

## 尿路感染症における NY-198 の基礎的臨床的検討

後藤 俊弘・島田 剛・川原 和也・川原 元司

落 司 孝一・坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大井好忠教授)

花房 明憲・竹 三郎

国立都城病院泌尿器科

尿路感染症から分離した *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する NY-198 の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 3.12, 12.5, 0.78, 6.25, 1.56, 0.78, 25, 0.39, 0.39, 3.12 μg/ml であり, ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) と同等かやや劣る抗菌力を示した。

NY-198 を 1 日 200~800mg, 3~7 日間経口投与し, 急性単純性尿路感染症 4 例に対し 100%, 慢性複雑性尿路感染症 16 例に対し 68.7% の有効率を得た。副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

近年開発されたキノロンカルボン酸系合成抗菌剤は, いずれも母核の 6 位にフッ素原子, 7 位にピペラジンを有し, 注射剤にも匹敵する強い抗菌力を示す。

NY-198 は新しく合成された経口用抗菌剤で, キノロンカルボン酸の母核の 6 位と 8 位にフッ素原子, 7 位に 3-メチルピペラジノ基を有する (Fig. 1)。

今回, 本剤の尿路感染症分離菌に対する試験管内抗菌力ならびに尿路感染症に対する有効性, 安全性を検討したので, その成績を報告する。

感染症患者から分離され教室に保管された 10 菌種計 255 株に対する NY-198 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>で測定し, 対照薬とした ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) の抗菌力と比較検討した。測定培地は Mueller-Hinton agar (Difco) を用い, Mueller-Hinton broth (Difco) で 1 夜前培養した各菌株を 10<sup>6</sup> CFU/ml に調整後, マイクロプロンター (佐久間製作所) で接種した。

### 2. 臨床的検討

昭和 61 年 2 月から昭和 62 年 1 月までに当院ならびに関連施設の泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎 (AUC) 6 例, 急性単純性腎盂腎炎 (AUP) 1 例, 慢性複雑性膀胱炎 (CCC) 11 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 (CCP) 9 例, 計 27 例を対象に本剤を 1 回 100~400mg, 1 日 2~3 回, 3~7 日間経口投与し, 本剤の有効性と安全性ならびに有用性を検討した。

## II 成績

### 1. 試験管内抗菌力

*Staphylococcus* spp. 35 株は NY-198 (以下本剤と呼ぶ) 12.5 μg/ml で全株の発育が阻止された。本剤に対する感受性のピークは 1.56 μg/ml にあり, OFLX より約 2 段階劣るが, NFLX と同等の成績であった (Fig. 2)。

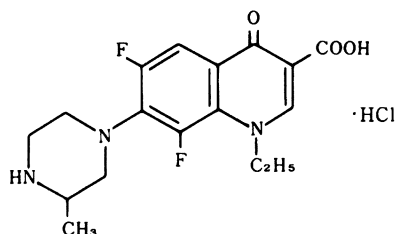


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

## I 材料と方法

### 1. 試験管内抗菌力

昭和 59 年 1 月から昭和 60 年 12 月までの 2 年間に, 尿路

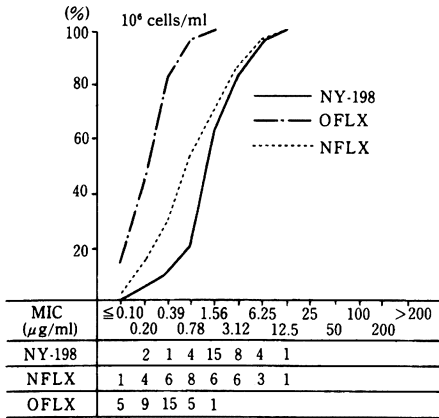


Fig. 2. Antibacterial activity against *Staphylococcus* spp. (35 strains)

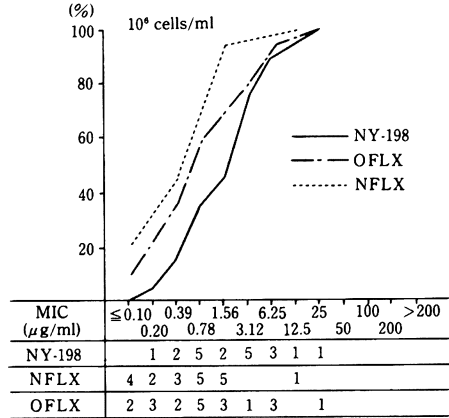


Fig. 5. Antibacterial activity against *C. freundii* (20 strains)

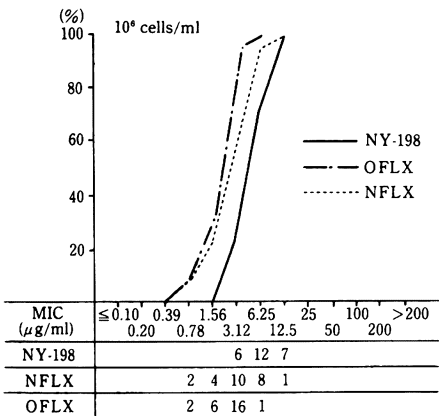


Fig. 3. Antibacterial activity against *E. faecalis* (25 strains)

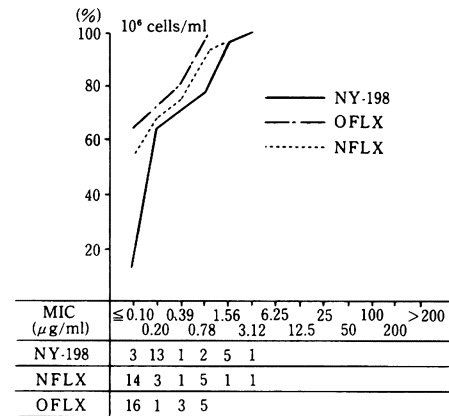


Fig. 6. Antibacterial activity against *K. pneumoniae* (25 strains)

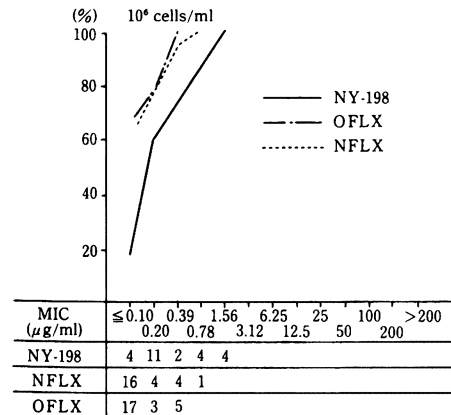


Fig. 4. Antibacterial activity against *E. coli* (25 strains)

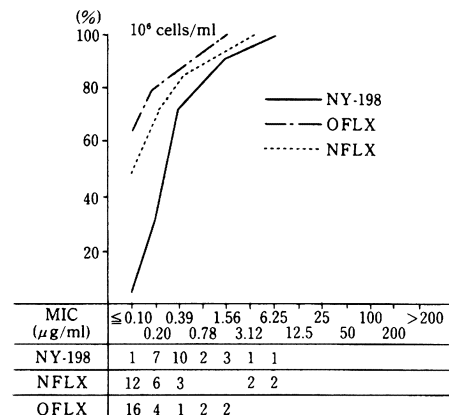


Fig. 7. Antibacterial activity against *E. cloacae* (25 strains)

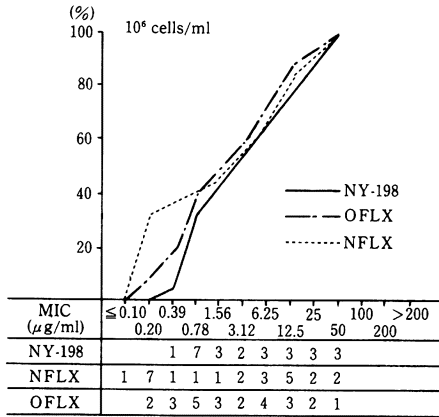


Fig. 8. Antibacterial activity against *S. marcescens* (25 strains)

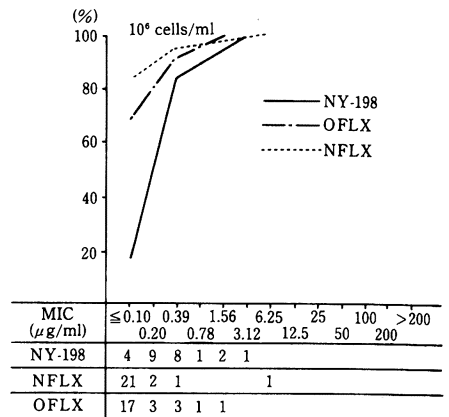


Fig. 10. Antibacterial activity against *P. vulgaris* (25 strains)

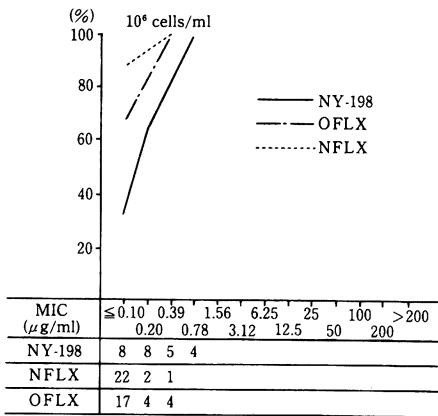


Fig. 9. Antibacterial activity against *P. mirabilis* (25 strains)

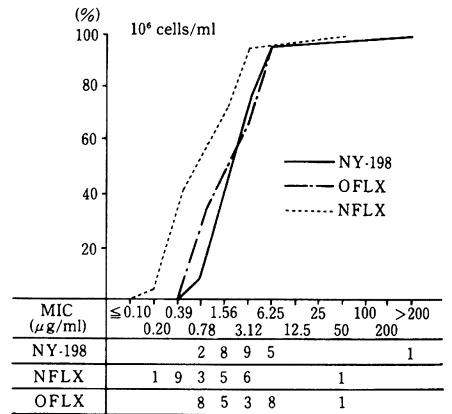


Fig. 11. Antibacterial activity against *P. aeruginosa* (25 strains)

*Enterococcus faecalis* 25株は本剤3.12~12.5µg/mlに分布し、感受性のピークは6.25µg/mlであり、OFLX, NFLXより1段階低い感受性を示した (Fig. 3)。 *Escherichia coli* 25株では全株が本剤1.56µg/mlで発育を阻止されたが、ピーク値は0.20µg/mlであり、OFLX, NFLXより1段階劣る成績であった (Fig. 4)。 *Citrobacter freundii* 20株の感受性分布は本剤0.20~25µg/mlに広く分布し、OFLX, NFLXよりやや低い感受性を示した (Fig. 5)。 *Klebsiella pneumoniae* 25株の本剤に対する感受性のピークは0.20µg/mlであり、全株3.12µg/ml以下に分布したが、OFLX, NFLXより1段階低い感受性を示した (Fig. 6)。 *Enterobacter cloacae* 25株は本剤6.25µg/mlで全株の発育が阻止され、感受性のピークは0.39µg/mlとすぐれていたが、本剤の抗菌力はOFLX, NFLXと比べ1~2段階劣っていた (Fig. 7)。

*Serratia marcescens* 25株は本剤0.39~50µg/mlに分布し、そのピークは3.12µg/mlであった。本剤はOFLXとほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 8)。 *Proteus mirabilis* 25株の感受性は全株が本剤0.78µg/ml以下に分布したが、OFLX, NFLXに比べると1~2段階低い感受性を示した (Fig. 9)。 *Proteus vulgaris* 25株は本剤3.12µg/mlで全株発育が阻止されたが、OFLX, NFLXに比べると本剤の抗菌力はやや弱かった (Fig. 10)。 *Pseudomonas aeruginosa* 25株は100µg/ml以上の1株を除き、全株が本剤0.78~6.25µg/mlに分布し、本剤はNFLXより1~2段階劣るがOFLXと同等の抗菌力を示した (Fig. 11)。

2. 臨床的検討

NY-198を投与した症例の clinical summary を Table 1 に示す。急性単純性 UTI 7例に対する本剤の

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria		MIC $\mu\text{g/ml}$	Evaluation		Side-effects
			Dose $\text{mg} \times / \text{day}$	Duration (days)			Species	Count /ml		UTI	Dr.	
1	30 F	A. U. C.	100 $\times$ 2	3	++	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	Excellent	Excellent	—
					—	—	—	—		—		
2	25 F	A. U. C.	100 $\times$ 2	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.10	Moderate	Good	—
					—	—	Streptococcus B	10 <sup>3</sup>		6.25		
3	70 F	A. U. C.	100 $\times$ 3	3	++	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	1.56	Excellent	Excellent	—
					—	—	—	—		—		
4	48 F	A. U. C.	200 $\times$ 3	5	+	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>			Excellent	—
					—	—	—	—				
5	18 F	A. U. C.	200 $\times$ 3	5	+	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>			Good	—
					—	±	—	—				
6	19 F	A. U. P.	200 $\times$ 3	5	+	+	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>			Good	—
					—	+	—	—				
7	35 F	A. U. C.	100 $\times$ 2	3	++	++	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>8</sup>		Excellent	Excellent	—
					—	—	—	—				

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis      A. U. P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		UTI group	Pyuria	Bacteriuria		MIC $\mu\text{g/ml}$		Evaluation		Side-effects
			Dose mg $\times$ /day	Duration (days)			Species	Count /ml	UTI	Dr.			
8	73 M	C. C. C. Bladder tumor	200 $\times$ 3	5	1	##	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	25	Poor	Poor	—	
								10 <sup>6</sup>					
9	75 M	C. C. C. Prostatic cancer	200 $\times$ 2	5	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> sp.	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	—	
10	34 F	C. C. P. Renal stone	100 $\times$ 3	5	3	+	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 <sup>6</sup>		Moderate	Good	—	
								10 <sup>2</sup>					
11	82 M	C. C. C. Bladder tumor	100 $\times$ 3	5	4	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	—	
12	74 M	C. C. C. Prostatic cancer	100 $\times$ 3	5	4	+	Yeast	10 <sup>8</sup>		/	Fair	—	
								10 <sup>2</sup>					
13	57 M	C. C. C. Neurogenic bladder	200 $\times$ 2	5	4	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.78	Excellent	Excellent	—	
14	31 M	C. C. P. Nephrostomy Renal stone	200 $\times$ 3	5	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	100	Poor	Fair	—	
								10 <sup>6</sup>					
15	45 F	C. C. P. Renal stone	200 $\times$ 2	5	3	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	50	Poor	Poor	—	
								10 <sup>5</sup>					
16	54 M	C. C. P. Nephrostomy	400 $\times$ 2	7	1	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	/	Poor	—	
								10 <sup>6</sup>					
17	89 M	C. C. C. B. P. H.	200 $\times$ 3	5	4	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>		Excellent	Good	—	

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

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		UTI group	Pyuria	Bacteriuria		MIC		Evaluation		Side-effects	
			Dose mg x/day	Duration (days)			Species	Count /ml	µg/ml	Dr.				
18	42 M	C. C. P. Ureter stone	200 x 3	5	3	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>			Excellent	Excellent	-	
19	57 M	C. C. P. Uretero-cutaneousostomy	200 x 2	7	1	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>		200		Moderate	Good	-
						+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>2</sup>						
20	73 M	C. C. C. B. P. H.	200 x 3	7	1	##	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>		1.56		Excellent	Excellent	-
						-	-							
21	34 M	C. C. P. Renal stone	200 x 3	5	3	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>		25		Excellent	Excellent	-
						-	-							
22	38 F	C. C. P. Renal stone	200 x 3	7	3	##	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>				/	/	-
						+	-							
23	73 M	C. C. C. Bladder tumor Bladder stone	100 x 2	7	4	##	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>				/	/	-
						-	-							
24	87 M	C. C. C. Bladder tumor	200 x 2	5	4	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>		50		Poor	Poor	-
						##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>						
25	44 M	C. C. C. Epididymitis Neurogenic bladder	200 x 3	5	4	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>		6.25		Excellent	Excellent	-
						-	-							
26	80 M	C. C. C. Bladder tumor	200 x 2	5	4	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>		25		Poor	Poor	-
						##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>						
27	65 M	C. C. P. Renal stone	200 x 2	5	3	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>				Moderate	Good	-
						##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>2</sup>						

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

臨床効果は、主治医判定で著効4例、有効3例で有効率100%であった。7例のうちUTI薬効評価基準(第3版)<sup>2)</sup>に合致する4例に対する総合臨床効果も著効3例、有効1例、有効率100%であり、細菌学的効果の検討でも100%の消失率が得られた。

慢性複雑性UTI 20例に対する本剤の臨床効果は主治医判定で著効8例、有効5例、やや有効2例、無効5例、有効率65%であった。UTI基準に合致する16例では膿尿に対する効果が消失8例、減少2例、不変6例、細菌尿に対する効果が陰性化8例、減少3例、不変5例であり、総合臨床効果は著効8例、有効3例、無効5例、有効率

68.8%であった(Table 2)。疾患病態群別効果の検討では第1群66.7%、第3群80%、第4群66.7%、第5群50%の有効率を示した(Table 3)。

細菌学的効果の検討では、16例から分離された19株中11株(57.9%)が本剤投与により消失した。菌種別には*S.marcescens* 3株、*P.aeruginosa* 5株の消失率がそれぞれ33.3%、20%と他菌種に比べ低値であり、これらの存続株に対する本剤のMIC値は25 $\mu$ g/ml以上であった(Table 4)。また本剤投与後出現菌として*Enterococcus faecalis* 1株が分離された。

本剤を投与した27例において、自他覚的副作用の出現

Table 2. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI

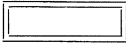
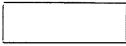

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8			8 (50.0%)
Decreased		1	2	3 (18.8%)
Replaced				
Unchanged		1	4	5 (31.3%)
Efficacy on pyuria	8(50.0%)	2(12.5%)	6(37.5%)	Case total 16
 Excellent	8 (50.0%)		Overall effectiveness rate  11/16 (68.8%)	
 Moderate	3 (18.8%)			
 Poor or Failed	5 (31.3%)			

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

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (18.8%)	1	1	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	5 (31.3%)	2	2	1	80.0%
	4th group (Lower UTI)	6 (37.5%)	4		2	66.7%
	Sub total	14 (87.5%)	7	3	4	71.4%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (12.5%)	1		1	50.0%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	2 (12.5%)	1		1	50.0%
Total		16 (100%)	8	3	5	68.8%

は認められず、末梢血、肝腎血液生化学検査を実施した9例においても、本剤の投与と関連を疑わせる異常値は認められなかった (Fig.12)。

### III 考 察

OFLX, NFLX, enoxacin (ENX) などのいわゆる新

Table 4. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI and strains appearing after NY-198 treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains after treatment (%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	3 ( 75%)	1	1 (100%)
<i>E. faecalis</i>				
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0	
<i>C. freundii</i>	1	0 ( 0%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100%)	0	
<i>S. marcescens</i>	3	1 ( 33%)	2	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 ( 20%)	4	
Total	19	11 (57.9%)	8	1 (100%)

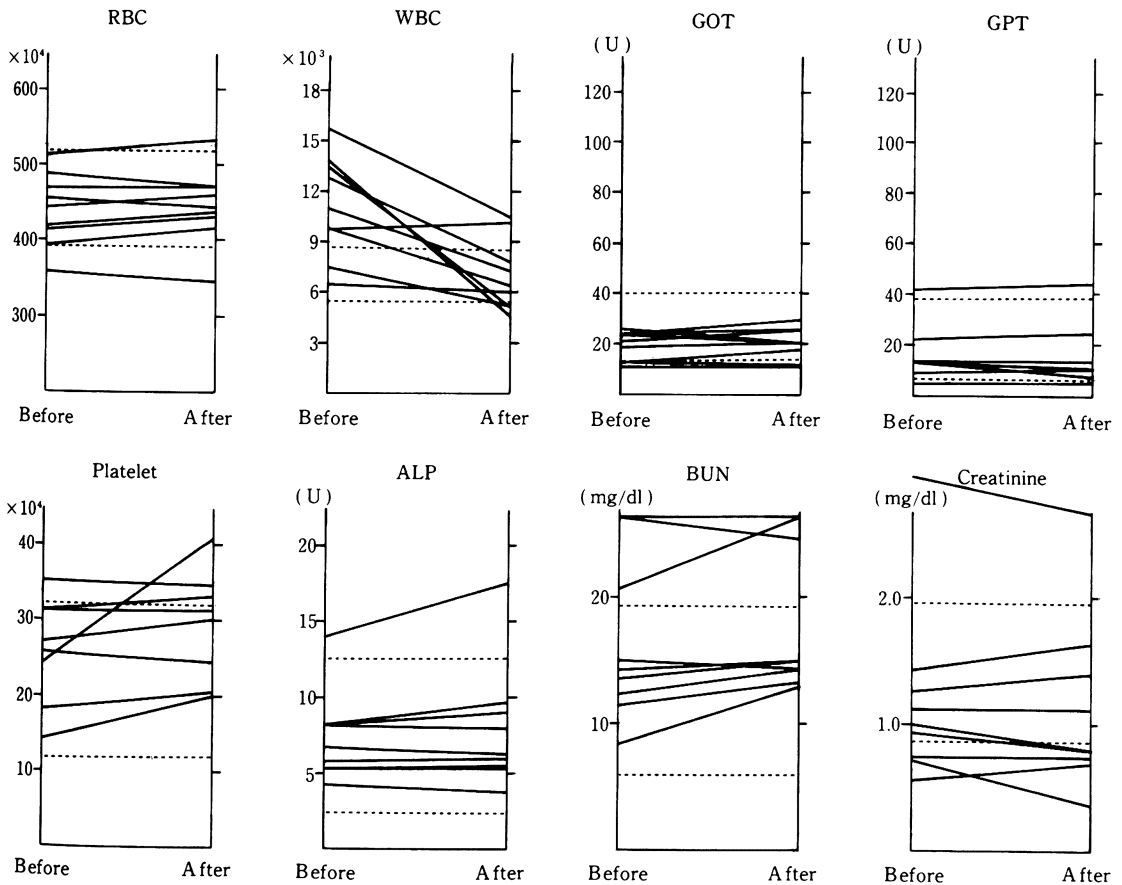


Fig. 12. Laboratory test before and after treatment with NY-198



キノロン系抗菌剤は、その母核側鎖の修飾（フッ素原子、ピペラジン環の導入）によって、既存の同系薬剤に比べると抗菌力や抗菌スペクトルが格段に向上した<sup>3-6)</sup>。

これら新キノロン系抗菌剤間では、一部のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌や *Bacteroides fragilis* を除く細菌に対する抗菌力に大差を認めない。代表的な UTI 分離菌に対する MIC を測定した今回の検討でも、本剤は対照とした NFLX, OFLX とほぼ同等か 1~2 段階弱い抗菌力を示したが、いずれの菌種に対しても経口剤としては極めて優れた抗菌力を示した。

新キノロン系抗菌剤のもう 1 つの特徴として、体内で代謝を受けることが少なく、良好な組織移行性を示す点が報告されている。しかし、経口投与時の尿中回収率は薬剤間で差が認められ、OFLX, ENX, ciprofloxacin (CPFX), NFLX の順に低くなることが知られている<sup>3-6)</sup>。一方、NY-198 経口投与時の尿中回収率は 12 時間後までに約 60% と OFLX と同等以上であった。

良好な組織移行性を示すことは、感染動物モデルにおける治療成績 (ED<sub>50</sub>) から明らかである<sup>7)</sup>。

化学療法剤の選択にあたり、薬剤による副作用には十分な配慮を必要とする。キノロン系抗菌剤は、幼年動物の関節に有害であるため、その適応年齢には制限がもうけられている。また、最近 ENX とある種の消炎鎮痛剤との併用によるケイレンが報告され、その発生機序についても研究が進められている。

今回の臨床的検討では、鎮痛剤の併用は行なわれていないが、1 回投与量最高 400mg までの検討ではケイレンを含め、副作用の発現例は認められなかったが、同系薬剤には同様の副作用が発現する可能性も示唆されており、十分な注意が必要と思われる。

## 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 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) 大井好忠, 他 (4 施設)：尿路感染症における AM-715 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 604~621, 1981
- 4) 川島尚志, 他 (4 施設)：尿路感染症における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1) : 795~809, 1984
- 5) 川島尚志, 他 (3 施設)：尿路感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 864~878, 1984
- 6) 川島尚志, 他 (3 施設)：尿路感染症に対する Ciprofloxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7) : 787~802, 1985
- 7) 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

## NY-198 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIRO GOTO, TSUYOSHI SHIMADA, KAZUYA KAWAHARA, MOTOSHI KAWAHARA,  
KOICHI OTOSHI, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology (Director: Prof. YOSHITADA OHI), Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

AKINORI HANAFUSA and SABURO TAKE

Division of Urology, Miyakonojo National Hospital, Miyakonojo

We compared NY-198, a newly synthesized oral quinolone, with ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) for *in vitro* antibacterial activity against bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection (UTI). MIC<sub>90</sub> of NY-198 against *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* were 3.12, 12.5, 0.78, 6.25, 1.56, 0.78, 25, 0.39, 0.39 and 3.12 µg/ml, respectively. Compared with OFLX and NFLX, it showed equal or slightly inferior activity against every bacterial strain tested.

NY-198, at a daily dose of 200 to 800 mg, was given to 27 patients with UTI for 3-7 days. The overall clinical efficacy rates in acute uncomplicated UTI and chronic complicated UTI were 100% and 68.7%. No adverse effects or abnormal clinical laboratory findings were observed.