# 外科領域における皮膚軟部組織感染症に対するBMY-28100の臨床的検討

新井健之·露木 建·横山 勲·中津喬義·斎藤敏明# 川崎市立川崎病院外科\*

(#現 川崎市立井田病院外科)

外科領域における皮膚軟部組織感染症に対する非エステル型のセフェム系経口抗生物質BMY-28100の臨床的検討を行った。効果判定不能2例を除いた外科的感染症24例に対する臨床効果は、著効3,有効19,やや有効0,無効2で,有効率は91.7%であった。この中で,感染性粉瘤,爪周囲炎,膿瘍,乳腺炎に対する有効率はそれぞれ87.5%(7/8),100%(4/4),100%(4/4),100%(4/4)(4/4)と良好であった。

分離菌別の臨床効果は、グラム陽性球菌で12/12、グラム陰性桿菌で7/7、嫌気性菌で9/9と有効率100%であった。分離菌別の細菌学的効果(不明を除く)も100%であった。

本剤投与に起因すると思われる自他覚的副作用は認められず、また臨床検査値異常も認められなかった。

Key words: BMY-28100, 外科的感染症,皮膚軟部組織感染症,臨床効果,細菌学的効果

BMY-28100は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非エステル型セフェム系経口抗生物質で、Fig. 1の構造式を有している。

本剤は、in vitroにおいてグラム陽性およびグラム陰性 菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特にStaphylococcus aureusおよび嫌気性菌のClostridium difficileに対して、 他剤と比較し優れた抗菌力を示す。また感染動物モデル を用いたin vivo実験においてもその効果は確認されてい る。毒性試験の結果から、本剤は非常に安全性の高い薬 剤で、麻酔犬に対する心臓血管作用、ラットに対する中 枢神経系(CNS)作用も認められなかった<sup>1)</sup>。

本剤を250mg経口投与した場合,空腹時投与においては、最高血中濃度 $(T_{max})$ は1.8時間後にみられ、その濃度 $(C_{max})$ は7.3μg/mlであり、食後投与においては、 $T_{max}$ は投与3.0時間後にみられ、 $C_{max}$ は4.8μg/mlである。

排泄は主に尿中で、本剤を250mg経口投与した場合の 平均尿中濃度のピークは投与後2~4時間後にみられ、 空腹時および食後投与の投与後24時間までの累積排泄 率は81.3%および86.9%であった」。

今回は皮膚軟部組織感染症を主とする外科領域感染症 に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討した。

# 1. 対象と方法

昭和62年5月から10月までの間に当科を受診した外 科領域における皮膚軟部組織感染症26例を対象にBMY-28100の臨床効果,副作用等について検討した。疾患の 内訳は、感染性粉瘤8例、爪周囲炎4例、膿瘍5例(内, 肛門周囲膿瘍 3 例), 癤 2 例, 乳腺炎 4 例, リンパ節炎, 感染性毛巣瘻, 蜂窩織炎各 1 例である。

26例中, 男性は15名, 女性は11名で, 年齢は18歳~72歳(平均37.6歳)であった。BMY-28100の投与量は1回250mgまたは500mg, 1日3回で, 投与期間は4~12日間(平均7日), 総投与量は3.00~10.50gであった。

臨床効果の判定は、発赤、腫脹などの臨床症状の推移や分離菌などを総合的に勘案し、主治医の判断により、 著効、有効、やや有効、無効の四段階に判定した。また、 細菌学的効果の判定は、投与前の分離菌の消長により、 消失、菌交代、不変、不明の四段階に判定した。本剤投 与後に排膿が陰性化し、菌検索ができない場合は、細菌 学的には消失と判定した。

### Ⅱ. 臨床成績

本剤投与症例の一覧をTable 1に示した。症例13の肛門周囲膿瘍および症例26の蜂窩織炎の2例は初診時に

$$\begin{array}{c|c} NH_2 & O \\ & \parallel & \parallel \\ CH-C-NH & S \\ \hline & O \\ \hline & CH=CHCH_3 \\ \hline & COOH \\ \end{array}$$

(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 川崎市川崎区新川通12-1

Table 1-1. Surgical infection treated with BMY-28100

Case no.		A	Administration	Ę.			Efi	Effect	
(age(y), sex)	Diagnosis	daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	Isolated organism	Surgical procedure	clinical	bacterio- logical	Side-effects
1 (25, M)	infectious atheroma	250 × 3	2	3.75	Staphylococcus aureus	incision	poog	eradicated	(-)
2 (39, F)	infectious atheroma	250 × 3	12	9.00	Escherichia coli Peptostreptococcus anaerobius	puncture & incision	poog	eradicated	(-)
3 (23, F)	infectious atheroma	250 × 3	2	5.25	staphylococci (coagulase (-))	incision	poog	eradicated	(-)
4 (54, F)	infectious atheroma	500×3	7	10.50	staphylococci (coagulase (-))	incision	poog	eradicated	(-)
5 (32, M)	infectious atheroma	250×3	5	3.75	Peptostreptococcus sp. Eubacterium lentum	incision	boog	eradicated	(-)
6 (44, F)	infectious atheroma	250×3	2	5.25	GPC GPB	incision	poog	eradicated	(-)
7 (21, F)	infectious atheroma	250 × 3	9	4.50	not tested		poor	unknown	(-)
8 (42, M)	infectious atheroma	250×3	7	5.25	Peptostreptococcus magnus GNC	incision	poog	eradicated	(-)
9 (19, M)	paronychia	250 × 3	7	5.25	not tested		poog	unknown	(-)
10 (49, M)	paronychia	250 × 3	7	5.25	Staphylococcus aureus	incision	boog	eradicated	(-)
11 (24, F)	paronychia	250 × 3	7	5.25	Citrobacter freundii	incision	poog	eradicated	(-)
12 (72, M)	paronychia	250 × 3	7	5.25	(Bacillus subtilis)	onychectomy	excellent	(unknown)	(-)
13 (27, M)	periproctal abscess	250 × 3	7	5.25	Streptococcus agalactiae	incision	unknown	unknown	unknown
14 (57, M)	periproctal abscess	250 × 3	7	5.25	Klebsiella pneumoniae Enterococcus faecalis Bacteroides fragilis	incision	poog	eradicated	
CDC · Cm	CDC . Cram positive	CDD . C	Crom rocitive bacilli		ONO.				

GPC: Gram-positive cocci GPB: Gram-positive bacilli GNC: Gram-negative cocci

Table 1-2. Surgical infection treated with BMY-28100

	;	Side-effects	(-) pa	(-) pa	(-) Pa	(-) Pa	( – )	( – )	(-) pa	( – )	( - )	( - ) u	( – ) pa	n unknown
	Effect	bacterio- logical	eradicated	eradicated	eradicated	eradicated	unknown	unknown	eradicated	unknown	unknown	unknown	eradicated	unknown
	Eff	clinical	pood	poog	poog	poog	pood	good	excellent	poog	excellent	poor	poog	unknown
with BMY-28100		Surgical procedure	incision	incision	incision		puncture & incision		incision				incision	
Surgical infection treated with BMY-28100		Isolated organisms	Escherichia coli Bacteroides fragilis	Staphylococcus aureus	Slaphylococcus aureus Micrococcus Peptostreptococcus asaccharolyticus	Staphylococcus epidermidis Micrococus Peplostreptococus asaccharolyticus Peptostreptococus prevotii	no growth	not tested	Staphylococcus aureus	not tested	not tested	not tested	Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Enterobacter aerogenes	Streptococcus agalactiae
Table 1-2.	Administration	total dose (g)	5.25	6.75	5.25	3.75	5.25	7.50	3.00	5.25	5.25	5.25	5.25	10.50
		duration (days)	7	6	2	က	2	10	4	2	2	2	7	2
	Α Α	daily dose (mg × times)	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250 × 3	250×3	250 × 3	250×3	500 × 3
		Diagnosis	periproctal abscess	abscess	abscess	furuncle	furuncle	mastitis	mastitis	mastitis	mastitis	lymph- adenitis	infectious sacrococcygeal fistula	phlegmon
		Case no. (age (y), sex)	15 (27, M)	16 (32, F)	17 (52, M)	18 (65, M)	19 (18, M)	20 (35, F)	21 (28, F)	22 (30, F)	23 (50, F)	24 (22, M)	25 (35, M)	26 (55, M)

本剤を投与し、以後来院がないため、不明例として臨床効果および安全性の判定より除外した。よって臨床効果および安全性の判定は24症例を対象とした。なお、MIC (minimum inhibitory concentration)の検討には上記2例より分離された細菌を含めた。

24症例全体の臨床効果は, 著効3例, 有効19例, や や有効0例, 無効2例であり, 有効率は91.7%と良好で あった。

疾患別の臨床効果をみるとTable 2に示すごとく,感染性粉瘤8例では有効7例,無効1例で有効率87.5%, 爪周囲炎4例では著効1例,有効3例で有効率100%, 肛門周囲膿瘍を含む膿瘍では4例中有効4例で有効率100%で,乳腺炎4例では著効2例,有効2例でやはり有効率100%であった。癤2例,感染性毛巣瘻1例はいずれも有効で,リンパ節炎の1例は無効であった。

細菌学的検索を24例中18例に行い、17例から31株を分離した。このうちBacillus subtilisの1株は混入雑菌の可能性があるので除外し、残り30株につき検討を加えた。分離菌別に臨床効果をみると、グラム陽性球菌12株では著効1例、有効11例で有効率100%であり、グラム陰性桿菌7株では有効7例で有効率100%であった。嫌気性菌9株では有効9例とやはり有効率100%であった。やや有効または無効と判定された菌株はなかった(Table 3)。

細菌学的効果を分離菌の消長からみると30株総てが消失し、消失率100%と大変良好な成績であった(Table 4)。

分離菌株に対するMICをBMY-28100, cefaclor(CCL), cefadroxil(CDX), ampicillin(ABPC), amoxicillin(AMPC) について測定した結果をTable 5に示した。(測定は東京総合臨床検査センター研究部にて実施した。)接種菌量  $10^6$ cells/mlでのBMY-28100の成績は,比較した四剤でみるとグラム陽性球菌,グラム陰性桿菌,嫌気性菌ともにCCLおよびCDXより優れたMICを示したが,ABPCおよびAMPCとの比較ではグラム陽性球菌の10株中5株,グラム陰性桿菌の5株中1株,嫌気性菌の9株中8株で当のと性桿菌の5株中の間にはBacteroides fragilisの1株で>100 $\mu$ g/mlであったが,他の株では6.25 $\mu$ g/ml以下であった。なお, $\beta$ - ラクタマーゼ産生株では9株中6株において他の四剤よりも優れていた。

副作用に関しては、アレルギー症状、消化器症状、神経症状などの自他覚的な副作用は認められなかった。また、本剤投与前後の臨床検査の成績をTable 6に示したが、検査値が明らかに悪化した症例はなかった。

### Ⅲ. 考 察

効果判定の対象とした外科的感染症24例に対する臨床効果は、著効3例、有効19例、やや有効0例、無効2例で、有効率は91.7%であった。無効例を示すと、症例7は右腋窩の感染性粉瘤で本剤を1日750mg、6日間投与したが、排膿は消失したものの発赤、腫脹、疼痛、熱感、硬結は不変であったので無効とした。症例24は左腋窩のリンパ節炎で1日750mg、7日間投与し、発赤、腫脹、硬結は変わらず、疼痛と熱感が増強したので無効とした。2症例は本剤の投与量が1回250mg、1日3回

Table 2.	Clinical	efficacy	of	BMY-28100

Effect Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Infectious atheroma	0	7	0	1	8
Paronychia	1	3	0	0	4
Abscess	0	4	0	0	4
(periproctal abscess)	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)
Furuncle	0	2	0	0	2
Mastitis	2	2	0	0	4
Lymphadenitis	0	0	0	1	1
Infectious sacrococcygeal	0	1	0	0	1
fistula					
Total	3 (12.5%)	19 (79.2%)	0	0	0.4
Iotai	22 (9	1.7%)	0	2	24

Table 3. Isolated organisms and clinical efficacy of BMY-28100

Effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Organism					
Staphylococcus aureus	1	4			5
Staphylococci (coagulase ( – ))		2			2
Staphylococcus epidermidis		1			1
Micrococcus		2			2
Enterococcus faecalis		1			1
Escherichia coli		2			2
Klebsiella pneumoniae		2			2
Proteus mirabilis		1			1
Enterobacter aerogenes		1			1
Citrobacter freundii		1			1
Bacteroides fragilis		2			2
Peptostreptococcus magnus		1			1
Peptostreptococcus sp.		1			1
Peptostreptococcus anaerobius		1			1
Peptostreptococcus asaccharolyticus		2			2
Peptostreptococcus prevotii		1			1
Eubacterium lentum		1			1
Gram-positive cocci		1			1
Gram-positive bacilli		1			1
Gram-negative cocci		1			1
Total	1	29	0	0	30

Table 4. Bacteriological effects of BMY-28100

Effect	No. of strains	Eradicated	Persisted
Organism			
Staphylococcus aureus	5	5	
Staphylococci (coagulase ( – ))	2	2	
Staphylococcus epidermidis	1	1	
Micrococcus	2	2	
Enterococcus faecalis	1	1	
Escherichia coli	2	2	
Klebsiella pneumoniae	2	2	
Proteus mirabilis	1	1	
Enterobacter aerogenes	1	1	
Citrobacter freundii	1	1	
Bacteroides fragilis	2	2	
Peptostreptococcus magnus	1	1	
Peptostreptococcus sp.	1	1	
Peptostreptococcus anaerobius	1	1	
Peptostreptococcus asaccharolyticus	2	2	
Peptostreptococcus prevotii	1	1	
Eubacterium lentum	1	1	
Gram-positive cocci	1	1	
Gram-positive bacilli	1	1	
Gram-negative cocci	1	1	
Total	30	30	0

であったことから、1回投与量を増量することにより改善することも考えられ、今後は増量した場合の検討も必要と思われる。なお、2症例とも細菌学的検索を行っておらず、起炎菌とそのMICは不明であった。

分離菌別の臨床的検討では、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌に対する有効率はそれぞれ12/12、7/7、9/9といずれも100%と良好であった。また、分離菌の消長をみても検索し得た30株総てが消失し、消失率100%と大変良好であった。グラム陽性球菌のみならず、グラム陰性桿菌や嫌気性菌に対しても広範囲の抗菌力を有するものと思われた1~3)。

分離菌に対するMICをCCL、CDX、ABPC、AMPCと比較したが、接種菌量10<sup>6</sup>cells/mlでグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌ともにCCLおよびCDXより優れたMICを示した。ABPC、AMPCに対してはグラム陽性球菌で10株中5株、グラム陰性桿菌で5株中1株、嫌気性菌で9株中8株において劣っており、臨床的には

問題はないと思われるが一応考慮すべき事と考えられる。  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株では本剤は 9 株中 6 株において他の四剤よりも優れていた。  $\beta$ -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌株に対する抗菌力は良好ではないと報告されているが $^{11}$ )、我々が分離した 3 株のMICを検討するとKleb-siella pneumoniaeでは 0.78 でCCLと同等でCDX、ABPC、AMPCより優れていたが、Enterobacter aerogenes とCitrobacter freundiiのMICはともに 25 と不良で、この結果よりKleb siella 以外の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対する抗菌力はやはり不良と思われる。尚、MICの比較検討には臨床効果判定不能の 2 例より分離されたStrepto-coccus agalactiae 2 株を含めた。

副作用に関しては、第37回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム発表資料集によれば胃痛、下痢などの消化器症状、発疹などのアレルギー症状、頭痛などの神経症状、その他が1941例中56例、68件発現した(発現率2.9%)と報告されている³)。今回の我々の検討では自他

Table 5. Minimum inhibitory concentration of BMY-28100, cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX), ampicillin (ABPC) and amoxicillin (AMPC)

Case no.	Organism	β-lactamase			MIC (μg/ml)		
Case no.	Organism	producing	BMY-28100	CCL	CDX	ABPC	AMPC
1	Staphylococcus aureus	+	6.25	100	25	100	100
10	Staphylococcus aureus	_	0.2	0.39	1.56	< 0.025	< 0.025
16	Staphylococcus aureus	+	6.25	100	25	100	100
17	Staphylococcus aureus	_	0.39	0.39	1.56	< 0.025	0.025
21	Staphylococcus aureus	+	1.56	3.13	6.25	50	50
3	staphylococci (coagulase ( – ))	+	0.78	1.56	1.56	3.13	6.25
4	staphylococci (coagulase ( – ))	_	0.2	0.39	1.56	< 0.025	0.025
13	Streptococcus agalactiae	_	0.2	0.78	3.13	0.1	0.1
26	Streptococcus agalactiae	_	0.1	0.78	6.25	0.1	0.1
14	Enterococcus faecalis	-	25	100	100	0.78	1.56
2	Escherichia coli	_	1.56	3.13	12.5	1.56	3.13
15	Escherichia coli	_	1.56	3.13	12.5	3.13	3.13
14	Klebsiella pneumoniae	+	0.78	0.78	6.25	25	25
25	Enterobacter aerogenes	+	25	100	>100	100	100
11	Citrobacter freundii	+	25	25	100	6.25	6.25
14	Bacteroides fragilis	+	>100	>100	>100	25	50
15	Bacteroides fragilis	+	25	>100	50	6.25	12.5
8	Peptostreptococcus magnus	_	0.025	0.2	0.78	< 0.025	< 0.025
5	Peptostreptococcus sp.	_	0.025	0.2	1.56	< 0.025	0.025
2	Peptostreptococcus anaerobius	_	0.1	0.78	3.13	0.05	0.05
17	Peptostreptococcus asaccharolyticus	_	0.025	0.39	1.56	< 0.025	0.025
18	Peptostreptococcus asaccharolyticus	_	< 0.025	0.2	0.78	< 0.025	< 0.025
18	Peptostreptococcus prevotii	_	0.05	0.39	1.56	0.025	0.05
5	Eubacterium lentum	-	6.25	50	>100	< 0.025	< 0.025

Table 6-1. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

) during

Table 6-2. Laboratory findings before and after administration of BMY:28100

	GOT GPT Al-P T-Bil BUN Creat. CRP ESR (IU) (IU) (IU) (mg/dl) (mg/dl) (mg/dl) (1 h)	20 16 179 0.59 17.5 0.8 + 7	13     10     178     1.41     7.9     0.4     #     21       (16)     (14)     (165)     (1.11)     (13.2)     (0.5)     -     7	25 21 118 1.49 16.1 0.7 # 10 15 16 91 0.93 13.9 0.7 - 4	20 12 201 0.59 17.4 0.8 + 17 10 153 0.64 17.6 0.8	16 25 200 1.15 9.6 0.7 + 9	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	18     21     221     0.73     #     41       16     18     193     0.66     #     41	19 17 159 0.63 11.4 0.7 # 42	19 16 134 0.90 9.3 0.8 $\pm$ 17	14 16 160 1.00 13.5 0.8 – 2	21 28 159 2.41 10.9 0.8 # 10	37 26 177 1.14 11.0 0.6 26
raporatory minimise before and area admin	WBC Plts. (/mm³) (10 <sup>4</sup> /mm³)	13800 25.5	7800 23.9 (6800) (17.6)	7600 26.9 3700 24.8	9100 27.8 7000 29.5	7800 24.4	6000 21.0 (5700) (21.4)	7200 26.7 6300 24.7	9300 29.9	7400 19.6	7100 25.4	9400 25.5	7200 19.8
rank of the	Hb Ht (%)	15.2 46.7	12.6 39.3 (12.5) (39.1)	14.8 45.7 14.0 40.8	15.8 47.2 14.9 45.9	14.8 46.0	13.2 39.7 (41.9)	12.4 38.7 12.0 36.9	13.0 40.4	13.4 39.6	15.6 47.8	18.0 54.3	13.1 39.8
	Before (B) RBC or (10 <sup>4</sup> /mm³)	B 485 A	B 464 A (467)	B 470 A 422	B 490 A 463	B 555 A	B 450 A (463)	B 454 A 441	B 471 A	B 428 A	B 544 A	B 613 A	B 389
	Case no.	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26

) dirring

覚的な副作用は1例も認められなかった。臨床検査値異常は上記資料集では95例に発現したと報告され、その多くはGOT、GPTおよび白血球の異常であるが、今回の検討症例では本剤の使用により明らかに臨床検査値が悪くなった症例はなかった。したがって、安全性の面では本剤は特に問題はないと考えられるが、検討症例24例中23例の投与量が1回250mg、1日3回、1日量750mgであったので、1回500mg、1日3回、1日量1500mgに増量した際の検討を行う必要があると考えら

れる。

### 文 献

- 1) BMY-28100説明書: ブリストル・マイヤーズ 研究所株式会社, Mar. 1987
- 2) 第1回BMY-28100研究会発表資料集:ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社, Aug. 1987
- 3) 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 SURGICAL SKIN AND SOFT-TISSUE INFECTIONS

Такечикі Arai, Ken Tsuyuki, Isao Yokoyama, Takayoshi Nakatsu and Toshiaki Saito\*

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,

12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki 210, Japan

(\*Present address Kawasaki Municipal Ida Hospital)

We conducted a clinical evaluation of BMY-28100, a new non-ester type cephalosporin, in the surgical field. BMY-28100 was administered to 24 patients with various surgical infections, without 2 drop out cases. The clinical effect was excellent in 3, good in 19, fair in none and poor in 2, with an overall efficacy rate of 91.7%. High clinical efficacy was observed in infectious atheroma, paronychia, abscess and mastitis, the efficacy rate for these diseases being 87.5%, 100%, 100% and 100%, respectively.

The clinical efficacy rate classified by isolated organism was as follows: 100% (12/12) against Gram-positive cocci, 100% (7/7) against Gram-negative bacilli and 100% (9/9) against anaerobes. The eradication rate was 100%.

No side effects due to administration of BMY-28100 were experienced, and no abnormal laboratory findings ocurred in any of the cases.