

泌尿器科領域における BAY o 9867 の基礎と臨床

北野喜彦・藤井 明・原田益善・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任・守殿貞夫教授)

荒川創一・石神襄次

国立神戸病院泌尿器科

(主任・石神襄次院長)

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である BAY o 9867 の基礎的および臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. 抗菌力：尿路感染分離菌 8 菌種各 60 株に対する本剤の MIC 分布を Enoxacin (以下 ENX と略す), Ofloxacin (以下 OFLX と略す), Norfloxacin (以下 NFLX と略す) および Pipemidic acid (以下 PPA と略す) のそれらと比較した。本剤は全菌種において、各薬剤に比し数管優る成績を得た。また本剤の MIC は、全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2. 体内動態：本剤 200 mg と PPA 500 mg 単回投与時の血中、尿中濃度の推移を健康成人男子を対象として Cross over 法で比較検討した。血中最高濃度は前者では 1~1.5 時間後で 0.87 $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 1 時間後に 3.26 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

24 時間尿中回収率は前者で 37.8%、後者で 60.0% であった。

3. 臨床成績：急性単純性膀胱炎 20 例中著効 14 例、有効 6 例で有効率 100%、複雑性尿路感染症 27 例中著効 11 例、有効 12 例で有効率 85.2% であった。副作用は 1 例に軽度の発疹がみられたが一過性であった。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社において開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤の抗菌スペクトラムはグラム陽性・陰性菌におよび、その *in vitro* での抗菌力は既存のピリドンカルボン酸系及びセフェム系経口剤に比べ、優るとされる¹⁾。本剤をヒトに経口投与した場合、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は 3~5 時間であり、また各組織への移行は良好で、尿中には 24 時間で 40~50% 回収され蓄積性はないとされている²⁾。

今回著者らは本剤を基礎および臨床的に検討したのでそれら成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

(方法) 当教室保存の尿路感染分離菌のうち 8 種のグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indole* (+), *Pseudomonas aeruginosa*) 各 60 株につき、本剤の MIC を日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量 10^6 cells/ml にて測定した。

また同菌株に対する ENX, OFLX, NFLX および PPA の MIC を測定し、それらの抗菌力を比較検討した。

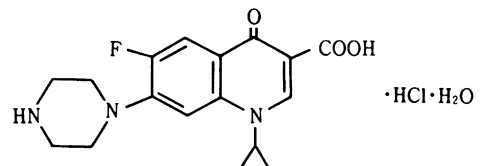
(結果) 全菌種において本剤は対照 4 剤に比し、すぐれた抗菌性を示した。

1) *E. coli*：本剤の MIC ピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、全株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。PPA には 5 管、他の 3 剤には 1~2 管程度優る成績である (Fig. 2)。

2) *C. freundii*：本剤のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるが、他剤ではそのピークが 2 峰性を示し、耐性傾向を認める。本剤は PPA に 5 管、他の 3 剤に 3~4 管程度すぐれた成績である (Fig. 3)。

3) *K. pneumoniae*：本剤のピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ENX, NFLX のそれより 1 管、OFLX より 2 管、PPA より 5 管程度優っていた (Fig. 4)。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



4) *E. cloacae* : 本剤のピークは0.05 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLXに1管、ENXおよびNFLXに2管、PPAには6管程度優る成績である (Fig. 5)。

5) *S. marcescens* : 本剤のピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、全株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されている。これに対し OFLX, NFLX および ENX のピークは12.5 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、PPA では100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 6)。

6) *P. mirabilis* : 本剤とNFLXのピークは0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、OFLXとENXでは0.20 $\mu\text{g/ml}$ と良好であったがPPAは本剤より6管程度劣っていた (Fig. 7)。

7) *Proteus indole* (+) : 本剤のピークは0.05 $\mu\text{g/ml}$ で、全株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下とその抗菌力は最もすぐれていた。他剤ではNFLXのピークが本剤と同様0.05 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれていたが、100 $\mu\text{g/ml}$ の株もみられている。OFLXのピークは0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、ENXで0.39 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好であったが、PPAではピーク値1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、14株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と最も劣っていた (Fig. 8)。

8) *P. aeruginosa* . 本剤でのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ と最もすぐれ、かつ全株が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止されている。PPAには5管、他の3剤には1~3管程度すぐれた成績である (Fig. 9)。

2. 血中・尿中濃度および尿中回収率

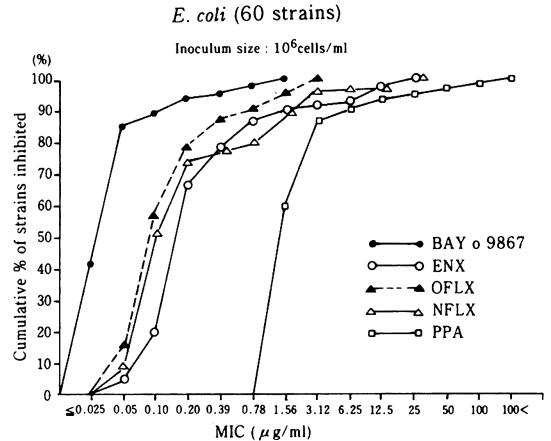
(方法) 5名の健康成人男子に空腹時本剤を200 mg、およびPPA 500 mgをCross over法で経口単回投与し、血清中濃度 (投与後0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間)、尿中濃度 (0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12, 12~24時間)の測定および24時間尿中回収率を算定した。濃度測定は*E. coli* Kp株を検定菌とし、BAY o 9867はAgar well法、PPAは薄層カップ法による。

(結果) 平均血中濃度のピークは本剤では投与後1および1.5時間で0.87 $\mu\text{g/ml}$ 、PPAでは投与後1時間で3.26 $\mu\text{g/ml}$ であり、ともに以後漸減した。12時間後の本剤の血中濃度は0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.10)。尿中濃度のピークはともに0~2時間で、その値は本剤で304 $\mu\text{g/ml}$ 、PPAで1001 $\mu\text{g/ml}$ であり、ともに以後漸減し、12~24時間では7.8および49 $\mu\text{g/ml}$ となった。24時間尿中回収率は本剤で37.8%、PPAで60.0%であった (Fig.11)。

II. 臨床的検討

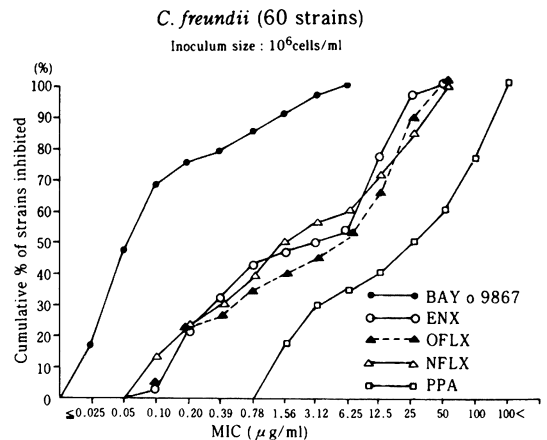
(方法) 神戸大学医学部附属病院泌尿器科および、その協力施設を受診した外来患者中、急性単純性膀胱炎20例、急性単純性腎盂腎炎1例および複雑性尿路感染症29例に本剤を使用し、その臨床効果ならびに副作用につ

Fig. 2 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



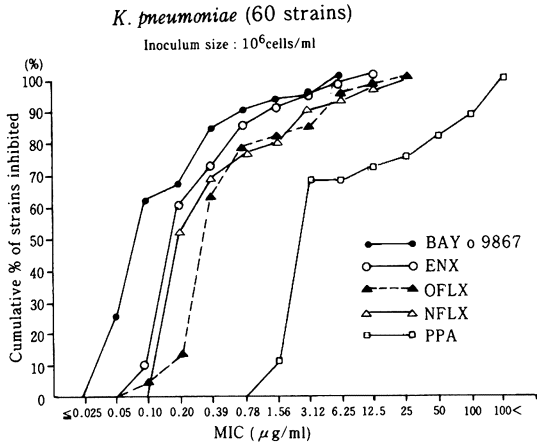
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	25	2	3	1	2	1								
ENX	60	3	9	28	7	5	2	1	1	2	2				
OFLX	60	10	25	12	5	2	3	3							
NFLX	60	5	26	13	2	2	6	4			2				
PPA	60							36	16	2	2	1	1	1	1

Fig. 3 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



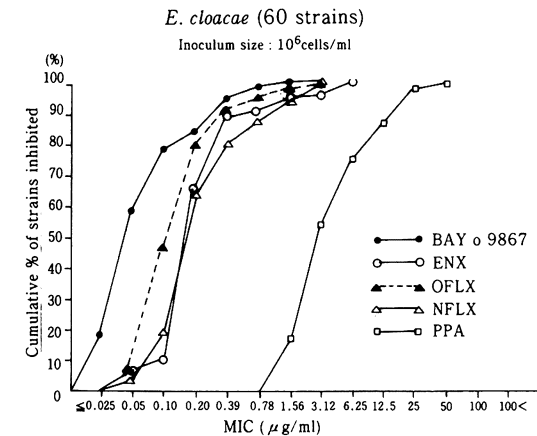
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	11	18	12	4	2	4	3	4	2					
ENX	60		2	11	6	7	2	2	2	14	12	2			
OFLX	60		2	11	3	4	4	3	5	8	14	6			
NFLX	60		8	6	5	5	6	4	2	7	8	9			
PPA	60							10	8	3	3	6	6	10	14

Fig. 4 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



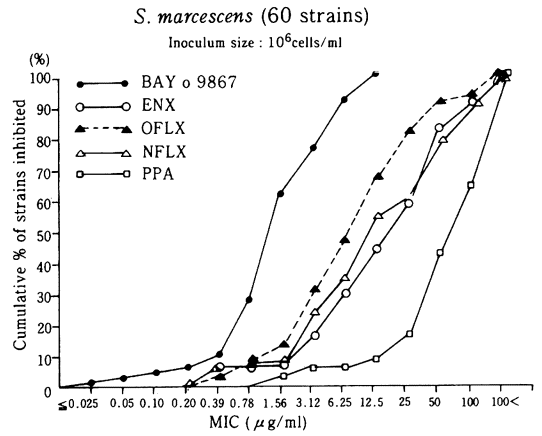
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	15	22	3	10	4	2	1	3						
ENX	60		6	30	7	8	4	2	2	1					
OFLX	60		3	5	30	9	2	2	6	2	1				
NFLX	60				31	10	5	2	6	2	2	2			
PPA	60						7	34		2	2	4	4	7	

Fig. 5 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



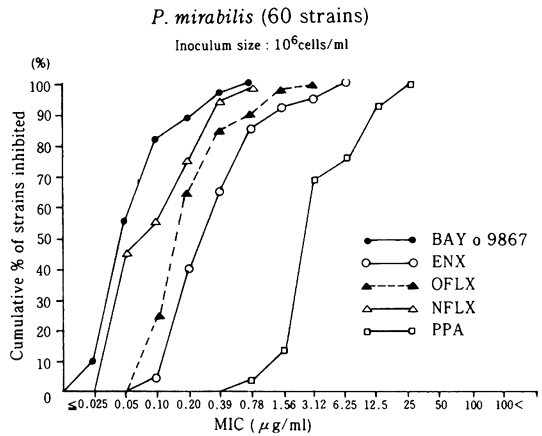
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	11	24	12	3	7	2	1							
ENX	60		4	2	33	14	2	2	1	2					
OFLX	60		4	24	20	7	2	2	1						
NFLX	60		2	9	28	9	4	5	3						
PPA	60							10	22	13	7	6	2		

Fig. 6 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



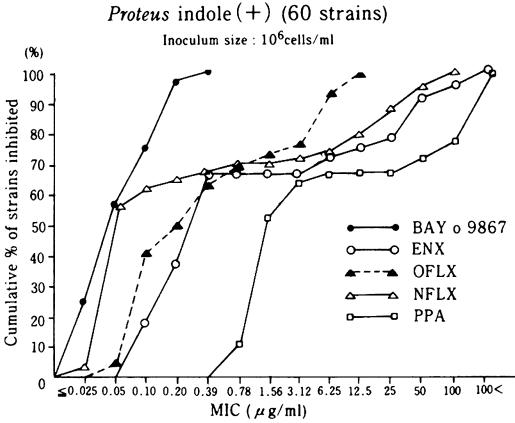
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	1	1	1	1	2	11	20	9	10	4				
ENX	60					4			6	8	8	9	14	5	6
OFLX	60					2	3	4	10	10	11	9	6	1	4
NFLX	60				1	3		1	9	7	12	3	12	7	5
PPA	60							2	2		1	5	16	12	22

Fig. 7 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



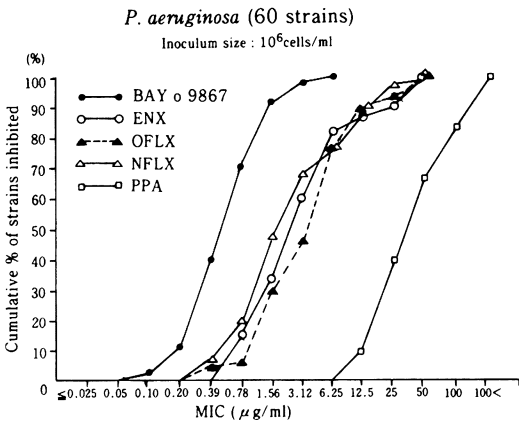
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	6	27	16	4	5	2								
ENX	60			3	21	15	12	4	2	3					
OFLX	60			15	24	12	3	5	1						
NFLX	60		27	6	12	12	3								
PPA	60							2	6	33	4	10	5		

Fig. 8 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



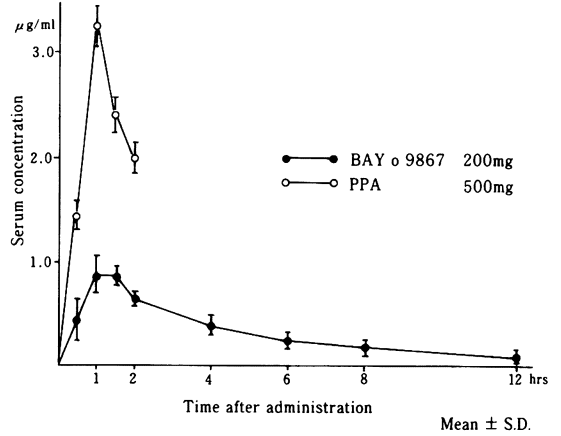
	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60	15	19	11	13	2									
ENX	60			11	11	18				3	2	2	8	2	3
OFLX	60		3	22	5	8	2	4	2	10	4				
NFLX	60	2	32	3	2	1	2	1	1	4	5	4	3		
PPA	60							7	24	7	2		3	3	14

Fig. 9 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by BAY o 9867, ENX, NFLX, OFLX and PPA



	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY o 9867	60			2	5	17	18	13	4	1					
ENX	60						9	11	16	13	3	2	6		
OFLX	60				2	2	14	10	18	8	2	4			
NFLX	60				5	7	16	13	6	7	5	1			
PPA	60										6	18	16	10	10

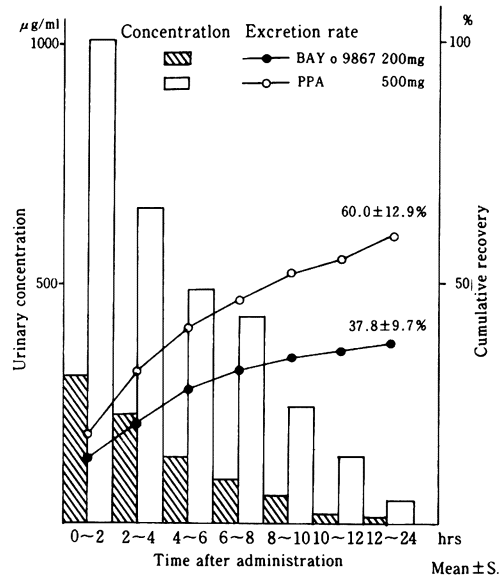
Fig. 10 Serum levels of BAY o 9867 and PPA after a single oral administration (cross over, n = 5)



Time after administration (hr)	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	24
BAY o 9867 200mg	0.44 ± 0.40	0.87 ± 0.36	0.87 ± 0.12	0.64 ± 0.03	0.40 ± 0.10	0.24 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.08 ± 0.02	N.D.*
PPA 500mg	1.43 ± 0.29	3.26 ± 0.36	2.40 ± 0.33	1.98 ± 0.29	N.D.**	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Detection limit: * < 0.02 ** < 1.25 (µg/ml)

Fig. 11 Urinary excretion of BAY o 9867 and PPA after a single oral administration (cross over, n = 5)



Time after administration (hr)	Urinary concentration (µg/ml)							
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-24	
BAY o 9867 200mg	304 ± 170	222 ± 106	138 ± 52.5	87.8 ± 40.6	54.0 ± 26.2	16.9 ± 6.3	7.8 ± 3.7	
PPA 500mg	1001 ± 600	657 ± 517	493 ± 203	431 ± 130	244 ± 81	139 ± 50	49 ± 20	

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mg X/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	68	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Excellent	Excellent	—	
2	60	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	
3	31	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	—	
4	34	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Excellent	Good	—	
5	54	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Excellent	Excellent	—	
6	51	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	≤0.025 0.05	Excellent	Excellent	Urticaria	
7	26	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	+ +	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	Moderate	Good	—	
8	61	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤0.025	Excellent	Excellent	—	
9	23	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	# —	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	—	
10	28	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	# ±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Moderate	Excellent	—	

AUC : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee
 After treatment * Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mg X/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC		
11	29	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
12	62	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Moderate	Good	—
13	33	F	AUC	100 X 2	p.o.	7	+ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Moderate	Fair	—
14	49	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
15	39	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
16	48	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Moderate	Excellent	—
17	25	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
18	35	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Moderate	Excellent	—
19	41	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
20	58	F	AUC	100 X 2	p.o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—
21	27	F	AUP	200 X 3	p.o.	7	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	≤ 0.025 —	Excellent	Excellent	—

AUC : Acute uncomplicated cystitis

AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

いて検討した。

1) 急性単純性膀胱炎

対象は UTI 薬効評価基準第二版²⁾ の同疾患患者条件を満たすものとし、同基準により薬効を判定した。投与法は本剤200 mg/day を朝夕食後 2 分服で 3~7 日間連続経口投与とした。薬効は 3 日間投与後に判定し、副作用については投与全期間での観察を行った。

2) 複雑性尿路感染症

対象は UTI 薬効評価基準第二版の同疾患患者条件を満たすものとし、本剤を 300~600 mg 2~3 分服にて 4~17 日間投与し、その臨床効果について有用性を検討した。薬効判定は 5 日投与後に行い、副作用の有無につい

ては投与全期間において観察した。

2. 結 果

1) 急性単純性膀胱炎

Table 1 に急性単純性尿路感染症 21 症例の要約を示す。このうち急性単純性膀胱炎 20 例について検討を行った。その結果 20 例中著効 14 例、有効 6 例で総合有効率は 100%であった (Table 2)。細菌学的効果を見ると *E. coli* 17 株、*P. mirabilis* 2 株、*S. epidermidis* 1 株、*K. pneumoniae* 1 株、計 21 株全株が除菌された (Table 3)。これらのうち本剤に対する MIC が測定された 20 株全株のそれは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Table 4)。

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute uncomplicated cystitis
100mg \times 2/day, 3-day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	14	3	1		1			1		20 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		18 (90.0%)			1 (5.0%)			1 (5.0%)			Patient total 20
Effect on pyuria		14 (70.0%)			5 (25.0%)			1 (5.0%)			
Excellent		14 (70.0%)			Overall effectiveness rate 20/20 (100%)						
Moderate		6 (30.0%)									
Poor (including failure)		0									

Table 3 Bacteriological response to BAY o 9867 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	17	17 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
Total	21	21 (100%)	

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response to BAY o 9867 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml													Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>S. epidermidis</i>															1 / 1	1 / 1
<i>E. coli</i>	13/13	1 / 1	3 / 3													17/17
<i>K. pneumoniae</i>					1 / 1											1 / 1
<i>P. mirabilis</i>	1 / 1	1 / 1														2 / 2
Total	14/14 (100%)	2 / 2 (100%)	3 / 3 (100%)		1 / 1 (100%)										1 / 1 (100%)	21/21 (100%)

Table 5 - 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg X/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	61	M	CCP BT	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	p.o.	5	—	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25 50	Moderate	Fair	—	
2	49	F	CCP Right ureter stone	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	—	
3	57	F	CCP Neurogenic bladder	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	
4	62	M	CCP BT	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	25	Excellent	Excellent	—	
5	79	M	CCC Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	200 X 3	p.o.	5	±	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>Mould</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵	0.10 0.78	Moderate	Good	—	
6	74	F	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	100 X 3	p.o.	5	—	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	
7	67	M	CCC BT	—	G-4	100 X 3	p.o.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	0.78	Moderate	Poor	—	
8	57	F	CCC BT	—	G-4	100 X 3	p.o.	5	+	<i>P. fluorescens</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—	
9	65	M	CCC BPH	—	G-4	100 X 3	p.o.	5	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.12	Moderate	Poor	—	
10	70	F	CCP Ureterovaginal fistula	—	G-3	100 X 3	p.o.	4 $\frac{1}{3}$	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Good	—	

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BT : Bladder tumor

BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

* After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

Table 5 - 2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg X/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI		
11	63	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200 X 3	p.o.	5	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	0.10 -	Excellent Excellent	-	
12	68	M	CCC BT	-	G-4	200 X 2	p.o.	5	## ++	<i>P. mirabilis</i> -	10 ⁷ -	0.10 -	Moderate Poor	-	
13	65	M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-1	200 X 2	p.o.	5	++ ++	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 6.25	Poor Poor	-	
14	42	F	CCP Left ureteral stenosis, Left hydronephrosis	-	G-3	200 X 2	p.o.	5	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	≤0.025 -	Excellent Excellent	-	
15	52	F	CCP Both renal stone	-	G-3	200 X 2	p.o.	5	++ -	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 12.5	Poor Excellent	-	
16	58	M	CCC BHP, Bladder stone	-	G-4	200 X 2	p.o.	14	## +	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁴ -	≤0.025 -	Moderate Good	-	
17	17	M	CCC Urethral stenosis	-	G-4	100 X 3	p.o.	5	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	≤0.025 -	Excellent Excellent	-	
18	66	M	CCC BPH	-	G-4	200 X 2	p.o.	5	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	0.05 -	Excellent Excellent	-	
19	52	M	CCP Neurogenic bladder, VUR	-	G-3	100 X 3	p.o.	14	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	1.56 1.56	Poor Fair	-	
20	32	F	ACP Right ureter stone	-	G-3	200 X 2	p.o.	5	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	≤0.025 -	Excellent Excellent	-	

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 ACP : Acute complicated pyelonephritis
 BT : Bladder tumor
 BHP : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
 * After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
 ** Dr : Dr's evaluation

Table 5 - 3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose mg X/day	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI		
21	70	F	CCP Right renal stone	+ (Nephrostomy)	G-1	200 X 2	p.o.	5	++ +	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	≤0.025	Moderate	Good	-
22	76	M	CCC BT	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	p.o.	14	+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Mould</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.12	Poor	Poor	-
23	65	M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-1	100 X 3	p.o.	5	## ##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	-
24	75	M	CCC BPH	-	G-6	100 X 3	p.o.	17	## +	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78 ≤0.025	Moderate	Good	-
25	75	M	CCC BPH	-	G-4	200 X 2	p.o.	14	## -	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	0.78	Excellent	Excellent	-
26	60	F	CCP Left renal stone	-	G-3	200 X 2	p.o.	13	++ -	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	-	Excellent	Excellent	-
27	42	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200 X 2	p.o.	13	+ ±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	-	Moderate	Fair	-
28	31	M	CCC Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	200 X 2	p.o.	14	## -#	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	-	-	Excellent	-
29	62	M	CCC Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	200 X 2	p.o.	14	++ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	12.5 12.5	-	Fair	-

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BT : Bladder tumor

BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

UTI : Criteria by the UTI committee

* * : Dr's evaluation

: 7-day treatment

: 14-day treatment

Table 6 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI

		100mg×3/day 200mg×2/day 5-day treatment 200mg×3/day			
Bacteriuria	pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
Eliminated		11	3	7	21 (77.8%)
Decreased					
Replaced		1	1	1	3 (11.1%)
Unchanged		1		2	3 (11.1%)
Effect on pyuria		13 (48.1%)	4 (14.8%)	10 (37.0%)	Patient total 27
Excellent			11 (40.7%)	Overall effectiveness rate 23/27 (85.2%)	
Moderate			12 (44.4%)		
Poor (including Failure)			4 (14.8%)		

Table 7 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by the type of infection

Group		No. of (percent patients (of total)	Excellent	Moderate	poor	Overall effective- ness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (18.5%)		3	2	60.0%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	9 (33.3%)	5	2	2	77.8%
	4th group (Lower UTI)	11 (40.7%)	6	5		100%
	Sub total	25 (92.6%)	11	10	4	84.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (3.7%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (3.7%)		1		100%
	sub total	2 (7.4%)		2		100%
Total		27 (100%)	11	12	4	85.2%

2) 複雑性尿路感染症

29症例の要約を Table 5 に示す。このうち UTI 薬効評価基準に合致する症例27例中著効11例、有効12例で総合有効率は85.2%であった (Table 6)。UTI 病態群別 (Table 7) では単独菌感染の3, 4群がそれぞれ9例、11例と多く、その有効率は77.8%および100%であった。1群は60% (3/5) の有効率であり、複数菌感染は5, 6群各1例ずつであったが、ともに有効であった。細菌学的効果 (Table 8) は全29株中26株89.7%の消失率であった。存続菌は *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *P. aeruginosa* 各1株であった。これら起炎菌の細菌学的効果と本剤に対する MIC の関係を見ると (Table 9) 測定した27株の全てが25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、存続したのは0.78 $\mu\text{g/ml}$ の2株と1.56 $\mu\text{g/ml}$ の1株であり、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は全て除菌されている。投与後出現菌 (Table 10) は *P. aeruginosa* 1株および

Table 8 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)
<i>C. freundii</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1 (50%)
<i>S. marcescens</i>	4	4 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1 (50%)
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	
Total	29	26 (89.7%)	3 (10.3%)

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response to BAY o 9867 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml														Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. epidermidis</i>	1/1		1/1					1/1									3/3
<i>S. faecalis</i>						1/1											1/1
<i>E. coli</i>	4/4	1/1	2/2		1/1											1/1	9/9
<i>K. pneumoniae</i>					2/2	0/1											2/3
<i>C. freundii</i>	1/1					1/1											2/2
<i>E. cloacae</i>			1/1			0/1											1/2
<i>S. marcescens</i>						2/2			1/1		1/1						4/4
<i>P. mirabilis</i>			1/1													1/1	2/2
<i>P. aeruginosa</i>							0/1	1/1									1/2
<i>P. fluorescens</i>							1/1										1/1
Total	6/6 (100%)	1/1 (100%)	5/5 (100%)		3/3 (100%)	4/6 (66.7%)	1/2 (50.0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)					2/2 (100%)	26/29 (89.7%)

Table 10 Strains* appearing after BAY o 9867 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33.3%)
Mould	2 (66.7%)
Total	3 (100%)

*regardless of bacterial count

Mould 2株計3株であった。自他覚的副作用に関しては観察し得た症例全50例中1例に軽度の皮疹を認めたが、投与後軽快している。臨床検査値については検討された20例中本剤によると思われる異常は認めていない (Table 11)。

Ⅲ. 考 案

経口抗菌剤のうち既販のペニシリン系およびセフェム系のものは、尿路感染症特に尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の起炎菌として近年問題とされている *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 等、いわゆるグラム陰性弱毒菌に対しては抗菌性がなく、それらは泌尿器科領域では急性感染症には有用であるが、複雑性のものには無効の場合が多い。

この様な現況において新しく開発された BAY o 9867 はピリドンカルボン酸系の抗菌剤として上記弱毒菌を含めグラム陰性および陽性菌に対して幅広く強い感受性を有し、単純性はもとより複雑性尿路感染症に対しても有効性が期待される。今回著者らは本剤の臨床分離株に対する感受性分布および健康ヒト成人における体内動態を検討するとともに、尿路感染症に対する臨床効果および

安全性につき検討を行った。抗菌力に関しては当教室の尿路感染分離8菌種保存株について ENX, OFLX, NFLX および PPA を対照薬剤として、その MIC 分布を比較検討した。本剤の *in vitro* での抗菌力は全菌種において他剤に比べ、優っていた。特に *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* あるいは *Proteus indole* (+) など他剤において一部耐性傾向にあるグラム陰性桿菌に対しても本剤はすぐれた抗菌力を示し、これらを含め8菌種全ての菌株に対する MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。このようにその構造式上6位にフッ素を有するピリドンカルボン酸剤の中で、本剤はもっとも MIC が低く、かつ耐性菌が少ないことは特筆に価すると考えられる。この成績は第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において報告された全国多施設の集計結果¹⁾とよく一致しており、本剤がグラム陰性桿菌に対し幅広く強い抗菌性を有することが確認された。

体内動態に関しては健康成人男子を対象に Cross over 法で本剤200 mg と PPA 500 mg 経口単回投与による比較検討を行った。最高血中濃度は本剤では1~1.5時間後で $0.87 \mu\text{g/ml}$ 、PPA は1時間後で $3.26 \mu\text{g/ml}$ であった。また尿中濃度はそれぞれ0~2時間に最高値を示し、24時間尿中回収率は本剤で37.8%、PPA で60.0%であった。すなわち本剤は尿中への移行性では PPA に劣るが、その尿中濃度は10~12時間で $16.9 \mu\text{g/ml}$ 、12~24時間で $7.8 \mu\text{g/ml}$ であり、先述のごとく尿中分離菌に対し、全株 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であったことを勘案すると、尿路感染症に対しては1日400 mg 2分割投与で十分に効果が期待し得ると推察された。臨床検討では急性単純

Table 11 Laboratory findings

Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ³ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	γ-GTP (U)	Al-P	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
A-1	405	12.9	35.9	8500	/	15	3	/	4.5	14.2	0.7	149	3.3	106
	458	13.4	40.8	5700	/	23	4	/	4.7	12.9	0.7	147	3.2	103
A-2	400	14.0	36.9	7200	/	58	55	/	9.4	17.3	0.9	145	3.9	114
	447	13.7	40.9	4900	/	55	57	/	9.0	18.6	0.9	145	3.9	110
A-3	424	12.8	38.7	10900	19.2	13	1	/	5.1	14.1	0.8	141	3.7	107
	393	12.0	36.3	6100	/	13	4	/	4.8	12.5	0.6	141	4.1	109
A-4	405	11.8	35.0	7700	32.8	14	4	/	5.7	12.1	0.7	143	4.2	115
	383	11.0	33.5	5200	30.9	19	6	/	5.3	14.8	0.6	143	4.9	107
C-1	370	13.2	36.5	4200	18.2	22	6	/	12.0	22.6	1.8	150	4.5	111
	389	13.1	38.9	4500	21.1	21	4	/	13.0	21.2	2.1	142	3.9	105
C-2	369	11.8	32.9	4400	23.8	15	1	/	5.5	14.0	0.6	148	3.9	111
	382	11.3	33.8	3800	23.0	22	8	/	5.3	11.2	0.6	145	3.9	109
C-3	438	13.9	37.2	6900	25.8	16	10	/	8.3	26.2	1.6	136	4.5	96
	447	12.5	37.7	4700	30.4	19	12	/	6.2	20.2	0.9	136	4.6	101
C-4	479	14.1	43.0	10700	29.0	19	11	/	6.7	14.5	1.0	140	4.4	107
	450	13.6	40.3	6300	33.9	18	14	/	8.0	9.0	0.8	143	4.2	107
C-5	420	13.4	39.2	10200	22.4	17	3	/	11.3	25.1	0.8	147	4.8	110
	389	12.3	37.6	7100	28.5	17	3	/	11.3	23.9	0.9	147	4.8	110
C-6	386	12.9	36.9	6400	21.0	38	21	15	6.8	17.9	0.6	144	4.5	108
	415	13.1	39.9	6400	20.8	34	19	21	7.0	19.8	0.6	144	4.0	107
C-8	429	13.4	39.0	4600	15.8	14	13	/	67	20.0	0.6	141	3.7	106
	459	14.3	40.0	3700	18.5	19	11	10	63	16.0	0.6	139	3.8	105
C-16	537	16.6	47.5	14900	22.2	28	54	/	68	12.0	1.1	/	/	/
	533	16.2	46.0	7300	16.9	41	86	/	70	13.0	1.0	/	/	/
C-18	406	14.1	41.0	4700	19.5	34	31	/	54	17.0	1.2	/	/	/
	394	14.0	39.0	3900	18.1	33	34	/	58	18.0	1.4	/	/	/
C-19	422	13.9	41.2	7600	/	31	30	27	10.2	21.7	1.7	/	/	/
	390	13.1	38.1	8800	/	23	12	29	9.0	27.5	1.8	/	/	/
C-22	411	11.9	36.3	6600	28.8	47	30	31	5.7	/	/	/	/	/
	375	11.0	32.7	7900	27.7	47	15	21	4.7	/	/	/	/	/
C-25	433	14.4	43.0	7000	17.5	26	13	6	145	21.0	1.4	142	4.2	100
	433*	14.2*	42.5*	5600*	14.9*	26*	13*	6*	145*	15.0*	1.1*	139*	5.0*	109*
C-26	430	12.9	37.5	3800	21.7	21	21	17	104	19.0	0.8	142	3.5	106
	421*	12.8*	37.5*	3800*	23.1*	19*	18*	16*	100*	18.0*	0.9*	141*	3.5*	108*
C-27	426	9.4	35.1	10400	34.5	13	12	12	98	13.0	1.9	/	/	/
	364*	10.2*	32.0*	5500*	26.6*	36*	35*	12*	79*	6.0*	0.9*	/	/	/
C-28	477	14.1	43.5	14800	20.0	21	99	77	146	13.0	1.1	/	/	/
	476*	13.8*	42.0*	7100*	19.6*	22*	73*	78*	138*	16.0*	0.9*	/	/	/
C-29	412	12.7	38.0	4400	16.8	45	24	17	86	14.0	1.0	138	4.1	108
	429	12.7	39.0	5300	13.6	38	27	24	90	11.0	1.1	137	4.5	105

*: During administration

性膀胱炎に対しては、UTI 基準による総合臨床効果判定で著効70.0%，有効30.0%，有効率100%であった。全国集計成績¹⁾でも有効率は100%と報告されており本疾患に対しては1日200 mg 2分割投与で十分と考えられた。複雑性尿路感染症に対しても著効40.7%，有効44.4%で総合有効率85.2%と全国集計成績（有効率78.5%）と同様良好な成績であった。用量別の有効率は、300 mg 3分割投与例で12例中11例91.7%（全国集計82.1%），400 mg 2分割投与例で11例中9例81.8%（全国集計78.2%），600 mg 3分割投与例で4例中3例75%（全国集計76.9%）であった。低用量で有効率が高いが、対象疾患の重症度が関係していると考えられ、先述の体内動態成績にも鑑み複雑性尿路感染症に対して400 mg 2分割投与が標準的な一日用量および用法と思われる。この成績は当科におけるNFLX³⁾，ENX⁴⁾，OFLX⁵⁾の複雑性尿路感染症臨床検討と比較しても、優るとも劣らない結果であった。これら複雑性尿路感染症における細菌学的効果は全体で89.7%の菌消失率で、特に *S. marcescens*，および *C. freundii* が全株除菌されていることが注目された。MIC 上でも全株25 μ g/ml 以下であり、*in vitro* の成績と一致する良好な抗菌力を示している。投与後出現菌は *P. aeruginosa* 1株，*Mould* 2株計3株であった。副作用については1例に軽度の発疹を見たが、一過性であり、投与終了後消失した。臨床検査値の異常

は1例も認めなかった。したがって今回の成績からは本剤の安全性に関して特別な問題点は指摘されなかった。以上より本剤は急性単純性膀胱炎はもとより、複雑性尿路感染症に対しても有用なすぐれた経口抗菌剤と考えられた。

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，河村信夫 (UTI 研究会代表)：UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28：321～341，1980
- 3) 富岡 収，山中 望，黒田泰二，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床。Chemotherapy 29 (S-4)：546～565，1981
- 4) 荒川創一，藤井 明，北野喜彦，田寺成範，原田益善，片岡陳正，三田俊彦，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3)：776～795，1984
- 5) 原田益善，荒川創一，田寺成範，梅津敬一，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における DL-8280 の基礎と臨床。Chemotherapy 32 (S-1)：687～697，1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 IN THE FIELD OF UROLOGY

YOSHIHIKO KITANO, AKIRA FUJII, MASUYOSHI HARADA and SADA0 KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director : Prof. SADA0 KAMIDONO)

SOICHI ARAKAWA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies on BAY o 9867, a new synthetic antimicrobial agent for oral use, were performed in the field of urology.

1. Antibacterial activity : The MIC of BAY o 9867 was determined against 8 species, each of 60 strains, of gram-negative clinical isolates. The MIC distribution of BAY o 9867 was compared with that of ENX, OFLX, NFLX and PPA. BAY o 9867 was found to be superior to other 4 drugs and had the MICs of $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ against all tested strains.

2. Pharmacokinetics : BAY o 9867 was administered to 5 healthy volunteers at a single dose of 200 mg and its serum concentration and urinary concentration were determined. This study was performed by cross over method using PPA as a reference drug.

The serum concentration of BAY o 9867 was found to reach its peak of $0.87 \mu\text{g/ml}$ at 1 and 1.5 hours after oral administration and the urinary recovery was 37.8% within 24 hours after administration.

3. Clinical study : In 20 patients with acute uncomplicated cystitis overall clinical efficacy was "excellent" in 14, "moderate" in 6 and the effective rate was 100 %. In 27 patients with complicated urinary tract infection overall clinical efficacy was "excellent" in 11, "moderate" in 12 and the effective rate was 85.2 %.

As for side effects, 1 case of slight urticaria was observed. No abnormal change in laboratory examinations was noted.