

## 呼吸器感染症における NM441 の基礎的・臨床的検討

松本 行雄・杉本 勇二・山崎 整児・櫃田 豊・佐々木孝夫  
鳥取大学医学部第三内科\*

新しい経口ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NM441 の呼吸器病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症に対する臨床効果、安全性ならびに有用性について検討し、下記の結果を得た。

呼吸器感染症の臨床分離株に対する本剤の MIC<sub>80</sub> は *Staphylococcus aureus* 0.78 $\mu$ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 3.13 $\mu$ g/ml, *Moraxella catarrhalis* 0.2 $\mu$ g/ml, *Haemophilus influenzae* 0.05 $\mu$ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13 $\mu$ g/ml であった。

呼吸器感染症 6 例 (肺炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 感染を合併した間質性肺炎 1 例) における本剤の臨床効果は「著効」1 例, 「有効」3 例, 「やや有効」2 例であった。起炎菌が判明した症例は 5 例で, *H. influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* 各々 1 株であり, *P. aeruginosa* 以外は除菌できた。副作用は軽度の頭痛を 1 例に認めた。臨床検査値の異常変動は全例に認めなかった。

**Key words:** NM441, NM394, 呼吸器感染症, 試験管内抗菌力

NM441 は、日本新薬株式会社で合成された新しいプロドラッグ型経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、活性本体は 7 位のピペラジン環に結合しているオキソジオキノレンニルメチル基の離脱した NM394 である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を持つとされる。今回我々は、呼吸器感染症における本剤の基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者より分離された *Staphylococcus aureus* 16 株, *Streptococcus pneumoniae* 27 株, *Moraxella catarrhalis* 25 株, *Haemophilus influenzae* 18 株, *Pseudomonas aeruginosa* 21 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した<sup>1)</sup>。

接種菌液は, *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton broth, その他の菌種には Mueller-Hinton broth を用いて, 37°C, 18 時間培養後にそれぞれ同一の液体培地にて 10<sup>6</sup>CFU/ml に希釈して作製した。感受性測定用培地も前述と同様に Mueller-Hinton agar (BBL) を用い, *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加, *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加にて作製し, ミクロプランター MIT-27 P (佐久間製作所) を用いて被検菌を接種し, 37°C, 18 時間培養後に MIC を測定した。

## 2. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象症例は 1993 年 2 月から 1993 年 7 月までの間に鳥取大学第三内科の外来に受診し、治験参加の同意の得られた患者 6 例である。年齢は 47 歳から 67 歳 (平均 59.7 歳) で、男性 4 例、女性 2 例であった。対象疾患は肺炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、感染を合併した間質性肺炎 1 例であった。投与方法は本剤 200mg 1 日 2 回もしくは 100mg 1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は 7~14 日、平均 10.5 日で、総投与量は 2.1~5.6g、平均 4.1g であった。

臨床効果の判定は、自他覚的症狀の改善、起炎菌の消長に臨床検査所見の改善を加味して総合的に判断し、「著効」(excellent)、「有効」(good)、「やや有効」(fair)、「無効」(poor) の 4 段階で判定した。細菌学的効果は菌の消長により、「消失」(eradicated)、「減少」(decreased)、「不変」(unchanged)、「菌交代」(replaced)、「不明」(unknown) の 5 段階で判定した。

副作用および臨床検査値異常については自他覚的症狀および末梢血液検査、血液生化学検査、尿検査を行い、本剤との関連性の有無について検討を加えた。

## II. 成績

## 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力 (Table 1)

1) *S. aureus*

NM394 の *S. aureus* に対する MIC は 0.2~12.5 $\mu$ g/ml に分布しており、MIC<sub>80</sub> は 0.78 $\mu$ g/ml で、sparfloxacin (SPFX) に比べて劣るとも、ofloxacin (OFLX) と同程度で、norfloxacin (NFLX) より優れていた。

2) *S. pneumoniae*

NM394 の *S. pneumoniae* に対する MIC は 0.78~25

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>6</sup> CFU/ml)

		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	Total		
<i>Staphylococcus aureus</i>	NM394				6	6	1	1		1	1			16	0.39	0.78	
	norfloxacin					4	8		1		2			16	0.78	3.13	
	ofloxacin				2	10	1	1		1	1		1	16	0.39	0.78	
	sparfloxacin		1	8	5			1	1	1				16	0.1	0.2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NM394						7	6	10	3				27	3.13	3.13	
	norfloxacin							6	2	7	10			27	12.5	25	
	ofloxacin							8	17	1				27	3.13	3.13	
	sparfloxacin					13	13						1	27	0.78	0.78	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	NM394		2	16	7									25	0.1	0.2	
	norfloxacin			4	21									25	0.2	0.2	
	ofloxacin			25										25	0.1	0.1	
	sparfloxacin	25												25	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
<i>Haemophilus influenzae</i>	NM394	9	6		1		2							18	$\leq 0.025$	0.05	
	norfloxacin		3	12		1			2					18	0.1	0.1	
	ofloxacin	1	14		1		2							18	0.05	0.05	
	sparfloxacin	15		1	2									18	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NM394			2		4	5	8	1			1		21	1.56	3.13	
	norfloxacin			1		2	6	5	4				1	21	3.13	6.25	
	ofloxacin			1		1	5	7	4	1			1	21	3.13	6.25	
	sparfloxacin			1	1	1	5	5	5	1	1		1	21	3.13	6.25	

$\mu\text{g/ml}$  に分布しており、MIC<sub>80</sub>は 3.13 $\mu\text{g/ml}$  で、SPFX に比べて劣るとも、OFLX と同程度で、NFLX より優れていた。

### 3) *M. catarrhalis*

NM394 の *M. catarrhalis* に対する MIC は 0.05~0.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、MIC<sub>80</sub>は 0.2 $\mu\text{g/ml}$  で、SPFX、OFLX に比べて劣るとも、NFLX と同程度であった。

### 4) *H. influenzae*

NM394 の *H. influenzae* に対する MIC は  $\leq 0.025$  ~0.78 $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、MIC<sub>80</sub>は 0.05 $\mu\text{g/ml}$  で、SPFX に劣るとも、OFLX と同程度で、NFLX より優れていた。

### 5) *P. aeruginosa*

NM394 の *P. aeruginosa* に対する MIC は 0.1~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、MIC<sub>80</sub>は 3.13 $\mu\text{g/ml}$  で、SPFX、OFLX、NFLX より優れていた。

## 2. 呼吸器感染症における臨床効果

本剤を投与した症例の概要を Table 2 に、投与前後の臨床検査成績を Table 3 に提示した。

### 1) 臨床効果

「著効」1例、「有効」3例、「やや有効」2例であった。起炎菌が判明した症例は5例で、*H. influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*S. pneumoniae*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*P. aeruginosa* 各々1株であり、*P. aeruginosa* 以外はすべて除菌できた。

### 2) 症例提示

症例1 60歳、女性、感染を合併した間質性肺炎

平成5年2月初旬より咽頭痛、咳などの感冒様症状あり。その後、咳とともに喀痰を伴うようになり、痰は粘

稠で黄色調となり、2月11日には38℃台の発熱をきたしたため、2月12日当科を受診した。本剤1回200mg、1日2回、14日間投与により、解熱、咳、痰の減少、痰の性状の改善 (PM → M)、CRP の改善および胸部 X 線所見の改善を認め、起炎菌である *S. maltophilia* が消失していることから「有効」とした。

### 症例2 54歳、男性、びまん性汎細気管支炎

平成5年4月28日頃より咳、痰増加。痰は黄緑色調粘稠できれにくく、4月30日当科を受診した。呼吸困難、胸痛、発熱はなかった。本剤1回200mg、1日2回、7日間投与により、白血球数の正常化、CRP の改善および赤沈値の正常化を認めるが、起炎菌である *P. aeruginosa* が減少しているものの消失せず、効果不十分と考え「やや有効」とした。

### 症例3 67歳、男性、びまん性汎細気管支炎

平成5年5月5日の夕方より咽頭痛、咳、痰の増加、5月6日38.0℃の発熱あり。また、呼吸困難も増強したため、5月7日当科を受診した。本剤1回200mg、1日2回、14日間投与により、咳、痰の減少、呼吸困難の消失、解熱、白血球数、CRP の正常化および胸部 X 線所見の改善を認め、また起炎菌である *H. parainfluenzae* が消失していることから「有効」とした。

### 症例4 65歳、女性、慢性気管支炎

平成5年6月初旬より咳、痰が徐々に増加、痰がきれにくく粘稠で、特に夜間の咳嗽が強く眠れないため、6月16日当科を受診した。胸痛、発熱などの症状はなかった。本剤1回100mg、1日3回、7日間投与により、咳、痰の減少、CRP の改善を認め、また起炎菌である *S. pneumoniae* も消失していることより「有効」とした。

Table 2. Clinical efficacies of NM441

Case no.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological exam. (CFU/ml)	Dose (mg×times×days)	Clinical efficacy	Side effects
1	60	F	36	interstitial pneumonia	SLE diabetes	<i>S. maltophilia</i> 8×10 <sup>6</sup> ↓ normal flora	200×2×14	good	(-)
2	54	M	56	diffuse panbronchiolitis	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> 1×10 <sup>7</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1×10 <sup>5</sup>	200×2×7	fair	headache
3	67	M	55	diffuse panbronchiolitis	chronic sinusitis	<i>H. parainfluenzae</i> 4×10 <sup>8</sup> ↓ normal flora	200×2×14	good	(-)
4	65	F	39	chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 2×10 <sup>7</sup> ↓ normal flora	100×3×7	good	(-)
5	65	M	-	pneumonia	psoriasis fatty liver post-nephrectomy	<i>H. influenzae</i> 5×10 <sup>7</sup> ↓ normal flora	200×2×14	excellent	(-)
6	47	M	-	pneumonia	bronchiectasis chronic sinusitis	normal flora ↓ normal flora	200×2×7	fair	(-)

SLE: systemic lupus erythematosus

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with NM441

Case no.	before and after	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	452	13.4	40.3	6,800	0	25.5	97	10.77	25	30	196	123	15	0.6
	A	420	12.3	37.1	5,600	1	28.5	100	2.58	36	46	216	144	14	1.0
2	B	499	14.6	44.6	15,100	3	37.0	49	4.02	21	16	190	203	12	1.2
	A	489	14.7	43.6	8,000	3	32.4	1	3.60	19	13	210	203	13	1.3
3	B	492	15.4	45.2	14,200	7	24.8	37	17.25	20	22	185	161	16	1.2
	A	474	14.6	44.0	8,800	12	36.6	18	0.22	19	23	205	141	15	1.0
4	B	442	13.9	42.4	9,700	0	21.2	22	1.04	22	14	355	213	14	0.7
	A	430	14.0	40.9	7,600	1	18.1	19	0.24	21	12	385	195	18	0.7
5	B	426	14.3	42.0	11,900	3	32.0	114	28.15	35	42	253	189	20	2.0
	A	460	15.2	45.3	7,000	6	25.3	36	1.15	50	58	222	198	19	2.2
6	B	435	13.6	40.3	6,000	7	27.1	33	1.98	14	12	160	152	12	0.9
	A	400	12.6	37.0	5,600	5	27.2	30	1.75	16	15	169	147	14	0.9

症例5 65歳, 男性, 肺炎 (Fig. 1)

平成5年6月中旬, 鼻汁, 咳, 痰, 微熱が出現し一時改善するも, 7月15日頃より発熱, 喀痰 (膿性) 増加, 咳嗽の増強, 胸部X線写真にて右下肺野に浸潤影を認めた。本剤1回200mg, 1日2回, 14日間投与により, 投与3日目には自覚症状の著明な改善があり, 白血球数, CRP, 胸部X線所見の改善を認め, また起炎菌である *H. influenzae* も消失したことより「著効」とした。

症例6 47歳, 男性, 肺炎を合併した気管支拡張症

平成5年7月20日頃より咳, 痰の増加, 7月25日血痰もあり, 7月26日当科を受診, 胸部X線写真にて右上肺野に浸潤陰影ならびにCRPの上昇を認めた。発熱, 胸痛, 呼吸困難などの症状は伴わなかった。本剤1回200mg, 1日2回, 7日間投与により, 胸部X線所見の改善, 血痰の消失はあるものの, 痰量の改善が認められず,

CRPも不変のため「やや有効」とした。起炎菌は同定できなかった。

### 3) 副作用

副作用は, 1例 (症例2) において投与1日後, 朝食のあと本剤200mgを服用して2時間後より軽度の頭痛が出現したが, 自製可能なため処置は必要ないと判断し投与を継続, 頭痛は投与終了後1日目に消失し, その後は出現しないため, 本剤によるものと考えられた。臨床検査値の異常は全例に認めなかった。

## III. 考 察

NM441はプロドラッグ型経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤はキノリン環骨格の1位と2位をSを介して4員環構造にして抗菌力を高め, さらに7位のピペラジン環にオキシジオキソニルメチル基を結合し吸収性を高めた新規の化合物である。本剤は経口

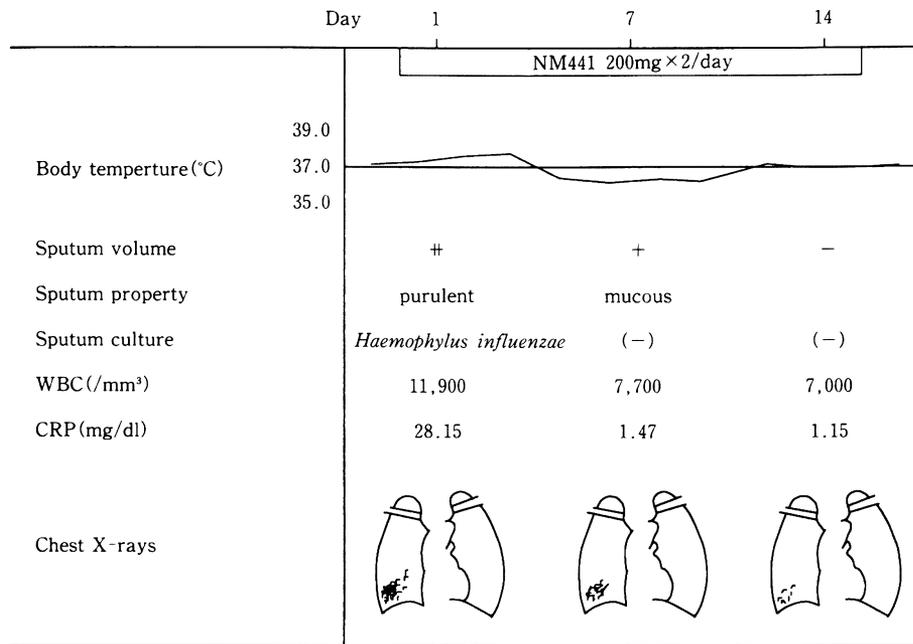


Fig. 1. Clinical course of case no.5, pneumonia

投与後腸管壁より吸収され、オキシジオキサソレ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、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示す<sup>2-4)</sup>。

今回、我々の成績においても、呼吸器感染症、特に慢性気道感染症の起炎菌として重要な *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対して良好な抗菌力を示した。

本剤を健康成人に経口投与した際の吸収は良好であり、血中濃度は用量依存的に上昇し、その血中消失半減期は 200mg 単回投与試験で約 9 時間と長い、連続投与時における蓄積性は認められていない<sup>5)</sup>。このため、1 日 2 回投与で呼吸器感染症に対して有効性が期待できる。

今回、呼吸器感染症 6 例に対する臨床効果は、「著効」1 例、「有効」3 例、「やや有効」2 例であった。症例 4 は起炎菌として *S. pneumoniae* が検出された症例であるが、本剤投与により除菌され、*S. pneumoniae* に対する有効性が示唆された。また、本剤の *P. aeruginosa* に対

する MIC は SPFX, OFLX, NFLX に比較し優れており、症例 2 で検出された *P. aeruginosa* が消失しなかったものの減少していることを勘案すると、本剤の *P. aeruginosa* に対する有効性が示唆された。

以上より、NM441 は軽～中等症の呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994

## Basic and clinical studies on NM441 in respiratory infections

Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto, Seiji Yamasaki, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

36-1 Nishi-machi, Yonago-shi, Tottori 683, Japan

We performed basic and clinical studies on NM441, a new pyridonecarboxylic acid, in respiratory infections, with the following results.

1) The MICs of NM441 for causative organisms were measured using the agar dilution method with an inoculum size of  $10^6$ CFU/ml.

The MICs for 16 strains of *Staphylococcus aureus* were 0.2~12.5 $\mu$ g/ml; for 27 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 0.78~25 $\mu$ g/ml; for 25 strains of *Mollaxella catarrhalis*, 0.05~0.2 $\mu$ g/ml; for 18 strains of *Haemophilus influenzae*,  $\leq$ 0.025~0.78 $\mu$ g/ml; and for 21 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 0.1~25 $\mu$ g/ml.

2) Clinical evaluation of NM441 in 6 patients with respiratory infections were excellent in 1, good in 3 and fair in 2.

The side effect observed in 1 case was headache. No abnormalities in laboratory values were observed. These results suggest that NM441 is a useful oral antimicrobial agent in respiratory infections.