

泌尿器科領域における BAY o 9867 の基礎的・臨床的検討

松本 茂・杉田 治・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科学教室

(主任：藤田幸利教授)

BAY o 9867 について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤ならびに Ofloxacin (OFLX) の MIC を測定し, *S. marcescens* では同等, その他の菌種では本剤が OFLX に比し 1~3 管程度優れた抗菌力を示した。

2. 健康成人 3 名に本剤 300 mg を cross over 法にて空腹時ならびに食後内服させ, 24 時間までの血中, 尿中濃度を測定した。血中濃度は空腹時は内服後 1 時間, 食後は内服後 2 時間で peak を示し, その値はそれぞれ $2.18 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$, $1.87 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は 0~2 時間で空腹時 $566.7 \pm 84.5 \mu\text{g/ml}$, 食後 $496.7 \pm 63.9 \mu\text{g/ml}$ と最高尿中濃度を示した。24 時間までの尿中回収率は空腹時 $53.1 \pm 0.2\%$, 食後 $44.8 \pm 0.7\%$ であった。

3. 急性単純性膀胱炎 5 例, 慢性複雑性尿路感染症 30 例を対象に本剤を前者には 1 日 300 mg, 後者には 600 mg を 3 回に分け内服させ, その薬効を UTI 基準に従って検討した。急性単純性膀胱炎 5 例では全例著効であり, 除外脱落を除く慢性複雑性尿路感染症 27 例では著効 13 例, 有効 10 例, 無効 4 例であった。

4. 副作用は自覚的徴候は認められず, 臨床検査値で GOT・GPT の上昇が 1 例, GOT, GPT, ALP の上昇がそれぞれ 1 例, 好酸球の増加が 3 例認められたが, いずれも軽度, 一過性であった。

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社で新たに開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で, Fig. 1 の構造式を有する。

今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を行うとともに, 種々の尿路感染症に本剤を投与し, その有効性, 安全性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離した, 9 菌種, 97 株について本剤ならびに Ofloxacin (OFLX) の MIC を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。接種菌量は本剤については 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml であり, OFLX については 10^6 cells/ml のみとした。

2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

健康成人 3 名に本剤 300 mg を cross over 法にて空腹時, 並びに食後内服させ, 内服後 24 時間までの血中および尿中濃度を測定した。

方法は, *E. coli* Kp 株を指示菌とする薄層カップ法で, 標準液の作製は血中濃度においてはコンセーラ (日水) を, 尿中濃度においては pH 7.0 0.1 M 磷酸緩衝液を使用した。

3. 臨床的検討

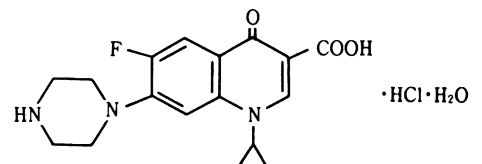
急性単純性膀胱炎 5 例, 慢性複雑性尿路感染症 30 例を対象に本剤を前者には 1 日 300 mg, 後者には 600 mg を 3 回に分けて内服させ, その薬効を UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾に従って判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 に本剤については 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml, OFLX については 10^6 cells/ml 接種時の各種細菌に対する MIC を示した。本剤について接種菌量による MIC の変動をみると *E. coli*, *P. aeruginosa* を除き, 10^8 cells/ml 接種時の MIC は 10^6 cells/ml 接種時に比し, 1~2 管程度劣っていた。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* では本剤は OFLX に比し 1~3 管程度優れた抗菌力を

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



示した。*K. pneumoniae* 7株では1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株阻止され、OFLXに比し2管程度優れていた。*P. vulgaris* 5株、*P. aeruginosa* 5株においても前者で2管程度、後者で3管程度、OFLXに比し優れた抗菌力を示した (Table 1)。

Fig. 2～4に本剤ならびにOFLXの 10^6 cells/ml接種時の*E. coli*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*におけるMIC累積分布を示した。*E. coli* 27株では本剤は0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのpeakを認め、OFLXに比し、1管程度優れた抗菌力を有していた (Fig. 2)。*S. marcescens* 30株においては全株12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止され、感受性peakは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、OFLXとほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 3)。*P. mirabilis* 10株においては本剤は0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にMICのpeakを認め、OFLXより3管程度優れた抗菌力を有していた (Fig. 4)。Fig. 5, 6に*E. coli*並びに*S. marcescens*における本剤とOFLXの感受性相関を示した。

2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度

空腹時は内服後1時間、食後は内服後2時間でpeakを示し、その値は3名の平均でそれぞれ $2.18 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$, $1.87 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2, Fig. 7)。その後、ゆるやかに減少し、24時間目でも空腹時 $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$, 食後 $0.06 \pm 0.00 \mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 尿中排泄

尿中濃度は内服後2時間までに、平均、空腹時 $566.7 \pm 84.5 \mu\text{g/ml}$, 食後 $496.7 \pm 63.9 \mu\text{g/ml}$ と最も高い濃度を示した。内服後6～24時間でも空腹時 $44.3 \pm 10.8 \mu\text{g/ml}$, 食後 $49.0 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。内服後24時間までの尿中回収率は空腹時 $53.1 \pm 0.2\%$, 食後 $44.8 \pm 0.7\%$ であった (Table 3, Fig. 8)。

3. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

Table 4に5例の要約を示したが、総合臨床効果は5例とも著効を示し、総合有効率は100%であった。細菌学的効果でも本剤投与前に分離された*E. coli* 5株はすべて除菌され、投与後出現菌も認めなかった (Table 4, 5)。

2) 複雑性尿路感染症

Table 6に全症例の要約を示した。30例中27例がUTI基準に合致し、臨床効果の判定を行いた。慢性膀胱炎23例では著効12例、有効7例、無効4例であり、慢性腎盂腎炎4例では著効1例、有効3例であった (Table 6)。

Table 7は27例の総合臨床効果を示したものである。細菌尿に対しては21例 (77.8%) が陰性化、1例が減少、

2例が菌交代、3例が不変であった。膿尿に対しては正常化が14例 (51.9%)、改善が1例、不変が12例であった。細菌尿、膿尿を指標とした総合臨床効果は27例中、著効13例 (48.1%)、有効10例、無効4例で、有効率は85.2%と優れた成績を示した (Table 7)。

疾患病態群別では単独菌感染例が25例、複数菌感染例が2例である。単独菌感染例での有効率は84.0%であり、複数菌感染例の2例は著効あるいは有効であった。群別の有効率では4群の80.0%を除き、すべて100%の有効率を示した (Table 8)。細菌学的効果をみると、本剤投与前に尿中より分離された9菌種29株のうち25株 (86.2%) が除菌されたが、*S. epidermidis* 5株中1株、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各3株中1株、*S. marcescens* 1株中1株が存続した (Table 9)。一方、投与後出現菌は*S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas cepacia*, *Y. L. O.* 各1株、計5株であった (Table 10)。

3) 副作用

副作用は35例について検討したが、本剤によると思われる自覚的副作用は1例も認めなかった。

本剤投与前後の血液生化学的検査値をTable 11, 12に示した。複雑性尿路感染症例1において投与終了時transaminase値の上昇 (GOT: 19→41 I.U./L, GPT: 16→34 I.U./L) が認められ、さらに10日後の再検では正常化 (GOT: 28 I.U./L, GPT: 18 I.U./L) しており本剤との関係は否定できない。複雑性尿路感染症例4においては投与終了時GPTの上昇 (43→78 I.U./L) が認められたが、本症例では基礎疾患として慢性肝炎があり、本剤との関係は不明である。複雑性尿路感染症例19において投与終了後GOTの上昇 (28→49 I.U./L) が認められ、さらに6日後の再検で正常化 (29 I.U./L) していた。複雑性尿路感染症例21においては投与終了時Al-Pの上昇 (235→305 I.U./L) が認められた。本例においては以後の経過観察が行い得ない。症例19, 21とも本剤との関係は否定できないものと考えた。また、複雑性尿路感染症例7, 12, 26においては、投与後、好酸球の増加 (症例7: 5.0→9.0%, 絶対数で $310 \rightarrow 504/\text{mm}^3$, 症例12: 1.0→7.0%, 絶対数で $67 \rightarrow 427/\text{mm}^3$, 症例26: 10.0→16.0%, 絶対数で $600 \rightarrow 1024/\text{mm}^3$) が認められたが、いずれも軽度であり本剤投与との関係は薄いように思われた。

Ⅲ. 考 察

BAY o 9867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、特にほとんどの菌種で同系統のNorfloxacin, OFLX, Enoxacin (ENX) より2～4倍強い抗菌力を示す³⁾。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains (10⁶cells/ml)

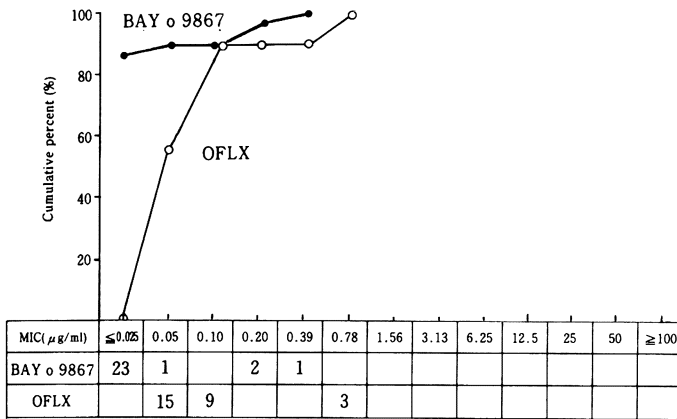


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 30 strains (10⁶cells/ml)

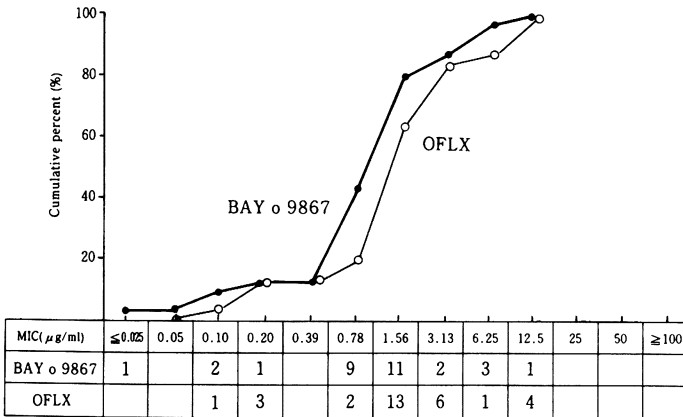


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 10 strains (10⁶cells/ml)

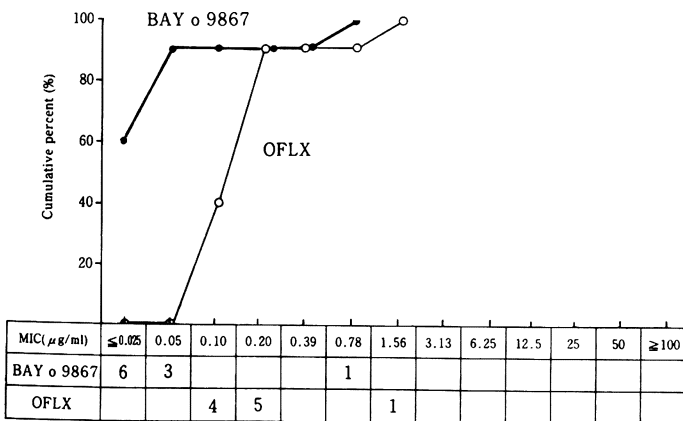


Fig. 5 Correlogram between BAY o 9867 and OFLX *E. coli* 27 strains

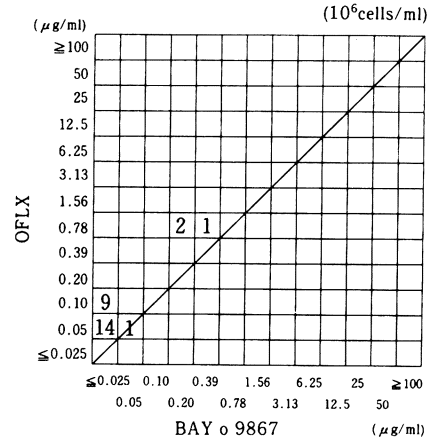


Fig. 6 Correlogram between BAY o 9867 and OFLX *S. marcescens* 30 strains

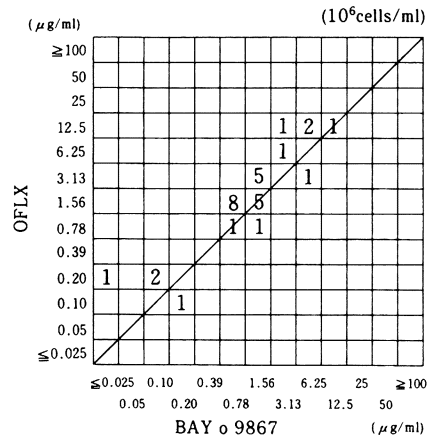
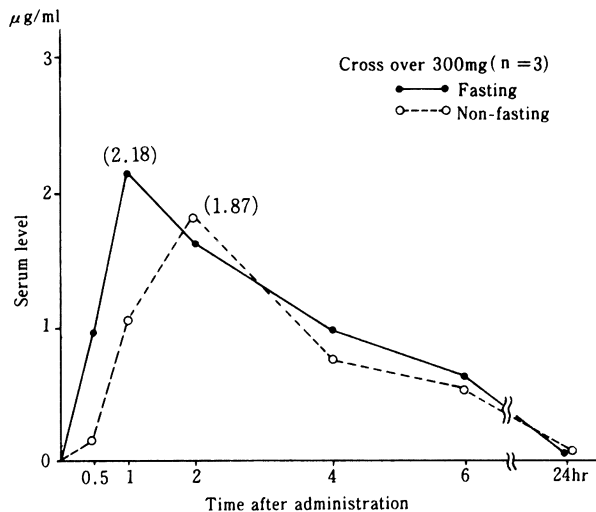


Table 2 Serum levels of BAY o 9867 after a single administration of 300mg in 3 healthy volunteers

Time after administration(hr)		0.5	1	2	4	6	24
Case No.	Fasting	0.95	1.85	1.60	0.96	0.80	0.09
	Non-fasting	0.16	0.80	1.50	0.78	0.70	0.06
1	Fasting	0.95	1.85	1.60	0.96	0.80	0.09
	Non-fasting	0.16	0.80	1.50	0.78	0.70	0.06
2	Fasting	1.05	2.55	1.80	1.05	0.51	0.06
	Non-fasting	0.19	1.25	2.25	0.81	0.47	0.06
3	Fasting	0.97	2.15	1.55	0.95	0.59	0.06
	Non-fasting	0.15	1.15	1.85	0.71	0.48	0.05
Mean	Fasting	0.99±0.03	2.18±0.20	1.65±0.08	0.99±0.03	0.63±0.09	0.07±0.01
±S.E.	Non-fasting	0.17±0.01	1.07±0.14	1.87±0.22	0.77±0.03	0.55±0.08	0.06±0.00

Fig. 7 Serum levels of BAY o 9867 after a single administration



Time after administration (hr)	0.5	1	2	4	6	24
Fasting	0.99 ±0.03	2.18 ±0.20	1.65 ±0.08	0.99 ±0.03	0.63 ±0.09	0.07 ±0.01
Non-fasting	0.17 ±0.01	1.07 ±0.14	1.87 ±0.22	0.77 ±0.03	0.55 ±0.08	0.06 ±0.00

Mean ± S.E.

われわれの抗菌力での検討でも本剤はOFLXに比し、グラム陽性菌で1～3管程度、さらにグラム陰性菌でもやはり1～3管程度すぐれた抗菌力を示し、本剤の広い臨床応用が期待できる。

本剤を健康成人に経口投与した場合、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期はほぼ3～5時間で、尿中には24時間で40～50%回収される³⁾。

われわれは健康成人3名にcross over法にて本剤300mgを空腹時ならびに食後内服させて、体内動態を検討した。空腹時は内服後1時間、食後は内服後2時間で最高血中濃度を示し、その値はそれぞれ2.18±0.20 µg/ml、

1.87±0.22 µg/mlであった。尿中濃度は内服後2時間までに空腹時566.7±84.5 µg/ml、食後496.7±63.9 µg/mlを示し、内服後6～24時間でも空腹時44.3±10.8 µg/ml、食後49.0±3.5 µg/mlと高い尿中濃度が得られた。これは*in vitro*における強力な抗菌活性とともに、本剤は投与間隔が比較的長くても十分な臨床効果が期待され、外来患者を対象とする経口剤としては大きな利点であると考えられる。24時間までの尿中回収率は空腹時53.1±0.2%、食後44.8±0.7%であったが、これはわれわれがすでに検討したENX⁴⁾、OFLX⁵⁾と比較してみてもENXとはほぼ同等、OFLXよりは劣る成績であった。

Table 3 Urinary excretion of BAY o 9867 after a single administration of 300mg in 3 healthy volunteers

Case No.		Time after administration(hr)				
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 24	
1	Cumulative recovery (%)	Fasting	20.7	30.8	40.8	53.5
		Non-fasting	14.8	22.0	28.1	43.6
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Fasting	690	275	235	58
		Non-fasting	600	350	260	55
2	Cumulative recovery (%)	Fasting	17.4	31.3	39.0	52.9
		Non-fasting	11.9	21.5	29.3	44.8
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Fasting	580	380	175	52
		Non-fasting	510	320	300	49
3	Cumulative recovery (%)	Fasting	26.7	37.8	43.0	52.8
		Non-fasting	16.0	21.3	28.7	46.0
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Fasting	400	82	68	23
		Non-fasting	380	120	82	43
Mean \pm S.E.	Cumulative recovery (%)	Fasting	21.6 \pm 2.7	33.3 \pm 2.3	40.9 \pm 1.2	53.1 \pm 0.2
		Non-fasting	14.2 \pm 1.2	21.6 \pm 0.2	28.7 \pm 0.3	44.8 \pm 0.7
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Fasting	566.7 \pm 84.5	245.7 \pm 87.3	159.3 \pm 48.8	44.3 \pm 10.8
		Non-fasting	496.7 \pm 63.9	263.3 \pm 72.2	214.0 \pm 67.0	49.0 \pm 3.5

Fig. 8 Urinary excretion and concentration of BAY o 9867 after a single administration

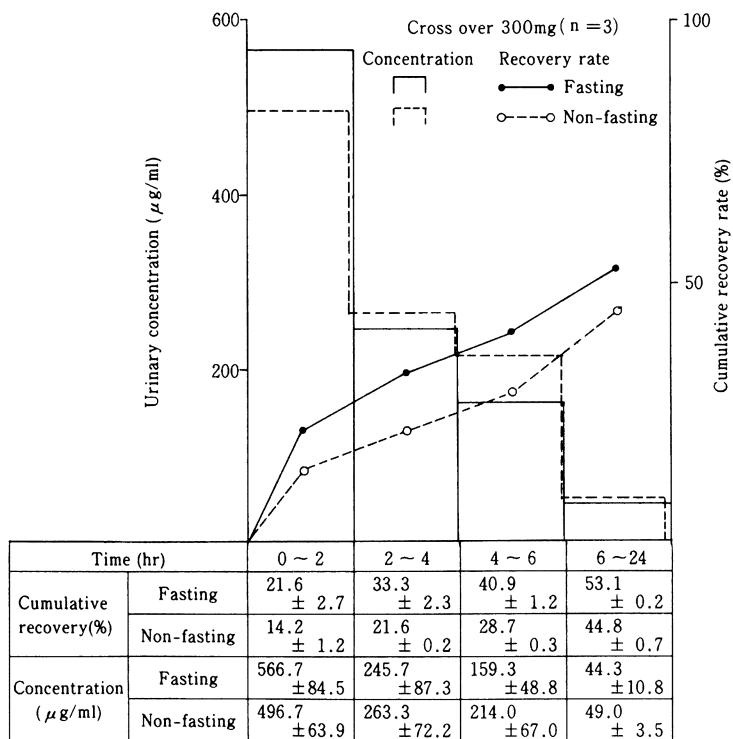
Mean \pm S.E.

Table 4 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose mg × day	Symptoms *		Pyuria *		Bacteriuria *		Evaluation		Side effects
					Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	UTI	Dr	
1	20	F	A.S.C.	300 × 3	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (—)	Excellent	Excellent	—	
2	50	F	A.S.C.	300 × 3	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (—)	Excellent	Excellent	—	
3	39	F	A.S.C.	300 × 3	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (—)	Excellent	Excellent	—	
4	34	F	A.S.C.	300 × 3	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (—)	Excellent	Excellent	—	
5	26	F	A.S.C.	300 × 3	+++ —	+++ —	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (—)	Excellent	Excellent	—	

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

Table 5 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	5									5 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		5 (100%)			0			0			Case total 5
Efficacy on pyuria		5 (100%)			0			0			
Excellent		5 (100%)						Overall effectiveness rate 5/5 (100%)			
Moderate		0									
Poor (or Failed)		0									

Table 6-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
1	65	M	C.C.C. B.P.H. Urethral stricture		600×5	$\frac{(-)}{(-)}$	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Drop-out	GOT 19→41 GPT 16→34
2	36	F	C.C.P. Lt-renal stone	G-3	600×5	$\frac{P. mirabilis 10^4}{(-)}$	$\frac{\#+}{+}$	Moderate	(-)
3	80	M	C.C.C. B.P.H. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$\frac{E. coli 10^6}{(-)}$	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
4	68	M	C.C.C. Rt-renal tumor B.P.H. post-ope	G-6	600×5	$\frac{S. epidermidis) 10^6}{E. faecalis}$ (-)	$\frac{\#\#}{\#+}$	Moderate	GPT 43→78
5	66	M	C.C.C. B.P.H.		600×5	$\frac{(-)}{(-)}$	$\frac{+}{-}$	Drop-out	(-)
6	51	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$\frac{E. coli 10^4}{(-)}$	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$ ** Criteria by the committee of UTI

Table 6-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
7	70	F	C.C.P. Lt-ureteral stone	G-3	600×5	$\frac{E. coli 10^6}{(-)}$	$\frac{\#+}{-}$	Excellent	Eosino. 5 %→9 %
8	81	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	600×5	$\frac{S. epidermidis 10^6}{(-)}$	$\frac{\#\#}{\#+}$	Moderate	(-)
9	80	M	C.C.C. B.P.H. bladder stone	G-4	600×5	$\frac{S. epidermidis 10^4}{(-)}$	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
10	73	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	600×5	$\frac{E. coli 10^6}{(-)}$	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
11	75	F	C.C.C. Bladder tumor post-ope	G-4	600×5	$\frac{E. coli 10^6}{(-)}$	$\frac{\#+}{-}$	Excellent	(-)
12	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	600×5	$\frac{S. epidermidis 10^6}{A. anitratus 10^3}$	$\frac{\#+}{-}$	Moderate	Eosino. 1 %→7 %

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$ ** Criteria by the committee of UTI

Table 6-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
13	81	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	600×5	$P. aeruginosa$ 10 ⁶ $P. aeruginosa$ 10 ³	$\frac{\#\#}{\#}$	Poor	(-)
14	61	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	600×5	$K. pneumoniae$ 10 ⁶ $S. epidermidis$ $K. pneumoniae$ 10 ³ Y.L.O.	$\frac{\#\#}{\#}$	Poor	(-)
15	56	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$E. coli$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
16	48	M	C.C.C. Lt-Ureteral tumor Neurogenic bladder	G-4	600×5	$P. aeruginosa$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Moderate	(-)
17	70	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	600×5	$P. maltophilia$ 10 ⁴ $P. cepacia$ 10 ³	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Poor	(-)
18	78	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$E. coli$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)

* Before treatment
After treatment ** Criteria by the committee of UTI

Table 6-4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
19	90	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$E. cloacae$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	GOT 28→49
20	64	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$K. pneumoniae$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
21	61	F	C.C.P. Lt-renal stone	G-3	600×5	$E. coli$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{+}$	Moderate	A1-P 235→305
22	62	M	C.C.C. B.P.H post-ope		600×5	$S. epidermidis$ 10 ³ (-)	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Drop-out	(-)
23	51	M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	$E. coli$ 10 ⁶ (-)	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	(-)
24	68	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	600×5	$S. marcescens$ 10 ⁶ $S. marcescens$ 10 ⁴	$\frac{\#\#}{+}$	Poor	(-)

* Before treatment
After treatment ** Criteria by the committee of UTI

Table 6-5 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria *	Pyuria *	Evaluation (UTI**)	Side effects
25	66	F	C.C.P. Lt-renal stone	G-3	600×5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (-)	## #	Moderate	(-)
26	77	M	C.C.C. B.P.H. post-ope	G-2	600×5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> <10 ³	## ##	Moderate	Eosino. 10%→16%
27	60	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	600×5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>E. faecalis</i> <10 ³	## ##	Moderate	(-)
28	72	F	C.C.C. Bladder tumor	G-4	600×5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (-)	## ##	Moderate	(-)
29	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	600×5	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>)10 ⁶ (-)	## -	Excellent	(-)
30	50	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600×5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (-)	# -	Excellent	(-)

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$ ** Criteria by the committee of UTI

Table 7 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated U. T. I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U. T. I.

Bacteriuria \ pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	13	1	7	21 (77.8%)
Decreased			1	1 (3.7%)
Replaced	1		1	2 (7.4%)
Unchanged			3	3 (11.1%)
Efficacy on pyuria	14 (51.9%)	1 (3.7%)	12 (44.4%)	Case total 27
Excellent	13 (48.1%)		Overall effectiveness rate 23/27 (85.2%)	
Moderate	10			
Poor (or Failed)	4			

Table 8 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by type of infection

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

	Group	No. of percent cases of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (3.7%)		1		100 %
	3rd group (Upper U. T. I.)	4 (14.8%)	1	3		100 %
	4th group (Lower U. T. I.)	20 (74.1%)	11	5	4	80.0%
	Sub total	25 (92.6%)	12	9	4	84.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2 (7.4%)	1	1		100 %
	Sud total	2 (7.4%)	1	1		100 %
Total		27 (100%)	13	10	4	85.2%

Table 9 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated U. T. I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80.0)	1
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	0
<i>E. coli</i>	13	13 (100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	2 (66.7)	1
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (66.7)	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100)	0
Total	29	25 (86.2)	4

*Persisted: Regardless of bacterial count

Table 10 Strains* appearing after BAY o 9867 treatment in complicated U. T. I.

Criteria for clinical evaluation in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	1
<i>A. anitratus</i>	1
<i>P. cepacia</i>	1
Y. L. O.	1
Total	5

* : Regardless of bacterial count

Table 11 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867 on simple U.T.I.

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)						GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr
								B	E	N	L	M						
1	F 20	B	472	12.4	38.5	30.6	7800	1	2	57	33	7	22	16	129	12	0.8	
		A	508	12.8	41.0	35.8	5500	0	0	59	38	3	21	11	131	9	0.7	
2	F 50	B	390	12.3	38.0	22.7	7800	0	0	54	32	14	18	26	110	16	0.6	
		A	353	11.7	34.5	23.9	5600	0	4	34	53	9	22	22	101	18	0.6	
3	F 39	B	419	13.6	41.0	18.9	7800	0	1	75	18	6	12	13	83	12	0.8	
		A	402	13.5	38.5	19.9	6500	0	2	57	41	0	14	13	106	15	0.7	
4	F 34	B	408	12.9	37.0	22.9	7800	0	0	68	29	3	14	18	117	15	0.5	
		A	394	12.4	35.5	21.4	4400	2	0	41	48	9	15	19	123	20	0.7	
5	F 26	B	469	14.5	43.0	23.6	8400	0	3	65	25	6	8	8	92	12	0.9	
		A	474	14.6	41.5	24.4	7400	0	1	50	40	9	9	6	89	9	0.8	

Table 12-1 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867 on complicated UTI

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)						GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr
								B	E	N	L	M						
1	M 65	B	470	15.4	46.5	22.1	6200	0	1	56	34	9	19	16	77	13	1.0	
		A	500	16.0	48.0	25.7	5900	0	0	58	37	5	41	34	96	12	1.1	
2	F 36	B	460	14.7	44.0	28.4	6700	0	0	67	31	2	27	17	114	11	1.0	
		A	471	15.0	44.0	30.4	7100	0	0	60	33	7	25	14	118	7	0.8	
3	M 80	B	383	12.0	37.0	27.7	11000	1	2	79	11	7	23	16	144	22	1.0	
		A	418	12.9	41.5	28.5	8200	0	1	72	22	5	25	15	147	28	1.3	
4	M 68	B	413	12.5	39.0	28.4	6300	1	3	57	31	7	41	43	142	18	1.4	
		A	387	11.4	35.5	26.4	6700	0	5	60	33	2	43	78	141	19	1.1	

Table 12-2 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867 on complicated UTI

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)						GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr
								B	E	N	L	M						
5	M 66	B	453	14.7	43.5	21.6	5100	0	5	60	31	4	33	19	140	18	0.6	
		A	451	14.5	43.0	19.7	4000	2	0	50	41	6	38	20	141	18	1.0	
6	F 51	B	487	14.6	44.0	35.4	7600	1	4	65	28	2	25	12	122	12	0.8	
		A	457	13.9	41.0	39.4	6700	0	2	66	24	8	24	12	118	12	0.8	
7	F 70	B	400	11.4	35.5	33.9	6200	1	5	44	40	10	26	14	163	11	0.9	
		A	378	10.9	35.0	23.5	5600	0	9	61	28	2	24	19	178	13	1.0	
8	M 81	B	411	13.3	40.5	40.6	7000	3	0	63	24	10	26	26	117	22	1.6	
		A	403	13.5	40.0	37.8	7100	1	0	65	25	9	28	28	117	19	1.2	
9	M 80	B	384	13.1	41.0	15.2	7300	1	1	57	35	6	26	12	147	20	1.1	
		A	374	12.9	39.5	16.6	8100	0	5	60	27	10	35	17	147	18	0.9	
10	M 73	B	437	14.5	43.5	23.0	7500	0	0	60	36	4	24	12	130	26	1.2	
		A	429	14.0	43.0	25.5	4000	1	3	39	54	3	26	15	121	22	1.3	
11	F 75	B	452	15.1	46.5	16.8	6500	0	3	58	29	10	25	28	141	16	0.8	
		A	435	15.3	46.5	15.8	6500	1	2	59	32	6	27	27	137	18	1.0	
12	M 78	B	440	14.0	42.0	28.5	6700	0	1	64	23	12	24	11	153	17	0.9	
		A	452	14.6	46.0	27.0	6100	0	7	57	27	9	25	14	162	16	1.0	
13	M 81	B	449	13.9	42.0	29.4	6800	0	5	41	50	4	23	13	120	11	0.8	
		A	415	12.8	39.0	27.0	6400	1	5	46	41	7	27	23	107	14	0.7	
14	M 61	B	304	9.1	28.0	46.3	11100	0	0	80	12	8	18	11	467	18	1.3	
		A	296	8.8	27.0	34.7	7400	0	3	75	15	6	19	9	483	19	1.4	
15	F 56	B	464	14.0	43.0	19.7	5600	0	0	50	45	5	25	15	139	18	0.9	
		A	451	13.8	40.0	20.9	6200	0	1	50	45	4	15	16	138	19	0.8	
16	M 48	B	302	10.1	27.5	17.1	4500	0	4	53	30	13	22	11	106	15	1.6	
		A	320	10.3	29.5	26.1	4700	0	5	67	14	14	15	11	116	17	1.8	
17	M 70	B	413	13.7	40.0	25.8	7200	1	2	52	42	3	21	22	117	19	1.0	
		A	405	13.2	38.0	28.7	5900	0	3	51	39	7	28	25	103	15	0.6	

Table 12-3 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867 on complicated UTI

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)					GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr
								B	E	N	L	M					
18	F 78	B	431	11.8	35.0	33.6	7100	0	6	33	57	4	18	19	117	16	0.8
		A	457	12.6	37.0	34.2	7100	0	5	41	50	4	19	22	107	17	0.9
19	F 90	B	295	10.3	31.0	18.6	4800	0	3	46	50	1	28	15	122	13	0.9
		A	293	10.3	30.5	17.8	5100	1	0	52	43	4	49	22	103	16	0.7
20	F 64	B	377	11.8	34.5	25.1	6000	0	1	54	41	4	17	12	128	9	0.5
		A	385	11.8	35.0	28.5	4600	1	0	51	38	9	17	11	122	14	1.0
21	F 61	B	476	13.2	40.5	32.0	7500	0	0	47	49	4	21	16	235	17	0.8
		A	492	13.7	42.0	31.0	7600	0	1	51	46	2	14	10	305	13	0.8
22	M 62	B	461	15.2	44.0	25.8	7400	0	1	60	28	11	15	17	118	21	1.1
		A	458	14.9	42.5	23.2	6700	0	3	32	57	8	17	16	110	18	1.1
23	M 68	B	512	16.2	47.0	21.9	6700	1	2	43	47	7	25	39	152	12	0.8
		A	520	17.8	48.0	20.0	4000	0	1	38	50	11	18	37	150	8	0.6
24	M 68	B	446	14.8	42.0	20.3	5600	1	1	70	25	3	14	12	150	16	1.2
		A	450	15.2	43.5	20.0	4600	2	1	70	25	2	16	15	153	15	1.2
25	F 66	B	464	14.7	44.0	20.8	4800	0	1	68	27	3	22	13	132	18	0.9
		A	434	13.8	42.5	18.4	4000	0	4	62	31	3	18	15	130	15	0.8
26	M 77	B	425	13.2	39.5	21.2	6000	0	10	54	31	5	15	15	127	28	1.5
		A	411	12.9	38.5	20.3	6400	0	16	65	13	6	19	18	136	22	1.1
27	M 60	B	347	12.4	35.0	32.5	6900	0	0	41	44	15	21	25	139	15	0.8
		A	339	12.0	34.0	29.8	7200	1	2	56	28	13	20	28	149	17	0.7
28	F 72	B	396	12.6	37.0	32.2	6100	0	4	59	28	9	18	19	157	10	0.8
		A	425	13.3	41.0	28.6	5800	0	4	65	26	5	21	15	157	10	0.9
29	F 61	B	409	12.8	37.5	24.2	7600	1	0	49	38	11	12	15	101	15	0.8
		A	437	13.8	40.5	24.8	5800	0	0	52	48	0	13	13	96	14	0.7
30	F 50	B	379	12.6	36.0	17.4	5400	0	1	72	20	7	14	28	136	18	0.7
		A	430	13.6	40.0	16.6	5700	0	1	69	26	4	15	25	137	18	0.9

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分に臨床効果を期待しうる薬剤と考え、急性単純性膀胱炎5例、慢性複雑性尿路感染症30例に本剤を投与した。急性単純性膀胱炎5例はすべて著効で、また複雑性尿路感染症30例のうち、UTI基準に合致した27例の有効率は85.2%と優れた成績であった。細菌学的には急性単純性膀胱炎例で分離された *E. coli* 5株はすべて、また複雑性尿路感染症例で分離された29株中25株(86.2%)が除菌され、優れた除菌率を示した。

副作用に関しては、自験例において特記すべき自覚的症状は認めず、特にこの系統の薬剤でもっとも重要視される中枢神経症状は1例も認めなかった。臨床検査値では GOT・GPT の上昇が1例、GOT、GPT、Al-P の上昇がそれぞれ1例、好酸球の増加が3例に認められたが、いずれも軽度であり、一過性であった。

以上より本剤は単純性尿路感染症はむろんのこと複雑性尿路感染症に対しても有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 3) 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
- 4) 平野 学, 松本 茂, 大橋洋三, 亀井義広, 近藤捷嘉, 藤田幸利：尿路感染症に対する AT-2266 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3) : 829~837, 1984
- 5) 近藤捷嘉, 松本 茂, 大橋洋三, 亀井義広, 平野学, 藤田幸利：尿路感染症に対する DL-8280 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1) : 725~734, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867 ON URINARY TRACT INFECTION

SHIGERU MATSUMOTO, OSAMU SUGITA and YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

(Director: Prof. Y. FUJITA)

BAY o 9867, a new oral antimicrobial agent was investigated on antibacterial activity, absorption and excretion, clinical evaluation and side effects.

The results obtained were as follows:

1. The antibacterial activity of BAY o 9867 against *S. marcescens* was equal to that of Ofloxacin. The antibacterial activities of BAY o 9867 against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* were slightly superior to those of Ofloxacin.

2. 300mg of BAY o 9867 was administered to three normal volunteers orally. Serum levels reached to the maximum of $2.18 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ at 1 hour on fasting and that of $1.87 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours on non-fasting. The urinary recovery rates within 24 hours were $53.1 \pm 0.2\%$ on fasting and $44.8 \pm 0.7\%$ on non-fasting.

3. 5 cases with acute simple cystitis and 30 cases with complicated urinary tract infections were treated with BAY o 9867. Clinical effectiveness rate was counted 100% for acute simple cystitis and 85.2% for complicated urinary tract infection.

4. No side effect was observed except slight elevation of GOT, GPT in one case, slight elevations of GOT, GPT, Al-P in each one case, and slight increases of eosinocyte in three cases.