

外科領域における新経口用セファロスポリン剤BYM-28100の 基礎的・臨床的検討

岩井重富・手島洋一・佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦
堀川 明・古畑 久・西川 亨・加藤高明・千島由朗
阿久津昌久・泉 正隆・田中日出和・李 吉来
新井尚之・田中 隆・坂部 孝
日本大学医学部第三外科学教室*

潮 沙都也

潮病院

小張淑男・富岡一幸

小張病院

新経口用セファロスポリン剤BYM-28100について外科臨床分離菌に対するMICを測定した。原液および100倍希釈菌液接種で行ったが、以下原液接種についてのべる。Coagulase陽性staphylococci(24株)では0.4から50 μ g/mlに分布し、peakは1.56 μ g/ml、coagulase陰性staphylococci(25株)では0.4から50 μ g/mlに分布し、peakは0.8~1.56 μ g/ml、*Enterococcus faecalis*(27株)では12.5から25 μ g/mlに分布した。*Escherichia coli*(27株)では3.13から100 μ g/ml以上に分布し、peakは25 μ g/mlであった。*Klebsiella pneumoniae*(21株)では0.4から100 μ g/ml以上に分布したが、17株が1.56 μ g/ml以下で阻止された。外科皮膚軟部組織感染症27症例(療疽8、感染性粉瘤8、蜂巣炎2、肛門膿瘍2、その他7例)に当薬剤1回250から500mg、1日3回投与した。一例は発疹のため1日で投与を中止した。26症例中25例に有効(有効率96.2%)であった。重篤な副作用は認められなかった。

Key words : BYM-28100, セフェム系抗生物質, 基礎的検討, 臨床的検討, 外科領域感染症

新経口用セフェム系抗生物質BYM-28100はセフェム骨格の3位に1-propenyl基を有し、*in vitro*抗菌力試験においては、グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示す。特にグラム陽性球菌に対しては、強い抗菌力を示すとされている^{1,2)}。BYM-28100の外科領域臨床分離保存菌に対する抗菌力をMIC測定により検討するとともに、臨床症例について検討した。また外科皮膚軟部組織感染症27症例に本剤を投与しその臨床的有効性および安全性について検討した。

I. 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌 coagulase陽性staphylococci(24株), coagulase陰性staphylococci(25株), *Enterococcus faecalis*(27株), *Escherichia coli*(27株), *Klebsiella pneumoniae*(21株)につき、日本化学療法学会標準法³⁾に準じ、平板希釈法によりBYM-28100のMIC測定を行った。接種菌量は原液接種と100倍希釈菌液接種の二種について行った。なお、同時にampicillin(ABPC)、methicillin(DMPPC)、

flucloxacillin(MFIPC)、cephalexin(CEX)、cefactor(CCL)、lincomycin(LCM)、clindamycin(CLDM)、minocycline(MINO)、norfloxacin(NFLX)およびofloxacin(OFLX)などの他剤についてもMIC測定を行い比較検討した。

2. 臨床検討

表記3施設において昭和62年7月より昭和62年11月までの外来および入院患者での外科皮膚軟部組織感染症27例に本剤を使用し、臨床的検討を行った。

疾患の内訳は療疽8例、感染性粉瘤8例、蜂巣炎2例、肛門膿瘍2例、その他7例である。

年齢は13歳から78歳までで、性別は男性20例、女性7例である。投与方法は1回250mgが19例、500mg投与が8例で、1日3回投与とした。投与期間は4日から10日(1例副作用:発疹のため1日で中止)、総投与量は3.0gから10.5g(ただし、副作用中止例は0.75gで中止)であった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与後5日以内に自覚所見の緩解を認めたものを有効、それ以上経過しても不

* 東京都板橋区大谷口上町30-1

変または増悪したものを無効としたが, その他, 全身状態, 疾患の種類も考慮し, 主治医の判断も重視した。

II. 成 績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

臨床分離のcoagulase陽性staphylococciについては原液接種(Table 1)で0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 100倍希釈菌液接種(Table 2)では0.4から12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。これはNFLXやOFLXより劣るが, ABPCよりやや優れている。Coagulase陰性staphylococciでは原液接種(Table 3)で0.4から50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 100倍希釈菌液接種(Table 4)では0.4から25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。これはNFLXやOFLXに劣るが, ABPCよりやや優れた成績であった。

*E. faecalis*では原液接種(Table 5)で12.5から25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 100倍希釈菌液接種(Table 6)では6.25から25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, ABPC, NFLX, OFLXより劣るがその他の抗菌剤よりは優れた成績であった。*E. coli*では原液接種(Table 7)で3.13から100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布し, 100倍希釈菌液接種(Table 8)では0.8から100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布したが, 2株を除いて他は0.8から12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, ABPC, CEXより優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*は原液接種(Table 9)で0.4から100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布したが, 4株を除いて他は0.4から1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で阻止されている。100倍希釈菌液接種(Table 10)でも0.1から100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布したが, 4株を除いて他は0.1から0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。これは検索した他の

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-positive staphylococci, 24 strains ($\times 1$ dilution)

MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100					5	7	3	1		5	2		
ABPC			2	1		1	3	3	2	2	4	2	4
DMPPC						1	15	1	2	3	2		
MFIPC			3	10	5		1	1			4		
CEX						1	9	5	2	5		2	5
CCL						1	6	3	6	1		6	1
LCM					15	3				3			3
CLDM	7	11							3			1	2
MINO						1	2	17			4		
NFLX							11	9	4				
OFLX				4	13	2	5						

ABPC : ampicillin
MFIPC : flucloxacillin
CCL : cefaclor
CLDM : clindamycin
NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
CEX : cephalixin
LCM : lincomycin
MINO : minocycline
OFLX : ofloxacin

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-positive staphylococci, 24 strains ($\times 100$ dilution)

MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100													
ABPC		1	2	1	1	9	5	2	5				3
DMPPC						7	10	3		2	2		
MFIPC			12	8						2	2		
CEX						6	10	1		3	3		4
CCL						5	9	3		1	4	2	
LCM										3			1
CLDM	11	7							3			1	2
MINO			14			5	1			1	3		
NFLX						11	9	3	1				
OFLX				7	10	7							

ABPC : ampicillin
MFIPC : flucloxacillin
CCL : cefaclor
CLDM : clindamycin
NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
CEX : cephalixin
LCM : lincomycin
MINO : minocycline
OFLX : ofloxacin

Table 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci, 25 strains ($\times 1$ dilution)

MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100				5	6	6	4				4		1
ABPC	3	2	5	1			1	1	3	3	2	3	1
DMPPC					3	8	9	1			1		3
MFIPC			3	8	6	3	1					2	1
CEX							5	7	6	3		3	1
CCL					5	6	5	3	1	1	2	2	
LCM				11	7	1						2	4
CLDM	5	12	2							1	2	2	1
MINO		12	5	3	5								
NFLX				12	13								
OFLX			1	4	13	5	2						

ABPC : ampicillin
MFIPC : flucloxacillin
CCL : cefaclor
CLDM : clindamycin
NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
CEX : cephalixin
LCM : lincomycin
MINO : minocycline
OFLX : ofloxacin

Table 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci, 25 strains ($\times 100$ dilution)

MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100					11	3	7			2	2		
ABPC	3	3	9	3	1	2			4				
DMPPC					4	10	6	1	3		1		
MFIPC			7	7	5	2		3		1			
CEX						2	8	6	5		3	1	
CCL				3	4	8	3	3		4			
LCM		1	12	5	1						2	3	1
CLDM	11	8						1	1	1	2		1
MINO		16	1	5	3								
NFLX			2	22	1								
OFLX			2	6	12	5							

ABPC : ampicillin
MFIPC : flucloxacillin
CCL : cefaclor
CLDM : clindamycin
NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
CEX : cephalixin
LCM : lincomycin
MINO : minocycline
OFLX : ofloxacin

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis*, 27 strains ($\times 1$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100									10	17			
ABPC					15	2	5	1			4		
DMPPC											26		1
MFIPC											12	12	3
CEX													27
CCL										2	1	24	
LCM										1	1		25
CLDM									2				25
MINO		2	4					3	2	11	2	3	
NFLX									25	2			
OFLX								24	3				

ABPC : ampicillin
 MFIPC : flucloxacillin
 CCL : cefaclor
 CLDM : clindamycin
 NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
 CEX : cephalixin
 LCM : lincomycin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis*, 27 strains ($\times 100$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100								2	17	8			
ABPC					1	21	5						
DMPPC										4	23		
MFIPC										4	20	3	
CEX												2	25
CCL									2		1	24	
LCM										2			25
CLDM									2		1		24
MINO		6				2		4	3	8	4		
NFLX								20	7				
OFLX							18	9					

ABPC : ampicillin
 MFIPC : flucloxacillin
 CCL : cefaclor
 CLDM : clindamycin
 NFLX : norfloxacin

DMPPC : methicillin
 CEX : cephalixin
 LCM : lincomycin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli*, 27 strains ($\times 1$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100							1	1	5	8	7	2	3
ABPC									14	3	2		8
CEX					1	1	4	5	10			2	4
CCL						2	14	7		11	8	6	2
MINO						14	7			3			1
NFLX	4	7	11	2	2		1						
OFLX	4	13	5	2	3								

ABPC : ampicillin
 CCL : cefaclor
 NFLX : norfloxacin

CEX : cephalixin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli*, 27 strains ($\times 100$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100						2	3	13	4	3			1
ABPC						2	4	8	3	2	1	1	6
CEX						1	1	7	15		2		1
CCL				2	2	8	10	2	1	1			1
MINO						3	16	4					
NFLX	8	12	4	2	1				1	2			
OFLX	5	13	7		2								

ABPC : ampicillin
 CCL : cefaclor
 NFLX : norfloxacin

CEX : cephalixin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 21 strains ($\times 1$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100				11	5	1							4
ABPC													21
CEX								7	8	2	1		3
CCL					8				9			1	3
MINO						2	8	10					
NFLX			5	11	5								
OFLX			3	6	7	5							

ABPC : ampicillin
 CCL : cefaclor
 NFLX : norfloxacin

CEX : cephalixin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 21 strains ($\times 100$ dilution)

MIC(μ g/ml) Drug	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BMY-28100		14	3							2	1		1
ABPC										10	7		4
CEX							5	12	1	1	1	1	1
CCL				15	2				1	1	1		1
MINO						8	12					1	
NFLX		7	14										
OFLX		6	6	9									

ABPC : ampicillin
 CCL : cefaclor
 NFLX : norfloxacin

CEX : cephalixin
 MINO : minocycline
 OFLX : ofloxacin

Table 11. Clinical response to BMY-28100

Case no.	Age, Sex (y)	Diagnosis	Organism	Dose (mg × times × days)	Adjuvant therapy	Efficacy	Side-effects
1	17, M	felon	<i>S. aureus</i> 2+ <i>P. mirabilis</i> 1+	500 × 3 × 5	—	fair	—
2	40, F	felon		250 × 3 × 9	incision	good	—
3	18, F	felon		250 × 3 × 4	—	good	—
4	57, F	felon		250 × 3 × 4	—	good	—
5	46, F	felon		500 × 3 × 4	—	good	—
6	43, M	felon	<i>S. aureus</i> 1+	500 × 3 × 4	incision	good	—
7	34, M	felon	<i>S. equinus</i> 1+ <i>P. prevotii</i> 1+	500 × 3 × 4	incision	good	—
8	53, M	felon	<i>K. oxytoca</i> 2+	250 × 3 × 5	incision	good	—
9	57, M	infected atheroma	CNS 2+	500 × 3 × 7	incision	good	—
10	57, M	infected atheroma	<i>E. lentum</i> 1+	500 × 3 × 7	incision	good	—
11	46, M	infected atheroma	<i>P. mirabilis</i> 3+ <i>P. asaccharolyticus</i> 2+	250 × 3 × 8	incision	good	—
12	39, M	infected atheroma	<i>E. corrodens</i> 1+	250 × 3 × 8	incision	good	—
13	54, M	infected atheroma	<i>S. aureus</i> 2+	250 × 3 × 10	incision	good	—
14	33, F	infected atheroma	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3 × 5	incision	good	—
15	36, M	infected atheroma		250 × 3 × 5	incision	good	—
16	52, M	infected atheroma		250 × 3 × 5	incision	good	—
17	42, F	periproctal abscess	<i>E. coli</i> 3+ <i>B. fragilis</i> 2+	250 × 3 × 4	incision	good	—
18	23, M	periproctal abscess	<i>E. coli</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 2+ <i>B. distasonis</i> 2+	250 × 3 × 1	incision	unknown	eruption
19	52, F	phlegmon	<i>S. aureus</i> 3+	250 × 3 × 5	incision	good	—
20	13, F	phlegmon	<i>S. aureus</i>	250 × 3 × 5	incision	good	—
21	48, M	furuncle	<i>S. aureus</i> 2+	250 × 3 × 8	incision	good	—
22	46, M	carbuncle	<i>S. aureus</i> 3+	250 × 3 × 7	incision	good	—
23	78, M	tinea pedis (infected)	<i>P. aeruginosa</i> 1+	500 × 3 × 7	—	good	—
24	52, M	lymphangitis	<i>S. aureus</i> 2+ CNS 1+	500 × 3 × 4	incision	good	—
25	53, M	burn (infected)		250 × 3 × 5	—	good	—
26	28, M	pilonidal sinus (infected)	<i>E. faecalis</i> 2+ <i>P. prevotii</i> 2+	250 × 3 × 8	incision	good	—
27	21, M	abdominal wall abscess	<i>S. aureus</i> 2+	250 × 3 × 7	—	good	—

CNS : coagulase-negative staphylococci

β -lactam 剤の何れよりも優れた抗菌力であった。

2. 臨床使用成績

外科皮膚軟部組織感染症27例に本剤を使用した (Table 11)。疾患の内訳は瘰癧8例, 感染性粉瘤8例, 蜂巣炎2例, 肛門膿瘍2例, その他7例である。

年齢は13歳から78歳までで, 性別は男性20例, 女性7例である。投与方法は1回250mgが19例, 500mg投与が8例で, 1日3回投与とした。投与期間は4日から10日(1例は副作用のため1日で中止), 総投与量は3.0gから10.5g(ただし, 副作用中止例は0.75g)であった。効果判定のできた26症例中25例に有効(有効率96.2%)であった。瘰癧8例中7例に有効で, 4例は切開施行せず治癒している。感染性粉瘤8例では8例に有効, 蜂巣炎2例も有効であった。重篤な副作用は認められなかったが, 1例(症例No. 18)に本剤1回250mg, 3回投与後に中等度の発疹が出現し薬剤投与を中止した。

Ⅲ. 考 察

新経口セフェム系抗生物質BMY-28100は*in vitro*抗菌力試験においては, グラム陽性, 陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを示し, 特にグラム陽性球菌に対しては強い抗菌力を示すとされている。BMY-28100の外科領域臨床分離保存菌に対する抗菌力をMIC測定により検討するとともに, 臨床症例について検討した。また外科皮膚軟部組織感染症27症例に本剤を投与しその臨床の有効性および安全性について検討した。原液および100倍希釈菌液接種で行ったが, coagulase陽性staphylococciおよび陰性staphylococciでは接種菌量の影響は少なかったが, *E. coli*, *K. pneumoniae*ではかなり強い影響を受けている。Coagulase陽性staphylococciでは原液接種で0.4 μ g/mlから50 μ g/mlに分布し, 100倍希釈菌液接種では0.4から12.5 μ g/mlに分布した。これはABPC, CEX, CCLなどより優れている。Coagulase陰性staphylococciでは原液接種で0.4から50 μ g/mlに分布し, 100倍希釈菌液接種では0.4から25 μ g/mlに分布した。これはABPCとほぼ同等, CEX, CCLなどより優れた成績であった。*E. faecalis*では原液接種で12.5から25 μ g/mlに分布し, 100倍希釈菌液接種で6.25から25 μ g/mlに分布した。これはABPCを除く他の β -lactam 剤よりかなり優れた抗菌力である。*E. coli*では原液接種で3.13から100 μ g/ml以上に分布し

たが, 100倍希釈菌液接種では2株を除いて他は総て0.8から12.5 μ g/mlに分布した。これはABPC, CEX, CCLなどと同様にNFLX, OFLXよりかなり劣る抗菌力であった。*K. pneumoniae*では原液接種で0.4から100 μ g/ml以上に分布したが, 4株を除いて他は0.4から1.56 μ g/mlで阻止されている。100倍希釈菌液接種では4株を除いて他は0.1から0.2 μ g/mlに分布した。これは検討した他の β -lactam 剤の何れよりも優れた抗菌力であった。以上よりcoagulase陽性staphylococciおよび陰性staphylococciには臨床効果を期待できるが*E. faecalis*に対してはあまり期待できない。また, グラム陰性桿菌では*E. coli*の菌量の少ない感染ではかなり期待でき, *K. pneumoniae*に対しても有効と考えられる。外科皮膚軟部組織感染症27症例(瘰癧8, 感染性粉瘤8, 蜂巣炎2, 肛門膿瘍2, その他7例)に本剤1回250から500mg, 1日3回投与を行い, 副作用で投与中止した1例を除いた26症例中25例に有効(有効率96.2%)であった。また, 本邦での外科領域皮膚軟部組織感染症224症例での治験でも192例(85.7%)に有効であったことから¹⁾, 本剤は外科領域皮膚軟部組織感染症に対して非常に有用な薬剤であるといえよう。

文 献

- 1) NAITO T, HOSHI H, ABURAKI S, ABE Y, OKUMURA J, TOMATSU K, KAWAGUCHI H: Synthesis and structure-activity relationships of a new oral cephalosporin, BMY-28100 and related compounds. The Journal of Antibiotics 40: 991~1005, 1987
- 2) 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
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 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

BMY-28100 IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETOMI IWAI, YOUICHI TESHIMA, TAKESHI SATO, KANEAKI MATSUSHITA, MASAHIKO KUNIMATSU, AKIRA HORIKAWA,
HISASHI FURUHATA, TOORU NISHIKAWA, KOUMEI KATO, YOSHIKI CHISHIMA, MASAHISA AKUTSU, MASATAKA IZUMI,
HIDEKAZU TANAKA, YOSHIYUKI RI, NAOYUKI ARAI, TAKASHI TANAKA and TAKASHI SAKABE
Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine,
30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

SATOYA USHIO
Ushio Hospital

YOSHIO KOBARI and KAZUYUKI TOMIOKA
Kobari Hospital

We conducted basic and clinical studies on BMY-28100, a new oral cephalosporin, with the following results.

The antibacterial activity of BMY-28100 against clinical isolates was compared with that of ampicillin (ABPC), methicillin (DMPPC), flucloxacillin (MFIPC), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), lincomycin (LCM), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), norfloxacin (NFLX) and ofloxacin (OFLX).

The MICs of BMY-28100 were studied against clinical isolates such as coagulase-positive and -negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. BMY-28100 showed almost equal activity to that of ABPC against staphylococci, but less activity against *E. faecalis*. It also demonstrated good activity against *E. coli* and excellent activity against *K. pneumoniae*.

In the clinical study, BMY-28100 was administered to 27 patients with mainly skin and soft tissue infections. Clinical response were fairly good in 25, poor in 1 and not assessable in 1 patient (the efficacy rate being 96.2%). As a side effect, eruption was observed in one case, but no serious side effects were noted.