

## 呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

吉田 雅美<sup>1)</sup>・毛利 孝<sup>1)</sup>・小原 秋穂<sup>1)</sup>・小西 一樹<sup>1)\*</sup>  
井上 洋西<sup>1)</sup>・武内 健一<sup>2)</sup>・平野 春人<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>岩手医科大学第三内科\* (\* 現：仙台オープン病院),

<sup>2)</sup>岩手県立中央病院呼吸器科

新規なキノロン系合成抗菌薬 NM441 を呼吸器感染症患者 7 例に投与し、臨床的検討を行った。1 回 100~300mg を 1 日 2 回、7~14 日間経口投与した。臨床効果は 7 例中「有効」5 例、「やや有効」1 例、「判定不能」1 例であった。「判定不能」の 1 例は、後に肺癌であることが判明した症例である。細菌学的効果は起炎菌の推定された 4 例中 3 例で消失し、1 例は菌交代であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は GOT および GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

**Key words:** NM441, ニューキノロン薬, 呼吸器感染症, 臨床的検討

NM441 は、日本新薬株式会社で合成された新規なブドラック型のキノロン系合成抗菌薬であり、キノリン骨格の 1 位と 2 位を S を介した 4 員環構造としたチアゼトキノリン骨格の化学構造を有する。本剤は経口投与後小腸上部より吸収された後、速やかにオキソジオキノレニルメチル基が離脱し、活性本体である NM394 に代謝される。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 *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 等のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示す<sup>1-3)</sup>。今回我々は、呼吸器感染症患者に対して本剤を投与し、その臨床効果および安全性について検討したので報告する。

対象患者は、1993 年 5 月から 8 月までの間に当科および関連施設を受診し、本剤の治験に本人の同意の得られた 7 例で、年齢は 31~70 歳、男性 4 例、女性 3 例であった。うち 1 例 (症例 7) は、本剤投与終了後に肺癌であることが判明したため、対象外疾患として有効性の評価対象より除外した。対象疾患 6 例の内訳は肺炎 4 例、肺炎腫の二次感染 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例であった。投与方法は 1 回 100~300mg を 1 日 2 回経口投与した。投与日数は 7~14 日間であった。

臨床効果の判定は、体温、咳嗽、喀痰の量と性状、胸部聴診所見等の臨床症状、赤沈、白血球数、CRP 値、胸部 X 線所見等の検査成績を考慮して、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階または「判定不能」に判定した。細菌学的効果の判定は、本剤投与前後の喀痰からの分離菌のうち、起炎菌と推定される菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の 4

段階または「判定不能」に判定した。

安全性の検討のため、全例についてアレルギー症状、消化器症状、神経症状等の副作用発現の有無を検討した。また、投与前後に臨床検査 (血液一般、肝機能、腎機能、尿所見など) を実施し、本剤投与による検査値の異常変動発現の有無を検討した。

各症例に対する NM441 の臨床成績を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査値の推移を Table 2 に示した。

臨床効果は、肺炎の 4 例はすべて「有効」、肺炎腫の 1 例は「有効」、びまん性汎細気管支炎の 1 例は「やや有効」で、「有効」以上の症例は 6 例中 5 例であった。

細菌学的効果の検討は、起炎菌の分離された 4 例について行った。症例 2, 3, 4 において起炎菌と推定した *Streptococcus pneumoniae* 2 株と *Staphylococcus aureus* 1 株は消失した。症例 5 における *Haemophilus influenzae* 1 株は投与後には検出されなかったが、*Klebsiella pneumoniae* が出現したため「菌交代」と判定した。

副作用は NM441 の投与された 7 例で検討され、全例において認められなかった。臨床検査値の異常変動は、7 例中 GOT および GPT の軽度上昇が 1 例において認められた (症例 6) が、投与終了後 GOT は正常に復し、GPT は改善傾向を示した。本症例は、投与前、5 日後、投与後、終了 14 日後に臨床検査が実施されており、GOT は 29 → 18 → 43 → 24 (IU)、GPT は 23 → 25 → 43 → 36 (IU) と推移した。

以上の成績より、NM441 は呼吸器感染症に対して有用性の高い抗菌薬であると考えられた。

Table 1. Clinical summary of patients treated with NM441

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose (mg×times) days	Organism isolated	MIC* (μg/ml)	BT (°C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Clinical efficacy	Bacterio- logical effect	Side effects
1	36 F	Pneumonia	100×2 7	Normal flora ↓ ND		36.9 ↓ 36.1	7 ↓ ND	2.2 ↓ (-)	6,200 ↓ 4,900	Good	Unknown	(-)
2	52 M	Pneumonia (Pulmonary cyst Interstitial pneumonia)	200×2 12	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	0.39	38.1 ↓ 36.8	86 ↓ 43	4.75 ↓ 0.65	8,750 ↓ 6,940	Good	Eradicated	(-)
3	33 M	Pneumonia	200×2 7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	0.39	37.3 ↓ 36.1	ND ↓ ND	1.13 ↓ 1.23	5,500 ↓ 5,710	Good	Eradicated	(-)
4	70 F	Pneumonia	300×2 9	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	0.20	37.3 ↓ 36.2	42 ↓ 35	1.3 ↓ 0.5	5,500 ↓ 8,100	Good	Eradicated	(-)
5	67 M	Pulmonary emphysema + infection	200×2 14	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	≤0.025 0.05	37.5 ↓ 37.1	84 ↓ 22	5.92 ↓ 0.37	10,110 ↓ 4,910	Good	Replaced	(-)
6	31 F	Diffuse panbronchiolitis	300×2 12	Normal flora ↓ Normal flora		38.3 ↓ 36.1	ND ↓ ND	2.0 ↓ <0.5	18,400 ↓ 16,300	Fair	Unknown	GOT ↑ GPT ↑
7	66 M	Lung cancer (Diabetes mellitus)	200×2 13	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	0.05	37.7 ↓ 36.7	120 ↓ 143	7.92 ↓ 9.01	9,000 ↓ 8,850	Unknown	Unknown	(-)

ND: not done

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

BT: body temperature

Table 2. Laboratory findings before and after administration of NM441

No.	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Eosino. (%)	Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	357	12.3	35.9	1.4	17.5	13	6	14.5	0.3
	371	12.8	39.9	1.0	23.2	14	4	12.3	0.5
2	354	12.5	35.3	0.7	39.0	13	10	7.6	0.31
	430	12.9	37.9	1.6	41.0	13	14	13.7	0.95
3	469	10.8	36.3	2.2	31.2	24	18	11.6	0.93
	470	11.6	37.4	2.9	38.5	18	8	9.3	0.87
4	444	15.0	43.4	1.7	15.6	34	40	14.1	0.6
	414	13.9	40.0	1.9	20.2	38	41	13.4	0.5
5	430	13.6	41.0	1.0	38.8	17	5	10.4	0.86
	431	13.9	41.4	2.3	30.6	28	23	15.4	1.05
6	510	12.3	38.8	2.0	38.4	29	23	6.6	0.3
	479	11.5	35.6	2.5	38.0	43	43	9.5	0.3
7	389	11.6	34.8	1.6	48.7	20	20	21.6	0.77
	401	11.8	35.2	1.5	55.0	21	12	24.9	1.26

before treatment

after treatment

## 文 献

- Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- Segawa J, Kitano M, Kazuno K, Matsuoka M, Shirahase I, Ozaki M, Matsuda M, Tomii Y, Kise M: Studies on pyridonecarboxylic acids. 1. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-substituted-6-halo-4-oxo-4H-[1, 3], thiazeto[3, 2-a]quinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 35: 4727-4738, 1992

## Clinical study of NM441 in respiratory tract infections

Masami Yoshida<sup>1)</sup>, Takashi Mouri<sup>1)</sup>, Akiho Obara<sup>1)</sup>, Kazuki Konishi<sup>1)\*</sup>,  
Hiroshi Inoue<sup>1)</sup>, Kenichi Takeuchi<sup>2)</sup> and Haruto Hirano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine  
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

(\* Present Address: Sendai Open Hospital)

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

The clinical efficacy and safety of NM441, a new quinolone, were evaluated in patients with respiratory tract infections. NM441 was administered orally in doses of 100 to 300mg twice a day for 7 to 14 days. The clinical responses to NM441 were good in 4 patients with bacterial pneumonia, good in 1 with infected pulmonary emphysema, and fair in 1 with diffuse panbronchiolitis. The bacteriological response was eradicated in 3 patients and replaced in 1. No adverse reactions were observed in any patient, but slight elevations of GOT and GPT were found in 1 patient.