

BMY-28100の基礎的・臨床的研究 —呼吸器感染症を中心に—

田中宏史・松本慶蔵・森戸俊博・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科*

BMY-28100はセフェム核の3位にプロベニル基を導入した新しい経口セファロスポリン剤であり、従来の経口セフェムよりグラム陽性菌に対する抗菌力が優れている。本剤の呼吸器感染症における臨床の有用性及び起炎菌に対する*in vitro*でのMIC値について検討を行った。

黄色ブドウ球菌127株に対してはMIC値100 μ g/ml以上の高度耐性群と、ピーク値1.56 μ g/mlの感受性群と二峰性を示した。肺炎球菌44株でMICのピーク値は0.2 μ g/ml、インフルエンザ菌44株では1.56 μ g/mlであったが、ブランハメラ・カタラーリス48株では12.5 μ g/mlと高値であった。

本剤の血中への移行は、500mg投与1症例でピーク濃度14.6 μ g/mlと良好であったが喀痰への移行は測定感度以下で良好とはいえなかった。

呼吸器感染症11例に使用した。全体の有効率は63.6%で、内訳は慢性気管支炎3/5、気管支拡張症3/5、急性気管支炎1/1に有効であった。起炎菌は11症例中9例に11株が検出、分離され、黄色ブドウ球菌は1株中1株、肺炎球菌は6株中5株(83%)、コリネバクテリウムは1株中1株除菌されたが、インフルエンザ菌1株、ブランハメラ・カタラーリス1株、緑膿菌1株は除菌されなかった。投与後に出現した菌はブランハメラ・カタラーリス3株、インフルエンザ菌1株、肺炎球菌1株で、ブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌は、いずれも β -lactamase産生菌であった。

Key words : BMY-28100, 抗菌力, 喀痰中濃度, 臨床的検討

BMY-28100は1983年ブリストル・マイヤーズ研究所で開発された非エステル型のセフェム型抗生物質である。本剤はセフェム核の3位の位置にプロベニル基を有する最初の経口セファロスポリン剤であり(Fig. 1), 従来の第一世代経口セフェムと比較して、グラム陽性菌に対する抗菌力が優れている点で特色がある¹⁾。本剤の、主に呼吸器感染症患者由来の病原菌に対する*in vitro*での抗菌力と、呼吸器感染症に対する*in vivo*での有効性を検討した。同時に本剤投与中の患者の血中、喀痰中濃度を測定し、本剤の体内動態も合わせて検討し、幾つかの知見を得たので報告する。

I. 方法および材料

1. 呼吸器病原菌に対する*in vitro*抗菌力

呼吸器感染症患者由来の病原性の明確な起炎菌²⁾を用いて、日本化学療法学会標準法に準じ、菌数は、10⁶cfu/mlにてMIC測定を行った。菌株は、当院呼吸器感染症患者由来の病原性を示した肺炎球菌44株、インフルエンザ菌44株、ブランハメラ・カタラーリス48株を使用し、更に黄色ブドウ球菌は1982年4月から、1983年5月の間に全国44施設から集められた同様病原性を示した127株を用いた。接種菌液は、肺炎球菌は5%馬脱線維素血液加Heart Infusion(HI)broth[BBL], インフル

エンザ菌は5%家兎消化血液加Brain Heart Infusion(BHI)broth[BBL](Fildes broth), その他の菌種はMuel-ler-Hinton(MH)broth[BBL]に接種培養し、37℃18時間後、各々同一の液体培地に10⁶cfu/mlになるよう希釈して作成した。感受性測定培地にも肺炎球菌、インフルエンザ菌には上に述べたものを使用し、その他はMH agar[BBL]を用いタイピング・アパラーツD型[武藤器械]にて被験菌数を10⁶cfu/mlに調整し接種し、37℃18時間培養後、MICを判定した。

2. 体液中濃度測定

Bacillus subtilis ATCC6633を検定菌とする薄層カッブ法によるbioassay法にて行った。検定用培地はAntibiotic Medium No.1[Difco]を用い、Trypticase Soy(TS)broth[BBL]にて18時間培養した検定菌を10⁶cfu/mlにな

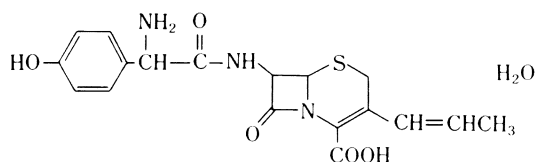


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 長崎市坂本町12-4

るよう混和し、シャーレに10mlずつ分注した。この上に検定プレート[日本医科器械]をのせ、1孔当り200mlの検体を注入し、37℃18時間培養後、阻止円径を測定した。標準液はBMY-28100をコントロールで希釈して作製し、検体と同様に阻止円径を測定して標準曲線を作製した。

慢性気管支炎1例で血中濃度と喀痰中濃度を測定した。血液は血清に分離後検体とし、喀痰は投与前と投与後、経時的に喀痰を採取しN-アセチルシステイン1/5容混和後検体とした。

3. 臨床的検討

1987年4月から1988年2月までの期間、当科で診療した急性気管支炎1例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症5例の計11例に本剤を使用した。投与量は1日750mg～1500mg、投与日数は全例7日間とした。

臨床効果の判定は投与前、中、後の臨床症状、起炎菌の推移、その他の血液生化学的検査値より、当科の判定基準により³⁾著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。また副作用、血液生化学的検査値への影響も検討した。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌の本剤に対する感受性

1) 肺炎球菌の感受性(Fig. 2)

肺炎球菌44株については、全てMIC値1.56μg/ml以下であり、ピーク値は0.2μg/mlでcefotiam(CTM)とほぼ同程度の抗菌力を示し、cefaclor(CCL)やofloxacin(OFLX)よりも優れていたが、ピーク値0.05μg/mlを示すampicillin(ABPC)に及ばなかった。

2) インフルエンザ菌の感受性(Fig. 3)

インフルエンザ菌44株については、MIC値のピークは1.56μg/mlであったが、6.25μg/ml以上のMICを示したものが5株(11.4%)認められ、CCLとほぼ同程度の抗菌力を有していた。MIC値のピークが0.05μg/mlのOFLX、0.2μg/mlのABPCには劣っていた。1株は25μg/mlで、この菌株はABPCにも同様に耐性であった。

3) 黄色ブドウ球菌の感受性(Fig. 4)

全国より集められた127株のうち、MIC値100μg/ml以上の高度耐性菌が67株(52.7%)存在し、この高度耐性菌を除いた60株のMIC値のピークは1.56μg/mlであり、二峰性の感受性の分布が認められ、CTMとCCLとの中間に分布した。しかし、OFLXには劣る抗菌力であった。

4) ブランハメラ・カタラーリスの感受性(Fig. 5)

ブランハメラ・カタラーリス48株に対するMICは0.39～>100μg/mlに幅広く分布しそのピークは12.5μg/mlであるが、50μg/ml以上の高度耐性菌も2株(4.2%)存在した。この幅広い分布はABPC、CCLでも認められた。し

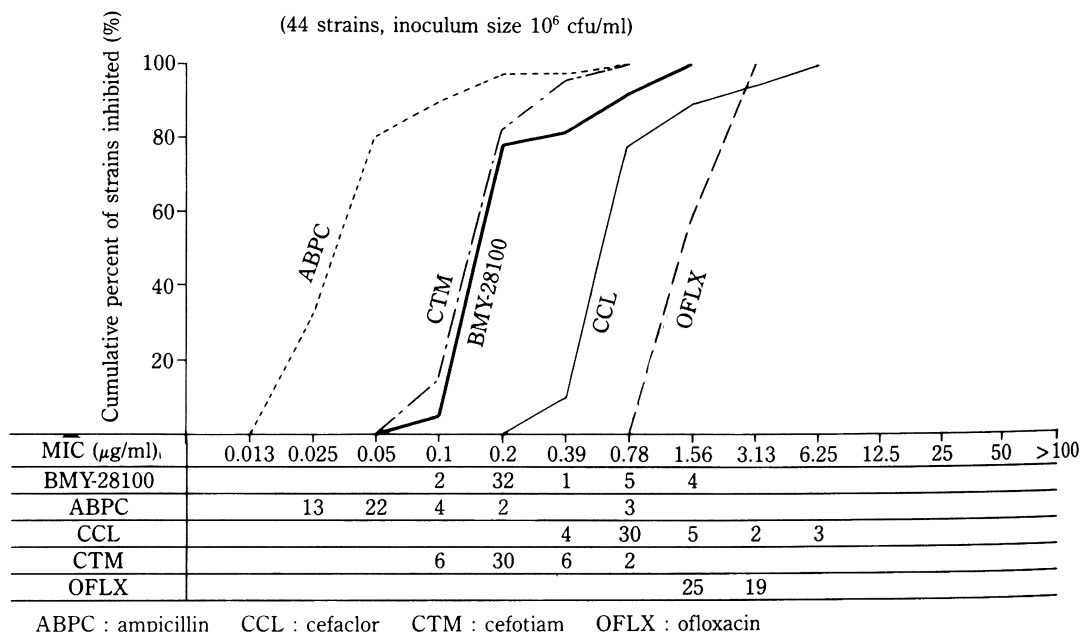


Fig. 2. MICs of BMY-28100 and other drugs against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae*.

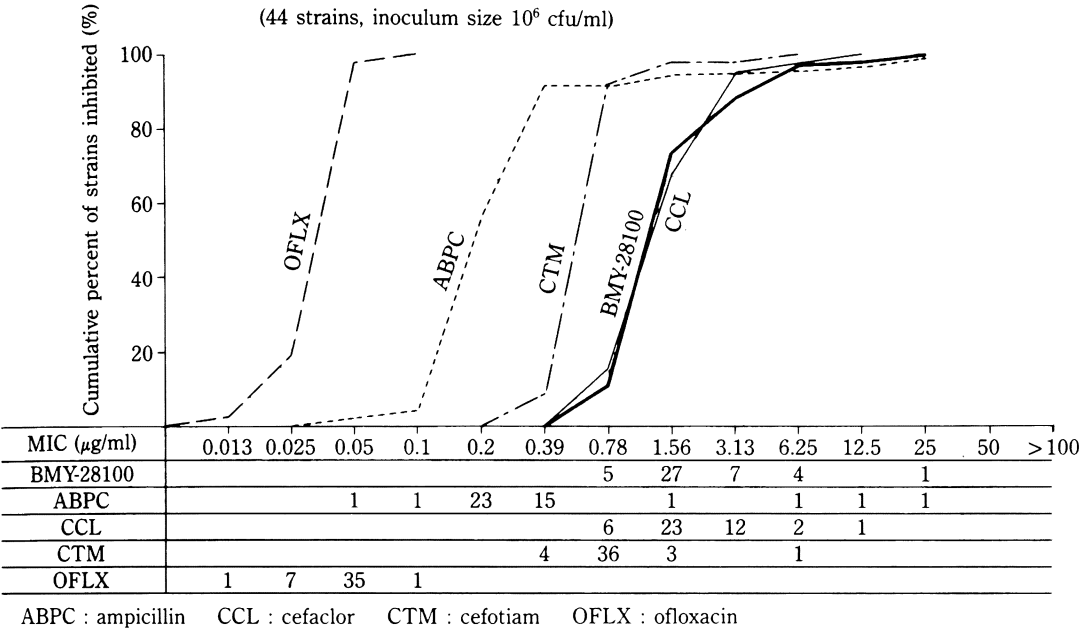


Fig. 3. MICs of BMY-28100 and other drugs against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*.

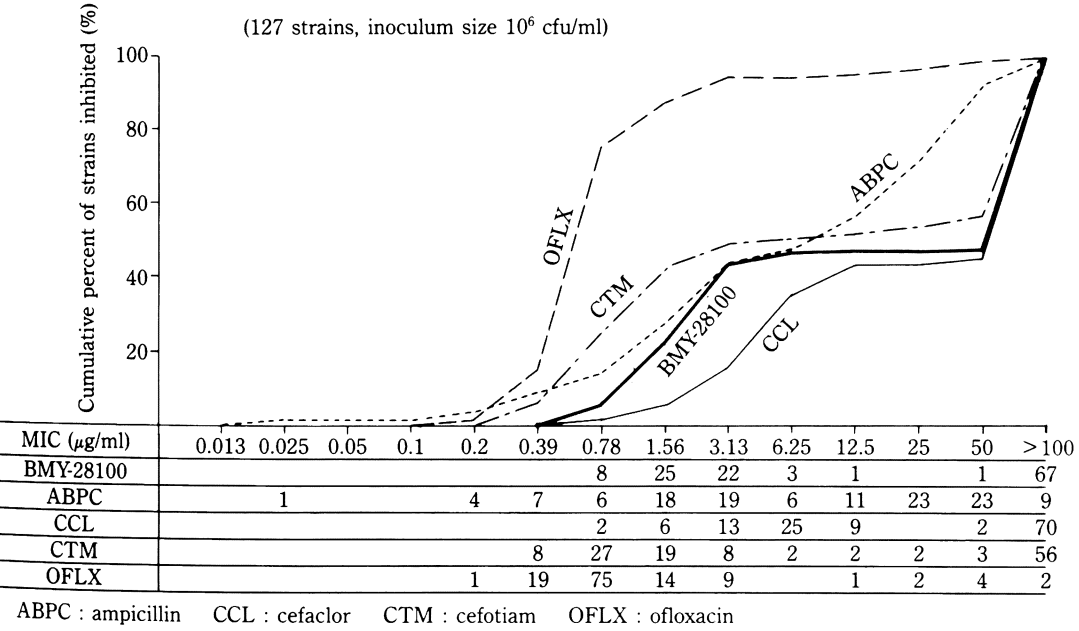


Fig. 4. MICs of BMY-28100 and other drugs against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus*.

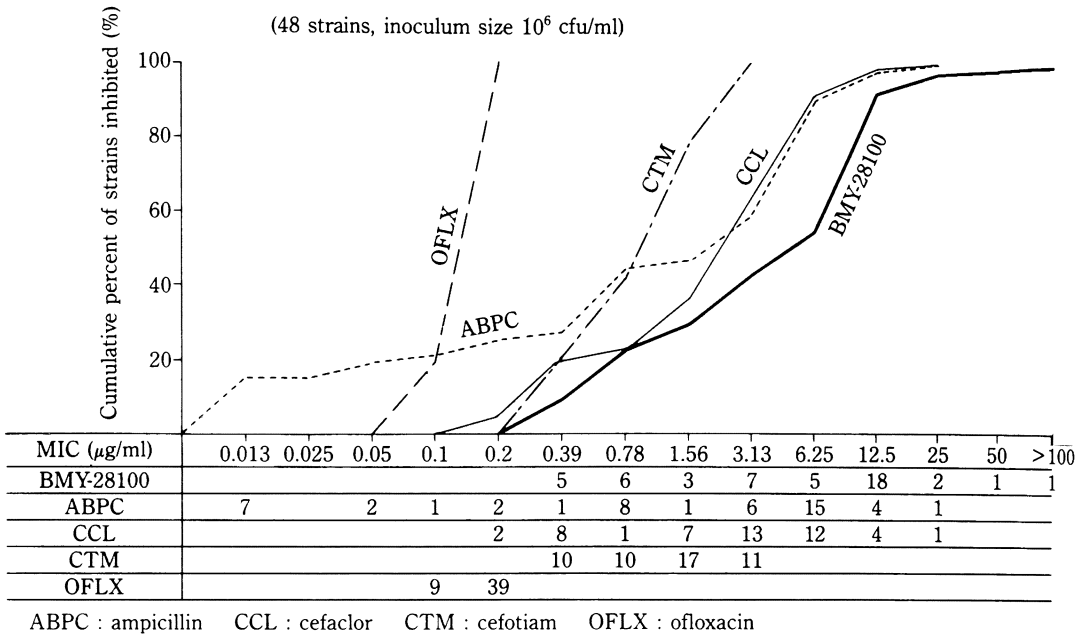


Fig. 5. MICs of BMY-28100 and other drugs against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis*.

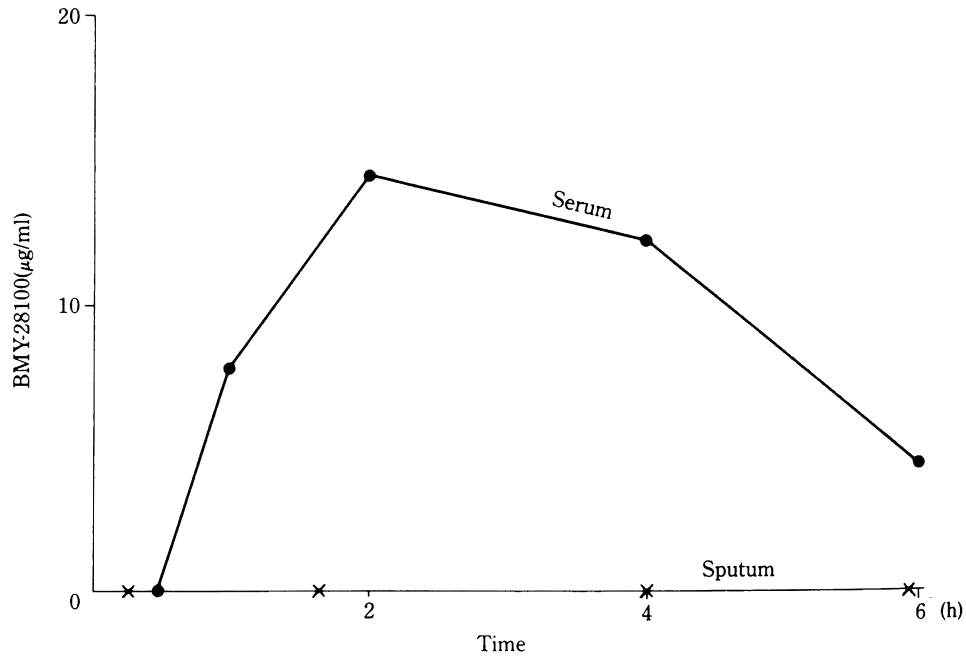


Fig. 6. Serum and sputum levels after oral administration of BMY-28100.

かしCTM, OFLXではMICはまとまっており, 耐性菌を認めなかった。以上 4 菌のMIC分布よりみて, 本剤はβ-lactamaseに感受性が高いと判断された。

2. 臨床例における体内濃度

Fig. 6は慢性気管支炎患者の黄色ブドウ球菌感染による急性増悪時に, 本剤500mgを初回経口投与した後の血液, 喀痰を経時的に採取し, bioassayにより濃度を測定したものである。服用後2時間後の血液濃度ピーク値は

約14.6μg/mlであったが, 喀痰中濃度はいずれも測定感度(0.2μg/ml)以下であった。

3. 臨床検討成績

本剤にて治療を行った11症例について, 年齢, 体重, 疾患名, 起炎菌とその経過, 投与量, 投与期間, 臨床効果, 副作用をTable 1に, 投与前後の臨床検査成績をTable 2に示した。すべて一週間投与であり, 1日250mg 3回計750mg 3例, 1日500mg 2回計1000mg 4例,

Table 1. Clinical results of BMY-28100 in RTI

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism : MIC	Replaced	Daily dose and duration (mg × times × days)	Clinical effect	Side-effects
1	68	M	bronchiectasis	(-)	unknown	<i>B. catarrhalis</i> 1 × 10 ⁸ MIC:3.13	250 × 3 × 7	poor	(-)
2	38	F	bronchiectasis	old tbc	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ → (-) MIC:0.1	<i>B. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁶	500 × 2 × 7	good	(-)
3	68	M	bronchiectasis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 1 × 10 ⁹ → 3 × 10 ⁵	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸	500 × 2 × 7	fair	(-)
4	59	F	chronic bronchitis	Sjögren's syndrome	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ⁷ → (-) MIC:0.39 <i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁸ → (-) MIC:0.1		250 × 3 × 7	good	(-)
5	62	M	chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁷ → 2 × 10 ⁷ MIC:3.13 <i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸ → 2 × 10 ⁸ MIC:0.1 → 1.56	<i>B. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁷ MIC:3.13	250 × 3 × 7	poor	(-)
6	68	M	chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ → 3 × 10 ⁷ MIC: >100	<i>H. influenzae</i> 7 × 10 ⁷ MIC:3.13	500 × 2 × 7	poor	(-)
7	59	F	chronic bronchitis	Sjögren's syndrome	unknown		500 × 2 × 7	good	(-)
8	74	F	acute bronchitis	DM	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ → (-)	(-)	500 × 3 × 7	good	(-)
9	67	F	chronic bronchitis	old tbc nephrotic syndrome	<i>Corynebacterium</i> 2 × 10 ⁸ → (-)	(-)	500 × 3 × 7	good	(-)
10	67	F	bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁷ → (-)	(-)	500 × 3 × 7	good	(-)
11	39	F	bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 3 × 10 ⁷ → (-)	(-)	500 × 3 × 7	good	(-)

RTI : respiratory tract infection DM : diabetes mellitus
tbc : tuberculosis

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with BMY-28100

Case no.	Before After	RBC (10 ⁹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Pts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)
1	before after	370 371	11.0 11.3	34.3 34.2	6500 6400	3 2	24.1	14 15	6 7	150 166	15 14	0.8 1.0	143 143	4.0 4.0	104 106	+	41 24
2	before after	434 446	13.2 13.3	40.1 41.3	5310 4700	2 0	16.7 17.6	14 19	9 15	117 131	7 7	0.6 0.7	140 142	4.0 4.1	104 106	- +	17 40
3	before after	380 395	11.7 12.3	34.9 36.1	4900 4600	6 3	16.7 13.8	21	10	169	18	0.9	142	4.1	104	-	8
4	before after	456 444	13.2 12.5	39.3 38.7	4000 4000	2 1	21.6 19.7	16 16	7 7	191 175	14 17	1.0 0.8	142 143	4.7 3.9	105 103	+	85 70
5	before after	466 454	10.9 11.3	36 35	5400 6100	5 8	28.8 26.1	23 23	10 12		16.6 15.8	0.89 0.92	140	3.7	99	+	9
6	before after	439 472	14.6 15.2	42.6 45.8	6200 6900		16.1 17.7	20 28	12 20	203 191	14 19	0.9 0.9				- -	11 12
7	before after	433 430	12.4 12.1	37.3 36.8	4300 4600	1 3	17.9 17.9	15 14	9 8	168 166	19 20	0.9 0.8	141	4.4	106	+	57 70
8	before after	457 467	14.6 15.8	46 46	7700 8900	8 5	36.0 33.1	18 18	11 17	8.4 (KA) 7.4 (KA)	18.1 16.4	0.84 0.84	145 144	3.7 4.4	104 102	- -	20 13
9	before after	331 309	10.4 9.7	33.2 31.1	5600 6900	0 1	21.8 20.6	18 18	15 10	227 184	37 26	1.1 1.1	136 135	5.2 4.9	98 100	3+ 5+	60 73
10	before after				6300	3	28.1	19 19	11 9	185 179	16 20	0.8 0.9	141 142	4.0 4.7	101 104	+	45
11	before after	369 350	10.1 9.7	31.1 29.6	7000 4200	0 0	17.6 20.9	14 10	7 8	130 147	10 11	0.5 0.5	140 139	3.8 3.8	105 105	- -	26 45

KA : King-Armstrong unit

1日500mg 3回計1500mg 4例の3群であった。副作用は認められなかった。

1) 臨床効果

疾患別臨床効果をまとめてTable 3に示した。慢性気管支炎5例中2例で無効、気管支拡張症5例中1例はやや有効、1例で無効、急性気管支炎は1例で有効であり全体の有効率は63.6%であった。著効例はみられなかった。

2) 起炎菌別効果

起炎菌を確定できなかった2例を除く9例より11株の起炎菌を分離した。複数菌感染例はTable 1に示すように黄色ブドウ球菌+肺炎球菌、及びインフルエンザ菌+肺炎球菌の2例に認められた。Table 4に各種菌別の細菌学的効果と、投与後の交代菌をMICの値と共に示し

た。黄色ブドウ球菌1株中1株、肺炎球菌は6株中5株(83%)、コリネバクテリウムは1株中1株除菌されているが、ブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、緑膿菌はそれぞれ1株除菌されなかった。除菌された黄色ブドウ球菌のMIC値は0.39 μ g/mlで感受性であり、除菌された肺炎球菌5株のうちMIC値を測定できた2株は共に0.1 μ g/mlであった。症例No.5では投与前の喀痰から分離された株のMIC値は0.1 μ g/mlであったが、投与後2回目に分離された株では1.56 μ g/mlと感受性の低下が認められた。除菌されなかった緑膿菌のMIC値は100 μ g/ml以上であった。菌交代として出現した菌種はブランハメラ・カタラーリスが3株と最も多く、そのうち2株のMIC値は共に3.13 μ g/mlを示した。他にMIC値は3.13 μ g/mlのインフルエンザ菌1株、肺炎球菌1株が投

Table 3. Clinical results of BMY-28100 in 7 patients with bacterial respiratory infections

Diagnosis	Clinical evaluation					Clinical usefulness (excellent and good)
	excellent	good	fair	poor	unknown	
Chronic bronchitis		3		2		3/5
Bronchiectasis		3	1	1		3/5
Acute bronchitis		1				1/1
Total		7	1	3		7/11 (63.6%)

Table 4. Bacteriological effects of BMY-28100 in RTI

Organism isolated	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	1 MIC:0.39				1/1 (100)
<i>S. pneumoniae</i>	6	5 MIC:0.1 MIC:0.1		1 MIC:0.1→1.56	(1) 1×10 ⁸	5/6 (83)
<i>B. catarrhalis</i>	1		1		1×10 ⁸ MIC:3.13 (3) 2×10 ⁶ 2×10 ⁷ MIC:3.13	0/1 (0)
<i>H. influenzae</i>	1			1	(1) 7×10 ⁷ MIC:3.13	0/1 (0)
<i>P. aeruginosa</i>	1			1 MIC:>100		0/1 (0)
<i>Corynebacterium</i>	1	1				1/1 (100)
Total	11	7	1	3	(5)	7/11 (64)

RTI : respiratory tract infection

与後に出現しブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌は β -lactamase産生菌であった。

3) 特徴ある症例の検討

興味ある症例を以下に呈示する。

症例 No.4: 慢性気管支炎 59歳 女

本症例はシェーグレン症候群を合併した慢性気管支炎の黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌による急性増悪例で本剤250mgを1日3回1週間投与した。BMY-28100の起炎菌に対するMIC値は黄色ブドウ球菌0.39 μ g/ml、肺炎球菌0.1 μ g/mlであり、投与後共に喀痰から消失し、膿性痰も改善し、有効と判定された。CRP、血沈の改善に乏しいのは合併症による影響と考えられた(Fig. 7)。

症例 No.5: 慢性気管支炎 62歳 男

本例は慢性気管支炎の、インフルエンザ菌、肺炎球菌による急性増悪例で本剤250mgを1日3回1週間投与したが、MIC値3.13 μ g/mlのインフルエンザ菌、肺炎球菌は共に除菌されず、新たにMIC値3.13 μ g/mlのブランハメラ・カタラーリスが加わり、3菌による複数菌感染を生ずるにいたった症例である。喀痰の膿性度の改善も見られず無効と判定した。興味深いことは、投与前に喀痰から分離された肺炎球菌のMIC値が0.1 μ g/mlであったのに、投与後に分離された肺炎球菌のMIC値が1.56 μ g/mlに上昇していることである。同一の株が本剤に対して抵抗性を増強させた可能性もあるが、投与中にMIC値の異なる別の肺炎球菌が新たに加わった可能性も考えられる(Fig. 8)。

Ⅲ. 考 察

BMY-28100はセフェム核の3位の位置にプロペニル基を有する新しい経口セファロsporin剤であり、肺炎球菌を中心としたグラム陽性菌に対する抗菌力が優れているとされていた。今回、本剤の構造上の特性が呼吸器病原菌に対する*in vitro*での抗菌力にどのように発揮されるか、またそれが実際の臨床でどれ程の有効性を示すかを考察する目的で、血中、喀痰中への移行、体内動態とあわせて検討した。

*In vitro*での抗菌力の検討は主に当科における病原性の明らかな臨床分離株に対するMIC値を測定して行った。肺炎球菌44株に対する抗菌力は、MIC値全て1.56 μ g/ml以下であり、ABPCには及ばないものの、CCL、OFLXよりも優れていた。しかし今日 β -lactamase産生が注目されるインフルエンザ菌、ブランハメラ・カタラーリス、黄色ブドウ球菌ではいずれも中等度～高度耐性菌が認められ、その中等度～高度耐性菌は β -lactamase産生菌であることをディスク法により確認した。一般に β -lactamase産生率の高いブランハメラ・カタラーリスや黄色ブドウ球菌で耐性化率が高い事は容易に推察される事で

あり、したがって呼吸器感染症に対してもちいることを考慮するとその臨床効果は樂觀出来ないと思われる。

一方、体内動態では慢性気管支炎例の500mg初回投与で、血中濃度ピーク値14.6 μ g/mlと比較的高い値を示し、本剤の腸管からの吸収は良好である事が確かめられたが、喀痰中濃度は測定感度0.2 μ g/ml以下であった。投与患者の病巣の器質化や、測定感度の低いassay法に問題はあるが、血中から喀痰中への移行は良好とは言えないように思われる。

実際に臨床で用いた有効性は、残念ながらおおむね*in vitro*でみられた抗菌力を反映するものであった。*In vitro*で高い抗菌力の認められた肺炎球菌による呼吸器感染症では83%の菌が除菌された。しかし、投与後MIC値1.56 μ g/mlの肺炎球菌が検出された症例も見られ、喀痰中移行が良好でないことが原因と考えられる。黄色ブドウ球菌による感染症例では、起炎菌のMIC値0.39 μ g/mlと低く感受性菌であったために除菌されたものと予想される。しかし、ブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、緑膿菌による感染例では、共に1例と症例は少ないがその菌のMICから予想されるように、除菌されなかった。このことは*in vitro*における抗菌力が臨床にも反映しているものと考えられ、特に投与後にブランハメラ・カタラーリスが出現したものが3症例、インフルエンザ菌が出現したものが1症例認められ、そのうち3株のMIC値が共に3.13 μ g/mlであり、 β -lactamase産生菌であったことは臨床的に注目せざるを得ない。

また、*in vitro*の抗菌力の成績の中で、黄色ブドウ球菌127株中、52.7%がMIC値100 μ g/ml以上の高度耐性菌であった。最近、多剤に高度耐性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の急速な増加が注目を集めている^{4,5)}。本剤に対するMIC値が二峰性となったことは、感受性が大きく異なり、耐性化のメカニズムの異なる2つのグループが存在する事を示しており、MRSAの急増と関わりが有ると考えられる。

以上、要約すると①本剤はグラム陽性菌である肺炎球菌、一部の黄色ブドウ球菌に強い抗菌力を示し、これらの高感受性菌による呼吸器感染症には、優れた効果を期待できる。②本剤は腸管よりの吸収は比較的良好だが、喀痰への移行は良好とは言えないように思われる。③本剤のインフルエンザ菌、ブランハメラ・カタラーリスに対する抗菌力は、従来の経口剤とほぼ同程度であるが、最近の第三世代セフェム経口剤と比較すれば劣っており⁶⁾、呼吸器感染症の起炎菌の現状よりみて、その臨床応用は必ずしも容易ではないと推測される。

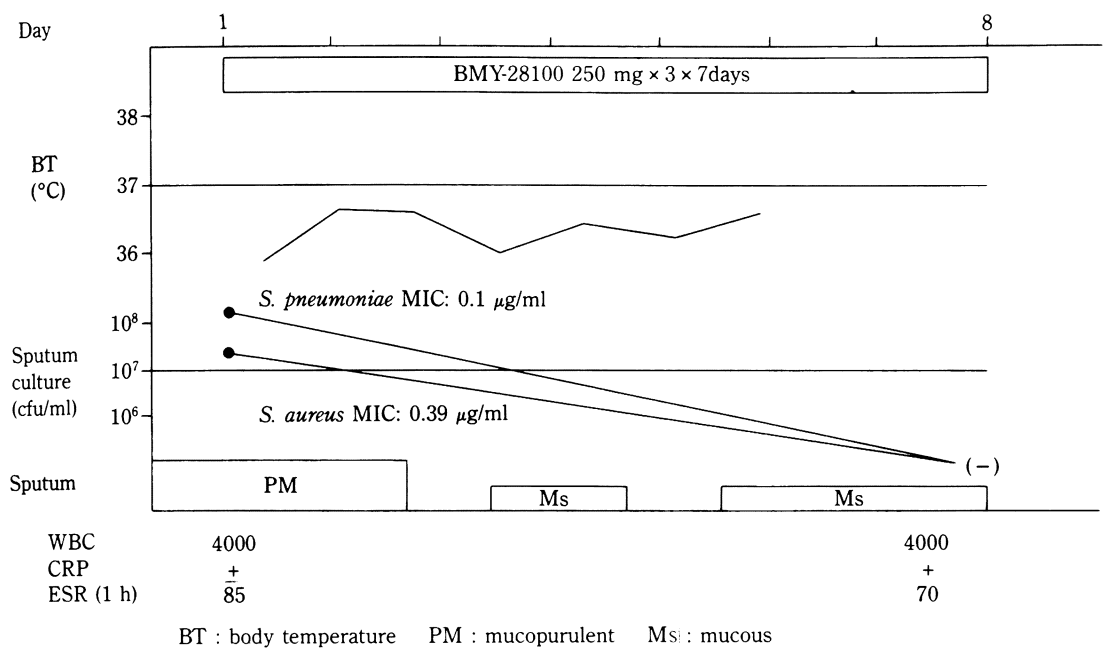


Fig. 7. Case no.4, chronic bronchitis (Sjögren's syndrome), 59 y.o. female.

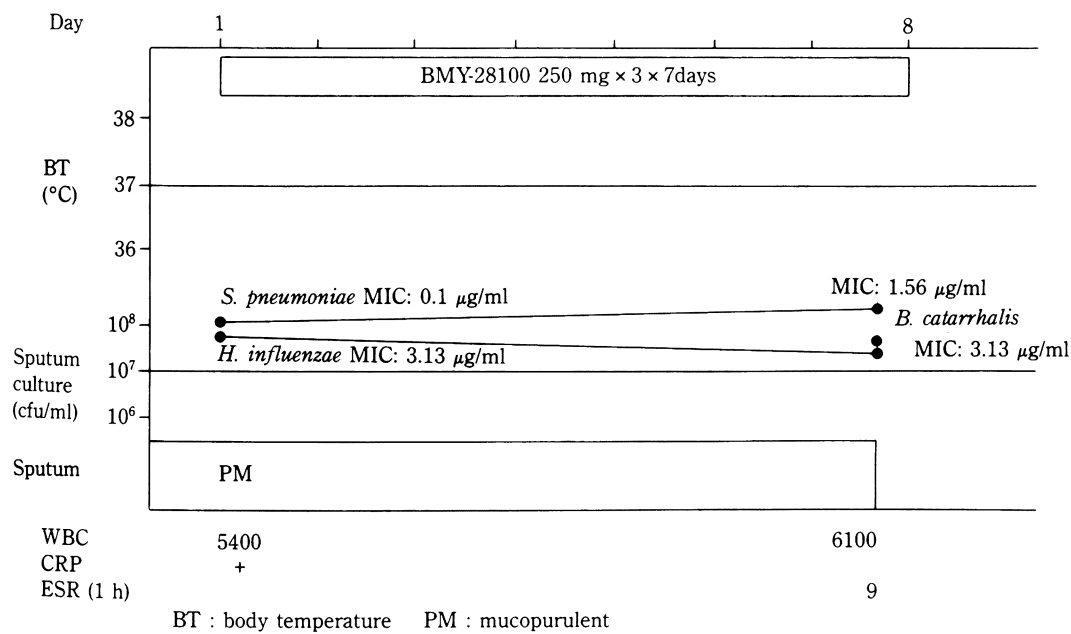


Fig. 8. Case no.5, chronic bronchitis, 62 y.o. male.

文 献

- 1) NAITO T, HOSHI H, ABE Y, ABURAKI S, OKUMURA J, KAWAGUCHI H: BMY-28100, a New Oral Cephalosporin: Synthesis and Structure-activity Relationship Recent Advances in Chemotherapy, Proceedings of 14th Int. Congr. Chemotr. 1149 ~ 1150, Kyoto, 1985
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養法— $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義と再検討)。メディアサークル29(5): 181 ~ 199, 1984
- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 他: Cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に。Chemotherapy 24: 1800 ~ 1807, 1976
- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄: 本邦における細菌の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第1報 β -lactam剤感受性について。Chemotherapy 32: 344 ~ 353, 1984
- 5) 島田 馨, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835 ~ 841, 1983
- 6) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 土橋賢治, 松本慶蔵: T-2588に関する基礎的・臨床的研究—慢性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 34(S-2): 535 ~ 545, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ORAL CEPHEM, BMY-28100

HIROFUMI TANAKA, KEIZO MATSUMOTO, TOSHIHIRO MORITO and KIWA O WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University,

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

We performed clinical and laboratory studies on BMY-28100 to evaluate its usefulness in respiratory infections.

The minimal inhibitory concentrations (MICs) of BMY-28100 and other antibiotics against pathogenic *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* were determined. The MICs against 127 strains of *S. aureus* had a wide distribution, and there was a high-resistance group (MICs $> 100 \mu\text{g}/\text{ml}$) and a sensitive group. The MICs against 44 strains of *S. pneumoniae* were 0.1–1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, against 44 strains of *H. influenzae* were 0.78–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and 48 strains of *B. catarrhalis* were 0.39–100 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

In one patient treated with 1500mg daily, the concentration of BMY-28100 in serum and sputum was measured. The peak serum level was 14.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ but the drug was not detected in sputum. Eleven patients with respiratory tract infection (chronic bronchitis 5, bronchiectasis 5, acute bronchitis 1) were treated with BMY-28100 in doses ranging from 750–1500mg daily. Clinical efficacy was observed in 7 of 11 patients (63.6%). Seven of 11 causative organisms (1/1 of *S. aureus*, 5/6 of *S. pneumoniae*, 1/1 of *Corynebacterium*, 0/1 of *H. influenzae*, 0/1 of *B. catarrhalis*, and 0/1 of *Pseudomonas aeruginosa*) were eradicated. No adverse effect was observed.