

慢性呼吸器疾患患者の呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

渡辺憲太朗・千手 昭司・吉田 稔

福岡大学医学部第二内科*

呼吸器感染症 6 例にニューキノロン系合成抗菌剤 NM441 を投与し、有効性および安全性について検討した。投与方法は 1 回 200mg, 1 日 2 回の経口投与とし、投与期間は 5～14 日間であった。対象症例はすべて、特発性間質性肺炎 2 例、喘息成分を有する肺気腫(肺癌の合併あり) 1 例、肺気腫 1 例、陳旧性肺結核 1 例、気管支拡張症 1 例などの基礎疾患を有しており、感染症診断名はそれぞれ急性気管支炎、細菌性肺炎、続発性気道感染、感染性肺嚢胞、細菌性肺炎、続発性気道感染であった。臨床効果は、「著効」1 例、「有効」1 例、「やや有効」1 例、「無効」3 例であった。喀痰からの起炎菌は、*Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 1 例の計 2 例で検出され、本剤投与により、前者は消失、後者は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に菌交代した。自他覚的な副作用および本剤投与によると考えられる臨床検査値異常変動は認められなかった。

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

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で合成されたプロドラッグ型のニュー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シニルメチル基 (DMDO 基) を結合することにより吸収性を高めた新規な化合物である。本剤は経口投与後上部消化管より吸収された後、速やかに代謝され DMDO 基が離脱した活性本体 NM394 となる¹⁾。今回我々は、本剤を 6 例の呼吸器基礎疾患を有する症例の呼吸器感染症に使用し、その臨床上的有効性と安全性を検討したので報告する。

対象は平成 5 年 1 月～平成 5 年 7 月の間に福岡大学病院内科第二を受診し、試験参加の同意を得た 6 例の呼吸器感染症症例とした。性別は男性 4 例、女性 2 例で、年齢は 65～84 歳であった。基礎疾患の内訳は、特発性間質性肺炎 2 例、肺気腫・気管支喘息 1 例、肺気腫 1 例、陳旧性肺結核 1 例、気管支拡張症 1 例であり、感染症診断名はそれぞれ急性気管支炎、細菌性肺炎、続発性気道感染、感染性肺嚢胞、細菌性肺炎、続発性気道感染であった。NM441 の投与量、投与方法は 1 回 200mg, 1 日 2 回経口投与とし、投与期間は 5～14 日間であった。臨床効果については、発熱、喀痰量および性状などの臨床症状および胸部 X 線写真、赤沈、白血球数、CRP などの検査所見の改善などから、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」で評価した。また、細菌学的効果は、有意菌の消長より、「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」および「判定不能」で判定した。

対象となった呼吸器感染症例 6 例の年齢、性別、体重、臨床診断名、基礎疾患、起炎菌の種類、さらに本剤投与量、投与期間、臨床効果、副作用の有無を Table 1 に示

す。また、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 にまとめた。臨床効果は、「著効」1 例(特発性間質性肺炎)、「有効」1 例(陳旧性肺結核)、「やや有効」1 例(気管支拡張症)、「無効」3 例(特発性間質性肺炎、肺気腫、肺気腫・気管支喘息)であった。細菌学的効果では、起炎菌が確定された 2 症例中、1 例が菌消失し、他の 1 例は菌交代であった。本剤投与による副作用および臨床検査値異常は全例で認められなかった。

症例 1: 77 歳女性。労作時咳、痰、呼吸困難を自覚し入院。入院後、特発性間質性肺炎と診断されプレドニゾロン内服治療を実施した。外泊時に咳の増強と喀痰が出現した。胸部 X 線写真にて間質性肺炎によると考えられる網状影は存在するものの新たな陰影は出現しておらず急性気管支炎と診断し本剤投与を開始した。投与 6 日後に咳はほとんど消失し、CRP は 10.0(5+) より 0.8(+) へと改善し、13 日後には 0.3(-) となったので「著効」と判定した。また、起炎菌と推定された *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* は消失した。

症例 2: 74 歳男性。咳、発熱が 3 日前より出現し近医より肺炎を疑われ当院に紹介入院となった。胸部 X 線写真にて両下肺野に網状影、浸潤影があり、細菌性肺炎と非細菌性肺炎の両者の可能性を考慮し、minocyclin 200mg/日を 12 日間投与した。炎症所見の改善および解熱があったので投与を中止した。しかし、中止 3 日後 CRP がやや増悪し、37℃前後の微熱もあるため本剤投与を開始した。投与 4 日後には CRP は 3.4(2+) より 10.3(5+) へと増悪したため投与を中止し「無効」と判定した。Cefotiam に切り換え 2g/日 14 日間点滴投与したが、無効であった。

症例 3: 78 歳女性。5 年前に喘息成分を有する肺気腫

Table 1. Summary of patients with NM441

Case no.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological exam. (CFU/ml)	Dose (mg × times × days)	Clinical efficacy	Side effects
1	77 F	60	acute bronchitis	idiopathic pulmonary fibrosis	<i>M. (B.) catarrhalis</i> 1×10^{10} ↓ normal flora	200 × 2 × 14	excellent	(-)
2	74 M	74	bacterial pneumonia	idiopathic pulmonary fibrosis	no sputum	200 × 2 × 5	poor	(-)
3	78 F	45	secondary respiratory tract infection	pulmonary emphysema bronchial asthma adenocarcinoma of the lung	normal flora ↓ not done	200 × 2 × 7	poor	(-)
4	65 M	55	infected bulla	pulmonary emphysema + bulla	normal flora ↓ normal flora	200 × 2 × 10	poor	(-)
5	84 M	47	bacterial pneumonia	obsolete pulmonary tuberculosis arrhythmia	normal flora ↓ no sputum	200 × 2 × 14	good	(-)
6	65 M	65	secondary respiratory tract infection	bronchiectasis chronic myelocytic leukemia (suspected)	<i>P. aeruginosa</i> 5×10^8 ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA) 7×10^5	200 × 2 × 7	fair	(-)

Table 2. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	438	14.2	43.4	10,200	0.5	16.4	70	10.0	15	11	115	613	8	0.6
	A	400	13.0	39.3	9,300	1.1	22.4	19	0.3	15	9	115	541	12	0.6
2	B	432	13.9	40.4	5,900	2.4	13.5	—	3.4	36	25	182	529	12	0.9
	A	385	11.9	35.9	5,100	1.9	12.7	—	10.3	27	18	161	328	6	0.8
3	B	498	15.8	46.3	10,300	3.0	15.6	—	2.2	17	22	161	373	15	0.6
	A	435	13.6	40.2	7,600	2.0	20.6	—	18.8	16	13	126	337	9	0.6
4	B	477	13.7	40.9	6,200	8.0	17.1	41	4.0	9	5	138	223	16	0.7
	A	466	13.2	39.3	7,300	2.0	18.5	73	4.2	9	6	145	264	15	0.6
5	B	386	12.6	38.4	10,300	0.0	13.3	46	13.4	17	11	129	246	20	0.9
	A	383	12.4	37.7	4,500	0.0	24.8	—	0.5	21	13	145	422	22	0.9
6	B	416	11.3	33.8	4,300	1.0	12.0	26	11.8	13	11	227	363	10	0.7
	A	446	12.1	36.1	4,500	0.0	12.1	18	5.9	19	16	262	534	15	0.9

B: before A: after

の診断を受け通院加療していたが、呼吸困難の増悪があり、細菌性肺炎と診断された。肺炎は改善したが胸部 X 線写真にて肺炎とは別の結節性陰影がみつき、精査のため入院し、肺癌と判明した。その後、喀痰量の増加とともに喀痰から *Klebsiella pneumoniae* を検出し、白血球数 10300, CRP 2.2(2+) と気道感染を示唆する所見が現れたので本剤の投与を開始した。本剤投与 5 日後より熱発がみられ、6 日後の胸部 X 線写真にて両側上肺野に浸潤影が出現した。また、CRP も 7 日後には 18.8(6+) へと増悪したため「無効」と判定した。その後、ペネム系抗生物質の点滴静注を 5 日間行ったが無効であった。

症例 4: 65 歳男性。7 年前に肺気腫と診断されている。約 1 ヶ月前発熱、咳嗽が出現し近医にて flomoxef, lomefloxacin などの投与を受けていたが完治せず胸部 X 線写真にて右上肺野にニボーを伴うプラとその周囲の浸潤影が認められたため当院に入院となり、本剤の投与を受けた。発熱は持続し、CRP は一時改善するも再

び悪化した。また、胸部 X 線所見の改善が認められず膿性痰が持続したため「無効」と判定した。その後、piperacillin 4g/日, aztreonam 2g/日をともに 12 日間投与したが、炎症反応の改善はほとんどみられなかった。

症例 5: 84 歳男性。不整脈を合併した陳旧性肺結核患者であり 6 日前より発熱が出現し、白血球増多(10300)、胸部 X 線写真にて浸潤影を認めたため細菌性肺炎と診断し、本剤投与を開始した。本剤 14 日間投与により胸部 X 線所見が改善し、CRP も 13.4(6+) より 0.5(+) と改善した。また、白血球数は 10300 より 4500 と減少したため「有効」と判定した。

症例 6: 気管支拡張症を有する 65 歳男性。3 日前より 39°C 台の発熱が出現し、喀痰量も増加したので急性増悪と判断し本剤の投与を開始した。3 日目には CRP が 11.8(6+) より 2.8(2+) に低下したが、投与 7 日後には再び 5.9(4+) に上昇し、微熱も出現した。従って、効果判定は「やや有効」とした。また、起炎菌と推定された

Pseudomonas aeruginosa は消失したが, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が交代菌として検出された。その後, tosufloxacin に切り換え 450mg/日を 18 日間投与した。CRP は一度は低下したが再上昇した。

以上, 特発性間質性肺炎 2 例, 肺気腫 1 例, 肺気腫・気管支喘息 1 例, 陳旧性肺結核 1 例, 気管支拡張症の感染時 1 例の合計 6 例の慢性呼吸器疾患に伴う呼吸器感染症に NM441 を 5～14 日間投与し, その有効性と安全性を検討した。

対象症例 6 例とも何らかの慢性呼吸器疾患を有しており難治性感染症が多かったせいか「著効」1 例, 「有効」1 例, 「やや有効」1 例, 「無効」3 例の臨床効果であった。「無効」症例 3 例は本剤投与後, 他の抗生物質に切

り換えたがいずれも無効であった。細菌学的検討では, 2 例で起炎菌が判明した。*M. (B.) catarrhalis* が検出された 1 例では菌が除菌され, *P. aeruginosa* の検出された 1 例は, *S. aureus* (MRSA) に菌交代した。副作用は全例に認められず, 臨床検査値についても異常はみられなかった。安全性は特に問題ないと考えられた。従って, 本剤は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyaib M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992

Clinical study of NM441 in respiratory infection

Kentaro Watanabe, Shoji Senju and Minoru Yoshida

Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-80, Japan

A new quinolone antimicrobial agent, NM441, was administered to 6 patients with respiratory infection to evaluate its clinical efficacy and side effects.

200mg NM441 was administered orally twice a day for 5～14days. All patients had chronic respiratory diseases. They consisted of 2 with idiopathic pulmonary fibrosis, 1 with pulmonary emphysema and bronchial asthma, 1 with pulmonary emphysema, 1 with obsolete pulmonary tuberculosis, and 1 with bronchiectasis. Diagnoses of respiratory infections based on these respiratory diseases were acute bronchitis, bacterial pneumonia, secondary respiratory tract infection, infected bulla, bacterial pneumonia and secondary respiratory tract infection, respectively. Its clinical response was excellent in 1, good in 1, fair in 1 and poor in 3. Bacteriologically, causative organisms were isolated in 2 cases. *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* in one case was eradicated, and *Pseudomonas aeruginosa* in the other case was replaced with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed after administration of NM441.