

## 産婦人科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

菅山 嘉夫・岩田 嘉行・林 茂

川崎市立川崎病院 産婦人科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198 の婦人性器組織移行性ならびに婦人性器感染症に対する臨床効果について検討し、以下の結果を得た。

1. NY-198, 200mg 内服後 1 時間目の肘静脈血清中濃度は 0.12~2.78 (平均 1.41±0.27)  $\mu\text{g/ml}$  であった。

内服後 2~6 時間における血清中濃度は、肘静脈 0.74~1.87  $\mu\text{g/ml}$ , 子宮動脈 0.76~2.07  $\mu\text{g/ml}$  で、同一症例は、ほぼ同値を示した。一方、組織中濃度では卵巣 1.17~4.85  $\mu\text{g/g}$ , 卵管 1.04~2.93  $\mu\text{g/g}$ , 子宮底部筋層 0.98~2.96  $\mu\text{g/g}$ , 子宮腔部 1.01~2.51  $\mu\text{g/g}$  であり、組織中濃度は血中濃度より高く、かつ持続的であることが認められ、組織移行性の良好な薬剤であることが示唆された。

2. 骨盤内腹膜炎 2 例, バルトリン嚢腫 1 例, 付属器炎 1 例に本剤を 1 回 100mg, 1 日 3 回, 5 日または 10 日間経口投与した。臨床的効果は有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。細菌学的には *Escherichia coli* と *Eubacterium lentum* がそれぞれ 1 株ずつ分離され、*E. coli* は消失したが、*E. lentum* は不変であった。また全例において本剤によると思われる自他覚的副作用および投与前後における臨床検査値の異常変動は認められなかった。

新しいピリドンカルボン酸系合成経口抗菌剤 NY-198 の婦人性器組織移行性ならびに婦人性器感染症に対する臨床効果について検討したので、その結果を報告する。

## I 基礎的検討

## 1. 測定対象

測定の対象とした症例は、子宮筋腫等の診断にて単純子宮全摘および付属器切除術を施行した 13 例で、年齢は 37~53 歳 (平均 45.3 歳)、平均体重は 56.8kg である。いずれも術前の諸検査において特に異常を認めず、本手術前 2 週間以内には抗生剤の投与は受けていない症例を対象とした。

## 2. 実験方法

各対象症例について、両側子宮動脈結紮時刻を推定し、その 2, 3, 4, 6 時間前に NY-198 200mg を少量の水で服用させ、内服 1 時間後に肘静脈より、また両側子宮動脈結紮時に肘静脈および子宮動脈より採血した。これらは血清を分離後、凍結保存して測定に供した。組織移行性試験の対象臓器としては、1) 子宮腔部, 2) 子宮体部筋層, 3) 卵巣, 4) 卵管の 4 臓器で、手術終了後、夫々約 1g ずつ分離採取し、付着した血液を清式後、 $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。測定時には秤量して 0.1M

(pH7.0) リン酸緩衝液を加え、ホモジナイザーで組織乳剤とし、遠心後上清を測定に供した。なお、両側子宮動脈結紮時刻をもって各臓器摘出時刻とした。

試料の濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー法を用いて北陸製薬(株)中央研究所において行なった。

## 3. 成績

肘静脈血清、子宮動脈血清および子宮、付属器各部位の組織内濃度を Table 1 および Fig. 1~6 に示した。なお、症例 1 については、内服後の吸収が妨げられたと判断されたため、Fig. では drop out として処理した。

子宮動脈血清値と肘静脈血清値とはほぼ一致しており、内服後 2 時間でピーク値 2.1  $\mu\text{g/ml}$  及び 1.9  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後の経時的消長も同様に推移した。

子宮および付属器各部位の組織内濃度は、いずれも同様の傾向を示しており、内服後 2 時間で 1.0~4.5  $\mu\text{g/g}$  と血中濃度より明らかな高値を示し、内服 4 時間以上ほぼ同値を保持し、6 時間で低下した。

## II 臨床的検討

## 1. 対象および方法

昭和 61 年 10 月及び 11 月に川崎市立川崎病院産婦人科に入院中、もしくは外来を訪れた婦人性器感染症患者を対象とし、その内訳は骨盤内腹膜炎 2 例、付属器炎 1 例、

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

Patient No.	Organ	Concentrations in antecubital vein at one hour after administration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Time after administration (h : min)	Antecubital vein ( $\mu\text{g/ml}$ )	Uterine artery ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ovary ( $\mu\text{g/g}$ )	Oviduct ( $\mu\text{g/g}$ )	Myometrium ( $\mu\text{g/g}$ )	Portio vaginalis ( $\mu\text{g/g}$ )
1. S. K.		0.04	1 : 40	0.04	0.05	0.03	0.03	0.05	0.04
2. N. T.		2.78	2 : 00	1.87	2.07	3.54	2.40	2.79	2.49
3. S. S.		2.17	2 : 05	1.40	1.60	4.46	1.77	2.81	2.35
4. M. U.		0.70	2 : 08	0.74	0.77	1.19	1.04	1.33	1.01
5. Y. W.		0.36	2 : 10	0.80	0.87	—	—	1.22	1.19
6. S. H.		0.82	3 : 00	1.54	1.68	2.53	2.36	2.42	—
7. K. I.		1.50	3 : 02	1.66	1.79	1.17	2.22	2.96	2.26
8. K. S.		2.23	3 : 05	1.60	1.67	2.29	2.49	2.91	2.41
9. K. T.		2.73	3 : 50	1.17	1.25	2.96	1.94	2.20	1.90
10. K. I.		0.12	4 : 05	1.29	—	2.29	2.93	2.80	2.51
11. J. T.		0.27	4 : 10	1.50	1.48	4.85	2.29	2.37	1.76
12. T. S.		1.98	5 : 55	0.75	0.76	1.17	1.61	0.98	1.06
13. Y. S.		1.26	6 : 05	0.80	0.80	—	1.19	1.03	1.40

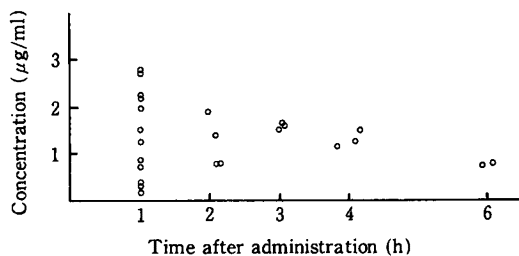


Fig. 1. Concentrations of NY-198 in antecubital vein after administration of 200mg

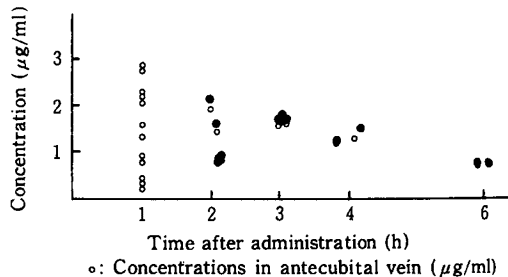


Fig. 2. Concentrations of NY-198 in uterine artery after administration of 200mg

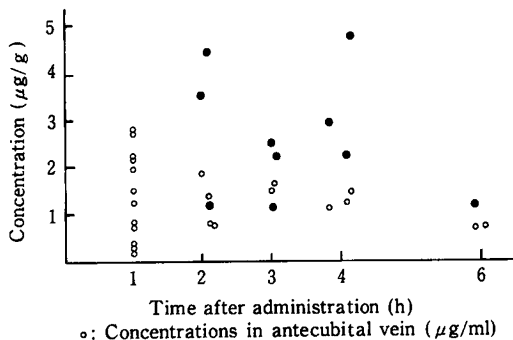


Fig. 3. Concentrations of NY-198 in ovary after administration of 200mg

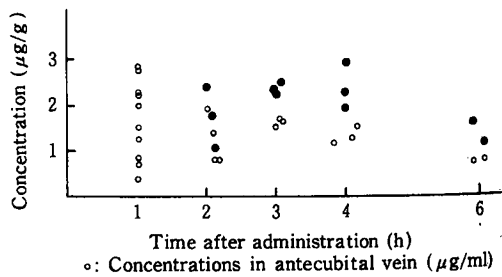


Fig. 4. Concentrations of NY-198 in oviduct after administration of 200mg

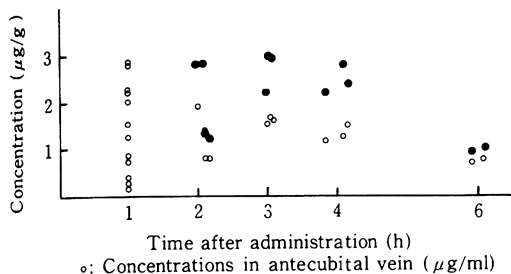


Fig. 5. Concentrations of NY-198 in myometrium after administration of 200mg

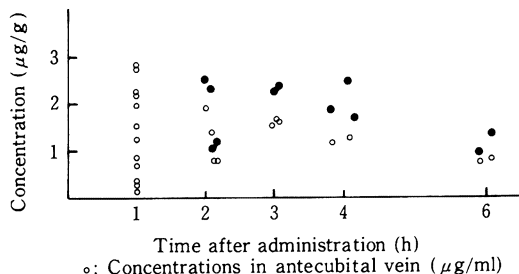


Fig. 6. Concentrations of NY-198 in portio vaginalis after administration of 200mg

バルトリン嚢腫1例の計4名であった。投与方法は、NY-198 100mgカプセルを、1日3回1カプセルずつ、5日間経口投与を原則とした。

## 2. 成績

各症例の一覧を Table 2 に、臨床検査値測定結果を Table 3 に示した。

臨床効果判定基準は以下のように定めた。

著効：主要症状の大部分が投与3日以内にほぼ改善した

有効：主要症状の大部分が投与3日以内に明らかな改善の傾向を示した

無効：上記以外のもの

以下、各症例について、その経過を簡単に述べる。

### 症例1 41歳 44kg バルトリン嚢腫

4日前より左外陰が腫れあがり、痛くて我慢できずに来院。以前からあったバルトリン嚢腫が感染したため、発赤腫脹を認め、穿刺、排膿にて症状は軽減した。同時に本剤を投与して、3日後には症状は全くとれ、1週間には病巣消失のため培養用検体が得られなかった。経過からは著効であるが、外科的処置をしているため有効とした。

### 症例2 24歳 53kg 付属器炎

前日より下腹痛を強く訴え、来院。以前にも同様の症状を繰返しており、1年程着いていたとのことであった。ダグラス窩穿刺により膿様腹水を採取した。早速、本剤を投与したが、症状の改善はみられず、他剤に変更して軽快した。無効例。

### 症例3 24歳 51kg 骨盤腹膜炎

5日前、近医にて卵管造影後、発熱、下腹痛を訴え、同医にて治療していた。解熱はしたが、下腹痛が増強したため、当院へ紹介された。ダグラス窩穿刺によりごった腹水を得た。本剤投与により、一時は改善傾向も著明で、CRPも7+から2+まで低下し、治癒するかと考えられたが、10日後に炎症は再燃し、他剤に変更した。効果判定に迷ったが、やや有効とした。

### 症例4 32歳 52kg 骨盤腹膜炎(右卵管炎)

発熱、下腹痛にて来院。右付属器辺の圧痛が著明であり、ダグラス窩穿刺ではさほどの所見は認めないものの、超音波診断にて35~45mmの水腫様映像を認めたため、右付属器炎と診断。本剤投与により、軽快退院した。治療後の超音波診断では、水腫様映像も著しく縮小しており、卵巣より卵管の炎症であったと推定した。有効例であった。

以上4例の臨床的效果は、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。細菌学的には *Escherichia coli* と *Eubacterium lentum* が夫々1株ずつ分離され、*E. coli* は消失したが、*E. lentum* は不変であった。

また、全例において、本剤によると思われる自覚的副作用、および投与前後における臨床検査値の異常変動は認められなかった。

## III 考 察

ナリジクス酸を始めとするピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は、その抗菌作用が特異であるため、早くから注目されていた。そしてさらに発展、改良を重ねることにより、その抗菌力は増し、安全性は高められてきた。最近、その抗菌力を飛躍的に高めたピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤が開発されている。

NY-198はフッ素置換キノロンカルボン酸骨格を有する、新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤はグラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌に対する広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を示し、吸収排泄試験でも、経口投与で速やかに高い血中および組織内濃度が得られ、しかも尿中に高濃度で未変化のまま排泄されることが明らかにされている<sup>1)</sup>。

今回は、本剤の婦人科臓器に対する組織移行性を検討するため、子宮および付属器各部位の組織内濃度を測定し、検討した。合わせて臨床症例4例に使用し、その成績も検討した。

組織内濃度は、子宮腔部、子宮体部、卵管とも、その

Table 2. Clinical efficacy of NY-198

Case Name	Age	Diagnosis	Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms			Effect		Side-effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological		
1	K. S. 41	Bartholin's abscess	Puncture	100 × 3	5	1.5	<i>E. coli</i>	##	0.2	Good	Eliminated	—	
2	K. Y. 24	Adnexitis	—	100 × 3	10	3.0	<i>E. lentum</i>	+	>100	Poor	Persisted	—	
3	Y. N. 24	Pelveoperitonitis	—	100 × 3	10	3.0	N. D.			Fair	Unknown	—	Lower abdominal pain (+) → (-) Pressure pain (+) → (-) WBC 19400 → 13000 CRP 7+ → 3+ Changed to AMPC
4	M. S. 32	Pelveoperitonitis	—	100 × 3	5	1.5	N. D.			Good	Unknown	—	Lower abdominal pain (##) → (±) Pressure pain (+) → (±) WBC 10100 → 5600 CRP + → +

N. D. : not detected

Table 3. Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plts. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	ESR (1h) mm	CRP	s-GOT (KU/ml)	s-GPT (KU/ml)	ALP (IU/ml)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRTNN (mg/dl)	Electrolytes (mEq/L)		
															Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
1	Before	468	14.4	43.5	13500		13	+	7	4	82	0.32	12.7	0.8	139	4.4	103
	After	442	13.5	40.3	9300		10	—	17	7	68	0.46	11.0	0.8	137	4.2	104
2	Before	425	14.1	41.4	4500	21.9	7	—	9	7	59	0.70	9.4	0.8	141	4.1	102
	After	416	13.6	40.1	6500	20.3	6	—	15	8	63	0.67	11.4	0.8	137	4.7	102
3	Before	432	13.1	38.5	19400	15.8		7+	7	6	73	0.65	18.3	0.9			
	After	388	12.0	34.0	13000	26.9		##									
4	Before	468	15.1	44.1	10100	26.2	12	+	15	16	133	0.53	9.1	0.7			
	After	478	14.9	44.6	5600	31.9	30	+	18	18	135	0.51	11.5	0.8			

最高濃度および減衰曲線はほぼ同様で、かなりの高濃度を示していた。卵巣では、その測定値に多少のバラツキが見られたが、卵巣という組織自体、その採取部位によって差があるであろうことは、推測しえた。いずれにしても、高濃度、長時間という傾向は、卵巣にも認められた。これらの組織内濃度が、肘静脈血、子宮動脈血中濃度より高く、長時間にわたって保持されるということは、婦人科領域の疾患に対してその有用性が期待できた。

臨床での使用経験は4例で、有効2例、やや有効1例、

無効1例であったが、症例数も少なく、その有効性については言及し難い。4例とも、自覚的に副作用を認めなかった。また本剤投与前後における臨床検査成績に、異常な変動は認めなかった。

#### 文 献

- 1) 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

YOSHIO SOYAMA, YOSHIYUKI IWATA and SHIGERU HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

We performed basic and clinical studies on NY-198, a new pyridone carboxylic acid derivative, and obtained the following results.

1. Serum concentrations of NY-198, in antecubital vein samples 1 h after oral administration of 200 mg, were 0.27-2.78  $\mu\text{g/ml}$  (average  $1.41 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ ). Serum and tissue concentrations of NY-198, 2-6 h after oral administration were: 0.74-1.87  $\mu\text{g/ml}$  in antecubital vein, 0.76-2.07  $\mu\text{g/ml}$  in uterine artery, 1.17-4.85  $\mu\text{g/g}$  in ovary, 1.04-2.93  $\mu\text{g/g}$  in oviduct, 0.98-2.96  $\mu\text{g/g}$  in myometrium and 1.01-2.51  $\mu\text{g/g}$  in portio vaginalis. Tissue concentrations of NY-198 tended to be higher than those in serum.

2. NY-198 was administered to 4 patients, pelveoperitonitis (2), Bartholin's abscess (1), and adnexitis (1), at a dose of 300 mg daily for 5-10 days.

Clinical effect was good in 2 cases, the other cases were fair (1) and poor (1). In bacteriological examinations, *E. coli* and *E. lentum* were isolated; *E. coli* was eradicated, but *E. lentum* persisted.

As to adverse reactions, no side-effects and no abnormal laboratory findings were noted.