒性試験、前臨床試験の結果では、特に注意すべき所見は得られていない。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の各種の臨床由来分離菌に対する抗菌力を従来の経口用セフェム剤と比較した。さらにヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰への移行濃度および呼吸器感染症における臨床効果などの基礎的・臨床的研究を行ったので、考察を加えて報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した28菌種1439株について、

日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton寒天培地(BBL), *Bacteroides fragilis*はGAM寒天培地(日水)を使用し、含有薬剤の濃度系列は100 $\mu\text{g/ml}$ から2倍希釈した12系列を作成した。接種菌量は 10^6cfu/ml とし、マイクロプランター(佐久間製作所)にて接種した。コントロール株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209P, *Escherichia coli* NIHJを用いた。使用した薬剤および菌株は、以下の通りである。

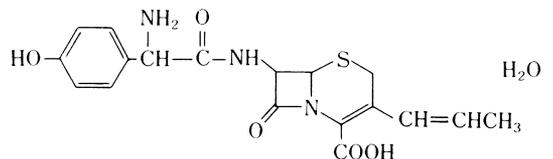


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

薬剤：BMY-28100(プリストル・マイヤーズ研究所
株提供)
Cefaclor(CCL, 塩野義製薬株提供)
Cefixime(CFIX, 藤沢薬品株提供)

菌株：

グラム陽性球菌

*S. aureus*108株

*Enterococcus faecalis*108株

*Enterococcus faecium*43株

*Enterococcus avium*39株

*Enterococcus durans*7株

*Streptococcus pneumoniae*36株

グラム陰性球菌

*Branhamella catarrhalis*26株

腸内細菌

*E. coli*108株

*Haemophilus influenzae*45株

*Citrobacter freundii*27株

*Klebsiella pneumoniae*107株

*Klebsiella oxytoca*23株

*Serratia marcescens*108株

*Enterobacter aerogenes*27株

*Enterobacter cloacae*108株

*Proteus mirabilis*51株

*Proteus vulgaris*41株

*Morganella morganii*23株

*Providencia rettgeri*15株

*Providencia stuartii*26株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

*Pseudomonas aeruginosa*108株

*Pseudomonas fluorescens*9株

*Pseudomonas cepacia*12株

*Pseudomonas putida*23株

*Xanthomonas maltophilia*42株

*Acinetobacter calcoaceticus*108株

Flavobacterium spp.38株

嫌気性菌

*B. fragilis*23株

2) 実験成績

測定成績は、Fig. 2～29に示した。

グラム陽性球菌のうち*S. aureus*に対する本剤の抗菌力は、 $0.78\mu\text{g/ml}$ と $>100\mu\text{g/ml}$ にピークをもつ2峰性分布を示し、全般的にCCL、CFIXと比べて優れていた。*Enterococcus*群に対する抗菌力は、いずれもCCL、CFIXと同等か2～3管小さいMIC値を示していたが、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の高度感受性株は少なかった。*S. pneumoniae*に対

する抗菌力は3剤のうち最も強力であり、36株の全株が $\text{MIC} \leq 6.25\mu\text{g/ml}$ によって発育が阻止されており、ピーク分布は $0.10\mu\text{g/ml}$ にあった。*B. catarrhalis*に対しては、CFIX、CCLよりも劣るもののMIC値は $0.39\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布していた。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌に対しては、CFIXが全般にもっとも強い抗菌力を示し、BMY-28100はCCLとほぼ近似したMIC分布を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については、供試した7菌種に対してCCL、CFIXと同様に十分な抗菌力は認められなかった。

嫌気性菌*B. fragilis*に対する抗菌力は、供試した23株はすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上であり、CCLと同様にほとんど認めなかった。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

肝腎機能に著変を認めない慢性気管支炎の患者(71歳男、体重46kg)に投与した場合の血中濃度、喀痰内移行濃度について検討した。

BMY-28100の投与は、食後30分に500mgを経口投与した。投与後1, 2, 3, 4, 6, 8時間目に採血し、また投与後1時間内、1～2時間内、2～3時間内、3～4時間内、4～6時間内、6～8時間内の6回に分けて蓄痰した。

濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌としたbioassay法で行った。

2) 実験成績

実験成績はFig. 30に示した。

血中濃度は内服後1時間目に $4.7\mu\text{g/ml}$ を示し、さらに2時間目に $10.9\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、以降漸減していったが、8時間目でも $2.3\mu\text{g/ml}$ と十分な血中濃度を保っていた。喀痰内移行濃度は、内服後1～2時間内の喀痰中に $0.39\mu\text{g/ml}$ の値を認め、ピーク値は、3～4時間内に喀痰に $0.57\mu\text{g/ml}$ であった。さらに6～8時間内の喀痰中にも $0.36\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。すなわち高い血中濃度の持続とともに、長時間喀痰中にも本剤は移行していることを示した。

3. 臨床的検討

1) 方法

(1) 対象症例

大分医科大学病院第二内科を受診した主として外来患者の呼吸器感染症を対象とした。疾患の内訳は慢性気管支炎3例、肺線維症の感染合併例2例、気管支喘息の感染合併例1例の計6であった。性別は男性2例、女性4例で、年齢は46歳から82歳であった。

(2) 投与量、投与方法、投与期間

1日投与量はいずれも750mg分3毎食後投与を行なっ

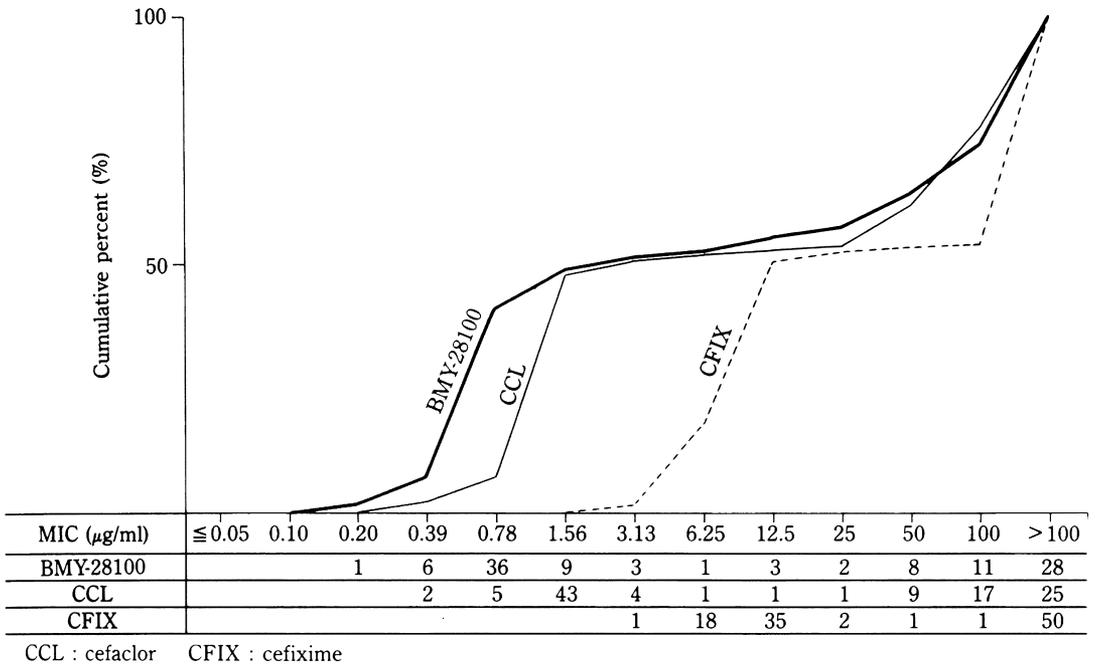


Fig. 2. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Staphylococcus aureus*.

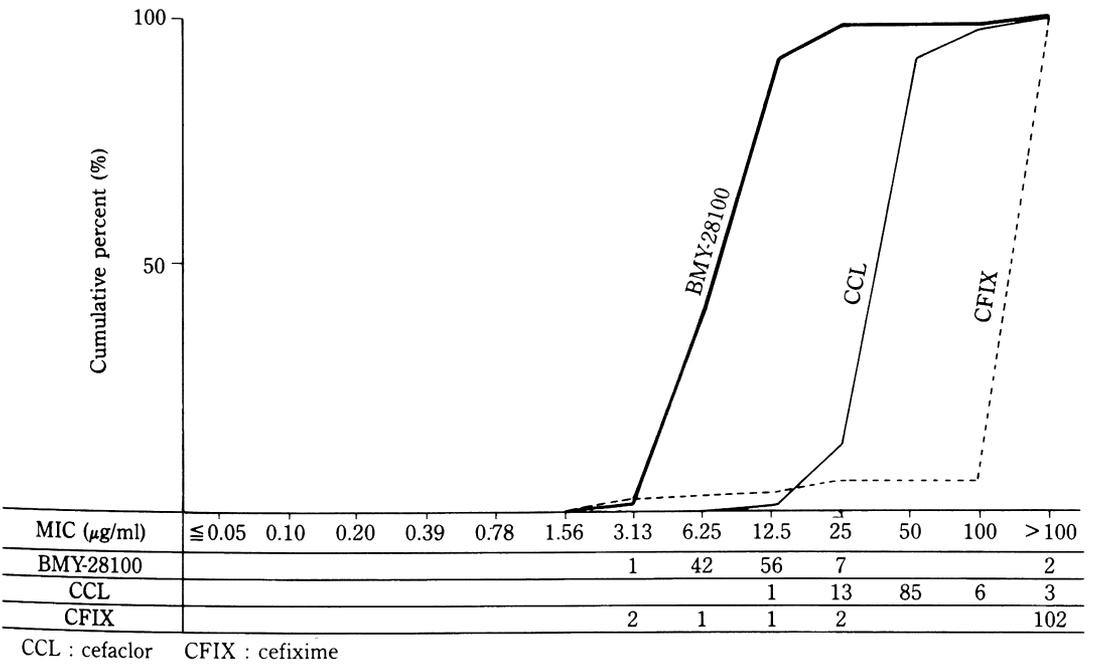
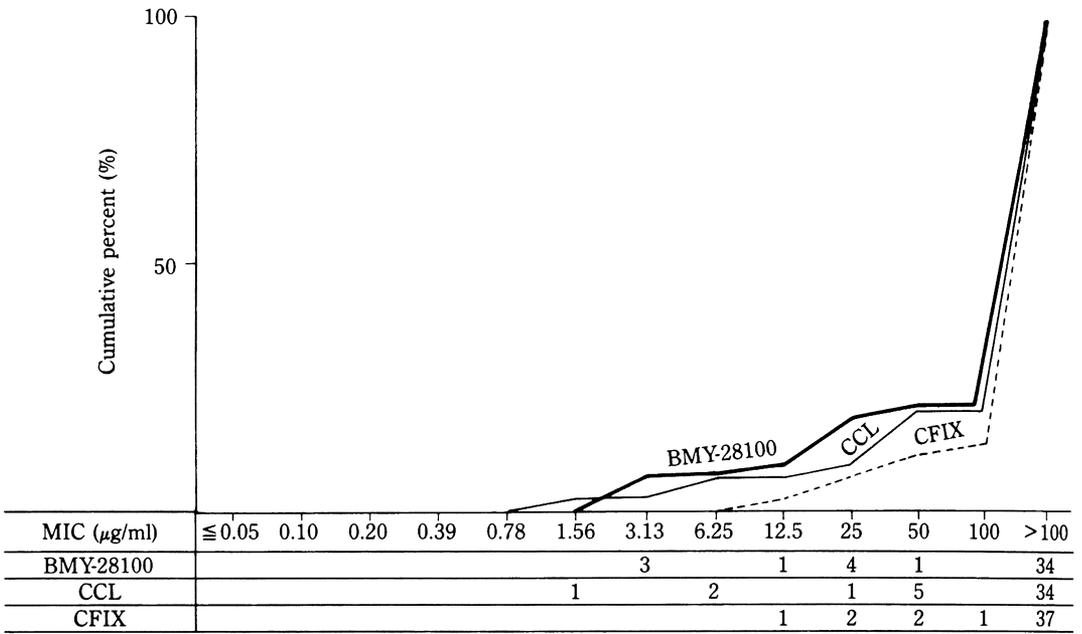
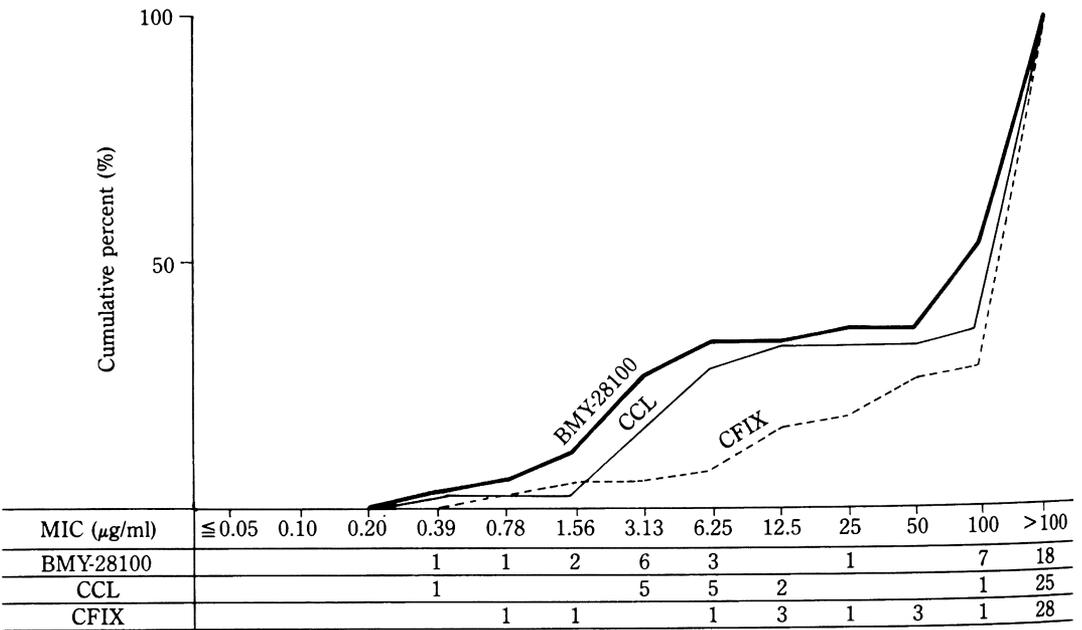


Fig. 3. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Enterococcus faecalis*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 4. MIC distribution of BMY-28100 against 43 strains of *Enterococcus faecium*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 5. MIC distribution of BMY-28100 against 39 strains of *Enterococcus avium*.

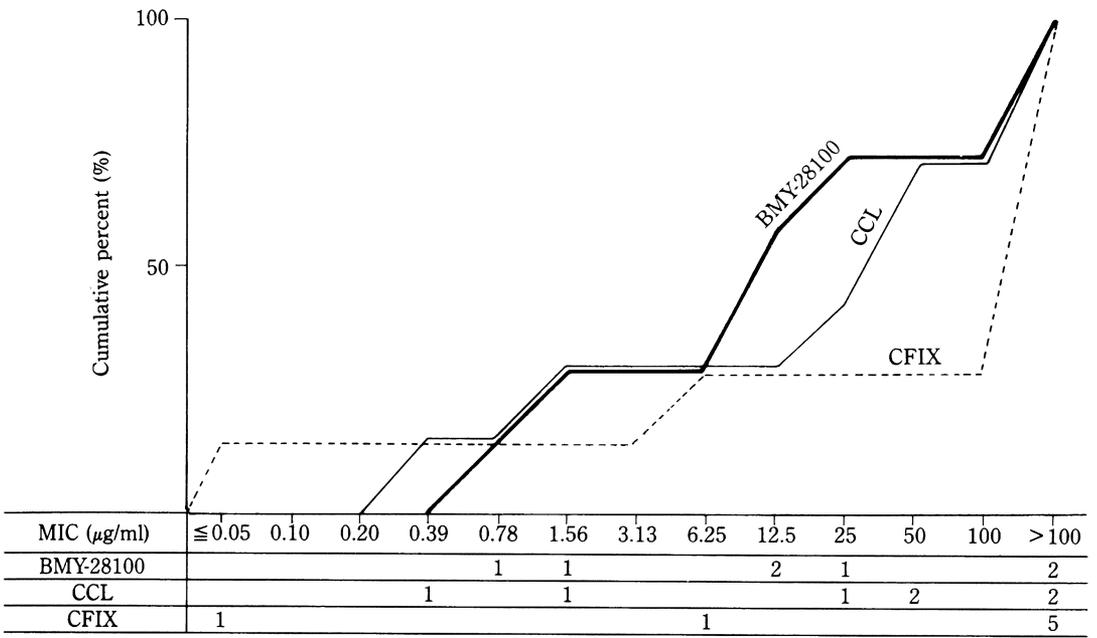


Fig. 6. MIC distribution of BMY-28100 against 7 strains of *Enterococcus durans*.

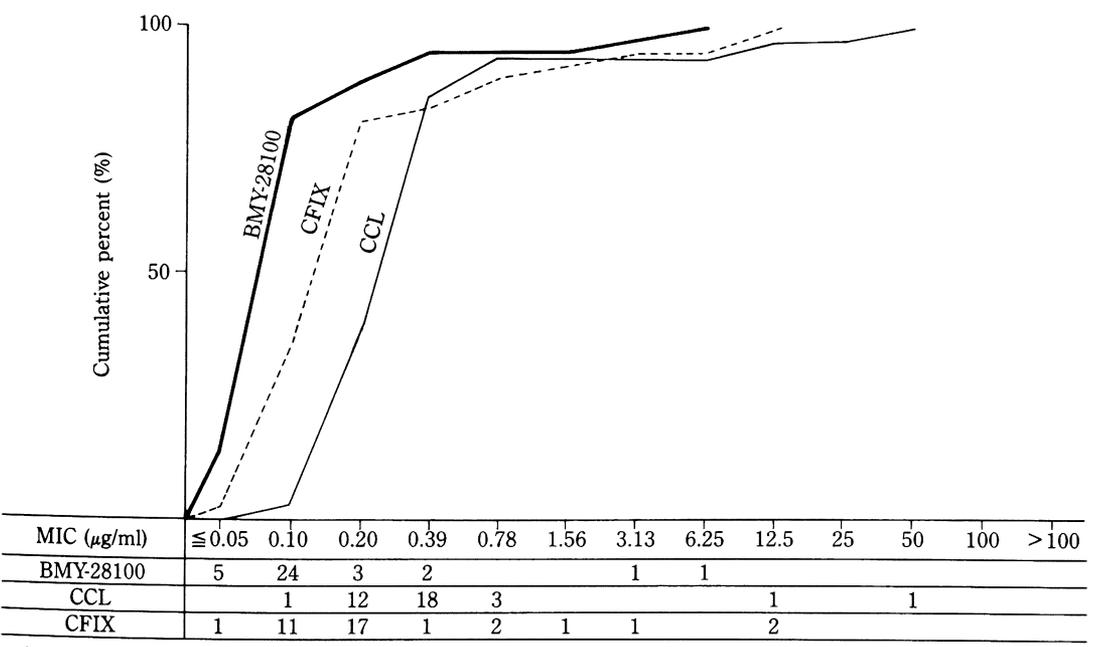


Fig. 7. MIC distribution of BMY-28100 against 36 strains of *Streptococcus pneumoniae*.

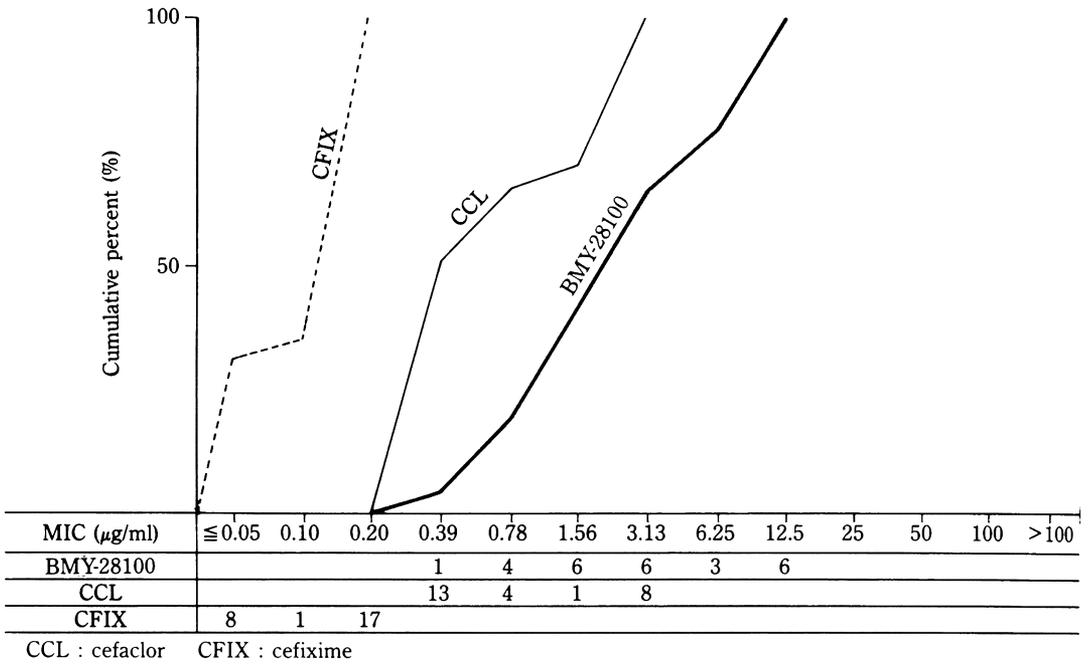


Fig. 8. MIC distribution of BMY-28100 against 26 strains of *Branhamella catarrhalis*.

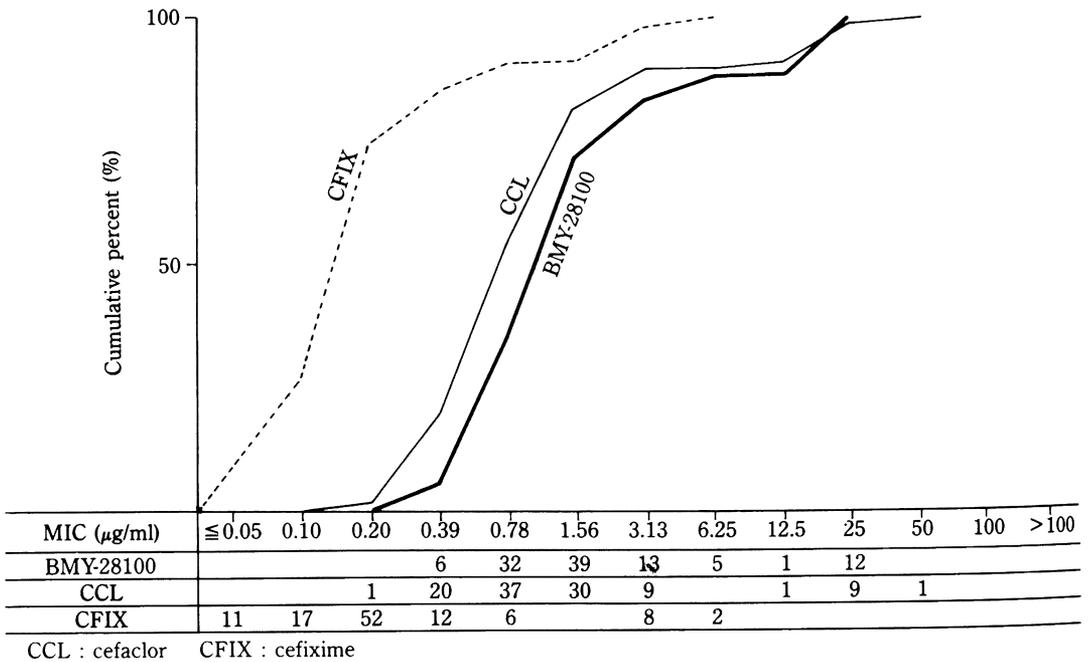


Fig. 9. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Escherichia coli*.

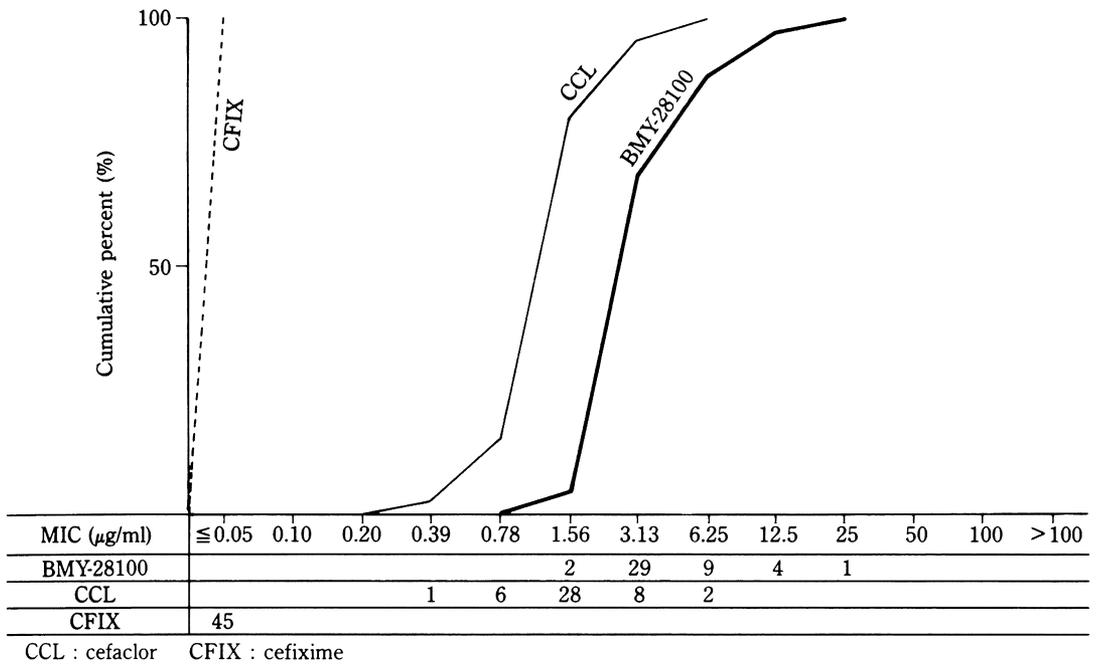


Fig. 10. MIC distribution of BMY-28100 against 45 strains of *Haemophilus influenzae*.

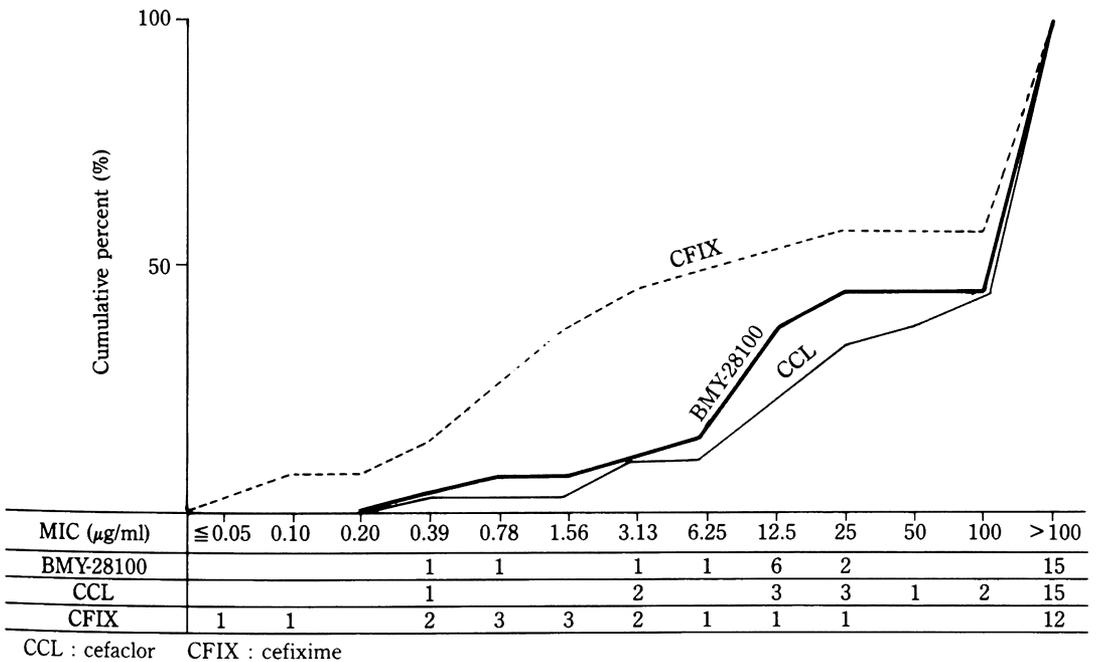


Fig. 11. MIC distribution of BMY-28100 against 27 strains of *Citrobacter freundii*.

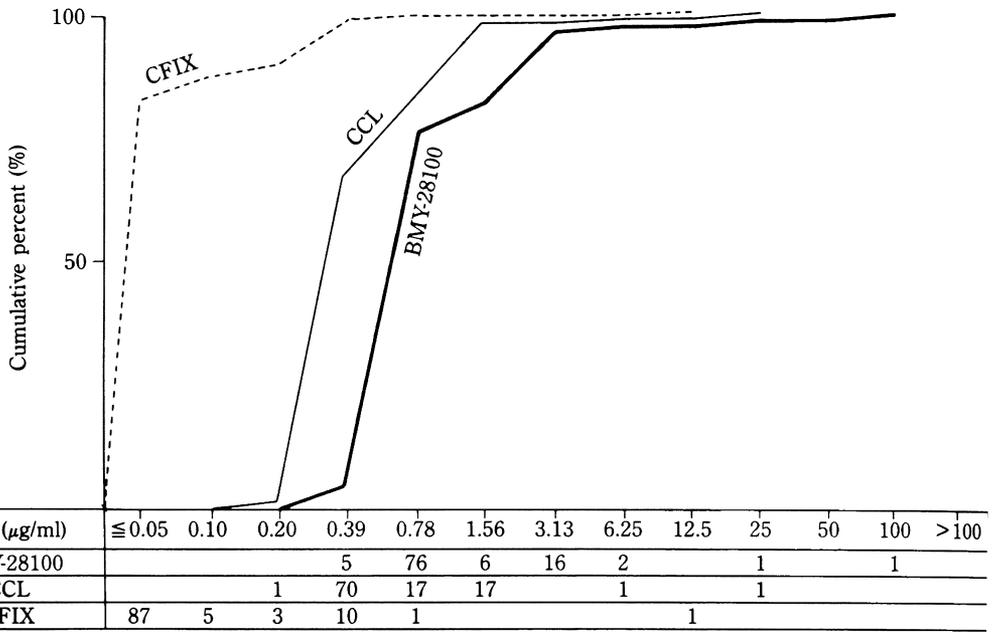


Fig. 12. MIC distribution of BMY-28100 against 107 strains of *Klebsiella pneumoniae*.

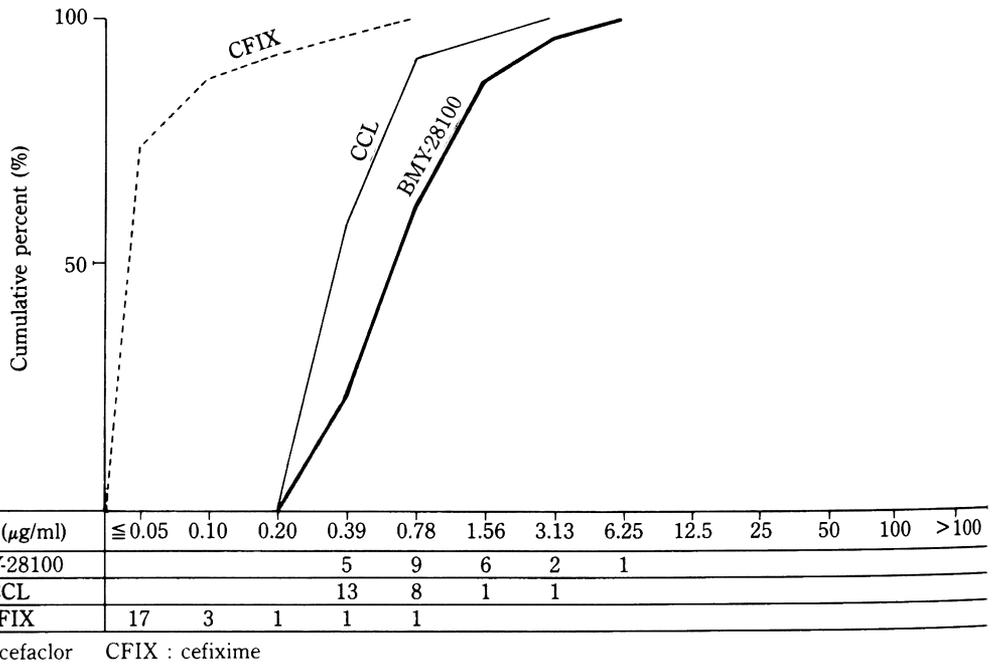


Fig. 13. MIC distribution of BMY-28100 against 23 strains of *Klebsiella oxytoca*.

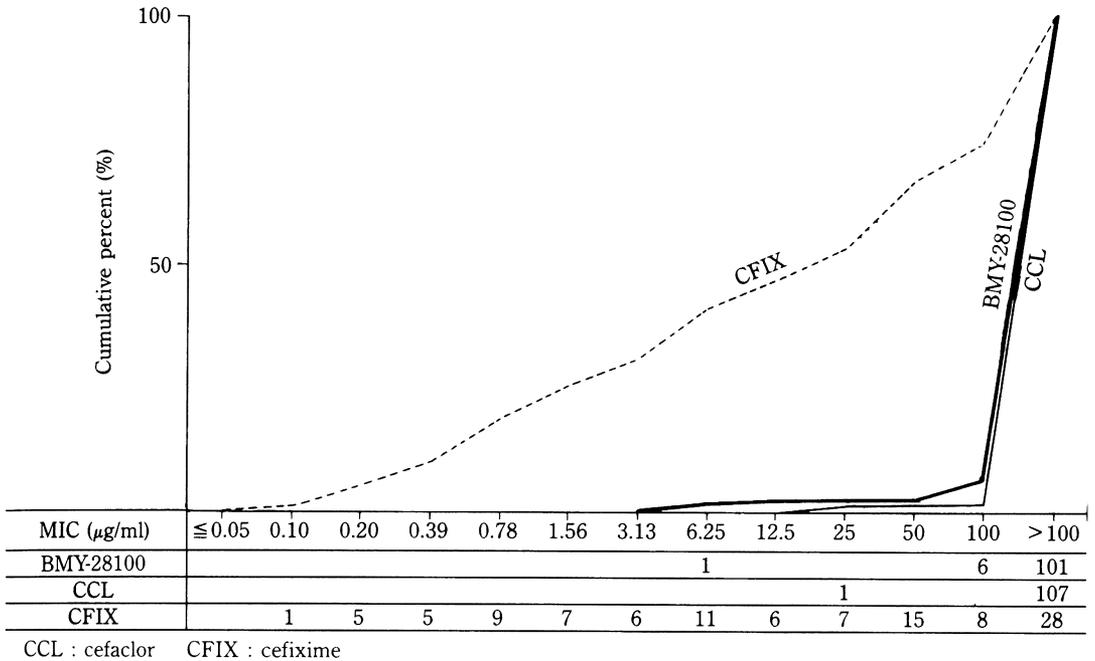


Fig. 14. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Serratia marcescens*.

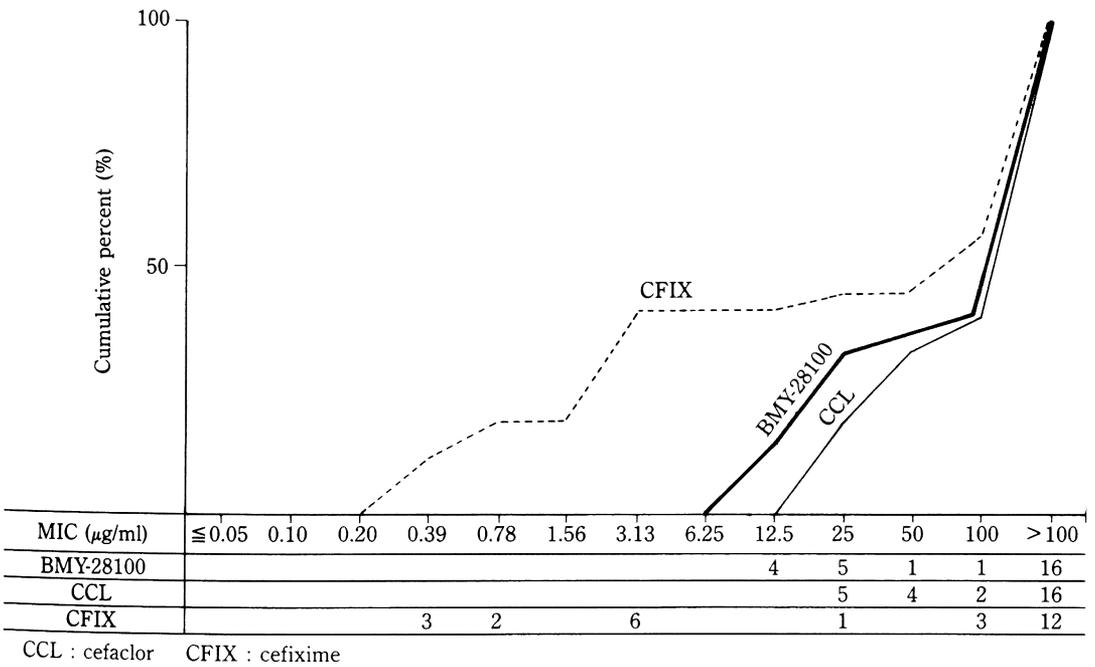
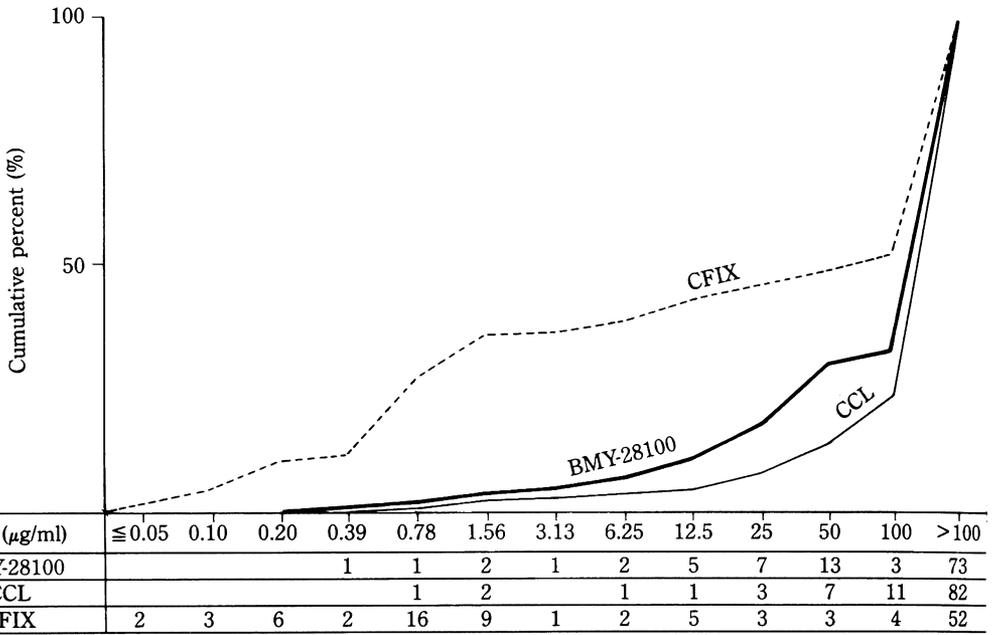
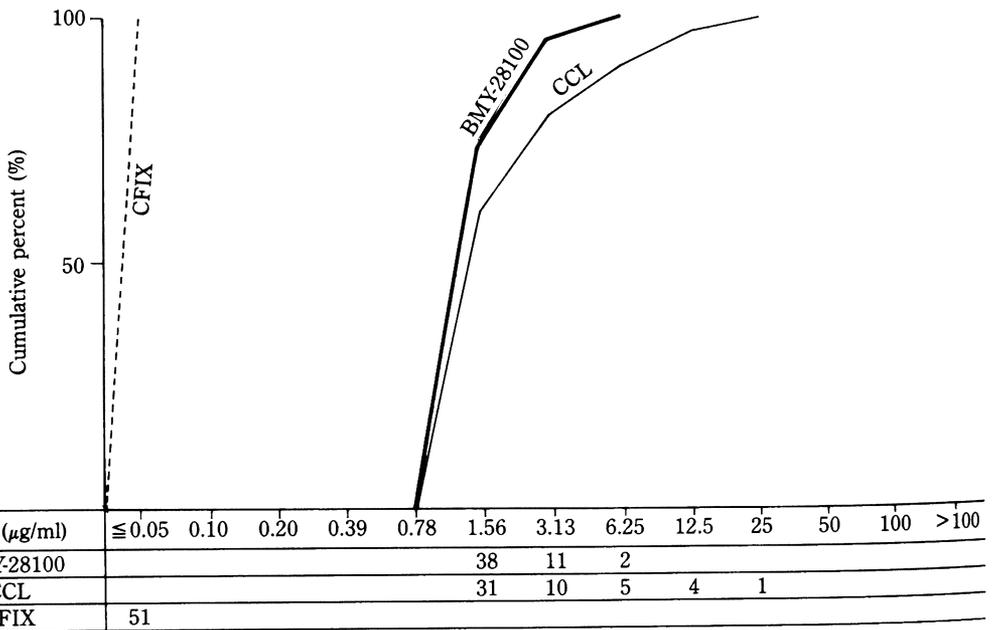


Fig. 15. MIC distribution of BMY-28100 against 27 strains of *Enterobacter aerogenes*.



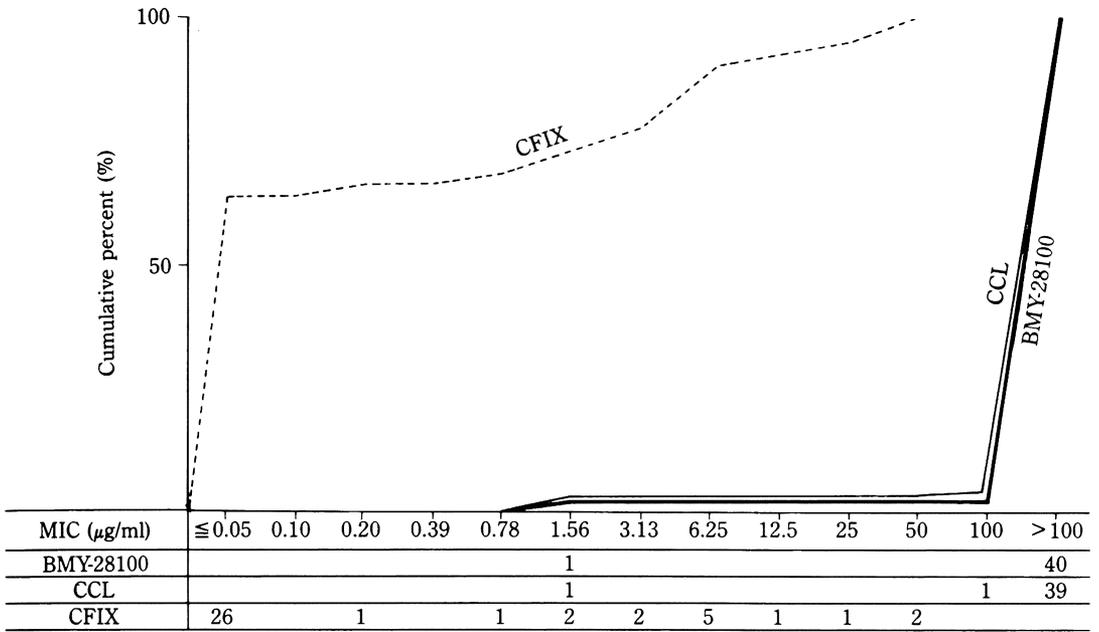
CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 16. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Enterobacter cloacae*.



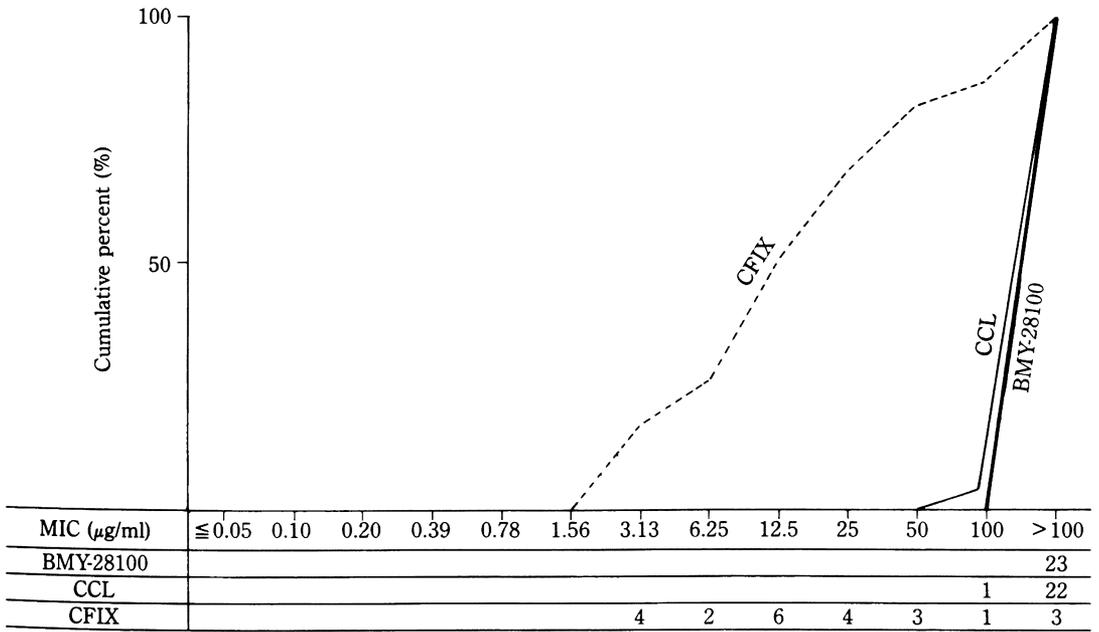
CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 17. MIC distribution of BMY-28100 against 51 strains of *Proteus mirabilis*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 18. MIC distribution of BMY-28100 against 41 strains of *Proteus vulgaris*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 19. MIC distribution of BMY-28100 against 23 strains of *Morganella morganii*.

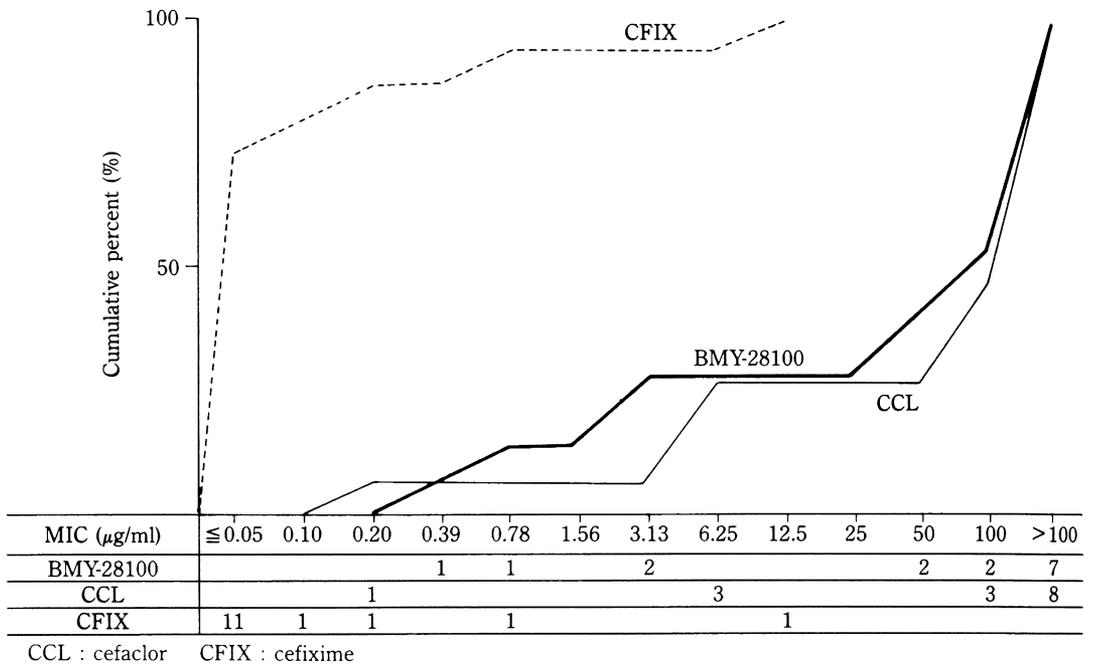


Fig. 20. MIC distribution of BMY-28100 against 15 strains of *Providencia rettgeri*.

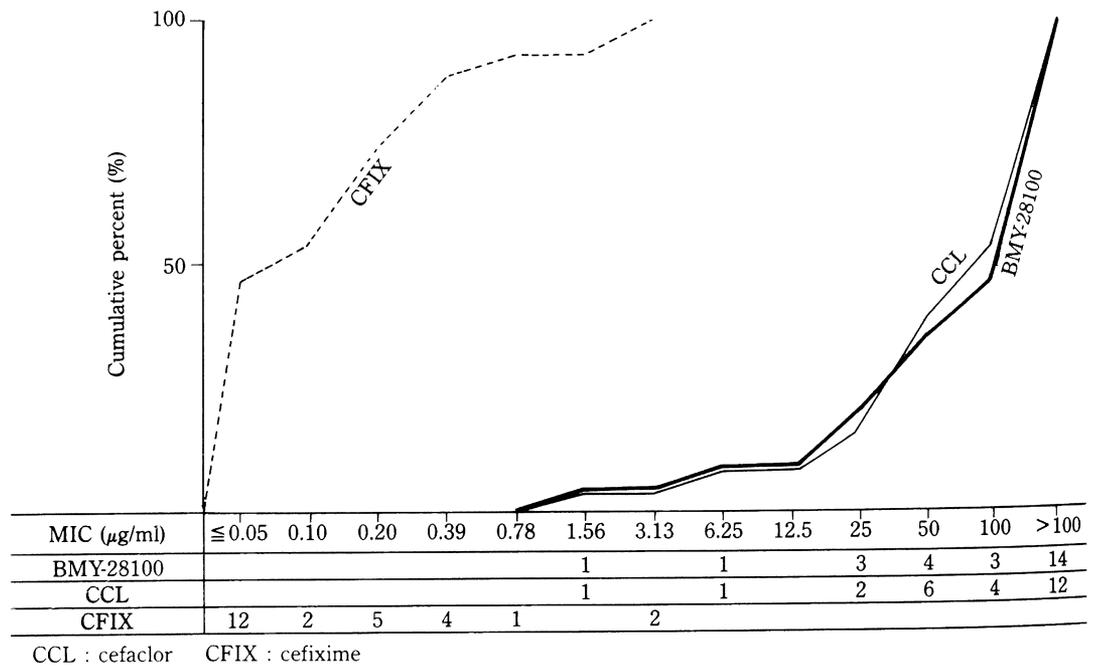
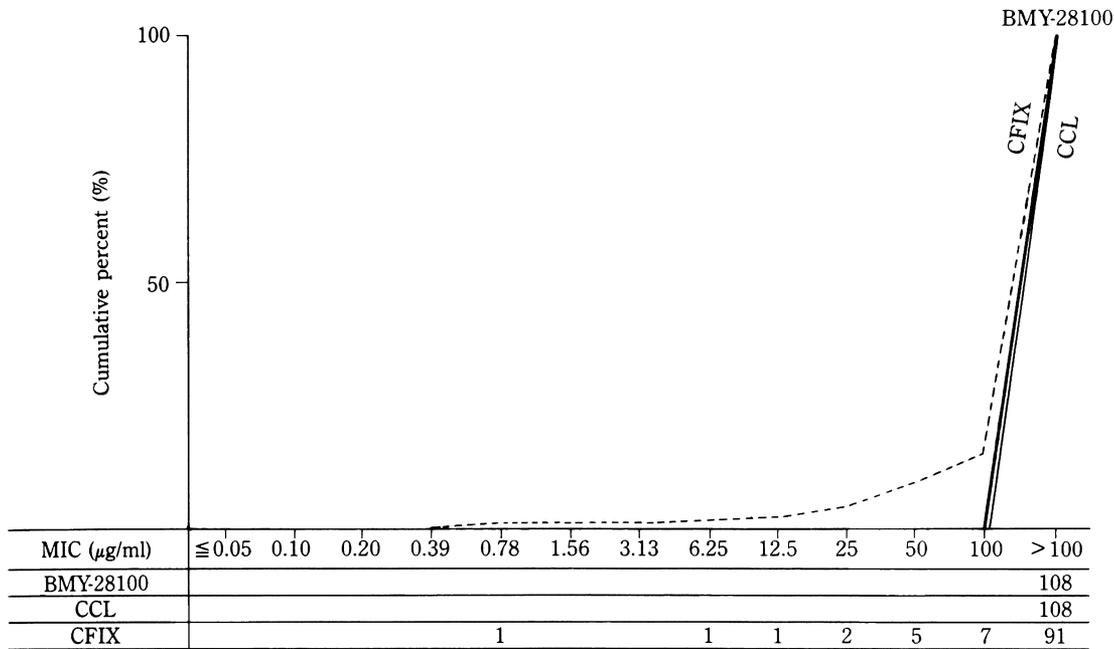
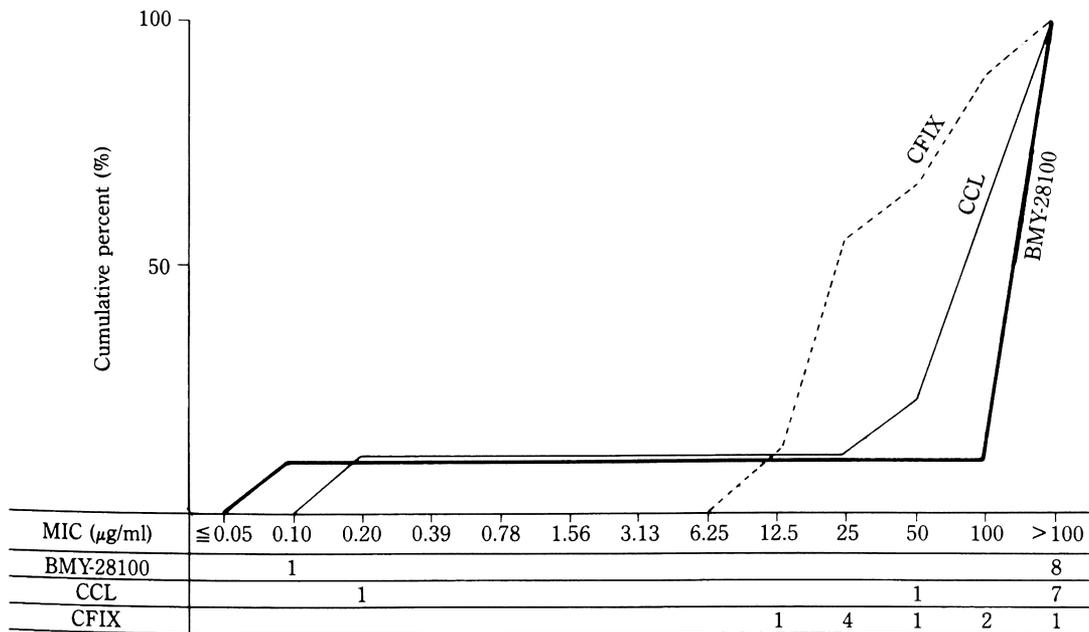


Fig. 21. MIC distribution of BMY-28100 against 26 strains of *Providencia stuartii*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 22. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Pseudomonas aeruginosa*.



CCL : cefaclor CFIX : cefixime

Fig. 23. MIC distribution of BMY-28100 against 9 strains of *Pseudomonas fluorescens*.

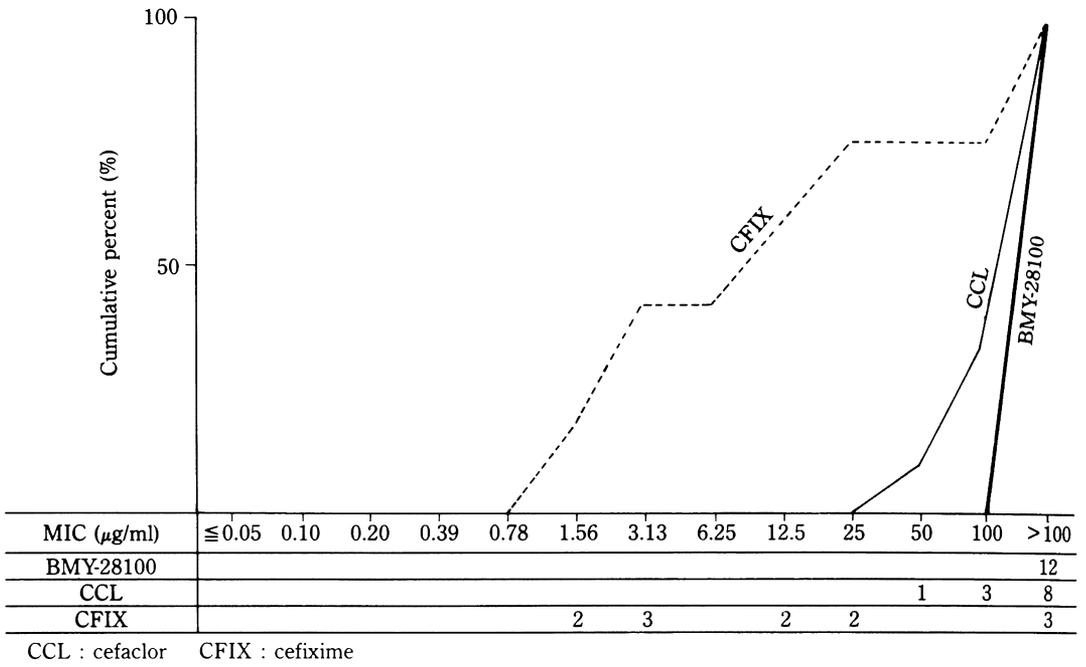


Fig. 24. MIC distribution of BMY-28100 against 12 strains of *Pseudomonas cepacia*.

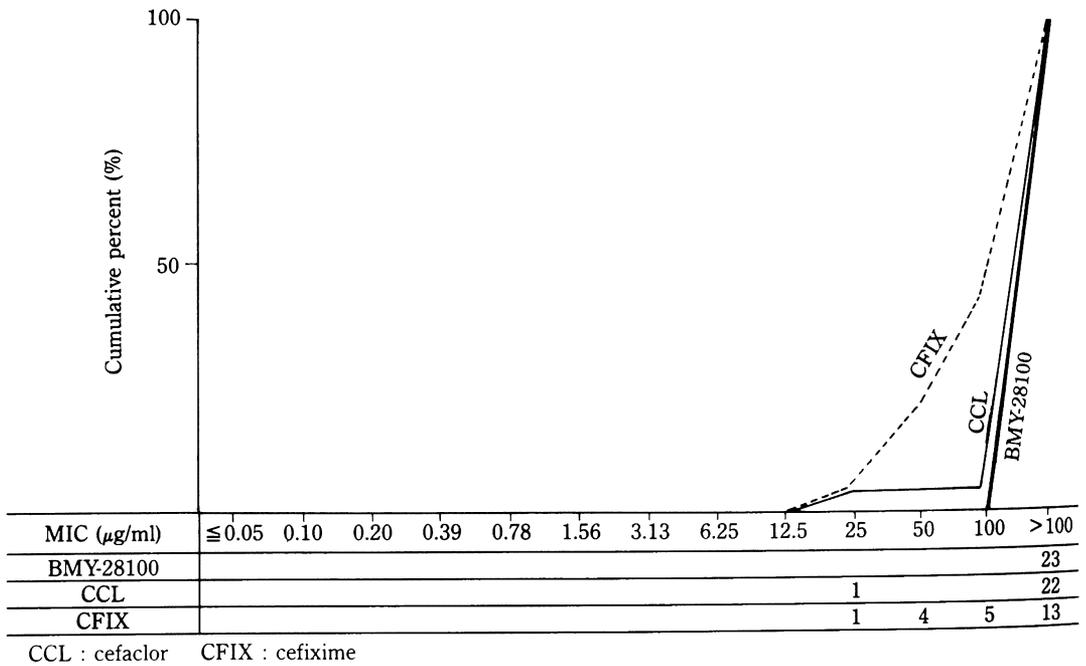


Fig. 25. MIC distribution of BMY-28100 against 23 strains of *Pseudomonas putida*.

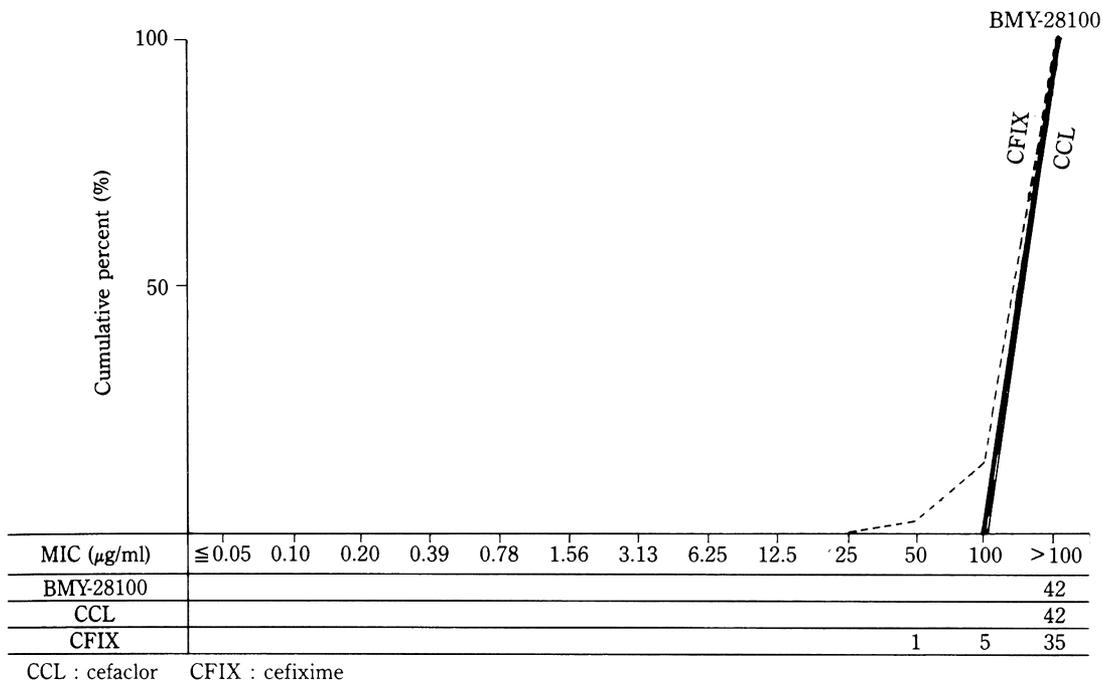


Fig. 26. MIC distribution of BMY-28100 against 42 strains of *Xanthomonas maltophilia*.

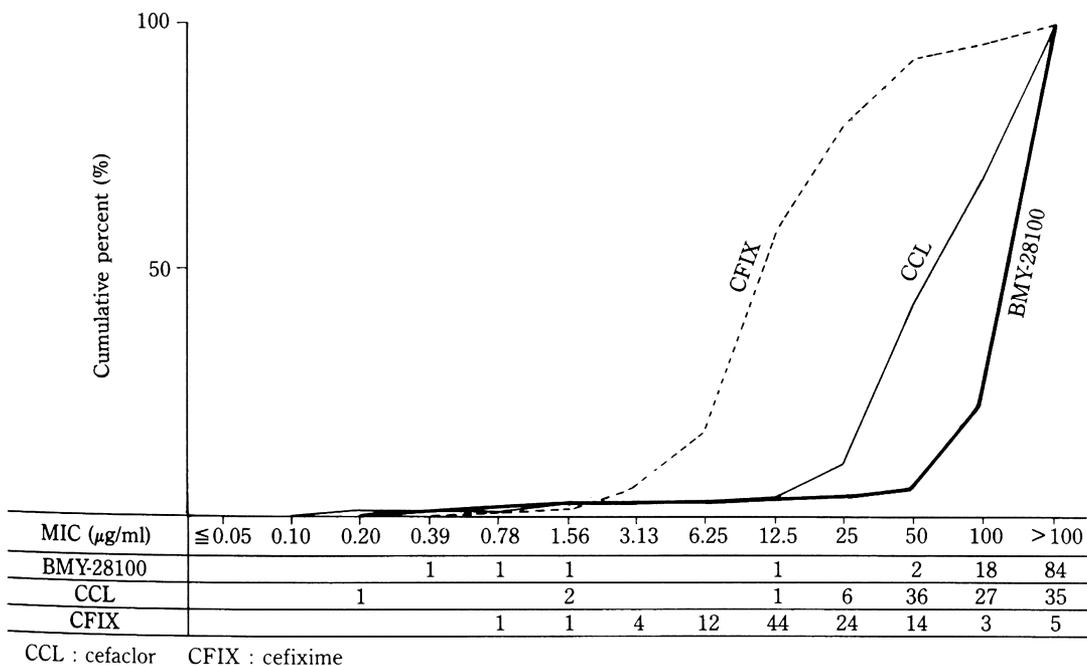


Fig. 27. MIC distribution of BMY-28100 against 108 strains of *Acinetobacter calcoaceticus*.

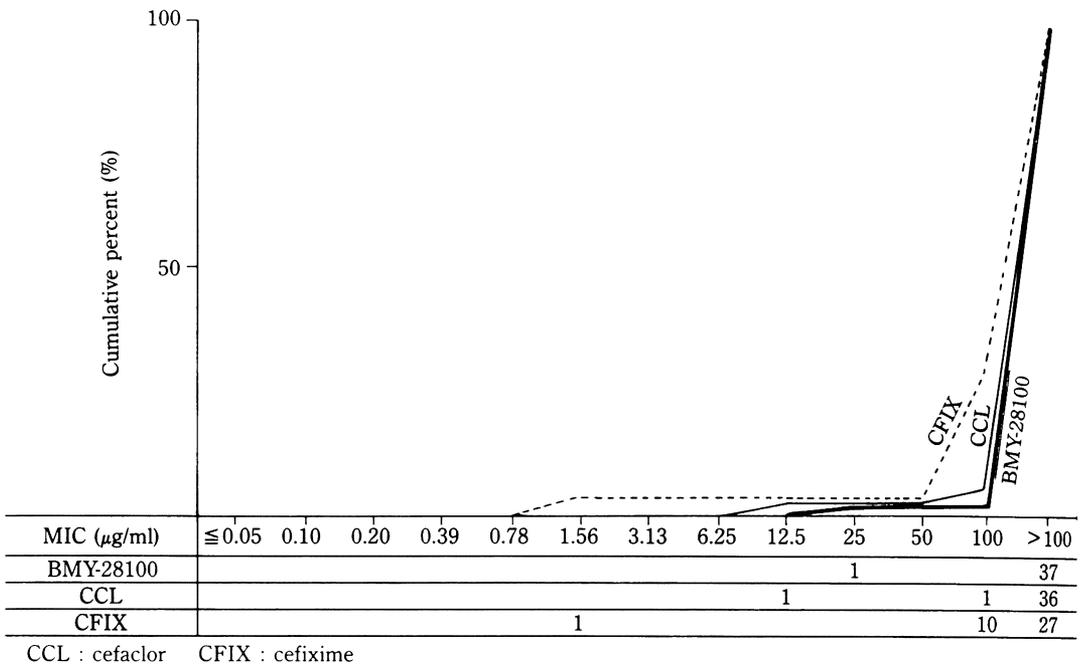


Fig. 28. MIC distribution of BMY-28100 against 38 strains of *Flavobacterium*.

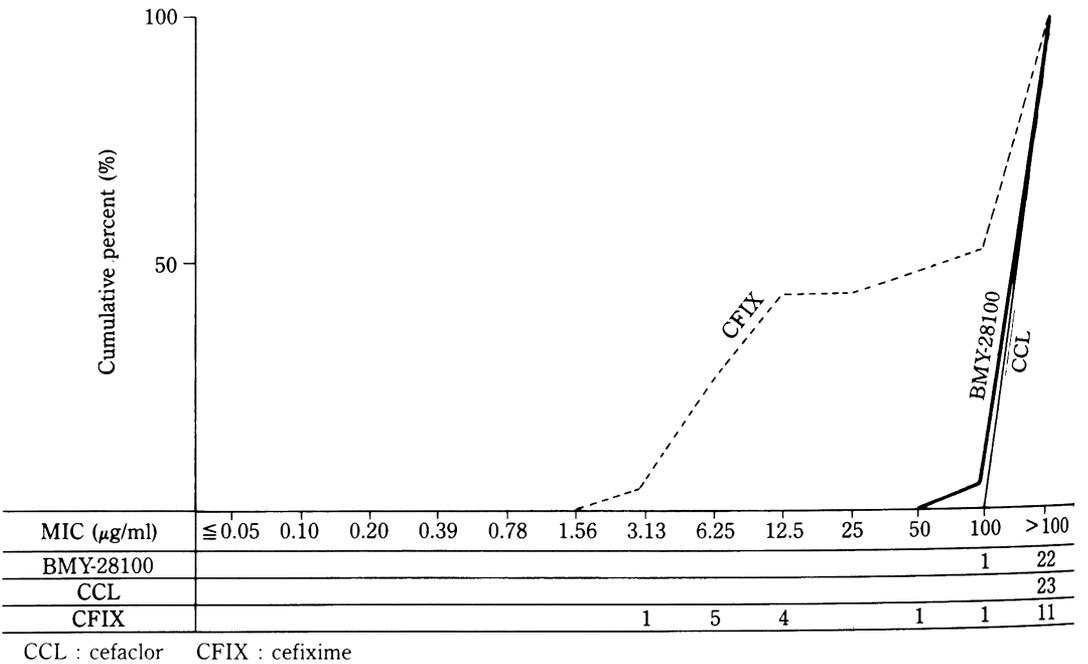


Fig. 29. MIC distribution of BMY-28100 against 23 strains of *Bacteroides fragilis*.

た。投与期間は7日～10日間、総投与量は5.25gから7.5gであった。

(3) 効果判定

本剤の臨床効果判定は各主治医の判定基準により行なった。その基準は、呼吸器感染症の自覚的所見である喀痰の性状および量、咳嗽、呼吸困難感などの推移、他覚的所見として、体温、胸部レントゲン所見、白血球、CRP、血沈値などの炎症所見、喀痰中の起炎菌の推移などから、総合的に著効(卍)、有効(卍)、やや有効(+)、無効(-)の4段階に判定した。

(4) 副作用の判定

本剤投与前後における自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

本剤を投与した6例の一覧をTable 1に、本剤使用前後の主な臨床検査値の変動をTable 2に示した。

(1) 臨床効果

臨床効果は、総合的に有効(卍)2例、やや有効(+)2例、無効(-)2例と判定された。有効率は6例中2例、33%であった。

起炎菌が推定された症例は1例(case 2:慢性気管支炎)であった。検出菌は*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*で

複数菌感染であると推察されたが、除菌不能であり、臨床効果はやや有効と判定した。

(2) 副作用

自他覚的な副作用の有無をTable 1に示したが、全例にとくに異常を認めなかった。

本剤投与前後における血液、生化学検査値の変動をTable 2に示したが、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

II. 考 察

最近の抗生物質の開発は著しいものがあり、毎年いくつかのものが新しく臨床の場に用いられるようになっていく。これらの多くのは注射剤のセフェム系抗生物質が主なものであったが、いわゆるニューキノロン剤の登場³⁾によって経口剤も再評価されるようになった。すなわち、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し抗菌スペクトラムを有する経口剤の有用性が求められるようになった。

今回検討したBMY-28100は、非エステル型のセフェム系経口抗生物質であり、その特徴を探る目的にて本研究を行なった。

本剤の抗菌力について、臨床分離菌28菌種に対してセフェム系経口抗生物質であるCCL、CFIXのそれと比較した。グラム陽性球菌では、*S. aureus*と*S. pneumoniae*に対して、3者のうちで最も優れた抗菌活性を示した。*Enterococcus*群に対しては全般的に弱い抗菌力であったが、*E. faecalis*には本剤が最も強い活性を示した。*B. catarrhalis*に対しては、他の2剤よりも劣っていた。グラム陰性桿菌群に対してはCFIXには劣るもののCCLとほぼ同様の抗菌活性であった。しかし、いわゆる弱毒グラム陰性桿菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*B. fragilis*には十分な抗菌活性を認めなかった。すなわち、本剤の抗菌力の特徴は、従来の経口用セフェム剤と同様の抗菌スペクトラムをもち、特にグラム陽性菌により強い抗菌力をもつという点あげられる。

本剤を500mg食後に内服した場合の血中濃度は、ピーク値は2時間目に10.9 $\mu\text{g/ml}$ に達し、8時間目でもかなり高値を示しており、従来の経口抗生物質に比べ高い濃度であり、かつ長時間保たれていた。喀痰への移行も従来の経口用セフェム剤と同様であり、安定した濃度が長時間認められ、呼吸器感染症への治療が期待された。

呼吸器感染症6例に対して本剤を1日750mg、分3にて投与した場合の有効率は33%であり、他の経口用セフェム剤の成績よりも低い結果であった。この理由は、症例数が少ないので結論は出せないが、本剤のMIC、血中濃度、喀痰移行濃度からみて、慢性気道感染症の場合には1日750mgの投与よりも1000～1500mgが必要ではな

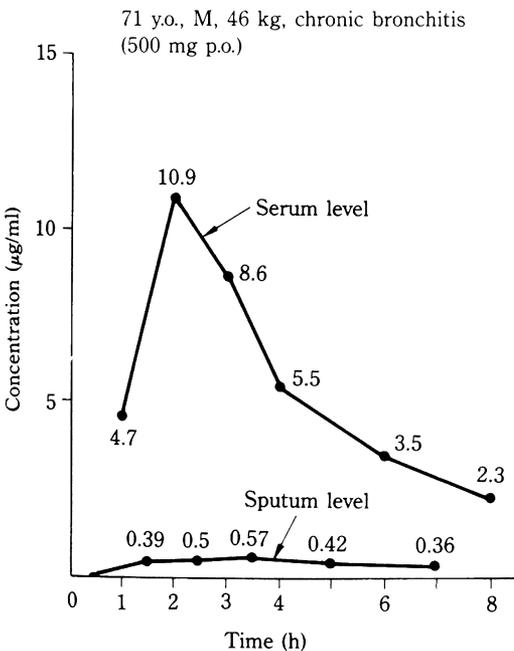


Fig. 30. Sputum and serum levels of BMY-28100.

Table 1. Clinical efficacy of BMY28100 on respiratory tract infection

Case no.	Age (y), Sex	Clinical diagnosis	Dosage			Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side-effects
			daily dose	days	total dose		WBC	CRP	ESR			
1	80, M	pulmonary fibrosis +infection	750 mg	10	7500 mg	normal flora ↓ normal flora	12290 ↓ 10710	10.9 ↓ 1.7	125 ↓ 127	un- changed	+	
2	61, M	chronic bronchitis	750 mg	7	5250 mg	<i>S. pneumoniae</i> (++) <i>B. catarrhalis</i> (++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++) <i>B. catarrhalis</i> (++)	5460 ↓ 5450	1.1 ↓ 0.4	20 ↓ 7	un- changed	+	-
3	57, F	chronic bronchitis	750 mg	7	5250 mg	normal flora ↓ normal flora	10780 ↓ 11920	0.4 ↓ 0.6	38 ↓ 23	un- changed		
4	65, F	bronchial asthma +infection	750 mg	7	5250 mg	NT ↓ normal flora	7800 ↓ 9290	0.3 ↓ 0.2	NT	NT	+	-
5	82, F	chronic bronchitis	750 mg	7	5250 mg	NT ↓ normal flora	4920 ↓ 8080	1.0 ↓ 0.0	NT	slightly improved	+	-
6	46, F	pulmonary fibrosis +infection	750 mg	7	5250 mg	normal flora ↓ normal flora	6940 ↓ 7060	0.8 ↓ 0.9	NT	un- changed		

NT : not tested

Table 2. Laboratory findings before and after administration of BMY28100

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	γ-GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	before	333	11.6	30.9	2.0	28	16	158	NT	NT	16	0.9
	after	332	11.3	31.5	1.4	30	24	164				
2	before	427	13.3	19.6	1.6	16	11	127	NT	NT	12	1.0
	after	436	14.5	30.3	2.2	23	19	139				
3	before	419	12.8	28.9	5.0	19	8	261	471	19	13	0.8
	after	432	12.8	29.7	4.9	21	7	268				
4	before	478	15.2	22.4	1.0	20	14	198	340	14	14	0.7
	after	431	13.6	19.7	0.8	18	6	NT				
5	before	406	12.8	30.6	1.3	19	5	219	NT	NT	10	0.7
	after	384	12.3	34.4	1.8	26	11	NT				
6	before	476	14.4	17.8	2.3	19	14	139	NT	NT	11	0.8
	after	462	14.7	20.5	1.7	15	12	132				

NT : not tested

いかと思われた。副作用は全く認められなかった。投与方法では、血中濃度、喀痰濃度の持続時間からみて1日2回投与も試みられる方法であると考えられ、更に今後の検討が待たれる。

文 献

1) BMY-28100の概要：ブリストル・マイヤーズ
研究所株式会社資料。

- 2) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。
Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 那須 勝, 他 : BAY09867 (Ciprofloxacin)に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 33(S-7) : 548~558, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDY ON A NEW CEPHEM, BMY-28100, IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

YOICHIRO GOTO, MASUMI IKUTA, HATSUMI KUROKI, TOHRU YAMAZAKI, TOSHIYUKI NAKAYAMA, HIDEAKI SHIGENO,
JUN GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita,
1-1 Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

HIROSHI MIYAKO, MAYUMI NAKAJIMA, KEIJI SATO, KOICHI SUGAWARA and MORIO ITO
Department of Clinical Laboratory, Medical College Hospital of Oita

We determined the antibacterial activity of BMY-28100, a newly developed cephem, against clinical isolates, its serum and sputum level and clinical efficacy in respiratory infections with the following results.

1) Antibacterial activity : the MICs of BMY-28100, cefaclor (CCL) and cefixime (CFIX) against 1439 strains (341 of GPC (Gram-positive cocci), 26 of *Branhamella catarrhalis*, 709 of Enterobacteriaceae, 340 of NF-GNR (glucose non-fermentative Gram-negative rods), and 23 of *Bacteroides fragilis*) isolated from clinical specimens were measured according to the criteria of the Japanese Society of Chemotherapy and compared : against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* BMY-28100 was superior to CCL, and CFIX, and against the other strains, it was similar to CCL.

2) Serum and sputum levels : when BMY-28100 was given to a patient with chronic bronchitis at 500mg, serum levels and sputum levels were measured. The serum peak level was 10.9 μ g/ml after 2h. This decreased as time went on but its level remained at 2.3 μ g/ml after 8h, while the sputum level was 0.57 μ g/ml after 3-4h.

3) Clinical efficacy : BMY-28100 was administered at 750mg/day t.i.d. for 7-10 days to 6 patients with respiratory tract infection. The clinical effect was good in 2, fair in 2 and poor in 2 cases. No side effects were seen in any cases, and there were no abnormal laboratory findings related to BMY-28100.