

尿路感染症に対する NY-198 の臨床的検討

和志田裕人・渡辺秀輝・阪上 洋・佐々木昌一・堀 武

安城更生病院 泌尿器科

尿路感染症20例に対して NY-198 を1日600mg, 原則として14日間投与しその有効性および安全性について検討した。

1. 主治医判定による有効率は、急性単純性膀胱炎100% (1/1例), 複雑性尿路感染症66.7% (10/15例), 尿道炎100% (3/3例) であり総計では73.7% (14/19例) であった。
2. UTI 判定による有効率は急性単純性膀胱炎100% (1/1例), 複雑性尿路感染症75.0% (9/12例) であった。
3. 細菌学的効果では、分離同定し得た23株中13株の消失を認め、その菌消失率は56.5%であった。
4. 副作用は1例に全身発赤, 血圧低下を認め、血液生化学検査では1例に軽度の白血球減少を認めた。その他18例には本剤による異常は認めなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社と塩野義製薬株式会社が共同で開発した新キノロン系抗菌剤であり, norfloxacin の8位にフッ素を, 7位ピペラジン環の3位にメチル基を配した化学構造を有する (Fig. 1)。この化学構造上の置換により経口投与後の吸収が良好となり代謝的安定性が増大し強い抗菌活性を示すことが特長とされている¹⁾。今回我々は NY-198 を尿路感染症例に対して臨床使用し、その有効性および安全性について検討する機会を得たのでその成績を報告する。

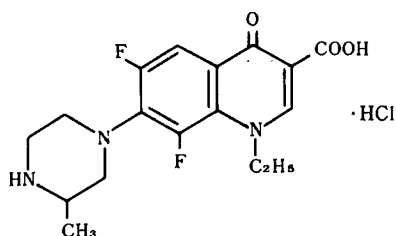


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象および方法

昭和61年10月から同年12月の間に安城更生病院泌尿器科において尿路感染症と診断された20例を対象とした。性別は男性15例, 女性5例であり, 年齢は21才から84才で, 平均年齢は55.5才であった。疾患の内訳は急性単純性膀胱炎1例, 慢性複雑性尿路感染症15例 (腎盂腎

炎1例, 膀胱炎14例), 尿道炎4例 (淋菌性および非淋菌性尿道炎各2例) であった。

本剤の投与方法は100mg含有の硬カプセルを内服とし, 投与量は1回200mg, 1日3回を原則として14日間投与した。

臨床効果判定は投与5日目および投与終了時に UTI 薬効評価基準 (第3版)²⁾ に準拠して主治医が行なった。

安全性については初診時に喘息, 薬物アレルギー等の既往歴を, 来院毎の間診により副作用の有無を確認すると共に, 投与開始時, 投与中および投与終了時に血液一般, 生化学, 尿検査を実施して本剤の臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

なお投与前, 中および後の細菌検査で分離された菌株の MIC は日本化学療法学会標準法により行ない, 相互生物医学研究所において測定した。

II 成績

NY-198 を投与した20症例を一括して Table 1 に示した。投与日数は14日間が最も多く15例で, その他は11, 12, 19および24日間が各1例であり, 1例は副作用の為1回内服しただけであった。重篤な副作用の出現した1例を除いた19例の平均投与日数は14.5日間であり, 臨床効果判定はこの副作用の出現した症例を除き19例について行なった。主治医判定では, 各疾患別にみると, 急性単純性膀胱炎1例は著効であり, 慢性複雑性尿路感染症15例は著効6例, 有効4例, 無効5例 (有効率66.7

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Re-marks
					Dose mg x /day	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	UTI		
1	55 M	CCP b. Renal stone	—	G-6	200 x 3	p. o.	12	++ —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ —	0.05 6.25	Excell- lent	Excell- lent	—	—
2	35 M	CCC Bladder stone	—	G-6	200 x 3	p. o.	14	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁷	— — — —	Poor	Poor	—	—
3	66 M	CCC BPH	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	++ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ³	0.39 >100 >100	Poor	Poor	—	—
4	65 M	CCC BPH r. Renal stone	—	/	200 x 3	p. o.	14	+ + +	<i>E. faecalis</i> — —	10 ³ ↓ — —	1.56 — —	/	Good	—	—
5	51 M	CCC Prostatic fibroadenoma	—	/	200 x 3	p. o.	24	+ —	— <i>S. epidermidis</i>	— 10 ³ ↓	— —	/	Poor	—	—
6	38 M	Non gonococcal urethritis	—	/	200 x 3	p. o.	19	+ — —	<i>Chlamydia</i> — —	+ — —	— — —	/	Excell- lent	—	—
7	21 M	Non gonococcal urethritis	—	/	200 x 3	p. o.	11	+ — —	<i>Chlamydia</i> — —	+ — —	— — —	/	Excell- lent	—	—
8	43 M	Gonococcal urethritis	—	/	200 x 1	p. o.	1	++	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	—	/	Feeling hot Redness	Pyrin. allergy	—
9	54 F	CCC	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	++ — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	0.10 — —	Excell- lent	Excell- lent	—	—
10	46 F	CCC Myoma uteri	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	++ — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁷ — —	0.10 — —	Excell- lent	Excell- lent	—	—

CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 CCC : Chronic complicated cystitis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Before treatment
 * During treatment
 After treatment

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

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria *			Evaluation **		Side-effects	Re-marks		
					Dose mg x/day	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr				
11	30 M	CCC Ureter stone	—	G-6	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 10 ³ ↓ 10 ³ ↓	— — —	— Mode-rate —	— Good —	— — —	— — —		
12	77 M	CCC BPH	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	—	—	—	—	—	
13	71 M	CCC BPH	—	G-6	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴ — 10 ³ ↓	6.25 6.25 25	—	—	—	—	—	
14	54 F	CCC Ureter stone Hydronephrosis	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁶	>100 >100 >100	—	—	—	—	—	
15	70 F	Uncomplicated cystitis	—	A	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	—	—	—	—	WBC ↓	
16	60 F	CCC Renal stone Bladder tumor	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	—	—	—	—	—	
17	84 M	CCC Prostatic fibroadenoma	—	—	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ³ 10 ⁴	— —	—	—	—	—	Poor	
18	83 M	CCC Prostatic stone	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>S. epidermidis</i> <i>G(+)</i> rod <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ³ ↓ 10 ³ ↓	— — —	—	—	—	—	—	Good
19	57 M	CCC Prostatic fibroadenoma	—	G-4	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	—	—	—	—	—	Excellent
20	51 M	Gonococcal urethritis	—	—	200 x 3	p. o.	14	—	—	<i>N.gonorrhoeae</i>	+	—	—	—	—	—	—	Excellent

CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 CCC : Chronic complicated cystitis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy
 Before treatment
 * During treatment
 After treatment
 UTI: Criteria by the committee of UTI
 ** Dr: Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy as judged by doctors

	Total	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy rate
Uncomplicated cystitis	1	1				100 %
Complicated UTI	15	6	4	5		66.7
Urethritis	4	3			1	100
Total	20	10	4	5	1	73.7%

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		7		1	8 (67%)
Decreased		1			1 (8%)
Replaced					0 (%)
Unchanged		2		1	3 (25%)
Efficacy on pyuria		10 (83%)	0 (%)	2 (17%)	Patient total 12
	Excellent	7 (58%)		9/12 (75%)	
	Moderate	2			
	Poor	3			

Table 4. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by the type of infection (UTI evaluation) 600mg/day, 5 days treatment

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	8	6	0	2	75.0
	Sub total	8	6	0	2	75.0
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	4	1	2	1	75.0
	Sub total	4	1	2	1	75.0
Total		12	7	2	3	75.0

%), 尿道炎 3 例は全て著効 (有効率100%) であった。効果判定された19例中著効10例, 有効 4 例であり総合有効率は73.7%であった (Table 2)。

UTI 判定は慢性複雑性尿路感染症15例のうち UTI 薬効評価基準に合致した12例について検討した。総合臨床効果は著効 7 例, 有効 2 例, 無効 3 例で有効率は75.0

%であった (Table 3)。

膿尿に対する効果は正常化10例 (83.3%), 不変 2 例 (16.6%) であり, 細菌尿に対する効果は陰性化 8 例 (66.7%), 減少 1 例 (8.3%), 不変 3 例 (25.0%) であった (Table 3)。

これら12例を各群別にみると, G-4 群は 8 例中著効 6

Table 5. Bacteriological response to NY-198

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	4	1 (25 %)	3
<i>E. faecalis</i>	3	2 (67 %)	1
<i>E. coli</i>	7	7 (100 %)	0
<i>S. marcescens</i>	2	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2
<i>P. cepacia</i>	2	0	2
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Chlamydia</i>	2	2 (100 %)	0
Total	23	13 (56.5%)	10

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to NY-198

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
	Inoculum size: 10^8 cells/ml													
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. faecalis</i>						1/1		1/1						2/2
<i>E. coli</i>	3/3	4/4												7/7
<i>P. aeruginosa</i>				0/1									0/1	0/2
Total	3/3 (100%)	4/4 (100%)		0/1 (0%)		1/1 (100%)		1/1 (100%)					0/1 (0%)	9/11 (82%)

例, 無効2例で有効率75.0%, G-6群は4例中著効1例, 有効2例, 無効1例で有効率75.0%であった(Table 4)。

細菌学的効果は副作用の出現した1例を除いた19例から本剤投与前の分離菌23株について施行し, 13株消失, 10株存続で消失率は56.5%であった。分離菌種別にみると *Escherichia coli* 7株, *Chlamydia* 2株, *Neisseria gonorrhoeae* 1株は消失したが, *Staphylococcus epidermidis* の4株中3株, *Enterococcus faecalis* の3株中1株および *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* 各2株中2株は存続した (Table 5)。

分離菌23株のうち MIC を測定し得た11株を検討すると *E. coli* 7株の MIC 値は全て0.05又は0.10 $\mu\text{g/ml}$ と高感受性菌で全株消失, *E. faecalis* 2株は1.56と6.25 $\mu\text{g/ml}$ で2株とも消失, *P. aeruginosa* 2株は0.39と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で2株とも存続であった (Table 6)。

副作用は20例中1例に出現した。この症例は43才男性で淋菌性尿道炎の診断のもと本剤を投与し, 第1回目内服1時間後に全身発赤, 体熱感を訴え再受診し, 血圧の低下を認めため緊急入院となった。入院後ただちに抗ヒスタミン剤, 副腎皮質ホルモン剤を投与し, すみやかに症状が改善し翌日退院した。

血液生化学検査では1例に白血球の軽度減少がみられた (Table 7)。

III 考 察

新キノロン系合成抗菌剤である NY-198は既存の norfloxacin に比較して血中濃度, 尿中排泄率が高い点が特長とされており, 本剤は尿路感染症に対する効果が期待される薬剤である。今回我々は尿路感染症20例に対して本剤を投与し有効性および安全性について検討した。1日投与量は本剤の MIC 分布, 体内動態および他の新キノロン系合成抗菌剤の用法, 用量などを検討して1回200mg, 1日3回内服とした。投与日数は原則として14日間とした。これは現在慢性複雑性尿路感染症に対する治療は5日間投与が多く, 5日間投与の成績から14日間投与の臨床効果が予測できるとされているが⁹⁾, 安全性の評価には14日間程度の長期間投与が必要と考えたからである。本剤を20例に投与し, 主治医判定による有効率は73.7%であり, そのうち慢性複雑性尿路感染症15例でも有効率は66.7%であった。また UTI 薬効評価基準をみたした慢性複雑性尿路感染症12例の総合臨床効果判定では有効率75.0%であった。これらの有効率は他の新キノロン系合成抗菌剤の有効率と比較しても遜色ないものと考えられた。尿道炎については評価対象例が3例と

Table 7. Laboratory findings before and after NY-198 therapy

No.	Age·Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Plt ($\times 10^4$)		GOT		GPT		Alp		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
		b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	55·M	477	459	15.5	15.1	46.7	43.5	6 500	5 400	17.1	18.2	41	18	45	19	136	118	18	17	0.9	0.9	
2	35·M	471	492	13.5	14.4	37.9	42.1	6 100	6 500	45.6	27.3	26	28	26	33	118	109	11	10	1.2	1.2	
3	66·M	437	450	12.9	13.4	39.4	43.4	6 700	4 300	28.3	45.5	18	20	17	19	237	213	22	13	1.0	0.9	
4	65·M	492	505	14.4	15.2	43.7	47.5	6 000	7 900	29.4	23.0	—	17	—	17	—	100	—	18	—	1.1	—
5	51·M	468	491	13.5	14.6	43.0	44.4	4 800	4 500	16.1	18.6	22	17	15	16	121	104	17	14	1.0	0.9	
6	38·M	502	521	14.8	15.5	44.8	46.2	6 700	7 100	21.1	25.9	17	16	15	10	107	107	12	13	1.2	1.2	
7	21·M	547	546	15.1	15.3	45.6	45.4	7 500	5 300	23.6	23.8	17	10	10	11	155	160	19	15	1.2	1.1	
8	43·M	—	475	—	15.0	—	45.2	—	5 800	—	26.3	17	13	12	16	99	101	16	16	0.7	1.0	
9	54·F	434	—	12.3	—	37.2	—	10 200	—	27.0	—	18	—	11	—	141	—	14	—	0.8	—	
10	46·F	—	426	—	11.7	—	36.2	—	5 100	—	23.6	—	16	7	—	85	—	13	—	—	0.8	
11	30·M	447	495	13.3	14.8	42.0	41.9	9 800	8 000	27.6	18.1	12	14	16	22	118	107	14	14	1.1	1.1	
12	77·M	436	400	12.1	11.6	35.3	34.2	5 700	3 200	26.2	16.3	13	13	8	8	104	100	19	18	1.1	1.2	
13	71·M	419	429	12.8	12.9	37.9	39.7	4 600	3 700	33.6	22.2	17	18	13	11	108	97	13	10	1.1	1.0	
14	54·F	402	437	11.5	12.4	35.1	38.1	8 600	6 300	44.1	36.2	12	10	12	13	158	136	13	16	1.0	1.0	
15	70·F	385	399	11.7	11.8	35.1	35.9	4 100	2 300	17.1	15.5	20	22	15	12	135	130	19	15	0.8	0.9	
16	60·F	494	471	15.0	14.5	45.7	44.7	7 600	4 900	28.1	24.8	90	61	128	71	140	109	9	14	0.8	0.9	
17	84·M	399	453	11.8	13.2	35.8	40.7	7 300	7 600	29.1	27.9	10	11	4	4	160	144	13	13	1.1	1.2	
18	83·M	407	410	12.6	12.8	38.0	37.3	9 600	7 400	38.2	23.0	24	21	10	10	219	217	12	14	1.3	1.3	
19	57·M	574	546	19.9	18.6	59.0	55.9	11 300	3 700	14.7	17.8	—	22	—	18	—	106	—	11	—	—	0.9
20	51·M	475	489	14.4	15.0	45.2	43.4	16 200	6 700	39.0	34.3	15	15	22	18	116	126	11	14	1.0	1.1	

b : before therapy a : after therapy

少ないが3例とも主治医判定では著効であり *N.gonorrhoeae* および *Chlamydia* による尿道炎に対しても有効であることが示唆された。分離菌株の MIC と効果の関係については、良好な MIC であった *E.coli* は全株消失し、*E.faecalis* 2株の MIC は1.56と6.25 μ g/mlで2株とも消失したのに対し、*P.aeruginosa* 2株の MIC は0.39 μ g/mlと100 μ g/mlで2株とも存続した。

副作用は1例に全身発赤、血圧低下を認めた。この症例はピリンアレルギーを指摘されたことがあり、薬物アレルギーの既往歴のある症例には NY-198は慎重に投与すべきことが示唆されたものといえよう。血液生化学検査では1例に軽度の白血球減少を認めたのみであった。

以上我々の成績は全国集計成績¹⁾とほぼ同等の成績であり、NY-198は尿路感染症に有用であり、また長期間投与しても安全な薬剤と考えられる。

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) 河田幸道ほか：複雑性尿路感染症に対する維持療法の意義と治療後の経過に関する検討(Cinoxacinを用いた検討)：Chemotherapy 32(9)：633~646, 1984

CLINICAL STUDY ON NY-198 IN URINARY TRACT INFECTION

HIROTO WASHIDA, HIDEKI WATANABE, HIROSHI SAKAGAMI, SHOICHI SASAKI and TAKESHI HORI
Department of Urology, Anjo Kosei Hospital, Anjo

NY-198 was orally administered at a daily dose of 600 mg for 14 days. The following results were obtained.

1. Clinical efficacy rates, evaluated by the attending doctors, were 100% in acute uncomplicated cystitis, 66.7% in complicated urinary tract infection and 100% in urethritis, excluding one patient with urethritis who dropped out due to side-effects.

2. Bacteriologically, the disappearance rate for isolated strains was 56.5% (13/23 strains).

3. As to adverse reactions, feeling of heat and general eruption were complained of by one patient, and a slight decrease in WBC was observed in another.

Based on the above findings, NY-198 was globally judged to be useful in the treatment of urinary tract infections.