

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

高本 正祇・北原 義也・原田 泰子・石橋 凡雄

国立療養所大牟田病院内科*

呼吸器感染症患者 10 例(肺炎 3 例, 気管支炎 7 例)に本剤を 1 回 100 または 200mg, 1 日 2 回 2~14 日間食後経口投与し, 臨床効果および安全性について検討した。この結果, 「著効」3 例, 「有効」3 例, 「無効」2 例, 「判定不能」2 例であった。細菌学的効果は, *Streptococcus pneumoniae* が 1 株消失した。自他覚的な副作用は認められなかった。また, 本剤と関係のある臨床検査値異常は 1 例に GOT, GPT, ALP, γ -GTP の軽度上昇をみたが, 投与終了後無処置で正常に復した。

本剤は軽症および中等症の呼吸器感染症に有用であると思われる。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され, 日本新薬株式会社と明治製薬株式会社により共同開発が進められているプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。キノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環としていることが構造的特徴である。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌の好気性菌ならびに嫌気性菌にまで及ぶ広域の抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示す。特に, 既存の経口用キノロン薬に対する感受性の低い *Pseudomonas aeruginosa* にも強い抗菌力を有する¹⁾。しかし, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は, ofloxacin, ciprofloxacin と同程度であり, tosufloxacin にはやや劣っている²⁾。今回我々は, 呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討したので報告する。

平成 5 年 1 月より平成 5 年 8 月の間に国立療養所大牟田病院にて治療を受け, 試験参加の同意を得た呼吸器感染症のうち 10 例に本剤を使用した。症例は気管支炎 7 例および肺炎 3 例で, 肺炎の 1 例を除くすべての症例に肺結核症, 気管支喘息, 気管支拡張症, 肺線維症, 陳旧性肺結核の基礎疾患が存在した。

男性 5 例, 女性 5 例, 年齢は 13~84 歳(平均年齢 51.2 歳), 中等症 1 例, 軽症 9 例であった。推定起炎菌が検出されたのは 2 例で, *Haemophilus* sp., *Streptococcus pneumoniae* 各 1 株であった。1 日投与量は 200mg 投与 3 例, 400mg 投与 7 例で, 投与期間は 2~14 日間, 総投与量は 0.7~5.6g であった。

臨床効果の判定は, 起炎菌の推移, 胸部レ線所見, 咳嗽, 喀痰(量および性状), 発熱, WBC, CRP, ESR などの自他覚所見を基に総合的に判定し, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階および「判定不能」で判定した。

安全性の検討では, 自他覚的な副作用の有無を観察するとともに, 本剤投与前後に RBC, Hb, Ht, WBC, 白血

球分類, Platelet などの血液検査, GOT, GPT, ALP, T-Bil, γ -GTP などの肝機能検査, BUN, S-Cr などの腎機能検査など可能な限り測定し, 本剤投与によると思われる異常変動の有無を検討した。

全症例の総合臨床成績は「著効」3 例(肺炎 1 例, 気管支炎 2 例), 「有効」3 例(気管支炎 3 例), 「無効」2 例, 「判定不能」2 例であった (Table 1)。「無効」の例のうち, 1 例は 68 歳女性, 気管支喘息で管理中, 37.7°C, 咳(+), 痰(+)となり, 気管支炎として本剤 1 回 100mg 1 日 2 回投与するも, 投与 3 日後にても解熱せず, CRP 悪化 (1+→7+) のため本剤を中止して sulbactam・cefoperazone 投与にて改善した。他の 1 例は, 19 歳女性, 発熱, 咳, 胸痛で来院, 胸部レ線右肺上野に肺炎像を認め, 本剤 1 回 200mg 1 日 2 回投与したが, 7 日後来院時, 胸部レ線不変, 咳, 発熱不変のため「無効」とし, ceftoram pivoxil 3 T に変更し 7 日間投与して改善した。「判定不能」とした症例のうち, 1 例は 46 歳女性の気管支炎で, 本剤投与 4 回で本人が中止を希望したため, 規定投与日数を満たさず中止した。他の 1 例は, 78 歳男性の肺炎例で, 胸部レ線上肺炎像は認めしたが, 治療開始時感染所見不明確のため「判定不能」とした。

細菌学的には *S. pneumoniae* が 1 株消失した。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常は 1 例に軽度の GOT, GPT, ALP, γ -GTP の上昇を認めたが, 無処置で正常化した (Table 1, 2)。

本剤は経口投与後速やかに吸収され, 体内で抗菌活性本体 NM394 となるプロドラッグである。

本剤の抗菌力は, グラム陽性菌, グラム陰性菌に広範囲の抗菌スペクトルを有し, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Providencia* 属, *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia* 属にも優れた抗菌力を示す。特に, 従来の経口剤ではカバーできなかった *P. aeruginosa* に

Table 1. Clinical summary of patients treated with NM441

No.	Age Sex	Infection		Severity	Dosage			Causative organism	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
		Underlying disease of the lung			daily dose (mg×times)	duration (days)	total (g)				
1	26 F	Bronchitis	Pulmonary tuberculosis	mild	100×2	7	1.4	not done ↓ no sputum	unknown	good	—
2	13 M	Bronchitis	Bronchial asthma	mild	200×2	7	2.8	not done ↓ no sputum	unknown	good	—
3	74 F	Bronchitis	Bronchiectasis	mild	200×2	7	2.8	not done ↓ not done	unknown	excellent	—
4	46 F	Bronchitis	Bronchiectasis	mild	200×2	2	0.8	<i>Haemophilus</i> sp. ↓ (-)	unknown	unknown	—
5	68 F	Bronchitis	Bronchial asthma	mild	100×2	4	0.7	not done ↓ normal flora	unknown	poor	GOT (21→64→26) GPT (21→79→24) ALP (222→454→211) γ-GTP (29→62→26)
6	66 M	Bronchitis	Pulmonary fibrosis	mild	200×2	14	5.6	not done ↓ not done	unknown	good	—
7	84 M	Bronchitis	Old tuberculosis	moderate	200×2	14	5.6	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	eradicated	excellent	—
8	38 M	Pneumonia	Bronchiectasis	mild	100×2	14	2.8	(-) ↓ <i>S. pneumoniae</i>	unknown	excellent	—
9	78 M	Pneumonia	Bronchial asthma	mild	200×2	7	2.8	not done ↓ not done	unknown	unknown	—
10	19 F	Pneumonia	(-)	mild	200×2	7	2.8	not done ↓ not done	unknown	poor	—

Table 2. Laboratory findings before and after NM441 treatment

No.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count (%)				Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	γ-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
						Neutro	Eosino	Lympho	Mono									
1	B	444	12.5	38.5	10,500	80.2	1.0	11.6	6.7	26.9	17	12	148	0.3	14	10	0.6	(-)
	A	425	11.7	37.9	5,800	69.4	1.7	24.1	3.4	29.3	19	25	154	0.2	14	10	0.6	(-)
2	B	460	13.1	38.3	15,500	76.8	2.9	11.9	8.2	28.1	17	13	1186	1.4	14	8	0.5	(+)
	A	464	13.2	39.1	7,700	41.2	9.3	44.6	3.2	32.4	20	14	927	0.4	14	14	0.5	(-)
3	B	403	11.6	36.0	8,100	70.2	2.0	20.0	5.7	25.9	9	7	150	0.3	10	10	0.5	(4+)
	A	431	12.4	38.6	4,800	48.2	6.6	40.5	3.7	36.0	11	5	140	0.2	10	12	0.5	(±)
4	B	430	12.5	37.2	13,900	79.1	0.3	13.2	6.5	17.1	13	9	132	0.6	8	9	0.5	(6+)
	A	413	12.0	35.5	10,700	78.6	0.5	14.3	6.4	16.7	13	8	131	0.4	9	11	0.6	(5+)
5	B	399	11.9	36.1	5,300	84.0	2	6	8	17.8	21	21	222	0.4	29	19	0.7	(+)
	A	418	12.6	37.7	4,900	83.0	1	11	5	19.6	64	79	454	0.4	62	13	0.6	(7+)
6	B	490	15.0	44.4	17,800	74.0	2	20	6	27.2	15	11	200	0.3	23	23	0.9	(4+)
	A	474	14.7	43.1	15,100	76.0	3	16	5	22.8	17	14	191	0.3	20	17	0.9	(+)
7	B	390	12.2	36.8	8,200	72.0	2	20	5	24.3	27	35	297	0.6	81	20	0.8	(6+)
	A	396	12.3	37.5	7,900	66.0	2	26	5	22.5	23	17	202	0.3	43	16	0.8	(±)
8	B	481	15.2	42.9	15,900	76.4	0.6	16.9	5.7	21.2	14	21	184	0.7	87	16	0.9	(4+)
	A	473	14.7	42.3	6,300	44.1	0.6	47.0	6.1	26.0	19	9	133	0.5	20	13	0.8	(-)
9	B	434	13.2	40.4	6,200	63.6	4.2	28.5	3.2	34.2	44	27	161	0.2	24	11	0.7	(-)
	A	441	13.4	41.3	6,200	65.4	3.1	26.5	3.4	37.1	21	21	161	0.2	23	13	0.7	(-)
10	B	445	13.6	39.8	9,900	70.3	5.7	19.6	3.6	21.4	21	22	140	0.3	11	9	0.5	(+)
	A	490	15.2	43.5	9,300	60.1	8.9	25.0	5.0	25.4	23	20	147	0.2	12	10	0.5	(-)

B: before treatment, A: after treatment

強い抗菌力を示す。我々は呼吸器感染症を、その病変が肺実質にある場合の肺炎(胸部レ線で小葉大以上の異常陰影を示す場合をいう)と気道にある場合の気管支炎に分類し、それぞれについて肺に基礎疾患がある場合とない場合に分類して検討している³⁻⁵⁾。その理由と詳細は既に述べたが、今回もこの分類に従った。

本剤を肺炎3例、気管支炎7例に使用したが、「判定不能」の2例を除き、「著効」3例、「有効」3例と8例中6例が「有効」以上であり、比較的良好な成績が得られた。

副作用は全例に認められず、臨床検査値異常は1例に軽度のGOT, GPT, ALP, γ -GTPの上昇がみられたが、無処置で正常に復した。

本剤は軽症ならびに中等症の呼吸器感染症に有用であると思われた。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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
- 3) 高本正祇, 北原義也, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田 厚: T-2588の呼吸器感染症に対する使用経験並びに血中濃度測定の見直し. *Chemotherapy* 34(S-2): 509~514, 1986
- 4) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対するHBKの使用経験並びに血中濃度の測定. *Chemotherapy* 34(S-1): 306~316, 1986
- 5) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の呼吸器感染症における使用経験および血中濃度の測定. *Chemotherapy* 33(S-4): 687~693, 1985

Clinical study on NM441 in respiratory tract infections

Masahiro Takamoto, Yoshiya Kitahara, Yasuko Harada and Tsuneo Ishibashi

Department of Internal Medicine, Ohmuta Hospital

1044-1 Tachibana, Ohmuta 837, Japan

NM441 was orally administered to 10 patients with respiratory tract infections (3 cases with pneumonia and 7 with bronchitis) at a dose of 100 or 200mg twice a day for 2~14 days, and the clinical efficacy and safety were investigated. As a result, the clinical response was excellent in 3, good in 3, poor in 2 and unknown in 2 cases. In the bacteriological efficacy, *Streptococcus pneumoniae* was eradicated. No side effects were observed. As for abnormal laboratory findings, a mild elevation in GOT, GPT, ALP and γ -GTP levels was observed, but the values returned to normal after the NM441 administration without treatment.

From the above results, NM441 was considered to be useful in the treatment of mild or moderate respiratory tract infections.