

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

山田 穂積・中原 快明・青木 洋介・黒木 茂高*・加藤 収*

佐賀医科大学呼吸器科* (* 現：社会保険佐賀病院内科)

気管支拡張症 2 例と肺炎 3 例の呼吸器感染症患者を対象にして、NM441 の臨床的検討を行った。NM441 は 1 日 400mg または 600mg を経口投与し、7～15 日間使用した。本剤の臨床効果は 5 例全例で「有効」であった。細菌学的検査では、原因菌と推定された 3 菌種 5 株が分離され、この内 4 株が除菌された。本剤投与に関連した副作用は 1 例で胃部不快感、嘔吐が出現したが、重篤なものはみられず、本剤投与前後で行った検査成績では異常変動は認められなかった。

Key words: NM441, NM394, キノロン剤, 呼吸器感染症

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キノロン系合成抗菌薬であり、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ソジオキソレニルメチル基を結合し、吸収を高めた化合物である。本剤の抗菌活性本体 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ラムを有し、抗菌力に優れた薬剤である¹⁾。今回、我々は NM441 を呼吸器感染症 5 例に使用し、その臨床的有用性を検討したので報告する。

対象症例は平成 4 年 2 月より同年 5 月の期間に佐賀医科大学呼吸器科で治療した外来および入院患者とし、本治験に対する同意を得た患者 5 例に NM441 を投与した。

患者は男性 2 例、女性 3 例で、年齢は 26～65 歳で平均 51.2 歳であった。疾患別では気管支拡張症急性増悪 2 例(症例 1, 2)と肺炎 3 例(症例 3, 4, 5)であった。感染症の重症度は中等症 4 例、軽症 1 例であった。また、基礎疾患および合併症は 5 例中 3 例にみられ、胸郭形成術後の結核後遺症＋慢性呼吸不全(症例 3)、サルコイドーシス(症例 4)、アルコール性肝障害(症例 5)であった。これらの基礎疾患はいずれも本治験開始時には安定した状態であった。

NM441 は同系薬剤に対するアレルギーの既往がないことを問診で確認後投与した。気管支拡張症急性増悪に対して 1 回 200mg を 1 日 2 回、肺炎に対して 1 回 300mg を 1 日 2 回投与した。投与期間は 7～15 日間(平均 10.4 日間)で、総投与量は 2.8～8.7g(平均 5.6g)であった。

臨床効果判定は、(1)発熱、咳嗽、膿性痰などの自他覚症状、(2)白血球数、CRP、血沈など急性炎症所見、(3)胸部レ線所見、(4)細菌学的検査所見を基準にして、「著効」(excellent)、「有効」(good)、「やや有効」(fair)、「無効」(poor) の 4 段階で判定した。

細菌学的検査は原則として NM441 の投与前、投与中、投与後に喀痰を採取し、菌の定量培養を行った²⁾。分離菌については NM394 の MIC 値(最小発育阻止濃度)を測定した³⁾。

本剤投与による副作用発現は薬剤投与開始後の自他覚症状で発現の有無を慎重に観察し、NM441 の投与前後で施行した血液検査(RBC, Ht, Hb, eosinophile, platelet, GOT, GPT, ALP, T-Bil, BUN, S-Cr)と尿検査成績によって検査値の異常変動の有無を確認した。

NM441 の臨床成績を症例別に Table 1 に示した。臨床効果は 5 例全例で「有効」であった。特に肺炎 3 例(症例 3, 4, 5)では、臨床症状の改善、白血球数や CRP の正常化に加え、胸写上認められた浸潤影はほぼ消失した。

細菌学的検査では、5 例中 4 例で原因菌と推定される菌が 3 菌種 5 株分離された。分離菌は *Klebsiella pneumoniae* 1 株(菌量 1×10^6 /ml)、*Staphylococcus aureus* 1 株(菌量 4×10^5 /ml)、*Streptococcus pneumoniae* 3 株(菌量 4×10^7 /ml, 1×10^7 /ml, 4×10^5 /ml)であった。これらの菌は NM441 投与にて 5 株中 4 株が除菌されたが、*S. pneumoniae* 1 株(症例 2)は菌量において 4×10^7 /ml から 8×10^5 /ml と減少したものの残存した。なお、5 株中 4 株の分離菌に対する NM394 の MIC 値を測定したが、*S. aureus* (1 株)は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*S. pneumoniae* (3 株)はいずれも $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

NM441 投与前後の RBC, Ht, Hb, eosinophile, platelet, GOT, GPT, ALP, T-Bil, BUN, S-Cr の測定値を Table 2 に示した。5 例とも投与前後での異常変動は認められなかった。また副作用については、症例 4 で 1 回 300mg の 1 日 2 回投与で、9 日後から胃部不快感が出現し、11 日後に嘔吐がみられ投与を中止した。本剤投与中止後は無処置で速やかに症状は消失した。なお、他の 4 症例は副作用を認めなかった。

Table 1. Clinical results of NM441 in respiratory tract infections

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total (g)	Causative organism (MIC: µg/ml)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effects
		Underlying disease or complication									
1	42 M	bronchiectasis	200×2	7	2.8	<i>K. pneumoniae</i> (NT) ↓ normal flora	13800 ↓ 5800	3.6 ↓ 0.4	37 ↓ 21	good	(-)
		(-)									
2	26 F	bronchiectasis	200×2	7	2.8	<i>S. pneumoniae</i> (0.78) <i>S. aureus</i> (12.5) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (0.78)	14300 ↓ 7600	3.7 ↓ 0.3	12 ↓ 9	good	(-)
		(-)									
3	61 F	pneumonia	300×2	15	8.7	<i>S. pneumoniae</i> (0.78) ↓ normal flora	8900 ↓ 5600	2.6 ↓ 0.1	43 ↓ 12	good	(-)
		old pulmonary tuberculosis chronic respiratory failure									
4	65 F	pneumonia	300×2	12	6.9	<i>S. pneumoniae</i> (0.78) ↓ normal flora	3200 ↓ 3200	13.6 ↓ 0.5	83 ↓ 45	good	stomach discomfort vomiting
		sarcoidosis									
5	62 M	pneumonia	300×2	11	6.6	normal flora ↓ normal flora	10100 ↓ 6500	20.3 ↓ 0.2	94 ↓ 32	good	(-)
		alcoholic liver injury									

NT: not tested

Table 2. Laboratory findings of patients treated with NM441

Case No.	Age Sex	Time	RBC (×10 ⁴ /ml)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelet (×10 ⁴ /ml)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	42 M	B	447	39.1	13.9	2.5	36.0	19	14	193	0.5	16.0	0.62
		A	449	39.6	13.7	1.0	31.7	23	15	168	0.4	19.3	0.75
2	26 F	B	477	39.7	13.4	1.0	26.7	9	7	117	0.3	8.2	0.54
		A	452	37.6	13.0	2.0	33.6	11	7	112	0.3	9.6	0.68
3	61 F	B	437	42.2	13.9	0.0	27.5	17	9	189	0.2	13.1	0.66
		A	448	44.3	14.0	2.0	19.9	18	8	173	0.4	12.2	0.51
4	65 F	B	396	37.7	12.4	0.0	25.3	15	9	163	0.7	11.3	0.54
		A	402	38.9	12.7	1.0	45.1	19	7	177	0.5	15.5	0.70
5	62 M	B	440	44.3	15.3	0.0	23.6	31	19	245	2.6	8.3	0.70
		A	441	43.1	14.7	1.0	37.1	15	7	255	0.4	11.6	0.95

B: before A: after

NM394の主な呼吸器感染症の原因菌に対する抗菌力はMIC₉₀値で methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 12.5µg/ml, *Streptococcus pyogenes* 0.78µg/ml, *S. pneumoniae* 3.13µg/ml, *K. pneumoniae* 0.20µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13µg/ml, *Moraxella catarrhalis* 0.20µg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.05µg/mlで、特に *in vivo* の実験では、同系薬剤の ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) よりも優れた治療効果がみられたと報告されている¹⁾。一方、体内動態では200mg 1回内服での最高血中濃度は1.09µg/ml, 400mg 1回内服では1.88µg/mlといわれ¹⁾、前述の抗菌力と併せ考えると、呼吸器感染症に対する治療薬として大いに期待される。実際、今回分離された菌でのMICの測定値は *S. pneumoniae* 3株とも0.78µg/mlであった。しかしながら、症例2での *S. pneumoniae* はNM441の投与にて除菌できず、菌量が4×10⁷/mlより8×10⁵/mlに

減少したのみであった。本症例は両側の広汎な気管支拡張症であり、常時大量の膿性痰がみられ、しばしば緑膿菌感染もみられる難治症例であった。おそらく、喀痰内濃度などの局所要因が除菌できなかった原因に関与するものと推定される。今後このような症例については喀痰内濃度などの検討が必要と思われる。

NM441の副作用については、これまで2,024例中71例3.5%であったと報告され¹⁾、主なものは消化器症状(2.1%)、アレルギー症状(0.6%)、神経症状(0.6%)で重篤なものは認めていない。今回の検討では、5例中1例で胃部不快感、嘔吐がみられた。この症例では、NM441(1日600mg)の使用開始9日後に消化器症状が発現したもので、本剤投与中止のみで、無処置で速やかに軽快している。また、臨床検査値異常変動についてはこれまで1,726例中81例(4.7%)で認めたと報告されている¹⁾が、今回の検討では全く認められなかった。

以上 NM441 は *in vitro* での抗菌スペクトラムと抗菌力から呼吸器感染症に対して有用な薬剤と期待されるが、今回の臨床成績からも有効かつ安全性の高い薬剤であると思われる。

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
- 2) 加悦みわ子, 永沢善三, 南雲文夫, 植田 寛, 只野寿太郎: スパイラルシステムによる喀痰の定量培養。臨床病理 36: 481~486, 1988
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Clinical study on NM441 in respiratory tract infection

Hozumi Yamada, Yoshiaki Nakahara, Yosuke Aoki,
Shigetaka Kuroki and Osamu Katoh
Department of Internal Medicine, Saga Medical School
5-chome 1-1, Nabeshima, Saga 849, Japan

A clinical study on NM441 was performed in 5 patients, 2 with bronchiectasis and 3 with pneumonia. NM441 was given orally in a daily dose of 400mg or 600mg for 7~15 days.

The clinical effects was good in all cases. Bacteriologically, 5 strains (*Streptococcus pneumoniae* 3, *Staphylococcus aureus* 1 and *Klebsiella pneumoniae* 1) were isolated from 4 cases and 4 strains (*S. pneumoniae* 2, *S. aureus* 1 and *K. pneumoniae* 1) were eradicated by administration of NM441.

As side effects of attributable to administration of NM441, stomach discomfort and vomiting was found in 1 case, but these symptoms disappeared quickly without any treatment. And no laboratory abnormalities attributable to administration of this drug were found.