

産婦人科領域における NY-198 の検討

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福 永 完 吾

国際親善総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198 について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

性器組織内には 1 回 200mg 経口投与で、各性器組織内に最高 2.71~5.20 μ g/g の濃度が認められ、主な感染起炎菌の MIC₉₀ に達する濃度が得られた。

産婦人科的感染症 19 例に対し、尿路感染症 1 日 300mg、性器感染症 1 日 600mg の投与で、有効率 89.5% の臨床効果、消失率 92.3% の細菌学的効果を認め、副作用、臨床検査値異常はなかった。

NY-198 は北陸製薬株式会社で合成された、キノロンカルボン酸基本骨格の 1 位にエチル基、6、8 位にフッ素原子、7 位に 3-メチルピペラジノ基を有する新しい合成経口抗菌剤である。

本剤は殺菌的に作用し、好気性のグラム陽性、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌力を有し、他剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すなど、抗菌力の上で特徴がある。

吸収、排泄については、経口投与後の吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は 6~8 時間である。尿中には 48 時間以内に約 80% が排泄され、連続投与でも蓄積性は認められていない¹⁾。

安全性については特に問題となる所見は認められていない¹⁾。

われわれは、本剤について、産婦人科領域で、検討を行ない、結果を得たので報告する。

I 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内濃度を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘出術施行患者 9 例に術前 NY-198 200mg を経口投与して、一定時間後に臓器を摘出した。投与後の時間は、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈より採血し、血清分離後、凍結保存して測定に供した。臓器は、摘出後、各部位を分離採取し、-20°C に凍結保存した。測定時、秤量後 1/15ml リン

酸緩衝液 (pH7.0) を加えホモジナイザーで組織乳剤とし、遠心上清を測定した。

NY-198 の濃度測定法は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする、ディスク法により行なった。

2. 成績

肘静脈血清、子宮動脈血清および子宮各部位、付属器等の組織内濃度を Table 1, Fig.1 に示した。子宮動脈血と肘静脈血の濃度はほぼ一致しており、そのピーク値は 2 時間 33 分の 2.40~2.43 μ g/ml で、その経時的消長も、近似した推移を示した。子宮各部位には、2 時間 33 分以降の例に 1.19~5.20 μ g/g、付属器には 1.67~3.55 μ g/g の濃度が認められた。これらの濃度は多くの細菌の MIC₉₀ に達し、約 7 時間カバーした。

II 臨床試験

1. 対象および方法

昭和 61 年 6 月より 62 年 2 月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科的感染症 19 例に使用した。その内訳は、Table 2 に示すように、子宮内膜炎 6 例、子宮旁結合織炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 2 例、外陰膿瘍 2 例、乳腺炎 2 例、急性単純性膀胱炎 6 例である (Table 2)。

投与方法は、産婦人科的感染症は 1 回 200mg、1 日 3 回を原則とし、急性単純性膀胱炎は 1 回 100mg、1 日 3 回とし、他の抗菌剤は併用しなかった。

Table 1. Tissue concentrations of NY-198 in genital organs after a single oral dose of 200mg

Case	Age	Time after administration	PerIPHERAL vein ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Uterine artery ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Endometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Myometrium ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Cervix uteri ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Portio-vaginalis ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Oviduct ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Ovary ($\mu\text{g}/\text{g}$)
T. M.	43	40'	0.05	0.04	0	0.003	0	0	—	—
S. M.	47	1° 1'	0.001	0.005	0	0	0	0	0	0
K. G.	56	2° 33'	2.40	2.43	4.04	3.61	2.71	2.73	—	3.19
M. S.	42	3° 9'	1.82	1.82	3.78	2.73	2.40	3.59	—	—
Y. T.	46	3° 39'	1.72	1.76	3.23	3.30	1.93	2.14	—	—
S. S.	38	4° 52'	1.14	1.28	2.13	2.15	1.27	1.19	—	—
K. U.	34	5° 16'	1.79	2.17	5.20	4.63	2.14	2.66	3.55	2.79
K. S.	36	5° 59'	1.29	1.36	1.77	1.92	1.38	1.49	2.06	1.67
S. A.	43	7° 0'	1.07	1.48	2.57	2.50	1.92	1.99	2.39	2.89

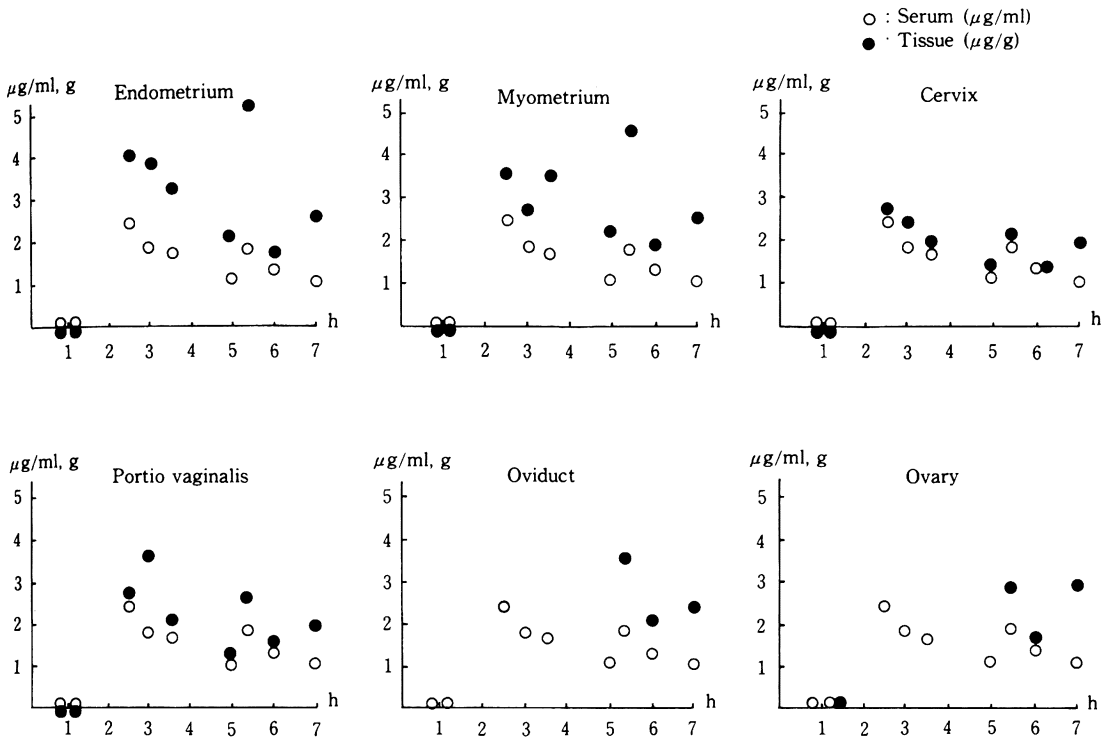


Fig. 1. Tissue concentrations of NY-198 in genital organs after a single oral dose of 200mg

2. 効果判定基準

産婦人科的感染症の臨床効果は、起炎菌の消長、自他覚症状の変化、検査成績の変化などから総合的に判定し、3日以内に菌の消失および症状、検査値が著明に改善された場合を著効、症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善、菌の消失が明らかでないものを不明または無効とした。

また、急性膀胱炎の判定はUTI薬効評価基準に従った。

3. 疾患別臨床効果 (Table 3)

子宮内膜炎 6 例中、case No. 1 は産褥 17 日目の症例で、他 (case No. 2, 3, 4, 5, 6) は人工妊娠中絶手術後の症例でいずれも中等症である。6 例中 3 例は単独菌種、3 例は複数菌が検出された。本剤 1 回 200mg 1 日 3 回、4 ~ 6 日間投与で全例有効であった。

子宮旁結合織炎の 1 例 (case No. 7) は、慢性症例の急性増悪で、下腹痛、排膿等があり、本剤を投与したが、症状改善が認められず、無効と判定された。バルトリン腺膿瘍の 2 例、(case No. 8, 9) は、切開 (No. 8)、穿刺 (No. 9) を併用したが、本剤 4 ~ 8 日間投与で治癒し、有効であった。外陰部膿瘍 2 例 (case No. 10, 11) は、穿刺併用 (No. 11) と、処置を加えない例 (No. 10) である

が、本剤 4 ~ 7 日間投与により治癒し、有効と判定された。乳腺炎の 2 例 (case No. 12, 13) は、産褥 4 日目の症例 (No. 12) と非産褥性 (No. 13) であり、2 例とも本剤 8 日間投与で治癒し有効であった。急性単純性膀胱炎 6 例 (case No. 14 ~ 19) は本剤 1 回 100mg 1 日 3 回投与で、UTI 基準により著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例 (No. 15) の結果であった。以上、6 種疾患総計 19 例の疾患別臨床効果は著効 1 例、有効 16 例、無効 2 例、有効率 89.5% の結果であった。

4. 起炎菌別臨床効果 (Table 4)

19 例中、単独菌感染は 11 例で、著効 1 例、有効 9 例、無効 1 例であり、複数菌感染は 7 例で、有効 6 例、無効 1 例の結果であり、菌の検出された症例 18 例の有効率は 88.9% であった。

5. 疾患別細菌学的効果 (Table 5)

子宮内膜炎 6 例中、消失 4 例、減少 1 例、菌交代 1 例、子宮旁結合織炎 1 例は菌交代、バルトリン腺膿瘍 2 例は消失、外陰部膿瘍 2 例も消失、乳腺炎 2 例中、菌交代 1 例、不明 1 例、急性単純性膀胱炎 6 例中、消失 5 例、減少 1 例で、総計すると消失 13 例、減少 2 例、菌交代 3 例で、消失率は 88.9% であった。

Table 2. Clinical effect of NY-198

No.	Age	Diagnosis	Dosage		Duration (days)	Organism (Before After)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
			Daily dose (mg × times)						
1	25	Endometritis	200 × 3		4	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. morbillorum</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
2	23	Endometritis	200 × 3		6	<i>E. faecalis</i> , <i>S. morbillorum</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
3	22	Endometritis	200 × 3		5	<i>E. lentum</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
4	21	Endometritis	200 × 3		5	<i>E. coli</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
5	18	Endometritis	200 × 3		4	<i>S. intermedius</i> (H) <i>S. intermedius</i> (H)	Good	Decreased	(-)
6	25	Endometritis	200 × 3		4	<i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i>	Good	Replaced	(-)
7	66	Parametritis	100 × 3		10	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	Poor	Replaced	(-)
8	48	Bartholin's abscess	200 × 3		8	<i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
9	36	Bartholin's abscess	200 × 3		4	<i>S. aureus</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
10	24	Vulvar abscess	200 × 2		4	<i>S. intermedius</i> , CNS (-)	Good	Eradicated	(-)
11	18	Vulvar abscess	200 × 3		7	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
12	28	Mastitis	200 × 3		8	<i>S. intermedius</i> CNS	Good	Replaced	(-)
13	23	Mastitis	200 × 3		8	N.D. N.D.	Good	Not clear	(-)
14	27	Cystitis	100 × 3		3	<i>E. coli</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
15	23	Cystitis	100 × 3		3	<i>E. coli</i> (H) <i>E. coli</i> (+)	Poor	Decreased	(-)
16	31	Cystitis	100 × 3		6	<i>K. oxytoca</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
17	30	Cystitis	100 × 3		6	<i>E. coli</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
18	22	Cystitis	100 × 3		6	<i>E. coli</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
19	38	Cystitis	100 × 3		6	<i>E. coli</i> (-)	Good	Eradicated	(-)

N.D. : not done

Table 3. Overall clinical effect of NY-198

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	6		6		100
Parametritis	1			1	0
Bartholin's abscess	2		2		100
Vulvar abscess	2		2		100
Mastitis	2		2		100
Cystitis	6	1	4	1	83.3
Total	19	1	16	2	89.5

Table 4. Clinical effect of NY-198 on isolated organisms

Isolated organism		No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate %
			Excellent	Good	Poor	
Single infection	<i>S. aureus</i>	1		1		
	<i>S. intermedius</i>	2		2		
	<i>E. lentum</i>	1		1		
	<i>E. coli</i>	6	1	4	1	
	<i>K. oxytoca</i>	1		1		
Mixed infection	<i>Staphylococcus</i> spp.	1		1		
	<i>S. morbillorum</i>	1		1		
	<i>E. faecalis</i>	1		1		
	<i>S. aureus</i>	2		1	1	
	<i>E. faecalis</i>	1		1		
	CNS <i>S. epidermidis</i>	1		1		
	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	2		2		
Sub-total		18	1	15	2	88.9
Not clear		1		1		
Total		19	1	16	2	89.5

Table 5. Bacteriological effects of NY-198 on diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effects					Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Not clear	
Endometritis	6	4	1	1			83.3(5/6)
Parametritis	1			1			100 (1/1)
Bartholin's abscess	2	2					100 (2/2)
Vulvar abscess	2	2					100 (2/2)
Mastitis	2			1		1	100 (1/1)
Cystitis	6	5	1				83.3(5/6)
Total	19	13	2	3		1	88.9(16/18)

Table 6. Bacteriological effects of NY-198 on isolated organisms

Isolated organism		No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	
Single infection	<i>S. aureus</i>	1	1				
	<i>S. intermedius</i>	2		1	1		
	<i>E. lentum</i>	1	1				
	<i>E. coli</i>	6	5	1			
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				
Mixed infection	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>S. morbillorum</i>	1	1				
	<i>E. faecalis</i> <i>S. morbillorum</i>	1	1				
	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	2	1		1		
	CNS <i>S. epidermidis</i>	1	1				
	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	2	1		1		
	Total	18	13	2	3		88.9 (16/18)

6. 起炎菌別細菌学的効果 (Table 6)

表示のように、単独菌感染症例は11例で、このうち消失8例、減少2例、菌交代1例であり、複数菌感染症例は7例でいずれも2菌種である。このうち、5例が消失し、2例に菌交代を認めた。すなわち、菌の検出された18例の消失率は88.9% (16/18) である。

これを延べ菌種についてみると、Table 7の如く、検出された菌種は8菌種26株で、このうち24株が消失し、2株が減少した。すなわち消失率は92.3%である。

7. 副作用

本剤使用による、いわゆるアレルギー反応や胃腸障害などの副作用は全例に認めず、臨床検査値異常もなかった。(Table 8)

8. 総括

以上の臨床成績を総括すると、NY-198は産婦人科的感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用はなかった。

III 考 察

NY-198は北陸製薬が開発された新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤である。その化学構造上の特徴はキノロンカルボン酸骨格に、1位にエチル基、6, 8位にフッ素、7位に3-メチルピペラジノ基を有する。本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、陰性菌に対し広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、また種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。

更に、各種実験のマウス感染症に対する治療実験でも良い成績が得られているが、これらの菌種は産婦人科領

域でもしばしば検出されているものである¹⁾。

本剤の吸収、排泄については、経口投与後の吸収は良好で、特に食後の吸収が良く、用量依存的血中濃度が得られ、しかもその血中半減期が7~8時間と長い。尿中には48時間で約80%が未変化体のまま排泄される。また組織移行性も良い¹⁾。

本剤はこれらの特徴から、各科領域の感染症に対し有用な抗菌剤となることが期待される。

これらのことについて、昭和62年5月、第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて基礎的、臨床的共同研究の成果が報告され、その有用性が報告された²⁾。

われわれは本シンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討した結果を報告した。

近年の産婦人科的感染症からは、グラム陰性菌と嫌気性菌が多く検出されており、しかも複数菌であることが多い³⁾。また、グラム陽性球菌の重要性も依然として存在しており、少なくとも10数パーセントを占めて、複数菌の一部であることが多い。この意味から、本剤はその抗菌力の特徴から産婦人科領域の感染症に対し、細菌学的適応を有し、効果は期待できるものと考えられる。

本剤の吸収について、シンポジウムでの報告では、吸収は良好で、空腹時投与では投与後1時間前後で、食後では2~3時間でピークに達し、血中濃度の半減期は7~8時間で、同系薬剤中最も長い。また、種々の体液、組織への移行が良好なことが報じられた²⁾。性器組織内への移行についてわれわれの測定した成績では、組織移行は良好で、濃度は高く、臨床分離菌のMICに達する濃

Table 7. Bacteriological effects of NY-198 on clinical isolates

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	4	4			100
<i>S. morbillorum</i>	2	2			100
<i>E. faecalis</i>	3	3			100
<i>E. coli</i>	8	7	1		87.5
<i>K. oxytoca</i>	1	1			100
<i>S. intermedius</i>	3	2	1		66.7
<i>E. lentum</i>	1	1			100
<i>B. fragilis</i>	3	3			100
Total	26	24	2		92.3

Table 8. Laboratory findings in patients treated with NY-198

Case No.	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	WBC /mm ³	Eos %	PLT 10 ⁴ /mm ³	GOT I.U	GPT I.U	ALP I.U	BUN mg/dl	Cr mg/dl
1 B	382	11.8	13900	0	13.6	19	8	209	16	1.1
1 A	376	11.7	7000	2	19.0	24	10	198	13	0.9
2 B	347	10.9	8800	1	14.6	12	14	174	12	0.9
2 A	435	13.9	7000	2	15.0	10	11	152	10	0.9
3 B	372	11.6	6500	—	—	—	—	—	—	—
3 A	395	11.6	5100	—	—	—	—	—	—	—
4 B	442	13.8	11400	6	18.2	14	9	118	12	0.9
4 A	432	12.6	5100	4	19.8	12	8	123	11	0.8
5 B	394	12.6	8500	2	20.9	19	12	121	9	0.7
5 A	380	13.1	6800	1	16.0	17	11	111	8	0.8
6 B	306	10.7	8900	3	15.8	14	7	98	11	0.6
6 A	286	9.4	6000	4	14.8	12	5	103	10	0.8
7 B	371	11.5	7600	4	21.2	12	9	201	14	0.8
7 A	318	10.5	6700	5	23.0	14	8	194	13	0.9
8 B	401	12.8	14600	0	15.6	12	11	124	15	1.0
8 A	381	12.5	8200	2	24.9	21	20	114	13	1.0
9 B	419	9.4	11200	1	14.4	11	6	84	15	0.4
9 A	406	9.2	5300	1	14.7	12	8	93	14	0.4
10 B	443	12.3	6800	—	—	—	—	—	—	—
10 A	421	11.8	4800	—	—	—	—	—	—	—
11 B	436	13.7	8600	2	15.9	14	9	134	12	0.9
11 A	430	12.4	5700	1	16.7	13	8	121	11	0.8
12 B	335	11.2	8500	9	18.5	12	13	196	12	0.8
12 A	345	11.4	5000	4	20.2	13	16	182	13	0.9
13 B	470	13.4	13900	—	—	13	7	—	7.1	1.1
13 A	457	13.5	9000	—	—	10	7	—	8.0	0.8

B : before treatment, A : after treatment

度が局所に得られることを示しており、本剤の有用性を示す一つの根拠を示したものと考えられる。

臨床成績については、産婦人科的感染症および尿路感染症合計19例に対して、1日300～600mg投与で、臨床効果は89.5%、細菌学的効果は92.3%の消失率であった。これはシンポジウムにおける集計成績と同傾向か、やや良い成績であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致しているといえることができる。

副作用については、シンポジウムでは3.5%の発現率で、多くは消化器症状(1.8%)であり、検査値異常も少ない。われわれの経験では副作用はなかったが、他の同系薬剤同様の注意を要するものと考えられる。

IV むすび

新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198 について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

性器組織内には1回200mg経口投与で、各性器組織内に最高2.71～5.20 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められ、主な感染起炎菌の MIC₈₀ に達する濃度が得られた。

産婦人科的感染症19例に対し、1日300mg(尿路感染症)～600mg(性器感染症)投与で、有効率89.5%の臨床効果、消失率92.3%の細菌学的効果を認め、副作用、臨床検査値異常はなかった。

文 献

- 1) NY-198の概要：北陸製薬株式会社，塩野義製薬株式会社
- 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) 出口浩一：臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。ピーチャム薬品株式会社企画部，Mar. 1983

NY-198 IN THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL FIELD

NANKUN CHO

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

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital, Yokohama

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetric and Gynecology, Kunii Hospital, Yamagata

We investigated a newly developed synthetic quinolone carboxylic acid antimicrobial agent, NY-198, for its tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecological infections, and obtained the following results.

1. Tissue penetration: patients undergoing total hysterectomy were given 200 mg of NY-198 orally before operation, and the drug concentration was determined in various parts of the uterine and adnexal tissues and in uterine arterial serum. Concentration in each tissue reached a peak level of 2.71-5.20 $\mu\text{g/g}$ and these levels stayed above MIC₈₀ of the drug for the main pathogenic organisms.

2. Clinical results: NY-198 was given to 19 cases of obstetric and gynecological infection at a daily dose of 300 mg in urinary tract and 600 mg in gynecological infections. Clinical efficacy rate was 89.5% and bacteriological response 92.3%. No side-effects or abnormal laboratory findings were observed.