

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

梶野 富彌・螺良 英郎

結核予防会大阪府支部大阪病院内科*

新規キノロン系合成抗菌剤 NM441 を慢性気管支炎 2 例、肺気腫の二次感染 1 例の計 3 例の呼吸器感染症患者に投与し、臨床効果および安全性について検討した。1 回投与量 100mg を 1 日 2 回、13~14 日間投与した。臨床効果は 3 例中「有効」1 例、「無効」2 例であった。副作用は認められなかったが、1 例において S-GOT, S-GPT の軽度上昇が認められた。

Key words: NM441, NM394, ニューキノロン系合成抗菌剤, 呼吸器感染症

新規のキノロン剤 NM441 は、抗菌活性本体 NM394 の 7 位のピペラジン環にオキシジオキソ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合成抗菌剤である。NM441 は経口投与後上部消化管より吸収され、生体内で速やかに活性本体である NM394 に代謝される¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、その他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す^{2,3)}。

今回、NM441 を 1 日投与量 200mg で呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。対象は平成 5 年 7 月から同年 8 月までに当院を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症 3 例で、その内訳は慢性気管支炎 2 例、肺気腫の二次感染 1 例であった。

年齢は 65~76 歳で、全例男性であった。投与方法は本剤 100mg を 1 日 2 回、13~14 日間経口投与した。

臨床効果判定は自覚症状、他覚所見、胸部 X 線所見および臨床検査値を指標として総合的に判断し、「著効」(Excellent)、「有効」(Good)、「やや有効」(Fair)、「無効」(Poor) の 4 段階で判定した。また、本剤投与前後に喀痰を検査材料として細菌学的検査を実施した。

臨床効果は 3 例中「有効」1 例、「無効」2 例であった。各症例の概要を Table 1, 2 に示す。

症例 1: 68 歳, 男性

以前より productive cough の軽快、増悪を繰り返し通院していた症例で、productive cough が強くなったため来院した。NM441 100mg×2 回/日を 13 日間投与したところ、開始時に 10,100/mm³ あった白血球数が

Table 1. Clinical results with NM441

No.	Sex • Age	Diagnosis	Underling disease or Complication	Treatment		Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect and Remarks
				Daily dose (mg×times)	Duration (days)				
1	M • 68	Chronic bronchitis	(-)	100×2	13	Not done Normal flora	Unknown	Good	S-GOT ↑ S-GPT ↑
2	M • 65	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	100×2	14	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. ozaenae</i>	Replaced	Poor	(-)
3	M • 76	Pulmonary emphysema + infection	(-)	100×2	14	Normal flora Normal flora	Unknown	Poor	(-)

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with NM441

No.	Before and After	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	CRP (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KAU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	438	14.1	41.4	10100	1	21.1	1.88	47*	37*	8.5*	444*	11*	0.8*
	A	418	13.6	39.3	5300	0	28.9	0.10	75	51	7.9	398	8	0.8
2	B	543	16.3	47.2	10000	1	24.7	0.18	15	10	7.0	306	10	0.9
	A	549	15.7	47.3	11900	1	27.5	0.29	13	7	7.2	328	15	1.0
3	B	507	15.1	44.6	4800	—	20.1	0.18	18	8	6.5	333	14	1.1
	A	482	14.3	42.9	5100	—	20.8	0.27	17	7	6.3	304	15	1.2

B: Before, A: After * : The data show the measured values at 8 weeks before NM441 treatment.

13日後には5,300/mm³となり、またCRPも1.88mg/dlから0.10mg/dlと陰性化した。喀痰についても投与3日後より性状が粘性となり、喀痰量も減少した。7日後に一旦喀痰量が増加したものの10日後には再び減少したため「有効」と判定した。細菌学的効果については投与開始時検査未実施のため不明であった。

症例2：65歳，男性

肺結核既往があり、塵肺症を合併している症例で productive cough, 膿粘性の痰を訴え来院した。喀痰より *Klebsiella pneumoniae* が分離され、気道感染による急性増悪と判断し、NM441 100mg×2回/日を14日間投与したが、症状不変のため「無効」と判定した。投与前に喀痰より分離された *K. pneumoniae* は除菌されたが、*Klebsiella ozaenae* への菌交代を認めた。なお、本剤投与終了後 ofloxacin (OFLX) を 300mg/日、7日間投与したがこれも「無効」であった。

症例3：76歳，男性

本症例は肺気腫により通院中の患者であったが、喀痰量・性状の悪化が認められたため二次感染によるものと判断し、本剤を100mg×2回/日、14日間投与した。しかし、喀痰量・性状、呼吸困難等に改善が認められず「無効」と判定した。喀痰からは常在菌のみが検出され起炎菌は不明であった。なお、本例も本剤投与終了後 OFLX を 300mg/日、7日間投与したが「無効」であった。

以上3例において副作用は認められなかったが、症例

1においてS-GOT, S-GPTの軽度上昇が認められた。

NM441はプロドラッグ型の新規のキノロン系抗菌剤で、その活性本体NM394はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有する。今回3例の呼吸器感染症患者を対象に1日投与量200mgで本剤の臨床効果を検討した。その結果、「有効」1例、「無効」2例で症状改善にやや難がある印象を受けた。全国集計成績⁴⁾では、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)および慢性呼吸器疾患の二次感染(除DPB)に対する有効率は、200mg/日、400mg/日および600mg/日で、それぞれ81.5%、82.3%および91.7%と報告されており、慢性の呼吸器感染症に対しては、今回我々が検討した200mg/日以上用量が必要であると思われる。

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

A clinical study of NM441

Tomiya Masuno and Eiro Tsubura

Department of Internal Medicine, Osaka Hospital, Anti-tuberculosis Association Osaka Branch
2276-1 Neyagawa-shi, Osaka 572, Japan

NM441, a new quinolone antibiotic, was administered to 3 patients with respiratory tract infections (2 with chronic bronchitis and 1 with pulmonary emphysema+infection), and the clinical efficacy and safety of this drug were investigated. NM441 was administered at a dose of 100mg twice a day for 13~14days. The clinical response was good in 1 and poor in 2 of 3 cases. No side effects were observed, but mild elevation of S-GOT and S-GPT was observed in 1 patient.