

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

磯部 宏・小倉 滋明・牧野 裕樹・山口 悦郎・川上 義和
北海道大学医学部第一内科*

新しく開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である NM441 の呼吸器感染症に対する有用性を検討する目的で、肺炎 3 例、急性気管支炎 3 例の計 6 例に使用し、臨床的検討を行った。

本剤の投与方法は、1 回 100~200mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。投与量は 200mg/日が 2 例、400mg/日が 3 例および 200mg/日から 400mg/日に増量した症例が 1 例で、投与期間は 6~14 日間であった。

臨床成績は 6 例中「著効」1 例、「有効」4 例、「やや有効」1 例であった。

副作用および臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社において新規に合成された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た後、速やかに代謝され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌などによる実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。

また、NM441 は良好な吸収を示し、200mg 空腹時単回投与時の NM394 血漿中濃度は、投与後 0.7 時間で最高濃度 1.09 μ g/ml に達し、血中半減期は 8.9 時間で、投与後 48 時間までに NM394 としての約 40% が尿中に排泄される⁴⁾。

今回、本剤を使用して呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ったので報告する。

症例は 1992 年 9 月~1993 年 8 月の 12 ヶ月間に当病院内外来を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者 6 例で、疾患は肺炎 3 例と急性気管支炎 3 例であった。性別は男性 3 例、女性 3 例、年齢は 37~75 歳、体重は 36~77 kg であり、基礎疾患および合併症は 3 例に認められ、気管支拡張症、原発性肺癌、間質性肺炎であった。感染症の重症度は軽症ないし中等症であった。

本剤の投与方法は、1 回 100mg または 200mg を 1 日 2 回食後に経口投与した。投与量は 200mg/日が 2 例、400mg/日が 3 例および 200mg/日から 400mg/日に増量した症例が 1 例で、投与期間は 6~14 日間であった。

投与前後の自他覚症状を観察するとともに喀痰または気管支肺胞洗浄液を採取し細菌学的検討を行った。臨床効果判定は投与前後の喀痰の性状、量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状および体温、白血球数、CRP、ESR などの炎症所見、胸部 X 線所見などから総合的に「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定した。

細菌学的効果判定は、喀痰または気管支肺胞洗浄液より分離された菌の消長により「消失」、「減少」、「菌交代」、「不変」および「判定不能」で判定した。また、十分な自他覚所見の観察を行い、患者の訴えをよく聞くとともに投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査などを行い、副作用および臨床検査値の異常変動について検討した。

成績の概要は Table 1 に示すが、臨床効果は肺炎 3 例では全例「有効」、急性気管支炎 3 例では「著効」1 例、「有効」1 例、「やや有効」1 例で、全体では「著効」1 例、「有効」4 例、「やや有効」1 例で、6 例中 5 例が「有効」以上の成績であった。「やや有効」であった 1 例は、急性気管支炎 (No. 6) の 37 歳の男性である。投与 7 日後には、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状が軽度改善したが、完全には消失していなかったため「やや有効」と判定した。細菌学的検討では肺炎の 1 例 (No. 1) から *Enterobacter cloacae*、急性気管支炎の 1 例 (No. 5) から *Staphylococcus aureus* が検出され、2 例とも消失であった。しかし、他の症例では常在菌しか認められず、細菌学的効果は判定できなかった。自他覚的副作用は全例に認められなかった。投与前後に実施した臨床検査成績を Table 2 に示すが、臨床検査値の異常変動も全例認めなかった。

NM441 の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を報告した。経口用の抗菌薬は軽症から中等症の呼吸器感染症に使用されることが多く、特に外来においてその使用頻度が高い。そのため、有用な薬剤であるためには吸収が良好であること、呼吸器感染症の主な起炎菌である *Haemophilus influenzae* や *Streptococcus pneumoniae* などに優れた抗菌力を有していることと、さらに、安全であることが望まれる。これらの点で本剤は優れており、今回の検討からも呼吸器感染症 6 例中 5 例が「有効」以上であり、また、その安全性も証明され、満足すべき

* 〒060 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

Table 1. Clinical summary of 6 patients treated with NM441

Case no.	Age (yr) • Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Complication and/or Underlying disease	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm)	Dosage of NM441		Isolated organism	Clinical effect	Side effect
									daily dose (mg × times)	duration (days)			
1	73 • F	36	Pneumonia	Bronchiectasis	/	6,100 ↓ 5,900	0.28 ↓ 0.26	40 ↓ /	200 × 2	14	<i>E. cloacae</i> ↓ (-) No sputum	Good	(-)
2	39 • M	53	Pneumonia	—	36.8 ↓ 36.8	4,900 ↓ 5,600	— ↓ —	24 ↓ 6	100 × 2 200 × 2	4 4	Normal flora ↓ Not done	Good	(-)
3	56 • F	46.4	Pneumonia	—	36.2 ↓ 36.2	3,900 ↓ 3,500	0.23 ↓ 0.23	/	200 × 2	6	Normal flora ↓ Normal flora	Good	(-)
4	63 • F	59	Acute bronchitis	Primary lung cancer	36.3 ↓ 36.1	4,600 ↓ 4,300	0.26 ↓ 0.26	4 ↓ 0	100 × 2	7	Normal flora ↓ Not done	Good	(-)
5	75 • M	77	Acute bronchitis	Interstitial pneumonia	35.5 ↓ 36	7,900 ↓ 6,900	0.58 ↓ 0.24	7 ↓ 3	100 × 2	7	<i>S. aureus</i> ↓ (-) No sputum	Excellent	(-)
6	37 • M	65	Acute bronchitis	—	37.2 ↓ 36.4	6,600 ↓ 8,200	0.26 ↓ 0.28	8 ↓ 13	200 × 2	7	Normal flora ↓ Not done	Fair	(-)

BT: body temperature

Table 2. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	Before	391	12.6	36.1	27.2	6,100	0	12	8	235	10	0.4
	After	384	12.1	35.8	23.1	5,900	/	14	8	188	/	/
2	Before	486	14.3	43.0	42.4	4,900	5	16	11	147	11	0.8
	After	476	14.2	42.3	28.9	5,600	8	18	11	159	14	0.8
3	Before	376	11.8	35.8	20.7	3,900	3	23	21	214	13	0.6
	After	380	11.8	36.0	22.1	3,500	3	19	15	205	13	0.6
4	Before	484	14.0	41.4	25.6	4,600	/	41	39	276	13	0.6
	After	480	13.6	41.3	27.0	4,300		42	44	258	12	0.6
5	Before	519	16.0	47.0	17.4	7,900	1	33	45	174	15	1.1
	After	515	15.8	46.8	18.5	6,900	1	36	54	192	15	1.1
6	Before	456	14.1	40.9	19.2	6,600	1	20	23	199	16	0.8
	After	458	13.9	40.3	21.7	8,200	/	28	29	245	17	0.9

結果であった。

以上より、本剤は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

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) 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

Clinical study on NM441 in the treatment of respiratory tract infections

Hiroshi Isobe, Shigeaki Ogura, Hiroki Makino, Etsuro Yamaguchi and Yoshikazu Kawakami

First Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

Nishi 7-chome, Kita 15-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

To evaluate the usefulness of a new oral quinolone antimicrobial agent NM441 in respiratory tract infections, we conducted a clinical trial. The study subjects included 6 patients with respiratory tract infections (pneumonia in 3 patients and acute bronchitis in 3).

NM441 was administered orally in dose of 100 or 200mg twice a day for 6 to 14 days.

Clinical effects were excellent in 1 case, good in 4 and fair in 1. The overall efficacy rate was 5/6. No side effects or no abnormal laboratory data were observed.