

## 尿路感染症に対するBMY-28100の臨床的検討

植田省吾・山下拓郎・吉武信行・吉住 修

岡部 勉・林 健一・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任:江藤耕作教授)

BMY-28100の尿路感染症に対する有用性についての臨床的検討をおこない以下の結果を得た。

- 1) 急性単純性膀胱炎4例に対しては、全例著効であった。
- 2) 慢性複雑性尿路感染症21例に対しては、主治医判定では著効6例、有効8例、無効7例であった。その内、UTI薬効評価基準合致例は18例であり、著効6例、有効5例、無効7例で、総合有効率は61.1%であった。
- 3) 細菌学的には急性単純性膀胱炎では全株、慢性複雑性尿路感染症では25株中15株(60.0%)が除菌された。
- 4) 副作用では自、他覚的に異常は認められず、臨床検査値上でも、本剤によると考えられる異常は認められなかった。

**Key words**: BMY-28100, 尿路感染症, 治療

近年、尿路感染症の分離菌として、*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*などのグラム陽性菌が増加傾向にある。最近、開発されたBMY-28100は新しい非エステル型の経口用セフェム系抗生物質で、セフェム骨格の3位に1-propenyl基を持ち、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陽性菌に対しては、強い抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。今回、このような特徴を有する本剤の尿路感染症に対する有用性について検討を加えたので報告する。

### I. 対象と方法

1987年5月より11月において、久留米大学病院および関連施設において、尿路感染症と診断された25例を対象とした。その内訳は急性単純性膀胱炎4例、慢性複雑性尿路感染症21例であった。急性単純性膀胱炎に対しては、本剤1回250mgを朝夕2回食後に3日間投与し、慢性複雑性尿路感染症に対しては、1回250~500mgを食後3回、5日間投与して効果の判定および副作用の検討をおこなった。効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)<sup>2)</sup>に準じておこなった。

### II. 結 果

#### 1. 急性単純性膀胱炎

症例の詳細をTable 1に示す。総合臨床効果ではTable 2に示すごとく、全例が、症状、膿尿、細菌尿のいずれも正常化し、著効であり、有効率は100%であった。細菌学的効果では、分離菌はTable 3に示すように、すべて*Escherichia coli*で全株除菌され、そのMICはすべて1.56

μg/mlで、投与後出現菌は認められなかった(Table 4)。

#### 2. 慢性複雑性尿路感染症

症例の詳細をTable 5に示す。21例中3例は投与前にYeastが分離されたため、この3例については主治医による判定のみとした。主治医判定では症例11、症例18は無効、症例15は著効であり、全体では著効6例、有効8例、無効7例で、総合有効率は66.7%であった。UTI薬効評価基準による判定可能症例は18例で、著効6例(33.3%)、有効5例(27.8%)、無効7例(38.9%)であった。膿尿に対する効果では正常化7例(38.9%)、改善3例(16.7%)、不変8例(44.4%)であった。細菌尿に対する効果では菌陰性化10例(55.6%)、減少1例(5.6%)、不変7例(38.9%)であった(Table 6)。疾患病態群別での有効率はTable 7に示すごとく第1群0%(0/1)、第2群0%(0/1)、第3群50%(2/4)、第4群100%(7/7)、第5群0%(0/1)、第6群50%(2/4)であり、単独菌感染症では69.2%(9/13)、複数菌感染症では40%(2/5)の有効率であった。細菌学的効果ではTable 8のごとき菌が分離された。グラム陽性菌では*Staphylococcus epidermidis*, *E. faecalis*は全株が除菌されたが、*Enterococcus faecium*はすべて存続した。また、グラム陰性菌では*E. coli*, *Proteus mirabilis*はすべて除菌されたが、*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*はすべて存続し、全体の除菌率は60.0%(15/25)であった。MICと細菌学的効果との関係ではTable 9に示すごとく、1.56 μg/ml以下は9株で、すべて除菌されている。6.25

\* 久留米市旭町67

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

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation	Side-effects
				dose (/day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)		
1	64	F	AUC	250 mg×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	excellent	(-)
						-	-	(-)	/		
2	51	F	AUC	250 mg×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	excellent	(-)
						-	-	(-)	/		
3	37	F	AUC	250 mg×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	excellent	(-)
						-	-	(-)	/		
4	39	F	AUC	250 mg×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	excellent	(-)
						-	-	(-)	/		

AUC : acute uncomplicated cystitis \*before treatment/after treatment

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

250 mg×2/day, 3-day treatment

Symptoms		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									4(100%)		
	decreased (replaced)												
	unchanged												
Effect on pain on micturition		4(100%)									patient total 4		
Effect on pyuria		4(100%)											
<input type="checkbox"/> Excellent					4(100%)			overall efficacy rate					
<input type="checkbox"/> Moderate											4/4(100%)		
<input checked="" type="checkbox"/> Poor (including failure)													

$\mu\text{g/ml}$ から $25\mu\text{g/ml}$ までは5株で*Klebsiella pneumoniae*の1株を除き、除菌された。 $100\mu\text{g/ml}$ 以上は11株で2株のみ除菌された。投与後出現菌ではTable 10のごとくで、グラム陰性菌が多くを占め、5株が分離された。

副作用では自覚的に異常は特に認めず、臨床検査値上でも、本剤によると思われるものは認められなかった。

### Ⅲ. 考 案

BMY-28100はセフェム骨格の3位に1-propenyl基を有した、非エステル型の経口用セフェム系抗生物質である。抗菌スペクトラムではグラム陽性菌ではcephalexin (CEX), cefaclor (CCL)より強い抗菌力を示し、グラム陰性菌ではCCLと同等で、CEXより強い抗菌力を示すとされている。また、体内動態では、 $C_{\text{max}}$ は $250\text{mg}$ 投与時で平均 $7.3\mu\text{g/ml}$ 、 $500\text{mg}$ 投与時で平均 $11.7\mu\text{g/ml}$ であり、尿中回収率は約80%とされている。今回、このような特徴を有する本剤を尿路感染症の治療に用い以下のような結果を得た。急性単純性膀胱炎では症例数が少ないものの、全例著効であり、また、細菌学的にもすべて除菌され、急性単純性膀胱炎に対しては、非常に有用な薬剤で

あろうと考えられた。一方、慢性複雑性尿路感染症に対しては有効率が61.1%と、高い結果であった。疾患病態群別において通常、経口用セフェム剤の適応と考えられる第3群、第4群、第6群では、それぞれ50%、100%、50%の有効率であり、特に第4群に対しては有用な薬剤であると考えられた。同様の経口用 $\beta$ -ラクタム剤で当科において臨床的検討をおこなったlenampicillin (LAPC)<sup>3)</sup>、bactemecillinam (BMPC)<sup>4)</sup>、ceftoram pivoxil (CFTM-PI)<sup>5)</sup>、cefuroxime axetil (CXM-AX)<sup>6)</sup>、cefprozime proxetil (CPDX-PR)<sup>7)</sup>などと比較すると、総合有効率ではLAPCで急性単純性膀胱炎80%(4/5)、慢性複雑性尿路感染症52.6%(20/38)、BMPCでは慢性複雑性尿路感染症29.6%(8/27)、CFTM-PIでは慢性複雑性尿路感染症40%(6/15)、CXM-AXでは慢性複雑性尿路感染症29.6%(8/27)、CPDX-PRでは慢性複雑性尿路感染症50%(17/34)であり、backgroundや検討時期が異なるものの、本剤は他剤と比較しても、高い有効率を示していた。細菌学的にも*in vitro*の成績をよく反映し、*E. faecium*、*P. aeruginosa*を除き、幅広い抗菌スペクトラム

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

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	

\* regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to BMY-28100 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size $10^6$ bacteria/ml	Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>			3/3									1/1	4/4
Total			3/3 (100%)									1/1 (100%)	4/4 (100%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *		Evaluation	Side-effects
			Underlying condition			dose (/day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)		
1	60	M	CCC	( - )	G-4	500 mg×2	5	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>7</sup>	excellent	( - )
			urethral stenosis					-	( - )	/		
2	70	M	CCP	( - )	G-3	500 mg×3	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	poor	( - )
			renal stone					##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>		
3	76	M	CCC	( - )	G-4	250 mg×3	5	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>7</sup>	moderate	( - )
			urethral stenosis					-	<i>S. liquefaciens</i> yeast-like organism	<10 <sup>3</sup>		
4	52	F	CCP	( - )	G-3	250 mg×3	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	excellent	( - )
			vesicoureteral reflux hydronephrosis					-	yeast-like organism	<10 <sup>3</sup>		
5	77	M	CCP	( - )	G-6	250 mg×3	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	moderate	( - )
			renal stone hydronephrosis					±	( - )	/		
6	76	F	CCC	( - )	G-4	250 mg×3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	excellent	( - )
			vesical diverticulum					-	<i>E. aerogenes</i>	<10 <sup>3</sup>		
7	55	F	CCP	( - )	G-3	250 mg×3	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	poor	( - )
			renal stone					+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>4</sup>		
8	61	M	CCC	( - )	G-4	250 mg×3	5	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	excellent	( - )
			BPH					-	( - )	/		
9	70	M	CCC	( - )	G-4	250 mg×3	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	excellent	( - )
			BPH					-	( - )	/		

CCC : chronic complicated cystitis

\*before treatment/after treatment

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation	Side-effects
			Underlying condition			dose (/day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)		
10	63	F	CCC	(-)	G-6	250 mg × 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. rettgeri</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	moderate	(-)
			bladder tumor						±	(-)		
11	68	M	CCC	(-)	(-)	250 mg × 3	5	##	<i>P. vulgaris</i> yeast-like organism	10 <sup>4</sup>	(-)	(-)
			BPH bladder tumor					##	<i>P. vulgaris</i> <i>E. cloacae</i> yeast-like organism	10 <sup>4</sup>		
12	51	F	CCC	(-)	G-4	250 mg × 3	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	moderate	(-)
			neurogenic bladder					±	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>		
13	71	M	CCP	urethra	G-5	250 mg × 3	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>F. odoratum</i>	10 <sup>7</sup>	poor	(-)
			neurogenic bladder hydronephrosis					##	<i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. faecium</i> yeast-like organism	10 <sup>7</sup>		
14	56	M	CCC	urethra	G-1	250 mg × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	poor	(-)
			neurogenic bladder kidney tumor					+	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>		
15	88	M	CCC	urethra	(-)	250 mg × 3	5	##	<i>A. calcoaceticus</i> yeast-like organism	10 <sup>6</sup>	(-)	(-)
			BPH kidney tumor					-	(-)	/		
16	75	M	CCC	(-)	G-6	250 mg × 3	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	poor	(-)
			prostatic cancer					+	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>		
17	88	M	CCC	(-)	G-6	250 mg × 3	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	poor	(-)
			prostatic cancer					##	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup>		
18	78	M	CCC	(-)	(-)	250 mg × 3	5	##	yeast-like organism	10 <sup>4</sup>	(-)	(-)
			BPH bladder tumor					##	yeast-like organism	10 <sup>3</sup>		

CCC : chronic complicated cystitis

\*before treatment/after treatment

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with BMY-28100

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation	Side-effects
			Underlying condition			dose (/day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)		
19	68	M	CCC	(-)	G-4	250 mg×3	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	excellent	(-)
			neurogenic bladder rectal cancer					-	(-)	/		
20	83	M	PPI	(-)	G-2	250 mg×3	5	+	<i>E. faecium</i>	10 <sup>5</sup>	poor	(-)
			BPH bladder tumor					±	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>		
21	62	F	CCP	(-)	G-3	250 mg×3	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	moderate	(-)
			renal stone					+	(-)	/		

CCC : chronic complicated cystitis \*before treatment/after treatment

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

PPI : post-prostatectomy infection

Table 6. Overall clinical efficacy of BMY-28100 in complicated UTI

		5-day treatment			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated		6	2	2
Decreased		1			1( 5.6%)
Replaced					
Unchanged			1	6	7(38.9%)
Effect on pyuria		7(38.9%)	3(16.7%)	8(44.4%)	patient total 18
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		6		overall efficacy rate	
<input type="checkbox"/> Moderate		5			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		7			
11/18(61.1%)					

Table 7. Overall clinical efficacy of BMY-28100 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 ( 5.6%)			1	0%
	group 2 (post-prostatectomy)	1 ( 5.6%)			1	0%
	group 3 (upper UTI)	4(22.2%)	1	1	2	50%
	group 4 (lower UTI)	7(38.9%)	5	2		100%
	sub-total	13(72.2%)	6	3	4	69.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1( 5.6%)			1	0%
	group 6 (no indwelling catheter)	4(22.2%)		2	2	50%
	sub-total	5(27.8%)		2	3	40%
Total		18	6	5	7	61.1%

Table 8. Bacteriological response to BMY-28100 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated( %)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	
<i>E. faecalis</i>	4	4(100%)	
<i>E. faecium</i>	2		2
<i>E. coli</i>	6	6(100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1		1
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100%)	
<i>E. cloacae</i>	2		2
<i>S. liquefaciens</i>	2	1(50.0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3		3
<i>F. odoratum</i>	1		1
Total	25	15(60.0%)	10

\*regardless of bacterial count

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

Isolate	MIC (μg/ml)				Inoculum size 10 <sup>6</sup> 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>			1/1										1/1
<i>E. faecalis</i>					1/1	2/2	1/1						4/4
<i>E. faecium</i>										0/2			0/2
<i>E. coli</i>		3/3	3/3										6/6
<i>K. pneumoniae</i>					0/1								0/1
<i>K. oxytoca</i>	1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1											1/1
<i>P. rettgeri</i>										1/1			1/1
<i>E. cloacae</i>										0/2			0/2
<i>S. liquefaciens</i>										1/2			1/2
<i>P. aeruginosa</i>										0/3			0/3
<i>F. odoratum</i>										0/1			0/1
Total	1/1 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)		1/2 (50.0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)			2/11 (18.2%)			15/25 (60.0%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 10. Strains\* appearing after BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>C. freundii</i>	1
<i>E. aerogenes</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1
Total	5

\* regardless of bacterial count

を有し、特に*E. faecalis*についても良好な除菌率であり、その効果が期待される。以上より本剤は急性単純性膀胱炎および軽症または中等症の慢性複雑性尿路感染症に対して有用であろうと考えられた。

また、副作用では自、他覚的にも胃腸症状などの副作用は認めず、臨床検査値上でも本剤によると思われる副作用は認めず、安全な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) BMY-28100 概要説明書：プリストル・マイヤーズ研究所株式会社
- 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
- 3) 植田省吾, 他：尿路感染症に対するLenampicillin (KBT-1585)の臨床的検討。Chemotherapy 32(S-8) : 629~649, 1984
- 4) 植田省吾, 他：Bacmecillinam (KW-1100)の臨床的検討。Chemotherapy 33(S-3) : 333~345, 1985
- 5) 植田省吾, 他：尿路感染症に対するT-2588の臨床的検討。Chemotherapy 34 : 811 ~ 824, 1986
- 6) 植田省吾, 他：Cefuroxime axetil (CXM-AX)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 34 : 834 ~ 843, 1986
- 7) 植田省吾, 他：CS-807の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36 : 859~867, 1988

## BMY-28100 IN URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, TAKURO YAMASHITA, NOBUYUKI YOSHITAKE, OSAMU YOSHIZUMI, TSUTOMU OKABE,  
KENICHI HAYASHI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine,  
67 Asahi-cho, Kurume 830, Japan

We evaluated BMY-28100, a new orally absorbable cephalosporin, for clinical efficacy, utility and safety in the treatment of urinary tract infection. The following results were obtained.

1) In acute uncomplicated cystitis, BMY-28100 was clinically evaluated as excellent in all 4 cases by both the doctor's and the Japanese UTI Committee's evaluation.

2) In complicated urinary tract infection, BMY-28100 was clinically evaluated by the attending doctor as excellent in 6, good in 8 and poor in 7 cases. By the Japanese UTI Committee's criteria, it was evaluated as excellent in 6, moderate in 5 and poor in 7 cases, the efficacy rate being 61.1%.

3) Bacteriologically, all strains of *Escherichia coli* were eradicated in acute uncomplicated cystitis, and 15 (60.0%) of 25 strains were eradicated in chronic complicated UTI.

4) No side effects or laboratory abnormalities were observed in any of the patients.