

外科領域におけるBMY-28100の基礎的、臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・藤本三喜夫
 沖田光昭・村上義昭・檜山英三
 広島大学医学部第一外科*
 広島大学医学部総合診療部

岸 明宏
 加計町立病院外科

新しく開発された経口セフェム系抗生剤であるBMY-28100について、外科領域から分離された細菌に対する抗菌力を検討すると共に、皮膚軟部組織感染症に投与し、臨床効果、安全性について検討し、以下の結果をえた。

1 抗菌力：Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci (CNS), Enterococcus spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter freundiiについて測定した。結果はS. aureusではmethicillin sensitive S. aureus(MSSA)には優れた抗菌力を示したが、methicillin resistant S. aureus(MRSA)は多くの株が耐性であった。E. coli, Klebsiella spp.には優れた抗菌力を示し、CNS, Enterococcus spp.にも比較的抗菌力を持っていた。しかしEnterobacter spp., C. freundiiは耐性であった。

2. 臨床的検討：皮膚軟部組織感染症20例に投与した。その結果、著効11例、有効6例、やや有効3例で有効率85%と優れた成績であった。

また本剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

Key words：BMY-28100，経口セファロスポリン剤，抗菌力，外科領域感染症

BMY-28100は1983年ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社において新しく開発された非エステル型のセフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、また毒性も低い安全な抗生剤とされている。

我々は本剤の外科臨床分離株に対する抗菌力について検討を加えると共に、外科感染症の中でも、特に経口抗生剤の良い適応と考えられる皮膚軟部組織感染症に本剤を投与して検討した結果、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定法

外科臨床分離保存株のStaphylococcus aureus 34株(methicillin(DMPPC)の最小発育阻止濃度(以下MIC)12.5 µg/ml未満の9株，DMPPCのMIC 12.5 µg/ml以上の25株)，coagulase-negative staphylococci (CNS) 52株，Enterococcus spp. 52株，Escherichia coli 38株，Klebsiella spp. 24株，Enterobacter spp. 11株，Citrobacter freundii 12株についてBMY-28100及びampicillin (ABPC)のMICを日本化学療法学会標準法に準じて¹⁾，測定した。

2. 測定成績

DMPPCのMICが12.5 µg/ml未満の9株では何れも1.56 µg/ml以下とBMY-28100は優れた抗菌力を示し、ABPCより優っていた。

DMPPCのMIC 12.5 µg/ml以上のいわゆるmethicillin resistant S. aureus(以下MRSA)²⁾ 25株では100 µg/ml以上の株が大半であった(Fig. 1)。

CNS 52株では6.25 µg/ml以下の株が約40%と比較的良好な抗菌力を示し、ABPCよりやや優れていた(Fig. 2)。

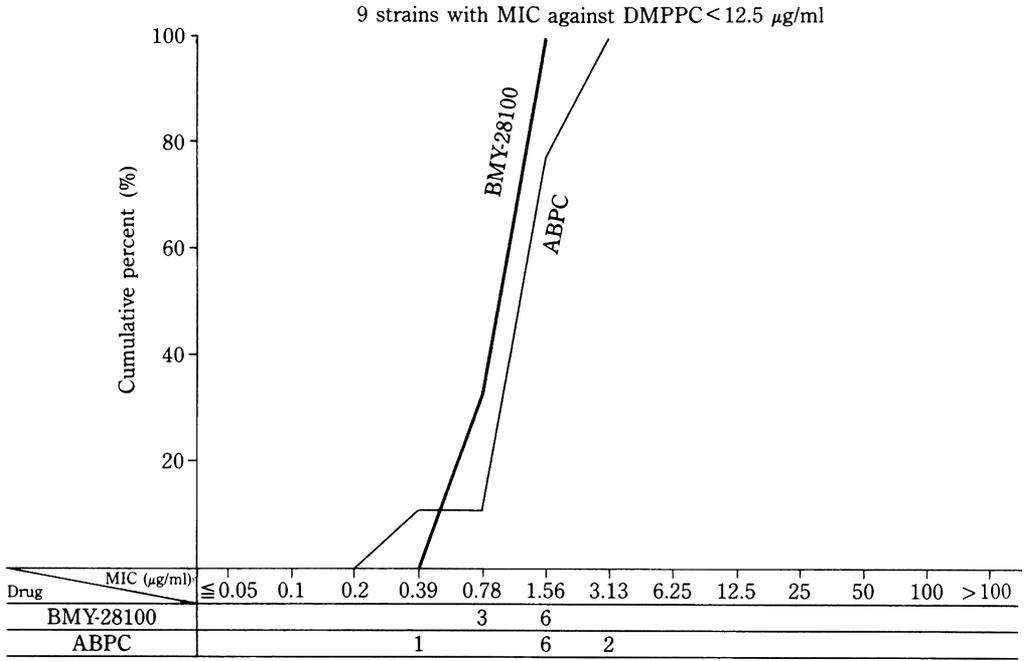
Enterococcus spp. 52株ではMICのpeakは6.25 µg/mlで12.5 µg/ml以下に90%以上が分布するもののABPCより劣っていた(Fig. 3)。

E. coli 38株ではMICのpeakは1.56 µg/ml，80%以上の株が3.13 µg/ml以下と優れた抗菌力を示し、ABPCより優れていた(Fig. 4)。

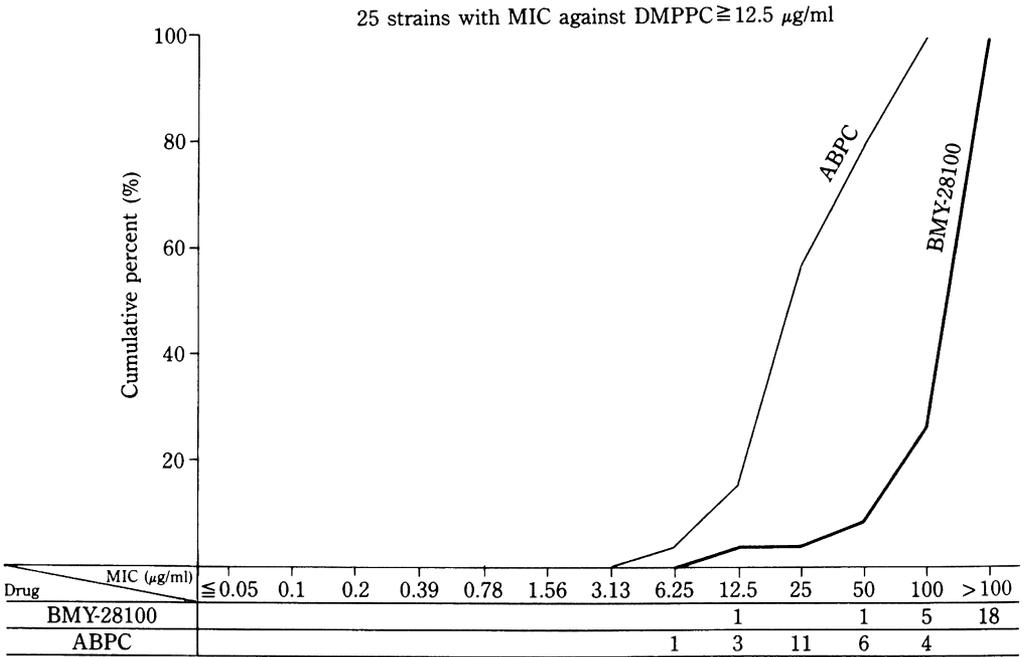
Klebsiella spp. 24株ではMICのpeakは0.78 µg/mlと良好な抗菌力を示し、ABPCよりはるかに優れていた(Fig. 5)。

Enterobacter spp., C. freundiiは何れも多くの株が25 µg/ml以上のMICを示し、ABPCと同様に臨床効果を期

* 広島市南区霞 1-2-3

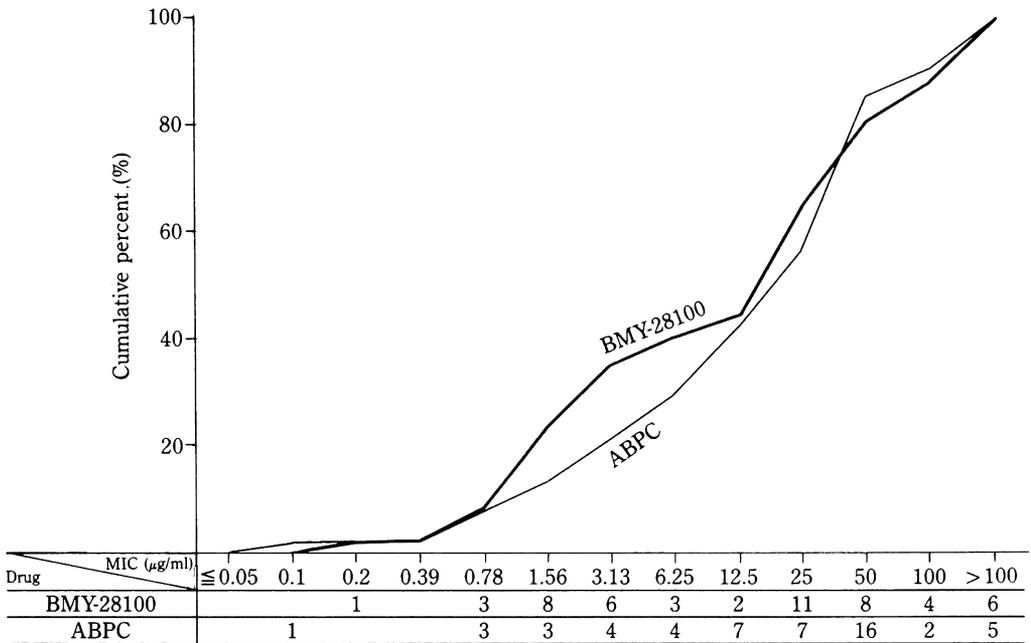


ABPC : ampicillin DMPPC : methicillin



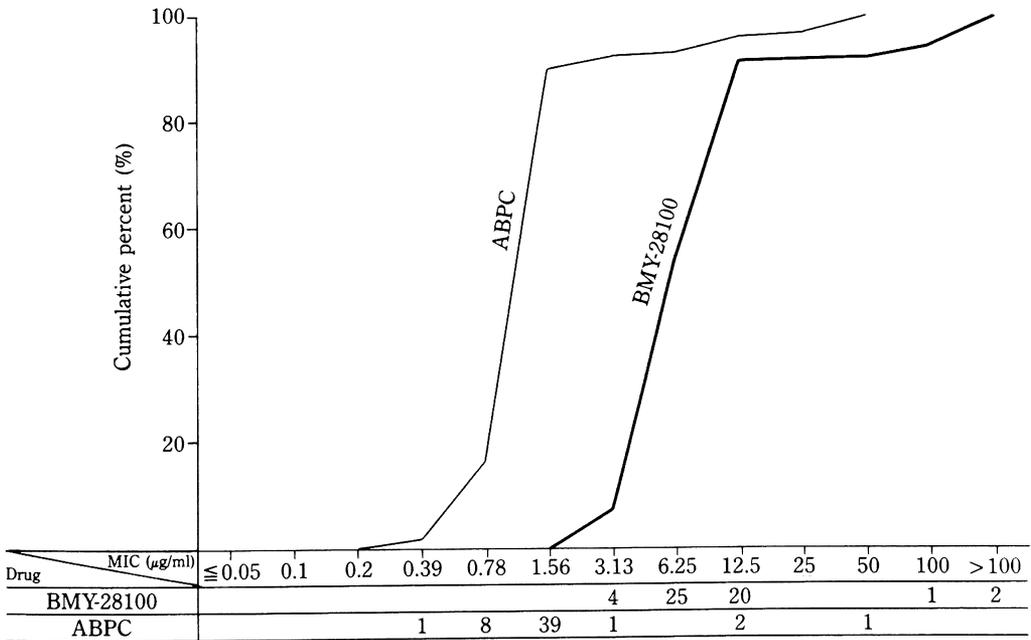
ABPC : ampicillin DMPPC : methicillin

Fig. 1. MIC distribution against *Staphylococcus aureus* (10⁶ cells/ml).



ABPC : ampicillin CNS : coagulase-negative staphylococci

Fig. 2. MIC distribution against CNS (52 strains, 10⁶ cells/ml).



ABPC : ampicillin

Fig. 3. MIC distribution against *Enterococcus* spp. (52 strains, 10⁶ cells/ml).

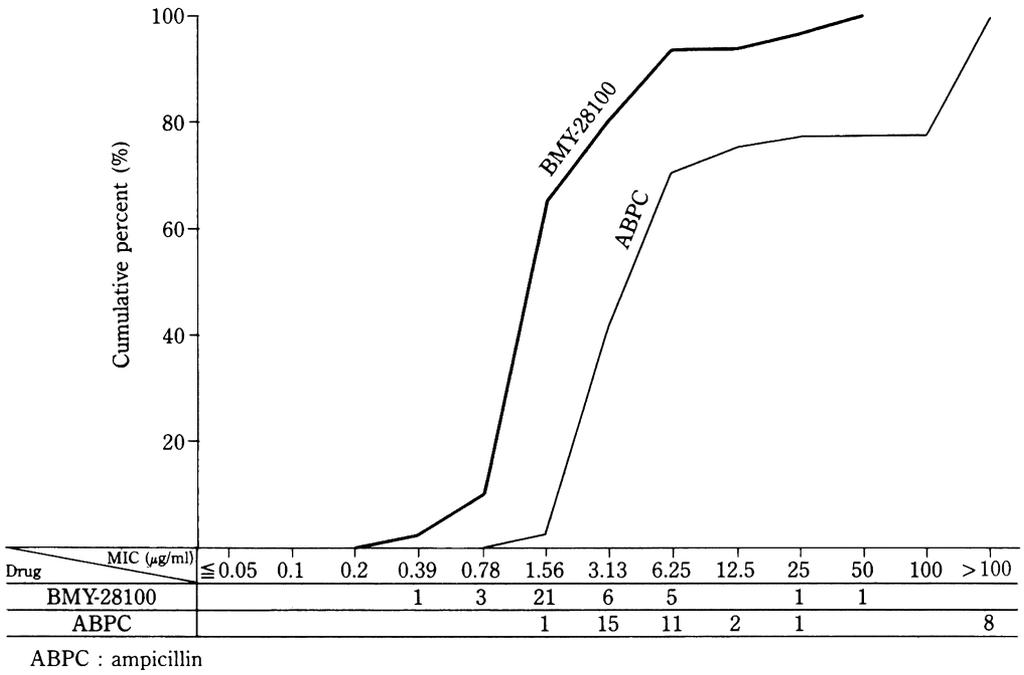


Fig. 4. MIC distribution against *Escherichia coli* (38 strains, 10⁶ cells/ml).

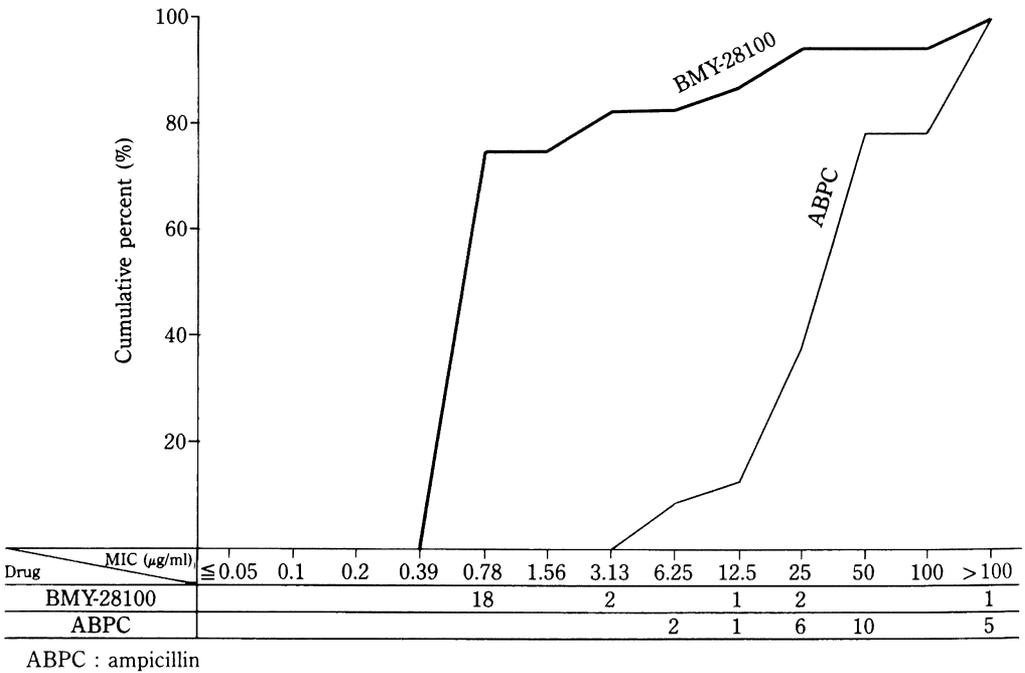


Fig. 5. MIC distribution against *Klebsiella* spp. (24 strains, 10⁶ cells/ml).

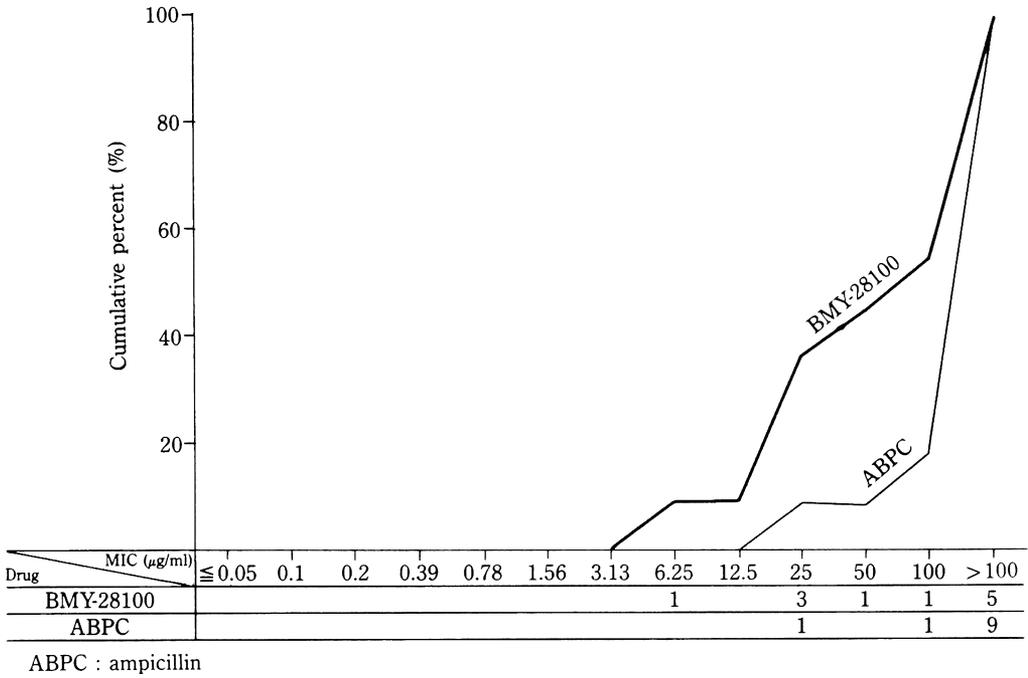


Fig. 6. MIC distribution against *Enterobacter* spp. (11 strains, 10⁶ cells/ml).

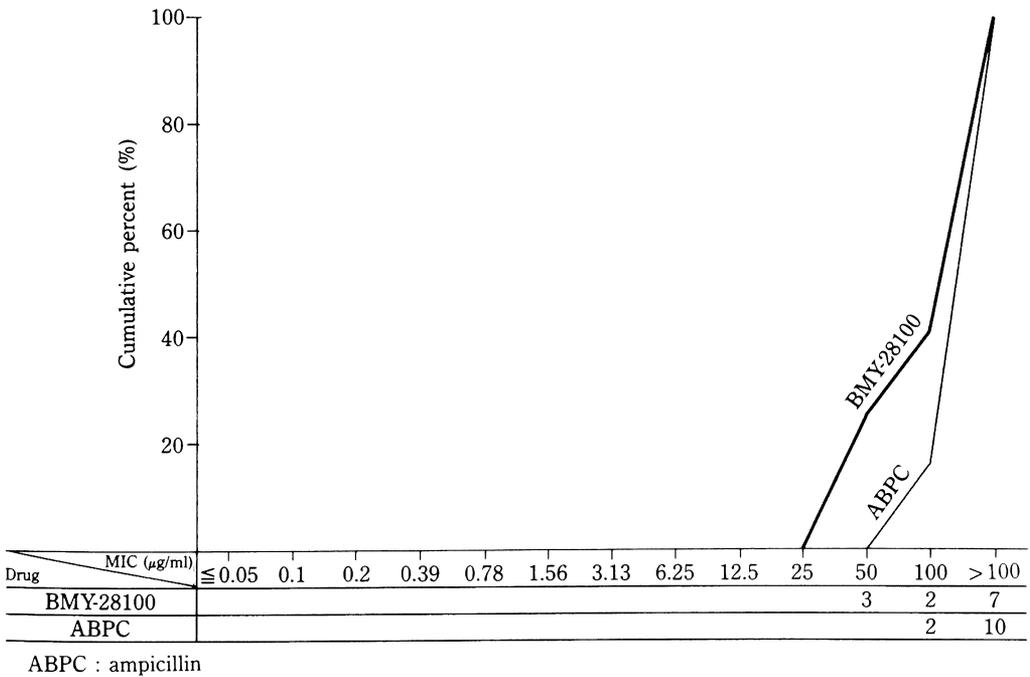


Fig. 7. MIC distribution against *Citrobacter freundii* (12 strains, 10⁶ cells/ml).

Table 1-1. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no.	Age (y) Sex	Infectious disease	Basic disease	Isolated organism (MIC of BMY-28100) 10 ⁶ cells/ml	Administration			Clinical course	Clinical efficacy	Side-effects
					daily dose (mg × times)	days	total dose (g)			
1	31 M	phlegmon (lt. knee region)	none	<i>S. aureus</i> (0.39) CCL 0.78 ABPC 1.56	500 × 3	7	10.5	signs of inflammation disappeared	(++)	(-)
2	60 M	phlegmon (lt. thumb)	none		500 × 3	10	15	signs of inflammation improved gradually	(+)	(-)
3	60 F	wound infection (rt. foot)	none	<i>P. vesicularis</i> (12.5) CCL 12.5 ABPC 50	500 × 3	4	6	CRP improved signs of inflammation disappeared promptly	(#)	(-)
4	52 F	pararitium (rt. ring finger)	none	<i>K. oxytoca</i> (1.56) CCL 1.56 ABPC 50	500 × 3	4	6	signs of inflammation improved	(#)	(-)
5	44 F	purulent lymphadenitis (rt. inguinal)	none	CNS (6.25) CCL 12.25 ABPC 50	500 × 3	4	6	signs of inflammation improved	(#)	(-)
6	65 F	phlegmon (rt. hand)	none	<i>S. aureus</i> (0.20) CCL 0.39 ABPC <0.025	500 × 3	7	10.5	signs of inflammation decreased	(++)	(-)
7	27 M	pararitium (rt. first toe)	none	<i>S. aureus</i> (0.78) CCL 1.56 ABPC 1.56	500 × 3	5	7.5	signs of inflammation improved promptly	(#)	(-)
8	38 M	abscess (rt. auricle region)	none	CNS (0.20) CCL 0.20 ABPC <0.025 <i>S. equinus</i> (0.39) CCL 3.13 ABPC 0.1	500 × 3	9	13.5	signs of inflammation improved	(++)	(-)
9	51 M	infectious atheroma (lt. auricle region)	none	CNS (0.39) CCL 1.56 ABPC 0.39	500 × 3	6	9	signs of inflammation improved	(++)	(-)
10	53 M	infectious atheroma (abdominal wall)	none	<i>S. aureus</i> (12.5) CCL 50 ABPC >100	500 × 3	5	7.5	signs of inflammation decreased gradually	(+)	(-)

CCL : cefaclor ABPC : ampicillin

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 1-2. Clinical results of BMY-28100 administration

Case no.	Age (y) Sex	Infectious disease	Basic disease	Isolated organism (MIC of BMY-28100) 10 ⁶ cells/ml	Administration			Clinical course	Clinical efficacy	Side-effects
					daily dose (mg × times)	days	total dose (g)			
11	42 F	paronychia (rt. thumb)	none		500 × 3	3	4.5	signs of inflammation disappeared	(#)	(-)
12	25 M	infectious atheroma (rt. gluteal region)	none	<i>S. aureus</i> (1.56) CCL 3.13 ABPC 12.5 CNS (0.20) CCL 0.39 ABPC 0.025	250 × 3	4	3	signs of inflammation disappeared	(#)	(-)
13	34 M	wound infection (lt. thumb)	none	<i>S. aureus</i> (0.78) CCL 1.56 ABPC 1.56 <i>E. cloacae</i> (25) CCL 50 ABPC 100	250 × 3	4	3	signs of inflammation improved	(#)	(-)
14	59 M	phlegmon (lt. index finger)	none		250 × 3	7	5.25	signs of inflammation improved gradually	(+)	(-)
15	16 F	wound infection (lt. sole of the foot)	none	<i>E. corrodens</i> (3.13) CCL 3.13 ABPC 0.2	250 × 3	5	3.75	signs of inflammation disappeared promptly	(#)	(-)
16	28 F	wound infection (lt. hand)	none		500 × 3	7	10.5	CRP improved signs of inflammation improved	(#)	(-)
17	73 F	paronychia (rt. ring finger)	hypertension	<i>S. aureus</i> (0.78) CCL 1.56 ABPC 6.25	250 × 3	7	5.25	signs of inflammation improved	(++)	(-)
18	62 M	infectious atheroma (back)	hypertension	CNS (0.2) CCL 0.39 ABPC <0.025	250 × 3	7	5.25	signs of inflammation improved	(++)	(-)
19	37 M	phlegmon (lt. index finger)	none	<i>S. aureus</i> (0.20) CCL 0.39 ABPC <0.025	250 × 3	5	3.75	signs of inflammation improved promptly	(#)	(-)
20	48 M	phlegmon (lt. interdigital space)	none	<i>S. pyogenes</i> (<0.025) CCL 0.1 ABPC <0.025	250 × 3	7	5.25	signs of inflammation disappeared promptly	(#)	(-)

CCL : cefaclor ABPC : ampicillin

CNS : coagulase-negative staphylococci

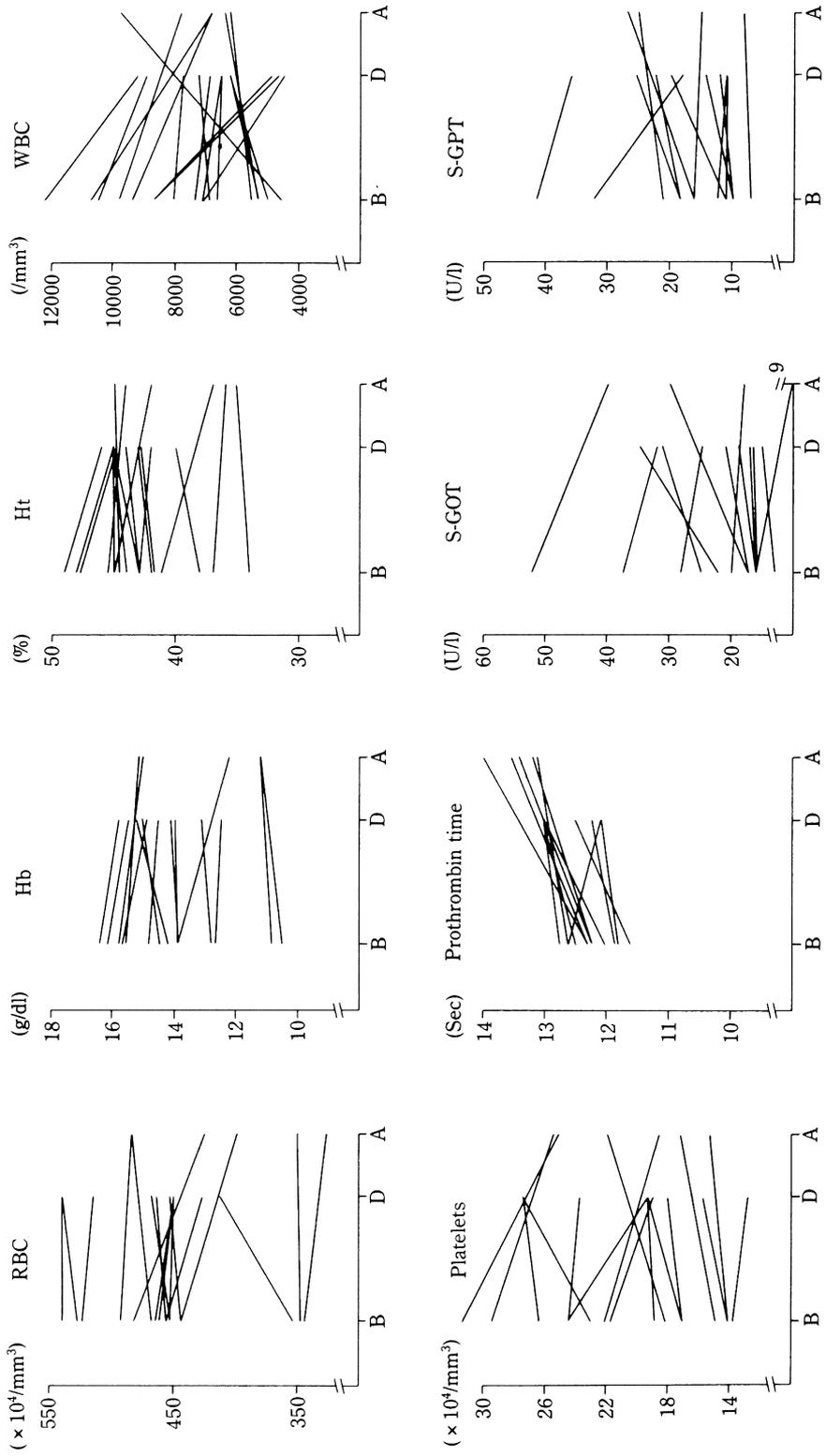


Fig. 8-1. Laboratory findings before (B), during (D), and after (A) administration of BMY-28100.

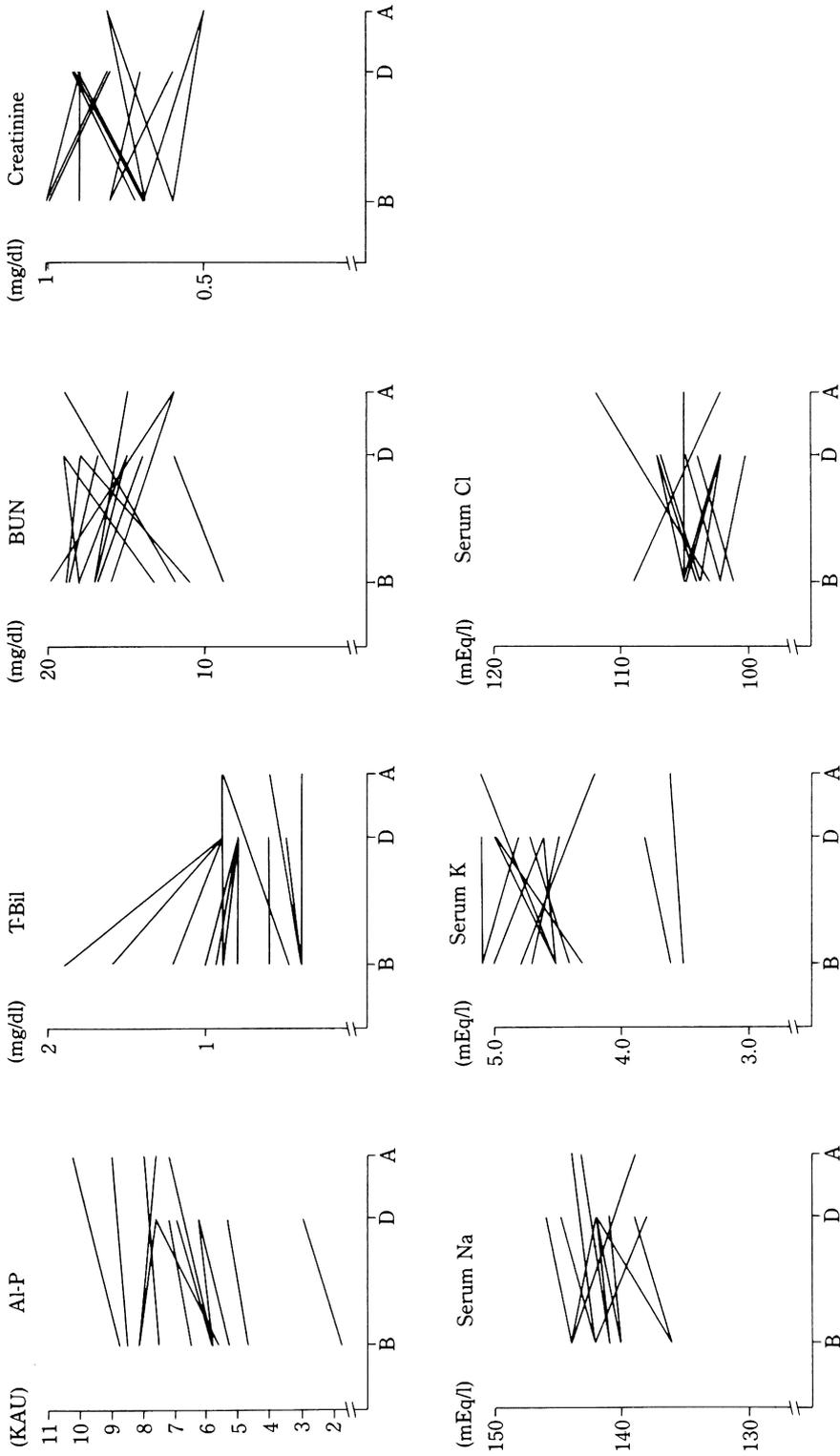


Fig. 8-2. Laboratory findings before (B), during (D) and after (A) administration of BMY-28100.

待できないものと考えられた(Fig. 6, 7)。

Ⅱ. 臨床的検討

対象は皮膚軟部組織感染症20例で、症例の一覧表をTable 1に示した。性別は男12例、女8例で、年齢は16歳から73歳(平均43歳)であった。疾患の内訳は蜂窩織炎6例、感染性粉瘤4例、感染性創4例、瘰癧4例、化膿性リンパ節炎1例、皮下膿瘍1例であった。なおこの内12例に外科的処置として切開または穿刺を行った。

投与法はBYM-28100を1回250mgまたは500mgを1日3回経口投与した。投与期間は最短3日、最長9日、平均5.6日、総投与量は3g~15g、平均7gであった。

効果判定は臨床症状の改善を中心に行った。即ち著効とは炎症の主要な症状が投与後3日以内に著明に改善したもの、有効：炎症の主要な症状が5日以内に著明に改善したもの、やや有効：投与後6日以上経過するも炎症所見が充分軽減しないもの、または炎症の軽減に他の因子が大きく関与したと思われるもの、無効：投与後も炎症所見が不変もしくは増悪したもの、とした。

副作用としては本剤投与による自・他覚的副作用の有無とともに投与前、投与中(投与中の検査値は投与開始後3日以上経過したものを採用した)あるいは投与後に採血し、血液検査、血液生化学的検査を行い検討した。

結果：500mgを1日3回投与群(500mg投与群)と250mg 1日3回投与群(250mg投与群)に分けて検討すると、500mg投与群で著効6例、有効4例、やや有効2例と有効以上の有効率83.3%、250mg投与群で著効5例、有効2例、やや有効1例と有効率87.5%と両者ともほぼ同じ有効率であった。全体では、20例中著効11例、有効6例、やや有効3例、有効率85%と優れた効果を認めた。疾患別にみると蜂窩織炎著効2例、有効2例、やや有効2例、感染性粉瘤著効1例、有効2例、やや有効1例、感染性創著効4例、瘰癧著効3例、有効1例、皮下膿瘍有効1例、化膿性リンパ節炎著効1例と全般的に効果を認めた。集中センターで行った細菌学的検査について検討すると単独菌を分離したものは*S. aureus*が6例と最も多く、この内5例が有効以上で、やや有効の1例は症例10でこの菌のBYM-28100のMICが12.5 μ g/mlと高値であった。CNSは3例で検出、何れの症例も有効以上の効果を認めた。複数菌を分離したものは3例、症例13は*Enterobacter cloacae*のBYM-28100のMICが25 μ g/mlと

高値であったが、臨床効果は著効であった。

副作用についてみると、自・他覚的所見では何れの症例も特記すべき異常を認めなかった。

投与前、投与中、投与後の臨床検査値の変動はFig. 8に示したが、何れも異常傾向を示すものは認めなかった。

Ⅲ. 考 案

BYM-28100はプリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された非エステル型の経口用セフェム剤である。

本剤の抗菌力を外科臨床分離菌株で検討した結果、*S. aureus*ではMRSAは耐性であったが、methicillin sensitive *S. aureus*(MSSA)には良好な抗菌力を示した。一般的にMRSAは院内感染に於いて検出され、外科領域では術後感染以外では検出されることは稀であるので³⁾、主として外来感染症に用いられることの多い経口剤としては問題ないと考ええる。事実臨床的検討において*S. aureus*感染に優れた効果を認めた。CNSにも比較的良好な抗菌力を示し、グラム陰性桿菌では*E. coli*, *Klebsiella* spp.には極めて良好な抗菌力を示した。*Enterobacter*, *Citrobacter*等の弱毒菌には低い感受性を示した。以上の結果を踏まえて*S. aureus*やCNSが検出されることが多く⁴⁾、また検出されてもグラム陰性菌では*E. coli*, *Klebsiella*等の強毒菌である皮膚軟部組織感染症を対象として臨床的検討を行った。結果は20例中著効11例、有効6例、やや有効3例と有効率85%の優れた効果を認め、特記すべき副作用も認めなかったことから、BYM-28100は皮膚軟部組織感染症に対して有効性が高く、副作用の少ない有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 344~347, 1981
- 2) 横田 健, 松本慶蔵編：MRSA感染症, 1.MRSAの耐性機構をめぐって(横田 健)1~11頁, ライフ・サイエンス, 1986
- 3) 横田 健, 松本慶蔵編：MRSA感染症, 5, 院内感染としてのMRSA(由良二郎, 河辺章夫, 高岡哲郎)49~62頁, ライフ・サイエンス, 1986
- 4) 黒坂公正：ブドウ球菌感染症。日本臨床, 春季増刊, 感染症学の進歩: 495~501, 1985

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100 IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE, MIKIO FUJIMOTO, MITSUAKI OKITA,
YOSHIKI MURAKAMI and EISOU HIYAMA

First Department of Surgery and Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital,
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

AKIHIRO KISHI

Kake Municipal Hospital

We studied BMY-28100, a new oral cephalosporin, in terms of its antimicrobial activity and clinical efficacy in the field of surgery. The results of those studies were as follows.

1. Antibacterial activity · The MICs of BMY-28100 against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), enterococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. and *Citrobacter freundii* were measured.

BMY-28100 had good antibacterial activity against methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA). Most of the methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) strains were resistant to BMY-28100.

BMY-28100 had good antibacterial activity against *E. coli* and *Klebsiella* spp., and it was comparatively potent against CNS and enterococci, while *Enterobacter* spp., and *C. freundii* were resistant to BMY-28100.

2. Clinical efficacy : BMY-28100 was administered to 20 patients with skin and soft-tissue infections. Therapeutic response was excellent in 11, good in 6 and fair in 3 cases, and the efficacy rate was 85%. No side effects were observed.