

呼吸器感染症における NM441 の臨床的検討

小花 光夫・松岡 康夫・入交昭一郎

川崎市立川崎病院内科*

新規に開発されたプロドラッグ型のピリドンカルボン酸系抗菌剤である NM441 を急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 1 例、気管支肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、計 4 例に 1 回 200mg, 1 日 2 回, 7~14 日間経口投与した。全例で臨床効果判定可能であり, 4 例中「有効」3 例, 「やや有効」1 例であった。本剤によると思われる副作用は 1 例も認められず, また, 本剤投与前後における臨床検査値では異常値の発現はみなかった。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は近年, 日本新薬(株)において新規に開発されたプロドラッグ型のピリドンカルボン酸系抗菌剤であり, キノリン骨核の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にし, 抗菌力を強め, さらに, 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て吸収性を高めた化合物である。本剤は経口投与にて小腸上部で吸収され, オキソジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性本体である NM394 として体内に分布する。活性本体の NM394 は殺菌的に作用し, その *in vitro* における抗菌スペクトルはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広くおよんでおり, 特に, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を有している。そして, 本剤は吸収性が良好であるが, 反復投与による体内蓄積性は認められず, また, 髄液中への移行がほとんど認められないなどの体内動態的に有利な特徴を持っている¹⁾。

我々はこのような基礎的評価をふまえ, 内科領域の各種呼吸器感染症において本剤の臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

対象は, 平成 4 年 12 月から平成 5 年 8 月までの間に, 川崎市立川崎病院内科に通院または新入院した患者で, 治験として本剤投与の同意が得られた男性 2 例, 女性 2 例の計 4 例, 年齢は 16 歳から 79 歳にわたり, 平均 42.5 歳であった。

感染症の内訳は急性扁桃炎 1 例, 急性気管支炎 1 例, 気管支肺炎 1 例, マイコプラズマ肺炎 1 例であった。投与方法としては NM441 を 1 回 200mg, 1 日 2 回, 食後に服用させた。投与日数は 7~14 日間, 総投与量は 2.8~5.6g であった。

効果判定としては, 細菌学的には菌の消失をもって有効とし, 臨床的には発熱, 喀痰性状, 喀痰量などの臨床症状および胸部 X 線所見, 赤沈, CRP, 白血球数などの検査所見の改善から, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「不明」の 5 段階にて判定した。

なお, 本剤投与中に本剤による副作用としてアレルギー

ギー症状, 消化器症状, 中枢神経症状などの出現があるか否か調査した。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をみた。Minimal inhibitory concentration (MIC) は日本化学療法学会 MIC 測定標準法²⁾(寒天平板希釈法)により測定した。

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例 1 は急性扁桃炎例で, 扁桃膿培養では常在菌のみしか検出されず, 起炎菌を明らかにすることはできなかったが, 臨床的には「有効」であった。

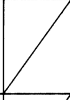
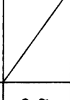
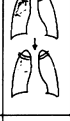

症例 2 は急性気管支炎例で, やはり起炎菌を明らかにすることはできなかったが, 臨床的には「有効」であった。

症例 3 は脂肪肝を基礎疾患として有する気管支肺炎例で, 喀痰培養では *Streptococcus pneumoniae* が検出された。本剤 14 日間投与にて *S. pneumoniae* は除菌され, 咳嗽, 喀痰は消失したが, 胸部 X 線上の浸潤影が残存したため, 臨床的には「やや有効」と判定された。本例より分離された *S. pneumoniae* に対する NM394 の MIC は 0.78 μ g/ml であった。

症例 4 はマイコプラズマ肺炎例で, 喀痰培養では常在菌のみしか検出されず, ペアー血清におけるマイコプラズマ CF 抗体価が有意に上昇 (<4 \times →512 \times) したため, 血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断された。臨床的には本剤 8 日間投与にて解熱, 咳嗽および喀痰の改善をみて, 胸部 X 線上の浸潤影も消失したため, 「有効」と判定された。なお, 本剤でマイコプラズマの分離培養は試みなかった。

臨床効果判定は本剤を投与された全例で可能であり, 急性扁桃炎 1 例で「有効」, 急性気管支炎 1 例で「有効」, 気管支肺炎 1 例で「やや有効」, マイコプラズマ肺炎 1 例で「有効」で, 4 例中 3 例が「有効」以上という成績であった。なお, 起炎菌を同定し得た 1 例では菌消失をみた。

Table 1. Summary of cases treated with NM441 in respiratory tract infection

Case no.	Age·Sex B.W. (kg)	Infection Primary disease	Isolated organism [MIC: µg/ml]	Treatment			B.T. (°C)	Sputum	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Chest X-ray	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side effects, Remarks
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)									
1	17 · M 62.0	Acute tonsillitis (-)	normal flora ↓ normal flora	200×2	7	2.8	38.7 ↓ <37	+ (M) ↓ -	15,100 ↓ 9,000	10.60 ↓ 1.12	40 ↓ 26		Unknown	Good	(-)
2	58 · F 47.0	Acute bronchitis (-)	normal flora ↓ not done	200×2	7	2.8	38.6 ↓ <37	+ (PM) ↓ -	3,400 ↓ 5,400	0.54 ↓ <0.25	26 ↓ 19		Unknown	Good	(-)
3	79 · M 61.3	Broncho-pneumonia Fatty liver	<i>S. pneumoniae</i> (##) [0.78] ↓ normal flora	200×2	14	5.6	37.0 ↓ <37	+ (M) ↓ -	5,400 ↓ 6,600	0.45 ↓ <0.25	61 ↓ 53		Eradicated	Fair	(-)
4	16 · F 61.0	Mycoplasmal pneumonia (-)	normal flora ↓ normal flora	200×2	8	3.2	38.2 ↓ <37	+ (PM) ↓ -	7,300 ↓ 5,400	1.74 ↓ <0.25	50 ↓ 17		Unknown	Good	(-)

Sputum P: purulent PM: mucopurulent M: mucous
B.T.: Body temperature, B.W.: Body weight

MIC: inoculum size 10⁶ CFU/ml

本剤投与中に本剤に起因すると思われた副作用は1例も認められなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値でも異常値の発現は全く認められなかった。

プロドラッグ型のピリドンカルボン酸系経口抗菌剤で殺菌的作用を有する NM441 を急性扁桃炎1例、急性気管支炎1例、気管支肺炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、計4例の各種内科領域呼吸器感染症に投与したところ、3例で有効であった。この成績は本剤が経口剤であるため、投与症例がすべて中等症以下であったことを考慮すれば、十分には満足できるものであったとはいえない。しかし、少数例とはいえ、副作用および臨床検査異常値の発現が全く認められなかったことは注目に値する。なお、ピリドンカルボン酸系抗菌剤は従来から経験的にマイコプラズマ肺炎に有効であることが多いという事実がよく知られている。しかしながら、今のところ本系統の

いずれの薬剤もその適応疾患の中にマイコプラズマ肺炎は含まれていない。今回わずかに1例にすぎないが、NM441は血清学的に診断されたマイコプラズマ肺炎に有効であった。今後、さらに症例数を重ねて、マイコプラズマ肺炎に対する有効性を確認していくことが必要であろう。

以上より、NM441は内科領域の呼吸器感染症において十分に有用と考えられ、今後のさらなる検討に値する抗菌剤であると思われた。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Clinical study on NM441 in respiratory tract infections

Mitsuo Obana, Yasuo Matsuoka and Shoichiro Irimajiri

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki, 210, Japan

A new antimicrobial agent, NM441, was orally administered for 7~14 days at a daily doses of 400mg to 4 patients, with acute tonsillitis (1), acute bronchitis (1), bronchopneumonia (1), and mycoplasmal pneumonia (1).

Clinical efficacy was good in 3 cases and fair in 1 case. No side effects were recognized in any of these patients.