

NM441 の泌尿器科領域における臨床的検討

熊澤 淨一¹⁾・松本 哲朗¹⁾・水之江義充¹⁾・佐久本 操¹⁾・久保 周太¹⁾・持田 蔵¹⁾
 山口 秋人²⁾・鷺山 和幸²⁾・原 三信²⁾・長谷川淑博³⁾・河野 博巳⁴⁾・尾本 徹男⁵⁾
 伊東 健治⁶⁾・平野 遙⁷⁾・佐藤 伸一⁸⁾・中島 信能⁸⁾・安東 定⁹⁾・外村 慶蔵⁹⁾
 倉本 博¹⁰⁾・平田 弘¹¹⁾・宮崎 徳義¹¹⁾

¹⁾九州大学医学部泌尿器科*, ²⁾原三信病院泌尿器科, ³⁾九州中央病院泌尿器科,
⁴⁾筑豊労災病院泌尿器科, ⁵⁾九州厚生年金病院泌尿器科, ⁶⁾九州労災病院泌尿器科,
⁷⁾新日鐵(株)八幡製鐵所病院泌尿器科, ⁸⁾福岡県済生会八幡総合病院泌尿器科,
⁹⁾北九州市立医療センター泌尿器科, ¹⁰⁾門司労災病院泌尿器科,
¹¹⁾広島赤十字・原爆病院泌尿器科

新しいニューキノロン系合成抗菌剤 NM441 を、急性単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、急性前立腺炎および急性精巣上体炎の 86 例に投与し以下の成績を得た。

- 1) 急性単純性尿路感染症では、13 例中「著効」11 例、「有効」2 例で、有効率は 100%であった。
- 2) 複雑性尿路感染症では、38 例中「著効」10 例、「有効」12 例、「無効」16 例で、有効率は 57.9%であった。
- 3) 細菌学的効果は、急性単純性尿路感染症で全 15 株が消失し、複雑性尿路感染症で 52 株中 39 株 (75%) が消失した。
- 4) 淋菌性尿道炎では 5 例中「有効」5 例、急性前立腺炎では 5 例中「著効」1 例、「有効」4 例であった。
- 5) 主治医判定による有効率は、急性単純性尿路感染症で 17/17 (100%)、複雑性尿路感染症で 28/43 (65.1%)、淋菌性尿道炎で 8/10 (80%)、急性前立腺炎で 6/6、急性精巣上体炎で 3/4 であった。
- 6) 副作用は軽度の胃(腹)部不快感および下痢が各 1 例に、臨床検査値異常は白血球数の減少が 1 例に認められた。

Key words: NM441, NM394, 急性単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症, 男子性器感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌剤である。本剤は経口投与後上部消化管より吸収され、生体内で NM394 として抗菌活性を示す。NM394 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ルを有し、特に緑膿菌、その他グラム陰性菌などの実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{1,2)}。今回、泌尿器科領域感染症に投与し、その有効性および安全性について検討した。

1992 年 3 月から 1993 年 8 月までの間に九州大学泌尿器科および関連の 10 施設を受診した尿路感染症および男子性器感染症患者で、本臨床試験参加に同意の得られた 86 例を対象とした (Table 1)。その内訳は急性単純性尿路感染症 17 例、複雑性尿路感染症 45 例、淋菌性尿道炎 13 例、急性前立腺炎 7 例、および急性精巣上体炎 4 例であった。

投与方法は急性単純性尿路感染症で本剤 1 回 100 または 200mg を 1 日 2 回、3～7 日間、複雑性尿路感染症で 1 回 100 または 200mg を 1 日 2～3 回、5～14 日間、淋菌性尿道炎で 1 回 100 または 200mg を 1 日 2 回、3～7

Table 1. Patients' background characteristics

Diagnosis		UTI		Genital infections		
		uncomplicated	complicated	urethritis	acute prostatitis	acute epididymitis
Sex	male	1	27	13	7	4
	female	16	18	—	—	—
Age (yr)	18~19			2		
	20~29	3		6		
	30~39	2	1	3	1	
	40~49	1	2	2		
	50~59	4	5		2	2
	60~69	4	16		4	1
	70~79	3	20			1
Body weight (kg)	40~49	4	4			
	50~59	4	11	2	1	1
	60~69	2	7	4	4	1
	70~79		5	2	2	2
	80~89					
	90~99			1		
unknown	7	18	4			
Total		17	45	13	7	4

日間、急性前立腺炎で1回200または300mgを1日2回、3～14日間、急性精巣上体炎で1回300mgを1日2回、7または14日間経口投与した。臨床効果は主治医による判定 (Table 2) に併せ、評価可能な症例について UTI 薬効評価基準 (第3版)³⁾ および UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補⁴⁾ により判定した。

急性単純性尿路感染症の対象症例は17例で、主治医判定は「著効」14例、「有効」3例であり、有効率は100%であった。年齢違反、真菌感染各1例および排尿痛が不明確であった2例を除く13例のUTI基準に準じた総合臨床効果をTable 3に示した。「著効」11例、「有効」2例で、有効率は100%であった。細菌学的効果では *Enterococcus faecalis* 1株、*Escherichia coli* 12株および *Proteus mirabilis* 2株のすべて(100%)が消失した。

複雑性尿路感染症の対象症例は45例であった。主治医判定は投与前菌陰性および投与後検査不明確の各1例を除く43例で「著効」14例、「有効」14例、「やや有効」

4例、「無効」11例であり、有効率は65.1%であった。投与前菌数不足2例、投与前後菌検査未実施2例、投与前菌陰性、真菌感染、投与後観察日4日ずれ各1例を除く38例のUTI基準に準じた総合臨床効果をTable 4に示した。「著効」10例、「有効」12例、「無効」16例で、有効率は57.9%であった。病態疾患群別の臨床効果をTable 5に示した。1群の3例および2群の1例は全例「無効」、3群は「有効」3例、「無効」1例、4群は「著効」10例、「有効」7例、「無効」5例で、有効率は77.3%であり、単独菌感染での有効率は66.7%であった。5群は「無効」2例、6群は「有効」2例、「無効」4例であり、複数菌感染では8例中「有効」は2例であった。MIC別細菌学的効果をTable 6に示した。グラム陽性菌については24株中17株(70.8%)が消失し、グラム陰性菌については28株中22株(78.6%)が消失した。全体で52株中39株(75.0%)が消失したが、coagulase-negative staphylococci (CNS) 3株、*E. faecalis* 3株、*Coryne-*

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis (by doctors in charge)

Diagnosis		No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy* rate
			excellent	good	fair	poor	
Uncomplicated UTI	pyelonephritis	2	2				2/2
	cystitis	15	12	3			15/15(100 %)
	sub total	17	14	3			17/17(100 %)
Complicated UTI	pyelonephritis	8		5	2	1	5/8
	cystitis	34	14	9	2	9	23/34(67.6%)
	post-prostatectomy	1				1	0/1
	sub total	43	14	14	4	11	28/43(65.1%)
urethritis		10	2	6	2		8/10(80.0%)
acute prostatitis		6	5	1			6/6
acute epididymitis		4	2	1	1		3/4
Total		80	37	25	7	11	62/80(77.5%)

* : excellent+good/No. of patients

Table 3. 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	11	1								12 (92.3%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (7.7%)
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		13 (100 %)									Patient total 13
Effect on pyuria		12 (92.3%)			1 (7.7%)						
<input type="checkbox"/> Excellent					11 (84.6%)						Overall efficacy rate 13/13 (100%)
<input type="checkbox"/> Moderate					2 (15.4%)						
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)											

Table 4. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	10	6	4	20 (52.6%)
Decreased	1		1	2 (5.3%)	
Replaced			5	5 (13.2%)	
Unchanged	4	1	6	11 (28.9%)	
Effect on pyuria	15 (39.5%)	7 (18.4%)	16 (42.1%)	patient total 38	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		10 (26.3%)		overall efficacy rate 22/38 (57.9%)	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate		12 (31.6%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (including failure)		16 (42.1%)			

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)	3 (7.9)			3	0/3
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (2.6)			1	0/1
	group 3 (upper UTI)	4 (10.5)		3	1	3/4
	group 4 (lower UTI)	22 (57.9)	10	7	5	17/22(77.3%)
	sub total	30 (78.9)	10	10	10	20/30(66.7%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (5.3)			2	0/2
	group 6 (no indwelling catheter)	6 (15.8)		2	4	2/6
	sub total	8 (21.1)		2	6	2/8
Total		38 (100)	10	12	16	22/38(57.9%)

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC (µg/ml) [Inoculum size 10 ⁶ cells/ml]													Not done	Total (eradication rate)*
	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100		
gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>					1/1				3/3		1/1			5/5
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>				2/2							1/1			3/3
	CNS					1/2					0/1		0/1		1/4
	<i>Streptococcus</i> sp.													1/1	1/1
	<i>Enterococcus faecalis</i>						1/1	1/1					0/3		2/5
	<i>Enterococcus faecium</i>						1/1								1/1
	<i>Streptococcus agalactiae</i>			1/1											1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.													3/3	3/3
	<i>Corynebacterium</i> sp.											0/1			0/1
sub total			1/1	2/2	1/2	3/3	1/1			3/3	0/1	1/5	1/2	4/4	17/24(70.8%)
gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	9/9		1/1		1/1	1/1								12/12(100 %)
	<i>Citrobacter freundii</i>		1/1		1/1					1/1					3/3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1/1		1/1										2/2
	<i>Serratia marcescens</i>				1/1										1/1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1/1													1/1
	<i>Providencia rettgeri</i>	1/1													1/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1/1				0/1	0/2	0/1				1/5
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>										0/1				0/1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>					1/1									1/1
	<i>Hafnia alvei</i>										0/1				0/1
	sub total	11/11	2/2	1/1	4/4	1/1	1/1	1/1		0/1	1/4	0/2			22/28(78.6%)
Total	11/11	2/2	2/2	6/6	2/3	4/4	2/2		0/1	4/7	0/3	1/5	1/2	4/4	39/52(75.0%)

*: No. of strains eradicated/No. of strains isolated × 100

CNS: coagulase-negative staphylococci

bacterium sp. 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 4 株, *Stenotrophomonas maltophilia* 1 株, *Hafnia alvei* 1 株が存続した。MIC との相関をみると, MIC が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の菌株で消失率が劣る傾向がみられた。投与後出現菌は *Staphylococcus epidermidis* および CNS がそれぞれ 3 株, *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* および

glucose non-fermentative gram negative rods がそれぞれ 2 株, *Alcaligenes* sp., *Flavobacterium odoratum* および *Citrobacter diversus* がそれぞれ 1 株, 計 15 株であった。

淋菌性尿道炎の対象症例は 13 例であった (Table 7)。主治医判定は初回以降来院せず 3 例を除く 10 例で「著

Table 7. Clinical summary of urethritis patients treated with NM441

Patient no.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		Neisseria gonorrhoeae		Chlamydia trachomatis (IDEIA chlamydia)	Evaluation*		Side effects	Remarks
			dose (mg \times /day)	duration (days)				smear	VB ₁	gram-stain	culture		UTI (Day 3&7)	Dr.		
1	33	GU	100 \times 2	3	0	#	#	+	+	+	+	-	/	good	-	/
					4	-	-	+	-	-	-	moderate	/			
					7	not done						/				
2	25	GU	200 \times 2	7	0	#	#	+	+	+	+	-	/	fair	-	/
					3	not done						/				
					7	-	-	+	+	-	-	moderate	/			
3	24	GU	200 \times 2	7	0	+	#	+	+	+	+	-	/	good	-	/
					3	-	-	+	+	-	-	moderate	/			
					7	-	-	+	+	-	-	moderate	/			
4	18	GU	200 \times 2	3	0	#	#	+	+	+	+	-	/	good	-	/
					3	-	-	+	+	-	-	moderate	/			
					7	-	-	+	+	+	-	moderate	/			
5	43	GCU	200 \times 2	4	0	#	#	+	+	+	+	+	/	good	-	/
					4	-	+	+	+	-	-	moderate	/			
					7	not done						/				
6	22	GU	200 \times 2	4	0	#	+	+	+	+	-	-	/	excellent	WBC \downarrow	/
					5	-	-	+	+	not done		/				
					8	-	-	-	-	-	-	/				
7	39	GU	200 \times 2	3	0	#	+	+	+	+	-	-	/	fair	-	/
					3	-	+	+	+	-	-	/				
					7	-	-	-	-	-	-	/				
8	38	GU	200 \times 2	3	0	#	#	+	+	+	-	-	/	good	-	/
					3	-	+	+	+	-	-	/				
					7	not done						/				
9	19	GU	200 \times 2	7	0	#	#	+	+	+	+	-	/	good	-	/
					3, 7	not done						/				
					17	-	-	-	-	-	-	/				
10	26	GU	200 \times 2	3	0	#	#	+	+	+	-	-	/	excellent	-	/
					3	-	-	+	+	-	-	/				
					10	-	-	+	+	-	-	/				
11	25	GU	200 \times 2	/	0	#	#	+	+	+	-	not done	/	unknown	unknown	1)
					3	not done						/				
					7	not done						/				
12	41	GU	200 \times 2	/	0	#	#	+	+	+	-	-	/	unknown	unknown	1)
					3	not done						/				
					7	not done						/				
13	22	NGU	200 \times 2	/	0	#	+	-	-	-	-	-	/	unknown	unknown	1)
					3	not done						/				
					7	not done						/				

GU: gonococcal urethritis
GCU: gonococcal chlamydial urethritis
NGU: non gonococcal urethritis
VB₁: voided bladder 1

*UTI: criteria proposed by the UTI Committee
Dr.: Dr's evaluation
/ : no further visit to hospital

急性精巣上体炎の対象症例 4 例の臨床成績を Table 11 に示した。7 日後の主治医判定は「著効」2 例, 「有効」1 例, 「やや有効」1 例であった。

副作用は軽度の胃(腹)部不快感および下痢が各 1 例に認められたが, 投与は継続可能であった。臨床検査値異常は 1 例に認められ, 白血球数が 6,800 から投与後 2,900 に減少したが, 投与終了後 3,400 に回復した。

急性単純性尿路感染症では, 主治医判定および UTI 基準に準じた判定ともに有効率は 100% であり, 良好な成績が得られた。複雑性尿路感染症では, UTI 基準に準じた判定による有効率は 57.9% であり, 全国集計⁵⁾での 76.0% (225/296) と比較してやや低い値であった。2, 3,

4 および 6 群を合わせた非カテーテル留置群での有効率と 1 および 5 群を合わせたカテーテル留置群での有効率を比較すると, 今回の成績では 66.7% (22/33) および 0% (0/5), 全国集計⁵⁾の成績では 79.1% (220/278) および 27.8% (5/18) と, いずれにおいてもカテーテル留置群では低く, 今回カテーテル留置症例の割合が 13.2% (5/38) と全国集計⁵⁾の 6.1% (18/296) を上回っていたことがその一因をなしていると考えられた。また, 細菌学的には MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株で消失率が劣る傾向がみられたが, これらの菌株の割合が, 今回 37.5% (18/48) と全国集計⁵⁾の 22.2% (81/365) を上回っていたこととも関連があると考えられた。男子生殖器感染症に対

Table 10. Overall clinical efficacy of NM441 in acute prostatitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteria	eliminated	1	3							4	
	decreased (replaced)	1								1	
	unchanged										
Effect on symptoms		5									patient total 5
Effect on WBC		2									
<input type="checkbox"/> Excellent					1						overall efficacy rate 5/5
<input type="checkbox"/> Moderate					4						
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)											

Table 11. Clinical summary of acute epididymitis patients treated with NM441

Patient no.	Age	Treatment		Symptom*						Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation* (Day 7 & 14)	Side effects	Remarks
		dose (mg \times /day)	duration (days)	pain	redness	tenderness	swelling	induration	fever		species	count (/ml)	MIC 10 ⁶ CFU/ml ($\mu\text{g/ml}$)			
1	64	300 \times 2	14	+	+	##	+	-	38.5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	good excellent	-	
				-	-	+	+	+	36.5	-	(-)	0				
				-	-	-	-	+	36.5	-	(-)	0				
2	78	300 \times 2	7	+	+	##	+	-	37.9	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	50	fair	-	
				+	+	+	+	-	37.2	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	25			
				not done												
3	59	300 \times 2	14	##	##	##	##	+	38.8	-	(-)	0		excellent excellent	-	
				-	-	+	+	+	36.3	-	(-)	0				
				-	-	-	-	+	36.1	-	(-)	0				
4	52	300 \times 2	14	##	+	##	##	-	38.6	-	(-)	0		excellent excellent	-	
				-	-	+	-	+	36.6	-	(-)	0				
				-	-	-	-	+	36.5	-	(-)	0				

* : Before treatment
7 day after treatment
14 day after treatment

する主治医判定およびUTI基準に準じた判定による有効率は、淋菌性尿道炎で8/10(80%)および5/5, 急性前立腺炎で6/6 および5/5 であり, 急性精巣上体炎では主治医判定で3/4 と良好な成績が得られた。副作用は胃(腹)部不快感および下痢が各1例に, 臨床検査値異常は白血球数の減少が1例に認められたが, いずれも重篤なものではなく, 安全性に特に問題はないものと考えられた。

以上の結果より, 本剤は泌尿器科領域の感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *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
- 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 studies on NM441 in the field of urology

Joichi Kumazawa¹⁾, Tetsuro Matsumoto¹⁾, Yoshimitsu Mizunoe¹⁾, Misao Sakumoto¹⁾,
Shuta Kubo¹⁾, Osamu Mochida¹⁾, Akito Yamaguchi²⁾, Kazuyuki Sagiyama²⁾,
Sanshin Hara²⁾, Yoshihiro Hasegawa³⁾, Hiromi Kawano⁴⁾, Tetsuo Omoto⁵⁾,
Kenji Itoh⁶⁾, Haruka Hirano⁷⁾, Shinichi Sato⁸⁾, Nobuyoshi Nakashima⁸⁾,
Sadamu Andoh⁹⁾, Keizo Hokamura⁹⁾, Hiroshi Kuramoto¹⁰⁾, Hiroshi Hirata¹¹⁾
and Noriyoshi Miyazaki¹¹⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

²⁾Department of Urology, Hara Sanshin Hospital

³⁾Department of Urology, Kyushu Chuo Hospital

⁴⁾Department of Urology, Chikuho Rosai Hospital

⁵⁾Department of Urology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

⁶⁾Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

⁷⁾Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital

⁸⁾Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital

⁹⁾Department of Urology, Kitakyushu Municipal Medical Center

¹⁰⁾Department of Urology, Mozi Rosai Hospital

¹¹⁾Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital

NM441, a new quinolone, was administered to 86 patients with acute uncomplicated urinary tract infection (UTI), complicated UTI, urethritis, acute prostatitis and acute epididymitis, and the following results were obtained.

1) Excellent response was observed in 11 and moderate in 2 patients with acute uncomplicated UTI, and the overall clinical efficacy rate was 100%.

2) In 38 patients with complicated UTI, excellent response was observed in 10 patients, moderate in 12 and poor in 16, and the overall clinical efficacy rate was 57.9%.

3) In bacteriological response, all 15 strains isolated from acute uncomplicated UTI and 39 of 52 strains (75%) from complicated UTI were eliminated after treatment.

4) Moderate response was observed in all 5 patients with urethritis, excellent in 1 case, and moderate in 4 in 5 patients with acute prostatitis.

5) Clinical efficacy rates evaluated by doctors in charge were 17/17 (100%) in acute uncomplicated UTI, 28/43 (65.1%) in complicated UTI, 8/10 (80%) in urethritis, 6/6 in acute prostatitis and 3/4 in acute epididymitis, respectively.

6) Side effects were observed in one case of stomach discomfort, and in the other case of diarrhea. Abnormal laboratory finding was noted in one case of decrease of WBC.