

尿路感染症に対するBMY-28100の使用経験

西本憲治・藤原政治・岩佐嗣夫
瀬尾一史・井川幹夫・碓井 亜

広島大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：碓井 亜教授)

北野太路

中電病院泌尿器科

(部長：北野太路博士)

非エステル型の新しいセフェム系抗生物質であるBMY-28100を19例の尿路感染症患者に1日量500～1500mgで4～7日間経口投与し、その臨床的有効性と安全性に検討を加えた。UTI薬効評価基準による判定を行った急性単純性UTI 2例での総合臨床効果は、著効2例で有効率は100%であり、複雑性UTI 11例では、著効1例、有効4例で有効率は45%であった。自覚的副作用はなかったが、臨床検査値では1例において異常を認めたもののいずれも軽度であった。

Key words : BMY-28100, 経口セフェム系抗生剤, 泌尿器系感染症

BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で合成された非エステル型のセフェム系抗生物質で、Fig. 1の構造式をもつ経口剤である。本剤はグラム陽性およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有していることが特徴である¹⁻⁴⁾。今回、われわれは尿路感染症19例に本剤を使用し、その有効性と安全性に検討を加えたので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和62年7月～昭和62年9月までの期間に、広島大学医学部泌尿器科および中電病院泌尿器科で治療した尿路感染症(UTI)患者19例を対象とした。疾患の内訳は、急性単純性UTI 4例(膀胱炎3例、腎盂腎炎1例)、複雑性UTI 15例(膀胱炎12例、腎盂腎炎3例)であった。複雑性UTIの基礎疾患は前立腺肥大症8例、腎結石3例、

前立腺癌3例、神経因性膀胱1例であった。性別では男性14例、女性5例で、年齢構成は19歳～83歳(平均63.2歳)であった。

2. 投与量, 投与期間

投与方法は、BMY-28100を1回250mg～500mg, 1日2～3回, 4～7日間経口投与した。

3. 効果判定

効果判定は、UTI薬効評価基準⁵⁾に準じて行った。なお、主治医判定は、投与期間にかかわらず投薬終了後に判定した。

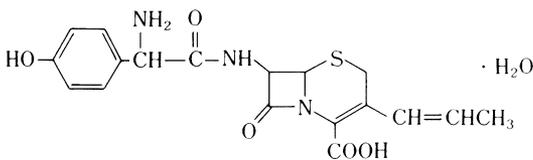
II. 成績

1. 急性単純性UTI

急性単純性UTI 4例(Table 1)のうちUTI薬効評価基準に合致し、3日間投与後の判定が行いえた2例は急性単純性膀胱炎で、いずれも自覚症状消失、膿尿正常化、細菌尿陰性化を得、総合臨床効果は2例とも著効で有効率は100%であった(Table 2)。細菌学的効果では、分離菌はいずれも*Escherichia coli*で除菌率は100%であり(Table 3)、投与後出現菌は認めなかった。なお、UTI薬効評価基準に合致しなかった2例の主治医判定は、有効2例であった。

2. 複雑性UTI

複雑性UTI 15例(Table 4)のうち、UTI薬効評価基準に合致し、5日間投与後の判定が行いえた11例に対する効果をTable 5に示した。膿尿に対する効果は正常化3例、改善1例、不変7例で、細菌尿に対する効果は陰



(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-8-oxo-3-(1-propenyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 広島市南区霞1-2-3

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

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
				dose (mg × times)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	19	F	AUC	250 × 2	5	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	excellent	excellent	(-)
							-	-	-				
2	70	F	AUC	250 × 2	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78	/	good	(-)
						-	-	-	-				
3	60	F	AUC	250 × 2	5	+	++	<i>E. coli</i> *	10 ⁵	3.13	excellent	good	(-)
						-	-	<i>E. coli</i> **		1.56			
4	29	F	AUP	250 × 3	7	++	+	-	10 ³		/	good	(-)
						-	-	YLO					

AUC : acute uncomplicated cystitis

* before treatment/after treatment

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis *E. coli** : lactose resolution (-), lysine decarboxylase (+)*E. coli*** : lactose resolution (+), lysine decarboxylase (-)

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee YLO : yeast-like organism

Dr. : Doctor's evaluation

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

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	un-changed	cleared	decreased	un-changed	cleared	decreased	un-changed	
Bacteriuria	eliminated	2									2 (100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		2 (100%)									patient total 2
Effect on pyuria		2 (100%)									
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (100%)									overall efficacy rate 2/2 (100%)
<input type="checkbox"/> Moderate		0									
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		0									

Table 3. Bacteriological response to BMY-28100 in acute uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0

* regardless of bacterial count

Table 4-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects
						dose (mg × times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	78	M	CCC	-	G-4	250 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	moderate	good	-
			prostatic carcinoma					-	<i>E. coli</i>	2 × 10 ²	>400			
2	82	M	CCC	-	G-6	250 × 2	4	++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56 12.5 >400	poor	good	-
			prostatic carcinoma					-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>400			
3	32	M	CCC	-	G-4	250 × 3	5	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	1.56	poor	poor	-
			NVD					+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>400			
4	69	M	CCC	-	G-2	500 × 2	5	++	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	100	moderate	excellent	-
			BPH					+	-	-	-			
5	71	M	CCC	-	/	500 × 2	5	++	<i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>P. fluorescens</i> YLO	10 ⁷	200 200 >400	/	excellent	-
			BPH					++	<i>C. freundii</i> <i>P. fluorescens</i> YLO	10 ³	200 >400			
6	78	M	CCC	-	G-6	500 × 2	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.78 1.56	excellent	excellent	-
			BPH					-	-	-	-			
7	83	M	CCC	-	/	250 × 2	5	-	-	-	-	/	unknown	-
			BPH					±	-	-	-			
8	79	M	CCC	+ (urethra)	G-5	250 × 2	5	+++	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	1.56 >400	poor	fair	-
			BPH					+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>400			
9	67	M	CCC	-	G-2	250 × 2	5	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	200	poor	poor	-
			BPH					++	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	200			
10	67	M	CCC	-	/	500 × 3	5	++	<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ³	>400	/	excellent	-
			prostatic carcinoma					±	-	-	-			

CCC : chronic complicated cystitis

NVD : neurogenic bladder

BPH : benign prostatic hypertrophy

YLO : yeast-like organism

* before treatment/after treatment

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Doctor's evaluation

Table 4-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side- effects
						dose (mg × times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr.	
11	79	M	CCC		G-6	500 × 3	5	++	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	200	moderate	good	-
			<i>E. faecalis</i>						6.25					
12	69	M	CCC		/	250 × 3	5	-	-	-	-	/	unknown	-
			<i>S. marcescens</i>						-					
13	67	M	CCP		G-3	250 × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	> 400	poor	poor	RBC Hb Ht WBC ↓
			bil. renal stone						<i>S. marcescens</i>					
14	74	F	CCP		G-3	250 × 2	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	> 400	poor	poor	-
			lt. renal stone						<i>P. aeruginosa</i>					
15	28	M	CCP		G-3	250 × 3	5	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	6.25	moderate	good	-
			lt. renal stone						<i>S. epidermidis</i>					

CCC : chronic complicated cystitis

* before treatment/after treatment

CCP : chronic complicated pyelonephritis

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

BPH : benign prostatic hypertrophy

Dr. : Doctor's evaluation

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

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

性化3例, 減少2例, 菌交代1例, 不変5例であり, 総合臨床効果は著効1例(9%), 有効4例(36%)で有効率は45%であった。疾患病態群別有効率をみると, 単独菌感染例で43%, 複数菌感染例で50%の成績であった(Table 6)。細菌学的効果では, 9菌種16株中9株が消失し除菌率は56%であり(Table 7), 投与後出現菌として*Pseudomonas aeruginosa* 1株認められた。なお, UTI薬効評価基準に合致しなかった4例の主治医判定は著効2例, 不明2例であった。

3. 副作用

本剤投与に基づく自覚的副作用はなかったが, 臨床検査値では, 1例に軽度貧血, 白血球減少を認めた。

Ⅲ. 考 案

今回, 我々はBMY-28100の尿路感染症に対する有用性と安全性について検討を加えた。

臨床効果を見るとUTI薬効評価基準による総合有効率は, 急性単純性UTIでは100%で良好な成績であったが,

複雑性UTIでは45%であり, 比較的低い値となった。

急性単純性UTIはわずか2例であるが, 結果的には起炎菌がいずれも*E. coli*で本剤高感受性菌であったことが有効率の良好な原因と思われた。除菌率も*in vitro*の成績を反映して100%であった。

複雑性UTIの細菌学的効果について見ると, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*の除菌率はそれぞれ67%, 100%, 100%と良好であったが, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*の除菌率は0%と悪く, 全体でも56%の除菌率であった。本剤の無効例を見ると起炎菌が*S. marcescens*, *P. aeruginosa*をはじめとする本剤のMICが100 μ g/ml以上を示す耐性菌であり, ここでも*in vitro*の成績を反映した結果であった。すなわち, 複雑性UTIにおいては本剤に高い感受性を有する*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*などの菌種の分離率が低く, 結果的に本剤適応外の疾患が多かったことが有効率に影響を与えたと考えられた。

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

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)	2 (18%)		1	1	50%
	group 3 (upper UTI)	3 (27%)		1	2	33%
	group 4 (lower UTI)	2 (18%)		1	1	50%
sub-total		7 (64%)		3	4	43%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (9%)			1	0%
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (27%)	1	1	1	67%
	sub-total	4 (36%)	1	1	2	50%
Total		11 (100%)	1	4	6	45%

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

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. coli</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	3
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0	1
Total	16	9 (56%)	7

* regardless of bacterial count

副作用については臨床検査値上、1例に末梢血中血球指標の軽度の低下を認めたが、いずれの症例においても自覚的には異常なく、忌むべきものではなかった。

以上を総合して本剤を評価すると、内服薬であることを考慮にいれば急性単純性UTIに対しては特に有効で、複雑性UTIに対しても起炎菌を考慮して用いれば十分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。BMY-28100, 東京, 1989
- 2) CHIN N X, NEU H C : Comparative antibacterial ac-

tivity of a new oral cephalosporin, BMY-28100. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 480~483, 1987

- 3) 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
- 4) LEITNER F, et al. : BMY-28100, a new oral cephalosporin. 31 : 238~243, 1987
- 5) UTI研究会 : UTI薬効評価基準。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986

BMY-28100 IN URINARY TRACT INFECTION

KENJI NISHIMOTO, SEJI FUJIWARA, TSUGUO IWASA, KAZUSHI SEO, MIKIO IGAWA and TSUGURU USUI

Department of Urology (Director : Prof. T. USUI), Hiroshima University, School of Medicine,

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

TAIJI KITANO

Department of Urology (Chief : T. KITANO), Chuden Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of BMY-28100, a new non-esterized cephalosporin, in cases of urinary tract infection (UTI). BMY-28100 was administered orally at a daily dose of 500-1500mg to 19 patients for 4-7days. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 100% (2/2) in acute uncomplicated UTI and 45% (5/11) in complicated UTI. There were no side effects in any cases. As for abnormal laboratory findings, a slight decrease of WBC, RBC, Ht and Hb were observed in one case.