

眼科領域における NM441 の臨床的・基礎的検討

原 二郎・川村 俊彦・安田 冬子・川口 敏・大谷 悦子

近畿中央病院眼科*

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である NM441 の前眼部感染症に対する臨床効果を検討した。また、NM441 内服 1~4.7 時間後の白内障手術時に採取した房水中の薬剤濃度も測定した。

臨床例の対象は、麦粒腫 1 例、涙嚢炎 1 例、角膜炎 6 例で、年齢は 59~80 歳(平均 69 歳)であった。投与量は 1 日に 200mg×2 回で、投与日数は 3~8 日(平均 6 日)であった。全症例 8 例中、「著効」5 例、「有効」3 例であり「無効」例はみられなかった。副作用は全く認められなかった。

房水中の NM394 濃度は 0.007~0.099 μ g/ml、房水血清比は 1.8~12.4%であった。

以上の結果より、本剤は前眼部感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words: NM441, NM394, 房水中濃度, ニューキノロン系合成抗菌剤

NM441 は日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である。本剤は経口投与後は腸管壁から吸収された後、オキソジオキソレニルメチル基が離脱して抗菌活性体 NM394 として体内に分布する。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持ち、特に緑膿菌などグラム陰性菌による実験的マウス感染症には強い抗菌効果が得られている。

眼瞼炎、角膜潰瘍などの前眼部感染症に対する NM441 の臨床効果・副作用を調べるとともに、経口投与 1~4.7 時間後の房水中の薬剤濃度を測定したので報告する。

I 材料と方法

1. 臨床試験

1993 年 1 月から 8 月に近畿中央病院眼科を受診し、同意の得られた 16 歳以上の外来患者を対象とした。対象となった 8 例の年齢は 59~80 歳(平均 69 歳)で、NM441 1 日当たり 400mg(1 錠 100mg)を分 2 で経口投与した。

2. NM441 内服後の房水中薬剤濃度

術前に同意を得た白内障患者 5 例を対象として、NM441 内服後、術中に房水と血液を採取し、NM394 濃度を HPLC 法によって測定した。試料の採取は NM441 の 200mg 経口投与後 1~4.7 時間に行った。房水は水晶体摘出手術の角膜弁を形成中(前房水の漏出前)に 27G 針を前房中に刺入して、50~100 μ l の房水を 1ml ツベルクリン注射筒に採取した。同時に肘静脈から血液 5ml を採取し、直ちに遠沈して血清を得た。房水および血清は薬剤濃度の測定まで -20 $^{\circ}$ C にて凍結保存した。

II. 結果

1. 臨床成績 (Table 1)

治療を行った症例の内訳は、麦粒腫 1 例、涙嚢炎 1 例、角膜炎 6 例の合計 8 例であった。薬剤投与期間は 3~8 日(平均 6 日)で、投与総量は 1,200~3,200mg であった。麦粒腫(症例 1)では、4 日後に疼痛・異物感は消失し

たが眼瞼腫脹が残存していた。涙嚢炎(症例 2)では、1 週後には眼脂・眼痛が無くなり「有効」であった。角膜炎の 6 例(症例 3~8)は、白内障術後の連続装用コンタクトレンズ(プレスオーレンズ)装用者であり、コンタクトレンズの装用を中止して内服治療を開始した。角膜炎に対する臨床効果は、「著効」5 例、「有効」1 例で、いずれも 1 週間以内に眼痛・充血は消失し、前房微塵のあった 1 例(症例 5)も 3 日後には微塵を認めなくなった。初診時に細菌が検出されたのは 4 例で、3~7 日後(平均 5 日後)には結膜囊からの細菌分離は陰性となった。NM441 内服による副作用は 1 例も認められなかった。また、内服の前後に採血検査の実施できた 2 例では、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

2. NM441 内服後の房水中薬剤濃度 (Table 2)

NM441 を 200mg 内服後の血清中薬剤濃度は、1~1.5 時間には 1.12~1.53 μ g/ml であり、それ以後は 1 μ g/ml 以下であった。房水中薬剤濃度は、1~1.5 時間には 0.028~0.06 μ g/ml であり、 C_{max} (最高濃度)は 0.099 μ g/ml であった。血清 T_{max} (内服後、最高濃度に達するまでの時間)は 1 時間、房水 T_{max} は 3 時間で、房水/血清比(房血比)は 2~3 時間ではほぼ 12%であった。

III. 考察

抗菌薬を評価するには、起炎菌に対する抗菌力のみではなく、目標とする組織または体液中への有効濃度以上の薬剤移行をはじめとする体内動態を考慮する必要がある¹⁻⁶⁾。薬物の眼内移行濃度は、血液房水柵などの blood ocular barrier があるため血液中濃度よりも低いのが一般的である。前房内での薬物動態には、(1)血液中の薬剤濃度・消失速度、(2)blood ocular barrier(薬剤の脂溶性やイオン化さらに分子量に依存する)、(3)薬剤の蛋白結合能・組織吸着性などが関与すると考えられる¹⁻⁸⁾。Barza によれば、多くの組織では孔のある毛細血管を有してお

Table 1. Therapeutic effect of NM441

No.	Age Sex	Diagnosis	Administration			Organism	Clinical effect	Side effect
			daily dose (mg×/day)	duration (days)	total dose (mg)			
1	59 M	hordeolum	200×2	4	1,600	(-)	good	no
2	70 F	dacryocystitis	200×2	7	2,800	<i>S. marscescens</i> <i>S. aureus</i>	good	no
3	63 M	keratitis	200×2	7	2,800	(-)	excellent	no
4	77 M	keratitis	200×2	5	2,000	(-)	excellent	no
5	74 F	keratitis	200×2	7	2,800	NF-GNR	good	no
6	80 M	keratitis	200×2	8	3,200	<i>S. aureus</i>	excellent	no
7	64 F	keratitis	200×2	6	2,400	<i>S. epidermidis</i>	excellent	no
8	66 M	keratitis	200×2	3	1,200	(-)	excellent	no

NF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rods

Table 2. Aqueous and serum levels of NM394 in human after oral administration of NM441 200 mg

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		aqueous/serum (%)
					aqueous	serum	
1	80	F	46	1.0	0.028	1.53	1.8
2	72	F	55	1.5	0.060	1.12	5.4
3	89	F	36	2.0	0.007	0.06	11.7
4	59	M	64	3.0	0.099	0.80	12.4
5	73	M	62	4.7	0.030	0.46	6.5

り、分子量が1,000以下の物質では脂溶性と関係無く容易に血管外へ出るとされている。この時、血液中の蛋白と結合した部分は孔を通過することができず血管内に留まるので、薬剤の蛋白結合率（主に血中アルブミンとの結合）が組織移行に大きく関与すると考えられている¹⁾。それに対して中枢神経系、眼球などでは毛細血管には孔がないため barrier 機能があり、脂溶でないものは血管透過性が悪い。細胞内への薬剤の移行には、薬剤の脂溶性が大きな因子とされている。

薬剤のヒト前房内への移行成績（内服後6時間以内）を、当院で試料（房水および血液）を採取した5種のフルオロキノロン系経口薬剤（NM441, tosofloxacin (TFLX), lomefloxacin, fleroxacin (FLRX), sparfloxacin) について比較検討した⁹⁻¹²⁾。血清中薬剤濃度は、FLRXのみが主に3~4 $\mu\text{g/ml}$ と高値であったが、他の4剤では約1~2 $\mu\text{g/ml}$ であった。NM394の房水中濃度は、ほぼTFLXと同様で、他の3剤と比べ低値であった。この理由として、薬剤の血清蛋白結合率が高いことのほかに、今回対象となった患者は高齢者が多く、特に症例3は89歳の高齢者であり、胃液の分泌が少なかった可能性もあり、薬剤の吸収に影響を及ぼしたとも考え

られた。

血液から房水中への移行の度合は房水/血清比（房血比）で表されるが、房血比のピーク値到達時間は、宮尾らの家兎での成績では抗菌剤内服の1~4時間後と報告されている¹³⁾。我々の比較したヒトの成績でも、FLRXを除く4種の薬剤のピーク値到達時間は投与後2~4時間であった。

フルオロキノロン系薬剤は、虹彩・毛様体のメラニンに捕捉集積され、それが房水に徐々に放出されるため、長時間にわたり房水中から薬剤が検出され、房血比が逆転する特異な房水内薬剤動態を示す^{15,16)}。今回は、フルオロキノロン系薬剤の内服後、短時間での房水中薬剤濃度を比較したが、さらに長時間での薬剤動態についての検討が感染症治療薬の選定、投与法の決定に役立つと思われる¹⁴⁻²⁰⁾。

臨床的検討では、麦粒腫・涙囊炎・角膜炎の8例にNM441 1日400mgを分2で内服投与したが、3~8日間の投与で全例「著効」または「有効」と優れた成績であった。細菌学的効果でも、投与前に検出された5株は3~7日後には消失しており、また副作用や臨床検査値の異常はみられなかった。

以上の成績より、NM441 は前眼部細菌感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Barza M: Principles of tissue penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 8: 7~28, 1981
- 2) Wise R: Protein binding of β -lactams: the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II. *J Antimicrob Chemother* 12: 105~118, 1983
- 3) 大石正夫: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義. *化学療法の領域* 3: 847~850, 1987
- 4) El Baba F Z, Trousdale M D, Gauderman W J, Wagner D G, Liggett P E: Intravitreal penetration of oral ciprofloxacin in humans. *Ophthalmology* 99: 483~486, 1992
- 5) 大石正夫, 宮尾益也, 阿部達也, 本山まり子: 抗菌剤の薬力学的パラメーターと眼感染症に対する臨床効果—経口セフェム剤について—. *眼臨* 87: 1711~1714, 1993
- 6) Lesk M R, Ammann H, Marcil G, Vinet B, Lamer L, Sebag M: The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 115: 623~628, 1993
- 7) 新家 真: 抗生物質の前房内移行性—その定量的解析法について—. *日眼* 86: 1766~1771, 1982
- 8) 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬の薬力学. キノロン薬 (上田 泰, 他編), p 107~120, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 9) 原 二郎, 張野正誉, 岡本茂樹: 前眼部感染症に対する T-3762 の臨床効果. *Chemotherapy* 36: 1444~1447, 1988
- 10) 大石正夫, 他 (9 施設および関連施設): 眼科領域における新合成抗菌剤 NY-198 (Lomefloxacin) の基礎的検討ならびに臨床的評価. *あたらしい眼科* 6: 1041~1065, 1989
- 11) 原 二郎, 小沢孝好, 荒木かおる, 満田久年: Sparfloxacin の前眼部細菌感染症に対する臨床効果と房水中濃度. *Chemotherapy* 39: 697~700, 1991
- 12) 大石正夫, 他 (4 施設および関連施設): 眼科領域における Fleroxacin (FLRX) の基礎的検討ならびに臨床的評価. *あたらしい眼科* 8: 1627~1645, 1991
- 13) 宮尾益也, 田沢 博, 本山まり子, 鈴木明子, 大石正夫: 最近の抗菌剤の前房水内移行に関する検討—全身投与—. *日眼* 97: 318~323, 1993
- 14) Hara J, Ozawa T, Otani E, Kawamura T: Basic and clinical studies on Fleroxacin in anterior eye infections. 17th Internal Congress of Chemotherapy, Berlin, June 23~28, 1991
- 15) 井上慎三, 松村香代子, 西原 勝, 三崎昌史: ヒトにおけるロメフロキサシン内服後の特異な房水内動態—とくにメラニンの関与について—. *あたらしい眼科* 10: 87~90, 1993
- 16) 三井幸彦: フルオロキノロン剤の問題点. *あたらしい眼科* 9: 215~223, 1992
- 17) Bron A M, Pchinot A P, Garcher C P, Guyonnet G A, Kazmierczak A M, Schott D A, Lecoer H: The ocular penetration of oral sparfloxacin in humans. *Am J Ophthalmol* 117: 322~327, 1994
- 18) Salvanet A, Fisch A, Lafaix C, Montay G, Dubayle P, Forestier F, Haroche G: Pefloxacin concentrations in human aqueous humour and lens. *J Antimicrob Chemother* 18: 199~201, 1986
- 19) von Gunten S, Lew D, Paccolat F, Vaudaux P, Brazitikos P D, Leuenberger P M: Aqueous humor penetration of ofloxacin given by various routes. *Am J Ophthalmol* 117: 87~89, 1994
- 20) Donnenfeld E D, Schrier A, Perry H D, Aulicino T, Gombert M E, Snyder R: Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin into the aqueous humor. *Ophthalmology* 101: 902~905, 1994

Clinical and basic studies on NM441 in ophthalmology

Jiro Hara, Toshihiko Kawamura, Fuyuko Yasuda,

Satoshi Kawaguchi and Etsuko Otani

Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

3-1 Kurumazuka, Itami-shi 664, Japan

We clinically evaluated NM441, a new pyridone carboxylic acid derivative, in anterior eye infections and studied the penetration of the drug into aqueous humor of cataractal patients at 1~4.7h after oral administration.

In this trial, clinical cases were: hordeolum in 1, dacryocystitis in 1, and keratitis in 6 patients, whose ages ranged from 59 to 80 years (mean 69 years). NM441 was given at a dose of 200mg twice daily, and the duration of treatment was 3~8 days (mean 6 days). Clinical effect was excellent in 5, good in 3 cases, and no cases were assessed as poor. No adverse effect was observed. After a single oral dose of 200mg of NM441, the aqueous level of NM394 was 0.007~0.099 μ g/ml, and the aqueous/serum ratio was 1.8~12.4%.

From the above results, we consider NM441 to be a useful antimicrobial agent for anterior eye infections.