

外科領域における新キノロンカルボン酸系抗菌剤 NY-198の基礎的、臨床的検討

岩井重富・藤井雅志・佐藤 毅・松下兼昭・国松正彦
堀川 明・古畑 久・西川 亨・加藤高明・千島由朗
佐藤いづみ・酒井弘子・坂部 孝

日本大学医学部第三外科

潮 沙都也

潮胃腸科外科病院

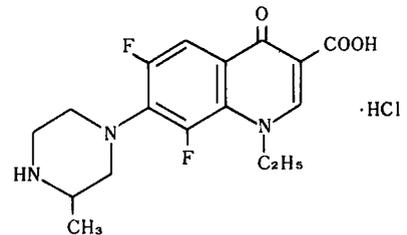
新キノロンカルボン酸系抗菌剤 NY-198について基礎的、臨床的検討を行なった。

1. 抗菌力：外科臨床分離菌を用いて MIC を測定し、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) の他剤とも比較検討した。原液および100倍希釈菌液接種で行なったが、接種菌量の著しい影響は認められなかった。以下原液接種についてのべる。Coagulase 陽性 *Staphylococcus* (24株) では1.56から6.25 μ g/mlに分布し、coagulase 陰性 *Staphylococcus* (27株) では0.8から3.13 μ g/mlに分布し、*Enterococcus faecalis* (27株) では6.25から12.5 μ g/mlに分布し、NFLX とほぼ同等、OFLX および CPFX よりやや劣る抗菌力であった。*Escherichia coli* (27株) では0.4 μ g/ml以下で優れた抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae* (26株) では0.2から3.13 μ g/mlに分布し、*Enterobacter cloacae* (24株) では0.1から3.13 μ g/mlに分布し、*Pseudomonas aeruginosa* (25株) では1.56から12.5 μ g/mlに分布したが、他剤よりやや劣る成績であった。*Bacteroides fragilis* (23株) に対しては peak が12.5 μ g/mlで NFLX より優れた抗菌力を示し、OFLX, CPFX よりやや劣る成績であった。

2. 移行：膀胱カテーテル留置症例に、NY-198を200mg経口投与後、血中および尿液中濃度を経時的に測定 (HPLC法) した。血中濃度は2時間後が最高で1.76 μ g/ml, 8時間後で1.10 μ g/mlを示した。尿液中濃度は4時間後で最高の1.25 μ g/ml, 8時間後で1.03 μ g/mlであった。

3. 臨床症例：外科皮膚軟部組織感染症16例に本剤を投与し、臨床効果および副作用を検討した。投与量は1日300mgを原則とし、3例に600mgを投与した。投与日数は4日から17日で総投与量は1.2gから10.2gであった。瘻疽7例、感染性粉瘤3例、その他6例で、臨床効果は有効12例、やや有効4例で有効率75.0%であった。熱傷感染および瘻疽の2例より *P.aeruginosa* が検出されたが、何れも有効であった。自他覚的な副作用は認めなかった。

NY-198はキノロンカルボン酸を基本骨格に、1位にエチル基、6位および8位にフッ素原子ならびに7位に3-メチルピペラジノ基を有する新規合成経口用抗菌剤である。Fig. 1にその化学構造式を示す。本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有するとされる¹⁻³⁾。NY-198の臨床分離保存菌に対する抗菌力を MIC 測定により検討するとともに、臨床症例について血中濃度および尿液移行についても検討した。また外科皮膚軟部組織感染症16症例に本剤を投与し、その臨床的有効性および安全性について検討した。



Chemical name

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

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 実験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌 coagulase 陽性 *Staphylococcus* (24株), coagulase 陰性 *Staphylococcus* (27株), *Enterococcus faecalis* (27株), *Escherichia coli* (27株), *Klebsiella pneumoniae* (26株) および *Enterobacter cloacae* (24株) につき, 日本化学療法学会標準法に準じ, 平板希釈法により NY-198 の MIC 測定を行なった。接種菌量は原液接種⁴⁾と100倍希釈菌液接種の二種について行なった。なお, 同時に norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) および ciprofloxacin (CPFX) などの他剤についても MIC 測定を行ない比較検討した。

2. 血中および尿液中濃度測定

膀胱頭癌で膀胱十二指腸切除術後の尿管カテーテル留置症例に, NY-198 を 200mg 経口投与し, 血液および尿液を 1, 2, 4, 6, 8 時間後に採取し, 血中濃度および尿液中濃度測定に供した。NY-198 の測定には HPLC 法を用いた。血清および尿液は -80°C にて凍結保存した。検体前処理は, 検体 0.2ml に 0.2M リン酸緩衝液 (pH7.0) を 0.7ml, 内部標準物質 (KK-123) を含む 0.2M リン酸緩衝液 (pH7.0) 0.1ml および 5% イソアミルアルコール含有クロロホルム 5ml を添加, 振とう後に遠心分離を行なった。次にその有機相を減圧留去し残渣に移動相 0.5ml (アセトニトリル: 0.05M クエン酸水溶液: 1M 酢酸アンモニウム水溶液 = 22: 77: 1) を加えフィルター濾過したものを最終検体とした。使用機器は日本分光 BIP-1型でカラムは Hucleosil10c18 (ナーゲル社製) とした。測定条件としての流速は 1.5ml/min で, 検出器は励起波長 280nm, 蛍光波長は 455nm とした。また標準液も NY-198 標準品 1mg (力価) / ml の水溶液を 0.2M リン酸緩衝液にて希釈し作成したものを使用した。

3. 臨床検討

表記 2 施設において昭和 60 年 9 月より昭和 61 年 4 月までの外来および入院患者での外科皮膚軟部組織感染症 16 例に本剤を使用し, 臨床的検討を行なった。疾患の内訳は瘰癧 7 例, 感染性粉瘤 3 例, 癬 2 例, その他創感染, 蜂巣炎, 熱傷感染, 腹腔内感染各 1 例である。年齢は 19 歳から 71 歳までで, 性別は男性 9 例, 女性 7 例である。投与方法は 1 回 100mg が 13 例, 200mg 投与が 3 例で, 1 日 3 回投与とした。臨床効果の判定基準は, 本剤投与後 5 日以内に自覚所見の緩解を認めたものを有効, それ以上経過しても不変または増悪したものを無効としたが, その他全身状態, 疾患の種類も考慮し, 主治医の判断も重視した。

II 成績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

臨床分離の coagulase 陽性 *Staphylococcus* については (Table 1), 原液接種で 1.56 から 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 100 倍希釈菌液接種では 0.8 から 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。これは NFLX よりやや優れ, OFLX, CPFX にはやや劣る成績であった。coagulase 陰性 *Staphylococcus* では (Table 2), 原液接種で 0.8 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 希釈液接種では 0.4 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, これは NFLX とほぼ同等, OFLX, CPFX にはやや劣っていた。*E. faecalis* では (Table 3), 原液接種で 6.25 から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 希釈液では 3.13 から 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, NFLX と同等, OFLX には 1 段階, CPFX には 2 段階劣っていた。*E. coli* では (Table 4), 原液接種で 0.05 以下から 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 希釈液ではすべて 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の優れた成績であった。*K. pneumoniae* (Table 5) は, 原液接種で 0.2 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 希釈液では 0.1 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。これは他剤に比してやや劣る抗菌力であった。*E. cloacae* は (Table 6), 原液接種で 0.1 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 希釈液では 0.05 以下から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布した。*Pseudomonas aeruginosa* (Table 7) では, 原液接種で 1.56 から 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 希釈液では 1.56 から 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これは他剤より劣る抗菌力であった。*Bacteroides fragilis* (Table 8) に対しては, 原液接種で 12.5 から 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 希釈液で 6.25 から 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と分布し, NFLX よりやや優れ, OFLX, CPFX に 1 ないし 2 段階劣る抗菌力であった。

2. 血中および尿液中濃度

尿管カテーテル留置症例に NY-198 を 200mg 経口投与後, 血中および尿液中濃度を 1, 2, 4, 6, 8 時間後に測定した。血中濃度 (Fig. 2) は 1 時間後 0.76, 2 時間後 1.76, 4 時間後 1.43, 6 時間後 1.19, 8 時間後 1.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿液中濃度 (Fig. 2) は 1 時間後 0.55, 2 時間後 0.50, 4 時間後 1.25, 6 時間後 1.06, 8 時間後 1.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3. 臨床使用成績

外科皮膚軟部組織感染症 16 例に本剤を使用した (Table 9)。疾患の内訳は瘰癧 7 例, 感染性粉瘤 3 例, 癬 2 例, その他創感染, 蜂巣炎, 熱傷感染, 腹腔内感染各 1 例である。投与期間は 4 日から 17 日, 総投与量は 1.2g から 10.2g であった。16 症例中 12 例に有効で, 有効率は 75.0% であった。次に疾患別有効率をみると (Table 10), 瘰癧の 7 症例では 6 例に有効で, 5 例は切開施行せず治癒している。感染性粉瘤 3 例では 1 例にのみ有効, 癬 2 例では 1 例に有効であった。その他の疾患ではすべて有効であった。重篤な自他覚的副作用は認

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase (+)-*Staphylococcus* (24 strains)

	Dilution	MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NY-198	× 1						16	3	5					
	× 100					3	13	3	5					
NFLX	× 1						5	11	3		5			
	× 100					3	12	3	2	4				
OFLX	× 1				6	11		7						
	× 100				16	4	4							
CPFX	× 1				4	15	2	3						
	× 100			1	12	6	4	1						

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of coagulase (-)-*Staphylococcus* (27 strains)

	Dilution	MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NY-198	× 1					13	5	9						
	× 100				2	11	8	6						
NFLX	× 1				2	13	10	2						
	× 100				3	18	6							
OFLX	× 1			1	8	13	5							
	× 100			6	12	9								
CPFX	× 1		6	5	15	1								
	× 100		8	12	7									

Table 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis* (27 strains)

	Dilution	MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NY-198	× 1								21	6				
	× 100							5	22					
NFLX	× 1								15	10	2			
	× 100							8	19					
OFLX	× 1						1	26						
	× 100						3	24						
CPFX	× 1					3	17	7						
	× 100					6	21							

Table 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (25 strains)

	Dilution	MIC (μg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NY-198	× 1						9	12	3	1				
	× 100						15	8	2					
NFLX	× 1					11	13	1						
	× 100				7	9	8	1						
OFLX	× 1					1	12	11	1					
	× 100					5	11	8	1					
CPFX	× 1			12	10	2	1							
	× 100			18	6	1								

Table 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *B. fragilis* (23 strains)

	Dilution	MIC (μg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NY-198	× 1									18	1	3	1	
	× 100								16	2	3	2		
NFLX	× 1										2	17	1	3
	× 100										2	17	1	3
OFLX	× 1							7	9	3	1	2	1	
	× 100						3	16	4					
CPFX	× 1							2	9	6	3	2	1	
	× 100							6	9	3	1	3	1	

められなかった。

III 考 察

NY-198は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有するとされている¹⁻³⁾。外科臨床分離菌を用い、NY-198のMICを測定し、NFLX、OFLXおよびCPFXのMICとも比較検討した。原液および100倍希釈菌液接種で行なったが、coagulase陽性 *Staphylococcus*、coagulase陰性 *Staphylococcus*、*E. faecalis*、および *E. coli* ではほとんど接種菌量の影響が認められなかった。*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* および *B. fragilis* では1段階程の影響が認められた。臨床分離のcoagulase陽性 *Staphylococcus* は原液接種で1.56から

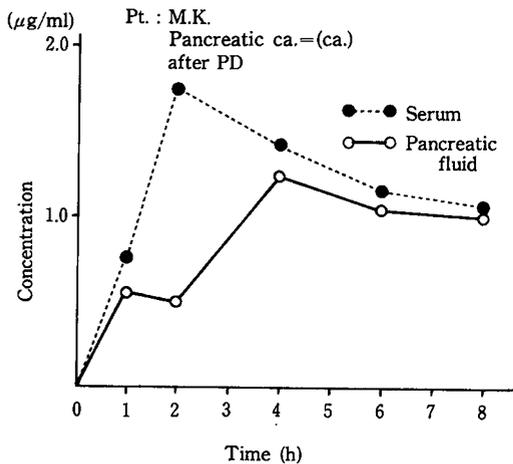
6.25μg/mlに、希釈液接種では0.8から6.25μg/mlに分布し、NFLXよりやや優れ、OFLX、CPFXにはやや劣るものであった。coagulase陰性 *Staphylococcus* は原液で0.8から3.13μg/mlに、希釈液で0.4から3.13μg/mlに分布し、NFLXとはほぼ同等、OFLX、CPFXにはやや劣っていた。*E. faecalis* は原液接種で6.25から12.5μg/ml、希釈液で3.13から6.25μg/mlに分布し、NFLXと同等、OFLXには1段階、CPFXには2段階劣っていた。以上のグラム陽性球菌で他剤に比して全般的にやや抗菌力が劣っている。*E. coli* では原液ですべて0.4μg/ml以下、希釈液ですべて0.2μg/ml以下の優れた成績で、他剤とはほぼ同等の抗菌力であった。*K. pneumoniae* では原液接種、希釈液ともに3.13μg/ml以下で阻止したが、他剤にやや劣るものであった。*E. cloacae* では3.13μg/ml以下で阻止しており、NFLX、OFLXと同等の抗菌力であ

Table 9. Clinical response of NY-198

Case No.	Name	Age (y.)	Sex	Diagnosis	Organism	Treatment			Adjuvant therapy	Efficacy	Side-effects
						Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	H. O.	69	F	Felon		100 × 3	5	1.5	—	Good	None
2	N. K.	64	M	Felon		100 × 3	5	1.5	—	Good	None
3	A. H.	51	F	Felon		100 × 3	4	1.2	—	Good	None
4	M. S.	19	F	Felon		100 × 3	4	1.2	—	Good	None
5	T. D.	35	M	Felon		100 × 3	4	1.2	—	Good	None
6	M. K.	19	F	Felon		100 × 3	6	1.8	—	Fair	None
7	M. S.	26	M	Felon	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>Pseudomonas</i> sp. (###)	100 × 3	5	1.5	—	Good	None
8	M. F.	43	M	Infected atheroma		100 × 3	7	2.1	incision	Good	None
9	T. O.	36	M	Infected atheroma		100 × 3	7	2.1	incision	Fair	None
10	M. S.	71	M	Infected atheroma		100 × 3	5	1.5	incision	Fair	None
11	M. S.	21	F	Furuncle		100 × 3	4	1.2	—	Good	None
12	T. K.	21	M	Furuncle		100 × 3	7	2.1	incision	Fair	None
13	M. N.	37	F	Phlegmon		100 × 3	7	2.1	—	Good	None
14	T. H.	49	M	Wound infection		200 × 3	5	3.0	—	Good	None
15	T. N.	39	M	Burn	<i>P. aeruginosa</i>	200 × 3	17	10.2	—	Good	None
16	M. K.	39	F	Peritonitis		200 × 3	7	4.2	—	Good	None

Table 10. Summary of clinical effects of NY-198

Diagnosis	No. of Cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Felon	7		6	1		6/7 (85.7)
Atheroma	3		1	2		1/3 (33.3)
Furuncle	2		1	1		1/2 (50.0)
Phlegmon	1		1			1/1 (100.0)
Wound infection	1		1			1/1 (100.0)
Burn	1		1			1/1 (100.0)
Peritonitis	1		1			1/1 (100.0)
Total	16		12	4		12/16 (75.0)



	Concentration (µg/ml)					
	0	1°	2°	4°	6°	8°
Serum	0	0.76	1.76	1.43	1.19	1.10
Pancreatic fluid	0	0.55	0.50	1.25	1.06	1.03

Fig. 2. Pancreatic fluid and serum concentration after NY-198 200mg treatment

った。*P. aeruginosa* では原液で1.56から12.5µg/ml, 希釈液で1.56から6.25µg/mlで, これは他剤より劣っていた。*B. fragilis* に対しては, 原液で12.5から100µg/ml, 希釈液で6.25から50µg/mlと分布し, NFLX よりやや優れ, OFLX, CPFX に1ないし2段階劣る抗菌力であった。以上より *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *P. aeruginosa* などの好気性グラム陰性桿菌には臨床効果がかなり期待できるが, 嫌気性グラム陰性桿菌の

B. fragilis にはあまり期待できないように思われた。膵管カテーテル留置症例に, NY-198を200mg経口投与後, 血中および膵液中濃度を経時的に測定したが, 血中濃度は2時間後が最高で1.76µg/ml, 8時間後で1.10µg/mlを示した。膵液中濃度のpeakは血中濃度よりやや遅れ, 4時間後で1.25µg/mlとなった。また8時間後でも血中濃度とほぼ同等の1.03µg/mlであった。外科皮膚軟部組織感染症16例に本剤を投与し, 臨床効果および副作用を検討した。投与量は1日300mgを原則とし, 3例に600mgを投与した。投与日数は4日から17日で総投与量は1.2gから10.2gであった。療瘡7例, 感染症粉瘤3例, その他6例で, 臨床効果は有効12例, やや有効4例で有効率75.0%であった。熱傷感染および療瘡の2例より *P. aeruginosa* が検出されたが, 何れも有効であった。自覚的な副作用も認められず, 外科臨床に有用な薬剤と考える。

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) 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
- 3) HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antimicrobial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones 36, Geneva, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

NY-198 IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETOMI IWAI, MASASHI FUJII, TAKESHI SATO, KANEAKI MATSUSHITA, MASAHIKO KUNIMATSU,
AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA, TOURU NISHIKAWA, KOUMEI KATO, YOSHIAKI CHISHIMA,
IZUMI SATO, HIROKO SASAKI and TAKASHI SAKABE

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University, Tokyo

SATOYA USHIO

Department of Surgery, Ushio Hospital, Tokyo

We basically and clinically investigated NY-198, a new quinoline derivative, and obtained the following results.

The ranges of MIC values of NY-198 against clinical isolates were 1.56-6.25 μ g/ml (coagulase-positive *staphylococcus*), 0.8-3.13 (coagulase-negative *staphylococcus*), 6.25-12.5 (*E. faecalis*), \leq 0.05-0.4 (*E. coli*), 0.2-3.13 (*K. pneumoniae*), 0.1-3.13 (*E. cloacae*), 1.56-12.5 (*P. aeruginosa*), and 12.5-100 (*B. fragilis*).

In one patient given 200mg of NY-198, the peak serum level was 1.76 μ g/ml at 2 h after administration. The peak in pancreatic juice was 1.25 μ g/ml at 4 h after administration.

In the clinical study, NY-198 was administered to 16 patients with mainly skin and soft tissue infections. Clinical response was good in 12 cases (75.0%) and poor in 4. No serious side-effects were noted.