

尿路感染症・精巣上体炎に対する NM441 の臨床成績

齋藤 功・西古 靖

東京共済病院泌尿器科*

新しく開発されたキノロン系合成抗菌剤である NM441 の尿路感染症および精巣上体炎に対する臨床の有効性、安全性について検討を行った。対象は尿路感染症 30 例（急性単純性膀胱炎 13 例、慢性複雑性尿路感染症 17 例）および精巣上体炎 3 例で、年齢 23～82 歳、性別は男性 12 例、女性 21 例であった。

本剤の投与方法は 1 回 100～200mg を 1 日 2 回朝・夕食後に経口投与し、投与期間は 3～10 日であった。

UTI 薬効評価基準に準じた総合臨床効果は急性単純性膀胱炎では、「著効」6 例、「有効」5 例の 11 例で、有効率 100%であった。慢性複雑性尿路感染症では、「著効」5 例、「有効」4 例、「無効」1 例の 10 例で、有効率 90%であった。また、精巣上体炎は、主治医判定で「著効」1 例、「有効」2 例であった。

副作用については、1 例に軽度の頭痛がみられた。臨床検査値の異常変動は 1 例もみられなかった。

Key words: NM441, 尿路感染症, 精巣上体炎

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で合成されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である。本剤はキノリン骨格の 1 位と 2 位を S を含む 4 員環構造にし、抗菌力を高め、さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソニルメチル基を結合させ、吸収力を高めた新規な化合物である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され、オキソジオキソニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 として体内に分布する。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトルを有する。マウス全身感染に対して NM441 は優れた治療効果を示し、その効果はグラム陰性菌に対してより優れ、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては比較薬剤中最も優れた治療効果を示した¹⁾。

今回我々は尿路感染症および精巣上体炎に対する NM441 の有効性および安全性について検討を行ったので報告する。

1992 年 11 月より 1993 年 5 月までに東京共済病院泌尿器科を受診し、本治験参加の同意が得られた尿路感染症 30 例および精巣上体炎 3 例を対象とした。症例の内訳を Table 1～3 に示す。急性単純性膀胱炎 13 例、慢性複雑性膀胱炎 14 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、精巣上体炎 3 例で、性別は男性 12 例、女性 21 例で、年齢は 23～82 歳、平均 52.2 歳であった。投与方法は本薬 100mg 錠を用い、単純性膀胱炎には 1 回 100～200mg、1 日 2 回朝・夕食後投与し、投与期間は 3～7 日間であった。複雑性尿路感染症には、1 回 100～200mg、1 日 2 回朝・夕食後投与し、投与期間は 3～10 日間であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症 7 例、神経因性膀胱 5 例、膀胱癌 2 例および尿管結石、尿道狭窄、膀胱腫瘍(疑い)、尿管狭窄の各 1 例であった。精巣上体炎には

1 回 200mg で 7～10 日間投与した。精巣上体炎の重症度は、軽症が 1 例、中等度が 2 例であった。

臨床効果の判定は尿路感染症に対しては、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ および追補³⁾ に準じて行い、また主治医判定も行った。精巣上体炎に対しては主治医による判定を行った。安全性に関しては、投与開始後の副作用の有無を調査し、投与前後の血液検査、肝機能検査、腎機能検査等を行い、臨床検査値の異常変動の有無を検討した。なお、臨床検討時に分離された細菌に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾ に従い行った。

急性単純性膀胱炎 13 例は UTI 薬効評価基準では、初回以降来院しなかった症例と観察・測定時期違反症例の各 1 例が脱落症例となり、基準に合致した 11 例の総合臨床効果を Table 4 に示した。「著効」6 例、「有効」5 例で有効率 100%であった。起炎菌は単独感染として *Escherichia coli* が 10 株、*Proteus mirabilis* が 1 株認められた。複数菌感染症例として 2 例から *E. coli*, coagulase negative *Staphylococcus*, *Enterococcus faecalis* が検出された。これらの臨床分離株は、本薬投与後すべて消失した (Table 5)。主治医判定による成績は 13 例中「著効」10 例、「有効」2 例、「判定不能」1 例であった。

複雑性尿路感染症 17 例は UTI 薬効評価基準では、初回以降来院しなかった症例と観察・測定時期違反症例(観察日のずれ)の各 2 例および投与前膿尿不足、投与前菌不足、副作用中止の各 1 症例、計 7 例が脱落症例となり、基準に合致した 10 例の総合臨床効果を Table 6 に示した。「著効」5 例、「有効」4 例、「無効」1 例で、有効率 90%であった。病態群別の成績は Table 7 に示すごとく、単独菌感染症は第 3 群 1 例、第 4 群 7 例の 8 例で、「著効」5 例、「有効」3 例であった。複数菌感染症は第

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
			mg × times/day	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	39 F	AUC	100 × 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	-
2	39 F	AUC	100 × 2	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	excellent	excellent	-
3	63 F	AUC	100 × 2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	-
4	60 F	AUC	100 × 2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	moderate	excellent	-
5	25 F	AUC	100 × 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	moderate	excellent	-
6	24 F	AUC	100 × 2	3	+	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56 ≤ 0.025	moderate	good	-
7	23 F	AUC	200 × 2	3	+	+	CNS <i>E. coli</i>	10 ⁴	0.20 ≤ 0.025	excellent	excellent	-
8	58 F	AUC	200 × 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	-
9	43 F	AUC	200 × 2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-
10	66 F	AUC	200 × 2	7	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	≤ 0.025	moderate	good	-
11	38 F	AUC	200 × 2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	moderate	excellent	-
12	24 F	AUC	100 × 2	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	/	excellent	-
13	52 F	AUC	100 × 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶			unknown	unknown
					ND	ND	ND	ND				

AUC: acute uncomplicated cystitis,

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, ND: not done

* before treatment

after treatment

** UTI: criteria proposed by the UTI committee

Dr.: doctor's evaluation

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					mg × times/day	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	65 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 2	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	-
2	78 M	CCC BPH	-	G-4	200 × 2	7	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56	excellent	excellent	-
3	58 M	CCC BPH	-	G-4	200 × 2	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	excellent	excellent	-
4	73 F	CCC bladder tumor	-	G-4	200 × 2	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵		excellent	excellent	-
5	68 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 2	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶		moderate	good	-
6	37 M	CCC urethral stricture	-	G-4	200 × 2	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤ 0.025	moderate	good	-
7	63 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 2	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴		moderate	good	-

CCC: chronic complicated cystitis,
BPH: benign prostatic hypertrophy

* before treatment

after treatment

** UTI: criteria proposed by the UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

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

Case no.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition				mg×times/day	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
8	82 F	CCC	neurogenic bladder	-	G-6	200×2	5	+	CNS <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷ 0	50 1.56 ≤0.025	moderate	excellent	-
9	57 F	CCC	neurogenic bladder	-	G-6	200×2	7	+	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³	1.56 ≤0.025 0.78	poor	excellent	-
10	23 F	CCP	ureteral stricture	-	G-3	100×2	5	+	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ 0	0.10	excellent	excellent	-
11	65 M	CCC	BPH	/	/	200×2	7	+ ±	<i>E. faecalis</i> -	10 ⁵ 0	0.78	/	good	-
12	46 M	CCC	BPH	/	/	200×2	3	+ +	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁴ 0		/	unknown	headache
13	80 M	CCC	BPH	/	/	200×2	5	+ ND	<i>E. coli</i> ND	10 ⁶ ND	≤0.025	/	unknown	unknown
14	76 M	CCC	BPH, bladder tumor	/	/	200×2	7	- -	- -	0 0		/	unknown	-
15	63 M	CCC	BPH	/	/	200×2	7	± ±	- -	0 0		/	unknown	-
16	65 M	CCP	bladder tumor	/	/	200×2	10	## +	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷ 0	0.78 1.56	/	good	-
17	28 F	CCP	r-ureteral stone	/	/	200×2	5	+ ND	<i>E. coli</i> ND	10 ⁶ ND	≤0.025	/	unknown	unknown

CCC: chronic complicated cystitis, BPH: benign prostatic hypertrophy, CCP: chronic complicated pyelonephritis, CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, ND: not done
 * before treatment after treatment **UTI: criteria proposed by the UTI Committee Dr.: doctor's evaluation

Table 3. Clinical summary of acute epididymitis cases treated with NM441

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	MIC (μg/ml)	Doctor's evaluation	Side effects
				dose (mg×times)	duration (days)						
1	56	M	r-acute epididymitis	200×2	7	++ -	-	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (-)	≤0.025	excellent	-
2	51	M	l-acute epididymitis	200×2	7	+ -	+ +	CNS 10 ³ (-)	0.10	good	-
3	34	M	l-acute epididymitis	200×2	10	++ +	+ +	(-) (-)		good	-

CNS: coagulase negative *Staphylococcus* * before treatment after treatment

6群の2例であり、「有効」および「無効」各1例であった。細菌学的効果を Table 8 に示した。5菌種13株中、12株(92%)が本剤投与により消失し、*E. faecalis* 1株が残存した。また、投与後出現菌は認められなかった。主治医判定による成績は、「著効」7例、「有効」5例、「判定不能」5例であった。

尿路感染症の起炎菌のMICと細菌学的効果の関係を Table 9 に示した。

精巣上体炎の症例一覧表は Table 3 に示した。主治医判定では「著効」1例、「有効」2例であった。中等症の症例で検出された *E. coli* が投与7日後に消失し、圧痛、腫脹が改善されたため「著効」と判定した。なお、*Chlamydia trachomatis* については3例ともに検出されなかった。

副作用については、急性単純性膀胱炎の症例には1例も認められなかった。複雑性尿路感染症の症例において

Table 4. Overall clinical efficacy of NM441 in uncomplicated UTI

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	6	2	3							11 (100%)
	decreased (replaced)										0
	unchanged										0
Effect on pain on micturition		11			0			0			patient total 11
Effect on pyuria		6 (55%)			2 (18%)			3 (27%)			
<input type="checkbox"/> Excellent					6 (55%)			overall efficacy rate 11/11 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate					5 (45%)						
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)					0						

Table 5. Bacteriological response to NM441 in uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
CNS	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	10	10	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
Total	13	13 (100)	

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, * Persisted: regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	5	1	
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1			1 (10%)
Effect on pyuria	6 (60%)	1 (10%)	3 (30%)	patient total 10
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (50%)		overall efficacy rate 9/10 (90%)
<input type="checkbox"/> Moderate		4 (40%)		
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		1 (10%)		

Table 7. Overall clinical efficacy of NM441 classified by the type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0				
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	1 (10%)	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	7 (70%)	4	3		7/7
	sub-total	8 (80%)	5	3		8/8
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				
	group 6 (no indwelling catheter)	2 (20%)		1	1	1/2
	sub-total	2 (20%)	0	1	1	1/2
Total		10 (100%)	5	4	1	9/10 (90%)

Table 8. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
CNS	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2	1
<i>Escherichia coli</i>	7	7	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
Total	13	12 (92)	1

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, * Persisted: regardless of bacterial count

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size	10 ⁶ cells/ml	Not done	Total		
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	>100						
CNS				1/1											1/1			2/2	
<i>Enterococcus faecalis</i>								3/4										3/4	
<i>Escherichia coli</i>	11/11	2/2	1/1															3/3	17/17
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1																		1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1																		1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1																		1/1
Total	14/14 (100%)	2/2	1/1	1/1				3/4							1/1			3/3	25/26 (96%)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

1例に軽度の頭痛を認めたため、投与を中止したが、特に処置を必要とせずに消失した。副作用発現率は3.7%で、NM441の臨床成績に報告された結果⁵⁾と同様であった。臨床検査成績については投与前後で検査を実施し得た症例すべてに異常変動は認めなかった。

以上の成績から、NM441は泌尿器科領域の感染症に有用、かつ安全な薬剤であることが示唆された。

文 献

1) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new

thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

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

3) 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

4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

5) 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

Clinical efficacy of NM441 in urinary tract infections and epididymitis

Isao Saito and Yasushi Saiko

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of NM441, a new developed quinolone antimicrobial agent. Subjects were 30 patients with urinary tract infections (13 cases with acute uncomplicated cystitis and 17 with chronic complicated urinary tract infections) and 3 patients with epididymitis; Age: 23~82 years old; Male: 12 and Female: 21 patients.

NM441 was orally administered at 100~200mg twice a day (after breakfast and supper) for 3~10 days.

In acute uncomplicated cystitis, 11 patients were evaluable according to the criteria of Japanese UTI Committee, and the clinical response was excellent in 6 cases and moderate in 5, showing the efficacy rate 100%. In chronic complicated urinary tract infections, 10 patients were evaluable according to the criteria of Japanese UTI Committee, and the clinical response was excellent in 5 cases, moderate in 4 and poor in 1, showing the efficacy rate 90%. In epididymitis, the clinical response was excellent in 1 case and good in 2.

As for side effect, a mild headache was noticed in 1 of 30 patients (3.3%). No abnormal changes of laboratory findings were noticed.