

単純性・複雑性尿路感染症における BAY o 9867 の基礎的・臨床的検討

広瀬崇興・熊本悦明・酒井 茂・西島紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明)

古屋聖児・横山英二

北見赤十字病院泌尿器科

本間昭雄・青山龍生・伊達敏行

旭川赤十字病院泌尿器科

田宮高宏・高塚慶次・宮本慎一

砂川市立病院泌尿器科

丹田 均・坂 丈敏

東札幌三樹会病院

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

藤田征隆

函館五稜郭病院泌尿器科

小熊恵二

札幌医科大学微生物学教室

新しい経口合成抗菌剤である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に対し、基礎的・臨床的検討を行った。抗菌力については教室保存の臨床分離株 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) 各15~30株に対し、BAY o 9867, PPA, NFLX, OFLX の4薬剤の MIC 値を MIC 2000 システムにて測定し、比較したところ、BAY o 9867 は他3薬剤よりも強い抗菌力を示した。吸収排泄については、健康成人男子4名に対して BAY o 9867 100 mg 1回経口投与させ12時間後までの血中濃度と24時間後までの尿中濃度を測定したところ22~24時間の2時間尿でさえも3 $\mu\text{g/ml}$ 前後の尿中濃度が保たれていた。臨床的検討については女子単純性膀胱炎81例および複雑性尿路感染症11例の計92例について行ったところ女子急性単純性膀胱炎では3日投薬にて有効率100%であった。また、複雑性尿路感染症では5日投薬にて有効率50%であった。副作用については胃部不快感を1例(1.1%)に経験した。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された1位に cyclopropyl 基を有するキノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。Fig. 1 に示すような構造式を有しており6位にフッ素を持つ同系統の NFLX, OFLX, ENX と類似した構造である。本剤は殺菌

的に作用し嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲に強い抗菌力を有する¹⁾。

今回、我々は本剤に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を以下に報告する。

I. 方法および対象

1. 抗菌力

当教室において尿路感染症から分離保存されている *E. coli* (30株), *K. pneumoniae* (27株), *P. mirabilis* (30株), Indole 陽性 *Proteus* spp. (30株), *Enterobacter* spp. (15株), *Citrobacter* spp. (15株), *S. marcescens* (30株), *P. aeruginosa* (30株), その他の NF-GNR (30株) について, BAY o 9867, PPA, NFLX, OFLX の計 4 薬剤における最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を MIC2000 システムにより 10^5 cells/ml 接種菌量にて測定した。

2. 吸収・排泄

4名の健康成人に BAY o 9867 100 mg を食後30分に1回経口投与させ, 30分, 1, 2, 4, 6, 9, 12時間後の血中濃度と0~2時間, 2~4時間, 4~6時間, 6~9時間, 9~12時間, 12~15時間, 15~22時間, 22~24時間尿の尿中濃度と累積尿中排泄率を測定した。

なお, 濃度測定は Agar well 法 [検定菌: *E. coli* Kp, 培地: Heart Infusion Agar (Difco), 標準溶液: 血清では Moni-trol I (DADE), 尿では 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0)] にて行った。

3. 臨床的検討

女子急性単純性膀胱炎の対象は昭和58年8月から昭和59年8月までに札幌医科大学泌尿器科, 北見赤十字病院泌尿器科, 旭川赤十字病院泌尿器科, 砂川市立病院泌尿器科, 東札幌三樹会病院, 苫小牧王子総合病院泌尿器科, 函館五稜郭病院泌尿器科に外来通院した81例で, 年齢は19~69歳であった。複雑性尿路感染症の対象は昭和58年6月から8月までに登別厚生年金病院泌尿器科に外来通院または入院中の神経因性膀胱症例11例で年齢は20~74歳であり慢性膀胱炎が10例, 慢性腎盂腎炎が1例であった。

UTI 研究会の疾患病態群に従って分類すると G-1 群が1例, G-4 群が5例, G-5 群が1例, G-6 群が1例, 分類不能が3例であった。

急性単純性膀胱炎には本剤100 mg を朝食後1日1回7日間投薬した。複雑性尿路感染症には本剤を600 mg 3分服にて5日または10日間投与した。効果判定は UTI 研究会による薬効評価基準 (第二版)²⁾に従い, 急性単純性膀胱炎では3日目に, 複雑性尿路感染症では5日

目に行った。また, 急性単純性膀胱炎では7日目と複雑性尿路感染症では10日目にも同基準を準用して効果判定を行った。

今回の検討症例から分離された起炎菌に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従って行った。

II. 結果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力 (教室保存臨床分離株に対する MIC の検討)

(a) *E. coli* (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, すべての株が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はいずれも $<0.025 \mu\text{g/ml}$ であり非常に強い抗菌力を示した (Fig. 2)。

(b) *K. pneumoniae* (27株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はいずれも $<0.025 \mu\text{g/ml}$ であり非常に強い抗菌力を示した (Fig. 3)。

(c) *P. mirabilis* (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はいずれも $<0.025 \mu\text{g/ml}$ であり, 非常に強い抗菌力を示した (Fig. 4)。

(d) Indole 陽性 *Proteus* spp. (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率では PPA, OFLX よりも抗菌力が優れていたが NFLX とは同等であった。また, MIC_{50.80} 値はそれぞれ $<0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

(e) *Enterobacter* spp. (15株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はそれぞれ $<0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

(f) *Citrobacter* spp. (15株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ とに2峰性のピークを認めた。累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はそれぞれ $<0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7)。

(g) *S. marcescens* (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め, 累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, MIC_{50.80} 値はいずれも $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 8)。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

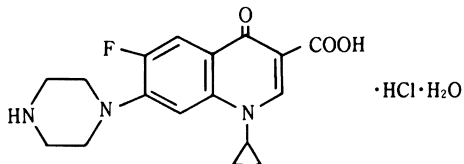


Fig. 2 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *E. coli* (30 strains)

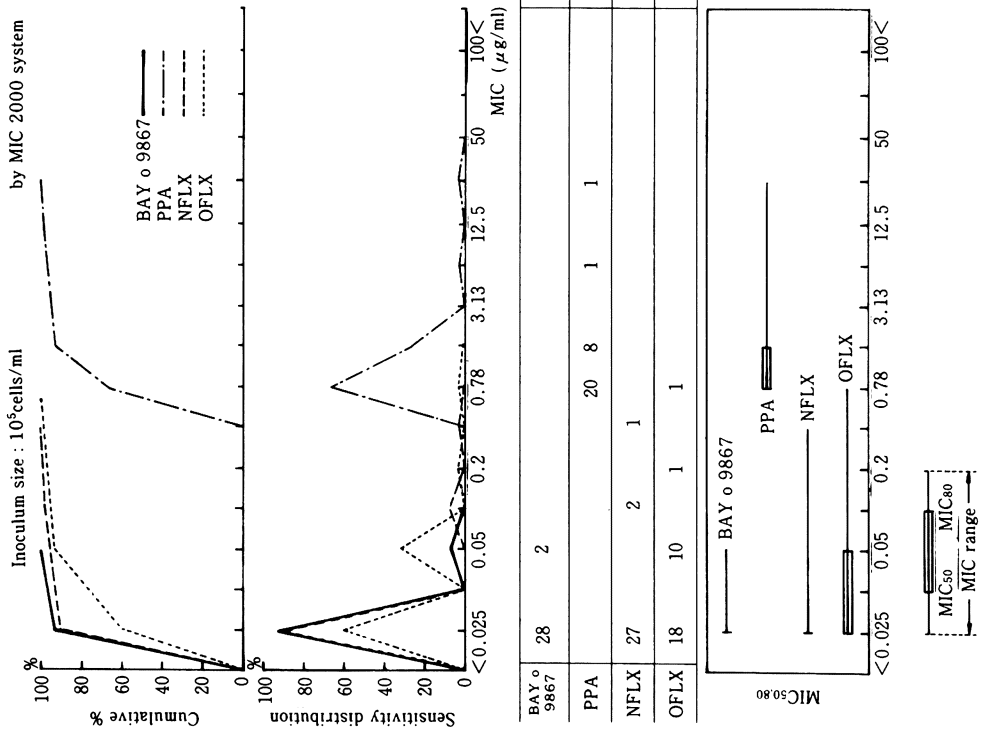


Fig. 3 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (27 strains)

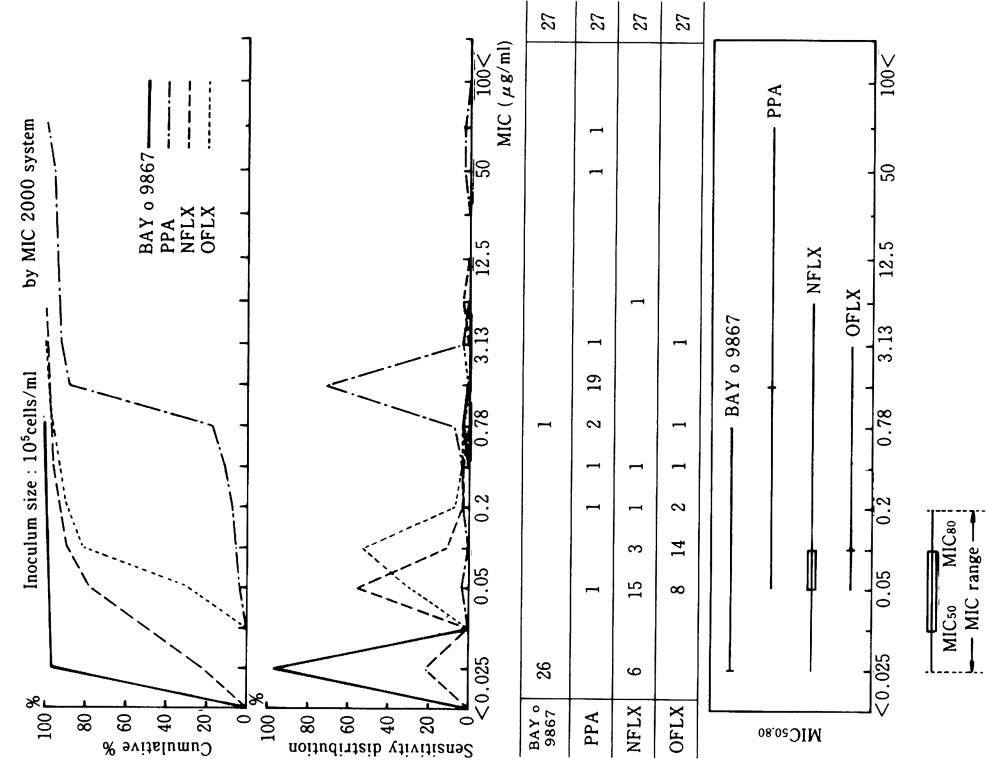


Fig. 4 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (30 strains)

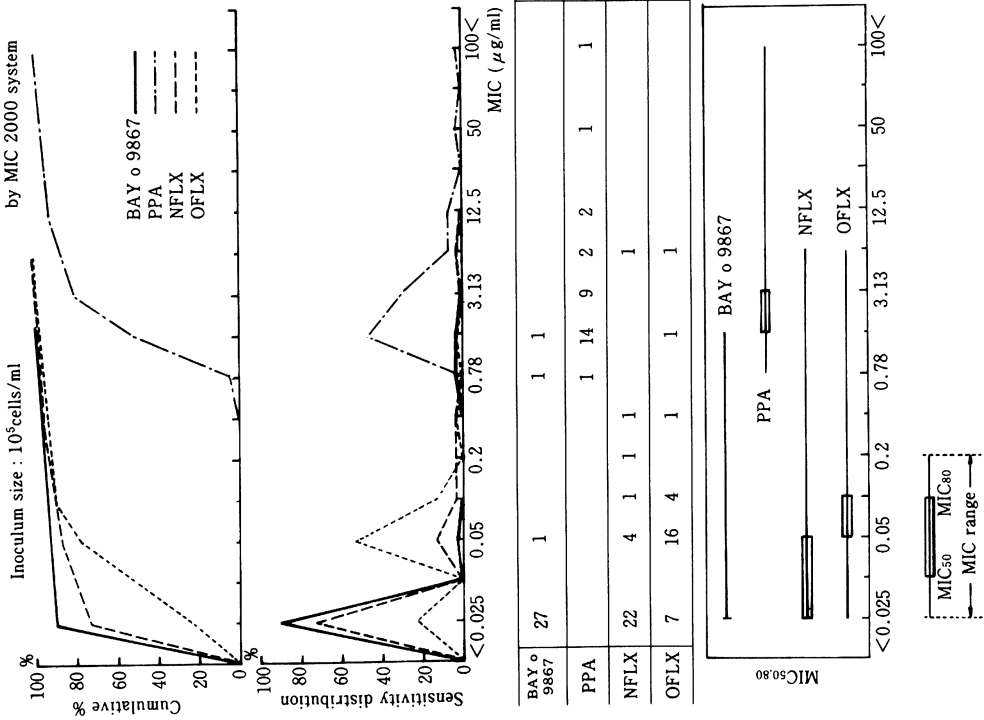


Fig. 5 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against indole (+) *Proteus* spp. (30 strains)

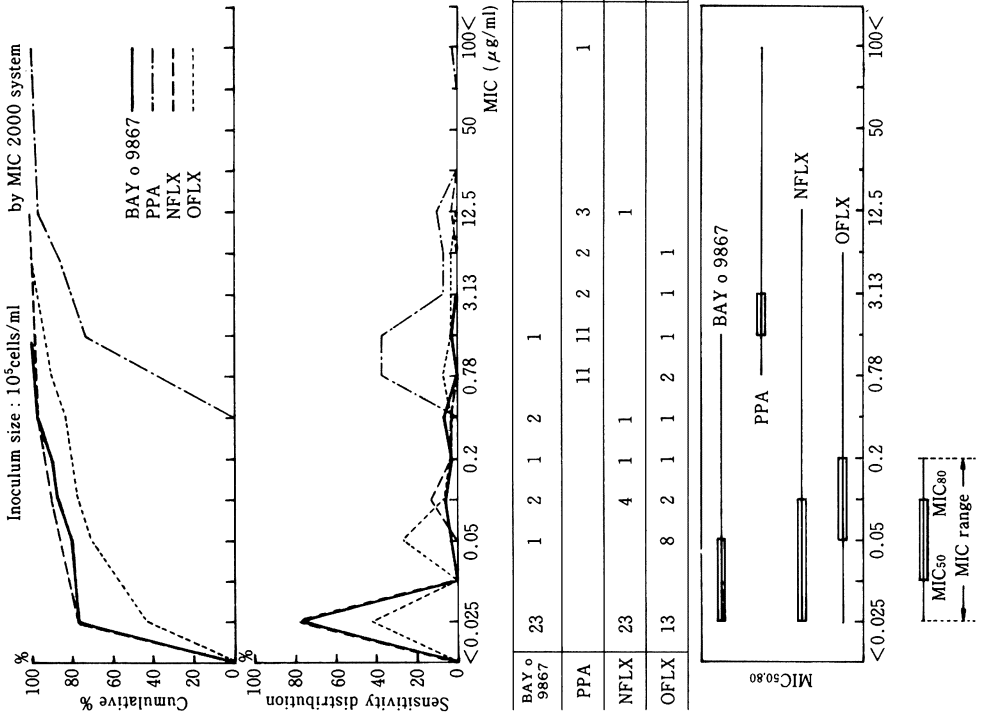


Fig 6 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *Enterobacter* spp. (15 strains)

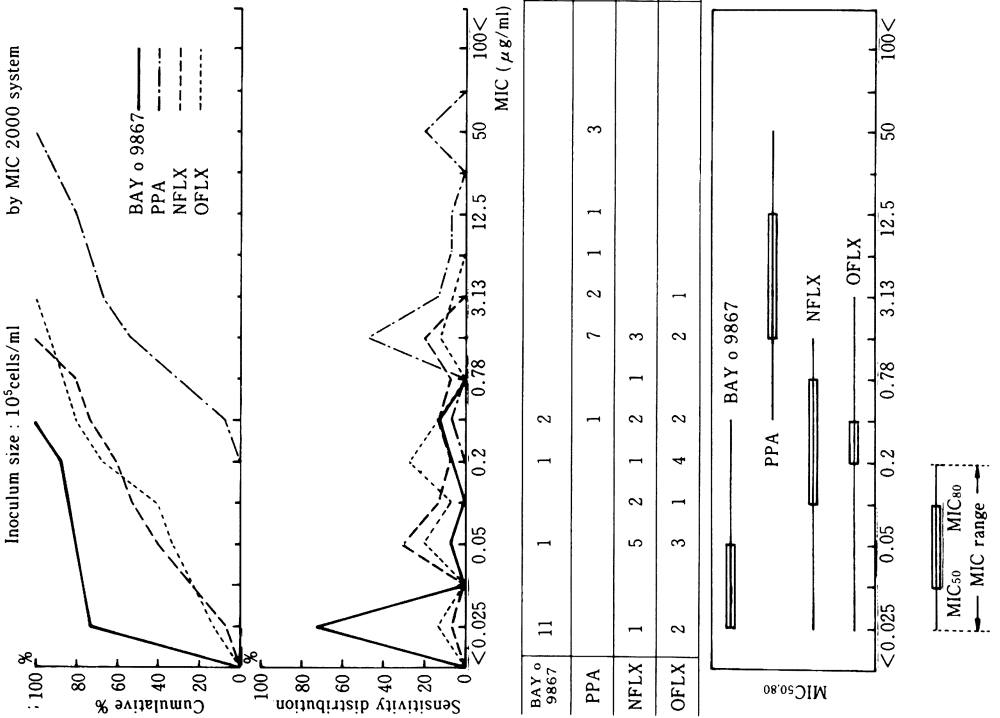


Fig 7 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *Citrobacter* spp. (15 strains)

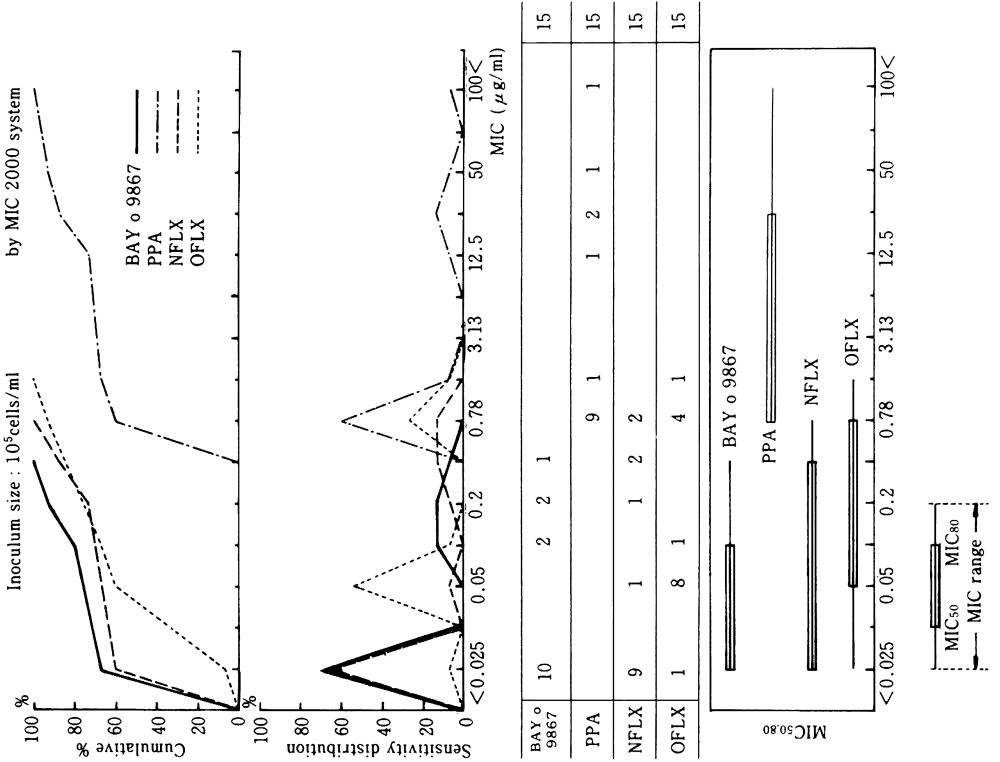


Fig. 9 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (30 strains) by MIC 2000 system

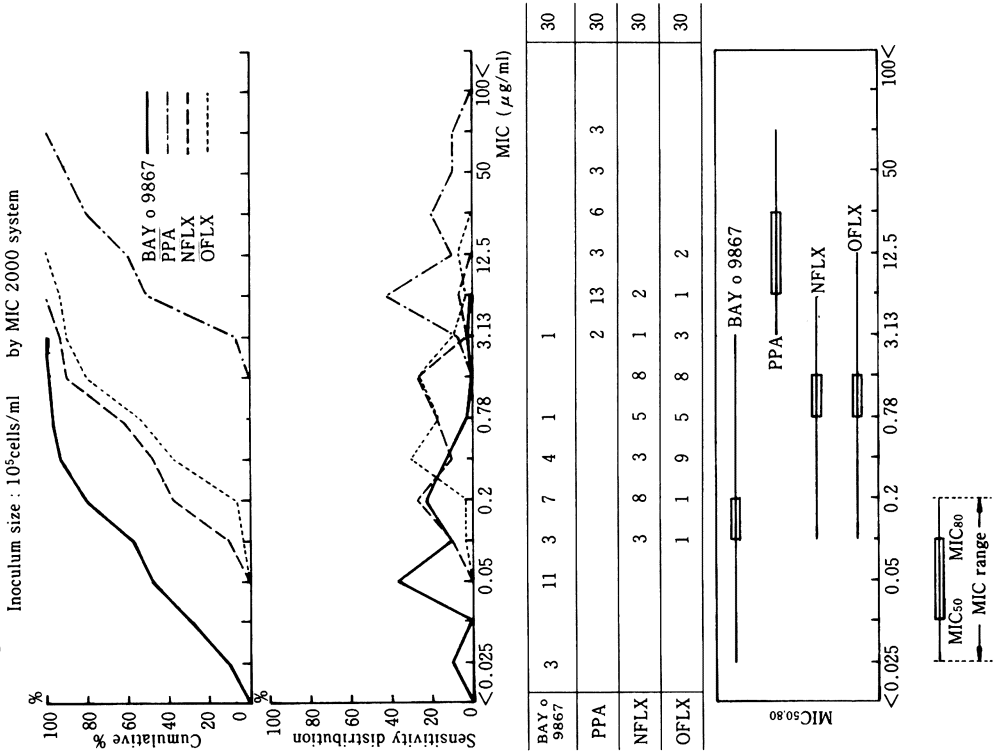


Fig. 8 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *Serratia marcescens* (30 strains) by MIC 2000 system

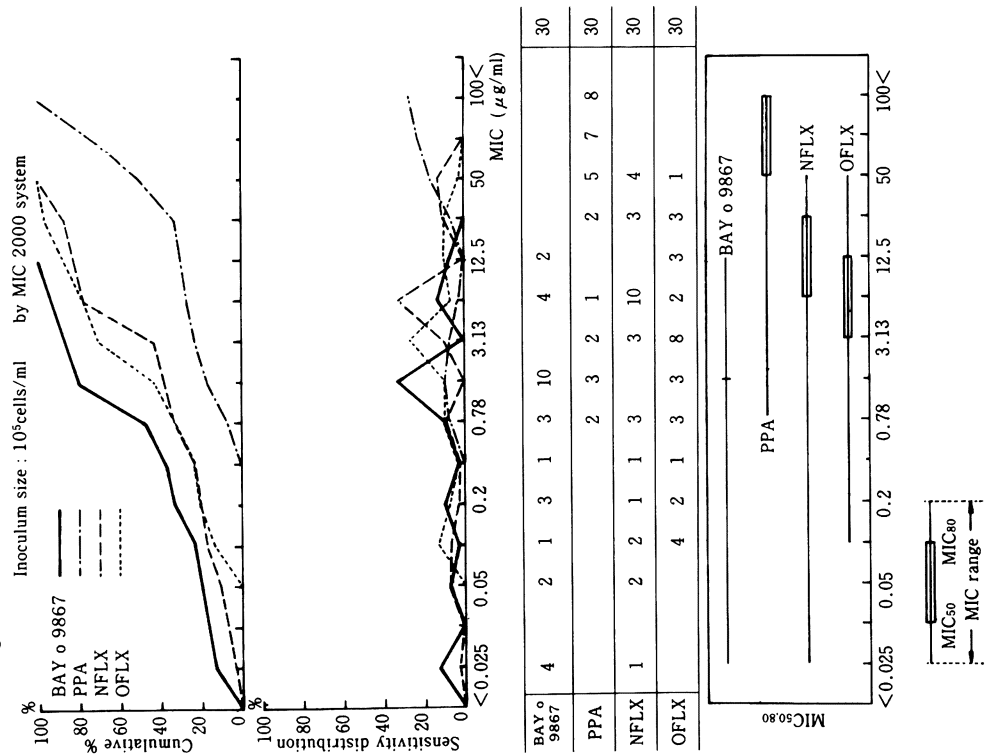


Fig.10 Antibacterial activity of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against other NF-GNR (30 strains) by MIC 2000 system

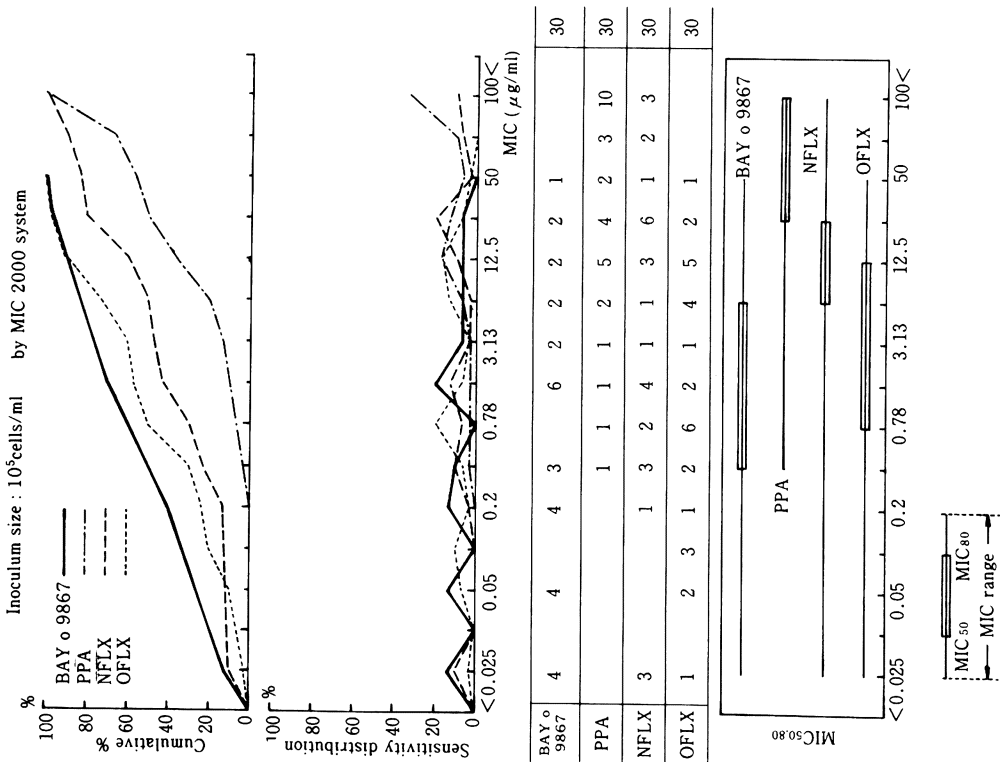
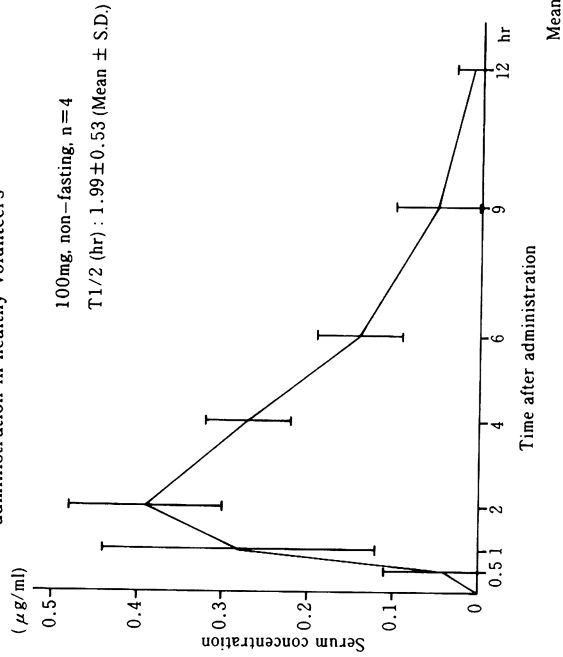


Fig.11 Serum levels of BAY o 9867 after a single oral administration in healthy volunteers



Time after administration (hr)	0.5	1	2	4	6	9	12
Serum concentration (μg/ml)	0.04 ± 0.07	0.28 ± 0.16	0.39 ± 0.09	0.27 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.01 ± 0.02

Mean ± S.D.

(h) *P. aeruginosa* (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ とに 2 峰性のピークを認めた。累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, $\text{MIC}_{50.80}$ 値はそれぞれ $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9)。

(i) その他の NF-GNR (30株)

BAY o 9867 の MIC 値は $<0.025 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ まで広く分布したが, 累積百分率では PPA, NFLX, OFLX よりも抗菌力が優れていた。また, $\text{MIC}_{50.80}$ 値はそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig.10)。

2) 吸収・排泄

4 名の健康成人に BAY o 9867 100 mg を食後30分に 1 回経口投与させた後の経時的血中濃度を Fig.11 に示す。最高血中濃度は 2 時間後に $0.39 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) であり, 12 時間後には $0.01 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) であった。また, $T_{1/2}$ は $1.99 \pm 0.53 \text{ hr}$. (mean \pm SD) であった。Fig.12 はその場合の尿中濃度と累積尿中排泄率である。最高尿中濃度は 0 ~ 2 時間尿で $283.6 \pm 92.4 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) であり, 22 ~ 24 時間の 2 時間尿でさえも $3.0 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) の尿中濃度が検出された。また, 累積尿中排泄率は $48.1 \pm$

4.3% (mean \pm SD) であった。

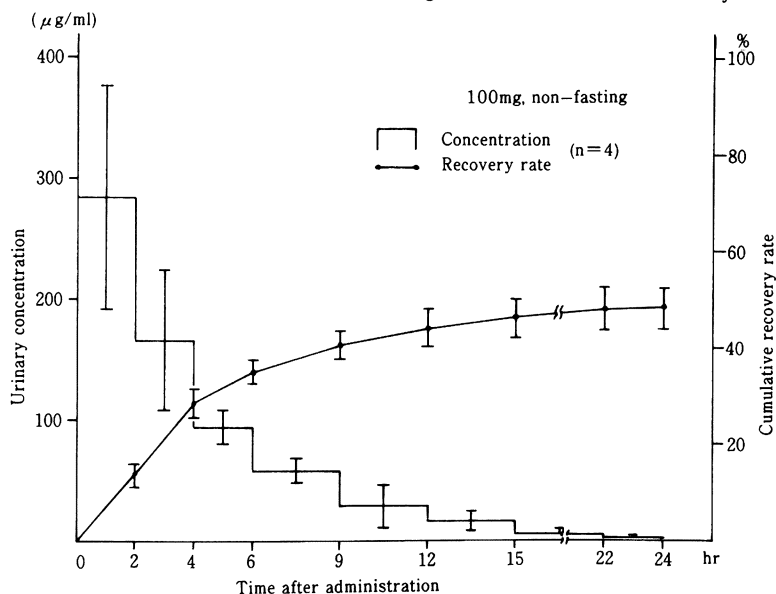
2. 臨床的検討

1) 女子急性単純性膀胱炎に対する臨床効果

今回検討し得た 81 症例の臨床的背景を Table 1 に示す。年齢では 20 代と 50 代にピークを認めた。発症から受診までの期間は 1 日以内が 36 例 (44.4%) と多かった。過去 1 年間の膀胱炎の既往は 0 回のもものが 27 例と多かった。頻尿は + が 33 例 (40.7%) と多かった。残尿感は - が 25 例 (30.9%) であった。排尿不快感は - が 20 例 (24.7%) であった。排尿痛は \equiv が 21 例 (25.9%), \equiv , + がそれぞれ 30 例 (37.0%) であった。膿尿は \equiv が 36 例 (44.4%), \equiv が 16 例 (19.8%), + が 29 例 (35.8%) であった。細菌尿は 10^7 cells/ml が 56 例 (69.1%), 10^6 cells/ml が 13 例 (16.0%), 10^5 cells/ml が 5 例, 10^4 cells/ml が 7 例 (8.6%) であった。以上の症例に対する BAY o 9867 100 mg 1 日 1 回投与による総合臨床効果を検討した。Table 2 は 3 日投薬後の総合臨床効果であるが, 著効 64 例, 有効 17 例で有効率 100% であった。Table 3 は 7 日投薬後の総合臨床効果であるが検討し得た 50 例のうち, 著効 45 例, 有効 5 例で有効率 100% であった。

また, 下に示した同じ症例の 3 日目の総合臨床効果と

Fig. 12 Urinary excretion of BAY o 9867 after a single oral administration in healthy volunteers



Mean \pm S.D.

Time after administration (hr)	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 9	9 ~ 12	12 ~ 15	15 ~ 22	22 ~ 24
Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	283.6 \pm 92.4	166.3 \pm 57.1	93.9 \pm 14.5	58.2 \pm 10.7	27.8 \pm 18.2	15.4 \pm 8.7	5.9 \pm 4.2	3.0 \pm 1.5
Cumulative recovery rate (%)	14.0 \pm 2.3	28.5 \pm 3.1	35.0 \pm 2.6	40.3 \pm 2.9	44.1 \pm 3.9	46.2 \pm 4.0	47.8 \pm 4.4	48.1 \pm 4.3

Table 1 Background analysis in acute simple cystitis

Item	(81 cases)	
Age (yrs)	16 ~ 29	23
	30 ~ 39	15
	40 ~ 49	16
	50 ~ 59	22
	60 ~ 69	5
Duration until first medication from first onset (days)	0 ~ 1	36
	2 ~ 3	24
	4 ~ 7	9
	8 ~ 14	3
	15 ~	1
	Unknown	8
History (times/yr)	0	27
	1	6
	2	3
	Unknown	45
Frequency of micturition	#	20
	+	19
	+	33
	-	9
	Unknown	0
Sensation of residural urine	#	16
	+	16
	+	10
	-	25
	Unknown	14
Discomfort on urination	#	13
	+	17
	+	9
	-	20
	Unknown	22
Urinary pain	#	21
	+	30
	+	30
Pyuria	#	36
	+	16
	+	29
Bacteriuria	10 ⁷	56
	10 ⁶	13
	10 ⁵	5
	10 ⁴	7

比較すると7日間投薬により著効率が72%から90%に上昇したことがわかる。Table 4は3日投薬後の細菌学的効果である。女子急性単純性膀胱炎の起炎菌として分離された7菌種84株の菌消失率は100%であったが投薬後出現菌として *S. epidermidis* が1株出現した。Table 5はこの場合のMICと菌消失率との関連性である。MIC値は $<0.025\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、すべて消失している。

2) 複雑性尿路感染症に対する臨床効果

Table 6は今回検討し得た11例の臨床的詳細である。症例1, 4, 7, 10, 11は5日間、症例2, 3, 5, 6, 8, 9は10日間投薬を行った。しかし、症例9, 10, 11はUTI薬効評価基準に合致せず副作用のみ検討した。また、膿尿、細菌尿、総合臨床効果は5日目の他に10日目のものも表示している。Table 7は5日目判定のできた8例の総合臨床効果であるが、著効2例、有効2例であり有効率は50%であった。Table 8は10日目判定のできた5例の総合臨床効果であるが、著効1例、有効1例であり有効率は40%であった。同一症例における5日目の総合臨床効果は右下に示すごとく、同様であった。Table 9はUTI病態群別にみた5日目の総合臨床効果である。症例数が少ないがG-1群では1例中有効率0%, G-4群では5例中有効率60%, G-5群では1例中有効率100%, G-6群では1例中有効率0%であった。したがって、単独菌、複数菌感染症のいずれにおいても有効率は50%であった。Table 10は複雑性尿路感染症症例から起炎菌として分離された10菌種11株に対する5日投薬後の細菌学的効果である。起炎菌種では *K. pneumoniae* が2株であり、*E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus*, *S. aureus* が各1株であった。それらに対する消失率は *E. coli*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *P. maltophilia*, *S. aureus* が100%であったが *K. pneumoniae* では50%, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* では0%であった。また、投薬後出現菌として *A. calcoaceticus*, *S. haemolyticus*, *Flavobacterium* spp., *S. aureus* がそれぞれ1株ずつ出現した。Table 11はこの場合の起炎菌のMICと菌消失率との関連性である。MIC値は $\leq 0.025\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲であり、MIC値が $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ の2株では消失率100%, $0.39\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ の8株では消失率50%, $12.5\mu\text{g/ml}$ の1株では消失率0%であった。

3) 副作用

副作用として急性単純性膀胱炎81例と複雑性尿路感染症11例の計92例において胃部不快感を1例(1.1%)に認めたが程度が軽かったため、そのまま投薬を継続したところ数日後に改善した。また、Fig. 13は複雑性尿路感

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute simple cystitis
100mg×1/day, 3days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	64	2	2	5	3	1	1	2		80 (98.8%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (1.2%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		69 (85.2%)			9 (11.1%)			3 (3.7%)			Case total 81
Efficacy on pyuria		71 (87.7%)			7 (8.6%)			3 (3.7%)			
<input type="checkbox"/>	Excellent	64 (79.0%)			Overall effectiveness rate 81/81 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Good	17 (21.0%)									
<input type="checkbox"/>	Poor(or Failed)	0									

Table 3 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute simple cystitis
100mg×1/day, 7days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	45		1	1			1			48 (96.0%)
	Decreased (Replaced)	1	1								2 (4.0%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		48 (96.0%)			1 (2.0%)			1 (2.0%)			Case total 50
Efficacy on pyuria		48 (96.0%)			1 (2.0%)			1 (2.0%)			
<input type="checkbox"/>	Excellent	45 (90.0%)			Overall effectiveness rate 50/50 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Good	5 (10.0%)									
<input type="checkbox"/>	Poor(or Failed)	0									
3days result in the same cases											
<input type="checkbox"/>	Excellent	36 (72.0%)			Overall effectiveness rate 50/50 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Good	14 (28.0%)									
<input type="checkbox"/>	Poor(or Failed)	0									

Table 4 Bacteriological response to BAY o 9867 in acute simple cystitis
100mg×1/day, 3days treatment (81 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	76	76 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)		
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1 (100%)		
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. warneri</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>				1
Total	84	84 (100%)		1

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in BAY o 9867 treatment
3days treatment

Isolates	MIC (μg/ml) (Inoculum size 10 ⁶ cells/ml)										Not done	Total
	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25		
<i>E. coli</i>	2/2	59/59	11/11	1/1	1/1						2/2	76/76
<i>K. pneumoniae</i>		1/1	2/2									3/3
<i>C. freundii</i>					1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>								1/1				1/1
<i>A. xylosoxidans</i>								1/1				1/1
<i>S. saprophyticus</i>						1/1						1/1
<i>S. warneri</i>						1/1						1/1
Total	2/2 (100%)	60/60 (100%)	13/13 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)		2/2 (100%)			2/2 (100%)	84/84 (100%)

染症例11例における各種臨床検査値に対する影響である。末梢血液検査 (RBC, Hb, WBC), 肝機能検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P, Total bilirubin), 腎機能検査 (BUN, S-creatinin) において本剤によると思われる異常値は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、抗菌スペクトルの広いキノリノカルボン酸系の合成抗菌剤の開発は目覚ましい。これらの抗菌作用は Nalidixic acid (NA) と同様に DNA 合成阻害であるが、6 位にフッ素を有することにより菌体透過性が増し、NA よりもグラム陰性菌に対して著しく抗菌力が強く、また NA 耐性菌およびグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を持つようになった^{4,5)}。それらの新合成抗菌剤は、NFLX, OFLX, ENX と今回検討し得た BAY o 9867 等であるが、本剤は他 3 剤よりもほとんどの細菌に対してさらに抗菌力が強く^{6,7)}、将来の尿路感染症において有効性が期待される。

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

今回検討した本剤と、PPA, NFLX, OFLX の教室保存臨床分離株に対する抗菌力を比較したところ、本剤の MIC₈₀値は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* において <0.025 μg/ml, Indole 陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. において 0.05 μg/ml, *Citrobacter* spp. において 0.1 μg/ml, *P. aeruginosa* において 0.2 μg/ml, *S. marcescens* において 1.56 μg/ml, その他の NF-GNR において 6.25 μg/ml と非常に強い抗菌力を示し、いずれの細菌においても他 3 剤よりも数管良好な抗菌力を示した。この成績は他の報告^{6,7)}と同様であり、経口薬剤にもかかわらず *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, その他の NF-GNR に対しても強力な抗菌力を持つため注射剤にも勝る臨床効果が期待し得る。

2) 吸収・排泄

4 名の健康成人に本剤を食後 100 mg 経口投与し、血中濃度と尿中濃度を測定したところ、22~24 時間後の 2

Table 6 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Cases No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Daily dose (mg times)	Duration		Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	31	F	Chronic cystitis N G B	G-1	200 x 3	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	Poor	Fair	—
2	20	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	10	—	<i>Flavobacterium</i> spp.	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—
							+	<i>C. freundii</i>	<10 ³	25	Excellent		
							+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.39	Good	Good	—
3	74	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	10	—	<i>S. aureus</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴	25 50	Good	Good	—
							—	<i>F. meningosepticum</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵	— 50	Good		
4	58	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.39	Good	Good	—
							—	<i>K. pneumoniae</i>	<10 ³	6.25	Good		
5	57	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	10	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	3.13	Poor	Poor	—
							+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	12.5	Poor		
							+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	25	Poor		
6	61	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	10	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	0.78	Poor	Poor	—
							+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	50	Poor		
							+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	25	Poor		
7	20	M	Chronic cystitis N G B	G-5	200 x 3	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.025 0.78	Excellent	Excellent	—
							—		—				
8	46	M	Chronic pyelonephritis N G B Bilateral staghorn calculi	G-6	200 x 3	10	++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. maltophilia</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁵	12.5 3.13 0.025	Poor	Poor	—
							+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁴	50	Poor		
							+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	100			
9	44	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	10	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Good	Good	—
							—	YLO	<10 ³	—			
10	50	M	Chronic cystitis N G B Op. urethral stricture	G-4	200 x 3	5	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴	—	Good	Good	—
							—		—				
11	45	M	Chronic cystitis N G B	G-4	200 x 3	5	—	<i>C. freundii</i> <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶	—	Good	Good	—
							—	<i>Flavobacterium</i> spp.	<10 ³	—			

* before treatment
5 days
10days

** 5 days
10days

UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr. : Doctor's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI
600mg 3×/day, 5days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2			2 (25.0%)
Decreased	1			1 (12.5%)
Replaced	1			1 (12.5%)
Unchanged			4	4 (50.0%)
Efficacy on pyuria	4 (50.0%)	0	4 (50.0%)	Case total 8
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (25.0%)		Overall effectiveness rate 4/8 (50.0%)	
<input type="checkbox"/> Good	2 (25.0%)			
<input type="checkbox"/> Poor	4 (50.0%)			

Table 8 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI
600mg 3×/day, 10days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1			1 (20.0%)
Decreased				0
Replaced	1			1 (20.0%)
Unchanged			3	3 (60.0%)
Efficacy on pyuria	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)	Case total 5
<input type="checkbox"/> Excellent	1 (20.0%)		Overall effectiveness rate 2/5 (40.0%)	
<input type="checkbox"/> Good	1 (20.0%)			
<input type="checkbox"/> Poor	3 (60.0%)			
5days result in same cases				
<input type="checkbox"/> Excellent	1 (20.0%)		Overall effectiveness rate 2/5 (40.0%)	
<input type="checkbox"/> Good	1 (20.0%)			
<input type="checkbox"/> Poor	3 (60.0%)			

時間尿でさえも、尿中濃度が $3.0 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD) と高く保たれ、前述した教室保存グラム陰性桿菌のすべてのMIC₈₀値よりも高値であり、尿路感染症に関しては、本剤は100 mg 1日1回投与によっても十分な臨床効果を期待し得る。

2. 臨床的検討

1) 女子急性単純性膀胱炎に対する臨床効果
抗菌力および吸収、排泄の基礎的検討からも100 mg 1日1回投与で十分な臨床効果が得られると考え、女子急性単純性膀胱炎症例に対しては、この投与方法で7日間投薬した。3日投薬後に総合臨床効果を判定し得た81

Table 9 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by type of infection
5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	1 (12.5%)			1	0%
	G-2					
	G-3					
	G-4	5 (62.5%)	1	2	2	60%
	Sub total	6 (75.0%)	1	2	3	50%
Mixed infection	G-5	1 (12.5%)	1			100%
	G-6	1 (12.5%)			1	0%
	Sub total	2 (25.0%)	1		1	50%
Total		8 (100.0%)	2	2	4	50%

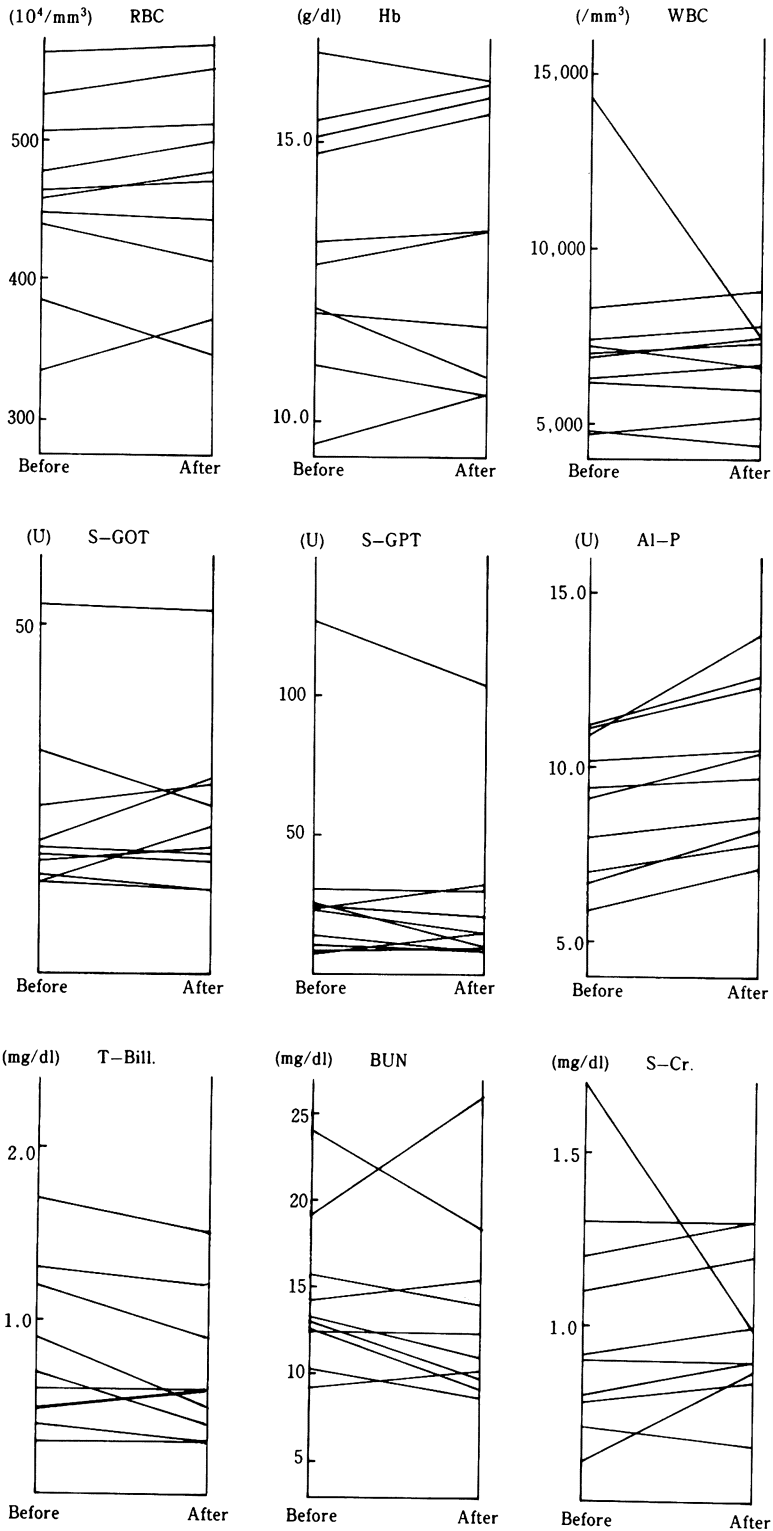
Table 10 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI
5days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1	
<i>C. freundii</i>	1	0 (0%)	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0%)	1	1
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		1
<i>S. haemolyticus</i>				1
<i>Flavobacterium</i> spp.				1
Total	11	6 (55%)	5	4

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response in BAY o 9867 treatment
5days treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)										Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			
<i>E. coli</i>							1/1						1/1
<i>K. pneumoniae</i>					1/2								1/2
<i>C. freundii</i>						0/1							0/1
<i>E. cloacae</i>	1/1												1/1
<i>M. morgani</i>	1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>								0/1					0/1
<i>P. aeruginosa</i>							0/1						0/1
<i>P. maltophilia</i>								1/1					1/1
<i>A. calcoaceticus</i>										0/1			0/1
<i>S. aureus</i>						1/1							1/1
Total	2/2 (100%)				1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)		0/1 (0%)			6/11 (54.5%)

Fig. 13 Influence of BAY o 9867 on clinical laboratory examination



例において、有効率は100%であった。また、7日投薬後に総合臨床効果を判定し得た50例においても有効率は100%であった。しかし、著効率は3日目の72%から7日目の90%と上昇し、3日間よりも7日間投薬することによって著効例が増加すると考えられた。この様に、女子急性単純性膀胱炎に対する臨床効果は非常に満足すべき結果であり、また、第32回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム¹⁾にて発表された全国集計とはほぼ同等であった。

次に3日投薬後の細菌学的効果では、グラム陽性、陰性菌を含め菌消失率は100%であり、基礎的抗菌力の成績とよく対応した。しかし、3日投薬後出現菌として *S. epidermidis* が1株出現したが、そのMIC値は0.2 µg/mlであり、7日目には陰性化している。

以上の成績より女子急性単純性膀胱炎に対する本剤の投与方法は、100 mg 1日1回7日間が適当であると考えられた。

2) 複雑性尿路感染症に対する臨床効果

今回検討した複雑性尿路感染症症例はすべて神経因性膀胱症例であり、残尿またはカテーテル留置を有する難治性の高い症例であった。そのため、本剤600 mg 3分服にて5日間または10日間投薬して臨床成績を検討した。5日投薬後に総合臨床効果を検討し得た8例では有効率50%であった。この成績は全国集計¹⁾の78.5%よりも低値であったが、基礎疾患が神経因性膀胱という難治性の高い疾患であることを考慮すると満足すべき成績であると考えられた。また、10日投薬後に総合臨床効果を検討し得た5例では有効率40%であり、長期投与による有効率の上昇は認められなかったものの、尿混濁等の自覚症状の改善を数例に経験した。

次に、UTI病態群別の5日投薬後の総合臨床効果では症例数が8例と少ないがカテーテル留置例(G-1群1例、G-5群1例)、カテーテル非留置例(G-4群5例、G-6群1例)とも有効率が50%であり、全国集計¹⁾のカテーテル留置例60.3%、カテーテル非留置例82.7%と異なりカテーテルの有無による臨床成績の差は認められなかった。複雑性尿路感染症における細菌学的効果では菌消失率が54.5%であり、全国集計¹⁾の85.6%よりも低い値であったが、この理由も宿主が難治性の高い病態であったためと考えることができる。また、すべての起炎菌において12.5 µg/ml以下のMIC値であり、MIC値と消失率はある程度相関性が認められた。5日投薬後出

現菌として *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp. がそれぞれ1株出現したが、それらのMIC値は25~50 µg/mlと高値であった。

3) 副作用

今回副作用を検討し得た92例で胃部不快感を1.1%に経験したが、程度が軽かったため投薬を継続したところ数日で改善している。この成績は全国集計¹⁾の消化器症状2.1%よりも低値であった。また、臨床検査値を検討し得た11例では本剤によると思われる異常所見は認められなかった。すなわち、副作用については既存の経口薬剤と比較してもその出現頻度は低く、特にこの種の薬剤に懸念される神経症状はまったく認められなかった。

以上をまとめると、本剤は経口薬剤でありながらグラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲に強い抗菌力を有し、また、尿中濃度も長時間保たれ、尿路感染症に対する臨床成績も良く、かつ副作用もほとんどないことから、有用性の高い経口薬剤であると考えることができた。

文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムI。BAY o 9867 (Ciprofloxacin)、岡山、1984
- 2) 大越正秋、他：UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28:324~341, 1980
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29:76~79, 1981
- 4) BURNIE, J. & R. BURNIE: Ciprofloxacin. Drugs Future 9:179~182, 1984
- 5) BAUERNFEIND, A. & C. PETERMULLER: *In vitro* activity of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Nalidixic acid. Eur. J. Clin. Microbiol. 2:111~115, 1983
- 6) VAN CAEKENBERGHE, D. L. & S. R. PATTYN: *In vitro* activity of Ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted Quinoline derivatives. Antimicrob. Agents Chemother. 25:518~521, 1984
- 7) BARRY, A. L. & R. N. JONES: Cross-resistance among Cinoxacin, Ciprofloxacin, DJ-6783, Enoxacin, Nalidixic acid, Norfloxacin, and Oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. Antimicrob. Agents Chemother. 25:775~777, 1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867

TAKAOKI HIROSE, YOSHIKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

SEIJI FURUYA and EIJI YOKOYAMA

Department of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital

AKIO HONMA, TATSUO AOYAMA and TOSHIYUKI DATE

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

TAKAHIRO TAMIYA, KEIJI TAKATSUKA and SHINICHI MIYAMOTO

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

HITOSHI TANDA and TAKETOSHI SAKA

Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

CHOSHO ENATSU

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

MASATAKA FUJITA

Department of Urology, Hakodate Goryoukaku Hospital

KEIJI OGUMA

Department of Microbiology, Sapporo Medical College

The basic and clinical studies on BAY o 9867 were carried out. The results were as follows.

1. Antibacterial activity.

The *in vitro* activities of BAY o 9867, Pipemidic acid, Norfloxacin and Ofloxacin against gram negative bacteria isolated from urinary tract infection were compared. The activities of BAY o 9867 against gram negative bacteria were superior to those of Pipemidic acid, Norfloxacin and Ofloxacin.

2. Pharmacokinetics

A 100 mg dose of BAY o 9867 was administered orally to each of four healthy male volunteers, after which the concentration of this agents in serum and urine were measured. The mean serum concentration of BAY o 9867 peaked approximately 2 hours after the oral dose (0.39 $\mu\text{g/ml}$). The mean urine concentration of BAY o 9867 peaked 0 to 2 hours after the oral dose (283.6 $\mu\text{g/ml}$). The mean urine concentration of BAY o 9867 was found even 22 to 24 hours after the oral dose (3 $\mu\text{g/ml}$). Urinary recovery of BAY o 9867 was 48.1%.

3. Clinical effects

All eighty one patients with acute simple cystitis administered with daily oral dose of 100 mg (1 \times) of BAY o 9867 for 3 days showed excellent or good efficacy. This result shows the high efficacy of BAY o 9867 for acute simple cystitis. Eight patients of neurogenic bladder with complicated urinary tract infection were orally administered BAY o 9867

with daily dose of 600 mg (3×). The clinical response to 5 days treatment was excellent in 2 patients, good in 2 and poor in 4. Therefore, the efficacy rate with 600 mg per day for 5 days was 50%. The clinical efficacy rate with 600 mg per day for 10 days treatment was 40% in 5 patients.

We believe that this lower effective rate in complicated urinary tract infection patients reflect the fact that all the patients had severe underlying disease such as neurogenic bladder with residual urine or indwelling catheter.

4. Side effects

Abdominal discomfort was observed in 1 patient (1.1%).