

複雑性尿路感染症に対する NM441 の臨床的検討

—特に2週間投与の有用性と休薬後の再発について—

宮崎 茂典¹⁾・荒川 創一¹⁾・守殿 貞夫¹⁾・片岡 頌雄²⁾山下真寿男³⁾・大部 亨³⁾・竹田 雅⁴⁾・羽間 稔⁴⁾¹⁾神戸大学医学部泌尿器科*, ²⁾西脇市立西脇病院泌尿器科,³⁾明石市立市民病院泌尿器科, ⁴⁾淀川キリスト教病院泌尿器科

新規ニューキノロン系合成抗菌薬 NM441 の複雑性尿路感染症に対する有用性を2週間の長期投与例を中心に検討した。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者のうち、20歳以上80歳未満のカテーテル非留置症例40例である。このうち14例(複雑性膀胱炎12例, 複雑性腎盂腎炎2例)に対しては本剤5~7日間投与を, 残り26例(複雑性膀胱炎24例, 複雑性腎盂腎炎2例)に対しては14日間連続の長期投与を行い, 投与量は1回100または200mgとし, 1日2回食後経口投与を原則とした。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版, 以下UTI基準)に準じて行った。特に14日間投与例においてはUTI基準に準じた判定を投与後7日目と14日目, 主治医による判定を投与後14日目に行った。さらに投与終了時の14日目に細菌尿に対する効果が「陰性化」と判定された症例のうち, 休薬後に所定の検査が実施された症例を対象に, 休薬後1~6週目に再発判定を行った。

5~7日間投与例のうちUTI基準に合致した9例の総合臨床効果は「著効」7例, 「有効」2例で, 全例「有効」以上であった。細菌学的効果は15株中14株が消失し, 菌消失率は93.3%であった。

14日間投与例で7日目, 14日目ともにUTI基準に準拠した評価が可能であった17例の総合臨床効果は, 7日目, 14日目ともに76.5% (13例/17例)であった。細菌学的効果(菌消失率)は7日目, 14日目ともに84.0% (21株/25株)の消失率であった。投与後の菌出現率は7日目41.2% (7例/17例), 14日目35.3% (6例/17例)であった。

休薬後の再発検討は9症例を対象に実施し, 休薬1~2週目は8例中1例に, 休薬3~6週目は5例中2例に再発を認めた。

副作用は1例(2.5%)に口角炎が認められただけであった。臨床検査値の異常変動は投与前・(中)・後で臨床検査を実施し得た37例において1例も認められなかった。

Key words: NM441, 複雑性尿路感染症, 長期投与試験, 臨床的検討

NM441 は日本新薬株式会社で合成され, 同社および明治製菓株式会社で共同開発されたプロドラッグ型の経口ニューキノロン薬である。本剤の抗菌活性本体であるNM394はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し, 特に臨床分離株の緑膿菌に対してはciprofloxacinやtosufloxacinと同等の優れた抗菌力を有している¹⁾。

ヒトにおける本剤の血中半減期は約8時間であり, 尿中には単回投与後48時間で約40%が排泄される。なお, 12時間後の尿中濃度は100mg, 200mg単回投与でそれぞれ約13, 21 μ g/mlであった²⁾。

健康成人男子を対象とした臨床第I相試験において, 本剤の反復投与による蓄積性は認められず, 各種安全性試験においても高い安全性が確認されている³⁾。

今回我々は, NM441の複雑性尿路感染症に対する有用性を通常の投与日数(5~7日間)と長期投与(14日間)において検討し, 本剤の至適投与期間について考察を加えたので報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は, 1992年5月から1993年8月までの期間に神戸大学医学部附属病院泌尿器科ならびに協力施設を受診したカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者40例である。なお, 試験の実施にあたっては, GCP第18条に定められた事項を患者に十分説明し, 自由意志による試験参加への同意を得た。対象症例40例のうち14例(複雑性膀胱炎12例, 複雑性腎盂腎炎2例)に対しては本剤を1回100または200mg, 1日2回食後経口投与とし, 投与期間は原則として5または7日間とした(Table 1)。残りの26例(複雑性膀胱炎24例, 複雑性腎盂腎炎2例)に対しては本剤を1回100または200mg, 1日2回食後経口投与とし, 14日間連続投与を原則とした(Table 2)。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版, 以下UTI基準)⁴⁾に準じて行った。特に14日間投与例においてはUTI基準に準じた判定を投与後7日

目と14日目、主治医による判定を投与後14日目に行った。さらに投与終了時の14日目に細菌尿に対する効果が「陰性化」と判定され休薬が可能と考えられた症例のうち、休薬後に所定の検査が実施された症例を対象に、休薬後1～6週目の再発判定を行った。再発判定は細菌尿 10^3 CFU/ml未満の場合を「治癒」、 10^3 CFU/ml以上の場合を「再発」とし、「再発」と判定された症例については投与前分離菌と同一菌種を検出した場合を「再燃」、新たな菌種による感染を「再感染」とした。

安全性については、自覚的副作用ならびに臨床検査値異常変動の有無により、日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定

基準」⁵⁾に従い評価した。

II. 結 果

1. 5～7日間投与での臨床成績

複雑性尿路感染症14例に対して本剤を投与した。本剤1回100mgの1日2回5日間投与が4例、6日間投与が1例、7日間投与が3例、本剤1回200mgの1日2回5日間投与が5例、7日間投与が1例であった。

主治医判定では「著効」6例、「有効」6例、「やや有効」1例、「無効」1例であった。

UTI基準に準拠した症例は9例で、総合臨床効果は「著効」7例、「有効」2例で、全例「有効」以上であった(Table 3)。細菌学的効果は、投与前分離菌15株のう

Table 1. Background characteristics of the patients treated with NM441 (5~7-days treatment)

Characteristics		No. of patients
Sex	Male	6
	Female	8
Age(yr)	~39	1
	40~49	
	50~59	3
	60~69	4
	70~79	6
	80~	
Diagnosis	Chronic complicated pyelonephritis	2
	Chronic complicated cystitis	12
Underlying disease	Neurogenic bladder	6
	Benign prostatic hyperplasia	3
	Renal stone	1
	Urethral stone	1
	Urethral stenosis	1
	Multiple underlying disease	2
UTI group	G-4*	3
	G-6**	6
	Excluded	5
Treatment (mg×times/day)	100×2	8
	200×2	6

*: lower UTI (monomicrobial infection)

** : no catheter indwelt (polymicrobial infection)

Table 2. Background characteristics of the patients treated with NM441 (14-days treatment)

Characteristics		No. of patients
Sex	Male	14
	Female	12
Age(yr)	~39	1
	40~49	
	50~59	4
	60~69	9
	70~79	12
	80~	
Diagnosis	Chronic complicated pyelonephritis	2
	Chronic complicated cystitis	24
Underlying disease	Neurogenic bladder	15
	Benign prostatic hyperplasia	3
	Renal stone	1
	Prostatic cancer	1
	Multiple underlying disease	6
UTI group	G-4*	10
	G-6**	8
	Excluded	8
Treatment (mg×times/day)	100×2	11
	200×2	14
	Other	1

*: lower UTI (monomicrobial infection)

** : no catheter indwelt (polymicrobial infection)

Table 3. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI (5~7-days treatment)

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	7			7
Decreased		1		1
Replaced	1			1
Unchanged				
Effect on pyuria	8	1		9
Excellent	7	Overall efficacy rate* 9/9		
Moderate	2			
Poor	0			

* $\frac{\text{Excellent} + \text{Moderate}}{\text{Total}}$

Table 4. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI (5~7-days treatment)

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	
	CNS	3	2	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4	
	<i>Enterococcus avium</i>	1	1	
Subtotal		10	9	1
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	3	3	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
Subtotal		5	5	
Total		15	14 (93.3)	1

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

* regardless of bacterial count

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in complicated UTI (5~7-days treatment)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1/1					1/1					2/2
	CNS			1/1					1/1			0/1		2/3
	<i>Enterococcus faecalis</i>						2/2	1/1	1/1					4/4
	<i>Enterococcus avium</i>						1/1							1/1
Subtotal				2/2			3/3	1/1	1/1	2/2		0/1		9/10
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	2/2		1/1										3/3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1												1/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					1/1								1/1
Subtotal		3/3		1/1	1/1									5/5
Total		3/3		2/2	1/1	1/1	3/3	1/1	1/1	2/2		0/1		14/15

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

ち14株が消失し、菌消失率は93.3%であった (Table 4)。グラム陽性菌では、*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Enterococcus faecalis* 4株、*Enterococcus avium* 1株はすべて消失したが、coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 3株のうち1株が存続した。グラム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa* 1株を含め5株すべてが消失した。細菌学的効果と最小発育阻止濃度 (MIC) との関係を見ると、消失しなかった CNS の MIC は $50\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。投与後出現菌は1例において CNS, *Corynebacterium* sp. が各1株ずつ認められた (Table 6)。

2. 14日間投与での臨床成績

複雑性尿路感染症26例に対して本剤を投与した。本剤1回100mgの1日2回14日間投与が11例、1回200mgの1日2回14日間投与が14例であり、残り1例は1回200mgの1日2回7日間投与の後、1回100mgの1日2回7日間の投与に変更された症例であった。

1) 有効性

14日目の投与終了時に行われた主治医判定では「著効」15例、「有効」7例、「やや有効」2例、「無効」1例、

Table 6. Organism* appearing after NM441 treatment in complicated UTI (5~7-days treatment)

Isolates	No. of strains
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1
Total	2
No. of patients in whom strains appeared	1/9
Total no. of patients	

* regardless of bacterial count

「判定不能」1例で、有効率は88.0% (22例/25例)であった。なお、「判定不能」の1例は真菌感染であることが判明した症例であった。

UTI基準に準拠した臨床効果判定が可能であった症例は、7日目で18例、さらに14日目においても評価が可能であった症例は17例であった。なお、7日目に評価可能であった症例のうち1例は、14日目に来院せず14日目の効果判定は実施できなかった。

UTI基準による総合臨床効果は、7日目では「著効」10例、「有効」4例、「無効」4例で、有効率77.8% (Table

7), 14日目においては「著効」9例, 「有効」4例, 「無効」4例で, 有効率76.5%であった (Table 8)。7日目の有効率をUTI基準による疾患病態別にみる

と, 第4群90.0% (9例/10例), 第6群62.5% (5例/8例) で (Table 9), 14日目では第4群90.0% (9例/10例), 第6群57.1% (4例/7例) であった (Table 10)。

Table 7. Overall clinical efficacy at day 7 (14-days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	10	1	
Decreased				
Replaced	3		1	4 (22.2%)
Unchanged		1	2	3 (16.7%)
Effect on pyuria	13 (72.2%)	2 (11.1%)	3 (16.7%)	Patient total 18
Excellent		10 (55.6%)		Overall efficacy rate 14/18 (77.8%)
Moderate		4 (22.2%)		
Poor		4 (22.2%)		

Table 8. Overall clinical efficacy at day 14 (14-days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	9		
Decreased	1			1 (5.9%)
Replaced	2	1	1	4 (23.5%)
Unchanged	2	1		3 (17.7%)
Effect on pyuria	14 (82.4%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	Patient total 17
Excellent		9 (52.9%)		Overall efficacy rate 13/17 (76.5%)
Moderate		4 (23.5%)		
Poor		4 (23.5%)		

Table 9. Overall clinical efficacy at day 7 classified by type of infection (14-days treatment)

UTI group	No. of patients (%)	Overall clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Moderate	Poor	
G-4*	10 (55.6)	8	1	1	9/10 (90.0)
G-6**	8 (44.4)	2	3	3	5/8
Total	18	10	4	4	14/18 (77.8)

*: lower UTI (monomicrobial infection)

** : no catheter indwelt (polymicrobial infection)

Table 10. Overall clinical efficacy at day 14 classified by type of infection (14-days treatment)

UTI group	No. of patients (%)	Overall clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		Excellent	Moderate	Poor	
G-4*	10 (58.8)	7	2	1	9/10 (90.0)
G-6**	7 (41.2)	2	2	3	4/7
Total	17	9	4	4	13/17 (76.5)

*: lower UTI (monomicrobial infection)

** : no catheter indwelt (polymicrobial infection)

2) 細菌学的効果, 投与後出現菌

7日目の細菌学的効果は27株中23株が消失し, 消失率は85.2%であった (Table 11)。グラム陽性菌では80.0% (8株/10株), グラム陰性菌では88.2% (15株/17株)の消失率で, 存続菌はCNS, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas putida*が各1株ずつの計4株であった。投与後出現菌は全体で18例中7例 (38.9%), 10株を認めた (Table 12)。菌種別内訳は *S. epidermidis* 3株, CNS 3株などであった。このうち MIC の測定された9株中5株は MIC 25 μ g/ml以上であった。

Table 11. Bacteriological response at day 7 (14-days treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
CNS	2	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	4	1
Subtotal	10	8(80.0)	2
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i>	8	8	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	
<i>Morganella morganii</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas putida</i>	1		1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	1	
GNF-GNR	2	2	
Subtotal	17	15(88.2)	2
Total	27	23(85.2)	4

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* regardless of bacterial count

Table 13. Bacteriological response at day 14 (14-days treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
CNS	2	2	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3	1
Subtotal	9	8	1
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i>	8	8	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas putida</i>	1		1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1		1
GNF-GNR	2	2	
Subtotal	16	13(81.3)	3
Total	25	21(84.0)	4

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* regardless of bacterial count

14日目の細菌学的効果では25株中21株が消失し, 消失率は84.0%で, 7日目と比べ若干の低下を認めた (Table 13)。グラム陽性菌では88.9% (8株/9株), グラム陰性菌では81.3% (13株/16株)の消失率で, グラム陰性菌での消失率の低下が認められた。投与後出現菌は全体で17例中6例 (35.3%), 8株を認めた (Table 14)。菌種別内訳は *S. epidermidis* 2株などで, 7日目と同様の菌種が多く, このうち MIC の測定された7株中5株は MIC 25 μ g/ml以上で本剤耐性株と考えられた。

Table 12. Organism* appearing after treatment at day 7 (14-days treatment)

Isolates	No. of strains (%)
Gram-positive bacteria	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (30.0)
CNS	3 (30.0)
Subtotal	6 (60.0)
Gram-negative bacteria	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (10.0)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1 (10.0)
GNF-GNR	1 (10.0)
Subtotal	3 (30.0)
<i>Candida</i> sp.	1 (10.0)
Total	10 (100)
No. of patients in whom strains appeared/ Total no. of patients	7/18 (38.9)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* regardless of bacterial count

Table 14. Organism* appearing after treatment at day 14 (14-days treatment)

Isolates	No. of strains
Gram-positive bacteria	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
CNS	1
α - <i>Streptococcus</i> sp.	1
Subtotal	5
Gram-negative bacteria	
<i>Pseudomonas putida</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
Subtotal	2
<i>Candida albicans</i>	1
Total	8
No. of patients in whom strains appeared/ Total no. of patients	6/17 (35.3)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

* regardless of bacterial count

3) 7日目判定と14日目判定の比較

7日目と14日目ともにUTI基準に準じて判定可能であった症例は17例であった。総合臨床効果を比較すると、7日目に比べ14日目に効果の上昇した症例は「有効」から「著効」となった1例、逆に悪化したのは「著効」から「有効」になった1例で、7日目に「無効」と判定された4例の評価は14日目においても変わらず、総合臨床効率は76.5% (13例/17例)と変化なかった (Table 15)。膿尿に対する効果では7日目に「不変」と判定された2例と、「改善」と判定された1例の計3例が14日目に正常化し、悪化した症例は1例のみで、その正常化率は70.6% (12例/17例) から82.4% (14例/17例)へと改善傾向を認めた (Table 16)。細菌尿に対する効果では14日目に菌交代を認めた症例が1例あったため、陰性化率は58.8% (10例/17例) から52.9% (9例/17例)へ

と低下したが、減少例数が1例増加した (Table 17)。

細菌学的効果の比較では、7日目、14日目とも84.0% (21株/25株)の消失率であった (Table 18)。7日目に残存したにもかかわらず、14日目に消失した菌株はCNS 1株で、その7日目のMICは50 μ g/mlであった。一方、7日目に消失したものの14日目に再分離された菌は *Alcaligenes xylosoxidans* 1株のみであった。投与後出現菌は7日目で7例 (41.2%)、14日目で6例 (35.3%)に認められた (Table 19)。

4) 再発の検討

14日間の投与終了時に細菌尿に対する効果が「陰性化」と判定された9症例のうち、所定の検査が実施された症例 (休薬1~2週目は8例、3~6週目は5例)を対象に再発の有無を判定した (Fig. 1)。その結果、休薬1~2週目に1例 (*Escherichia coli*)、3~6週目に1例

Table 15. Relationship between clinical efficacy at day 7 and that at day 14 (14-days treatment)

at day 14	at day 7			Overall clinical efficacy at day 14 (%)
	Excellent	Moderate	Poor	
Excellent	8	1		9 (52.9)
Moderate	1	3		4 (23.5)
Poor			4	4 (23.5)
Overall clinical efficacy at day 7 (%)	9 (52.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	17

: Improved, : Agreed, : Aggravated

Table 16. Relationship between effect on pyuria at day 7 and that at day 14 (14-days treatment)

at day 14	at day 7			Effect on pyuria at day 14 (%)
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Cleared	11	1	2	14 (82.4)
Decreased	1	1		2 (11.8)
Unchanged			1	1 (5.9)
Effect on pyuria at day 7 (%)	12 (70.6)	2 (11.8)	3 (17.6)	17

: Improved, : Agreed, : Aggravated

Table 17. Relationship between effect on bacteriuria at day 7 and that at day 14 (14-days treatment)

at day 14	at day 7				Effect on bacteriuria at day 14 (%)
	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	
Eliminated	9				9 (52.9)
Decreased			1		1 (5.9)
Replaced	1		3		4 (23.5)
Unchanged				3	3 (17.6)
Effect on bacteriuria at day 7 (%)	10 (58.8)		4 (23.5)	3 (17.6)	17

: Improved, : Agreed, : Aggravated

Table 18. Bacteriological response at day 7 and day 14

Isolates		Treatment	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
					total*	unchanged	decreased
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Day 7	1	1			
		Day 14		1			
	coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	Day 7	2	1	1	1	
		Day 14		2			
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Day 7	2	2			
		Day 14		2			
	<i>Enterococcus faecalis</i>	Day 7	4	3	1	1	
		Day 14		3	1	1	
Subtotal		Day 7	9	7	2	2	
		Day 14		8	1	1	
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	Day 7	8	8			
		Day 14		8			
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Day 7	1	1			
		Day 14		1			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Day 7	2	1	1	1	
		Day 14		1	1	1	
	<i>Pseudomonas putida</i>	Day 7	1		1	1	
		Day 14			1	1	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Day 7	1	1			
		Day 14		1			
	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	Day 7	1	1			
Day 14				1		1	
GNF-GNR		Day 7	2	2			
		Day 14		2			
Subtotal		Day 7	16	14(87.5)	2	2	
		Day 14		13(81.3)	3	2	1
Total		Day 7	25	21(84.0)	4	4	
		Day 14		21(84.0)	4	3	1

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* regardless of bacterial count

Table 19. Organism* appearing after treatment at day 7 and day 14

Isolates	No. of strains (%)	
	day 7	day 14
Gram-positive bacteria		
<i>Staphylococcus aureus</i>		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (30.0)	2
coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	3 (30.0)	1
α - <i>Streptococcus</i> sp.		1
Subtotal	6 (60.0)	5
Gram-negative bacteria		
<i>Pseudomonas putida</i>		1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (10.0)	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1 (10.0)	
GNF-GNR	1 (10.0)	
Subtotal	3 (30.0)	2
<i>Candida albicans</i>		1
<i>Candida</i> sp.	1 (10.0)	
Total	10 (100)	8
No. of patients in whom strains appeared/ Total no. of patients	7/17 (41.2)	6/17 (35.3)

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

* regardless of bacterial count

(*S. epidermidis*) において「再燃」を認めた。また、休業 3~6 週目に 1 例 (投与前分離菌は *E. coli*) で *E. faecalis* による「再感染」を認めた (Table 20)。

3. 安全性

自他覚的副作用は、全 40 例中 1 例 (2.5%) にのみ認められた。本症例は 1 回 100mg 投与例で、投与後 1 日目より軽い口角炎の出現を認めたが、5 日間の継続投与が可能で投与終了の翌日には消失した。

臨床検査値異常変動は投与前・(中)・後で臨床検査を実施し得た 37 例において 1 例も認められなかった。

III. 考 察

NM441 はプロドラッグ型の経口ニューキノロン薬で、その抗菌活性本体である NM394 は各種グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、また安全性試験の結果から既存の経口ニューキノロン薬と比べても安全性の高い薬剤といえる。

さて、複雑性尿路感染症に対する抗菌化学療法の期間については、その患者背景が多様であるため一定の決ま

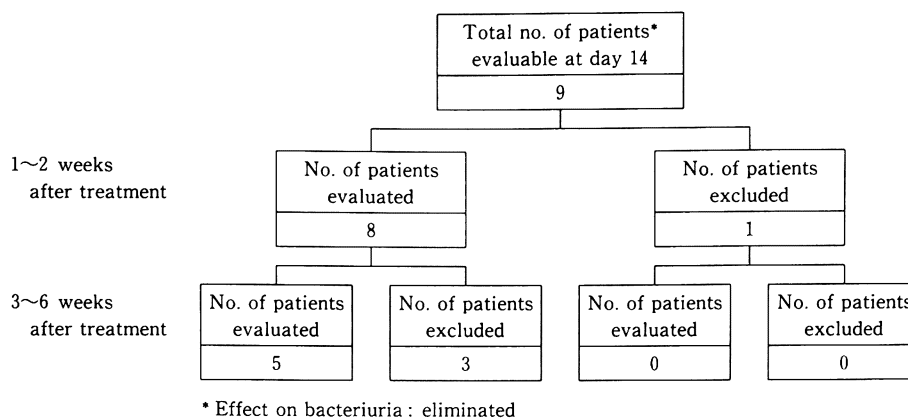


Fig. 1. No. of the patients submitted to recurrence after treatment

Table 20. No. of the patients evaluated of recurrence

Evaluation day	No. of patients	Evaluation of recurrence		
		cure	recurrence	
			relapse	re-infection
1~2 weeks after treatment	8	7	1 (<i>Escherichia coli</i>)	
3~6 weeks after treatment	5	3	1 (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	1 (<i>Enterococcus faecalis</i>)

りはないが、治癒を目的とした場合、2週間程度の比較的長期に亘り抗菌薬が投与される場合がある。留置カテーテルを有する無症状の症例では抗菌化学療法を施しても、バイオフィルムの存在により本質的な除菌は得られず、菌交代を招くデメリットの方がむしろ大きいともいえる。そこで今回我々は、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対して本剤1回100または200mgを1日2回、5~7日間投与することにより薬効を評価するとともに、14日間の長期投与例における有用性ならびに休薬後の再発について検討した。

本剤5~7日間投与例でUTI基準に準拠して効果判定された症例は9例で、「著効」7例、「有効」2例で、全例「有効」以上であった。細菌学的効果では投与前分離菌15株中14株が消失し、菌消失率は93.3%と高く、CNSの1株(MIC: 50 μ g/ml)が存続したのみであった。

一方、14日間の長期投与が行われた症例のうち7日目、14日目ともにUTI基準に準拠した総合臨床効果判定が可能であったのは17例で、有効率は7日目、14日目とも76.5%で、著効率も52.9%と同じであった。このうち7日目に「無効」と判定された4例の評価は14日目においても変わらなかった。7日目、14日目の膿尿に対する効果を比較すると、7日目に「不変」と判定された3例中2例が正常化し、正常化率は70.6%から82.4%へと改善がみられた。細菌尿に対する効果では、14日目の菌交代例数と減少例数が1例ずつ増加し、不変例数は3例と変化なく、14日間投与によっても効果は上昇しなかつ

た。細菌学的効果においても7日目と14日目の消失率は同じであったことより、本剤の細菌尿に対する効果は7日目でプラトーに達していると考えられる。

以上の結果から、本剤のように強い抗菌活性を有する薬剤を難治度の比較的低い症例を対象に投与する場合には、5~7日間の投与で一応の臨床効果が得られること、この投与期間で無効であった症例は14日間投与してもやはり効果が認められないことから、長期投与の妥当性はないとも考えられる。しかし、膿尿を炎症の指標と捉えるなら、14日間の投与によりある程度の改善も期待でき、症例によっては14日間程度の投与が望ましいともいえる。荒川らは本剤と同系統の薬剤である fleroxacin (FLRX) のカテーテル非留置複雑性尿路感染症60例に対する14日間投与の効果を検討し、7日目に比べ14日目には膿尿効果は上昇する(正常化率: 55%→72%)が、細菌尿に対する効果はみられない(陰性化率: 80%→67%)と報告しており⁶⁾、今回の成績と同じ傾向がみられている。しかし、FLRXでは14日目に菌交代が増加する傾向にあったが、本剤においてそのような傾向は認めなかった。同じくカテーテル非留置複雑性尿路感染症38例に対する経口セフェム系抗菌薬である cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の14日間投与による検討では、膿尿に対する効果は7日目と14日目で正常化例数に変化は認められなかったが、細菌尿に対しては著明な改善傾向が認められた(陰性化率: 63%→74%)との報告があり⁷⁾、今回の成績とは異なる傾向がみられている。

休薬後の再発検討については14日間の投与終了後、細菌尿に対する効果「陰性化」の9例を対象とした。休薬後の再発は休薬1～2週目で評価可能例8例中1例に「再燃」を、休薬3～6週目で5例中1例に「再感染」を、1例に「再燃」を認めた。本剤の休薬1～2週目の再発率は前述のFLRXの12% (24例中3例)と同等で、CDTR-PIでの40% (25例中10例)に比べ低く、ニューキノロン薬では複雑性尿路感染症に対して高い治癒効果が得られるものと考えられる。ニューキノロン薬である本剤はpost antibiotic effectを有すること、しかも血中半減期が約8時間と長いことにより、投与終了後も比較的高い尿中濃度が維持されることなどが休薬後の再発防止に有利に働くものと考えられる。

本剤の安全性については5～7日間投与がなされた14例、14日間投与がなされた26例の計40例において検討したが、副作用として1例に軽度の口角炎を認めたのみで、臨床検査値の異常変動は全く認められなかった。

以上より、NM441は複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、比較的長期間の投与も安全に行えることから、中等症以下の症例では14日間投与で治癒を

期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) Nakashima M, Uematu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 34: 930~937, 1994
- 3) 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 4) UTI研究会(代表:大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。*Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 5) 日本化学療法学会: 副作用判定基準検討委員会報告。1991
- 6) 荒川創一, 他: 複雑性尿路感染症に対する抗菌化学療法剤の投与期間に関する研究—Fleroxacin 2週間投与の有用性と休薬後の再発について—。 *Jap J Antibiotics* 44: 718~731, 1991
- 7) 荒川創一, 他: 複雑性尿路感染症に対するCefditoren pivoxilの長期投与試験—2週間投与の有用性と休薬後の再発について—。 *Jap J Antibiotics* 46: 75~94, 1993

Clinical studies of NM441 in complicated urinary tract infections

—On the utility and recurrence after 14-days treatment—

Shigenori Miyazaki¹⁾, Soichi Arakawa¹⁾, Sadao Kamidono¹⁾, Nobuo Kataoka²⁾
Masuo Yamashita³⁾, Satoshi Ohbe³⁾, Masashi Takeda⁴⁾ and Minoru Hazama⁴⁾

¹⁾Department of Urology, Kobe University School of Medicine

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

²⁾Nishiwaki Municipal Hospital

³⁾Akashi Municipal Hospital

⁴⁾Yodogawa Christian Hospital

NM441, a new quinolone derivative, was given to 40 patients with non-catheterized complicated urinary tract infections (UTI) to evaluate clinical efficacy and safety. To 14 patients NM441, at the daily dose of 200 or 400mg, was administered for 5~7 days, and to 26 patients for 14 days. According to the criteria proposed by the Japanese UTI committee, clinical efficacy was evaluated at 5~7 days on 9 patients, and at day 7 and day 14 on 17 patients. After 14-days treatment the rate of recurrence was assessed by bacterial counts in urine.

The results were as follows.

1) Overall clinical efficacy rate on 5~7-days treatment group was 100% (9/9). Bacteriologically, 14 of 15 strains (93.3%) were eradicated.

2) Overall clinical efficacy rates on 14-days treatment group were 76.5% (13/17) at day 7 and day 14. Bacteriologically, 21 of 25 strains (84.0%) were eradicated at day 7 and day 14. Final efficacy rates and eradication rates were the same as at day 7 and as at day 14.

3) Eight patients were assessable for recurrence of infections at 1~2 weeks after treatment, relapse was observed on 1 patient. Five patients were assessable for recurrence of infections at 3~6 weeks after treatment, re-infection and relapse was each observed in 1 patient.

4) Side effect was noted in 1 patient with angular stomatitis, but the symptom was mild and transient. No abnormal laboratory findings were observed.