

尿路感染症に対する BAY o 9867 の臨床的検討

齊藤 功・寺田洋子

東京共済病院泌尿器科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, BAY o 9867 を臨床的に検討, 以下のごとき成績を得た。

1. 急性単純性膀胱炎13例に1回100 mg, 1日2回3日間投与した成績は著効10例, 有効3例であり, 有効率100%であった。
2. 慢性複雑性尿路感染症14例に, 1回200 mg, 1日2回5日間投与した成績は著効3例(21%), 有効7例(50%), 無効4例(29%)の成績を得, 有効以上10例で有効率は71%であった。
3. 細菌学的効果については30例より分離された13菌種, 32株中, 29株(90.6%)が除菌された。
4. 副作用については消化器症状, 過敏症状, 神経症状等を認めたものは本剤投与41例中1例もなかった。

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。化学構造式は Fig. 1 の如く, Norfloxacin と類似しており, 1 位に cyclopropyl 基を持つことが特長である。

本剤は殺菌的に作用し, グラム陰性桿菌はもちろん, グラム陽性球菌群に対しても幅広い抗菌力を有しており, Nalidixic acid (NA), Gentamicin (GM) 耐性菌にも交叉耐性を認めず, 強い抗菌力を有している。また, 同系統の Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX) と比べ2~4倍強い抗菌力を示すことが本剤の特長である。

経口投与により, 血中濃度は用量依存的に上昇, 血中半減期は3~5時間で, 各組織への移行は良好であり, 尿中には24時間で約40~50%回収される。

これら本剤の特長から各種感染症に應用され優れた臨床成績が報告されている¹⁾。

今回我々は急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症に BAY o 9867 を投与し, 本剤の有効性, 安全性を検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

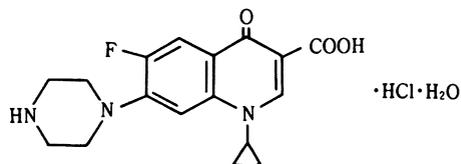
対象は昭和58年11月より59年8月迄に東京共済病院泌尿器科外来を受診した18例の急性単純性膀胱炎と, 外来並びに入院中の慢性複雑性尿路感染症23例の計41例である。

薬剤の投与方法並びに投与期間については, 原則として急性単純性膀胱炎, 1回100 mg, 1日2回で3日から7日投与し, 複雑性尿路感染症には, 1回200 mg, 1日2~3回, 5日から最長34日まで投与した。

効果判定は UTI 薬効評価基準に従い²⁾, 急性膀胱炎は

3日後, 13例, 複雑性尿路感染症については5日後, 14例判定したが, 他は UTI 基準に合致せず主治医判定のみにとどめた。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



II. 成績

1. 急性単純性膀胱炎

BAY o 9867 を投与した症例の詳細は Table 1 に示すごとく18例で, 年齢は22才から75才迄で全例女性である。主治医による臨床効果判定は, 著効14例, 有効3例, やや有効1例であった。著効と有効を含めた有効率は94.4% (17/18) であった。

一方, UTI 薬効評価基準に合致した13例の臨床効果の検討では, 総合臨床効果としては, 著効10例(77%), 有効3例(23%)で有効率としては100%であった。なお自覚症状, 膿尿, 細菌尿に対するそれぞれの効果は, 77%, 85%, 100%であった (Table 2)。

2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症の詳細については Table 3 に示すごとく, 男性16例, 女性7例の計23例で年齢は22才~90才までで, 60才以上が18例と多くなっている。主治医による臨床効果判定は, 著効9例, 有効7例の計16例, 有効率は69.6%であった。

UTI 薬効評価基準に合致した14例の総合臨床効果に

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	28	F	A S C	100×2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
2	48	F	A S C	100×2	3	## +	+ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	Moderate	Fair	—
3	40	F	A S C	100×2	5	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
4	32	F	A S C	100×2	6	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —		Excellent	—
5	26	F	A S C	100×2	6	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —		Excellent	—
6	54	F	A S C	100×2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
7	22	F	A S C	100×2	7	## +	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Excellent	—
8	22	F	A S C	100×2	3	## +	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
9	29	F	A S C	100×2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Excellent	Excellent	—
10	63	F	A S C	100×2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
11	32	F	A S C	100×2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
12	41	F	A S C	100×2	3	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
13	33	F	A S C	100×2	3	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
14	36	F	A S C	100×2	3	## —	+ —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
15	26	F	A S C	100×2	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
16	75	F	A S C	100×2	3	## +	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —		Excellent	—
17	42	F	A S C	200×2 100×2	7 7	— —	± —	<i>Enterococcus</i> —	10 ³ —		Moderate	—
18	41	F	A S C	100×2	3	## —	+ —	— —	— —		Moderate	—

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute simple cystitis
(Criteria by the UTI committee)

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

については著効3例(21%),有効7例(50%),無効4例(29%),有効以上10例で有効率71%であった(Table 4)。

病態群別の有効率については、半数の7例は第4群であり、他は1~2例と少なく評価するには症例が少ない(Table 5)。

第4群の7例中、著効3例、有効4例と全例有効であった。又、単独感染群としては11例中、著効3例、有効7例と有効率は90.9%(10/11)であったが、3例の複数菌感染群についてはいずれも無効であった。しかしこの3例中、2例はいずれもカテーテル留置例で *Pseudomonas aeruginosa* 感染症と条件の悪い症例であった。

3. 細菌学的効果

細菌学的効果については、単純性膀胱炎より分離された3菌種14株はすべて除菌されている。複雑性膀胱炎から分離された12菌種、18株中、*P. aeruginosa*, *Enterococcus*, *C. tropicalis* 各1株、計3株(17%)が存続した(Table 6)。

なお、治療後出現菌についてはGNR, *T. beigelii* の各1株計2株が分離されている。

4. 副作用

副作用については投与した41例について、消化器症状、過敏症状、神経症状を認めたものはなかった。

臨床検査値の異常については投与前後で、血液像、血液生化学を検査した17例ではいずれも異常値を示したも

のはなかった。

III. 考 按

近年、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の開発は目覚ましいものがある。この系統の薬剤は細菌のDNAの阻害剤として知られている。

1962年、Nalidixic acid (NA)が開発され、その後、Pirimidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA), Cinoxacin (CINX)³⁾まで4剤が世に出たが、これら第一世代のピリドンカルボン酸系薬剤は主として、グラム陰性桿菌に抗菌力を持ち、グラム陽性球菌と *Pseudomonas aeruginosa* などに対しては抗菌力が弱い。

1983年に開発されたNFLX以後、OFLX, ENX, BAY o 9867ら第二世代と称せられる一連のピリドンカルボン酸系抗菌剤は、これまでの4剤と比べ、欠点であったグラム陽性球菌にも抗菌力があり、さらにこれまで *Pseudomonas* を始めとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にも優れたMICを持ち、且つNA, GM耐性菌に対しても交叉耐性をもたず、優れた抗菌力を持つという特長がある。中でもBAY o 9867は他のNFLX, ENX, OFLXと比べ、ほとんどの菌種で2~4倍の強い抗菌力を持つことが示されている¹⁾。

BAY o 9867の体内動態については、血中濃度は、用量依存的に上昇し、血中半減期はほぼ3~5時間であり、各臓器への移行も良好である¹⁾。

尿中へは24時間で40~50%回収され、連続投与でも蓄

Table 3-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
19	76	M	C C C B P H	+	G-1	200×2	14	++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
20	80	M	C C C B P H	+	G-1	200×2	14	+ +	<i>Enterococcus</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁴	Poor	Moderate	—
21	65	F	C C C Renal stone		G-3	200×3 100×2	5 14	++ +	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴ —	Moderate	Excellent	—
22	76	F	C C P Urethral stricture Hydronephrosis		G-3	200×3	14	## +	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ —	Moderate	Excellent	—
23	63	M	C C C B P H		G-4	200×2	5	+ —	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
24	67	M	C C C B P H		G-4	200×2	7	+ —	<i>C. diversus</i>	10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
25	68	M	C C C B P H		G-4	200×2	14	++ ±	<i>E. coli</i>	10 ⁴ —	Moderate	Excellent	—
26	47	F	C C C Neurogenic bladder		G-4	200×3 100×3	5 7	++ +	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
27	48	F	C C C Vaginal ulcer post ope.		G-4	200×3	10	++ —	<i>Enterococcus</i>	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
28	64	F	C C C Neurogenic bladder		G-4	200×2 100×2	7 7	++ +	<i>Citrobacter sp.</i>	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
29	74	M	C C C B P H		G-4	200×3	19	+ ±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵ —	Moderate	Excellent	—
30	90	M	C C C B P H	+	G-5	200×2	5	++ +	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> GNR	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁵	Poor	Poor	—

Table 3 - 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI grouping	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
31	66	M	C C C Urethral stricture	+	G-5	200 X 3 100 X 3	5 29	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>T. glabulata</i> <i>T. beigelii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor Poor	—	
32	80	M	C C C Bladder tumor		G-6	200 X 2 100 X 2	7 7	+ +	<i>Enterococcus</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor	—	
33	22	M	C C P Ureterolith		G-3	200 X 3 100 X 2	14 14	+ —	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴ —	Excellent	—	
34	32	M	C C C Bladder tumor		G-4	200 X 3	14	# #	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ —	Moderate	—	
35	74	F	C C C Bladder tumor		G-6	200 X 2	14	+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>G. P. Rods</i> GPR	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ³	Fair	—	
36	59	F	C C P Urethral stricture			200 X 2	14	+ +	— —	— —	Poor	—	
37	73	M	C C C B P H			200 X 3	14	# #	— —	— —	Poor	—	
38	73	M	C C C B P H			200 X 3	5	+ —	— —	— —	Moderate	—	
39	77	M	C C C B P H		G-4	200 X 3 100 X 2	14 7	# ±	<i>S. aureus</i>	10 ⁷ —	Moderate	—	
40	68	M	C C C B P H		G-4	200 X 2	14	+ —	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ —	Excellent	—	
41	62	M	C C C B P H			200 X 2	28	# +	— —	— —	Poor	—	

Table 4 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI
(Criteria by the UTI committee)

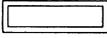
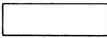
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	3	2	5	10 (71%)
Decreased				
Replaced			1	1 (7%)
Unchanged		1	2	3 (21%)
Efficacy on pyuria	3 (21%)	3 (21%)	8 (57%)	Case total 14
 Excellent	3 (21%)			Overall effectiveness rate 10/14 (71%)
 Moderate	7 (50%)			
 Poor	4 (29%)			

Table 5 Overall Clinical efficacy of BAY o 9867 in each group
(Criteria by the UTI committee)

Group		No. of Cases (Percentage shared)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	2 (14.3%)		1	1	1/2 (50.0%)
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (14.3%)		2		2/2 (100%)
	4th group (Lower UTI)	7 (50.0%)	3	4		7/7 (100%)
	Sub total	11 (78.6%)	3	7	1	10/11 (90.9%)
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2 (14.3%)			2	0/2 (0)
	6th group (No indwelling catheter)	1 (7.1%)			1	0/1 (0)
	Sub total	3 (21.4%)			3	0/3 (0)
Total		14 (100%)	3	7	4	10/14 (71.4%)

積性は認められていない。

以上の様な特長を考え、我々は急性単純性膀胱炎に対しては1回100 mg、1日2回の投与で、また、複雑性尿路感染症に対しては1回200 mg、1日2～3回投与という用量を定め検討した。

UTI薬効評価基準に合致した13例について、総合的

にも100%という優れた有効率であり、また、膿尿に対する効果として85% (11/13) 消失していることから症例が少ないながらも、急性膀胱炎に対する本剤の有効性を確認し得るものであろう。

複雑性尿路感染症の総合臨床効果は71% (10/14) で無効の4例は1例を除き3例はカテーテル留置例であり、

Table 6 Bacteriological response to BAY o 9867

(Criteria by the UTI committee)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
Subtotal	14	14 (100%)		
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)		
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)		
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)		
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1	
<i>Enterococcus</i>	3	2 (67%)	1	
<i>C. tropicalis</i>	1		1	
<i>T. grabulata</i>	1	1 (100%)		
G N R				1
<i>T. beigeli</i>				1
Subtotal	18	15 (83%)	3	2
Total	32	29 (90.6%)	3	

治療前の検出菌は *P. aeruginosa* を含む複数菌感染2例, *Enterococcus* 2例と, 複雑性尿路感染症の中でも難治性のグループに属する症例であった。BAY o 9867 の臨床的有効性について新薬シンポジウムにおける成績を, 他の同系ピリドンカルボン酸系薬剤の新薬シンポジウムの成績と比べると, その有効率は高いが, 同世代の NFLX⁴⁾, ENX⁶⁾, OFLX⁵⁾と比較すると, 急性単純性膀胱炎においてはいずれの薬剤も98%以上の有効率を示しその差は臨床的には認められない (Table 7)。

しかし, 複雑性尿路感染症の有効率について比較すると, その患者背景因子なども十分考慮しなければならないが, NFLX, ENX と比べ約10%高く, OFLX とほぼ同率である。また病態群別有効率については, 単独感染,

Table 7 Overall clinical efficacy compared with pyridone-carboxylic acid derivatives

Diagnosis Drugs	Acute simple cystitis	Complicated UTI
CINX ³⁾ *	314/331 (94.9%)	194/319 (60.8%)
NFLX ⁴⁾ *	415/421 (98.6%)	265/381 (69.6%)
ENX ⁶⁾ *	252/254 (99.2%)	231/339 (68.1%)
OFLX ⁵⁾ *	263/264 (99.6%)	226/330 (80.5%)
BAY o 9867 ¹⁾ *	214/214 (100%)	267/340 (78.5%)

*New drug symposium of each drug¹⁻⁶⁾

Table 8 Overall clinical efficacy in each group compared with pyridone-carboxylic acid derivatives

Group	Drugs					
		CINX	NFLX	ENX	OFLX	BAY o 9867
Single infection	1st group	35	52.3	42.6	69.0	66.7
	2nd group	42	67.6	73.3	70.6	68.4
	3rd group	54	73.5	65.3	83.0	80.9
	4th group	75	75.0	78.0	88.7	83.2
	Subtotal	63.5	70.6	67.6	81.7	79.8
Mixed infection	5th group	43	35.0	61.5	56.7	53.1
	6th group	47	76.5	76.0	89.6	88.0
	Subtotal	45.8	64.8	69.7	76.9	74.4
Total		60.8	69.6	68.1	80.6	78.5

New drug symposium of each drug¹⁻⁶⁾

Table 9 Adverse reaction compared with pyridone-carboxylic acid derivatives

Item Drugs	No. of cases with side effects (Frequency)	Gastro intestinal system disorders	Skin sensitivity disorders	Nervous system disorders	Laboratory findings
CINX	33/947 (3.48)	19/947 (2.0)	7/947 (0.7)		GOT ↑ :2/327 (0.61) GPT ↑ :2/310 (0.65)
NFLX	78/2062 (3.8)	60/2062 (3.0)	7/2062 (0.3)	18/2062 (0.85)	GOT, GPT ↑ :11/881 (1.2) GPT ↑ :2/881 (1.0) Eosin ↑ :3/583 (0.5)
ENX	117/2516 (4.7)	96/2516 (3.82)	17/2516 (0.68)	30/2516 (1.19)	GOT ↑ :8/1229 (0.65) GPT ↑ :9/1183 (0.76) Eosin ↑ :6/1250 (0.48)
OFLX	99/2856 (3.5)	80/2856 (2.8)	21/2856 (0.7)	16/2856 (0.6)	GOT, GPT ↑ :11/1465 (0.75) GOT ↑ :5/1517 (0.33) GPT ↑ :9/1475 (0.61) Eosin ↑ :27/1051 (2.19)
BAY o 9867	77/2575 (3.0)	54/2575 (2.1)	10/2575 (0.4)	11/2575 (0.4)	GOT, GPT ↑ :20/1367 (1.46) GOT ↑ :10/1369 (0.73) GPT ↑ :9/1368 (0.66) Eosin ↑ :22/1120 (1.96)

New drug symposium of each drug¹⁻⁶⁾

混合感染のいずれの群においても80%近い有効率である。尿路感染症の中で最も難治性であるカテーテル留置群でも第1群66.7%, 第5群53.1%, また混合感染群である第6群は, 88%と OFLX とほぼ同程度の有効率をみている (Table 8)。

副作用については我々の投与した41例では認むべき自・他覚的副作用は1例もなかったが, この系統の薬剤は人体細胞に対する細胞毒性が認められている。

NFLX は100 μ g/ml 濃度で実験的に神経芽細胞の変性⁷⁾をみており, 臨床的にも神経症状を示す症例が0.4~1.19%出現していることは今後, 更にこの方面の基礎的研究の結果が待たれるものである (Table 9)。

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, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。シノキサシン, 東京, 1979
- 4) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 5) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 6) 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AT-2266, 大阪, 1983
- 7) 横田健: 新しい抗生物質の使い方, その基礎理論。ライフサイエンス社, 東京, 1983

CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 IN URINARY TRACT INFECTIONS

ISAO SAITO and YOKO TERADA

Department of urology, Tokyo Kyosai Hospital

BAY o 9867, a new pyridone-carboxylic acid derivative, was orally administered at a dose of 200mg divided twice a day for 3 days to 13 patients with acute uncomplicated cystitis, and at a dose of 400~600mg divided 2 or 3 times a day for 5 days to 14 patients with chronic complicated urinary tract infection.

According to the criteria defined by the UTI committee, the overall clinical efficacy in 13 evaluable patients with acute uncomplicated cystitis was excellent in 10 and moderate in 3, and the effectiveness rate was 100%.

The overall clinical efficacy in 14 evaluable patients with chronic complicated urinary tract infection was excellent in 3 and moderate in 7, and the effectiveness rate was 71%.

No subjective side effects were observed.

In conclusion, BAY o 9867 was suggested to be effective and safe antimicrobial drug for the treatments of UTI.