

尿路感染症に対する NM441 の臨床的検討

菅 政治¹⁾・上間 健造^{1)*}・香川 征¹⁾・湯浅 誠²⁾

¹⁾徳島大学医学部泌尿器科学教室* (主任：香川 征教授) (* 現：小松島赤十字病院泌尿器科)

²⁾高松赤十字病院泌尿器科

急性単純性膀胱炎 5 例，慢性複雑性尿路感染症 17 例，淋菌性尿道炎 2 例に対して，キノロン系合成抗菌剤 NM441 を 1 回 100～200mg，1 日 2～3 回，5～7 日間経口投与し，次の成績を得た。

1) UTI 薬効評価基準判定による総合臨床効果は，急性単純性膀胱炎で「著効」1 例，「有効」3 例，「無効」1 例，慢性複雑性尿路感染症では「著効」6 例，「有効」3 例，「無効」3 例（総合有効率 75%），淋菌性尿道炎の 2 例はともに「著効」であった。

2) 細菌学的効果は，急性単純性膀胱炎では 8 株中 7 株，慢性複雑性尿路感染症では 16 株中 14 株 (87.5%) が消失した。

3) 自他覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値の異常変動は，好酸球増多が 1 例，GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

以上より，本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられた。

Key words: NM441, 尿路感染症

新しく開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤 NM441 は，経口投与後上部消化管より吸収された後，抗菌活性本体 NM394 として効力を発揮する。NM394 はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し，特に緑膿菌等のグラム陰性菌に対しては既存のキノロン系合成抗菌剤に比し優れた抗菌力を示す^{1,2)}。

今回我々は，泌尿器科領域の感染症に本剤を投与し，その臨床効果および副作用を検討したので報告する。

対象患者は 1993 年 1 月から 1993 年 8 月までに徳島大学医学部附属病院泌尿器科および高松赤十字病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者で，本治験参加に同意の得られた 24 例 (24～79 歳：平均年齢 60.2 歳) であった。疾患の内訳は急性単純性膀胱炎 5 例，慢性複雑性尿路感染症 17 例，淋菌性尿道炎 2 例で，投与方法は 1 回 100～200mg を 1 日 2～3 回，5～7 日間経口投与とした。本剤の薬効に影響を与える他の薬剤や処置の併用は行わなかった。

総合臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ およびその追補⁴⁾ に従い判定した。また自他覚的症状，膿尿，細菌尿の推移から，「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」の 4 段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。安全性については，本剤投与中および投与後の自他覚的副作用と投与前後の臨床検査値 (末梢血，肝機能，腎機能，電解質) の異常変動により検討を行った。

Table 1 に急性単純性膀胱炎 5 例の成績を示した。排尿痛は「消失」4 例，「軽快」1 例，膿尿は「正常化」4 例，「不変」1 例，また細菌学的効果は「消失」1 例，「菌

交代」3 例，「不変」1 例であった。UTI 薬効評価基準判定 (UTI 判定) および主治医判定は，ともに「著効」1 例，「有効」3 例，「無効」1 例であった。細菌学的効果では，5 菌種 8 株中 7 株が消失した。

Table 2 に慢性複雑性尿路感染症 17 例の臨床成績を示す。主治医判定は「著効」8 例，「有効」6 例，「やや有効」1 例，「判定不能」2 例 (投与後の細菌学的検査未施行 1 例，投与前菌数不足 1 例) で，有効率は 93.3% (14/15) であった。UTI 判定では，*Candida* 検出例 1 例，投与前菌数不足 2 例，投与後の細菌学的検査未施行 1 例，投与後の観察時期違反 (10 日後) 1 例の計 5 例を除いて，「著効」6 例，「有効」3 例，「無効」3 例で，総合有効率は 75% (9/12) であった (Table 3)。UTI 病態疾患別総合臨床効果を Table 4 に示す。単独感染の 9 例では「著効」5 例，「有効」3 例，「無効」1 例，複数菌感染の 3 例では「著効」1 例，「無効」2 例であった。細菌学的効果では，7 菌種 16 株中 14 株 (87.5%) が消失した。存続菌 (MIC) は *Pseudomonas aeruginosa* 2 株 (2 株とも 50μg/ml) であった (Table 5)。投与後出現菌は，12 例中 2 例に 3 菌種 3 株が認められた (Table 6)。

淋菌性尿道炎 2 例の主治医判定および UTI 判定は，ともに「著効」であった (Table 7)。

安全性については，本剤投与中および投与後の自他覚的副作用は全例認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値の異常変動では好酸球の増多が 1 例，GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

以上の成績より，本剤は尿路感染症に対して有用な経口抗菌剤であると考えられた。

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

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	60 F	AUC	200×3	5	≡	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	-	-
					-	-	-	-	-				
2	71 F	AUC	200×2	7	≡	≡	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56 0.10	Poor	Poor	-	-
					+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	50				
3	56 F	AUC	200×2	7	+	+	<i>S. saprophyticus</i> NF-GNR	10 ⁶	0.39 50	Moderate	Good	-	-
					-	-	NF-GNR	10 ⁴	50				
4	29 F	AUC	200×2	7	+	≡	<i>S. saprophyticus</i> <i>S. maltophilia</i>	10 ⁶	0.20 1.56	Moderate	Good	-	-
					-	-	CNS <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ³	50 3.13				
5	77 F	AUC	200×2	7	≡	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	Moderate	Good	-	-
					-	-	CNS	10 ³	50				

AUC : acute uncomplicated cystitis

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

NF-GNR : glucose-nonfermentative gram-negative rods

* before treatment

after treatment

** UTI : criteria proposed by the UTI Committee

Dr. : doctor's evaluation

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441 (1)

Case no.	Age Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Underlying condition				dose (mg×/day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	68 F	CCC	-	G-4	100×2	7	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	-	-	
		NGB					-	-	-						
2	70 F	CCC	-		100×2	7	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025		excellent	-	-	
		NGB					-	-	-						
3	73 M	CCC	-	G-6	100×2	7	+	<i>E. faecalis</i> NF-GNR	10 ⁶	0.78 50	excellent	excellent	-	Eosino ↑ 5 → 14	
		NGB					-	-	-						
4	33 F	CCC	-		100×2	7	+	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁴	0.10 0.39		unevaluable	-	-	
		NGB					+	N.D.	N.D.						
5	77 M	CCC	-		100×2	7	+	CNS	10 ³	0.20		unevaluable	-	GPT ↑ 19 → 47	
		BPH					+	-	-						
6	60 F	CCC	-	G-4	100×2	7	≡	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-	-	
		NGB					-	-	-						
7	61 F	CCC	-	G-4	200×2	7	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	excellent	excellent	-	-	
		NGB					-	-	-						
8	73 F	CCC	-	G-4	200×2	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	-	-	
		NGB					-	-	-						
9	73 F	CCC	-	G-6	200×2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.78 ≤0.025 50	poor	good	-	-	
		NGB					-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	50					
10	72 F	CCC	-	G-6	200×3	7	+	<i>E. cloacae</i> <i>S. maltophilia</i>	10 ⁵	0.05 1.56	poor	fair	-	-	
		NGB					+	<i>S. epidermidis</i> NF-GNR	10 ⁴	3.13 1.56					

CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis

NGB : neurogenic bladder BPH : benign prostatic hypertrophy

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus* NF-GNR : glucose-nonfermentative gram-negative rods N.D. : not done

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the UTI Committee

after treatment Dr. : doctor's evaluation

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

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					dose (mg × /day)	duration (days)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
11	72 M	CCC	-		200 × 3	7	+	<i>S. maltophilia</i>	10 ³	3.13		excellent	-	-
		Prostatic cancer						-	-	-				
12	79 F	CCP	-	G-3	100 × 2	7	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.10	moderate	good	-	-
		Urinary stone						-	-	-				
13	57 M	CCP	-	G-3	100 × 2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	moderate	good	-	-
		Renal stone						-	-	-				
14	55 F	CCP	-		100 × 2	7	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.78		good	-	-
		Hydronephrosis						-	-	-				
15	43 F	CCP	-	G-3	200 × 3	7	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	≤ 0.025	excellent	excellent	-	-
		Ureteral stone						-	-	-				
16	63 F	CCP	-	G-3	200 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	50	poor	good	-	-
		Ureteral stone						-	-	10 ³				
17	64 F	CCP	-	G-3	200 × 2	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	≤ 0.025	moderate	good	-	-
		Renal stone						-	-	10 ³				

CCC : chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis

* before treatment ** UTI: criteria proposed by the UTI Committee
after treatment Dr. : doctor's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	6		2	8 (66.7%)
Decreased				
Replaced	1		1	2 (16.7%)
Unchanged	2			2 (16.7%)
Effect on pyuria	9 (75.0%)		3 (25.0%)	patient total 12
Excellently	6 (50.0%)			overall efficacy rate 9/12 (75.0%)
Moderate	3 (25.0%)			
Poor (including failure)	3 (25.0%)			

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

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	5	1	3	1	4/5
	group 4 (lower UTI)	4	4			4/4
	sub-total	9 (75.0%)	5	3	1	8/9
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	3	1		2	1/3
	sub-total	3 (25.0%)	1		2	1/3
Total		12 (100%)	6	3	3	9/12 (75.0%)

Table 5. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3	
<i>Escherichia coli</i>	3	3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	
NF-GNR	1	1	
Total	16	14 (87.5%)	2

* Persisted : Regardless of bacterial count

NF-GNR : glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 6. Strains* appearing after NM441 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
NF-GNR	1
Total	3

* Regardless of bacterial count

NF-GNR : glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 7. Clinical summary of urethritis patients treated with NM441

Case no.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Chlamydia trachomatis</i>	Evaluation*		Side effects	Remarks
			dose (mg×/day)	duration (days)				smear	VB ₁	gram-stain	culture	MIC		UTI	Dr.		
1	24	GU	200×3	5	0	##	##	+	+	+	+			excellent	-	-	
					4	-	-	-	-	-	-		excellent				
2	35	GU	200×3	7	0	##	##	+	+	+	+			excellent	-	-	
					7	-	-	0	-	-	-		excellent				

GU : gonococcal urethritis

* UTI : criteria proposed by the UTI Committee

VB₁ : voided bladder 1

Dr. : doctor's evaluation

文 献

- 1) Ozaki M, et al : *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM 394. *Antimicrob Agents Chemother* 35 : 2490~2495, 1991
- 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
- 4) UTI 研究会 (代表 : 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補。 *Chemotherapy* 39 : 894~932, 1991

NM441 in urinary tract infections

Masaharu Kan¹⁾, Kenzo Uema¹⁾, Susumu Kagawa¹⁾ and Makoto Yuasa²⁾¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770, Japan

²⁾Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

NM441, a quinolone antimicrobial agent, was orally administered at a dose of 100~200mg twice or 3 times a day for 5~7 days to 5 patients with acute uncomplicated cystitis, 17 with chronic complicated urinary tract infections (UTI) and 2 with gonococcal urethritis, and the following results were obtained.

1) According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacies were excellent in 1, moderate in 3 and poor in 1 case in acute uncomplicated cystitis, excellent in 6, moderate in 3 and poor in 3 cases in chronic complicated UTI and excellent in 2 patients with gonococcal urethritis.

2) In the bacteriological efficacy, 7 of 8 strains were eradicated in acute uncomplicated cystitis, and 14 (87.5%) of 16 strains were eradicated in chronic complicated UTI.

3) No subjective nor objective side effects were observed. Abnormal laboratory findings were observed ; eosinophilia in 1 and mild elevation of GPT in 1 patient.

From above results, it was considered NM441 was a useful drug in treatment for UTI.