

泌尿器科領域におけるBMY-28100の臨床的検討

今村厚志・松屋福蔵・湯下芳明

櫻木 勉・金武 洋・斉藤 泰

(主任：斉藤 泰)

長崎大学医学部泌尿器科*

泌尿器科領域の尿路感染症17例に、新経口セフェム剤BMY-28100を投与し、その臨床効果および安全性につき検討した。

投与方法は単純性尿路感染症3例には1日750mg(分3)で3日間投与し(ただし1例は4日間)、複雑性尿路感染症14例には1日1000mg分2(ただし1例のみ750mg分3)で5日間投与した。複雑性尿路感染症14例のうちUTI基準にて薬効評価可能な9例は著効1例、有効2例、無効6例、有効率33.3%であった。細菌学的には15株中7株消失、2株に投与後出現菌を認め消失率46.7%であった。副作用は17例中2例にみられた。1例は心窩部痛のため内服3日目に中止し、1例はGOT、GPTの軽度上昇を認めたが2例とも一過性であった。

Key words : BMY-28100, 尿路感染症, 臨床的検討

BMY-28100は、1983年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社の東京研究所において創製された非エステル型のセフェム系経口抗生物質である。本剤の化学構造式はFig. 1に示すとおりで、セフェム核の3位にプロベニル基を有する最初の経口セファロsporin剤である。グラム陰性菌、グラム陽性菌共に強い抗菌力を有し、従来のcephalexin(CEX)、cefaclor(CCL)よりも優れた抗菌力を有すると言われている¹⁻³⁾。今回、我々は本剤を尿路感染症症例に使用する機会を得たので臨床的検討を加えその成績を報告する。

I. 材料と方法

1) 対象

本治験の対象は昭和62年5月より、昭和62年11月に

わたり長崎大学医学部付属病院泌尿器科において尿路感染症と診断された外来、入院患者17例でその内訳は、急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎8例、慢性腎盂腎炎6例である。性別は、男11例、女6例で、年齢は55歳から80

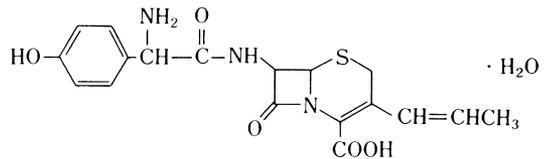


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

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 (g × /day)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	75	F	AUC	0.25 × 3	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	50	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			
2	67	F	AUC	0.25 × 3	4	+	++	<i>S. warneri</i>	10 ⁵	0.78	excellent	moderate	-
						-	-	-	-	-			
3	80	F	AUC	0.25 × 3	3	+	##	<i>E. coli</i>	8.0 × 10 ⁶	3.13	/	excellent	-
						-	-	-	-	-			

* before treatment
after treatment

** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis

* 長崎市坂本町7-1

Table 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 (g x /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	UTI	Dr.	
1	57	F	CCP	+ (ureterostomy)	G-5	0.5 x 2	5	+	<i>P. stuartii</i>	12.5	fair	-	
			CU						<i>P. rettgeri</i>	25			<i>P. aeruginosa</i>
2	57	F	CCP	+ (ureterostomy)	G-5	0.5 x 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	fair	-	
			CU						<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷			<i>C. freundii</i>
3	71	F	CCP	+ (ureterostomy)	/	0.5 x 2 0.25 x 1	2	#	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷	unknown	epigastralgia	
			CU						<i>E. faecalis</i>	6.25			ND
4	74	M	CCP	+ (urethra)	/	0.5 x 2	5	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁴	poor	-	
			PC						<i>P. vulgaris</i>	>400			
5	77	M	CCP	+ (ureterostomy)	/	0.5 x 2	5	#	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	poor	-	
			PC						<i>S. marcescens</i>	>400			<i>X. maltophilia</i>
6	79	M	CCP	+ (ureterostomy)	G-5	0.5 x 2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	0.78	fair	-	
			BT						<i>P. rettgeri</i>	50			
7	55	M	CCC	-	G-6	0.25 x 3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	6.25	fair	-	
			NGB						<i>S. marcescens</i>	>400			
8	62	M	CCC	+ (urethra)	G-1	0.5 x 2	5	#	<i>P. vulgaris</i>	>400	moderate	GOT, GPT†	
			VUR						<i>K. pneumoniae</i>	3.13			
9	63	M	CCC	+ (urethra)	G-1	0.5 x 2	5	++	<i>S. warneri</i>	10 ⁶	moderate	-	
			PC						<i>S. warneri</i>	3.13			
10	65	M	CCC	-	G-4	0.5 x 2	5	+	<i>S. marcescens</i>	<10 ³	excellent	-	
			BPH						<i>P. aeruginosa</i>	>400			
11	70	M	CCC	-	G-4	0.5 x 2	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	excellent	-	
			BPH						-	0.78			
12	77	M	CCC	+ (urethra)	G-5	0.5 x 2	5	#	<i>S. warneri</i>	10 ⁷	poor	-	
			PC						<i>M. morgani</i>	200			
13	78	M	CCC	-	/	0.5 x 2	5	+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁵	moderate	-	
			BPH						YLO	>400			<i>P. rettgeri</i>
14	80	M	CCC	+ (urethra)	/	0.5 x 2	5	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	fair	-	
			BPH						<i>P. stuartii</i>	25			<i>P. stuartii</i>

CCC : chronic complicated cystitis
 CCP : chronic complicated pyelonephritis
 BPH : benign prostatic hypertrophy
 CU : carcinoma uteri
 VUR : vesicoureteral reflux
 NGB : neurogenic bladder
 PC : prostatic cancer
 BT : bladder tumor
 YLO : yeast-like organisms
 ND : not done
 * before treatment/after treatment
 ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr. : Dr's evaluation

歳までで、平均年齢は70歳である。

2) 投与方法

単純性尿路感染症に対してBMY-28100 1回250mgを1日3回計750mgを3日間経口投与した(ただし1例のみ4日間)。複雑性尿路感染症に対して1回500mgを1日朝夕2回計1000mg(ただし1例のみは1日750mg分3)を5日間経口投与した。

臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準第3版⁴⁾に基づき行った。

II. 成績

1) 臨床成績

単純性尿路感染症3例の臨床成績はTable 1の如くですべて急性単純性膀胱炎で、主治医判定で著効2例、有効1例、UTI薬効評価基準第3版⁴⁾(以下UTI基準)にて評価可能な1例でも著効で有効率100%であった。Table 2は複雑性尿路感染症の臨床成績で14例中薬効評価可能な症例は9例であった。群別では第1群2例、第4群2例、第5群4例、第6群1例で、細菌学的効果については、*Pseudomonas aeruginosa*が3株と最も多く以下*Providencia rettgeri*, *Staphylococcus warneri*などで、15株中7株(46.7%)は消失し8株(53.3%)は存続した。菌種別では*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*は消失したが、*P. aeruginosa*3株中2株、*P. rettgeri*2株中1株、*S. warneri*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*および*Morganella morganii*は全株存続した(Table 3)。また投与後出現菌はTable 4の如くで*S. marcescens*1株、*Klebsiella pneumoniae*1株がみられた。総合臨床効果はTable 5に示

す如く1例著効、2例有効、6例無効で有効率33.3%であった。

2) 副作用

17例中2例にみられた。1例は心窩部痛のため患者が内服3日目で中止したが、中止後2~3日で軽快している。もう1例は一過性のGOT、GPTの軽度上昇を認めただが投与終了1週間目の再検では正常化していた。2例とも一過性の副作用と思われた。

III. 考察

セフェム系抗生物質は各種の感染症に優れた臨床効果を示し、重篤な副作用の少ない薬剤として広く使用されている。BMY-28100はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社の東京研究所において創製された非エステル型のセファロsporin系経口抗生物質で、従来のCEX、CCLに比べグラム陰性菌、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を有する薬剤である¹⁻³⁾。本剤は*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*などのグラム陰性菌に対する抗菌力はCCLとはほぼ同等でCEXより数倍優れ、グラム陽性菌に対しては

Table 4. Strains *appearing after BMY-28100 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. marcescens</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1

* regardless of bacterial count

Table 3. Bacteriological response to BMY-28100 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. warneri</i>	2	0 (0%)	2
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. rettgeri</i>	2	1 (50%)	1
<i>M. morganii</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100%)	0
Total	15	7 (46.7%)	8 (53.3%)

* regardless of bacterial count

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

Pyuria					5-day treatment
		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	1	1		2 (22.2%)
	Decreased		1		1 (11.1%)
	Replaced				0 (0%)
	Unchanged	1	2	3	6 (66.7%)
Effect on pyuria		2 (22.2%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	total 9
	Excellent		1 (11.1%)	overall efficacy rate 3/9 (33.3%)	
	Moderate		2 (22.2%)		
	Poor		6 (66.7%)		

streptococciにはCCLの4～6倍、CEXの10倍以上、staphylococciにはCCLの2～3倍、CEXの5倍以上の活性を示し特に嫌気性菌*Clostridium difficile*に対してはCCL、CEXの16倍以上の活性を有している¹⁻³⁾。

今回我々は尿路感染症17例に本剤を投与し臨床効果および安全性を検討した。単純性3例、複雑性14例であったが単純性尿路感染症症例が少なかったために複雑性尿路感染症14例(UTI基準による評価可能な症例は9例)を中心に検討した。

UTI基準による総合臨床効果は著効1例、有効2例、無効6例で有効率33.3%と低い結果になった。その原因としてカテーテル留置群(第1群2例、第5群4例)が6例と多かったこと、抗菌活性が低いと考えられた緑膿菌等が起炎菌として多く含まれたことなどが考えられた。しかしこのような症例に対しては副作用が少なく、腎集中性が高く、尿中排泄のよいものが抗菌剤として望ましく⁵⁾その第一選択剤としてセフェム剤使用は考慮すべき⁶⁾で本剤もその範疇にあり経口剤として有用性のある薬剤と思われる。

最後に副作用であるが1例に軽度のGOT、GPTの上昇がみられたが、内服終了1週目の再検査では正常化していた。もう1例は心窩部痛がみられ患者自身が3日目に内服中止した。しかし翌日には軽快している。その他

の15例は自覚的にも他覚的にも何ら異常は認めなかった。

以上の成績によりBMY-2810は尿路感染症に対して、その有用性が期待される新経口セフェム剤であると結論された。

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) TOMATSU K, et al.: *In vitro* and *in vivo* evaluation of BMY-28100, a new oral cephalosporin. *J. Antibiotics* 40: 1175~1183, 1987
- 3) ELIPOULOS G M, REISZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C JR: *In vitro* activity of BMY-28100, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31(4): 653~656, 1987
- 4) 大越正秋: UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 5) 中洲 肇, 他(4施設): 尿路感染症に対するCefaclorの使用経験。Chemotherapy 27: 614~623, 1979
- 6) 柴 孝也: 尿路感染症における抗生物質の使い方。Medicina 24: 1792~1793, 1987

BMY-28100 IN URINARY TRACT INFECTION

ATSUSHI IMAMURA, FUKUZO MATSUYA, YOSHIKI YUSHITA, TSUTOMU SAKURAGI, HIROSHI KANETAKE and YUTAKA SAITO
Department of Urology (Director : YUTAKA SAITO), Nagasaki University, School of Medicine,
7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

We gave BMY-28100, a new oral cephalosporin antibiotic, orally in daily doses of 750mg for 3 days to 3 patients with uncomplicated UTI and 1000mg for 5 days to 14 patients with complicated UTI.

Nine cases of complicated UTI were chosen for evaluation. The clinical response obtained was excellent in 1 case, good in 2 and poor in 6 cases, the overall efficacy rate being 33.3%.

As to bacteriological effect, bacteria were eradicated in 7 of 15 strains, the bactericidal rate being 46.7%. Two strains appeared after the treatment.

No critical adverse effects were noted except for one case of epigastralgia and one of slight elevation of serum transaminase (s-GOT, s-GPT).