

尿路感染症に対するBMY-28100の臨床的検討

後藤博一, 三谷比呂志, 高見沢重教, 川原 元, 五十嵐宏
遠藤勝久, 小野寺昭一, 上田正山, 町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科*

齊藤賢一

国立大蔵病院泌尿器科

新しい経口用セフェム系抗生物質であるBMY-28100を24例の尿路感染症患者に投与し、臨床効果と安全性について検討した。

対象とした疾患は、急性単純性膀胱炎1例、慢性複雑性膀胱炎19例、慢性複雑性腎盂腎炎4例で、複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は、前立腺肥大症5例、前立腺癌4例、腎結石4例、膀胱腫瘍3例、神経因性膀胱3例、尿道狭窄2例、腎癌、尿管結石が各々1例ずつであった。

薬剤の投与方法は、原則として、本剤1回250mgまたは500mgを1日3回投与し、投与期間は単純性膀胱炎では3日間、複雑性尿路感染症では5日間とした。

その結果、UTI薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症11例の総合臨床効果は、著効2例、有効3例、無効6例で総合有効率は45%であった。

主な分離起炎菌に対する細菌学的効果では、*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* sp.などは除菌されたが、*Pseudomonas aeruginosa*の2株、*Escherichia coli*の1株などが存続した。これらを総合すると、15株中9株が消失し消失率60%であった。

自覚的副作用および臨床検査値異常は、全例とも認められなかった。

Key words : BMY-28100, 尿路感染症, 臨床的検討

BMY-28100は、新しい経口用セフェム系抗生物質で、下記に示すような構造式を有している(Fig. 1)。

このように本剤は、基本的なセファロスポリン系の化学構造を持ついわゆる第1世代セフェムと呼ばれるものと同じ構造を有し、グラム陽性菌および陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを持ち、主として尿中に排泄される¹⁾。

今回われわれは、尿路感染症に本剤を投与し、その臨床効果および安全性について検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象は、昭和62年7月から12月までに東京慈恵会医科大学病院および国立大蔵病院泌尿器科に入院または外来を受診した尿路感染症患者24例である。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎が1例、慢性複雑性膀胱炎が19例、慢性複雑性腎盂腎炎が4例であった。その年齢分布は、42歳から82歳までで、男性20例、女性4例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患としては、前立腺肥大症5例、前立腺癌4例、腎結石4例、神経因性膀胱3例、膀胱腫瘍3例、尿道狭窄2例、腎癌、尿管結石が各々1例であった。

薬剤の投与方法は、本剤250mgまたは500mgを1日3

回経口投与し、投与期間は急性単純性膀胱炎では3日間、複雑性尿路感染症では21例が5日間、2例が7日間であった。

効果の判定は、UTI薬効評価基準(第3版)²⁾に従い、膿尿、細菌尿の推移を指標として、著効(Excellent)、有効(Moderate)、無効(Poor)の3段階に分けて評価した。

II. 成 績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎の1例は、本剤投与前の細菌尿が陰性であったためUTI薬効評価基準に合致しなかったが、膿尿、臨床症状いずれも消失し、主治医判定では有効であった(Table 1)。

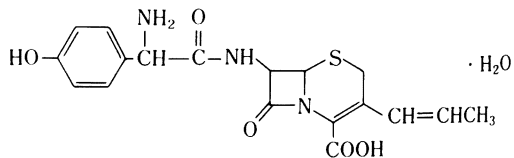


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 東京都港区西新橋3-19-18

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with BMY-28100.

Patient no.	Age (y)	Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
			dose (mg x /day)	duration (days)			species	count (ctf/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	60	F	250 x 3	3	+	+	-	-	-	/	good	-

AUC : acute uncomplicated cystitis * before treatment after treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Dr's evaluation

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
						dose (mg x /day)	duration (days)		species	count (ctf/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	52	M	CCP R. renal stone	-	/	500 x 3	5	#	<i>F. multivorum</i>	10 ³	>400	/	poor	-
2	71	F	CCC bladder tumor	-	/	500 x 3	5	#	<i>F. multivorum</i>	10 ⁴	>400	/	poor	-
3	79	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	500 x 3	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 ³	>400	poor	poor	-
4	73	M	CCC neurogenic bladder	-	/	500 x 3	5	#	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁵	>400	poor	poor	-
5	78	M	CCC prostatic cancer	-	G-4	500 x 3	5	±	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>400	poor	poor	-
6	60	M	CCP L. renal stone	-	G-3	500 x 3	5	±	-	-	NT	NT	good	-
7	68	M	CCC urethral stricture	-	G-4	500 x 3	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	25	moderate	good	-
8	45	M	CCP L. renal stone	-	G-4	500 x 3	5	#	YLO	10 ⁵	NT	moderate	poor	-
9	77	M	CCC bladder tumor	-	G-4	500 x 3	5	#	<i>F. odoratum</i>	10 ⁶	>400	moderate	poor	-

CCC : chronic complicated cystitis * before treatment/after treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : Dr's evaluation YLO : yeast-like organisms NT : not tested

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
						dose (mg × day)	duration (days)		species	count (cfu/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
10	76	M	CCC BPH	-	G-6	250 × 3	7	+	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁴ 10 ⁴	NT NT	moderate	excellent	-
11	81	M	CCC BPH	-	G-6	250 × 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i> sp. <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ² 10 ⁵	unknown unknown unknown	poor	poor	-
12	77	M	CCC BPH, vesical stone	-	G-6	250 × 3	5	+	<i>Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ² 10 ³	unknown unknown >400	poor	fair	-
13	82	M	CCC BPH, prostatic cancer	-	G-6	250 × 3	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	1.56 >400 >400	poor	good	-
14	63	M	CCC prostatic cancer	-	/	250 × 3	5	+	<i>Enterococcus</i> unknown	10 ⁶ unknown	NT NT	/	good	-
15	76	M	CCC BPH	-	/	250 × 3	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	unknown	/	good	-
16	80	M	CCC renal cancer	-	/	250 × 3	7	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	NT	/	excellent	-
17	44	F	CCC ureter stone	-	/	250 × 3	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁴ 10 ²	12.5 >400	/	excellent	-
18	42	F	CCC bladder tumor	+ (urethra)	/	250 × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ 10 ⁵	NT NT	/	good	-
19	63	M	CCP renal stone	-	/	500 × 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ³ 10 ³	6.25 0.2	/	poor	-
20	65	M	CCC neurogenic bladder	-	/	500 × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	NT	/	excellent	-
21	78	M	CCC neurogenic bladder, BPH	-	/	500 × 3	5	+	CNS CNS	10 ³ 10 ³	NT >400	/	fair	-
22	74	M	CCC prostatic cancer	-	G-4	500 × 3	5	+	GPC	10 ⁵	NT	excellent	excellent	-
23	60	M	CCC urethral stricture	-	G-4	500 × 3	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	1.56 NT	excellent	excellent	-

NT : not tested

BPH : benign prostatic hyperplasia

* before treatment/after treatment

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CNS : coagulase-negative staphylococci

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

GPC : Gram-positive cocci

複雑性尿路感染症23例の臨床成績をTable 2に示した。このうち、UTI薬効評価基準により判定可能であったのは11例で、Table 3にその総合臨床効果を示した。膿尿に対する効果は、正常化2例(18%)、改善2例(18%)、不変7例(64%)であった。細菌尿に対しては、消失4例(36%)、減少0、菌交代1例(9%)、不変6例(55%)であった。以上をまとめた総合臨床効果は、著効2例、有効3例、無効6例で有効率は45%であった。

さらにこれらの症例を病態群別に分け臨床効果を検討すると、第3群の1例は有効、第4群では6例中著効2例、有効1例、無効3例であり、単数菌感染群としては7例中著効が2例、有効が2例、無効が3例で、有効率は57%であった。複数菌感染群の4例はいずれも第6群で、1例有効、3例が無効であった(Table 4)。

2. 細菌学的効果

今回分離された細菌は、グラム陽性球菌では*Enterococcus* sp., *Staphylococcus epidermidis*, Gram-positive cocciがそれぞれ1株、グラム陰性桿菌では*Klebsiella pneumoniae*が2例、*Pseudomonas aeruginosa*が2例、*Alcaligenes denitrificans*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Flavobacterium odoratum*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia liquefaciens*, *Serratia* sp.がそれぞれ1株で、総計15株の細菌が分離された。*Enterococcus* sp., *S. epidermidis*, GPCの球菌全てと、*F. odoratum*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp.などの桿菌は除菌されたが、*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. liquefaciens*の全てが存続した。結果として、全15株中9株が除菌され、細菌学的消失率は60%であった(Table 5)。

Table 3. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI (5-day treatment)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2		2	4 (36%)
Decreased					0 (0%)
Replaced			1		1 (9%)
Unchanged			1	5	6 (55%)
Effect on pyuria		2 (18%)	2 (18%)	7 (64%)	11 (100%)
	Excellent		2 (18%)		overall efficacy rate 5/11 (45%)
	Moderate		3 (27%)		
	Poor		6 (55%)		

Table 4. Overall clinical efficacy of BMY-28100 classified by type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono-microbial infection	group 1 (indwelling catheter)					100%
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1		1		
	group 4 (lower UTI)	6	2	1	3	
	sub-total	7	2	2	3	57%
Poly-microbial infection	group 5 (indwelling catheter)					25%
	group 6 (no indwelling catheter)	4		1	3	
	sub-total	4		1	3	
Total		11	2	3	6	45%

3. 副作用

本剤の安全性を検討するために、本剤投与前後に採血を行い、各種臨床検査値に対する影響を検討したが、全例とも異常値は認められなかった(Table 6)。また自覚的に問題となるような副作用も特に認められなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、セフェム系抗生物質の開発はめざましく、注射用剤に関してはいわゆる第3世代、第4世代と呼ばれるものも出現し、抗菌力や抗菌スペクトラムにおいて優れたものへと向かっている。一方、経口用セフェム剤に関しては、最近注射用の第3世代セフェムに匹敵するものが出現したが、これらはグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を有するが、ブドウ球菌に対する抗菌力は弱い。今回新たに開発されたBMY-28100は、いわゆる第1世代セフェムと同じ基本構造をもつ経口用セフェム剤で、ブドウ球菌を含めたグラム陽性菌および陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを持ち、cephalexin(CEX)やcefaclor(CCL)などの従来の経口用セフェム剤よりも強い抗菌力を有している¹⁾。また本剤は、経口投与後8時間までに約70~80%が尿中に排泄されることから¹⁾、尿路感染症の治療薬としての有用性が期待できるため、今回24例の尿路感染症に対して本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

対象となった24例のうち、UTI薬効評価基準²⁾により効果判定可能であった複雑性尿路感染症11例は、著効2例、有効3例、無効6例で、総合有効率は45%であった。この成績は新薬シンポジウムの全国集計¹⁾よりや

や劣っていたが、最近われわれが複雑性尿路感染症に対して臨床的検討を行ったcefteram pivoxil(CFTM-PI)³⁾、cefuroxime axetil(CXM-AX)⁴⁾、cefpodoxime proxetil(CPDX-PR)⁵⁾などの経口用セフェム剤の成績と比較して遜色のないものであった。

投与量別にみた効果では、1回250mg投与群4例中有効以上が1例で有効率25%、500mg投与群7例では4例が有効以上で有効率57%であった。これは、全国集計¹⁾と同じ傾向で、本剤の至適投与量を示唆する成績と思われる。

病態群別の成績では、複数菌感染群の4例中3例が無効であり、これが総合有効率をやや低くした原因と思われる。単数菌感染群だけの有効率は57%と比較的良好な成績であった。

分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌において菌消失率100%、グラム陰性菌においては50%であった。全国集計の成績も、グラム陰性菌の成績は陽性菌よりも劣っており¹⁾、本剤が第1世代セフェム剤と同じ構造骨格を持つため、緑膿菌、*Serratia*、*Enterobacter*などのグラム陰性菌には抗菌力が弱いという特徴を示す成績であると思われた。

自覚的副作用および臨床検査値異常は全例とも認められず、安全性については、他のセフェム剤と同程度と考えられた。

以上の成績より、本剤は複雑性を含めた尿路感染症に対し、注射剤とは異なり患者に苦痛を与えることなく、その有用性が期待できる経口治療剤であると考えられた。

Table 5. Bacteriological response to BMY-28100 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Enterococcus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>A. denitrificans</i>	1		1
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>E. coli</i>	1		1
<i>F. odoratum</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
<i>S. liquefaciens</i>	1		1
<i>Serratia</i> sp.	1	1	
GPC	1	1	
Total	15	9 (60%)	6 (40%)

* regardless of bacterial count GPC : Gram-positive cocci

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

Patient no.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (g/dl)	WBC (/mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	418	11.9	3600	16	4	148	12.2	0.8	143	3.8	104
	A	422	12.0	4200	19	9	156	13.3	0.7	145	3.6	105
2	B	433	14.1	5500	15	8	132	15.3	1.2	141	3.7	104
	A	428	13.9	4700	17	6	133	15.3	1.2	141	3.4	102
3	B	444	12.8	5600	20	15	170	18.3	0.9	145	4.1	109
	A	421	11.9	4800	22	15	160	17.3	0.8	141	3.8	104
4	B	407	13.8	4800	23	10	125	25.4	1.0	138	3.7	98
	A	413	13.6	4000	20	12	126	23.3	1.3	145	4.1	104
5	B	424	13.5	6400	20	6	162	12.8	0.9	142	4.0	105
	A	428	13.4	5000	17	12	148	11.9	1.0	144	4.1	108
6	B	351	11.1	6400	26	16	162	19.9	1.0	141	4.5	105
	A	355	11.4	6000	25	12	158	24.8	0.9	134	4.3	103
7	B	495	15.1	6900	22	23	125	15.4	1.2	144	4.2	108
	A	499	15.1	7700	23	24	118	14.2	1.0	143	4.5	104
8	B	377	12.2	12300	16	13	173	15.9	1.5	145	4.2	108
	A	375	11.9	8200	19	14	184	15.6	1.2	145	4.5	105
9	B	478	14.6	6000	31	31	159	10.5	1.1	143	3.9	103
	A	474	14.3	6000	24	29	229	9.4	0.9	141	4.1	105
10	B	364	13.1	4900	23	20	196	33.3	1.4	140	5.5	109
	A	357	12.9	4200	23	17	194	30.3	1.3	138	5.0	110
11	B	391	11.9	9100	22	12	111	11.7	1.1	135	4.6	98
	A	386	11.6	6000	22	12	112	13.8	1.0	140	4.3	102
12	B	405	12.0	11400	16	9	181	14.8	0.8	140	3.3	101
	A	409	11.7	9200	15	12	239	13.8	0.9	140	4.0	100

B : before A : after

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

Patient no.	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (g/dl)	WBC (/mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
13	B	314	9.9	7400	37	32	160	18.1	1.0	141	4.4	100
	A	325	10.2	5400	36	32	182	14.5	0.9	140	4.2	102
14	B	278	8.2	6400	35	42	152	10.5	0.9	138	4.4	106
	A	297	8.7	3700	17	19	114	9.9	0.8	140	4.5	107
15	B	450	14.0	7100	35	17	168	11.4	1.0	138	3.7	99
	A	405	12.5	5800	14	21	147	8.5	0.9	137	4.1	105
16	B	399	12.2	6000	46	53	351	10.2	1.0	137	4.5	98
	A	360	11.1	6200	25	20	250	11.2	1.1	138	4.6	102
17	B	287	9.1	6800	11	23	202	31.9	1.6	135	4.9	105
	A	288	9.3	6500	19	11	169	25.1	1.6	135	4.6	105
18	B	441	11.7	4200	25	14	94	10.4	0.7	137	4.4	107
	A	447	12.3	5300	20	13	104	10.2	0.8	141	4.6	104
19	B	296	9.6	7100	14	6	85	17.0	0.7	141	4.2	110
	A	306	9.3	3800	11	7	78	18.3	0.7	137	5.2	105
20	B	461	15.5	7400	16	17	204	12.4	0.7	144	4.0	106
	A	490	16.3	7300	15	10	220	11.7	0.9	138	3.7	104
21	B	467	14.6	11400	21	26	169	9.7	0.9	139	4.5	108
	A	478	15.1	10000	28	33	168	17.2	0.9	148	4.8	104
22	B	423	13.0	7800	26	20	190	21.1	1.2	141	4.7	101
	A	402	12.0	6400	23	23	154	22.3	0.9	143	4.3	104
23	B	408	13.2	11000	12	6	146	15.7	0.8	141	4.2	101
	A	401	13.0	10400	11	2	120	16.4	0.8	142	4.3	101
24	B	387	12.1	9100	14	19	156	25.6	0.8	140	3.3	103
	A	408	12.8	7200	14	12	153	17.7	0.6	143	3.8	102

B : before A : after

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) UTI研究会: UTI薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本幸一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平; 複雑性尿路感染症に対するT-2588の臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2): 620~626, 1986
- 4) 小野寺昭一, 町田豊平, 清田 浩, 後藤博一, 斉藤賢一, 岡崎武二郎: 尿路・性器感染症に対するCefuroxime axetilの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34(S-5): 669~676, 1986
- 5) 清田 浩, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 岸本幸一, 後藤博一, 高見沢重教, 遠藤勝久, 上田正山, 町田豊平, 岡崎武二郎: 尿路性器感染症に対するCS-807の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36(S-1): 734~743, 1988

BMY-28100 IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROKAZU GOTO, HIROSHI MITANI, SHIGENORI TAKAMIZAWA, GEN KAWAHARA, HIROSHI IGARASHI, KATSUHISA ENDO
SHOICHI ONODERA, MASATAKA UEDA and TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine,
3-19-18 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

KENICHI SAITO

Department of Urology, National Okura Hospital

We studied the clinical effect of BMY-28100, a new oral cephalosporin, in 24 patients with urinary tract infections. BMY-28100 was administered to one patient with acute simple cystitis for 3 days at a daily dose of 250mg, and to 23 patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 250mg or 500mg.

The clinical efficacy of BMY-28100 was found to be excellent in 2, moderate in 3 and poor in 6 cases of complicated urinary tract infection, with an overall efficacy rate of 45%.

The bacteriological efficacy rate was 60%. There were no noteworthy objective or subjective side effects.