

## NY-198に関する基礎的・臨床的研究

米津 精文・飯田 夕・榊原 嘉彦・間瀬 勘史・安永 幸二郎

関西医科大学第一内科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である NY-198 につき基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力：臨床分離の諸種保存菌株に対する本剤の MIC を測定し、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) のそれと比較検討した。本剤の *Staphylococcus aureus* に対する MIC<sub>90</sub> は 3.12 μg/ml で、NFLX と同等であった。グラム陰性菌 *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は OFLX, NFLX とほぼ同等かやや劣っていた。

臨床的検討：気道感染症 7 例，尿路感染症 2 例，乳腺膿瘍 1 例の計 10 例に NY-198 を 1 日 300～600 mg を 5～19 日間投与した。効果判定可能 8 例中 7 例が有効であった。副作用は全例に認められず，臨床検査値異常として軽度の GOT 上昇と軽度の Al-P の上昇を各 1 例に認めた。

NY-198 は北陸製薬株式会社で新しく合成されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。化学構造式は、Fig. 1 に示したごとく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-メチルピペラジニル基を有している。本剤は、グラム陰性菌のみならず嫌気性菌を含むグラム陽性菌に対しても広範囲な抗菌スペクトラムを有するといわれている<sup>1)</sup>。

今回、われわれは NY-198 について基礎的・臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

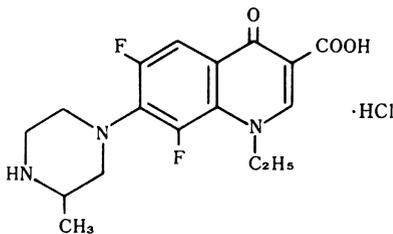


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

## I 基礎的研究

## 抗菌力

## 1) 方法

教室保存の標準菌株および、諸種の臨床材料より分離保存された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Morganella mor-*

*ganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する NY-198 の MIC を測定するとともに、ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) および pipemidic acid (PPA) の MIC をも測定し比較検討した。測定方法は、日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法で測定した<sup>2)</sup>。

## 2) 成績

## i) 標準菌株

標準菌株に対する NY-198 ならびに対照薬剤の MIC を Table 1 に示した。

本剤は諸種グラム陽性球菌ならびにグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有し、広い抗菌スペクトラムを示している。

## ii) 臨床分離株

*S. aureus* 54 株に対する NY-198 の MIC は 0.39～12.5 μg/ml に分布しピーク値は 1.56 μg/ml にあり、OFLX, NFLX のそれより高値を示した。MIC<sub>90</sub> は 3.12 μg/ml で、NFLX と同等であった (Fig. 2, 3)。

*E. coli* 54 株に対する MIC は 1 株を除き、すべてが 1.56 μg/ml 以下に分布し、ピーク値は 0.1 μg/ml にあり、MIC<sub>90</sub> は 0.2 μg/ml で OFLX, NFLX より 1 管劣っていた (Fig. 4, 5)。

*Klebsiella* sp. 54 株に対する MIC は 0.025～6.25 μg/ml に分布し、ピーク値は 0.2 μg/ml にあり、MIC<sub>90</sub> は 0.2 μg/ml であった。いずれも OFLX, NFLX とほぼ同等であった (Fig. 6, 7)。

*P. mirabilis* 50 株に対する MIC はすべて 0.1～0.78

μg/mlに分布し、ピーク値は0.2μg/mlにあり OFLX, NFLX より1管劣っていた (Fig. 8, 9)。

*M. morgani*18株に対する MICは0.05~0.39μg/mlに分布し、OFLX とほぼ同等であった (Fig. 10, 11)。

*S. marcescens*55株に対する MICは0.1~50μg/mlと広く分布していた。OFLX, NFLX とほぼ同等であった (Fig. 12, 13)。

*P. aeruginosa*54株に対する MICは0.39~50μg/mlに分布し、NFLX と比べるとやや劣り OFLX とほぼ同等であった (Fig. 14, 15)。

なお、以上のすべての菌種において NY-198の MIC は PPA より優れていた。

II 臨床的研究

1. 対象および投与方法

本剤の投与対象は10例で、性別は男性3例、女性7例で、年齢分布は35歳~75歳である。感染症の内訳は、気道感染症 (急性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪4例、びまん性細気管支炎1例、気管支拡張症1例)、再発性尿路感染症2例、乳腺膿瘍1例である。

投与方法は NY-198, 1回100mgないし200mgを1日3回経口投与した。投与期間は、最高19日間の例を除き、5日から8日であった。

なお可能な限り原因菌の検索を実施した。一方、本剤の副作用有無の検討を目的として、自覚的症候を観

Table 1. MICs of standard strains

Strains	MIC (μg/ml)			
	NY-198	OFLX	NFLX	PPA
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.4	0.2	0.2	6.2
<i>S. aureus</i> MS 353	0.8	0.4	1.6	50
<i>S. aureus</i> Terajima	0.8	0.2	0.4	12.5
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.2	1.6	6.2	50
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.1	0.1	3.1
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.2	0.1	0.1	0.8
<i>E. coli</i> K-12 C-603	0.1	0.1	0.1	1.6
<i>E. coli</i> 603	0.2	0.05	0.05	0.8
<i>S. enteritidis</i> G14	0.1	0.1	0.05	0.8
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.025	0.012	0.05	0.8
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.4	0.2	0.2	3.1
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.05	0.025	0.025	1.6
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.025	0.025	0.8
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.1	0.2	0.1	1.6
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.1	0.05	0.05	0.8
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.4	0.1	0.05	0.8
<i>E. cloacae</i> 963	0.1	0.1	0.1	0.8
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.1	0.1	0.1	0.8
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.6	1.6	0.4	6.2
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.4	0.4	0.2	3.1
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	1.6	1.6	0.8	12.5

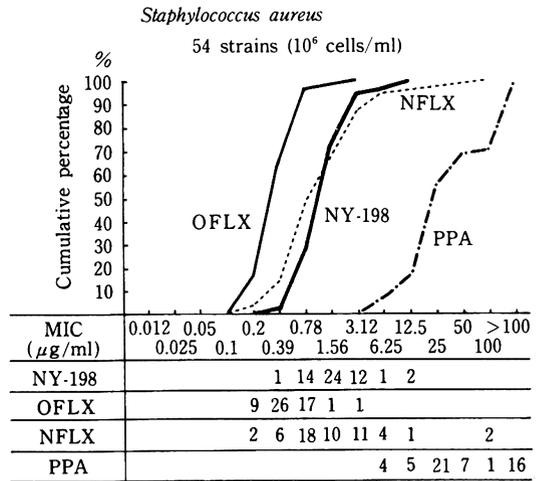


Fig. 2. Sensitivity distribution

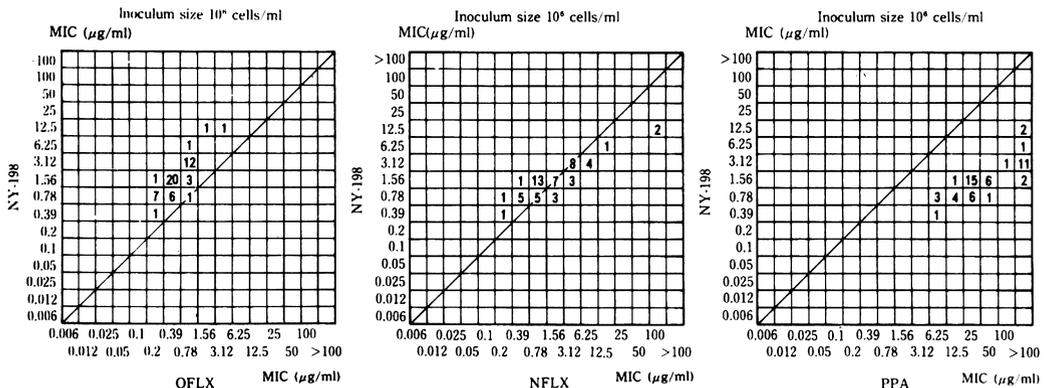


Fig. 3. Sensitivity correlogram (*Staphylococcus aureus* 54 strains)

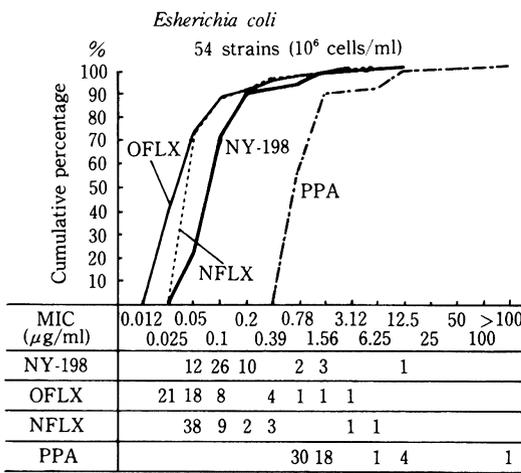


Fig. 4. Sensitivity distribution

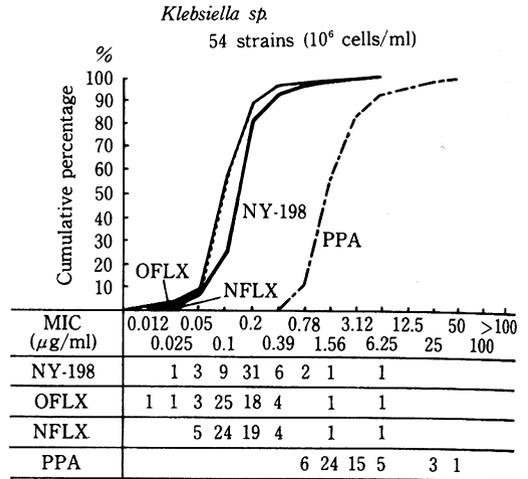


Fig. 6. Sensitivity distribution

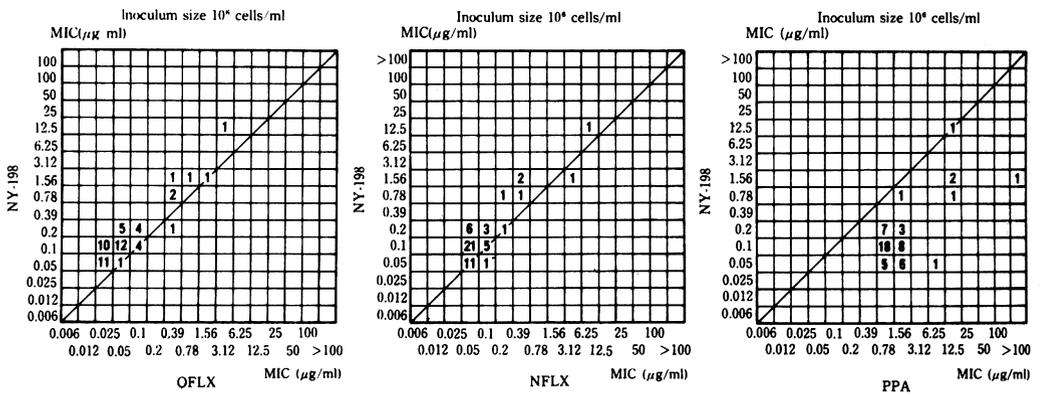


Fig. 5. Sensitivity correlogram (*Escherichia coli* 54 strains)

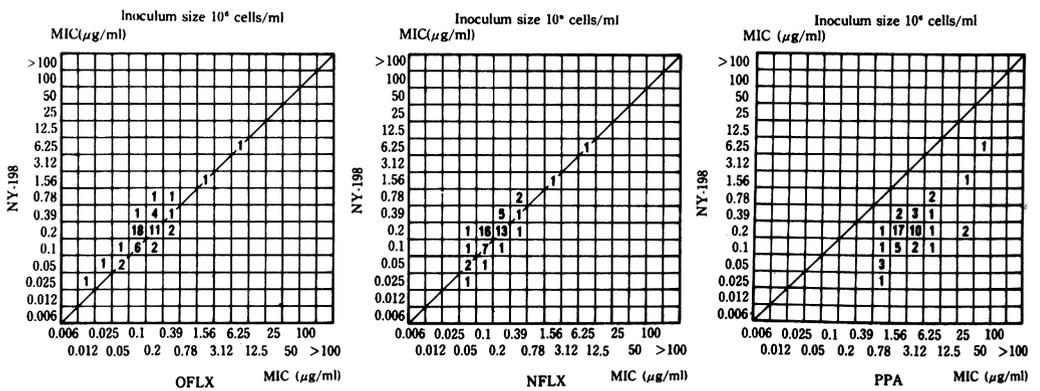


Fig. 7. Sensitivity correlogram (*Klebsiella sp.* 54 strains)

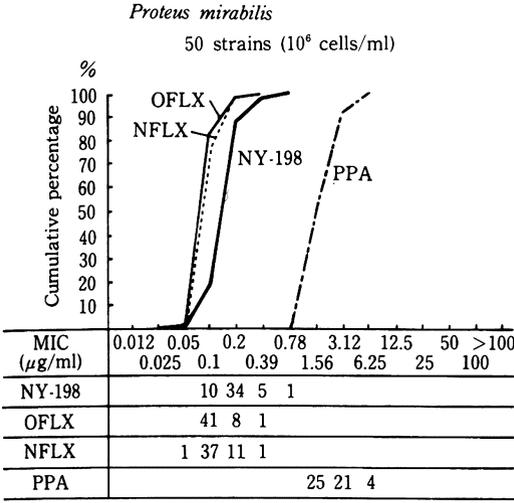


Fig. 8. Sensitivity distribution

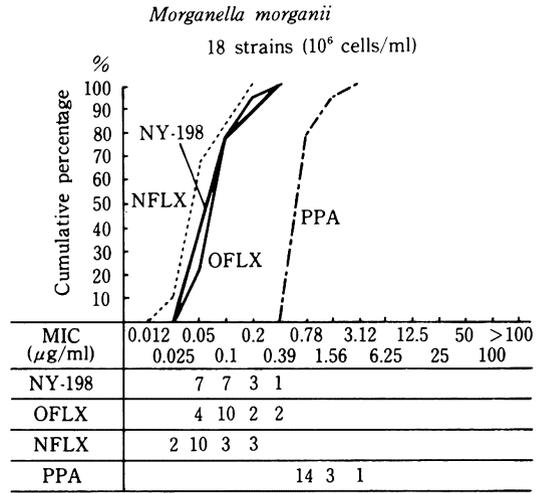


Fig. 10. Sensitivity distribution

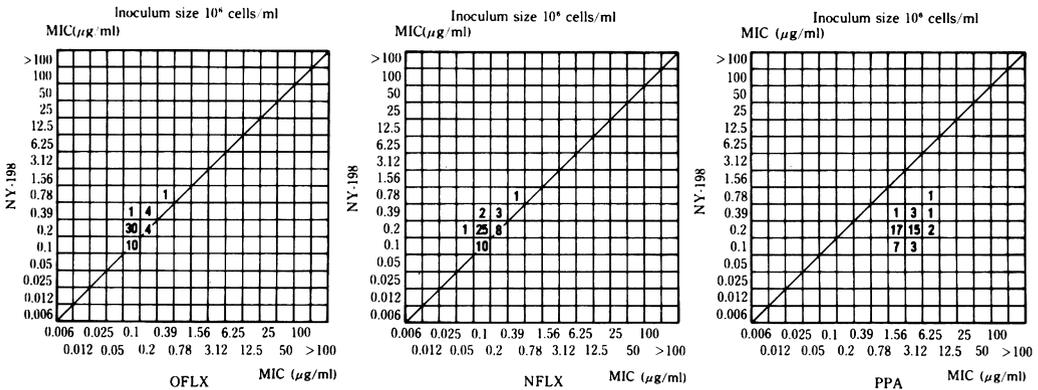


Fig. 9. Sensitivity correlogram  
(*Proteus mirabilis* 50 strains)

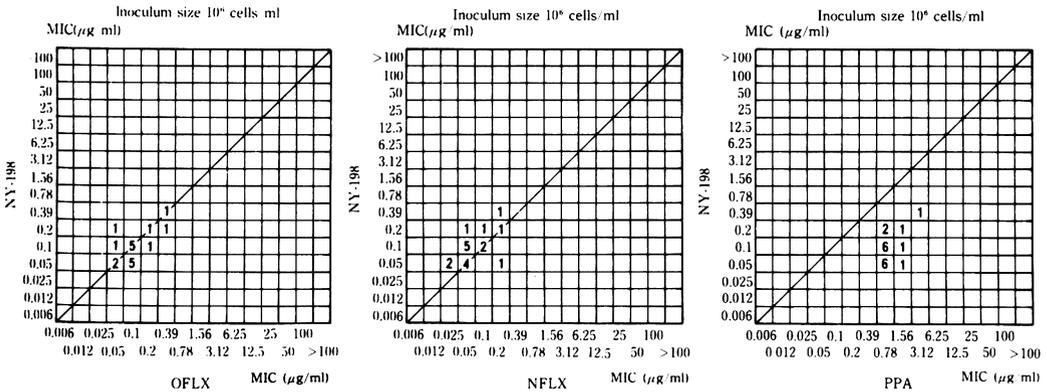


Fig. 11. Sensitivity correlogram  
(*Morganella morganii* 18 strains)

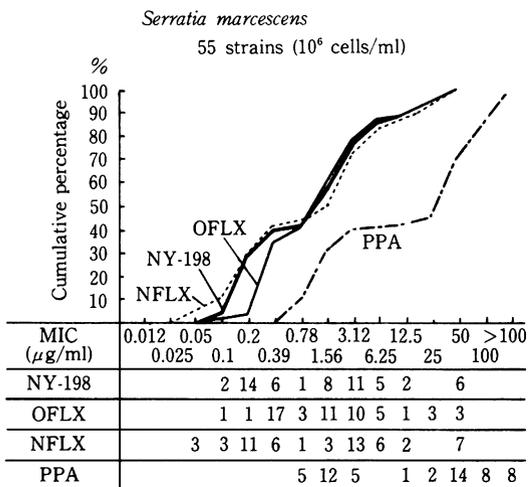


Fig. 12. Sensitivity distribution

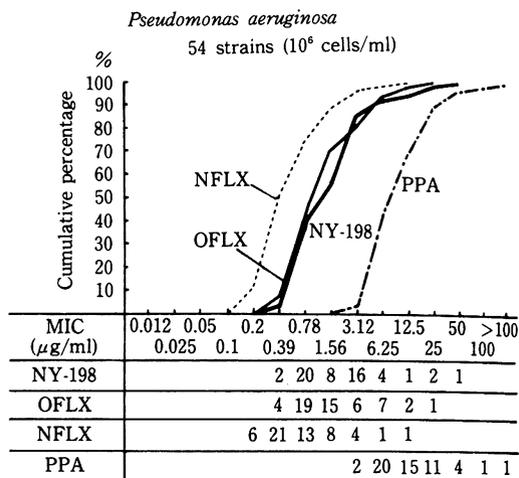


Fig. 14. Sensitivity distribution

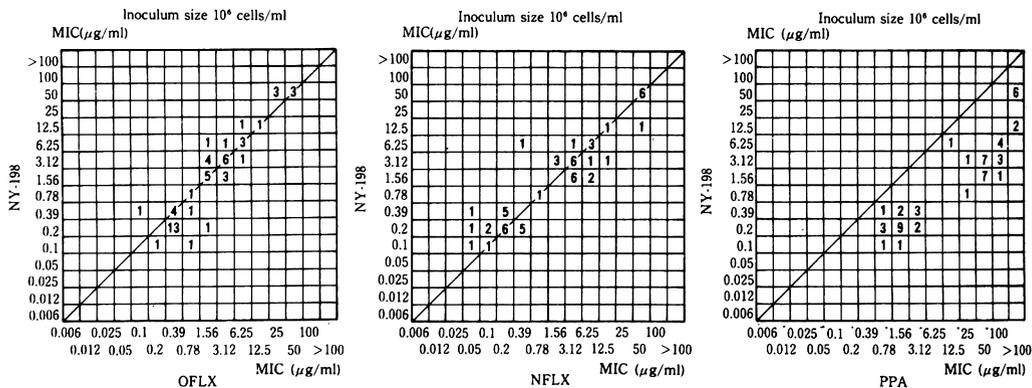


Fig. 13. Sensitivity correlogram (*Serratia marcescens* 55 strains)

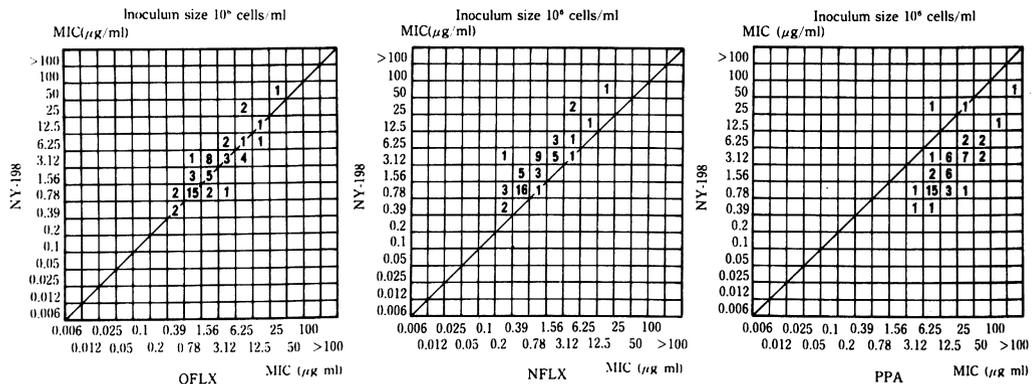


Fig. 15. Sensitivity correlogram (*Pseudomonas aeruginosa* 54 strains)

Table 2. Clinical cases treated with NY-198

Case No.	Cases	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose	Duration (days)	Effect		Side-effects
							Clinical	Bacterial	
1	E. E.	58 F	Acute bronchitis (Old pulmonary tbc.)	<i>H. influenzae</i>	600mg	7	Good	Eradicated	—
2	T. H.	59 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	<i>S. pyogenes</i>	300mg	7	Good	Unknown	—
3	H. K.	46 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis (Old. pul. tbc. & tbc. pleuritis)	<i>S. aureus</i>	600mg	7	Good	Unknown	—
4	C. S.	37 F	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	600mg	8	Good	Persisted	—
5	K. K.	49 F	Recurrent urinary tract infection	<i>E. coli</i>	600mg	7	Good	Eradicated	—
6	S. K.	71 F	Recurrent urinary tract infection	<i>E. coli</i>	600mg	7	Good	Persisted	—
7	K. T.	50 F	Suppurative mastitis	<i>S. aureus</i>	600mg	19	Good	Eradicated	—
8	S. T.	75 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Normal flora	600mg	7	Fair	Unknown	—
9	M. O.	40 F	Infection of Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i>	300mg	5	—	Unknown	—
10	H. M.	35 F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	normal flora	300mg	8	—	Unknown	—

察するとともに投与前後に末梢血液像、肝腎機能などの臨床検査を施行し本剤投与による影響をも検討した。

なお、効果判定は、臨床症状ならびに検査所見の改善度、起炎菌の消長により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。

## 2. 臨床成績

臨床効果判定可能対象症例は、気管支拡張症の二次感染増悪、慢性気管支炎急性増悪と診断した2例を除く、10例中8例である。その8例の内、気道感染症5例中4例、尿路感染症2例、乳腺膿瘍1例の計7例が有効、慢性気管支炎の急性増悪例1例がやや有効の成績を得た。

投与量別にみると8例のうち1日300mg投与では1例中1例が有効、1日600mg投与7例中6例が有効、1例がやや有効であった。

細菌学的効果は、気道感染症では *Haemophilus in-*

*fluenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* がそれぞれ検出されたが *H. influenzae* は除菌され、*P. aeruginosa* は存続した。その他の菌については投与後の検索がなされておらず判定不能であった。なお、臨床効果やや有効の慢性気管支炎の急性増悪例の起炎菌は不明であった。尿路感染症では2例ともに *E. coli* が検出され、1例が除菌、1例が存続していた。乳腺膿瘍例では *S. aureus* が検出され除菌された。

副作用については自覚症状は特に認められなかった (Table 2)。

臨床検査値では投与後に軽度の GOT 上昇と軽度の AI-P 上昇をおのおの1例ずつ認め本剤との関係が考えられた。その他の症例では、本剤投与による検査値の異常変動は認められなかった (Table 3)。

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

No.	Case	Hb (g/dl)	WBC	Eosin. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
		$\frac{B}{A}$							
1	E. E.	10.8	7800	1	23	20	284	15	0.9
		9.7	5400	0	32	23	268	14	0.8
2	T. H.	13.3	11100	0.5	24	16	281	10	1.1
		14.2	8200	3.0	30	27	310	10	1.2
3	H. K.	14.0	10000	1	16	9	240	17	1.0
4	C. S.	10.2	5900	0	13	9	215	16	1.0
		10.3	7100	2	13	9	210	12	1.1
5	K. K.	13.3	5100	0	21	14	269	11	1.1
		13.6	4000	2	27	22	N. D.	10	1.0
6	S. K.	12.8	3300	2	33	30	337	12	0.9
		13.2	3700	1	24	16	270	16	0.9
7	K. T.	10.5	9600	2	15	19	188	9	0.9
		10.9	8500	2	15	14	178	10	0.8
8	S. T.	13.0	3500	6	42	25	—	11	1.1
		13.2	4000	2	60	32	—	12	1.2
9	M. O.	12.2	5400	2	22	13	451	7	0.8
10	H. M.	12.4	5100	2	12	10	132	13	0.8

B : Before      A : After

### III 考案ならびに結論

Nalidixic acid をプロトタイプとした抗菌剤の改良がすすめられ、フッ素原子とピペラジニル基とを有するキノリン誘導体の NFLX が 1978 年に報告され、それ以後、今日のいわゆるニューキノロンと呼ばれる一連の合成抗菌剤が次々と発表され、さらに上市されるに至った。これらの合成抗菌剤は、緑膿菌をも含む広い抗菌スペクトラム、抗菌力の強さ、さらに良好な組織移行性という特徴を有し、日常临床上、抗菌化学療法剤の概念さえも変えようとするほどの評価を受けている。

今回北陸製薬で開発された NY-198 は、さらに吸収、排泄等の改善をめざし創製された 3-メチルピペラジニル基を有する新しいキノロンである。

本剤の抗菌力を検討するため PPA, OFLX, NFLX を対照薬として、教室保存の臨床分離株である *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC を測定した。いずれの菌種に対しても良好な MIC を示し、

OFLX, NFLX との比較では、グラム陽性菌の *S. aureus* に対する MIC は NFLX とほぼ同等で、OFLX よりやや劣っていた。グラム陰性菌にたいしては OFLX, NFLX とほぼ同等か、やや劣っていた。

以上のように、われわれが検討した試験管内抗菌力の点では、いわゆるニューキノロンである NFLX, OFLX を上回るものではなかったが、マウス全身感染等での感染治療効果では、OFLX と同等かそれ以上、NFLX よりはさらに優れた成績が報告されている<sup>1)</sup>。これは NY-198 の高い血中濃度と、血中濃度を上回る組織内濃度で示される良好な組織移行性によるものと考えられる。

われわれの臨床的検討においても呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 2 例、乳腺膿瘍 1 例の計 10 例に投与がなされ臨床効果判定可能な 8 例のうち、7 例が有効、やや有効 1 例と良好な成績が得られ、先に述べたことを示唆するものとする。自・他覚的副作用はなく、臨床検査値異常として GOT 上昇と Al-P 上昇がおのおの 1 例ずつ認められたが、いずれも軽度のものであった。

以上のことより NY-198 は有用性の高い経口合成抗

菌剤であると考える。

(3), NY-198, 盛岡, 1987

- 2) 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

## 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

SEIBUN YONEZU, YUUBE IIDA, YOSHIHIKO SAKAKIBARA, KANSHI MASE and KOJIRO YASUNAGA  
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

We studied NY-198, a newly synthesized antibacterial agent of the quinoline carboxylic acid group, for its antibacterial activity *in vitro* and its clinical availability. The results obtained were as follows.

### 1) Antibacterial activity *in vitro*

The MICs of NY-198 against bacterial strains isolated from clinical foci were determined, and compared with those of PPA, NFLX and OFLX. The activity of NY-198 against *S. aureus* was similar to that of NFLX, but inferior to OFLX. Its activity against Gram-negative bacilli was similar or inferior to NFLX and OFLX.

### 2) Clinical trial

Ten patients were treated with NY-198 (100-200mg×3/day) for 5-19 days. Two of the cases were excluded from assessment of efficacy. Of the remaining 8 cases (5 of RTI, 2 of UTI and 1 of suppurative mastitis), 7 responded to the therapy. None of the 10 cases showed any untoward reaction to the therapy.

Laboratory examinations, carried out in 7 of the 10 cases, revealed slight elevation of S-GOT and S-Al-P in 1 patient each. The results obtained suggest satisfactory clinical availability of the drug.