

尿路感染症に対する NY-198の基礎的・臨床的検討

尾形 信雄・松本 哲朗・田中 正利・熊澤 淨一

九州大学医学部泌尿器科学教室

安東 定

北九州市立小倉病院泌尿器科

天野 拓哉

北九州市立若松病院泌尿器科

尾本 徹男・八木 拓朗

九州厚生年金病院泌尿器科

伊東 健治

九州労災病院泌尿器科

岩川 愛一郎

国立別府病院泌尿器科

佐藤 伸一・山田 泰

済生会八幡病院泌尿器科

原 三信・藤澤 保仁

三信会原病院泌尿器科

永芳 弘之・平野 遙

新日鉄八幡病院泌尿器科

永山 在明

佐賀医科大学微生物学教室

新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198を、急性単純性尿路感染症12例、慢性複雑性尿路感染症49例に使用してその有効性と安全性を検討した。投与方法は、1回100mgあるいは200mgを1日2回朝、夕食後か1日3回毎食後の3日ないし14日間投与であった。

臨床効果は、UTI薬効評価基準によると単純性尿路感染症11例では著効9例、有効2例で総合有効率100%、複雑性尿路感染症32例では著効15例、有効6例、無効11例で総合有効率65.6%であった。主治医判定では単純性尿路感染症12例中著効11例、有効1例で有効率100%、複雑性尿路感染症48例中著効20例、有効11例、やや有効6例、無効11例で有効率は64.6%であった。細菌学的効果では菌消失率が単純性尿路感染症で100%、複雑性尿路感染症で74.4%であった。

副作用は、それぞれ軽度の胃部不快感、下痢、発疹が各1例計3例にみられ、臨床検査値においては、6例に好酸球増多、白血球減少、GOT、Al-P、Bil値の上昇が認められたが、いずれもその程度は軽微であった。

本剤の17株の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* の抗菌力を MIC 値でみると1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Nalidixic acid (NA) から始まったピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発は piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) と進み抗菌力の改善が計られてきたが, norfloxacin (NFLX) に至り飛躍的に抗菌域と抗菌力の向上が得られた。NFLX の類似薬としては, ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) などがある。

NY-198は、北陸製薬㈱研究所で開発されたピリドンカルボン酸系経口用合成抗菌剤であり、Fig. 1 に示すように6位と8位にフッ素を有し、7位に3-メチルピペラジノ基を有する点が特徴的である。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幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、その抗菌力は類縁化合物とはほぼ同等であった¹⁾。本剤経口服用後の吸収、血中および各組織への移行、尿中への未変化体の排泄は良好であり、われわれは九州大学医学部泌尿器科および関連病院泌尿器科において尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たので、その結果を報告する。

また、本剤の *in vitro* での *Chlamydia trachomatis* に対する抗菌力を測定したので、合わせて報告する。

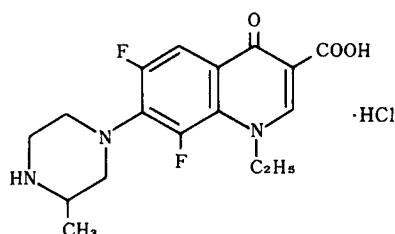


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 投与対象、投与方法および効果判定

昭和61年2月から昭和61年11月までの間の九州大学泌尿器科および関連病院8施設の泌尿器科の外来、入院症例のうち各種尿路感染症を有する61例にNY-198を投与した。年齢は18歳から90歳であり、投与日数は3日~14日間であった。投与方法は、1日200mgを朝・夕食後100mgずつ2回分服したもの1例、1日400mgを同じく200mgずつ分服したもの10例、1日300mgを毎食後100mgずつ3回分服したもの12例、1日600mgを同じく200mgずつ分服したもの38例であった。臨床効果の判定は、UTI薬効評価基準(第3版)²⁾に準じ、原則として急性単純性尿路感染症では投与3日後、複雑性尿路感染症では投与5日後に行なった。別に主治医による効果判定も行なった。副作用については自覚的症候の有無を観察するとともに、臨床検査値に及ぼす影響について検討した。

本剤の *C. trachomatis* に対する *in vitro* での抗菌力測定は、佐賀医科大学微生物学教室(主任・永山在明教

授)にて行なった³⁾。宿主細胞として McCoy 細胞を用い、*C. trachomatis* として教室保存株の D 株 (D/UW-3/Cx strain) と F 株 (F/UW-6/Cx strain) の2株および関連病院にてクラミジア性尿道炎の尿道 swab より分離した臨床分離株15株を用い封入体の形成を阻止する各種抗菌剤の最小濃度 (MIC) を求め抗菌力の指標とした。

II 成績

症例の詳細は、Table 1 に示すとおりである。UTI薬効評価基準で臨床効果判定のできた症例は、急性単純性膀胱炎9例、急性単純性腎盂腎炎2例、慢性複雑性膀胱炎27例、慢性複雑性腎盂腎炎5例の計43例であった。Table 2 に示すように急性単純性尿路感染症における総合臨床効果は、著効9例、有効2例で総合有効率は100%であった。慢性複雑性尿路感染症における総合臨床効果は、Table 3 に示すように著効15例、有効6例、無効11例で総合有効率は65.6%であった。UTI疾患病態群別の臨床効果は、Table 4 に示すように、第1群は無効2例、第2群はなく第3群は有効2例、第4群は著効14例、有効3例、無効2例、第5群は無効2例、第6群は著効1例、有効1例、無効5例であった。

主治医による総合臨床効果は、Table 5 に示すように、急性単純性膀胱炎では著効8例、有効1例で有効率は100%、急性単純性腎盂腎炎では著効3例で有効率は100%であった。慢性複雑性膀胱炎では著効19例、有効9例、やや有効2例、無効11例、不明1例で有効率は68.3%、慢性複雑性腎盂腎炎では著効1例、有効2例、やや有効4例で有効率は42.9%であった。

自覚的副作用は、軽度の下痢、胃部不快感、発疹が各1例であり、臨床検査値異常は、白血球数減少2例、好酸球数増多2例、GOT値上昇1例、Al-P値と総ビリルビン値上昇1例の計6例に認められたが、その程度はいずれも軽度であった。

細菌学的効果は Table 6 に示すように、単純性尿路感染症では起炎菌13株すべて消失しており、複雑性尿路感染症では43株中32株が消失し消失率74.4%であった。本剤投与後新たに出現した菌は Table 7 に示すように9株であった。

起炎菌の MIC が測定できたものは単純性尿路感染症で10株、複雑性尿路感染症で28株であり、Table 8 に示すように、20株が1.56 μ g/ml以下に分布しており、100 μ g/ml以上に分布していたものは *Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Alcaligenes faecalis* 1株の3株であった。

C. trachomatis に対する *in vitro* の抗菌力については、Table 9 に保存標準株の D 株および F 株の MIC

Table 1-1. Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom		Pyuria		Isolated organisms			Evaluation		Side-effects		
				Dose (mg x /day)	Du. ration (days)	Before	After	Before	After	Species	Before Count	MIC* (µg/ml)	Species	After Count		MIC* (µg/ml)	UTI
1	44	F	AUC	100 x 3	3	++	-	##	-	-	10 ⁵ ↑	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
2	57	F	AUC	100 x 2	3	++	-	##	-	-	10 ⁶	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
3	37	F	AUC	100 x 3	3	++	-	##	-	-	10 ⁴	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
4	55	F	AUC	100 x 3	3	##	-	##	±	<i>A. lwoffi</i>	10 ⁷	0.1	10 ²	3.13	Moderate	Good	-
5	77	F	AUC	100 x 3	3	##	-	##	-	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
6	65	F	AUC	200 x 2	5	++	-	##	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	-	-	Excellent	Excellent	-
7	54	F	AUC	200 x 3	5	##	-	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	-	-	Excellent	Excellent	WBC ↓
8	60	F	AUC	200 x 3	5	##	-	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
9	73	F	AUC	200 x 3	5	##	-	##	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	-	-	-	Excellent	Excellent	-
10	43	F	AUP	200 x 3	4	++	-	##	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	<i>Streptococcus sp.</i> 10 ⁴	-	Moderate	Excellent	Diarrhoea
11	55	F	AUP	100 x 3	3	+	-	##	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵ ↑	0.1	-	-	Excellent	Excellent	-
12	54	M	AUP	200 x 2	7	-	-	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷ ↑	0.05	-	-	Excellent	Excellent	-

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

AUC : Acute uncomplicated cystitis

AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 1-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Side-effects
						Dose (mg x /day)	Duration (days)	Bef.	Aft.	Before	After	UTI	Dr.			
								Species	Count	MIC* (μ g/ml)	Species	Count	MIC* (μ g/ml)			
13	55	F	CCC	Post-cystostomy N. B. Radiation cystitis	G-1	200 x 3	7	+	+	50	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	100	Poor	Poor	-
14	69	M	CCC	Prostatic cancer	G-4	200 x 2	5	+	-	0.1	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
15	20	M	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	5	+	-	6.25	<i>C. freundii</i>	10 ⁸		Excellent	Excellent	-
16	66	M	CCC	Bladder tumor	G-4	200 x 3	5	+	+	1.56	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	25	Poor	Poor	-
17	59	M	CCC	Bladder tumor	G-4	200 x 3	5	+	+	25	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁸	25	Poor	Fair	-
18	83	M	CCC	Prostatic cancer	G-4	200 x 3	7	+	+	-	<i>P. rettigeri</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-
19	59	M	CCC	Prostatic cancer	G-4	200 x 3	7	+	-	0.05	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
20	55	M	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	14	+	-	0.2	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
21	72	M	CCC	B. P. H.	G-4	100 x 3	5	+	-	1.56	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴		Excellent	Excellent	Bosino †
22	54	F	CCC	Lt. ureteral stone	G-4	200 x 3	5	+	+	3.13	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴		Moderate	Good	-
23	82	M	CCC	B. P. H.	G-4	200 x 3	7	+	±	3.13	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-
24	52	F	CCC	N. B.	G-4	100 x 3	5	+	-	0.1	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
25	50	F	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	5	+	-	-	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

N. B. : Neurogenic bladder

Table 1-3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Side-effects	
					Dose (mg x /day)	Duration (days)	Bef.	Aft.	Before	After	Species	MIC* (µg/ml)	Count	MIC* (µg/ml)		UTI
26	25 M	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	5	##	-	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁷	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-
27	18 M	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	5	##	-	<i>C. diversus</i> 10 ⁷	3.13	-	-	-	Excellent	Excellent	-
28	44 M	CCC	N. B.	G-4	200 x 3	5	##	-	<i>C. diversus</i> 10 ⁷	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-
29	64 M	CCC	N. B.	G-4	100 x 3	5	+	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	-	-	-	-	Excellent	Excellent	-
30	90 M	CCC	B. P. H.	G-4	200 x 3	5	##	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0.1	-	-	-	Excellent	Excellent	-
31	60 M	CCC	Urethral stricture	G-4	200 x 3	5	##	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	>100	Yeast	10 ²	-	Excellent	Excellent	-
32	79 F	CCC	Radiation cystitis	G-4	200 x 2	7	##	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷	3.13	-	-	-	Excellent	Excellent	-
33	57 M	CCC	Vesical diverticulum	G-5	200 x 3	5	##	##	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i> } 10 ⁵ <i>Flavobacterium</i>	- 12.5 -	<i>S. marcescens</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁵ ↑ -	- -	Poor	Poor	-
34	87 F	CCC	N. B.	G-5	200 x 3	5	##	+	<i>S. aureus</i> <i>A. faecalis</i> } 10 ⁵ ↑ <i>Flavobacterium</i>	- >100 -	<i>S. aureus</i> <i>A. faecalis</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁵ ↑ ->100 -	- -	Poor	Poor	-
35	78 F	CCC	N. B.	G-6	200 x 3	5	##	-	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> } 10 ⁷	0.1 0.2	-	-	-	Excellent	Excellent	-
36	73 M	CCC	N. B.	G-6	200 x 3	5	##	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> } 10 ⁷	- -	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	0.1	Poor	Poor	-	
37	85 M	CCC	B. P. H. N. B.	G-6	200 x 3	7	##	+	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i> } 10 ⁴	3.13 12.5	-	-	Moderate	Good	-	

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

N. B. : Neurogenic bladder

Table 1-4. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Side-effects
						Dose (mg × /day)	Duration (days)	Bef.	Aft.	Before	After	UTI	Dr.			
								Species	Count	MIC* (µg/ml)	Species	Count	MIC* (µg/ml)			
38	70	M	CCC	Urethral stricture N. B.	G-6	200 × 3	7	+	+	<i>E. faecalis</i> } 10 ⁶ <i>S. haemolyticus</i> }	6.25 3.13	<i>E. agglomerans</i> 10 ⁶	0.39	Poor	Poor	-
39	72	M	CCC	Urethral stricture Vesical stone Prostatic stone	G-6	200 × 3	7	+	+	<i>E. coli</i> } 10 ⁷ <i>C. amalonaticus</i> }	25 25	<i>S. sanguis</i> } 10 ⁷ <i>C. amalonaticus</i> }	1.56 3.13	Poor	Poor	-
40	54	M	CCP	Prostatic cancer Renal fistula	G-1	200 × 3	5	+	+	<i>P. rettigeri</i> 10 ⁵ ↑	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	-	Poor	Fair	-
41	48	F	CCP	Lt. renal stone	G-3	200 × 3	5	##	##	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.78	-	-	Moderate	Excellent	Eosino ↑
42	57	F	CCP	Kidney deformity Renal stone Hydronephrosis	G-3	200 × 2	7	±	±	<i>E. faecalis</i> 10 ⁷	3.13	-	-	Moderate	Good	-
43	63	F	CCP	Rt. renal stone	G-6	100 × 3	5	##	##	<i>S. marcescens</i> } 10 ⁶ <i>S. liquefaciens</i> }	-	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴	-	Poor	Fair	-
44	54	M	CCP	Lt. renal stone	G-6	200 × 2	5	+	+	<i>P. rettigeri</i> } 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> }	- 100	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³	50	Poor	Fair	-
45	73	M	CCC	Urethral stricture	/	200 × 2	5	##	-	-	-	-	-	/	Good	-
46	73	F	CCC	N. B.	/	200 × 2	5	+	+	-	-	-	-	/	Good	-
47	68	M	CCC	B. P. H.	/	200 × 3	14	##	-	-	-	-	-	/	Excellent	-
48	73	M	CCC	Prostatic cancer	/	200 × 3	14	##	-	-	12.5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴	-	/	Excellent	-
49	58	F	CCC	N. B.	/	200 × 3	9	##	-	-	50	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	-	/	Excellent	-

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

N. B. : Neurogenic bladder

Table 1-5. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation		Side-effects
					Dose (mg x /day)	Duration (days)	Bef.	Aft.	Before	After	UTI	Dr.			
						Species	Count	MIC* (µg/ml)	Species	Count	MIC* (µg/ml)				
50	65 M	CCC	B. P. H.	/	200 x 3	14	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.1	-	/	Excellent	-	
51	81 F	CCC	Vesical diverticulum	/	200 x 2	5	+	<i>Candida</i> sp.	10 ⁶	-	<i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁴	Poor	-	
52	75 M	CCC	B. P. H.	/	100 x 3	14	##	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ³ ↓	12.5 50	-	/	Fair	Al-Pase ↑ Total Bil. ↑	
53	76 M	CCC	B. P. H.	/	100 x 3	14	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	1.56	-	/	Good	-	
54	81 M	CCC	Bladder tumor	/	100 x 3	13	##	<i>P. cepacia</i>	10 ⁶	>100	<i>P. cepacia</i>	10 ⁶	>100	Poor	-
55	47 F	CCC	Bladder tumor	/	200 x 3	4	##	Yeast	10 ⁴	-	-	/	Unknown	Rash	
56	70 F	CCC	N. B.	/	200 x 3	7	##	-	-	-	<i>S. hominis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³ ↓	50 0.78	Poor	-
57	75 M	CCC	Post. ope. of B. P. H.	/	200 x 3	7	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	Poor	S-GOT ↑
58	62 M	CCC	Prostatic cancer Proximal urethral stricture	/	200 x 2	8	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	-	/	Good	-	
59	53 F	CCC	Bladder tumor	/	200 x 3	5	±	<i>S. agalactiae</i>	10 ³	-	-	/	Good	WBC ↓	
60	61 M	CCP	Rt. ureteral stone	/	200 x 3	5	##	Normal flora	10 ³ ↓	-	Normal flora	10 ³ ↓	Fair	-	
61	36 F	CCP	Lt. renal stone	/	200 x 3	5	-	<i>S. agalactiae</i> Normal flora	10 ³	-	<i>P. paucimobilitis</i> <i>Torulopsis glabrata</i>	10 ³ ↓	Good	Stomach dis-comfort	

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

N. B. : Neurogenic bladder

Table 2. Overall clinical efficacy of NY-198 in acute uncomplicated UTI by the criteria of the UTI committee in Japan (3-days treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	
Bacteriuria	Eliminated	9	1								Case total 11
	Decreased (Replaced)	1									
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		11 (100%)									
Effect on pyuria		10 (90.9%)									
	Excellent	9 (81.8%)			Overall effectiveness rate 11 / 11 (100%)						
	Moderate	2 (18.2%)									
	Poor or Failed										

Table 3. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI by the criteria of the UTI committee in Japan (5-days treatment)

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	15	1	4	20 (62.5%)
	Decreased				
	Replaced		1	3	4 (12.5%)
	Unchanged			8	8 (25.0%)
Effect on pyuria		15 (46.9%)	2 (6.3%)	15 (46.9%)	Case total 32
	Excellent	15 (46.9%)			Overall effectiveness rate 21 / 32 (65.6%)
	Moderate	6 (18.8%)			
	Poor (or Failed)	11 (34.4%)			

Fig. 2に臨床分離株15株についてのMICを示した。保存株2株に対してはいずれも1.56 μ g/mlであり同系薬剤のNFLXやENXよりも優れており、OFLXやCPFとほぼ同等であった。臨床分離株についてもNFLXより優れており、OFLXやCPFとほぼ同等のMIC分布であった。

III 考 察

NY-198は、ピリドンカルボン酸を骨格としフッ素を含む経口用合成抗菌剤である。近縁の抗菌剤であるNFLX, OFLX, ENXについて我々は尿路感染症に対する効果を既に報告してきた⁴⁻⁶⁾。本剤は2コのフッ素原

子とメチルピペラジノ基を構造式に有しており、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌域と強い抗菌活性を有することが示されている。経口投与での良好な吸収性、用量依存的な高い血中濃度、尿中への未変化体の良好な排泄性から泌尿器科領域の各種感染症に対して有用であると思われた。本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する総合有効率は、65.6%と経口剤としては満足しうる結果であった。

細菌学的効果では、単純性尿路感染症では *Escherichia coli* 10株を含む13株すべて消失し、基礎的成績と一致した。複雑性尿路感染症の場合には、宿主因子が菌の消長に大きく関与することが多いため *in vitro* のMIC

Table 4. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by the type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (6.3%)			2	0.0%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (6.3%)		2		100 %
	4th group (Lower UTI)	19 (59.4%)	14	3	2	89.5%
	Sub total	23 (71.9%)	14	5	4	82.6%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (6.3%)			2	0.0%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (21.9%)	1	1	5	28.6%
	Sub total	9 (28.1%)	1	1	7	22.2%
Total		32 (100%)	15	6	11	65.6%

Table 5. Overall clinical efficacy of NY-198 by doctor's evaluation

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate
			Excellent	Good	Fair	Poor	unknown*	
Acute uncomplicated UTI	Cystitis	9	8	1				100 %
	Pyelonephritis	3	3					100 %
Chronic complicated UTI	Cystitis	42	19	9	2	11	1	68.3%
	Pyelonephritis	7	1	2	4			42.9%
Total		61	31	12	6	11	1	71.7%

* No consultation on the appointed day.

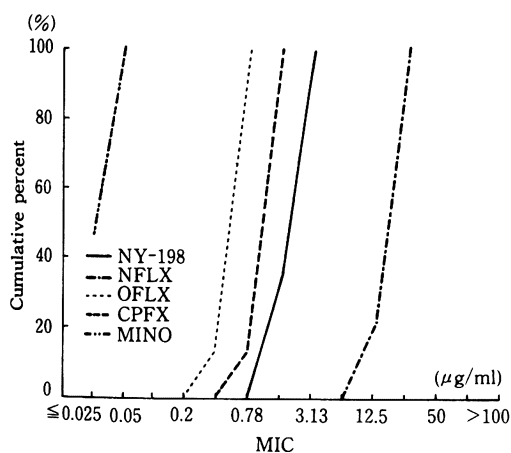


Fig. 2. Sensitivity distribution of NY-198 against clinically isolated *C. trachomatis* (15 strains)

の成績と臨床効果とは必ずしも一致しない。しかし本剤の場合には、無効11例中分離菌のMIC測定ができた10株では、*Enterococcus faecalis*が1.56, 6.25 μ g/ml, *Staphylococcus haemolyticus*が3.13 μ g/ml, *Serratia marcescens*が12.5, 50 μ g/ml, *Staphylococcus epidermidis*, *E.coli*, *Citrobacter amalonaticus*が25 μ g/ml, *P.aeruginosa*, *A.faecalis*が100 μ g/mlとMIC値が高く、薬剤の尿中濃度ははるかに高いものの菌自体としては、無効例の分離株には耐性株の方が多く、MICの成績と臨床の成績とがほぼ一致した。

慢性複雑性尿路感染症の治療は、使用薬剤に関係した菌の耐性化や菌交代、再発や再燃などのため、泌尿器科領域の感染症の中でも治療の困難性を感じることが少なくない^{7,8)}。臨床の場では起炎菌のみならず宿主因子にも留意しなければならない。例数は少ないがUTI疾患病態群別の第1群2例と第5群2例の計4例のカテーテル留置症例には全例無効であったこと、1部の*P.aer.*

Table 6. Bacteriological response to NY-198 against clinical isolates

	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted * (%)
Uncomplicated UTI	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	<i>Corynebacterium</i>	1	1	
	<i>E. coli</i>	10	10	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	Total	13	13 (100)	
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	2	1	1
	<i>S. epidermidis</i>	2	1	1
	<i>S. haemolyticus</i>	3	3	
	<i>E. faecalis</i>	5	5	
	<i>E. coli</i>	9	9	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1
	<i>C. amalonaticus</i>	1	0	1
	<i>C. diversus</i>	2	2	
	<i>C. freundii</i>	1	1	
	<i>P. rettgeri</i>	3	3	
	<i>S. marcescens</i>	5	2	3
	<i>S. liquefaciens</i>	2	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1
	<i>A. faecalis</i>	1	0	1
	<i>Flavobacterium</i>	2	0	2
Total	43	32 (74.4)	11 (25.6)	

* Regardless of bacterial count

Table 7. Strains* appearing after NY-198 treatment

	Isolate	No. of strains
Uncomplicated UTI	<i>Streptococcus</i> sp.	1
	<i>A. lwoffii</i>	1
	Total	2
Complicated UTI	<i>S. epidermidis</i>	1
	<i>S. sanguis</i>	1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1
	<i>E. agglomerans</i>	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	Fungi	2
	Total	7

* Regardless of bacterial count

Table 9. Antimicrobial activity of NY-198 against *C. trachomatis*

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Type D	Type F
NY-198	1.56	1.56
OFLX	0.78	0.78
CPFX	1.56	0.78
NFLX	12.5	12.5
ENX	12.5	6.25
PPA	100	100
NA	400	400
CINX	800	800
MINO	0.025	0.025

Inoculum size : 1×10^4 IFU / 4×10^4 cells

Test strain : D/UW-3/Cx strain and

F/UW-6/Cx strain

Host cell : McCoy cell

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to NY-198 treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											10 ⁸ cells/ml				Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100				
	Uncomplicated UTI																
<i>E. faecalis</i>																1/1	1/1
<i>Corynebacterium</i>																1/1	1/1
<i>E. coli</i>	2/2	6/6	1/1			1/1										1/1	10/10
<i>K. pneumoniae</i>																	1/1
Total (%)	2/2 (100)	7/7 (100)				1/1 (100)										3/3 (100)	13/13 (100)
Complicated UTI																	
<i>S. aureus</i>																1/2	1/2
<i>S. epidermidis</i>																1/2	1/2
<i>S. haemolyticus</i>								3/3									3/3
<i>E. faecalis</i>							1/1	2/2	1/1							1/1	5/5
<i>E. coli</i>	1/1	4/4				1/1		1/1								0/1	9/9
<i>K. pneumoniae</i>																0/1	1/2
<i>C. amalonaticus</i>																1/1	0/1
<i>C. diversus</i>								1/1								1/1	2/2
<i>C. freundii</i>									1/1							1/1	1/1
<i>P. rettgeri</i>																3/3	3/3
<i>S. marcescens</i>																2/3	2/5
<i>S. liquefaciens</i>																2/2	2/2
<i>P. aeruginosa</i>									1/1							1/2	2/3
<i>A. faecalis</i>																0/1	0/1
<i>Flavobacterium</i>																0/2	0/2
Total (%)	1/1 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)		1/1 (100)	2/2 (100)	7/7 (100)	2/2 (100)	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0)	1/3 (33.3)	10/15 (66.7)	32/43 (74.4)		

uginosa は本剤に対しても耐性であることは、同系抗菌剤についてもほぼ同様である。また薬剤投与対象者が、高齢者であることも多く、比較的長期投与となることもあり副作用についても留意しなければならない。自覚的副作用が3例に認められたが、同系薬剤で問題となる各種中枢神経症状は1例も認められなかった。臨床検査値異常の6例は、いずれも軽度一過性の変化を示したものであり、副作用とあわせて特に処置を要した例は1例もなかった。

クラミジアに対する *in vitro* での保存標準株および臨床分離株に対する抗菌力の成績から、本剤は OFLX や CPMX と同程度に臨床効果が期待できるものと思われるが、今後の臨床的検討の結果を待つところである。

以上本剤は、主治医の有用性判定も考え合わせると、複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3), NY-198, 盛岡, 1987
- 2) UTI研究会 (代表:大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 409~441, 1986
- 3) 永山在明, 田緑晴子, 中尾借主, 熊澤浄一: キノリンカルボン酸系抗菌剤の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力. 西日泌尿 49: 537~541, 1987
- 4) 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 熊澤浄一, 他35名: 尿路感染症に対する AM-715の使用経験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 594~603, 1981
- 5) 百瀬俊郎, 吉峰一博, 熊澤浄一, 他24名: 泌尿器科領域各種感染症に対する DL-8280の使用経験. *Chemotherapy* 32 (S-1): 741~769, 1984
- 6) 中牟田誠一, 木下徳雄, 井口厚司, 他3名: 複雑性尿路感染症に対する AT-2266の使用経験. *Chemotherapy* 32 (S-3): 859~863, 1984
- 7) 熊澤浄一, 尾形信雄: UTI起炎菌の耐性化と菌交代. 日本臨牀 44: 2568~2572, 1986
- 8) 熊澤浄一, 尾形信雄: 複雑性 UTI, 複数菌 UTI の治療計画. 日本臨牀 44: 2595~2597, 1986

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF NY-198
IN URINARY TRACT INFECTION

NOBUO OGATA, TETSURO MATSUMOTO, MASATOSHI TANAKA and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

SADAMU ANDO

Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital, Fukuoka

TAKUYA AMANO

Department of Urology, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital, Fukuoka

TETSUO OMOTO and HIROO YAGI

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital, Fukuoka

KENJI ITO

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital, Fukuoka

AIICHIRO IWAKAWA

Department of Urology, National Beppu Hospital, Oita

SHINICHI SATO and YASUSHI YAMADA

Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital, Fukuoka

SANSHIN HARA and YASUHIRO FUJISAWA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital, Fukuoka

HIROYUKI NAGAYOSHI and HARUKA HIRANO

Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital, Fukuoka

ARIAKI NAGAYAMA

Department of Microbiology, Saga Medical School, Saga

NY-198, a new synthetic quinolone derivative, was orally administered to 61 patients with urinary tract infection (UTI) at a daily dose of 200-600 mg for 3-14 days.

Clinical evaluation was made in 43 cases according to the Japanese UTI Committee's criteria. In acute uncomplicated UTI cases, the clinical effect was excellent in 9 and moderate in 2 (efficacy rate: 100%), and in complicated UTI cases, excellent in 15, moderate in 6 and poor in 11 (efficacy rate: 65.6%). Bacteriologically, all 13 strains in the acute uncomplicated UTI cases and 32 of 43 strains (74.4%) in the complicated UTI cases were eradicated.

Concerning side-effects, stomach discomfort, rash and diarrhoea were noticed in 3 patients and abnormal changes in laboratory findings were observed in 6, with slight leucocytopenia and elevation of GOT, Al-P, bilirubin and eosinophils.

The minimal inhibitory concentrations of NY-198 were 1.56-3.13 $\mu\text{g/ml}$ against 2 standard strains and 15 clinical isolate strains of *Chlamydia trachomatis*.