

BMY-28100の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

那須良次・山田大介・津川昌也
岸 幹雄・公文裕巳・大森弘之
岡山大学泌尿器科学教室*
(主任：大森弘之教授)

難波克一
岡山市民病院泌尿器科

赤沢信幸
尾道市民病院泌尿器科

水野全裕
十全総合病院泌尿器科

新規非エステル型セフェム系経口抗生物質BMY-28100について泌尿器科領域での基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力：主な菌種に対する本剤のMICは、*Staphylococcus epidermidis* 10株中9株、*Escherichia coli* 30株中27株、*Klebsiella pneumoniae* 20株中17株、*Proteus mirabilis* 20株中17株が $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していたが、*Pseudomonas aeruginosa* 16株、*Serratia marcescens* 19株のMICは全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。全菌種において、cefaclorとはほぼ同等の成績であった。

2. 臨床的検討：24例の尿路感染症患者について検討したが、UTI薬効評価基準に基づく判定では、急性単純性膀胱炎では著効1例、有効1例で有効率は100%(2/2)、複雑性尿路感染症では著効3例、有効3例、無効8例で、有効率は42.9%(6/14)であった。自・他覚的副作用は全く認められなかった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words：BMY-28100, 抗菌力, 尿路感染症, 臨床的検討

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において合成された新規非エステル型セフェム系経口抗生物質であり、グラム陽性およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有している¹⁾。今回、我々は尿路感染症に対し本剤を使用する機会を得たので、若干の基礎的検討結果と併せてその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

尿路感染症由来の教室保存株グラム陽性菌2菌種22株、グラム陰性菌10菌種173株、標準株*Escherichia coli* NIHJ JC-2、*Proteus mirabilis* TH-4に対する本剤およびampicillin (ABPC)、cefaclor (CCL)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じて、接種菌量は 10^6cfu/ml で行った。

2. 結 果

各菌種に対する本剤のMIC分布をTable 1に示した。

*Staphylococcus epidermidis*では1株を除き $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。*Enterococcus faecalis*では3株は $25\mu\text{g/ml}$ であったが、残り9株は $100\mu\text{g/ml}$ 以上の非感受性株であった。*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*P. mirabilis*では多くの株で $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していたが、これら以外のグラム陰性桿菌ではMIC $100\mu\text{g/ml}$ 以上の株が多くを占め、特に、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*のMICは全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

菌種ごとに他剤と比較すると、*S. epidermidis*ではCCLに比べ1~2管程度優れ、ABPCとはほぼ同等の成績であった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*ではCCLとはほぼ同等の優れた成績であった。*Proteus vulgaris*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*などその他のグラム陰性桿菌ではCCL、ABPCと同様に非感受性菌が多くを占めていた(Fig. 1~12)。

* 岡山市鹿田町2-5-1

Table 1. MICs of BMY-28100

Strain	MIC (μg/ml)													Total
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>			2	4	3								1	10
<i>E. faecalis</i>										3			9	12
<i>E. coli</i>					3	10	11	3	2				1	30
<i>K. pneumoniae</i>					10	5	1	1	1		1		1	20
<i>P. mirabilis</i>						16	1			1			2	20
<i>P. vulgaris</i>							1		1		1	3	4	10
<i>M. morgani</i>						2						1	7	10
<i>C. freundii</i>									2	1		1	15	19
<i>E. cloacae</i>									2				11	13
<i>E. aerogenes</i>					1							1	4	6
<i>P. aeruginosa</i>													16	16
<i>S. marcescens</i>												7	12	19
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2								1						1
<i>P. mirabilis</i> TH-4						1								1

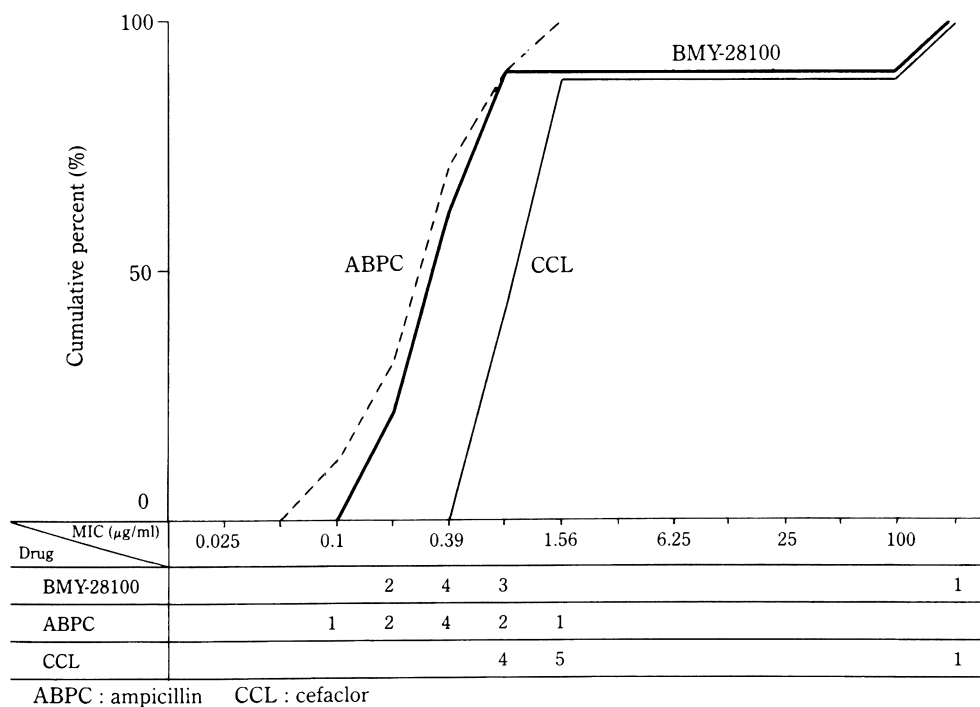


Fig. 1. MIC distributions against *Staphylococcus epidermidis* (10 strains).

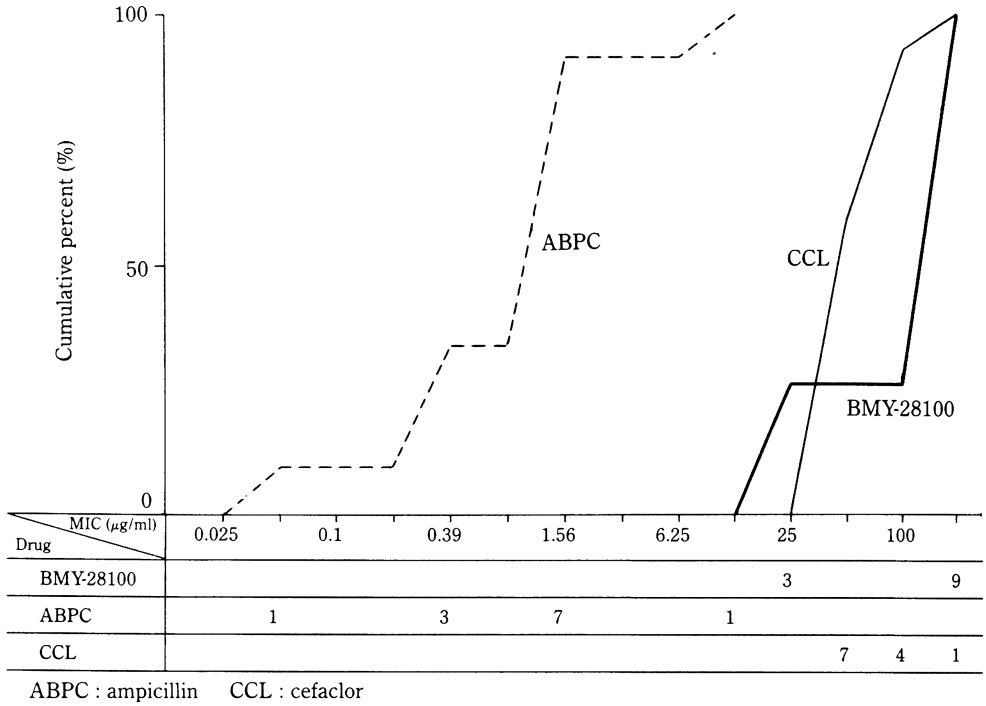


Fig. 2. MIC distributions against *Enterococcus faecalis* (12 strains).

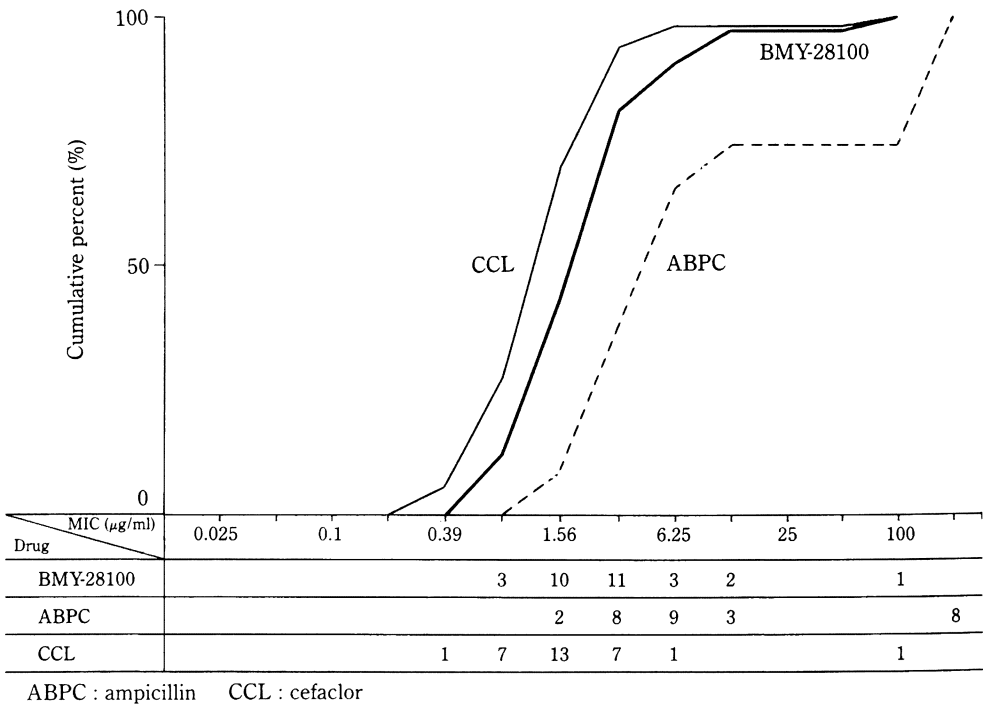


Fig. 3. MIC distributions against *Escherichia coli* (30 strains).

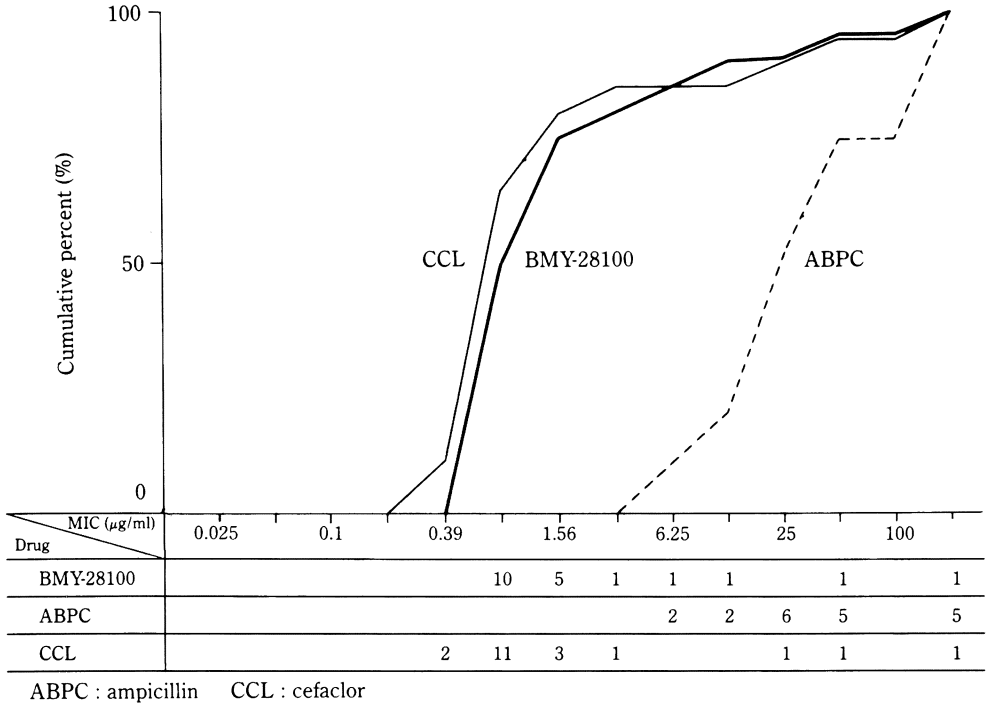


Fig. 4. MIC distributions against *Klebsiella pneumoniae* (20 strains).

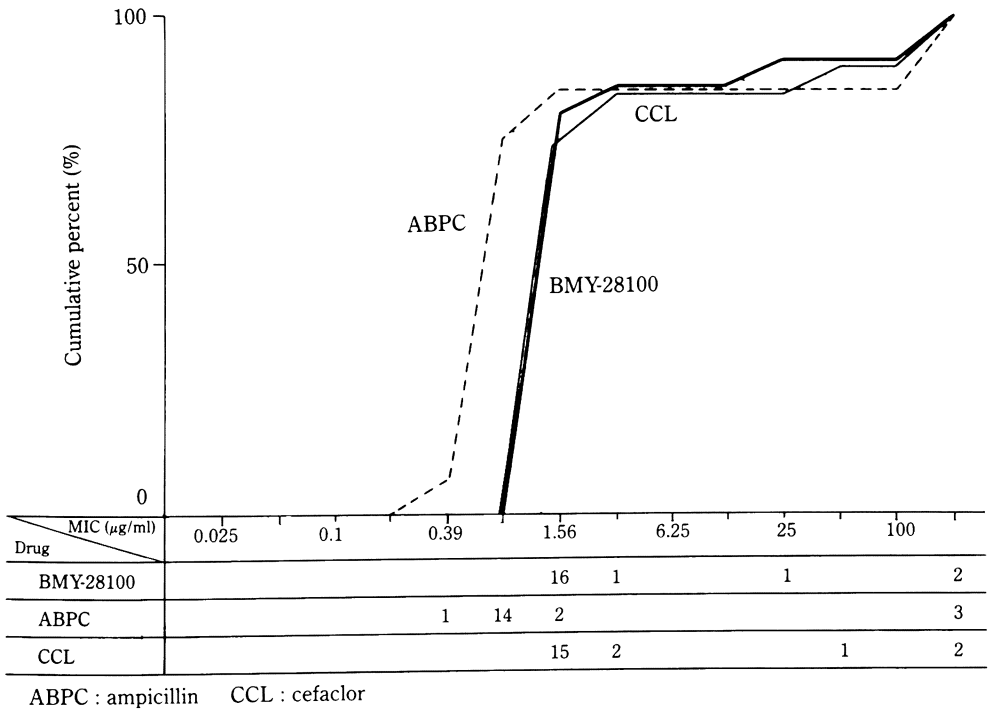


Fig. 5. MIC distributions against *Proteus mirabilis* (20 strains).

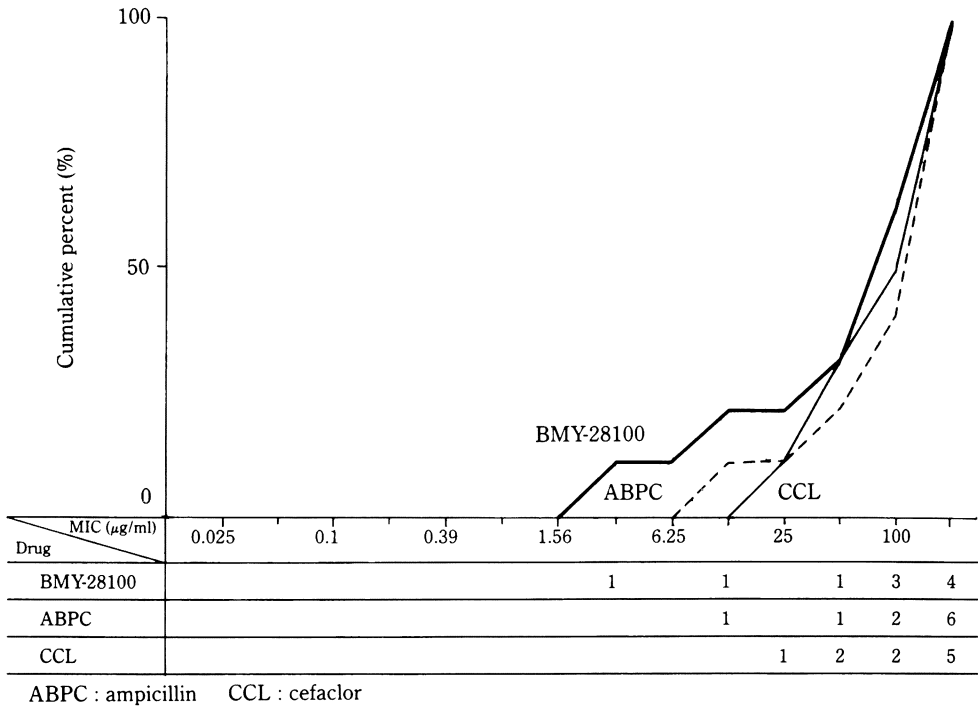


Fig. 6. MIC distributions against *Proteus vulgaris* (10 strains).

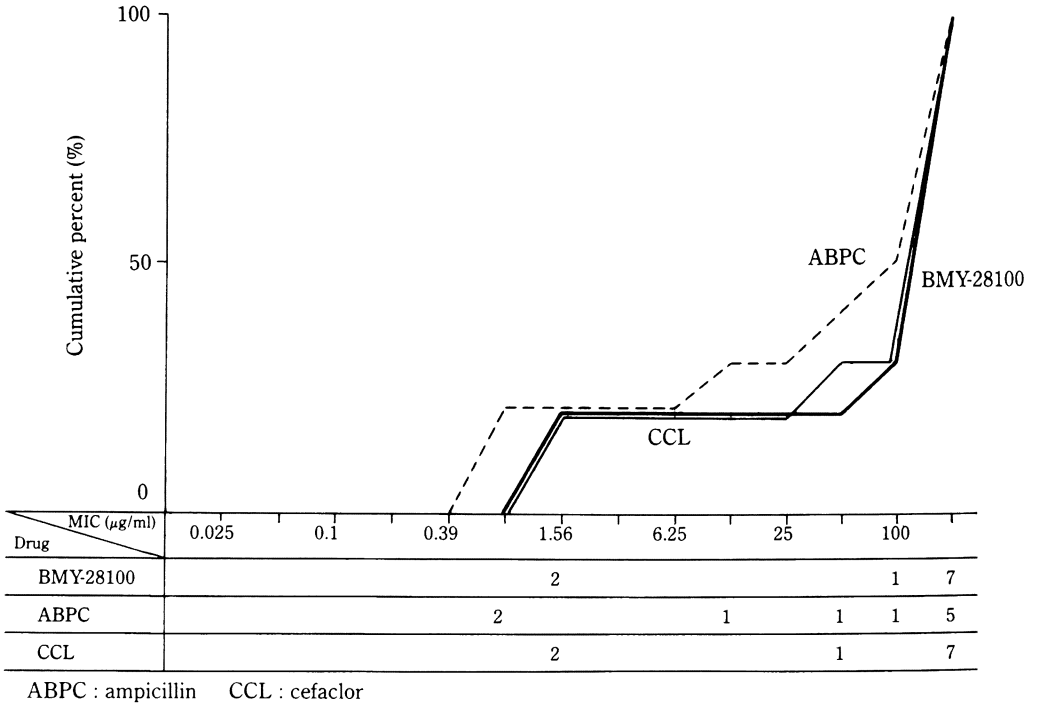


Fig. 7. MIC distributions against *Morganella morganii* (10 strains).

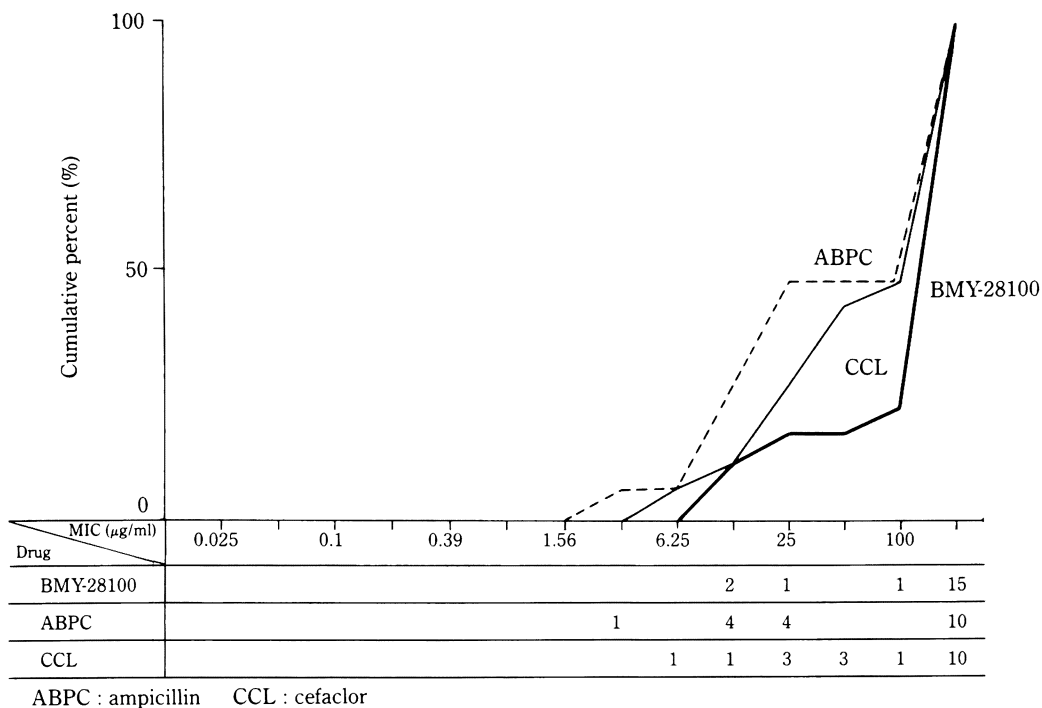


Fig. 8. MIC distributions against *Citrobacter freundii* (19 strains).

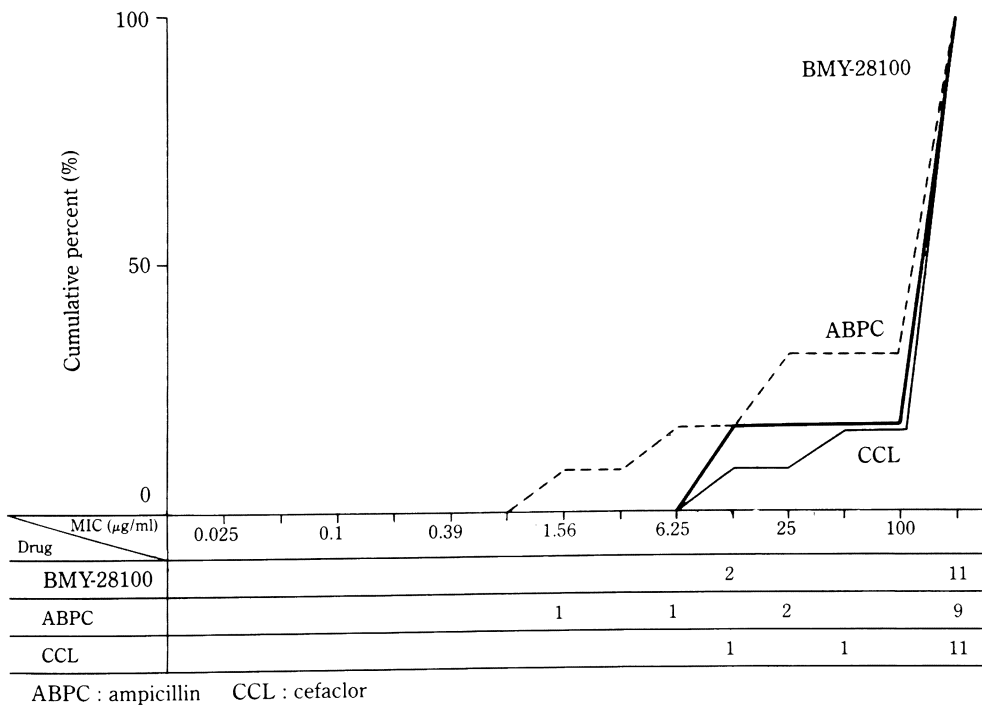


Fig. 9. MIC distributions against *Enterobacter cloacae* (13 strains).

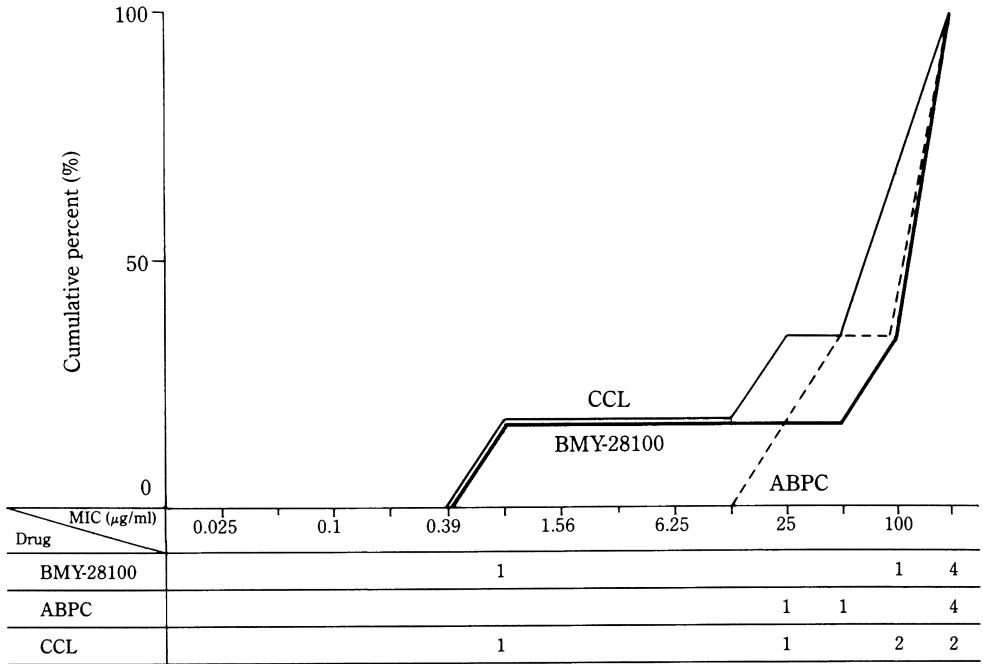


Fig. 10. MIC distributions against *Enterobacter aerogenes* (6 strains).

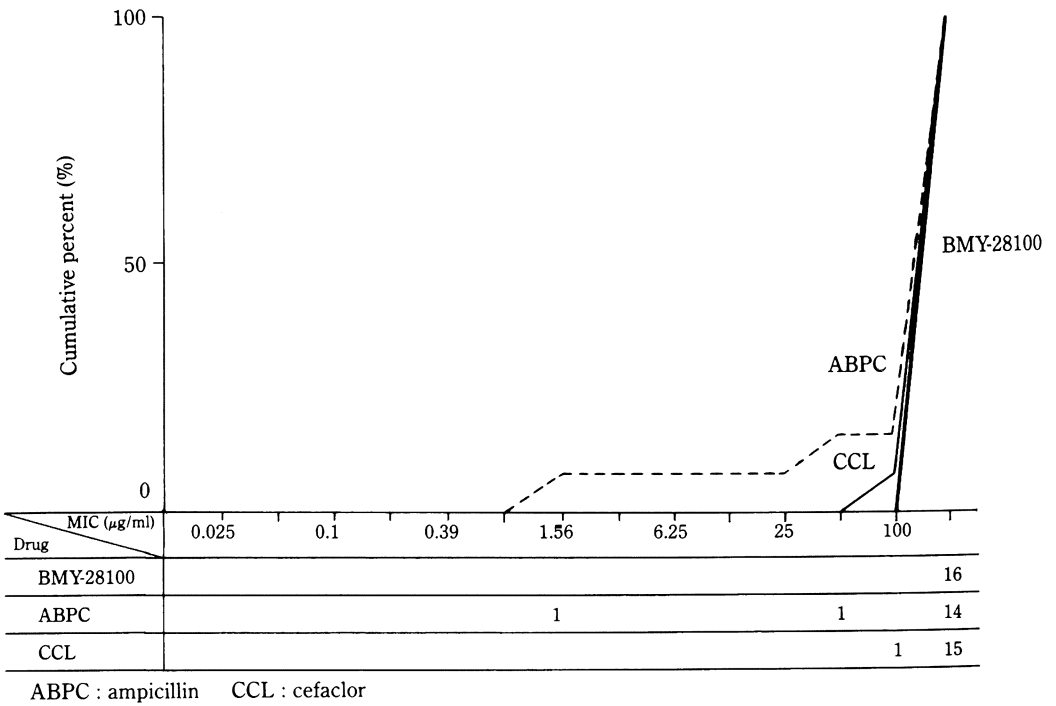


Fig. 11. MIC distributions against *Pseudomonas aeruginosa* (16 strains).

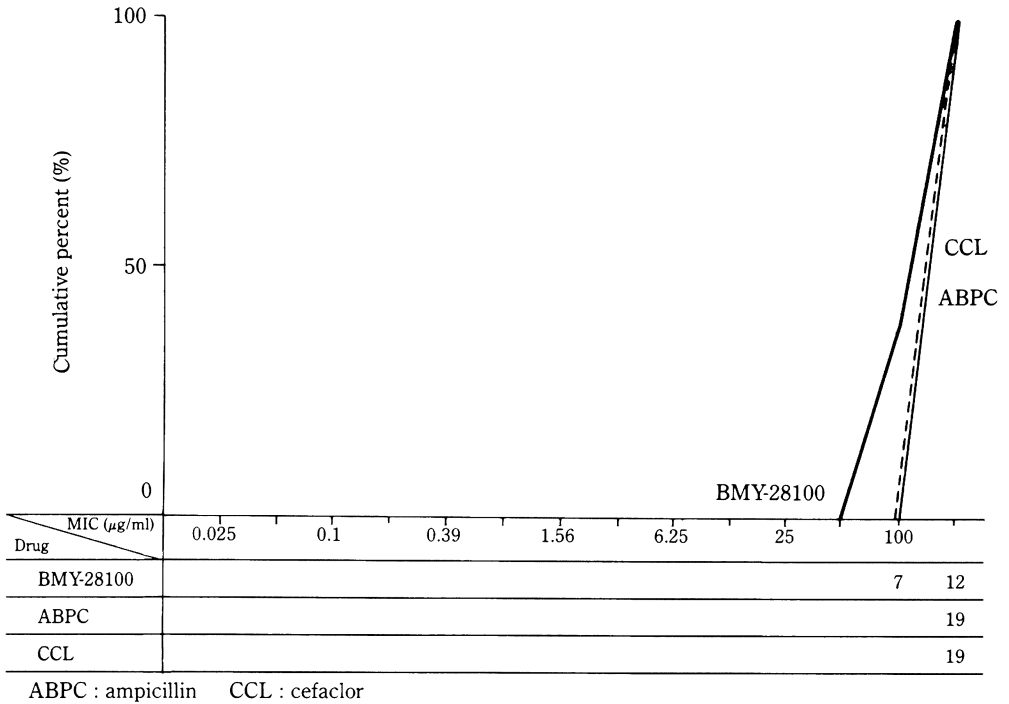


Fig. 12. MIC distributions against *Serratia marcescens* (19 strains).

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
				dose (mg/day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (10 ⁶) (µg/ml)	UTI	Dr		
1	37	F	AUC	750	7	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13	-	excellent	-	-
						-	-	-	-	-				
2	40	F	AUC	750	5	#	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	6.25	moderate	excellent	-	-
						-	-	<i>E. coli</i>	10 ³	-				
3	80	F	AUC	500	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	-	excellent	-	-
						-	-	-	-	-				
4	51	F	AUC	500	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	-	-
						-	-	-	-	-				
5	79	F	AUP	750	4	++	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	-	moderate	-	-
						-	-	-	-	-				

AUC : acute uncomplicated cystitis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

*before treatment/after treatment

**UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						dose (mg/day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μ /ml)	UTI	Dr		
6	74	F	CCC Underlying condition bladder cancer	-	IV	500	5	+	<i>E. faecium</i>	10^5	>400	moderate	moderate	-	-
7	77	M	CCC prostatic cancer	-	IV	500	5	+	<i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i>	10^6 10^5	>400 >400	poor	poor	-	-
8	79	M	CCC BPH	-	II	500	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	>400	poor	poor	-	-
9	66	M	CCC bladder cancer	-	IV	500	5	+	<i>P. vulgaris</i>	10^6	>400	poor	poor	-	-
10	74	M	CCC neurogenic bladder urethral stricture	+ (urethra)	I	750	14	#	<i>S. epidermidis</i>	10^6	1.56	excellent	excellent	-	-
11	72	M	CCC bladder cancer	-	IV	750	5	+	<i>S. xylosum</i>	10^5	-	moderate	moderate	-	-
12	76	M	CCC neurogenic bladder	-	IV	750	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	>400	poor	poor	-	-
13	44	F	CCP neurogenic bladder	-	III	750	6	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10^7 10^7	>400 3.13	excellent	excellent	-	-
14	76	M	CCC BPH	-	-	750	8	#	<i>E. coli</i>	10^7	3.13	-	moderate	-	GOT ↑ GPT ↑
15	65	M	CCC urethral stricture	-	IV	750	7	±	<i>S. aureus</i>	10^7	-	moderate	moderate	-	-
16	70	F	CCC neurogenic bladder	-	IV	750	7	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^5	>400	poor	poor	-	-
17	63	F	CCC neurogenic bladder	-	IV	750	7	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i>	10^4 10^4	-	poor	poor	-	BUN ↑
18	59	M	CCC neurogenic bladder	-	IV	1000	7	#	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^7 10^7	>400 >400	poor	poor	-	GOT ↑ GPT ↑
19	54	F	CCC neurogenic bladder	-	IV	750	7	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10^7 10^7	1.56	poor	poor	-	-
20	73	F	CCC neurogenic bladder	-	-	750	7	+	<i>P. stutzeri</i> <i>E. coli</i>	10^7 10^4	-	-	excellent	-	-
21	83	M	CCC prostatic cancer	-	IV	750	7	+	<i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i>	10^3 10^3	-	excellent	excellent	-	-
22	59	F	CCP VUR	-	-	500	10	±	<i>P. rettgeri</i>	10^6	25	excellent	excellent	-	-
23	62	F	CCC neurogenic bladder	-	-	750	7	#	<i>K. pneumoniae</i> Yeast	10^7 10^7	0.78	-	excellent	-	-
24	60	F	CCP renal stone	-	-	1000	5	#	-	-	-	-	moderate	-	-
								+	-	-	-	-	fair	-	-

CCC : chronic complicated cystitis
 CCP : chronic complicated pyelonephritis
 VUR : vesicoureteral reflux
 BPH : benign prostatic hypertrophy
 * before treatment/after treatment
 ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr : Dr's evaluation

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1987年3月より1987年12月までに標記研究参加機関の泌尿器科外来患者を対象に本剤を使用した。症例の内訳は急性単純性腎盂腎炎1例、急性単純性膀胱炎4例、複雑性尿路感染症19例の計24例である (Table 2,3)。急性単純性腎盂腎炎には本剤750mg/日3分服を4日間、急性単純性膀胱炎には500mg/日2分服あるいは750mg/日3分服を5日から7日間連続投与した。複雑性尿路感染症には500mg/日2分服, 750mg/日3分服, 1000mg/日2あるいは4分服を5日から14日間連続投与した。

臨床効果の判定は主治医判定ならびにUTI薬効評価基準(第3版)²⁾に準じて行った。

2. 成績

1) 臨床効果

主治医判定による有効率は、急性単純性腎盂腎炎、急性単純性膀胱炎はいずれも100%、慢性複雑性腎盂腎炎は66.6%、慢性複雑性膀胱炎は50%であった (Table 4)。

単純性尿路感染症5例のうちUTI薬効評価基準の患者条件を満足した症例は2例であった。いずれも膿尿は正常化した。細菌尿は陰性化及び不変、症状は消失し総合臨床効果判定では著効及び有効であった。

複雑性尿路感染症19例のうちUTI薬効評価基準の患者条件を満足した症例は14例であった。総合臨床効果判定をTable 5に示す。膿尿は正常化4例(28.6%)、改善1例(7.1%)、不変9例(64.3%)、細菌尿は陰性化6例(42.9%)、菌交代2例(14.3%)、不変6例(42.9%)で

Table 4. Overall clinical efficacy of BMY-28100 by Dr's evaluation

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy (%)
Acute uncomplicated pyelonephritis	1		1			100
Acute uncomplicated cystitis	4	4				100
Chronic complicated pyelonephritis	3	2		1		66.6
Chronic complicated cystitis	16	3	5		8	50
Total	24	9	6	1	8	62.5

Table 5. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	3	0	3	6
Decreased				
Replaced			2	2
Unchanged	1	1	4	6
Effect on pyuria	4	1	9	patient total 14
	Excellent	3 (21.4%)		overall efficacy rate 6/14 (42.9%)
	Moderate	3		
	Poor (including failure)	8		

あった。総合臨床効果判定では著効3例(21.4%)、有効3例(21.4%)、無効8例(57.1%)で、有効率は42.9%であった。

UTI疾患病態群別に検討した結果をTable 6に示す。全て単独菌感染例であり、4群が11例と多数を占めていた。

2) 細菌学的検討

急性単純性尿路感染症5例からは全て*E. coli*が分離されており、本剤投与にて4株が消失した。

複雑性尿路感染症14例からの投与前分離菌は8菌種14株であった(Table 7)。グラム陽性菌は*Staphylococcus*

aureus 2株, *S. epidermidis*, *Staphylococcus xylosum*, *E. faecium*各1株の計5株であり、本剤投与で全て除菌された。グラム陰性桿菌は、*E. coli* 2株, *P. vulgaris* 2株, *Providencia rettgeri* 1株, *P. aeruginosa* 4株の計9株であった。*E. coli* 2株, *P. rettgeri* 1株は除菌されていたが、*P. vulgaris* 2株, *P. aeruginosa* 4株は全て存続していた。全14株のうち8株が除菌され、菌消失率は57.1%であった。また、投与後出現菌はTable 8に示すように、*Xanthomonas maltophilia* 1株, *Pseudomonas stutzeri* 1株であった。

MICと菌消失率の関係をみると、*E. faecium*の1株は

Table 6. Overall clinical efficacy of BMY-28100 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono-microbial infection	group 1 (indwelling catheter)	1	1			100 %
	group 2 (post-prostatectomy)	1			1	0 %
	group 3 (upper UTI)	1	1			100 %
	group 4 (lower UTI)	11	1	3	7	36.4%
	sub-total	14	3	3	8	42.9%
Poly-microbial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub-total					
Total		14	3	3	8	42.9%

Table 7. Bacteriological response to BMY-28100 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>S. xylosum</i>	1	1 (100)	
<i>E. faecium</i>	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	2	(0)	2
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	(0)	4
Total	14	8 (57.1%)	6

* regardless of bacterial count

MICが100 μ g/ml以上にもかかわらず除菌されていた。MICが3.13 μ g/ml以下の3株では、全て除菌されていた。投与後も菌が存続した*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*は測定し得た5株のMICが全て100 μ g/ml以上であった。

3. 副作用

総投与症例24例全例で自・他覚的副作用は認められなかった。

本剤投与前後における臨床検査値の異常変動としては、GOT, GPTの上昇が症例14(21→69, 42→103), 症例18(39→60, 33→45)で、症例17でBUNの軽度上昇(15.2→27.1)が認められた。症例14, 18は本剤投与前から肝障害が、症例17は腎障害が存在していた症例であり原疾患の推移に伴う検査値の変動であり、本剤との因果関係は関係なし、または関係ないらしいであった。

Table 8. Strains* appearing after BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>X. maltophilia</i>	1 (50%)
<i>P. stutzeri</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

* regardless of bacterial count

Ⅲ. 考 察

本剤の特長のひとつとして従来の経口セフェム剤に比べグラム陽性菌に対してより強い抗菌力を有していることが挙げられる。今回の臨床分離菌での抗菌力の検討でも*S. epidermidis*においてはCCLより1~2管程度優れたMIC分布を示した。しかしながら、*E. faecalis*においては非感受性菌が多数を占めておりCCLと同等の成績であった。

グラム陰性菌に関しては、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*に対しては優れた抗菌力を有していたが、*P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*に対しては非感受性菌が多数を占め、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*では全ての株がMIC 100 μ g/ml以上であった。グラム陰性菌に対する抗菌力はCCLと同程度と考えてよからう。

今回の尿路感染症に対する本剤の臨床効果の検討は、試験管内の抗菌力を忠実に反映した成績であった。単純性尿路感染症(膀胱炎, 腎盂腎炎)の5例からは*E. coli*が分離されていたが、本剤投与にて5株中4株が陰性化しており満足できる結果であった。

複雑性尿路感染症(膀胱炎, 腎盂腎炎)における本剤の有効率は、主治医判定では52.6%(10/19), UTI薬効評価基準に基づく判定では42.9%(6/14)であった。細菌学的検討からみると、*S. aureus* 2株, *S. epidermidis*, *S. xyloso*の各1株は全て除菌されており、*E. faecium* 1株

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC (μ 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. aureus</i>												2/2	2/2
<i>S. epidermidis</i>			1/1										1/1
<i>S. xyloso</i>												1/1	1/1
<i>E. faecium</i>										1/1			1/1
<i>E. coli</i>			1/1	1/1									2/2
<i>P. vulgaris</i>										0/1		0/1	0/2
<i>P. rettgeri</i>							1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>										0/4			0/4
Total			2/2 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)			1/6 (16.7%)	3/4 (75%)		8/14 (57.1%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

を含めたグラム陽性菌5株における除菌率は100%と本剤のグラム陽性菌に対する強い抗菌力をよく反映していた。また、今回の検討ではカテーテル留置例が1例含まれていたが、本症例から分離された*S. epidermidis*は化療により除菌されており著効と判定された。

一方、*P. vulgaris* 2株、*P. aeruginosa* 4株はいずれも除菌されなかった。

今回の複雑性尿路感染症における臨床的検討では比較的難治度が低いとされる3群、4群が15例と多数を占めていたものの、UTI薬効評価基準に基づく判定では有効率41.7% (5/12)と若干低い成績であった。これは、3群、4群からの分離菌12株の中に本剤の非感受性菌である*P. vulgaris*、*P. aeruginosa*がそれぞれ2株、3株含まれていたためと考えられる。

MICと菌消失率の関係を見ると、MIC 50 μ g/ml以下の

4株は全て除菌されているのに対し、MIC 100 μ g/ml以上の株では除菌率が16.7% (1/6)と低率であり、MICと菌の消長はよく一致していた。

本剤に起因する自・他覚的副作用は全く認められず、しかも、3例に観察された臨床検査値の異常変動も、本剤との因果関係も否定的であり、安全性が示された。

以上より、尿路感染症の治療において本剤は安全性も高く、適切な症例を選択すれば、十分な薬効も期待でき、治療上有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第37回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。BYM-28100、東京、1989
- 2) UTI研究会(代表:大越正秋):UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34:408~441, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BYM-28100 IN UROLOGY

YOSHITSUGU NASU, DAISUKE YAMADA, MASAYA TSUGAWA, MIKIO KISHI, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. OHMORI), Medical School, Okayama University,
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama Municipal Hospital

NOBUYUKI AKAZAWA

Department of Urology, Onomichi City Hospital

AKIHIRO MIZUNO

Department of Urology, Juzen General Hospital

We performed basic and clinical studies on BYM-28100, a new orally active antimicrobial agent, in urology.

1) BYM-28100 had a broad spectrum, showing strong antibacterial activity against Gram-positive bacteria, including *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and Gram-negative bacteria, including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*

2) Two patients with acute uncomplicated cystitis showed excellent or good response to BYM-28100 treatment. Six of 14 patients with complicated urinary tract infection showed excellent or moderate response.

3) No side effects were observed. Abnormal laboratory findings were noted in 5 episodes in 3 patients, but were mild and transient.