

慢性複雑性尿路感染症における NY-198 の臨床的検討

植田省吾・山下拓郎・吉武信行・野田進士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

新しいキノロン系合成抗菌剤である NY-198 の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 総合臨床効果では主治医判定および UTI 薬効評価基準で著効 4 例、有効 12 例、無効 4 例で総合有効率は 80% であった。
- 2) 細菌学的には 35 株中 31 株 (88.6%) が除菌された。
- 3) 副作用では自覚的には特に認めず、臨床検査値上でも本剤によると考えられる検査値異常は認めなかった。

NY-198 は norfloxacin, ofloxacin, enoxacin と同系統の新しいキノロン系経口合成抗菌剤で、Fig. 1 の如き化学構造式を有する。NY-198 はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対し、広い抗菌スペクトルを有し、かつ、それらに対し殺菌的に働く薬剤であり、高い血中濃度と尿中排泄を示すことから¹⁾、尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。今回、本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討を加えたので報告する。

I 対象と方法

対象は昭和 61 年 9 月より 10 月までの間、久留米大学医学部泌尿器科およびその関連施設において加療を行なった慢性複雑性尿路感染症 20 例である。年齢は 34 歳～86 歳で、男性 10 例、女性 10 例である。主な基礎疾患は膀胱腫瘍 4 例、前立腺肥大症 4 例、腎結石 3 例、神経因性膀胱 3 例、尿道狭窄 2 例、陳旧性尿路結核、腎盂腫瘍、尿道

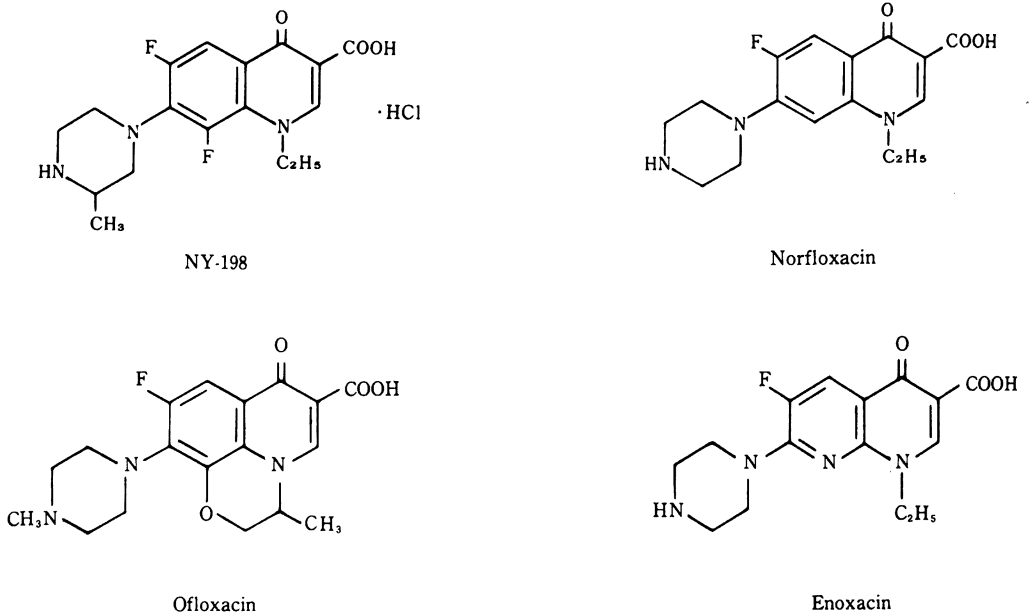


Fig. 1. Chemical structures of NY-198 and reference compounds

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side-effects	
						Dose (mg x/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μ g/ml)	UTI		Dr
1	74	M	C. C. C. B. P. H. Ureteral stone	(-)	4	200 x 3	5	(H) (+)	<i>S. aureus</i> (-)	10 ⁴ 0	0.20	Moderate	Good	(-)
2	51	M	C. C. C. Urethral stenosis	(-)	6	200 x 3	5	(H) (+)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>A. calcoaceticus</i> (-)	10 ⁷ 0	0.78 3.13 0.39	Moderate	Good	(-)
3	86	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	4	200 x 3	5	(H) (+)	<i>S. liquefaciens</i> (-)	10 ⁵ 0	25	Moderate	Good	(-)
4	70	F	Urethral caruncle Double kidney ureter	(-)	4	200 x 3	5	(H) (-)	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁵ 0	>100	Excellent	Excellent	(-)
5	62	M	C. C. C. B. P. H. Neurogenic bladder	(-)	4	200 x 3	5	(H) (-)	<i>A. calcoaceticus</i> (-)	10 ⁸ 0	0.39	Excellent	Excellent	(-)
6	57	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	4	200 x 3	5	(H) (-)	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁸ 0	12.5	Excellent	Excellent	(-)
7	72	F	C. C. C. Neurogenic bladder	(-)	6	200 x 3	5	(H) (-)	<i>A. xyloxydans</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ²	0.05 0.10 0.10 12.5	Moderate	Good	(-)
8	59	M	C. C. C. Urethral stenosis	(-)	6	200 x 3	5	(H) (H)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 0.78 >100	Poor	Poor	(-)
9	62	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	4	200 x 3	5	(+) (+)	<i>C. diversus</i> (-)	10 ⁵ 0	0.05	Moderate	Good	(-)
10	62	F	C. C. P. Renal stone	(-)	3	200 x 3	5	(H) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ 0	0.10	Moderate	Good	(-)

* Before treatment
After treatment

C. C. C.: Chronic complicated cystitis
C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis
B. P. H.: Benign prostatic hyperplasia

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side-effects
						Dose (mg x/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
11	66	F	C. C. P. Renal stone	(-)	6	200 x 3	5	(H) (±)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁷ 10 ²	0.10 0.10 100	Moderate	Good	(-)
12	84	F	C. C. C. Urethral prolapsus	(-)	6	200 x 3	5	(+) (±)	<i>E. faecalis</i> <i>M. Morganii</i> (-)	10 ⁷ 0	3.13 0.05	Moderate	Good	(-)
13	62	F	C. C. C. Neurogenic bladder	(-)	6	200 x 3	5	(H) (H)	<i>E. aerogenes</i> <i>A. faecalis</i> <i>E. coli</i> Yeast	10 ⁴ 10 ⁴	0.05 50 0.025	Poor	Poor	(-)
14	69	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	6	200 x 3	5	(+) (+)	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i> (-)	10 ⁶ 0	25 0.78 0.20	Moderate	Good	(-)
15	64	F	C. C. P. Neurogenic bladder Hydronephrosis	Urethra	1	200 x 3	5	(H) (+)	<i>A. faecalis</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁶	>100 >100 100	Poor	Poor	(-)
16	70	M	C. C. P. Renal pelvic tumor	(-)	6	200 x 3	5	(±) (-)	<i>A. calcoaceticus</i> <i>X. maltophilia</i> (-)	10 ⁶ 0	6.25 0.39	Moderate	Good	(-)
17	34	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	4	200 x 3	5	(H) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	0.10	Excellent	Excellent	(-)
18	56	M	C. C. P. Renal stone	(-)	6	200 x 3	5	(+) (±)	<i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁶ 0	0.78 0.78	Moderate	Good	(-)
19	45	M	C. C. C. Urogenital Tbc	Kidney	1	200 x 3	5	(+) (±)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)
20	56	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	6	200 x 3	5	(±) (+)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. agglomerans</i> (-)	10 ⁶ 0	0.05 0.1 0.05	Moderate	Good	(-)

* Before treatment

* After treatment

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
B. P. H. : Benign prostatic hyperplasia

Table 2. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI
200mg×3/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	4	7	15 (75.0%)
Decreased		1			1 (5.0%)
Replaced				1	1 (5.0%)
Unchanged			1	2	3 (15.0%)
Efficacy on pyuria		5 (25.0%)	5 (25.0%)	10 (50.0%)	Case total 20
<input type="checkbox"/> Excellent			4 (20.0%)		Overall effectiveness rate 16/20 (80.0%)
<input type="checkbox"/> Moderate			12		
<input type="checkbox"/> Poor			4		

Table 3. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (10.0%)			2	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper U. T. I.)	1 (5.0%)		1		100%
	4th group (Lower U. T. I.)	7 (35.0%)	4	3		100%
	Sub total	10 (50%)	4	4	2	80.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	10 (50%)		8	2	80.0%
	Sub total	10 (50%)		8	2	80.0%
Total		20 (100%)	4	12	4	80.0%

脱, 尿道カルンクルスのそれぞれ1例であった。投与方法は1回200mgを3回, 食後に5日間, 連続して経口投与をおこなった。臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)²⁾にもとづいておこなった。

II 結果

対象20例の詳細はTable 1に示す。主治医判定では著効4例(20.0%), 有効12例(60.0%), 無効4例(20.0%)であり, UTI薬効評価基準による判定例においても, 総合臨床効果はTable 2に示すごとく著効4例(20.0%), 有効12例(60.0%), 無効4例(20.0%)で, 総合有効率は80.0%であった。膿尿に対する効果では正常化5例(25.0%), 改善5例(25.0%), 不変10例(50.0%)であり, 細菌尿に対する効果では菌消失15例(75.0%), 減少1例(5.0%), 菌交代1例(5.0%), 不変3例

(15.0%)であった。疾患病態群別での有効率はTable 3に示すごとく第1群0%(0/2), 第2群対象なし, 第3群100%(1/1), 第4群100%(7/7), 第5群対象なし, 第6群80%(8/10)であり, 単独菌感染症, 複数菌感染症ともに80%の有効率であった。細菌学的効果ではTable 4のごとき菌が分離され, 主な分離株である*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Staphylococcus epidermidis*等はすべて除菌され, *Pseudomonas aeruginosa*以外は良好な除菌率で, 全体の除菌率は88.6%(31/35)であった。10⁶/ml接種時のMICと細菌学的効果との関係ではTable 5に示すごとく, 多くの菌種は0.78μg/ml以下に属し, 非常に高い除菌率であった。投与後出現菌はTable 6のごとくで, *P. aeruginosa*, Yeastの2株であった。

副作用では自覚的には特に認めず, 臨床検査値上で

Table 4. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	3	2(66.7%)		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)		
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)		
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)		
<i>S. liquefaciens</i>	2	2 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)		2
<i>X. maltophilia</i>	2	2 (100%)		
<i>A. calcoaceticus</i>	4	4 (100%)		
<i>A. xyloxydans</i>	1	1 (100%)		
<i>A. faecalis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)		
<i>S. warneri</i>	2	2 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>E. faecium</i>	1	1 (100%)		
Total	35	31(88.6%)		4

* : Regardless of bacterial count

も本剤によると考えられる検査値異常は認められなかった。

III 考 案

NY-198は新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤で、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示し、かつ、殺菌的に作用すると言われている。また、体内動態では、血中半減期は6~8時間と長く、高濃度で、尿中排泄も約80%と高く¹⁾、尿路感染症に有用な薬剤であろうと考えられる。

今回、我々の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討においては、主治医判定およびUTI薬効評価基準で

Table 6. Strains* appearing after NY-198 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (50%)
Yeast	1 (50%)
Total	2 (%)

* Regardless of bacterial count

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response in NY-198 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100		
<i>E. coli</i>	5/5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	5/5
<i>K. pneumoniae</i>	2/3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/3
<i>M. morgani</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>E. aerogenes</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>E. agglomerans</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. marcescens</i>	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	1/1	/	2/2
<i>S. liquefaciens</i>	/	1/1	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	2/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0/2	/	0/2
<i>X. maltophilia</i>	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>A. calcoaceticus</i>	3/3	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	4/4
<i>A. xyloxydans</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>A. faecalis</i>	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	0/1	/	1/2
<i>C. diversus</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. aureus</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. epidermidis</i>	/	3/3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3/3
<i>S. warneri</i>	/	1/1	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>E. faecalis</i>	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>E. faecium</i>	/	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	1/1
Total	18/19 (94.7%)	5/5 (100%)	/	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	/	1/4 (25%)	/	31/35 (88.6%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

80%と高い有効率であったが、有効例が多く、総合臨床効果では菌消失率が75%と高い割に、膿尿の改善度が低く、著効例が少ないことが有効例を増加させた原因となったと考えられる。疾患病態群別では第3群、第4群は100%、第6群も80%と高い有効率を示した。このことは経口剤でも中等症程度のやや難治性の尿路感染症に対して、効果を期待できるものと考えられる。

細菌学的検討においても本剤が広い抗菌スペクトルを有していることを反映して、大部分は0.78 μ g/ml以下のMICであり、優れた除菌率であった。同様の新キノロン剤である norfloxacin, ofloxacin, enoxacin は現在、一般臨床において使用され、その有用性は広く認められている。当科におけるそれら薬剤の開発時の臨床的検討と比較すると、norfloxacin³⁾, ofloxacin⁴⁾, enoxacin⁵⁾のいずれよりも本剤の臨床効果は優れていた。特に非カテーテル留置例の単独菌および複数菌感染症においては非常に良好な臨床効果を認めた。また、細菌学的にも優れた特徴を示していると考えられる。以上より本剤は中等

症の慢性複雑性尿路感染症に対し、十分効果の期待できる薬剤であると思う。また、副作用では自他覚的にも異常は認めず、臨床検査値上でも特に本剤によると思われるものは認められず、安全な薬剤であると思われた。

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) 松岡啓, 江藤耕作, 境優一, 吉住修, 宮原茂: 尿路感染症に対するAM-715の検討。Chemotherapy 29(S-4): 622-630, 1981
- 4) 植田省吾, 吉武信行, 江藤耕作: 慢性複雑性尿路感染症に対するDL-8280の臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 770-777, 1984
- 5) 植田省吾, 江藤耕作: 尿路感染症におけるAT-2266の臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3): 851-858, 1984

NY-198 IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, TAKURO YAMASHITA, NOBUYUKI YOSHITAKE, SHINSHI NODA and KOSAKU ETO
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University, Kurume

We evaluated NY-198, a new quinoline, for clinical efficacy, usefulness and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infection. The following results were obtained.

- 1) NY-198 was clinically evaluated by the attending doctor as excellent in 4 cases, moderate in 12, and poor in 4, the efficacy rate being 80.0% by both the doctor's and the Japanese Committee's evaluation.
- 2) Bacteriologically, 31 (88.6%) of 35 strains were eradicated.
- 3) No side-effects or laboratory abnormalities were observed in any of the patients.