

耳鼻咽喉科領域感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討

川崎 良明¹⁾・落合 薫¹⁾・久保 武¹⁾・松永 亨¹⁾・長谷川 哲²⁾・石田 稔³⁾
 松本 達始³⁾・佐藤 信次⁴⁾・浅井 英世⁵⁾・野入 輝久⁵⁾・尾崎 正義⁶⁾

¹⁾大阪大学医学部耳鼻咽喉科*, ²⁾社会保険紀南総合病院耳鼻咽喉科,

³⁾大阪府立病院耳鼻咽喉科, ⁴⁾大阪警察病院耳鼻咽喉科,

⁵⁾市立吹田市民病院耳鼻咽喉科, ⁶⁾市立豊中病院耳鼻咽喉科

ニューキノロン系抗菌剤 NM441 の耳鼻咽喉科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

NM441投与約1時間後の上顎洞粘液中濃度は1.47および0.19 $\mu\text{g/g}$ で、それぞれ血清中濃度の143%および86%であった。

臨床的検討では、耳鼻咽喉科領域感染症37例に対して本剤を投与し、除外・脱落4例を除く33例について臨床の有効性を評価した。臨床効果は、「著効」11例、「有効」14例、「やや有効」5例、「無効」3例であり、有効率（「著効」+「有効」）は75.8%であった。

臨床検査値異常としては、GOT・GPT および総ビリルビンの軽度上昇がそれぞれ1例にみられたが、自覚的副作用は全例について認められなかった。

Key words: NM441, NM394, ニューキノロン系抗菌剤, 耳鼻咽喉科領域感染症, 組織移行

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ノレンメチル基(DMDO基)を結合することにより吸収性を高めており、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⁾。

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抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症モデルに対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。

今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症におけるNM441の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I 対象と方法

1. 基礎的検討(組織移行)

大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科関連施設にて本試験参加について自由意志による同意が得られた手術施行患者8例(年齢20~74歳)を対象とした。本剤100mgまたは200mgを投与後、60~120分の血清中および上顎洞嚢胞(1例)、上顎洞粘膜(6例)、中耳粘膜(1例)の各種組織内NM394濃度を測定した。

NM394濃度は、*Escherichia coli* Kp株または*E. coli* N691株を検定菌とするBioassay法(agar well法)またはHPLC法にて、日本新薬株式会社または株式会社三菱油化ビーシーエルにおいて測定した。

2. 臨床的検討

1) 対象

大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した37例の患者に対し本剤を投与した(Table

1)。このうち除外・脱落4例(投与終了後検査11日ずれ、投与前真菌感染、麻疹感染例、初回以降来院せず)を除く33例を臨床評価の対象とした。

検討した33例の内訳は、急性中耳炎2例、慢性中耳炎の急性増悪5例、慢性外耳炎の急性増悪1例、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎の急性増悪11例、扁桃炎8例、咽喉頭炎2例、顎下腺炎1例、その他2例であった。性別は男性18例、女性15例、年齢は17~74歳(平均47.5歳)であった。なお試験開始にあたり、予めすべての患者に試験内容を説明し、自由意志による参加の同意を得た。

2) 投与量および投与方法

本剤1回100mgまたは200mgを1日1~2回投与した。投与日数は3~21日、総投与量は0.6~8.0gであった。

II. 成績

1. 基礎的検討(組織移行)

Table 2に組織移行に関する成績を示した。評価可能であった2例における血清中NM394濃度はそれぞれ服薬70分後および60分後で1.03および0.22 $\mu\text{g/ml}$ 、組織内濃度は1.47および0.19 $\mu\text{g/g}$ で、対血清比率は143%および86%であった(いずれも200mg投与)。

2. 臨床的検討

1) 疾患別臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 3に示した。「無効」例は、慢性中耳炎の急性増悪、扁桃炎、顎下腺炎の各1例で、「やや有効」例は慢性中耳炎の急性増悪1例、慢性副鼻腔炎の急性増悪4例でみられた。残り25例はいずれも「有効」以上(「著効」11例)で、有効率は75.8%(25/33例)であった。

Table 1-1. Clinical study on NM441 (otitis media)

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effects	Remarks
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
1	22 · F	R-acute purulent otitis media	200 × 2	6	2.4	<i>M. (B.) catarrhalis</i> (-)	0.10	excellent	eradicated	(-)	
2	64 · M	L-acute purulent otitis media	200 × 2	3	1.2	<i>S. aureus</i> <i>Alcaligenes sp.</i> (-)	0.20 3.13	excellent	eradicated	(-)	GOT ↑ GPT ↑
3	72 · M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	3	1.2	<i>S. aureus</i> not done	6.25	/	/	(-)	testing time inappropriate (11 days time lag)
4	65 · F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	100 × 2 200 × 2	3 11	5.0	(-) (-)	—	excellent	unknown	(-)	
5	46 · M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	4	1.6	<i>Candida sp.</i> not done	—	/	/	(-)	true fungus infection
6	33 · F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	7	2.8	<i>S. aureus</i> (-)	0.10	excellent	eradicated	(-)	
7	65 · M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	7	2.8	<i>A. xylosoxidans</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>A. xylosoxidans</i>	12.5 6.25 12.5	poor	partially eradicated	(-)	
8	73 · M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	14	5.6	<i>P. aeruginosa</i> (-)	0.78	good	eradicated	(-)	
9	43 · M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	200 × 2	17	6.8	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium sp.</i> not done	0.39 0.39	fair	unknown	(-)	

* Before treatment
After treatment

Table 1-2. Clinical study on NM441 (sinusitis)

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effects	Remarks
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
10	51 · M	acute paranasal sinusitis	200 × 2	3	1.2	CNS (-)	unknown	excellent	eradicated	(-)	
11	37 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	5	1.0	<i>P. micros</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.10 0.39	fair	replaced	(-)	
12	54 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	7	1.4	<i>P. aeruginosa</i> not done	0.20	good	unknown	(-)	
13	67 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	7	1.4	normal flora not done	—	good	unknown	(-)	
14	73 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	7	1.4	<i>H. influenzae</i> not done	0.05	good	unknown	(-)	
15	22 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	11	2.2	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.10	fair	eradicated	(-)	

* Before treatment CNS: coagulase negative *Staphylococcus*
After treatment

Table 1-2. Clinical study on NM441 (sinusitis) (continued)

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effects	Remarks
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
16	28 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	14	2.8	<i>E. coli</i> (-)	≤ 0.025	excellent	eradicated	(-)	
17	56 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	15	3.0	(-) (-)	—	good	unknown	(-)	
18	74 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	15	3.0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	3.13 3.13	fair	unchanged	(-)	
19	66 · F	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	100 × 2	21	4.2	(-) not done	—	good	unknown	(-)	
20	55 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	200 × 2	7	2.8	(-) not done	—	good	unknown	(-)	
21	41 · M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	200 × 2	20	8.0	<i>M. morgani</i> not done	0.78	fair	unknown	(-)	

* Before treatment
After treatment

Table 1-3. Clinical study on NM441 (tonsillitis)

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effects	Remarks
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
22	41 · F	acute lacunar tonsillitis	200 × 2 100 × 2	3 2	1.6	Group G <i>Streptococcus</i> (-)	unknown	excellent	eradicated	(-)	
23	27 · F	acute lacunar tonsillitis	200 × 2	3	1.2	<i>E. cloacae</i> not done	≤ 0.025	/	/	/	excluded due to measles virus
24	25 · M	acute lacunar tonsillitis	200 × 2	5	2.0	<i>S. pyogenes</i> (-)	0.20	good	eradicated	(-)	
25	34 · M	acute lacunar tonsillitis	200 × 2	7	2.8	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i> (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025	good	eradicated	(-)	
26	19 · F	acute lacunar tonsillitis	200 × 2	12	4.8	<i>S. agalactiae</i> not done	unknown	poor	unknown	(-)	
27	29 · F	chronic lacunar tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 2	7	1.4	normal flora (-)	—	good	unknown	(-)	
28	61 · M	chronic lacunar tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 2	7	1.4	normal flora (-)	—	good	unknown	(-)	
29	45 · M	chronic lacunar tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 2	14	2.8	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	good	eradicated	(-)	T-Bil ↑
30	73 · F	chronic lacunar tonsillitis (acute exacerbation)	100 × 2	14	2.8	normal flora (-)	—	excellent	unknown	(-)	
31	26 · M	chronic lacunar tonsillitis (acute exacerbation)	200 × 2	/	/	normal flora	—	/	/	/	no further visit to hospital

* Before treatment
After treatment

Table 1-4. Clinical study on NM441 (otitis externa and others)

Case No.	Age (y) · Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effects	Remarks
			Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
32	74 · M	chronic otitis externa (acute exacerbation)	200 × 2	7	2.8	<i>P. aeruginosa</i> (-)	0.39	good	eradicated	(-)	
33	20 · F	acute pharyngolaryngitis	200 × 2	3	1.2	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> (-)	0.39 0.39	excellent	eradicated	(-)	
34	29 · M	chronic pharyngolaryngitis (acute exacerbation)	100 × 1 200 × 2	0.5 7.5	3.1	normal flora normal flora	—	good	unknown	(-)	
35	17 · M	acute submaxillaritis	100 × 2	3	0.6	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> sp. <i>E. corrodens</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> sp.	1.56 ≤ 0.025 ≤ 0.025 3.13 0.78	poor	partially eradicated	(-)	
36	61 · F	suppuration of vestibule cyst	200 × 2	14	5.4	<i>H. influenzae</i> <i>α-Streptococcus</i> (-)	0.05 3.13	excellent	eradicated	(-)	
37	52 · M	suppuration of postoperative buccal cyst	100 × 2	14	2.8	<i>α-Streptococcus</i> (-)	unknown	excellent	eradicated	(-)	

* Before treatment
After treatment

Table 2. Concentrations of NM394 in serum and tissue

No.	Tissue	Dose (mg)	Sampling time (min)	Concentration		Transfer ratio Tissue/Serum
				Serum (μg/ml)	Tissue (μg/g)	
1	Maxillary cyst	100	60	<0.05	<0.063	—
2	Maxillary sinus mucosa	200	60	<0.05	<0.063	—
3	Maxillary sinus mucosa	200	60	0.12	<0.125	—
4	Maxillary sinus mucosa	200	70	1.03	1.47	1.43
5	Maxillary sinus mucosa	200	60	0.22	0.19	0.86
6	Maxillary sinus mucosa	200	60	0.023	<0.063	—
7	Maxillary sinus mucosa	200	60	0.027	<0.063	—
8	Tympanum mucosa	200	120	0.11	<15.05	—

Table 3. Clinical efficacy of NM441

Diagnosis		No. of patients	excellent	good	fair	poor	Efficacy rate (%)
Otitis media	acute	2	2				2/ 2
	acute exacerbation	5	2	1	1	1	3/ 5
	sub-total	7	4	1	1	1	5/ 7
Otitis externa (acute exacerbation)		1		1			1/ 1
Sinusitis	acute	1	1				1/ 1
	acute exacerbation	11	1	6	4		7/11 (63.6)
	sub-total	12	2	6	4		8/12 (66.7)
Tonsillitis		8	2	5		1	7/ 8
Others		5	3	1		1	4/ 5
Total		33	11	14	5	3	25/33 (75.8)

Efficacy rate (%) = (excellent + good) / (No. of patients) × 100

Table 4. Bacteriological efficacy of NM441

Isolate		No. of patients	eliminated	partially eliminated	replaced	unchanged	Elimination rate (%)	
Monomicrobial infection	GPB	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2		1	2/3	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1			1/1	
		CNS	1	1			1/1	
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1			1/1	
		α - <i>Streptococcus</i>	1	1			1/1	
		Group G <i>Streptococcus</i>	1	1			1/1	
		sub-total	8	7			1	7/8
	GNB	<i>Escherichia coli</i>	1	1				1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2				2/2
		<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	1	1				1/1
		sub-total	4	4				4/4
	Anaerobes	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1			1		1/1
Polymicrobial infection	two	5	4	1			4/5	
	three	1		1			0/1	
	sub-total	6	4	2			4/6	
Total		19	15	2	1	1	16/19(84.2)	

Elimination rate (%)=(eliminated+replaced)/(No. of patients)×100

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

2) 細菌学的効果

細菌学的効果が検討された 19 例の内訳は単独感染が 13 例、複数菌感染 6 例であった (Table 4)。グラム陽性菌単独感染では 8 例中 7 例、グラム陰性菌単独感染 (4 例) および嫌気性菌 (1 例) では全例、複数菌感染では 6 例中 4 例で消失がみられた。全体では 19 例中 16 例で菌が消失し、消失率は 84.2%であった。

3) 副作用、臨床検査値異常

自他覚的副作用は 1 例もみられなかった。臨床検査実施例 13 例のうち、GOT 上昇 (26 → 51 IU/l)・GPT 上昇 (18 → 64 IU/l) および総ビリルビン上昇 (0.9 → 1.7 mg/dl) がそれぞれ 1 例に認められ、いずれも本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判定した。なお、追跡検査は 2 例とも患者都合により来院できず実施できなかった。

III. 考 察

今回、組織移行検討に関し、本剤 100mg (1 例) または 200mg (7 例) を単回投与し、上顎洞嚢胞、上顎洞粘膜、中耳粘膜の組織内濃度を測定した。その結果、手術時の麻酔前投薬、組織量の少なさ等と思われる理由により 8 例中 6 例において組織内濃度が検出限界未満であったが、他の 2 例においては血清中濃度および組織内濃度が検出され、その対血清比率は 143% および 86% と良好であった。

臨床効果についてみると、有効率は中耳炎で 71.4% (5/7 例)、副鼻腔炎 66.7% (8/12 例)、扁桃炎 87.5% (7/8 例)、全体では 75.8% (25/33 例) という成績であった。我々が過去に経験したニューキノロン系抗菌剤の有効率は、ciprofloxacin⁴⁾、tosufloxacin⁵⁾ それぞれ 47.1%、64.0% であり、これらと比較して本剤は良好な成績

を示した。ただし、本剤の慢性疾患の急性増悪例に対する有効率は、中耳炎で 60.0%、副鼻腔炎で 63.6%、全体で 62.5% と必ずしも満足する成績とはいえず、病型に対する適応に検討の余地がある。

細菌学的効果の消失率は 84.2% と良好であった。しかし、単独菌感染例中の *Staphylococcus aureus* のうち MIC が 3.13 μg/ml であった症例は 200mg/日の投与量では除菌できず、MIC の高い症例では投与量の工夫が望まれた。

安全性については、肝機能検査値異常 (GOT, GPT, 総ビリルビンの上昇) が認められたが、自他覚的副作用は認められなかった。

以上の結果より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 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
- Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 荻野 仁, 大矢良人, 松永 亨: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7): 990~994, 1985
- 荻野 仁, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する T-3262 の臨床的検討。Chemotherapy 36(S-9): 1390~1397, 1988

Evaluation of NM441 in treatment of otorhinolaryngological infections

Yoshiaki Kawasaki¹⁾, Kaoru Ochiai¹⁾, Takeshi Kubo¹⁾, Toru Matsunaga¹⁾,
Satoshi Hasegawa²⁾, Minoru Ishida³⁾, Tatsushi Matsumoto³⁾, Shinji Sato⁴⁾,
Hideyo Asai⁵⁾, Teruhisa Noiri⁵⁾ and Masayoshi Ozaki⁶⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Osaka University
2-2 Yamadaoka, Suita 565, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Shakaihoken Kinan-sogo Hospital

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Osaka Police Hospital

⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, Toyonaka City Hospital

We evaluated the efficacy and safety of NM441, a new oral quinolone, in the treatment of otorhinolaryngological infections.

Tissue concentrations in mucous membrane of maxillary sinus after 200mg p.o. were 1.47 and 0.19 μ g/g.

The drug was clinically evaluated in 33 patients with otorhinolaryngological infections. Overall clinical efficacy was excellent in 11, good in 14, fair in 5 and poor in 3 cases. The efficacy rate was 75.8%.

Side effect was not observed in 37 patients, and abnormal laboratory findings were found in 2 cases; slight elevations of GOT • GPT and total bilirubin.

From these results, NM441 was shown to be highly useful for the treatment of various otorhinolaryngological infections.