

外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末 芳生・藤本三喜夫

村上 義昭・瀬分 均

広島大学第一外科

岸 明宏

加計町国保病院

外科領域における新 quinolone 系薬剤である NY-198 の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：NY-198 は *Staphylococcus aureus*, coagulase (−) *Staphylococcus* (CNS), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter freundii* に対して優れた抗菌力を示し、殊に *S. aureus* では methicillin resistant *S. aureus* に対しても優れた抗菌力を示した。
2. 血中濃度および尿中排泄：健康成人 3 人に NY-198 を空腹時 200mg 経口投与し検討した結果、血中濃度は 1 時間目に peak 値 1.49 μg/ml と比較的高値を示し、6 時間後も 0.54 μg/ml を保っていた。尿中には 6 時間以内に 36.7% が排泄された。
3. 臨床成績：外科的皮膚軟部組織感染症 18 例に NY-198 を投与し検討した結果、著効 3 例、有効 9 例、やや有効 4 例、無効 2 例、有効率 66.7% の臨床効果を認めた。
4. 副作用：NY-198 投与により 18 例中 1 例に軽度の眩暈を認めたが、その他に自他覚的所見、臨床検査値に特記すべき異常を認めなかった。

近時抗菌性化学療法剤の開発は目ざましいものがあり、殊にピリドンカルボン酸系の抗菌剤は nalidixic acid が合成されて以来、最近のいわゆる新 quinolone 系薬剤の開発は目ざましい進歩をとげている。

この新 quinolone 系薬剤は抗菌スペクトラムが拡大すると共に抗菌力も強力となり、代謝的にも安定で組織移行も良好とされている¹⁾。

この度開発された NY-198 も新 quinolone 系薬剤であるがグラム陽性菌、陰性菌ともに広範囲な抗菌スペクトラムを有し、また、組織移行も良好である²⁾。我々は本剤の供与をうけ、外科領域における若干の基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I 成 績

1. NY-198 の抗菌力

主として広島大学第一外科入院患者病巣から昭和 61~62 年に分離した *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* について、NY-198 の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を日本化学

療法学会 MIC 小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。

なお接種菌量は 10^6 cells/ml、培地は感受性ディスク用培地 (栄研) を使用した。

S. aureus については近時問題となっている methicillin resistant *S. aureus* (以下 MRSA と略す) と methicillin (DMPPC) に感受性のものを一応 12.5 μg/ml にて分け検討した⁴⁾。

DMPPC に 12.5 μg/ml 以下の株についてみると Fig. 1 の如く、NY-198 の MIC の peak は 0.78 μg/ml にあり、1.56 μg/ml 以下に 83.6% が分布し、良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると、norfloxacin (NFLX) よりやや抗菌力が強く、ofloxacin (OFLX) よりやや劣っていた。

一方 DMPPC に 12.5 μg/ml 以上の MIC を示す *S. aureus* に対する MIC の分布を検討すると、Fig. 2 の如く、MIC の peak は同じく 0.78 μg/ml で、1.56 μg/ml 以下に分布する株は 66.0% と、DMPPC 耐性株に対しても充分臨床的効果が期待出来るものと考えられる。他剤と比較すると、NFLX よりやや優り、OFLX よりやや劣る抗菌力であった。

Coagulase (-) *Staphylococcus* に対する NY-198 の MIC の分布は Fig. 3 の如く、MIC の peak 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり、85.7% の株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を示した。

Enterococcus の NY-198 の MIC の分布は Fig. 4 の如く、MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で 97.5% の株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上と高い MIC を示す株が多く認められた。

E. coli の NY-198 の MIC の分布は Fig. 5 の如く、MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と低く且つ、全株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて良好な抗菌力を認めた。

K. pneumoniae の NY-198 の MIC の分布は Fig. 6 の如く、MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて良好な抗菌力を示し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に 95.7% が分布していた。

Enterobacter sp. の NY-198 の MIC の分布は Fig. 7 の如く、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak を認めるが、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に 96% の株が分布し、良好な抗菌力と考えられた。

C. freundii の NY-198 の MIC の分布は Fig. 8 の如く株数が少ないが $0.2 \mu\text{g/ml}$ に peak があり、比較的良好的な抗菌力を示すものと考えられた。

P. aeruginosa の NY-198 の MIC の分布は Fig. 9 の如くで、MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあるものの巾広い分布を示し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が 37.5% で $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が 62.5% と比較的高い MIC を示す株が多く認められた。

2. NY-198 の血中濃度及び尿中排泄

対象は健康成人男子とし、NY-198 を 200mg 空腹時に経口投与、経時的に採血及び採尿した。測定方法は薄層カップ法、検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2 株を用い、培地はミューラーヒントン寒天培地 (Difco)、標準溶液として、血中濃度はコンセーラ (日水)、尿中濃度は 0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

結果は Fig. 10 の如く、すべて平均値で示したが、血中濃度は投与後 30 分で $1.04 \mu\text{g/ml}$ (0.99, 1.07, $1.07 \mu\text{g/ml}$)、1 時間目に peak 値 $1.49 \mu\text{g/ml}$ (1.52, 1.51, $1.43 \mu\text{g/ml}$) となり、2 時間後、 $1.16 \mu\text{g/ml}$ (1.14, 1.20, $1.15 \mu\text{g/ml}$) 3 時間後、 $0.96 \mu\text{g/ml}$ (0.95, 0.98, $0.94 \mu\text{g/ml}$) 4 時間後、 $0.73 \mu\text{g/ml}$ (0.75, 0.72, $0.72 \mu\text{g/ml}$) 5 時間後、 $0.65 \mu\text{g/ml}$ (0.67, 0.64, $0.63 \mu\text{g/ml}$) 6 時間後、 $0.54 \mu\text{g/ml}$ (0.56, 0.53, $0.54 \mu\text{g/ml}$) の値を示した。6 時間以内の尿中総排泄量は 36.7% (38.1, 35.7, 36.3%) であった。

3. 臨床的検討

外科的感染症、殊に皮膚表在性感染症を主体に NY-198 を投与し、臨床的検討を行なった。

症例は Table 1 の如く、18 例で年齢は 17~88 歳に分布し、疾患としては、感染性アテローム 6 例、蜂窩織炎 4 例、フルンケル 2 例、カルブンケル 1 例、会陰部膿瘍

1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、術後創感染 1 例、褥創感染 1 例、瘻瘻 1 例の計 18 例であった。

投与方法は 15 例で、本剤 1 回 200mg、1 日 3 回、1 日投与量 600mg、1 例で 1 回 200mg、1 日 2 回、1 日投与量 400mg、2 例で 1 回 100mg、1 日 3 回、1 日投与量 300mg であった。

投与期間は 4~16 日、投与量は $1.0\sim 9.6\text{g}$ であった。効果の判定は当教室の判定基準に従い、著効 (Excellent) : 投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの

有効 (Good) : 投与後次第に症状の改善をみたもの
やや有効 (Fair) : 投与後次第に症状の軽快をみるも他の因子が大きく関与したもの

無効 (Poor) : 症状の不変もしくは増悪したものとした。

結果は著効 3 例、有効 9 例、やや有効 4 例、無効 2 例と有効以上の症例の占める率は、66.7% であった。

投与前に起炎菌の同定された 9 例中 *S. aureus* が 4 例と最も多く、*S. aureus* 検出例では 1 例を除いてすべて投与後菌が消失、菌消失例では著効 2 例、有効 1 例、菌の存続した 1 例は無効であった。

無効例は症例 (4) 及び (18) であるが、症例 (4) は乳癌術後放射線性皮膚炎に *S. aureus* が感染したもので、NY-198 の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と良好にもかかわらず、無効であった症例で、基礎疾患が影響を及ぼしたものと考えられた。

症例 (18) は腹膜炎術後の創感染で、縫合糸が炎症の基盤にあったために効果がなかったものと考えられた。

副作用については自、他覚的所見及び臨床検査値の変動について検討した。

自覚的所見として症例 (16) に本剤投与 4 日目に軽度の眩暈を訴えた。本剤投与中止翌日には症状が軽快、本剤と関連があるかもしれないと考えられた。その他の症例では異常を認めなかった。

臨床検査値についてみると Fig. 11 の如く、血液所見では異常を認めなかったが、S-GOT、S-GPT の上昇を症例 (18) で認めた。しかし本症例は汎発性腹膜炎の術後で、本剤投与前から S-GPT が高値を示していた点から、本剤とは関係のないものと考えられた。その他、特記すべき異常を認めなかった。

II 考 察

近時抗菌性化学療法剤の開発は目覚ましいものがあり、殊にその中でも新 quinolone 系の開発は注目に値するものである。新 quinolone 系薬剤はグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にも広い抗菌スペクトラムを有し、代謝的にも安定で、組織内への移行が良好であり、且つ

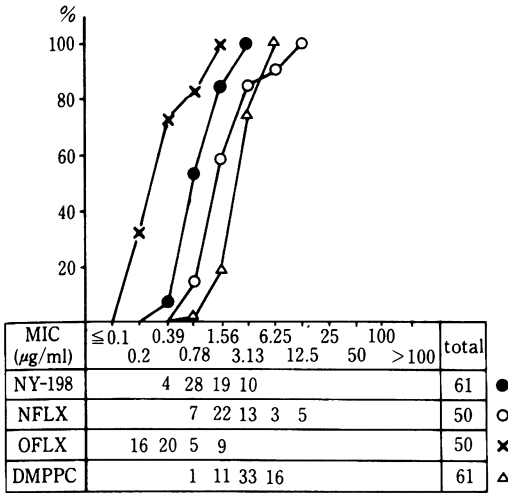


Fig. 1. Susceptibility of *S. aureus* (DMPPC, MIC < 12.5 µg/ml)

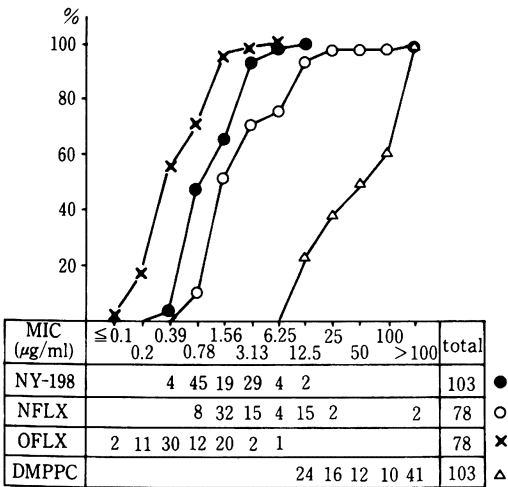


Fig. 2. Susceptibility of *S. aureus* (DMPPC, MIC ≥ 12.5 µg/ml)

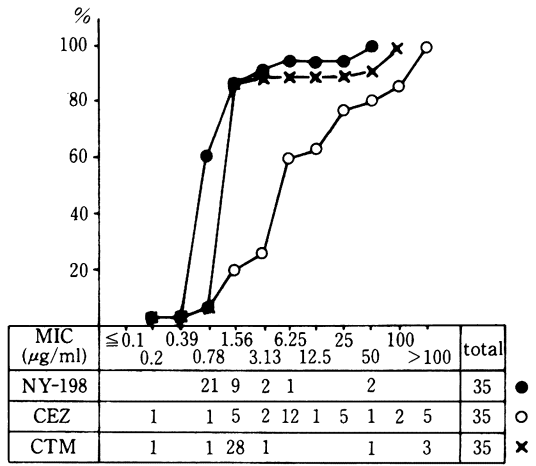


Fig. 3. Susceptibility of coagulase (-) *Staphylococcus*

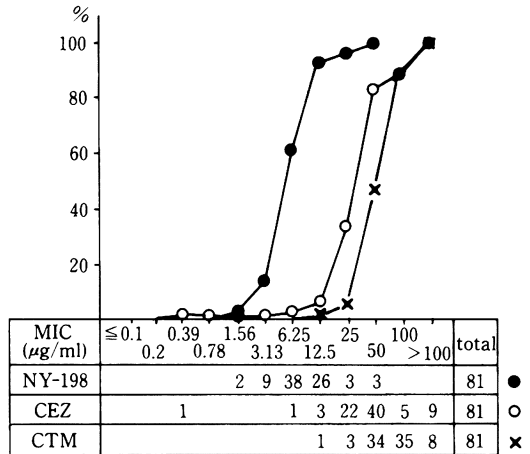


Fig. 4. Susceptibility of *Enterococcus*

他の系統の抗生剤と交叉耐性を示さない点で大きな特徴を有する¹⁾。NY-198の抗菌力を検討しても、*S. aureus*, CNS, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対して極めて優れた抗菌力を示していた。

殊に *S. aureus* についてみると術後起炎菌としても増加しており²⁾、また皮膚軟部組織感染の主流を占める点³⁾でも外科領域では重要な細菌である。特に MRSA は β -lactam 系抗生剤に耐性の株が多い点で⁴⁾、治療上大きな問題となっている。この MRSA に対しても NY-198 は良好な抗菌力を示す点で注目し値するものである。

血中濃度、尿中排泄の検討では NY-198 は比較的良好

な血中濃度を示し、その組織移行と考慮併せ、外科領域の感染症、殊に皮膚軟部組織や胆道系感染にも充分な効果を期待できるものと考えられた。

外科的感染症、殊に皮膚軟部組織感染症18例に NY-198 を投与して、臨床効果を検討したが、有効率66.7%とまずまず満足すべき臨床効果と考えられた。

副作用についてみると、眩暈が1例に認められ、本系統の薬剤の注意すべき副作用と考えられた。

以上から、NY-198 は外科領域における感染症の治療に対して充分効果が期待出来る薬剤と考えられた。

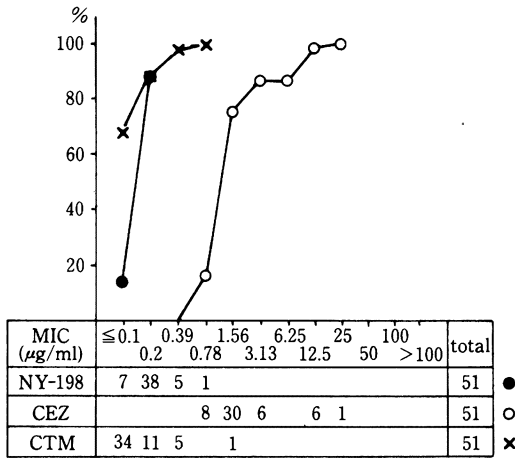


Fig. 5. Susceptibility of *E. coli*

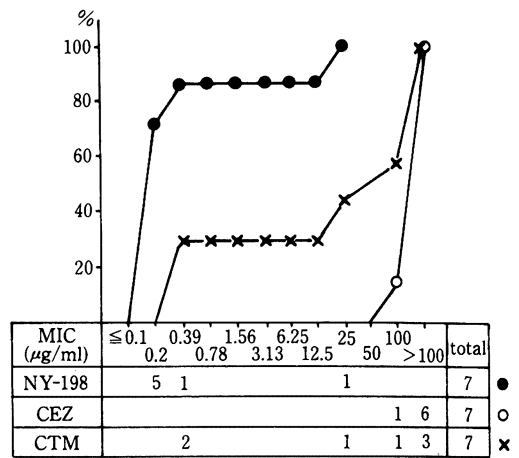


Fig. 8. Susceptibility of *C. freundii*

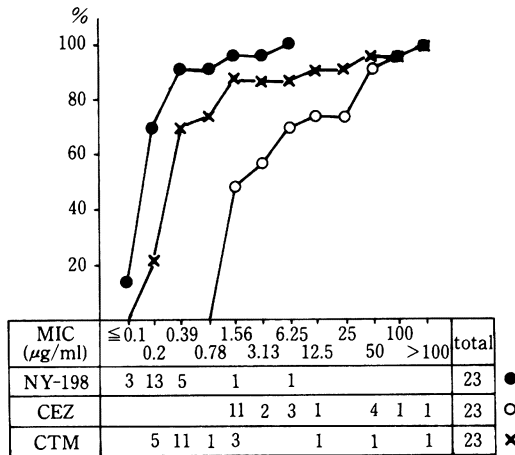


Fig. 6. Susceptibility of *K. pneumoniae*

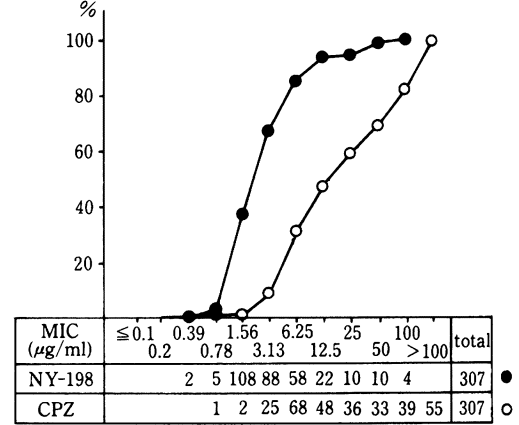


Fig. 9. Susceptibility of *P. aeruginosa*

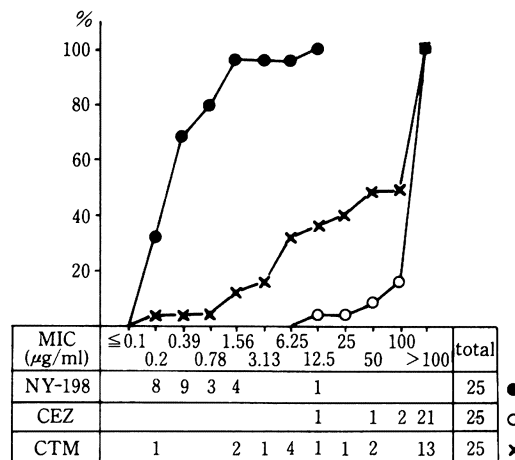


Fig. 7. Susceptibility of *Enterobacter* sp.

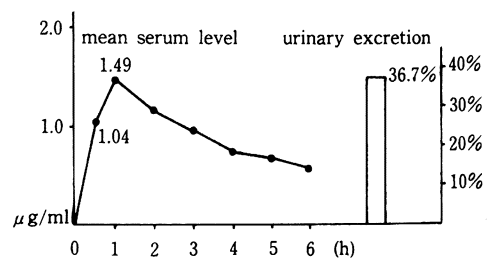


Fig. 10. Serum levels and urinary excretion of NY-198

(3 healthy male volunteers)
(200 mg orally fasting)

Table 1-1. Clinical results of NY-198 therapy

Age & Sex No.	Infection (Underlying disease)	Isolated organism	Dose schedule			Combined surgery	Clinical course	Clinical evaluation	Bacteriological effectiveness	Side-effects
			Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)					
1 48 ♂	Infectious decubitus (Coma after lung injury)	<i>B. fragilis</i> <i>Enterococcus</i>	600	16	9.6	None	Pus discharge decreased but fever elevation continued	Fair	Unchanged	None
2 46 ♂	Infectious atheroma of the face	Unknown	300	6	1.8	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None
3 32 ♂	Phlegmon of the face	Unknown	600	6	3.6	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None
4 60 ♀	Phlegmon of the chest (Cancer of the breast.) (Radiation dermatitis.)	<i>S. aureus</i>	600	6	3.6	None	fever elevation continued	Poor	Unchanged	None
5 40 ♂	Phlegmon of the leg	Unknown	600	7	4.2	None	Local lesion improved	Good	Unknown	None
6 62 ♂	Phlegmon of the leg	Unknown	600	4	2.4	None	Local lesion improved	Excellent	Unknown	None
7 74 ♂	Carbuncle of the back	Unknown	600	7	4.2	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Unknown	None
8 25 ♂	Furuncle of the leg	<i>S. aureus</i>	600	4	2.4	None	Local lesion improved	Excellent	Eradicated	None
9 34 ♀	Furuncle of the leg	<i>S. aureus</i>	600	5	3.0	None	Local lesion improved	Excellent	Eradicated	None

Table 1-2. Clinical results of NY-198 therapy

No.	Age & Sex	Infection (Underlying disease)	Isolated organism	Dose schedule		Combined surgery	Clinical course	Clinical evaluation	Bacteriolo- gical effectiveness	Side- effects	
				Daily dose (mg)	Duration (days)						Total dose (g)
10	17 ♂	Panaritium	<i>S. aureus</i>	600	5	3.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
11	57 ♂	Infectious atheroma of the face	GPC <i>S. epidermidis</i>	400	5	2.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Eradicated	None
12	88 ♂	Infectious atheroma of the back (Cerebral thrombosis)	No growth	600	5	3.0	Incision & drainage	Pus discharge disappeared	Good	Unknown	None
13	51 ♂	Infectious atheroma of the back	Anaerobic bacteria GNR	600	7	4.2	Incision & drainage	Pus discharge decreased	Fair	Eradicated	None
14	69 ♂	Infectious atheroma of the back	No growth	600	5	3.0	Incision & drainage	Local lesion improved	Good	Unknown	None
15	79 ♂	Infectious atheroma of the back	No growth	600	7	4.2	Incision & drainage	Pus discharge decreased	Fair	Unknown	None
16	68 ♂	Abscess of the perinealis (Cancer of the rectum)	Unknown	600	4	2.4	None	Pus discharge disappeared	Good	Unknown	Vertigo
17	58 ♂	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	600	4	2.4	Fistectomy	Pus discharge decreased	Fair	Eradicated	None
18	48 ♂	Wound infection (Panperitonitis due to the perforation of the small intestine)	<i>S. epidermidis</i>	300	4	1.0	None	Pus discharge continued	Poor	Unchanged	None

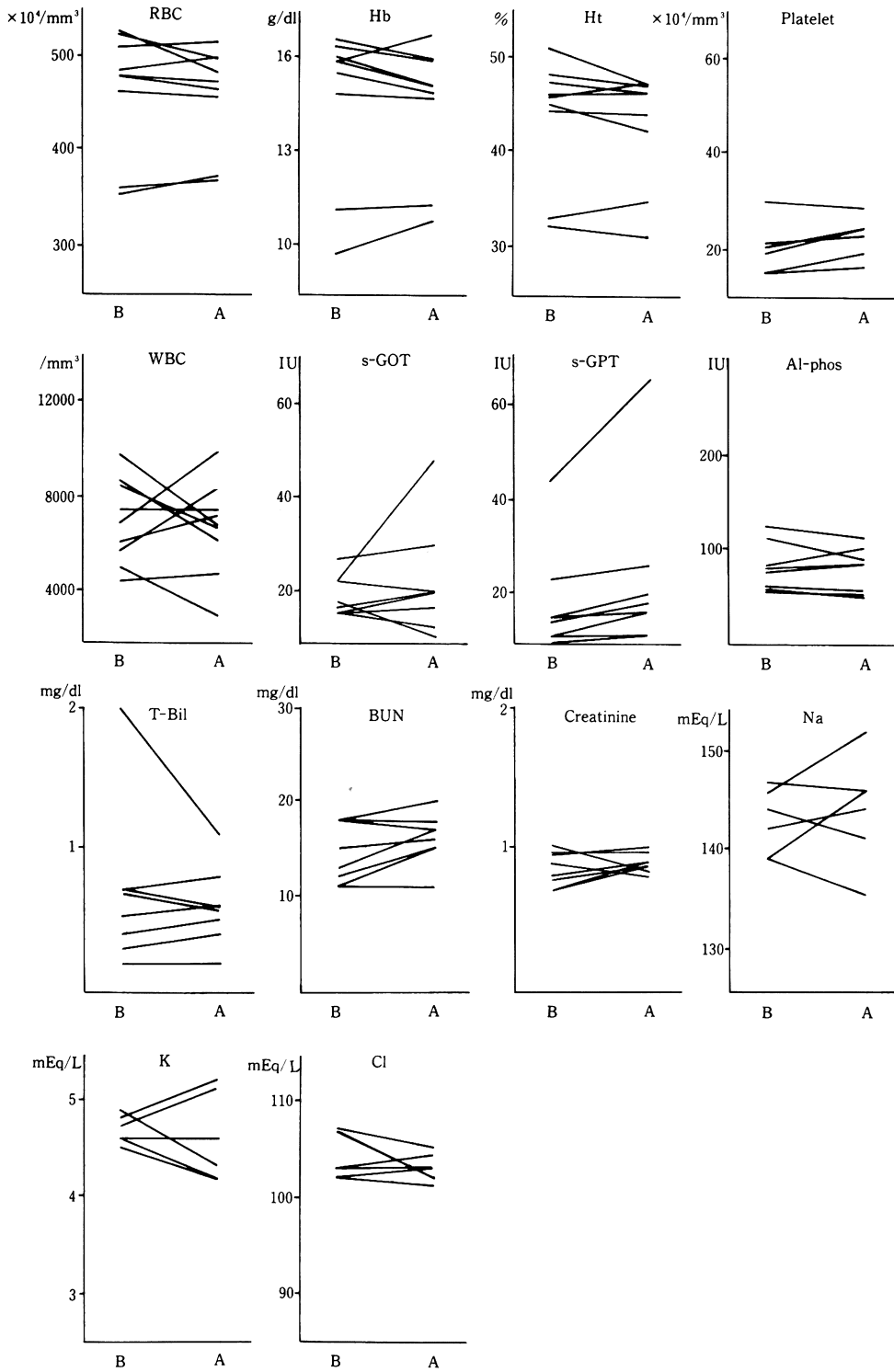


Fig. 11. Laboratory findings before(B) and after(A) administration of NY-198

文 献

- 1) 重野芳輝：新しい抗生物質—遺伝と使い方 quinolone 剤。臨床医13：1570～1575, 1987
- 2) 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
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79, 1981
- 4) 横田健，松本慶蔵編：MRSA 感染症, VI, 外科感染症と MRSA (中山一誠, 秋枝洋三, 大幸俊三)。ライフサイエンス：63～74, 1986
- 5) 横山隆, 三好信和, 児玉節, 竹本芳生：腹腔内感染の起炎菌の推移よりみた抗生剤選択法の検討。腹部救急診療の進歩 4：153～158, 1985
- 6) 酒井克治編：外科領域感染症 各論 1, 皮膚軟部組織感染症 (荒田次郎), 123～134頁, 医薬ジャーナル社 1986

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF NY-198 IN SURGERY

TAKASHI YOKOYAMA, TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE, MIKIO FUJIMOTO,
YOSHIAKI MURAKAMI and HITOSHI SEWAKE

First Department of Surgery School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

AKIHIRO KISHI

Department of Surgery, Kake Town Hospital, Hiroshima

We conducted laboratory and clinical studies on NY-198, a new quinolone antibacterial agent, in the field of surgery.

1. Antibacterial activity : NY-198 showed high antibacterial activity against *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *C. freundii*, and particularly against *S. aureus*, it exhibited excellent antibacterial activity against methicillin-resistant strains.

2. Blood concentration and urinary excretion : When 200 mg of NY-198 was orally administered to three fasting healthy adult subjects, the blood concentration reached a comparatively high peak of 1.49 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h after administration and was still as high as 0.54 $\mu\text{g/ml}$ even after 6 h. In urine, 36.7% was excreted within 6 h.

3. Clinical efficacy: NY-198 was administered to 18 patients with surgical cutaneous soft tissue infection. Clinical response was excellent in 3 cases, good in 9, fair in 4 and poor in 2. The efficacy rate was 66.7%.

4. Side-effects : The administration of NY-198 caused slight vertigo in 1 of 18 patients. There was no other remarkable abnormality, subjective or objective, nor any abnormal laboratory value.