

## 尿路感染症に対するBMY-28100の臨床評価

長野賢一・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任：久住治男)

泉田重雄

富山県高志リハビリテーション病院

(院長：泉田重雄)

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤であるBMY-28100を尿路感染症に使用し、その臨床効果を中心に検討した。対象は、急性単純性膀胱炎患者5例(そのうち1例には急性単純性腎盂腎炎合併)、慢性複雑性膀胱炎患者17例(うち1例には慢性複雑性腎盂腎炎合併)の22例であった。投与方法は本剤を1回250～500mg、1日2～3回、食後投与し、投薬期間は3～7日間とした。効果判定はUTI薬効評価基準に従って判定した。

急性単純性膀胱炎患者2例の総合臨床効果は、著効1例、有効1例でありその有効率は100%であった。慢性複雑性尿路感染症患者10例の総合臨床効果は、著効3例、有効2例、無効5例であり有効率は50%であった。対象全例についての細菌学的検討では、投薬前尿中より10菌種13株が分離され、それらのうち10株が投薬後陰性化し、細菌消失率は76.9%であった。投薬後出現菌は4菌種4株が認められた。自他覚的副作用では1例に下痢が認められ、臨床検査成績では末梢白血球数の減少が2例に、GOT・GPTの軽度上昇が1例に認められた。

**Key words** : Urinary tract infection, BMY-28100, Clinical evaluation

BMY-28100は、ブリストル・マイヤーズ研究所において開発された非エステル型のセフェム系抗生物質であり、化学構造はFig. 1に示すごとくで、セフェム核の3位にプロベニル基を有する最初の薬剤である。本剤は、cephalexin(CEX)やcefaclor(CCL)に比しグラム陽性菌に対する抗菌活性が高いとされている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、22例の尿路感染症患者に本剤を投与し、臨床効果および安全性について検討したのでその成績を報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 投与対象

対象は昭和62年5月から昭和63年7月までに、金沢大学医学部附属病院および富山県高志リハビリテーション病院外来通院中の急性単純性膀胱炎患者5例(女子5例、年齢は18歳から51歳、平均37.6歳、うち1例は急性単純性腎盂腎炎合併)、慢性複雑性膀胱炎患者17例(男子14例、女子3例、年齢は36歳から84歳、平均62.9歳、うち1例は慢性複雑性腎盂腎炎合併)の計22例であった。なお複雑性尿路感染症の尿路の基礎疾患は神経因性膀胱11例(直腸癌合併3例、前立腺肥大症合併2例、脳腫瘍合併1例、前立腺肥大症と腎結石合併1例)、

前立腺肥大症2例(膀胱憩室、膀胱結石合併各1例)、前立腺症3例(腎結石、尿道狭窄合併各1例)および両側腎腎症・チヌチン尿症の1例であった。

#### 2. 投与方法

薬剤の投与方法は、尿路感染症の程度に応じて決定し、本剤1回250～500mgを1日2～3回、食後に経口投与し、投薬期間は3～7日間とした。

#### 3. 効果判定および副作用の検討

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に原則として準じ、効果判定は急性単純性では3日間投薬後、慢性複雑性では5日間投薬後を原則としたが、患者の来院日の理由によりそれを越える症例もあった。このため効果判定

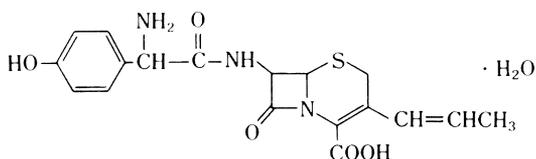


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 金沢市宝町13-1

はUTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎患者の2例、慢性複雑性尿路感染症の10例にて行ない、他の脱落症例は主治医判定と副作用の検討のみを行なった。

## II. 成績

### 1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎5例(ただし1例は急性単純性腎盂腎炎合併)の臨床成績を一覧したのがTable 1である。UTI薬効評価基準に合致した2例の臨床効果は(Table 2)、膿尿に対する効果は全例正常化し、正常化率100%であり、細菌尿に対する効果は陰性化1例、菌交代1例で陰性化率50%であった。これらを合わせた総合臨床効果は著効1例、有効1例で、有効率は100%であった。また、脱落症例は3例で、その主治医判定は著効1例、有効2例であった。

慢性複雑性尿路感染症17例の臨床成績はTable 3に示すごとくである。UTI薬効評価基準に合致した10例の臨床効果としては、膿尿に対する効果は正常化3例、改善1例、不変6例で正常化率は30%であり、細菌尿に対する効果は陰性化5例、菌交代2例、不変3例で陰性化率は50%であった。これらの症例の総合臨床効果は著効3例、有効2例、無効5例であり、著効と有効を合わせた有効率は50%であった(Table 4)。また、これを疾患病態群別にみると単独菌感染は9例(90%)でその有効率は55.6%であり、複数菌感染例は1例のみで本剤は無効であった。カテーテル留置を有する例はなく、第3群および第6群の各1例は無効で、投与症例の大部分をしめた第4群の有効率は62.5%であった(Table 5)。なお、慢性複雑性尿路感染症患者の脱落症例は7例で、その主治医判定は著効3例、有効1例、やや有効1例、無効2例であった。

起炎菌別細菌学的効果をTable 6に示した。投与前に10菌種13株が分離され、*Escherichia coli* 3株中3株、*Staphylococcus saprophyticus* 1株中1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株中1株など13株中10株(76.9%)が本剤投与後に消失した。存続した株は*Serratia marcescens* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株の3株であった。

次に投与後出現菌をみると、*E. coli*、*S. marcescens*など4種4株が検出された(Table 7)。

### 2. 安全性

自覚的副作用としては、1例(Table 3, 症例No. 16)に投与後2日目から下痢が出現し、腹痛を伴い、翌3日目から本剤内服を中止したところ2日間で下痢、腹痛の消失をみた。なお、本症例の便中に*Clostridium difficile*は検出されなかった。また、BYM-28100投与前後における臨床検査値については、投与後末梢白血球数の減少を認めた例が2例あり、本剤との因果関係を否定で

きず関係あるかもしれないと判定した。追跡調査ではTable 1の症例No. 5は投与終了後15日目には正常域に復していたが、Table 3の症例No. 14は投与終了後16日目においても末梢白血球数2,800と減少していた。その後の調査は行っていない。GOT・GPTの軽度上昇はTable 3の症例No. 15に認められ、投与終了後13日目においても同程度の異常値が継続していた。本例では卵巣癌に対する化学療法が投与前、投与中に施行されていたが、本剤投与終了時に異常が認められたことから因果関係があるかもしれないと判定した。

## III. 考察

BYM-28100は、非エステル型の経口セファロsporin剤であり、本剤はCEXやCCLに比して、*Staphylococcus aureus*, streptococci, *K. pneumoniae*に対する抗菌活性が強いと報告<sup>1)</sup>されている。また、 $\beta$ -lactamase産生株でも*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus faecalis*などに対しては安定でかつ抗菌活性を有するが、 $\beta$ -lactamase産生性の高い株に対しては無効であり*P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp.などに対しては抗菌活性が低いとされている<sup>3)</sup>。

今回われわれは、急性単純性膀胱炎患者5例、慢性複雑性尿路感染症患者17例の合計22例に本剤を使用し、そのうちUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に合致した急性単純性膀胱炎患者2例、慢性複雑性尿路感染症患者10例の計12例に対し臨床効果を中心に検討した。その結果、急性単純性膀胱炎患者2例の総合臨床効果は有効率100%であり、慢性複雑性尿路感染症患者10例に対する総合臨床効果は、著効3例(30%)、有効2例、無効5例で、有効率は50%であり、ほぼ満足すべき結果であった。基礎疾患別に効果を検討すると、前立腺肥大症、前立腺症などの下部尿路疾患を有する例では6例中、著効3例、有効1例で66.7%に効果が認められた。しかし神経因性膀胱を有する6例では無効が4例と半数以上の例で効果が認められず、これは尿路感染症の罹病期間が長いことや、基礎疾患に伴う多量の残尿に起因する結果と考えられた。なお、群別総合有効率については、カテーテル留置症例はなく、第4群が大多数を占めその有効率は62.5%であったが、他の第3および第6群の各1例では無効であった。

細菌学的効果の面からみると、投与前尿中より10菌種13株が分離され、それらのうち10株(76.9%)が本剤投与後に消失した。グラム陽性菌は2株のみであったが、細菌消失率100%と非常に満足すべき結果であり、本剤がグラム陽性菌に強い抗菌力をもつことをしめしていた。またグラム陰性菌11株についても8株(72.7%)に本剤投与後菌消失をみた。しかし、*S. marcescens* 2株および*P. aeruginosa* 1株が本剤投与後も存続し、いずれも $\beta$ -

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (g × /day)	route			duration (days)	species	count (CFU/ml)	MIC (10 <sup>6</sup> ) (μg/ml)	UTI	
1	38	F	AUC	0.25 × 3	p.o.	3	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 <sup>5</sup>	0.2	excellent	excellent	-
2	51	F	AUC	0.25 × 3	p.o.	3	+	<i>E. aerogenes</i> <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	-	moderate	moderate	-
3	18	F	AUC	0.25 × 3	p.o.	7	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	excellent	excellent	-
4	30	F	AUC	0.25 × 3	p.o.	5	+	α-streptococci <i>Candida</i>	10 <sup>5</sup> 3 × 10 <sup>4</sup>	-	moderate	moderate	-
5	51	F	AUP	0.25 × 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	moderate	moderate	WBC 9100→3300

AUC : acute uncomplicated cystitis \* before treatment

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in acute uncomplicated cystitis

Symptoms	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	clear-ed	decre-ased	uncha-anged	clear-ed	decre-ased	uncha-anged	clear-ed	decre-ased	uncha-anged	
Pyuria	eliminated	1								1 (50%)
	decreased (replaced)	1								1 (50%)
	unchanged									0 (0%)
Effect on pain on micturition										
Effect on pyuria										
		2 (100%)			0 (0%)			0 (0%)		patient total 2
		2 (100%)			0 (0%)			0 (0%)		
Excellent										
Moderate										
Poor (including failure)										
										overall efficacy rate 2/2 (100%)

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side-effects	
						dose (g x/day)	route	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (10 <sup>5</sup> ) (μg/ml)	UTI		Dr.
1	84	M	C C C prostatic hypertrophy neurogenic bladder	-	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	# #	+ +	NF-GNR -	> 10 <sup>5</sup> -	- -	moderate	moderate	-
2	36	M	C C C prostatitis renal stone	-	G-4	0.25 x 3	p.o.	5	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	2 x 10 <sup>4</sup> -	1.56 -	excellent	excellent	-
3	72	M	C C C neurogenic bladder rectal cancer	-	/	0.25 x 3	p.o.	7	- -	± -	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	> 10 <sup>5</sup> > 10 <sup>5</sup>	1.56 > 400	/	poor	-
4	75	M	C C C prostatitis urethral stenosis	-	G-4	0.5 x 2	p.o.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> -	> 10 <sup>5</sup> -	0.78 -	excellent	excellent	-
5	59	M	C C C prostatitis	-	G-4	0.5 x 2	p.o.	5	+ -	+ -	<i>E. coli</i> -	> 10 <sup>5</sup> -	1.56 -	excellent	excellent	-
6	76	M	C C C neurogenic bladder rectal cancer	-	/	0.25 x 3	p.o.	7	- -	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	7 x 10 <sup>4</sup> -	- -	/	excellent	-
7	69	M	C C C prostatic hypertrophy vesical diverticula	-	/	0.25 x 3	p.o.	7	- -	+ -	<i>Staphylococcus</i> -	2 x 10 <sup>4</sup> -	- -	/	excellent	-
8	71	M	C C C prostatic hypertrophy vesical stone	-	/	0.25 x 3	p.o.	3	+ +	+ ±	<i>S. epidermidis</i> -	> 10 <sup>5</sup> -	- -	/	moderate	-
9	58	M	C C C prostatic hypertrophy neurogenic bladder renal stone	-	G-6	0.25 x 3	p.o.	5	- -	# #	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	> 400 6.25 > 400	poor	poor	-

NF-GNR : glucose non-fermentative Gram-negative rods

\* before treatment  
after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

CCC : chronic complicated cystitis

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMJ-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	
						dose (g × /day)	route			duration (days)	species	count (CFU/ml)	MIC (10 <sup>6</sup> ) (μg/ml)	UTI		Dr.
10	42	M	C C C neurogenic bladder	-	G-4	0.25 × 3	p.o.	5	- +	- +	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i> <i>K. oxyloca</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	100 >400 12.5	poor	poor	-
11	77	M	C C C neurogenic bladder	-	G-4	0.25 × 3	p.o.	5	- -	- -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>400 -	poor	poor	-
12	72	M	C C C neurogenic bladder	-	/	0.25 × 3	p.o.	6	++ ++	++ ++	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	>400 >400	/	fair	-
13	76	M	C C C neurogenic bladder prostatic hypertrophy	-	G-4	0.25 × 3	p.o.	5	± ±	± ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	3.13 >400	poor	poor	-
14	54	F	C C C neurogenic bladder brain tumor	-	/	0.25 × 2	p.o.	7	- -	- -	<i>E. coli</i> -	>10 <sup>5</sup> -	1.56 -	/	excellent	WBC 6600→3300
15	40	F	C C C neurogenic bladder	-	G-4	0.25 × 3	p.o.	5	- -	- -	<i>E. cloacae</i> -	>10 <sup>5</sup> -	- -	moderate	moderate	GOT 33→62 GPT 28→48
16	49	F	C C C neurogenic bladder rectal cancer	-	/	0.25 × 3	p.o.	4	+ -	+ -	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. liquefaciens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	>400 >400	/	poor	diarrhoea ( <i>C. difficile</i> negative)
17	59	M	C C P. bil. hydronephrosis cystinuria	-	G-3	0.25 × 3	p.o.	5	- -	- -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	>400 -	poor	poor	-

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

\* before treatment

after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr.'s evaluation

lactamase産生菌であり、CHINらの報告<sup>3)</sup>と一致する結果であった。

副作用に関しては、自覚的副作用として下痢が1例に認められたが、重篤なものではなく投与中止後数日で消失した。臨床検査成績では2例に末梢白血球数の減少が認められ、1例は正常域に復したが、他の1例は投与終了16日目においても減少していた。本剤との因果関係を否定できず関係あるかもしれないと判定した。また、1例にGOT・GPTの軽度上昇を認め、投与終了後13日

目も同程度の異常が継続していた。本例では投与前から卵巣癌に対する化学療法が施行されていたので、化学療法に伴う肝機能障害とも考えられたが、本剤投与後に異常値を示したことから、多分関係ありと判定した。

以上の結果から、本剤はグラム陽性菌に対し強い抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase非産生菌に対しても満足すべき臨床効果が認められたので、本剤は尿路感染症に対して、十分な臨床効果が期待できる薬剤であることが推察された。

Table 4. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	3		2	5 (50%)
	Decreased				0 ( %)
	Replaced			2	2 (20%)
	Unchanged		1	2	3 (30%)
Effect on pyuria		3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)	patient total 10
Excellent		3 (30%)		overall efficacy rate 5/10 (50%)	
Moderate		2			
Poor (including failure)		5			

Table 5. 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)	0				
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	1 (10%)	0	0	1	0%
	group 4 (lower UTI)	8 (80%)	3	2	3	62.5%
	sub-total	9 (90%)	3	2	4	55.6%
Poly-microbial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				
	group 6 (no indwelling catheter)	1 (10%)	0	0	1	0%
	sub-total	1 (10%)	0	0	1	0%
Total		10 (100%)	3	2	5	50%

Table 6. Bacteriological response to BMY-28100 in UTI

UTI	Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
Uncomplicated	<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)	0
	<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
	sub-total	2	2 (100%)	
Complicated	<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	2
	<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
	<i>S. marcescens</i>	2	0 ( 0%)	
	<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	1
	<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0 ( 0%)	
	NF-GNR	1	1 (100%)	
sub-total	11	8 (72.7%)	3	
Total		13	10 (76.9%)	3

\* regardless of bacterial count NF-GNR : glucose non-fermentative Gram-negative rods

Table 7. Strains\* appearing after BMY-28100 treatment in UTI

UTI	Isolate	No. of strains
Uncomplicated	<i>E. coli</i>	1
Complicated	<i>S. marcescens</i>	1
	<i>K. oxytoca</i>	1
	<i>E. aerogenes</i>	1
	sub-total	3
Total		4

\* regardless of bacterial count

### 文 献

- 1) ELIOPOULOS G M, REISZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C Jr. : In vitro activity of BMY-28100, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 31 : 653~656, 1987
- 2) 大越正秋, 他 : UTI薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
- 3) CHIN N X, NEU H C : Comparative antibacterial activity of a new oral cephalosporin, BMY-28100. Antimicrob. Agents Chemother. 31 : 480~483, 1987

## BMY-28100 IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTION

KENICHI NAGANO and HARUO HISAZUMI

Department of Urology (Director : Prof. H. HISAZUMI), School of Medicine, Kanazawa University,  
13-1 Takara-cho, Kanazawa 920, Japan

SHIGEO IZUMIDA

Toyama-ken Koshi Rehabilitation Hospital  
(Director : Dr. S. IZUMIDA)

We evaluated the clinical efficacy and safety of BMY-28100, a new oral cephalosporin, in patients with urinary tract infections, according to the Japanese UTI Committee criteria. BMY-28100 was given orally to 22 patients with acute simple cystitis (5 cases) or complicated UTI (17 cases) at a dose of 250 or 500mg, two or three times daily after meals for 3-7 days.

Clinical efficacy in 2 patients with uncomplicated cystitis was excellent in 1 and moderate in 1, the overall efficacy being 100%. In the patients with complicated cystitis, clinical efficacy was excellent in 3, moderate in 2 and poor in 5, the overall efficacy being 50%.

No side effects were observed, except one case of mild diarrhea. A slight elevation of s-GOT and s-GPT was noted in one patient, and leucocytopenia in two.