

## NM394 の試験管内抗菌力と NM441 の臨床効果に関する検討

栗村 統<sup>1)</sup>・平本 雄彦<sup>1)</sup>・中野喜久雄<sup>1)</sup>・富永 直子<sup>1)</sup>・野崎 公敏<sup>2)</sup>  
丸山 泰助<sup>3)</sup>・古居 順<sup>3)</sup>・土井 秀之<sup>4)</sup>・河野 通子<sup>4)</sup>・下中 秋子<sup>4)</sup>  
近藤 満子<sup>4)</sup>・甲田 徹三<sup>5)</sup>・市村 宏<sup>5)</sup>・田村偉久夫<sup>5)</sup>  
<sup>1)</sup>国立呉病院内科\*, <sup>2)</sup>国立呉病院放射線科, <sup>3)</sup>国立呉病院薬剤科,  
<sup>4)</sup>国立呉病院臨床検査科, <sup>5)</sup>国立呉病院臨床研究部

新しく開発されたニューキノロン系抗菌剤 NM441 の活性型である NM394 の抗菌力と、NM441 の呼吸器感染症に対する効果について検討を行った。

国立呉病院において臨床材料から分離された 24 菌種、378 株について NM394, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fleroxacin (FLRX) の MIC を測定し、比較検討した。*Staphylococcus aureus* の methicillin 耐性株に対しては 4 剤とも抗菌力は弱く、methicillin 感受性株に対しては NM394 の抗菌力は他 3 剤とほぼ同等で、全薬剤とも耐性株がみられた。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* に対して NM394 は優れた抗菌力を示した。しかし、*Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力は NM394 が最も劣っていた。腸内細菌科に属する菌種に対して NM394 の抗菌力は CPFX とともに他の 2 剤よりも優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては NM394 の抗菌力が最も優れていた。*Stenotrophomonas maltophilia* に対する抗菌力は 4 剤とも弱かったが、*Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* に対して NM394 は優れた抗菌力を示した。

臨床効果は 9 例の呼吸器感染症について検討した。症例の内訳は、急性肺炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、感染を伴う肺気腫 2 例、急性気管支炎 3 例であった。1 回投与量は 100mg が 4 例、200mg が 5 例で、1 日 2 回投与した。投与期間は 7 日から 14 日であった。NM441 投与前に喀痰より、*S. pneumoniae* が 1 例、*Haemophilus parahaemolyticus* が 1 例、*S. aureus* と *S. pneumoniae* が 1 例から分離された。「著効」2 例、「有効」6 例、「無効」1 例であった。分離された菌株はすべて除菌された。副作用としては 1 例で肝機能異常を伴い発疹が出現した。

**Key words:** NM441, NM394, 抗菌力, 臨床効果

NM441 は新たに開発された prodrug 型のニューキノロン系抗菌剤である。腸管壁より吸収されて抗菌活性本体である NM394 となり、グラム陽性菌からグラム陰性菌にかけて幅広く優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

今回我々は NM394 の抗菌力と NM441 の臨床効果について検討したので、得られた結果を報告する。

### I 抗 菌 力

#### 1. 対象

国立呉病院に保存されている臨床分離株の中から、下記の 24 菌種、378 株を対象とし、検討に供した。

Methicillin 感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 15 株, methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) 15 株, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) 15 株, *Streptococcus pneumoniae* 15 株, *Streptococcus pyogenes* 15 株, *Streptococcus agalactiae* 15 株, *Enterococcus faecalis* 15 株, *Escherichia coli* 15 株, *Citrobacter freundii* 15 株, *Klebsiella pneumoniae* 15 株, *Salmonella typhi* 15 株, *Salmonella* spp. 15 株, *Shigella* spp. 15 株, *Enterobacter*

*cloacae* 15 株, *Proteus vulgaris* 15 株, *Proteus mirabilis* 15 株, *Morganella morganii* 15 株, *Hafnia alvei* 14 株, *Pseudomonas aeruginosa* 15 株, *Stenotrophomonas maltophilia* 15 株, *Vibrio parahaemolyticus* 15 株, *Vibrio alginolyticus* 12 株, *Aeromonas hydrophila* 15 株, *Haemophilus influenzae* 24 株, *Moraxella catarrhalis* 13 株。*S. aureus* は分離後 1 年、*S. pneumoniae* ほか *Streptococcus* spp. および *H. influenzae* は分離後 3 ヶ月以内の株を使用したが、その他の菌種は過去十数年間に分離され、保存されている株の中から無作為に選出した。

#### 2 方法

化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って、平板希釈法により NM394 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。培地は感受性 disc 用培地 (栄研) を使用し、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には 3% の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10<sup>6</sup> CFU/ml, 37°C で培養し、24 時間および 48 時間後に集落の有無を観察した。同時に ofloxacin

(OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fleroxacin (FLRX) についても MIC を測定し, 比較検討した。

### 3. 結果

NM394, OFLX, CPFX, FLRX のグラム陽性菌に対する MIC 分布を Table 1 に, グラム陰性菌に対する MIC 分布を Table 2 および Table 3 に示した。MSSA に対する NM394 の MIC は 0.39~25 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub> は 0.78 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 3.13 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は NM394 とほぼ同等か, やや優っていたが, これら 3 剤においても 12.5 $\mu$ g/ml 以上の MIC を示す耐性株がみられた。MRSA に対して 4 剤の抗菌力はいずれも弱かった。CNS に対して NM394 の MIC は 0.2~12.5 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub> は 0.39 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 6.25 $\mu$ g/ml で, CPFX とほぼ同等の抗菌力を示し, 他の 2 剤よりやや優れていた。S. pneumoniae に対して NM394 の MIC は 0.78~100 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub> は 6.25 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 100 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤の MIC<sub>90</sub> は, OFLX が 3.13 $\mu$ g/ml, CPFX が 6.25 $\mu$ g/ml, FLRX が 25 $\mu$ g/ml で, NM394 の抗菌力が最も劣っていた。S. pyogenes に対する NM394 の MIC

は 0.2~0.39 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.39 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ OFLX が 3.13 $\mu$ g/ml, CPFX が 0.78 $\mu$ g/ml, FLRX が 12.5 $\mu$ g/ml であり, NM394 の抗菌力が最も優れていた。S. agalactiae に対し NM394 の MIC は 0.39~0.78 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はともに 0.78 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤のうち OFLX, CPFX の MIC は NM394 とほぼ同等で, FLRX は最も劣っていた。E. faecalis に対し NM394 の MIC は 1.56~6.25 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 3.13 $\mu$ g/ml, 6.25 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤の抗菌力は NM394 の抗菌力とほぼ同等であった。

Table 2 に腸内細菌科に属する菌種に対する MIC 分布を示した。E. coli に対して NM394 の MIC は 0.025~0.39 $\mu$ g/ml に分布し, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はともに 0.05 $\mu$ g/ml であった。OFLX, FLRX の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.1 $\mu$ g/ml および 0.2 $\mu$ g/ml であり, NM394 よりやや劣った。CPFX の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.0125 $\mu$ g/ml, 0.05 $\mu$ g/ml であり, 最も優れていた。C. freundii に対して NM394 の MIC は 0.025~0.2 $\mu$ g/ml

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (15 strains)	NM394	0.39~25	0.78	3.13
	ofloxacin	0.39~12.5	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.39~12.5	0.39	1.56
	floxacin	0.39~25	0.78	1.56
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (15 strains)	NM394	12.5 ~>100	25	>100
	ofloxacin	6.25~100	25	100
	ciprofloxacin	12.5 ~>100	25	100
	floxacin	12.5 ~>100	50	>100
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (15 strains)	NM394	0.2 ~ 12.5	0.39	6.25
	ofloxacin	0.39~12.5	0.78	12.5
	ciprofloxacin	0.2 ~ 12.5	0.39	12.5
	floxacin	0.78~50	0.78	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (15 strains)	NM394	0.78~100	6.25	100
	ofloxacin	1.56~6.25	3.13	3.13
	ciprofloxacin	1.56~12.5	3.13	6.25
	floxacin	6.25~25	12.5	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (15 strains)	NM394	0.2 ~ 0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.78	0.78
	floxacin	1.56~12.5	6.25	12.5
<i>Streptococcus agalactiae</i> (15 strains)	NM394	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	1.56~3.13	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.78~1.56	0.78	0.78
	floxacin	6.25~25	6.25	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (15 strains)	NM394	1.56~6.25	3.13	6.25
	ofloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.78~3.13	3.13	3.13
	floxacin	3.13~6.25	6.25	6.25

Inoculum size: 10<sup>6</sup> CFU/ml

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin

Organism (no. of strains)	Drug	Inoculum size : 10 <sup>6</sup> CFU/ml MIC ( $\mu$ g/ml)		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Escherichia coli</i> (15 strains)	NM394	0.025 ~0.39	0.05	0.05
	ofloxacin	0.025 ~1.56	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.0062~0.39	0.0125	0.05
	floxacin	0.05 ~1.56	0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> (15 strains)	NM394	0.025 ~0.2	0.05	0.1
	ofloxacin	0.05 ~0.78	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.0062~0.1	0.0125	0.1
	floxacin	0.05 ~0.78	0.1	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15 strains)	NM394	0.05 ~0.39	0.1	0.39
	ofloxacin	0.2 ~1.56	0.2	1.56
	ciprofloxacin	0.05 ~0.78	0.1	0.78
	floxacin	0.2 ~3.13	0.39	1.56
<i>Salmonella typhi</i> (15 strains)	NM394	0.025 ~0.05	0.025	0.05
	ofloxacin	0.025 ~0.1	0.05	0.05
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.0062~0.025	0.0125	0.025
	floxacin	0.05 ~0.1	0.1	0.1
<i>Salmonella</i> spp. (15 strains)	NM394	0.05 ~0.1	0.05	0.1
	ofloxacin	0.1 ~0.2	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.025 ~0.05	0.025	0.05
	floxacin	0.2	0.2	0.2
<i>Shigella</i> spp. (15 strains)	NM394	0.025 ~0.05	0.05	0.05
	ofloxacin	0.025 ~0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.0062~0.05	0.0125	0.025
	floxacin	0.05 ~0.2	0.1	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> (15 strains)	NM394	0.025 ~0.39	0.05	0.39
	ofloxacin	0.05 ~1.56	0.2	1.56
	ciprofloxacin	0.0125~0.39	0.05	0.39
	floxacin	0.1 ~1.56	0.2	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> (15 strains)	NM394	0.05 ~0.78	0.05	0.39
	ofloxacin	0.1 ~3.13	0.2	1.56
	ciprofloxacin	0.025 ~0.78	0.05	0.39
	floxacin	0.1 ~3.13	0.2	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (15 strains)	NM394	0.05 ~0.39	0.1	0.39
	ofloxacin	0.2 ~0.39	0.2	0.39
	ciprofloxacin	0.025 ~0.39	0.05	0.2
	floxacin	0.2 ~0.78	0.2	0.39
<i>Morganella morganii</i> (15 strains)	NM394	0.05 ~0.1	0.05	0.05
	ofloxacin	0.1 ~0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	0.0125~0.05	0.025	0.05
	floxacin	0.1 ~0.2	0.1	0.2
<i>Hafnia alvei</i> (14 strains)	NM394	0.025 ~0.78	0.05	0.05
	ofloxacin	0.05 ~1.56	0.1	0.2
	ciprofloxacin	0.0125~1.56	0.025	0.05
	floxacin	0.05 ~3.13	0.1	0.1

に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.05 $\mu$ g/ml、0.1 $\mu$ g/ml であった。OFLX、FLRX はともに全く同様の MIC 分布を示し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.1 $\mu$ g/ml、0.39 $\mu$ g/ml であった。CPF<sub>50</sub> の MIC<sub>50</sub> は 0.0125 $\mu$ g/ml、MIC<sub>90</sub> は 0.1 $\mu$ g/ml であり、最も優れていた。*K. pneumoniae* に対して NM394 の MIC は 0.05~0.39

$\mu$ g/ml に分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.1 $\mu$ g/ml、0.39 $\mu$ g/ml であった。CPF<sub>90</sub> の MIC<sub>90</sub> は 0.78 $\mu$ g/ml であり、NM394 よりやや劣っていた。OFLX、FLRX は CPF<sub>90</sub> よりもさらに劣っていた。*S. typhi* に対して NM394 の MIC は 0.025~0.05 $\mu$ g/ml に分布し、極めて優れた抗菌力を示した。他の 3 剤の抗菌力も優れていた

が、CPFXのMIC<sub>90</sub>は0.025 $\mu$ g/mlで最も優れていた。*Salmonella* spp. に対してNM394のMICは0.05~0.1 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.05 $\mu$ g/ml、0.1 $\mu$ g/mlであった。CPFXはNM394より優れた抗菌力を示したが、OFLX、FLRXの抗菌力はNM394よりやや劣っていた。*Shigella* spp. に対してNM394のMICは0.025~0.05 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はともに0.05 $\mu$ g/mlであった。CPFXのMIC<sub>90</sub>は0.025 $\mu$ g/mlであり、最も優れていた。OFLX、FLRXの抗菌力はNM394よりやや劣った。*E. cloacae* に対するNM394のMICは0.025~0.39 $\mu$ g/mlに分布し、CPFXのMIC分布とほぼ同等であった。OFLX、FLRXの抗菌力はNM394より劣っていた。*P. vulgaris* に対してNM394のMICは0.05~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.05 $\mu$ g/ml、0.39 $\mu$ g/mlで、CPFXの抗菌力とほぼ同等であった。OFLX、FLRXのMICはNM394より劣った。*P. mirabilis* に対してNM394のMICは0.05~0.39 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.1 $\mu$ g/ml、0.39 $\mu$ g/mlであった。NM394の抗菌力はCPFXよりやや劣っていたが、OFLX、FLRXよりやや

優れていた。*M. morganii* に対するNM394のMICは0.05~0.1 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はいずれも0.05 $\mu$ g/mlであった。CPFXのMIC<sub>90</sub>は0.05 $\mu$ g/mlでNM394とほぼ同等であったが、OFLX、FLRXはNM394よりやや劣った。*H. alvei* に対するNM394のMICは0.025~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はともに0.05 $\mu$ g/mlであった。NM394の抗菌力はCPFXとほぼ同等であったが、OFLX、FLRXより優れていた。

Table 3に腸内細菌科以外の菌種に対する抗菌力を表示した。*P. aeruginosa* に対してNM394のMICは0.1~3.13 $\mu$ g/mlと最も低値域に分布した。CPFXのMICはNM394に比してやや広く分布したが、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>は両剤ともに0.39 $\mu$ g/ml、0.78 $\mu$ g/mlであった。OFLX、FLRXの2剤のMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ1.56 $\mu$ g/ml、6.25 $\mu$ g/mlであり、明らかにNM394、CPFXより劣った。*S. maltophilia* に対しては4剤とも抗菌力は弱かったが、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>それぞれ12.5 $\mu$ g/ml、25 $\mu$ g/mlを示したNM394が最も劣っていた。*V. parahaemolyticus* に対してNM394のMICは0.1~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、4剤間に大きな差異はみられなかった。*V. algi-*

Table 3. Susceptibility of clinical isolates to NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin

Organism (no. of strains)	Drug	Inoculum size: 10 <sup>6</sup> CFU/ml MIC ( $\mu$ g/ml)		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (15 strains)	NM394	0.1 ~ 3.13	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78
	fleroxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (15 strains)	NM394	3.13 ~ 25	12.5	25
	ofloxacin	1.56 ~ 6.25	6.25	6.25
	ciprofloxacin	1.56 ~ 12.5	6.25	12.5
	fleroxacin	1.56 ~ 6.25	6.25	6.25
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> (15 strains)	NM394	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
	fleroxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Vibrio alginolyticus</i> (12 strains)	NM394	0.05 ~ 0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.05 ~ 3.13	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 1.56	0.78	1.56
	fleroxacin	0.05 ~ 1.56	0.78	0.78
<i>Aeromonas hydrophila</i> (15 strains)	NM394	0.025 ~ 0.05	0.025	0.05
	ofloxacin	0.025 ~ 0.1	0.05	0.05
	ciprofloxacin	≤0.0062 ~ 0.0125	0.0125	0.0125
	fleroxacin	0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> (24 strains)	NM394	0.025 ~ 0.78	0.05	0.05
	ofloxacin	0.025 ~ 0.78	0.05	0.1
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.2	0.0125	0.05
	fleroxacin	0.05 ~ 3.13	0.1	0.2
<i>Moraxella catarrhalis</i> (13 strains)	NM394	0.1 ~ 0.78	0.2	0.2
	ofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.05	0.1
	fleroxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	0.39

*lyticus* に対して NM394 の MIC は 0.05~0.78 $\mu$ g/ml に分布し MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.78 $\mu$ g/ml であった。他の 3 剤の MIC も同様の分布を示した。*A. hydrophila* に対して NM394 の MIC は 0.025~0.05 $\mu$ g/ml に分布し、強い抗菌力を示したが、他の 3 剤も同様に優れた抗菌力を示した。*H. influenzae* に対し NM394 の MIC は 0.025~0.78 $\mu$ g/ml に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.05 $\mu$ g/ml であり、優れた抗菌力を示したが、CPFX, OFLX の抗菌力も同様に優れていた。FLRX の抗菌力はやや劣った。*M. catarrhalis* に対して NM394 の MIC は 0.1~0.78 $\mu$ g/ml に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.2 $\mu$ g/ml であり、OFLX とほぼ同等であったが、CPFX の抗菌力はより優れていた。FLRX の抗菌力は NM394 よりやや劣っていた。

## II. 臨床効果

### 1. 対象

1993年2月より同年7月にかけて国立呉病院呼吸器内科を受診した急性肺炎2例、慢性気管支炎の急性増悪2例、感染を伴う肺気腫2例、急性気管支炎3例、計9例であった。男性4例、女性5例で、年齢は35歳から81歳にわたり、35歳の女性1例を除き他の例はすべて60歳以上であった。いずれの症例にも基礎疾患はなかった。NM441投与前に喀痰中の細菌が検索されたのは7例であるが、菌種ならびに菌数が有意の菌と考えられたのは、*S. pneumoniae* 分離例、*Haemophilus parahaemolyticus* 分離例、*S. pneumoniae* と *S. aureus* 同時分離例それぞれ1例であった。

### 2. 投与量ならびに投与方法

NM441を1日2回朝、夕食後に経口的に投与した。

1回投与量は100mgが4例、200mgが5例で、投与期間は7日2例、11日1例、14日6例であった。

### 3. 判定方法

本剤投与前後の自他覚症状、白血球数、CRP値、赤沈値、胸部レ線像等の推移を参考とし、総合的に、「著効」(excellent)、「有効」(good)、「やや有効」(fair)、「無効」(poor)、「判定不能」(not evaluable)の5段階とした。判定は主治医が行った。

### 4. 結果

症例の概要をTable 4に、NM441投与前後の臨床検査値をTable 5に表示した。「著効」は2例、「有効」は6例、「無効」は1例であった。「著効」が認められたのは慢性気管支炎の急性増悪1例、肺炎1例で、「無効」例は慢性気管支炎の急性増悪の1例である。細菌学的効果は3症例から分離された3菌種、4菌株はすべて除菌された。

副作用として、症例4で中等度の全身発疹が投与11日後に出現したためNM441の投与を中止し、ステロイド剤投与にて処置を行った。発疹は投与中止から10日後に消失した。その他の症例においては、副作用の発現は認められなかった。

臨床検査値の異常変動については、本剤を投与した9例中、投与前・投与後もしくは投与前・投与中に臨床検査を実施した8例で検討可能であった。NM441投与中に検査値異常を示したのは、発疹の副作用を発現した症例4で、投与前末梢血中の好中球(桿状球)は0%、GOT 52IU、GPT 47IU、LDH 474IU、 $\gamma$ -GTP 38IUであったが、投与後にはそれぞれ46%、118IU、104IU、730IU、50IUに上昇した。投与中止から10日後に行われた検査

Table 4. Clinical efficacy of NM441 treatment

Case no.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolate	Treatment (mg×times×days)	Response		Adverse reaction
								clinical	bacteriological	
1	70	M		chronic bronchitis	(-)	normal flora	200×2×14	excellent	unknown	(-)
2	61	F		acute bronchitis	(-)	<i>H. parahaemolyticus</i>	100×2×14	good	eradicated	(-)
3	72	M	58	pulmonary emphysema	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	200×2×14	good	eradicated	(-)
4	35	F		pneumonia	(-)	not done	200×2×11	good	unknown	Eruption Stab. ↑ GOT ↑, GPT ↑ LDH ↑, $\gamma$ -GTP ↑
5	64	F		pneumonia	(-)	normal flora	100×2×14	excellent	unknown	(-)
6	81	F		acute bronchitis	(-)	normal flora	100×2×14	good	unknown	(-)
7	63	F	40	acute bronchitis	(-)	not done	200×2×7	good	unknown	(-)
8	72	M	45	pulmonary emphysema	(-)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	200×2×14	good	eradicated	(-)
9	77	M	50	chronic bronchitis	(-)	normal flora	100×2×7	poor	unknown	(-)

Table 5. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.		WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro(%)		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)	LDH (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	T-Bil (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)
					Stab.	Seg.														
1	B	6100	1.3	18.2	0	44.1	454	15.4	44.9	19.4	14.1	0.7	15	7	7.4	312	13	0.4	30	0.2
	A	6300	1.0	10.2	0	57.8	444	15.0	42.6	18.9	14.6	0.8	20	8	6.6	315	27	0.5		0.1
2	B	4000	1.0	7.0	1.0	61.0	481	14.9	42.9	21.2	12.7	0.5	18	13	5.0	426	10	0.3	55	0.5
	A	5100	1.2	4.3	0	67.2	481	14.8	43.2	26.5	10.0	0.5	24	19	5.1	419	36	0.4	35	0.3
3	B	9100	0.9	0.3	0	74.3	529	15.9	47.7	41.9	14.3	0.9	17	11	8.3	323	35	0.5		1.6
	A*	6500	1.1	0.5	0	72.1	469	14.4	42.3	42.8	13.2	0.9	20	14	8.3	258	32	0.4		0.7
4	B	6000	0.8	0.8	0	68.6	428	9.0	28.9	35.8	6.1	0.4	52	47	11.4	474	38	0.3	29	0.8
	A	7400	0	3.0	46.0	37.0	441	9.2	29.1	29.6	10.4	0.5	118	104	12.5	730	50	0.4	25	1.4
	F	4200	1.7	2.1	0	44.9	470	9.8	31.5	45.1	8.4	0.4	17	25	9.0	409	31	0.3		0.1
5	B	4200	0.7	2.6	0	61.9	401	12.6	36.7	18.1	19.4	0.6	11	8	6.2	291	5	0.3		0.4
	A	4600	0.9	6.7	0	53.7	403	12.7	36.4	17.6	20.8	0.6	21	23	6.4	296	8	0.6		0.1
6	B	5700	0.9	3.3	0	70.6	437	13.8	39.6	22.3	13.1	0.9	17	11	7.0	421	10	0.7		0.8
	A	5200	0.8	3.3	0	61.4	446	14.0	39.9	32.7	18.9	0.9	15	9	6.6	413	13	0.7		0.1
7	B	5200	0.6	1.7	0	71.5	430	13.0	38.6	19.8	9.8	0.5	15	10	7.1	332	22	0.5		2.6
	A	5300	0.8	2.5	0	69.8	422	12.9	37.7	26.0	11.9	0.4	17	13	6.3	324	22	0.3		0.3
8	B	10300	0	0	2.0	81.0	471	15.1	45.8	21.3	18.7	0.5	7	5	12.8	302	12	0.8	75	26.8
	A	8200	0	2.1	0	74.9	446	14.5	43.8	30.4	9.4	0.4	15	7	11.1	349	13	0.3	36	0.5
9	B	7300	0.7	1.4	0	75.0	450	14.8	42.0	17.2	8.4	0.7	11	8	8.0	298	14	0.5		0.5
	A																			

B: before A: after F: follow

\* showed laboratory data of 7th day of medication, because the final laboratory examinations lacked.

では正常化しており、検査値の上昇とNM441投与との関連性について、明らかに関係あるものと判断された。この他の症例では、検査値異常は認められなかった。

### III. 考察

現在ニューキノロン系抗菌剤は広い抗菌スペクトルと、強い抗菌力を有するため、開発が続き臨床面で多用されている。今回検討したNM441は活性本体をNM394とする prodrug 型の抗菌剤である。従って、抗菌力はNM394について検討した。我々が検討の対象とした菌株は、国立呉病院に保存されている株で、グラム陰性菌からグラム陽性菌にわたる24菌種、378株である。NM394は*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌、グラム陽性菌に幅広く抗菌力を示すとされている。我々の得た結果でも、グラム陽性菌に関しては、MRSAに対する抗菌力は弱かったが、MSSAに対しては同時に検討したCPFX, OFLX, FLRXと同様に優れた抗菌力が確認された。しかし、呼吸器感染症の主要原因菌である*S. pneumoniae*<sup>3)</sup>に対する抗菌力はさほど強いとはいえ、同時に検討した薬剤の中で最も劣っていた。この点は本剤を呼吸器感染症に投与するにあたり、一応考慮に入れておく必要がある。しかし、*S. pyogenes*, *S. agalactiae*に対する抗菌力は優れていた。グラム陰性菌中、腸内細菌科に属する菌種に対して、今回検討した4剤はいずれも優れた抗菌力を示し、NM394の抗菌力はCPFXとほぼ同等の優れた抗菌力を示した。腸内細菌科以外の菌種に関しては、*S. maltophilia*に対して4薬剤の抗菌力はいずれも弱く、差はみられなかったが*P. aeruginosa*に対してNM394の抗菌力はCPFXよりもやや優れ、

OFLX, FLRXよりは明らかに優れていた。*H. influenzae*を含む他のグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力がみられ、試験管内の成績からは、グラム陰性菌に対しても、優れた抗菌剤であることが確認された。臨床効果については、呼吸器感染症の9例に投与して8例に「有効」以上の成績が得られ、満足すべきものであった。「無効」の1例はNM441を7日間投与したものの、咳嗽、喀痰が改善されず、CPFXとステロイドホルモンの併用により軽快した例である。CRP値など臨床検査成績からは、細菌感染の可能性は否定的であり、ステロイドホルモンが効を奏したものと考えている。NM441投与前に喀痰より分離され、主治医が起炎菌と想定した菌種は*S. aureus*, *H. parahaemolyticus*それぞれ1株、*S. pneumoniae* 2株であったが、いずれも除菌されている。試験管内でさほど優れた成績がみられなかった*S. pneumoniae*にも効果がみられたが、我々がMIC測定に用いた菌株に問題があったのかもしれない。*S. pneumoniae*標準株に対するNM394のMICと臨床例に対する効果を考慮し、さらに呼吸器感染症の主要菌種の一つである*H. influenzae*<sup>4)</sup>に対する抗菌力を併せて考慮に入れると、NM441は呼吸器感染症の治療の一選択肢となり得るであろう。また、試験管内抗菌力を検討した菌種に対する成績からは尿路感染症、腸管感染症に対しても十分に対応することが出来る薬剤といえよう。副作用として発疹を伴う肝障害が1例にみられ、ステロイドホルモン投与により投与中止10日後に肝障害を含めて発疹は消失したが、この点についてはさらに多数の症例についての検討が必要である。

## 文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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
- 3) 宍戸春美: 肺炎球菌, 病原菌の今日的意味 (松本慶蔵編), p.3101~3110, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1987
- 4) 高橋 淳, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: インフルエンザ菌, 病原菌の今日的意味 (松本慶蔵編), p.141~150, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1987

## Studies on antimicrobial activity of NM394 and clinical efficacy of NM441 in respiratory tract infection

Osamu Kurimura<sup>1)</sup>, Takehiko Hiramoto<sup>1)</sup>, Kikuo Nakano<sup>1)</sup>, Naoko Tominaga<sup>1)</sup>  
 Kimitoshi Nozaki<sup>2)</sup>, Taisuke Maruyama<sup>3)</sup>, Jun Furui<sup>3)</sup>, Hideyuki Doi<sup>4)</sup>,  
 Michiko Kono<sup>4)</sup>, Akiko Shimonaka<sup>5)</sup>, Mitsuko Kondo<sup>5)</sup>, Tetsuzo Koda<sup>6)</sup>,  
 Hiroshi Ichimura<sup>6)</sup> and Ikuo Tamura<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Kure National Hospital  
 3-1 Aoyama-cho, Kure-shi 737, Japan

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Kure National Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Kure National Hospital

<sup>4)</sup>Department of Clinical Laboratory, Kure National Hospital

<sup>5)</sup>Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

We studied on antimicrobial activity of NM394, the active form of NM441, newly-developed quinolone, and on clinical efficacy of NM441 in respiratory tract infection.

### 1) Antimicrobial activity

The MICs of NM394 against clinically isolated 378 strains of 24 species, were measured in inoculum size of 10<sup>6</sup> CFU/ml and compared with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and fleroxacin (FLRX). Against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* antimicrobial activity of NM394 was equal to those of the other drugs, and as to methicillin-resistant *S. aureus* the activities of 4 drugs were weak. Against *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* NM394 showed strong activity, but against *Streptococcus pneumoniae* the activity of the drug was inferior to those of other drugs. Against *Enterobacteriaceae* NM394 and CPFX showed excellent activities and superior to those of OFLX and FLRX. Against *Pseudomonas aeruginosa* the activities of NM394 was superior to those of the other drugs. Against *Vibrio* spp., *Aeromonas hydrophila*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* the drug showed strong activity.

### 2) Clinical efficacy and adverse reaction

Two patients with pneumonia, 2 with chronic bronchitis, 2 with infected pulmonary emphysema and 3 with acute bronchitis were treated with NM441 at a daily dose of 200~400mg for 7 to 14 days. Clinical responses were excellent in 2 patients, good in 6 and poor in 1. Two strains of *S. pneumoniae*, 1 of *Haemophilus parahaemolyticus* and 1 of *S. aureus* isolated from 3 patients were eradicated after NM441 treatment. Eruption with abnormality of liver function was observed in 1 patient.