

外科領域における NY-198 の基礎的、臨床的検討

清水 武昭

信楽園病院外科

新しい経口キノロンカルボン酸系抗菌剤 NY-198 の胆汁内濃度を測定し、本剤の胆道感染症治療における有効性について検討した。同時に胆汁内胆汁酸濃度の測定を行ない、抗菌剤の胆汁内移行に関する胆汁酸代謝の関与について考察した。また胆道感染症の中でも重症な胆管炎症例 3 例及び肛門周囲膿瘍 1 例を NY-198 にて加療、その臨床効果及び副作用について観察した。

胆汁内移行に関しては、総胆管結石症で T チューブ挿入中の患者 2 例と悪性閉塞性黄疸で経皮経肝胆汁ドレナージ (PTBD) 施行の患者 4 例、計 6 例の患者に合計 8 回の検討を行なった。NY-198 を 200mg 朝食後 30 分に経口投与し、血中濃度、胆汁内濃度、及び胆汁内胆汁酸を高速液体クロマトグラフィーにて測定検討した。

血中濃度のピーク値は 1 時間後より 8 時間後まで幅広く観察され、平均 $1.75 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$ (最高 $3.06 \mu\text{g/ml}$, 最低 $0.64 \mu\text{g/ml}$) であった。胆汁内濃度のピーク値は 1 時間後より 8 時間後まで血中濃度と共に幅広く観察され、平均 $7.14 \pm 4.61 \mu\text{g/ml}$ (最高 $17.02 \mu\text{g/ml}$, 最低 $2.51 \mu\text{g/ml}$) で、NY-198 は胆道感染症の治療に十分な濃度で胆汁内に移行した。

NY-198 の胆汁内移行は胆汁酸代謝との関連は認められず、血中濃度の高い、短時間にピーク値をむかえる症例が、胆汁内移行良好例であった。これらの結果より、NY-198 の胆汁内移行の機序はセフェム系抗菌剤とは異なるものと考えられた。

外科的感染症 4 例に NY-198 を用い加療したが著効 1 例、有効 3 例で、副作用はなく、有用な抗菌剤と考えられた。

NY-198 は新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤で、殺菌的に作用し、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を有し¹⁻⁴⁾、胆道感染症に対する治療薬としても期待されている。われわれは本剤を投与したときの血中濃度及び胆汁内濃度を測定検討し胆道感染症治療薬としての有用性を考察すると共にさらに従来抗菌剤の胆汁内移行に関しては、胆汁酸代謝との関連性を指摘してきたが (主にセフェム系抗菌剤) このキノロンカルボン酸系抗菌剤に対しても検討したので併せて報告する。また、若干の症例に本剤を使用し、その有用性及び安全性についても検討したので報告する。

I 胆汁内移行に関する検討

1. 対象および方法

昭和 62 年 1 月に信楽園病院外科に入院中の閉塞性黄疸 PTBD 施行後の 4 例及び総胆管結石症 T チューブドレナージ施行後の 2 例を検討対象とした。対象の性、年齢、体重、主要な肝、腎機能検査値等をまとめて Table 1 に示した。黄疸の消失後および術後安定期に NY-198

200mg を早期空腹時に 1 回投与した。PTBD 症例では流出胆汁を 1 日 1~3 回に分け、全量連日飲用させた (症例 No5, No7 を除く)。1 例 PTBD 直後の症例をも検討した。NY-198 の血中濃度及び胆汁内濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) にて測定した。また NY-198 胆汁内移行検討日の胆汁内胆汁酸も HPLC にて測定し、あわせて検討した。更に胆汁内胆汁酸の各測定項目と、NY-198 の血中ピーク濃度、ピークに達する時間、胆汁内ピーク濃度、ピークに達する時間、肝機能検査などを統計処理し、相関係数を求め有意差検定を行なった。

2. 成績

NY-198 投与後の血中濃度、胆汁内濃度、胆汁内回収率の成績は Table 2 および Fig. 1, Fig. 2 に示した。胆汁内胆汁酸濃度は Table 3 に示した。各検討内容のうち、有意に相関のあった項目は、1) 血中ピーク濃度と胆汁内ピーク濃度、 $r=0.879$ ($P<0.01$)、2) 血中ピーク濃度と血中ピークに達する時間、 $r=0.852$ ($P<0.02$)、3) 胆汁内胆汁酸の S/P と胆汁内ピーク濃度、 $r=0.794$ ($P<0.02$)、4) 胆汁内ピーク濃度と血中ピークに達する時間、 $r=0.791$ ($P<0.05$) 以上の 4 組であった。

Table 1. Background of patients studied pharmacokinetically

Case No.	Age (Y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Drainage	GOT (IU)	GPT (IU)	T Bil (mg/dl)	CCr (ml/min)
1	58	F	57	Intrahepatic cholangitis	PTBD	21	12	0.3	92.8
2	62	F	55	Choledochal stone	T-tube	13	10	0.6	58.7
3	57	M	47	Gallbladder carcinoma	PTBD	13	11	0.7	60.2
4	67	F	57	Choledochal stone	T-tube	16	7	0.5	46.5
5	83	M	50	Pancreas carcinoma	PTBD	19	10	0.7	34.3
6	55	M	57	Papillary carcinoma	PTBD	10	5	0.5	116.2
7	55	M	59	Papillary carcinoma	PTBD	18	23	0.4	108.3
8	55	M	59	Papillary carcinoma	PTBD	16	22	0.5	108.3

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

n=8 (HPLC)

Case No.	Name	Serum Bile	Serum and bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)									Biliary excretion %
			0	1°	2°	3°	4°	6°	8°	12°	24°	
1	M. I.	Serum	0	0.16	0.34		1.71	1.26	1.06			4.5
		Bile	0	0.48	2.56	5.32	5.93	4.18	2.13			(0~8 h)
2	N. S.	Serum	0	0.57	1.51		1.12	0.63	0.45			0.26
		Bile	0	2.03	4.22	8.11	5.13	2.71	1.72			(0~8 h)
3	M. S.	Serum	0	0	0.01		0.23	0.45	0.64			0.34
		Bile	0	0	0	0.08	0.54	1.31	1.73	2.51	2.33	(0~24h)
4	M. H.	Serum	0	0.01	0.04		0.79	1.32				0.33
		Bile	0	0	0.07	0.98	4.31	5.99	6.81		4.46	(0~24h)
5	Y. O.	Serum	0	2.93	2.45		1.79	1.62	1.49			0.89
		Bile	0	0.65	17.02	14.02	8.17	7.64	5.73	3.84	2.15	(0~24h)
6	M. K.	Serum	0	0.47	0.73		1.09					—
		Bile	0	0.03	1.70	4.43	2.72	2.11				
7	M. K.	Serum										0.19
		Bile	(1.76)	1.50	1.50	1.49	1.52	1.75	1.48			(0~8 h)
8	M. K.	Serum	(0.88)	3.06	2.04		1.49	2.21	2.26			0.76
		Bile	(1.49)	10.56	7.24	3.97	3.11	2.35	4.37			(0~8 h)
Mean ± S. D.		Serum		1.02 ± 1.26	1.02 ± 0.91		1.17 ± 0.51	1.24 ± 0.59	1.18 ± 0.64			1.04%
		Bile		1.91 ± 3.34	4.29 ± 5.30	4.80 ± 4.26	3.93 ± 2.32	3.51 ± 2.11	3.42 ± 2.03	3.18 ± 0.67	2.98 ± 1.05	(0~8h : 4cases 0~24h : 3cases)

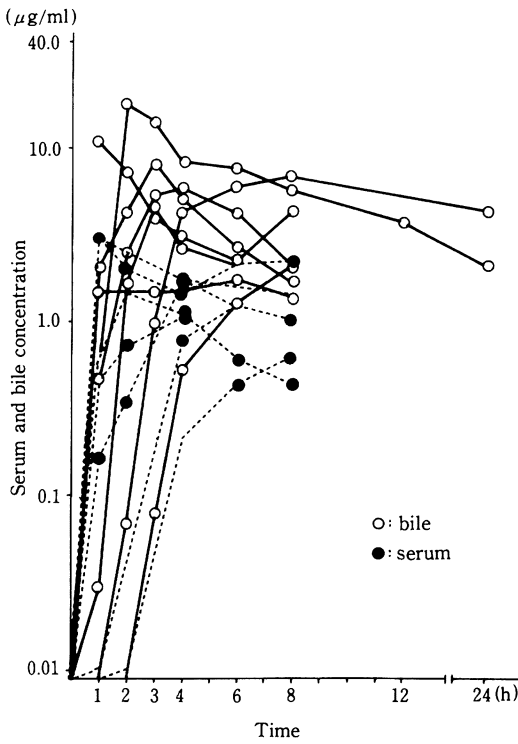


Fig. 1. NY-198 concentrations in serum and bile after single dose of 200mg (n=8)

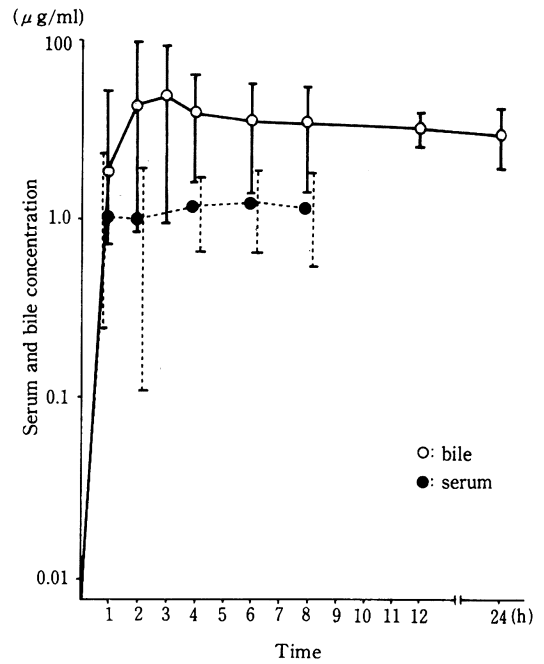


Fig. 2. Mean NY-198 concentrations in serum and bile after single dose of 200mg (n=8)

Table 3. Bile-acid levels in bile
(µmol/L)

Case	Total B. A.	Free B.A.	G/T	C/CDC	F/C	S/P	UDC	C	CDC	DC	LC
1	7398.95	320.27	3.965	1.774	0.0452	0.017	127.78	4648.69	2620.02	0	2.46
2	28907.00	0	7.538	1.409	0.0010	0.147	3698.56	14736.50	10454.70	3.84	12.36
3	5596.45	171.47	1.422	0.600	0.0316	3.787	4427.59	439.68	730.18	0	0
4	39752.00	18.39	3.589	0.367	0.0004	0.068	1649.74	9982.87	27210.90	889.54	0
5	9626.47	21.96	4.160	1.604	0.0022	0.004	9.78	5905.19	3681.06	21.89	8.55
6	265.70	0.06	0.840	4.686	0.0002	0.006	1.40	217.59	46.43	0.28	0
7	1640.46	3.60	1.252	1.942	0.0021	0.010	13.02	1072.42	552.14	3.68	0.20
8	4876.53	21.88	7.162	2.704	0.0045	0.003	6.56	3549.39	1312.53	8.05	0

II 臨床成績

1. 対象

昭和61年11月より昭和62年4月までの間、信楽園病院外科に入院した4症例で、年齢は35歳～71歳でいずれも男であった。治療対象は1例が肛門周囲膿瘍、3例が胆管炎であった。

2. 投与量

NY-198の100mgカプセルを用い、1回200mgを1日2～3回投与した。投与期間は7～10日間であった。

3. 効果判定基準

原因菌の消長、臨床症状とCRP、白血球数など関連した検査所見の改善と共に、胆道感染症の症例では胆汁内白血球数の変動をも考慮にいれ、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)に判定した。

胆汁内白血球数の測定は、尿沈渣の場合と同じく、胆

汁採取後直ちに遠沈の後、沈澱物を尿沈渣染色液で染色後鏡検し、尿沈渣の場合と同様に半定量判定した。

4. 副作用についての検索

発疹、発熱、投与時の悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの臨床的な副作用に留意するほか、投与前、投与中、投与後の各種検査値から本剤の腎、肝、骨髄への影響をみた。腎機能では血中尿素窒素(BUN)及びクレアチニン(Cr.)、肝機能はアルカリフォスファターゼ(Al-p)およびトランスアミナーゼ(GOT, GPT)、骨髄機能としては末梢血ヘマトクリット(Ht)、白血球数(WBC)、血小板数(Plat.)、それに全身の過敏反応とも合わせて白血球分画の好酸球百分比(Eo.)を指標とした。

5. 結果

1) 臨床効果

成績をTable 4に示した。NY-198投与開始後3～5日で臨床症状および検査所見の改善が認められた。臨床

Table 4. Clinical effects of NY-198

Case No.	Age (Y) Sex	Underlying disease	Diagnosis	Dosage of NY-198 (mg × times × days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
1	55 M	Ampullary carcinoma	Acute obstructive suppurative cholangitis	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	—
2	66 M	Pancreatic carcinoma	Acute cholangitis	200 × 3 × 10	Unknown		Good	—
3	71 M	Bile duct carcinoma	Acute cholangitis	200 × 3 × 7	<i>E. cloacae</i>	Decreased	Good	—
4	35 M	Alcoholic liver disease	Periproctatal abscess	200 × 3 × 7	GNR	Eradicated	Good	—

Table 5. Laboratory findings before and after NY-198 therapy

Case No.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p. (IU)	Ht. (%)	WBC (/mm ³)	Plat. (10 ⁴ /mm ³)	Eo. (%)
1	2.8	B	23	1.1	209	364	3505	42.0	9700	24.5	0
		A	16	0.7	56	82	1532	37.2	6900	31.5	1
2	6.0	B	21	0.8	14	25	157	27.5	5200	9.0	0
		A	18	0.7	25	17	182	29.5	3500	18.2	1
3	4.2	B	9	0.6	47	107	802	35.0	8500	39.8	1
		A	8	1.0	29	49	667	32.5	6300	36.7	3
4	4.2	B	18	0.6	50	37	272	43.0	10500	21.5	0
		A	6	0.6	45	54	268	44.5	8200	39.6	3

B : before treatment A : after treatment

効果は1例著効で残りの3例は有効であった。

2) 副作用

NY-198に起因すると考えられる臨床的な副作用および検査値の異常は全く認められなかった (Table 5)。

III 考 按

胆道感染症治療の最近の進歩は目ざましいものがある。新しい抗菌剤の出現と胆汁ドレナージ法の進歩により、重症で多臓器不全 (MOF) となった症例も数多く救命できるようになってきた。感染巣のドレナージが超音波の出現により、より一層容易となり、抗菌剤の胆道感染症に果たす役割も次第に明確となってきた。閉塞性胆管炎では抗生剤のみでは治癒に導くことが出来ず、抗生剤の胆汁内移行も認められず、ドレナージにより初めて抗生剤の胆汁内移行が確認され、胆管炎も治し得ることがわかってきた。胆道感染症では、抗生剤の感染菌に対する抗菌力と共に、胆汁内移行が大切である。我々はこの胆汁内移行の問題が、胆汁酸代謝と密接な関係にあることを述べてきた^{5,6)}。経皮経肝胆汁ドレナージ (PTBD) 等で胆汁外瘻をつけ胆汁を飲用など腸管に戻す処置を併用しないと、数週で抗生剤の胆汁内移行は全く認められなくなる。胆汁外瘻のある胆管炎の患者に抗生剤を特に変更、増量などせずに胆汁飲用を開始することで治癒せしめた症例もあった。今回新しい抗菌剤 NY-198に接し、胆道感染症に適するか否かを胆汁内移行の面から検討し併せて胆汁内胆汁酸も測定し、胆汁酸代謝との関わりも検討した。

胆汁内移行の検討に用いた症例は6症例8回で、症例 No 6, 7, 8は同一症例である。No 6はPTBD直後の、No 7は第2病日の、No 8は胆汁飲用を開始した第5病日の検討である。胆汁飲用のない No 7の胆汁内移行が不良であったので、初めはNY-198も他のセフェム系抗生剤と同様、胆汁酸代謝と関連があるのではないかとされた。しかし症例 No 5は膵癌の末期で、この検討後1カ月で死亡し、この時期胆汁飲用は行なわれていなかったが、NY-198の胆汁内移行は良好であった、一方症例3は末期胆嚢癌患者ではあったが胆汁飲用は続けていた。しかし胆汁内移行は不良であった。症例2、症例4は総胆管結石術後のTチューブ挿入例ではあるが、肝機能は正常で、測定時もTチューブを2週間クランプ後

であったが、ピーク濃度は末期膵癌の症例5の半分であった。これらの事実は、胆汁酸代謝の良好な例に必ずしも胆汁内移行は良好ではなかったことを示唆している。つまりNY-198の胆汁内移行は肝機能の良否、胆汁酸の腸肝循環の良否によって決まるのではなく、吸収後高い血中濃度が得られさえすれば高い胆汁内濃度が得られ、ピーク到達時間も1~2時間と速やかであることを示している。ただ興味あることは、胆汁内胆汁酸のS/Pは細菌によって規定されると考えられているが、細菌の多いほどS/Pは高くなり、この様な症例ほどNY-198の胆汁内移行はよいということになり、胆道感染治療薬としては誠に都合が良いのではないかと考えられた。

症例では4例にNY-198を用いて治療した。何れの症例にも効果があり、副作用はなく、外科的感染症治療薬としても有用ではないかと考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) HIROSE, T.; M. INOUE and S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones : 36, Geneva, 1986
- 3) SAITO, A.; O. NAGATA, Y. TAKAHARA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, and Y. ITO : Enterohepatic circulation of a new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 4) 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
- 5) 清水武昭, 菅野鑑一郎, 吉田奎介, 川口英弘 : 抗生物質の胆汁内移行に関する研究—特に胆汁酸代謝と関連して— 胆汁酸研究の進歩 : 325-331, 東洋書店, 1984
- 6) 清水武昭, 関根理, 吉田奎介 : Cefixime (CFIX) の胆汁内移行に関する検討および胆道感染症の治療経験. Chemotherapy 33 (S-6) 491-498, 1985

BILIARY EXCRETION OF NY-198 (A NEW ORAL ANTIMICROBIAL AGENT) AND ITS CLINICAL APPLICATION

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital, Niigata

The combination of biliary drainage and a suitable chemotherapeutic agent has been widely used for the treatment of biliary tract infection. In the treatment of obstructive cholangitis the conditions of biliary drainage seem to influence biliary excretion of the antibiotic. The bile acid level in bile influences the excretion of cephalosporin antibiotics into bile if liver and kidney function are normal, as reported at the 13th International Congress of Chemotherapy. Accordingly, we examined the biliary excretion of NY-198 and bile-acid in bile.

Standardized cholecystectomy, choledochotomy and T-tube drainage were performed in 2 patients with choledocholithiasis, and percutaneous transhepatic biliary drainage was carried out in 6 cases with malignant obstructive jaundice. All cases were given NY-198 at 200 mg. The concentration of NY-198 in serum and bile and the bile-acid level in bile were measured by liquid chromatography. These tests were carried out on patients in a stable state at least 21 days after the operation. The peak concentration of NY-198 in bile ranged from 2.51-17.02 $\mu\text{g/ml}$ (mean $7.14 \pm 4.61 \mu\text{g/ml}$) and in serum from 0.64-3.06 $\mu\text{g/ml}$ (mean $1.75 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$).

Clinically, NY-198 was given to 3 patients with cholangitis and 1 with periproctal abscess. Effective clinical response without any clinical adverse effect was recognized in all 4 cases.

In summary, 1) The concentration of NY-198 in bile was sufficient for the treatment of biliary tract infection. 2) The levels of bile-acid and NY-198 in bile were independent of each other. 3) The concentrations of NY-198 in serum and bile correlated closely.