

婦人科感染症に対する NY-198 の効果

桑原 惣隆・高林 晴夫・井浦 俊彦

金沢医科大学 産科婦人科学教室

矢吹 朗彦

石川県立中央病院 産婦人科

キノロン系合成抗菌剤である NY-198 の産婦人科領域における各種感染症に対する臨床効果を検討した。

対象は24～71歳で骨盤腹膜炎7例、バルトリン腺炎3例、子宮内膜炎2例、子宮内感染症、卵管炎、腹壁膿瘍、外陰膿瘍、腎盂腎炎および膀胱炎の各1例、総計18例である。

NY-198は100mg含有する硬カプセル剤で1日300～600mg、3～21日間投与した。

併用剤は避け、自覚症状、臨床検査成績および細菌学的検査成績により効果判定を行なった。また、副作用調査も行なった。

以上の結果、子宮内膜炎、外陰膿瘍、卵管炎、腎盂腎炎および膀胱炎の各1例に著効、骨盤腹膜炎の3例、子宮内感染症とバルトリン腺炎の各1例に有効、骨盤腹膜炎3例と子宮内膜炎1例にやや有効の成績であった。したがって以上を総括すると18例中14例、77.8%に効果を認めた。

細菌学的効果では、細菌の証明された16例で消失7例、減少1例、不変3例、菌交代3例、不明2例の成績を得た。

副作用に関し1例に GOT 値、1例に BUN 値の高値を認めたが因果関係はないと判断した。

以上より、NY-198は産婦人科領域の感染症に有用な抗菌剤であることを認めた。

キノロンカルボン酸系合成抗菌剤は優れた抗菌活性を示すことが知られている。この度新しく開発された NY-198 はキノロンカルボン酸の7位にC置換ピペラジンを導入したものでノフロキサシンやオフロキサシンに匹敵する強い抗菌力を示し¹⁾、吸収、排泄も良好な薬剤である²⁻⁵⁾。

今回、産婦人科領域の感染症に対し NY-198 を臨床応用する機会を得たのでその成績を報告する。

I 研究方法

昭和61年9月より62年1月までの期間、金沢医科大学病院、石川県立中央病院、福井愛育病院産婦人科を受診した骨盤腹膜炎7例、子宮内感染症3例、バルトリン腺炎3例、卵管炎、腹壁膿瘍、外陰膿瘍、腎盂腎炎および膀胱炎の各1例を対象とした。

NY-198 100mgを含有する硬カプセル剤を原則として7日間連続投与とし、1日300～600mg 3～21日間投与した。

対象とした患者は本剤使用直前の抗菌剤の使用の有無を調査し、他の抗菌剤との併用を避け、また、解熱鎮痛

剤、消炎剤、利尿剤など NY-198 の効果に影響を与えると考えられる薬剤を避けた。

臨床検査としては NY-198 投与前後の赤血球、血色素、白血球、血小板などの血液所見、S-GOT、S-GPT、AL-Pase、ビリルビンなどの肝機能、BUN、血清クレアチニンなどの腎機能、赤沈値、CRP および蛋白、糖、ウロビリノーゲンなどの尿所見を測定した。

細菌検査については NY-198 投与開始前および投与後に細菌の分離同定、細菌数測定を検討した。

効果判定は以下の如く行なった。

1. 臨床効果

主治医の判定により臨床症状、臨床検査成績などの推移に基づき著効、有効、やや有効および無効の4段階または不明とした。

2. 細菌学的効果

感染症の起炎菌と考えられる検出菌の消長により消失、減少または部分消失、不変および菌交代の4段階または不明とした。

3. 有用性

臨床効果および安全性より NY-198 の有用性を a. 非

Table 1-1. Clinical results with NY-198

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects
			Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	26	Pyelonephritis	100 × 3	5	1.5	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
2	24	Endometritis	200 × 3	5	3.0	<i>S. morbillorum</i>	Excellent	Eradicated	—
3	44	Cystitis	200 × 3	5	3.0	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
4	39	Vulva abscess	200 × 2	14	5.6	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
5	27	Salpingitis	100 × 4	5	2.0	—	Excellent	—	—
6	39	Pelveoperitonitis	200 × 2	7	2.8	—	Good	—	—
7	71	Intrauterine infection	200 × 3	5	3.0	<i>E. coli</i>	Good	Replaced	—
8	32	Pelveoperitonitis	200 × 2	8	3.2	<i>S. agalactiae</i>	Good	Eradicated	—
9	37	Pelveoperitonitis	200 × 3	5	3.0	<i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i>	Good	—	—

Table 1-2. Clinical results with NY-198

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects
			Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
10	29	Bartholinitis	200 × 3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	Good	Eradicated	—
11	40	Pelveoperitonitis	200 × 3	5	3.0	<i>B. fragilis</i>	Moderate	—	—
12	66	Endometritis	200 × 3	10	6.0	<i>S. aureus</i>	Moderate	Replaced	—
13	29	Pelveoperitonitis	200 × 3	10	6.0	<i>E. coli</i>	Moderate	Eradicated	—
14	37	Pelveoperitonitis	100 × 4	5	2.0	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	Moderate	Decreased	—
15	33	Bartholinitis	100 × 3	3	0.9	<i>P. asaccharolyticus</i>	Poor	Unchanged	—
16	27	Abdominal wall abscess	200 × 3	5	3.0	<i>S. aureus</i>	Poor	Unchanged	—
17	66	Bartholinitis	100 × 3	11	3.3	<i>E. coli</i>	Poor	Unchanged	—
18	49	Pelveoperitonitis	100 × 4	21	8.4	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. vulgatus</i>	Poor	Replaced	—

Table 2-1. Laboratory findings

Case No.	Before /After treatment	RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Pits ($10^4/mm^3$)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-Pase (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	498	13.3	41.8	20400	0	0	82	16	2	23.6	22	23	8.7	0.74	13.2	0.8
	After	463	12.2	38.7	7400	0	4	46	47	3	27.9	18	20	8.9	0.75	9.6	0.8
2	Before	396	12.5	37.1	15100	0	0	94	6	0	25.6	13	6	5.4	0.73	10.8	0.61
	After	376	12.6	35.2	4700	0	7	35	56	2	22.3	14	7	6.1	0.42	11.9	0.67
3	Before	439	12.8	40.3	7500	1	2	47	48	2	18	18	11	2.6	0.96	9.8	0.67
	After	422	13.3	38.9	5800	0	6	49	42	3	18.9	12	9	3.1	1.22	10.8	0.61
4	Before	463	11.9	37.9	7750	1.3	0.4	69	24.1	4.5	31.6	20	29	59*	1.3	9	0.7
	After	442	11.7	36.5	5850	2.5	0.7	52.4	38.7	4.8	32.7	17	27	50*	1.3	11	0.6
6	Before	432	13.7	39.1	11470	1.5	0.6	71.3	22.4	3.3	36.3	29	123	75*	0.5	11	0.8
	After	491	15.6	46.7	8180	2.5	0.9	61.5	30.7	4.0	36.1	48	138	77*	0.4	15	0.6
7	Before	402	12.4	37.3	7300	0	1	54	43	2	41.8	17	9	12.4	0.49	12.8	0.6
	After	378	11.7	35.3	5800	0	0	49	47	4	41.8	21	10	9.9	0.46	25.4	0.7
8	Before	458	13.3	39.0	4600	0	1	53	41	5	18.4	40	61	5.2	1.00	14.9	0.61
	After	476	14.0	41.0	6000	0	2	55	42	1	23.7	40	60	5.4	0.86	15.0	0.79
9	Before	406	11.9	35.3	10300	0	5	61	31	4	24.1	16	7	4.4	0.59	9.2	0.53
	After	407	11.9	35.1	4200	0	3	41	54	2	21.3	13	6	2.9	0.46	9.7	0.69
10	Before	517	11.3	35.4	4500	0	1	55	40	4	20.2	15	10	3.4	0.67	11.5	0.48
	After	508	11.3	34.9	4800	0	2	54	42	2	18.6	13	10	4.5	0.89	12.6	0.47

* U/L

Table 2-2. Laboratory findings

Case No.	Before / After treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-Pase (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
11	Before	461	14.3	42.3	6700	0	1	53	43	3	24.5	21	10	3.9	0.91	11.0	0.81
	After	438	13.4	40.1	7200	—	—	61	36	2	26.9	19	8	3.9	0.63	10.9	0.73
12	Before	407	12.8	38.5	10500	0	0	59	39	2	18.6	35	46	8.0	0.65	11.4	0.85
	After	376	12.2	36.4	9400	0	0	61	37	2	13.6	49	52	8.0	0.82	13.6	0.59
13	Before	458	13.5	40.3	8100	0	4	52	42	2	26.1	16	8	5.4	0.97	12.4	0.64
	After	453	13.4	39.4	6500	1	2	58	37	2	31.5	19	12	6.2	0.77	—	0.69
14	Before	423	12.7	38.8	3820	2.5	0.3	68.7	24.1	3.6	20.6	23	31	48*	0.7	14	1.0
	After	410	12.5	37.6	4270	2.7	0.6	56.0	34.1	5.1	16.9	19	24	49*	0.4	11	0.9
15	Before	348	12.3	36.3	6600	0	1	74	19	6	23.2	21	13	—	—	10.0	0.56
	After	344	12.2	35.9	6600	0	0	74	18	8	—	21	16	—	—	11.9	—
16	Before	409	11.6	34.9	6200	0	16	54	27	3	6.9	16	5	4.8	—	19.4	0.82
	After	470	13.4	38.9	8400	0	7	70	22	0	8.9	26	23	6.1	—	14.2	0.80
17	Before	431	13.2	39.4	6800	2	1	61	30	6	22.3	20	13	6.5	—	21.6	1.12
	After	354	10.8	33.2	6800	1	1	58	33	7	19.8	24	19	5.3	—	24.6	1.03
18	Before	464	13.9	43.4	6430	3.3	0.6	63.5	28.2	3.9	24.5	21	26	93*	0.2	10	0.9
	After	413	12.7	37.6	5750	1.4	5.9	63.6	24.7	3.7	24.3	16	28	80*	0.2	7	0.9

* U/L

常に満足, b. 満足, c. まずまず, d. 不満, e. 非常に不満の5段階に判定した。

副作用として NY-198投与中発現した随伴症状の因果関係についてコメントを記載した。

II 成績

今回、投与対象とした各疾患において NY-198の効果はそれぞれ次の如くであった (Table 1)。

骨盤腹膜炎 7例中、6例に認められた起炎菌は *Streptococcus agalactiae* (1), *Citrobacter freundii* (1), *Bacteroides fragilis* (3), *Escherichia coli* (3), *Pseudomonas aeruginosa* (1) および *Bacteroides vulgatus* (1) であり、NY-198投与により消失 2例、減少 1例、菌交代 1例および不明 2例の成績を得た。

自覚症状の推移により 7例中、有効 3例、やや有効 3例、および無効 1例の成績であった。

子宮内膜炎、子宮内感染の計 3例については NY-198, 600mg/日、5~10日間投与で著効 1例、有効 1例およびやや有効 1例で全例に有効性をみている。

細菌学的には *Streptococcus morbillorum* が消失、*E. coli* および *Staphylococcus aureus* に菌交代を認めている。

バルトリン腺炎の 3例では NY-198, 300~600mg/日、3~11日間投与で有効 1例、無効 2例であった。細菌学的には *Staphylococcus epidermidis* が消失、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* および *E. coli* に不変例を認めている。

その他、腎盂腎炎、膀胱炎、外陰膿瘍および卵管炎に著効を認めた。細菌学的には、*E. coli* の証明された 3例に菌消失、他の 1例は不明であった。

今回 NY-198の投与対象とした 18症例中各 1例に GOT または BUN の高値を認めたが本剤によるものではないと判断した。その他副作用を認めなかった (Table 2)。

III 考察

新しく開発されたフッ素置換キノロンカルボン酸誘導体 NY-198は強い抗菌力を有する経口剤で吸収、排泄に優れている。

今回、NY-198を骨盤腹膜炎 7例、子宮内感染症 3例、バルトリン腺炎 3例、腎盂腎炎、膀胱炎、卵管炎、腹壁膿瘍および外陰膿瘍の各 1例、総計 18例に臨床応用し、臨床症状および細菌学的検査の推移より著効 5例、有効 5例、やや有効 4例および無効 4例の効果をも認めた。したがって 18例中 14例で 77.8% の効果を得た。

NY-198の臨床第 1 相試験成績によると、血中濃度は 100~200mg投与で投与後 1時間、400mg投与で 1~3時

間に最高値を示し、抗菌スペクトルも優れた抗菌力を示し、ピペミド酸をはるかに凌ぎ、ノルフロキサシンやフロキサシンと同程度の効果を示している。

今回の我々の症例で起炎菌の証明されたものは 18例中 16例で菌種は *E. coli* (8), *B. fragilis* (3), *S. aureus* (2), *S. morbillorum* (1), *S. agalactiae* (1), *C. freundii* (1), *S. epidermidis* (1), *P. aeruginosa* (1), *B. vulgatus* (1) および *P. asaccharolyticus* (1) で *E. coli* 感染が高頻度であった。

NY-198の投与により、*E. coli* 8株中 6株、*S. morbillorum*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *B. vulgatus* の各 1株に菌消失、*E. coli* 1株に減少、*E. coli*, *S. aureus*, *P. asaccharolyticus* の各 1株に不変、菌交代は症例 No 7, 12, 18に認められた。

以上より細菌の証明された総数 16例中 7例 (43.8%) に消失を認めたことになり、1例に減少、3例に不変、3例に菌交代を認めている。

NY-198投与前後の臨床検査成績にて症例 6において GOT の高値を示した。また、症例 7 の BUN が上昇したが、本症例は高齢者であるため一時的に上昇したものと考えられ本剤の特異的副作用とは考えられなかった。

IV 結論

キノロンカルボン酸系合成抗菌剤、NY-198を内外生殖器感染症や尿路系感染症の 18例に経口投与により臨床応用し、症状や細菌学的検索により約 78% に有効性を示し、さらに副作用も殆んどなく産婦人科領域で有効な経口抗菌剤であることを認めた。

文 献

- 1) HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones: 36, Geneva, 1986
- 2) 八木典幸, 桶崎英一, 小川信男, 越中栄一, 加藤日出男, 伊藤安夫: 新規キノロンカルボン酸誘導体の合成及びその抗菌活性. 日本薬学会第 105 回講演要旨集: 521, 金沢, 1985
- 3) 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
- 4) KATO, H.; O. NAGATA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, Y. ITO, T. TERASAKI & A. TSUJI: NY-198, A New Antimicrobial Agent of Quinolone. Pro-

- gram and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 195, Minneapolis, 1985
- 5) 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 : Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans. 1986

NY-198, A NEW SYNTHETIC ANTIMICROBIAL AGENT OF QUINOLONE, IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL INFECTIONS

SORYU KUWABARA, HARUO TAKABAYASHI, TOSHIHIKO IURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa Medical University, Ishikawa

YOSHIHIKO YABUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa

We performed a clinical evaluation of NY-198, a new synthetic quinolone antimicrobial agent in 7 cases of pelveoperitonitis, 3 each of intrauterine infection and bartholinitis, 1 each of salpingitis, abdominal wall abscess, vulva abscess, pyelonephritis and cystitis.

After oral administration of NY-198 in a dose of 300-600mg/day for 3-21 days, we analyzed the effect on subjective symptoms, clinical signs, bacteriological tests and the usual laboratory examinations.

In the 7 cases of pelveoperitonitis, clinical effect was good in 3 and moderate in 3. In 3 cases of intrauterine infection, results were excellent, good and moderate in 1 case each. The effect was good in 1 of 3 cases of bartholinitis. Excellent clinical effect was noted in 1 case each of pyelonephritis, cystitis, vulva abscess and salpingitis.

From these data, 14 of a total 18 cases (77.8%) were improved by administration of NY-198. The drug had antimicrobial effect on *E. coli* (6/8), *S. epidermidis* (1/1), *S. aureus* (1/2), *P. aeruginosa* (1/1), *S. morbillorum* (1/1), *S. agalactiae* (1/1), *B. fragilis* (1/1) and *B. valgatus* (1/1), but none on *S. aureus*, *E. coli* or *P. asaccharolyticus*. Replacement was seen in 3 cases.

As to adverse effects, abnormal value for GOT or BUN was noted in each one cases. But, those were not thought to be due to NY-198.

Based on the present results, we suggest that NY-198 is a useful oral antimicrobial agent.