

## 尿路感染症に対する NM441 の臨床的検討

伊藤 晋・豊田 精一・及川 克彦・加藤慎之介・折笠 精一

東北大学医学部泌尿器科学教室\*

キノロン系合成抗菌薬 NM441 の尿路感染症における有効性と安全性について検討した。急性単純性膀胱炎 1 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性尿路感染症 15 例の計 17 例に、1 日 200~400mg を 3~14 日間経口投与した。単純性の症例は主治医判定、UTI 判定ともに 2 例とも「著効」を示した。複雑性 15 例の主治医判定では、「著効」8 例、「有効」4 例、「やや有効」1 例、「無効」1 例、「判定不能」1 例であった。UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 13 例では「著効」6 例、「有効」5 例、「無効」2 例（有効率 84.6%）であった。自覚的副作用は認めず、臨床検査値異常変動を 2 例に認めたが、軽度であった。

**Key words:** NM441, ニューキノロン薬, 尿路感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され、明治製菓株式会社と共同で開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、オキソジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性本体 NM394 に変化する。本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し<sup>1)</sup>、また血漿中の半減期も長く、尿中回収率も良い<sup>1)</sup>ことから、尿路感染症に対して有用性が高いと考えられる。

今回、本剤を尿路感染症患者に使用する機会を得たので、その臨床的有用性および安全性について検討し報告する。

対象は平成 5 年 2 月から 8 月までの期間に東北大学医学部附属病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者のうち、GCP に基づき本臨床試験の説明を行い同意の得られた 17 例である。疾患別の内訳は急性単純性膀胱炎 1 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性尿路感染症 15 例（膀胱炎 13 例、腎盂腎炎 2 例）で、男性 10 例、女性 7 例、年齢は 25~84 歳（平均 63 歳）である。投与に先立ちキノロン系抗菌薬などに対する過敏症のないことを問診にて確認した。

投与方法は、NM394 として 1 回 100 ないし 200mg を 1 日 2 回経口投与とし、投与期間は 3~14 日間とした。効果判定は UTI 薬効評価基準（第 3 版）<sup>2)</sup> による判定（以下 UTI 判定）および主治医判定（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」）により行った。また、血液一般、肝機能、腎機能などの臨床検査成績を本剤投与前後で検討した。

急性単純性膀胱炎および急性単純性腎盂腎炎の 2 例の概要を Table 1 に示した。急性単純性膀胱炎の症例は速やかな症状の消失および膿尿の正常化と細菌尿の陰性化を認め、投与 3 日後の UTI 判定および主治医判定ともに「著効」と判定された。また、急性単純性腎盂腎炎の症例は外来通院にて治療した。当初は NM394 として 1 回 200mg を 1 日 2 回投与し、投与 3 日後に本剤が有効であることを確認した上で投与を継続し、7 日後からは 1 回 100mg を 1 日 2 回に減量して、計 14 日間本剤を投与した。この症例は 71 歳と高齢であったが、投与 3 日後の UTI 判定および主治医判定ともに「著効」と判定され、その後の経過も良好で、外来通院にて十分に治療し得た。これら単純性の 2 症例から分離された起炎菌はともに

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remark
			dose (mg × /day)	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr.	
1	25 F	AUC	100 × 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	—	excellent	excellent	—
					—	—	—	0				
2	71 F	AUP	200 × 2 100 × 2	7 7	+	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤ 0.025	excellent <sup>†</sup>	excellent	—
					—	—	—	0				

AUC: acute uncomplicated cystitis

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

\* before treatment

after treatment

\*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

<sup>†</sup> Clinical efficacy was evaluated at 3rd day of administration.

*Escherichia coli* であり、本剤投与後に消失した。

複雑性尿路感染症 15 例の概要および臨床検査成績を Table 2 に示す。症例 17 は投与後に来院せず「判定不能」であった。主治医判定では「判定不能」を除く 14 例中、「著効」8 例、「有効」4 例、「やや有効」1 例、「無効」

1 例で、有効率は 85.7% であった。投与前菌数が  $10^4$  CFU/ml に満たない症例 16 を除く 13 例が UTI 薬効評価基準に合致し、「著効」6 例、「有効」5 例、「無効」2 例で、有効率は 84.6% であった (Table 3)。UTI 判定を行った 13 例の群別総合臨床効果を Table 4 に示す。カ

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter route	UTI group	Treatment (mg×/day) duration (days)	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remark
							species	count	MIC***	UTI	Dr.	
3	67 F	CCC	—	G-4	100×2	≡	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.20	excellent	excellent	—
		hydronephrosis hydroureter			5	—		0				
4	65 M	CCC	—	G-4	200×2	≡	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	1.56	excellent	excellent	—
		NB prostatic cancer			5	—		0				
5	71 M	CCC	—	G-4	200×2	≡	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	0.10	excellent	excellent	—
		NB BPH			5	—		0				
6	65 F	CCC	—	G-4	200×2	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	≤0.025	excellent	excellent	—
		hydronephrosis hydroureter			5	—		0				
7	67 F	CCC	—	G-4	200×2	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	≤0.025	excellent	excellent	—
		NB			5	—		0				
8	81 M	CCC	—	G-6	200×2	≡	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup>	≤0.025 0.05	excellent	excellent	—
		BPH			5	—		0				
9	79 M	CCC	urethra	G-1	200×2	≡	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	moderate	good	—
		BPH			5	+		0				
10	57 M	CCC	—	G-4	200×2	≡	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	3.13 25	moderate	good	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
		NB			5	—		10 <sup>3</sup>				
11	78 M	CCC	—	G-4	200×2	≡	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	moderate	fair	—
		BPH			5	+		0				
12	57 M	CCC	—	G-4	200×2	≡	CNS <i>S. aureus</i>	10 <sup>6</sup>	1.56 12.5	moderate†	poor	—
		cystolithiasis			14	≡		10 <sup>2</sup>				
13	84 M	CCC	—	G-6	200×2	≡	<i>E. faecalis</i> CNS	10 <sup>6</sup>	0.78 0.10	moderate	excellent	—
		prostatic cancer			5	±		0				
14	63 M	CCP	—	G-3	200×2	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	3.13 6.25	poor†	good	—
		nephrolithiasis			13	±		10 <sup>3</sup>				
15	49 F	CCP	urethra	G-5	200×2	+	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. avium</i>	10 <sup>7</sup>	100 6.25	poor†	good	eosino- philia
		vesicoureteral reflux hydronephrosis hydroureter			14	+		10 <sup>3</sup>				
16	44 M	CCC	—	—	200×2	≡	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	≤0.025	—	excellent	—
		NB			5	—		0				
17	48 F	CCC	—	—	200×2	+	—	0	—	—	unknown	drop out
		ureterolithiasis			—	—		—				

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

NB : neurogenic bladder

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

\* before treatment  
after treatment

\*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
Dr. : doctor's evaluation

\*\*\* MIC : μg/ml, 10<sup>6</sup> CFU/ml

† Clinical efficacy was evaluated at 5th day of administration.

テーテル非留置例（3群，4群，6群）だけに限ると，11例中「著効」6例，「有効」4例，「無効」1例と，有効率は90.9%であった。

UTI判定を行った複雑性尿路感染症13例からはグラム陽性球菌が9株，グラム陰性桿菌が7株分離されたが，*Serratia marcescens* の1株および *Alcaligenes* 属の1株を除き，他の14株はすべて本剤投与後に消失した（Table 5）。

臨床検査成績では，症例15で軽度の好酸球増多（2→9%）を認め，症例10で transaminase 等の上昇（GOT 前→後→追跡\*：19→174→22\*，GPT 15→151→63\*

→18\*，LDH 351→521→383\* IU/L）を認めたが，特に処置を必要とせず，投与終了後に正常に復した。この他には自他覚的副作用は認めなかった。

本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有するプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬である。今回の検討では，急性単純性膀胱炎および急性単純性腎盂腎炎では2例全例に「著効」を示し，複雑性尿路感染症においてもUTI判定で84.6%と高い有効率を示した。中でもカテーテル非留置例では90.9%と優れた有効率を示した。臨床検査値の異常変動が2例に認められたが，軽度であった。

Table 3. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	6	1	3	
Decreased					
Replaced	1				1 (7.7%)
Unchanged		1	1		2 (15.4%)
Efficacy on pyuria	7 (53.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)		patient total 13
Excellent		6 (46.2%)		Overall efficacy rate 11/13 (84.6%)	
Moderate		5 (38.5%)			
Poor (including failure)		2			

Table 4. Overall clinical efficacy of NM441 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1			1	0/1
	group 4 (lower UTI)	8	5	3		8/8
	sub-total	10 (76.9%)	5	4	1	9/10 (90.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1			1	0/1
	group 6 (no indwelling catheter)	2	1	1		2/2
	sub-total	3 (23.1%)	1	1	1	2/3
Total		13 (100%)	6	5	2	11/13 (84.6%)

Table 5. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	
CNS	2	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4	
<i>Enterococcus avium</i>	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	2	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2	
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	0	1
Total	16	14 (87.5%)	2

\* regardless of bacterial count

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

これらの成績より、本剤は尿路感染症の治療に臨床的有用性が期待できる経口抗菌薬であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

## NM441 in urinary tract infections

Shin Ito, Seiichi Toyota, Katsuhiko Oikawa, Shinnosuke Katoh and Seiichi Orikasa

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan

We evaluated the clinical efficacy and safety of NM441, newly developed quinolone, in urinary tract infections (UTI). NM441 was administered orally to a patient with acute uncomplicated cystitis, one with acute uncomplicated pyelonephritis and 15 with complicated UTI at a dose of 200~400mg a day for 3 to 14 days. In acute uncomplicated UTI, clinical efficacy was excellent in both patients. In complicated UTI, clinical efficacy rate evaluated by attending physician was 85.7% and overall clinical efficacy according to the criteria by the Japanese UTI Committee was excellent in 6, good in 5, poor in 2 of 13 patients with an efficacy rate of 84.6%. No side effects were observed and in laboratory findings, mild eosinophilia in one case and mild elevation of GOT, GPT and LDH in another case were observed.