

NY-198 に関する基礎的・臨床的検討

松本文夫・桜井 馨・今井健郎・北條敏夫・重松 隆

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 内科

高橋孝行・田浦勇二・国分勝弥

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 中央検査科

平林哲郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 薬剤科

NY-198の抗菌力, 吸収, 排泄ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力: 臨床分離 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, methicillin and cephem-resistant *S. aureus* (MRSA) および cefazoline(CEZ)耐性 *E. coli* に対する抗菌力は良好で, 接種菌 10^6 cells/mlにおける MIC₉₀値はそれぞれ1.56, 0.39, 0.39, 1.56, 6.25, 0.1, 3.13, 0.78 μ g/mlであった。

2) 吸収・排泄: 健康成人2名および慢性腎不全患者1名 (Ccr9.2ml/min) に早朝空腹時100mg 1回経口使用したときの血中濃度を測定した。最高血中濃度は前者の健康成人では1.39, 1.34 μ g/ml, 後者の慢性腎不全患者では1.51 μ g/mlであり, 血中半減期はそれぞれ5.2, 6.9, 7.4時間で内服後12時間でも0.14, 0.17, 0.34 μ g/mlの濃度が得られた。また12時間までの尿中回収率は前者の健康成人では63.9~70.6%で, 後者の慢性腎不全患者では24.4%であって, 慢性腎不全症例における血中濃度の高値と尿中排泄の低下がみられた。

3) 臨床成績: 急性咽頭炎4例, 急性扁桃炎5例, 急性気管支炎18例, 慢性気管支炎5例, 細菌性肺炎1例, 頸部リンパ節炎2例, 急性膀胱炎2例, 急性腎盂腎炎4例計41例について本剤を1回100~200mg 1日3回使用したところ, 急性咽頭炎, 急性扁桃炎, 細菌性肺炎では全例, 急性気管支炎では18例中16例, 慢性気管支炎では5例中4例, 急性膀胱炎では2例中1例, 急性腎盂腎炎では4例中3例で著効ないし有効の結果を得た。

細菌学的効果は α -streptococcus, *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* はすべて除菌された。

副作用は全例においてみられず, また本剤使用後の臨床検査値にも異常値は認められなかった。

NY-198は pyridonecarboxylic acid 系の合成抗菌剤であり緑膿菌を含むグラム陰性菌のみならず, ブドウ球菌, レンサ球菌, 肺炎球菌などグラム陽性球菌および一部の嫌気性菌に抗菌力を有し, 感染防御効果からみた *in vivo* の抗菌力においても NY-198は優れた効果を示す¹⁻⁴⁾。

今回われわれは本剤の抗菌力, 吸収, 排泄について検討すると共に, 呼吸器感染症, 尿路感染症など内科領域の感染症に対する効果について検討したのでその成績を報告する。

I 材料ならびに研究方法

1) 抗菌力

過去1年間の臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus*, methicillin and cephem-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* それぞれ50株, *Haemophilus influenzae*, cefazoline (CEZ) 耐性 *E. coli* 各25株に対する NY-198の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

本剤の希釈系列は100 μ g/mlから0.025 μ g/mlまでの2倍希釈系列で培地には pH7.2MH 寒天培地を使用した。

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
S. aureus 50 strains (100×)

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
NY-198				2	14	14	16	4							50
OFLX			2	14	28	3	3								50
NFLX					2	8	32	6	2						50
CPFX			3	16	26	3	2								50

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
E. coli 50 strains (100×)

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
NY-198		2	16	20	10	2									50
OFLX	2	8	22	14	2	2									50
NFLX	1	8	22	12	6	1									50
CPFX	4	27	10	5	4										50

但し *H. influenzae* については10%馬血液加 HIA 培地を使用した。

接種菌量は一夜培養の100倍希釈菌液であり37°C 24時間培養後完全に発育を阻止された最低濃度をもってMICとした。本剤の他に ofloxacin(OFLX), norfloxacin(NFLX), ciprofloxacin(CPFX), gentamicin(GM)について同様に MIC を測定し、本剤のそれと比較検討した。

2) 血中, 尿中濃度

本剤を健康成人2名および慢性腎不全患者(Ccr 9.2 ml/min) 1名に早朝空腹時100mg 1回経口使用し、使用後0.5, 1, 2, 4, 6, 8および12時間に採血して、血中濃度を測定した。また2, 4, 6, 8および12時間後に採尿して尿中濃度を測定し、その値に尿量を乗じて各時間帯での尿中回収量を算出した。

尚、測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法により行ない、標準液は血中濃度測定では Consera(日水社製)を、尿中濃度測定では $\frac{1}{5}$ M リン酸緩衝液(pH7.0)を用いて作製した。

3) 臨床的検討

(1) 対象

対象は急性咽頭炎4例、急性扁桃炎5例、急性気管支炎18例、慢性気管支炎5例、細菌性肺炎1例、頸部リンパ節炎2例、急性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎4例計41例である

性別は男性16例、女性25例で年齢は22~78歳に分布

し、平均年齢は42.4歳であった。

(2) 臨床効果判定基準

臨床効果は本剤使用後3日以内に自覚症状の改善を認めたものを著効、4~7日で改善あるいは正常化したものを有効、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったかあるいは不変のものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用後の原因菌の消長から消失、減少、菌交代、不変の4段階に判定した。

4) 安全性の検討

本剤の使用に際し自覚症状による副作用を検討するとともに、使用前後に可能な限り血液一般(RBC, Hb, Ht, WBC, PLT)および生化学検査(S-GOT, S-GPT, AL-P, BUN, S-Cr)を実施し、異常値の発現の有無を検討した。

II 成績

1) 抗菌力

S. aureus 50株に対する NY-198の MIC は Table 1 に示すように、0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、50株中46株(92%)が1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。この成績は CPFX, OFLX より劣るものの NFLX より1段階程度優れていた。

E. coli 50株に対する本剤の MIC 分布は0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、50株中48株(96%)は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。CPFX より2段階、OFLX, NFLX より1段階劣っていた (Table 2)。

Table 3. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
K. pneumoniae 50 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198			19	25	6										50
OFLX		8	25	15	2										50
NFLX		6	20	16	8										50
CPFX	5	15	24	6											50

Table 4. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
P. mirabilis 50 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198				1	25	16	7	1							50
OFLX			1	24	15	10									50
NFLX		1	8	20	18	3									50
CPFX	4	9	18	10	7	2									50

Table 5. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
P. aeruginosa 50 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198						4	24	10	8	4					50
OFLX						8	26	12	2	2					50
NFLX					4	14	15	10	5	2					50
CPFX					10	18	12	6	3	1					50
GM							18	14	10	4	3	1			50

Table 6. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
H. influenzae 25 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198	2	15	8												25
OFLX	5	17	3												25
NFLX	3	19	3												25
CPFX	6	17	2												25

K. pneumoniae 50 株に対する NY-198 の MIC を Table 3 に示した。MIC の分布は 0.1 ~ 0.39 μg/ml にあり、50 株中 44 株 (88%) が 0.2 μg/ml 以下で発育を阻止された。NFLX, OFLX とほぼ同程度の成績であった。一

方 CPFX の MIC は ≤0.025 ~ 0.2 μg/ml に分布し、MIC₉₀ 値は 0.1 μg/ml であり、NY-198 より 2 段階優れた成績であった。

P. mirabilis 50 株における本剤の MIC は 0.2 ~ 3.13

Table 7. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
MRSA 50 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198					10	13	15	10	2						50
OFLX				3	25	13	7	2							50
NFLX						5	19	15	7	4					50
CPFX				7	20	11	8	4							50

Table 8. Susceptibility of clinical isolates to NY-198
CEZ-resistant *E. coli* 25 strains (100×)

MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Drug															
NY-198			8	6	5	4	1	1							25
OFLX		4	10	5	3	2	1								25
NFLX		4	11	4	3	2	1								25
CPFX	5	8	5	4	2	1									25

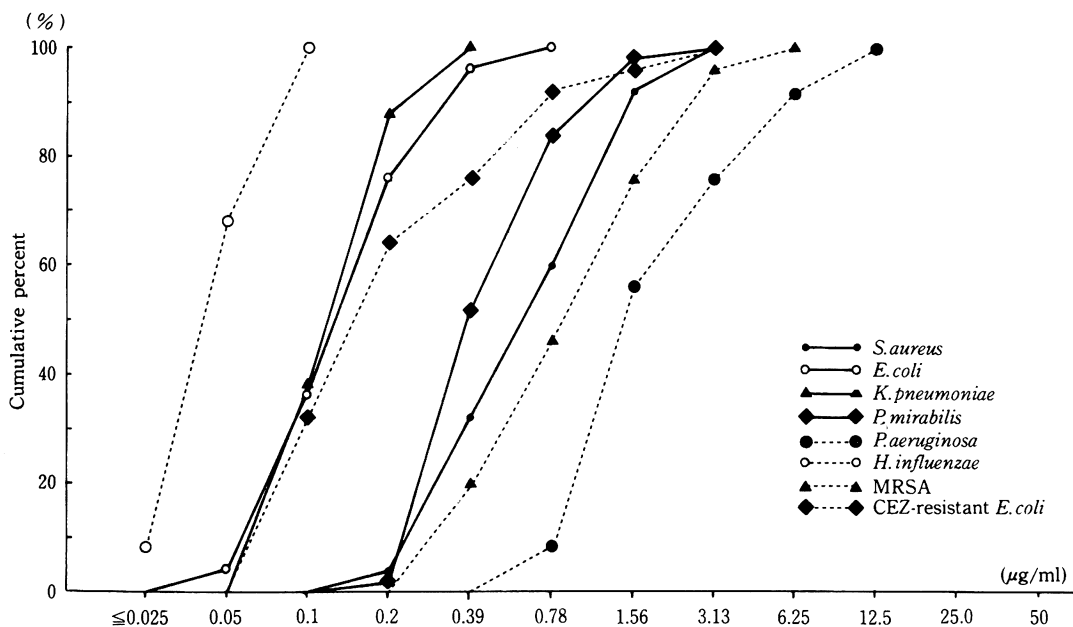


Fig. 1. Susceptibility of clinical isolates to NY-198 (100×)

μg/mlに分布し、その peak は0.39μg/mlにあり MIC₉₀ 値は1.56μg/mlであった。CPFX, NFLX, OFLX より 1～2段階程度劣っていた (Table 4)。

P. aeruginosa 50株に対する本剤の MIC は Table 5 に示すように0.78～12.5μg/mlに分布し、peak は1.56 μg/mlにあり、MIC₉₀値は6.25μg/mlであった。CPFX,

NFLX と比較すると、1段階程度劣っていたが、OFLX とは同程度、GM より1段階程度優れていた。

H. influenzae 25 株に対する NY-198 の MIC は ≤0.025～0.1μg/mlに分布し、0.05μg/mlで25株中17株 (68%)が発育を阻止された。この成績はCPFX, OFLX, NFLX とほぼ同程度の MIC 分布を示していた (Table

Table 9. Serum concentration of NY-198 (100mg, fasting)

(Healthy volunteer)

Case	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Half life (h)
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	
T. T.	44	73	0.53	1.39	0.69	0.40	0.29	0.25	0.14	5.2
S. C.	59	54	0.31	1.34	0.72	0.48	0.32	0.27	0.17	6.9
mean	52	63.5	0.42	1.37	0.71	0.44	0.31	0.26	0.16	6.1

Table 10. Serum concentration of NY-198 (100mg, fasting)

(Renal failure)

Case	Age	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Half life (h)
				0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	
E. T.	54	56	9.2	0.42	1.12	1.51	1.18	0.75	0.51	0.34	7.4

Table 11. Urinary excretion of NY-198 (100mg, fasting)

(Healthy volunteer)

Case	Age	Body weight (kg)	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h		8 ~ 12 h		0 ~ 12h Recovery (%)
			L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	
T. T.	44	73	94	12.7	142	26.8	120	14.0	85	13.0	24	4.1	70.6
S. C.	59	54	50	17.5	64	15.7	22	10.1	30	19.2	3.2	1.4	63.9
mean	52	63.5	72	15.1	103	21.3	71	12.1	58	16.1	14	2.8	67.3

L : Urine levels R : Recovery

Table 12. Urinary excretion of NY-198 (100mg, fasting)

(Renal failure)

Case	Age	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h		8 ~ 12 h		0 ~ 12h Recovery (%)
				L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	
E. T.	54	56	9.2	11.2	1.0	20	0.8	17.2	6.1	26.2	14.4	4.0	2.1	24.4

L : Urine levels R : Recovery

6)。

MRSA50株に対する本剤のMIC分布は0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、50株中48株(96%)が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。CPFX, OFLXより1段階程度劣っていたが、NFLXより1段階程度優れていた(Table 7)。

CEZ 耐性 *E. coli* 25株に対する本剤のMICはTable

8に示すように0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、25株中、23株(92%)が0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。CPFXより2段階、NFLX, OFLXより1段階程度劣る成績であった。

Fig. 1にNY-198に対する各種臨床分離菌株の100倍希釈菌液接種時の感受性のまとめを示した。*H. influenzae*が最も感受性が良く0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で70%の菌株が

Table 13-1. Therapeutic results with NY-198

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side- effects
							Clinical	Bacteriolo- gical	
1	Y. T.	35 F	Acute pharyngitis	<i>S. aureus</i>	200 × 2	11	Good	Eradicated	—
2	T. J.	30 M	Acute pharyngitis	<i>S. aureus</i>	100 × 3	3	Good	Eradicated	—
3	S. C.	59 F	Acute pharyngitis	N. D.	100 × 3	3	Good	Invaluable	—
4	M. Y.	38 F	Acute pharyngitis	N. D.	100 × 3	3	Good	Invaluable	—
5	K. O.	32 M	Acute tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i>	200 × 3	6	Excellent	Eradicated	—
6	M. K.	24 M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	100 × 3	4	Good	Eradicated	—
7	M. H.	31 M	Acute tonsillitis	α -streptococcus	200 × 3	6	Good	Eradicated	—
8	M. Y.	23 M	Acute tonsillitis	N. F.	100 × 3	3	Good	Persisted	—
9	H. Y.	22 M	Acute tonsillitis	N. D.	100 × 3	3	Good	Invaluable	—
10	Y. I.	74 F	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	7	Fair	Invaluable	—
11	K. S.	78 M	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	10	Good	Invaluable	—
12	F. M.	71 F	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	200 × 3	4	Good	Eradicated	—
13	S. Y.	37 M	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	8	Good	Invaluable	—
14	S. K.	28 F	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	5	Good	Invaluable	—
15	F. T.	38 F	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	4	Good	Eradicated	—
16	S. A.	33 F	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	12	Good	Eradicated	—

Table 13-2. Therapeutic results with NY-198

No.	Case	Age	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side-effects
		Sex					Clinical	Bacteriological	
17	U. M.	$\frac{31}{F}$	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	3	Good	Invaluable	—
18	U. H.	$\frac{36}{M}$	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	7	Good	Eradicated	—
19	N. T.	$\frac{30}{F}$	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	100 × 3	4	Good	Eradicated	—
20	S. S.	$\frac{58}{M}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	3	Good	Invaluable	—
21	I. N.	$\frac{24}{M}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	3	Good	Invaluable	—
22	T. H.	$\frac{40}{M}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3 200 × 3	3 4	Fair	Invaluable	—
23	K. T.	$\frac{33}{F}$	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	4	Good	Invaluable	—
24	E. K.	$\frac{43}{M}$	Acute bronchitis	N. D.	200 × 3	12	Good	Invaluable	—
25	K. S.	$\frac{56}{F}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	4	Good	Invaluable	—
26	O. K.	$\frac{33}{F}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	4	Good	Invaluable	—
27	O. N.	$\frac{53}{M}$	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	7	Good	Invaluable	—
28	M. E.	$\frac{68}{F}$	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14	Good	Eradicated	—
29	M. K.	$\frac{59}{F}$	Chronic bronchitis	N. D.	200 × 3	10	Good	Invaluable	—
30	K. F.	$\frac{64}{F}$	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	7	Good	Eradicated	—
31	K. K.	$\frac{52}{F}$	Chronic bronchitis	N. D.	200 × 3	4	Good	Invaluable	—
32	F. K.	$\frac{65}{F}$	Chronic bronchitis	N. D.	200 × 3	5	Fair	Invaluable	—

Table 13-3. Therapeutic results with NY-198

No.	Case	Age	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Response		Side-effects
		Sex					Clinical	Bacteriological	
33	E. T.	51 M	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	200×3	8	Good	Eradicated	—
34	K. T.	75 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100×3	7	Excellent	Eradicated	—
35	K. K.	40 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100×3	9	Fair	Eradicated	—
36	W. N.	58 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	200×3	4	Good	Eradicated	—
37	S. K.	34 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	200×3	11	Good	Eradicated	—
38	S. R.	33 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	200×3	10	Good	Eradicated	—
39	I. N.	23 F	Acute pyelonephritis	<i>E. faecalis</i>	100×3	3	Fair	Eradicated	—
40	A. H.	44 F	Cervical lymphadenitis	N. D.	100×3	4	Fair	Invaluable	—
41	S. K.	43 M	Cervical lymphadenitis	N. D.	200×3	8	Fair	Invaluable	—

発育を阻止され、次いで *K. pneumoniae*, *E. coli* が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 80~90% の菌株が発育を阻止された。CEZ 耐性 *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, MRSA および *P. aeruginosa* がこれに次ぐ感受性を示した。

2) 吸収 (血中濃度)

健康成人 2 名および慢性腎不全患者 1 名に NY-198, 100mg 1 回空腹時使用したときの血中濃度を Table 9, 10 に示した。本剤を健康成人に使用したときの血中濃度の peak 時は使用後 1 時間にあり、その値は 1.37 $\mu\text{g/ml}$ (平均) で 12 時間後においても 0.16 $\mu\text{g/ml}$ (平均) の値が得られた。血中半減期 ($T_{1/2}$) は平均 6.1 時間であった。

一方慢性腎不全患者の血中濃度の peak 値は使用 2 時間にあり、その値は 1.51 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後は 7.4 時間の $T_{1/2}$ をもって推移し、12 時間後にも 0.34 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

3) 尿中排泄

本剤 100mg を 1 回空腹時使用したときの健康成人の平

均尿中濃度は 2~4 時間尿で 103 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間で 71 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間で 58 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。また 12 時間までの平均尿中回収率は 67.3% であった。一方慢性腎不全患者の尿中濃度は 2~4 時間で 20 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿で 17.2 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間尿で 26.2 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した (Table 11, 12)。

4) 臨床成績

NY-198 の臨床成績を Table 13 に、また臨床効果を Table 14 に示した。呼吸器感染症 33 例では著効 1 例、有効 29 例であり、尿路感染症 6 例では著効 1 例、有効 3 例であった。

全体では 41 例中著効 2 例、有効 32 例で有効率は 82.9% であった。

一方、細菌学的効果をみると、分離し得た α -streptococcus 1 株, *S. aureus* 5 株, *H. influenzae* 5 株, *E. coli* 5 株, *K. pneumoniae* 2 株, *Enterococcus faecalis* 1 株計 19 株すべてが除菌された (Table 15)。

Table 14. Clinical results to NY-198

Clinical diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
RTI	Acute pharyngitis		4			4/4
	Acute tonsillitis	1	4			5/5
	Acute bronchitis		16	2		16/18
	Chronic bronchitis		4	1		4/5
	Bacteria pneumonia		1			1/1
UTI	Acute cystitis	1		1		1/2
	Acute pyelonephritis		3	1		3/4
Cervical lymphadenitis				2		0/2
Total		2 (4.9%)	32 (78.0%)	7		34/41 (82.9%)

Table 15. Bacteriological response to NY-198

Isolated organisms	No. of strains	Response		
		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	5	5		
α -streptococcus	1	1		
<i>E. faecalis</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	5	5		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>H. influenzae</i>	5	5		
Total	19	19		

5) 副作用

本剤使用中における副作用は全症例においてみられず、また本剤使用前後での臨床検査成績でも本剤によると思われる異常値は認められなかった。(Table16)。

III 考 案

新しく開発された NY-198は同系の nalidixic acid, piromidic acid, pipemidic acid に比べ、グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても極めて優れた抗菌力を示すが、NFLX および OFLX のそれと比較検討した成績ではほぼ同程度の抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては OFLX と同様、GM より良好な抗菌力を示した。

本剤は100mg 1回経口使用によって、ほぼ1.4 μ g/ml(平均)の値を使用1時間後に得ることができたが、われわれが検討した NFLX (200mg 1回経口使用) のそれと比較すると、約2倍の値であって、本剤の良好な吸収性が示唆された⁷⁾。

本剤の各種臨床分離菌に対する MIC₉₀値は0.1~6.25

μ g/mlであることを考慮すると100~200mg 1回経口使用は妥当な使用量と思われる。

健康成人の尿中濃度は最高103 μ g/ml (平均) に達し、12時間までの尿中回収率は67.3% (平均) であった。これらの成績は各種臨床分離菌の MIC₉₀値をはるかに凌駕するものであった。

本剤の臨床応用にあたってわれわれは抗菌力と血中濃度を考慮して主として1回100~200mg, 1日3回を呼吸器感染症および尿路感染症などに使用したが、呼吸器感染症では急性咽頭炎4例、急性扁桃炎5例、急性気管支炎18例、慢性気管支炎5例および細菌性肺炎1例計33例に本剤を使用したところ、33例中30例が著効または有効と判定され、期待どおりの成績であった。このことは本剤の優れた抗菌力と血中濃度の持続性および組織内移行が良好であることが要因と考えられた⁴⁻⁶⁾。

尿路感染症では急性膀胱炎2例および急性腎盂腎炎4例計6例に使用したところ、6例中4例が呼吸器感染症と同様に著効または有効であり満足すべき成績であった。原因菌は6例中5例が *E. coli* であり、*E. coli* に対する

Table 16-1. Laboratory findings before and after administration of NY-198

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	414	13.1	40.2	9600	39.6	28	20	7.4	18.4	0.86
	After	426	13.4	42.6	7400		24	20	7.4	18.3	0.79
2	Before	572	16.0	50.3	7000	31.6	22	26	6.2	14.5	0.91
	After	584	16.2	50.2	6700	32.4	19	24	6.3	14.2	0.92
3	Before	410	11.9	38.4	7900	19.5	17	14	5.6	13.1	1.21
	After	408	11.9	37.4	7800	19.6	18	11	5.4	13.4	1.19
4	Before	439	12.8	39.7	4300	28.4	32	22	4.4	11.1	0.86
	After	444	13.4	40.1	5100	27.4	30	21	5.1	11.2	0.79
5	Before	475	15.4	45.5	8200	38.7	37	71	18.0	24.1	0.95
	After	481	15.6	46.2	7100	36.6	30	76	12.4	18.2	0.91
6	Before	431	16.4	41.4	10100	21.9	19	18	7.9	18.4	0.96
	After	443	16.4	42.6	6100	27.7	19	14	7.8	18.4	0.94
7	Before	500	15.2	44.4	9300	15.7	19	18	9.1	18.4	0.99
	After	491	14.3	43.5	4400	29.7	18	14	9.0	18.1	0.94
8	Before	490	14.8	45.6	7800	24.8	20	18	5.4	9.6	
	After	484	13.9	44.6	7900	25.4	21	18	8.9	9.4	
9	Before	585	15.3	48.5	4800	29.4	17	9	5.0	12.7	1.04
	After	594	15.4	47.6	5100	30.1	18	10	5.4	11.9	0.94
10	Before	405	12.4	38.3	6000	31.0	30	28	9.6	21.9	1.04
	After	408	12.9	39.1	6200		26	23	8.4	19.4	0.94
11	Before	455	13.0	39.8	8000	35.2	36	16	12.2	14.6	1.60
	After	461	13.4	40.4	7100	36.2	17	14	11.0	15.4	1.31
12	Before	495	14.8	45.3	10500	30.0	18	17	8.4	18.1	0.94
	After	504	15.1	46.0	8800	29.2	16	14	7.6	17.6	0.91
13	Before	494	15.6	46.1	9400	36.4	30	29	9.6	21.1	0.96
	After	504	15.6	47.1	7700	36.8	24	23	8.4	19.2	0.90
14	Before	478	13.7	43.1	6100	23.0	18	10	6.1	14.9	0.61
	After	478	13.9	44.6	6700	26.4	18	9	6.2	13.6	0.62
15	Before	447	13.4	34.8	6500	29.4	14	8	6.1	16.4	0.86
	After	451	13.6	35.1	6200	30.4	14	8	6.6	16.1	0.87
16	Before	389	10.6	33.8	12500	43.1	10	5	4.7	24.0	1.15
	After	416	11.3	36.5	7100	39.5	15	7	3.8	18.4	0.92

Table 16-2. Laboratory findings before and after administration of NY-198

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
17	Before	424	13.4	39.4	7900	29.6	14	12	5.6	11.0	0.71
	After	429	13.3	39.4	6700	30.4	10	11	5.4	12.0	0.59
18	Before	465	14.1	44.1	9600	33.4	26	28	5.2	19.4	0.86
	After	464	14.3	45.0	7400	34.6	19	20	6.0	19.4	0.81
19	Before	444	12.8	40.6	8600	27.6	15	15	6.6	11.4	0.91
	After	451	13.1	41.2	7100	30.1	14	13	6.2	12.1	0.86
20	Before	425	12.5	39.4	6800	18.9	22	17	6.2	38.5	
	After	436	12.6	39.2	6400	19.6	19	20	6.1	30.1	
21	Before	414	12.9	39.4	8100	31.6	19	14	5.3	16.4	0.71
	After	421	12.8	39.2	7100	33.4	18	13	5.4	16.2	0.77
22	Before	441	14.7	44.4	12800	29.1	24	18	5.4	16.5	0.86
	After	461	15.0	45.1	7900	29.9	18	19	5.7	16.6	0.84
23	Before	423	12.3	39.7	10600	30.2	13	11	5.9	8.7	0.61
	After	429	12.9	40.2	8100	31.6	13	10	5.4	8.4	0.59
24	Before	446	14.4	43.6	7300	40.4	13	10	9.3	18.4	0.86
	After	448	14.9	46.1	6500	38.6	14	9	9.0	17.9	0.84
25	Before	475	13.7	43.0	6500	24.7	23	18	11.1	11.6	0.73
	After	469	13.9	42.4	6300	25.6	24	18	11.3	11.8	0.72
26	Before	461	12.2	37.8	4600	18.7	20	13	5.6	9.3	0.69
	After	454	13.0	38.1	4700	18.9	18	10	6.0	9.2	0.67
27	Before	501	14.8	45.7	5900	26.1	11	10	5.4	19.1	0.96
	After	504	14.7	46.2	5800	26.8	14	9	5.3	18.4	0.79
28	Before	371	12.6	34.9	8900	31.4	24	20	7.9	20.4	0.94
	After	437	13.3	41.2	6900	30.9	20	19	7.6	18.8	0.99
29	Before	457	14.9	44.1	6700	33.7	28	29	6.8	20.6	0.90
	After	458	15.1	43.0	5200	31.4				19.0	0.80
30	Before	384	12.9	36.4	8400	30.4	26	20	7.6	20.6	1.10
	After	394	13.6	36.6	7000	31.0	25	18	6.2	16.3	0.80
31	Before	514	15.9	47.6	8000	32.7	34	26	6.9	21.4	1.01
	After	504	15.4	45.6	6800	31.6	30	27	6.7	19.2	0.96
32	Before	396	12.6	37.4	8300	30.6	16	10	5.2	21.5	0.99
	After	393	12.7	39.1	6900	31.4	17	11	5.6	20.0	0.98

Table 16-3. Laboratory findings before and after administration of NY-198

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
33	Before	427	13.4	40.2	5600	19.9	150	155	25.2	17.3	0.99
	After	441	13.6	42.6	6200	38.9	34	78	17.3	20.8	1.07
34	Before	396	12.1	37.4	9400	28.4	24	19	6.9	29.4	1.01
	After	394	12.5	37.9	6900	29.6	21	19	6.7	18.4	0.84
35	Before	508	15.2	45.6	7600	34.2	18	10	6.9	11.9	0.86
	After	504	16.0	45.4	6600	34.6	10	11	6.9	10.9	0.71
36	Before	457	11.4	45.1	8700	26.9	85	76	9.1	17.2	0.82
	After	461	12.1	43.2	6400	30.1	79	72	9.4	16.9	0.86
37	Before	425	12.5	38.6	7400	18.3	16	14	7.8	16.4	0.84
	After	424	13.4	39.4	6600	19.4	10	11	7.4	17.4	0.81
38	Before	484	13.9	42.6	9600	34.4	24	18	7.9	19.4	0.86
	After	490	14.1	43.3	7100	28.9	20	19	7.8	18.5	0.84
39	Before	454	15.1	46.7	8500	26.8	19	14	5.4	11.5	0.64
	After	461	15.2	45.9	5500	26.9	14	11	5.4	11.6	0.71
40	Before	414	13.1	39.4	8400	31.6	24	19	6.9	20.1	0.94
	After	421	13.4	39.4	7600	30.4	18	18	6.4	19.6	0.92
41	Before	543	17.6	52.5	14400	29.4	25	36	10.9	12.3	0.90
	After	496	16.6	47.1	6100	43.6	44	46	9.3	16.4	0.94

本剤の優れた抗菌力がその高い有効性の理由として考えられ、長い血中半減期と尿中濃度推移を考慮すると1日2回使用でも良好な臨床効果が得られるものと予想される。

安全性についても自覚的な副作用は1例もなく、また臨床検査異常も検討しえた41例ではいずれも認められなかった。

以上の成績から本剤は中等症までの内科系感染症に対しては、1回100~200mg、1日3回の使用ならばほぼ満足すべき臨床効果が得られ、かつ安全性も保持できるものと考えられる。

文 献

- 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
- KATO, H.; O. NAGATA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, Y. ITO, T. TERASAKI & A. TSUJI : NY-198, a new antimicrobial agent of quinolone. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 195, Minneapolis, 1985
- HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NY-198, Abstracts of the International Symposium on New Quinolones : 36, Geneva, 1986
- 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
- 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
- SAITO, A.; O. NAGATA, Y. TAKAHARA, E. OKEZA-

KI, T. YAMADA, & Y. ITO : Enterohepatic circulation of a new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986

7) 松本文夫, 黒須義宇, 小林千鶴子, 天崎博文, 高橋孝行, 杉浦英五郎 : AM-715に関する臨床的研究, Chemotherapy 29 (S-4) : 299~305, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI, TAKEO IMAI, TOSHIO HOJO
and TAKASHI SHIGEMATSU

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital, Yokohama

TAKAYUKI TAKAHASHI, YUJI TAURA and KATSUYA KOKUBU

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital, Yokohama

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural
Nursing and Hygienic School Hospital, Yokohama

We investigated the antibacterial activity of NY-198, and its clinical efficacy, absorption and excretion in patients with chronic renal failure. The results were as follows.

1) Antibacterial activity: NY-198 was good against all 8 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, methicillin and cephem-resistant *S. aureus* (MRSA) and cefazoline (CEZ)-resistant *E. coli*. The MIC₉₀ (10⁸ cells/ml) was 1.56, 0.39, 1.56, 6.25, 6.25, 3.13, 0.1 and 0.78 μg/ml, respectively.

2) Absorption and excretion: When a single dose of 100mg of NY-198 was administered orally to two healthy volunteers and a patient with chronic renal failure (Ccr 9.2ml/min), C_{max} was 1.39 and 1.34 μg/ml in the healthy volunteers and 1.51 μg/ml in the patient with chronic renal failure, while T_{1/2} was 5.2, 6.9 and 7.4 h. Serum concentration of NY-198 at 12 h after administration was 0.14, 0.17 and 0.34 μg/ml. Urinary excretion within 12 h was 64-70.6% in the healthy volunteers, and 24.4% in the patient with chronic renal failure. In the patient there was a tendency to high serum concentration and low urinary excretion.

3) Clinical results: The drug was administered daily at 300-600mg to 41 patients with acute pharyngitis (4), acute tonsillitis (5), acute bronchitis (1), chronic bronchitis (5), bacterial pneumonia (1), cervical lymphadenitis (2), acute cystitis (2) and acute pyelonephritis (4). The clinical response was excellent in 2, good in 32 and fair in 7.

Bacteriologically, α-streptococcus, *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. faecalis* were isolated and all strains eradicated. No side-effects or abnormal changes in laboratory findings were observed during or after treatment.