

女子急性単純性膀胱炎におけるBMY-28100の基礎的・臨床的検討

梅原次男・広瀬崇興・熊本悦明・西島紀子
札幌医科大学泌尿器科教室*

丸田 浩

市立室蘭総合病院泌尿器科

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

三熊直人

倶知安厚生病院泌尿器科

恒川琢司

釧路赤十字病院泌尿器科

青木正治

北見赤十字病院泌尿器科

新しい経口セファロsporin剤であるBMY-28100に対し基礎的および臨床的検討を行った。抗菌力については教室の尿路臨床分離株のうち*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*に対してBMY-28100は良好な抗菌力を示したが、indole陽性*Proteus* spp., *Enterobacter* spp., に対してはそれほど抗菌力は強くなく、また*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*に対してはほとんど抗菌力を有しなかった。臨床的検討については女子急性単純性膀胱炎43例に対し、BMY-28100, 500mg 1日1回, または250mg 1日2回, 3日間あるいは7日間投与したところ、総合有効率は3日目に判定可能であった23例, 7日目に判定可能であった18例とも100%であった。副作用は下痢が1例に認められたが、無処置にて3日後には消失した。

Key words : BMY-28100, セフェム系抗生剤, 急性単純性膀胱炎, 抗菌力

BMY-28100は、ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で開発された新規経口セファロsporin剤(Fig. 1)であり、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*等のグラム陽性菌から*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*等のグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を示す。

特にグラム陽性菌に対する抗菌力は、従来の経口セファロsporin剤に比べ強いと言われている¹⁾。

今回、我々は本剤に対する基礎的および臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を以下に報告する。

I. 方法および対象

1. 抗菌力

当教室において尿路感染症から分離保存されている*S. aureus*(47株), *S. epidermidis*(50株), *Enterococcus faeca-*

lis (50株), *Enterococcus faecium* (45株), *Enterobacter* spp. (50株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株), *Serratia marcescens* (50株), *E. coli* (50株), *Klebsiella pneumoniae* (50株), *P. mirabilis* (50株), indole陽性*Proteus* (50株) についてMIC-2000システムを用い、 10^5 cfu/mlの接種

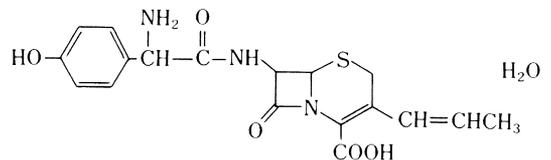


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 札幌市中央区南1条西16-291

菌量でBYM-28100の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。比較薬剤としてcefixime(CFIX), cefaclor(CCL), cefuroxime(CXM), ampicillin(ABPC), ceftam(CFTM)のMICも測定した。ただし, *S. aureus*と*E. faecium*についてはCFTMのMICは測定せず, *Enterobacter* spp.は44株, *K. pneumoniae*は39株についてのみCFTMのMIC値を測定し, 比較した。

2. 臨床的検討

昭和62年6月から11月までに札幌医科大学泌尿器科, 市立室蘭総合病院泌尿器科, 苫小牧王子総合病院泌尿器科, 俱知安厚生病院泌尿器科, 釧路赤十字病院泌尿器科, 北見赤十字病院泌尿器科に外来通院した女子急性単純性膀胱炎43例にBYM-28100を食後経口投与し, その治療成績を検討した。

薬剤投与方法はBYM-28100, 250mgカプセルを1日1回2カプセル投与, または1日2回1カプセル投与のいずれかで行い, 3日間, あるいは7日間投与した。治療効果は, UTI薬効評価基準(第3版)²⁾により投与3日

目に判定し, また7日間投与した症例では, 同基準を準用して効果判定を行った。また, 今回の分離菌に対するMIC測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従って行った。

副作用に関しては自他覚的症状の所見のほか, 投与前後に一般臨床検査を施行し, 投与前後における臨床検査値の変動を検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

1) *E. coli*(50株)(Fig. 2)

BYM-28100のMIC値は1.56 μ g/mlにピークを認めた。MIC₅₀値は1.56 μ g/ml, MIC₈₀値は3.13 μ g/mlでCFIX, CFTMより抗菌力はやや劣るもののCCL, CXMと同程度の抗菌力で, ABPCよりも優れた抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae*(50株)(Fig. 3)

BYM-28100のMIC値は0.78 μ g/mlにピークを認めた。MIC_{50,80}値はともに0.78 μ g/mlでCFIX, CFTMより抗菌力はやや劣るものの, CCLとほぼ同程度の抗菌力で, CXM, ABPCよりも優れた抗菌力を示した。

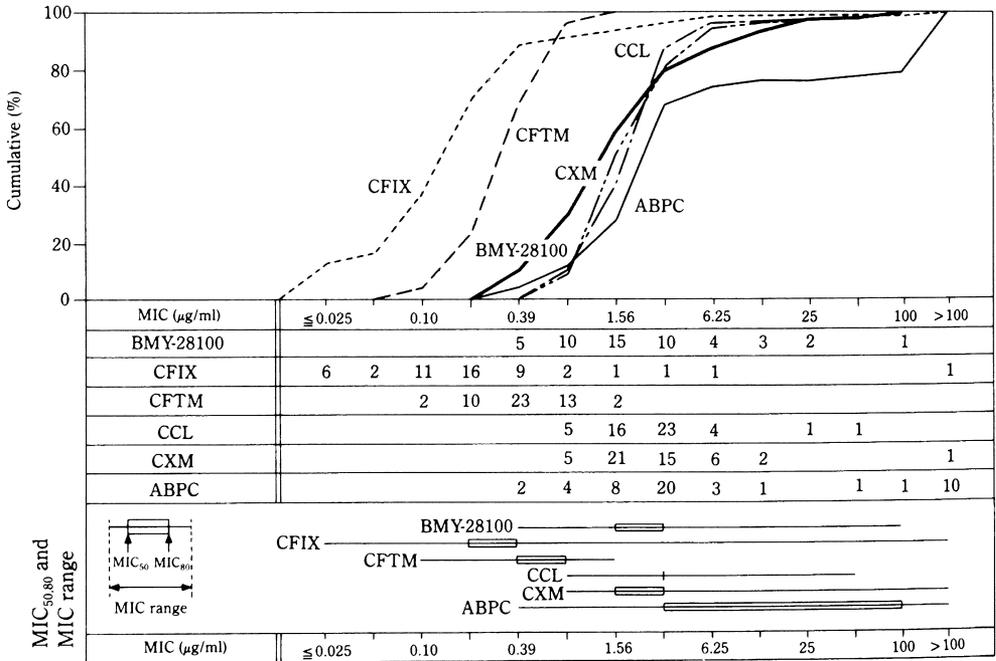


Fig. 2. Antimicrobial activity of BYM-28100, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Escherichia coli* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10⁵ CFU/ml).

3) *P. mirabilis*(50株)(Fig. 4)

BMY-28100のMIC値は0.78 μ g/mlにピークを認めた。MIC₅₀値は0.78 μ g/ml, MIC₈₀値は1.56 μ g/mlでCFIXと同程度の抗菌力で, CCL, ABPCよりも優れた抗菌力を示した。

4) indole(+) *Proteus* spp.(50株)(Fig. 5)

BMY-28100のMIC値は>100 μ g/mlに21株(42%)が分布し, 12.5 μ g/ml以下の株は12株(24%)であった。MIC₅₀値は100 μ g/ml, MIC₈₀値は>100 μ g/mlでCFIX, CFTM, CXMより抗菌力はやや劣り, CCLとはほぼ同程度で, ABPCより優れた抗菌力を示した。

5) *Enterobacter* spp.(50株)(Fig. 6)

BMY-28100のMIC値は>100 μ g/mlに33株(66%)が分布し, 12.5 μ g/ml以下の株は8株(16%)であった。MIC_{50,80}値ともに>100 μ g/mlでCFIX, CFTM, CXMより抗菌力はやや劣り, CCL, ABPCと同様の弱い抗菌力であった。

6) *Serratia marcescens*(50株)(Fig. 7)

BMY-28100のMIC値は全株25 μ g/ml以上で抗菌力を認めなかった。CFIX, CFTMは約40%の株が12.5 μ g/ml

以下に分布していたが, CXM, ABPC, CCLについてはBMY-28100と同様に抗菌力を認めなかった。

7) *P. aeruginosa*(50株)(Fig. 8)

BMY-28100のMIC値は全株25 μ g/ml以上で他剤と同様にほとんど抗菌力を認めなかった。

8) *S. aureus*(47株)(Fig. 9)

BMY-28100のMIC値は0.78 μ g/mlにピークを認めた。MIC₅₀値は0.78 μ g/ml, MIC₈₀値は25 μ g/mlでCFIX, CCL, CXM, ABPCよりも優れた抗菌力を示した。

9) *S. epidermidis*(50株)(Fig. 10)

BMY-28100のMIC値は1.56 μ g/mlにピークを認めた。MIC₅₀値は1.56 μ g/ml, MIC₈₀値は3.13 μ g/mlでABPC, CXMより抗菌力はやや劣るものの, CFIX, CFTM, CCLよりも優れた抗菌力を示した。

10) *E. faecalis*(50株)(Fig. 11)

BMY-28100のMIC値は25 μ g/mlにピークを認めた。MIC_{50,80}値はともに25 μ g/mlで, ABPCより抗菌力は劣るもののCFIX, CFTM, CCL, CXMよりも優れた抗菌力を示した。

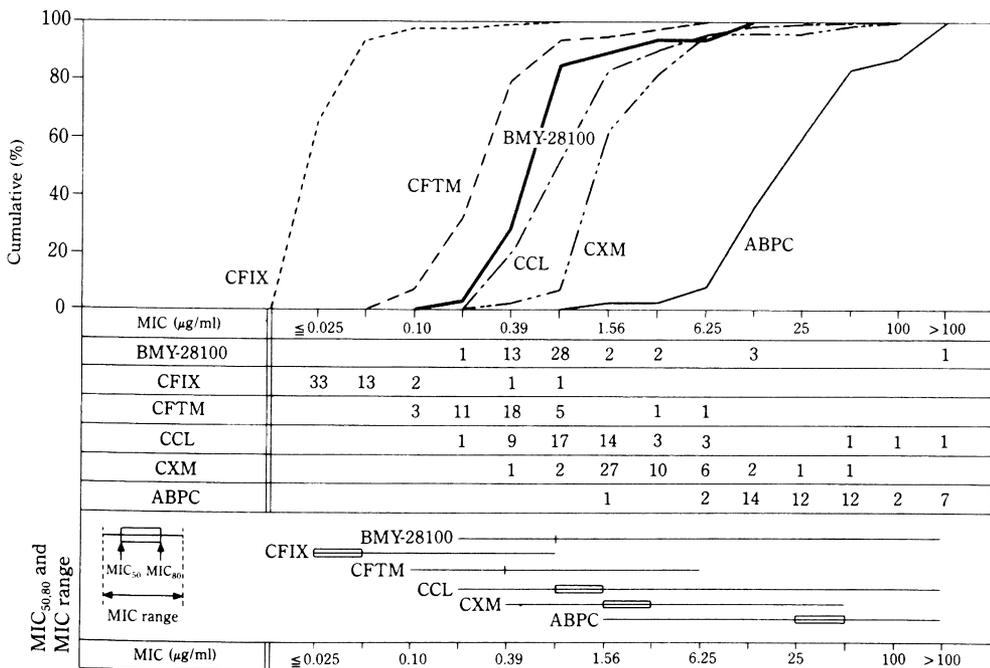


Fig. 3. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM)*, cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains, *39 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

11) *E. faecium* (45株) (Fig. 12)

BMY-28100のMIC値は全株25 μ g/ml以上で他剤と同様にほとんど抗菌力を認めなかった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎43例の症例一覧表および臨床効果をTable 1~5に示した。UTI薬効評価基準に合致した23例(1回500mg 1日1回投与16例, 1回250mg 1日2回投与7例)の3日目判定による総合臨床効果は, 著効15例(1回500mg 1日1回投与10例, 1回250mg 1日2回投与5例), 有効8例(1回500mg 1日1回投与6例, 1回250mg 1日2回投与2例)で, 総合有効率は100%であった(Table 2,3)。7日間投与後の総合臨床効果では, 著効15例(1回500mg 1日1回投与10例, 1回250mg 1日2回投与5例), 有効3例(1回500mg 1日1回投与3例)で総合有効率は100%であった(Table 4,5)。また, 主治医判定では全症例43例中著効27例, 有効10例, やや有効5例, 無効1例で有効率は86%であった。

3日目判定の細菌学的効果をTable 6に示した。分離菌種は, *E. coli* 20株, *Staphylococcus saprophyticus* 3株であり, *E. coli* 1株が存続した以外は全てBMY-28100 3

日間投与にて消失し, 菌消失率は95.7%であった。投与後出現菌としては, Gram-positive cocci, *Citrobacter freundii* 各1株が検出された。また, 投与前分離菌のMIC分布と菌消失との関係をTable 7に示した。*E. coli* 20株に対するBMY-28100のMIC値は0.78 μ g/ml~6.25 μ g/mlに分布し, 投与後にも存続した1株のMIC値は1.56 μ g/mlであった。*S. saprophyticus* に対するBMY-28100のMIC値は全て0.39 μ g/ml以下であった。

Table 8には排尿痛, 膿尿, 細菌尿の有無により再発の検討を行った結果を示した。BMY-28100を7日間投与後, 著効と判定し得た症例について7日間休薬し, 再発の有無について検討した。検討し得た症例は8例であり, 1例も再発を認めず, 7日間投与にて100%の再発予防率を得た。

副作用に関しては, BMY-28100の投与によると考えられる自覚的副作用は, 軽度の下痢が1例認められたが, 投与中止することなく無処置にて3日後には消失した。またBMY-28100投与前後の臨床検査値を測定した症例の一覧をTable 9に示した。BMY-28100に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

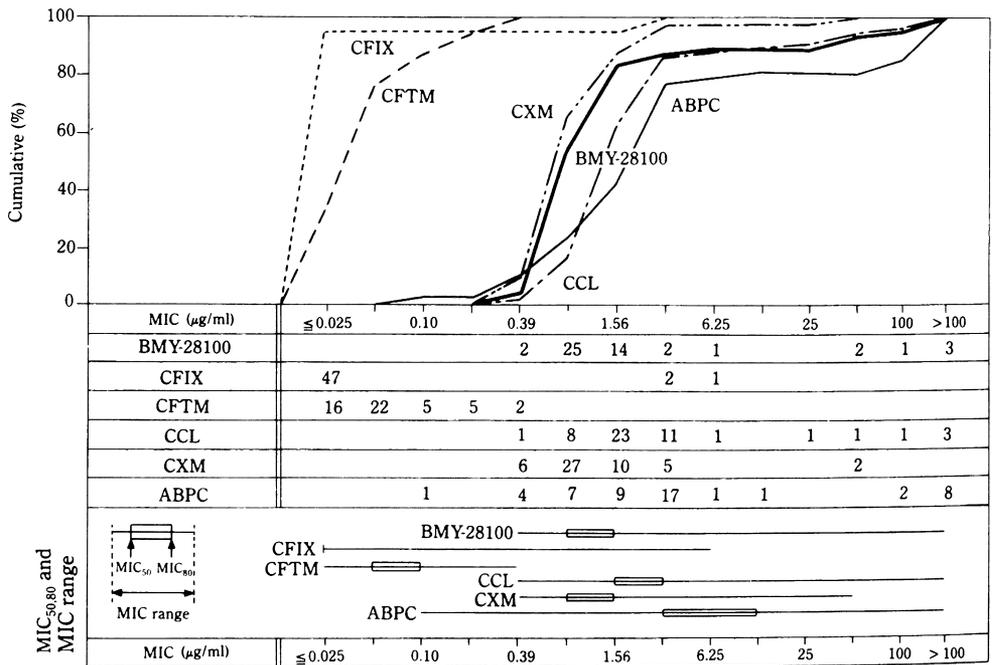


Fig. 4. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Proteus mirabilis* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

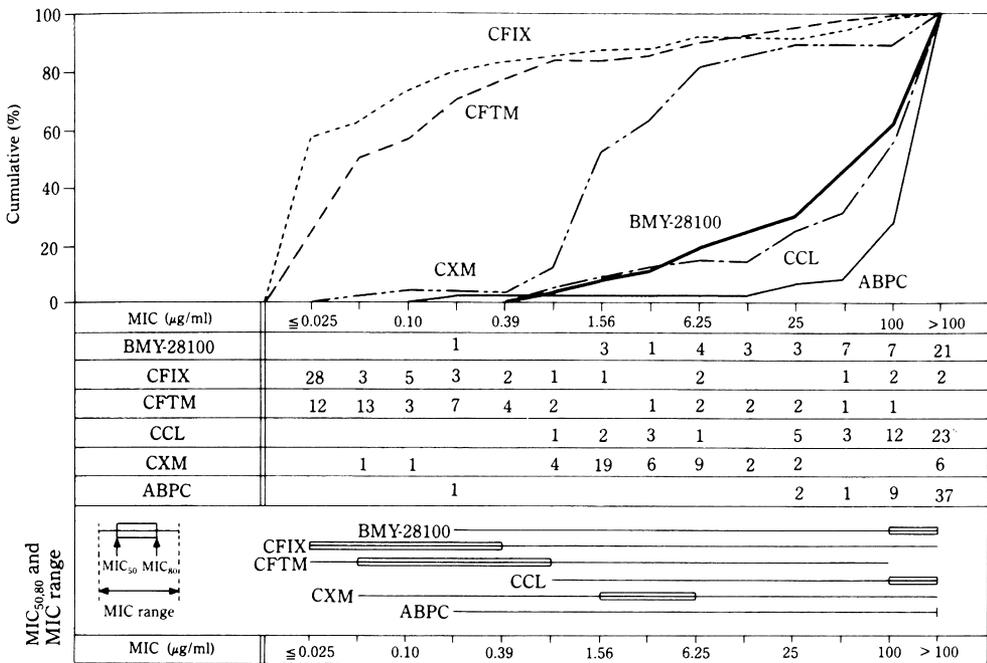


Fig. 5. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against indole (+) *Proteus* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10⁵ CFU/ml).

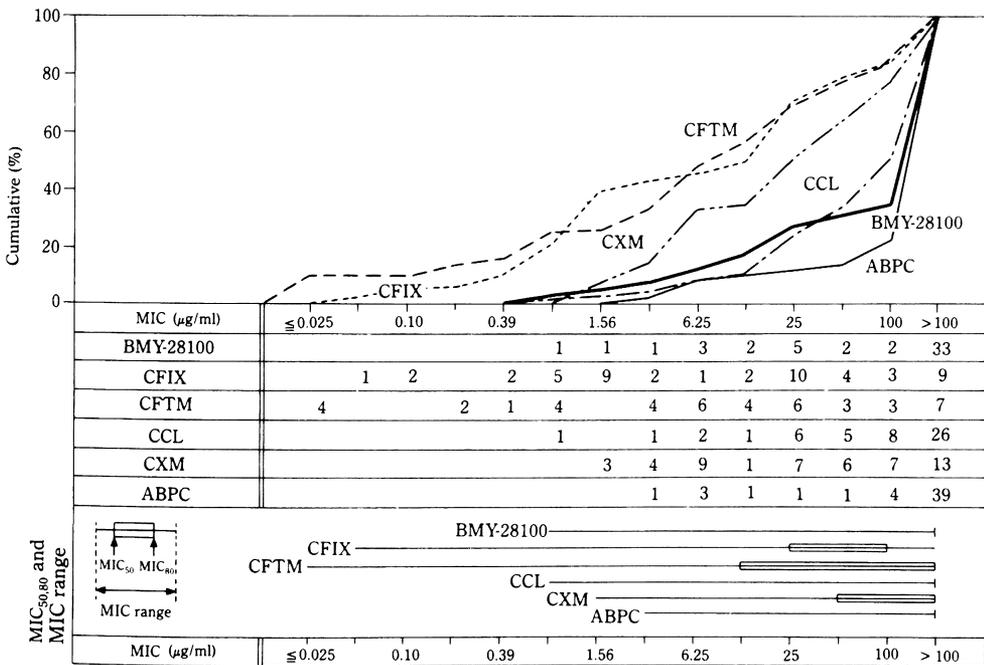


Fig. 6. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM)*, cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Enterobacter* (50 strains, *44 strains) (by MIC-2000 system) (10⁵ CFU/ml).

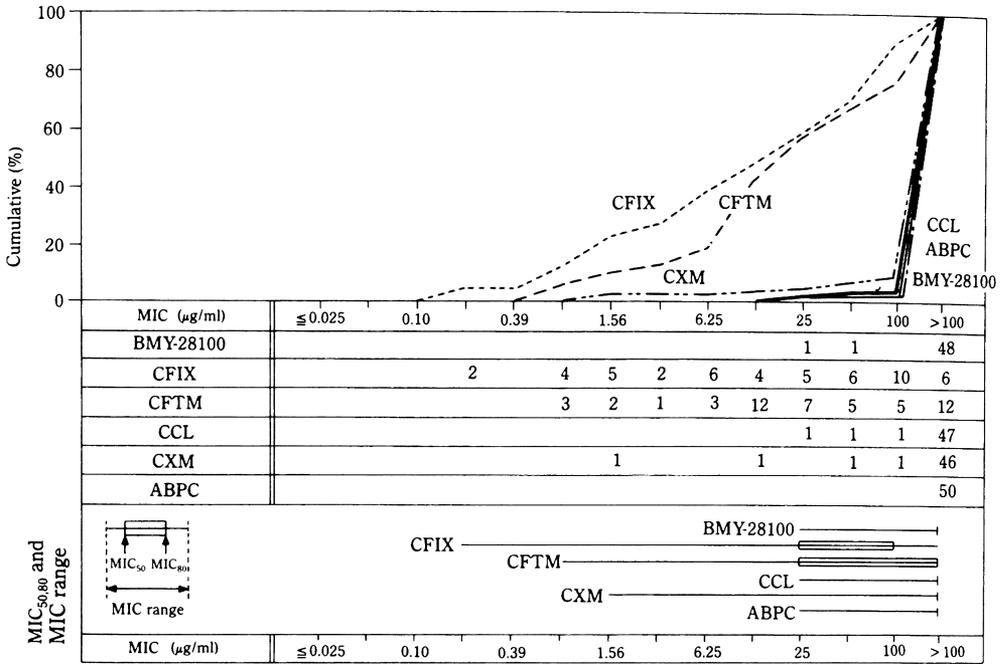


Fig. 7. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Serratia marcescens* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

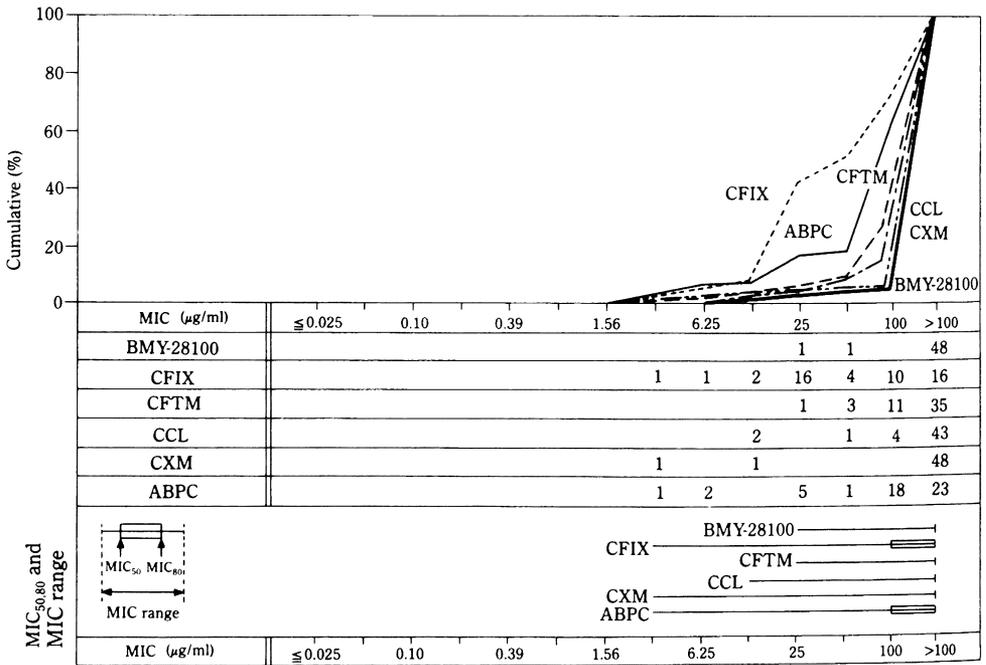


Fig. 8. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

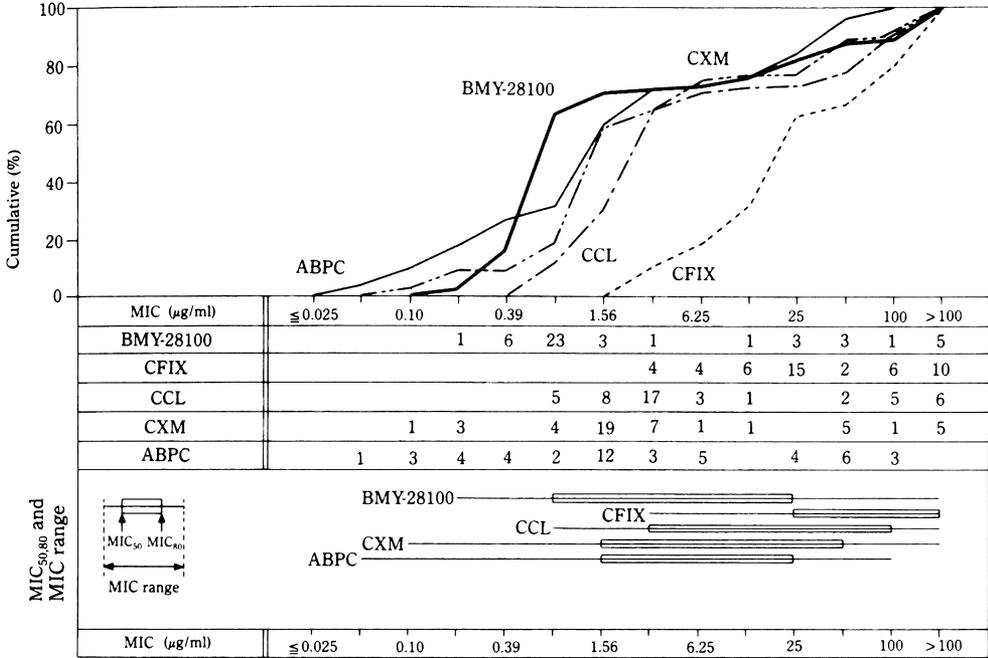


Fig. 9. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Staphylococcus aureus* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

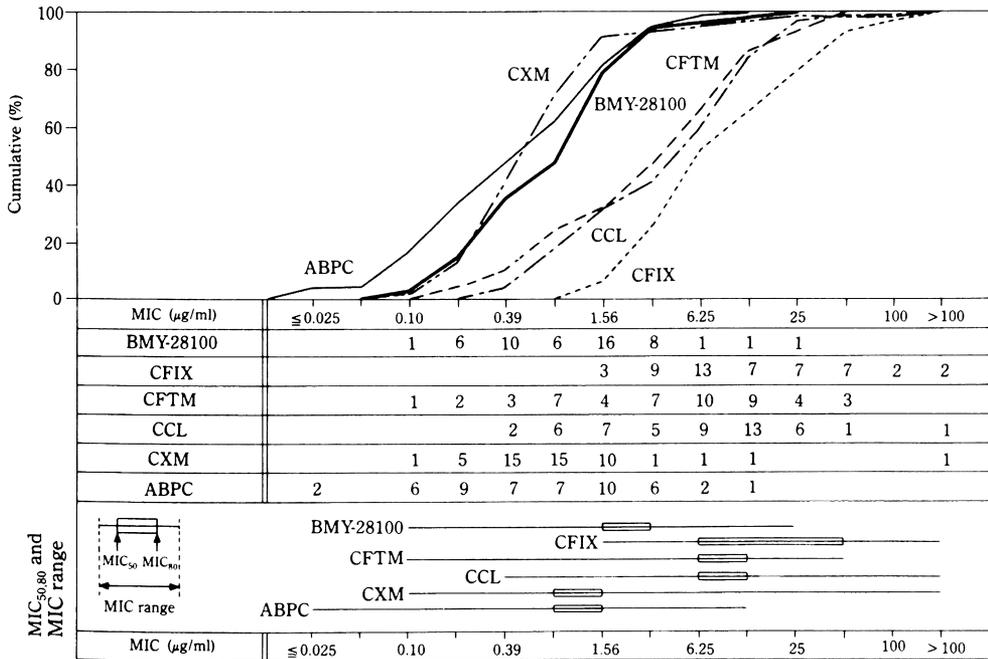


Fig. 10. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Staphylococcus epidermidis* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

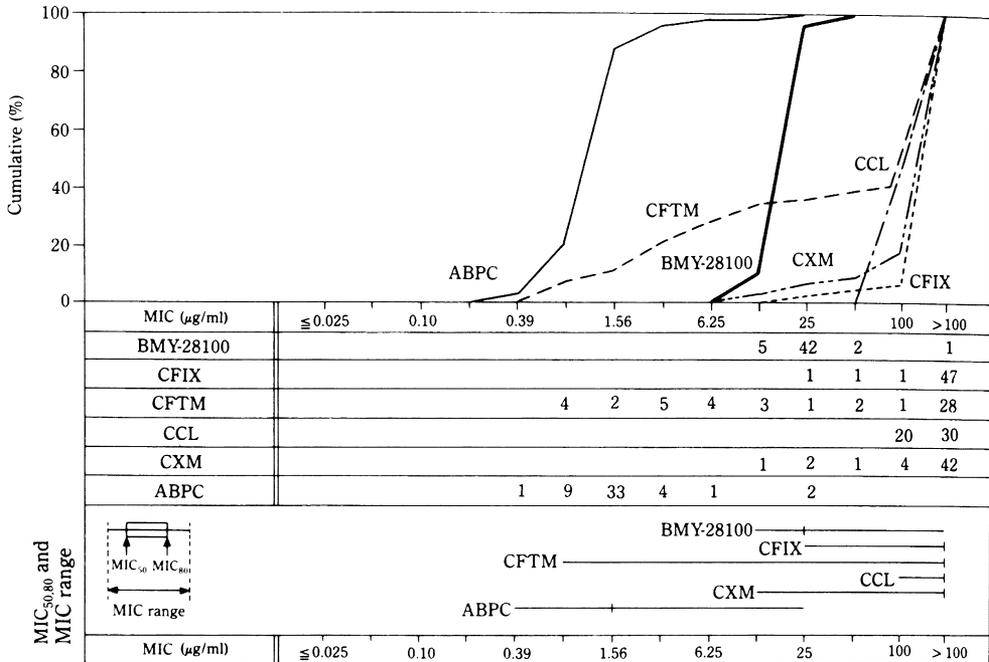


Fig. 11. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), cefteteram (CFTM), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Enterococcus faecalis* (50 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

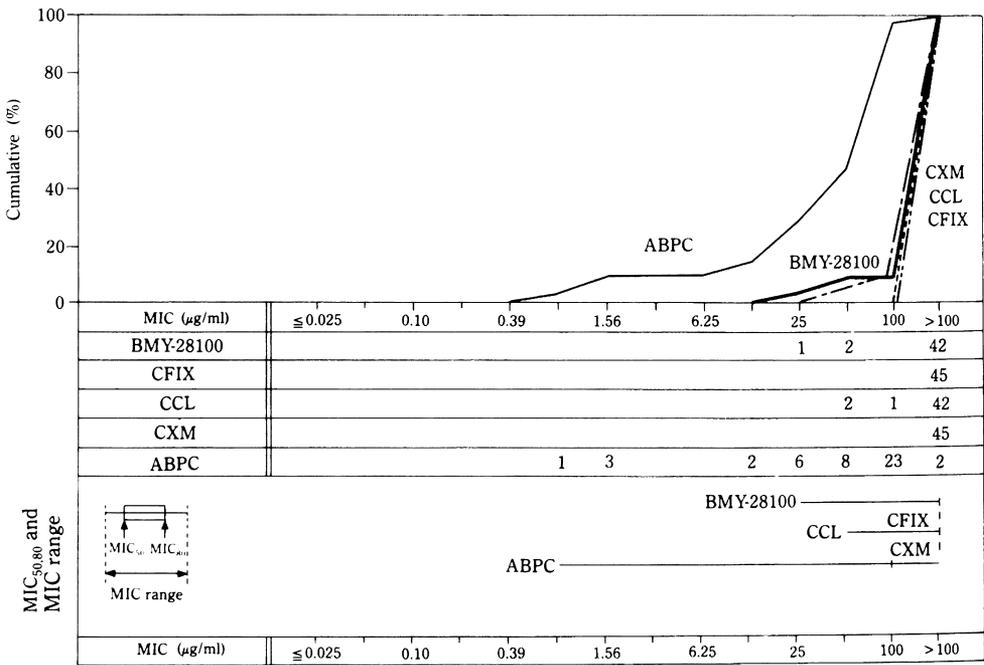


Fig. 12. Antimicrobial activity of BMY-28100, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), ampicillin (ABPC) against *Enterococcus faecium* (45 strains) (by MIC-2000 system) (10^5 CFU/ml).

Table 1-1. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BMY-28100

* before
 3 days' treatment
 7 days' treatment
 14 days' treatment

** 3 days' treatment
 7 days' treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	43 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	++	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵	0.2	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
2	27 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
3	34 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
4	25 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
5	28 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
6	60 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
7	67 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	excellent	good	-
						-	-	-	-	-	excellent	good	
						-	-	-	-	-	excellent	good	
						-	-	-	-	-	excellent	good	
8	25 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	-
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	
						-	-	-	-	-	excellent	excellent	

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Doctor's evaluation

Table 1-2. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BMY-28100

* before _____ ** 3 days' treatment
 3 days' treatment 7 days' treatment
 7 days' treatment
 14 days' treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
9	68 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	good	good	-
						+	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-	excellent	good	
10	49 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	good	good	-
						+	-	-	-	-			
						+	-	-	-	-	good	good	
11	26 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	good	fair	-
						-	+	GPC	10 ³ †	-			
						-	+	-	-	-	good	fair	
12	25 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56	good	excellent	-
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56			
						-	-	<i>E. coli</i>	<10 ³	1.56	excellent	excellent	
13	28 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	good	fair	-
						-	+	-	-	-			
						/	/	/	/	/	/	/	
14	22 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	4	+	++	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵	0.2	excellent	good	-
						-	-	YLO	<10 ³	-			
						/	/	/	/	/	/	/	
15	32 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵	0.39	good	excellent	di- arrhea
						-	-	<i>C. freundii</i>	10 ³	>400			
						/	/	/	/	/	/	/	
16	37 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	excellent	good	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	3.13	good	good	

GPC : Gram-positive cocci

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

YLO : yeast-like organism

Dr. : Doctor's evaluation

Table 1-4. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BMY-28100

* before 3 days' treatment
 ** 3 days' treatment
 7 days' treatment
 14 days' treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
24	72 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	/	poor	-
						+	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>400			
						-	±	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
25	70 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	++	-	-	-	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	12.5			
						-	-	-	-	-			
26	55 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	+	-	-	-	/	excellent	-
						-	-	<i>M. morgani</i>	10 ³	>400			
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
27	77 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	1.56	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
28	91 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	/	excellent	-
						+	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
29	71 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	>400			
						-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13			
30	48 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
31	40 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Doctor's evaluation

Table 1-5. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BMY-28100
 * before 3 days' treatment 7 days' treatment
 ** 3 days' treatment 7 days' treatment
 14 days' treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.		
32	78 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	4	-	++	-	-			/	good	-
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	3.13				
33	44 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	±	-	-			/	good	-
						-	-	-	-					
34	53 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	+	-	-			/	fair	-
						-	-	-	-					
						+	-	-	-					
						-	-	-	-					
35	32 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	±	-	-			/	fair	-
						-	-	-	-					
						-	-	<i>K. pneumoniae</i>	10 ³	1.56				
36	31 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56		/	excellent	-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
37	62 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	++	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56		/	excellent	-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
38	31 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	++	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	0.39		/	excellent	-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
39	68 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷			/	good	-
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					
						-	-	-	-					

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Doctor's evaluation

Ⅲ. 考 察

尿路感染症に対する経口の化学療法剤としては、cephem系抗生剤が、その抗菌スペクトラムの広さおよび尿中排泄率の高さおよび薬物アレルギー以外の副作用が非常に少ないことから、かなり多く使用されている。近年、グラム陰性菌に対する抗菌力が著しく強化され、β-lactamaseに安定なエステル型のCFTMのような第3世代とよばれる経口用cephem系抗生剤が数種登場した。BMY-28100は従来のセファロsporin骨格の3位にプロペニル基をもつ、非エステル型の経口用cephem系抗生剤であり、前記のようないわゆる第3世代経口用cephem剤よりもグラム陰性菌に対する抗菌力はやや弱いものの、*S. aureus*等のグラム陽性菌に対する抗菌力は第3世代経口cephem系抗生剤より強く、また尿中排泄率が高いという特長を有する¹⁾。

教室保存の尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討によると、グラム陽性菌では、*S. aureus*に対するMIC₅₀値

は0.78μg/mlで今回検討した他薬剤より強い抗菌力を有しており、*S. epidermidis*についてもABPCよりはやや劣るもののCCL, CFIX, CFTMよりも強い抗菌力を有していたが、*E. faecalis*, *E. faecium*に対しては他のセフェム系経口剤と同様にほとんど抗菌力を有しなかった。グラム陰性菌では、*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*に対してはCFIX, CFTMより劣るもののCCLとほぼ同等の抗菌力を有するが、indole陽性*Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*に対するMIC₈₀値は>100μg/mlでほとんど抗菌力を有しなかった。従って、BMY-28100は*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*による尿路感染症に対する治療効果が期待される。

BMY-28100の臨床的検討では、女子急性単純性膀胱炎43例に対し1回500mg 1日1回投与または1回250mg 1日2回投与し、その効果を調べた。その結果、いずれの投与方法においても総合有効率は100%で、十分

Table 1-6. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with BMY-28100

* before
 3 days' treatment
 7 days' treatment
 14 days' treatment
 ** 3 days' treatment
 7 days' treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
40	66 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	/	fair	-
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	3.13			
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13	/	fair	
						-	-	-	-	-			
41	49 F	acute cystitis	500 mg × 1	p.o.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56	/	good	-
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56			
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	1.56	/	good	
						-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56			
42	54 F	acute cystitis	250 mg × 2	p.o.	3	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-			
43	22 F	acute cystitis	250 mg × 2	p.o.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
						-	-	-	-	-	/	excellent	
						-	-	-	-	-			

UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Doctor's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis
(500 mg × 1/day, 3 days' treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	
Bacteriuria	eliminated	10		2	1			1			14 (88%)
	decreased (replaced)	2									2 (12%)
	unchanged										
Effect on pain on micturition		14 (88%)			1 (6%)			1 (6%)			patient total 16
Effect on pyuria		14 (88%)						2 (12%)			
	Excellent	10 (63%)						overall efficacy rate 16/16 (100%)			
	Good	6 (37%)									
	Poor										

Table 3. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis
(250 mg × 2/day, 3 days' treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	
Bacteriuria	eliminated	5	1	1							7 (100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		7 (100%)									patient total 7
Effect on pyuria		5 (72%)			1 (14%)			1 (14%)			
	Excellent	5 (72%)						overall efficacy rate 7/7 (100%)			
	Good	2 (28%)									
	Poor										

Table 4. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis
(500 mg × 1/day, 7 days' treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	10		1				1			12 (92%)
	decreased (replaced)										
	unchanged	1									1 (8%)
Effect on pain on micturition		12 (92%)						1 (8%)			patient total 13
Effect on pyuria		12 (92%)						1 (8%)			
											days 3 result in same cases
<input type="checkbox"/> Excellent		10 (77%)			overall efficacy rate 13/13 (100%)			excellent		10/16 (63%)	16/16 (100%)
<input type="checkbox"/> Good		3 (23%)						good		6/16 (37%)	
<input type="checkbox"/> Poor								poor			

Table 5. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis
(250 mg × 2/day, 7 days' treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	cleared	de-creased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	5									5 (100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		5 (100%)									patient total 5
Effect on pyuria		5 (100%)									
											days 3 result in same cases
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (100%)			overall efficacy rate 5/5 (100%)			excellent		5/7 (72%)	7/7 (100%)
<input type="checkbox"/> Good								good		2/7 (28%)	
<input type="checkbox"/> Poor								poor			

Table 6. Bacteriological response to BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis (3 days' treatment)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains* appearing after treatment
<i>E. coli</i>	20	19 (95%)	1	
<i>S. saprophyticus</i>	3	3 (100%)		
GPC <i>C. freundii</i>				1 1
Total	23	22 (95.7%)	1	2

* regardless of bacterial count
GPC : Gram-positive cocci

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to BMY-28100 treatment

Isolate	MIC (μg/ml) inoculum size 10 ⁶ cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
<i>E. coli</i>		1/1	10/11	7/7	1/1						19/20
<i>S. saprophyticus</i>	3/3										3/3
Total	3/3 (100%)	1/1 (100%)	10/11 (90.9%)	7/7 (100%)	1/1 (100%)						22/23 (95.7%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 8. Evaluation of recurrence in acute uncomplicated cystitis (cases with excellent efficacy after 7 days' treatment with BMY-28100)

Symptoms of bladder irritability	(-)				(+) pain on micturition								
					(-)				(+) pain on micturition				
	-	⊖ 1 ~ 4/hpf	± 5 ~ 9/hpf	+ ~ +++ ≥ 10/hpf	-	⊖	±	+ ~ +++	-	⊖	±	+ ~ +++	
Pyuria													
Bacteriuria	-	7											
	< 10 ³ cells/ml	1											
	10 ³ cells/ml												
	10 ⁴ cells/ml												
	≥ 10 ⁵ cells/ml												

No recurrence	8
Reserved assessment	0
Recurrence	0
Recurrence rate	0%

Table 9. Laboratory findings before and after administration of BMY-28100

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	443	444	13.7	13.5	41.8	41.4	7400	3400	14.4	14.9	15	16	13	18	13	9	0.6	0.6
2	427	416	13.4	13.1	40.8	40.0	7400	6000	19.0	20.3	11	12	10	9	13	15	0.7	0.7
3	391	415	12.6	13.8	38.2	40.1	8400	5000	20.2	22.6	15	12	13	9	14	18	0.8	0.9
4	446	444	12.7	12.4	38.2	38.3	7400	6300	26.5	33.0	15	13	5	6	17	13	0.9	0.8
5	450	423	12.6	12.3	38.7	38.0	6300	4200	27.6	31.1	16	17	10	9	10	8	0.7	0.7
6	431	431	14.1	14.5	44.0	43.9	7900	5000	13.9	14.0	57	58	36	41	11	18	1.0	1.3
7	459	455	13.8	14.3	42.8	42.6	3800	4400	17.5	17.2	16	14	14	13	10	11	0.9	0.9
8	387	395	11.9	12.2	36.2	36.6	7300	4400	19.3	22.5	12	14	8	9	10	12	0.8	0.8
9	474	457	13.9	13.3	42.2	39.9	8800	4600	15.8	16.0	11	13	8	8	16	12	0.8	0.8
10	443	444	14.5	14.5	43.8	43.1	9500	5300	17.3	18.0	20	19	17	18	12	15	0.8	0.8
11	417	409	13.4	13.3	40.0	39.3	6300	5800	21.6	25.7	12	16	10	15	12	14	0.8	0.7
12	425	426	12.8	12.9	38.4	38.6	6000	4300	18.7	18.0	16	18	11	13	10	12	0.8	1.0
13	431	424	14.2	13.9	40.8	40.0	7800	6300	21.8	22.1	20	29	21	38	12	11	0.8	0.7

B : before A : after

な治療効果が得られた。また、検討例は8例と少なかったが、再発予防率も満足できるものであった。起炎菌としては*E. coli*, *S. saprophyticus*を分離し、95.7%と高い消失率を示した。これらのBMY-28100に対するMIC値は全て6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、1日500mgの投与でも十分治療効果が得られると考えられる。

BMY-28100の投与によると考えられる自他覚的副作用は、軽度の下痢が1例に認められたものの、投与を中止することなく3日後に消失した。また、臨床検査値の異常変動は1例も認められなかったことからBMY-

28100は安全性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 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: 79~119, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100 IN FEMALE ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

TSUGIO UMEHARA, TAKAOKI HIROSE, YOSHIAKI KUMAMOTO and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology (Director : Prof. Y. KUMAMOTO), Sapporo Medical College,
291 Nishi 16, Minami 1 jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

HIROSHI MARUTA

Department of Urology, Muroran Municipal Hospital

CHOSHO ENATSU

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

NAOTO MIKUMA

Department of Urology, Kuchan Kosei Hospital

TAKUJI TSUNEKAWA

Department of Urology, Japan Red Cross Kushiro Hospital

MASAHARU AOKI

Department of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital

We performed basic and clinical studies on BMY-28100, a new oral cephem antibiotic.

1. Antibiotic activity : The *in vitro* activity of BMY-28100 was measured against Gram-positive and -negative bacteria isolated from urinary tract infections. BMY-28100 had good antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* and MIC₅₀ values were 0.78, 1.56, 1.56, 0.78 and 0.78 µg/ml, respectively.

BMY-28100 had not such good antibacterial activity against indole-positive *Proteus* spp. and *Enterobacter* spp., and no antibacterial activity against *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*.

2. Clinical efficacy : We compared the clinical efficacy of two different doses of BMY-28100 at 500mg once daily (group I) and 250mg twice daily (group II) in acute uncomplicated cystitis. The 23 cases were comprised urinary infections, with pain on micturition, pyuria and bacteriuria, and met the criteria of the Japanese UTI Committee.

The overall clinical efficacy rate was 100% in both groups on the third day (16/16 in group I and 7/7 in group II) and 100% on the seventh day also.

Eight cases were examined for recurrence of infection, but none was found.

3. Side-effects : An adverse reaction was observed in only one case of mild diarrhea, and there were no abnormal clinical laboratory data.