

複雑性尿路感染症に対する BAY o 9867 の臨床的検討

平野章治・徳永周二・沢木 勝

菅田敏明・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

新しく開発された経口用合成抗菌剤 BAY o 9867 を慢性複雑性尿路感染症19例に使用し、その有効性及び安全性を検討した。投薬方法は1回200 mg を朝夕2回、計400 mg を14日間投薬することを原則とした。薬効評価の判定は5日間投薬後に行った。副作用の有無は本剤14日間投薬中の自他覚症状、臨床検査値の変動より判定した。

複雑性尿路感染症19例における総合臨床効果は著効7例、有効8例、無効4例で、総合有効率は78.9%であった。副作用としての自他覚症状は、軽度の腹部膨満感が1例に認められたが14日間投薬終了後翌日に消失した。臨床検査値の検討では BUN、血清クレアチニンの軽度上昇が1例に認められたが、主治医判定では本剤投薬との関係は明らかではなかった。以上より、本剤は尿路感染症治療薬として有用であると考えられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は新しく開発された quinoline carboxylic acid 系の経口用合成抗菌剤で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。本剤は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い抗菌力を有し、経口投薬した際の腸管からの吸収および各臓器への移行は良好とされる¹⁾。われわれは本剤を尿路感染症（以下 UTI）に使用し、その臨床効果を中心に検討したので報告する。

I. 対象および方法

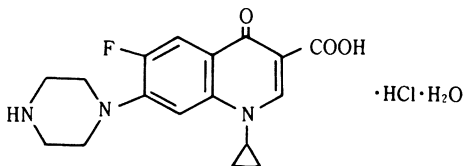
1. 対象

対象は昭和59年2月より同年8月までに金沢大学医学部附属病院泌尿器科に外来通院および入院中の患者で、慢性腎盂腎炎1例および慢性膀胱炎18例よりなるいずれも尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性 UTI 患者19例である。性別では男子15例、女子4例で、年齢では14~79歳（平均61.3歳）であった（Table 1）。複雑性 UTI の尿路の基礎疾患の内訳は、神経因性膀胱11例、前立腺肥大症4例、両側腎結石、膀胱結石、膀胱憩室、尿道狭窄の各1例であった。

2. 投薬量および投薬方法

本剤1回200 mg を1日2回朝夕の食後に経口投薬し、

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



投薬期間は原則として14日間とした。

3. 効果判定および副作用の検討

UTI の効果判定は、本剤投薬5日間後に UTI 薬効評価基準^{2,3)}に準じて行った。副作用については、投薬期間中の自他覚症状の有無を観察するとともに、投薬前後の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの臨床検査値の変動についても検討した。

II. 成績

1. 臨床効果

慢性複雑性 UTI の総合臨床効果は著効7例（36.8%）、有効8例（42.1%）、無効4例（21.1%）で、総合有効率は78.9%であった（Table 2）。さらに UTI 薬効評価基準による群別効果は Table 3 のごとくとなり、全例非留置例で単数菌感染による下部尿路の UTI の第4群では14例中12例（85.7%）に有効以上という高い有効率が得られた。

2. 細菌学的効果

投薬開始前の尿中分離菌21株のうち、本剤投薬開始により18株（85.7%）が消失し、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus* sp. の各1株が存続した（Table 4）。投薬後出現菌として *E. coli*、*Acinetobacter lwoffii* の各1株が認められた（Table 5）。

3. 副作用

自他覚症状として1例に軽度の腹部膨満感が認められた。本例は63歳男子の神経因性膀胱を有する慢性膀胱炎症例で、本剤投薬直後より軽度の腹部膨満感および腸内ガス蠕動の異常感が認められたが、投薬の継続は可能で

Table 1 - 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with
BAY o 9867 (200 mg × 2/day, 5-day treatment)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation UTI	Side effects	Remarks
							Species	Count			
1	43	M	C. C. P. ^{a)} bilateral renal stones	(-)	G-3	## ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^5 10^4	poor	(-)	
2	59	M	C. C. C. ^{b)} neurogenic bladder	(-)	G-4	+ ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10^6 10^6	poor	(-)	
3	73	M	C. C. C. B P H ^{c)}	(-)	G-4	## ±	<i>E. coli</i> (-)	10^6 0	moderate	(-)	
4	74	M	C. C. C. neurogenic bladder	(-)	G-4	## -	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10^5 0	excellent	(-)	
5	58	F	C. C. C. neurogenic bladder	(-)	G-6	## -	<i>E. coli</i> <i>Morganella sp.</i> (-)	10^5 10^3 0	excellent	(-)	
6	54	M	C. C. C. urethral stricture	(-)	G-4	## ±	<i>Enterococcus sp.</i> (-)	10^6 0	moderate	(-)	
7	63	M	C. C. C. neurogenic bladder	(-)	G-4	## -	<i>S. epidermidis</i> (-)	10^5 0	excellent	abdominal fullness	
8	67	M	C. C. C. neurogenic bladder	(-)	G-4	## ##	<i>Serratia sp.</i> (-)	10^4 0	moderate	(-)	
9	57	M	C. C. C. neurogenic bladder	(-)	G-4	## -	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10^6 0	excellent	(-)	
10	67	F	C. C. C. bladder diverticula	(-)	G-4	## -	<i>E. coli</i> (-)	10^5 0	excellent	(-)	

a) C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

b) C. C. C. : Chronic complicated cystitis

c) B P H : Benign prostatic hypertrophy

Table 1 - 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with
BAY o 9867 (200 mg × 2/day, 5-day treatment)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation UTI	Side effects	Remarks
							Species	Count			
11	79	M	$\frac{\text{C. C. C. } ^{a)}}{\text{B P H } ^{b)}}$	(-)	G-2	$\frac{+}{\pm}$	$\frac{P. aeruginosa}{A. lwoffii}$	$\frac{10^5}{10^5}$	poor	(-)	
12	69	F	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{neurogenic bladder}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{+}$	$\frac{Morganella \text{ sp.}}{(-)}$	$\frac{10^5}{0}$	moderate	(-)	
13	75	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{B P H}}$	(-)	G-2	$\frac{\#}{\#}$	$\frac{P. aeruginosa}{(-)}$	$\frac{10^6}{0}$	moderate	(-)	
14	14	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{neurogenic bladder}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{\pm}$	$\frac{E. coli}{(-)}$	$\frac{10^6}{0}$	moderate	(-)	
15	61	F	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{neurogenic bladder}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{-}$	$\frac{K. pneumoniae}{(-)}$	$\frac{10^6}{0}$	excellent	(-)	
16	55	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{neurogenic bladder}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\text{G N R } ^{c)}}{(-)}$	$\frac{10^4}{0}$	excellent	(-)	
17	73	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{B P H}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{\#}$	$\frac{Staphylococcus \text{ sp.}}{Staphylococcus \text{ sp.}}$	$\frac{10^4}{10^4}$	poor	(-)	
18	65	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{bladder stone}}$	(-)	G-4	$\frac{\#}{\pm}$	$\frac{E. coli}{(-)}$	$\frac{10^4}{0}$	moderate	(-)	
19	54	M	$\frac{\text{C. C. C.}}{\text{neurogenic bladder}}$	(-)	G-6	$\frac{\#}{-}$	$\frac{P. aeruginosa}{Enterococcus \text{ sp.}}{E. coli}$	$\frac{10^6}{10^6}{10^4}$	moderate	(-)	

a) C. C. C. : Chronic complicated cystitis

b) B P H : Benign prostatic hypertrophy

c) G N R : Gram negative rod

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI patients
(200 mg × 2/day, for 5 days)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Improved	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	5	2	14 (73.7%)
Suppressed				
Replaced	1		1	2 (10.5%)
Unchanged			3	3 (15.8%)
Efficacy on pyuria	8 (42.1%)	5 (26.3%)	6 (31.6%)	Case total
Excellent	7	36.8%	Overall effectiveness rate 15/19 (78.9%)	
Moderate	8	42.1%		
Poor	4	21.1%		

Table 3 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 according to the type of infections

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	2		1	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1			1	0%
	4th group (Lower U.T.I.)	14	6	6	2	85.7%
	Sub total	17	6	7	4	76.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2	1	1		100%
	Sub total	2	1	1		100%
Total		19	7	8	4	78.9%

Table 4 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI patients

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>Morganella</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>Enterococcus</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>Serratia</i> sp.	1	1 (100%)	
GNR	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	(0%)	1
Total	21	18(85.7%)	3

* Persisted : included suppressed strains

Table 5 Bacteria newly isolated after treatment in complicated UTI patients

Isolate	No. of strains	(%)
<i>E. coli</i>	1	(50%)
<i>A. lwoffii</i>	1	(50%)
Total	2	(100%)

Table 6 Changes in laboratory test results after 14-day treatment

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	17								14	3
Hb	17								15	2
Ht	17								16	1
WBC	17								13	4
BUN	17			1	1				16	
Creatinine	17			1	1				16	
GOT	17								17	
GPT	17								17	
Al-P	14								14	
No. of patients with aggravated laboratory test results		1				0				

症状は投薬終了後の翌日消失した。臨床検査値の異常は Table 6 のとおりで、BUN、血清クレアチニンの上昇が 1 例に認められた。本例は 67 歳男子の直腸癌術後の神経因性膀胱、両側水腎症を有する慢性膀胱炎症例で、本剤 14 日間投薬終了後に BUN (18→35 mg/dl)、血清クレアチニン (1.3→1.6 mg/dl) が上昇し、約 1 ヶ月後に BUN 27 mg/dl、血清クレアチニン 1.4 mg/dl に下降したが、本剤は基礎疾患に両側水腎症を有することもあり本剤による副作用とは断定できなかった。

Ⅲ. 考 察

BAY o 9867 は 6 位にフッ素、7 位に piperazinyl 基を有する quinoline carboxylic acid 系の Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin と同系の新合成抗菌剤の 1 つで、1 位に cyclopropyl 基を有するのが特徴である。本剤の腸管からの吸収は良好で、腎への移行も良好とされているが、本剤の尿中への排泄は 12 時間で 43% と Norfloxacin の 27% (12 時間) に比し優る¹⁾が、Ofloxacin の 90% (24 時間)²⁾ に比し劣っており、約 10% は代謝物として尿中に排泄されると言われている¹⁾。しかし、本剤の抗菌力は同系の薬剤に比し 2~4 倍強く、また代謝物の大部分を占める BAY q 3542 も本剤とほぼ同等の抗菌力を有するとされているので¹⁾、UTI の治療に高い有用性を示すことが期待されている。

慢性複雑性 UTI では本剤 1 日 2 回計 400 mg、5 日間投薬で 78.9% の総合有効率が得られ、当教室で行なわれた Ofloxacin の複雑性 UTI に対する総合有効率 100%³⁾ に比し劣るものの、Norfloxacin の 56%⁵⁾、Enoxacin の 72.5%⁶⁾ に比し優れていた。今回の検討では難治性のカテーテル留置症例が含まれていなかったため良好な成績

が得られたとも考えられるが、慢性複雑性 UTI を対象として 1 日 2 回計 400 mg の経口投薬で得られた成績としてはほぼ満足できるものと考えられた。

細菌学的効果を見ると、グラム陽性菌、グラム陰性菌のいずれに対しても高い除菌率を示しており、*P. aeruginosa* の 75% が消失したことは評価できる成績と考えられる。

副作用として腹部膨満感および腸内ガス蠕動の異常感が 1 例に認められたが、軽度で 14 日間の本剤投薬が可能であったことは本剤の安全性を支持するものと考えられる。しかし、上記の症状は本剤投薬による腸内細菌叢の乱れに起因していると推測され、今後も注意を払うべき副作用の 1 つと考えられる。臨床検査値の異常として BUN、血清クレアチニンの軽度上昇が 1 例に認められたものの、直腸癌再発による水腎症の増悪が考慮された症例であり本剤投薬と明らかに関係があると断定できず、本剤の腎毒性を示唆するものとは考えられなかった。

最後に、本治験における尿中分離菌の培養同定に御協力いただいた本学医学部附属病院の中央検査部細菌検査室諸兄に感謝します。

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) 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、1983
- 3) 大越正秋、河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28 : 321-341, 1980

- 4) 大越正秋 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 5) 平野章治, 徳永周二, 庄田良中, 池田彰良, 島村正喜, 岡所 明, 大川光央, 久住治男, 竹前克朗, 長田恭明 : 尿路感染症に対する DL-8280 の臨床評価。Chemotherapy 32 (S-1) : 673~679, 1984
- 6) 大川光央, 庄田良中, 沢木 勝, 島村正喜, 中下英之助, 三崎俊光, 黒田恭一, 南後千秋, 岡所明 : 尿路感染症に対する AM-715 の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 517~530, 1981
- 7) 岡所 明, 徳永周二, 庄田良中, 池田彰良, 島村正喜, 平野章治, 大川光央, 久住治男, 菅田敏明 : 尿路感染症における AT-2266 の臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 741~751, 1984

CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 IN PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOJI HIRANO, SHUJI TOKUNAGA, MASARU SAWAKI, TOSHIAKI SUGATA,
MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. H. Hisazumi)

The clinical efficacy and safety of BAY o 9867, a new synthetic antimicrobial agent, were evaluated in patients with chronic complicated urinary tract infection. The patient received 400 mg of BAY o 9867 orally twice daily for consecutive 14 days.

Based on the improvement in bacteriuria and pyuria after 5-day administration, the efficacy of BAY o 9867 was assessed to be excellent in 7 cases, moderate in 8 cases and poor in 4 cases with an overall effectiveness of 79 percent.

As side effects, mild abdominal fullness was observed in 1 patient. Aggravated laboratory test results were mild and transient elevations of BUN and serum creatinine in 1 patient, which was not thought to be definitely related to BAY o 9867 administration.