

呼吸器・尿路感染症における NM441 の臨床的検討

山田 保夫¹⁾・中村 敦¹⁾・児島 康弘¹⁾・武内 俊彦¹⁾・山本 和英²⁾
山腰 雅宏³⁾・山本 俊信³⁾・鈴木 幹三³⁾・山本 俊幸³⁾

¹⁾名古屋市立大学医学部第一内科*

²⁾共立湖西総合病院内科, ³⁾名古屋市厚生院内科

各種呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対するニューキノロン剤 NM441 の臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

呼吸器感染症 17 例, 尿路感染症 2 例に本剤を 1 回 100~200mg, 1 日 1~2 回, 3~10 日間投与した。臨床効果は, 上気道感染症 2 例, 急性気管支炎 7 例, 肺炎 4 例, 慢性呼吸器疾患の二次感染 4 例, 尿路感染症 2 例に投与し, 「著効」2 例, 「有効」15 例, 「やや有効」1 例, 「無効」1 例で, 有効率は 89.5% であった。細菌学的効果は, 15 例より 9 菌種 17 株が分離, 同定され, 16 株が消失, *Morganella morganii* 1 株は *Pseudomonas aeruginosa* へ菌交代現象を起こした。副作用は全例に認めなかった。臨床検査値異常は, 好酸球増多, 好中球の減少に伴う白血球減少および血清クレアチニン上昇を各 1 例認めた。以上の結果より, 各種呼吸器感染症, 尿路感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words: NM441, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 呼吸器感染症, 尿路感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され, 明治製菓株式会社と共同で開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である。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, 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, 吸収性を高めた新規な化合物である。

本剤の活性本体 NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトルを有する。特に緑膿菌による実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す。

今回, 我々は呼吸器および尿路感染症患者に本剤を投与し, その有用性および安全性について検討したので報告する。

対象は平成 5 年 1 月から平成 5 年 8 月までの 8 ヶ月間に当科および関連施設を受診した 19 名の呼吸器および尿路感染症患者であった。患者に対しては, 本試験実施に先立ち, GCP 第 18 条に定められた事項を十分説明し, 自由意志による試験参加への同意を文書で得た。症例の一覧表を Table 1 に示した。疾患の内訳は, 上気道感染症 2 例, 急性気管支炎 7 例, 肺炎 4 例, 慢性呼吸器疾患の二次感染 4 例, 尿路感染症 2 例であった。

患者背景は, 男性 8 例, 女性 11 例, 年齢は 21~91 歳 (平均 61.3 歳) であった。基礎疾患は, 陳旧性肺結核 3 例, 糖尿病 2 例, 慢性気管支炎, 気管支喘息, 気管支拡張症, 慢性腎不全, 脊髄損傷後遺症, 関節リウマチ各 1 例であった。

投与方法は 1 日 100mg・分 1 が 1 例, 1 日 200mg・分 2 が 2 例で, 他の 16 例は 1 日 400mg・分 2 であった。投

与日数は 3~10 日間 (平均 5.5 日), 総投与量は 0.6~4.0g (平均 2.0g) であった。

臨床効果は, 体温, 咳嗽, 喀痰量および性状, 尿所見, 胸部 X 線像, 白血球数, CRP, 赤沈値などの改善を指標として, 以下の基準により 5 段階で判定した。

著効 (excellent): 本剤投与後 3 日以内に自他覚所見の著しい改善と 7 日以内に胸部 X 線像の改善, 臨床検査所見の著しい改善がみられた場合

有効 (good): 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見, 胸部 X 線像, 臨床検査値所見の明らかな改善がみられた場合

やや有効 (fair): 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見の改善がみられるが, 臨床検査所見の改善が不十分な場合。あるいは, 臨床検査所見の改善が十分でも, 投与中止後症状の再発を認めた場合

無効 (poor): 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見, 臨床検査所見の改善がみられなかった場合

判定不能 (unknown): 臨床効果の判定ができない場合

細菌学的効果の判定は, 起炎菌の消長をもとに「消失」, 「減少または一部消失」, 「不変」, 「菌交代」または「判定不能」と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は, 自他覚症状ならびに末梢血, 尿, 生化学的検査を行い判定した。

臨床効果は「著効」2 例, 「有効」15 例, 「やや有効」1 例, 「無効」1 例であり, 有効率は 89.5% であった (Table 2)。呼吸器感染症では急性気管支炎で「やや有効」, 「無効」各 1 例を認め, 有効率は 88.2% であったが, 尿路感染症では 2 例とも「有効」であった。

Table 1. Results of clinical trials with NM441

Case No.	Age (yr) · Sex	Diagnosis	Underlying disease complication	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical efficacy	Adverse effects
1	63 · F	upper RTI (tonsillitis)	(-)	<i>S. aureus</i> (+) (-)*	0.20	200 \times 2	7	2.8	good	(-)
2	21 · M	upper RTI (pharyngolaryngitis)	(-)	normal flora not done		200 \times 2	10	4.0	good	(-)
3	57 · F	acute bronchitis	anemia	<i>S. pneumoniae</i> (+) normal flora		200 \times 2	3	1.2	poor	(-)
4	75 · M	acute bronchitis	(-)	not done not done		200 \times 2	3	1.2	fair	(-)
5	71 · M	acute bronchitis	chronic renal failure	<i>S. pneumoniae</i> (+) (-)*		200 \times 2	3	1.2	good	(-)
6	68 · F	acute bronchitis	anemia	<i>K. pneumoniae</i> (+) (-)*		200 \times 2	6	2.4	good	(-)
7	34 · M	acute bronchitis	(-)	normal flora (-)*		200 \times 2	6	2.4	good	(-)
8	62 · M	acute bronchitis	spinal cord injury	<i>H. influenzae</i> (+) (-)*	0.10	200 \times 2	4	1.6	good	(-)
9	61 · M	acute bronchitis	diabetes mellitus	<i>H. parainfluenzae</i> (+) (-)*	≤ 0.025	200 \times 2	6	2.4	good	(-)
10	57 · F	pneumonia	(-)	<i>H. influenzae</i> (+) (-)*		200 \times 2	6	2.4	good	(-)
11	52 · F	pneumonia	anemia rheumatoid arthritis	<i>H. influenzae</i> (+) (-)*	0.05	200 \times 2	6	2.4	good	(-)
12	63 · F	pneumonia	anemia	<i>H. parainfluenzae</i> (+) (-)*	≤ 0.025	200 \times 2	6	2.4	excellent	(-)
13	77 · M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	<i>M. morgani</i> (\pm) <i>P. aeruginosa</i> (\pm)	≤ 0.025 0.78	100 \times 2	7	1.4	good	(-)
14	78 · F	secondary infection	anemia bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> (2+) (-)*	≤ 0.025	200 \times 2	7	2.8	good	(-)
15	61 · F	secondary infection	bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> (3+) <i>S. aureus</i> (+) (-)*	0.39	200 \times 2	4	1.6	good	(-)
16	62 · F	secondary infection	old pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>Pseudomonas</i> sp. (+) (-)*	6.25 ≤ 0.025	200 \times 2	4	1.6	good	(-)
17	47 · M	secondary infection	diabetes mellitus chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (2+) (-)*	≤ 0.025	200 \times 2	6	2.4	excellent	(-)
18	64 · F	acute cystitis	(-)	not done not done		100 \times 2	4	0.8	good	(-)
19	91 · F	acute pyelonephritis	old pulmonary tuberculosis hypertension	<i>E. cloacae</i> (10 ⁶) (-)	≤ 0.025	100 \times 1	6	0.6	good	(-)

(-)* : no sputum

細菌学的効果は15例より17株が分離、同定され、分離された細菌のうち *Staphylococcus aureus* 2株, *Streptococcus pneumoniae* 3株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Haemophilus influenzae* 5株, *Haemophilus parainfluenzae* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株, *Pseudo-*

monas sp. 1株, *Enterobacter cloacae* 1株はすべて消失したが, *Morganella morgani* 1株は *P. aeruginosa* へ菌交代した。

副作用は全例に認めなかった。

臨床検査値の推移を Table 3 に示した。臨床検査値

Table 2. Clinical effect of NM441

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
upper RTI		2			2
acute bronchitis		5	1	1	7
pneumonia	1	3			4
secondary infection	1	3			4
UTI		2			2
Total	2	15	1	1	19

RTI: respiratory tract infection

UTI: urinary tract infection

Table 3. Clinical laboratory data

Case no.		ESR (mm)	CRP (mg/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	49	2.4	397	7300	17.9	3	12	7	148	15	0.6
	A	41	0.2	393	6500	24.4	6.9	21	8	133	22	0.5
2	B	34	5.8	462	10000	15.7	2	15	11	117	7	0.9
	M	41	ND	424	6700	20.4	12*	14	12	109	9	0.6
	A	18	0.3	454	10700	26.9	3	19	14	113	14	0.8
3	B	77	2.0	374	6100	28.9	1.1	16	14	171	20	0.7
	A	86	1.6	351	5300	27.8	1.2	20	8	173	21	0.7
4	B	79	11.6	387	9400	28.0	4.5	27	16	294	15	1.0
	A	77	7.8	383	6200	30.6	4.6	25	13	262	11	1.1
5	B	28	0.3	451	6100	33.0	2.3	15	13	119	29	1.5
	A	30	0.2	475	6400	34.5	2.0	24	13	136	31	1.8
6	B	18	0.4	425	3600	21.7	0.2	26	18	214	16	0.9
	A	25	0.0	412	3400	21.6	1.9	25	21	167	11	0.5
7	B	8	2.3	485	5900	25.0	0.1	24	21	205	10	1.0
	A	12	0.7	490	2300*	26.4	1.5	29	20	159	19	0.7
8	B	11	2.6	485	3400	12.3	1.0	37	20	94	10	0.7
	A	9	0.8	490	4500	17.3	2.0	31	24	94	10	0.7
9	B	23	10.6	555	6600	17.4	0	14	15	163	18	1.2
	A	41	5.4	519	6500	19.9	0.8	19	11	154	17	1.0
10	B	83	6.1	423	5800	33.6	1.5	22	40	366	14	0.4
	A	50	0.1	430	4500	31.2	5.1	17	17	192	15	0.6
11	B	85	5.4	388	5700	26.7	1.5	16	10	175	11	0.5
	A	82	2.8	391	5600	24.2	1.6	21	8	168	12	0.7
12	B	58	1.5	385	3700	15.4	0.3	26	9	188	19	0.6
	A	65	0.2	370	4400	27.2	1.6	25	9	180	20	0.7
13	B	60	14.0	354	5900	24.4	3	14	9	117	14.5	0.7
	A	66	1.7	345	6700	26.1	2	31	40	136	20.7	0.6
14	B	92	1.7	354	4700	25.8	2.4	31	14	115	12	0.6
	A	76	0.0	349	4800	35.7	2.6	28	7	122	15	0.6
15	B	39	0.4	379	3300	23.7	1.8	18	7	145	11	0.5
	A	30	0.0	377	3700	24.9	2.2	16	5	136	12	0.5
16	B	76	12.6	409	8800	35.4	0.6	17	16	166	12	0.6
	A	86	3.7	385	5900	50.0	2.6	16	16	163	11	0.7
17	B	41	3.5	571	10400	32.4	1.8	16	15	202	9	0.9
	A	41	1.1	508	7100	27.9	5.0	15	16	183	18	0.7
18	B	ND	5.0	384	7800	27.0	2	20	13	190	16	1.1
	A	57	0.5	389	8600	37.1	1	17	10	162	24	2.3*
19	B	ND	4.8	335	9200	19.5	0	16	5	153	14.4	0.7
	A	35	1.1	308	9000	30.5	0	20	7	176	15.4	0.7

B: before A: after M: middle *: abnormal value ND: not done

異常は3例に認められた。症例2においては好酸球の割合が投与前の2%から3日後には12%へ上昇したが、投与継続にて投与終了時には3%まで低下した。症例7では好中球の減少に伴い白血球数が5900から投与終了時には2300まで低下した。症例18は血清クレアチニン値が1.1から投与終了時に2.3へ上昇した。

近年、各種ニューキノロン剤が開発され、呼吸器感染症に対しても広く使用されている。本剤の活性本体 NM394 は広範囲の抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対する抗菌力は tosfloxacin に及ばないものの他の市販のニューキノロン剤と同等以上である。また、グラム陰性菌に対しても同等以上で、特に緑膿菌に対しては最も優れており、実験的感染モデルにおいても良好な治療効果を示すことが知られている¹⁾。

今回、我々はこのような特長を有する本剤を各種呼吸

器感染症と尿路感染症に対して投与し、臨床的有用性を検討した。解析対象例19例に対する有効率は89.5% (17/19)であった。原因菌として分離、同定され、細菌学的効果判定が可能であった17株の菌は16株消失し、*M. morganii* 1株は *P. aeruginosa* へ菌交代した。副作用は認めなかった。臨床検査値異常は、好酸球増多、血清クレアチニンの上昇、好中球の減少を伴う白血球減少を各1例認めた。

以上の成績より、NM441の各種呼吸器・尿路感染症に対する臨床効果を検討したが、満足すべき効果が得られ、有用性が示唆された。

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

Clinical studies of NM441 in respiratory infections and urinary tract infections

Yasuo Yamada¹⁾, Atsushi Nakamura¹⁾, Yasuhiro Kojima¹⁾,
Toshihiko Takeuchi¹⁾, Kazuhide Yamamoto²⁾, Masahiro Yamakoshi³⁾,
Toshinobu Yamamoto³⁾, Kanzo Suzuki³⁾ and Toshiyuki Yamamoto³⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku Nagoya 467, Japan

²⁾Division of Respiratory Diseases, Kosai General Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

We carried out clinical studies on NM441.

NM441 was administered to 19 patients with respiratory infections and urinary tract infections at 100mg once daily or 100~200mg b. i. d. for 3 to 10 days.

Nineteen patients, 2 with upper respiratory tract infections, 7 with acute bronchitis, 4 with pneumonia, 4 with secondary infections of chronic respiratory diseases and 2 with urinary tract infections, were studied in a clinical evaluation of NM441. Clinical efficacy rate was 89.5%.

Of 17 strains (9 species) isolated from 15 patients before treatment, 16 were eradicated after treatment, but one was replaced.

No side effects were observed. With regard to abnormal laboratory findings, eosinocytosis, elevated serum creatinine and decreased WBC were noted in each one case.