

産婦人科感染症における NY-198 の使用成績

池野 暢子・高橋 克幸・遠藤 紘・森塚威次郎・渡辺 正昭
島 功・毛利 裕之・岸 東彦・菊池 順子
国立仙台病院産婦人科

産婦人科感染症と診断された13例に対し、NY-198を1日300～600mg、分3経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、および副作用について検討した。対象疾患は、付属器炎7例、子宮内膜炎2例、骨盤腹膜炎2例、陰道断端炎1例、頸管炎1例であった。

臨床効果は、著効1例、有効6例、やや有効3例、無効1例、不明2例であった。有効率は63.6%であった。細菌学的効果は消失3例、減少3例、菌交代2例、不変1例、不明4例であった。副作用は、下痢1例、嘔吐・胃痛1例、めまい・吐気・冷汗1例であり、投与中止により症状は消失した。臨床検査値の異常はGPTの軽度上昇が2例に認められた。

NY-198は北陸製薬㈱で新規合成され、本邦では塩野義製薬㈱との共同開発による経口用抗菌剤であり、その化学構造はキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位にエチル基、6位および8位にフッ素原子ならびに3位に3-メチルピペラジノ基を有する¹⁾。

本剤は殺菌的に作用し、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptostreptococcus* など、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと、強い抗菌活性を有し、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する²⁾。特に、各種実験的マウス感染症に対する感染防御効果では同系統の薬剤に比較して優れている¹⁾。

産婦人科領域の臓器は、解剖学的位置が、肛門に近く、機能的にも外界との交通がある為絶えず感染症の危険を抱えている。産婦人科感染症に対して、外来で治療のできる強力な経口抗菌剤が望まれている。この度産婦人科領域の感染症に本剤を投与し、その臨床効果及び副作用について検討した。

I 対象及び方法

治験対象は、昭和61年11月より昭和62年3月までの期間に国立仙台病院産婦人科で、産婦人科感染症と診断され、本治験に対して同意を得た患者を対象とした。年齢は21歳から55歳であり、平均年齢は33.1歳であった。対象患者は付属器炎7例、子宮内膜炎2例、骨盤腹膜炎2例、陰道断端炎1例、頸管炎1例の計13症例であった。投与方法は、本剤を1日300mgまたは600mgを3回に分けて

投与し、総投与量は、1回の投与で副作用が発現した為に中止した症例と1日目の投与で副作用の為に中止した症例があったが、他の11例は1.5gから4.2gまで分布した。最長投与期間は8日間であった。

臨床効果の判定は、主要自他覚症状の改善、臨床検査成績の変化などから総合的に判定した。すなわち、主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を「著効」と判定。主要自他覚症状が3日以内に改善し、その後治癒した場合を「有効」とし、症状がやや改善しても臨床検査値が改善しない場合は「やや有効」、主要自他覚症状が3日を経過しても改善されない場合を「無効」とした。

細菌学的効果は、消失、減少、不変、菌交代、および不明の5段階で判定した。

II 成績

13症例にNY-198を使用した臨床治験成績はTable 1, 2に示した。

本剤が有効であった症例をFig. 1に示した。Case 10は26歳の骨盤腹膜炎であり、生来健康で特記すべき事はなく、妊娠歴はない。昭和61年11月11日夜より突然下腹部痛が出現し、全身倦怠感を自覚し、同時に38.4℃の発熱があり、翌日当科を受診した。

子宮は正常大であるが圧痛が認められ、付属器、ダグラス窩にも圧痛が著明であった。内診はペントキシンの投与下で行なった。ダグラス窩穿刺で淡血性漿液性の腹水が約8 ml採取されたが細菌は陰性であった。

なお腫瘤は触知されなく、妊娠反応は陰性であった。

Table 1-1. Clinical evaluation of NY-198

Case No.	Name	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication (g/day × days)	Dose (mg) × times × days Total dose (g)	Isolated organism Before After	Clinical response	Clinical effect Bacteriological effect	Side-effects
1	T. S.	33	l-Adnexitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 5}{1.5}$	Uterus: <i>Staphylococcus</i> sp. (+) (-)	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → WBC 9200 → 7200 CRP + → (-)	Good Eradicated	(-)
2	S. N.	55	l-Adnexitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 5}{1.5}$	Douglas' pouch: <i>Streptococcus</i> sp. (+) <i>S. constellatus</i> (+) (-)	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → CRP 6+ → 2+	Good Eradicated	(-)
3	F. O.	42	l-Adnexitis	NFLX $\frac{0.6 \times 4}{0.6 \times 4}$	$\frac{100 \times 3 \times 5}{1.5}$	Uterus: (-) (-)	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → WBC 7400 → 5500 CRP (-) → (-)	Fair Unknown	S-GPT ↑
4	S. S.	25	l-Adnexitis	NFLX $\frac{0.6 \times 5}{0.6 \times 5}$	$\frac{100 \times 3 \times 6}{1.5}$	Cervix: <i>B. intermedium</i> (++) <i>E. lentum</i> (++)	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → WBC 7700 → 4300 CRP (-) → (-)	Good Replaced	(-)
5	M. O.	23	Adnexitis (ectopic pregnancy)	CBPZ $\frac{2 \times 6}{2 \times 6}$	$\frac{200 \times 3 \times 8}{4.2}$	Uterus: <i>E. coli</i> (++) <i>E. faecalis</i> (++) (-)	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → ESR 44 → 15 CRP ± → (-)	Good Eradicated	S-GPT ↑
6	F. S.	44	l-Adnexitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 7}{2.1}$	Cervix: <i>P. magnus</i> <i>S. intermedium</i>	Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → WBC 10900 → 9600 CRP (-) → (-)	Poor Replaced	(-)
7	M. K.	32	r-Adnexitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 6}{1.5}$	Cervix: <i>S. intermedium</i> (+) <i>S. intermedium</i> (+)	Lower abdominal pain → Discharge → WBC 7200 → 7400 CRP (-) → (-)	Fair Unchanged	(-)

Table 1-2. Clinical evaluation of NY-198

Case No.	Name	Age (y)	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication (g/day × days)	Dose of NY-198 dose(mg) × times × days Total dose(g)	Isolated organism Before After	Clinical response	Clinical effect Bacteriological effect	Side-effects
8	K. M.	32	Endometritis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 7}{2.1}$	Uterus: <i>S. agalactiae</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) <i>S. agalactiae</i> (+)	Lower abdominal pain ↗ Tenderness of uterus ↗ WBC 16700 → 6600 CRP 2+ → (-)	Excellent Decreased	(-)
9	Y. K.	21	Endometritis	(-)	$\frac{100 \times 1 \times 1}{0.1}$	Uterus: (-) NT	Tenderness of uterus ↗ WBC 9000 → 6200 CRP 5+ → 2+	Unknown Unknown	Vomiting Stomach-ache
10	K. A.	26	Pelvic peritonitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 5}{1.5}$	Douglas' pouch: (-) NT	Lower abdominal pain ↗ Fever ↘ WBC 11900 → 5500 CRP 5+ → (-)	Good Unknown	(-)
11	Y. S.	23	Pelvic peritonitis	(-)	$\frac{100 \times 3 \times 5}{1.5}$	Douglas' pouch: (-) (-)	Lower abdominal pain ↗ WBC 6600 → 5600 CRP ± → (-)	Good Unknown	(-)
12	S. N.	36	Cervicitis	$\frac{\text{TIPC}}{6 \times 6}$	$\frac{200 \times 3 \times 4}{2.4}$	Cervix: <i>E. faecalis</i> (+) <i>S. intermedius</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>S. intermedius</i> (+)	Fever ↘ CRP + → ±	Fair Decreased	Diarrhoea
13	M. W.	39	Stump vaginitis (Myoma)	$\frac{\text{LMOX}}{4 \times 5}$	$\frac{200 \times 3 \times 1}{0.6}$	Pus: <i>E. faecalis</i> (+) <i>S. intermedius</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) <i>S. intermedius</i> (+)	Fever 38.4 ↗ WBC 8200 → 7700 CRP 3+ → 2+	Unknown Decreased	Dizziness Nausea Cold sweat

NT : not tested

Table 2. Laboratory examination

Case No.	Name	*B A	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plt ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	T. S.	B A	501 511	14.9 14.7	46.4 45.8	9200 7200	15.5 19.8	— —	— —	— —	— —	— —	+ (-)
2	S. N.	B A	406 421	12.4 12.4	37.2 35.9	5300 4800	— —	54 30	57 32	66 91	16 11	0.9 1.0	6+ 2+
3	F. O.	B A	408 415	12.5 12.2	38.8 38.1	7400 5500	23.9 22.8	23 31	21 43	54 58	10 11	0.7 0.7	(-) (-)
4	S. S.	B A	474 477	13.5 13.2	42.8 41.4	7700 4300	— —	— —	— —	— —	— —	— —	(-) (-)
5	M. O.	B A	412 435 **404	11.6 12.7 12.0	37.6 39.4 36.5	5600 6500 4900	32.7 26.5 16.4	12 28 27	7 48 26	— 72 75	10 13 10	0.7 0.7 0.6	\pm (-)
6	F. S.	B A	482 457	14.4 14.5	42.9 40.5	10900 9600	33.2 31.5	22 21	11 15	67 63	12 15	0.8 0.7	(-) (-)
7	M. K.	B A	418 442	12.9 13.3	39.1 38.8	7200 7400	17.3 20.7	26 24	11 6	54 57	10 11	0.6 0.9	(-) (-)
8	K. M.	B A	456 452	13.2 13.1	40.8 40.5	16700 6600	23.1 32.8	21 20	9 15	53 59	13 11	9 7	2+ (-)
9	Y. K.	B A	497 474	11.9 11.8	39.0 39.6	9000 6200	28.8 28.4	— —	— —	— —	— —	— —	5+ 2+
10	K. A.	B A	369 422	11.4 13.4	32.6 —	11900 5500	— —	— 15	— 13	— 11	— —	— —	5+ (-)
11	Y. S.	B A	428 444	12.8 13.2	40.4 39.6	6600 5600	— —	— 20	— 19	42 —	— 11	— —	\pm (-)
12	S. N.	B A	401 376	12.6 11.1	36.4 31.6	4900 3300	— 23.7	22 13	8 7	49 58	11 12	0.8 0.8	+ \pm
13	M. W.	B A	399 433	10.9 11.8	34.1 37.9	8200 7700	32.3 40.7	22 17	8 7	— —	7 10	0.6 0.8	3+ 2+

* B : Before

** : Follow up

A : After

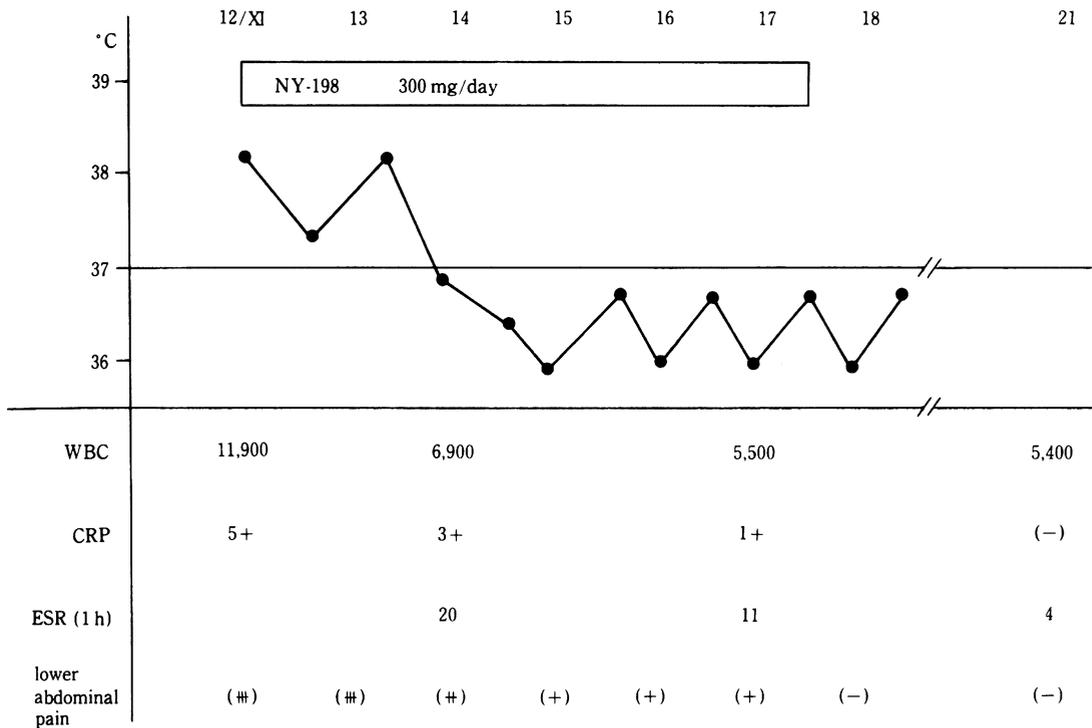


Fig. 1. Case K.A 26 y. o. female, pelvic peritonitis

臨床検査成績はWBC 11900, CRP (5+)であり、骨盤腹膜炎の診断にてNY-198 300mgを分3で投与開始したところ投与2日後には体温36.8°C, 腹痛, 圧痛とも軽度となり, 5日後には, WBC 5500, CRP (+), 血沈 11mm (1 h)と改善した。投与終了後4日目には症状は全て消失しWBC 5400, CRP (-), 血沈 4mm (1 h)となった。臨床効果は有効と判定したが, 細菌学的効果は不明であった。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

自覚症状の改善は全例においてみられた。WBCは全例が増加していたものではなく, 病的増加をみた例は6例のみであり, 本剤の投与により, その6例は全例正常値に戻った。病的増加と言えない症例でも, 本剤の投与により, 正常値上限より低い値に経過した例が3例みられた。CRPは本剤の投与開始時陰性症例が4例あったが, (±)以上の異常値を示した9例は全例改善をみた。陰性化した例は5例であった。

以上の成績より, 著効1例, 有効6例, やや有効3例, 無効1例, 不明2例で有効率は63.6%であった。

投与前の分離菌は13例中9例で得られ, 14株であった。単独感染は4例, 複数菌感染は5例であった。投与前に分離菌の得られなかった4例のうち2例は, グラス窩穿刺で得た腹水の培養であったが, 投与後の培養でも

陰性であったものが1例, 他の1例は投与終了後の検体採取不能例である。残りの2例は子宮内容物の培養で, 投与後も陰性であったものが1例, 他の1例は副作用の為, 投与を中止した事により採取しなかった例である。

細菌学的効果は, 消失が3例, 減少が3例, 菌交代が2例, 不変1例, 不明4例であった。

副作用は3例に認められた。Case 9は初回服用後20分で嘔吐が出現したが投薬中止により消失した。同時に発現した胃部痛はその後も持続したが翌日には消失した。Case12は, 投与開始日に中等度の下痢が認められたが止痢剤を併用し服用を4日間続けた。投与4日後解熱した為本剤を中止したところ下痢の症状は消失した。Case13は, 3回投与後, めまい, 吐気, 冷汗を訴えた為, 総投与量600mgで中止した。投与中止によりそれらの症状は消失した。

臨床検査値の異常は軽度, 一過性のGPT上昇が2例において認められた。

III 考 察

NY-198はピリドンカルボン酸系に属する新しい合成抗菌剤で, 特にグラム陰性菌に強力な抗菌力を有する¹⁾。本剤は経口にて投与され, 最大血中濃度は投与後約60分であり血中半減期は約8時間である^{3,5)}。また女性性器組

織移行濃度のピーク値は血中濃度のピーク値より高いことが報告されている⁵⁾。これらの臨床薬理学的特性は本剤が産婦人科領域の感染症の治療薬として、すぐれた抗菌剤であることを示している。われわれの治験例での有効率は63.6%であった。

副作用として下痢1例、嘔吐・胃部痛1例、めまい・吐気・冷汗1例に認められたが投与中止によりそれらの症状は消失した。

既存のキノロン系薬剤のうち enoxacin は消炎鎮痛解熱剤 fenbufen との併用により痙攣発作の発現をみたとの報告がある⁴⁾。NY-198の一般的薬理作用は既存のキノロン系薬剤と同様であり、本剤に特有な作用はみられない。なおマウスでの NY-198 と fenbufen の併用による痙攣誘発作用は enoxacin より弱いことが報告されている⁵⁾。NY-198についても fenbufen などの消炎鎮痛剤の併用をさけることなどの注意を要すると考えられ、NY-198の中樞神経作用に関する研究成果が待たれるところである。

文 献

- 1) HIROSE, T.; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE & S. MITSUHASHI : A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 195, Minneapolis, 1985
- 2) HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones : 36, Geneva, 1986
- 3) NAKASHIMA, M.; T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M. KANAMARU, A. TSUJI, S. KUBO, O. NAGATA, E. OKEZAKI & Y. TAKAHARA : A new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 4) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報。日本医事新報 : No.3263, 101 (昭61.11.8)
- 5) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3), NY-198。盛岡, 1987

CLINICAL EFFICACY OF NY-198 IN INFECTIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NOBUKO IKENO, KATSUYUKI TAKAHASHI, HIROSHI ENDO, TAKEJIRO MORIZUKA, MASAOKI WATANABE,
ISAO SHIMA, HIROYUKI MOURI, HARUHIKO KISHI and JUNKO KIKUCHI
Department of Obstetrics and Gynecology, National Sendai Hospital, Sendai

An antibacterial drug, NY-198, was orally administered three times a day at a total daily dose of 300-600 mg to 13 patients, and its clinical effect, bacteriological effect, and side-effects were investigated. Of the 13 patients, adnexitis was found in 7, pelvic peritonitis in 2, endometritis in 2, vaginal stump inflammation in 1, and cervicitis in 1.

Clinical effect was excellent in 1 patient, good in 6, and fair in 3, poor in 1, and unknown in 2. The overall clinical efficacy rate was 63.6%. As to bacteriological effect, bacteria were eradicated in 3 patients, decreased in 3, replaced in 2, unchanged in 1, and effect unknown in 4. Side-effects recognized were diarrhea in 1 patient, vomiting plus stomachache in 1, and vertigo, as well as nausea plus cold sweat in 1; all of which, however, disappeared when administration was discontinued. There were some abnormal values in clinical tests, there being a slight increase in GPT in two patients.