

産婦人科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

高杉 信義¹⁾・坂口 優子¹⁾・末広 寛¹⁾・村上 明弘¹⁾・光野 彩子¹⁾
加藤 紘¹⁾・伊東 武久²⁾・小林 正幸²⁾・延谷寿三郎³⁾・森岡 均⁴⁾

¹⁾山口大学医学部産科婦人科学教室*, ²⁾徳山中央病院産婦人科,

³⁾国立下関病院産婦人科, ⁴⁾済生会下関総合病院産婦人科

山口大学医学部産婦人科およびその関連病院 3 施設で, NM441 の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討をし, 以下の結果を得た。

1) 基礎的検討

子宮筋腫のため腹式子宮全摘術予定患者 5 例に NM441 100mg を経口投与し, 性器組織内移行を検討した。検出できたのは 2 例のみであったが, 子宮動脈血清中 NM394 濃度は $0.27\mu\text{g/ml}$ および $0.15\mu\text{g/ml}$ であり, 組織内濃度は子宮動脈血清中濃度の 91~193% を示した。

2) 臨床的検討

解析対象 11 例で, 山口大学グループにおける主治医判定による臨床効果は, 卵管炎 3 例中「著効」1 例, 「有効」2 例, 子宮内膜炎 1 例で「有効」, バルトリン腺膿瘍 3 例で全例「有効」および子宮頸管炎 4 例中「有効」1 例, 「無効」3 例であり, 有効率は 72.7% (8/11) であった。

細菌学的効果は, 好気性グラム陽性菌は 4 株中「消失」3 株, 「存続」1 株であり, 好気性グラム陰性菌は 6 株中「消失」5 株, 「存続」1 株, 嫌気性菌は 2 株とも「消失」, *Chlamydia* sp. 2 株は消失なく存続したので, 菌消失率は 71.4% (10/14) であった。*Chlamydia* sp. 2 株はいずれも存続しており, *Chlamydia* 性の子宮頸管炎に対する治療効果は低かった。

安全性では問題なく, *Chlamydia* sp. を除く産婦人科領域細菌感染症に対して, 有用な薬剤であることが示唆された。

Key words: NM441, ニューキノロン, 産婦人科領域感染症, 組織移行性

NM441 は, 日本新薬株式会社中央研究所で合成され, 明治製菓株式会社と共同で開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤および活性本体 NM394 の化学構造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, 吸収性を高めた新規な化合物である。本剤は, 経口投与後小腸上部より吸収され, オキシジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性本体 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範囲のスペクトルを有する。特に, 緑膿菌に対する抗菌力に優れ, 速やかな殺菌作用を示す。

1992 年 12 月より 1993 年 8 月までの 9 ヶ月間に, 山口大学医学部産婦人科およびその関連病院 3 施設において, 本剤の基礎的・臨床的検討をする機会を得, 若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 基礎的検討

1) 女性性器組織内移行

NM441 の性器組織内移行の対象症例は, 子宮筋腫で腹式子宮全摘術予定患者であり, 治験参加に同意の得られた症例とした。

手術開始前に, NM441 100mg を経口投与し, 両側子

宮動脈の結紮時に子宮動脈血, 肘静脈血を採取した。標本摘出後, 卵管, 卵巣, 子宮内膜, 筋層, 頸部, 陰部より組織切片をそれぞれ約 1.0g 採取し, 生理食塩水を浸したガーゼで血液を可能な限り除き, 直ちに -80°C で凍結保存した。

2) 薬剤濃度測定法

NM441 は, 経口投与後オキシジオキソレニルメチル基が切断されるので, 抗菌活性本体 NM394 として検出される。NM394 濃度は, HPLC 法または agar well 法による標準曲線法によって, *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とした bioassay 法により測定した。測定限界は, 血清中濃度測定では $0.05\mu\text{g/ml}$, 組織内濃度測定では $0.125\mu\text{g/g}$ であった。

2 臨床的検討

1) 対象

対象は, 山口大学医学部産婦人科およびその関連病院 3 施設を受診した患者のうち, 子宮付属器炎, 子宮内感染, 外性器感染, 子宮頸管炎などの産婦人科領域細菌感染症を有し, 治験への参加に同意の得られた症例とした。

2) 投与方法

NM441 を, 1 回投与量 100~200mg, 1 日 2 回食後投

与とした。投与期間は、原則として7日間としたが、症状の推移により主治医の判断で適宜投与期間を定めた。

3) 観察項目

NM441の投与前、投与中、投与後にそれぞれ自覚症状、一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査、CRPおよび分離菌の同定、薬剤感受性試験などを実施し、NM441の有効性および安全性について検討した。

4) 効果判定基準

(1) 臨床効果

自覚症状、細菌学的検査を含む検査所見の推移に基づき、①著効、②有効、③無効、④判定不能の4分類に分け、その効果判定を次のように設定した。

①著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

②有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

③無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合。

④判定不能

ただし、手術・切開などの外科的療法を併用して「著効」であったものは「著効」とはせず「有効」とした。

(2) 安全性

副作用および臨床検査値の推移に基づき、①安全である、②ほぼ安全である、③やや問題がある、④問題がある、⑤判定不能の5分類で判定した。

(3) 有用性

臨床効果および安全性に基づき、①極めて有用、②有用、③やや有用、④有用性なし、⑤判定不能の5分類で判定した。

II. 研究成績

1. 基礎的検討 (Table 1)

NM441 100mg を経口投与した5例の年齢は34~45歳(平均41.8歳)、体重は40~58kg(平均48kg)であり、また薬剤投与後子宮動脈結紮までの時間は1時間55分~2時間55分であった。

血清および女性性器中のNM394濃度を測定したところ、女性性器中で検出できたのは5例中2例のみであり、採取時間は2時間15分と2時間55分であった。その子

宮動脈血清中NM394濃度は0.27 μ g/mlおよび0.15 μ g/mlで、子宮動脈血清中濃度に対する肘静脈血清中濃度は96%および100%であり、ほぼ同値であった。性器組織中濃度は、子宮動脈血清中濃度の91~193%を示し、非常に高い移行率であった。

なお、投与前の肝機能・腎機能はすべての症例で異常はなく、投与後の副作用および臨床検査値異常も認めなかった。

2. 臨床的検討 (Table 2~5)

産婦人科領域細菌感染症14例を対象とした。それら対象症例の年齢、体重、診断名、分離菌、投与方法・投与量、臨床所見、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常、有用性等をTable 2に示した。

なお、解析対象症例は11例で、症例5はS状結腸癌の穿孔を来した重篤な合併症例であるため除外症例とし、また、症例6と症例10の2例は初回以降来院せず経過が不明なため脱落症例とした。

解析対象11例の年齢は19~52歳(平均32.3歳)、体重は43~56kg(平均47.9kg)であった。疾患の内訳は、卵管炎3例、子宮内膜炎1例、バルトリン腺膿瘍3例および子宮頸管炎4例であった。

投与方法は、NM441 1回100mg投与4例、200mg投与7例で、全例1日2回投与であり、投与期間は5~14日(平均7.3日)であった。また、総投与量は1000~2800mg(平均2345mg)であった。

解析対象11例に対する、山口大学グループにおける主治医判定による臨床効果は、卵管炎3例中「著効」1例、「有効」2例、子宮内膜炎は1例で「有効」、バルトリン腺膿瘍3例で全例「有効」および子宮頸管炎4例中「有効」1例、「無効」3例であった。すなわち、「著効」1例、「有効」7例、「無効」3例であり、「著効」と「有効」を合わせた有効率は72.7% (8/11)であった。

分離菌の消長から検討した細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌は4株中「消失」3株、「存続」1株であり、好気性グラム陰性菌は6株中「消失」5株、「存続」1株、嫌気性菌は2株「消失」、*Chlamydia* sp. 2株は消失なく存続していた。すなわち、菌消失率は71.4% (10/14)であった。存続菌4株は、*Streptococcus agalactiae* 1株、

Table 1. Serum and tissue concentrations of NM394 after a single oral administration of 100mg of NM441

Case no.	Age (yr)	Body weight (kg)	Time (h: min)	Concentration (μ g/ml or μ g/g)							
				uterine artery	peripheral vein	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	45	58	1:55	<0.05	0.03	<0.125	—	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
2	43	40	2:00	<0.05	0.03	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
3	34	50	2:02	<0.05	0.02	—	—	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
4	45	48.5	2:15	0.27	0.26	—	—	0.399	0.505	0.289	0.273
5	42	43.5	2:55	0.15	0.15	0.138	0.136	0.290	<0.125	0.146	<0.125

N.D.: not done

Table 2-1 Clinical effect of NM441 treatment (Group-A)

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Administration		Clinical response						Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effect	Abnormal laboratory finding	Utility
				mg × times × days	total (mg)	day after treatment	BT	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	lower abdominal pain	local tenderness					
1	27 46	salpingitis	<i>Lactobacillus</i> sp. ↓ not examined	200 × 2 × 7	2,800	before	37.1	5,000	0.48	2+	2+	good	unclear	—	—	useful
						3	36.4	3,300	0.24 ↓	—	+					
						7	36.6	4,000	0.24 ↓	—	—					
2	43 51	salpingitis	<i>S. agalactiae</i> ↓ negative	200 × 2 × 7	2,800	before	36.4	9,500	3.23	2+	2+	excellent	eradicated	—	—	very useful
						4	36.1	6,300	0.30	—	+					
						7	36.3	6,200	0.23 ↓	—	+					
3	40 47	salpingitis	negative ↓ negative	200 × 2 × 7	2,800	before	37.4	4,900	0.18	+	2+	good	unclear	—	—	useful
						2	37.2	5,200	0.1 ↓	+	+					
						7	36.7	5,400	0.1 ↓	+	+					
4	20 47	endometritis	<i>B. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> sp.	200 × 2 × 7	2,800	before	36.9	6,700	0.23 ↓	2+	2+	good	eradicated	—	—	useful
						6	36.8	5,100	0.23 ↓	—	—					
5	51 50	endometritis pelvic abscess (colon cancer)	<i>C. glabrata</i> ↓ not examined	200 × 2 × 6	2,200	before	38.0	12,000	12.01	2+	3+	poor	unclear	—	—	useless
						3	38.0			2+						
						5	38.5	14,100	7.0	2+						
6	24 60	endometritis	<i>Lactobacillus</i> sp. ↓ not examined	200 × 2 × 1	400	before	37.3	8,000	2.48	+	+	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear

BW : body weight

BT : body temperature

Table 2-2 Clinical effect of NM441 treatment (Group-B)

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Administration		Surgical treatment	Clinical response				Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effect	Abnormal laboratory finding	Utility
				mg × times × days	total (mg)		day after treatment	pain	size	pus					
7	52	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> ↓ negative	100 × 2 × 7	1,400	puncture	before	+	2+	+	good	eradicated	—	—	useful
							6	—	—	—					
8	49 45	Bartholin's abscess	<i>Lactobacillus</i> sp. ↓ negative	100 × 2 × 5	1,000	puncture	before	+	2+	+	good	unclear	—	—	useful
							5	—	—	—					
9	39 56	Bartholin's abscess	<i>E. rhusiopathiae</i> <i>Fusobacterium</i> sp. <i>C. catus</i> ↓ negative	100 × 2 × 5	1,000	puncture	before	+	2+	+	good	eradicated	—	—	useful
							5	—	—	—					
10	50 47	Bartholinitis	<i>E. coli</i> ↓ not examined	200 × 2 × 1	400	(—)	before	+	3+	+	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear

BW : body weight

Table 2-3 Clinical effect of NM441 treatment (Group-C)

Case no.	Age (yr) BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Administration		Clinical response				Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effect	Abnormal laboratory finding	Utility
				mg × times × days	total (mg)	day after treatment	erosion redness	volume of discharge	quality of discharge					
11	22 47	cervicitis	<i>Chlamydia</i> sp. <i>G. vaginalis</i> ↓ <i>Chlamydia</i> sp.	200 × 2 × 7	2,800	before	2+	2+		poor	partially eradicated	—	—	useless
						8	—	—						
12	23 49	cervicitis	<i>Chlamydia</i> sp. <i>G. vaginalis</i> ↓ <i>Chlamydia</i> sp.	200 × 2 × 7	2,800	before	2+	3+		poor	partially eradicated	—	—	useless
						6	+	2+						
13	19	cervicitis	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>S. agalactiae</i>	100 × 2 × 14	2,800	before		3+	pussy	poor	partially eradicated	—	—	useless
						7		2+	pussy					
						13		3+	pussy					
14	21 43	cervicitis	<i>G. vaginalis</i> (<i>Chlamydia</i> sp. (-)) ↓ <i>G. vaginalis</i> <i>Lactobacillus</i> sp.	200 × 2 × 7	2,800	before	2+	3+		good	unchanged	—	—	useful
						8	—	—						

BW : body weight

Table 3. Clinical efficacy of NM441 treatment

	Number	Excellent	Good	Poor
Salpingitis	3	1	2	0
Endometritis	1	0	1	0
Bartholin's abscess	3	0	3	0
Cervicitis	4	0	1	3
Total	11	1	7	3

Table 4. Bacteriological effect of NM441

Organism	Number	Eradicated	Unchanged	Unclear
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0	0
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	1	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	3	2	0	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	0	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	3	2	1	0
<i>Coprococcus catus</i>	1	1	0	0
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	1	0	0
<i>Chlamydia</i> spp.	2	0	2	0
Total	15	10	4	1

Gardnerella vaginalis 1株, *Chlamydia* sp. 2株であり, 特に *Chlamydia* sp. に対する細菌学的効果は低かった。

安全性の検討では, 自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は全例に認められず, 安全であった。

以上より, 臨床効果および安全性に基づく有用性の判定は, 「極めて有用」1例, 「有用」7例, 「有用性なし」3例であった。

III. 考 察

Ozaki et al¹⁾によると NM441の活性本体である NM394は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し ciprofloxacin (CPFX) と同等または1/2, enoxacin (ENX) より2~8倍の抗菌力を示し, ofloxacin (OFLX) とはグラム陽性菌で同等, グラム陰性菌で2~8倍の抗菌力を示し, 広範囲な抗菌スペクトルを有し

Table 5. Laboratory findings before and after administration of NM441

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	399	415	12.8	13.2	5,000	4,000	10.6	15.6		14		8		7.3		0.69
2	430	411	14.0	13.4	9,500	6,200	25.3	33.3	15	16	9	9	16.6	17.3	0.62	0.66
3	393	410	12.9	13.5	4,900	5,400	26.0	29.7	17	20	7	11	10	10	0.6	0.8
4	470	420	15.6	14.0	6,700	5,100	21.5	18.3	16	18	9	7	13.7	17.9	0.60	0.72
5	313	354	5.4	5.4	12,000	14,100	82.7	81.6	11		11		8		0.48	
6	428		13.4		8,000		35.3		12		8		9		0.57	
7	476		13.6		8,400	4,400			25	16	37	22	10.1	14.0	0.7	0.7
8	453	446	13.9	13.8	5,300	6,500	36.9	36.7	18	17	12	12	12.7	11.0	0.8	0.7
9	507	479	14.4	13.8	9,300	6,500	34.2	33.6	36	31	53	52	8.7	13.6	0.5	0.6
10	479		14.8		18,700		21.9		13		12		11.6		0.41	
11	488	460	15.9	15.1	4,400	5,700	15.8	15.0	17	19	15	14	14.2	9.9	0.49	0.52
12	414	411	12.0	12.1	4,400	4,100	45.5	47.0	32	35	29	35	9.1	13.5	0.41	0.46
13	442	448	13.0	12.9	4,200	3,400			11	13	7	7	11.1	14.2	0.6	0.8
14	452	424	14.0	13.1	5,200	4,000	16.2	16.6	15	15	9	9	7.8	7.4	0.59	0.61

ていると報告している。特に, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Serratia marcescens* の MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 等, グラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有している。また, Yoshida et al²⁾ は, NM394 の MIC と MBC はほぼ等しく, 殺菌的に働くことを報告している。

さらに Ozaki et al³⁾ は, マウス全身感染に対して NM441 と比較薬剤 CPFX, OFLX, ENX で ED₅₀ を検討したところ, NM441 はグラム陽性菌および陰性菌で低値を示すことから感染治療効果が期待でき, 特に *P. aeruginosa* で最も優れた結果を示したと報告している。

NM441 の組織移行に関して, 副島の報告⁴⁾ では, 健康成人に 100mg 空腹時経口投与した時の C_{max} は 0.68 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} は 1.3 時間, T_{1/2} は 7.7 時間であり, シメチジン (H₂-blocker) の同時投与例では C_{max} が 33% に減少していた。我々の症例は, 術前 H₂-blocker, アトロピンを投与し, 全身麻酔を施行したので, 吸収が悪くなり, 副島の成績⁴⁾ より肘静脈, 子宮動脈への移行が低値であったものと考えられる。しかし, 移行の認められた 2 例については, 子宮動脈から性器組織への移行率が 91~193% と, 我々の S-1108 での検討成績⁵⁾ 53.6~82.2% より非常に良い成績であり, 通常の婦人科感染症患者に対して治療効果が期待できると考えられた。

我々の症例を含む産婦人科領域細菌感染症に対する NM441 の治療効果に関して, 副島⁴⁾ は 92.4% (97/105) を報告しているが, 我々の成績は 72.7% (8/11) であり臨床効果は低かった。これは, 我々の症例に *Chlamydia* sp. による子宮頸管炎が 2 例あり, いずれも「無効」の成績であったことに起因していると考ええる。副島の報告⁴⁾ では, *Chlamydia trachomatis* に対する MIC は 8.0 $\mu\text{g}/$

ml と高値であり, 我々の *Chlamydia* sp. による子宮頸管炎症例は, 抗菌力を反映して「無効」になったものと考ええる。

産婦人科領域での分離菌の消長による細菌学的効果に関して, 副島⁴⁾ は 93.0% (80/86) の菌消失率を報告しているが, 我々の成績は 71.4% (10/14) と若干低い結果であった。これも, *Chlamydia* sp. 2 株が含まれていることに起因していると考ええる。

安全性に関して, 副島の報告⁴⁾ では, 副作用発現率 3.5% (71/2024), 臨床検査値の異常変動発現率 4.7% (81/1726) であり, その発現率および内訳とも他のニューキノロン薬と同様であった。我々の症例は, 副作用, 臨床検査値の異常変動もなく, 安全に投与できた。

以上より, NM441 は, *Chlamydia* sp. を除く産婦人科領域細菌感染症に対して, 安全に投与でき, 有効な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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
- 5) 高杉信義, 他: 産婦人科領域における S-1108 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 41(S-1): 627~635, 1993

NM441 in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi¹⁾, Yuko Sakaguchi¹⁾, Hiroshi Suehiro¹⁾, Akihiro Murakami¹⁾,
Ayako Mitsuno¹⁾, Hiroshi Kato¹⁾, Takehisa Ito²⁾, Masayuki Kobayashi²⁾,
Jusaburo Nobutani³⁾ and Hitoshi Morioka⁴⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamaguchi University
1144 Kogushi, Ube 755, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokuyama Central Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Shimonoseki National Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

We performed basic and clinical studies on NM441, a prodrug of NM394, a new quinolone, in obstetric and gynecological fields and obtained the following results.

1) The maximum level of NM394 in the uterine arterial serum was $0.27\mu\text{g/ml}$, obtained at 2 hours 15 minutes after oral administration of NM441 100mg. The tissue transfer of NM394 in genital organs were 91~193% of those in the uterine artery.

2) In our clinical study, NM441 was administered to 14 patients with gynecological infections. The clinical results were evaluated in 11 cases, and were excellent in 1 case, good in 7 cases and poor in 3 cases including 2 chlamydial infections, showing a total effective rate of 72.7%. No critical side effects were observed in any cases.

These results indicated that NM441 was a promising aid in obstetric and gynecological infections without a chlamydial infection.