

## 外科領域における NY-198 の基礎的並びに臨床的検討

加藤 繁次・小野 成夫・田中 豊治

東京歯科大学外科学教室

新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口抗菌剤である NY-198 の血清濃度、胆汁移行および臨床的検討を行ない、次の様な結果を得た。

本剤 100mg の経口投与 3 時間後に血清濃度は最高値となり、胆汁濃度のピーク値は症例により異なっていたが、血清濃度の 3 ~ 7 倍の濃度を示した。200mg 投与では 1 例は原因不明ではあるが、胆汁移行が認められず、他の 1 例では、投与後 6 時間後に血清濃度の約 8 倍の胆汁濃度を示し、本剤の胆汁移行の良好性が示された。

13 例の外科的感染症に対する臨床的検討では、著効 2 例、有効 11 例で、有効率は 100% と良好で、自他覚的な副作用はなく、臨床検査値に与える影響もなかった。

NY-198 は北陸製薬株式会社で合成され、塩野義製薬株式会社と共同開発されている新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、その構造は Fig. 1 のごとく、フッ素置換キノロンカルボン酸骨格に 3 位 C 置換ピペラジノ基を有している<sup>1)</sup>。本剤は経口吸収並びに尿中排泄に優れ<sup>2)</sup>、代謝的に安定でかつ安全性が高く、グラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、<sup>3,4)</sup>ピベミド酸やノフロキサシンが無効であった嫌気性菌に対してもある程度の抗菌力を有している。

我々は本剤の胆汁への移行性並びに外科領域の感染症に対する臨床的効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値への影響について検討したので報告する。

## I 研究方法

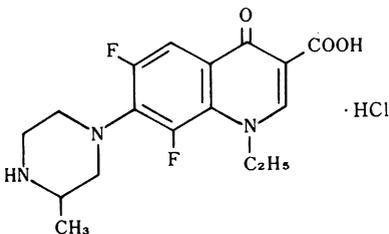
本剤の胆汁への移行を検討した対象症例は、昭和 61 年 6 月より昭和 61 年 10 月までに東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術、総胆管切開採石後 T-tube を挿入した総胆管結石症の男性 3 例、女性 3 例の計 6 例で、年齢は 48 歳より 64 歳、体重は 52kg より 67kg であった。術後 3 週間以上経過し、肝機能が正常化した時期に 4 例に対しては本剤を 100mg、2 例に対しては本剤を 200mg 食後 30 分後に経口投与し、血清および胆汁を経時的に採取し、測定を試料とした。

血清、胆汁の本剤濃度の測定法は、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 株を検定菌としたカップ法による微生物学的測定法によった。

本剤の臨床効果を検討した対象症例は、昭和 61 年 6 月より昭和 62 年 2 月までに東京歯科大学外科にて外来加療を施行した瘰癧 3 例、感染性粉瘤 3 例、化膿性乳腺炎 2 例、皮膚軟部組織の蜂窩織炎 2 例、癌、皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍それぞれ 1 例の計 13 例で、男性 8 例、女性 5 例で、年齢は 24 歳より 68 歳であった。すべての症例に本剤を 1 回 100mg 1 日 3 回食後 30 分後に経口投与した。

細菌学的検討は、感染巣より採取した膿を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を行なった。嫌気性培養にはガスバック法を使用した。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後 3 日以内に感染症に関する自他覚症状、所見の改善がみられたものを著効 (Excellent)、同症状、所見の改善に 4 日以上 7 日以内を要したものを有効 (Good)、



1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

Table 1. NY-198 concentrations in serum and bile after single oral dose of 100mg

Case No.	Serum or Bile	Serum and bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Biliary excretion (0~24°)
		0	1°	3°	6°	24°	
1	Serum	0	0.45	0.69	0.40	0.06	0.34 $\mu\text{g/ml}$
	Bile	0	0.24	1.91	1.07	0.13	0.2 %
2	Serum	0	0.16	0.41	0.43	0.11	2.02 $\mu\text{g/ml}$
	Bile	0	0.11	1.55	1.53	0.66	0.9 %
3	Serum	0	0.78	1.31	0.89	0.16	2.24 $\mu\text{g/ml}$
	Bile	0	3.40	1.64	4.69	0.58	1.2 %
4	Serum	0	0.81	0.80	0.61	—	—
	Bile	0	1.62	5.53	2.41	—	—
Mean $\pm$ S. D.	Serum	0	0.55 $\pm$ 0.27	0.80 $\pm$ 0.32	0.58 $\pm$ 0.19	0.11 $\pm$ 0.04	—
	Bile	0	1.34 $\pm$ 1.32	2.66 $\pm$ 1.66	2.43 $\pm$ 1.39	0.45 $\pm$ 0.23	1.53 $\pm$ 0.84 $\mu\text{g/ml}$ 0.8 %

Table 2. NY-198 concentrations in serum and bile after single oral dose of 200mg

Case No.	Serum or Bile	Serum and bile concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		0	1°	3°	6°
1	Serum	0	0	0.16	0.43
	Bile	0	0	0.81	3.41
2	Serum	0	0.11	0.91	1.18
	Bile	0	0	0	0
Mean	Serum	0	0.11	0.54	0.81
	Bile	0	0	0.81	3.41

8日以上要したものをやや有効(Fair), 本剤投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効(Poor)とした。

副作用の検討に関しては, 投与前と投与後の末梢血, 血清 GOT, GPT, AL-P, BUN, Creatinine などの変動およびその他の自覚所見を観察し判定した。

## II 成 績

総胆管結石症で T-tube を総胆管に挿入し, 術後肝機能が正常に復した時期に 4 例に対して本剤 100mg を, 2 例に対して本剤 200mg を食後 30 分後に経口投与し, 血清中濃度および T-tube より採取された胆汁中濃度を経時的に測定した結果は, Fig. 2, Table 1, Fig. 3, Table 2 に示すように, 本剤を 100mg 経口投与時では, 投与後 3

時間後に血清中濃度が最も高値を示し, その平均は 0.80 $\pm$ 0.32 $\mu\text{g/ml}$  で, 胆汁中濃度のピーク値が得られた時間は, 症例によってそれぞれ異なっているが, 血清中濃度の約 3~7 倍の濃度を示した。本剤 200mg を経口投与すると, 原因は不明であるが, 1 例は全く胆汁移行が認められず, 他の 1 例では投与後 6 時間後に血清中濃度の約 8 倍の 3.41 $\mu\text{g/ml}$  と比較的高値が得られ, 本剤の胆汁移行の良好性がうかがわれた。

本剤の外科的感染症に対する臨床的検討を 13 例を対象として施行した。対象とした外科的感染症としては, 瘰癧 3 例, 感染性粉瘤 3 例, 急性化膿性乳腺炎 2 例, 皮膚軟部組織蜂窩織炎 2 例, 癰, 皮下膿瘍, 肛門周囲膿瘍それぞれ 1 例で, 年齢は 24 歳より 68 歳にわたり, 男性 8

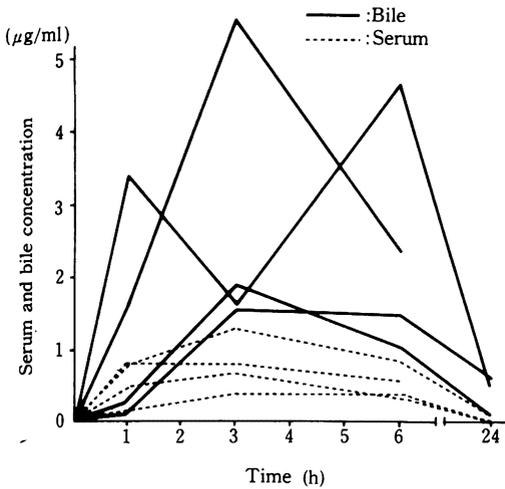


Fig. 2. Concentrations of NY-198 in serum and bile after single oral dose of 100mg

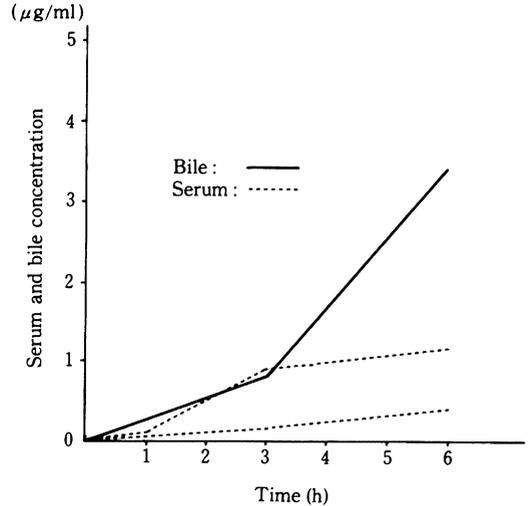


Fig. 3. Concentrations of NY-198 in serum and bile after single oral dose of 200mg

例, 女性5例であった。全例に本剤を1回量100mg, 1日3回食後に経口投与した。その年齢, 性, 診断, 起炎菌, 投与量, 投与期間, 臨床効果, 細菌学的効果, 外科的処置を一括して Table 3 に示した。

瘻疽は3例で, 1例は外科的処置を施行せず, 2例は切開排膿後本剤を投与した。その結果著効1例, 有効2例の臨床効果が得られ, 有効率は3/3であった。2例より起炎菌として *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* の3株が同定され, その細菌学的効果は消失であった。

感染性粉瘤は3例で, 全例に切開排膿後本剤が投与され, その臨床効果は有効が3例で, 有効率は3/3であった。3例より起炎菌として *Veillonella* sp., *S. aureus*, *Corynebacterium* sp. がそれぞれ1株ずつ検出され, その細菌学的効果は消失であった。

急性化膿性乳腺炎は2例で, 1例は穿刺後切開排膿を, もう1例は穿刺後本剤が投与され, その結果2例とも有効の臨床効果が得られ, 有効率は2/2であった。2例より起炎菌として *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus* sp. がそれぞれ1株ずつ検出され, その細菌学的効果は消失であった。

皮膚軟部組織蜂窩織炎は2例で, 本剤投与により有効2例の臨床効果が得られ, 有効率は2/2であった。

癰は1例で, 切開排膿後本剤が投与され, その臨床効果は有効であった。起炎菌として *Staphylococcus epidermidis* が検出され, その細菌学的効果は消失であった。

皮下膿瘍は1例で, 切開排膿後本剤が投与され, その臨床効果は著効であった。起炎菌として *Enterococcus*

*faecalis* が検出され, その細菌学的効果は消失であった。

肛門周囲膿瘍は1例で, 穿刺後切開排膿術が施行され, 本剤が投与された。その結果, 有効の臨床効果が得られ, 起炎菌として, *E. coli* と *E. faecalis* の2株が検出された。細菌学的効果は消失であった。

以上13例の外科的感染症に対して, 本剤の臨床効果は著効2例, 有効11例で, 有効率は13/13(100%)であった。

10例に起炎菌の検索が行なわれ, グラム陽性球菌が5株, グラム陽性桿菌が1株, グラム陰性桿菌が3株, 嫌気性菌が3株の計12株が同定され, その細菌学的効果は全株消失で, 除菌率は12/12(100%)であった (Table 4)。

### III 副作用

本剤投与によるものと考えられる悪心, 嘔吐, 下痢などの消化器症状, 発疹などのアレルギー性皮膚反応, 痙攣などの中枢神経症状, その他の自覚所見も全例に認められなかった。

### IV 臨床検査値への影響

本剤投与前後に末梢血の白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC) および血小板数 (Plat.) が検討されたのは12例で, 本剤投与によるものと考えられる異常値は認めなかった (Fig. 4)。また本剤の肝機能に対する影響を検討するために, 投与前後の血清 GOT, GPT, AL-P の変動を12例を対象として, また本剤の腎機能に対する影響を検討するために, 投与前後の血清 BUN, Creatinine の変

Table 3. Clinical and bacteriological effects on NY-198 in surgical field

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Clinically isolated organism	Prior drug	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks	Side-effects
1	55 F	Felon	N. D.	None	100 × 3	4	1.2	Excellent	Unknown	(-)	(-)
2	42 F	Felon	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	None	100 × 3	5	1.5	Good	Eradicated	Incision	(-)
3	68 M	Felon	<i>S. aureus</i>	None	100 × 3	7	2.1	Good	Eradicated	Incision	(-)
4	26 M	Infected atheroma	<i>Veillonella</i> sp.	None	100 × 3	4	1.2	Good	Eradicated	Incision	(-)
5	32 M	Infected atheroma	<i>S. aureus</i>	None	100 × 3	7	2.1	Good	Eradicated	Incision	(-)
6	56 M	Infected atheroma	<i>Corynebacterium</i> sp.	None	100 × 3	7	2.1	Good	Eradicated	Incision	(-)
7	43 F	Acute suppurative mastitis	<i>E. lentum</i>	None	100 × 3	5	1.5	Good	Eradicated	Puncture Incision	(-)
8	24 F	Acute suppurative mastitis	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	None	100 × 3	8	2.1	Good	Eradicated	Puncture	(-)
9	54 M	Phlegmon (Foot)	N. D.	None	100 × 3	7	2.1	Good	Unknown	(-)	(-)
10	42 M	Phlegmon (Foot)	N. D.	None	100 × 3	5	1.5	Good	Unknown	(-)	(-)
11	58 M	Furuncle (Neck)	<i>S. epidermidis</i>	None	100 × 3	5	1.5	Good	Eradicated	Incision	(-)
12	48 F	Abscess (Genital skin)	<i>E. faecalis</i>	None	100 × 3	5	1.2	Excellent	Eradicated	Incision	(-)
13	27 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	None	100 × 3	7	2.1	Good	Eradicated	Puncture Incision	(-)

Table 4. Isolated organisms and bacteriological effects of NY-198

Isolated organism	Bacteriological effect				Eradication rate
	Eradicated	Persistent	Newly appeared	Unknown	
<i>S. aureus</i>	2				2/2
<i>S. epidermidis</i>	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	2				2/2
<i>Corynebacterium</i> sp.	1				1/1
<i>E. coli</i>	2				2/2
<i>E. cloacae</i>	1				1/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1				1/1
<i>E. lentum</i>	1				1/1
<i>Veillonella</i> sp.	1				1/1
Total	12	0	0	0	12/12

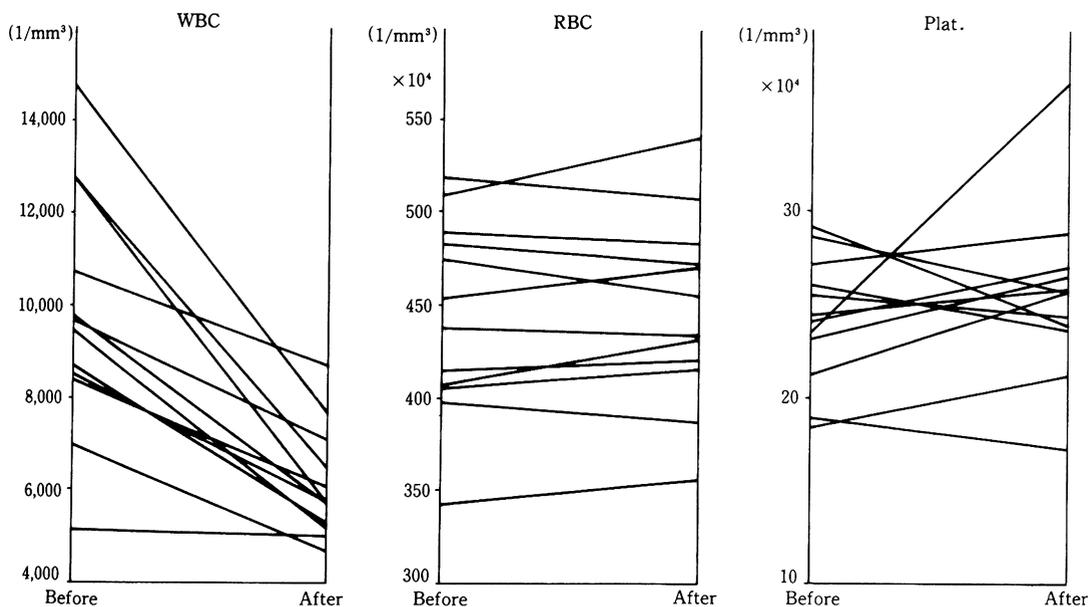


Fig. 4. Hematological changes after NY-198 administration

動を4例を対象として検討したが、やはり両者ともに本剤投与によるものと考えられる異常値は認めなかった (Fig. 5, 6)。

### V 考 察

新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤である NY-198 はフッ素置換キノロンカルボン酸骨格に3位C置換ピペラジノ基を有し<sup>1)</sup>、経口吸収性に優れ<sup>2)</sup>、その抗菌スペクトラムはグラム陰性のみならずグ

ラム陽性の好気性菌に対してまで幅が広い<sup>3-5)</sup>。今回検討した症例からグラム陽性球菌が5株、グラム陽性桿菌が1株、グラム陰性桿菌が3株、嫌気性菌が3株検出されたが全株消失した。また今回胆汁移行も併せて検討したが、そのピーク値は同時に測定した血清中濃度の3~7倍の濃度が得られ、その値は、胆道系感染症の起炎菌で最も頻度の高いとされるグラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* のほぼ全株の MIC を凌駕しており胆道系感染症に有効と思わ

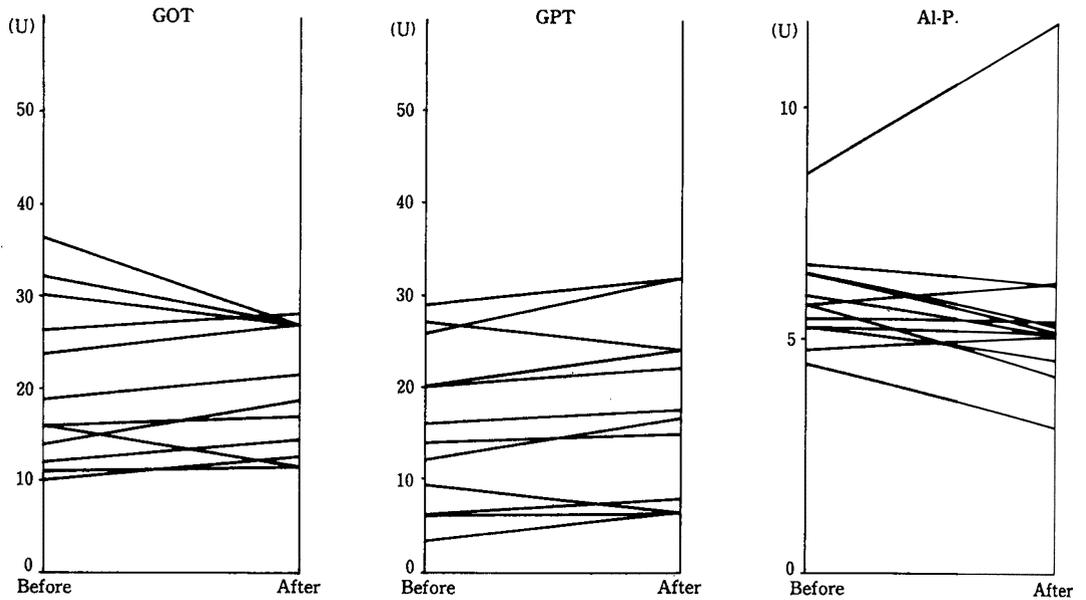


Fig. 5. Changes in liver function after NY-198 administration

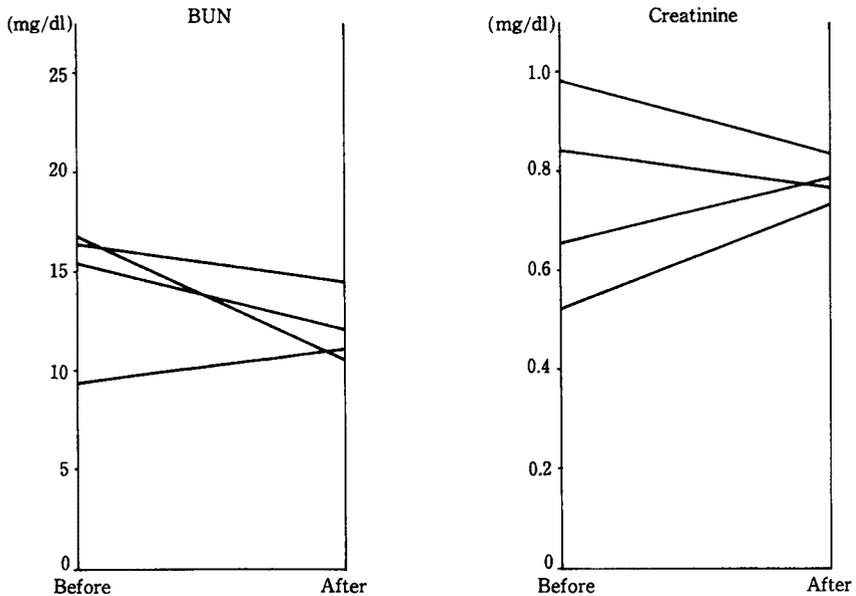


Fig. 6. Changes in renal function after NY-198 administration

れるが、*Bacteroides fragilis* に対しては無効で、本剤単剤ではすべては除菌されない可能性もあるものと思われる。

経口抗菌剤は外来で使用される頻度も高く、十分な安

全性の確立がなされねばならないが、今回の13例の検討においては、本剤に起因するものと思われる自他覚所見は認められず、末梢血、肝機能、腎機能への影響もなく、安全性は高いと考えられた。

## 文 献

- 1) 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
- 2) NAKASHIMA, M. ; T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M. KANAMARU, A. TSUJI, S. KUBO, O. NAGATA, E. OKEZAKI and Y. TAKAHARA : A new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 3) HIROSE, T. ; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE and 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 and A. TSUJI : NY-198, as new antimicrobial agent of quinolone. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 195, Minneapolis, 1985
- 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYOHARU TANAKA

Department of Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo

We performed basic and clinical studies on NY-198, administered orally at a dose of 100 mg to 4 patients and 200 mg to 2 patients with T-tube drainage of the common bile duct.

Blood samples were taken at 0, 1, 3, 6 and 24 hours after dosing and bile samples from the T-tube at the same times. The assays were performed by routine bioassay.

The peak concentration of NY-198 in bile was 3- to 7-fold that in serum at the same time.

Clinical studies were performed in 13 patients with surgical infection. NY-198 was administered orally at a daily dose of 300mg in 3 divided doses for 4-7 days and clinical response was obtained in all 13 cases. No side-effects were noted and no abnormal findings in laboratory parameters.