

泌尿器科領域におけるBMY-28100の基礎的、臨床的検討

前田浩志・高木伸介・藤井 明・荒川創一
松本 修・富岡 収・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科*

片岡陳正
神戸大学医療技術短期大学部

稲葉洋子・後藤紀洋彦・松下全巳・片岡頌雄
西脇市立西脇病院泌尿器科

岩本孝弘・永田 均・大島秀夫
兵庫県立加古川病院泌尿器科

山下真寿男・川端 岳・梅津敬一・石神襄次
国立神戸病院泌尿器科

仙石 淳・濱見 学・安室朝三
兵庫県立尼崎病院泌尿器科

新しい経口セフェム系抗生物質BMY-28100の基礎的および臨床的検討を行い以下の知見を得た。

(1) 基礎的検討：当教室保存臨床分離株(10菌種285株)に対する本剤, ceftoram, cefaclor, cephalixinのMICを検討した。*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*に対する本剤の抗菌力は他剤より2~3管優れ, 各々に対するMIC₅₀は0.78, 25 μ g/mlであった。グラム陰性菌に対しては, 他剤とはほぼ同等であった。

(2) 臨床的検討：急性単純性尿路感染症26例, 尿道炎2例, 急性精巣上体炎1例, 複雑性尿路感染症30例に本剤を500~1500mg, 分2~3で2~7日間投与しその有効性, 安全性を主治医判定およびUTI薬効評価基準第3版(以下UTI基準)に基づき判定, 検討した。

急性単純性尿路感染症(膀胱炎24(18)例, 腎盂腎炎2(2)例)(()内はUTI基準合致症例数)における主治医判定による有効率は92.3%であり, UTI基準判定による有効率は95.0%であった。また尿道炎2例中の淋菌性1例ではやや有効, 非淋菌性の1例では著効, 急性精巣上体炎の1例では有効との主治医判定が得られている。複雑性尿路感染症30(25)例に対する効果は, 主治医判定では有効率56.7%, UTI基準判定では有効率68.0%であった。病態群別では1群1例, 2群1例, 3群4例, 4群17例, 6群2例でありその有効率は各々0, 0.75, 70.6, 100%であった。

除菌率は急性単純性尿路感染症で87.0%, 複雑性尿路感染症で70.4%であった。

自覚的副作用は全例で認められなかった。臨床検査値上1例で血中BUN, クレアチニンの軽度の上昇を認めた。

Key words : BMY-28100, 泌尿器科領域感染症

BMY-28100(Fig. 1)はブリストル・マイヤーズ研究所において開発された新しい経口セフェム系抗生物質であり, 従来のものと比較してグラム陰性菌のみならず, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*およびEn-

*terococcus faecalis*などのグラム陽性菌に対しても比較的良好な感受性を有するとされる。今回, 著者らは本剤の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

* 神戸市中央区楠町7-5-2

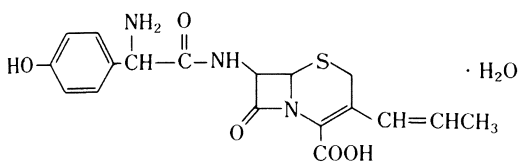


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

当教室保存菌株に対する本剤のMIC分布を, ceftam (CFTM), cefaclor (CCL) および cephalexin (CEX) のそれと比較検討した。被検菌種は *S. epidermidis* 30株, *E. faecalis* 30株, *Escherichia coli* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 30株, *Enterobacter cloacae* 30株, *Serratia marcescens* 30株, *Proteus mirabilis* 30株, *Citrobacter freundii* 30株, *Proteus vulgaris* 15株 および *Pseudomonas aeruginosa* 30株の10菌種 285株である。MIC測定は日本化学療法学会標準法(接種菌量: 10^6 cells/ml)によった。

2. 臨床的検討

昭和62年1月から62年7月までの間に, 表記泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎(以下, AUC)24例, 急性単純性腎盂腎炎(以下, AUP)2例, 複雑性尿路感染症(以下, C-UTI)30例, 尿道炎2例, 急性精巣上体炎1例を対象に本剤500~1500mgを分2~3, 2~7日間経口投与し, その臨床効果および安全性を検討した。AUC 18例, AUP 2例, C-UTI 25例でUTI薬効評価基準(第3版)¹⁾(以下, UTI基準とする)による判定が行われた。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

① *S. epidermidis* (Fig. 2): 本剤ではCFTM, CCL, CEXよりほぼ3管勝っていた。

② *E. faecalis* (Fig. 3): 本剤は他3剤より2~3管良好な抗菌力を示した。CFTMでは大多数の菌株がMICが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

③ *E. coli* (Fig. 4): 本剤はCEXより約2管勝ったが, CCLより1管, CFTMより約3管劣っていた。

④ *K. pneumoniae* (Fig. 5): 本剤はCEXよりやや勝っていたが, CFTM, CCLより2~3管劣っていた。

⑤ *C. freundii* (Fig. 6): 本剤は30株中全株で $100 \mu\text{g/ml}$ を越すMICを示し, CEX, CCLとほぼ同等であり, CFTMより劣っていた。

⑥ *E. cloacae* (Fig. 7): CFTMで一部中等度感受性株

を認めたが, 半数以上の株で全薬剤に対して耐性であった。

⑦ *S. marcescens* (Fig. 8): 本剤では約80%の菌株が $100 \mu\text{g/ml}$ を越える耐性を示し, CCL, CEXとほぼ同等であり, CFTMに比べると劣っていた。

⑧ *P. mirabilis* (Fig. 9): 本剤はCFTMより約2管劣ったが, CCL, CEXより1~4管優れていた。

⑨ *P. vulgaris* (Fig. 10): 本剤はCFTMより3~4管勝り, 被検薬剤中最も優れていた。CCL, CEXでは全株 $100 \mu\text{g/ml}$ を越えるMICを示した。

⑩ *P. aeruginosa* (Fig. 11): 本剤では30株中全株が $100 \mu\text{g/ml}$ を越える耐性を示し, 他の3剤と同等の成績であった。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性尿路感染症 (Table 1)

① 主治医判定成績

AUCでは24例中全例に主治医判定がなされ, 著効14例, 有効10例, やや有効1例, 無効1例で有効率92.3%であった (Table 2)。AUPでは2例とも有効であった。

② UTI基準判定成績

AUCのうちUTI基準に合致した18例では著効10例, 有効7例, 無効1例で総合有効率94.4%であった。AUPでは2例とも著効で, 総合有効率100%であった。

AUCおよびAUPを合計したUTI基準合致症例では20例中, 著効12例, 有効7例, 無効1例で総合有効率は95.0%であった (Table 3)。投与前分離菌種をみると, *E. coli* が17例と最も多く, 以下 *Streptococcus D* 群, *S. epidermidis* が各々2例, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae* が各々1例, 計23株である (Table 4)。菌種別の除菌率は *E. coli* では82.4%, それ以外の菌種では100%であった。これをMICとの相関で見ると, MICが $1.56 \mu\text{g/ml}$ の株で10株中9株, $3.13 \mu\text{g/ml}$ の株で3株中1株が消失している (Table 5)。投与後出現菌は *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Torulopsis* 各1株計4株であった (Table 6)。

2) 複雑性尿路感染症 (Table 7)

① 主治医判定成績

主治医判定では, 30例中著効10例, 有効7例, やや有効3例, 無効9例, 不明1例で, 有効率56.7%であった (Table 2)。

② UTI基準判定成績

UTI基準合致例25例の総合臨床効果は, 著効11例, 有効6例, 無効8例で有効率68.0%であった (Table 8)。病態群別にみると, 3, 4, 6群が25例中23例と大部分を占め, 有効率は3群75%, 4群70.6%, 6群100%

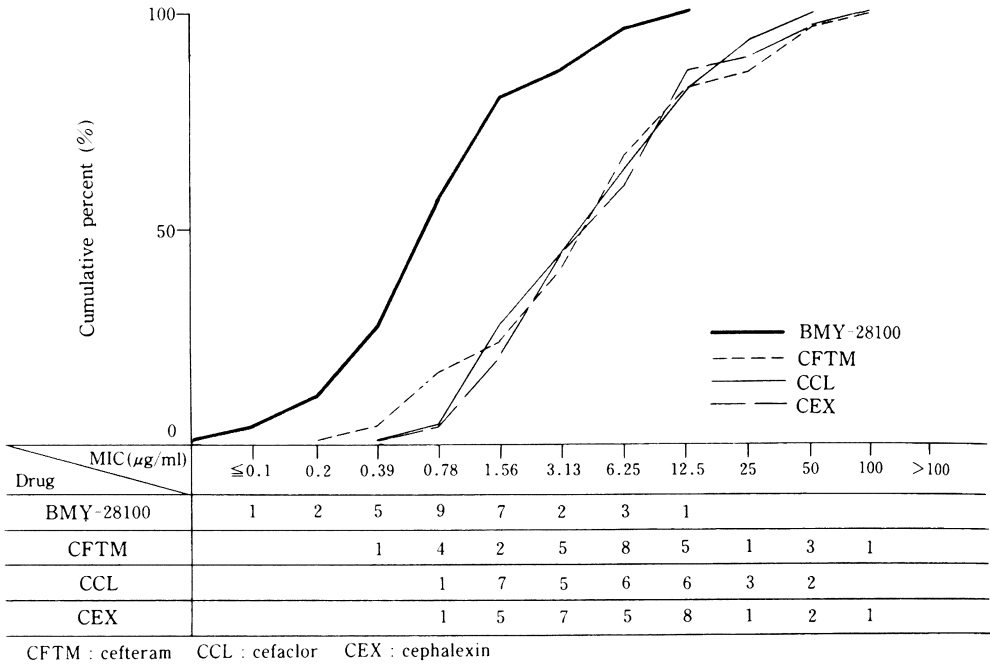


Fig. 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus epidermidis* (30 strains).

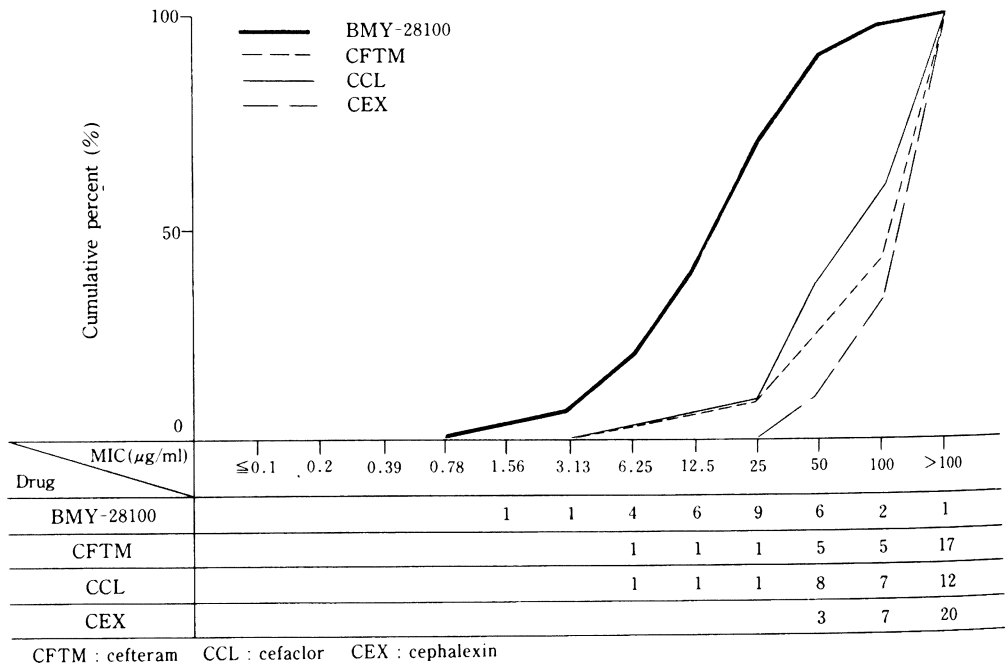


Fig. 3. Sensitivity distribution of *Enterococcus faecalis* (30 strains).

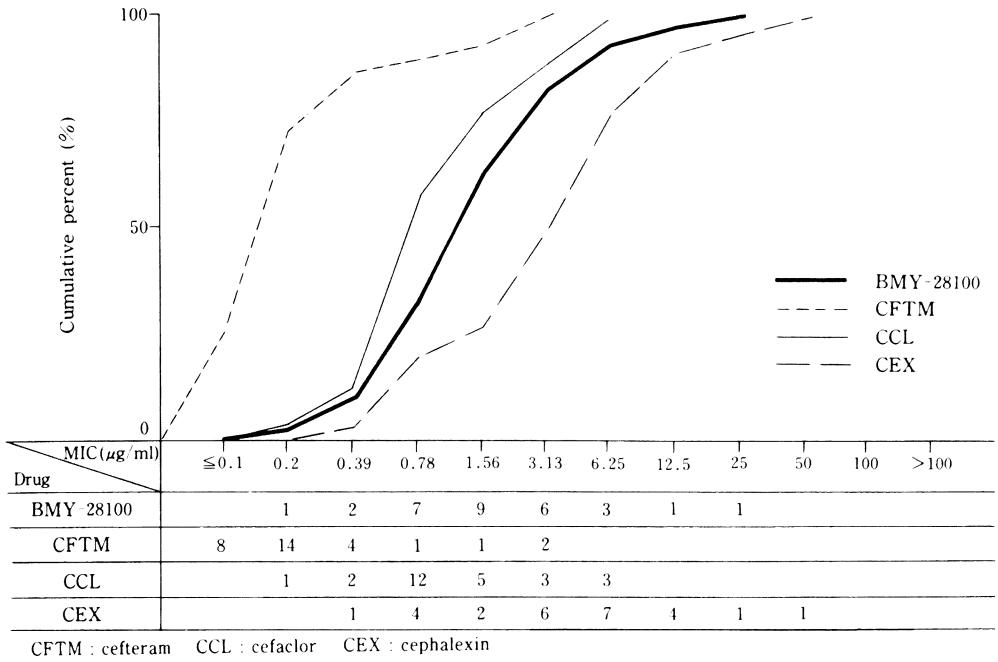


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Escherichia coli* (30 strains).

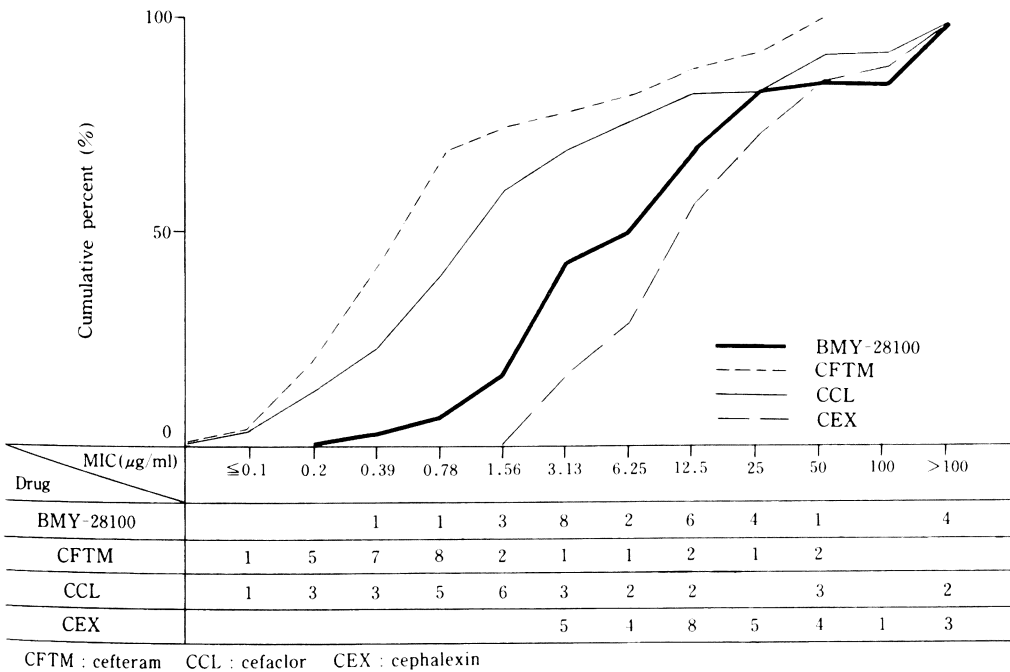
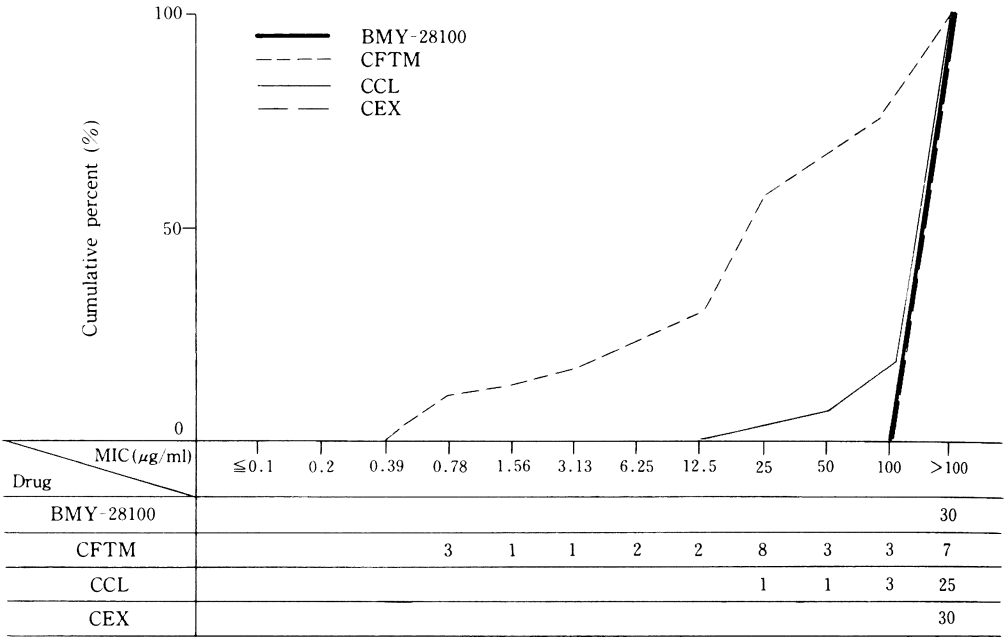
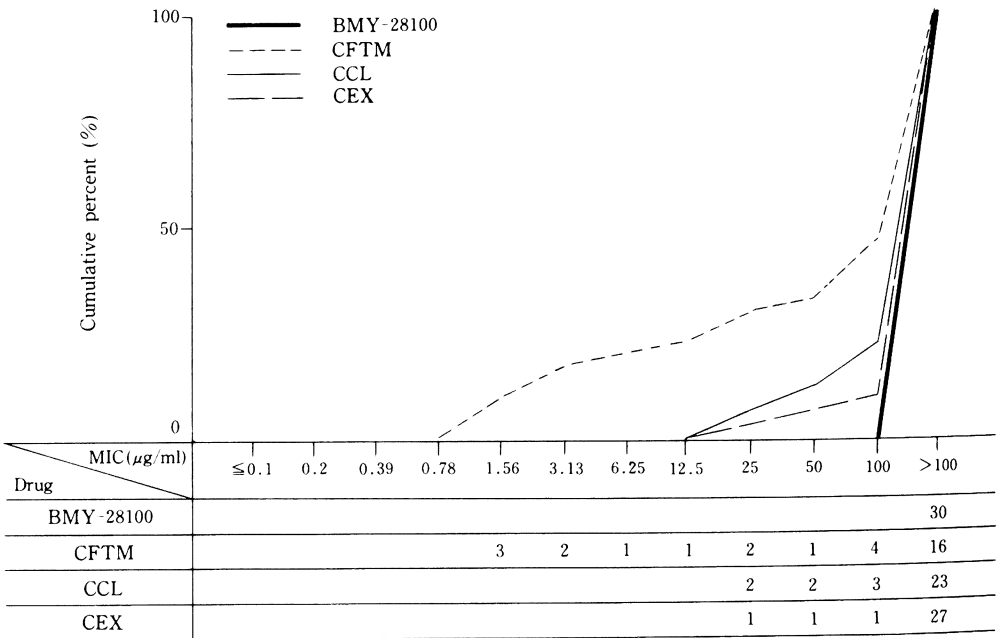


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* (30 strains).



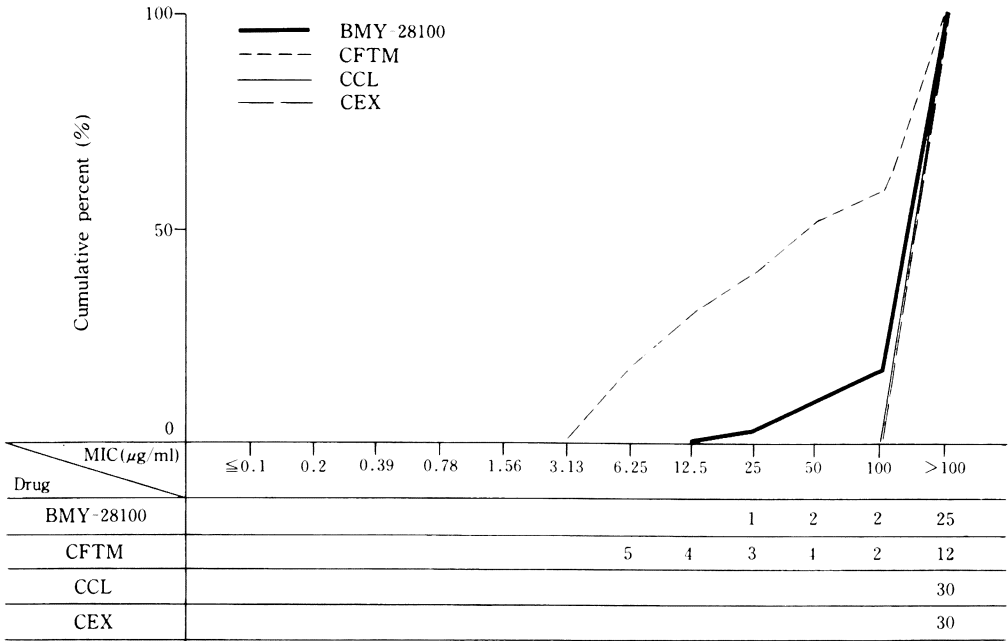
CFTM : cefteram CCL : cefaclor CEX : cephalixin

Fig. 6. Sensitivity distribution of *Citrobacter freundii* (30 strains).



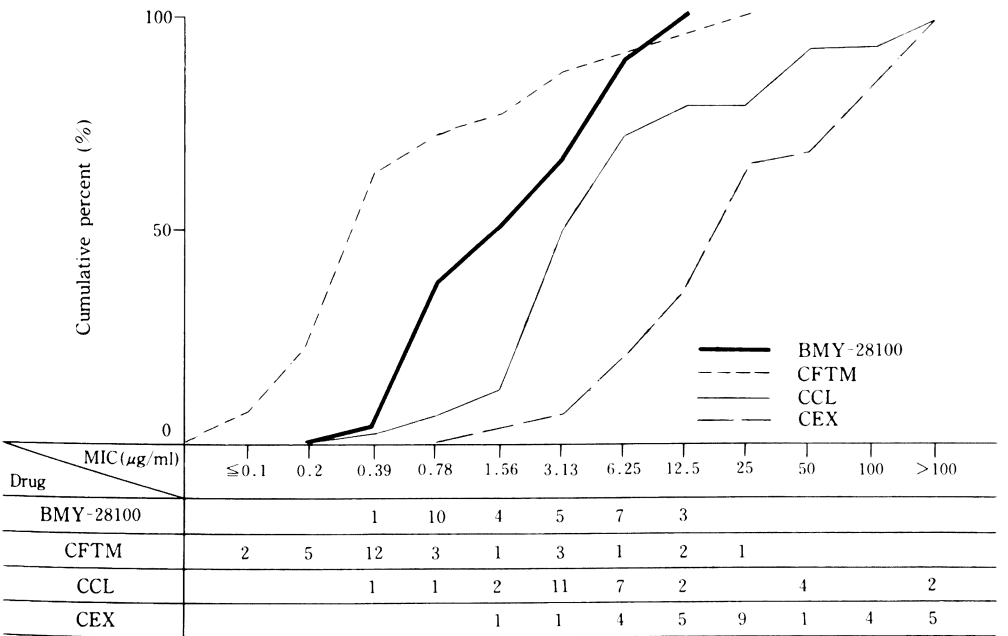
CFTM : cefteram CCL : cefaclor CEX : cephalixin

Fig. 7. Sensitivity distribution of *Enterobacter cloacae* (30 strains).



CFTM : ceftoram CCL : cefaclor CEX : cephalixin

Fig. 8. Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* (30 strains).



CFTM : ceftoram CCL : cefaclor CEX : cephalixin

Fig. 9. Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* (30 strains).

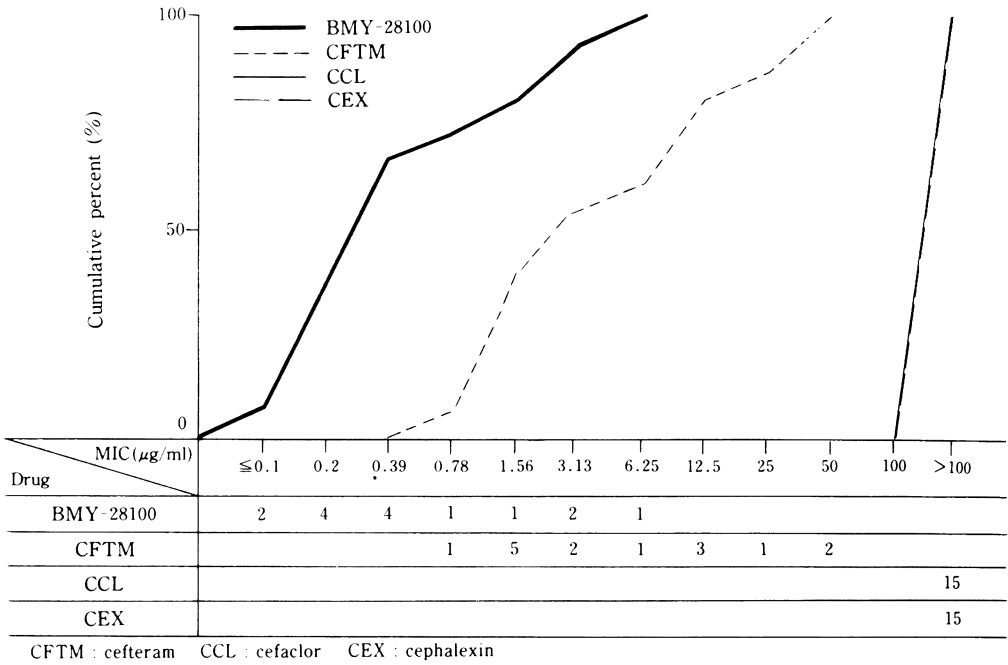


Fig. 10. Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* (15 strains).

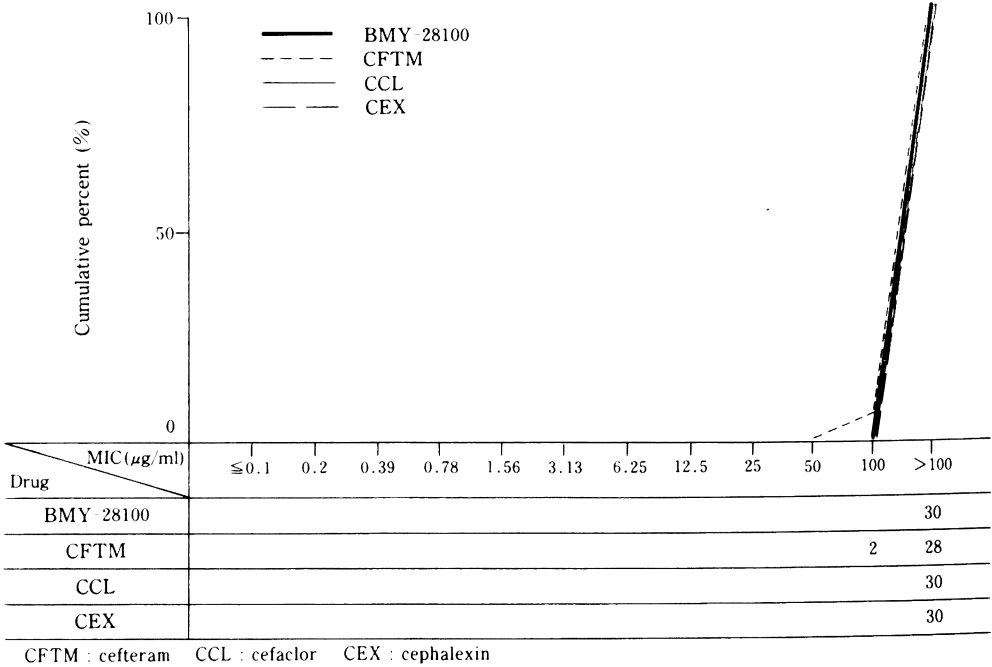


Fig. 11. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains).

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (mg x /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	55	F	AUC	250 x 3	p.o.	4	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	excellent	excellent	
							-	-						
2	55	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	+	##	group D streptococci	10 ⁴		excellent	excellent	
							-	-						
3	37	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	
								-						
4	32	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	moderate	good	-
							+		<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	3.13 1.56			
5	45	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	excellent	excellent	
6	57	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	moderate	poor	
									<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56			
7	35	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	12.5	excellent	excellent	
8	50	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	+	##	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁵	0.39 0.78	moderate	good	
								+						
9	37	F	AUC	250 x 2	p.o.	3	##	+	<i>E. coli</i> group D streptococci	>10 ⁶		moderate	good	
									<i>Torulopsis</i>	10 ⁵				
10	27	F	AUC	250 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	
							-	-						
11	36	F	AUC	250 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	poor	good	-
							+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13			
12	60	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	moderate	fair	-
								##	-					
13	67	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	-

AUC : acute uncomplicated cystitis * before treatment/after treatment

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (mg x /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
14	63	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	moderate	good	
									<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³	12.5 >400			
15	55	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	
16	48	F	AUP	500 x 2	p.o.	5	++	++	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁴		excellent	good	
17	34	F	AUP	250 x 3	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.78	excellent	good	
									-	-				
18	35	F	AUC	250 x 2	p.o.	4	-	+	-				excellent	
									-	-				
19	58	F	AUC	250 x 3	p.o.	2	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78		good	
									-					
20	44	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56		excellent	
21	41	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	++	++	GNR	10 ³			excellent	
22	46	F	AUC	250 x 3	p.o.	4	++	++	<i>E. coli</i> YLO	10 ³	1.56		good	
23	48	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	excellent	excellent	
24	69	F	AUC	250 x 3	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	
25	59	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	++		<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13		excellent	
26	53	F	AUC	500 x 2	p.o.	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	moderate	good	
										+				

AUC : acute uncomplicated cystitis

* before treatment/after treatment

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

GNR Gram-negative rods

Dr. : Dr's evaluation

YLO : yeast-like organism

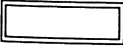
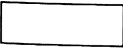
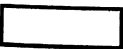
Table 2. Overall clinical efficacy of BMY-28100 by Dr's evaluation

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy (%)
Acute uncomplicated pyelonephritis	2		2			100
Acute uncomplicated cystitis	24	14	8	1	1	91.7
Sub-total	26	14	10	1	1	92.3
Post-prostatectomy infection	1				1	0
Chronic complicated pyelonephritis	6	1	1	1	3	33.3
Chronic complicated cystitis	23	9	6	3	5	65.2
Sub-total	30	10	7	4	9	56.7
Urethritis	2	1		1		50.0
Acute epididymitis	1		1			100
Sub-total	3	1	1	1		66.7
Total	59	25	18	6	10	71.2

Table 3. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in uncomplicated UTI

250 mg × 2/day
250 mg × 3/day
500 mg × 2/day

3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	
Bacteriuria	eliminated	12	1	2							15 (75.0%)
	decreased (replaced)	2									2 (10.0%)
	unchanged	1			1	1					3 (15.0%)
Effect on symptoms		18 (90.0%)			2 (10.0%)						patient total 20
Effect on pyuria		16 (80.0%)			2 (10.0%)			2 (10.0%)			
 Excellent					12 (60.0%)			overall efficacy rate			
 Moderate					7						
 Poor (including failure)					1						19/20 (95.0%)

であった(Table 9)。これらの投薬前尿中分離菌は*S. epidermidis* 5株, *E. coli* 4株, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 各3株, Streptococcus D群, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis*, 各2株, その他6菌種各1株であり, 細菌学的効果を見ると, 全体では27株中19株70.4%の除菌率であり, 菌別では, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, Streptococcus D群, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* に対しては, 100%の除菌率が得られたが, *E. coli*, *P. aeruginosa* では各々, 75%, 0%となっていた(Table 10)。MICとの相関をみると, MICが100 μ g/mlを越える菌株では除菌率は25%と低かった(Table 11)。投与後出現菌は4菌種5株であった(Table 12)。

Table 6. Strains* appearing after BMY-28100 treatment in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	1 (25.0%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (25.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (25.0%)
<i>Torulopsis</i>	1 (25.0%)
Total	4 (100%)

* regardless of bacterial count

Table 4. Bacteriological response to BMY-28100 in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
Group D streptococci	2	2 (100%)	
<i>E. coli</i>	17	14 (82.4%)	3
Total	23	20 (87.0%)	3

* regardless of bacterial count

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to BMY-28100 treatment in uncomplicated UTI

Isolate	MIC (μ g/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>	1/1										1/1	2/2
<i>S. haemolyticus</i>		1/1										1/1
<i>S. agalactiae</i>											1/1	1/1
Group D streptococci											2/2	2/2
<i>E. coli</i>		2/2	9/10	1/3		1/1					1/1	14/17
Total	1/1 (100%)	3/3 (100%)	9/10 (90.0%)	1/3 (33.3%)		1/1 (100%)					5/5 (100%)	20/23 (87.0%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 7-1. 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)	route	duration (days)		species	count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr.	
1	57	F	CCC		G-4	250 x 2	p.o.	4	⊕	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	0.20	poor	poor	
			neurogenic bladder						+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁴	0.20			
2	72	M	CCC		G-4	250 x 2	p.o.	5	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	moderate	good	-
			BPH						+						
3	70	M	PPI		G-2	250 x 3	p.o.	5	⊕	<i>M. morgani</i>	>10 ⁷	>400	poor	poor	
			BPH						⊕	<i>M. morgani</i>	>10 ⁷	>400			
4	52	F	CCP	ureter stone	G-3	250 x 3	p.o.	5	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	poor	poor	
									⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56			
5	81	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	⊕	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	200	moderate	poor	
			BPH						+	YLO	10 ²				
6	29	F	CCC	-		250 x 3	p.o.	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	-	poor	
			neurogenic bladder							<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78			
7	81	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	⊕	<i>E. faecalis</i>	>10 ⁶	12.5	excellent	excellent	
			neurogenic bladder BPH												
8	76	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>400	poor	poor	
			neurogenic bladder						+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> YLO	10 ⁷	>400			
9	83	M	CCC		G-6	250 x 3	p.o.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	12.5 0.78	excellent	excellent	
			BPH												
10	73	M	CCC		G-4	500 x 2	p.o.	5	⊕	<i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁴	>400	poor	fair	
			BPH						⊕	<i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁴	>400			
11	85	M	CCC		G-6	500 x 2	p.o.	5	⊕	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	12.5 12.5	excellent	excellent	
			neurogenic bladder							<i>P. aeruginosa</i>	<10 ³	>400			
12	80	F	CCP	renal stone	G-3	250 x 2	p.o.	7	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.78	excellent	good	
13	71	F	CCC			250 x 3	p.o.	5	⊕					fair	
			bladder tumor						±						
14	70	F	CCP	renal stone	G-3	250 x 3	p.o.	7	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.78	excellent	excellent	
15	78	F	CCC		G-4	500 x 2	p.o.	5	⊕	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.2	moderate	good	
			neurogenic bladder						+						

CCC : chronic complicated cystitis

* before treatment/after treatment

CCP : chronic complicated pyelonephritis

** UTI criteria proposed by the Japanese UTI Committee

PPI post-prostatectomy infection

Dr. : Dr's evaluation

BPH : benign prostatic hypertrophy

YLO : yeast-like organism

Table 7-2 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 x /day)	route	duration (days)		species	count	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr.	
16	79	F	CCP			250 x 2	p.o.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	0.78		poor	
			ureter stone						+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56			
17	56	F	CCP	+	G-1	250 x 3	p.o.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	poor	poor	
			hydronephrosis						+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i>	>10 ⁵	>100 >100			
18	61	F	CCP		G-3	250 x 3	p.o.	5	##	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	>100	moderate	fair	
			renal stone						##						
19	79	M	CCC		G-4	250 x 2	p.o.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>100	poor	fair	
			bladder tumor						+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>100			
20	70	F	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	+	<i>C. diversus</i>	10 ⁵		excellent	excellent	
			urethral tumor												
21	76	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	##	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵		excellent	excellent	
			BPH												
22	80	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.2	excellent	excellent	
			neurogenic bladder BPH												
23	73	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	7	##	group D streptococci	10 ⁴		excellent	excellent	
			neurogenic bladder BPH												
24	69	M	CCC		G-4	250 x 2	p.o.	6	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶		moderate	good	
			bladder stone BPH						+						
25	71	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	+	GNR	10 ⁵	>100	poor	poor	
			neurogenic bladder						+	GNR	10 ⁵	>100			
26	61	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	+	group D streptococci	10 ⁶		moderate	good	
			BPH						+						
27	52	M	CCC		G-4	500 x 2	p.o.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ²	1.56	excellent	excellent	
			neurogenic bladder												
28	76	M	CCC		G-4	250 x 3	p.o.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	0.78	excellent	good	BUN ↑ S-Cr ↑
			BPH												
29	78	M	CCC			250 x 3	p.o.	7	+					good	
			prostatic cancer												
30	50	F	CCC			500 x 2	p.o.	5	##	ND	10 ⁶			excellent	
			urethral stricture												

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

GNR : Gram-negative rods

ND : not done

* before treatment/after treatment

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

3) その他の感染症 (Table 13)

その他の泌尿器科領域感染症として、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、急性精巣上体炎各1例に投与されたが、後二者では起炎菌は除菌され主治医評価も著効および有効であったが、前者では除菌は得られず、初尿中膿尿も

改善されず、やや有効との判定であった。

4) 安全性

全例において自他覚的副作用は認めなかった。臨床検査値異常については、1例に血中BUN、クレアチニンの上昇をみたが、軽度であった。

Table 8. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

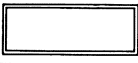
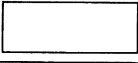
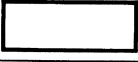
		5-day treatment			
		250 mg × 2/day	250 mg × 3/day	500 mg × 2/day	
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	11	2	4	17 (68.0 %)
Decreased					
Replaced					
Unchanged		1	7	8 (32.0 %)	
Effect on pyuria	11 (44.0 %)	3 (12.0 %)	11 (44.0 %)	patient total 25	
	Excellent	11 (44.0 %)		overall efficacy rate 17/25 (68.0 %)	
	Moderate	6			
	Poor (including failure)	8			

Table 9. Overall clinical efficacy of BMY-28100 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono-microbial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 (4.0%)			1	0 %
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (4.0%)			1	0 %
	group 3 (upper UTI)	4 (16.0%)	2	1	1	75.0%
	group 4 (lower UTI)	17 (68.0%)	7	5	5	70.6%
	sub-total	23 (92.0%)	9	6	8	65.2%
Poly-microbial infection	group 5 (indwelling catheter)	(0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	2 (8.0%)	2			100%
	sub-total	2 (8.0%)	2			100%
Total		25 (100%)	11	6	8	68.0%

Table 10. Bacteriological response to BMY-28100 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100%)	
<i>S. saprophyticus</i>	1	(0 %)	1
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)	
Group D streptococci	2	2 (100%)	
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>K. oxytoca</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	(0 %)	1
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	(0 %)	3
<i>A. xylosoxidans</i>	1	(0 %)	1
GNR	1	(0 %)	1
Total	27	19 (70.4%)	8

* regardless of bacterial count

GNR : Gram-negative rods

Table 11. Relation between MIC and bacteriological response to BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			inoculum size 10^6 bacteria/ml							Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>	2/2	1/1	1/1			1/1						5/5
<i>S. saprophyticus</i>	0/1											0/1
<i>E. faecalis</i>						3/3						3/3
Group D streptococci											2/2	2/2
<i>C. diversus</i>											1/1	1/1
<i>E. coli</i>		1/1	0/1	1/1							1/1	3/4
<i>K. oxytoca</i>									1/1		1/1	2/2
<i>P. mirabilis</i>		2/2										2/2
<i>M. morgani</i>										0/1		0/1
<i>S. marcescens</i>										1/1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>										0/3		0/3
<i>A. xylosoxidans</i>										0/1		0/1
GNR										0/1		0/1
Total	2/3 (66.7%)	4/4 (100%)	1/2 (50.0%)	1/1 (100%)		4/4 (100%)				2/8 (25.0%)	5/5 (100%)	19/27 (70.4%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

GNR : Gram-negative rods

Ⅲ. 考 案

近年の経口セフェム剤の開発には目ざましいものがあり、cefixime²⁾(CFIX), ceftoram pivoxil³⁾(CFTM-PI), cefpodoxime proxetil⁴⁾(CPDX-PR)などグラム陰性弱毒菌にも抗菌力を持つものが次々と新しく開発、市販され、従来のCEX, cefatrizine⁶⁾(CFT), cefroxadine⁷⁾(CXD), CCL, cefadroxil⁹⁾(CDX)などいわゆる第一世代注射薬に相当するグループとともに日常の臨床に用いられている。これら新しい世代の経口セフェム剤は注射薬という第三世代のものに類似した広い抗菌スペクトルを示すものの、グラム陽性菌には従来のものよりむしろ抗菌性が劣るという問題点を有している。

これらに対しBMY-28100はグラム陽性菌、陰性菌に

広範囲な抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はとくにメチシリン感性*S. aureus* (MSSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などのグラム陽性菌に強力であり、*E. faecalis*, *S. epidermidis*にも中等度の感受性を示し、グラム陰性菌のうち*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*にはCCLと同等の抗菌力を有するとされている。今回の我々の*in vitro*における基礎的検討はこれを裏付けるものであり、*S. epidermidis*, *E. faecalis*に対する抗菌力は他剤に比し、2~3管以上勝っていた。グラム陰性菌に対する抗菌力は今回検討した菌株においては*P. vulgaris*では他剤より優れており、*C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*ではCFTMにやや劣り、それ以外では他剤とほぼ同等であった。*C. freundii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*では全株が本剤に対して100 μ g/mlを越える耐性を示した。

臨床的検討においてはAUC 24例, AUP 2例, C-UTI 30例, その他3例に投与し、その有効性、安全性が評価されたが、主治医判定における有効率はAUCで91.7%, AUPで100%, C-UTIで56.7%であり、UTI薬効評価基準による判定では、AUCで94.4%, AUPで100%, C-UTIで68.0%と、他の経口セフェム剤²⁻⁴⁾と比較しても満足し得る成績と考えられた。

急性単純性尿路感染症の用量別症例内訳(Table 14~16)をみると、500mg分2が3例, 750mg分3が8例, 1000mg分2が9例であり、UTI基準による各々の総合有効率は66.7%, 100%, 100%であり、症例構成に偏

Table 12. Strains * appearing after BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecium</i>	1 (20.0%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20.0%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (20.0%)
YLO	2 (40.0%)
Total	5 (100%)

* regardless of bacterial count

YLO : yeast-like organism

Table 13. Clinical summary of urethritis and acute epididymitis patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (mg x /day)	route	duration (days)			species	count	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.	
1	37	M	gonococcal urethritis	250 x 3	p.o.	7	⊥	⊥	<i>N. gonorrhoeae</i>	10 ⁴			fair	
							+	⊥	<i>N. gonorrhoeae</i>	10 ⁴				
2	40	M	non-gonococcal urethritis	250 x 3	p.o.	5	⊥	⊥	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	1.56		excellent	
3	57	M	acute epididymitis	500 x 3	p.o.	5	⊥	⊥	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	1.56	-	good	
							+	-						

* before treatment/after treatment

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

Table 14. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in uncomplicated UTI
250 mg × 2/day, 3-day treatment

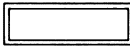
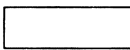

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	
Bacteriuria	eliminated	1									1 (33.3%)
	decreased (replaced)	1									1 (33.3%)
	unchanged					1					1 (33.3%)
Effect on symptoms		2 (66.7%)			1 (33.3%)						patient total 3
Effect on pyuria		2 (66.7%)			1 (33.3%)						
 Excellent					1 (33.3%)			overall efficacy rate 2/3 (66.7%)			
 Moderate					1						
 Poor (including failure)					1						

Table 15. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in uncomplicated UTI
250 mg × 3/day, 3-day treatment

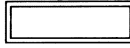
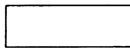
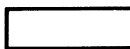
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	clear-ed	decre-ased	uncha-nged	
Bacteriuria	eliminated	7									7 (87.5%)
	decreased (replaced)										
	unchanged				1						1 (12.5%)
Effect on symptoms		7 (87.5%)			1 (12.5%)						patient total 8
Effect on pyuria		8 (100%)									
 Excellent					7 (87.5%)			overall efficacy rate 8/8 (100%)			
 Moderate					1						
 Poor (including failure)					0						

Table 16. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in uncomplicated cystitis

500 mg × 2/day, 3-day treatment

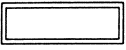
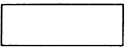
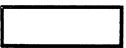
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		clear- ed	decre- ased	uncha- nged	clear- ed	decre- ased	uncha- nged	clear- ed	decre- ased	uncha- nged	
Bacteriuria	eliminated	4	1	2							7 (77.8%)
	decreased (replaced)	1									1 (11.1%)
	unchanged	1									1 (11.1%)
Effect on symptoms		9 (100%)									patient total 9
Effect on pyuria		6 (66.7%)			1 (11.1%)			2 (22.2%)			
 Excellent		4 (44.4%)			overall efficacy rate			9/9 (100%)			
 Moderate		5									
 Poor (including failure)		0									

Table 17. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

250 mg × 2/day, 4~7 days treatment

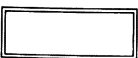
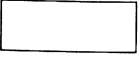
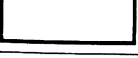
Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	1	1	
Decreased				
Replaced				
Unchanged			2	2 (40.0 %)
Effect on pyuria	1 (20.0 %)	1 (20.0 %)	3 (60.0 %)	patient total 5
 Excellent		1 (20.0 %)		overall efficacy rate
 Moderate		2		
 Poor (including failure)		2		

Table 18. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

250 mg × 3/day, 5 or 7-day treatment

Pyuria \ Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		Eliminated	8		3
Decreased					
Replaced					
Unchanged			1	4	5 (31.2 %)
Effect on pyuria		8 (50.0 %)	1 (6.2 %)	7 (43.8 %)	patient total 16
<input type="checkbox"/> Excellent		8 (50.0 %)		overall efficacy rate 11/16 (68.8 %)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		5			

Table 19. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

500 mg × 2/day, 5-day treatment

Pyuria \ Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		Eliminated	2	1	
Decreased					
Replaced					
Unchanged				1	1 (25.0 %)
Effect on pyuria		2 (50.0 %)	1 (25.0 %)	1 (25.0 %)	patient total 4
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (50.0 %)		overall efficacy rate 3/4 (75.0 %)	
<input type="checkbox"/> Moderate		1			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		1			

りはあるが、用量の増加により、総合有効率は向上していた。これはC-UTIについても同様(Table 17~19)で、500mg分2の5例、750mg分3の16例、1000mg分2の4例で総合有効率は各々、60%、68.8%、75.0%であり1日用量に依存して総合有効率が向上する傾向がみられた。MICと除菌率との相関をみると、急性単純性尿路感染症、C-UTIいずれにおいても、偶然ではあるが、分離菌株のMICは12.5 μ g/ml以下、または>100 μ g/mlに偏って分布していたが、当然のことながら前者では良く除菌されており、後者に属する菌株では除菌率は低かった。

C-UTIについて、分離菌株とUTI基準による臨床効果の相関をみると、*S. epidermidis*が分離された5例では著効4例、有効1例であり、*E. faecalis*分離の3例では、全例著効、*E. coli*分離の4例では著効1例、有効2例、無効1例、*P. mirabilis*分離の2例では、著効2例、*P. aeruginosa*が分離された3例では3例とも無効であり、個々の症例の分離菌株のMICと比較的よく相関した結果であり、このことは、大多数の症例が病態群別では3, 4, 6群に属し、経口剤の適応として妥当な範囲で比較的質の揃った症例に投与されたためと考えられた。

安全性の点では1例に血清BUN、クレアチニンの上昇を認めたが軽度であり、自覚的な副作用は全例で出現していないことから、今回の検討では、特別の問題はなく、本剤の安全性は高いことが期待された。

以上の成績をまとめると、BMY-28100は単純性および複雑性尿路感染症に有用な薬剤であり、グラム陰性菌にはもちろんのこと、*E. faecalis*, *S. epidermidis*等のグラム陽性菌感染にも有効な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 大越正秋(UTI研究会代表): UTI薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 2) 荒川創一, 武市佳純, 中筋徹也, 藤井 明, 原

田益善, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefixime(CFIX)の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 33(S-6): 704~734, 1985

- 3) 藤井 明, 前田浩志, 山崎 浩, 松本 修, 片岡陳正, 守殿貞夫, 川端 岳, 荒川創一, 石神襄次, 三田俊彦, 寺杣一徳: 泌尿器科領域におけるT-2588の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2): 753~763, 1986
- 4) 藤井 明, 前田浩志, 山崎 浩, 荒川創一, 守殿貞夫, 石神襄次, 梅津敬一, 川端 岳, 三田俊彦, 寺杣一徳, 片岡陳正: 泌尿器科領域におけるCS-807の臨床的検討。Chemotherapy 36(S-1): 788~801, 1988
- 5) 石神襄次, 谷風三郎, 片岡頌雄, 山口欽也, 三田俊彦: 尿路感染症に対するS-6436の基礎的臨床的研究。感染症学誌51(6): 335~342, 1977
- 6) 三田俊彦, 杉本正行, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefatrizineの基礎と臨床。Chemotherapy 24(9): 1904~1914, 1976
- 7) 伊藤 登, 高田健一, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefroxadine(CGP-9000)の使用経験。Chemotherapy 28(S-3): 414~428, 1980
- 8) 大野三太郎, 富岡 収, 黒田泰二, 三田俊彦, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefaclorの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(S-7): 592~607, 1979
- 9) 彦坂幸治, 濱見 学, 山中 望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefadroxilの基礎と臨床。Chemotherapy 28(S-2): 352~363, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100 IN UROLOGY

HIROSHI MAEDA, SHINSUKE TAKAGI, AKIRA FUJII, SOICHI ARAKAWA, OSAMU MATSUMOTO,
OSAMU TOMIOKA and SADA0 KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine,
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

NOBUMASA KATAOKA

Kobe University, School of Allied Medical Science

YOKO INABA, KIYOHICO GOTO, MASAMI MATSUSHITA and NOBUO KATAOKA

Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

TAKAHIRO IWAMOTO, HITOSHI NAGATA and HIDEO OSHIMA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

MASUO YAMASHITA, GAKU KAWABATA, KEIICHI UMEZU and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital

ATSUSHI SENGOKU, GAKU HAMAMI and CHOZO YASUMURO

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

We conducted basic and clinical studies on BMY-28100, a new oral cephem antibiotic, and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity : The *in vitro* antimicrobial activity of BMY-28100 was compared with that of ceftoram, cefaclor and cephalixin against 285 strains each of 10 species, isolated in our urology departments. Against *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecalis*, BMY-28100 was 2 to 3 times more active than the other antibiotics tested, and against Gram-negative organisms it was comparable to the other antibiotics.

2. Clinical evaluation : BMY-28100 was administered orally, at a dose of 500-1500mg divided 2 or 3 times per day for 2-7 days to 26 patients with acute uncomplicated urinary tract infection (UTI), 2 with urethritis (gonococcal and non-gonococcal), one with acute epididymitis and 30 with complicated UTI. In 26 patients with acute uncomplicated UTI, the efficacy rate was 92.3% evaluated by the doctor in charge and 95.0% by the criteria of the Japanese UTI Committee. Clinical response, by the doctor's evaluation, was fair, excellent, and good in gonococcal urethritis, non-gonococcal urethritis and acute epididymitis, respectively. In 30 patients with complicated UTI, the efficacy rate was 56.7% by the doctor's evaluation and 68.0% by the criteria of the Japanese UTI Committee. The clinical efficacy of BMY-28100 classified by the type of complicated UTI was 0%, 0%, 75%, 70.6% and 100% in groups 1, 2, 3, 4 and 6, respectively.

The eradication rate of causative organisms was 87% in acute uncomplicated UTI and 70.4% in complicated UTI.

No objective or subjective side effects were observed. With regard to laboratory findings, slight elevation of BUN and S-Cr were noted in one case.