

皮膚科領域における NY-198の臨床的検討

堀 尾 澄 仁・尾 口 基・朝 田 康 夫

関西医科大学皮膚科学教室

新しく開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である NY-198について臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1) 皮膚感染症患者20例に対する NY-198の臨床効果は有効率85%であった。

細菌学的効果は、分離された12株中、消失12株であり、菌消失率は100%を示した。

2) 本剤投与に起因する自他覚的な副作用としては、20例中、腹痛・下痢1例、腹部膨満感・腹痛1例の計2例、臨床検査値異常としては、GOT、GPTの上昇が1例に認められた。

NY-198は北陸製薬株式会社で開発された新経口抗菌剤で、Fig. 1に示す化学構造式を有する。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幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有している^{1,2)}。

本剤は経口投与により、吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は7～8時間と長く³⁾、各組織移行も良好で、投与後24時間までに約70%²⁾が未変化体のまま排泄される。

今回、我々は皮膚科領域における NY-198の臨床的有用性の検討を行なう機会を得たので報告する。

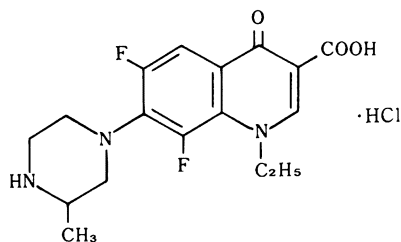


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象および方法

1) 投与対象

昭和61年9月から昭和62年1月に当科を受診した皮膚感染症患者20例（男13例、女7例）を対象とした。年齢は17～82歳、体重は43～95kgであった。

感染症の内訳は毛嚢炎3例、癬11例、癰腫症1例、爪囲炎2例、二次感染3例、その重症度は重症7例、中等症6例、軽症7例であった。

2) 投与方法

NY-198 1回100mg～200mgを1日2～3回経口投与した。投与量の設定は、疾患の重症度を加味して行なった。1日投与量の内訳は400mg12例、600mg7例、400mg→200mg1例であり、1症例あたりの総投与量は1.2～7.2gであった。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の投与は行っていない。

3) 効果判定

細菌性皮膚疾患に対する抗菌剤の有効性の判定は、投与終了時（治癒の場合はその時点）の全般改善度をもとに、病期、病勢、治癒までの期間などを考慮に入れて、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

また、投薬前、投薬中および投薬後に可能な限り病巣から細菌の分離培養を行ない、細菌学的効果を、消失、減少または部分消失、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。

II 結 果

1) 臨床効果

NY-198を投与した20例の治療成績を Table 1 に示した。また疾患別の最終全般改善度を Table 2 に示した。この20例に対する最終全般改善度は治癒13例、著しく改善4例、やや改善2例、不変1例で改善以上の有効率は85%であった。

これらを疾患別に検討すると、毛嚢炎3例、癰腫症1例、爪囲炎2例、二次感染3例については有効率100%、癬11例については治癒5例、著しく改善3例、やや改善2例、不変1例で有効率72.7%であった。

1日投与量別の最終全般改善度を Table 3 に示した。1日200mg×2回投与12例の有効率は91.7%、1日200

Table 1-1. Clinical summary of NY-198

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Severity)	Treatment		Organisms *		Bacteriological response	GIR	GUR	Side-effects
					Dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)				
1	50	M	62	Folliculitis (Mild)	200 × 3	5	<i>S. aureus</i> (-)		Eliminated	Cured	Moderately useful	(-)
2	82	M	54	Folliculitis (Moderate)	200 × 2	7	<i>S. aureus</i> (-)	1.56	Eliminated	Cured	Moderately useful	(-)
3	72	F	58	Folliculitis (Mild)	200 × 2	3	—		Unknown	Cured	Remarkably useful	(-)
4	53	M	71	Furuncle (Severe)	200 × 2	5	(-)		Unknown	Cured	Remarkably useful	(-)
5	17	M	69	Furuncle (Moderate)	200 × 2	7	<i>S. aureus</i> (-)	1.56	Eliminated	Remarkably improved	Moderately useful	(-)
6	65	F	52	Furuncle (Severe)	200 × 3	3	(-)		Unknown	Unchanged	Remarkably unuseful	Abdominal pain + Diarrhea
7	20	M	58	Furuncle (Moderate)	200 × 2	3	(-)		Unknown	Slightly improved	Slightly useful	(-)
8	64	M	85	Furuncle (Severe)	200 × 2 100 × 2	13 2	(-)		Unknown	Remarkably improved	Slightly useful	Abdominal distension + Abdominal pain
9	59	F	59	Furuncle (Severe)	200 × 3	7	(-)		Unknown	Slightly improved	Slightly useful	(-)
10	36	M	70	Furuncle (Mild)	200 × 2	4	<i>S. aureus</i> (-)	0.78	Eliminated	Remarkably improved	Moderately useful	(-)

* Before treatment
After treatment

GIR : Global improvement rate
GUR : Global utility rate

Table 1-2. Clinical Summary of NY-198

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Severity)	Treatment		Organisms *		Bacterio-logical response	GIR	GUR	Side-effects
					Dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)				
11	38	M	95	Furuncle (Severe)	200 × 3	12	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> (-)	<u>0.39</u> <u>3.13</u>	Eliminated	Cured	Moderately useful	GOT ↑ GPT ↑
12	60	M	50	Furuncle (Moderate)	200 × 2	8	(-)		Unknown	Cured	Moderately useful	(-)
13	71	M	69	Furuncle (Moderate)	200 × 2	7	<i>S. aureus</i> <i>S. hominis</i> (-)	<u>0.39</u> <u>0.78</u>	Eliminated	Cured	Moderately useful	(-)
14	53	F	39	Furuncle (Severe)	200 × 3	11	<i>S. agalactiae</i> (-)	3.13	Eliminated	Cured	Moderately useful	(-)
15	49	M	61	Furunculosis (Severe)	200 × 2	7	<i>S. aureus</i> (-)	0.78	Eliminated	Remarkably improved	Moderately useful	(-)
16	68	M	56	Paronychia (Moderate)	200 × 3	7	(-)		Unknown	Cured	Moderately useful	(-)
17	45	F	43	Paronychia (Mild)	200 × 2	3			Unknown	Cured	Remarkably useful	(-)
18	29	F	50	Secondary infection (Mild)	200 × 2	5	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Eliminated	Cured	Remarkably useful	(-)
19	18	F	46	Secondary infection (Mild)	200 × 2	7			Unknown	Cured	Moderately useful	(-)
20	28	M	61	Secondary infection (Mild)	200 × 3	3	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Eliminated	Cured	Remarkably useful	(-)

* Before treatment
After treatment

GIR : Global improvement rate
GUR : Global utility rate

Table 2. Final global improvement due to NY-198

Diagnosis	No. of Cases	Cured	Remark	Moderate	Slight	Unchanged	Aggravated	Efficacy rate (%)
Folliculitis	3	3						100.0
Furuncle	11	5	3		2	1		72.7
Furunculosis	1		1					100.0
Paronychia	2	2						100.0
Secondary infection	3	3						100.0
Total	20	13	4		2	1		85.0

$$\text{Efficacy rate (\%)} = \text{Cured} + \text{Remark} + \text{Moderate} / \text{No. of cases} \times 100$$

Table 3. Final global improvement due to NY-198

Daily dose (mg×times)	No. of Cases	Cured	Remark	Moderate	Slight	Unchanged	Aggravated	Efficacy rate (%)
200×2	12	8	3		1			91.7
200×3	7	5			1	1		71.4
Alteration (200×2→100×2)	1		1					100.0
Total	20	13	4		2	1		85.0

$$\text{Efficacy rate (\%)} = \text{Cured} + \text{Remark} + \text{Moderate} / \text{No. of cases} \times 100$$

Table 4. Bacteriological effect of NY-198

Isolated organism	No. of Strains	Eliminated	Decreased	Unchanged	Unknown
<i>S. aureus</i>	9	9			
<i>S. hominis</i>	1	1			
<i>S. agalactiae</i>	2	2			
Total	12	12	0	0	0

mg×3回投与7例の有効率は71.4%であり1日200mg×2回投与から100mg×2回投与に変更した1例は著しく改善であった。

2) 細菌学的効果

本剤の細菌学的効果を検討した。Table 4に示すごとく、臨床検討20例のうち、10例の病巣から投与前に、*Staphylococcus aureus* 9株、*Staphylococcus hominis* 1株、*Streptococcus agalactiae* 2株を分離し得た。また上記分離株のMICをTable 1に示した。なお、本剤投与の結果すべての分離菌が消失し、菌消失率100%と高値であった。

3) 副作用ならびに臨床検査値異常

NY-198を投与した20例中2例に副作用と思われる症状が発現した。2例とも胃腸症状で1例は腹痛と下痢で、投与後3日目に発現したが投与中止により、速やかに消

失した。他の1例は200mg×3回投与で開始したが、2回目内服後、腹部膨満感および腹痛を来したため、1日の投与回数を減らし200mg×2回投与で内服を継続したが、腹痛は消失するも腹部膨満感は持続したので1回量を200mgより100mgに減量し、100mg×2回投与で消失した。

臨床検査値異常については、NY-198の投与前後に臨床検査を実施した症例のうち、1例に本剤との関連があるか、または疑われる GOT, GPTの軽度上昇が見られた (Table 5)。

III 考 按

1962年に発見されたナリジクス酸 (NA) をはじめとするピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は、その後の発展によりピロミド酸 (PA)、さらにはピベミド酸 (PPA) と

Table 5. Laboratory findings

Case No.	RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Plat (×10 ³)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro		Lymph (%)	Mono (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	Total bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
							St. (%)	Seg (%)											
2	B 387	12.3	189	7000	1.0	3.0	5.0	57.0	29.0	5.0	21	7	179	0.7	17	1.9	141.9	5.1	106.1
	A										20	7	154	0.6	22	2.0	140.6	4.6	106.3
4	B 463	14.6	377	10700	0	1.5	6.5	61.0	22.5	8.0	94	178	254	1.2	16	1.4	133.8	4.1	101.0
	A 438	14.0	480	6500	0	1.0	8.0	51.0	36.0	4.0	13	26	198	0.8	17	1.4	135.3	3.8	107.6
5	B 482	13.9		12300	0	0	9.0	69.0	13.5	8.5	15	8	223	1.5	10	1.1	140.8	3.6	101.2
	A 518	15.4		7000	0	2.0	6.5	40.5	46.5	4.0	12	10	206	1.1	16	1.2	141.5	3.9	103.2
8	B 439	13.7	234	6700	0	3.0	4.0	57.0	34.0	2.0	49	56	115		10	1.2	142.0	4.2	105.0
	A 445	13.7	215	6700	0	2.0	8.0	63.0	23.0	4.0	41	46	115	0.8	11	1.0	140.0	3.7	102.2
10	B 515	15.7	263	6400	0	0	8.0	36.0	53.0	3.0	53	59	137	0.7	9	1.2	139.5	3.9	105.5
	A 523	16.0	298	7300	0	2.0	6.0	36.0	54.0	2.0	45	61	130	0.9	11	1.2	139.2	4.0	104.5
11	B 538	16.0	359	13200	1.0	7.0	4.0	60.5	23.0	4.5	26	33	190	1.3	9	1.2	136.8	3.4	98.1
	A *516	*15.2	*454	*10200	*1.0	*7.0	*0	*55.5	*33.0	*3.5	*44	*54	*177	*0.6	*6	*1.2	*138.2	*3.6	*100.3
13	B 379	12.4	220	3900	1.0	0	3.0	58.0	35.0	3.0	16	9	196	0.9	12	1.3	144.4	4.0	100.2
	A 434	14.2	220	4700	0	0	1.0	60.0	32.0	7.0	20	14	220	1.0	11	1.3	142.3	4.7	101.4
14	B 330	11.3	67	2600	0	0	7.0	56.0	31.0	6.0	65	48	316	1.0	11	1.0	138.0	3.7	109.3
	A 339	11.4	69	1900	0	0	6.0	53.0	38.0	3.0	53	43	345	1.0	11	1.0			
16	B 343	11.3	193	5300	0	1.0	2.0	50.0	36.0	11.0	33	19	340	0.9	17	1.6	141.4	3.6	106.8
	A 347	11.1		7100	1.0	1.0	4.0	48.0	43.0	3.0	40	24	388	0.7	19	1.5	142.4	4.1	105.8
17	B 410	12.5	271	11400	0	2.5	7.5	56.0	25.5	8.5	19	12	138	0.4	14	1.0	139.5	4.1	105.8
	A 421	12.9	261	7400	1.0	2.0	6.0	53.0	33.0	5.0	32	20	172	0.5	16	1.0	139.9	4.0	105.5
18	B 405	12.3	172	5700	0.0	1.0	0.0	55.0	37.0	7.0	14	7	46	1.7	12	0.9	142.4	3.7	104.7
	A 437	13.1	199	4400	2.0	2.0	5.0	43.0	47.0	1.0	17	6	126	1.1	13	1.0	141.4	3.8	105.1
19	B 453	13.5	237	4600	1.0	6.0	2.0	58.0	31.0	2.0	18	15	179	0.7	12	0.8	139.4	3.9	104.1
	A 439	12.8	222	3900	0	8.0	1.0	46.0	37.0	8.0	18	13	183	0.7	11	0.8	143.9	3.6	102.2
20	B 484	14.7	306	7700	1.0	3.0	5.0	55.0	34.0	2.0	38	58	226	0.9	11	1.1	139.7	4.1	101.1
	A 464	13.8	321	6500	0	1.0	6.0	60.0	27.0	6.0	52	80	235	1.3	15	1.2	141.0	4.2	105.3

B : before A : after * during administration

着実にその抗菌力を高めてきた。近年に至り、その抗菌力を飛躍的に高めた新キノロン抗菌剤としてノフロキサシン (NFLX), オフロキサシン (OFLX), エノキサシン (ENX) およびシプロフロキサシン (CPFX) 等がある。

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しい経口用合成抗菌剤である。本剤は殺菌的に作用し、*S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* など、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¹⁾、さらに種々の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。また各種実験的マウス感染症に対する感染防御効果では同系統の薬剤に比較して優れていることが証明されている。そこで今回皮膚科領域での本剤の有効性、安全性について検討した。

皮膚感染症患者20例における最終全般改善度は、治癒が65%、著しく改善、改善を加えると85%となり高い治癒率を示した。

また、本剤の1日投与量別の最終全般改善度を検討したところ、200mg×2回投与群12例で有効率91.7%、200mg×3回投与群で有効率71.4%で、2回投与の方が有効率が高い効果を示したが、3回投与群が重症度が高く、投与量と効果の関連性は症例数が少ないこともあり明確ではない。

副作用が2例、臨床検査値異常が1例認められたが、副作用出現例2例は200mg×3回投与で開始した症例で200mg×2回投与では全く認められなかったこと、またGOT、GPTの上昇も200mg×3回投与の症例であることより、症例数は少ないが200mg×3回投与群の方が発現頻度が高いようである。第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて、本剤の多くの臨床検討が

報告されたが²⁾、消化器症状は1日投与量400mg投与で344例中4例1.2%の発現に対し、600mg投与では1493例中34例2.3%の発現率であった。また、GOT・GPTの上昇も400mg投与では認められず、600mg投与では1493例中22例1.5%の発現率であり、消化器症状、GOT、GPT上昇の発現は、用量依存性を示唆していると考えられる。しかし本剤の副作用、臨床検査値異常の発現頻度は、新薬シンポジウムの集計報告によると、それぞれ3.46%と3.53%であり²⁾、従来のOFLX³⁾、NFLX⁴⁾と比べても高くなく、重篤な副作用も未だ発現していない。

以上の結果を総合して、NY-198は皮膚細菌感染症に対して、有効かつ安全な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 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
- 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) 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. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 175, New Orleans, 1986
- 4) 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
- 5) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 6) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980

NY-198 IN DERMATOLOGY

SUMIHITO HORIO, MOTOI OGUCHI and YASUO ASADA

Department of Dermatology, Kansai Medical University, Osaka

We performed clinical studies on NY-198, a new synthetic antibacterial drug, and obtained the following results.

1) In the treatment of 20 patients with skin infection, the clinical efficacy rate was 85%. All 12 strains of isolated organisms were eradicated, the eradication rate being 100%.

2) Side-effects were observed in 2 of the 20 patients, i. e., abdominal pain and diarrhea in 1 and abdominal distension and abdominal pain in 1.

Abnormal laboratory findings were noted in 1 patient, i. e. elevation of GOT, GPT.