

## 尿路感染症における NM441 の臨床的検討

藤田 和彦・藤目 真

順天堂大学医学部泌尿器科学教室\* (主任：藤目 真教授)

新しく開発された経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である NM441 を尿路感染症患者 29 例に投与し、その有効性および安全性について臨床的検討を行った。単純性尿路感染症では本薬を 1 回 100mg, 1 日 2 回, 3 日間投与した。UTI 薬効評価基準に合致した 5 例中すべてが「著効」であった。複雑性尿路感染症では本薬を 1 回 100mg, 1 日 2 回, 5 日間投与した。UTI 薬効評価基準に合致した 15 例中「著効」5 例, 「有効」7 例, 「無効」3 例であった。前立腺炎 1 例に 1 回 100mg, 1 日 2 回, 5 日間投与した。主治医判定では「やや有効」であった。NM441 投与に基づくと思われる副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

**Key words:** NM441, 尿路感染症, 臨床的検討

NM441 は日本新薬株式会社で創製された新しいプロドラッグ型の経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬はオキソキノリン骨格の 1 位と 2 位を S を含む 4 員環構造としたチアゼトキノリン骨格の化学構造を有し, 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基を結合した新しい化合物である。本薬は経口投与後, 腸管壁より吸収され, オキソジオキソレニルメチル基が離脱した後, 抗菌活性体 NM394 となり体内に分布する<sup>1)</sup>。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有する。特に他のニューキノロン系抗菌薬に比べ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* などの, 尿路より分離されることの多いグラム陰性桿菌に対し優れた MIC を示す<sup>2)</sup>。これらの特徴より, 本薬は尿路感染症に対する効果が期待できる。今回我々は, 尿路感染症患者に本薬を投与する機会を得たので, その成績を報告する。

平成 4 年 11 月より平成 5 年 8 月の間に順天堂大学医学部泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者のうち, 本試験に対する同意が得られた 29 例を対象とした。性別は男性 7 例, 女性 22 例で, 年齢は 21~82 歳(平均 53.6 歳)であった。疾患別にみると, 単純性尿路感染症が 7 例(急性単純性膀胱炎 6 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例), 複雑性尿路感染症が 21 例(膀胱炎 17 例, 腎盂腎炎 4 例, 各々 1 例ずつカテーテル留置症例を含む), 慢性前立腺炎 1 例であった。投与方法は, NM441 1 回 100mg を 1 日 2 回, 3~5 日間投与した。有効性の判定はそれぞれ UTI 薬効評価基準(第 3 版)<sup>3)</sup>に従って行い, 同時に主治医判定も行った。安全性に関しては, 副作用の発現に関して注意深く経過観察し, また投与前後で血液検査が可能であった症例では臨床検査値の推移についても検討した。

単純性尿路感染症 7 例の臨床成績を Table 1 に示す。

UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎症例の 5 例において, すべてが「著効」であった (Table 2)。主治医判定では 7 例中「著効」7 例であった。細菌学的に 6 菌種 12 株が分離され, 本薬投与後すべて除菌された。

複雑性尿路感染症 21 例の臨床成績を Table 3 に示す。UTI 薬効評価基準に合致した 15 例において検討すると, 「著効」5 例, 「有効」7 例, 「無効」3 例で, 有効率 80%であった (Table 4)。疾患病態群別にみると, 単独菌感染症例ではカテーテル非留置である第 4 群は 10 例中 8 例が「有効」以上であったが, カテーテル留置の第 1 群(1 例)では「無効」であった。複数菌感染の 4 例ではカテーテル留置の有無にかかわらず, 全例が「有効」以上であった (Table 5)。主治医判定では 21 例中「著効」11 例, 「有効」3 例, 「やや有効」6 例, 「判定不能」1 例 (*Candida* による感染) であった。UTI 基準合致症例において細菌学的に 19 株中 17 株 (89.5%) が除菌され, *Enterococcus faecalis* 2 株が存続した (Table 6)。

慢性前立腺炎の 1 例は細菌学的検査の結果起炎菌が検出されなかったが, 臨床効果は下腹部不快感が改善したことより「やや有効」とした (Table 7)。

副作用は全例で認めなかった。臨床検査値の推移は投与前後に実施し得た 6 例で検討したが, NM441 投与に基づくと思われる異常変動は認められなかった (Table 8)。

近年, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) をはじめとするニューキノロンと呼ばれるピリドンカルボン酸系抗菌薬は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを持ち, 広く臨床の場で用いられている。NM441 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬の 1 つであり, 上記と同様に幅広い抗菌スペクトラムを持つ上に, グラム陰性菌の臨床分離株の MIC<sub>50</sub> でみると CPFX と同等

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

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
			dose (mg × times)	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr	
1	42 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	≤ 0.025	Excellent	Excellent	-
2	46 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> 0	≤ 0.025	Excellent	Excellent	-
3	24 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> 0	≤ 0.025	Excellent	Excellent	-
4	21 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	≤ 0.025	Excellent	Excellent	-
5	26 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	## -	+ -	<i>Micrococcus sp.</i> <i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> 0	0.78 ≤ 0.025	Excellent	Excellent	-
6	48 F	acute uncomplicated cystitis	100 × 2	3	## -	## -	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i> <i>S. agalactiae</i> -	10 <sup>5</sup> 0	0.20 0.20	/	Excellent	-
7	23 F	acute uncomplicated pyelonephritis	100 × 2	3	+ -	## ±	CNS <i>S. epidermidis</i> <i>Candida sp.</i> -	10 <sup>4</sup> 0	0.10 0.10		Excellent	-

\* before treatment      \*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 after treatment      Dr. : doctor's evaluation  
 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 2. Overall clinical efficacy of NM441 in uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	5									5
	decreased (replaced)										0
	unchanged										0
Effect on pain on micturition		5			0			0			patient total 5
Effect on pyuria		5			0			0			
		Excellent			5			overall efficacy rate 5/5			
		Moderate			0						
		Poor (including failure)			0						

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age • Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (mg×times)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr	
8	64 • M	chronic complicated cystitis	+	G-1	100×2	5	±	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Poor	Fair	—
		bladder invasion by colon cancer						<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	25			
9	24 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤0.025	Excellent	Excellent	—
		neurogenic bladder						—	0				
10	67 • M	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	>100	Excellent	Excellent	—
		renal tumor, benign prostatic hypertrophy						—	0				
11	76 • M	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>S. agalactiae</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	—
		benign prostatic hypertrophy						—	0				
12	70 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	Excellent	Good	—
		cystoptosis						—	0				
13	75 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Moderate	Excellent	—
		cystoptosis						CNS	10 <sup>3</sup>	50			
								<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	25			
14	78 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Moderate	Excellent	—
		cystoptosis						<i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>5</sup>	25			
15	71 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤0.025	Moderate	Excellent	—
		contracted bladder						CNS	10 <sup>3</sup>	25			
16	77 • M	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	25	Moderate	Fair	—
		urethral stricture						—	0				
17	82 • M	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	25	Poor	Fair	—
		prostatic cancer						<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	25			
18	67 • F	chronic complicated cystitis	—	G-4	100×2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Poor	Fair	—
		bladder cancer						CNS	10 <sup>3</sup>	50			
19	75 • F	chronic complicated cystitis	—	G-6	100×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Moderate	Excellent	—
		TUR-Bt						<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤0.025			
20	75 • F	chronic complicated cystitis	—	G-6	100×2	5	+	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Moderate	Excellent	—
		urethral stricture, hydronephrosis						<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	≤0.025			
								CNS	10 <sup>4</sup>	50			

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

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

TUR-Bt: transurethral resection of bladder tumor

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
					dose (mg×times)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr		
21	40 F	chronic complicated cystitis	-	G-6	100×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-	
		neurogenic bladder						<i>M. morgani</i>						≤0.025
22	62 F	chronic complicated pyelonephritis	+ (nephrostomy)	G-5	100×2	5	## ±	CNS	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Excellent	-	
		ureteral stricture						<i>α-Streptococcus</i>						0.39
23	26 F	chronic complicated cystitis	-	/	100×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	3.13	/	Excellent	-	
		neurogenic bladder						-						0
24	39 F	chronic complicated cystitis	-	/	100×2	5	+	-	0	-	/	Good	-	
		ureteral stricture						-						0
25	42 F	chronic complicated cystitis	-	/	100×2	5	+	<i>C. glabrata</i>	10 <sup>5</sup>	-	/	Unknown	-	
		neurogenic bladder						-						0
26	63 F	chronic complicated pyelonephritis	-	/	100×2	5	## -	-	0	-	/	Fair	-	
		ureteral stone						-						0
27	30 M	chronic complicated pyelonephritis	-	/	100×2	5	+	-	0	-	/	Good	-	
		ureteral stone						-						0
28	71 F	chronic complicated pyelonephritis	-	/	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	≤0.025	/	Fair	-	
								<i>E. faecium</i>						3.13
								<i>S. epidermidis</i>						3.13
		renal abscess						<i>C. glabrata</i>	10 <sup>6</sup>	3.13				

• before treatment      \*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 after treatment      Dr : doctor's evaluation  
 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5	1	1	7 (47%)
Decreased				0
Replaced	5		1	6 (40%)
Unchanged			2	2 (13%)
Effect on pyuria	10 (67%)	1 (7%)	4 (27%)	patient total 15
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (33%)		overall efficacy rate 12/15 (80%)
<input type="checkbox"/> Moderate		7 (47%)		
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		3 (20%)		

Table 5. 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)	1			1	0%
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	0				
	group 4 (lower UTI)	10	4	4	2	80%
	sub-total	11 ( 73%)	4	4	3	73%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1		1		100%
	group 6 (no indwelling catheter)	3	1	2		100%
	sub-total	4 ( 27%)	1	3		100%
Total		15 (100%)	5	7	3	80%

Table 6. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
CNS	1	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	2	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3	2
<i>Escherichia coli</i>	6	6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
<i>Morganella morganii</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
Total	19	17 (89.5)	2

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*, \*regardless of bacterial count

Table 7. Clinical summary of treatment for chronic prostatitis with NM441

Case no.	Age	Treatment			Symptom*	WBC*				Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		dose (mg × times)	route	duration (days)		VB <sub>1</sub>	VB <sub>2</sub>	EPS	VB <sub>3</sub>	VB <sub>3</sub>			UTI	Dr		
										species	count	MIC				
29	51	100 × 2	p.o.	5	— —	— —	# #	— —	— —	— —	0 0	— —	— —	Fair	—	

\* before treatment  
after treatment

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

Table 8. Laboratory findings before and after treatment of NM441

Case no.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	PLT (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (U)	$\gamma$ -GTP (U/l)	LAP (GRU)	D-Bil (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/l)	Electrolytes (mEq/l)		
																	Na	K	Cl
2	before	415	12.6	38.4	8,800	23.1	16	15	133	336	8	130	0.12	0.63	10	0.50	135	3.8	103
	after	399	12.0	36.9	4,600	23.5	16	12	—	—	—	—	0.11	0.61	11	0.54	142	4.0	109
11	before	388	11.4	35.1	7,200	29.8	17	15	363	452	25	151	—	—	36	1.95	141	4.4	108
	after	370	10.9	33.4	7,900	31.9	14	9	324	422	20	142	—	—	36	1.76	146	4.5	113
18	before	385	11.8	35.4	8,300	24.2	16	16	279	354	18	121	0.09	0.36	40	2.19	140	4.9	106
	after	358	10.5	33.0	8,500	26.3	16	14	237	350	14	108	0.10	0.42	42	2.08	143	5.0	108
20	before	348	10.7	32.6	8,900	25.5	10	13	287	333	7	154	0.10	0.45	22	1.10	142	4.5	104
	after	341	10.7	32.0	7,000	25.0	14	15	280	330	7	151	0.10	0.52	21	1.08	141	4.6	105
24	before	409	12.0	36.7	6,900	26.5	19	16	195	419	18	158	0.24	1.05	14	0.54	140	3.9	108
	after	366	10.8	32.9	5,200	24.4	21	15	164	348	17	148	0.43	1.89	13	0.52	140	3.9	108
25	before	434	13.5	39.9	7,800	27.8	16	15	232	392	31	102	0.08	0.42	15	0.52	141	3.8	106
	after	444	13.7	40.5	7,400	28.7	19	15	142	541	28	96	0.24	1.01	13	0.51	142	4.4	106

で OFLX, NFLX より優れた抗菌力を示す。特に *P. aeruginosa* に対しては同系統の薬剤の中で最も強い抗菌力を示す。また、マウスの尿路感染モデルにおいては、*Escherichia coli*, *P. aeruginosa* に対し OFLX, CFPX よりも優れた感染防御効果を示す<sup>4)</sup>。

今回我々は、本薬を尿路感染症 29 例に使用し、有効性および安全性について臨床的検討を行った。UTI 薬効評価基準では、急性単純性膀胱炎 (5 例) ではすべて「著効」と満足すべき結果を得た。分離菌の *E. coli* 5 株, *Micrococcus* sp. 1 株はすべて消失した。複雑性尿路感染症 15 例 (うちカテーテル留置 2 例を含む) では「有効」以上が 12 例で、有効率 80% であった。カテーテル留置症例では 1 例が「有効」、他の 1 例が「無効」であった。この成績は新薬シンポジウムで発表された成績と同様であり、尿路感染症に優れた有効性を示した<sup>2)</sup>。無効症例は、いずれも尿路に癌を有しており、*E. faecalis* (MIC $\geq$ 3.13) が残存した 2 例と、*Klebsiella pneumoniae* (MIC=0.05) が coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) (MIC=50) に菌交代し、膿尿が「不変」であった 1 例であった。細菌学的には、投与前に分離されたグラム陽性菌は *Staphylococcus epidermidis* 1 株, CNS 1 株, *Streptococcus agalactiae* 1 株,  $\alpha$ -*Streptococcus* 2 株, *E. faecalis* 5

株であった。これらの菌株は、投与後 *E. faecalis* 2 株を除き消失した。また、投与後の新たな出現菌 (菌数に関係なく) は、*S. epidermidis* 2 株, CNS 4 株, *Corynebacterium* sp. 1 株であった。グラム陰性菌では *E. coli* 6 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Morganella morganii* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株が投与前に分離され、投与後すべて消失した。投与後の新たな出現菌はなかった。

以上の結果より総合的に判断し、NM441 は単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症の治療薬として安全で有用な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October 1992
- 2) 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
- 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) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2497, 1991

## Clinical study on NM441 in urology

Kazuhiko Fujita and Makoto Fujime

Department of Urology, School of Medicine, Juntendo University  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

The therapeutic efficacy and safety of NM441, a new synthetic antimicrobial agent, were evaluated in 29 patients visiting our urology clinic. Patients with uncomplicated urinary tract infections were administered 100mg of NM441 orally twice a day for 3 days. The clinical response was excellent in all 5 cases which satisfied the criteria of the Japanese UTI Committee. Patients with complicated urinary tract infections were administered 100mg of NM441 twice a day for 5 days. The response was excellent in 5, moderate in 7 and poor in 3 of the 15 cases which satisfied the criteria. No side effects or abnormal clinical findings were observed in any of the patients.

We conclude that NM441 is an effective antimicrobial agent for the treatment of urinary tract infections.