

尿路感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的検討

後藤博一・小野寺昭一・鈴木博雄
岸本幸一・清田 浩・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

齊藤賢一
国立大蔵病院泌尿器科

上田正山
国立西埼玉中央病院泌尿器科

新経口用化学療法剤 BAY o 9867 を25名の尿路感染症患者に投与し、その臨床効果について検討した。

投与方法は原則として、単純性尿路感染症に対しては1回200 mgを1日2～3回3日間、複雑性尿路感染症に対しては1回200 mgを1日2～3回5日間とした。

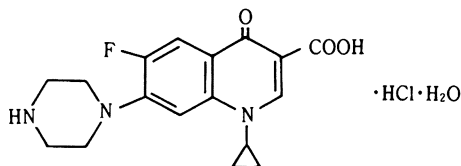
総合臨床効果は、単純性尿路感染症12例で100%、複雑性尿路感染症13例で69.2%の有効率であった。これらのうち、UTI薬効評価基準で判定可能であったものは、単純性膀胱炎では7例で有効率100%、複雑性尿路感染症では10例で有効率60%であった。

副作用に関しては、特記すべき所見は認められなかった。

BAY o 9867 は、西ドイツ・バイエル社で開発されたキノリンカルボン酸系の新経口用化学療法剤で、下記に示すような構造式を有している (Fig. 1)。

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幅広く優れた抗菌力を有しており、ほとんどの菌種で同系統の薬剤である Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX) より強い抗菌力を示すといわれている¹⁾。今回われわれは尿路感染症に対し本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



I. 対象および投与方法

1. 対象

対象症例は、昭和59年6月から8月までに東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器科および関連施設に通院あるいは入院した、尿路感染症患者25名である。年齢分布は、

23才から80才までで平均51.8才、男女構成は男性6名、女性19名であった。対象となった疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎12例、慢性複雑性膀胱炎8例、慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症が3例、膀胱腫瘍、腎結石、神経因性膀胱、尿管皮膚瘻がそれぞれ2例、前立腺癌、尿道狭窄がそれぞれ1例であった。

2. 投与方法

単純性尿路感染症12例のうち、6例は1回200 mgを1日2回、他の6例は1回200 mgを1日3回経口投与した。複雑性尿路感染症13例のうち、3例は1回200 mgを1日2回、10例は1回200 mgを1日3回経口投与した。投与期間は原則として、単純性尿路感染症に対しては3日間、複雑性尿路感染症に対しては5日間とした。

II. 効果判定

臨床効果の判定は、UTI薬効評価基準 (第二版)²⁾に従い、著効 (Excellent)、有効 (Moderate)、無効 (Poor) の3段階に分けて評価した。なお、UTI薬効評価基準の適用の不可能な症例については、自覚症状、膿尿、細菌尿を指標として主治医判定を行った。

III. 成績

1. 臨床成績

a) 単純性尿路感染症

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with BAY o 9867

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Treatment | | Symptoms | Pyuria | Bacteriuria | | Evaluation | | Side effect |
|----------|-----|-----|-----------|------------------|----------------|----------|---------|--------------------------------|----------------------|------------|-----------|-------------|
| | | | | Dose (mg × /day) | Duration (day) | | | Species | Count | UTI | Dr | |
| 1 KY | 33 | F | A S C | 200 × 2 | 3 | ++ — | ++ — | <i>S. aureus</i> — | 10 ⁵ — | Excellent | Excellent | — |
| 2 YM | 36 | F | A S C | 200 × 2 | 3 | ++ — | + — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁶ — | Excellent | Excellent | — |
| 3 AF | 27 | F | A S C | 200 × 3 | 5 | ++ — | ++ — | <i>Staphylococcus sp.</i> — | 10 ⁶ — | | Excellent | — |
| 4 YS | 48 | F | A S C | 200 × 3 | 3 | + — | ## ± | <i>E. coli</i> — | 10 ⁶ — | Moderate | Moderate | — |
| 5 TW | 31 | F | A S C | 200 × 3 | 3 | ++ — | ## — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁵ — | Excellent | Excellent | — |
| 6 CI | 35 | F | A S C | 200 × 3 | 3 | ++ — | ## ± | <i>E. coli</i> — | 10 ⁷ — | Moderate | Moderate | — |
| 7 AK | 25 | F | A S C | 200 × 3 | 5 | ## — | ## — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁴ — | | Excellent | — |
| 8 YK | 34 | F | A S C | 200 × 3 | 5 | ++ — | — — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁷ — | | Excellent | — |
| 9 FM | 43 | F | A S C | 200 × 2 | 7 | ++ — | ## — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁵ — | | Excellent | — |
| 10 YI | 23 | F | A S C | 200 × 2 | 3 | ++ — | ## — | <i>Staphylococcus sp.</i> — | 10 ⁶ — | Excellent | Excellent | — |
| 11 MN | 39 | F | A S C | 200 × 2 | 5 | + — | ## — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁵ — | | Excellent | — |
| 12 HM | 25 | F | A S C | 200 × 2 | 3 | ++ — | ## — | <i>Staphylococcus sp.</i> — | 10 ⁶ — | Excellent | Excellent | — |

症例はすべて急性単純性膀胱炎の12例であった (Table 1)。起炎菌は *E. coli* が8例と最も多く、*Staphylococcus* sp. が3例、*S. aureus* が1例であり、本剤投与により全例除菌され、除菌率は100%であった。UTI薬効評価基準により判定可能であったものは7例で、1日400 mg投与が4例、1日600 mg投与が3例であった。400 mg投与では4例とも著効、600 mg投与では著効1例、有効2例で、これらをまとめた総合臨床効果は著効5例、有効2例、総合有効率100%であった (Table 2)。また、UTI薬効評価基準の適用が不可能であった5例を含めた12例に対する主治医判定では、著効10例、有効2例と全例有効以上の成績が得られた。

b) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症13例の臨床成績は、Table 3に示すとおりである。UTI薬効評価基準により判定可能であった症例は10例で、それらの臨床効果をまとめたのがTable 4である。膿尿に対する効果は、正常化3例、減少1例、不変6例で、改善率40%であった。細菌尿に対する効果は、消失6例、菌交代2例、不変2例で有効率60%であった。これらをまとめた総合臨床効果は、著効3例、有効3例、無効4例で、総合有効率は60%であった。

また、これらの症例を病態群別に分け、その臨床効果をまとめたのがTable 5である。単独菌感染は7例で、その内訳はカテーテル留置例 (第1群) 1例、前立腺術後感染症 (第2群) 3例、上部尿路感染症 (第3群) 2

例、下部尿路感染症 (第4群) 1例であった。複数菌感染は3例で、カテーテル留置例 (第5群) 2例、カテーテル非留置例 (第6群) 1例であった。単独菌感染では、著効3例、有効2例で、第1群の1例および第2群3例中の1例が無効という成績であり、その有効率は71.4%であった。複数菌感染では、第6群の1例が有効、第5群の2例が無効で、有効率は33.3%であった。

UTI薬効評価基準の適用が不可能であった3例を含めた13例に対する主治医判定では、著効4例、有効5例、やや有効3例、無効1例で、有効率69.2%という結果であった。

2. 細菌学的効果

本剤を投与した25例より分離された起炎菌に対する細菌学的効果を、Table 6に示した。分離菌は、*E. coli* 13株、*S. epidermidis* 4株、*E. faecalis* 3株、*Staphylococcus* sp. 3株、*A. faecalis* 2株で、他は *S. aureus*、*S. haemolyticus*、*S. xylosum*、*Enterobacter* sp.、*P.morganii*、*P. aeruginosa*、*Pseudomonas* sp. がそれぞれ1株であった。これらのうち、*P. aeruginosa* 1株、*A. faecalis* 2株には無効であったが、その他の菌種に対しては全株に有効であった。以上をまとめると、32株中29株が消失し、細菌学的有効率は90.6%であった。また、本剤投与後に新たに出現した菌としては、*Enterobacter* sp. 1株、*Candida* sp. 1株の計2株が認められた。

3. 副作用

本剤を投与した25例において、自・他覚的な副作用は

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute simple cystitis

| Symptom | | Resolved | | | Improved | | | Persisted | | | Efficacy on Bacteriuria |
|-------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|-----------|-----------|-------------------------|
| | | Cleared | Decreased | Unchanged | Cleared | Decreased | Unchanged | Cleared | Decreased | Unchanged | |
| Bacteriuria | Eliminated | 5 | 2 | | | | | | | | 7 (100%) |
| | Decreased | | | | | | | | | | |
| | Unchanged | | | | | | | | | | |
| Efficacy on pain on urination | | 7 (100%) | | | | | | | | | Case Total 7 |
| Efficacy on pyuria | | 5 (71.4%) | | | 2 (28.6%) | | | | | | |
| | Excellent | 5 (71.4%) | | | | | | Overall effectiveness rate 7/7 (100%) | | | |
| | Moderate | 2 (28.6%) | | | | | | | | | |
| | Poor | 0 | | | | | | | | | |

Table 3 Clinical Summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis underlying condition | Catheter (route) | UTI group | Treatment | | Pyuria | Bacteriuria | | Evaluation | | Side effect |
|----------|-----|-----|---------------------------------|------------------|-----------|----------------|----------------|----------|---|------------------------------------|------------|-----------|-------------|
| | | | | | | Dose (mgX/day) | Duration (day) | | Species | Count | UTI | Dr | |
| 1 II | 63 | F | C C C Neurogenic bladder | | G-4 | 200X3 | 5 | ## — | <i>E. coli</i> — | 10 ⁶ — | Excellent | Excellent | — |
| 2 TI | 73 | M | C C C B P H | | G-6 | 200X3 | 5 | ## + | <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i> — | 10 ⁶ — | Moderate | Moderate | — |
| 3 FM | 76 | F | C C C Neurogenic bladder | | G-4 | 200X2 | 7 | ## — | <i>S. haemolyticus</i> — | 10 ⁶ — | | Excellent | — |
| 4 MM | 76 | F | C C C Bladder tumor | Urethral | G-5 | 200X3 | 5 | ## ## | <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> — | 10 ⁶ 10 ⁶ | Poor | Fair | — |
| 5 | 80 | M | C C C B P H | | G-2 | 200X3 | 5 | ## ## | <i>S. epidermidis</i> — | 10 ⁶ — | Moderate | Moderate | — |
| 6 TF | 68 | M | C C C B P H | | G-2 | 200X3 | 5 | ## — | <i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> — | 10 ⁸ 10 ⁴ | Poor | Fair | — |
| 7 KO | 61 | M | C C C Prostatic cancer | | G-2 | 200X3 | 5 | ### — | <i>Enterobacter</i> — | 10 ⁸ — | Excellent | Excellent | — |
| 8 YI | 65 | F | C C P Ureterocutaneousostomy | Uretero stoma | G-5 | 200X2 | 3 | ## ## | <i>P. morganii</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>A. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> — | 10 ⁸ 10 ⁶ | | Moderate | — |
| 9 MA | 67 | F | C C P Renal stone | | G-3 | 200X3 | 5 | ## ## | <i>E. coli</i> — | 10 ⁵ — | Moderate | Moderate | — |
| 10 RT | 75 | F | C C P Ureterocutaneousostomy | Uretero stoma | G-5 | 200X3 | 5 | + + | <i>S. xyloso</i> , <i>A. faecalis</i> , <i>S. epidermidis</i> <i>A. faecalis</i> — | 10 ⁶ 10 ⁶ | Poor | Poor | — |
| 11 YA | 46 | F | C C P Renal stone | | G-3 | 200X3 | 5 | ## — | <i>Pseudomonas</i> sp. — | 10 ⁷ — | Excellent | Excellent | — |
| 12 ZK | 76 | M | C C P Bladder tumor | Uretero stoma | G-1 | 200X3 | 5 | + ± | <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> sp. — | 10 ⁸ 10 ³ | Poor | Fair | — |
| 13 YN | 69 | M | C C C Urethral stenosis | | G-4 | 200X2 | 3 | ## + | <i>E. coli</i> — | 10 ⁸ — | | Moderate | — |

Table 4 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI

| Bacteriuria | pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|--------------------|-----------|---------|-----------|--|-------------------------|
| Eliminated | | 3 | 1 | 2 | 6 (60%) |
| Decreased | | | | | |
| Replaced | | | | 2 | 2 |
| Unchanged | | | | 2 | 2 (20%) |
| Efficacy on pyuria | | 3 (30%) | 1 (10%) | 6 (60%) | Case total 10 |
| | Excellent | 3 (30%) | | Overall effectiveness rate 6/10 (60%) | |
| | Moderate | 3 (30%) | | | |
| | Poor | 4 (40%) | | | |

Table 5 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in each group

| Group | | No. of Cases (Percentage shared) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Single infection | 1st group (Indwelling catheter) | 1 (10%) | | | 1 | 0/1 (0) |
| | 2nd group (Post prostatectomy) | 3 (30%) | 1 | 1 | 1 | 2/3 (66.7%) |
| | 3rd group (Upper UTI) | 2 (20%) | 1 | 1 | | 2/2 (100%) |
| | 4th group (Lower UTI) | 1 (10%) | 1 | | | 1/1 (100%) |
| | Sub total | 7 (70%) | 3 | 2 | 2 | 5/7 (71.4%) |
| Mixed infection | 5th group (Indwelling catheter) | 2 (20%) | | | 2 | 0/2 (0) |
| | 6th group (No indwelling catheter) | 1 (10%) | | 1 | | 1/1 (100%) |
| | Sub total | 3 (30%) | | 1 | 2 | 1/3 (33.3%) |
| Total | | 10 (100%) | 3 | 3 | 4 | 6/10 (60%) |

全く認められなかった。また、複雑性尿路感染症13例のうち5例において、本剤投与後の臨床検査に対する影響を検討したが、本剤によるものと思われる変動は認められなかった。

IV. 考 察

BAY o 9867 は、キノリンカルボン酸系の新しい化学療法剤で、従来の同系統の薬剤である Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) などに比べ、嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、広範囲

な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するといわれている¹⁾。特に、ほとんどの菌種において、最近開発された同系統の NFLX, OFLX, ENX と比べ2~4倍強い抗菌力を示すといわれている²⁾。こうした細菌学的特徴から、BAY o 9867 は、現在複雑化の傾向にある尿路感染症の治療剤として、その有用性が期待されている。今回われわれは、25例の尿路感染症に対して本剤を使用する機会を得たので、その臨床効果および副作用について検討した。

Table 6 Bacteriological Response to BAY o 9867

| Isolates | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted | Strains appearing after treatment |
|---------------------------|----------------|----------------|-----------|-----------------------------------|
| <i>E. coli</i> | 13 | 13 | | 1 (<i>Enterobacter</i> sp.) |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | 1 | | |
| <i>P. morgani</i> | 1 | 1 | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | 1 | |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 | 1 | | |
| <i>A. faecalis</i> | 2 | | 2 | |
| Sub total (GNB) | 19 | 16 (84.2) | 3 | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 1 | | 1 (<i>Candida</i> sp.) |
| <i>S. epidermidis</i> | 4 | 4 | | |
| <i>S. haemolyticus</i> | 1 | 1 | | |
| <i>S. xylosus</i> | 1 | 1 | | |
| <i>Staphylococcus</i> sp. | 3 | 3 | | |
| <i>E. faecalis</i> | 3 | 3 | | |
| Sub total (GPC) | 13 | 13(100.0) | | |
| Grand total | 32 | 29 (90.6) | 3 | |

急性単純性膀胱炎12例に対して、1回200 mgを1日2～3回投与したが、全例とも主治医判定で有効以上であり、有効率100%であった。このうちUTI薬効評価基準で判定可能であった7例も、全例有効以上で、有効率100%と良好な成績を得た。これらの起炎菌は、*E. coli* 8株、*Staphylococcus* sp. 3株、*S. aureus* 1株で*E. coli*が最も多かったが、全株とも消失し除菌率100%であった。投与方法に関しては、1日400 mg～600 mg投与で優れた成績が得られたが、新薬シンポジウムの全国集計の結果¹⁾から、1日200 mgあるいは300 mg投与でも十分な臨床効果が得られるものと思われる。

複雑性尿路感染症13例では、主治医判定にて著効4例、有効5例、やや有効3例、無効1例で、有効率は69.2%であった。UTI薬効評価基準により判定可能な10例は、著効3例、有効3例、無効4例で、総合有効率は60%という成績であった。複雑性尿路感染症から分離された起炎菌は、10種20株であり、このうち17株が消失し除菌率85.0%であった。今回の検討でみられた起炎菌は、単純性尿路感染症のものも合わせTable 6に示したが、グラム陽性菌13株、グラム陰性菌19株と両方にわたりみら

れている。グラム陽性菌に対しては有効率100%、グラム陰性菌に対しては有効率84.2%で、本剤の広い抗菌スペクトラムの特徴がよく示されていると思われる。

これらの成績を、われわれの施設で行った同系統の他薬剤による尿路感染症の治療成績³⁻⁶⁾と比較すると、単純性尿路感染症に対する効果および細菌学的効果においては、同じように優れたものであった。しかし、複雑性尿路感染症における総合有効率は、Cinoxacin (CINX)の66.7%³⁾、NFLXの80%⁴⁾、OFLXの86%⁵⁾、ENXの100%⁶⁾に対し、本剤では60%と若干劣っていた。これは、今回対象となった症例に、比較的薬効の得難いカテーテル留置例や、複数菌感染が多かったためと思われる。

副作用については、25例のすべてに特記すべき所見は認められなかった。特に、この系統の薬剤の副作用として重要な中枢神経系症状は認められなかった。新薬シンポジウムの全国集計においても、中枢神経系症状の発現率は0.4%と低く、安全性については従来の同系統の薬剤と同程度と考えられた。

以上より、BAY o 9867は経口の尿路感染症治療剤として、今後有用性が期待できる薬剤であると思われる。

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) UTI研究会：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321-341, 1980
- 3) 小野寺昭一、高坂哲、町田豊平：Cinoxacinの体内動態と尿路感染症に対する臨床効果の検討。Chemotherapy 28 (S-4): 187-196, 1980
- 4) 小野寺昭一、町田豊平、岡崎武二郎：AM-715の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4): 445-451, 1981
- 5) 清田浩、小野寺昭一、鈴木博雄、岸本幸一、望月篤、後藤博一、町田豊平：尿路感染症に対するDL-8280の臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 588-595, 1984
- 6) 小野寺昭一、町田豊平、鈴木博雄、岸本幸一、清田浩、後藤博一、岡崎武二郎：尿路性器感染症に対するAT-2266の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3): 680-688, 1984

CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)
IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROKAZU GOTO, SHOICHI ONODERA, HIROO SUZUKI, KOICHI KISHIMOTO,
HIROSHI KIYOTA and TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, Jikei University school of Medicine

KENICHI SAITO
Department of Urology, National Okura Hospital

MASATAKA UEDA
Department of Urology, National Nishisaitama Central Hospital

Clinical evaluation in urinary tract infections was performed on BAY o 9867.

In principle, BAY o 9867 was administered to 12 patients with simple urinary tract infections for 3 days at a daily dose of 400mg or 600mg and to 13 patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 400mg or 600mg.

The rate of effectiveness was 100 % in simple urinary tract infections and 69.2 % in complicated urinary tract infections. In 17 of these cases, which could be evaluated by "The Criteria of UTI Committee", rate of effectiveness was 100 % in acute simple cystitis and 60 % in complicated urinary tract infections.

No particular side effects were observed in any of these 25 cases.