

耳鼻咽喉科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

新川 敦¹⁾・木村 栄成¹⁾・出井 教雄¹⁾・田村 嘉之¹⁾・坂井 真¹⁾
 佐藤むつみ²⁾・高橋 秀明²⁾・山崎 充代²⁾・三宅 浩郷²⁾

¹⁾東海大学医学部耳鼻咽喉科教室*, ²⁾東海大学医学部附属東京病院耳鼻咽喉科

新しいニューキノロン系抗菌剤である NM441 の基礎的・臨床的検討を試み、本剤の有効性、安全性についての成績を得た。

基礎的には NM441 の抗菌活性体である NM394 の組織中への移行を検討した。200mg 単回経口投与 1～9 時間後の上顎洞および篩骨洞粘膜での NM394 の組織内濃度は 0.24～0.84 $\mu\text{g/g}$ であった。また、中耳粘膜には 0.13～21.64 $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃には 0.35～1.79 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し、血清中濃度の 0.52～58.2 倍であった。

臨床的には本剤を 1 回 100～200mg、1 日 2 回、2～14 日間、慢性中耳炎急性増悪、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性扁桃周囲炎、急性咽頭炎、急性外耳炎、急性顎下腺炎などの耳鼻咽喉科各種感染症 29 例に経口投与した。臨床効果は「著効」9 例、「有効」10 例、「やや有効」4 例、「無効」4 例、「判定不能」2 例であり、「判定不能」を除いた 27 例における有効率は 70.4% であった。

副作用は 3 例にみられ、その内訳は、めまい、軟便、発疹各 1 例であった。本剤によると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績から、NM441 は耳鼻咽喉科各種感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

Key words: NM441, NM394, 耳鼻咽喉科感染症, 組織内移行, ニューキノロン

NM441 は日本新薬株式会社で合成された新しいプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌剤であり、NM441 の抗菌活性体である NM394 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌に優れた抗菌力を示すとされている^{1,2)}。

今回我々は、この新しい経口抗菌剤 NM441 の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を試みたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 組織移行

平成 4 年 11 月から平成 5 年 8 月までの間に東海大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診し、治療上摘出することが必要と認められ、かつ本試験参加の同意が得られた 39 例において、NM394 の上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、中耳粘膜、口蓋扁桃などの組織への移行を検討した。NM441 200mg 単回投与後の血清中および組織中の NM394 濃度を測定した。

2. 投与方法および材料採取方法

投与方法は組織摘出術開始前に NM441 200mg を単回経口投与した。投与 1～9 時間後に各組織を採取し、同時に採血した。血液は直ちに血清に分離した後、組織とともに -80°C にて凍結保存した。

3. 測定方法

NM394 の濃度測定は、血清中濃度については HPLC 法、組織内濃度については *Escherichia coli* を検定菌とする Bioassay 法にて日本新薬株式会社または株式会社

三菱化学ビーシーエルで行った。

4. 成績

手術を行った 39 例の NM394 の血清および組織内濃度を示したものが Table 1 である。

組織の採取時間は NM441 投与 60 分～9 時間 15 分後であった。NM394 の濃度は、上顎洞粘膜では投与 7 時間後に 0.24 $\mu\text{g/g}$ 、9 時間後では 0.6 $\mu\text{g/g}$ であった。篩骨洞粘膜では投与 70 分後に最高 0.84 $\mu\text{g/g}$ 、7 時間後に 0.41 $\mu\text{g/g}$ を示し、いずれも血清中濃度より高値であった。組織内/血清中の濃度比は 1.47～2.63 であった。中耳粘膜では投与 2～4 時間後に最高 21.64 $\mu\text{g/g}$ 、7～9 時間後に最高 8.25 $\mu\text{g/g}$ を示すものがあつた。組織内濃度は明らかに血清中濃度を上まわり、その濃度比は 2、3 の例を除き 0.52～58.2 であった。扁桃組織では投与 3～4 時間後に最高 1.79 $\mu\text{g/g}$ 、7 時間後に 0.43 $\mu\text{g/g}$ の NM394 が認められ、濃度比は 3.18～4.37 であった (Fig. 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象

平成 4 年 11 月から平成 5 年 8 月までに東海大学医学部附属病院および東海大学医学部附属東京病院の耳鼻咽喉科を受診した感染症の症例で、本試験参加の同意が得られた症例に対し、NM441 を 1 回 100～200mg、1 日 2 回、3～14 日間投与し、その臨床効果および安全性について検討した。また、NM441 投与前後には血液一般検

Table 1. Serum and tissue levels of NM394 after administration of 200mg

No.	Sex	Age (yr)	B.W. (kg)	Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)			Tissue/Serum ratio
						Maxillary sinus Ethmoidal sinus	Middle ear mucosa	Tonsil	
1	F	51	50	65	0.026	<0.063			2.63
2	F	42	43	70	0.32	0.84			
3	M	31	63	80	0.032	<0.125			
4	M	56	71	90	0.55	<0.063			
5	M	42	67	100	0.018	<0.125			
6	F	42	43	100	0.022	<0.083			
7	M	22	61	100	0.026	<0.063			
8	M	43	79	115	0.026	<0.063			
9	F	27	43	405	0.19	0.28		1.47	
10	M	31	79	420	0.13	0.24		1.85	
11	M	72		420	0.28	0.41		1.46	
12	F	18	43	555	0.38	0.6		1.58	
13	F	47	60	60	0.039		<0.25		0.52
14	M	61	73	90	0.017		<0.40		
15	F	59	48	104	0.039		<0.775		
16	F	53	46	125	0.25		0.13		
17	M	51	48	130	0.029		8.0	275.86	
18	M	49	57	150	0.025		4.1	164.00	
19	F	40	60	153	0.06		2.26	37.67	
20	F	53	42	165	0.030		<0.40		
21	F	49	42	169	0.024		<0.25		
22	F	40	45	180	0.024		<0.25		
23	F	52	52	200	0.09		5.24	58.22	
24	F	69	45	200	0.45		0.92	2.04	
25	M	53	64	210	0.041		21.64	527.80	
26	F	50	48	400	0.23		0.33	1.43	
27	M	61	52	440	0.026		<0.25		
28	F	35	48	450	0.19		2.12	11.16	
29	F	43	50	455	0.32		0.93	2.91	
30	F	51	46	465	0.18		0.37	2.06	
31	F	44	51	497	0.20		0.3	1.50	
32	F	40	59	520	0.20		8.25	41.25	
33	F	35	91	78	0.025		<0.063		3.64
34	F	42	49	85	0.017		<0.063		
35	M	29	70	87	0.028		<0.125		
36	F	59	55	187	0.39		1.42		
37	M	49	65	220	0.11		0.35	3.18	
38	F	20	51	236	0.41		1.79	4.37	
39	M	20	76	430	0.11		0.43	3.91	

B.W.: body weight

査, 肝機能検査, 尿検査を可能な限り実施し, NM441 投与中には原則として併用薬は使用しないこととした。

2. 効果判定

臨床効果は自覚症状, 検査所見の推移をもとに耳鼻咽喉科領域委員会判定規準に準拠して「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の5段階で判定した。

また, 本試験の細菌学的検討のため薬剤投与開始前および投与終了時に検体を採取し, 細菌学的検査を行った。投与終了時の検体採取は, 中耳炎, 副鼻腔炎では分泌物が認められる場合, 扁桃炎では膿苔が認められるか発赤その他の臨床症状が消失していない場合とした。採取した検体は株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し, 細菌の分離同定と感受性測定 (MIC) を日本化学療法学会標準法³⁾に従って行った。また, 別に各施設で細菌学的検査を実施し, 菌の消長を検討した。

3 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症に本薬剤を投与した全症例の詳細を Table 2 に示した。症例の疾患別の内訳は慢性中耳炎急性増悪 16 例, 急性中耳炎 1 例, 急性副鼻腔炎 7 例, 急性扁桃炎 1 例, 急性扁桃周囲炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例, 急性外耳炎 1 例, 急性顎下腺炎 1 例であった。投与期間は 2~14 日間で, 7 日間投与が最も多かった。

以下に各疾患ごとの詳細を述べる。

1) 慢性中耳炎急性増悪

適応菌種外の真菌が投与前に検出された 1 例 (症例 16) を除く, 15 例 (症例 1~15) の慢性中耳炎急性増悪例について NM441 の有用性を検討した。

臨床効果は「著効」3 例, 「有効」7 例, 「やや有効」4 例, 「無効」1 例で, 有効率は 66.7% であった。

検出菌からみると, *Staphylococcus aureus* 3 株, coagulase-negative *Staphylococcus* 1 株, *Corynebacterium*

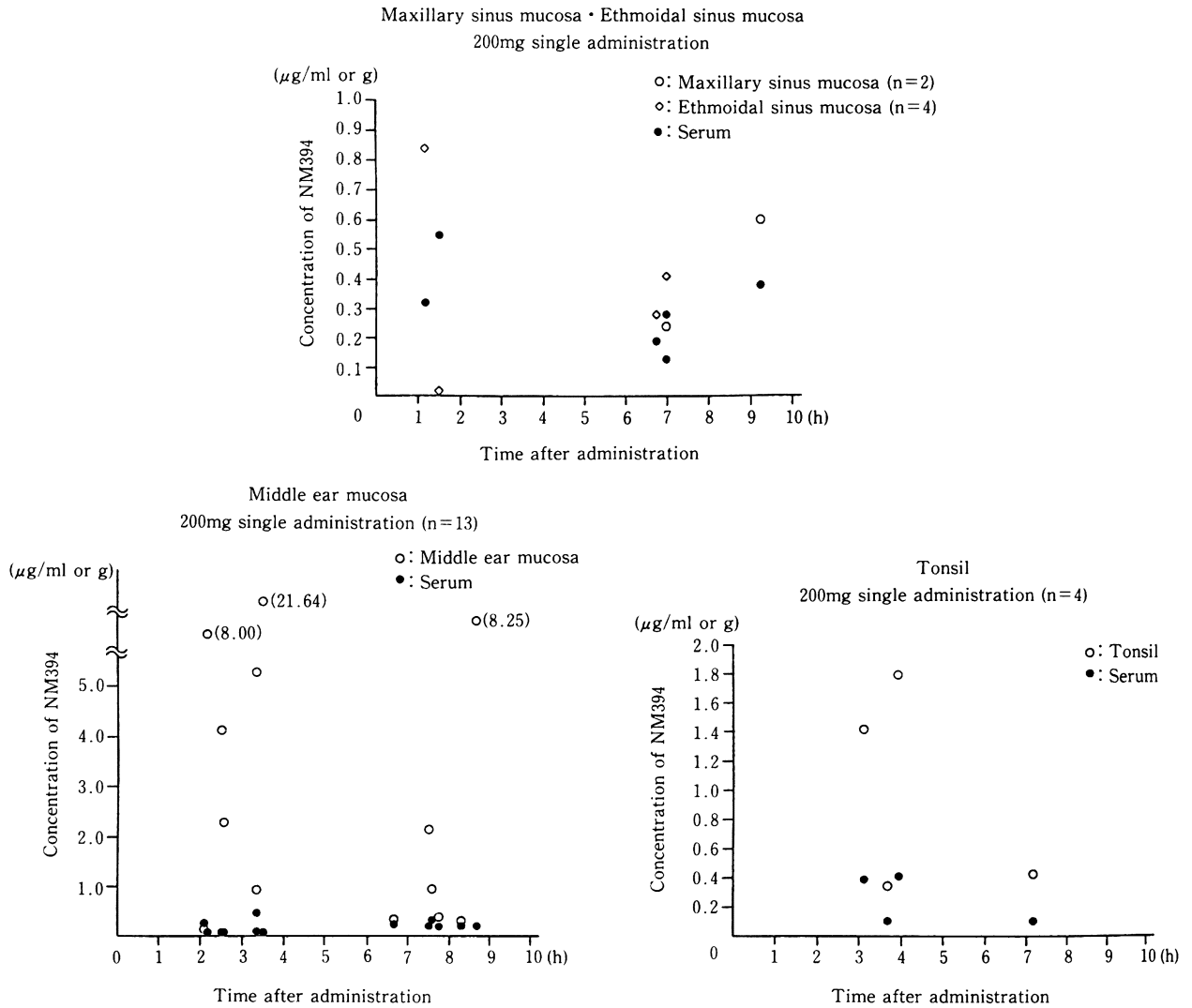


Fig. 1. Serum and tissue levels of NM394 after administration of 200mg

sp. 2株, *Staphylococcus epidermidis* 2株などのグラム陽性菌のうち, *S. aureus* 2株と *Corynebacterium* sp. 2株は存続し, その他は除菌された。グラム陰性菌は, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Alcaligenes* sp. 各1株が検出され, NM441投与によりすべて除菌された。なかでも, *P. aeruginosa* (MIC 0.10 μ g/ml), *S. marcescens* (MIC \leq 0.025 μ g/ml), *K. pneumoniae* (MIC \leq 0.025 μ g/ml)などと低いMICを示し, これが優れた臨床効果につながったものと考えられた。

2) 急性中耳炎

症例17は急性中耳炎と診断され, 本剤を1回100mg投与後めまいが発現し, 翌日も投与したところ再度同じ症状が発現したため投与を中止した。中止後症状は消失した。2日後の所見ではめまいは認められず, 特に処置をしていない。

3) 急性副鼻腔炎

症例18~24の7例は急性副鼻腔炎症例である。起炎菌としては β -*Streptococcus*, Group C *Streptococcus*のグラム陽性菌, *Prevotella oris*, *Prevotella buccae*の嫌気性菌が各1株検出され, NM441投与によりすべて消失した。

臨床効果は「著効」4例, 「有効」2例, 「無効」1例であり, 有効率85.7%であった。「著効」4例のうち3例の起炎菌は消失しており, 症例18では菌の消長は追えなかったものの顕著な急性副鼻腔炎の症状を呈しており, 著明な改善をみたため「著効」と判定した。

症例20は臨床症状が著明に改善したが鼻汁がわずかに残ったため「有効」とした。投与前*Streptococcus pneumoniae*が検出されたが, 投与後菌の検索を実施しなかった。

症例21は臨床症状はほとんどの項目で改善しているが上顎洞貯留液が残存したため「有効」とした。投与前

Table 2. Clinical effects of NM441

No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organism		MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effect
			Before	After		Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacterio- logical	
1	K.U. F 72	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>H. influenzae</i> (+)	(-)	0.05	100 \times 2	7	1.4	Good	Eradicated	(-)
2	F.S. F 24	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i>	(-)		200 \times 2	7	2.8	Good	Eradicated	(-)
3	N.M. F 43	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H)	not done	0.20	200 \times 2	10	4.0	Fair	Unknown	(-)
4	S.T. M 48	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H) <i>Corynebacterium</i> sp. (H) <i>S. aureus</i> (H) <i>Corynebacterium</i> sp. (H)		0.20 6.25 0.78 0.39	200 \times 2	7	2.8	Fair	Persisted	(-)
5	H.M. F 55	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+) not done		0.20 0.10	200 \times 2	9	3.6	Good	Unknown	(-)
6	T.Y. F 53	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. marcescens</i> (+) <i>S. maltophilia</i> (+) (-)		\leq 0.025 6.25	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	(-)
7	I.M. F 37	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> (H) (-)		0.10	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	(-)
8	I.H. F 54	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H) <i>S. aureus</i> (H)		3.13 3.13	200 \times 2	4	1.6	Poor	Persisted	(-)
9	S.M. M 55	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H) (-)		0.20	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	(-)
10	W.M. M 22	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>K. pneumoniae</i> (H) <i>Alcaligenes</i> sp. (H) (-)		\leq 0.025 12.5	200 \times 2	7	2.8	Good	Eradicated	(-)
11	K.Y. M 59	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> (H) not done		0.39	200 \times 2	9	3.6	Fair	Unknown	(-)
12	W.N. F 53	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	(-) (-)			200 \times 2	7	2.8	Good	Unknown	(-)
13	M.H. M 79	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> (+) (-)		0.20	200 \times 2	7	2.8	Good	Eradicated	(-)
14	I.R. F 19	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>P. stuartii</i> (H) CNS (H) not done		\leq 0.025 0.20	200 \times 2	10	4.0	Good	Unknown	(-)
15	M.F. F 69	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<i>Corynebacterium</i> sp. (H) CNS (H) <i>Corynebacterium</i> sp. (H)		1.56 0.10 3.13	200 \times 2	7	2.8	Fair	Partially eradicated	(-)

CSN: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 2. Clinical effects of NM441

No.	Name Sex Age	Diagnosis	Organism Before After	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effect
					Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical	Bacterio- logical	
16	M.M. M 52	Chronic otitis media (Acute exacerbation)	<u><i>Aspergillus</i> sp.(+)</u> not done		200 \times 2	10	4.0	Unknown	Unknown	(-)
17	T.K. F 68	Acute otitis media	<u><i>M. catarrhalis</i> (+)</u> not done	0.10	200 \times 1	2	0.4	Unknown	Unknown	Dizziness
18	I.N. M 34	Acute paranasal sinusitis	<u>normal flora</u> (-)		200 \times 2	13	5.2	Excellent	Unknown	(-)
19	C.K. M 25	Acute paranasal sinusitis	<u><i>P. oris</i> (+)</u> (-)	0.10	200 \times 2	14	5.6	Excellent	Eradicated	(-)
20	N.K. M 35	Acute paranasal sinusitis	<u><i>S. pneumoniae</i> (+)</u> not done		200 \times 2	12	4.8	Good	Unknown	(-)
21	N.K. M 30	Acute paranasal sinusitis	<u><i>P. buccae</i> (+)</u> <i>Bacteroides</i> sp.(#) <i>P. micros</i> (#)	0.39 0.39 1.56	200 \times 2	11	4.4	Good	Replaced	(-)
22	K.T. M 50	Acute paranasal sinusitis	<u>β-<i>Streptococcus</i> (+)</u> (-)	0.39	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	(-)
23	T.K. F 22	Acute paranasal sinusitis	<u><i>S. epidermidis</i> (#)</u> not done	0.20	200 \times 2	5	2.0	Poor	Unknown	(-)
24	F.H. M 50	Acute paranasal sinusitis	<u>Group C <i>Streptococcus</i> (+)</u> (-)	0.39	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	Eruption
25	M.Y. M 37	Acute tonsillitis	<u><i>S. pyogenes</i> (#)</u> <i>S. pyogenes</i> (+)	0.78 1.56	200 \times 2	7	2.8	Poor	Persisted	Stools loose
26	K.T. M 21	Acute peritonsillitis	<u>normal flora</u> (-)		200 \times 2	6	2.4	Excellent	Unknown	(-)
27	K.Y. M 37	Acute pharyngolaryngitis	<u>not done</u> not done		200 \times 2	5	2.0	Poor	Unknown	(-)
28	O.K. F 55	Acute otitis externa	<u><i>Corynebacterium</i> sp.(#)</u> (-)	0.20	200 \times 2	7	2.8	Excellent	Eradicated	(-)
29	Y.S. F 65	Acute submaxillaritis	<u>not done</u> not done		100 \times 2	14	2.8	Good	Unknown	(-)

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

に検出された *P. buccae* が消失し、投与後 *Peptostreptococcus micros*, *Bacteroides* sp. の嫌気性菌が出現した。

症例 24 は NM441 初回投与後発疹が出現したがすぐに消失し投与を続行したが、以後発疹は出現せず 7 日間の投与を終了した。臨床効果は「著効」と判定した。

4) その他

急性扁桃炎：症例 25 は急性扁桃炎の症例である。投与 2 日後に軽度の軟便が出現、無処置のまま服薬を続け、2 日間で軟便は消失した。7 日間投与したが起炎菌は消失せず、臨床効果は「無効」であった。

急性扁桃周囲炎：症例 26 は咽頭痛を訴えて受診し、扁桃周囲の腫脹、膿苔・膿栓子が高度であった。投与前の検出菌は常在菌のみであったが、投与 6 日後すべての他覚所見が消失したので「著効」と判定した。

急性咽喉炎：症例 27 は急性咽喉炎の症例である。NM441 投与 5 日後も咽頭痛、嚥下痛、発赤などが消失せず「無効」であった。本症例は細菌検査のための材料を採取できなかった。

急性外耳炎：症例 28 は投与前 *Corynebacterium* sp. (MIC 0.20 μ g/ml) が検出され、NM441 7 日間投与により除菌された。投与後、外耳発赤、分泌物をはじめとしたすべての症状が消失したので「著効」と判定した。

急性顎下腺炎：症例 29 は急性顎下腺炎に NM441 を 14 日間投与した症例である。14 日後には臨床症状の消失がみられているが、7 日後の段階で軽度の腫脹のみが残っていたため「有効」とした。投与前白血球数は著明に増加していたが、膿汁分泌がみられなかったため菌検査はできなかった。

以上、副作用で中止した 1 例、および真菌が投与前に検出された 1 例を除き、効果判定のできた 27 例のまとめを Table 3 に示した。全体では 27 例中「著効」9 例、「有効」10 例で、有効率は 70.4% という成績が得られた。細菌学的効果を見ると Table 4 に示すように、グラム陽性菌で 12 株中 7 株、58.3% が消失した。グラム陰性菌は 6 株すべてが消失し、嫌気性菌 2 株も消失した。20 株中 15 株、75.0% の消失率が得られた。

Table 3. Clinical effectiveness of NM441

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic otitis media (acute exacerbation)	15	3	7	4	1	10/15
Acute paranasal sinusitis	7	4	2		1	6/7
Acute tonsillitis	1				1	0/1
Acute peritonsillitis	1	1				1/1
Acute pharyngolaryngitis	1				1	0/1
Acute otitis externa	1	1				1/1
Acute submaxillaritis	1		1			1/1
Total	27	9	10	4	4	19/27 (70.4)

Table 4. Bacteriological response to NM441

Organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobe Gram(+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2	1/3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2		2/2
	coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	1	1		1/1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1	0/1
	β - <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	Group C <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	3	1	2	1/3
	sub total	12	7	5	7/12 (58.3)
Aerobe Gram(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>Serratia marcescens</i>	1	1		1/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1		1/1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1		1/1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1		1/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		1/1
sub total	6	6	0	6/6 (100)	
Anaerobe	<i>Prevotella buccae</i>	1	1		1/1
	<i>Prevotella oris</i>	1	1		1/1
sub total	2	2	0	2/2 (100)	
Total		20	15	5	15/20 (75.0)

Table 5. Laboratory findings before and after administration of NM441

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)					Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
						baso	eosino	neutro	lympho	mono							
6	B	368	11.9	33.3	6,200	0.6	6.0	61.3	27.4	4.7	25.6	14	9	161	0.2	13.8	0.6
	A	380	12.0	34.0	6,100	0.6	5.0	60.3	29.1	5.0	20.2	12	10	150	0.3	13.8	0.6
7	B	484	13.5	40.3	9,000	0.7	2.9	73.3	19.1	4.0	34.5	16	20	144	0.5	10.3	0.6
	A	483	13.5	39.4	7,400	0.7	7.2	61.7	25.4	5.0	33.4	13	16	141	0.5	13.8	0.7
10	B	524	14.6	42.4	9,700	0.7	6.8	66.5	21.3	4.7	26.2	25	23	139	0.4	12.9	1.0
	A	520	14.3	41.3	6,700	0.2	7.3	60.0	26.3	6.2	22.8	20	23	141	0.4	12.0	1.0
12	B	444	13.4	40.1	6,000	1.0	1.5	48.3	42.6	6.6	19.4	19	15	171	0.6	20.3	0.6
	A	402	12.3	36.2	4,300	1.2	1.6	44.8	47.3	5.1	19.0	18	11	155	0.5	16.1	0.7
13	B	447	14.4	41.1	7,600	0.5	3.7	65.6	25.0	5.2	16.6	20	10	120	0.4	14.8	0.9
	A	450	14.5	42.0	6,400	0.5	4.0	60.3	30.2	5.0	18.0	21	10	124	0.4	14.2	0.9
14	B	427	13.0	37.7	5,600	0.5	2.1	61.0	32.1	4.3	23.6	13	9	115	0.5	16.4	0.7
	A	421	12.6	37.1	7,000	0.6	1.4	63.9	27.9	6.2	21.6	14	7	115	0.8	11.7	0.8
15	B	435	13.8	40.5	3,900	0	1.0	52.0	30.0	14.0	20.9	27	40	131	0.2	13.3	0.7
	A	419	13.5	39.1	4,400	0.9	3.8	49.2	39.8	6.3	22.1	25	47	125	0.2	13.6	0.7
16	B	451	14.1	40.6	4,700	1.5	1.3	52.9	39.2	5.1	20.0	15	11	115	0.4	11.9	0.8
	A	459	14.5	40.6	4,800	0.6	0.8	52.4	41.2	5.0	18.6	18	12	114	1.2	11.6	0.8
18	B	535	15.3	43.4	7,600	0.4	4.6	50.6	36.0	8.4	22.7	30	40	200	0.6	13.6	0.9
	A	561	16.1	46.6	8,900	0	3.0	54.0	37.0	3.0	20.4	31	39	169	1.3	16.2	1.0
19	B	536	15.9	47.6	6,300	1.1	4.6	57.4	31.5	5.4	19.2	14	19	136	0.5	12.0	0.9
	A	549	17.1	48.3	5,500	0.6	4.8	55.7	33.0	5.9	20.4	14	20	124	0.4	12.1	0.9
20	B	466	15.0	42.9	10,200	0.5	2.4	62.9	29.1	5.1	23.7	15	30	227	0.4	13.8	1.0
	A	467	14.9	42.8	8,900	0.8	2.5	60.0	30.7	6.0	19.3	20	33	207	0.5	14.5	1.1
21	B	427	13.1	38.9	5,600	0.7	7.7	38.4	47.1	6.1	29.8	15	15	119	0.2	8.3	0.8
	A	436	13.5	40.1	5,700	1.0	8.0	29.0	53.0	8.0	25.2	14	9	124	0.6	11.7	0.9
22	B	465	15.6	45.1	6,500	0.6	2.5	66.1	26.0	4.8	34.1	25	23	200	0.5	14.2	1.0
	A	458	15.6	44.3	6,300	1.1	2.4	61.8	28.1	6.6	33.1	26	23	195	0.4	13.8	0.9
23	B	370	11.0	31.6	8,200	0.5	1.9	60.1	32.2	5.3	46.9	14	8	118	0.5	8.4	0.8
	A	379	11.3	32.4	9,100	0.4	1.8	56.9	36.3	4.6	49.0	16	8	130	0.4	10.4	0.8
24	B	502	15.8	44.7	9,400	0	2.0	59.0	31.0	8.0	22.7	43	73	134	0.6	17.9	1.0
	A	512	16.0	45.3	7,800	0	6.0	46.0	44.0	4.0	25.5	52	83	144	0.8	17.6	1.0
25	B	495	15.6	44.4	13,000	0	1.0	78.0	17.0	4.0	21.5	33	55	122	1.6	10.4	0.8
	A	490	15.2	44.4	9,300	0.4	2.3	72.8	20.6	3.9	25.8	23	79	159	0.8	11.0	0.9
26	B	463	15.2	42.8	16,000	0	1.0	82.0	8.0	9.0	20.3	12	19	133	0.8	14.0	0.8
	A	453	14.5	41.0	12,000	0	2.0	73.0	19.0	4.0	31.7	14	34	140	0.3	12.5	0.8
27	B	493	14.9	43.4	10,500	1.0	2.0	75.0	17.0	5.0	30.9	26	44	146	0.7	10.4	1.0
	A	484	14.8	42.7	11,600	0	0	73.0	23.0	4.0	29.1	19	34	163	0.6	12.4	1.0
28	B	440	13.6	40.4	5,800	0.7	1.9	49.1	45.0	3.3	23.9	14	13	193	0.5	9.3	0.7
	A	460	14.5	42.0	6,100	0.8	1.5	52.2	41.3	4.2	21.8	13	10	200	0.4	10.7	0.7
29	B	445	14.0	38.9	11,500	0.1	0.6	74.5	21.0	3.8	15.2	12	18	206	1.0	20.8	0.8
	A	438	13.5	38.2	6,500	0.8	2.0	43.0	48.2	6.0	18.3	15	19	171	0.3	20.5	0.8

B: before A: after

安全性の判定を行った29例のうち1例にめまいが認められ、投与を中止した。この症例の他は、軟便の1例、発疹の1例とも、軽度で処置を必要とせず投与継続が可能であった。また、29例中20例で投与前後に臨床検査を行った (Table 5) が、本剤によると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種および薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、医師側もそれに応じて投与薬剤を変更していく必要がある。

近年における耳鼻咽喉科領域の細菌の変化は methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) を代表とする耐性ブドウ球菌と β -lactamase を産生するグラム陰性菌 (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* など) の増加および *P. aeruginosa* の問題が挙げられる。

そのため、この *H. influenzae* を中心としたグラム陰性桿菌をターゲットにして新しい薬剤が開発されてきたが、その中でも特にニューキノロン系薬剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルをもち、多くのセフェム系薬剤の適応外菌種である *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有することが特徴で、現在耳鼻咽喉科領域の感染症に広く使われている。

NM441 はプロドラッグ型の経口用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ソレニルメチル基を結合し吸収性を高めた化合物である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され、オキシジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 として体内に分布する⁴⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲のスペクトルを有する。特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力に優れ、速やかな殺菌作用を示し、subMIC においても他のニューキノロン剤と比べて優れた抗菌力を有するといわれている⁵⁾。今回の細菌学的検討では *P. aeruginosa* は1株しか検出できなかったが、本剤の MIC は $0.1\mu\text{g/ml}$ と十分に除菌できるものであった。

今回の基礎的検討では、200mg 投与 60分～9時間15分後において、NM394 は $0.017\sim 0.55\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を示した。一方、組織内濃度は、上顎洞粘膜ならびに篩骨洞粘膜では $0.24\sim 0.84\mu\text{g/g}$ 、中耳粘膜では $0.13\sim 21.64\mu\text{g/g}$ 、扁桃組織では $0.35\sim 1.79\mu\text{g/g}$ を示し、組織中への概ね良好な移行が認められた。

本試験では、検体採取時間の比較的早い検体において血清中濃度が非常に低く、それに伴い組織中濃度が低いものが散見されたが、組織内濃度は平均して血清中濃度以上の濃度が確認されており、血清中濃度を確実に維持し得れば、より高い臨床効果が期待できよう。

臨床的検討では、慢性疾患が29例中16例と多かったにもかかわらず臨床成績は70.4%と、概ね良好な有効率

が得られたことは *in vitro* の成績を反映した結果と考えられる。また、細菌学的効果では、グラム陽性菌で58.3%、グラム陰性菌、嫌気性菌でそれぞれ100%、全体の菌消失率75.0%と、特にグラム陰性菌に対し高い有効性をもつ本剤の特徴を反映する結果となっている。

NM441 の安全性については、1例にめまいを認めたが、中止後速やかに消失し、特に処置を必要としなかった。また、軽度の軟便、発疹が各1例に認められたが、いずれも処置を必要とせず投与継続可能であった。臨床検査値においても投与前後で検討した20例において1例も異常変動が認められなかった。

以上から、NM441 は耳鼻咽喉科領域の感染症において有用性の高い薬剤であると考えられる。

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) 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
- 4) 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
- 5) 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

Pharmacokinetics and clinical studies on NM441 in otorhinolaryngology infections

Atsushi Shinkawa¹⁾, Hideshige Kimura¹⁾, Norio Idei¹⁾, Yoshiyuki Tamura¹⁾, Makoto Sakai¹⁾
Mutsumi Sato²⁾, Hideaki Takahashi²⁾, Mitsuyo Yamazaki²⁾ and Hiroshiro Miyake²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University

Boseidai, Isehara-shi, Kanagawa 259-11, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Hospital, School of Medicine, Tokai University

Pharmacokinetic and clinical studies on NM441, a new synthetic pyridone-carboxylic acid antimicrobial agent, were performed in otorhinolaryngological infections, and the following results were obtained.

1) Serum and tissue concentration of NM394 (the active form of NM441) were determined: concentration of NM394 were $0.017\sim 0.55\mu\text{g/ml}$ in serum, $0.24\sim 0.84\mu\text{g/g}$ in sinus mucosa, $0.13\sim 21.6\mu\text{g/g}$ in middle ear mucosa and $0.35\sim 1.79\mu\text{g/g}$ in tonsil at 1~9 hours after NM441 200mg p.o..

2) Clinical results: NM441 was used clinically in 29 cases of chronic otitis media, acute otitis media, acute paranasal sinusitis, acute tonsillitis, acute peritonsillitis, acute pharyngolaryngitis, acute otitis externa and acute submaxillaritis, and its overall efficacy rate was 70.4%.

3) As for adverse effects, dizziness, stools loose and eruption were observed in each 1 case. No abnormal laboratory finding was observed.

The results suggest that NM441 is a useful oral antimicrobial agent for the treatment of otorhinolaryngological infections.