

NY-198の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・大桃明子・田沢博・本山まり子

新潟大学眼科

NY-198の抗菌スペクトルは ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) に類似して、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌作用を示して、抗菌力も略々類似していた。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20株は、本剤の0.39~1.56 μ g/mlに感受性分布を示し、0.78 μ g/mlに14株、70.0%が分布の山をなした。*Pseudomonas aeruginosa* 20株は1.56~12.5 μ g/mlに分布して3.13 μ g/mlに10株、50.0%が分布の山を示した。

白色成熟家兎に NY-198 20mg/kg を1回経口投与して、前房水内へは2時間後に0.33 μ g/mlの peak 値濃度の移行がみられ、このときの房血比は13.0%であった。以後は漸減して8時間後0.15 μ g/mlを示した。眼組織内へは2時間値で、外眼部に0.72~2.53 μ g/g、眼球内部へ0.01~0.82 μ g/g or mlの移行濃度のみとめられた。

臨床治験は各種眼感染症に本剤1回100mgまたは200mgを1日3回経口投与して、効果と安全性が検討された。眼瞼炎(4)、麦粒腫(6)、瞼板腺炎(7)、慢性涙囊炎(12)、涙小管炎(1)、角膜浸潤(1)および角膜潰瘍(4)の計35症例を治療して、著効4、有効22、やや有効7、無効2の結果がえられた。有効率は74.3%であった。細菌学的効果は、*S.aureus*60.0%、*Staphylococcus epidermidis*75.0%、*Haemophilus influenzae*100%の消失率を示した。

副作用として1例に不眠がみとめられたが、内服を継続して治療終了後消失した。

NY-198は北陸製薬株式会社研究所で開発された、新キノロン系経口抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対して広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を示し、経口投与によりすみやかに血中および各組織内へ移行するという特長を有する¹⁻³⁾。

本剤の眼科臨床応用のために検討してえられた基礎的ならびに臨床成績について、以下に報告する。

I 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法により、菌原液接種でMICを測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20株、ならびに *Pseudomonas aeruginosa* 20株に対する本剤の抗菌力を、前記同様にして測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。本剤を生食水に溶解して、20mg/kgをネラトシカテーテルにより直接家兎胃腔内に投与した。投与後経時的に前房水および血液を採取して、

前房水内および血清内移行濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を検査した。

NY-198濃度測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行なった。検体前処理として各検体0.2mlに0.2Mリン酸緩衝液(pH7.0)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、そして5%イソアミルアルコール含有クロロホルム5mlをそれぞれ加え振とうし、更に遠心分離をまず行なった。

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Nucleosil 10c₁₈(ナーゲル社製)とした。測定条件としての流速は1.5ml/minであり検出器は励起波長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を使用した。

4. 臨床治験

症例は、眼瞼炎(4)、麦粒腫(6)、瞼板腺炎(7)、

慢性涙囊炎 (12), 涙小管炎 (1), 角膜浸潤 (1), および角膜潰瘍 (4), の計35例である。これらに対して, 本剤を1回100mgまたは200mg, 1日3回経口投与して, 臨床効果と安全性につき検討した。

II 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すようである。

Haemophilus aegypticus (4) 1.56 μ g/ml, *Moraxella lacunata* (7) \leq 0.2 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8) 3.13~6.25 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4) 0.39~6.25 μ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1) \leq 0.2 μ g/ml, *Staphylococcus haemolyticus* (2) 1.56, 6.25 μ g/ml, *Streptococcus viridans* (2) 0.78, 1.56 μ g/ml, *S. aureus* (4) 0.78~1.56 μ g/ml, *P. aeruginosa* (2) 1.56, 3.13 μ g/mlであった。*S. aureus* 209Pは0.78 μ g/mlであった。

すなわち, 本剤は併記の ofloxacin (OFLX)⁴⁾ および norfloxacin (NFLX)⁵⁾ と類似して, グラム陽性, 陰性菌にわたり広い抗菌スペクトルを示し, それぞれの抗菌力もほぼ類似していた。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* (Fig.1)

NY-198の0.39~1.56 μ g/mlに感受性分布を示して, 0.78 μ g/mlに14株, 70%があつて分布の山を示した。同時に検査した OFLX および NFLX の成績と比べると, NY-198の *S. aureus* に対する感受性は, OFLX と NFLX との中間にあつた。

2) *P. aeruginosa* (Fig.2)

1.56~12.5 μ g/mlに分布して, 分布の山は3.13 μ g/ml にあつて10株50%を占めた。OFLX に類似して, NFLX より低感受性であつた。

3. 眼内移行

成績はすべて2ないし3眼の平均値であつた。

1) 前房水内濃度 (Fig.3)

成績は Fig.3 に示すようである。経口投与後1時間で0.07 μ g/mlの前房水内移行濃度を見とめ, 2時間が peak で0.33 μ g/mlを示した。以後は漸減して8時間は0.15 μ g/mlの移行濃度を証明した。同時に測定した血清濃度は2時間後に peak 値2.54 μ g/mlに達して, 8時間後は0.5 μ g/mlであつた。前房血清比は2時間値で13.0%であつた。

この薬動学的パラメータを求めると, $T_{1/2}$ は前房水, 血清とも2.52時間, AUCは前房水で1.66 μ g \cdot h/ml, 血清11.59 μ g \cdot h/mlであつた。

2) 眼組織内濃度 (Fig.4)

経口投与後2時間に測定した眼組織内濃度の成績を Fig.4 に示した。外眼部組織には0.72~2.53 μ g/gの移行濃度を見とめ, 外眼筋>眼瞼>球結膜>強膜>角膜の順であつた。眼球内部へは0.01~0.82 μ g/g or mlの組織内濃度が証明されて, 視神経>虹彩毛様体>網脈絡膜>硝子体>水晶体の順であつた。血清濃度は2.03 μ g/mlであつた。従つて外眼部組織ではほぼ血清濃度に匹敵する移行がみとめられたが, 眼球内部へは血清濃度の1/2.5~1/17の移行であつた。

3. 臨床成績

成績は Table 2 に示した通りである。

症例1~4は眼瞼炎で *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* が検出された。本剤100mg 1日3回, うち1例には1回200mg 3回投与して, 1例に著効, 3例に有効の成績がえられた。

症例5~10は麦粒腫で, 眼瞼の発赤, 腫脹と疼痛を訴えた。*S. aureus*, *S. epidermidis* および *Enterococcus faecalis* が検出されたもので, 1回100mgまたは200mg, 1

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μ g/ml)		
		NY-198	OFLX	NFLX
<i>H. aegypticus</i>	4	1.56	0.78~1.56	1.56
<i>M. lacunata</i>	7	\leq 0.2	0.2~0.39	\leq 0.2
<i>S. pneumoniae</i>	8	3.13~6.25	1.56~6.25	3.13~6.25
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39~6.25	0.39	0.39
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	\leq 0.2	0.2	<0.2
<i>S. haemolyticus</i>	2	1.56, 6.25	0.39, 1.56	1.56, 3.13
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 1.56	0.78, 1.56	1.56, 3.13
<i>S. aureus</i>	4	0.78~1.56	0.2~0.78	0.78~1.56
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56, 3.13	1.56, 3.13	0.78, 1.56
<i>S. aureus</i> 209p	1	0.78	0.39	0.78

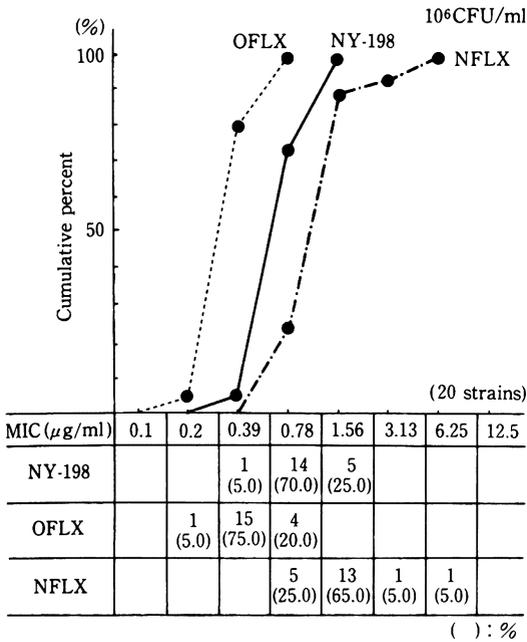


Fig. 1. Sensitivity distribution of *S. aureus*

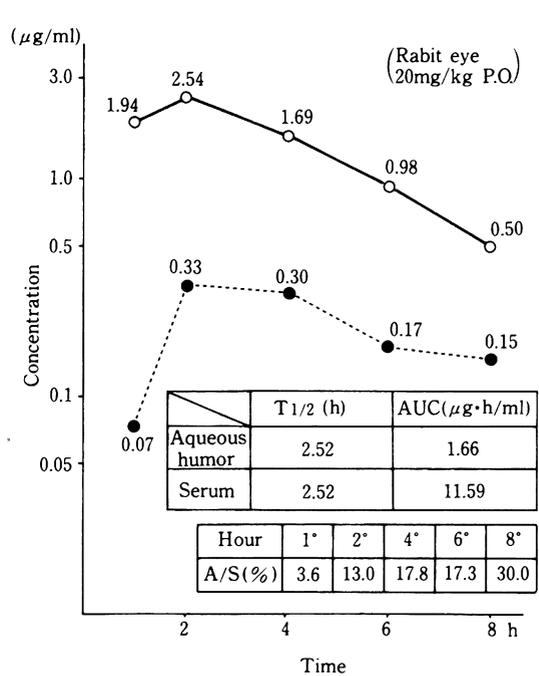


Fig. 3. Aqueous humor and serum concentrations of NY-198

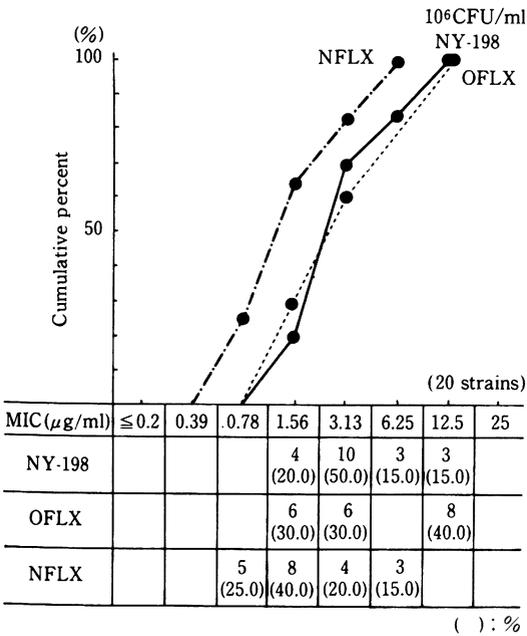


Fig. 2. Sensitivity distribution of *P. aeruginosa*

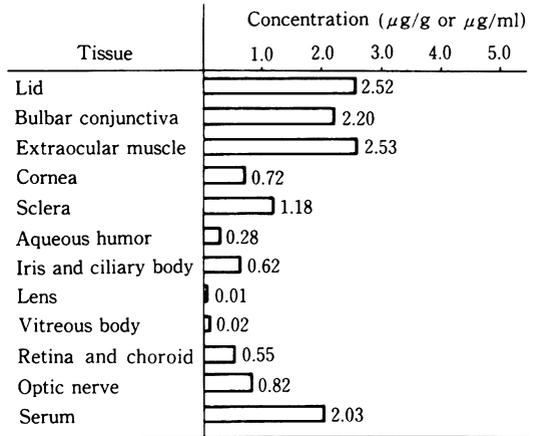


Fig. 4. Mean ocular tissue concentrations of NY-198
n=2 (Rabbit eye 20mg/kg p.o. 2h)

日3回内服せしめて、3例に著効、3例に有効であった。
症例11~17の瞼板腺炎は *S.aureus* が証明され、1回100mgまたは200mg、1日3回投与して、5例に有効、1例にやや有効、1例無効であった。

症例18~29は慢性涙嚢炎である。涙嚢部逆流分泌物から *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia* などグラム陽性、陰性菌が検出された。生食水による涙嚢洗滌を

Table 2-1. Clinical results of NY-198

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical Effect	Side-effects
1	K. Y.	41 · M	Blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	100×3	4	1.2	+	-
2	K. M.	54 · M	Blepharitis	OS	<i>S. aureus</i>	200×3	12	7.2	+	-
3	K. S.	46 · M	Blepharitis	Both	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
4	T. E.	71 · M	Blepharitis	OD	Anaerobes(GPR)	100×3	7	2.1	+	-
5	S. I.	54 · M	External hordeolum	OD	<i>S. aureus</i>	100×3	7	2.1	+	-
6	M. M.	70 · M	External hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	3	0.8	+	Sleeplessness
7	T. Y.	78 · F	External hordeolum	OD	<i>E. faecalis</i>	200×3	7	4.2	+	-
8	Y. H.	42 · F	External hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
9	R. Y.	17 · F	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	+	-
10	H. K.	28 · F	External hordeolum	OS	(-)	100×3	7	2.1	+	-
11	M. U.	48 · F	Meibomianitis	OD	(-)	200×3	10	6.0	+	-
12	T. I.	46 · F	Meibomianitis	OD	(-)	200×3	10	6.0	+	-

* ++ : Excellent, + : Good, ± : Fair, - : Poor

併用しながら、本剤を1回100mgまたは200mg、1日3回投与した。7例は涙嚢部逆流液は水様透明となり有効に作用した。残り4例にはやや有効、1例は無効の結果であった。

症例30は涙小管炎で、眼脂、流涙と涙小管部の発赤、腫脹をみとめた。1日600mg分3投与して自覚症状の改善がみられた。

症例31は角膜浸潤で嫌気性GPRが検出された。1日300mg投与で、角膜浸潤巣は消失して有効に作用した。

症例32~35は角膜潰瘍で、眼痛、充血を伴い角膜に潰瘍がみとめられた。1% atropineを点眼して本剤を1回100mgまたは200mg内服せしめて、7~8日間投与で3例には角膜潰瘍は消滅して有効、のこり1例にはやや有効の結果であった。

以上、全35症例の結果を一括表示するとTable 3のようになる。著効4、有効22、やや有効7、無効2の成績で、著効、有効合わせて26例となり、有効率74.3%であ

った。

副作用として1例(症例6、70歳男)に、本剤内服日から不眠がみられたが、内服継続して麦粒腫は治癒し、投与終了後は不眠は消失した。その他アレルギー反応などはみとめられなかった。

次に分離細菌学的効果についてTable 4に示した。

グラム陽性球菌では*S. aureus*の消失率は60.0%、*S. epidermidis*のそれは75.0%であった。グラム陰性桿菌では*H. influenzae* 1株が消失、非発酵菌1株は不変であった。

III 考 按

以上、NY-198の眼科的応用のために行なってえられた基礎的実験ならびに臨床成績を、従来のニューキノロン剤と比較検討してみたい。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、その作用は殺菌的である¹⁻³⁾。私ど

Table 2-2. Clinical results of NY-198

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical Effect	Side-effects
13	R. W.	22 · F	Meibomianitis	OD	(-)	200×3	10	6.0	±	-
14	Y. O.	31 · F	Meibomianitis	OD	(-)	200×3	7	4.2	-	-
15	M. H.	59 · M	Meibomianitis	OD	<i>S. aureus</i>	200×3	14	8.4	+	-
16	Y. T.	62 · M	Meibomianitis	OD	<i>S. aureus</i>	100×3	10	3.0	+	-
17	T. O.	32 · M	Meibomianitis	OD	(-)	100×3	7	2.1	+	-
18	Y. S.	71 · F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
19	M. K.	42 · F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i>	100×3	7	2.1	+	-
20	S. S.	81 · F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	±	-
21	S. K.	71 · F	Chronic dacryocystitis	OS	(-)	100×3	7	2.1	±	-
22	I. H.	55 · F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>P. cepacia</i>	100×3	7	2.1	+	-
23	T. O.	53 · F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. marcescens</i>	200×3	7	4.2	±	-
24	S. K.	47 · F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>H. influenzae</i>	200×3	7	4.2	+	-

* ++: Excellent, +: Good, ±: Fair, -: Poor

もの教室保存菌株に対する抗菌力を検査したところによれば、OFLX, NFLX と略々等しい抗菌スペクトルと抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20株の感受性分布は 0.39~1.56 μ g/ml にあり、これは同時に検査した OFLX と NFLX との中間に位するものであった。また、*P. aeruginosa* 20株については 1.56~12.5 μ g/ml の感受性分布を示して、OFLX に類似し NFLX より低感受性であった。

第35回日本化学療法学会総会における新薬シンポジウム⁶⁾の全国集計によれば、*S. aureus* 764株は 0.1~>100 μ g/ml に広く分布し、0.78 μ g/ml に分布の山があって 98% が 3.13 μ g/ml 以下に感受性を示した。そして OFLX と NFLX の中間に分布するもので、私どもの成績もこれに類似していた。同様全国集計⁶⁾による *P. aeruginosa* 565株の検討では、 \leq 0.05~>100 μ g/ml にあって、1.56 μ g/ml に peak を示し、90% が 6.25 μ g/ml 以下に感受性を示した。これは OFLX に類似するが NFLX

より劣る感受性分布であり、私どもも略々同様の結果がえられた。

本剤は経口投与後の血中ならびに各組織内への移行が良好であることが知られている。

私どもが家兎を用いて眼内移行の動態について検討したところによれば、20mg/kg 経口投与して前房水内へ 2 時間後 peak 値 0.33 μ g/ml の移行濃度を示し、房血比は 13.0% であった。私どもがすでに報告した OFLX の成績⁴⁾では、同様家兎に 20mg/kg 経口投与して 2 時間で 0.34 μ g/ml の前房水内 peak 値と 8.95% の房血比であった。従って、NY-198 の前房水内移行は、peak 値濃度は OFLX に類似するが、房血比はより高値を示し、すなわち NY-198 の方が良好な眼内移行を示す傾向であった。

眼組織内濃度は投与後 2 時間値で、外眼部組織には 0.72~2.53 μ g/g、眼球内部には 0.01~0.82 μ g/g or ml の移行濃度がみとめられた。

以上、NY-198 は抗菌作用ならびに眼内移行の結果か

Table 2-3. Clinical results of NY-198

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical Effect	Side-effects
25	K. S.	64 · F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
26	M. K.	19 · M	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
27	T. O.	53 · F	Chronic dacryocystitis	OS	<i>S. marcescens</i>	200×3	14	8.4	±	-
28	I. Y.	88 · F	Chronic dacryocystitis	OD	<i>S. aureus</i>	200×3	7	4.2	-	-
29	K. S.	65 · F	Chronic dacryocystitis	Both	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
30	M. H.	72 · F	Canaliculitis		(-)	200×3	14	8.4	+	-
31	Y. K.	42 · M	Corneal infiltration	OS	Anaerobes(GPR)	100×3	7	2.1	±	-
32	F. T.	41 · F	Corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	100×3	7	2.1	+	-
33	K. K.	78 · M	Corneal ulcer	OS	(-)	200×3	8	4.8	+	-
34	I. H.	64 · M	Corneal ulcer	OD	N-F GNR	200×3	7	4.2	±	-
35	K. T.	60 · M	Corneal ulcer	OD	(-)	200×3	7	4.2	+	-

* ++ : Excellent, + : Good, ± : Fair, - : Poor

Table 3. Clinical effects of NY-198

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Blepharitis	4	1	3			100
External hordeolum	6	3	3			100
Meibomianitis	7		5	1	1	71.4
Chronic dacryocystitis	12		7	4	1	58.3
Canaliculitis	1		1			100
Corneal infiltration	1			1		0
Corneal ulcer	4		3	1		75.0
Total	35	4	22	7	2	74.3

ら、眼感染症に対して十分に臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床的には *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae* などのグラム陽性、陰性菌ならびに嫌気性菌が検出された眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、慢性涙囊炎、涙小管炎、角膜浸潤、角膜潰瘍の各症例について検討された。本剤を1回100mgまたは200mg, 1日3回を3日~14日間投与

して全35例中著効4例, 有効22例, やや有効7例, 無効2例の成績がえられた。有効率は著効, 有効合わせて26例, 74.3%であった。

全国集計⁹⁾の眼感染症症例は53例で, 著効9例, 有効33例, やや有効8例, 無効3例で, 79.2%の有効率であった。

副作用については, 私どもは35例中1例(2.9%)に不

Table 4. Bacteriological response to NY-198 in isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	6	3		1	2	60.0
<i>S. epidermidis</i>	9	3		1	5	75.0
<i>E. faecalis</i>	1				1	
Sub total	16	6		2	8	75.0
<i>S. marcescens</i>	2				2	
<i>H. influenzae</i>	1	1				100.0
<i>P. cepacia</i>	2			1	1	0
N-F GNR	1			1		0
Sub total	6	1		2	3	33.0
Anaerobe GPR	2				2	
Total	24	7		4	13	63.6

眠がみとめられた。

全国集計⁶⁾の全2546症例中では、88例、3.46%で、消化器症状が46例でもっとも多く、次いで中枢神経系症状22例であった。アレルギー症状は8例にみとめられた。中枢神経系症状は「ふらつき」「めまい」が大部分であった。

最近のニューキノロン剤はその中枢神経系に対する副作用が注目され、とくに消炎鎮痛剤との併用により発現頻度が高くなることから、臨床に注意すべきである。

以上、NY-198につき私どもが検討してえられた基礎的、臨床的結果から、本剤は各種眼感染症に投与して有用性の高い経口抗菌剤であると考えられた。

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) NAKASHIMA, M.; T. UEMATSU, Y.TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M.KANAMARU, A.TSUJI, S.KUBO, O. NAGATA, E.OKEZAKI and 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) 大石正夫, 他: 眼科領域における DL-8280の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32: 1050~1055, 1984
- 5) 大石正夫: 新キノロン剤の臨床, 7.眼科感染症。Medicament News.: 1165号, 1986
- 6) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, FUJIO SAKAUE, AKIKO OOMOMO, HIROSHI TAZAWA
and MARIKO MOTOYAMA

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University, Niigata

In our studies, NY-198 — which has an antimicrobial spectrum similar to that of ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) — showed antibacterial activity against both Gram-positive and -negative bacteria.

MICs for 20 strains of clinically isolated *S. aureus* and *P. aeruginosa* were 0.39-1.56 μ g/ml and 1.56-12.5 μ g/ml, and peak MIC values were 0.78 μ g/ml (14 of 20 strains, 70%) and 3.13 μ g/ml (10 of 20 strains, 50%) respectively.

NY-198 in a dose of 20mg/kg was orally administered to rabbits and the concentrations in aqueous humor were determined. NY-198 showed a peak concentration of 0.33 μ g/ml at 2 h after administration and declined to 0.15 μ g/ml at 8 h.

The ratio of peak aqueous humor to serum concentration was 13.0%.

Also, peak concentrations in ocular tissues were determined 2 h after administration, values being 0.72-2.53 μ g/g in the external and 0.01-0.82 μ g/ml in the internal ocular tissues.

Thirty-five patients with blepharitis (4), external hordeolum (6), meibomianitis (7), chronic dacryocystitis (12), canaliculitis (1), corneal infiltration (1) and corneal ulcer (4), (caused mainly by *S. aureus* and *S. epidermidis*) received orally 100mg or 200mg 3 times a day. NY-198 was significantly effective in 4 cases, effective in 22, fairly effective in 7, but ineffective in 2.

There were no adverse reactions except 1 case of sleeplessness, which symptom disappeared when treatment was terminated.