

## 呼吸器感染症における NM441 の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木 周雄・高橋 宏・高橋 健一

吉池 保博・小倉 高志・平居 義裕

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科\*

NM441 を呼吸器感染症 15 例に投与し臨床的に検討した。投与方法は 1 日量 400mg ないし 600mg・分 2 を 4～14 日間投与した。臨床効果は、「有効」12 例、「やや有効」1 例、「無効」2 例で、有効率 80.0% であり、分離原因菌 8 株の細菌学的効果は、「消失」5 株、「存続」2 株、「菌交代」1 株で、消失率 6/8 であった。副作用は全く認められず、臨床検査成績では 1 例に GOT・GPT の上昇をみたが、臨床的には何ら問題はなかった。

**Key words:** NM441, respiratory tract infection

NM441 は日本新薬株式会社で合成された新しいプロドラッグ型の経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。

本剤はキノリン環骨核の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にして抗菌力を高め、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て吸収性を高めた化合物である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され、オキシジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 として体内に分布する<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>が、特に緑膿菌を中心とするグラム陰性菌による実験的マウス感染症で優れた治療効果が示されている<sup>3)</sup>。本剤の経口投与後の吸収は速やかで、その血中濃度半減期は 9 時間と比較的長い<sup>4)</sup>。

今回、我々は呼吸器感染症に本剤を投与し、その有効性および安全性を検討したので報告する。

対象は平成 4 年 5 月から平成 5 年 8 月までの 1 年 4 ヶ月に当科を受診し、本試験への参加に同意が得られた 15 名の呼吸器感染症患者 (入院 6 名、外来 9 名) であった。疾患の内訳は、慢性気道感染症 10 例 (慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 2 例、感染を伴った肺結核症 (v) 3 例、感染を伴った肺線維症 2 例)、急性気管支炎 1 例、急性肺炎 4 例である。患者背景では、年齢は平均 60.4 歳 (22～77 歳、65 歳以上 60.0% (9/15))、男女比は 10:5、基礎疾患・合併症は 9 例にみられ、その内容は肺結核症 (v) 2 例、慢性肺気腫、慢性副鼻腔炎および慢性 C 型肝炎各 1 例、肺結核症 (v)・慢性呼吸不全、肺線維症・随伴性胸膜炎および肺線維症・低ナトリウム血症各 1 例、肺結核症 (v)・胃癌 (術後)・糖尿病・肝硬変 1 例であった。

投与方法は 1 日量 400mg・分 2 を 11 例、600mg・分 2 を 4 例に 4～14 日 (平均 8.2 日) 間投与し、総用量は 1.4～8.4g (平均 3.8g) であった。

臨床効果判定は、臨床症状および検査所見の改善を基

準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」(excellent)、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(fair)、全く改善を認めないものを「無効」(poor) と判定した。

細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとにして、「消失」(eradicated)、「減少」(decreased)、「不変」(unchanged)、「菌交代」(replaced)、「不明」(unknown) と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は、自覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能など検査を行い判定した。

症例の一覧を Table 1 に示した。15 例全体の臨床効果は「有効」12 例、「やや有効」1 例、「無効」2 例で、有効率 80.0% と良好であった。これを疾患別にみると、慢性気道感染症 10 例では、「有効」7 例、「やや有効」1 例、「無効」2 例で、急性気管支炎 1 例と急性肺炎 4 例はすべて「有効」であった (Table 2)。

細菌学的には 8 例から 8 株の原因菌が分離・同定された。その内訳は *Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Moraxella catarrhalis* 1 株、*Haemophilus influenzae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株で、これら 8 株に対する本剤の細菌学的効果は *S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* および *H. influenzae* はいずれも消失したが、*P. aeruginosa* 3 株では、2 株は不変で、1 株は消失後 *Stenotrophomonas maltophilia* に菌交代した (Table 3)。

副作用は全例に認められず、臨床検査値異常は 1 例に GOT 軽度上昇 (40→77→58)・GPT 中等度上昇 (19→150→87) を認めたが、臨床的には特に問題はなかった。

本剤の活性体である NM394 は、冒頭で述べたごとく、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌までと広域な抗菌スペクトルを有し、その MIC と MBC はほぼ等しく、同系他剤の中では subMIC 下での短時間殺菌力に

\* 〒236 横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Table 1. Summary of cases treated with NM441 on respiratory infections

Case no.	Name	Age Sex	Out In	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect, laboratory abnormality
						daily dose (one dose mg × times)	duration (days)	total (g)				
1	M.N.	22 F	out	pneumonia	(-)	200 × 2	7	2.8	(NF → NF)	good	unknown	(-)
2	U.T.	53 M	out	pneumonia	(-)	300 × 2	14	8.4	(ND → NF)	good	unknown	(-)
3	O.S.	46 M	in	pneumonia	(-)	200 × 2	11	4.4	<i>M. catarrhalis</i> (##) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
4	S.T.	51 M	in	pneumonia	(-)	300 × 2	14	8.4	(NF → NF)	good	unknown	GOT ↑ GPT ↑
5	S.S.	77 M	out	chronic bronchitis	chronic sinusitis	200 × 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	good	unchanged	(-)
6	S.F.	69 M	in	chronic bronchitis	(-)	200 × 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
7	K.T.	54 M	out	chronic bronchitis	pulmonary emphysema	200 × 2	7	2.8	(NF → NF)	good	unknown	(-)
8	K.H.	69 M	out	bronchiectasis	pulmonary tuberculosis (v)	200 × 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	good	unchanged	(-)
9	W.M.	52 F	out	bronchiectasis	chronic hepatitis (c-type)	200 × 2	7	2.8	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ (-)	fair	eradicated	(-)
10	A.T.	69 F	in	pulmonary tuberculosis (v) + infection	pulmonary tuberculosis (v)	200 × 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
11	Y.T.	70 M	in	pulmonary tuberculosis (v) + infection	pulmonary tuberculosis (v) chronic respiratory failure	300 × 2	5	3.0	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>S. maltophilia</i> (+)	poor	replaced	(-)
12	T.T.	65 M	out	pulmonary tuberculosis (v) + infection	pulmonary tuberculosis (v) stomach cancer (post op.) diabetes mellitus liver cirrhosis	200 × 2	4	1.4	(NF → NF)	poor	unknown	(-)
13	N.K.	65 F	out	pulmonary fibrosis + infection	pulmonary fibrosis concomitant pleurisy	300 × 2	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
14	M.H.	77 M	in	pulmonary fibrosis + infection	pulmonary fibrosis hyponatremia	200 × 2	12	4.8	(NF → NF)	good	unknown	(-)
15	K.K.	67 F	out	acute bronchitis	(-)	200 × 2	7	2.8	(NF → NF)	good	unknown	(-)

out: out patient, in: in patient, ND: not done, NF: normal flora

優れ、長い post antibiotic effect (PAE) を示すとされている。本剤の経口投与後の吸収は速やかで、その血中濃度は用量依存性に上昇して半減期も長く、同系他剤の中では菌体内移行性に優れ、好中球内への移行も良好であるという。本剤の喀痰への移行は同系他剤に比しては劣るものの、他系抗菌薬に比すとかなり良好である。そこで、かかる本剤の特性が呼吸器感染症に対し臨床の場でどのように反映されるかが問題となる。

今回、我々は既述のごとく 15 例の呼吸器感染症に対して本剤を使用した。このうち 10 例と全症例の 2/3 は

慢性気道感染であった。もとより本感染は気道既存構造の器質的変化を基盤として反復性に感染が続発し、この修復による線維化の進展により全身投与では十分な薬剤病巣濃度が得られにくい背景があり、かかる背景を基盤として陳旧化に伴い緑膿菌感染へと進展し、一層難治化する。本感染 10 例に対する本剤の有効率は 70.0% (7/10) と本感染治療成績としてはまずまずであるが、この 10 例について若干の検討を加えてみよう。まず、原因菌の特定された 7 例 (症例 No. 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13) についてみるに、(1) 症例 No. 6 と 10 の原因菌は *H. influenzae*

Table 2. Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis		Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy ratio (%)
airway infection	chronic	chronic bronchitis		3			3	70.0 (7/10)
		pulmonary tuberculosis (v) + infection		1		2	3	
		bronchiectasis		1	1		2	
		pulmonary fibrosis + infection		2			2	
	acute	acute bronchitis		1			1	(1/1)
pulmonary parenchymatous infection	acute	pneumonia		4			4	(4/4)
Total				12	1	2	15	80.0 (12/15)

Table 3. Bacteriological effect on caustative organisms

Caustative organisms	No. of strains	Bacteriological effect		
		eradicated	unchanged	replaced
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3		2	1
Total	8	5	2	1

zae で、これら 2 例に対し本剤 1 日量 400mg・分 2 が投与され、「有効」(臨床効果。以下、臨効)・「消失」(細菌学的効果。以下、細効)をおさめたが、これは本剤の *in vitro* の抗菌力がストレートに *in vivo* に反映された結果であろう。(2) 症例 No. 9 と 13 の原因菌は *S. pneumoniae* で、本剤 1 日量は No. 9 に 400mg・分 2 が、No. 13 に 600mg・分 2 が投与され、その成績はそれぞれ「やや有効」(臨効)・「消失」(細効)と「有効」(臨効)・「消失」(細効)であった。No. 9 は 52 歳、女子、体重 60kg、気管支拡張症例で、胸部画像的に気道既存構造の解剖学的変化は限局性で高度でもない。本剤投与で下熱を認め、臨床検査値でも白血球増多・好中球増多の正常化、CRP 改善を認め、さらに胸部画像所見の改善も得られたが、本感染の病態を最もよく反映する喀痰の性状は P → PM に改善するも、量は 40 回/日 → 40 回/日 (1 回量も不変) と全く減量しないことより、「やや有効」と判定した。本剤の肺炎球菌に対する抗菌力は ciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等で決して十分ではないが、本例では除菌が得られたことより、本菌株に対しては良好な抗菌力を有していたと思われる。それにも拘らず、上述のごとく本感染の化療上、最も重要な喀痰改善が不十分であった事実は本剤に良好な抗菌力を有さない未検出菌との複数菌感染を示唆させるものであろう。No. 13 は本剤 1 日量 600mg・分 2 投与で「有効」(臨効)・「消失」(細効)をおさめた。これは、本菌株に対する本剤の抗菌力に加え、本剤投与量が高用量であったことも関係あろう。(3) 症例 No. 5, 8, 11 の原因菌は緑膿菌で、No. 5 と 8 は本剤 1 日量 400mg・分 2 が投与され、ともに「有効」(臨効)・「不変」(細効)であった。本剤は同系他剤に比して本菌感染症には

より期待ができるわけであるが、もとより本菌に対する MIC は他菌に比しては不良であり、これに本菌感染が成立する気道既存構造の器質的変化や本菌の易耐性化が相俟って、本菌奏効株においても細菌学的効果が得られなかったのではあるまいか。No. 11 は既往に胸廓形成術のなされた陳旧性肺結核症 (v)、いわゆる荒蕪肺に感染を併発した病態である。本化療直前の喀痰検出菌は緑膿菌と methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の複数菌を検出したが、慢性気道感染における両菌の検出例の感染発症時の起炎性は通常緑膿菌が担っており<sup>5,6)</sup>、本例においても両菌動態より、この起炎性は緑膿菌にあると断定した。さて、本剤の化療成績であるが、本剤 1 日量 600mg・分 2 投与により下熱と喀痰のわずかな減量をみたが、その数日後には (本剤投与下) 喀痰量は再び増量した。細菌学的には本化療にて緑膿菌は消失したが、*S. maltophilia* に菌交代し、これより本菌による菌交代症に進展したため、本化療成績は「無効」(臨効)・「菌交代」(細効)と判定した。次に原因菌の特定されなかった 3 例 (症例 No. 7, 12, 14) についてみると、症例 No. 7 と 14 には本剤 1 日量 400mg・分 2 が投与されてともに「有効」(臨効)をおさめた。もとより原因菌不明の状況下では明言はできる筈もないが、“原因菌不明例は球菌か嫌気性菌による可能性が高い”に従えば、本剤の抗菌力は、慢性気道感染の原因菌の中で主要な球菌としての位置をしめる肺炎球菌に対しては一抹の不安はあるも、かなり良好な抗菌力を認める菌株もかなりあり、また本剤は嫌気性菌に対してもまずまずの抗菌力を有している。以上のごとく、本剤はこれら両菌に対して良好な抗菌力を有する菌株がかなりあるので、上述の成績をおさ

めたのであろう。これに対して、No. 12 は本剤の同量が投与され「無効」(臨効)であった。本例は、(1) 本臨床試験開始3ヵ月前に胃癌切除術を受け、(2) 肝硬変とコントロール不良の糖尿病を合併し、(3) 胸部画像的にも既存構造の器質的変化は高度・広範で、抗菌薬の通常用量では有効病巣濃度が得られ難い等の背景を有する。かかる背景のために、本例に対しては極めて良好な抗菌力のある菌株でなければ化学療法は奏効しない可能性が高い。従って、本臨床試験症例としては不適であったといわざるを得ない。

慢性気道感染に次いで肺炎が4例(No. 1~4)ある。このうち、原因菌の特定されたものはNo. 3の *M. catarrhalis* のみで、他の3例はいずれも不明であった。No. 3には本剤1日量400mg・分2が投与され、「有効」(臨効)・「消失」(細効)をおさめたが、本剤は本菌に極めて良好な抗菌力を有するので、これは本剤の *in vitro* の抗菌力がストレートに *in vivo* に反映された結果であろう。原因菌不明の3例のうち、No. 1には本剤400mg・分2が、No. 2, 4には600mg・分2が、それぞれ投与され、何れも「有効」(臨効)をおさめたが、これらは既述の慢性気道感染のNo. 7, 14と同様に理解できる。

残る1例(No. 15)は急性気管支炎である。本疾患は一般にはウイルス性が最多であるが、本例における本治療直前の病態はP痰(+)・WBC 14,700と細菌感染の存在は確実であった。これに対して本剤1日量400mg・分2が投与され、「有効」(臨効)をおさめたが、原因菌は特定できなかった。従って、本例における本治療の奏効性については、既述の症例No. 1, 2, 4, 7, 14と同様に理解したい。

以上の成績を第42回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤のシンポジウム成績、(1) 慢性気道感染(慢性呼吸器疾患の二次感染を含む)の有効率82.2%(76+44+67+2/90+58+78+4)、(2) 肺炎の有効率

88.2%(120/136)、(3) 慢性気道感染+肺炎+急性気管支炎の集計有効率85.4%(373/437)などと比較すると大差はなかった。もちろん、両群は症例数が著しく異なり、背景も異なるため単純な比較はできる筈もないが、我々の少数例群の成績が全国集計群のそれと大差ないことより、症例数が増加してもほぼ同様に良好な成績が得られることが予見される。これはとりも直さず、本剤の良好な抗菌力と優れた体内動態を反映した結果と理解できる。

既述のごとく、副作用は全く認められず、臨床検査値は1例にトランスアミネース上昇を認めたが、臨床的に問題となるものではなく、これは他の経口抗菌薬でも通常みられるものであり、安全性は高い部類に属する抗菌薬といえよう。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対しては広く、安心して使うことのできる有用な経口抗菌薬の一つとなろう。

#### 文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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
- 5) 小田切繁樹: 慢性気道感染における複数菌“緑膿菌+MRSA”検出例の起炎性に関する臨床的検討。第28回緑膿菌感染症研究会, 鹿児島, 1994
- 6) 小田切繁樹, 他: 慢性呼吸器疾患における“緑膿菌+MRSA”検出例の起炎性に関する臨床的検討。第69回日本感染症学会総会, 福岡, 1995

## Clinical study of NM441 in respiratory tract infection

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi, Kenichi Takahashi, Yasuhiro Yoshiike, Takashi Ogura and Yoshihiro Hirai

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center  
6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

A new quinolone NM441 was used to treat 15 patients with respiratory tract infection. The clinical efficacy was evaluated as good in 12, fair in 1, poor in 2 cases. The overall efficacy rate was 80.0%.

Eight causative organisms were isolated. The bacteriological efficacy was evaluated as eradicated in 5, unchanged in 2 and replaced in 1 organism and the overall eradication rate was 6/8.

There were no cases with adverse reactions. A elevation of GOT and GPT in 1 case was observed, but was not clinically significant.