

泌尿器科領域における BAY o 9867 の基礎的・臨床的検討

岡田敬司・宮北英司・川嶋敏文・谷川克巳
長田恵弘・勝岡洋治・木下英親・松下一男
河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

キノリンカルボン酸系の新しい合成抗菌薬 BAY o 9867 について同系薬剤と抗菌力を比較し、臨床例30例に本剤を投与し、有効性、安全性、有用性の検討を行った。

抗菌力は OFLX, NFLX と本剤で、*P. aeruginosa* 54株、*S. marcescens* 18株、*Enterococcus* 45株を含む臨床分離株293株に対する MIC を測定し比較した。その結果293株は全て3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度の本剤によって発育阻止され、他剤より優れていた。

臨床例は急性膀胱炎、および腎盂腎炎の17例、慢性複雑性尿路感染症9例、慢性前立腺炎2例、淋菌性尿道炎2例に1日100~400 mg を3~19日投与し、主として UTI 薬効評価基準で効果判定した。その結果同基準に合う急性膀胱炎および腎盂腎炎13例には、有効以上の成績が得られ、100%の有効率であり、慢性複雑性尿路感染症3例も100%の有効率であった。他の6例を合わせた主治医判定では有効以上8例の88.9%の有効率であった。前立腺炎、尿道炎の4例はいずれも有効以上と判定された。

全30例中1例に嘔吐、心窩部痛があり、投与を中止した。臨床検査値は11例について調べたが、本剤によると思われる異常は認められなかった。

以上のことから本剤は内服薬としては、尿路感染症治療に有効な薬剤と考えられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は新しいキノリンカルボン酸系の合成抗菌薬で、Fig. 1 のような Norfloxacin (NFLX) 類似の構造を有する分子量385.82の物質である。

本剤は *P. aeruginosa*, *Serratia* を含むグラム陰性菌はもとより、*E. faecalis*, *S. aureus* などグラム陽性菌、嫌気性菌にも強い抗菌力を示すとされ^{2,3)}、経口投与した場合用量依存的に血中濃度の上昇もみられ、尿中回収率も40~50%とされている^{4,5)}。本剤を試用する機会を得たので、基礎的検討として臨床分離菌株に対する MIC を測定し、他剤と比較すると共に、臨床症例に投与し、本剤の有効性、安全性、有用性について検討した。

I. 方 法

1. 抗菌力

教室保存臨床分離株の *E. coli* 55株、*K. pneumoniae* 21株、*P. mirabilis* 27株、*P. vulgaris* 8株、*P. rettgeri* 14株、*M. morgani* 12株、*P. aeruginosa* 54株、*S. marcescens* 18株、*E. cloacae* 20株、*E. aerogenes* 6株、*C. freundii* 13株、*Enterococcus* 45株の計293株に対する本剤、Ofloxacin (OFLX), NFLX の MIC を日本化学療法学会標準法で測定し比較した。接種菌量は 10^6 cfu/ml である。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎14例、急性単純性腎盂腎炎3例、慢性複雑性尿路感染症9例、慢性前立腺炎2例、淋菌性尿道炎2例の計30例に本剤を投与した。急性感染症に対しては1日200~300 mg を分2もしくは分3で、3~10日間投与し、慢性感染症に対しては1日100~400 mg を分1ないし分3で、3ないし19日間投与した。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準⁶⁾によったが、同基準で判定しえないものについては主治医判定にしたがった。

II. 成 績

1. 抗菌力

E. coli (Fig. 2), *K. pneumoniae* (Fig. 3) はいずれも0.78 $\mu\text{g/ml}$ で全株発育阻止され、OFLX, NFLX より優れていた。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

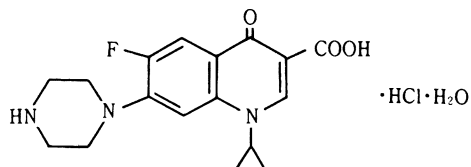


Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
				Dose (mg X/day)	Duration (day)			Species	Count	U T I	Dr.	
1	62	F	A S C	100 X 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
2	64	F	A S C	100 X 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
3	48	F	A S C	100 X 2	7	+ —	+ —	<i>E. aerogenes</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
4	33	F	A S C	100 X 2	9	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
5	26	F	A S C	100 X 3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
6	19	F	A S C	100 X 3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
7	54	F	A S C	100 X 3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
8	68	F	A S C	100 X 3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
9	29	F	A S C	100 X 3	5	## +	## —	<i>E. coli</i> —	8 X 10 ⁴ —	Moderate	Good	—
10	25	F	A S C	100 X 3	4	## —	## ±	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	Moderate	Excellent	—
11	45	F	A S C	100 X 3 100 X 1	3 6	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
12	34	F	A S C	100 X 2	5	+ —	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	N E	Excellent	—
13	77	F	A S C	100 X 3	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	N E	Excellent	—
14	21	F	A S C	100 X 3	7	## —	## —	<i>S. saprophyticus</i> —	10 ⁵ —	N E	Excellent	—
15	63	F	A S P	100 X 2	3	++ +	## +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Good	—
16	36	F	A S P	100 X 3 100 X 1	3 5	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
17	20	F	A S P	100 X 2	1	## —	## —	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁵ —	N E	N E	Epigastric pain Vomiting

P. mirabilis (Fig. 4), *P. vulgaris* (Fig. 5), *P. rettgeri* (Fig. 6) はいずれも0.1 µg/mlで発育阻止され、*M. morgani* (Fig. 7) は0.05 µg/mlで発育阻止され、いずれの場合も、NFLX, OFLXより2管程度優れた成績であった。

P. aeruginosa (Fig. 8), *S. marcescens* (Fig. 9) は全株3.13 µg/mlで発育阻止され、最も優れた成績であった。しかし、*Serratia* (Fig. 9) に関しては、OFLXとほとんど差がないように思われた。

E. cloacae (Fig. 10) は0.39 µg/mlで全株発育阻止されOFLX, NFLXより優れていた。

E. aerogenes (Fig. 11) も1.56 µg/mlで発育阻止され、最も優れていた。

C. freundii (Fig. 12) も0.78 µg/mlで全株発育阻止されたが、これはOFLX, NFLXでも同様であった。*Enterococcus* (Fig. 13) は3.13 µg/mlで全株発育阻止され、NFLXより2管程度よく、最も良い成績であった。

したがって、全株を通じて最も高いMIC値を示すのは、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterococcus* の3.13 µg/mlということになる。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎14例と急性単純性腎盂腎炎の3例は

Table 1に示した。このうちUTI薬効評価基準に合う13例については、Table 2にまとめた。いずれも有効以上で100%の有効率であった。また細菌学的効果はTable 3に示したが、13株中13株100%の除菌率であった。

UTI薬効評価基準⁶⁾で判定しえなかった4例中3例は、年齢、効果判定日の点から除外したものであるが、同基準に準じていずれも著効と主治医が判定している。残りの1例については本剤内服後、心窩部痛、吐気が出現し、内服を中止している症例で効果の判定は行いえなかった。

慢性複雑性尿路感染症9例 (Table 4) については、UTI薬効評価基準で効果を判定しえた症例が3例しかなく、著効1例、有効2例でこれも100%の有効率であった。残りの6例中2例は投与期間が3日しかなく、その時点で主治医が効果を判定しており、いずれも有効であった。その他の4例は投与期間は7~19日であったが効果判定日が7~14日となったため主治医判定のみを行い、著効2例、有効1例、無効1例となり、全9例を主治医判定でみると、著効3、有効5、無効1で88.9%の有効率となる。

UTI薬効評価基準⁶⁾に合う3例について、細菌学的効果のみたものがTable 5で、6株中6株100%の除菌率

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	10	1		1		1				13 (100%)
	Decreased										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		11 (84.6%)			2 (15.4%)						Case total 13
Efficacy on pyuria		11 (100%)			1 (7.7%)			1 (7.7%)			
	Excellent	10 (76.9%)						Overall effectiveness rate 13/13 (100%)			
	Moderate	3 (23.1%)									
	Poor										

Table 3 Bacteriological response to BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
Total	13	13 (100%)	

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group- ing	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
1	66	M	C C C Bladder tumor	—	G-4	100 × 2	5		## #	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁶ —	Moderate	Good	GOT 37→52
2	56	M	C C C B P H	—	G-4	100 × 3 100 × 2	8 4	## —	## ±	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ —	N E	Excellent	—
3	37	F	C C C Neurogenic bladder	—	G-6	100 × 3	3		## —	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> —	>10 ⁴ —	N E	Good	—
4	77	F	C C C Cystitis follicularis	—	G-4	100 × 3	3		± —	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁵ —	N E	Good	—
5	69	F	C C C Neurogenic bladder	—	G-6	100 × 1	14		## ±	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> —	>10 ⁵ —	N E	Good	—
6	52	F	C C C Neurogenic bladder; DM	—	G-6	100 × 2	7		± ±	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	6 × 10 ⁴ >10 ⁵	N E	Poor	—
7	52	M	C C P Renal stone	—	G-3	100 × 2	12		## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
8	73	F	C C P Renal stone	—	G-3	100 × 2	19		+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	N E	Excellent	—
9	64	F	C C P Renal stone	—	G-6	200 × 2	5		+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³ 10 ² 10 ³	Moderate	Good	—

DM : diabetes mellitus

Table 5 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
Total	6	6 (100%)	

Table 6 Clinical summary of other infection with BAY o 9867

Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation	Side effect	
				Dose (mg×day)	Durat. (day)			Species	Count			
1	64	M	Chr. prostatitis	100 × 2	12		+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	Excellent	-	
							-	-	-			
2	42	M	Chr. prostatitis	100 × 3	17		#	<i>Mycoplasma</i> <i>S. epidermidis</i>	+ 10 ²	Moderate	-	
							+	-	-			
3	30	M	Gonococcal urethritis	100 × 2	3		+	#	<i>S. epidermidis</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	10 ² 10 ⁴	Excellent	-
							-	-	-	-		
4	22	M	Gonococcal urethritis	100 × 2	10		+	#	<i>N. gonorrhoeae</i>	10 ⁵	Excellent	-
							-	-	-	-		

であった。

慢性前立腺炎2例、淋菌性尿道炎2例はTable 6に示したが、いずれも有効以上であった。

全30例中自他覚的副作用を認めたものは、急性腎盂腎炎の1例の心窩部痛、吐気だけである。

臨床検査値について異常を認めたのは、慢性膀胱炎の症例で、GOTが37Uから52Uに軽度上昇した1例だけである。臨床検査値の変動をみた症例は11例と少ないが、その値をTable 7に示した。

Ⅲ. 考 察

本剤はすでにのべたようにキノリンカルボン酸系の合成抗菌薬で、既発売のNFLXと構造的に類似したものであり、この系統に属する薬剤としてNalidixic acid, Pipemidic acid, Piromidic acid, Cinoxacin, NFLXが既に発売され、今回抗菌力の比較に用いたOFLXおよびこれに類似したEnoxacinが市販されるのも近いと思われる。この系統の薬剤は幼若犬の関節障害、中枢神経系への作用⁷⁾、尿中への結晶析出⁸⁾の可能性などが指摘されているが、本剤と構造的に類似したNFLXでの大量投与⁹⁾でもそのようなことはなく、第32回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤の新薬シンポジウム¹⁰⁾で

も問題となるような副作用は報告されていない。

本剤の特徴は優れた抗菌力にあり、抗菌スペクトルもグラム陽性菌の*S. aureus*, *E. faecalis*から、グラム陰性桿菌の*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *S. marcescens*, 嫌気性菌の*B. fragilis*にいたるまで広いと、上記シンポジウムで三橋¹⁰⁾が報告している。このことは我々の行った臨床分離株に対するMICの測定でもOFLX, NFLXより優れた成績を示したことから明らかで、*P. aeruginosa* 54株, *S. marcescens* 18株, *Enterococcus* 45株の全てが3.13 μg/ml以下の濃度で発育阻止された。これら以外の菌株ではほとんどの菌株が0.78 μg/ml以下の濃度で発育阻止されていることをみても本剤の優れた抗菌力が明らかである。

抗菌力がいくら優れていても体内動態の面で問題があれば臨床使用に適さないが、その面での報告は上記シンポジウムで松本¹⁰⁾が行っており、本剤200 mgの空腹時投与では投与後1時間で1.04 μg/mlの血中濃度を得ており、尿中回収率も8時間までで41.3%と報告されている。またT 1/2は約3時間であった。

UTI薬効評価基準⁹⁾による我々の施設の成績では、100 mg錠を1日2～3回投与し、急性膀胱炎、急性腎盂腎

Table 7 Laboratory findings

No.	Age Sex	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count (%)					Plt (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	γ-GTP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Electrolyte (mEq/L)		
						Baso.	Eosi.	Neutro.		Lymp.									Mono.	Na	K
						Stab.		Seg.													
1	B	385	11.8	35.2	5,800		2	59	31	8	20	15	80	5	0.4	17.0	0.8	148	4.3	112	
	A	386	11.4	33.7	5,600	3	3	55	37	5	22.8	15	78	5	0.4	17.0	0.9	141	4.2	110	
2	B	4	14.7	46.4	5,100	2	6	34	48	4	12	7	105		0.5	22.6	0.7				
	A	4	14.7	46.4	5,100	2	6	34	48	4	15.2	12	105		0.5	22.6	0.7				
3	B	435	12.8	40.0	11,400	1	12	9	72	3	8	4	103		0.4	11.7	0.8	140	3.8	101	
	A	443	12.8	39.9	5,600	1	12	9	58	6	18.2	10	100		0.3	10.1	0.9	139	4.0	102	
4	B	397	12.8	38.0	6,200		2	69	23	2	37	39	84		1.0	11.0	0.8	139	3.9	106	
	A	433	14.6	41.8	4,100		6	64	21	6	21.1	52	116		0.7	14.0	1.0	145	4.3	109	
5	B	484	15.4	45.6	4,500		2	7	48	6	18.0	14				12.4	1.0				
	A	484	15.4	45.6	4,500		2	7	48	6	18.0	14				12.4	1.0				
6	B										15	6	111		0.7	54.0	3.0	140	4.6	98	
	A										15	6	111		0.7	54.0	3.0	140	4.6	98	
7	B	490	14.6	44.9	5,100	1	1	3	47	3	21	23	167		0.5	10.3	0.7				
	A	490	14.6	44.9	5,100	1	1	3	47	3	21	23	167		0.5	10.3	0.7				
8	B	474	14.8	42.6	12,400			88	9	3	21	35	188	66	0.3	20.0	1.1	145	4.5	109	
	A	482	14.9	42.4	4,800	1	2	62	35		25.9	24	69	65	0.4	23.0	1.1	141	4.5	106	
9	B										20	19	69	45	0.3	26.0	1.4	148	4.9	109	
	A										19	20	64	25	0.4	19.0	1.4	145	4.2	108	
10	B	449	14.3		7,100	4	2	47	43	4	32	27	57	16	0.4	30.0	1.4	142	5.1	107	
	A	416	13.6	40.1	6,100	1	1	53	42	2	21.2	27	65	16	0.2	17.0	1.0	146	4.2	111	
11	B	507	15.2	44.7	9,900			78	19	3	18	31	75	16	0.6	12.0	0.9	141	3.8	103	
	A	495	15.0	44.2	4,900	1	1	63	29	7	26.8	22	83	20	0.5	15.0	0.9	142	3.8	107	

B: Before
A: After

炎13例に対し著効10例，有効3例と著効率76.9%，有効率100%と良い成績であり，除菌率も100%であった。また複雑性尿路感染症は症例が少なかったが，3例全例有効以上であった。主治医判定でも9例中著効3例，有効5例，無効1例と88.9%の有効率であった。カテーテル留置症例がないとはいえ，この中には複数菌感染が4例含まれているので良好な成績と考えられた。またその他の疾患4例には全例有効以上であったが，これらの事は，優れた抗菌力を良く示していると考えられる。

副作用は30例中1例に心窩部痛，嘔吐がみられ，投薬を中止している。上記シンポジウムでは小林¹⁰⁾が副作用についてまとめているが，副作用の発現率は3%で消化器症状が2.1%と最も多く，これは内服薬の宿命というべきものと考えられる。臨床検査値異常は2575例中94例3.65%に認められ，好酸球増加(1.96%)，S-GOT，S-GPT上昇が1.46%に認められているが，我々の施設で臨床検査値を調べた11例では，特に本剤によると思われる異常は認められなかった。以上のことから本剤は尿路感染症治療に内服薬としては優れたものであると考えられた。

文 献

- 1) BURNIE, J. & B. BURNIE : Ciprofloxacin. Drug Future 9 : 179~182, 1984
- 2) WISE, R. ; J. M. ANDREWS & L. J. EDWARDS : *In vitro* activity of BAY o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 559~564, 1983
- 3) FASS, R. J. : *In vitro* activity of ciprofloxacin (BAY o 9867) : Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 568~574, 1983
- 4) HÖFFLER, D. ; A. DALHOFF, W. GAU, D. BEERMAN & A. MICHI : Dose- and sex-independent disposition of ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 363~366, 1984
- 5) BAY o 9867 研究会, 1984, 3月(東京)
- 6) UTI 研究会(代表 大越正秋, 河村信夫) : UTI(尿路感染症)薬効評価基準. Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 7) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋 : 尿路感染症に対する AB 206 の検討. Chemotherapy 26 (S-4) : 145~149, 1978
- 8) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋 : Cinoxacin の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-4) : 197~218, 1981
- 9) 岡田敬司, 大越正秋, 河村信夫, 村上泰秀 : 泌尿器科領域における AM-715 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 29 (S-4) : 452~465, 1981
- 10) 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

CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, HIDESHI MIYAKITA, TOSHIFUMI KAWASHIMA, KATSUMI TANIKAWA,
YOSHIHIRO NAGATA, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA,
NOBUO KAWAMURA and MASAACKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

BAY o 9867 is a newly synthesized antimicrobial agent of quinoline carboxylic acid derivative for oral use, and is said to show strong antimicrobial activity against not only gram negative aerobes including *P. aeruginosa* and *S. marcescens* but also gram positive aerobes and anaerobes such as *E. faecalis*, *S. aureus*. The plasma concentration of BAY o 9867 is said to increase dose-dependently with 40~50% of urinary recovery rate. In the present study, the MIC of BAY o 9867 against clinical isolates were measured and compared with those of other antimicrobial agents as a fundamental study, and its clinical effectiveness, safety and usefulness were studied in patients, as a clinical study.

As for the antibacterial activity, the MIC against 293 strains of clinical isolates including 54 strains of *P. aeruginosa*, 18 of *S. marcescens* and 45 of *Enterococcus* were determined and compared with those of Ofloxacin and Norfloxacin, resulting in complete growth suppression of all 293 strains with 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or lower concentration of BAY o 9867 showing its superiority to the two agents.

As for the clinical study, 30 patients in total, namely 17 patients with acute cystitis or pyelonephritis, 9 with chronic complicated UTI, 2 with chronic prostatitis and 2 with gonococcal urethritis, were treated with BAY o 9867 100 ~ 400 mg daily for 3 ~ 19 days. The drug effectiveness rate was 100% in each group of 13 patients with acute cystitis or pyelonephritis and of 3 with chronic complicated UTI, all of whom in both groups have coincided with the criteria defined by the UTI committee. In all the patients treated with BAY o 9867, including above mentioned patients, the effectiveness rate assessed by the doctors in charge was 88.9% in the patients with acute cystitis or pyelonephritis, and 100% in those with prostatitis or urethritis.

As for adverse reaction, vomiting and epigastric pain were noticed in one of 30 patients, resulting in discontinuation of the drug treatment. No abnormalities related to the drug were observed on laboratory findings.

In conclusion, BAY o 9867 is considered to be effective for the treatment of urinary tract infections.