

新経口キノロンカルボン酸系抗菌剤, NY-198の尿路・性器感染症に対する臨床的検討

鈴木 恵三・堀場 優樹

平塚市民病院・泌尿器科

白木 良一・高梨 勝男・小川 忠・柳岡 正範

篠田 正幸・名出 頼男

藤田学園保健衛生大学 泌尿器科学教室

新経口キノロンカルボン酸系抗菌剤, NY-198について以下の知見を得た。

1. ヒト前立腺液への移行。200mg投与後1時間では $0.43 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$), 2時間では $1.05 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$)であった。血中濃度との比は, 2時間で 0.98 ± 0.08 であった。

2. 臨床成績。1日200mg, 3日間の治療で急性単純性UTI 9例(膀胱炎8例, 腎盂腎炎1例)に対する評価は, UTI薬効評価基準で100%の有効率であった。慢性複雑性UTIには, 1日100~600mg 5日間投与した。UTI評価可能例24例に対する評価は, 著効9例, 有効7例, 無効8例で, 有効率66.7%を得た。無効症例の多くは, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*等による感染で, 留置カテーテルを用いている症例であった。性器感染症のうち, *Escherichia coli*による細菌性前立腺炎2例はいずれも著効, 急性副睾丸炎の2例にも全て有効以上であった。

3. 安全性。臨床検査値では, 肝機能異常1例と好酸球増加1例がみられたが, いずれも軽度で一過性であった。自覚的副作用では, 中枢神経症状2例と月経異常1例がみられた。中枢神経症状をみた1例は投与継続可能であり, 1例は中止し, 中止後無処置で1日以内に正常化した。

4. 結論。NY-198は, 尿路・性器感染症に対して, 既存のニューキノロン剤と同等の有効性と安全性を有するものと考えられた。特長として指摘されている *in vivo* 効果, 血中半減期の延長等についての利点は, 更に検討の余地がある。

NY-198は近年北陸製薬㈱によって研究, 開発され, その後塩野義製薬㈱と共に臨床への応用がすすめられてきた新しい経口用キノロン系抗菌剤である。本剤の化学構造式は Fig. 1 に示したように, キノロンカルボン酸骨格に, 1位にエチル基, 6位と8位にフッ素原子を, 7位側鎖に3-メチルピペラジノ基を導入したものである。

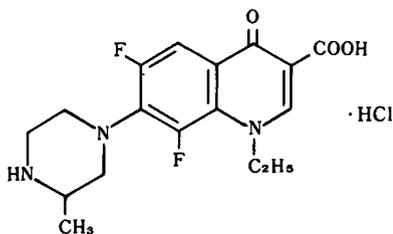
NY-198の特長は, norfloxacin (NFLX), ofloxacin

(OFLX), enoxacin (ENX) といった既存のニューキノロンとはほぼ同等の抗菌活性をもつ他に¹⁾, マウス感染症における *in vivo* 効果が優れていることが実験で示されている²⁾。またニューキノロン剤としては血中濃度が高く, かつ半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) が6~8時間と長いのが特長としてあげられている³⁾。われわれはこうした特長をもつ NY-198を38例の尿路・性器感染症の治療に用い, 有効性と安全性について検討を行なった。この他に, ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行を測定したので併せて報告する。

I 対象と方法

1. ヒト前立腺液 (Prostatic fluid: PF) への移行:

NY-198 200mgを4名の慢性前立腺炎の患者に内服させ, 1時間ないし, 2時間後に前立腺マッサージを行ない PF を採取した。同時に採血を行ない, 血中濃度も測定した。測定方法は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする bioassay 法によった。



1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

Table 1. Patients treated with NY-198

Diagnosis		No. of Patients	No. of cases evaluated for clinical efficacy		No. of cases evaluated for side-effects
			Dr. *	UTI *	
Uncomplicated	Cystitis	8	8	7	8
	Pyelonephritis	1	1	—	1
Complicated	Cystitis	18	18	18	18
	Pyelonephritis	7	6	6	7
Bacterial prostatitis		2	2	—	2
Epididymitis		2	2	—	2
Total		38	37	31	38

* Dr. : Dr's evaluation

UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

Table 2. Sex and age distribution of patients treated with NY-198

Age	Sex		Total (%)
	male	Female	
21 ~ 30		6	6 (15.8)
31 ~ 40	2	3	5 (13.2)
41 ~ 50		2	2 (5.3)
51 ~ 60	3	2	5 (13.2)
61 ~ 70	3	5	8 (21.1)
71 ~ 80	6	3	9 (23.7)
81 ~ 85	2	1	3 (7.9)
Total	16 (42.1)	22 (57.9)	38 (100)

2. 臨床的検討：

治療対象は昭和61年1月6日から61年6月26日の間に平塚市民病院泌尿器科と、藤田学園保健衛生大学泌尿器科を受診した外来患者で、尿路系や性器に感染を有する者である。疾患の内容と症例数は Table 1 に示した。症例の総数は38例で男性16例、女性22例で、性比は男4対女6であった。年齢構成は21~84歳までの範囲であった。このうち61歳以上の高齢者は20例で全例の53%を占めた (Table 2)。治療成績の判定は、全例主治医によって行なった。UTIでは、UTI薬効評価基準に合致する例はこれに基づいての判定を併せて行なった。安全性の検討としては、慢性複雑性尿路感染症の症例を中心に本剤投与前後の末梢血、肝、腎機能について臨床検査値を31例について測定した。自・他覚的副作用は問診により確認を行なった。

Table 3. Diffusion of NY-198 into human prostatic fluid (200mg P.O., 1 h or 2 h)

Case	1		2*	3*	4	Mean ± S.E.	5*	6*	Mean ± S.E.
	①	②							
Time after administration (h)	1						2		
PF (μg/ml)	0.37	0.21	<0.1	0.23	0.89	0.43±0.16**	1.03	1.07	1.05±0.02
Serum (μg/ml)	0.83	0.21	0.36	0.27	1.07	0.60±0.21	1.14	1.01	1.08±0.07
PF/Serum	0.45	1.00	—	0.85	0.83	0.78±0.12	0.90	1.06	0.98±0.08

* : Specimens from the same patient

** : Excluding No. 2 sample

Table 4. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side-effects	
				Dose (mg x /day)	Route			Duration (days)	Species*	Count	MIC		UTI
1	40	F	A.U.C.	100x2	P.O.	7 (3)	++ —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	(-)
2	33	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	++ —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	(-)
3	27	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	++ —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	Irregularity of menstruation
4	25	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	+ —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	(-)
5	52	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	++ —	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷		Excellent	Excellent	(-)
6	30	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	+ —	(-) (-)				Good	(-)
7	28	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	++ —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	(-)
*8	23	F	A.U.C.	100x2	P.O.	3	++ +	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶		Moderate	Good	(-)
*9	21	F	A.U.P.	200x3	P.O.	5	+ —	<i>K. oxytoca</i> (-)	10 ⁷			Excellent	(-)

* Before treatment UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

After treatment Dr : Dr's evaluation

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 5. Overall clinical efficacy of NY-198 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Pyuria										bacteriuria
	Eliminated	6	1								7 (100%)
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged										(%)
Effect on pain on micturition		7 (100%)			(%)			(%)			Patient total
Effect on pyuria		6 (86%)			1 (14%)			(%)			
Excellent					6 (86%)			Overall effectiveness rate			
Moderate					1						
Poor											

1) 尿路感染症 (urinary tract infection : UTI)。

(a)急性単純性膀胱炎と急性単純性腎盂腎炎 (acute uncomplicated cystitis : AUC, and acute uncomplicated pyelonephritis : AUP)。症例は AUC 8 例と AUP 1 例の計 9 例である。AUC に対しては、本剤を 1 日 200mg (分 2) で 3~7 日間投与した。AUP には 600 mg (分 3) を 5 日間投与した。AUC の 1 例を除き、UTI 薬効評価基準で効果判定を行なった。(b)慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI : CC-UTI)。症例の内訳は慢性複雑性膀胱炎 (chronic complicated cystitis : CCC) が 18 例、慢性複雑性腎盂腎炎 (chronic complicated pyelonephritis : CCP) 7 例の合計 25 例である。1 日投与量は 100~600mg (分 1~3) で、投与期間は 5~10 日間であった。このうち中止した 1 例を除いた 24 例が UTI 薬効評価基準によって評価し得た。

2) 性器感染症：症例は細菌性前立腺炎 2 例と急性副睾丸炎の 2 例の計 4 例である。1 日投与量は 600mg (分 3) で、7~15 日間投与し主治医により効果判定を行なった。

II 成績

1. PF への移行：

1 時間後の平均 PF 内濃度は 0.21~0.89 μ g/ml で、平均 0.43 \pm 0.16 μ g/ml (n=4) であった。2 時間後の値は 1.03~1.07 μ g/ml (n=2) で平均 1.05 \pm 0.02 μ g/ml であった。血中濃度はそれぞれ 0.21~1.07 μ g/ml (平均 0.60 \pm 0.21 μ g/ml) と 1.01~1.41 μ g/ml (平均 1.08 \pm 0.07 μ g/ml) であった。PF と血中濃度との比では、1 時間後で 0.78 \pm 0.12, 2 時間後で 0.98 \pm 0.08 であった (Table 3)。

2. 臨床的検討：

1) UTI : (a) AUC と AUP (Table 4, 5)。成績の一覧は Table 4 に示した。AUC 8 例のうち、UTI 薬効評価基準で評価可能な 7 例の評価は 6 例著効、1 例有効で有効率 100% であった。著効率は 86% である。全例 *E. coli* (1 例は *Enterococcus faecalis* との複数菌感染) による感染で、NY-198 による MIC を測定した 5 株は、0.025~0.05 μ g/ml と極めて低い値を示した。1 例の AUP は *Klebsiella oxytoca* によるもので、5 日間の治療で著効と判定された。

(b) CC-UTI 成績の一覧は Table 6 に示した。UTI 薬効評価基準で評価可能な 24 例の臨床成績の総括は、16 例が有効 (著効 9 例、有効 7 例) と判定され、有効率 66.7% であった (Table 7)。病態群別の成績では、単独菌感染 8 例に対しては、87.5% の有効率であった。複数菌感染 16 例では 56.3% の有効率で、このうち 5 群の有効率が 9 例中 2 例 22.2% で、効果が劣った (Table 8)。細菌学的効果では治療前に Gram-negative rod (GNR) 15 種、28 株が分離された。治療後では *Serratia* 4 株 (*S. marcescens* と *S. liquefaciens* を含む) のうち 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 4 株全てと、*Xanthomonas maltophilia* 1 株が残存した。この他の 21 株は全て除菌され、除菌率は 75% であった (Table 9)。Gram-positive cocci (GPC) は 10 種 18 株が分離された。主なものは、*E. faecalis* の 9 株で、このうち 3 株が存続した。全体で 15 株、83.3% が除菌された (Table 10)。投与後出現菌は、GNR が 8 種 9 株、GPC が 1 種 2 株の合計 11 株が検出された。

2) 性器感染症：2 例の細菌性前立腺炎は、いずれも *E. coli* による感染であった。2 株中 1 株の MIC は、0.05 μ g/ml の優れた感受性を示した。治療後いずれも細

Table 6-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation		Side-effects	
						Dose (mg X /day)	Route		Du- ration (days)	Species*	Count	* MIC	UTI		Dr.
10	78	F	C.C.C. Bladder tumor	(-)	G-6	100 X 1	P.O.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. stutzeri</i>	10 ⁵ <10 ³	3.13 6.25 6.25 3.13	Moderate	Excellent	-
11	73	M	C.C.C. Urinary fistula	(+)	G-5	100 X 2	P.O.	5	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>B. streptococcus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷ 10 ⁶	6.25 0.05 0.78 6.25 1.56	Poor	Poor	-
12	67	F	C.C.C. Ureterocutaneousomy Neurogenic bladder	(+)	G-5	100 X 2	P.O.	7	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁷ 10 ⁷	6.25 6.25 >100 >100	Poor	Poor	-
13	58	F	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	100 X 2 200 X 2	P.O.	10	## ##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.1	Moderate	Good	-
14	52	M	C.C.C. Neurogenic bladder	(-)	G-4	100 X 2	P.O.	5	## ##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
15	62	F	C.C.C. Contracted bladder	(-)	G-6	100 X 2	P.O.	5	+	<i>S. scituri</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Lactobacillus</i> sp.	10 ⁶ <10 ³	1.56 0.78 25.0	Excellent	Good	Slight- headache feeling
16	76	F	C.C.C. Neurogenic bladder Bladder ptosis	(-)	G-6	200 X 2	P.O.	5	+	<i>S. hominis</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁶	0.78 6.25	Excellent	Excellent	(-)
17	84	F	C.C.C. Bladder tumor Neurogenic bladder	(-)	G-6	200 X 2	P.O.	7	## ±	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶ <10 ⁸	6.25 3.13 6.25	Moderate	Good	(-)
18	77	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy Neurogenic bladder	(+)	G-5	200 X 3	P.O.	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5	Poor	Fair	(-)
19	70	M	C.C.C. Urethral stricture Prostatic stone Prostatic hypertrophy	(-)	G-4	200 X 3	P.O.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	25.0 25.0	Poor	Poor	(-)
20	66	M	C.C.C. Urinary fistula	(+)	G-5	200 X 3	P.O.	5	## +	<i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ <10 ⁸	0.05	Moderate	Good	(-)
21	81	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy Urethral stricture	(-)	G-6	200 X 3	P.O.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. (-)	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	(-)

* Before treatment UTI : Criteria proposed by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 After treatment Dr. : Dr's evaluation

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NY-198

Pa-tient No.	AgeSex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side-effects		
					Dose (mg X /day)	Route		Duration (days)	Species*	Count	MIC		UTI	Dr.
22	83 M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	(-)	G-4	200 X 3	P.O.	5	##	<i>E. aerogenes</i> (-)	10 ⁴	Moderate	Good	(-)	
23	76 M	C.C.C. Prostatic tumor	(-)	G-4	200 X 2	P.O.	5	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	
24	52 M	C.C.C. Neurogenic bladder	(+)	G-5	200 X 3	P.O.	5	+	<i>P. cepacta</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	
25	48 F	C.C.C. Urethral stricture	(-)	G-4	200 X 2	P.O.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	Excellent	Excellent	(-)	
26	79 M	C.C.C. B.P.H.	(+)	G-5	200 X 3	P.O.	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. stutzeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxydans</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	6.25 100 100 6.25	Poor	Poor	(-)
27	71 M	C.C.C. B.P.H.	(+)	G-5	200 X 2	P.O.	5	## +	<i>X. matrophila</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>X. matrophila</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	3.13 12.5 25.0 12.5	Poor	Poor	(-)
28	65 F	C.C.P. Ureterocutaneostomy	(+)	G-5	100 X 2	P.O.	7	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>M. morgani</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>P. meningosepticum</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	0.78 0.025 0.025	Poor	Poor	(-)
29	49 F	C.C.P. Hydronephrosis	(+)	G-5	100 X 2	P.O.	8	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	3.13 12.5 6.25	Poor	Poor	S-GOT ↑ S-GPT ↑ A-P ↑
30	36 F	C.C.P. Renal stone	(-)	G-6	100 X 2	P.O.	5	± ±	<i>E. faecalis</i> <i>Lactobacillus</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁴ 10 ³ 10 ³ 10 ³	6.25 50.0 6.25 50.0	Moderate	Fair	(-)
31	79 M	C.C.P. Prostatic hypertrophy	(-)	G-6	200 X 2	P.O.	7	## -	<i>E. coli</i> GPC	10 ⁶	Excellent	Excellent	(-)	
32	64 F	C.C.P. Hydronephrosis	(-)	G-3	200 X 3	P.O.	5	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	
33	71 F	C.C.P. Renal tuberculosis	(+)	G-1	200 X 3	P.O.	5	## +	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	Moderate	Good	(-)	
34	69 F	C.C.P. Ureterocutaneostomy	(+)	G-5	(300 X 3)	P.O.	1 time	## n. d.	<i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes</i> sp. n. d.	10 ⁷		Unknown	dizzy feeling (+)	

* Before treatment UTI : Criteria proposed by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis
After treatment Dr. : Dr's evaluation

菌は消失した。前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS) 中の白血球は1例で消失, 1例改善を示した。判定としては2例共著効で, 有効率100%であった。2例の急性副睾丸炎は1例 *E. coli* による UTI を併発していた。いずれも治療後, 自発痛, 腫脹, 圧痛等の臨床症状が消失又は改善し, それぞれ著効, 有効と判定した (Table 11)。

Table 12には治療を行なった全38例に対する主治医による効果判定を示した。有効率は37例中著効19例, 有効9例の75.7%を得た。

III 安全性

本剤によると思われる臨床検査値の異常は GOT, GPT の上昇1例, 好酸球の増加が1例であった (Table 13)。自覚的副作用としては月経異常1例, 目まい, 頭重

感1例, ふらふら感1例の計3例が認められた。ふらふら感を訴えた症例は1回の投与で中止した。他の2症例はいずれも軽度で投与継続は可能であった。月経異常を除く1例は治療終了後, 1日で無治療で消失した (Table 14)。

IV 考察

NY-198のPFへの移行は, 200mg内服後1時間で $0.43 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, 2時間では $1.05 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ とほぼ1時間値の倍の移行を示した。血中濃度も1時間では $0.60 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ と低いが2時間では $1.08 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ とPFと同様にほぼ倍の濃度で, PFへの移行が血中濃度とよく相関していることが分かる。既存の同系剤と比較すると, 本剤2時間後の濃度は OFLX⁴⁾, ENX⁵⁾ とほぼ同等の値で, 血中濃度と同じレベルの優れた移行を

Table 7. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	9	1	3	13 (54.2%)
Decreased	1	1	1	3 (12.5%)
Replaced			2	2 (8.3%)
Unchanged		2	4	6 (25.0%)
Effect on pyuria	10 (41.7%)	4 (16.7%)	10 (41.7%)	Patient total 24
Excellent	9 (37.5%)		16/24 (66.7%)	
Moderate	7			
Poor	8			

Table 8. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by the type of infection

Group		No of Patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (4.2%)		1		100.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				0.0%
	3rd group (Upper UTI)	1 (4.2%)	1			100.0%
	4th group (Lower UTI)	6 (25.0%)	3	2	1	83.3%
	Sub total	8 (33.3%)	4	3	1	87.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	9 (37.5%)	1	1	7	22.2%
	6th group (Catheter not indwelt)	7 (29.2%)	4	3		100.0%
	Sub total	16 (66.7%)	5	4	7	56.3%
Total		24 (100.0%)	9	7	8	66.7%

Table 9. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI and strains appearing after treatment

(GNR)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains after treatment
<i>E. coli</i>	7	7 (100.0)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100.0)		
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100.0)		
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100.0)		
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100.0)		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100.0)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100.0)		
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0)	1	1
<i>S. liquefaciens</i>	2	1 (50.0)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0.0)	4	2
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100.0)		
<i>P. stutzeri</i>	1	1 (100.0)		1
<i>X. maltophilia</i>	1	0 (0.0)	1	
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	2 (100.0)		1
<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1 (100.0)		1
<i>F. meningosepticum</i>				1
<i>A. faecalis</i>				1
<i>A. xylosoxydans</i>				1
Total (GNR)	28	21 (75.0)	7	9

* Persisted : regardless of bacterial count

示した。このPF濃度は、細菌性前立腺炎の主な起炎菌である *E. coli* や *Klebsiella* が、NY-198に0.2~0.39 µg/mlに感受性のピークがあることから⁶⁾、これ等に基づく前立腺炎には有効であることが示唆される。これに対してGPCのうち *Staphylococcus epidermidis* は0.78~1.56 µg/mlに感受性のピークがあり⁹⁾、有効性が期待出来るが、*E. faecalis* は、MICのピークが6.25 µg/mlであり、これによる感染には効果が劣るものと思われる。

単純性UTIでは、有効率100%を得たが、起炎菌とこれに対する本剤の抗菌活性、尿中濃度等から⁶⁾考えて全て妥当な結果である。今回のこの種の対象には、投与量を1日100mgを2回(AUPには200mgを3回)としたが、これ以下の投与量でも十分な効果が期待できる。AUCでは1日量50mgを2回、又は100mgを1回、AUPでは、

200mgを2回といった量でも今回の成績と同様に優れた結果が得られるものと思われる。

CC-UTIには、24例中16例、66.7%の有効率であった。この種の対象は、常に基礎疾患の程度によって、有効率に大きな差が出るので、有効率のみで一概に本剤を評価することはできない。NY-198はニューキノロンに属し、各種の細菌に対し抗菌活性が強い。従って、外来症例としては、カテーテル留置例を含む、比較的複雑な基礎疾患をもつUTIをも治療の対象とした。その結果、UTI薬効評価基準で評価した24例中10例(41.7%)は、留置カテーテル例であり、このうち9例は複数菌感染で難治性感染症が多かった。この5群に属する9例の有効率は22.2%と低く、これが、全体の有効率に大きく影響を及ぼした。菌種でみると、*P. aeruginosa* に対する効果

Table 10. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI and strains appearing after treatment

(GPC)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains after treatment
<i>E. faecalis</i>	9	6 (66.7)	3	
<i>E. avium</i>	1	1 (100.0)		
<i>E. faecium</i>	1	1 (100.0)		
<i>S. sciuri</i>	1	1 (100.0)		
<i>S. hominis</i>	1	1 (100.0)		
β -streptococcus	1	1 (100.0)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100.0)		
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100.0)		
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100.0)		2
other GPC	1	1 (100.0)		
Total (GPC)	18	15 (83.3)	3	2

* Persisted: regardless of bacterial count

が劣り、4株全てが除菌できなかった。この他に、*Serratia*にも4株中2株、50%消失で、他のGNRに比べて効果が劣った。GPCに対しては*E. faecalis*には9株中6株、66.7%の除菌率であったが、その他の9菌種には全て有効であった。以上の成績と一部の感染症の結果とを併せて考えると、*P. aeruginosa*, *Serratia*, *E. faecalis*といった細菌に基づく、中等度以上の疾患をもつ対象には本剤の効果は劣る。これまでニューキノロンに対する評価と期待が、一般の臨床家の間で大きかったのでこのような対象を多くした。しかし、NY-198も、対象の選択が重要で、内服薬の治療の限界があり、これをもとに対処すべきであることが分かる。非カテーテル留置例や、軽度の基礎疾患に基づくCC-UTIには、今回の臨床成績にみられたように、優れた有効性が期待できる。一方で複数菌要因の多いものは当然効果が劣る。なお最近では広くニューキノロンが臨床治療で多用されることが多く、*P. aeruginosa*, *Serratia*等の難治性菌に対して、3~4年前に比べて、明らかに感受性が低くなってきた事実がみられる。このことも有効率を低くしている要因といえる。注意を要する必要がある。1日投与量については、本来起炎菌、基礎疾患と宿主条件によって決定されるべきであるが、通常では400~600mg(分2~分3)が妥当と思われる。NY-198は、冒頭に触れたようにT $\frac{1}{2}$ (β)が6~8時間と長いので、1日2回の投与が薬動力学上有用と思われ、その意味で400mg, 分2といった対象

が有効であれば最も適切な症例であろう。

性器感染症のうち、細菌性前立腺炎の2例はEPSから*E. coli*が分離され、MICが0.05 μ g/mlであったから、濃度移行からみて、予想通りいずれも優れた成績を得た。現在までのところ2例のみの検討なので更に症例を重ねて検討を要するが、本剤はOFLX⁹、ENX⁹、NFLX⁹等の既存のニューキノロンと同様に、細菌性前立腺炎には有用な薬剤と考えられる。2例の急性副睾丸炎にも有効であった。こうした性器感染症には、有効な抗菌剤が充分組織に到達し得ることが治療上不可欠であるが、本剤はこの成績から、優れた移行を立証しているものといえる。最近では急性副睾丸炎の病原体として、一般の細菌ばかりでなく、*Chlamydia trachomatis*が関与していることが知られている^{8,9}。これまでに一部のニューキノロンが*Chlamydia*に有効であることが認められており¹⁰、NY-198もこの種の対象に有効である可能性がある。

安全性について、臨床検査値で、肝機能値(GOT, GPT, A1-Pの上昇)1例と、好酸球増加が1例みられたが、いずれも軽度で一過性であるので特に問題はないと考える。

自覚的副作用として、中枢神経症状と思われるめまいふらふら感2例がみられた。1例は69歳女性(59kg)で、膀胱癌のため膀胱全摘後、両側尿管皮膚瘻を基礎疾患とするCC-UTIであり、糖尿病の合併もあった。P.

Table 11. Clinical summary of urogenital infection patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation	Side-effects	
				Dose (mg X/day)	Route	Duration (days)			Species*	Count			MIC
35	32	M	Acute bacterial prostatitis	200 X 3	P. O.	15	++ —	++ +	¹⁾ <i>E. coli</i> (—)	10 ⁷	0.05	Excellent	Eos. 0% ↓ 9%
36	35	M	Chronic bacterial prostatitis	200 X 3	P. O.	7	++ —	++ —	²⁾ <i>E. coli</i> (—)	10 ⁷		Excellent	(—)
37	54	M	Acute epididymitis	200 X 3	P. O.	7	++ —	— —	(—) (—)			Excellent	(—)
38	62	M	Acute epididymitis	200 X 3	P. O.	7	++ ±	++ —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷		Good	(—)

* Before treatment Dr. : Dr's evaluation ¹⁾, ²⁾ : Isolated from EPS

After treatment a), b)....Leucocytes in EPS

Table 12. Dr's overall clinical evaluation of NY-198 in various infections

Disease	Evaluation	No. of Cases							Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown			
Uncomplicated	Cystitis	6	2						8/8 (100)
	Pyelonephritis	1							1/1 (100)
Complicated	Cystitis	7	5	1	5				12/18 (66.7)
	Pyelonephritis	2	1	1	2	1			3/6 (50.0)
Bacterial prostatitis		2							2/2 (100)
Epididymitis		2	1						2/2 (100)
Total		19	9	2	7	1			28/37 (75.7)

Table 13-1. Laboratory findings in treatment with NY-198

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb. (g/dl)		Ht. (%)		WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-p. (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	504	460	14.1	14.0	34.6	42.1	59	64	21.0	24.5	15	15	16	11	4.2	3.9	13	15	0.7	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	434	450	13.8	14.2	39.5	41.3	99	69	19.9	20.8	9	11	8	4	25	28	7	10	0.8	0.8	139	139	4.1	4.0	106	102				
9	447	460	13.1	13.2	38.7	39.7	55	60	25.7	23.5	26	23	19	22	5.6	5.8	11	11	0.7	0.7	142	142	4.0	4.4	107	107				
10	274	245	9.2	8.1	27.9	26.1	56	56	17.1	15.7	15	16	4	7	13.1	12.0	39	35	3.0	3.0	146	141	3.7	3.9	107	106				
11	334	326	8.8	8.7	27.3	26.3	43	42	14.2	13.7	21	21	10	10	7.6	8.0	54	50	3.8	3.8	140	136	4.3	4.4	111	103				
12	452	477	14.1	14.4	44.1	42.6	124	69	30.8	33.7	13	14	14	7	12.6	12.3	28	17	1.3	1.2	136	138	4.3	4.9	100	100				
13	425	425	12.6	12.5	38.4	38.3	97	101	15.0	17.0	21	20	9	12	9.4	10.2	31	28	1.3	1.4	140	139	4.6	4.4	105	102				
14	459	446	14.9	14.2	43.6	42.1	52	28	23.8	24.9	5	13	10	5	7.0	6.9	12	8	0.8	0.8	142	143	4.3	4.6	106	103				
15	442	452	12.6	12.8	39.0	40.8	40	39	11.7	11.4	24	23	16	19	7.2	7.5	27	32	1.2	1.5	137	143	4.5	4.8	104	109				
16	424	414	12.9	12.3	38.4	36.7	42	42	24.9	19.5	19	19	14	6	6.6	5.8	14	11	0.6	0.6	143	141	4.3	4.4	104	99				
17	416	441	11.5	12.0	34.9	37.4	69	80	25.4	30.0	11	12	6	3	7.2	7.4	12	15	0.8	0.9	144	141	3.6	3.9	109	103				
18	531	562	15.5	16.4	46.2	48.0	56	60	11.1	13.0	38	39	48	37	11.4	12.4	11	11	1.1	1.2	139	139	4.4	4.3	106	101				
19	420	429	12.6	12.5	37.7	38.1	52	47	10.8	10.6	16	17	9	12	8.0	7.8	21	22	1.5	1.5	142	143	4.1	3.9	104	107				
20	481	425	13.3	13.2	39.6	39.4	86	76	21.1	23.3	18	22	21	19	8.8	7.5	17	19	1.3	1.3	140		5.0		101					
21	503	510	16.1	16.1	47.6	48.2	84	87	19.3	17.9	15	19	2	6	15.6	16.6	19	17	1.0	1.0	144	143	4.4	3.6	104	106				
22	465	401	15.6	13.5	45.9	39.3	66	84	11.1	8.2	22	23	6	10	5.7	5.1	23	22	0.9	0.7	141	144	3.9	3.0	102	107				

B : Before A : After

Table 13-2. Laboratory findings in treatment with NY-198

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb. (g/dl)		Ht. (%)		WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		Plat. ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-p. (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
23	444	426	13.1	12.7	39.9	38.1	128	87	21.9	21.8	18	14	4	3	7.0	7.6	11	10	0.7	0.7	139	140	4.1	3.9	109	110
24	464	481	14.3	14.9	43.3	45.1	74	67	19.9	21.0	11	11	11	10	9.2	10.4	10	12	1.1	1.1	143	142	3.9	4.3	103	101
25	462	456	13.8	13.8	41.3	40.9	67	53	21.3	19.9	20	17	22	13	8.0	7.7	15	9	0.9	0.8	142	142	3.9	4.1	107	108
26	412	410	12.8	12.7	38.4	38.2	45	49	20.9	19.8	18	20	10	14	6.4	6.5	19	19	1.1	1.1	140	142	4.5	4.5	105	104
27	445	474	13.2	13.9	38.3	41.6	91	90	11.3	11.4	22	27	31	36	9.1	10.0	22	24	1.1	1.1	142	143	4.2	4.1	104	106
28	451	441	13.3	13.2	39.6	39.1	55	54	18.2	22.5	14	15	5	4	7.6	7.7	18	15	0.9	1.0	141		3.9		103	
29	351	370	11.1	11.6	33.5	34.9	54	57	24.4	22.0	55	90	61	84	12.9	13.6	22	24	1.6	1.6	144	145	4.7	4.3	110	110
30	476	483	14.1	14.2	42.7	42.1	51	62	16.1	19.3	14	16	6	10	5.5	6.0	14	11	0.8	0.8	144	142	4.1	3.8	104	107
31	413	393	14.4	12.8	39.9	39.1	63	54	16.4	32.8	81	32	70	46	109	92	16	13	0.9	0.8						
32	409	402	12.6	12.1	36.4	35.9	54	53	18.2	11.7	16	20	8	9	4.3	4.4	22	21	0.8	0.7		144		3.6		106
33	311	334	9.5	10.5	30.0	30.3	41	72	29.1	45.4	17	20	10	18	49	70	27	20	1.4	1.8	138	140	3.9	4.1	106	107
34	415	550	11.8	16.0	36.1	48.1	66	140	33.6	28.6	13	6	2	1	4.7	5.6	12	16	0.9	1.2	141	140	3.4	3.2	101	101
35	533	499	16.7	15.5	48.8	45.1	167	50	16.2	20.7	16	19	8	13	6.9	5.7	19	16	1.2	1.1	141	140	3.5	4.2	97	101
37	479	494	14.9	15.4	45.7	45.9	74	62	17.0	23.1	12	15	11	11	6.2	6.6	14	15	0.9	1.2	143	143	4.1	4.6	105	103
38	528	522	15.6	15.4	45.6	45.1	92	57	17.1	20.3	14	16	9	13	9.2	8.7	16	18	1.0	1.1	143	143	3.8	4.2	107	105

B : Before A : After

Table 14. Abnormal clinical laboratory findings and side-effects after NY-198 treatment

Abnormal clinical values (n=31)					
No.	Item	Values	Follow up	Relation to drug	
1	GOT GPT Al-p.	55→90 61→84 12.9→13.6	N. D. N. D. N. D.	Probable Probable Probable	
2	Eosino.	0→6	9 (19 days)	Probable	
Side-effects (n=38)					
	Item	Appeared days	Drug administration	Treatment	Course
1	Dizziness	1	Discontinued	None	Recovered (3 days)
2	Headache Dizziness	2	Continued	None	Recovered (1 day)
3	Irregular menstruation	4	Discontinued	None	—

aeruginosa と *Alcaligenes* が尿中から検出され、1回300mg投与を行なったところ、1時間後からふらふら感が生じ、3～4時間後に増強し、その後軽度となった。この症例はこの1回だけで投与を中止し、無処置で3日後に消失した。これは1回の投与量300mgと多かったことが最大の原因であったと考えられる。あとの1例は62歳女性(46kg)で、腎障害(BUN27mg/dl, S-Cr 1.2mg/dl)の患者に1日200mg投与したところ、翌朝から軽いふらつきと頭重感を訴えた。この症例では5日間の投与を継続し、中止後1日でこれ等の症状は無処置で消失した。この他に、27歳、既婚の女性(55kg)に月経の異常が認められた。この症例では結婚後5年間月経が不順となったことはなかったが、本剤を内服したところ、予定より5日早く月経がきたとの訴えがあった。こうした理由でこの例では本剤との関係があるかも知れないと認定した。発現機序としては、中枢を介してホルモンの機能に影響を与えた可能性がある。こうした例はこれまで報告がなく、今後同系剤を含めて注目していきたい。発現頻度は全38例中3例、7.9%であり、同系剤と比べて特に問題となることはない。今回の検討では、同系剤でみられる消化器症状が1例もなく、本剤は、消化器系への影響がむしろ少ないとの印象を受けた。

文 献

- HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of NY-198, Abstracts of the International Symposium on New Quinolones: 36, Geneva, 1986
- HIROSE, T.; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE & S. MITSUHASHI: A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- NAKASHIMA, M.; T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M. KANAMARU, A. TSUJI, S. KUBO, O. NAGATA, E. OKEZAKI & Y. TAKAHARA: A new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 175, New Orleans, 1986
- 鈴木恵三, 置塩則彦, 名出頼男, 藤田民夫, 浅野晴好, 小川 忠, 玉井秀亀, 柳岡正範: 尿路感染症に対するDL-8280の有効性と安全性に関する臨床的検討および前立腺分泌液移行に関する検討。Chemotherapy 32 (S-1): 639~657, 1984
- 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新経口合成抗菌剤AT-2266のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3): 724~740, 1984
- 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
- 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 玉井秀亀, 柳岡正範, 鈴木恵三, 長久保一郎, 森口隆一郎, 三井久男, 小川 忠, 池田直昭, 織田孝英, 橋本達也, 川上 隆, 青木清一: AM-715の泌尿器科感染症における有用性判定のための基礎的および臨床的検討。Chemotherapy, 29 (S-4): 475~496: 1981
- BOWIE, W. R.; S. WANG, E. R. ALEXANDER, J. FLOYD, P. S. FORSYTH, H. M. POLLOCK, J. L. LIN, T. M. BUCHANAN and K. K. HOLMES: Etiology of Nongonococcal Urethritis. J Clinical Investigation 59: 735~742, 1977
- BOWIE, W. R.; E. R. ALEXANDER, J. B. STIMSON, J. F. FLOYD and K. K. HOLMES: Therapy for Nongonococcal Urethritis. Ann. Intern. Med. 95

: 306~311, 1981

- 10) 斎藤 功: 尿道炎に対する DL-8280 の臨床的検討。
Chemotherapy, 32 (S-1) : 596~601, 1984

NY-198, A NEW ORAL CHEMOTHERAPEUTIC DRUG, IN URINARY TRACT AND UROGENITAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and MASAKI HORIBA

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital, Hiratsuka

RYOICHI SHIRAKI, KATSUO TAKANASHI, TADASHI OGAWA, MASANORI YANAOKA,

MASAYUKI SHINODA and YORIO NAIDE

Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University, Toyoake

We performed basic and clinical studies on a new oral antimicrobial compound, NY-198, and obtained the following results.

1. Diffusion into human prostatic fluid (PF): drug concentrations in PF were $0.43 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$) and $1.05 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ ($n=2$) at 1 and 2 hours after 200mg administration. The PF/serum ratio was 0.98 ± 0.08 at 2 h after administration of 200mg.

2. Clinical results: 38 patients with urological infection were treated with NY-198 at 200-600mg per day for 3-5 days.

1) Uncomplicated UTI: 9 patients were given NY-198 orally at 200mg per day for 3 days. Of 7 cases evaluated by the Japanese UTI Committee's criteria, results were all excellent or moderate.

2) Complicated UTI: Of 24 cases evaluated by the UTI criteria, results were excellent in 9, moderate in 7 and poor in 8 cases, with an efficacy rate of 66.7%. Most of the cases with poor results were infected by *P. aeruginosa*, *S. marcescens* and *E. faecalis* and had an indwelling catheter.

3) Uro-genital infection: Of 4 patients with uro-genital infection, 2 with bacterial prostatitis in which *E. coli* were isolated, were excellent, and 2 with acute epididymitis were good.

4) Safety: in laboratory tests, elevated GOT, GPT and Al-P were observed in 1 case and eosinophilia in another. But these abnormal values were slight and transient. As side-effects, dizziness in 1 case, headache with slight dizziness in 1 and irregular menstruation in 1 occurred transiently. All these normalized after discontinuance of the drug.

5) Conclusion: NY-198 was found to be a useful antimicrobial with efficacy and safety comparable to other new quinolones. But further discussion and study of its *in vivo* activity and long half-life is necessary.