

## NY-198の眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

若松和代

いわき市立常磐病院中央検査室

1. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes* それぞれ40株に対する本剤のMIC分布を norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), pipemidic acid (PPA), cefaclor (CCL) のMIC分布と比較した。

その成績をみると, *S. aureus*10<sup>6</sup>CFU/mlに対して, 本剤は OFLX に次いで抗菌力が強く, そのMICは0.39 $\mu$ g/ml~0.78 $\mu$ g/mlにあった。10<sup>8</sup>CFU/mlでは, 本剤のMIC分布は0.78 $\mu$ g/ml~1.56 $\mu$ g/mlにありその抗菌力の強さはやはり OFLX に次ぐものであった。また *S. epidermidis*10<sup>6</sup>CFU/mlに対して, 本剤は OFLX, NFLX に次いで抗菌力が強くそのMIC分布は0.39 $\mu$ g/ml~1.56 $\mu$ g/mlにあった。10<sup>8</sup>CFU/mlでは本剤のMIC分布は0.78 $\mu$ g/ml~3.13 $\mu$ g/mlにあり, 抗菌力の強さはやはり OFLX, NFLX に次ぐものであった。一方, *E. aerogenes*10<sup>6</sup>CFU/mlに対しては本剤は, NFLX, OFLX に次いで抗菌力が強く, そのMIC分布は0.05 $\mu$ g/ml~0.1 $\mu$ g/mlにあった。また10<sup>8</sup>CFU/mlでは本剤のMIC分布は0.05 $\mu$ g/ml~0.2 $\mu$ g/mlにあり抗菌力の強さはやはり OFLX に次ぐものであった。

2. 家兎に50mg/kgを経口投与し, その後の血清内, 房水内および涙液内移行をみると濃度ピークは, 血清, 房水, 涙液いずれも2時間にあり, それぞれ2.53 $\mu$ g/ml, 0.4 $\mu$ g/ml, 5.4 $\mu$ g/mlを示し, 本剤は房水内濃度より涙液内濃度が高いことが知られた。

3. 8名のVolunteerに200mg 1回経口投与した後の血清内濃度は投与後43分から85分の間に0.06 $\mu$ g/mlから2.12 $\mu$ g/ml移行し, 最も高濃度を示した症例では投与後60分で2.12 $\mu$ g/mlを示した。一方房水内濃度は投与後43分にて0.11 $\mu$ g/ml, 50分にて0.07 $\mu$ g/ml, 80分にて0.03 $\mu$ g/mlを示した。

4. 臨床対象例18例, すなわち麦粒腫14例, 眼瞼蜂窩織炎3例, 急性涙囊炎1例に対し1回100mg 1日3回, 3日間の経口投与を原則とし, その成績をみると, 有効率77.8%であった。疾患別にみると急性涙囊炎1例に対しては無効, 眼瞼蜂窩織炎3例に対して1例有効にて有効率33.3%, 麦粒腫14例に対しては著効1例, 有効12例にて有効率92.9%を示した。急性涙囊炎, 眼瞼蜂窩織炎に対して本剤は1回200mg以上, 1日3回, 600mg以上が望ましいと思われた。

なお副作用は自覚的に何等の症状も認められなかった。

NY-198は新しく開発された合成抗菌剤で *in vitro* においてグラム陽性菌, 陰性菌の好気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有するとされ, その抗菌力は pipemidic acid (PPA) をはるかに凌ぎ, norfloxacin (NFLX) 及び ofloxacin (OFLX) とほぼ同様であり, *in vivo* においても感染防御効果にて, すぐれた抗菌力を示したといわれている<sup>1)</sup>。

また動物実験にて本剤は経口投与により速やかに血中および各組織内へ移行すること, 尿中に高濃度で未変化のまま排泄されること等が明らかにされている<sup>2)</sup>。

さらに本剤は安全性が高いともいわれている<sup>3)</sup>。

今回この新合成抗菌剤を使用する機会を得たのでここに眼科領域における検討成績を報告する。

## I 実験方法

## 1. 外眼部感染症からの分離菌に対する抗菌力の検討

1986年眼科外来を訪れた外眼部感染症の患者の病巣より分離した菌のうち当科にて分離頻度の多い *Sta-*

*phylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes* の3種の菌, それぞれ40株に対する抗菌力を OFLX, NFLX, enoxacin(ENX), cefaclor (CCL), PPA 等と比較しながら検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法を用い, 菌液は $10^6$ CFU/mlと $10^8$ CFU/mlを使用した。

2. 家兎の血清, 房水および涙液内濃度の検討

体重3kg前後の白色成熟家兎に本剤50mg/kgを経口投与し, 経時的に房水, 涙液, 血液を採取し本剤の移行濃度を測定した。房水, 涙液は一時点にて同一家兎の同一眼から1回だけ採取し一家兎につき二時点を, 血清は同一家兎より二時点につき心臓穿刺により採血し, 遠心分離により得たものを試料とした。

また涙液の採取には測定時間1分前に家兎の下結膜嚢にペーパーディスク(東洋濾紙Na5, 直径6mm)を挿入し涙液を吸収せしめ測定時間に取り出して使用した。これら血清, 房水, 涙液内のそれぞれの移行濃度の測定には, 血清, 房水はいずれも *Escherichia coli* NIHJ JC-2を検定菌とする薄層カップ法にて行ない, 涙液は同一の検定菌を使用し, 薄層ペーパーディスク法により測定した。なお力価の算定に1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)にて標準液を作製し, これによる標準曲線法によった。

3. ヒトの血清, 房水内濃度の検討

白内障手術例8例に対し術前に本剤2カプセル(200mg)を経口投与し, 投与後43分から85分の各時点にて採血し, そのうち3例に房水を採取し, その移行濃度を測定した。測定方法は *E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。なお力価の算定には1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)による標準曲線法によった。

4. 臨床的検討

1986年当院眼科を訪れた外眼部感染症の18症例を対象に本剤1回100mgを1日3回, 食後30分投与を原則とした。その効果判定基準は投与期間3日以内で治癒したものを著効(Excellent), 治癒傾向大なるものを有効(Good), 投与期間3日以内で一部の症状は軽快するも大半の症状が消褪しなかったものをやや有効(Fair), 本剤の投与にて症状の改善のみないものを無効(Poor)とした。

5. 細菌別による臨床効果

臨床例18例中11例より菌が分離されたのでこれらの菌別による臨床効果も検討した。

II 成績

1. 眼病巣より分離した菌の中で特に分離頻度の多い *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. aerogenes* に対する本剤の感受性の成績は Fig. 1~6 のとおりである。

*S. aureus*  $10^6$ CFU/ml に対する本剤の MIC 分布は

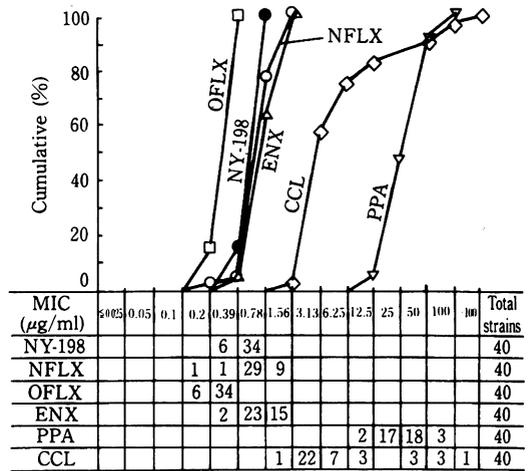


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (40 strains,  $10^6$  CFU/ml)

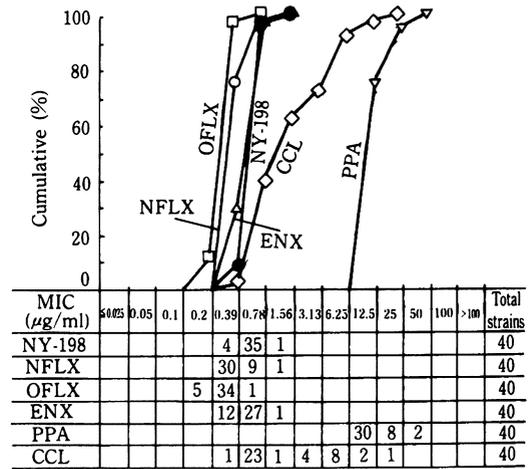


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* (40 strains,  $10^6$  CFU/ml)

0.39~0.78μg/mlにあって0.78μg/mlにピークがあり, この抗菌力はOFLXよりやや劣るが(1管程度)NFLX, ENX, PPA, CCLよりすぐれているものであった。また $10^6$ CFU/mlにおける本剤のMIC分布は0.78~1.56μg/mlにありピークは0.78μg/mlにあり, この抗菌力はやはりOFLXよりやや劣り(1管程度)NFLX, ENX, PPA, CCLよりすぐれているものであった。

次に *S. epidermidis*  $10^6$ CFU/ml に対する本剤の MIC 分布は, 0.39~1.56μg/ml に分布し, ピークは0.78μg/ml にあり, この抗菌力は OFLX, NFLX よりやや劣り,

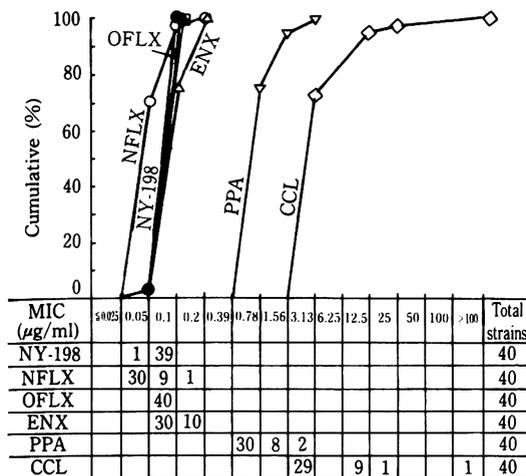


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. aerogenes* (40 strains, 10<sup>8</sup> CFU/ml)

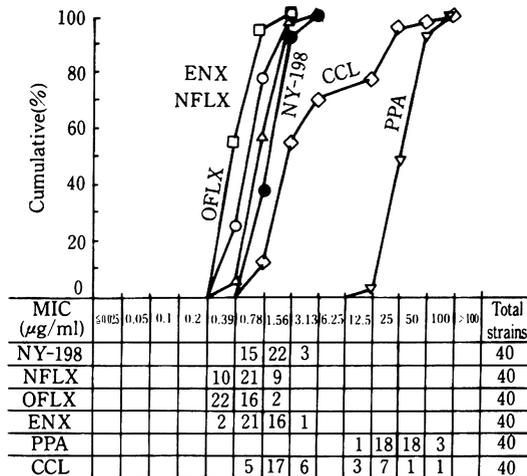


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* (40 strains, 10<sup>8</sup> CFU/ml)

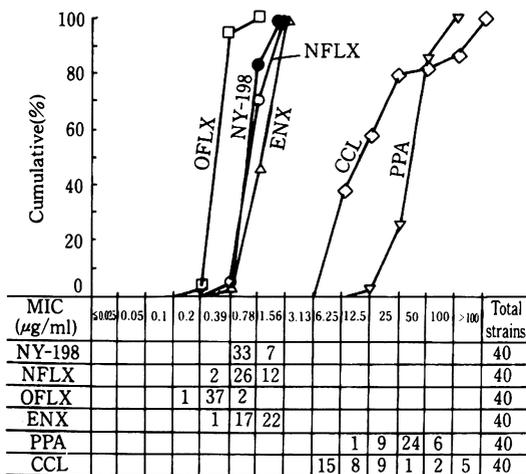


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (40 strains, 10<sup>8</sup> CFU/ml)

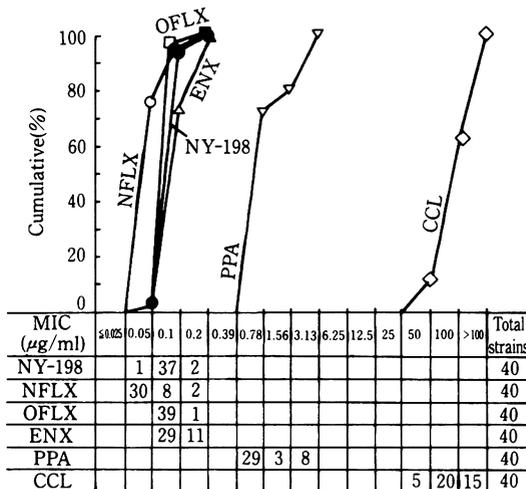


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. aerogenes* (40 strains, 10<sup>8</sup> CFU/ml)

ENX, PPA, CCL よりすぐれているものであった。また 10<sup>8</sup>CFU/ml における本剤の MIC 分布は、0.78~3.13 μg/ml にあり、そのピークは 1.56 μg/ml にあり、その抗菌力は OFLX, NFLX, ENX よりやや劣り、PPA, CCL よりすぐれているものであった。

*E. aerogenes* 10<sup>8</sup>CFU/ml に対する本剤の MIC 分布は 0.05~0.1 μg/ml に分布し、ピークは 0.1 μg/ml にあり、この抗菌力は NFLX より若干劣り、OFLX, ENX, PPA, CCL よりすぐれているものであった。また 10<sup>8</sup>CFU/ml における本剤の MIC 分布は 0.05~0.2

μg/ml に分布しピークは 0.1 μg/ml にあり、この抗菌力は NFLX より若干劣り、OFLX, ENX, PPA, CCL よりすぐれているものであった。

2. 家兔に本剤 50mg/kg を経口投与した後の血清、房水、涙液内濃度の成績は Table 1, Fig. 7 のとおりである。すなわち血清内濃度のピークは投与後 2 時間にて 2.53 μg/ml を示し、5 時間後にも 0.96 μg/ml を示した。また房水内濃度は投与後 30 分は認められず 1 時間では <0.1 μg/ml を示し、2 時間にて 0.4 μg/ml とピークとなり 5 時間後には 0.16 μg/ml を示した。一方涙液内濃度は

Table 1. Concentration after oral administration of NY-198 50mg/kg to rabbits

hour \ $\mu\text{g/ml}$	Serum	Aqueous humor	Tear	Tear-Serum ratio	Aqueous humor-Serum ratio
0.5	0.50	—	1.8	3.6	—
1	0.49	<0.1	2.9	5.92	—
2	2.53	0.40	5.4	2.13	0.158
3	1.40	0.25	—	—	0.179
4	1.34	0.21	—	—	0.156
5	0.96	0.16	—	—	0.167

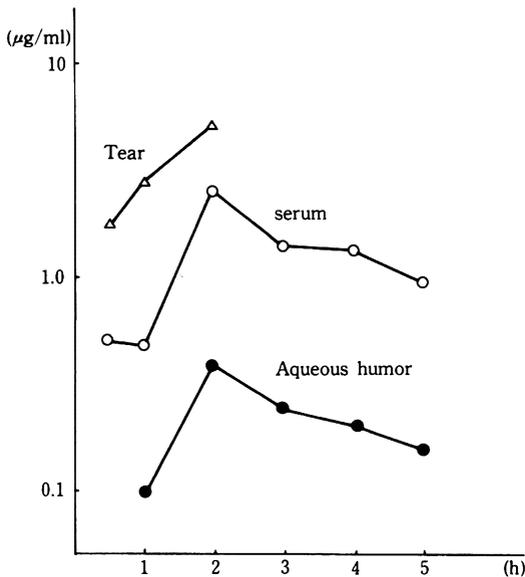


Fig. 7. Concentration after oral administration of NY-198 50mg/kg to rabbits

投与後30分にて $1.8\mu\text{g/ml}$ を示し、2時間にて $5.4\mu\text{g/ml}$ とピークとなり3時間には測定不能であった。

3. ヒトに200mg投与後の血清内濃度と房水内濃度の成績はTable 2のとおりである。投与後43分で $1.58\mu\text{g/ml}$ ~ $0.27\mu\text{g/ml}$ 、50分後では $0.06\mu\text{g/ml}$ 、60分後では $2.12\mu\text{g/ml}$ 、80分後にて $2.02\mu\text{g/ml}$ ~ $0.32\mu\text{g/ml}$ 、85分後には $1.0\mu\text{g/ml}$ とヒトにより全く異なる成績を示した。また房水内濃度は投与後43分にて $0.11\mu\text{g/ml}$ 、50分後にて $0.07\mu\text{g/ml}$ 、80分後では $0.03\mu\text{g/ml}$ を示した。

#### 4. 臨床成績

対象症例は麦粒腫14例、眼瞼蜂窩織炎3例、急性涙囊炎1例、計18例である。原則として1回100mg、1日3回、計300mg、3日間の投与にて検討した。その成績はTable 3~4のとおりである。その効果をみると18例中著

効1例、有効13例、やや有効1例、無効3例にて総体的にみて有効率は77.8%であった。

また疾患別により効果を検討したがその成績はTable 5のとおりである。急性涙囊炎1例は無効、眼瞼蜂窩織炎3例は1例が有効、やや有効が1例、無効が1例であった。次に麦粒腫14例に対してであるが著効1例、有効12例、無効1例であった。その有効率をみると眼瞼蜂窩織炎に対して33.3%、麦粒腫に対しては92.9%、急性涙囊炎に対しては1例のみであるが0%であった。

また副作用は自覚的には何等の症状も認められなかった。

5. 菌別による臨床効果であるがその成績はTable 6のとおりである。*S. epidermidis*、*E. aerogenes*、*Enterobacter cloacae*が分離された4症例に対しては100%の有効率であった。*E. cloacae*と*Enterobacter agglomerans*の複数菌が分離された2例に対しては50%の有効率を示した。また*Citrobacter diversus*と*E. agglomerans*との複数菌が分離された1例に対しては100%の有効率であった。すなわち菌が分離された11症例に対する効果をみると1例が著効、6例が有効にて有効率は63.6%であった。

### III 考 察

#### 1. 分離菌に対する抗菌力

当科外来で眼病巣より分離される菌の中で分離頻度の多い3種の菌すなわち *S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. aerogenes* それぞれ40株に対する本剤のMIC分布をNFLX、OFLX、ENX、PPA、CCLと比較検討したが $10^6\text{CFU/ml}$ において、*S. aureus*に対するMIC分布は、本剤は $0.39\mu\text{g/ml}$ ~ $0.78\mu\text{g/ml}$ にあり、OFLXのMIC分布 $0.2\mu\text{g/ml}$ ~ $0.39\mu\text{g/ml}$ より劣るが他の薬剤、すなわちNFLX、ENX、PPA、CCLよりすぐれており、 $10^8\text{CFU/ml}$ においても同様のパターンを示し、眼感染症の起炎菌として重要な地位を占める *S. aureus*<sup>2)</sup>に対し本

Table 2. Concentration of NY-198 after oral administration of 200mg

No.	Name	Age Sex	Time after administration (min.)	Concentration		Serum-Aqueous humor
				Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aqueous humor ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	T. Y.	62 M	43	1.58	0.11	0.07
2	K. H.	80 F	43	0.27	—	—
3	S. T.	73 F	50	0.06	0.07	1.17
4	K. M.	64 F	60	2.12	0	0
5	I. Y.	64 M	77	0.13	0	0
6	S. S.	57 F	80	2.02	0.03	0.01
7	K. H.	80 F	80	0.32	—	—
8	S. S.	57 F	85	1.00	—	—

剤は強い抗菌力のあることが知られ、眼感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。また、眼感染症において分離頻度が多く複数菌感染に関係があると思われる *S. epidermidis*<sup>3)</sup> に対する本剤のMIC分布をみると0.39  $\mu\text{g/ml}$  から1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、OFLXの0.2  $\mu\text{g/ml}$  ~ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にはやや劣るがNFLXの0.39  $\mu\text{g/ml}$  ~ 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に匹敵し、10<sup>6</sup>CFU/mlにおいても同様のパターンを示し、本剤はENX, PPA, CCLよりすぐれている事が知られた。*E. aerogenes*10<sup>6</sup>CFU/mlにおいて、本剤のMIC分布をみると0.05  $\mu\text{g/ml}$  から0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあり、NFLXの抗菌力よりわずかに劣るが他の薬剤OFLX, ENX, PPA, CCLより強い抗菌力が知られ10<sup>6</sup>CFU/mlにおいても同様のパターンを示し、抗菌力からみて、本剤の臨床的有用性を示唆する結果が得られた。

## 2. 家兎の血清、房水および涙液内濃度

家兎に本剤50mg/kgを経口投与し、その後の血清内、房水内および涙液内濃度を一定時間毎に測定したが、血清内濃度のピークは投与後2時間にあり2.53  $\mu\text{g/ml}$  を示し、5時間後にも、なお0.96  $\mu\text{g/ml}$  を示し、本剤の血清内濃度は良好なものであった。一方房水内移行をみると、投与後1時間からわずかに認められるようになり、5時間では0.16  $\mu\text{g/ml}$  を示し、ピークは2時間にあって0.4  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その時の房水比は15.8%にて、さほど良好とは思えなかった。しかし涙液内濃度をみると、投与後2時間までしか移行は認められなかったがその濃度は2時間にて5.4  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示し、血清内濃度以上に高濃

度を示し、本剤の特徴として房水内移行より涙液内移行が良好であり、臨床的にも角膜感染症に有効であることが示唆された。

## 3. ヒトの血清、房水内濃度

ヒト8人に200mg投与後の血清内濃度は投与後43分から85分において、0.06  $\mu\text{g/ml}$  から2.12  $\mu\text{g/ml}$  にありその濃度は *S. aureus*, *S. epidermidis* に対し、有効濃度に達する場合と達しない場合とがあり、かなりのばらつきのあることが知られた。また房水内濃度は3症例のみであるが、200mg投与後43分にて0.11  $\mu\text{g/ml}$ , 50分にて0.07  $\mu\text{g/ml}$ , 80分では0.03  $\mu\text{g/ml}$  とヒトの房水内移行はさほど良好とは思われなかった。

## 4. 臨床成績

対象症例は眼瞼蜂窩織炎3例、麦粒腫14例、急性涙囊炎1例、計18例に対し1回100mg, 1日3回, 1日投与量300mgを原則としたがその有効率は全体にて77.8%であった。疾患別有効率をみると、急性涙囊炎1例に対しては無効、眼瞼蜂窩織炎3例に対しては33.3%の有効率、麦粒腫14例に対しては92.9%の有効率を示した。これらの成績から急性涙囊炎、眼瞼蜂窩織炎に対しては、血清内濃度からみても1回投与量100mgおよび1日投与量300mgは少なく、1回200mg以上、1日投与量600mg以上が望ましいと思われた。一方麦粒腫に対しては1回100mg, 1日投与量300mgにて充分であり、この疾患に対しては有用な薬剤であった。

Table 3. Clinical results of NY-198

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism	Clinical effect	Side-effects
1	J. H.	26	M	Lidphlegmone	O D	100 × 3	3	0.9	<i>E. cloacae</i> <i>E. agglomerans</i>	Fair	(-)
2	Y. H.	21	M	Lidphlegmone	O S	100 × 3	3	0.9	<i>E. cloacae</i>	Good	(-)
3	F. S.	32	F	Acute dacryocystitis	O S	200 × 3	3	1.8	<i>S. aureus</i>	Poor	(-)
4	M. W.	35	M	Internal hordeolum	O U	100 × 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)
5	R. K.	45	F	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9	Yeast	Good	(-)
6	H. K.	37	F	External hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	(-)	Good	(-)
7	Y. M.	29	M	External hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	<i>C. diversus</i> <i>E. agglomerans</i>	Good	(-)
8	T. T.	61	F	Internal hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	<i>E. cloacae</i> <i>E. agglomerans</i>	Excellent	(-)
9	K. M.	19	F	External hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i>	Good	(-)

Table 4. Clinical results of NY-198

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism	Clinical effect	Side-effects
10	S. K.	71	F	Internal hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	(-)	Good	(-)
11	M. T.	35	F	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9		Good	(-)
12	T. H.	57	F	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9	<i>E. aerogenes</i>	Good	(-)
13	S. A.	26	M	External hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	(-)	Good	(-)
14	F. T.	77	F	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9	<i>P. puitida</i>	Good	(-)
15	S. K.	39	F	External hordeolum	O S	100 × 3	3	0.9	(-)	Good	(-)
16	R. S.	39	M	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9	<i>P. puitida</i>	Poor	(-)
17	K. Y.	26	F	External hordeolum	O D	100 × 3	3	0.9	(-)	Good	(-)
18	M. T.	18	M	Lidphlegmone	O S	100 × 3	3	0.9	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)

Table 5. Clinical effect of NY-198

Diagnosis	No. of cases	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute dacryocystitis	1				1	0/1 (0)
Lidphlegmone	3		1	1	1	1/3 (33.3)
Hordeolum	14	1	12		1	13/14(92.9)
Total	18	1	13	1	3	14/18(77.8)

Table 6. Clinical effect of NY-198

Isolated organism	No. of cases	Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	1				1	0/1 (0)
<i>S. epidermidis</i>	2		2			2/2 (100)
<i>E. aerogenes</i>	1		1			1/1 (100)
<i>E. cloacae</i>	1		1			1/1 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	1				1	0/1 (0)
<i>P. putida</i>	2		1		1	1/2 (50)
<i>E. cloacae</i> <i>E. agglomerans</i>	2	1		1		1/2 (50)
<i>C. diversus</i> <i>E. agglomerans</i>	1		1			1/1 (100)
Total	11	1	6	1	3	7/11(63.6)

## 文 献

- 1) NY-198の概要：北陸製薬株式会社，塩野義製薬株式会社
- 2) 葉田野 博，他：外眼部感染症の分離菌の変遷と抗生剤感受性について。眼紀 29：1798～1805，1978
- 3) 葉田野 博，他：細菌性結膜炎にみられる複数菌感染の起炎菌に関する検討。眼紀 32：2173～2177，1981

## NY-198 IN OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology and

KAZUYO WAKAMATSU

Clinical Laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital, Iwaki

We carried out basic and clinical studies on NY-198 in ophthalmology and obtained the following results.

1. The MICs of NY-198 were determined for 40 strains each of *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *E. aerogenes*. The distribution of the values showed that 100% of the *S. aureus* strains and 100% of the *S. epidermidis* strains were within the range 0.39-1.56  $\mu\text{g/ml}$ , while 100% of the *E. aerogenes* strains were 0.05-0.1  $\mu\text{g/ml}$ .

2. A high concentration of NY-198 in tear and low concentration in aqueous humor were measured after oral administration of 50 mg/kg to rabbits. Serum concentration of NY-198 in rabbits reached a peak at 2 h, 2.53  $\mu\text{g/ml}$  after oral administration of 50 mg/kg to rabbits.

3. NY-198 was administered orally in a daily dose of 300-600 mg to 18 patients with eye infections, including 14 cases with hordeolum, 3 cases with lidphlegmon, and 1 case with acute dacryocystitis. The efficacy rate was 77.8%. As to side-effects, clinical symptoms were not observed.