

## 泌尿器科領域における NY-198 の臨床的検討

古澤 太郎・前川 幹雄・北村 浩二

京都第二赤十字病院泌尿器科

新しいキノロン系経口抗菌剤である NY-198 を尿路感染症患者に使用し、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準じてその臨床成績を判定し次の結果を得た。

1) 急性単純性尿路感染症 12 例 (膀胱炎 11 例, 尿道炎 1 例) に 1 日 300mg (分 3, 食後) を投与し、3 日目判定では 12 例全例が著効で有効率 100% であった。

膀胱炎 11 例中再発の検討可能症例は 5 例で、1 例 (20.0%) に再発の判定保留症例があった。

2) 複雑性尿路感染症 9 例 (膀胱炎 6 例, 腎盂腎炎 3 例) に 1 日 600mg (分 3, 食後) を投与し、5 ~ 7 日目判定では著効 5 例, 有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 77.7% であった。

3) 副作用は両腎結石併存の慢性腎盂腎炎の 1 例に 1 日 600mg 5 日間投与後さらに 9 日間を追加継続投与した 14 日目に一過性の血清 BUN と血清 Cr の軽度上昇を認めた以外にはなかった。

NY-198 は 1981 年に北陸製薬 (株) の中央研究所で開発された新キノロン系合成経口抗菌剤であり、その構造式は Fig. 1 に示したとおりである。本剤はグラム陰性のみならずグラム陽性好気性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、その作用は殺菌的であり、また、ヒト尿中にも高濃度で未変化のまま排泄されることが知られている。また、一般薬理、一般毒性などの前臨床試験および臨床第 I 相試験の結果から安全性の高いこと、さらに早期臨床第 II 相試験結果からも本剤の有効性と安全性の高いことが示唆された<sup>1)</sup>。今回、泌尿器科領域での尿路感染症に対する本剤の臨床的評価を行なう機会を得たので、その成績を報告する。

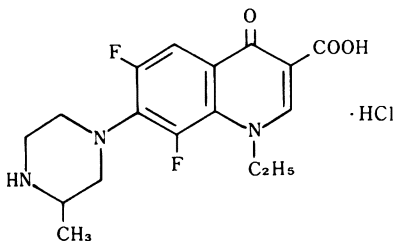


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

## I 対象と方法

当科を訪れた各種尿路感染症患者を対象として本剤の経口投与を行なった。

症例は急性単純性尿路感染症 12 例 (膀胱炎 11 例, 尿道炎 1 例) と複雑性尿路感染症 9 例 (膀胱炎 6 例, 腎盂腎炎 3 例) の合計 21 例であった。対象の年齢は 21 ~ 85 歳に分布し、性別では男性 9 例, 女性 12 例であった。

本剤の投与量および投与期間は、急性単純性尿路感染症症例では 1 回 100mg を 1 日食後 3 回投与し、投与期間は 3 ~ 7 日間であり、複雑性尿路感染症症例では 1 回 200mg を 1 日食後 3 回投与し、投与期間は 5 ~ 14 日間であった。

主治医による臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>2)</sup> に準じて著効, 有効, 無効の 3 段階で行ない、急性単純性尿路感染症症例では 12 例の全例が投与後 3 日目判定が可能で、うち 6 例は 7 日目効果も判定し得た。慢性複雑性尿路感染症症例では 9 例中 6 例が投与後 5 日目で、3 例が 7 日目に効果を判定した。

## II 臨床成績

### 1. 急性単純性尿路感染症

急性単純性膀胱炎 11 例ならびに急性尿道炎の 1 例合計 12 例の臨床成績を Table 1 に示した。これらのうち、投与期間 7 日間のものはいずれも 3 日目判定も行なってから引続き 4 日間追加投与後再判定して再発検討の対象とした。従って、投与後 3 日目の UTI 薬効評価基準に合致した膀胱炎症例は 11 例で、その総合臨床効果は Table 2 に示す如くで、全例著効で有効率は 100% であった。起炎菌は Table 3 に示すように全てに *Escherichia coli* で、全例除菌に成功した。再発検討可能症例は 5 例で、

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	* Pyuria	Bacteriuria *		Evaluation **		Side-effects	Remarks
				Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr		
1	48	♀	AUC	0.1×3	7	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
2	32	♀	AUC	0.1×3	7	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	14th day Only culture <i>E. faecalis</i> 10 <sup>4</sup>
3	26	♀	AUC	0.1×3	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
4	64	♀	AUC	0.1×3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	Excellent	Excellent	—	
5	51	♀	AUC	0.1×3	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	Excellent	Excellent	—	
6	61	♀	AUC	0.1×3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
7	53	♀	AUC	0.1×3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	Excellent	Excellent	—	
8	65	♀	AUC	0.1×3	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
9	69	♀	AUC	0.1×3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
10	22	♀	AUC	0.1×3	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
11	54	♀	AUC	0.1×3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—	
12	21	♂	AUU	0.1×3	7	+ —	## —	<i>E. faecalis</i> —	10 <sup>4</sup> —	/	Excellent	—	

\* Before treatment  
After treatment

\*\* UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

Dr: Dr's evaluation

AUC: Acute uncomplicated cystitis

AUU: Acute uncomplicated urethritis

Table 2. Overall clinical efficacy of NY-198 in acute uncomplicated cystitis  
0.1g×3/day, 3-days treatment

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	11									11(100.0%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		11 (100.0%)									Patient total
Effect on pyuria		11 (100.0%)									
<input type="checkbox"/> Excellent					11 (100.0%)			Overall effectiveness rate			11/11 (100.0%)
<input type="checkbox"/> Moderate											
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)											

Table 3. Bacteriological response to NY-198 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted *
<i>E. coli</i>	11	11(100.0%)	
Total	11	11(100.0%)	

\* Persisted: Regardless of bacterial count

うち1例(症例No.2)はTable 4にも表示するように、休業後7日目に膿尿所見、自覚症状を欠いたまま、尿から *Enterococcus faecalis* 10<sup>4</sup>CFU/mlが分離され、一応判定保留とした。

急性尿道炎は21歳男性の1例で、膀胱炎や前立腺炎を伴わないもので、排尿、排尿初期痛を主訴としたもので、投与前に尿道分泌物ならびに第1杯尿沈渣の鏡検で膿球ならびに細菌(球菌)のみられたもので、尿道分泌物ならびに第1杯尿培養から *E. faecalis* が分離された。本剤投与開始後3日目には自覚症状消失、尿道分泌物および第1杯尿沈渣の鏡検で膿球は消失し、尿分離菌も陰性化し、さらに4日間追加投与と継続後の7日目でも自覚症状なく、尿道分泌物および第1杯尿沈渣にも膿球を認めず、第1杯尿からの分離菌も陰性であったものであり、投与休止後7日目にも再発は認められなかった。

## 2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症9例の臨床成績を示したものがTable 5であり、3例が腎盂腎炎、残りの6例が膀胱炎症例であった。基礎疾患としては前立腺肥大症、神経因性膀胱、腎および尿管結石、尿管膀胱外傷などであった。

Table 4. Recurrence in acute uncomplicated cystitis after treatment of NY-198

Bacteriuria	Pyuria	
	0-9 cells/hpf	≥10 cells/hpf
<10 <sup>4</sup> bacteria/ml	4	
≥10 <sup>4</sup> bacteria/ml	1	

<input type="checkbox"/>	No recurrence	4/5 (80.0%)
<input type="checkbox"/>	Reserved assessment	1/5 (20.0%)
<input type="checkbox"/>	Recurred	

起炎菌の分離状況も表示する如く、単独分離8例と3菌複数分離が1例で、本剤投与後、単独分離の *Pseudomonas aeruginosa* と *Candida tropicalis* の2株が消失しなかった。これらについてUTI薬効評価基準に準じた主治医判定での臨床効果は著効5例(55.5%)、有効2例(22.2%)、無効2例(22.2%)で、有効率は77.7%であった。

この9例のうち、本剤投与後5日目判定が可能であったUTI薬効評価基準合致症例は6例となり、それらの総合臨床効果をまとめたものがTable 6であり、さらにUTI薬効評価基準の群別に従って分類し、総合効果をまとめたものがTable 7である。膿尿に関しては正常化4例(66.6%)、不変2例(33.3%)で、細菌尿に関しては陰性化5例(83.3%)、不変1例(16.6%)であり、著効4例(66.6%)、有効1例(16.6%)、無効1例(16.6%)で有効率は83.3%となった。また、UTI群別では第3群2例、第4群3例および第6群1例で、第3群が2例の

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *		Evaluation **		Side-effects	Remarks
					Dose (g×day)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr		
1	85	♂	CCC Neurogenic bladder	G-4	0.2×3	7	## #	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup> /	/	Moderate	-	7days+ 7days continued
2	77	♂	CCC Neurogenic bladder	G-4	0.2×3	7	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	/	Poor	-	7days+ 7days continued
3	42	♂	CCP Bilat. renal stone	G-3	0.2×3	5	## ##	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup> /	Moderate	Moderate	BUN 21→23 Cr 1.3→1.5 (14th day)	5days+ 9days continued
4	62	♂	CCP R. renal stone	G-3	0.2×3	7	# -	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup> /	/	Excellent	-	7days+ 7days continued
5	53	♂	CCP R. ureter stone	G-3	0.2×3	5	# #	<i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	-	
6	84	♂	CCC BPH	G-4	0.2×3	5	## -	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> /	Excellent	Excellent	-	
7	38	♀	CCC R. ureter & bladder rupture	G-4	0.2×3	5	# -	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup> /	Excellent	Excellent	-	
8	74	♂	CCC Neurogenic bladder	G-6	0.2×3	5	## -	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> /	Excellent	Excellent	-	
9	70	♂	CCC BPH	G-4	0.2×3	5	## -	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> /	Excellent	Excellent	-	

\* Before treatment

\*\* After treatment

UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

\*\* Dr: Dr's evaluation

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 6. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI  
0.2g×3/day, 5 days treatment




	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		4		1	5 (83.3%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged				1	1 (16.6%)
Efficacy on pyuria		4 (66.6%)		2 (33.3%)	Patient total 6
	Excellent		4 (66.6%)	Overall effectiveness rate 5/6 (83.3%)	
	Moderate		1 (16.6%)		
	Poor (including Failure)		1 (16.6%)		

Table 7. 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)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (33.3%)		1	1	50.0%
	4th group (Lower UTI)	3 (50.0%)	3			100.0%
	Sub total	5 (83.3%)	3	1	1	80.0%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	1 (16.6%)	1			100.0%
	Sub total	1 (16.6%)	1			100.0%
Total		6(100.0%)	4	1	1	83.3%

うち有効1例、無効1例の成績であったが、他の2群はそれぞれすべて著効であった。

この6症例について、菌種別に細菌学的効果を検討すると、Table 8に示すように投与直前の尿から分離された8株のうち、7株(87.5%)が消失し、1株(12.5%)の*C. tropicalis*が存続した。

### 3. 副作用

急性単純性尿路感染症12例については3～7日目、複雑性尿路感染症9例については5～7日目の効果判定時に、それぞれ自覚的副作用出現ならびに本剤投与前後の臨床検査値の異常有無などについて検討したが、いずれも効果判定日には副作用と思われるものはなかった。ただ、複雑性尿路感染症例で両腎結石を基礎疾患とした

慢性腎盂腎炎の1例で、本剤1日600mg 5日間投与後さらに9日間追加継続投与した14日目に血清BUNと血清Crの軽度の上昇を認めたが、本剤投与中止後14日目にはその異常値もほぼ投与前値に戻った。

### III 考 按

元来、急性単純性膀胱炎は圧倒的に女性に多く、かつ起炎菌の大多数が*E. coli*であることは周知の事実である。今回の本剤投与対象症例でも全くその傾向が顕著で、全例とも女性で、起炎菌も結果的には*E. coli*のみであった。これらの事実と本剤が*E. coli*に対して極めて強い抗菌力を有する特徴とを併せ考えると1日300mg(分3、食後)の3日間投与で100%の著効率を得たことは当

Table 8. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100.0%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100.0%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100.0%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100.0%)	
<i>C. tropicalis</i>	1		1
Total	8	7 ( 87.5%)	1

\* Persisted: Regardless of bacterial count

然かも知れない。これらの成績を踏まえて、本剤の優れた抗菌性や血中半減期の長いことなど考慮に入れると、少なくとも急性単純性膀胱炎には1日200mg分2投与でも十分な効果が期待し得るような印象を受けた。

本剤を1日300mg3日間投与に引続き4日間計7日間投与して再発を検討し得た急性単純性膀胱炎の5症例のうち1例に判定保留症例としたものがあつたが、この症例は本剤投与直前尿から *E. coli*  $10^7$ CFU/ml (MIC  $\cdot 10^6$ :  $0.05\mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$ :  $0.20\mu\text{g/ml}$ ) が分離されて、本剤投与3日目、7日目ともそれぞれの尿分離菌が陰性であつた所が、本剤投与休止後7日目に自覚症状、膿尿所見など欠くまま、尿から菌交代の型で比較的本剤に抵抗性のある *E. faecalis*  $10^4$ CFU/ml (MIC  $\cdot 10^6$ :  $6.25\mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$ :  $6.25\mu\text{g/ml}$ ) が分離されたものである。菌量が少なく、初回尿分離菌とも異つた上、常在性の強い菌種でもある点などから採尿時の迷入菌とも考えられるし、また、少量量とはいえ、本剤低感受性の交代菌の出現という点から考えると、元来、極く少量のまま圧倒的に多い *E.*

*coli* と複数菌感染であつたものが、本剤投与で高感受性の *E. coli* は除菌されたが、比較的低感受性の *E. faecalis* は静菌状態で少量のまま存在し、本剤投与休止により再び増殖して来たものとも考えられて再発の判定に苦慮したが、UTI薬効評価基準での急性単純性膀胱炎における再発判定基準<sup>2)</sup>に従つて、再発判定保留症例としたものである。

複雑性尿路感染症群の成績のうち無効の2症例について検討すると、結果的にはいずれの起炎菌も本剤に抵抗性の強いもので、1例は本剤適応外の *C. tropicalis* であり、他の1例は極めて抵抗性の強い *P. aeruginosa* (MIC  $\cdot 10^6$ :  $>100\mu\text{g/ml}$ ) であつたためと考えられる。

本剤がキノロン系薬剤であることから中枢性のめまいなどにとくに注意して副作用の出現有無について観察したが、21例全例に幸い自覚的な副作用はみられなかつたが、両腎結石があり多少腎機能の低下傾向が窺れた(血清BUN 21mg/dl, 血清Cr 1.3mg/dl)症例で、本剤1日600mg(分3・食後)を14日間投与後一過性の血清BUN, 血清Crの上昇が認められたことは腎障害症例への本剤投与時には投与量、期間などに考慮する必要があることを改めて反省させられた。

#### IV むすび

尿路感染症に対して、少数例の治療経験ではあつたが、単純性には100%、複雑性には77.7%の有効性を示し、副作用も少なかったことにより、NY-198は比較的安全性の高いすぐれた抗菌剤である印象をうけた。

#### 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

## CLINICAL STUDY ON NY-198 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TARO FURUSAWA, MIKIO MAEKAWA and KOJI KITAMURA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto

NY-198 was administered at a daily dose of 300 or 600mg for 3-14 days to a total of 21 patients: acute uncomplicated urinary tract infection (12) and complicated urinary tract infection (9).

1. The efficacy rate of the drug was 100% in acute uncomplicated and 77.7% in complicated urinary tract infection.

2. As to side-effects, slight elevation of serum BUN and Cr was observed in one case of complicated urinary tract infection at the 14th day of administration. This side-effect recovered after discontinuation of the drug.