

複雑性尿路感染症に対する NM441 の臨床的検討

金原 弘幸・前田 吉民・柳川 眞・栃木 宏水・川村 壽一

三重大学医学部泌尿器科学教室*

新規な経口キノロン系抗菌薬である NM441 を複雑性尿路感染症 6 例に投与し、臨床的検討を行った。主治医判定による 6 例の臨床効果は、「有効」4 例、「無効」2 例であった。このうち UTI 薬効評価基準を適用できる 5 例の総合臨床効果は、「著効」2 例、「無効」3 例であった。細菌学的には、5 例より 10 菌種 10 株が分離され、そのうち 7 株が除菌された。自覚的副作用では、1 例に軽度のめまいが認められたが、すぐに消失し、継続投与可能であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

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た新規なプロドラック型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は小腸上部より吸収された後、速やかに活性本体である NM394 に代謝され、抗菌力を発揮する。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有し、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 等のグラム陰性菌の臨床分離株に対して高い抗菌活性を示した。また、NM441 は実験的マウス全身感染および局所感染モデルに対しての優れた治療効果が報告されている^{1,2)}。

今回我々は NM441 を複雑性尿路感染症に使用し、臨床的検討を行ったので報告する。

対象は 1993 年 2 月より同年 8 月までに当科を受診し、試験参加の同意が得られた尿路感染症患者 6 名で、年齢は 48~81 歳、男性 2 例、女性 4 例であった。症例の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例で、それぞれ 1 例ずつカテーテル留置例を含んでいた。基礎疾患としては、子宮癌浸潤に伴う両側尿管皮膚瘻、腎結石、前立腺肥大症、水腎症・尿管狭窄、神経因性膀胱、水腎症・神経因性膀胱・膀胱尿管逆流であった。本剤の投与方法は、1 回 100~200mg を 1 日 2 回経口投与し、投与期間は 5 日間または 7 日間であった。症例の要約を Table 1 に示した。

臨床効果の判定は、臨床症状などの改善の有無を加味

Table 1. Clinical summary of complicated UTI with NM441

No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition			dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr	
1	56 F	CCP	+	5	200 × 2	7	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	50	poor	poor	(-)
		Cutaneous ureterostomy						<i>P. rettgeri</i>		12.5			
2	60 M	CCP	-	6	200 × 2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	6.25	poor	poor	(-)
		Renal stone						<i>S. marcescens</i>		25			
3	81 M	CCC	+	1	100 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.20	excellent	good	(-)
		BPH						-		0			
4	48 F	CCC	-	6	200 × 2	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	excellent	good	(-)
		Hydronephrosis Ureterostenosis						-		0			
5	70 F	CCC	-	6	200 × 2	5	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	≤ 0.025	poor	good	dizziness
		Neurogenic bladder						-		50			
6	56 F	CCC	-	/	200 × 2	5	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	50	/	good	(-)
		Hydronephrosis Neurogenic bladder Vesicoureteral reflux						-		0			

CCP: chronic complicated pyelonephritis, BPH: benign prostatic hypertrophy * before treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee, CCC: chronic complicated cystitis, CNS: coagulase negative *Staphylococcus* after treatment, Dr: doctor's evaluation

した主治医による判定と、UTI 薬効評価基準³⁾ に準じた判定との双方により行った。投与期間中は随伴症状の有無について十分に観察し、本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。また、投与の前後に血液一般、肝機能、腎機能、尿所見等の臨床検査を実施し、本剤投与による検査値の異常変動の有無を検討した。

UTI 薬効評価基準による判定が可能な 5 例の総合臨床効果を Table 2 に示した。膿尿に対する効果は「正常化」3 例、「不変」2 例であり、細菌尿に対する効果は「陰性化」2 例、「不変」3 例であった。従って、総合臨床効果は「著効」2 例、「無効」3 例であった。投与開始時に菌が検出されず UTI 薬効評価基準が適用できなかった 1 例は、膿尿の正常化が認められたため主治医判定は「有効」とした。その結果、全 6 例について主治医判定が行われ、その臨床効果は「有効」4 例、「無効」2 例であった。

細菌学的検討では、UTI 薬効評価基準を適用できる 5 例より投与開始時に Table 3 に示した 10 菌種 10 株が分離され、そのうち 7 株が除菌されたため、消失率は 70% であった。本剤投与後に新たな菌が出現した症例は 5 例中 2 例あり、Table 4 に示した 2 菌種 2 株が分離された。

自覚的副作用は、1 例に軽度のめまいが認められたが、初回投与時のみの発現であり、その後処置および用法・用量の変更をせず継続投与するも再び発現はしなかった。本剤との因果関係が疑われる臨床検査値の異常変動は、全 6 例について認められなかった。

投与前に分離された菌株のうち、投与後除菌されずに残存した *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* および *Enterococcus faecalis* の 3 株に対する NM394 の MIC、および比較として測定した他のキノロン系抗菌薬の

Table 2. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2			2
Decreased					0
Replaced					0
Unchanged		1		2	3
Effect on pyuria		3	0	2	Patient total 5
Excellent		2		Overall effectiveness rate 2/5	
Moderate		0			
Poor		3			

Table 3. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml*			
				NM394	ciprofloxacin	ofloxacin	tosufloxacin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		0.20	0.10	0.20	≤ 0.025
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1		0.39	0.39	0.78	0.10
CNS	1	1		25	50	25	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		1	50 \rightarrow 50	50 \rightarrow 50	100 \rightarrow 100	$> 25 \rightarrow 25$
<i>Escherichia coli</i>	1	1		≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1		≤ 0.025	≤ 0.025	0.10	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1	50 \rightarrow NT	$> 100 \rightarrow$ NT	$> 100 \rightarrow$ NT	$> 25 \rightarrow$ NT
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1		12.5	12.5	100	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1	6.25 \rightarrow 25	3.13 \rightarrow 12.5	12.5 \rightarrow 50	1.56 \rightarrow > 25
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		6.25	1.56	1.56	0.78
Total	10	7 (70)	3				

CNS: coagulase negative *Staphylococcus* * before treatment \rightarrow after treatment, NT: not tested

Table 4. Strains appearing after NM441 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
Total	2

MIC は、いずれも高い傾向にあり (Table 3)、各種抗菌薬の使用等により多剤に耐性を持った菌株である可能性が示唆された。

以上に示した有効性および安全性を考慮すると、本剤は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤となり得ると考えられた。

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) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 3) 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

Clinical study of NM441 in complicated urinary tract infections

Hiroyuki Kinbara, Yoshitami Maeda, Makoto Yanagawa,

Hiromi Tochigi and Juichi Kawamura

Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University

2-174 Edobashi, Tsu 514, Japan

NM441, a new developed oral quinolone antibiotic, was administered to 6 patients with complicated urinary tract infections, and a clinical study was performed.

The clinical response according to the doctor's evaluation was good in 4 cases and poor in 2 of 6 patients. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, 5 patients were evaluable, and the overall clinical response was excellent in 2 cases and poor in 3. In bacteriological efficacy, 10 strains of 10 species of organisms were isolated from 5 patients, and 7 strains of them were eradicated. As for subjective or objective side effects, mild dizziness was observed in 1 case, but it disappeared immediately and the treatment was continued. No abnormal changes in laboratory findings were observed.