

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

河合 伸・酒寄 享・小林 宏行

杏林大学医学部第一内科*

呼吸器感染症 3 例(慢性気管支炎 2 例, 気管支拡張症 1 例)に対して, NM441 1 回 100mg または 200 mg, 1 日 2 回経口投与による有効性および安全性を検討した。その結果, 「著効」1 例, 「有効」1 例, 「やや有効」1 例であった。細菌学的には, 慢性気管支炎より検出された *Pseudomonas* sp. が除菌されたが, 他の 2 例の起炎菌は不明であった。副作用は認められなかったが, 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, 呼吸器感染症

NM441 は, 日本新薬株式会社中央研究所で合成され, 明治製菓株式会社と共同で開発中のチアゼトキノリン骨格を有する新規なプロドラッグ型のニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤は, キノリン環の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にし, 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レニルメチル基を結合し, 経口吸収性を高めた新規な化合物である。本剤は, 経口投与後小腸上部より吸収され, オキシジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。

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スペクトルを有する¹⁾。特に, 緑膿菌に対する抗菌力に優れ, subMIC においても速やかな殺菌作用を示す²⁾。

今回, 著者らは本剤の臨床的有用性および安全性について検討する機会を得たので, その成績について報告する。

対象患者は平成 4 年 6 月に杏林大学医学部第一内科を受診し, 本治験参加の同意が得られた 3 例で, 症例の内訳は, 慢性気管支炎 2 例, 気管支拡張症 1 例であった。投与方法は, 本剤 1 回 100mg または 200mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は全症例 7 日間であった。臨床効果は, 体温, 咳嗽, 喀痰の量と性状などの臨床症状, 白血球数, CRP などの検査所見の推移を観察し, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」および「無効」の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は, 起炎菌の消長により, 「消失」, 「減少または部分消失」, 「菌交代」, 「不変」および「判定不能」に判定した。

喀痰量は 1 日 100ml 以上: (卍), 50~100ml 未満: (卍), 10~50ml 未満: (卐), 10ml 未満: (+) となし: (-) の 5 段階, 喀痰性状は P(膿性), PM(膿粘性) と M(粘性) の 3 段階とした。

また, 安全性の検討を目的として本剤投与中の自他覚症状の観察ならびに本剤投与前後に血液検査, 肝機能検

査, 腎機能検査, 血清電解質, 尿検査などを実施した。

検討した症例の概要を Table 1 および 2 に示す。症例は男性 1 名, 女性 2 名, 年齢は 58~74 歳であった。

以下, 各症例の概略を示す。

症例 1: 58 歳, 男性, 気管支拡張症

平成 4 年 6 月 20 日頃より, 咳嗽, 喀痰, 発熱を訴え他院を受診し, 肺炎が疑われたため 6 月 27 日当科入院となった気管支拡張症例である。喀痰培養では常在菌のみ検出され起炎菌は不明であったが, 膿粘性痰, 白血球数増多, CRP 強陽性より気管支拡張症の急性増悪と診断し, 本剤 1 回 200mg, 1 日 2 回 7 日間投与した。その結果, 速やかな解熱, 咳嗽および喀痰の消失が認められるとともに白血球数の正常化および CRP の改善がみられたため, 「著効」と判定した。

症例 2: 71 歳, 女性, 慢性気管支炎

昭和 61 年より慢性気管支炎の診断で, 当科外来にて経過観察中, 平成 4 年 6 月初めより, 微熱, 咳嗽, 膿性痰が出現し, 外来受診した慢性気管支炎例である。本症例も喀痰培養では常在菌のみ検出され起炎菌は不明であったが, 膿性痰, CRP 陽性より慢性気管支炎の急性増悪と診断し, 本剤 1 回 100mg, 1 日 2 回 7 日間投与した。その結果, 解熱, 咳嗽の消失, 喀痰性状の改善が認められるとともに CRP の改善が認められたため, 「有効」と判定した。

症例 3: 74 歳, 女性, 慢性気管支炎

昭和 49 年より慢性気管支炎の診断で, 当科外来にて経過観察中, 平成 4 年 5 月 30 日より, 37~38°C 台の発熱, 咳嗽, 膿粘性痰, 呼吸困難が出現し, 外来受診し入院となった慢性気管支炎例である。

喀痰中より起炎菌として, *Pseudomonas* sp. が分離されたことより, 慢性気管支炎の急性増悪と診断し, 本剤 1 回 200mg, 1 日 2 回 7 日間投与した。その結果, 起炎菌は投与により消失するとともに解熱, CRP の改善が認められたものの, 喀痰性状および白血球数の改善が認め

Table 1. Clinical trial with NM441

Case no.	Age · Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Sputum*	B.T.* (°C)	WBC* (×10 ³ /mm ³)	CRP* (mg/dl)	Isolated organisms		Efficacy		Side effect
			daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)					species	count (CFU/ml)	clinical	bacteriological	
1	58 · M	bronchiectasis	400	7	2.8	PM (+)	38.4	173	24.2	normal flora	—	excellent	unknown	GOT ↑ GPT ↑
		—				—	36.2	66	1.9	normal flora				
2	71 · F	chronic bronchitis	200	7	1.4	P (+)	37.3	74	2.2	normal flora	—	good	unknown	—
		—				M (+)	36.2	51	0.8	normal flora				
3	74 · F	chronic bronchitis	400	7	2.8	PM (+)	37.5	109	20.7	<i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁵	fair	eradicated	—
		diabetes mellitus				PM (+)	36.8	149	2.9	normal flora				

* before treatment Sputum P: purulent, PM: mucopurulent, M: mucous, B.T.: body temperature
after treatment

Table 2. Laboratory findings before and after treatment of NM441

Case no.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Eosino. (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	392	13.7	40.1	1.0	26.5	26	14	169	14.8	0.9	134	4.5	102
	A	396	13.4	40.5	7.0	37.9	40	40	152	11.6	0.9	139	4.2	101
2	B	423	11.5	35.2	1.0	34.6	15	12	167	17.1	0.7	143	3.2	102
	A	419	11.4	34.9	4.0	31.5	24	18	166	15.1	0.7	142	3.7	104
3	B	482	15.6	45.9	1.0	21.4	32	25	ND	23.3	1.0	133	3.7	92
	A	424	13.5	40.6	0.5	34.7	32	25	ND	18.3	0.9	135	3.0	93

B: before A: after ND: not done

られなかったため、「やや有効」とした。

本剤投与中、副作用と考えられる自覚症状および所見は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は、症例1においてGOT, GPTの軽度上昇が認められた他は、本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

NM441はチアゼトキノリン骨格を有する新規なプロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬である。抗菌活性本体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示す。特に緑膿菌などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、短時間殺菌力に優れている。

今回3症例の慢性気道感染症に本剤を使用し、「著効」1例、「有効」1例、「やや有効」1例の成績を得た。慢性気道感染症は、その多くが肺胞気道系の器質的変化が高度で難治性の疾患とされているが、今回の著者らの検

討は症例数が少なかったものの、比較的良好な成績が得られたものと考えられた。細菌学的には、今回、分離された菌は*Pseudomonas* sp. 1株のみであったが、除菌された。安全性については、副作用は認められず、GOTおよびGPTの軽度上昇が1例に認められたのみで、本剤の安全性は問題ないものと考えられた。

これらの成績から、本剤は比較的難治性とされる慢性気道感染症に対しても臨床的有用性が期待される薬剤であり、今後さらに検討を重ねるに十分値する薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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 respiratory tract infections

Shin Kawai, Susumu Sakayori and Hiroyuki Kobayashi

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

We evaluated the clinical efficacy of NM441 in 3 patients with respiratory tract infections (1 case of bronchiectasis and 2 of chronic bronchitis). The dose was 100mg or 200mg twice a day. The clinical response was excellent in 1, good in 1 and fair in 1. Bacteriologically, *Pseudomonas* sp. identified as the causative organism in the sputum from a patient with chronic bronchitis was eradicated. No side effects were observed. A slight elevation of GOT and GPT was observed in 1 patient.