BMY-28100に関する基礎的・臨床的研究

笹山一夫・安岡　彰・山田　洋・道津安正
河野　茂・山口恵三・廣田正毅・原　耕平
長崎大学医学部第二内科学教室*

館田一博・平泻洋一・菅原和行・白井敏明
長崎大学医学部付属病院検査部

井上祐一・渡辺講一
長崎市立成人病センター

迎　寛・木下明敏
北松中央病院

非エステル型のセフェム系抗生物質BMY-28100について，基礎的ならびに臨床的検討を行い，次の結果を得た。

1．抗菌力：教室保存の標準菌株30株と各種臨床分離菌16菌種567株の計597株について，BMY-28100とcephalexin(CEX)，cefaclor(CCL)，cefixime(CFIX)，cefteram(CFTM)，amoxicillin(AMPC)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し比較検討した。その結果グラム陽性球菌に対してはCEX，CCL，CFIXと同等かそれよりも優れ，グラム陰性桿菌に対してはCCLとほぼ同等の抗菌力を示した。

2．血中濃度および喀痰内移行濃度：慢性気道感染症の患者1例にBMY-28100を250mg，2例に500mg経口投与した場合の血中濃度および喀痰内濃度を測定し，最高血中濃度は250mg投与で5.48 μg/ml，500mg投与で10.55～14.07μg/mlであり，最高喀痰中濃度は，250mg投与で0.3μg/ml(3～4時間)，500mg投与で4.11μg/ml(3～5時間)であった。

3．臨床効果および副作用：呼吸器感染症22例(慢性気管支炎9，気管支拡張症6，びまん性汎細気管支炎1，肺炎5，急性上気道炎1)にBMY-28100を投与したときの有効率は55%で，1例に下痢を認め，2例に好酸球増加を認めた。

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

1983年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社の東京研究所において創製されたBMY-28100は，Fig. 1に示す化学構造式を有する非エステル型のセフェム系経口抗生物質である。

本剤は，*in vitro*においてグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し，また感染動物モデルを用いた*in vivo*実験においてもその有用性が確認されている。また，毒性試験の結果からは，本剤は極めて安全性の高い薬剤とされている。

今回私達は，基礎的研究として本剤の*in vitro*における抗菌力を同系統の経口抗生物質のそれと比較すると共に，慢性気道感染症患者を対象に本剤を投与し，血中および喀痰中濃度を経時的に測定した。また臨床的に呼吸器感染症22例に本剤を投与し，その臨床効果ならびに副作用について検討を加えたので，それらの成績について報告する。

Ⅰ．基礎的検討

1．抗菌力

1）実験方法

a）一般細菌：教室保存の標準菌株30株と長崎大学

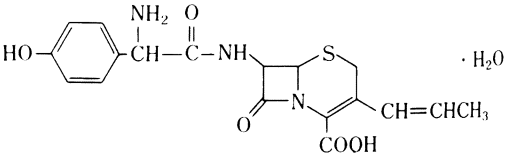


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 長崎市坂本町7－1

医学部付属病院中央検査部細菌室において各種の臨床材料から最近分離された，グラム陽性球菌198株(methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)35株，methicillin resistant *S. aureus*(MRSA)37株，*Streptococcus pneumoniae*29株，*Streptococcus pyogenes*34株，*Streptococcus agalactiae*30株，*Enterococcus faecalis*33株)，およびグラム陰性球菌(*Branhamella catarrhalis*)33株，グラム陰性桿菌336株(*Haemophilus influenzae*33株，*Klebsiella pneumoniae* 35株，*Escherichia coli* 34株，*Citrobacter freundii*30株，*Morganella morganii*33株，*Enterobacter aerogenes*35株，*Proteus mirabilis*34株，*Proteus vulgaris*35株，*Acinetobacter anitratus*35株，*Pseudomonas aeruginosa* 32株)の計567株を用いてBMY-28100のMICを測定し，cephalexin(CEX)，cefaclor(CCL)，cefixime(CFIX)，cefteram(CFTM)，amoxicillin(AMPC)のそれと比較した。

MICの測定はMIC2000(ダイナテック社)を用いたミクロブイヨン希釈法を採用し，接種菌量は10^5 CFU/mlとなるように調整した。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値の相関性については，すでに第30回日本化学療法学会総会において報告したが[1]，本法の成績は寒天平板希釈法の10^6 CFU/ml接種時のものときわめて良好な相関性が認められている。

2) 実験成績

a) 一般細菌：標準菌株に対する6薬剤のMIC測定成績をTable 1に示した。グラム陽性菌に対してはCEX, CCL, CFIX, CFTMより1～4管優れた成績を示したが，AMPCと比較すると*S. aureus*に対しては劣っていた。グラム陰性菌に対してはCEXより優れ，CCLとほぼ同等のMICを示したが，CFIX, CFTMには劣っていた。

臨床材料分離株16菌種567株に対する本剤および他5薬剤の抗菌活性の成績をMIC分布ならびに累積曲線でFig. 2～Fig. 18に示した。

MSSAに対しては，0.78 μg/mlにピークがみられ，CFIXより4管，CEX, CCL, CFTMより2管優れ，AMPCより優れたMICを示すものが多かった(Fig. 2)。

MRSAに対する本剤のMICは，12.5 μg/mlにピークがみられ，他の5剤より優れていた(Fig. 3)。

*S. pneumoniae*に対しては0.2 μg/ml以下で全株が発育を阻止され，CFIXと同等でCEXより4管，CCLより2管優れていたが，CFTMやAMPCより劣っていた(Fig. 4)。

*S. pyogenes*に対しては本剤は強い抗菌力を示し，0.05 μg/ml以下で全株が発育を阻止された(Fig. 5)。

*S. agalactiae*に対しては，cefteram pivoxil(CFTM-PI)，AMPCに次ぐMIC値を示し，0.2 μg/mlにピークがみられ，CEXより4管，CCLより3管，CFIXより1管優れていた(Fig. 6)。

*E. faecalis*に対してはCEX, CCL, CFIX, CFTMより2管優れていたが，AMPCより6管劣っていた(Fig. 7)。

*B. catarrhalis*に対する本剤のMICのピークは0.39 μg/mlであったが，6.25 μg/ml以上の株が9株存在し，CFIX, CFTM, AMPCが優れた抗菌力を示した(Fig. 8)。

*H. influenzae*に対するMICは0.78 μg/mlにピークがみられ，CCLと同等で，CEXより3管優れ，AMPCより1管劣り，CFIX, CFTMより5管以上劣っていた(Fig. 9)。

*E. coli*に対するMICのピークは1.56 μg/mlで，CCLとほぼ同等で，CEXより2管優れ，CFIX, CFTMより4管劣った(Fig. 10)。

*K. pneumoniae*に対する本剤のMICのピークは0.78 μg/mlで，CCLと同等で，CEXより2管優れ，CFIX, CFTMより3～4管劣っていた(Fig. 11)。

*P. mirabilis*に対してのMICは1.56 μg/mlがピークで，CCLと同等て，CEXより2管優れ，AMPCより1管，CFIX, CFTMより5管以上劣っていた(Fig. 12)。

*P. vulgaris*に対してはほとんど耐性で，MICが100 μg/ml以上が35株中26株にみられた(Fig. 13)。

*M. morganii*に対してもほとんど感受性はみられなかった(Fig. 14)。

C. freundii, *E. aerogenes*に対するMICのピークは12.5 μg/mlで，CCLとほぼ同等で，CFIX, CFTMに4～6管劣り，CEX, AMPCより2～4管優れていた(Fig. 15, 16)。

*P. aeruginosa*に対する抗菌力は，他の比較薬剤と同様に感受性がみられなかった(Fig. 17)。

*A. anitratus*に対しては，全株が12.5 μg/ml以上を示し，CCLとほぼ同等で，CFTM, AMPCより2管，CFIXより4管劣っていた(Fig. 18)。

以上の成績をまとめてみると，まず本剤と同系統のセフェム系抗生物質(CEX, CCL, CFIX, CFTM)との比較では，グラム陽性菌(6菌種)に対してはCFIXと同等か軽度優れ，CEX, CCLより2～4管優れていた。またCFTMやペニシリン系抗生剤(AMPC)に軽度劣っていたが，*S. aureus*に対してはそれらを上まわっていた。グラム陰性菌(11菌種)に対しては，CCLとほぼ同等で，CEXより2～3管優れていたが，CFIX, CFTMより1～5管劣り，ペニシリン系抗生剤(AMPC)とほぼ同等であった。

2. 血中および喀痰内濃度

1) 測定方法

腎機能に著変をみない，膿性痰を喀出する慢性気道感染症3例を対象に，朝食後30分に本剤250mgを経口投与した1例と，本剤500mgを経口投与した2例について，血中および喀痰内移行濃度を測定した。血液については，投与前および投与後1, 2, 4, 6時間に採血したものを，

喀痰については，投与前および投与後各1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し，それぞれを測定に供した。移行濃度の測定は，*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とし，測定用培地としてクエン酸ナトリウム培地を用いて薄層ディスク法にて行った。標準曲線は血清中濃度測定にはヒト血清を，喀痰中濃度測定には1/15Mリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を用いて作製した。

2） 実験成績

成績をFig. 19～21に示した。血中濃度のピークは，250mg投与(症例A)では投与後1時間に5.48μg/mlとなり(Fig. 19)，500mg投与では症例Bで投与後1時間に14.07μg/mlを示し(Fig. 20)，症例Cでは投与後1時間の血中濃度は不明であったが，投与後2時間に10.55μg/mlを示した(Fig. 21)。喀痰中濃度は，症例Aでは3

Table 1. Antibacterial spectrum of BMY-28100 and other antibiotics

Inoculum size : 10^5 CFU/ml

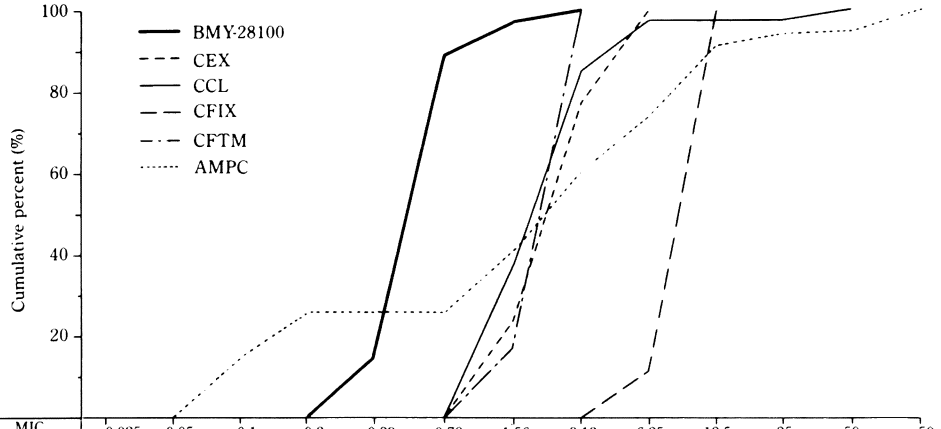
Organism	MIC (μg/ml)					
	BMY-28100	CEX	CCL	CFIX	CFTM	AMPC
S. aureus SMITH	0.78	3.13	3.13	6.25	1.56	0.1
S. aureus TERASHIMA	1.56	6.25	3.13	12.5	3.13	0.2
S. aureus ATCC 25923	0.78	3.13	3.13	6.25	3.13	0.2
S. epidermidis ATCC 12228	0.39	3.13	1.56	6.25	1.56	25
M. luteus PCI 1001	≦0.025	0.05	≦0.025	0.78	≦0.025	≦0.025
M. luteus ATCC 9341	≦0.025	0.05	≦0.025	0.78	≦0.025	≦0.025
B. subtilis ATCC 6633	0.2	0.78	0.2	50	0.78	≦0.025
E. coli NIHJ JC-2	3.13	12.5	3.13	0.2	0.2	3.13
E. coli BHN	1.56	6.25	0.78	≦0.05	≦0.05	0.78
E. coli Kp	3.13	6.25	1.56	≦0.05	≦0.05	1.56
E. coli ATCC 25922	3.13	6.25	3.13	0.39	0.39	6.25
S. dysenteriae EW 3	0.78	3.13	0.39	≦0.05	≦0.05	0.39
S. flexneri 2a EW10	1.56	6.25	0.78	0.2	≦0.05	3.13
S. flexneri 3a EW14	0.78	3.13	0.78	0.1	0.1	1.56
S. boydii EW29	1.56	3.13	0.78	≦0.05	≦0.05	3.13
S. sonnei EW35	0.78	3.13	0.78	≦0.05	≦0.05	0.39
S. typhi H 901	0.78	3.13	0.78	≦0.05	0.39	0.78
S. typhimurium ATCC 14028	0.78	3.13	0.78	≦0.05	0.2	0.78
K. pneumoniae PCI 602	0.78	3.13	0.78	≦0.05	≦0.05	50
K. pneumoniae DENKEN	0.78	6.25	0.78	≦0.05	0.1	0.78
K. pneumoniae ATCC 13883	1.56	12.5	1.56	0.1	0.2	>100
E. cloacae ATCC 23355	50	>100	12.5	12.5	6.25	100
S. marcescens ATCC 8100	>100	>100	>100	3.13	12.5	>100
P. vulgaris ATCC 21100-1	1.56	6.25	0.78	≦0.05	≦0.05	0.39
P. vulgaris ATCC 13315	>100	50	25	≦0.05	≦0.05	50
A. liquefaciens Y-62	3.13	12.5	6.25	≦0.05	0.1	100
P. aeruginosa KOBAYASHI	>100	>100	>100	>100	>100	>100
P. aeruginosa NCTC 10490	>100	>100	>100	25	50	>100
P. aeruginosa ATCC 27853	>100	>100	>100	3.13	3.13	50
P. stutzeri	25	100	25	6.25	3.13	3.13

Medium : Mueller-Hinton broth (Difco) supplemented with Mg^{2+} 25μg/ml and Ca^{2+} 50μg/ml

Method : MIC-2000

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime

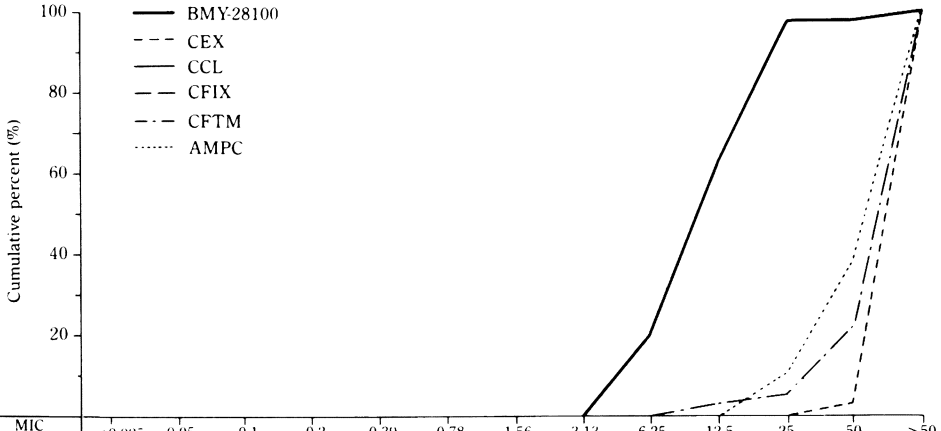
CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100					5	26	3	1					
CEX							8	19	8				
CCL							13	17	4			1	
CFIX									4	31			
CFTM							6	29					
AMPC			5	4			5	7	5	6	1		2

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

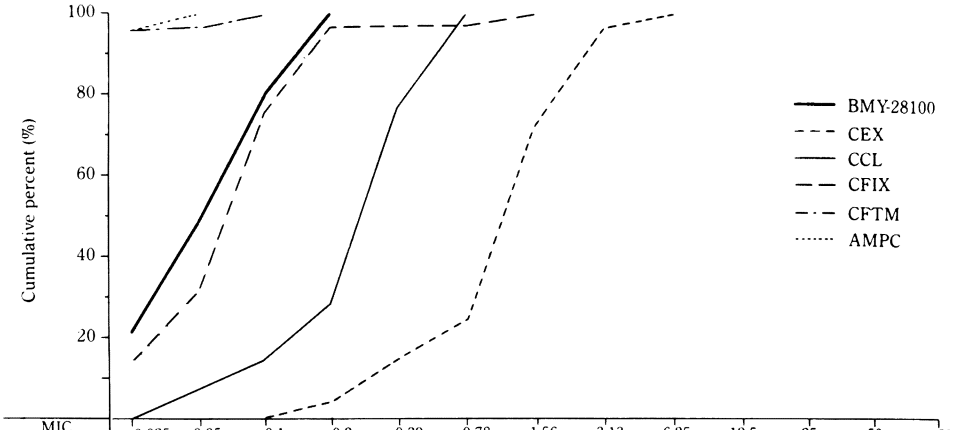
Fig. 2. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (35 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100									7	16	13		1
CEX												1	36
CCL												1	36
CFIX													37
CFTM										1	1	6	29
AMPC											4	10	23

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

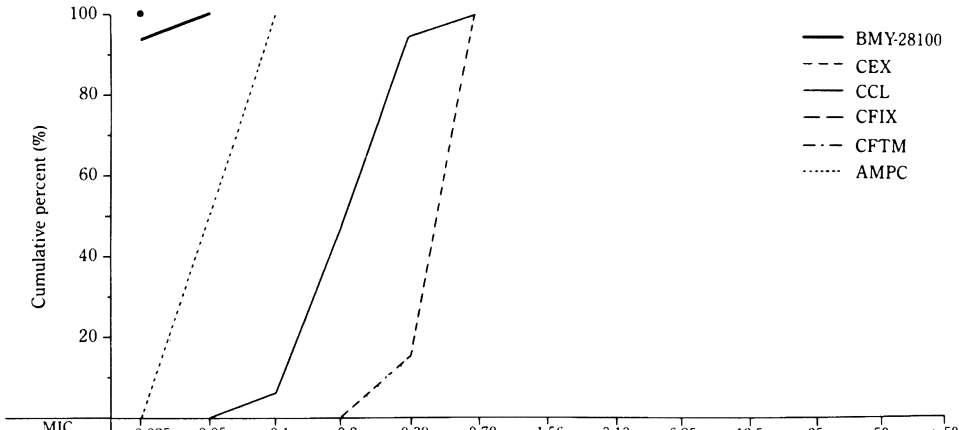
Fig. 3. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (37 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100	6	8	9	6									
CEX				1	3	3	14	7	1				
CCL		2	2	4	14	7							
CFIX	4	5	13	6			1						
CFTM	28		1										
AMPC	28	1											

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

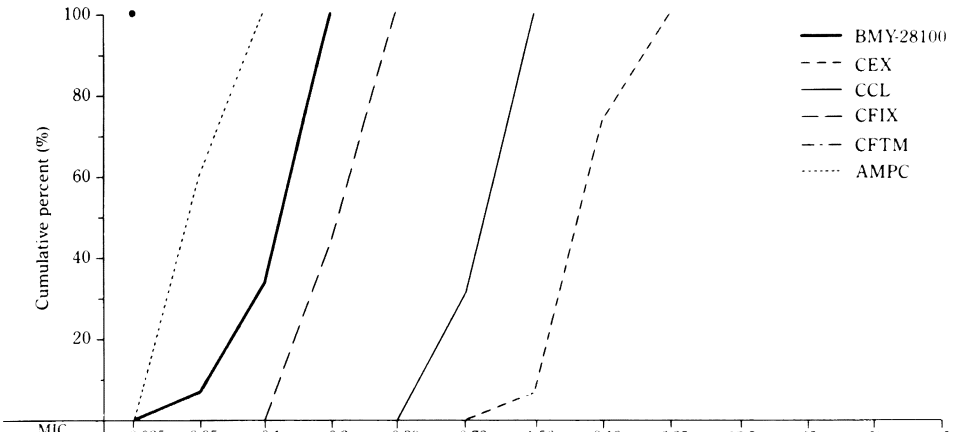
Fig. 4. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* (29 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100	32	2											
CEX					5	29							
CCL			2	14	16	2							
CFIX		17	17										
CFTM	34												
AMPC	34												

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

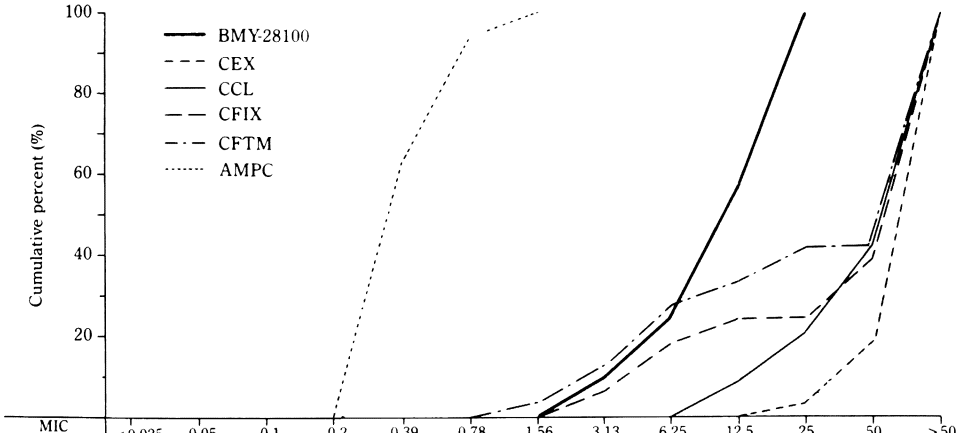
Fig. 5. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Streptococcus pyogenes* (34 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100		2	8	20									
CEX							2	20	8				
CCL						9	21						
CFIX				13	17								
CFTM	30												
AMPC		18	12										

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

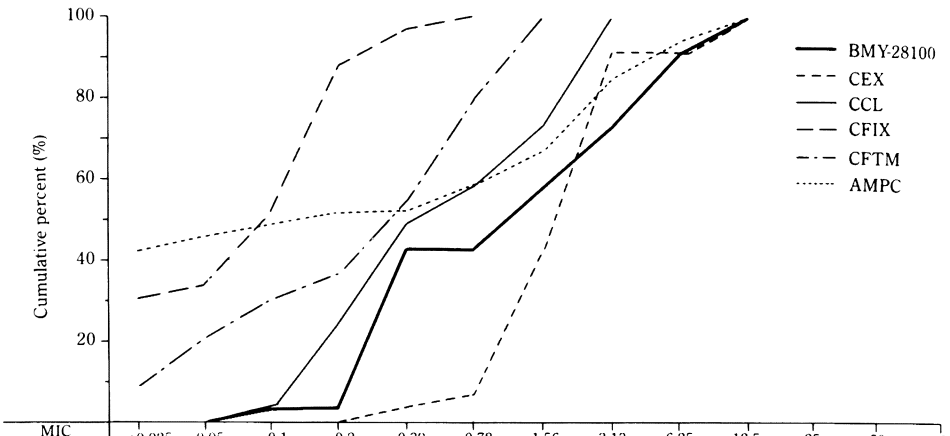
Fig. 6. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Streptococcus agalactiae* (30 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100								3	5	11	14		
CEX											1	5	27
CCL										3	4	7	19
CFIX								2	4	2		5	20
CFTM							1	3	5	2	3		19
AMPC					21	10	2						

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

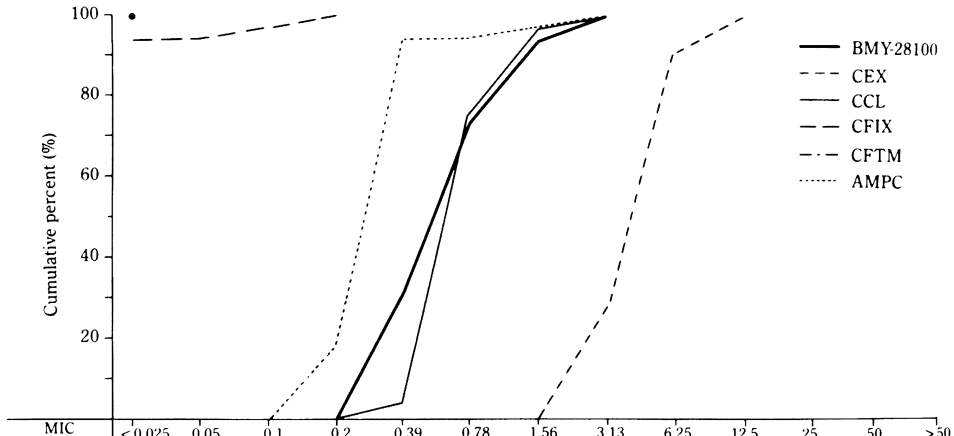
Fig. 7. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis* (33 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100			1		13		5	5	6	3			
CEX					1	1	12	16		3			
CCL			1	7	8	3	5	9					
CFIX	10	1	6	12	3	1							
CFTM	3	4	3	2	6	8	7						
AMPC	14	1	1	1		2	3	6	3	2			

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

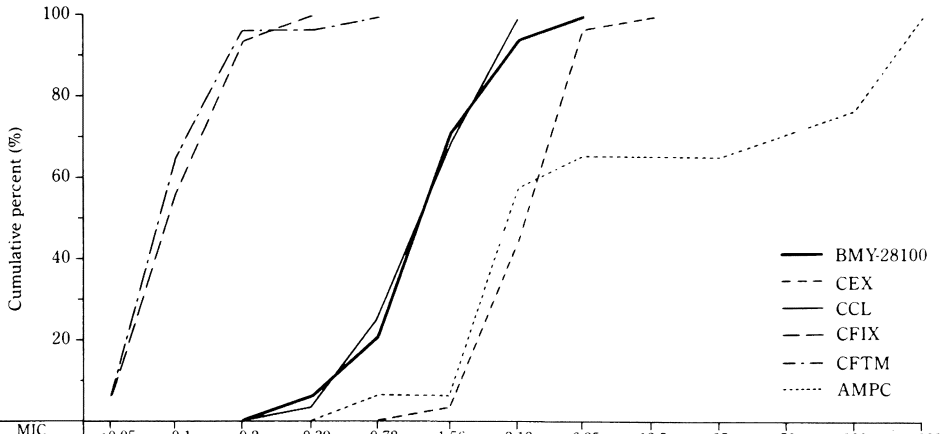
Fig. 8. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Branhamella catarrhalis* (33 strains).



MIC (μg/ml)	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
BMY-28100			•		10	14	7	2					
CEX								9	21	3			
CCL					1	24	7	1					
CFIX	31		1	1									
CFTM	33												
AMPC				6	25		1	1					

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

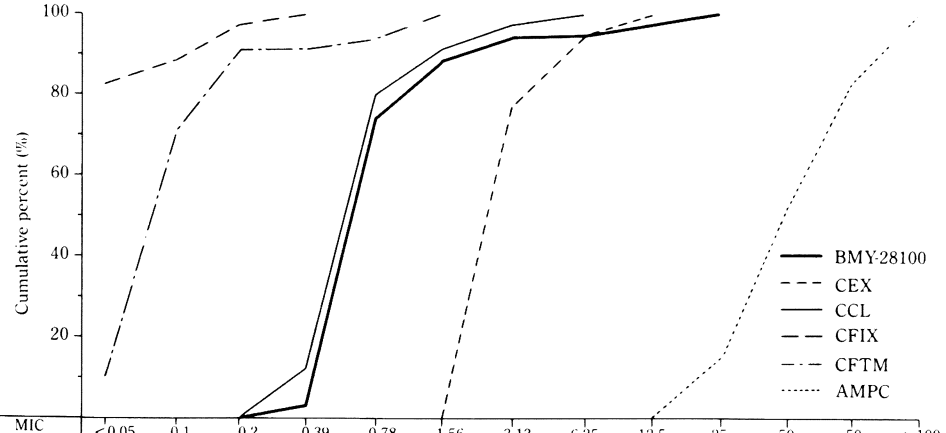
Fig. 9. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae* (33 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100				2	5	17	8	2					
CEX						1	14	18	1				
CCL				1	7	15	11						
CFIX	2	17	13	2									
CFTM	2	20	11		1								
AMPC					2		17	3			2	2	8

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

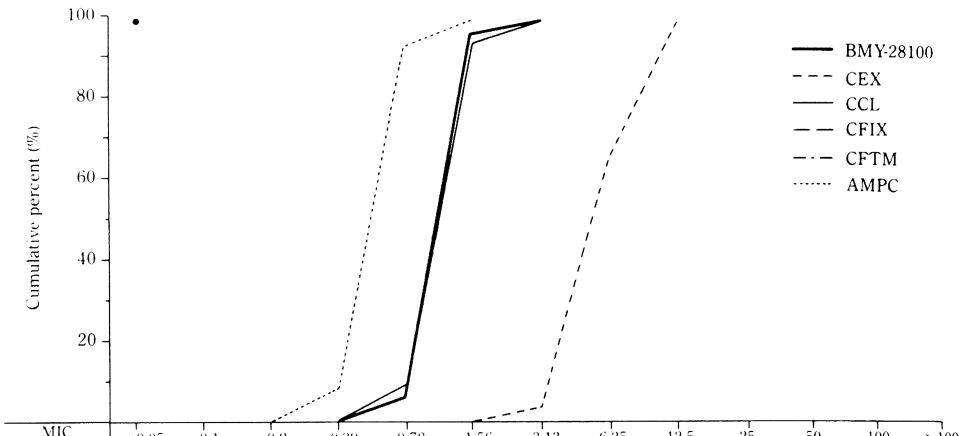
Fig. 10. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Escherichia coli* (34 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	50	>100
BMY-28100				1	25	5	2		1	1			
CEX							27	6	2				
CCL				4	24	4	2	1					
CFIX	29	2	3	1									
CFTM	4	21	7		1	2							
AMPC										5	13	11	6

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

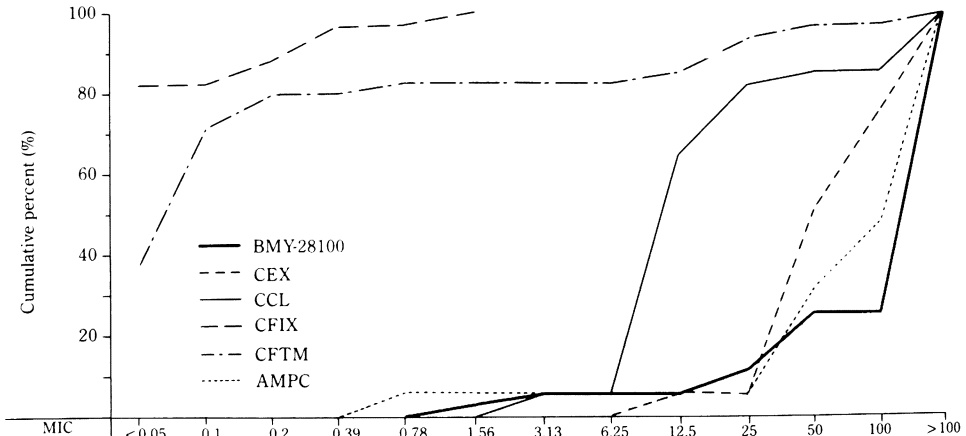
Fig. 11. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* (35 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100					2	31	1						
CEX							1	21	12				
CCL					3	29	2						
CFIX	34												
CFTM	34												
AMPC				3	29	2							

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram, AMPC : amoxicillin

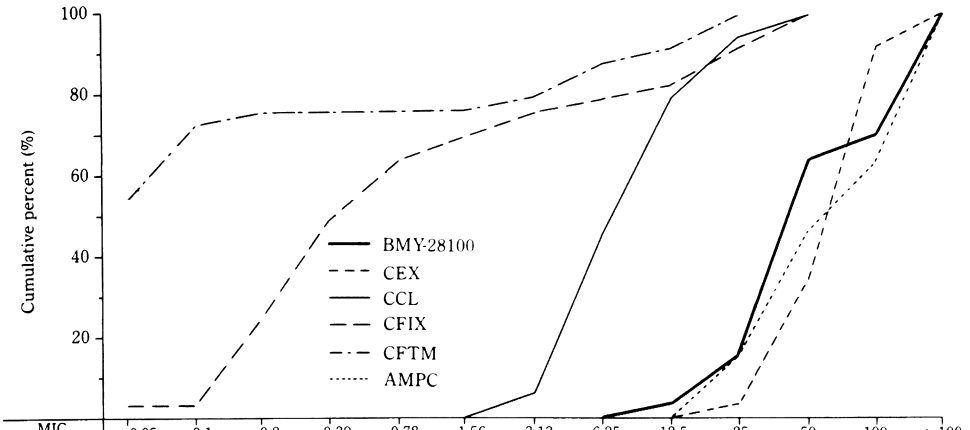
Fig. 12. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Proteus mirabilis* (34 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100						1	1			2	5		26
CEX									2		16	9	8
CCL							2		21	6	1		5
CFIX	29		2	3		1							
CFTM	13	12	3		1				1	3	1		1
AMPC					2						9	6	18

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

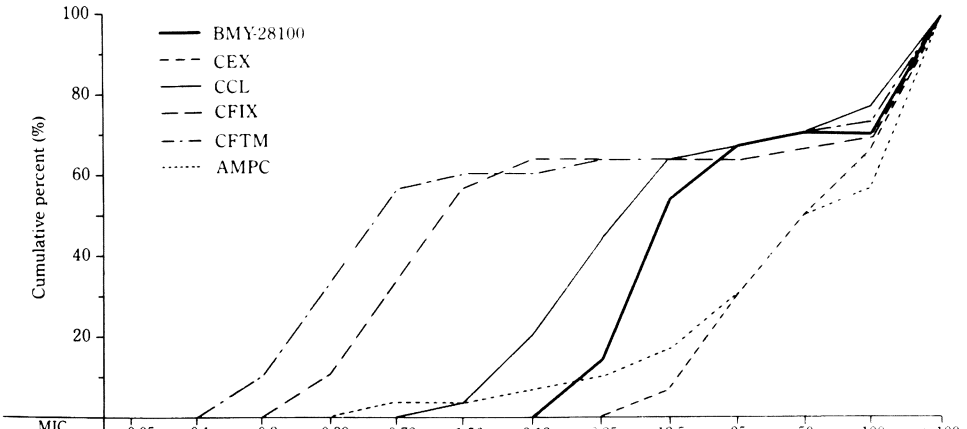
Fig. 13. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Proteus vulgaris* (35 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100									1	4	16	2	10
CEX										1	10	19	3
CCL							2	13	11	5	2		
CFIX	1		7	8	5	2	2	1	1	3	3		
CFTM	18	6	1				1	3	1	3			
AMPC										5	10	6	12

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

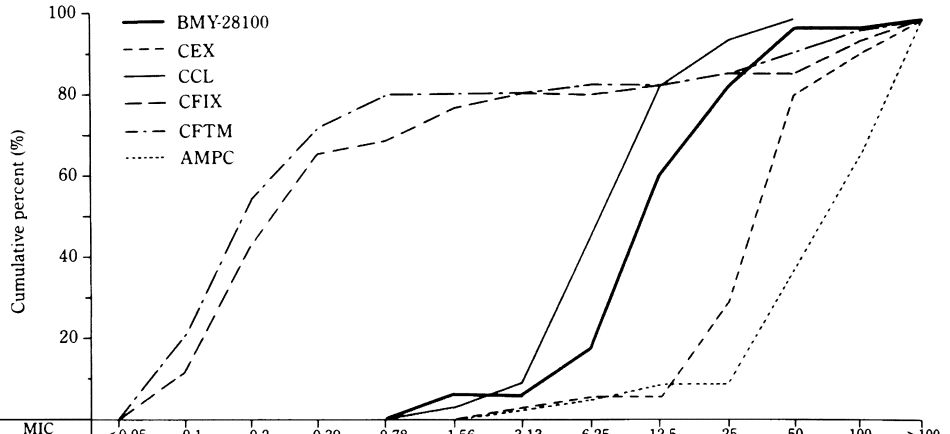
Fig. 14. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Morganella morganii* (33 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100								4	12	4	1		9
CEX									2	7	6	5	10
CCL						1	5	7	6	1	1	2	7
CFIX				3	7	7	2				1	1	9
CFTM			3	7	7	1		1		1	1	1	8
AMPC					1		1	1	2	4	6	2	13

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

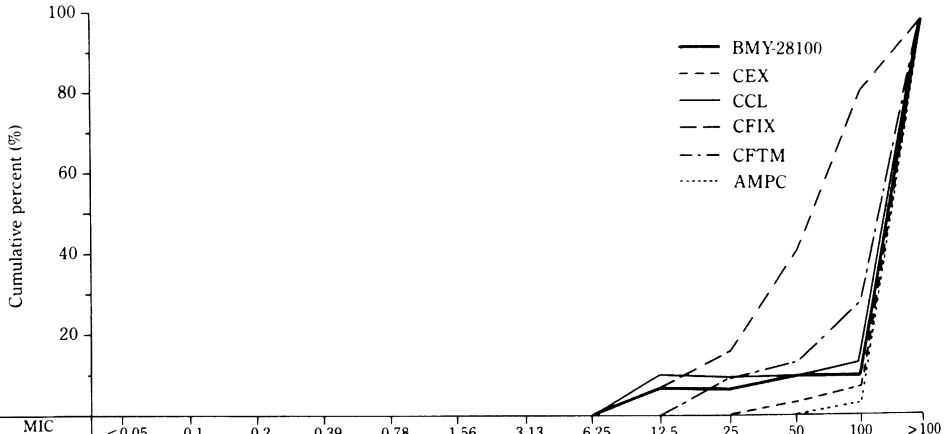
Fig. 15. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Citrobacter freundii* (30 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100						2		4	15	8	5		1
CEX							1	1		8	18	4	3
CCL						1	2	13	13	4	2		
CFIX		4	11	8	1	3	1		1	1		3	2
CFTM	1	6	12	6	3			1		1	2	2	1
AMPC							1	1	1		10	10	12

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

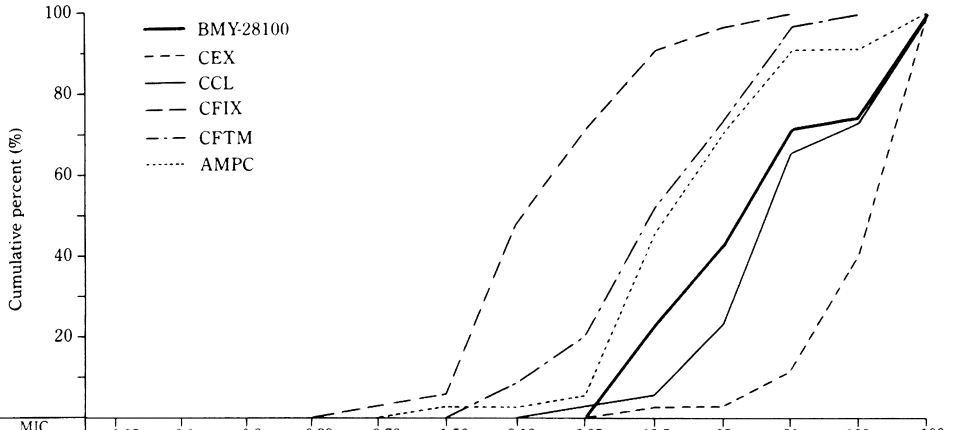
Fig. 16. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Enterobacter aerogenes* (35 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100									2		1		29
CEX											1	1	30
CCL									3			1	28
CFIX									2	3	8	13	6
CFTM										3	1	5	23
AMPC												1	31

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

Fig. 17. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* (32 strains).



MIC (μg/ml)	<0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100									8	7	10	1	9
CEX									1		3	10	21
CCL								1	1	6	15	3	9
CFIX					1	1	15	8	7	2	1		
CFTM							3	4	11	8	8	1	
AMPC						1		1	14	9	7		3

CEX : cephalexin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram AMPC : amoxicillin

Fig. 18. MIC distribution of BMY-28100 and other antimicrobial agents against *Acinetobacter anitratus* (35 strains).

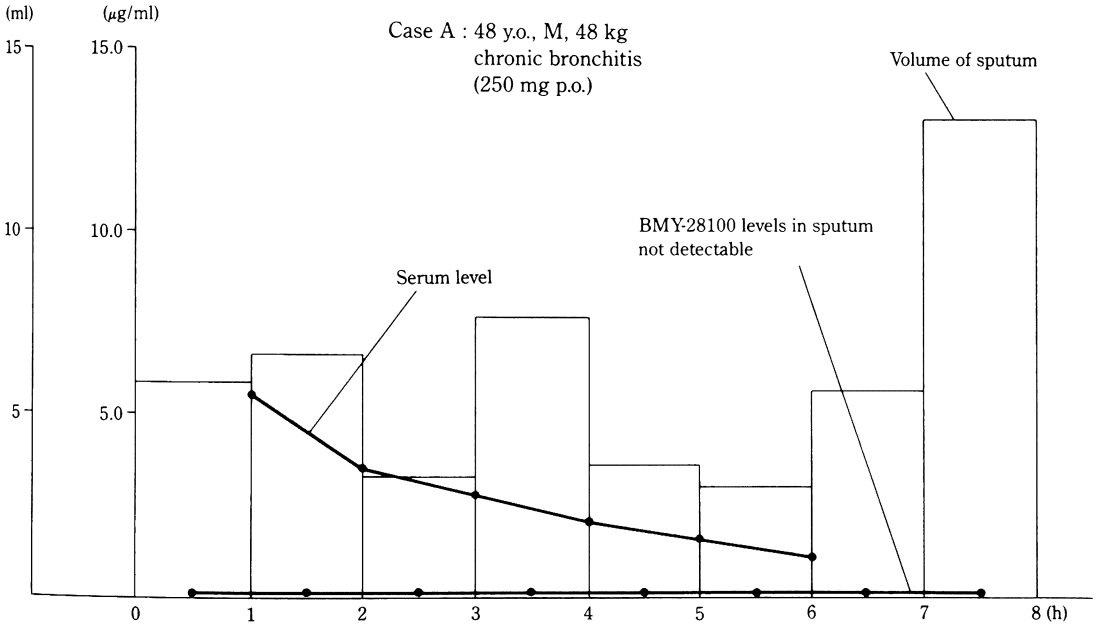


Fig. 19. Sputum and serum levels of BMY-28100.

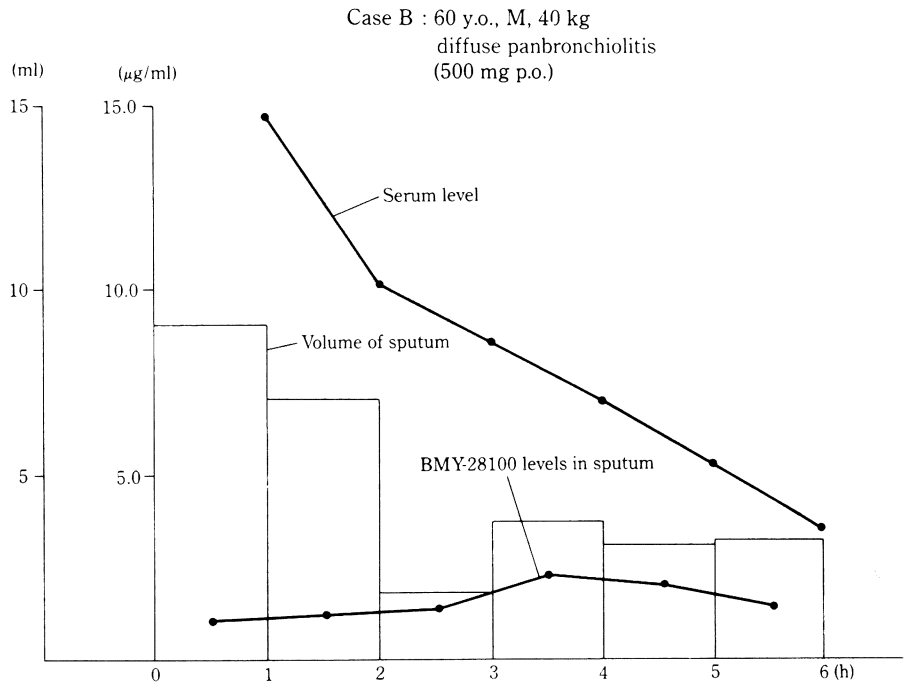


Fig. 20. Sputum and serum levels of BMY-28100.

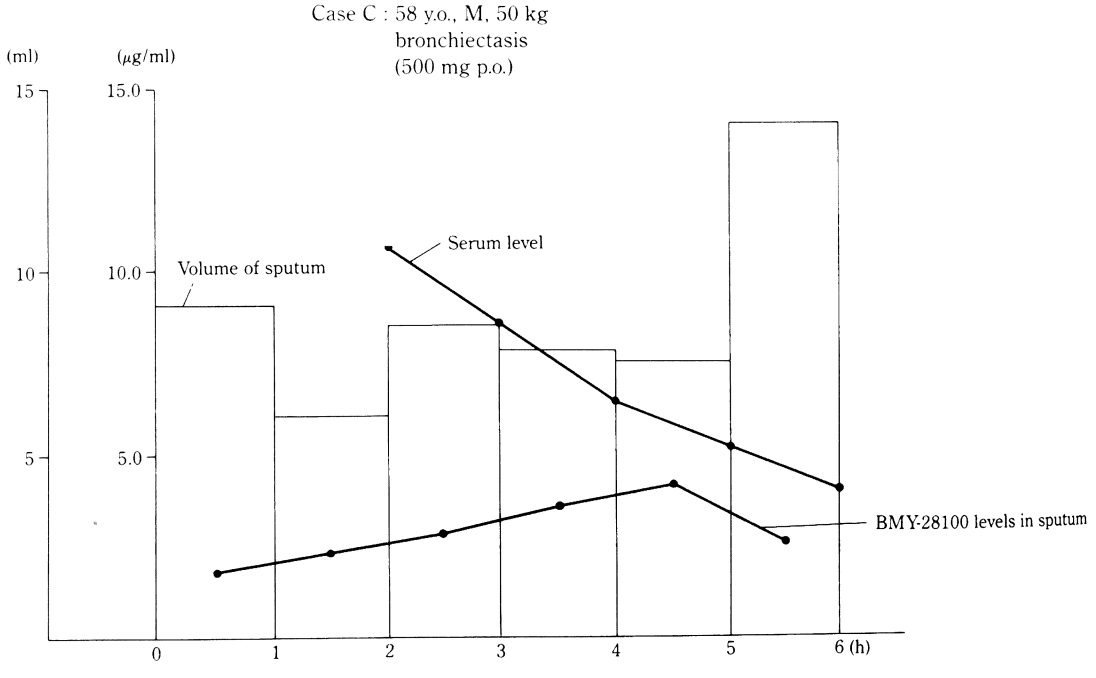


Fig. 21. Sputum and serum levels of BMY-28100.

～4時間に0.3μg/mlのピーク値を示し，症例B，Cでは投与後3から5時間にピークを示し，それぞれ2.34μg/mlと4.11μg/mlであった。

Ⅱ. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 症例と投与法

対象症例は昭和62年1月より昭和63年2月までに長崎大学第二内科教室および関連病院にて治療を行った，いずれも治験の同意が得られた呼吸器感染症の22例(急性上気道炎1，慢性気管支炎9，びまん性汎細気管支炎1，気管支拡張症6，肺炎5)で，年齢は45～78歳(平均62.2歳)，男性13例，女性9例であった。投与方法は1回量250～500mgを1日2～3回経口投与し，投与期間は3～15日にわたり，総投与量は3～15gであった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤の併用は行わなかったが，慢性気管支炎の1例にのみガンマグロブリン製剤を併用した。

2) 効果の判定

臨床効果の判定は，本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績，胸部レントゲン像，さらに自覚症状や他覚的所見などを参考として，総合的に著効(＋＋)，有効(＋)，やや有効(±)，無効(－)の4段階で判定した。

3) 副作用の検討

自他覚症状には，下痢，食思不振，悪心，嘔吐，めまい，発疹，掻痒感などについて，検査値に関しては検血一般(RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht)，肝機能(GOT, GPT, ALP)，腎機能(BUN, Creatinine)を中心に，本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

Table 2にBMY-28100を使用した症例ごとに投与量，検査成績の一部，副作用などを一括して示し，さらにTable 3には各疾患別による臨床効果をまとめて示した。

総合臨床効果は，著効4，有効7，やや有効5，無効4，判定不能2で，判定不能例を除く20症例での有効率は55%であった。

2) 細菌学的効果

22例について，本剤投与前後における分離菌の推移をTable 2, 4に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌株は17株であり，このうち経過が追えたのは16株で，その中で除菌されたものが8株であった。従って全体としての除菌率は50.0%であった。分離起炎菌別にみると*S. pneumoniae*感染の5例のうち不明の1例を除く4例が除菌された。*H. influenzae*の7例では1例が除菌されたが，2例では菌交代現象がみられた(1例は*B. catarrhalis*へ，他の1例は*P. aeruginosa*へ菌交代)。また，2例は菌量が減少し，2例では持続感染がみられた。*E. coli*感染の1例は除菌されず，*P. aeruginosa*感染の4例では1例が除菌され，3例は排菌が持続した。

3) 症　例

次に比較的良好な経過をとった2症例を呈示する(Fig. 22,23)。

症例1：74歳　男(症例番号10)

数年来，慢性気管支炎，塵肺の診断を受けていたが，昭和62年8月14日頃より咳嗽，喀痰が出現し，呼吸困難も増強したため，8月18日当科外来を受診した。胸部レントゲン写真で，両下肺野を中心に線状ならびに網状影の増加を認め，同部に湿性ラ音と喘鳴を聴取した。喀痰培養検査では*H. influenzae*が(＋＋)量分離された。CRP 6＋，赤沈93mm/h，白血球数5100/mm^3，好中球69%と炎症所見がみられたため，慢性気管支炎の急性増悪と考え，本剤500mg，1日3回の経口投与を8日間行った。胸部レントゲン写真上の陰影は減少し，自覚症状および炎症所見の改善が認められ，著効と判定した。喀痰中の*H. influenzae*は除菌され，*P. aeruginosa*への菌交代がみられた(Fig. 22)。

症例2：62歳　女(症例番号19)

昭和62年5月中旬より感冒様症状があり，その後黄色痰や呼吸困難が出現したために，6月1日に当科を受診した。胸部レントゲン写真で右下肺野に浸潤影を認め，同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰培養検査では*S. pneumoniae*(＋)が分離された。臨床検査では白血球数5900/mm^3，好中球67%と核の左方移動を認め，CRP 6＋，赤沈116mm/hと炎症所見がみられた。急性肺炎と診断し，本剤500mg，1日3回の経口投与を11日間行ったところ，臨床経過はFig. 23に示したように胸部レントゲン写真上の陰影は減少し，自覚症状および炎症所見の改善が認められ，著効と判定した(Fig. 23)。

4. 副作用

本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに(Table 2)，血液検査，肝機能検査および腎機能検査を実施し，その推移をFig. 24に示した。1例に投与開始後4日目に下痢が出現し，本剤との関係が考えられたため投与を中止し，止痢剤を投与した結果3日目に下痢は改善した。なお便中細菌培養は行わなかった。また2例に好酸球増多を認めたが，薬剤投与は可能であった。また，他に重篤な副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考　　案

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新しいセフェム系経口抗生物質で，グラ

Table 2-1. Clinical and bacteriological efficacy of BMY-28100

Case no.	Age · sex (y) B W	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organism	B T	WBC	CRP	ESR	Effect*	Side-effects remarks
1	53·F 40	upper RTI	250 mg × 2 (7) 3,500 mg	↓	36.8 ↓ 36.6	3,900 ↓ 2,800	(−) ↓ (−)	28 ↓ 30	+	−
2	51·M** 60	chronic bronchitis	250 mg × 2 (7) 3,500 mg	*P. aeruginosa* 6×10^6 ↓ *P. aeruginosa* 4×10^8	38.4 ↓ 37.1	4,000 ↓	(+) ↓ (+)	40 ↓ 34	−	−
3	45·M 50	chronic bronchitis	250 mg × 2 (7) 3,500 mg	*P. aeruginosa* 2×10^8 ↓ *P. aeruginosa* 4×10^7	36.0 ↓ 36.1	3,800 ↓ 3,900	(+) ↓ (+)	↓ 50	−	−
4	77·M 69	chronic bronchitis (anthracotic tuberculosis)	250 mg × 2 (7) 3,500 mg	*H. influenzae* (++) ↓ *H. influenzae* (++)	37.8 ↓ 36.4	4,300 ↓ 3,100	3 (+) ↓ (+)	92 ↓ 75	+	−
5	71·M 51	chronic bronchitis	250 mg × 2 (7) 3,500 mg	*E. coli* (+) ↓ *E. coli* (++)	37.9 ↓ 36.5	13,200 ↓ 3,700	6 (+) ↓ (+)	65 ↓ 65	++	−
6	49·M	chronic bronchitis	500 mg × 2 (3) 3,000 mg	*S. pneumoniae* 2×10^7 ↓	37.4 ↓ 36.5	11,800 ↓ 8,300	3 (+) ↓ 3 (+)	51 ↓ 38	N E	diarrhea
7	61·F 45	chronic bronchitis (anthracotic tuberculosis)	500 mg × 3 (8) 11,000 mg	*H. influenzae* (++) ↓ (−)	37.8 ↓ 36.3	11,900 ↓ 6,400	6 (+) ↓ 4 (+)	65 ↓ 68	++	
8	62·M 60	chronic bronchitis (anthracotic tuberculosis)	500 mg × 3 (11) 15,000 mg	*S. pneumoniae* (++) ↓ (−)	35.8 ↓ 36.2	11,300 ↓ 8,300	6 (+) ↓ 2 (+)	72 ↓ 53	++	−
9	78·M 49	chronic bronchitis	500 mg × 2 (7) 7,000 mg	*S. pneumoniae* 8×10^7 ↓ (−)	36.5 ↓ 36.5	5,200 ↓ 4,100	(+) ↓ (−)	20 ↓ 19	++	−
10	74·M	chronic bronchitis (anthracotic tuberculosis)	500 mg × 3 (8) 12,000 mg	*H. influenzae* (++) ↓ *P. aeruginosa* (++)	37.5 ↓ 36.0	5,100 ↓ 6,100	6 (+) ↓ (+)	93 ↓	+++	−
11	62·M 40.6	DPB	500 mg × 2 (7) 7,000 mg	*S. pneumoniae* 5×10^7 ↓ (−)	37.4 ↓ 36.8	9,700 ↓ 7,100	2 (+) ↓ (+)	67 ↓ 56	++	−

* +++ Excellent ++ Good + Fair − Poor N E : not evaluable
** γ-globulin used
RTI : respiratory tract infection
DPB : diffuse panbronchiolitis
BT : body temperature

Table 2-2. Clinical and bacteriological efficacy of BMY-28100

Case no.	Age・sex (y) B W	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organism	B T	WBC	CRP	ESR	Effect*	Side-effects remarks
12	55·F 38	bronchiectasis	250 mg×3 (6) 4,500 mg	*H. influenzae* (卄) ↓ *H. influenzae* (+)	39.0 ↓ 38.8	16,500 ↓ 14,000	6 (+) ↓ 4 (+)	66 ↓ 87	−	−
13	68·F 51	bronchiectasis	250 mg×2 (7) 3,500 mg	*H. influenzae* (卄) ↓ *H. influenzae* (+)	36.2 ↓ 36.3	7,100 ↓ 5,600	(+) ↓ (−)	11 ↓ 10	+	−
14	70·M 45	bronchiectasis (old pulmonary tuberculosis)	500 mg×2 (7) 7,000 mg	*P. aeruginosa* (+) ↓ *P. aeruginosa* (+) *Micrococcus* spp. (+)	39.0 ↓ 36.6	6,100 ↓ 6,000	6 (+) ↓ 4 (+)	140 ↓ 135	+	−
15	66·F 49	bronchiectasis	500 mg×2 (7) 7,000 mg	*P. aeruginosa* (卄) ↓ (−)	38.7 ↓ 37.4	5,400 ↓ 9,300	3 (+) ↓ 3 (+)	128 ↓ 148	−	−
16	55·F 39	bronchiectasis	500 mg×3 (7) 9,500 mg	*H. influenzae* (卄) ↓ *B. catarrhalis* (卄)	38.0 ↓ 37.0	14,100 ↓ 9,300	4 (+) ↓ 2 (+)	55 ↓ 72	+	eosino 3%→15%
17	75·F 35	bronchiectasis	500 mg×3 (9) 13,000 mg	*H. influenzae* (卄) ↓ *H. influenzae* (卄)	37.0 ↓ 36.2	11,800 ↓ 6,500	6 (+) ↓ 2 (+)	55 ↓ 53	++	−
18	46·M 60	pneumonia	250 mg×3 (7) 5,000 mg	(−) ↓ (−)	36.3 ↓ 36.7	6,300 ↓ 5,500	(−) ↓ (−)	44 ↓ 8	N E	eosino 5%→11%
19	62·F 60	pneumonia	500 mg×3 (11) 15,000 mg	*S. pneumoniae* (++) ↓ (−)	37.9 ↓ 36.5	5,900 ↓ 3,400	6 (+) ↓ (±)	116 ↓ 15	卄	−
20	58·M 47	pneumonia	250 mg×2 (10) 4,750 mg	(−) ↓ (−)	37.2 ↓ 36.7	8,900 ↓ 10,100	3 (+) ↓ (−)	80 ↓ 78	++	−
21	59·M 49.5	pneumonia	250 mg×3 (15) 11,250 mg	(−) ↓ (−)	37.0 ↓ 35.8	9,200 ↓ 4,300	3 (+) ↓ (−)	77 ↓ 12	卄	−
22	71·F 39	pneumonia	250 mg×3 (7) 5,250 mg	(−) ↓ (−)	37.5 ↓ 35.7	5,800 ↓ 4,700	6 (+) ↓ (−)	42 ↓ 6	卄	−

*卄 Excellent　++ Good　+ Fair　− Poor　N E : not evaluable
BT : body temperature

ム陽性およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有する。

私達の検討でも，標準株および各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力は，対象としたCEX, CCL, CFIX, CFTM, AMPCと比較して，グラム陽性球菌に対しては，CEX, CCL, CFIXと同等かそれよりも優れていた。しかし，*E. faecalis*に対しては，CEX, CCL, CFIX, CFTMと同様にほとんどの株がMIC値12.5 μg/ml以上と，耐性化の傾向を示した。MSSAに対しても他の5剤よりも優れ，ほとんどの株が0.78 μg/ml以下のMIC値をとったが，MRSAに対しては，ほとんどの株のMICは12.5 μg/ml以上で感受性は低かった。グラム陰性菌群に対してはCCLとほぼ同等のMICの値で，呼吸器感染症の起炎菌として重大な*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*に対しては，CEXより優れたもののCFIX, CFTMに劣っていた。

慢性気道感染症3例に対し，本剤250～500mgを経口投与した場合の血中および喀痰内移行濃度を検討したところ，血中最高濃度は，250mg投与で5.48 μg/ml(1時間後)，500mg投与で14.07 μg/ml(1時間後)と10.55 μg/ml(2時間後)であった。これを他の経口セフェム系抗生剤と比較すると，CCL 500mg内服後の最高血中濃度は2時間後に1.0～2.3 μg/ml(平均1.65 μg/ml)であり[2]，CFIX 200mgを食後に投与した例でのそれは6時間目の1.88 μg/mlであり[3]，CFTM-PI 200mgを内服した後のそれは2時間後の3.2 μg/mlであったことから[4]，BMY-28100の最高血中濃度が最も高かった。一方最高喀痰内濃度は，250mg投与では0.3 μg/ml，500mg投与では2.34～4.11 μg/mlを示し，最高血中濃度に対する比率は17%程度であり，これを他の3剤と比較すると，CCLは0.17 μg/ml, 16%であり，CFIXは喀痰内濃度が測定限界以下で，CFTM-PIは0.084 μg/ml, 9.3%であり，BMY-28100が最も優れていた。

慢性気管支炎9例，気管支拡張症6例，肺炎5例，びまん性汎細気管支炎1例，急性上気道炎1例の計22例の呼吸器感染症患者に，本剤を投与した場合の臨床効果は，著効4，有効7，やや有効5，無効4，判定不能2で判定可能な20症例での有効率は55%であった。これは本例が*S. pneumoniae*に対して優れたMIC，除菌率を示したのに対し，*H. influenzae*に対して，MICのピークが0.78 μg/mlにとどまり，除菌率が50.0%と低かったことを反映する結果と思われた。

副作用は，1例に下痢がみられたため投与を中止し，止痢剤投与によって3日目に改善したが，注意するべき副作用と思われた。また2例に好酸球増多を認めたが，本剤の投与にさしつかえなかった。

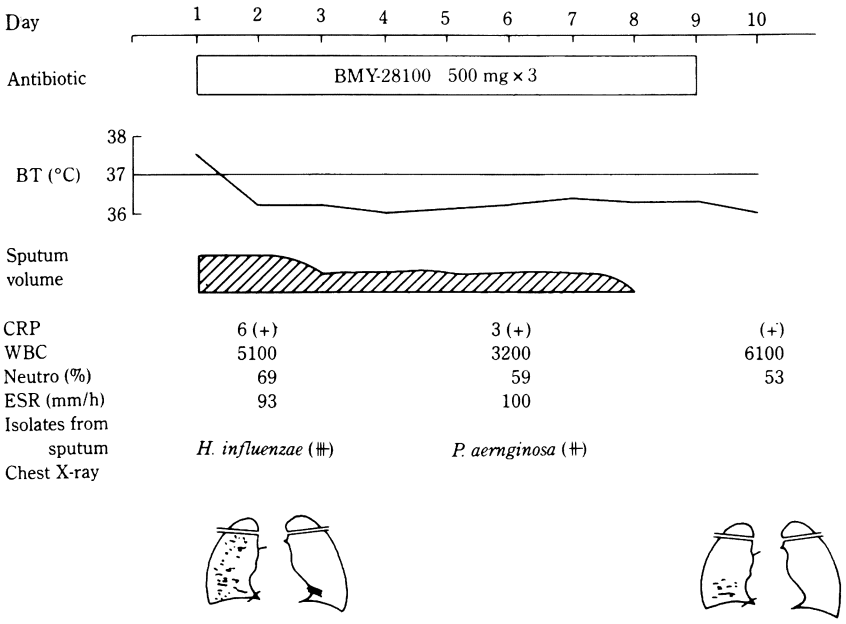
Table 3. Clinical efficacy of BMY-28100

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate
Upper RTI			1			0/1
Chronic bronchitis	1	4	1	2	1	5/8
DPB		1				1/1
Bronchiectasis		1	3	2		1/6
Pneumonia	3	1			1	4/4
Total	4	7	5	4	2	11/20 (55%)

RTI : respiratory tract infection
DPB : diffuse panbronchiolitis

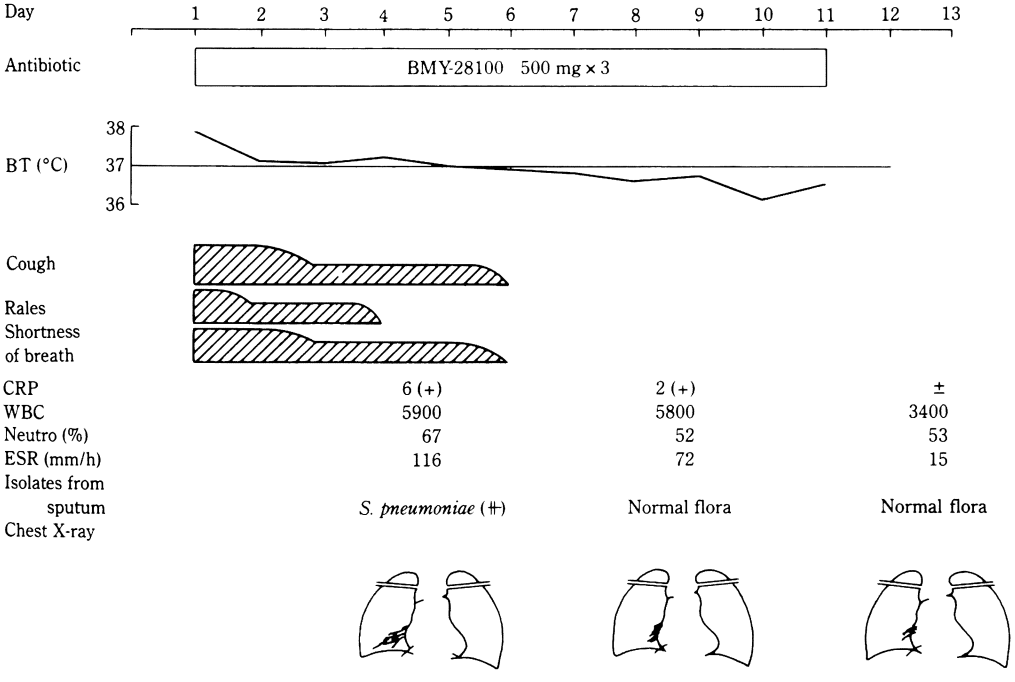
Table 4. Bacteriological efficacy of BMY-28100

	Eliminated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	Elimination rate
S. pneumoniae	4				1	4/4
H. influenzae	1	2	2	2		3/7
E.coli			1			0/1
P. aeruginosa	1		3			1/4
Total	6	2	6	2	1	8/16 (50.0%)



BT : body temperature

Fig. 22. Case 10 : 74 y.o. M, chronic bronchitis.



BT : body temperature

Fig. 23. Case 19 : 62 y.o. F, bronchopneumonia.

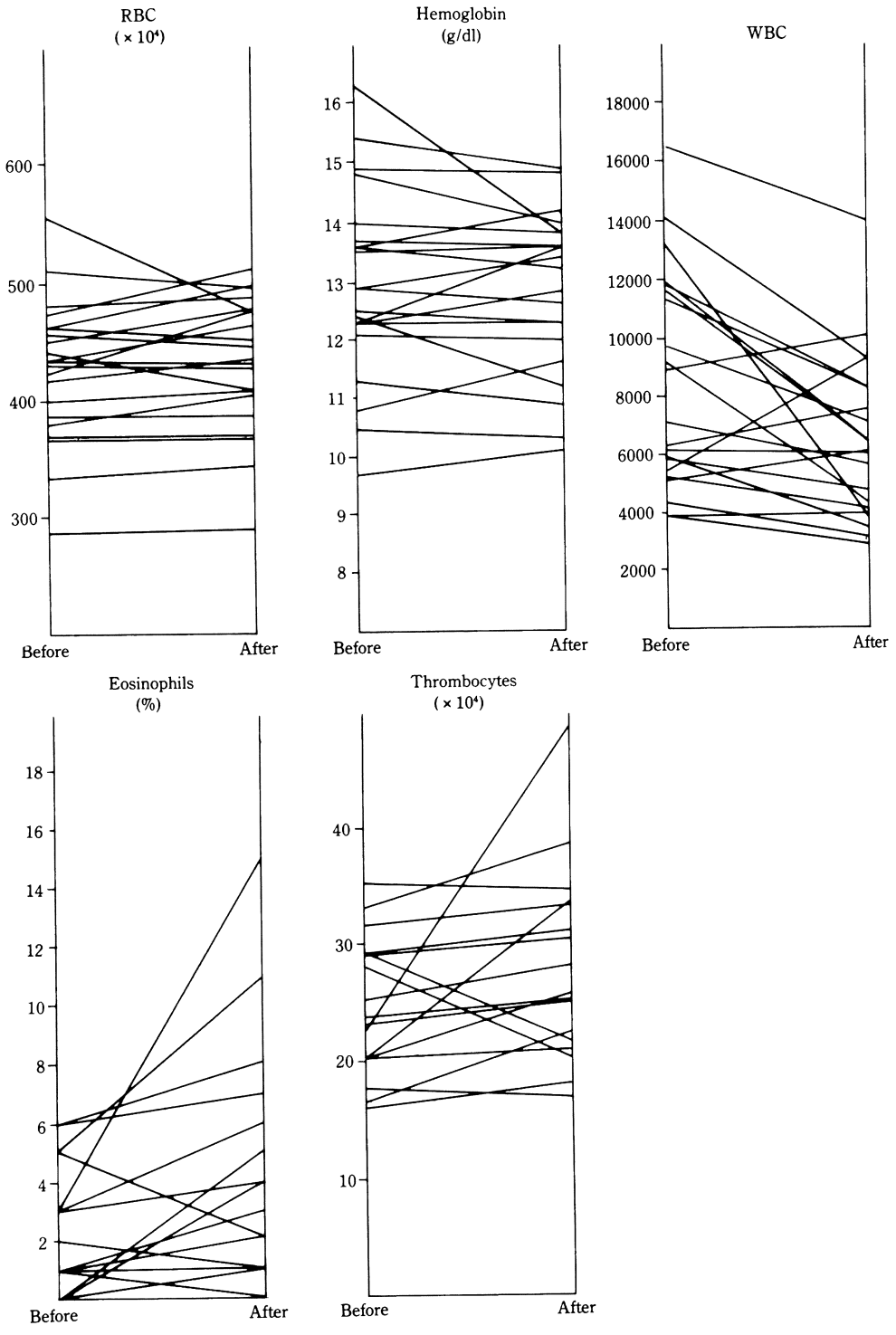


Fig. 24-1. Laboratory findings before and after BMY-28100 treatment.

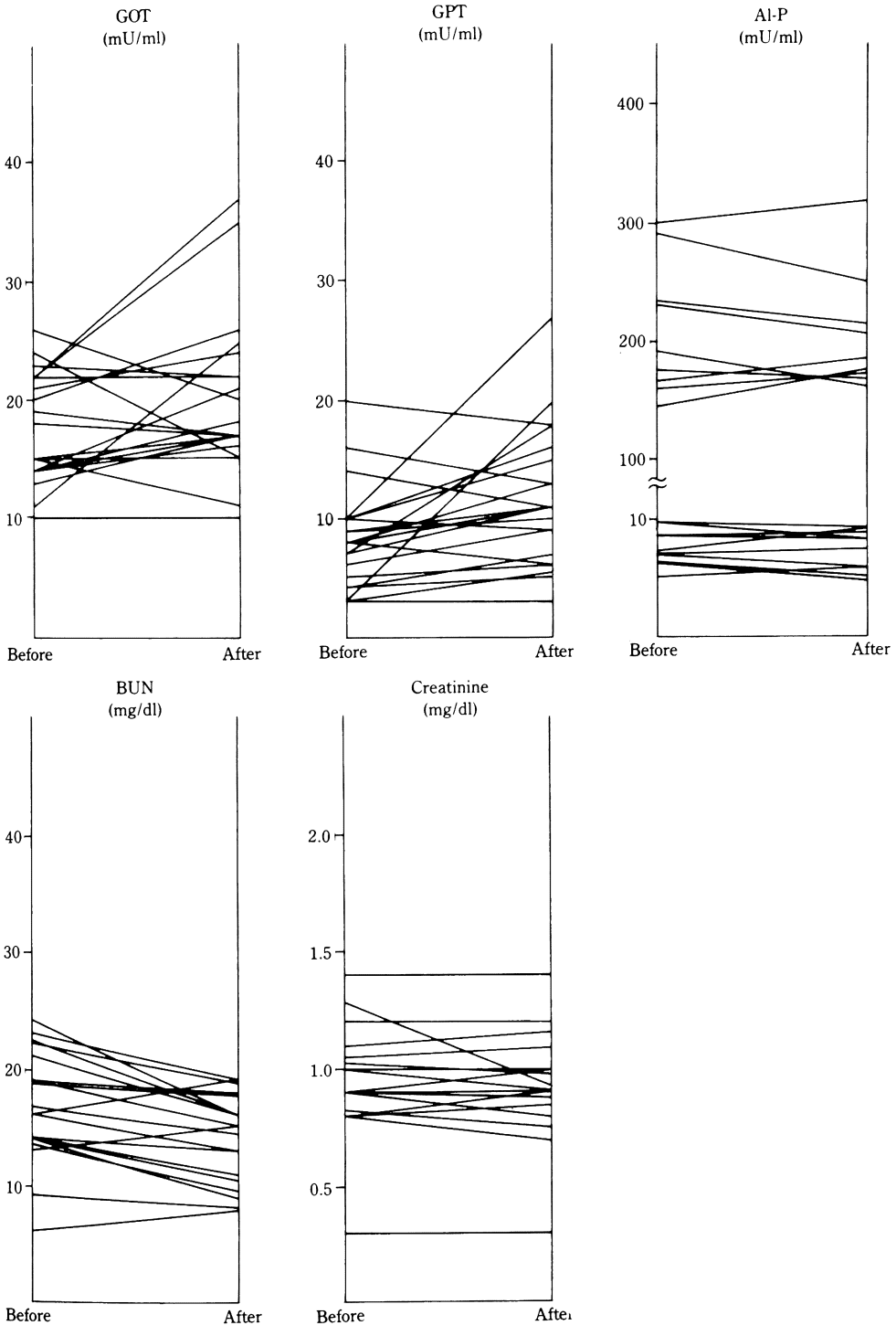


Fig. 24-2. Laboratory findings before and after BMY-28100 treatment.

以上の結果より，本剤はグラム陰性菌が起炎菌となる慢性気道感染症よりも，グラム陽性菌が起炎菌となる急性呼吸器感染症に対して，より高い臨床効果が期待されるとともに，外来におけるcommunity aquired pneumoniaに対する第一選択剤になりうると考えられた。

文　献

1) 山口恵三：ミクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30：1515～1516, 1982
2) 重野芳輝，斉藤　厚，原　耕平，他：Cefaclorに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7)：320～332, 1979
3) 重野芳輝，斉藤　厚，原　耕平，他(1施設)：Cefixime(CFIX)に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-6)：441～457, 1985
4) 森賢治，斉藤　厚，原　耕平，他(1施設)：T-2588(T-2525)に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-2)：521～534, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100

KAZUO SASAYAMA, AKIRA YASUOKA, HIROSHI YAMADA, YASUMASA DOTSU, SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University, 7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

KAZUHIRO TATEDA, YOICHI HIRAKATA, KAZUYUKI SUGAWARA and TOSHIAKI SHIRAI
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

HIROSHI MUKAI, AKITOSHI KINOSHITA, YUICHI INOUE and KOICHI WATANABE
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and affiliated hospitals.

We carried out basic and clinical studies on BMY-28100, a newly developed oral cephem antibiotic agent. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity : BMY-28100 was evaluated by the serial microbroth dilution method, using the MIC-2000 System (Dynatech Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BMY-28100 against 30 standard strains and 567 clinical isolates comprising 16 different species, were compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM) and amoxicillin (AMPC). The antimicrobial activity of BMY-28100 against Gram-positive cocci was more potent than those of CEX, CCL, CFIX. The MICs of BMY-28100 against Gram-negative organisms were almost equal to those of CCL and less potent than those of CFIX and CFTM.

2) Serum and sputum levels in patients with chronic bronchitis : BMY-28100 (250, 500mg) was given orally to patients with chronic bronchitis. The peak level of the drug was 5.48 μg/ml in the patient given 250mg, 10.55-14.07μg/ml in patients given 500mg in serum and 0.3μg/ml at 250mg, and 2.34-4.11μg/ml at 500mg in sputum. The peak level ratios of sputum against serum were about 17%.

3) Clinical evaluation and adverse reactions : 22 patients with respiratory tract infection (9 chronic bronchitis, 6 bronchiectasis, 5 pneumonia, 1 diffuse panbronchiolitis, and 1 upper respiratory tract infection) were treated with BMY-28100 at a total dose of 3-15g. Of 20 patients (2 dropped out), 11 responded satisfactorily, and the overall efficacy rate was 55%. There were 3 cases of adverse reaction : diarrhea in 1 and eosinophilia in 2 patients.