

## 呼吸器感染症に対する NM441 の使用経験

林 泉<sup>1)</sup>・桜井 雅紀<sup>1)</sup>・塩谷 譲司<sup>2)</sup>・稲村 延子<sup>2)</sup><sup>1)</sup>癌研究会附属病院内科\*, <sup>2)</sup>癌研究会附属病院中央検査部

呼吸器感染症 8 例 (慢性気管支炎 8 例) に対する NM441 の治療成績を報告する。細菌学的には 1 株中 1 株が消失した。臨床的には「著効」2 例, 「有効」5 例, 「判定不能」1 例であった。副作用は 1 例に認められた。嘔気・嘔吐の消化器症状であったが, 本剤投与中止により改善した。臨床検査値の異常変動は認めなかった。

**Key words:** NM441, 経口ニューキノロン, 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において開発された経口ニューキノロン薬である。プロドラッグ型の合成抗菌薬であり, 小腸上部から吸収され抗菌活性本体 NM394 となる。1 位と 2 位を硫黄と炭素で結合した 4 員環 (チアゼトキノリン骨格) を有する。グラム陽性菌, グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示すが, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などのグラム陰性菌に対する抗菌力に優れている<sup>1)</sup>。さらに, subMIC 下でも短時間での殺菌力に優れており, post-antibiotic effect, 白血球減少マウス大腿感染の治療効果でみた effective regrowth time が他剤より優れていたとの報告がある<sup>1)</sup>。すなわち, *in vitro* の抗菌力より *in vivo* での治療効果が優れているとの印象が強い。また, 本剤の血中半減期は約 8 時間と比較的長い方であり, 排泄は尿路系を通して行われるが, 糞便中へも 50% 程度排泄される<sup>1)</sup>。喀痰への移行も比較的良好で, 200mg または 300mg 経口投与により 0.1~1.5 $\mu$ g/ml 程度は移行するといわれている<sup>1)</sup>。

以上の特長をふまえて, 呼吸器感染症に本剤を使用し, 有効性と安全性, 有用性について検討したので報告する。

呼吸器感染症に対する NM441 の有効性について以下の方法で検討した。症例は, 癌研究会附属病院を平成 5 年 6 月から 8 月にかけて受診した, 48 歳から 80 歳の呼吸器感染症を有する成人で, 男性 1 例, 女性 7 例の計 8 例であった。試験開始にあたり, 予め患者に試験内容を説明し, 参加の同意を得た後に投与した。感染症診断名は 8 例とも慢性気道感染症であるが, 基礎疾患として陳旧性肺結核 4 例, 気管支喘息 1 例, 中葉症候群 2 例, 陳旧性胸膜炎 1 例で, すべての症例で呼吸器に基礎疾患を有していた。本剤を 1 回 100mg (3 例), 200mg (3 例) または 300mg (2 例), 1 日 2 回食後に経口投与した。投与期間は 6 例に 7 日間で, 1 例は「著効」を示し 4 日間で終了した。また, 1 例は副作用のため患者の判断により, 2 日間で中止した。

薬効評価は以下の基準にて行った。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長をもとに次の 5 段階判定とした。

- 1 消失, 2 減少または一部消失, 3 菌交代,
- 4 不変, 5 判定不能

総合的な臨床効果を自・他覚症状の改善度, 検査所見の推移および細菌学的効果をもとに, 次の 5 段階判定とした。

- 1 著効, 2 有効, 3 やや有効, 4 無効,
- 5 判定不能

安全性の評価は随伴症状の「なし」「あり」の 2 段階で分け, 本剤との因果関係について次の 5 段階で判定した。

- 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり,
- 3 関係あるかもしれない, 4 関係ないらしい,
- 5 関係なし

さらに安全性の評価として, 臨床検査値の異常変動を「なし」「あり」の 2 段階で分け, 本剤との因果関係を随伴症状の因果関係と同様の 1~5 の 5 段階で評価した。

本剤投与前の細菌検査で, 喀痰から起炎菌が判明したのは 8 例中 2 例で, *Pantoea agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* 各 1 株の 3 株であったが, いずれも消失した。しかし, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus* の分離された第 6 症例は臨床効果が「判定不能」であったため, 細菌学的効果判定からも除外した。すなわち, 「消失」1 例, 「判定不能」7 例であった。また, 投与後出現菌は認められなかった (Table 1)。

臨床効果は「著効」2 例, 「有効」5 例, 「判定不能」1 例であった (Table 1)。

安全性では 7 例には安全であるとの結果であったが, Table 1 に示す第 6 症例は消化器症状を呈した。8 月 26 日夕から 1 回 100mg 1 日 2 回の投与を開始したところ, 8 月 28 日の朝, 嘔気が出現し 2 度の嘔吐があった。本剤のためであろうと患者が自分で判断し, 8 月 28 日朝から本剤の服用を中止した。合計 3 回, 300mg の投与となる。その日の昼頃から楽になったが, 薬剤は中止となった。

Table 1. Clinical effects of NM441

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Isolated organism		Clinical efficacy	Side effects
					before	after		
1	70 F	chronic bronchitis	old tuberculosis	300mg×2×7	<i>P. agglomerans</i>	(-)	good	(-)
2	57 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	200mg×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)
3	63 F	chronic bronchitis	old tuberculosis	300mg×2×4	normal flora	normal flora	excellent	(-)
4	80 F	chronic bronchitis	old tuberculosis	200mg×2×7	normal flora	normal flora	excellent	(-)
5	48 F	chronic bronchitis	old tuberculosis	200mg×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)
6	65 F	chronic bronchitis	middle lobe syndrome	100mg×2×2	<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	normal flora	not evaluable	nausea vomiting
7	68 F	chronic bronchitis	middle lobe syndrome	100mg×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)
8	64 F	chronic bronchitis	old pleuritis	100mg×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with NM441

No.		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	439	4,600	13.1	5	21.7	51	0.2	12	8	171	14	0.6
	A	432	5,200	12.8	3	19.9	39	0.4	14	7	181	13	0.6
2	B	381	5,500	12.7	0	26.8	20	3.0	27	26	292	14	0.6
	A	386	5,200	12.8	1	26.1	13	0.2	24	24	213	12	0.6
3	B	484	10,100	14.6	3	34.5	18	4.1	17	13	244	11	0.4
	A	447	8,200	13.3	2	29.7	16	0.1	17	14	218	9	0.5
4	B	356	7,900	11.5	0	19.5	48	2.4	31	16	297	16	0.8
	A	331	5,400	10.7	1	15.7	12	0.4	30	16	277	17	0.8
5	B	445	5,700	13.6	4	18.4	14	0.1	12	9	86	16	0.5
	A	438	3,600	13.0	4	18.2	8	0.1	13	9	84	12	0.5
6	B	401	7,300	11.1	0	21.2	23	0.1	48	11	162	18	0.5
	A	385	6,100	10.8	0	17.6	23	0.1	23	12	157	15	0.4
7	B	425	8,900	12.7	1	29.2	31	0.1	17	11	211	18	0.7
	A	429	9,500	12.7	1	27.6	30	0.1	18	10	207	17	0.7
8	B	428	7,300	12.7	0	18.0	16	0.2	26	18	182	21	0.6
	A	402	5,800	12.4	3	19.0	16	0.2	30	20	169	18	0.6

B: before treatment, A: after treatment

感染症状は次第に改善していたが、臨床効果は「判定不能」とした。すなわち、8例における安全性評価は随伴症状「なし」7例、「あり」1例で、「あり」の1例（第6症例）の本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と評価した。また、臨床検査値の異常変動はみられず、「なし」8例、「あり」0例であった（Table 2）。

有用性評価では、「極めて有用」2例、「有用」5例、「やや有用」1例であった。

名古屋で開催された、第42回日本化学療法学会西日本支部総会での新薬シンポジウムにNM441が取り上げられ、本剤の臨床的な評価がなされたが<sup>1)</sup>、その中で2024

例のうち副作用発現症例は71例(3.5%)であった。消化器症状が43例(2.1%)で最も多いものであった。ニューキノロン薬に特徴的とされる副作用がいくつかあるが、神経症状は12例(0.6%)と多いものではなかった。我々の8例でも神経症状を呈したものはなく、安全性は高いとの印象であった。

以上の成績から、本剤はニューキノロン薬の一つとして有用な薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第42回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 of NM441 in respiratory tract infections

Izumi Hayashi<sup>1)</sup>, Masanori Sakurai<sup>1)</sup>, Joji Shiotani<sup>2)</sup> and Nobuko Inamura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

<sup>2)</sup>Clinical Laboratory, Cancer Institute Hospital

We clinically evaluated NM441, a new oral quinolone, in 8 patients with chronic bronchitis.

One of the causative organisms were eradicated. The clinical response was excellent in 2 cases, good in 5 and not evaluable in 1. Nausea • vomiting was observed in 1 case. No abnormal signs were shown among laboratory findings.