

呼吸器感染症における NM441 の臨床的検討

堀内 正・工藤宏一郎

国立国際医療センター呼吸器科*

新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤 NM441 を急性気管支炎 2 例、慢性気道炎症疾患の感染増悪 3 例、肺炎 5 例の計 10 例に投与し、臨床的效果および副作用について検討した。1 回 100 mg あるいは 200mg を 1 日 2 回、7～14 日間投与し、「著効」1 例、「有効」5 例、「やや有効」2 例、「無効」1 例、「判定不能」1 例の結果を得た。副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は、日本新薬株式会社で合成された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。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、抗菌力を高め、更に 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基を結合し、吸収性を高めたプロドラッグ型の抗菌剤である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され、オキソジオキ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 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲のスペクトルを有する。特に緑膿菌、その他のグラム陰性菌などの実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示した¹⁾。また、これまでの各種試験において、その安全性が確認されており²⁾、臨床的有用性が期待される薬剤である。今回我々は、呼吸器感染症を対象に NM441 の有効性と安全性について検討したので、報告する。

対象は平成 4 年 11 月から平成 5 年 8 月までに国立国際医療センター呼吸器科に受診した男性 7 例、女性 3 例の計 10 例の呼吸器感染症の患者で、治験に先立ち同意が得られた症例であった。その内訳は、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎の感染増悪 2 例、気管支拡張症の感染増悪 1 例、肺炎が 5 例であった。なお、対象として初診時重症で予後不良と思われる症例、本剤投与前に他の抗菌剤が投与され、症状の改善しつつある症例、中等度以上の肝、腎障害を有する症例は除外した。症例の一覧表を Table 1 に示した。対象患者の年齢は 38 歳から 75 歳までであった。基礎疾患は気管支拡張症、胸膜中皮腫、肺癌、肺好酸球浸潤性症候群がそれぞれ 1 例ずつであった。合併症に貧血が 2 例みられた。

喀痰検査により起炎菌と同定されたのは、*Haemophilus influenzae* 2 例で、その他は常在菌が 5 例、喀痰を採取できないものが 2 例あった。

投与方法は、本剤 1 回 100mg あるいは 200mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は 7～14 日間、総投与量は 1.4～5.6g であった。

治療効果の判定は、体温、咳嗽、喀痰量およびその性

状、胸部ラ音、胸痛、脱水症状、チアノーゼ、胸部レ線の他、白血球数、赤沈、CRP などの検査所見の改善度をもとに行った。初回受診時に発熱、喀痰などの臨床症状および胸部レ線像より、急性肺炎と診断された 1 例は、2 日目以降他院に転院したために判定不能と評価した。臨床効果は、効果判定を行った 9 例中「著効」1 例、「有効」5 例、「やや有効」2 例、「無効」1 例であった。

なお、本剤投与中に副作用としてアレルギー症状、消化器症状、中枢神経症状等の出現がないかを調査した。また、本剤投与前後に末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査を施行して、臨床検査値異常の出現の有無についても調査した。副作用、臨床検査値異常ともにいずれの症例においても認められなかった。

症例ごと (Table 1) の観察において、症例 1 および 2 は急性気管支炎例でいずれも喀痰培養で *H. influenzae* が検出された。本剤投与により 7 日後には喀痰が消失し、臨床的に改善が認められた。細菌学的には「菌消失」が認められたが、症例 1 では CRP の低下がみられなかったため、症例 2 では PIE 症候群にて吸入ステロイドを使用したため、いずれも「有効」とした。症例 3 および 4 は慢性気管支炎の急性増悪の症例で喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることは出来なかった。臨床的には両症例ともに解熱、咳嗽の消失、CRP の改善がみられたため、いずれも「有効」とした。症例 5 は気管支拡張症の感染増悪例で、投与開始時より喀痰がみられなかったため細菌学的所見は「判定不能」であった。臨床的には解熱および CRP の改善がみられたので「有効」とした。症例 6 は基礎疾患に胸膜中皮腫を有する急性肺炎例で、喀痰培養では起炎菌を明らかにすることは出来なかった。臨床的には CRP の改善、咳嗽および呼吸困難の軽度改善がみられたので「やや有効」とした。症例 7 は基礎疾患に気管支拡張症を有する肺炎例で喀痰採取不能であった。臨床的には解熱がみられたが、白血球数、CRP 等の炎症所見が明確でなく、「やや有効」とした。症例 8 は、肺癌を有する急性肺炎例で喀痰培養では

* 〒162 東京都新宿区戸山町 1-21-1

Table 1. Clinical summary of 10 patients treated with NM441

Case no.	Age • Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism isolated	CRP (mg/dl)		WBC (/mm ³)		Efficacy		Side effects	Abnormal laboratory findings
		Underlying disease				B/A	B	A	B	A	Clinical	Bacteriological		
1	75 • M	acute bronchitis (-)	100×2	7	1.4	<i>H. influenzae</i> (-)	1.2	1.1	6,100	3,500	good	eradicated	—	—
2	51 • F	acute bronchitis PIE syndrome	200×2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> (-)	4.7	0.2	12,500	6,200	good	eradicated	—	—
3	38 • M	chronic bronchitis (-)	200×2	7	2.8	normal flora (-)	5.1	0.4	4,380	4,200	good	unknown	—	—
4	63 • M	chronic bronchitis anemia	200×2	14	5.6	normal flora N.D.	4.1	0.4	7,600	4,600	good	unknown	—	—
5	51 • F	bronchiectasis (-)	200×2	7	2.8	N.D. N.D.	1.4	0.1	3,000	4,900	good	unknown	—	—
6	65 • M	pneumonia pleural mesothelioma	200×2	7	2.8	normal flora normal flora	8.5	4.4	5,800	5,300	fair	unknown	—	—
7	59 • F	pneumonia bronchiectasis	200×2	7	2.8	N.D. N.D.	0.1	0.2	5,800	5,800	fair	unknown	—	—
8	73 • M	pneumonia lung cancer	200×2	14	5.6	normal flora N.D.	12.7	14.5	7,800	4,900	poor	unknown	—	—
9	51 • M	pneumonia anemia	100×2	7	1.4	normal flora (-)	4.0	0.4	9,400	7,000	excellent	unknown	—	—
10	56 • M	pneumonia (-)	200×2	1	0.2	N.D. N.D.	—	—	—	—	unknown	unknown	unknown	unknown

B: before A: after N.D.: not done

PIE: pulmonary infiltration with eosinophilia

起炎菌が検出されなかった。臨床的に改善がみられなかったので「無効」とした。症例9は急性肺炎例で喀痰培養では起炎菌が検出されなかった。臨床的には、解熱、咳嗽、喀痰の消失がみられ、白血球数、CRP等の改善が明らかであったため「著効」とした。症例10は転院のため判定不能例であった。

ピリドンカルボン酸系抗菌剤 NM441 を急性気管支炎2例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症の感染増悪1例、肺炎5例、計10例の呼吸器感染症に投与した。効果判定は「著効」1例、「有効」5例、「やや有効」2例、「無効」1例、「判定不能」1例であった。基礎疾患に肺癌や胸膜

中皮腫を有する症例では効果が不十分であった。起炎菌の検出された2例についてはいずれも菌の消失を認め「有効」であった。副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、NM441は内科領域の呼吸器感染症において有用と考えられる。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441 a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 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 of NM441 in respiratory infectious diseases

Tadashi Horiuchi and Koichiro Kudo

Division of Respiratory Diseases, the National Medical Center Hospital

1-21-1 Toyamacho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

NM441, a new developed oral pyridone carboxylic acid antimicrobial agent, was administered at 100~200mg twice a day for 7~14 days to 10 patients with respiratory infection, including 2 cases with acute bronchitis, 3 with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection and 5 with pneumonia. Clinical efficacy was excellent in 1 case, good in 5, fair in 2, poor in 1 and unknown in 1. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.