

## NY-198の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討

松田 静治・鈴木 正明・王 欣暉

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

二宮 敬宇

多治見市民病院産婦人科

新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である NY-198の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を試み、次の結果を得た。

*Escherichia coli* に対する本剤の抗菌力は ampicillin (ABPC) より優れ、ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と同等であった。グラム陽性菌に対する抗菌力は、OFLX, CPFX と同等あるいは菌種によってはやや劣っていた。

産婦人科領域感染症のうち女性性器感染症、産褥乳腺炎など 6 例に 1 日 600mg (分 3) ~ 300mg (分 3) の経口投与を行ない、有効 5 例、無効 1 例の成績であった。副作用は全例に認められなかった。

産婦人科領域における性器および尿路感染症では近年耐性グラム陰性桿菌感染症が主要な位置を占め、現在まで多数の抗菌剤が治療薬剤として登場した。このうち最近ではピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発がめざましく、ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) ciprofloxacin (CPFX) などがある。

NY-198は北陸製薬株式会社で新規合成された経口用抗菌剤で、わが国では塩野義製薬株式会社との共同開発品である。

本剤の作用は殺菌的で、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides* を含むグラム陰性菌や、グラム陽性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有するとともに強い抗菌活性を有する点が特徴とされている<sup>1)</sup>。本剤は毒性も低く、催奇形性、抗原性なども問題となる所見はなく、安全性の高いことが認められているほか<sup>2)</sup>、経口投与でよく吸収され、血中半減期は約 6 ~ 8 時間とされ、連続投与でも蓄積傾向は認められていない。また各種組織への移行も良好で、尿中へは 24 時間以内に約 80% が回収される。

今回、われわれは、本剤について、臨床由来各種細菌に対する抗菌力検討を行なうとともに産婦人科領域における性器感染症、産褥乳腺炎などに対する臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

## I 抗菌力試験

産婦人科領域の感染症における性器、尿路および化膿

巣 (ダグラス窩膿瘍、外性器膿瘍、乳腺膿瘍など) 由来の *Staphylococcus aureus* 46 株、*Staphylococcus epidermidis* 116 株、*Escherichia coli* 303 株のほか嫌気性菌として、*Peptostreptococcus anaerobius* 16 株、*Peptostreptococcus prevotii* 10 株、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 21 株、*Peptostreptococcus magnus* 27 株を用い、本剤の抗菌力試験を平板希釈法により行ない、MIC を測定し、OFLX, CPFX, Ampicillin (ABPC), Methicillin (DMPPC) と比較した。なお測定法は日本化学療法学会標準法に準じて行ない、接種菌量は  $10^6$  CFU/ml にて行なった (Fig. 1 ~ 7)。

1. *S. aureus* : 46 株における本剤の MIC の分布は  $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  で、ピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、OFLX, CPFX より MIC が高いが DMPPC より抗菌力は優れている。

2. *S. epidermidis* : 116 株における本剤の MIC は  $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  (ピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ) にあり、OFLX, CPFX より MIC が高いが DMPPC より抗菌力は優れている。

3. *E. coli* : 303 株における本剤の MIC は大部分の株が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  で OFLX, CPFX と同様の感受性分布を示す。また ABPC に較べ格段に抗菌力は優れていた。

4. *P. anaerobius* : 本菌 16 株に対する NY-198 の MIC 分布は  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  を示し、OFLX, CPFX より数段階 MIC が高い。

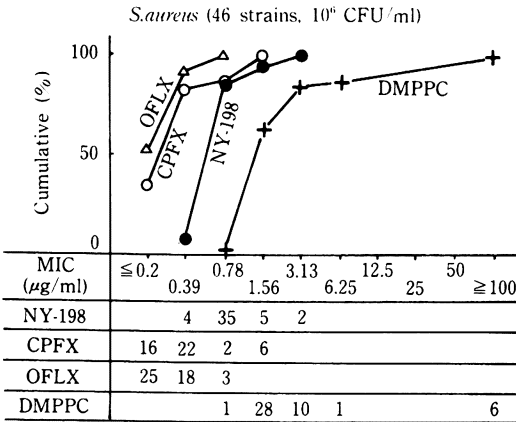


Fig. 1. Susceptibility distribution of clinical isolates

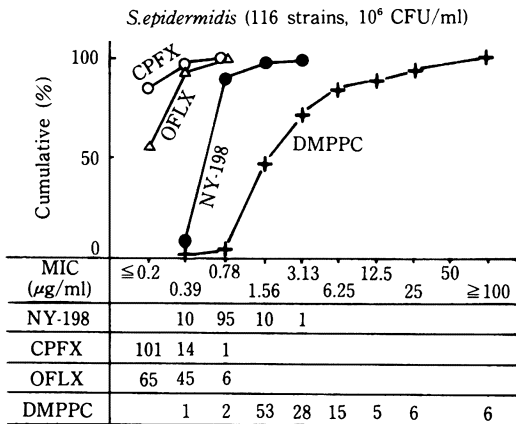


Fig. 2. Susceptibility distribution of clinical isolates

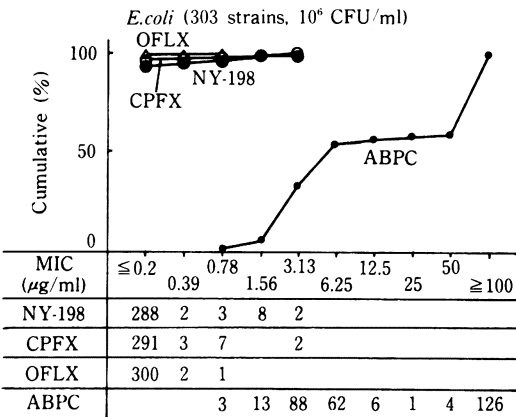


Fig. 3. Susceptibility distribution of clinical isolates

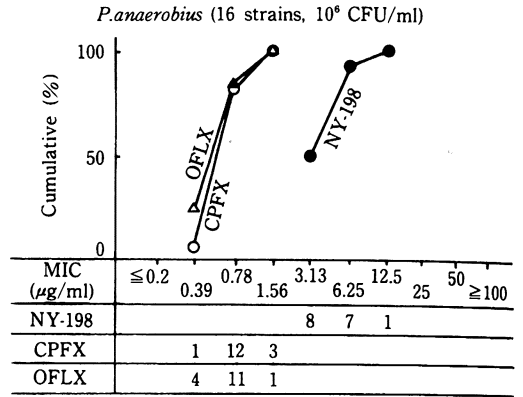


Fig. 4. Susceptibility distribution of clinical isolates

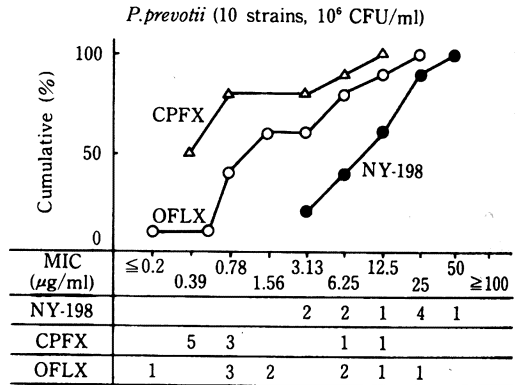


Fig. 5. Susceptibility distribution of clinical isolates

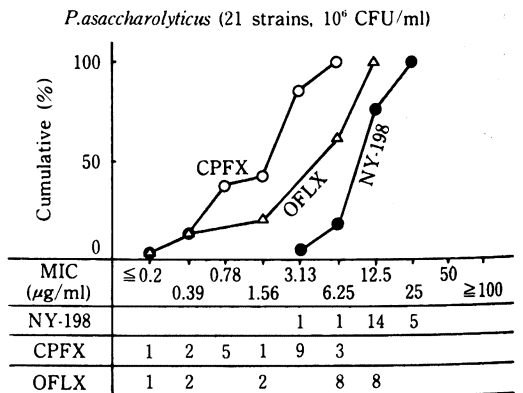


Fig. 6. Susceptibility distribution of clinical isolates

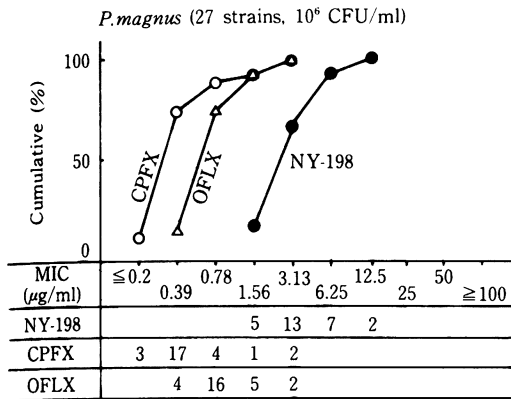


Fig. 7. Susceptibility distribution of clinical isolates

5. *P. prevotii* : 10株に対する本剤のMICは3.13~50μg/mlに分布している。

6. *P. asaccharolyticus* : 21株に対する本剤のMICは3.13~25μg/mlの間に分布し、*P. prevotii*と同様、OFLX, CPFXに比しMICが高く、抗菌力が劣る。

7. *P. magnus* : 本剤のMICは1.56~12.5μg/mlに分布し、OFLX, CPFXに較べ抗菌力が若干劣る。

## II 臨床成績

NY-198を産婦人科領域の臨床応用として性器感染症、産褥乳腺炎など6例に使用した。投与方法は経口投与で、1日量は600mg(分3)1例、300mg(分3)5例であり、投与日数は5~8日間である。臨床成績の一覧をTable 1に示した。

対象の性器感染症では子宮内膜炎2例、子宮内膜炎+子宮付属器炎1例、子宮付属器炎1例、計4例に使用した。投与量は症例2が1日600mgであったが他の3例は1日300mgである。効果判定基準は本剤投与により、主要自・他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒した場合を有効とし、3日以内に改善の徴候が認められないものを無効とした。

本剤による効果は、子宮内膜炎の2例と子宮付属器炎の1例ではいずれも有効であった。投与後解熱、下腹痛や子宮体部、子宮付属器部位の圧痛、抵抗などの自・他覚所見の消失、改善を認めた。なお子宮付属器炎(症例3)では細菌検査が不能であったが、子宮内膜炎(症例1, 2)では、それぞれ投与前の子宮内容培養で、*Klebsiella pneumoniae*, と*E. coli*, *Streptococcus agalactiae*が分離されていたが、投与後は症例1では培養陰性、症例2では*E. coli*の消失をみた。しかし子宮内膜炎+子宮付属器炎(症例4)では発熱、下腹痛、子宮付属器の

圧痛、抵抗が本剤投与後も不変のため無効と判定した。この症例では、子宮内容より分離された*Peptostreptococcus*は、投与後*Bacteroides intermedius*に交代した。

次に子宮筋腫のための子宮全摘術後の腹壁創感染(症例5)と産褥乳腺炎(症例6)に対し本剤1日300mg(分3)、7~8日の投与を行ない、いずれも有効であった。分離菌として症例5では*S. epidermidis*, 症例6では*S. aureus*が分離されたが、投与後はいずれも培養陰性であった。

以上6例の成績をまとめると有効5例、無効1例である。病巣分離菌(子宮内膜炎)に対する本剤のMICは*E. coli* 0.1μg/ml, *K. pneumoniae* 0.2μg/ml, *S. agalactiae* 12.5μg/ml, *Peptostreptococcus* 3.13μg/mlであった。本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。また5例において投与前後の血液諸所見を検討するほか肝機能、腎機能も一部症例で検討したが、特に異常所見を認めなかった(Table 2)。

## III 考察

近年ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発が著しく、norfloxacin (NFLX)の登場につづき、OFLX<sup>3)</sup>, CPFX<sup>4)</sup>の後NY-198の登場をみた。抗菌範囲の面では、NY-198は*P. aeruginosa*, *Serratia*, 嫌気性菌を含めたグラム陰性菌、ならびにグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと殺菌性を有する合成抗菌剤と言えよう。

われわれは性器感染症、尿路感染症の主要起炎菌である*E. coli*や各種嫌気性菌にも本剤はかなりの抗菌力を有することを立証したほか、菌種によってはOFLX, CPFXに類似したMICを示すものも認められ、*S. aureus*ではDMPPCに較べて一段と低いMICが得られた。

昭和62年5月の第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム<sup>2)</sup>で本剤の有用性が検討されたが、臨床材料由来の前記各菌種に対する本剤の抗菌効果が証明された。吸収、排泄、体内分布の面では血中濃度は200mg1回経口投与時のピーク値が約1時間後にみられ、1.87μg/ml, 100mg投与の場合は1.18μg/mlとなり、投与量と用量依存の関係がみられた。尿中排泄は200mg投与時24時間までの累積回収率が約80%と高く、組織内移行も良好とされており、女性性器組織内へは血中濃度に近い移行が認められている<sup>2)</sup>。

臨床成績であるが、われわれは外来患者を対象に、性器感染症、産褥乳腺炎など6例に本剤の臨床応用を試み、有効5例、無効1例の成績を得た。そのほか副作用としては特記すべきものを認めていない。

以上より、本剤は抗菌スペクトラムと良好な体内移行

Table 1. Clinical effect of NY-198

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organism		Dosage			Note (clinical response)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
				Before	After	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)				
1	Y. G.	45	Endometritis	Uterus: <i>K. pneumoniae</i> (H) 0.2 (-)		300	5	1500	Lower abdominal pain ↗ Tenderness of uterus ↗ WBC 8500 → 5000	Eradicated	Good	-
2	S. S.	49	Endometritis	Uterus: <i>E. coli</i> (+) 0.1 <i>S. agalactiae</i> (+) 12.5 <i>S. agalactiae</i> (+) 12.5		600 300	3 2	2400	Lower abdominal pain ↗ Tenderness of uterus ↗ WBC 14000 → 5200 CRP (+) → (-)	Partially eliminated	Good	-
3	M. H.	37	Adnexitis (right)	N. D.		300	8	2400	Lower abdominal pain ↗ Tenderness of adnexa ↗ WBC 9200 → 7800	Unknown	Good	-
4	M. S.	27	Endometritis Adnexitis (left)	Uterus: <i>Peptostreptococcus</i> (+) 3.13 <i>B. intermedius</i> (+) 12.5		300	5	1500	Fever → Lower abdominal pain → Tenderness of adnexa → WBC 9000 →	Replaced	Poor	-
5	Y. I.	38	Postoperative wound infection (abdominal) After operation for myoma	Pus: <i>S. epidermidis</i> (+) (-)		300	8	2400	Tenderness of abdominal wall ↗ CRP + → -	Eradicated	Good	-
6	M. S.	31	Puerperal mastitis	Mother's milk: <i>S. aureus</i> (+) 0.2 (-)		300	7	2100	Mammary pain ↗ WBC 11300 → 7600 CRP 2+ → -	Eradicated	Good	-

Table 2. Laboratory examination data

No.	Name		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Plt ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-p (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Y. G.	B	370	11.2	34.7	8500	17.5					
		A	391	11.9	36.8	5000	18.1					
2	S. S.	B	413	12.7	38.9	14000	22.9					
		A	399	12.8	37.3	5200						
3	M. H.	B	462	13.9	43.2	9200						
		A	428	13.1	39.3	7800		16	5	1.3	9.7	0.9
4	M. S.	B										
		A										
5	Y. I.	B	532	11.6	39.3	5100	34.1	13	5	0.7	12.5	0.8
		A	516	11.6	38.3	4900	29.7	13	8	0.6	11.0	0.9
6	M. S.	B	386	11.9	35.2	11300						
		A	399	11.8	36.2	7600						

B : before, A : after

の成績から、臨床応用として各種の性器感染症と尿路感染症が使用対象疾患と考えられ、中等度までの幅広い感染症に対し、効果が期待される。

#### 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) 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
- 3) 松田静治, 柏倉高, 高瀬幸子, 他 : DL-8280の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 32(S-1) : 900~907, 1984
- 4) 松田静治, 柏倉高, 鈴木正明, 野島美知夫 : Ciprofloxacinの産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 33(S-7) : 803~808, 1985

## NY-198 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MASAACKI SUZUKI and KINKI OH

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, Tokyo

KEIU NINOMIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Hospital, Tajimi

We performed basic and clinical studies on NY-198, a newly synthesized antibacterial agent of pyridone carboxylic acid derivation, and obtained the following results.

1) NY-198 had a broad antibacterial spectrum against Gram-positive and -negative organisms.

Its antibacterial activity against *E. coli* was more potent than that of ABPC and equal to those of OFLX and CPFX. Against Gram-positive bacteria it was equal or marginally inferior to OFLX and CPFX.

2) In a clinical trial, NY-198 was given to 6 patients with obstetric or gynecological infection, such as endometritis, adnexitis, postoperative wound infection and puerperal mastitis.

The clinical results were good in 5 and poor in 1, the efficacy rate being 83.3%.