

NM441の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本 二郎・吉田耕一郎・中島 正光・二木 芳人・副島 林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しいキノロンカルボン酸系抗菌薬である NM441 について、抗菌力ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pneumoniae* に対する MIC は ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) にやや劣る成績であった。Methicillin-resistant *S. aureus* に対する MIC は OFLX, CPFX, TFLX と同様に高値を示した。*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* に対する MIC は OFLX, CPFX, TFLX とほぼ同等であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₉₀ は 4 μ g/ml であり、OFLX, CPFX, TFLX より優れた抗菌力を示した。

2) 呼吸器感染症 10 例を対象に NM441 を使用した結果、「判定不能」の 1 例を除く 9 例中、「有効」7 例、「やや有効」1 例、「無効」1 例であった。随伴症状を認めた症例はなく、臨床検査値の異常変動として BUN の上昇を 1 例に、好酸球増多・GOT の上昇を 1 例に認めたが軽度であった。

Key words : NM441, 抗菌力, 呼吸器感染症

NM441 は、日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発中のプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。NM394 は、グラム陰性菌、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力に優れ¹⁾、sub MIC においても優れた殺菌力を有している²⁾。今回私どもは、この NM394 について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 10 例に NM441 を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 15 株, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 50 株, *Haemophilus influenzae* 19 株, *Moraxella catarrhalis* 15 株である。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000 system を用いて微量液体希釈法³⁾で行った。同時に ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) の MIC を測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は 1992 年 2 月から 1993 年 5 月までの間に川崎医科大学呼吸器内科を受診した、本治験参加の同意の得られた呼吸器感染症患者 10 例で、男性 3 例、女性 7 例、年齢は 33~78 歳であった。疾患の内訳は、肺炎 4 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 4 例、感染性肺嚢胞症 1 例である。

これらに対し、NM441 を 1 回 200mg 1 日 2 回、2~14 日間使用し、臨床的有用性を検討した。臨床効果は、発熱、喀痰性状、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数の改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により「著効」(excellent)、「有効」(good)、「やや有効」(fair) および「無効」(poor) の 4 段階に判定した⁴⁾。さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

II. 成績

1. 抗菌力 (Table 1)

MSSA および *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は各々 1 μ g/ml, 2 μ g/ml であり、OFLX, CPFX, TFLX にやや劣る成績であった。MRSA に対する MIC₉₀ は 128 μ g/ml と高値を示した。*K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* に対する MIC は 0.016~0.125 μ g/ml にあり、OFLX, CPFX, TFLX とほぼ同等の優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は、4 μ g/ml であり、OFLX, CPFX, TFLX より優れた抗菌力を示した。

2. 臨床的検討 (Table 2, 3)

症例 1~4 の肺炎の 4 例では、NM441 を 1 回 200mg 1 日 2 回、2~14 日間使用した。臨床的には 3 例が「有効」であり、症例 2 は重症例で、2 日間の投与後に不適合症例と判断したため「判定不能」とした。細菌学的には、症例 3 で *S. pneumoniae*、症例 4 で MSSA が分離されたが、本剤投与により除菌された。

症例 5~10 の慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 4 例、感染性肺嚢胞症の 1 例では、本剤 1 回 200mg を 1 日 2

Table 1. Antimicrobial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	NM394	0.25 ~ 8	0.5	1
	ofloxacin	0.125~ 4	0.25	0.5
	ciprofloxacin	0.125~ 4	0.25	0.5
	tosufloxacin	0.016~ 2	0.031	0.25
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	16~ 128	128	128
	ofloxacin	8~ 32	16	32
	ciprofloxacin	8~ 128	64	64
	tosufloxacin	8~ 128	32	64
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (15)	NM394	0.016~ 2	0.25	2
	ofloxacin	0.016~ 2	0.5	1
	ciprofloxacin	0.016~ 1	0.25	1
	tosufloxacin	0.016~ 0.125	0.031	0.063
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	NM394	0.016~ 0.125	0.016	0.063
	ofloxacin	0.016~ 1	0.016	0.25
	ciprofloxacin	0.016~ 0.25	0.016	0.063
	tosufloxacin	0.016~ 1	0.016	0.063
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	NM394	0.016~ 64	0.5	4
	ofloxacin	0.031~ 256	2	16
	ciprofloxacin	0.016~ 64	0.25	8
	tosufloxacin	0.016~ >256	2	64
<i>Haemophilus influenzae</i> (19)	NM394	0.016~ 0.063	0.016	0.016
	ofloxacin	0.016~ 0.063	0.016	0.016
	ciprofloxacin	0.016	0.016	0.016
	tosufloxacin	0.016	0.016	0.016
<i>Moraxella catarrhalis</i> (15)	NM394	0.016~ 0.125	0.031	0.063
	ofloxacin	0.016~ 1	0.063	0.063
	ciprofloxacin	0.016~ 0.125	0.016	0.016
	tosufloxacin	0.016~ 0.031	0.016	0.016

回, 3~14日間使用した。臨床的には「有効」4例, 「やや有効」1例, 「無効」1例であった。細菌学的には, 症例5および症例10で *H. influenzae*, 症例6で *Enterobacter cloacae* が分離され除菌されたが, 症例9の *P. aeruginosa*, 症例10の *S. pneumoniae* は存続した。また, 症例8は投与前後ともにグラム陰性桿菌が分離されたが同定不能であったので, 細菌学的効果は「判定不能」とした。

全例に随伴症状は認めなかった。

臨床検査値の異常変動は, 症例1でBUNの上昇, 症例5で好酸球増多・GOTの上昇を認めたが, いずれも軽度であった。

なお, 本研究において上記10症例以外に悪性リンパ腫の肺浸潤の1例(症例11), 結節性多発性動脈炎の肺病変の1例(症例12)に本剤を使用した, 対象外疾患のため臨床効果の検討より除外した。いずれの症例においても随伴症状および臨床検査値の異常変動は認めなかった。

III. 考 察

私どものNM394の抗菌力を検討した結果では, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* に対するMICは既存のOFLX, CPFX, TFLXとほぼ同等であり, *P. aeruginosa* に対しては上記薬剤に比較して優れた

抗菌力を示した。逆にMSSA, *S. pneumoniae* に対してはOFLX, CPFX, TFLXにやや劣る抗菌力であった。さらに, 院内感染の起炎菌の一つとして問題となっているMRSA⁵⁾に対してはOFLX, CPFX, TFLXと同様に臨床的有用性は期待できない抗菌力であった。以上の抗菌力からみると, 本剤はMSSAや*S. pneumoniae* に対してやや弱いために, グラム陽性球菌が主要起炎菌である肺炎よりも, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌が主要起炎菌である慢性気道感染症に対して有用な薬剤であろうと考えられた。

臨床的検討の結果は, 「判定不能」の1例を除く9例中「有効」7例, 「やや有効」1例, 「無効」1例であった。細菌学的には, *S. pneumoniae* 1株, MSSA 1株, *H. influenzae* 2株, *E. cloacae* 1株が除菌されたが, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各々1株は存続した。症例10の*S. pneumoniae* が存続したことは, 本剤の*S. pneumoniae* に対するやや弱い抗菌力を反映した結果であると考えられた。しかし, 既存のキノロン薬よりも抗菌力が強いとされる*P. aeruginosa* に対して, 症例9では除菌されなかったのみならず, 臨床的にも満足できない結果であったのは残念である。しかし, 新薬シンポジウムの内科領域一般臨床試験の成績²⁾をみると, *P. aeruginosa* 分離例の臨床効果は65.2%(15/23), 菌の消失率

Table 2. Clinical summary of NM441 treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effects		Side effects Laboratory abnormalities	Remarks
				daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical		
1	65	F	Pneumonia	200×2	7	2.8	normal flora ↓ (-)	unknown	good	BUN ↑	
2	33	M	Pneumonia	200×2	2	0.6	<i>S. pneumoniae</i> (1×10 ⁹) [1.56] ↓ not done	unknown	unknown	-	exclusion (severe infection)
3	67	F	Pneumonia	200×2	14	5.6	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ (-)	eradicated	good	-	
4	68	F	Pneumonia	200×2	12	4.8	<i>S. aureus</i> (+) ↓ (-)	eradicated	good	-	
5	70	F	Chronic bronchitis	200×2	9	3.6	<i>H. influenzae</i> (1×10 ⁶) [≤0.025] ↓ normal flora	eradicated	good	Eosino. ↑ GOT ↑	
6	78	M	Bronchiectasis	200×2	7	2.8	<i>E. cloacae</i> (1×10 ⁴) ↓ (-)	eradicated	good	-	
7	53	F	Bronchiectasis	200×2	14	5.6	normal flora ↓ (-)	unknown	good	-	
8	65	F	Bronchiectasis	200×2	3	1.0	GNR(6×10 ⁶)* ↓ GNR(5×10 ⁵)*	unknown	poor	-	
9	48	F	Bronchiectasis	200×2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (3×10 ⁷) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (4×10 ⁶)	persisted	fair	-	
10	64	M	Infectious bulla	200×2	8	3.2	<i>S. pneumoniae</i> (5×10 ⁷) <i>H. influenzae</i> (2×10 ⁷) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (5×10 ⁶)	decreased	good	-	

GNR: gram-negative rod

*not identified

Table 3. Laboratory findings of patients treated with NM441

Case no.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	35.3	35.2	11.4	11.1	378	374	10,000	4,700	1	2	10	13	12	13	62	48	19	26	0.6	0.8
2	40.9	39.8	13.6	14.0	460	458	11,200	16,100	2		10		19		53		12		1.0	
3	44.4	44.7	14.5	14.2	491	485	6,200	4,800	0.8	0.8	10	10	9	10	52	43	19	15	1.0	0.9
4	30.6	31.6	10.1	10.0	331	336	6,600	6,400	1.0	0.3	20	13	16	9	127	94	11	11	0.8	0.8
5	38.9	39.0	12.4	12.7	443	447	12,600	8,100	1	7	14	24	18	23	68	63	14	18	1.0	1.2
6	34.1	33.5	10.4	10.1	446	436	5,300	6,800	1.7	1.6	11	16	10	20	58	65	18	22	1.3	1.3
7	40.1	38.2	13.3	12.6	456	418	15,500	6,000	0	1	15	12	12	14	44	49	10	15	0.5	0.8
8	45.1	42.2	14.2	13.6	481	458	5,100	8,300	2	0	15	18	15	14	80	63	10	21	0.9	1.0
9	39.1	39.5	12.3	12.6	438	451	7,400	10,500	0.7	2	10	10	10	11	44	43	10	9	0.6	0.8
10	38.8	43.8	12.7	14.8	395	445	6,100	6,500	6.4	4.3	15	15	15	22	35	36	20	19	1.1	1.2
11	32.6	31.0	9.7	9.3	437	427	7,500	4,400	0	0	85	90	46	59	158	130	12	10	0.7	0.6
12	34.7	34.0	11.2	10.7	407	394	16,100	17,600	1.5	2.5	32	58	64	75	141	113	15	24	0.9	1.3

B: before, A: after

は52.2%(12/23)と優れた成績であり、*P. aeruginosa* 感染症に対する有用性は期待できると考えられるので、さらに検討していきたい。

随伴症状を認めた症例はなく、臨床検査値の異常変動としてBUNの上昇を1例に、好酸球増多・GOTの上昇を1例に認めたが、いずれも軽度であり、安全性の高い薬剤であることがうかがわれた。

以上より、本剤は呼吸器感染症、特に慢性気道感染症に極めて高い有用性と十分な安全性が期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 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) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989年)(委員長: 五島達智子): 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法一。 *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 4) 副島林造: 抗生物質の臨床評価基準について - とくに呼吸器感染症一。 *総合臨床* 42: 239~243, 1993
- 5) 島津和泰: MRSAによる院内感染と対策。 *日内会誌* 82: 1177~1181, 1993

Clinical study of NM441 on respiratory tract infections

Niro Okimoto, Koichiro Yoshida, Masamitsu Nakashima,
Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on NM441, a new quinolone derivative, in respiratory tract infections and obtained the following results.

1) The MICs of NM394 (the active form of NM441) against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were inferior to those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and tosufloxacin (TFLX). Its activity against methicillin-resistant *S. aureus* was weak, similar to those of OFLX, CPFX and TFLX. The MICs against *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were almost equal to those of OFLX, CPFX and TFLX. The MIC₉₀ of *Pseudomonas aeruginosa* was 4 µg/ml, which was superior to those of OFLX, CPFX and TFLX.

2) Ten patients with respiratory tract infections were treated with NM441. Clinical efficacy was good in 7, fair in 1, poor in 1 patient and unevaluable in 1. No adverse reactions were obtained in any of the patients. Slight elevation of BUN was observed in 1 patient and slight elevation of GOT and increase of eosinophile were observed in 1 patient.