

## ニューキノロン系合成抗菌薬 NM441 の胆嚢組織内濃度、胆汁中濃度および外科感染症における臨床効果

村上 浩一<sup>1)</sup>・谷村 弘<sup>1)</sup>・石本喜和男<sup>1)</sup>・内山 和久<sup>1)</sup>・岩倉 伸次<sup>1)</sup>・青木 洋三<sup>2)</sup>  
 岡 統三<sup>2)</sup>・堂西 宏紀<sup>2)</sup>・山本 真二<sup>3)</sup>・一宮 源太<sup>4)</sup>・小林 康人<sup>4)</sup>・岩橋 秀幸<sup>5)</sup>  
 三島 秀雄<sup>5)</sup>・福永 裕充<sup>6)</sup>・林堂 元紀<sup>6)</sup>・堀田 司<sup>6)</sup>・橋本 雅夫<sup>7)</sup>・坂本 幸具<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学第2外科\*, <sup>2)</sup>橋本市民病院外科,

<sup>3)</sup>海南市民病院外科, <sup>4)</sup>和歌山労災病院外科, <sup>5)</sup>阪南市立病院外科,

<sup>6)</sup>済生会有田病院外科, <sup>7)</sup>日高総合病院外科

新しいニューキノロン系合成抗菌薬 NM441 の胆道系への移行および外科感染症に対する臨床効果について検討した。

1) 胆嚢摘出術を予定している12例に、術前 NM441 200mg を1日2回、2日間と手術当日に1回の計5回経口投与した結果、胆嚢組織内 NM394 (NM441 の活性本体) 濃度は最高 3.36 $\mu$ g/g、胆嚢胆汁中の NM394 およびグルクロン酸抱合体濃度はそれぞれ最高 42.2 $\mu$ g/ml、最高 28.4 $\mu$ g/ml であった。

また、末梢血中 NM394 濃度は最高 0.76 $\mu$ g/ml、さらに開腹手術を行った2例について門脈血中濃度を検討したところ、投与後 5.5~7 時間で NM394 濃度はそれぞれ 1.02 $\mu$ g/ml、0.49 $\mu$ g/ml であったが、NM441 は検出されなかった。

2) 経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) 3例、T-tube 挿入5例の胆汁ドレナージ施行8例に、NM441 200mg を単回投与した結果、胆汁中 NM394 は最高 45.6 $\mu$ g/ml であり、グルクロン酸抱合体濃度は最高 14.5 $\mu$ g/ml であった。一方、6時間までの尿中排泄率は NM394 が 9.6%、グルクロン酸抱合体が 0.12% であった。

3) Ursodeoxycholic acid (UDCA) 投与2例では、非投与例に比較して NM394 の胆汁中最高濃度が高く、同時に胆汁中回収率が増加した。

4) 臨床効果の検討では、胆道感染症4例 (胆嚢炎1例、胆管炎3例)、一般外科感染症8例 (肛門周囲膿瘍3例、創感染1例、感染性粉瘤3例、癰1例) に NM441 1日 200~400mg を3~8日間投与した。判定可能な11例の臨床効果は、「著効」7例、「有効」3例、「やや有効」1例であり、その有効率は 90.9% であった。細菌学的効果は、投与前に分離された11株中10株が消失した。副作用および臨床検査値異常変動は、いずれの症例にも認めなかった。

以上により、NM441 は胆道感染症をはじめとする外科感染症の治療に有用であるといえる。

**Key words:** NM441, NM394, 胆汁中移行, ニューキノロン系合成抗菌薬

NM441 は、キノロン環骨格の1位と2位をSを介して4員環構造とし、7位のピペラジン環にオキシジオキソレニルメチル基 (DMDO 基) を有する新しいプロドラッグ型のニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後、DMDO 基が離脱し活性本体の NM394 となり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、その他のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

我々は、今までに数種のニューキノロン系抗菌薬について外科感染症の基礎的・臨床的検討を行ってきた<sup>3-10)</sup>。NM441 についても、その抗菌スペクトルと抗菌力からみて胆道感染症への臨床応用が期待されるので、NM441 の胆道感染症をはじめとする外科感染症に対する治療薬としての意義を検討するため、基礎的・臨床的検討を行った。

### I. 対象と方法

1993年1月から1993年7月までに和歌山県立医科大学第2外科ならびに関連6施設で治療を受けた症例のうち、試験薬および試験の内容などを十分に説明し、文書または口頭で同意を得た32例を対象とした。

#### 1 胆嚢組織内濃度および胆汁中移行の検討

胆嚢組織内濃度は、胆嚢摘出術を予定している12例に術前より NM441 200mg を1日2回、2日間と手術当日に1回の計5回経口投与した。手術時、薬剤濃度測定用として、胆嚢穿刺による胆嚢胆汁および胆嚢組織を採取した。なお、胆嚢管クリップおよび胆嚢動脈結紮時を採取時刻とした。摘出した胆嚢組織は、生理食塩液にて洗浄後、付着した胆汁や血液を除去した後、-20°Cにて凍結、遮光にて保存した。

また、末梢静脈血を同じ時間に採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結、遮光にて保存した。

さらに開腹手術の場合には、門脈血を術中に空腸静脈から穿刺して採取し、NM441 および NM394 の門脈血中濃度を検討した。採取した血液は NM441 測定用と NM394 測定用とに分け、NM441 測定用のものには NM441 の分解を防ぐため内部標準液を含むアセトニトリルを直ちに混和し、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結、遮光にて保存した。

胆管胆汁中濃度は、T-tube 挿入 5 例、経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) 3 例の計 8 例に NM441 200mg を単回投与した。胆汁の採取は投与前および投与後 1, 2, 3, 4, 8, 12 時間の計 7 ポイント行い、 $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結、遮光にて保存した。

また、尿中濃度を検討するため、投与 2, 4, 6 時間後に採尿し、尿量測定後にその一部を  $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結、遮光にて保存した。

薬剤濃度測定は、胆嚢組織内濃度は *Escherichia coli* Kp 株または *E. coli* N691 株を検定菌とした bioassay 法で、血中濃度、胆汁中濃度および尿中濃度の測定は HPLC 法にて行った。

## 2. 臨床効果の検討

臨床症状として、胆道感染症では体温、全身所見 (悪寒・戦慄、黄疸、悪心・嘔吐)、疼痛などの局所所見、圧痛などの腹部触診所見、胆汁の性状を、また一般外科感染症 (手術創の感染、浅在性化膿性疾患) では局所所見 (発赤、疼痛、圧痛、排膿など) を観察した。

病巣の細菌学的検査について、投与前、投与後に細菌の分離・同定を原則として各医療機関において実施し、さらに嫌気性菌輸送用容器シードチューブを用いて株式会社三菱化学ビーシーエルへ送付し、細菌の分離・同定を行うとともに最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

臨床効果の判定は、自覚症状、白血球数・CRP などの検査所見の推移をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の 5 段階で判定した。

細菌学的効果の判定は、細菌学的検討が可能である症例について、起炎菌の消長をもとに「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」、「判定不能」の 5 段階で判定した。

## II. 成績

### 1. 胆嚢組織内濃度、胆汁中濃度

胆嚢摘出術の 12 例および胆汁ドレナージの 8 例の背景因子を Table 1 に示した。胆嚢摘出術例の年齢は 41 ~ 72 歳、胆汁ドレナージ例の年齢は 49 ~ 82 歳であった。

胆石症 12 例に対して、胆嚢摘出術の術前より NM441 200mg, 1 日 2 回, 2 日間および手術当日に 200mg 経口投与した際の NM394 濃度は、胆嚢組織で  $0.35 \sim 3.36 \mu\text{g/g}$ , 胆嚢胆汁で  $<0.05 \sim 42.2 \mu\text{g/ml}$ , 血清で  $0.08 \sim 0.76 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 1, Table 2)。

Table 1. Characteristics of the patients evaluated pharmacokinetics of NM441

Case no.	Age	Sex	Body weight (kg)	Surgery or biliary drainage
1	41	F	59	Cholecystectomy
2	47	M	73.5	
3	72	F	52.5	
4	64	F	63	
5	60	M	59	
6	69	F	42	
7	54	F	52.5	
8	69	F	45	
9	63	F	66	
10	63	M	60	
11	64	M	74.5	
12	71	M	62	
1	66	M	50	T-tube
2	65	F	54.5	PTCD before operation
3	63	F	66	T-tube
4	62	F	61	T-tube
5	82	F	43	T-tube
6	49	M	55	PTCD before operation
7	58	M	66	PTCD before operation
8	75	F	45	T-tube

PTCD: Percutaneous transhepatic cholangio-drainage

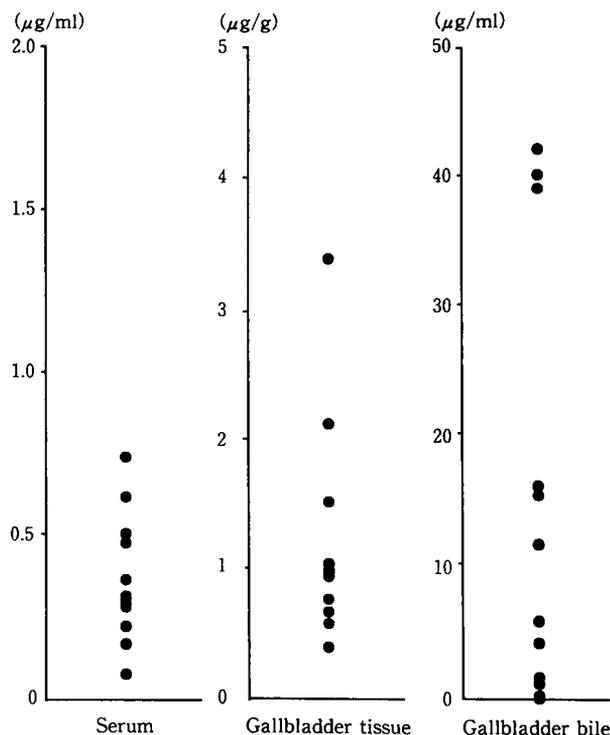


Fig. 1. NM394 level in serum, gallbladder tissue and bile

Table 2. Concentration of NM394 in serum, gallbladder bile and tissue

Case no.	Time after administration (minutes)	Sample	NM394	NM394 glucuronide
1	360	Serum	0.28	—
	417	Gallbladder bile	11.6	<0.01
	417	Gallbladder tissue	0.58	—
2	290	Serum	0.17	—
	290	Gallbladder bile	0.15	0.04
	290	Gallbladder tissue	0.35	—
3	120	Serum	0.31	—
	191	Gallbladder bile	40.2	10.7
	234	Gallbladder tissue	0.97	—
4	135	Serum	0.08	—
	210	Gallbladder bile	4.17	2.18
	330	Gallbladder tissue	1.03	—
5	120	Serum	0.29	—
	240	Gallbladder bile	39.1	28.4
	240	Gallbladder tissue	1.50	—
6	387	Serum	0.36	—
	387	Gallbladder bile	5.81	1.10
	387	Gallbladder tissue	0.93	—
7	246	Serum	0.50	—
	246	Gallbladder bile	1.65	1.97
	387	Gallbladder tissue	0.97	—
8	210	Serum	0.61	—
	250	Gallbladder bile	42.2	0.11
	250	Gallbladder tissue	2.10	—
9	140	Serum	0.47	—
	260	Gallbladder bile	1.19	0.43
	260	Gallbladder tissue	0.68	—
10	60	Serum	0.22	—
	256	Gallbladder bile	16.1	4.37
	256	Gallbladder tissue	0.74	—
11	443	Serum	0.29	—
	425	Portal vein blood	0.49	—
	321	Gallbladder bile	<0.05	0.12
	321	Gallbladder tissue	0.66	—
12	313	Serum	0.76	—
	338	Portal vein blood	1.02	—
	338	Gallbladder bile	15.2	3.54
	385	Gallbladder tissue	3.36	—

(μg/g·ml)

また、NM394 グルクロン酸抱合体濃度は胆嚢胆汁で <0.01~28.4μg/ml であった。

胆汁中の NM394 の未変化体濃度とグルクロン酸抱合体濃度の関係は、回帰直線  $y=0.289x+0.022$ ,  $r=0.735$  の正の相関 ( $p<0.001$ ) を示し、胆汁中のグルクロン酸抱合体濃度は、未変化体濃度の約 29% であると考えられた (Fig. 2)。

さらに、開腹手術の 2 例 (症例 11 および 12) について門脈血中の未変化体 NM441 濃度と活性本体 NM394 濃度の測定を行った結果、NM394 濃度は 5.5 時間後 1.02 μg/ml, 7 時間後 0.49 μg/ml であったが、NM441 はいずれも検出限界以下であった。

胆管胆汁中および尿中の NM394 濃度、NM394 グルクロン酸抱合体濃度を Table 3 に、胆汁中・尿中回収率

を Table 4 に示した。

胆汁中の NM394 濃度は投与後 1~2 時間で最高に達し <0.05~45.6 μg/ml であり、グルクロン酸抱合体濃度は投与後 1~2 時間で <0.01~14.5 μg/ml であった。

また、投与後 12 時間までの NM394 の胆汁中回収率は 0.05~1.88% と良好な胆汁中移行を認めた。

尿中の NM394 および NM394 グルクロン酸抱合体濃度は、それぞれ投与後 0~2 時間で 0.72~107 μg/ml, <0.05~1.82 μg/ml, 投与後 2~4 時間で 10.3~156 μg/ml, 0.16~1.66 μg/ml, 投与後 4~6 時間で 17.1~120 μg/ml, 0.51~1.25 μg/ml であり、投与後 6 時間で尿中回収率は、NM394 が 4.6~21.3%, NM394 グルクロン酸抱合体が 0.06~0.20% であった。

Fig. 3~5 に代表例 3 例の経時的な胆汁中 NM394 濃

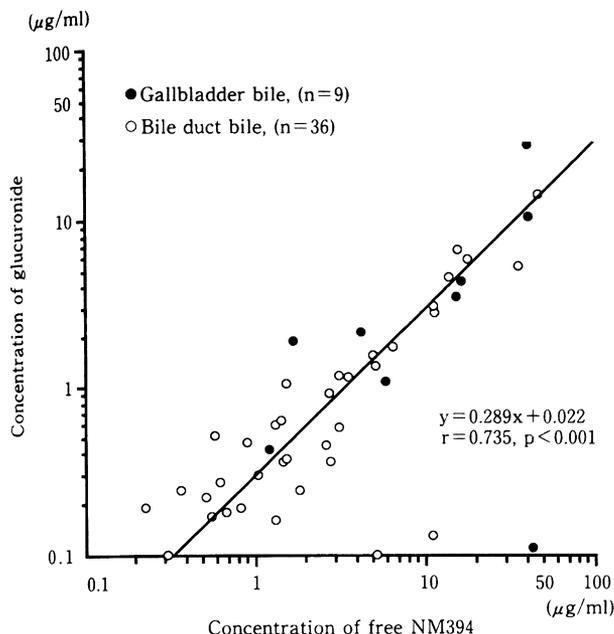


Fig. 2. Correlation between concentrations of free and glucuronide in human bile in the gallbladder and the bile duct after oral administration of NM441

度推移を示した。症例1では投与1～2時間後、最高濃度45.6 $\mu$ g/mlで、NM394の胆汁中および尿中回収率はそれぞれ1.88%、21.3%であった(Fig. 3)。症例4では投与2～3時間後、最高濃度11.2 $\mu$ g/mlで、NM394の胆汁中および尿中回収率はそれぞれ0.33%、7.4%であった(Fig. 4)。症例5では投与1～2時間後、最高濃度15.4 $\mu$ g/mlで、NM394の胆汁中および尿中回収率はそれぞれ0.23%、12.8%であった(Fig. 5)。

胆汁中移行を検討したT-tube挿入例5例中2例では、NM441投与前よりursodeoxycholic acid(UDCA)1日150mgを症例1では10日間、症例4では4日間投与していた。UDCA投与例と非投与例での胆汁中NM394濃度を比較検討すると、NM394の最高濃度は症例1、症例4でそれぞれ45.6 $\mu$ g/ml、11.2 $\mu$ g/mlで、非投与例よりも良好な胆汁中移行を認めた(Fig. 6)。一方、グルクロン酸抱合体濃度もNM394濃度と同様に非投与例に比し高く、NM394濃度とグルクロン酸抱合体の比率には変化を認めなかった。

胆汁中回収率および尿中回収率を比較検討すると、NM394の12時間の胆汁中回収率は平均0.41%で、6時間の尿中回収率は平均9.6%であった。しかし、UDCAを投与していた2例では、胆汁中回収率の尿中回収率に対する割合が非投与例に比し高く、胆汁中排泄が増加した。

Table 3. Biliary and urinary concentration of NM394

Case no.		Biliary concentration ( $\mu$ g/ml)						Urinary concentration ( $\mu$ g/ml)		
		0~1 h	1~2 h	2~3 h	3~4 h	4~8 h	8~12 h	0~2 h	2~4 h	4~6 h
1*	NM394	11.0	45.6	35.1	17.7	5.11	1.83	74.7	52.2	69.2
	NM394 glucuronide	3.09	14.5	5.36	5.87	1.34	0.24	0.34	0.63	1.08
2	NM394	0.60	1.31	3.10	3.51	0.81	0.28	17.7	92.1	90.4
	NM394 glucuronide	0.05	0.60	0.58	1.17	0.19	0.05	0.21	0.78	1.22
3	NM394	0.07	0.55	3.21	2.73	5.16	2.61	9.83	156	120
	NM394 glucuronide	<0.01	0.17	0.05	0.93	0.10	0.45	0.08	1.66	1.25
4*	NM394	0.10	10.9	11.2	6.49	2.76	1.45	14.7	38.7	59.7
	NM394 glucuronide	0.03	0.13	2.84	1.76	0.36	0.36	0.08	0.31	0.66
5	NM394	13.7	15.4	4.92	3.10	1.41	0.62	60.3	50.0	39.3
	NM394 glucuronide	4.62	6.80	1.58	1.18	0.63	0.27	0.49	0.55	0.51
6	NM394	0.55	0.89	0.51	1.52	0.58	0.37	107	23.6	17.1
	NM394 glucuronide	0.07	0.47	0.22	1.05	0.51	0.24	1.82	1.00	0.78
7	NM394	<0.05	<0.05	<0.05	0.08	1.31	0.23	0.72	10.3	32.4
	NM394 glucuronide	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.16	0.19	<0.05	0.16	0.64
8	NM394	<0.05	0.09	1.03	1.52	0.67	0.31	1.63	35.8	36.0
	NM394 glucuronide	<0.01	0.05	0.30	0.37	0.18	0.10			

\*: Oral administration of ursodeoxycholic acid at a dose of 150 mg for 4 days (Case 4) and 10 days (Case 1) before the examination

Table 4. Biliary and urinary excretion rate of NM394

Case no.	Biliary excretion rate (%: 0~12 hours)		Bile volume (ml)	Urinary excretion rate (%: 0~6 hours)		Urine volume (ml)
	NM394	glucuronide		NM394	glucuronide	
1*	1.88	0.49	284	21.3	0.20	670
2	0.16	0.04	300	6.0	0.07	180
3	0.36	0.09	300	—	—	—
4*	0.33	0.18	240	7.4	0.06	651
5	0.23	0.10	222	12.8	0.13	521
6	0.15	0.10	330	4.6	0.13	240
7	0.09	0.01	320	5.4	0.11	632
8	0.05	0.01	280	10.0	—	750
Mean	0.41	0.13	285	9.6	0.12	521

\*: Oral administration of ursodeoxycholic acid at a dose of 150mg for 4 days (Case 4) and 10 days (Case 1) before the examination

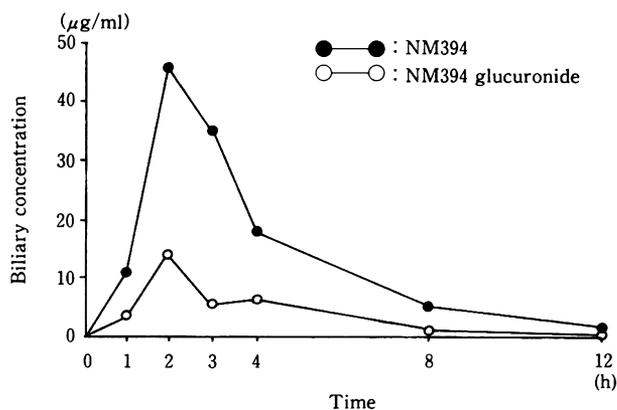


Fig. 3. Biliary excretion of NM394 (Case 1)

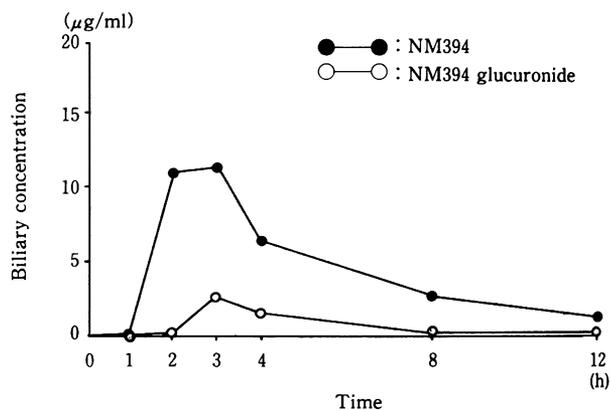


Fig. 4. Biliary excretion of NM394 (Case 4)

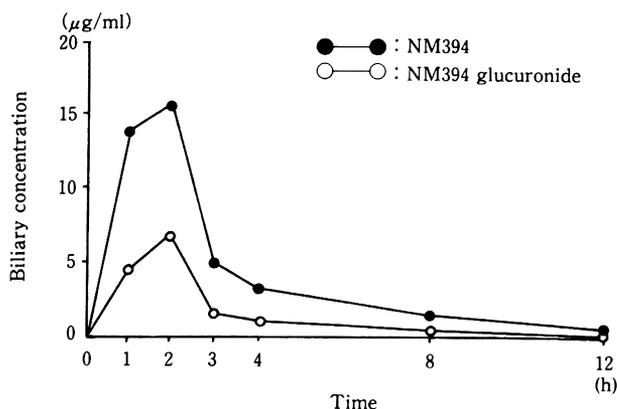


Fig. 5. Biliary excretion of NM394 (Case 5)

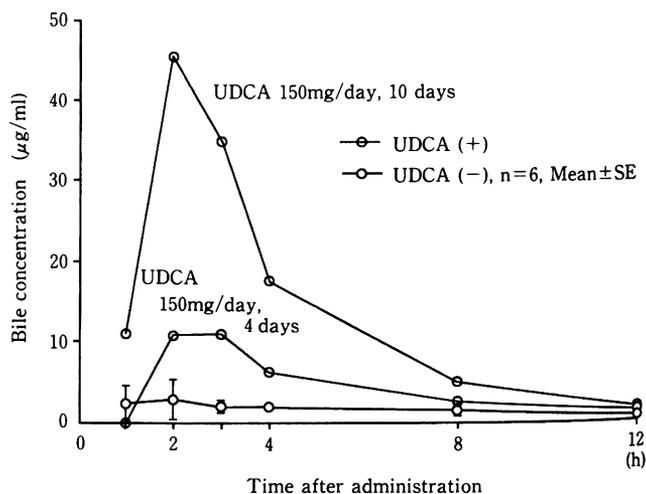


Fig. 6. Biliary concentration of NM394 in patients administered ursodeoxycholic acid (UDCA)

## 2. 臨床成績

NM441 1日200~400mgを3~8日間、胆嚢炎1例、胆管炎3例、肛門周囲膿瘍3例、創感染1例、感染性粉瘤3例、癰1例の外科感染症12例に経口投与した。このうち、胆管炎の1例(症例4)は投与前に細菌感染によると考えられた胆汁の色調異常が認められたため投与を行ったが、明白な炎症症状が認められなかったため臨床効果は「判定不能」とした。

外科感染症11例における臨床効果は、胆道感染症で3例ともに「有効」、肛門周囲膿瘍で3例ともに「著効」で、他の外科感染症では、創感染症例の1例を除き、すべて「著効」であり、外科感染症全体では「著効」7例、「有効」3例、「やや有効」1例であり、有効率は90.9%であった

(Table 5, 6)。

代表的な症例を紹介する。

症例1. 74歳, 男性。以前に右上腹部痛あり, 近医にて胆石症と診断を受けていたところ, 2日前より再度上腹部痛発現したため受診した。胆嚢炎の診断にてNM441 200mgを1日2回, 8日間投与した結果, 自覚症状が消失し, 解熱, CRPの改善, 白血球数の正常化が認められ, 「有効」と判定した。

症例2. 64歳, 女性。胆嚢癌による閉塞性黄疸に対してPTCDを施行後に内瘻化を行った。その後, 39°Cの発熱があり, 胆汁中に腸液の混入を認め, 胆汁の細菌培養にて, *Klebsiella pneumoniae* (MIC:  $\leq 0.025$ ), *Enterococcus faecalis* (MIC: 1.56) を検出し, NM441 200mg

Table 5. Clinical effects of NM441 on cholecystitis and cholangitis

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre-treatment	NM441		Isolated organisms*	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clinical effect	Bacteriological response	Ultrasonic findings	Adverse reaction
						mg $\times$ times $\times$ days	total (mg) (mg/kg/day)						
1	74 M	46	Cholecystitis	GB-Stone	—	200 $\times$ 2 $\times$ 8	3,200 (8.7)	not done	—	good	unknown	improved	(—)
2	64 F	36	Cholangitis (PTCD)	GB-cancer	—	200 $\times$ 2 $\times$ 6	2,400 (11.1)	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	good	partially eradicated	—	(—)
								<i>E. faecalis</i>	1.56				
								<i>E. faecalis</i>	1.56				
3	82 F	43	Cholangitis	GB-Stone	—	200 $\times$ 2 $\times$ 6	2,400 (9.3)	<i>E. coli</i>	$\leq 0.025$	good	replaced	—	(—)
								<i>E. faecium</i>	0.78				
								<i>E. faecalis</i>	0.39				
4	66 M	50	Cholangitis	Cholecysto-choledocholithiasis	—	200 $\times$ 2 $\times$ 3	1,200 (8.0)	not done	—	unknown	unknown	—	(—)
								<i>E. faecalis</i>	1.56				

\* before PTCD: Percutaneous transhepatic cholangio-drainage  
after GB: Gallbladder

B.W.: body weight

Table 6. Clinical effects of NM441 on surgical infections

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Pre-treatment	NM441		Isolated organisms*	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clinical effect	Bacteriological response	Adverse reaction
						mg $\times$ times $\times$ days	total (mg) (mg/kg/day)					
5	26 M	49.5	Periproctal abscess	—	—	100 $\times$ 2 $\times$ 4	800 (4.0)	<i>Prevotella</i> sp.	$\leq 0.025$	excellent	eradicated	(—)
								pus (—)	—			
6	36 M	82	Periproctal abscess	—	—	100 $\times$ 3 $\times$ 4	1200 (3.7)	<i>Prevotella</i> sp.	1.56	excellent	eradicated	(—)
								pus (—)	—			
7	39 M	84	Periproctal abscess	—	—	200 $\times$ 2 $\times$ 6	2200 (4.4)	<i>E. coli</i>	$\leq 0.025$	excellent	eradicated	(—)
								(—)	—			
8	43 F	54	Wound infection	Cervical cancer Carcinomatous peritonitis	ceftazidime	200 $\times$ 2 $\times$ 7	2800 (7.4)	not done	—	fair	unknown	(—)
								normal flora	—			
9	39 M	unknown	Infectious atheroma	—	—	100 $\times$ 2 $\times$ 5	1000	<i>S. epidermidis</i>	0.05	excellent	eradicated	(—)
								pus (—)	—			
10	64 M	64	Infectious atheroma	—	—	100 $\times$ 2 $\times$ 4	800 (3.1)	<i>P. acnes</i>	0.10	excellent	eradicated	(—)
								(—)	—			
11	51 F	55.5	Infectious atheroma	—	—	100 $\times$ 3 $\times$ 4	1200 (5.4)	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.10	excellent	eradicated	(—)
								(—)	—			
12	21 M	86.5	Furuncle	Diabetes mellitus	—	100 $\times$ 2 $\times$ 4	800 (2.3)	<i>Bacteroides</i> sp.	0.05	excellent	eradicated	(—)
								(—)	—			

\* before  
after

B.W.: body weight

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment

Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													Inoculum size $10^6$ CFU/ml	Not done	Total	
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1/1															1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>							0/1										0/1
<i>Enterococcus faecium</i>						1/1											1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.			1/1														1/1
<i>Escherichia coli</i>	2/2																2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1																1/1
<i>Propionibacterium acnes</i>			1/1														1/1
<i>Prevotella</i> spp.	1/1						1/1										2/2
<i>Bacteroides</i> sp.		1/1															1/1
Total	4/4	2/2	2/2			1/1	1/2										10/11

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Antibacterial activity of NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin

	Total	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													50%	90%		
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
NM394	11	4	2	2			1	2									0.05	1.56
ofloxacin	11		2	1	1	2	2	1	2								0.39	3.13
ciprofloxacin	11	3	1	2	1	1	2	1									0.10	0.78
tosufloxacin	11	3	2	3		2		1									0.10	0.39

を1日2回、6日間投与した結果、*K. pneumoniae*は消失し、CRPの改善を認めたことより「有効」と判定した。

症例3. 82歳、女性。以前に右上腹部痛あり、近医にて胆石症と診断を受けていたところ、4~5日前より再度上腹部痛発現したため受診した。発熱および白血球数増多は認めなかったが、血沈、CRPの上昇、胆汁の混濁、胆汁の細菌培養にて*E. coli* (MIC:  $\leq 0.025$ ), *Enterococcus faecium* (MIC: 0.78)を検出し、NM441 200mgを1日2回、6日間投与した結果、*E. coli*, *E. faecium*は消失し、*E. faecalis* (MIC: 0.39)に菌交代したが、胆汁性状、血沈、CRPの正常化が認められ、「有効」と判定した。

症例5. 26歳、男性。6日前より肛門痛あり受診した。肛門周囲膿瘍の診断にて外来で切開排膿術を施行し、その後、NM441 100mgを1日2回、4日間投与した結果、白血球数は11,700/ $\mu\text{l}$ より7,000/ $\mu\text{l}$ に低下した。CRPは2.7mg/dlより0.9mg/dlと低下した。また、投与前の膿から*Prevotella* sp. (MIC:  $\leq 0.025$ )が検出されたが消失し、「著効」と判定した。

症例7. 39歳、男性。2日前より肛門部痛増強し受診した。肛門周囲膿瘍の診断にて外来で切開排膿術を施行し、NM441 200mgを1日2回、6日間投与した結果、38.0°Cの体温が投与3日後に解熱し、投与6日後には白血球数が11,320/ $\mu\text{l}$ より7,360/ $\mu\text{l}$ に低下した。CRPは1.56mg/dlより0.33mg/dlと低下した。また、投与前の膿から*E. coli* (MIC:  $\leq 0.025$ )が検出されたが消失し、「著効」と判定した。

### 3. 細菌学的効果

本剤投与前に分離された11株中10株が消失し、投与後出現菌としては*E. faecalis* 1株が認められた。

投与前に検出した細菌に対するNM394のMICについて、グラム陽性菌では*Staphylococcus epidermidis* 0.05 $\mu\text{g/ml}$ , *E. faecalis* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ , *E. faecium* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ , *Corynebacterium* sp. 0.10 $\mu\text{g/ml}$ , グラム陰性菌では*E. coli*  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae*  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ , 嫌気性菌では*Propionibacterium acnes* 0.1 $\mu\text{g/ml}$ , *Prevotella* sp.  $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ および1.56 $\mu\text{g/ml}$ , *Bacteroides* sp. 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示した (Table 7)。

また、他のキノロン系抗菌薬3剤 ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) とMICを比較すると、MIC<sub>50</sub>ではNM394は0.05 $\mu\text{g/ml}$ と、OFLX, CPFX, TFLXより低値を示し、MIC<sub>90</sub>では1.56 $\mu\text{g/ml}$ と、OFLXよりも低値であった (Table 8)。

### 4. 副作用

自他覚的随伴症状などの副作用の発現および臨床検査値異常変動は、いずれの症例にも認めなかった。

## III. 考 察

近年、ニューキノロン系抗菌薬の開発により胆道感染症の治療は大きく変化し、一般病棟において胆石症に伴う中等度の胆道感染症は、経口抗菌薬で治療が行われ始めてきている。

一般に胆道感染症、特に胆嚢炎の場合には、(1) 主要起炎菌に対する抗菌スペクトルを有し、かつ抗菌力が強い

こと、(2) 感染部位に薬剤が十分かつ一定時間移行すること、(3) 安全性が高いことが必要である。

ニューキノロン系抗菌薬は優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、胆道系への移行も良好であり、従来より有用な薬剤として評価を受けている。NM441 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、その他のグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。また動物実験において、ラットに 20mg/kg 経口投与後の胆汁中排泄は投与量の 35.2% も認められ、5mg/kg 静注後の糞中にも胆汁由来であると考えられるほぼ同量の 32.7% が回収されたことより、ヒトでも胆道系への移行が良好であると期待された<sup>11)</sup>。

今回検討を行った胆嚢組織および胆嚢胆汁の NM394 濃度はそれぞれ最高 3.36 $\mu$ g/ml, 42.2 $\mu$ g/ml で、胆汁ドレナージ中の症例における胆管胆汁の NM394 濃度も投与後 2 時間で最高 45.6 $\mu$ g/ml に達し、*E. coli*, *Klebsiella* sp., *E. faecalis* などの主要検出菌の MIC を上回る良好な胆道系への移行が確認され、安定した抗菌力が期待できるといえる。

本剤はプロドラッグ型のニューキノロン系合成抗菌薬であることより、門脈血中の未変化体 NM441 の測定を試みた。その結果、活性本体である NM394 は検出されたが、NM441 は検出限界以下であった。検体採取時間がかかり遅いことを考慮すべきではあるが、本剤が活性本体 NM394 としてのみ体内分布するとして差し支えない。

我々が測定したものを含めて、各種ニューキノロン系合成抗菌薬の胆汁中移行を検討すると、free NM394 の胆汁中最高濃度は sparfloxacin, OFLX, lomefloxacin の中でも最も高く、良好な胆汁中移行を認めた<sup>3,5,8,12)</sup>。

また、ニューキノロン系合成抗菌薬は肝においてグルクロン酸抱合を受け、胆汁および尿中に排泄される<sup>13)</sup>。しかも、胆汁中のグルクロン酸抱合体の割合は薬剤によって差があり、また閉塞性黄疸や肝機能障害などの患者の病態によっても異なり、胆道感染症の治療に際しては注意が必要である。

NM441 も同様にグルクロン酸抱合を受けるが、胆汁中 NM394 グルクロン酸抱合体濃度は未変化体の約 29% であると考えられ、類薬と比較して少ないといえる。

今回、NM441 のヒト胆汁中移行に及ぼす UDCA の影響について検討した。UDCA を投与していた症例では、非投与例に比較して NM394 の胆汁中最高濃度が高く、同時に胆汁中回収率も増加した。これらは、UDCA 投与によって胆汁中総胆汁酸排泄量が増加し、また胆汁流量も増加することによって NM394 の胆汁中濃度および胆

汁中回収率も増加すると考えられた。

臨床成績について、外科領域感染症 11 例中、「著効」7 例、「有効」3 例、「やや有効」1 例であり、有効率は 90.9% であった。胆道感染症に対する有効性は 3 例とも「有効」の評価を受けており、経口抗菌薬として十分満足すべき結果であった。安全性の面で、我々の成績では単回投与例を含めた全症例に対して、自他覚的な副作用および薬剤の関与によると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかったことより、NM441 は安全性に優れた薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 3) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXI) —DL-8280 の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果。 *Chemotherapy* 32(S-1): 865~884, 1984
- 4) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXVII) —BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。 *Chemotherapy* 33(S-7): 892~910, 1985
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXXII) —Norfloxacin の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。 *感染症学雑誌* 61: 681~703, 1987
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXXIII) —NY-198 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。 *日本外科宝函* 57: 381~399, 1988
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXXIV) —T-3262 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果。 *Chemotherapy* 36(S-9): 814~841, 1988
- 8) 谷村 弘, 他: 新しいキノロン系抗菌剤 sparfloxacin の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および外科感染症における臨床効果。 *Chemotherapy* 39(S-4): 620~632, 1991
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (XXXVII) —Levofloxacin の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度及び臨床効果。 *Jpn J Antibiotics* 45: 557~568, 1992
- 10) 谷村 弘, 他: ニューキノロン系抗菌薬 temafloxacin の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および胆道感染症における臨床効果。 *Chemotherapy* 41(S-5): 662~676, 1993
- 11) 日本新薬株式会社 社内資料
- 12) 村上浩一, 谷村 弘: 新しいニューキノロン薬と治療戦略 外科感染症。 *Progress in Medicine* 14: 2151~2155, 1994
- 13) 谷村 弘, 湯川裕史: 胆道感染症。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p 209~217, ライフ・サイエンス社, 東京, 1991

## Excretion into bile and gallbladder tissue level of a new quinolone, NM441, and its clinical efficacy on surgical infections

Koichi Murakami<sup>1)</sup>, Hiroshi Tanimura<sup>1)</sup>, Kiwao Ishimoto<sup>1)</sup>, Kazuhisa Uchiyama<sup>1)</sup>, Shinji Iwakura<sup>1)</sup>, Yozo Aoki<sup>2)</sup>, Sumikazu Oka<sup>2)</sup>, Hironori Donishi<sup>2)</sup>, Shinji Yamamoto<sup>3)</sup>, Genta Ichimiya<sup>4)</sup>, Yasuhito Kobayashi<sup>4)</sup>, Hideyuki Iwashashi<sup>5)</sup>, Hideo Mishima<sup>5)</sup>, Hiromitsu Fukunaga<sup>6)</sup>, Motonori Hayashido<sup>6)</sup>, Tsukasa Hotta<sup>6)</sup>, Masao Hashimoto<sup>7)</sup> and Yukitomo Sakamoto<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Surgery, Wakayama Medical School  
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

<sup>2)</sup>Department of Surgery, Hashimoto City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Surgery, Kainan City Hospital

<sup>4)</sup>Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

<sup>5)</sup>Department of Surgery, Hannan City Hospital

<sup>6)</sup>Department of Surgery, Saiseikai Arida Hospital

<sup>7)</sup>Department of Surgery, Hidaka General Hospital

We evaluated the excretion into common bile duct bile, the gallbladder tissue and bile levels of a new quinolone, NM441, and its clinical efficacy on surgical infections.

1) NM441 was administered to 12 patients at a dose of 200mg twice a day. After repeated administration of this dose 5 times, the highest concentration of NM394 as the active form of NM441 in the gallbladder tissue was 3.36 $\mu$ g/g. The highest concentrations of NM394 and its glucuronide in the gallbladder bile were 42.2 $\mu$ g/ml and 28.4 $\mu$ g/ml, respectively. The highest concentration of NM394 in serum was 0.76 $\mu$ g/ml. No NM441 was detected in the blood from the portal vein in 2 patients when the levels of NM394 were 1.02 $\mu$ g/ml and 0.49 $\mu$ g/ml at about 5 and 7 hours after administration, respectively.

2) The maximum bile concentrations of NM394 and its glucuronide in the common bile duct bile were 45.6 $\mu$ g/ml and 14.5 $\mu$ g/ml. The recovery rate of NM394 and its glucuronide in urine for 6 hours were 9.6% and 0.12%, respectively.

3) A total of 12 patients with surgical infections were treated orally at 200~400mg a day for 3 to 8 days. The clinical results in 11 evaluable patients based on clinical course were excellent in 7 cases, good in 3 and fair in 1. Bacteriologically, 10 of the 11 strains isolated clinically before administration were eradicated by treatment with NM441. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.

From these results, we concluded that NM441 might be a useful drug for the treatment of surgical infections.