

Table 1. Antibacterial spectrum of NY-198 and other antibiotics

Inoculum size: 10^8 CFU/ml

	NY-198	NFLX	OFLX	CPFX
<i>S. aureus</i> SMITH	0.39	0.2	0.2	≤ 0.05
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	0.39	0.78	0.2	0.2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.78	0.39	0.2
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	0.39	0.2
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.78	0.78	0.39	0.2
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25	6.25	1.56	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.2	0.2	≤ 0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. coli</i> BHN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. coli</i> KP	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. dysenteriae</i> EW3	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> 2a EW10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. flexneri</i> 3a EW14	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. boydii</i> EW29	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. sonnei</i> EW35	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. typhi</i> H901	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	0.1	0.1	0.1	≤ 0.05
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. marcescens</i> ATCC 8100	0.39	0.39	0.39	0.1
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. aeruginosa</i> KOBAYASHI	3.13	0.78	3.13	0.39
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.2	0.39	0.1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1.56	0.2	0.78	0.2
<i>P. stutzeri</i>	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

MIC ($\mu\text{g/ml}$)Medium: Mueller Hinton Broth (Difco) supplemented with Mg^{2+} 25 $\mu\text{g/ml}$ and Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/ml}$

Method: MIC 2000

I 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

a) 一般細菌: 教室保存の標準菌株30株と長崎大学医学部附属病院中央検査部細菌室において各種の臨床材料から最近分離された, グラム陽性球菌97株 (*Staphylococcus aureus* 35株, *Streptococcus pneumoniae* 28株, *Enterococcus faecalis* 34株), およびグラム陰性

球菌 (*Branhamella catarrhalis*) 33株, グラム陰性桿菌 344株 (*Haemophilus influenzae* 35株, *Klebsiella pneumoniae* 35株, *Escherichia coli* 34株, *Citrobacter freundii* 34株, *Morganella morganii* 35株, *Enterobacter aerogenes* 34株, *Proteus mirabilis* 34株, *Proteus vulgaris* 35株, *Acinetobacter calcoaceticus* 34株, *Pseudomonas aeruginosa* 34株) の計474株を用いて NY-198の MIC を測定し, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), cefaclor

(CCL)のそれと比較した。

MICの測定はMIC 2000 (ダイナテック社)を用いたマイクロイオン希釈法を採用し、接種菌量は 10^5 CFU/mlとなるように調整した。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値の相関性については、すでに第30回日本化学療法学会総会において報告したか²⁾、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^6 CFU/ml接種時のものと極めて良好な相関性が認められている。

b) *Mycoplasma pneumoniae*: 教室保存の *M. pneumoniae* の患者分離株10株の本剤および erythromycin (EM) に対するMICをPPLO寒天平板を用いて測定した。

2) 実験成績

a) 一般細菌: 標準菌株に対する4薬剤のMIC測定成績をTable 1に示した。グラム陽性菌に対してはNFLXと同等のMIC値を示し、グラム陰性菌に対してはCPFX, NFLX, OFLXに次ぐMIC値を示した。

臨床材料分離株14菌種474株に対する本剤および他4薬剤の抗菌活性の成績をMIC分布ならびに累積曲線でFig. 2 ~ Fig. 15に示した。

S. pneumoniae, *E. faecalis* に対しては、いずれも6.25 μ g/mlにピークがみられ、NFLXと同等でOFLX, CPFXより2管劣る抗菌力を示した。CCLに比較すると *S. pneumoniae* で4管劣り、*E. faecalis* で3管優れていた (Fig. 2, 3)。

S. aureus に対する本剤のMICは0.78 μ g/mlにピークがみられNFLX, CCLより1管優れ、OFLX, CPFXより1管劣る抗菌力を示した (Fig. 4)。

B. catarrhalis に対するMICのピークは0.1 μ g/mlでOFLXより1管、CCLより2管優れ、CPFX, NFLXより2管劣っていた (Fig. 5)。

H. influenzae に対しては強い抗菌力を示し、0.1 μ g/ml以下で全株が発育を阻止された (Fig. 6)。

E. coli に対しては、他の同系統薬剤と同様にMICのピークが0.05 μ g/ml以下で、CCLより4管優れた成績を示した (Fig. 7)。

K. pneumoniae に対する本剤のMICは0.1 μ g/mlにピークがみられ、OFLXとはほぼ同等でCPFX, NFLXより1管劣る抗菌力であった。しかし、CCLに比較すると3管優れていた (Fig. 8)。

P. mirabilis に対してのMICは他のキノロン系薬剤に比べて2~3管劣り、ピーク値が0.39 μ g/mlであった (Fig. 9)。

P. vulgaris に対するMICは0.1 μ g/mlにピークがみられ、他のキノロン系薬剤と同様に25 μ g/ml以上の耐性株が5株存在した (Fig. 10)。

M. morgani に対するMICのピークは0.05 μ g/ml以

下で、OFLXより1管優れ、CCLに比較すると8管上回っていた (Fig. 11)。

C. freundii, *E. aerogenes* に対するMICのピークは0.1 μ g/mlで、OFLXとはほぼ同等でCPFX, NFLXより1管劣る抗菌力であった。しかしCCLに比較すると6管優れていた (Fig. 12, Fig. 13)。

P. aeruginosa に対する抗菌力はOFLXとはほぼ同等でMICのピークは1.56 μ g/mlであったが、CPFX, NFLXに比較すると2~3管劣っていた (Fig. 14)。

A. calcoaceticus に対するMICは0.39 μ g/mlにピークがみられ、NFLXより1管優れ、CPFX, OFLXに1~2管劣る抗菌力を示した (Fig. 15)。

以上の成績をまとめてみると、まず本剤と同系統の合成抗菌剤 (CPFX, OFLX, NFLX) との比較では、グラム陽性菌 (3菌種) に対してはNFLXと同等か軽度優れ、CPFX, OFLXに1~2管劣っていた。グラム陰性菌 (11菌種) に対してはOFLXと同等か軽度劣る抗菌力で、CPFX, NFLXより1~2管劣っていた。しかし *B. catarrhalis* に対しては逆にOFLXより1管優れ、また、*A. calcoaceticus* に対してもNFLXより1管優れていた。一方、CCLと比較すると *S. pneumoniae* で4管劣る以外は全て1~8管優れた抗菌力を示した。

b) *M. pneumoniae*: *M. pneumoniae* 10株のMICの分布をFig. 16に示した。EMに対しては、その抗菌幅は0.0039~0.0078 μ g/mlに存在し、極めて強い抗菌力が認められたが、本剤も1.25~2.5 μ g/mlに存在し、かなりの抗菌性が示された。

2. 血中および喀痰内、胆汁中濃度

1) 測定方法

腎機能に著変をみない、膿性痰を喀出する慢性気道感染症3例を対象に、朝食後30分に本剤200mgを経口投与し、血中および喀痰内移行濃度を経時的に測定した。血液については、投与前および投与後1, 2, 4, 6時間に採血したものを、喀痰については、投与前および投与後各1時間ごとの喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを測定に供した。また、閉塞性黄疸の患者1例に対しても朝食後30分に本剤200mgを経口投与し、血中および胆汁中濃度を経時的に測定した。血液については投与前および投与後1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間に採血したものを、胆汁については投与前および投与後2時間毎に8時間までと、8~12時間後、12~24時間後の胆汁を全量無菌的に採取し、それぞれを測定に供した。移行濃度の測定は、*E. coli* NIHJ JC-2株を検定菌とし、測定用培地としてミューラーヒントン寒天培地を用いて、Agar-Well法にて行なった。標準曲線は血清中濃度測定にはコンセラ (日水) を、喀痰および胆汁中濃度測定には1/15Mリン酸緩衝液 (pH7.0) を用いて作製した。

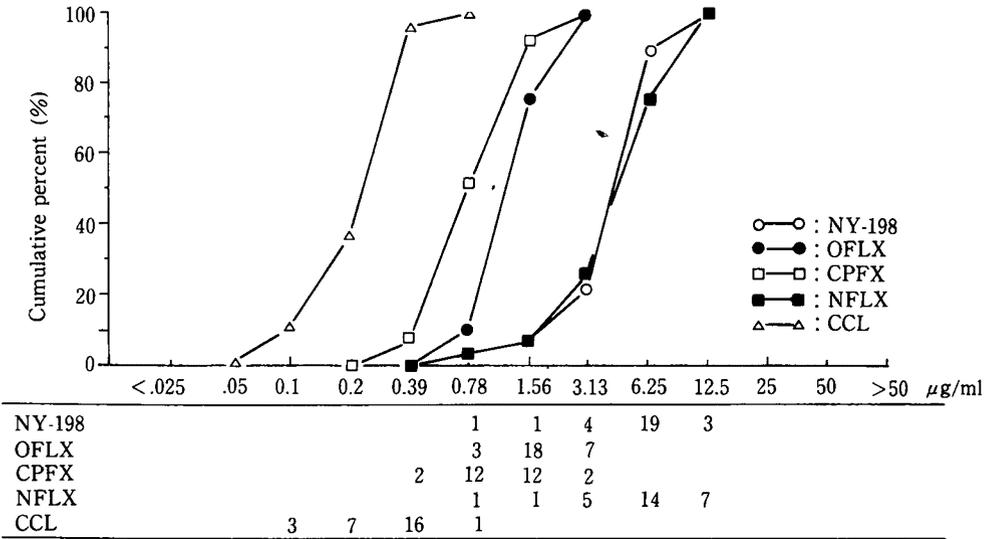


Fig. 2. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *S. pneumoniae* (28 strains)

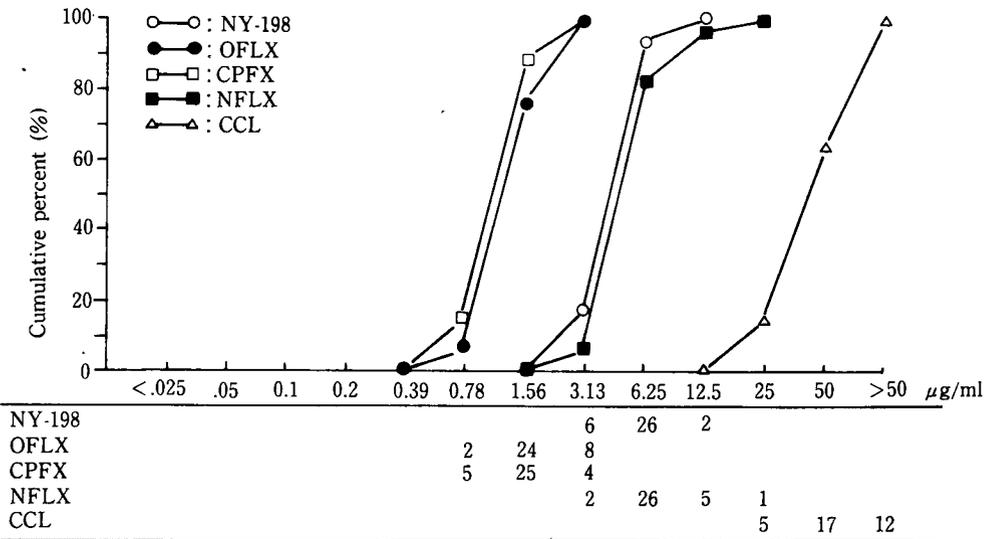


Fig. 3. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *E. faecalis* (34 strains)

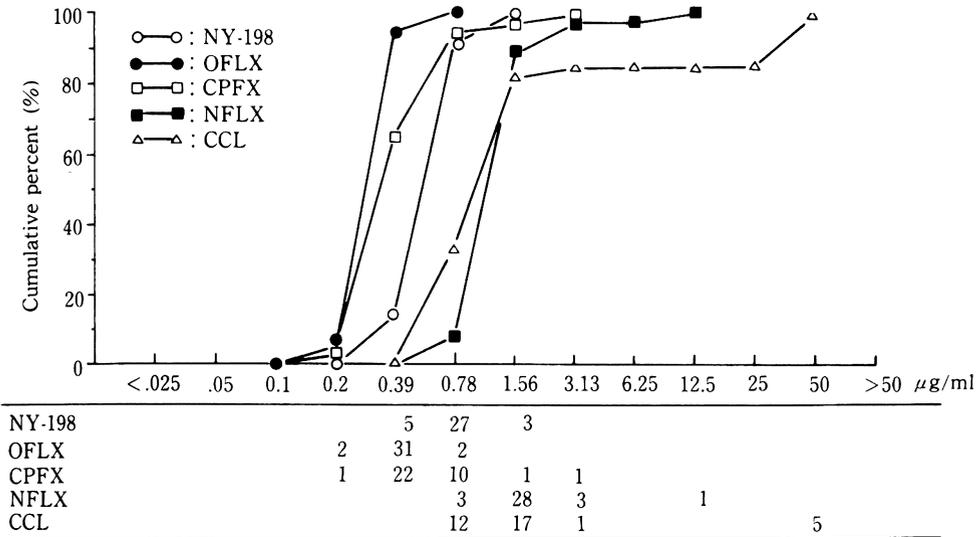


Fig. 4. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *S. aureus* (35 strains)

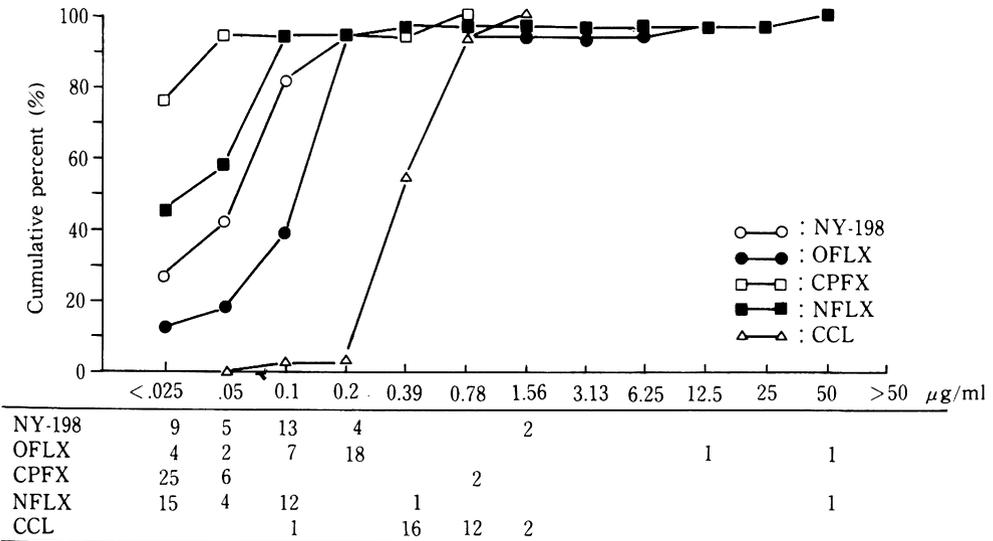


Fig. 5. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *B. catarrhalis* (33 strains)

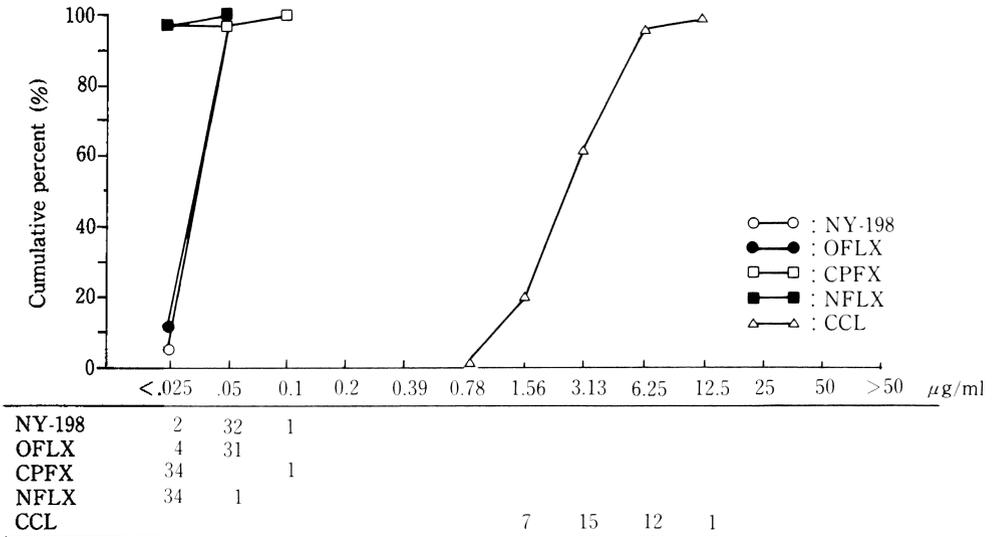


Fig. 6. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *H. influenzae* (35 strains)

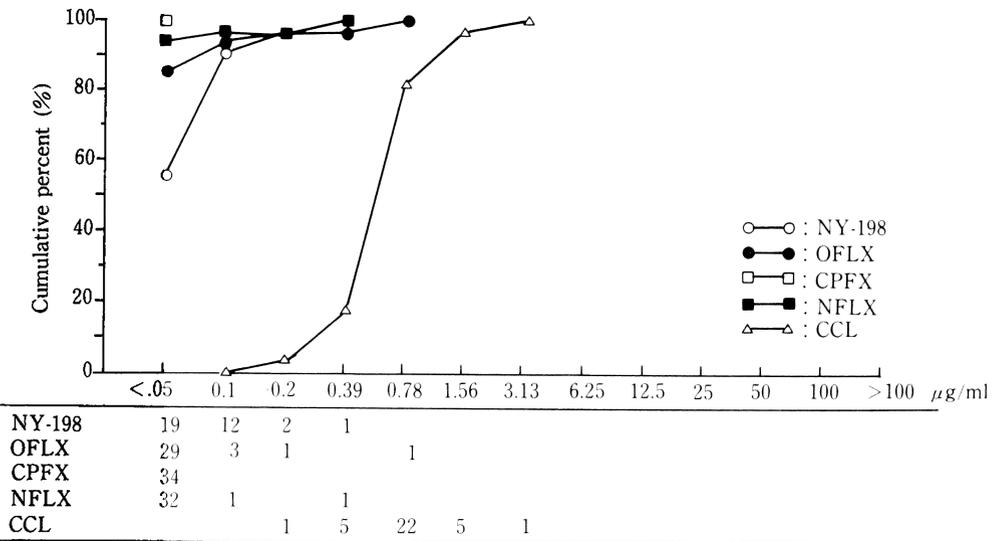


Fig. 7. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *E. coli* (34 strains)

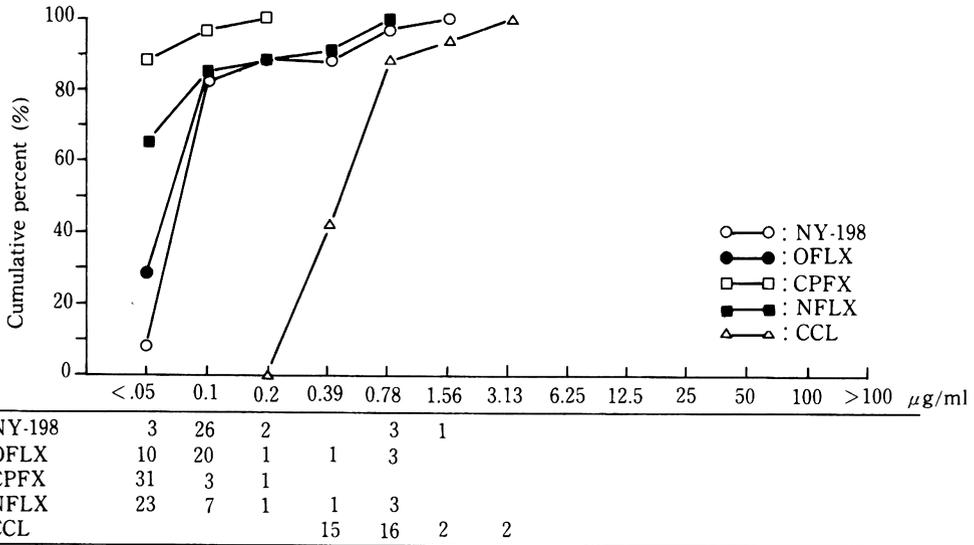


Fig. 8. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (35 strains)

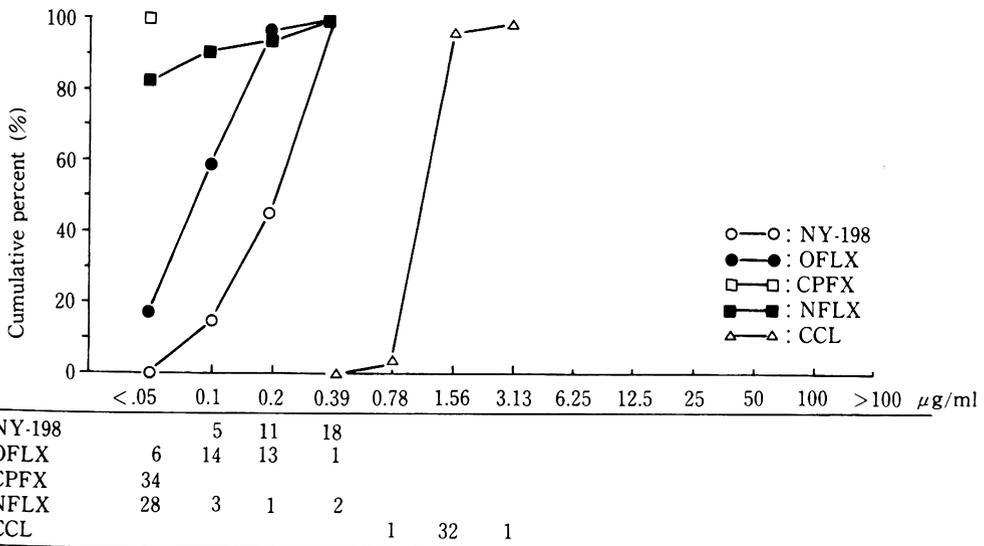


Fig. 9. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (34 strains)

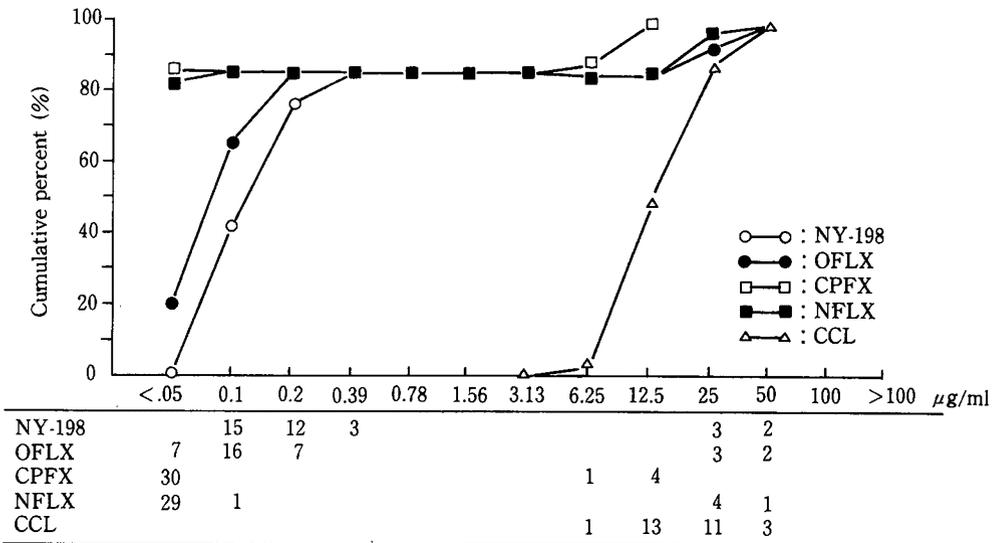


Fig. 10. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *P. vulgaris* (35 strains)

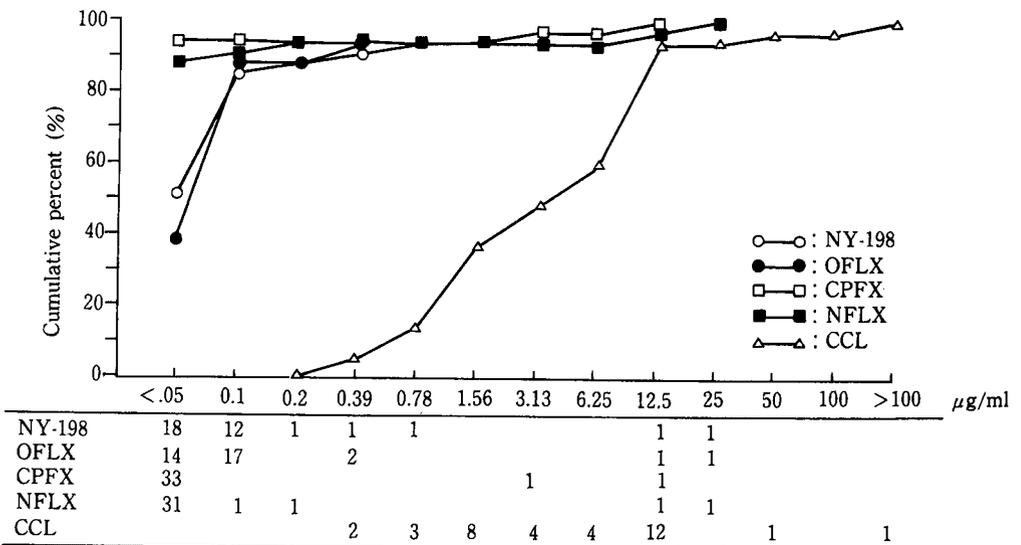


Fig. 11. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *M. morgani* (35 strains)

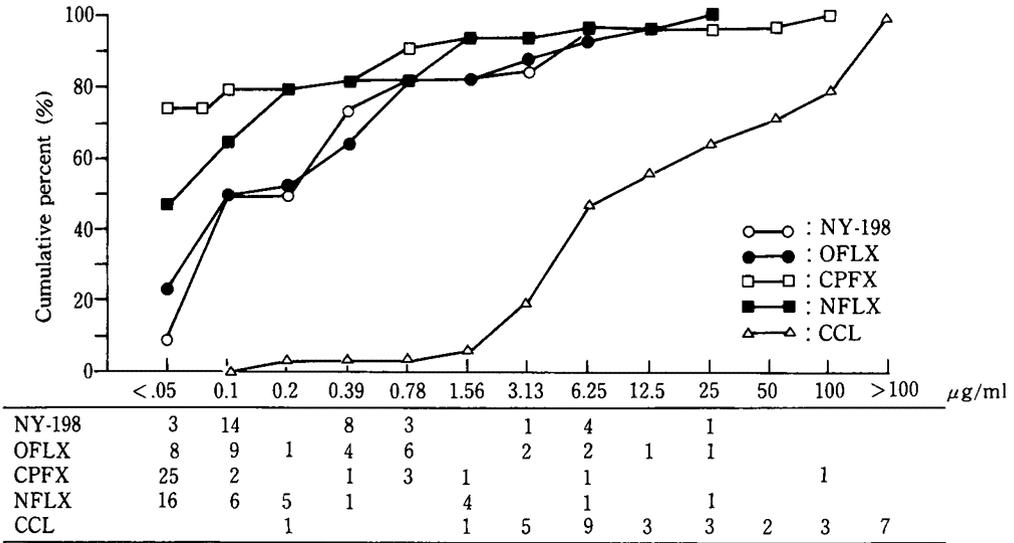


Fig. 12. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *C. freundii* (34 strains)

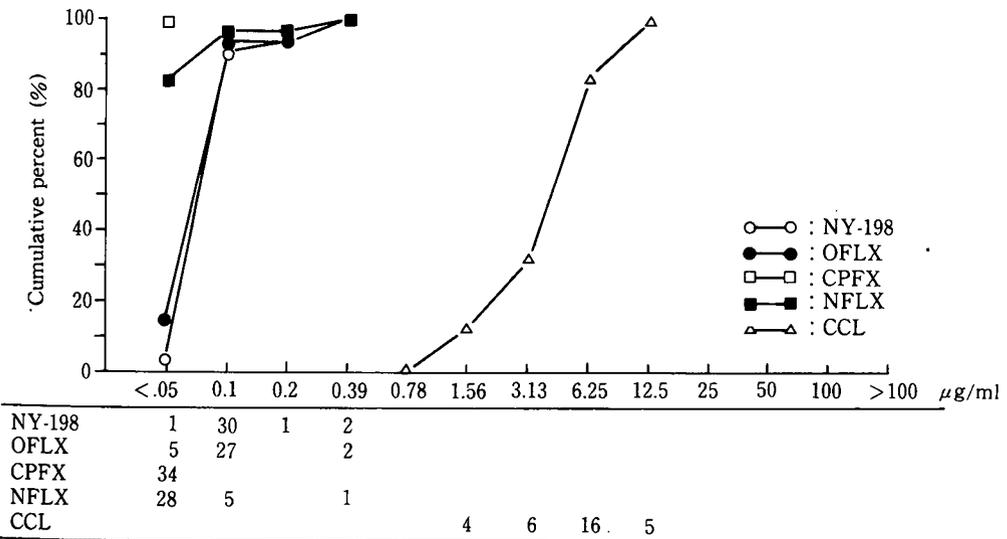


Fig. 13. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *E. aerogenes* (34 strains)

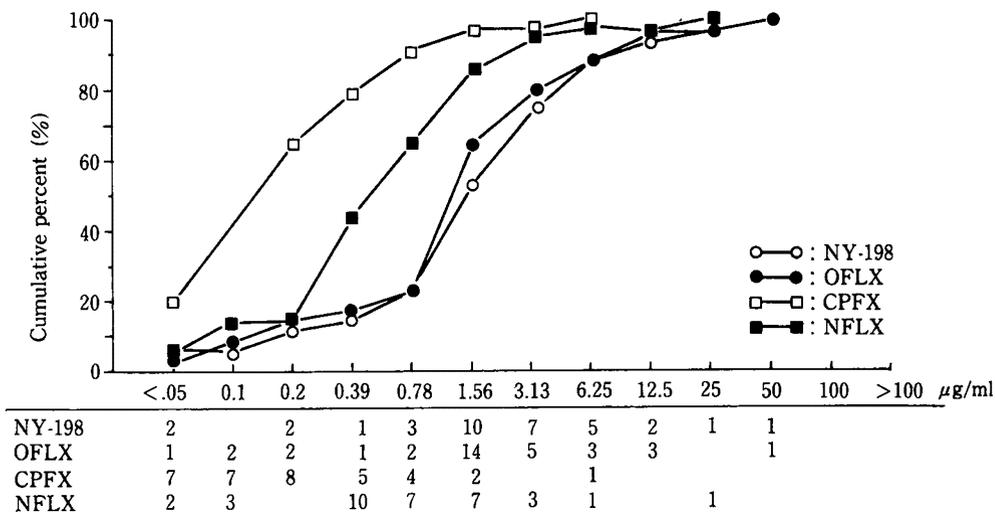


Fig. 14. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (34 strains)

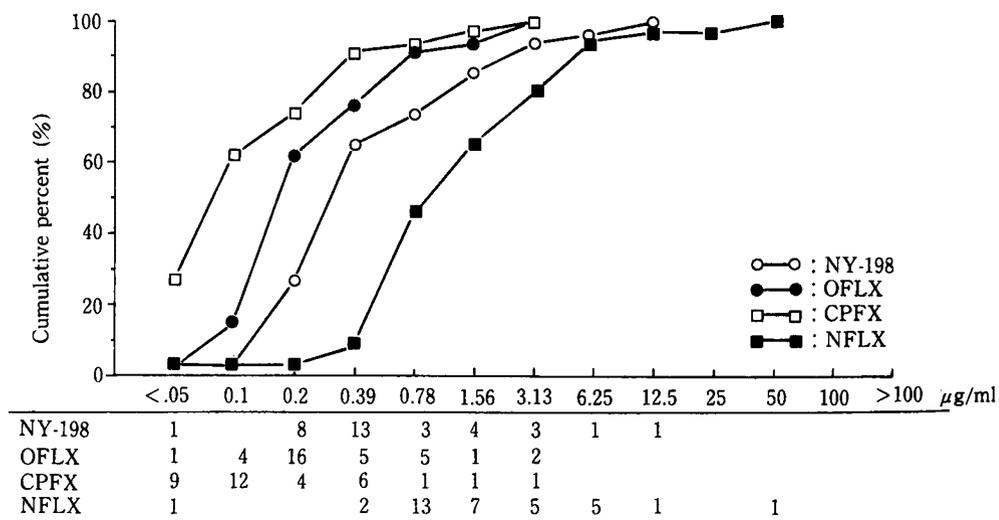


Fig. 15. MIC distribution of NY-198 and other antimicrobial agents against *A. calcoaceticus* (34 strains)

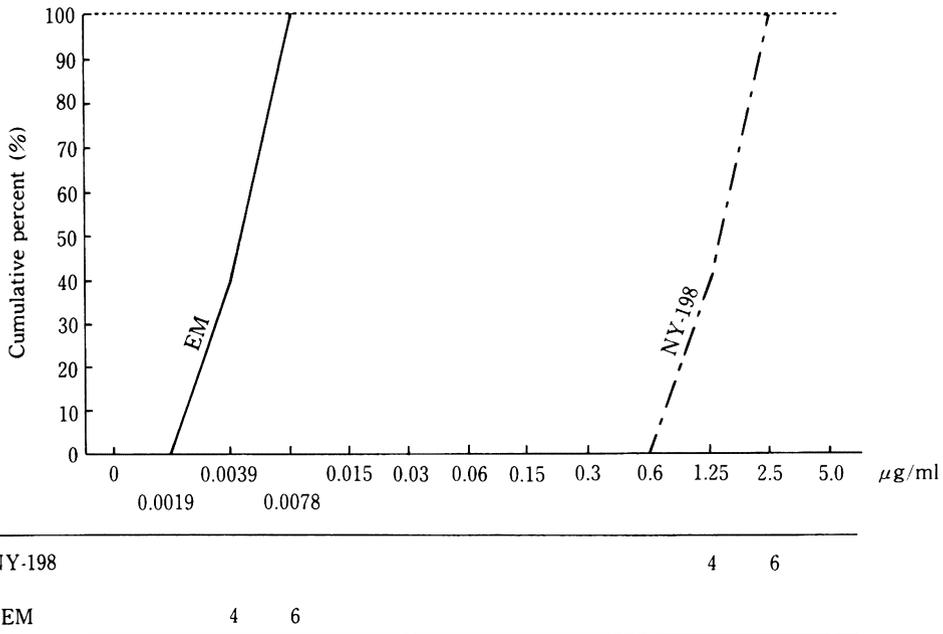


Fig. 16. MIC distribution of NY-198 and Erythromycin against 10 *M. pneumoniae* strains isolated from patients

2) 実験成績

成績を Fig.17~20に示した。血中濃度のピークは、2例(症例 A, B)では投与後4時間、1例(症例 C)では投与後1時間にみられ、それぞれ、1.27 μ g/ml, 2.58 μ g/mlおよび1.48 μ g/mlであった。喀痰中濃度は血中濃度と相関して変動し症例 A で投与後3~4時間に1.42 μ g/mlのピーク値を示し、症例 B では投与後5~6時間に2.33 μ g/ml, 症例 C では投与後1~2時間に1.62 μ g/mlのピーク値を示した。いずれも最高血中濃度の112%, 90%, 109%と良好な喀痰中移行濃度が得られた。胆汁中への移行をみた例(症例 D)では、血中濃度は投与後1時間に2.24 μ g/mlのピーク値を示し、胆汁中濃度は投与後2~4時間に4.64 μ g/mlのピーク値を示した。

II 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 症例と投与方法

対象症例は昭和61年3月より昭和62年1月までに長崎大学第2内科教室および関連病院にて治療を行った、いずれも治験の同意が得られた呼吸器感染症の21例(慢性気管支炎の急性増悪11, 気管支拡張症5, びまん性汎細気管支炎2, 気管支喘息+感染1, 肺炎1, 急性気管支炎1)で、年齢は27~80歳(平均57.0歳)、男性12例、

女性9例であった。投与方法は1回量100~200mgを1日2~3回経口投与し、投与期間は4~15日にわたり、総投与量は0.9~9.0gであった。本剤投与中にはいずれも他の抗菌剤やステロイド剤、ガンマグロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2) 効果の判定

臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績、胸部レントゲン像、さらに自覚症状や他覚的所見などを参考として、総合的に著効(卍)、有効(卍)、やや有効(+), 無効(-), の4段階で判定した。

3) 副作用の検討

自他覚的には、食思不振、悪心、嘔吐、めまい、発疹、搔痒感などについて、検査値に関しては検血一般(RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht), 肝機能(GOT, GPT, Al-P), 腎機能(BUN, Creatinine)を中心に本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

Table 2にNY-198を使用した症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示し、さらにTable 3には各疾患別による臨床効果をまとめて示した。総合臨床効果は著効2, 有効11, やや有効6, 無効

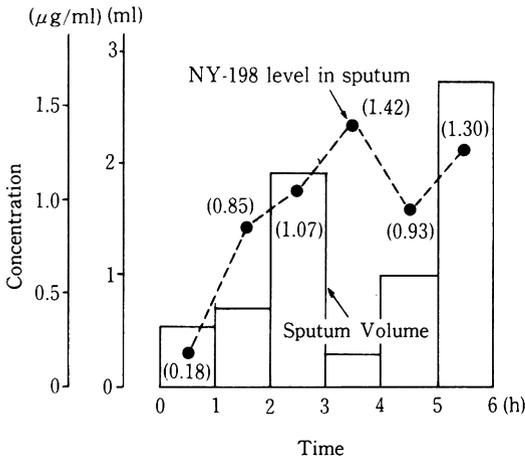


Fig. 17. Sputum and serum levels of NY-198

Case A : 73 y. o., F., 43.0kg
Chronic bronchitis

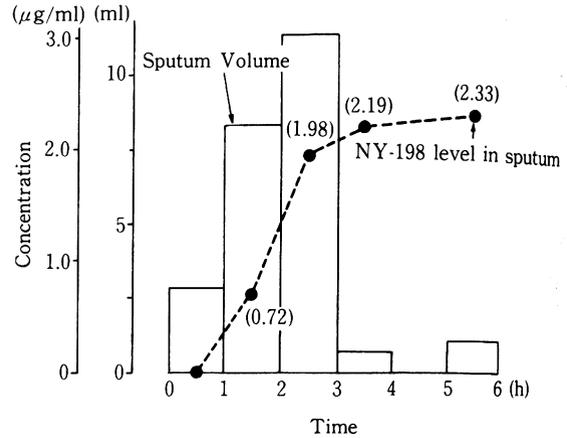


Fig. 18. Sputum and serum levels of NY-198

Case B : 60 y. o., F., 30.0kg
Chronic bronchitis

2で、全体の有効率は61.9%であった。

2) 細菌学的効果

21例について本剤投与前後における分離菌の推移をTable 2, 4に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌株は14株であり、このうち経過が追えたのは12株で、その中で除菌されたものが9株であった。従って全体としての除菌率は75.0%であった。分離起炎菌別にみると *S.pneumoniae* 感染の2例は共に除菌され、*H.influenzae* の3株も除菌されたが、うち1例では菌交代現象がみられ、*S.pneumoniae* の出現をみた。*P.aeruginosa* 感染の5例では2例が除菌され、うち1例では *S.aureus* と *H.influenzae* への菌交代がみられ、3例では持続感染がみられた。また、*B.catarrhalis* の2例は除菌された。

3) 症例

次にTable 2のなかから比較的良好な経過をとった

2症例を呈示する (Fig.21, 22)。

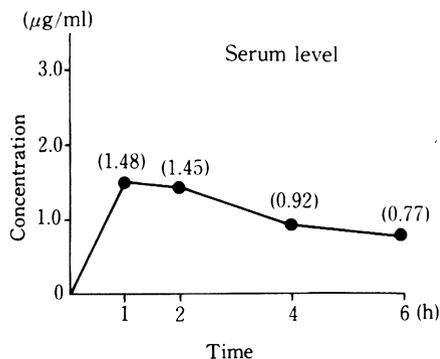
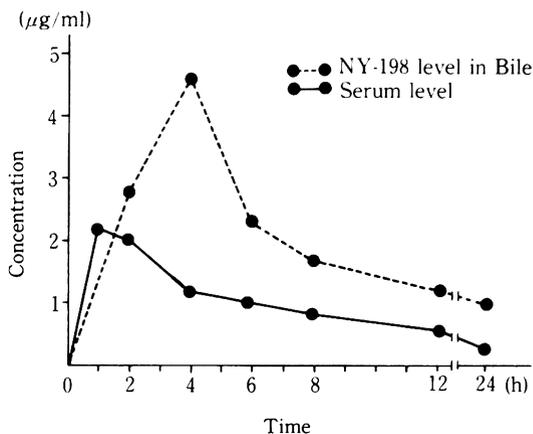
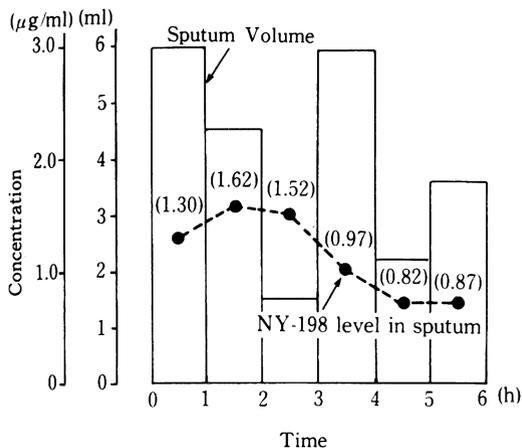
症例1 ○松○ 63歳 男 (症例番号1)

臨床診断：慢性気管支炎

数年来咳嗽、喀痰などの呼吸器症状があり、昭和59年慢性気管支炎の診断を受けた。昭和61年1月13日、発熱、痰量の増加を認め、当科を受診。胸部レントゲン写真では、右下肺野に浸潤影を認め、同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰検査では *H.influenzae* (4×10^8 CFU/ml) が分離された。臨床検査では、CRP 3 (+)、血沈1時間値67mm、白血球数6600、好中球79%と炎症所見がみられ、慢性気管支炎の急性増悪と考え、本剤1回200mg、1日3回の経口投与を開始した。臨床経過はFig.21に示したように、胸部レントゲン写真上浸潤影は減少し、自覚症状および炎症所見の改善が認められ、著効と判定した。

症例2 ○口○昭 27歳 男 (症例番号3)

臨床診断：気管支拡張症



Time	B	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24 ^(h)
Bile	0	2.80	4.64	2.32	1.68	1.22	1.02

Time	B	1	2	4	6	8	12	24 ^(h)
Serum	0	2.24	2.07	1.18	1.03	0.83	0.55	0.25

B: Before (μg/ml)

Fig. 20. Bile and serum levels of NY-198

Case D: 60 y. o., M., 54.0kg
Obstructive jaundice

Fig. 19. Sputum and serum levels of NY-198

Case C: 49 y. o., M., 55.0kg
Chronic bronchitis

以前より上記診断のため当科外来で経過観察中であつた。昭和61年1月26日より胸痛、息切れが出現し、翌日当科受診。臨床検査ではCRP 2 (+), 血沈1時間値35 mm, 白血球数10000, 好中球83%と強い炎症所見が認められ、喀痰より *H. influenzae* (3×10^7 CFU/ml) が分離されたため、感染性再燃を疑い、本剤1回200mg, 1日3回, 7日間投与した。臨床経過は Fig.22に示したように自覚症状は消失し、炎症反応の改善をみた。喀痰中より *H. influenzae* は除菌され、*S. pneumoniae* (4×10^6 CFU/ml) への菌交代がみられた。

4) 副作用

本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 2), 血液検査, 肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig.23に示した。いずれの症例においても重篤な副作用は認められなかった。

III 考 案

NY-198は北陸製薬株式会社で開発された新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌および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する¹⁾。

私達の検討でも、各種臨床分離菌株に対する本剤の抗菌力は、対象とした OFLX, CPFX, NFLX, CCL と比較して、グラム陽性球菌に対しては NFLX と同等か軽度優れ、腸内細菌群に対しては OFLX と同等か軽度劣る抗菌力を示した。しかし CCL と比較すると *S.pneumoniae* を除くすべての菌種において MIC で 1~8 管優れた抗菌力を示した。

慢性気管支炎3例と閉塞性黄疸1例に対し、本剤200mgを経口投与した場合の血中および喀痰内、胆汁中移行濃度を検討した。血中最高濃度はそれぞれ1.27μg/ml (4

Table 2. Clinical and bacteriological efficacy of NY-198

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP ESR	Effect*	Side- effects Remarks
1	M. SANEMATSU 63, M., 55	Chronic bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	37.7 6600 3(+) 67 ↓ 36.7 3900 (-) 37	(##)	(-)
2	K. NAKAMURA 49, M., 60	Chronic bronchitis	200mg × 2 (7) 2.8g	Normal flora ↓ Normal flora	37.3 5800 (+) 16 ↓ 36.3 5900 (-) 6	(#)	(-)
3	Y. HIGUCHI 27, M., 65	Bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (##)	37.2 10000 2(+) 35 ↓ 36.2 3600 (-) 11	(##)	(-)
4	K. DOI 43, M., 55	Bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	37.2 14500 2(+) 24 ↓ 36.1 6200 (-) 10	(#)	(-)
5	K. NISHIYAMA 64, F.,	D. P. B	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ Normal flora	37.3 8800 (±) 50 ↓ 37.0 5900 (-) 58	(#)	(-)
6	T. INAO 28, M., 53	D. P. B	200mg × 3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ N. T.	36.4 6200 4(+) 56 ↓ 36.0 6700 3(+) 40	(+)	(-)
7	M. TANAKA 44, M., 49	Chronic bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (±) <i>H. influenzae</i> (+)	37.2 4100 1(+) ↓ 36.0 3700 1(+) 46	(#)	(-)
8	U. MORI 57, F., 45	Chronic bronchitis	200mg × 2 (14) 5.6g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.5 7400 3(+) 77 ↓ 37.2 6800 3(+) 88	(-)	(-)
9	T. ADACHI 80, F., 28	Bronchiectasis	200mg × 3 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	36.8 6100 2(+) 100 ↓ 36.9 5300 (+) 70	(+)	(-)
10	S. JO 62, M., 50	Bronchiectasis (Old P. T. B.)	200mg × 3 (14) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	37.3 4600 4(+) 130 ↓ 36.6 5200 (+) 75	(#)	(-)
11	Y. MASUMOTO 66, M., 42	Chronic bronchitis (Old P. T. B.)	200mg × 3 (15) 9.0g	<i>S. sanguis</i> ↓ N. T.	37.4 7700 (+) 67 ↓ 37.0 ↓ ↓	(+)	(-)
12	M. ARAKI 75, M., 41	Bronchial asthma +infection	200mg × 3 (14) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	37.2 8100 (+) 38 ↓ 37.0 5400 (+) 20	(+)	(-)
13	U. MORI 57, F., 45	Bronchiectasis (Chr. respiratory failure)	200mg × 3 (10) 5.6g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	39.8 4500 (±) 52 ↓ 37.2 6100 (±) ↓	(+)	(-)
14	M. SHIRAHAMA 43, F., 37	Chronic bronchitis (Old P. T. B.)	200mg × 3 (4) 2.2g	Normal flora ↓ Normal flora	37.6 6600 (-) 40 ↓ 37.7 4800 (+) 36	(-)	(-)
15	U. TOSAKI 67, F., 37	Chronic bronchitis	200mg × 3 (15) 9.0g	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>B. catarrhalis</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.7 8600 6(+) ↓ ↓ 37.3 5000 (±) 9	(#)	(-)
16	S. YAMAGUCHI 61, M., 47	Chronic bronchitis (Old P. T. B. Thoracoplasty)	200mg × 3 (7) 4.0g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ GNB	36.9 6100 (±) 18 ↓ 36.7 4400 ↓	(#)	(-)
17	T. OKUMURA 68, F., 52	Acute bronchitis (D. M.)	100mg × 3 (14) 4.1g	Negative ↓ Negative	36.4 6200 (+) ↓ ↓ 36.1 5500 (±) ↓	(+)	(-)
18	A. SHIRAHAMA 49, F., 52	Chronic bronchitis (Old P. T. B.)	200mg × 3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	37.6 4700 (-) 35 ↓ 37.1 5200 (-) 19	(#)	(-)
19	E. UTA 62, F., 45	Pneumonia (Bronchial asthma)	200mg × 3 (9) 5.4g	Unknown	37.0 13000 3(+) 75 ↓ 36.4 6200 (-) 7	(#)	(-)
20	T. SHIMODA 77, M.,	Chronic bronchitis (Old P. T. B.) (Pulmonary aspergillosis)	100mg × 3 (4) 0.9g	<i>B. catarrhalis</i> (#) ↓ Negative	39.0 8700 2(+) 40 ↓ 36.0 5200 6(+) 63	(#)	(-)
21	Y. TATEISHI 56, M.,	Chronic bronchitis (Old P. T. B.)	200mg × 3 (8) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 5000 (-) 11 ↓ 36.7 3700 (-) ↓	(#)	(-)

N. T.: Not tested

*: (##) Excellent, (#) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 3. Clinical efficacy of NY-198

Diagnosis	‡	†	+	-	Total
Acute bronchitis			1		1
Br. Asthma + infection			1		1
Bronchiectasis	1	2	2		5
Chronic bronchitis	1	7	1	2	11
D. P. B.		1	1		2
Pneumonia		1			1
Total	2	11	6	2	21

Efficacy rate : 13/21 = 61.9% , ‡ : Excellent † : Good + : Fair - : Poor

Table 4. Bacteriological efficacy of NY-198

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed
<i>S. pneumoniae</i>	2	2	0	0
<i>H. influenzae</i>	3	2	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	5	1	3	1
<i>B. catarrhalis</i>	2	2	0	0
Total	12	7	3	2

Eradication rate : 7+2/12 (75.0%)

時間後), 1.48 μ g/ml(1時間後), 2.24 μ g/ml(1時間後), 2.58 μ g/ml(4時間後)であった。これは OFLX³⁾に比較して若干劣るものの, CPFX⁴⁾, NFLX⁵⁾, pipemidic acid(PPA)⁶⁾を上回る成績であった。一方, 最高喀痰内濃度は1.42~2.24 μ g/mlを示し, 最高血中濃度に対する比率は90~112%と極めて高く, これは他の OFLX³⁾, CPFX⁴⁾, NFLX⁵⁾, PPA⁶⁾, を上回る成績であった。この事は呼吸器感染症の治療に際し, 極めて有用な所見であろうと考えられた。また, 1例で胆汁中移行を検討したが, 最高血中濃度2.24 μ g/ml(1時間後)を上回る最高胆汁中濃度4.64 μ g/ml(2~4時間後)が得られた。

慢性気管支炎11例, 気管支拡張症5例, びまん性汎細気管支炎2例, 気道感染症+気管支喘息1例, 肺炎1例, 急性気管支炎1例の計21例の呼吸器感染症患者に, 本剤を投与した場合の臨床効果について検討を加えた。総合的には, 著効2, 有効11, やや有効6, 無効2で, 有効

率は61.9%であった。

細菌学的に経過の追えた分離起炎菌としては, *H. influenzae* 3, *P. aeruginosa* 5, *S. pneumoniae* 2, *B. catarrhalis* 2の4菌種12株が分離された。このうち9株が本剤投与により消失(そのうち2株は菌交代)し, 全体としての除菌率は75.0%と高い値を示した。菌交代した2例についてみると, 1例は *H. influenzae* から *S. pneumoniae* へ, 1例が *P. aeruginosa* から *S. aureus* と *H. influenzae* へであった。結局, 除菌できずに持続感染を示したのは *P. aeruginosa* 5例中3例だけで, 細菌学的効果はかなり評価できる成績を示した。

副作用は特に認められず極めて安全に用いる薬剤と思われた。

以上の結果より, 高い喀痰中移行を示す本剤は, 副作用もなく, 広く呼吸器感染症に対してその臨床効果が期待されるものと考えられた。

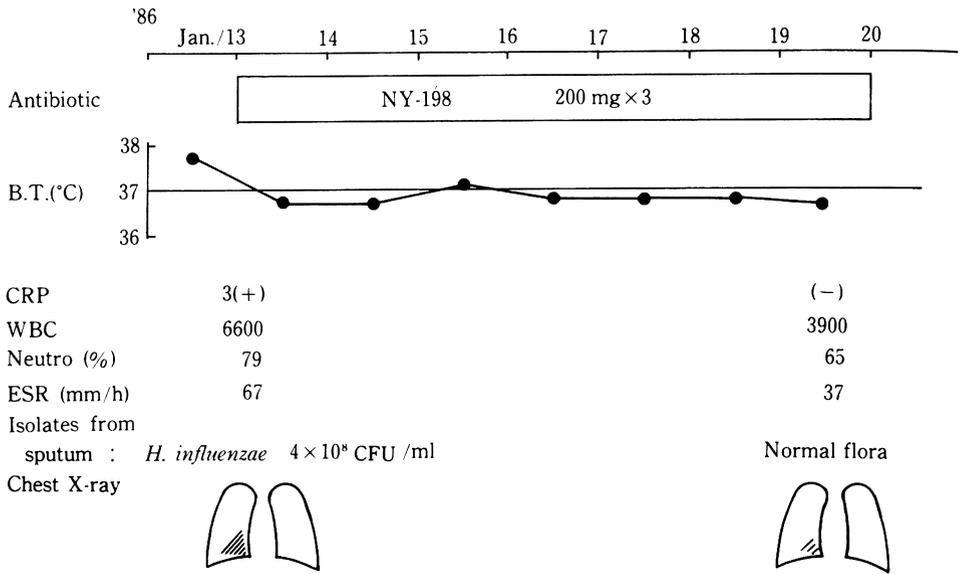


Fig. 21. Case 1: M. S. 63 y. o., M., Clinical diagnosis: Chronic bronchitis

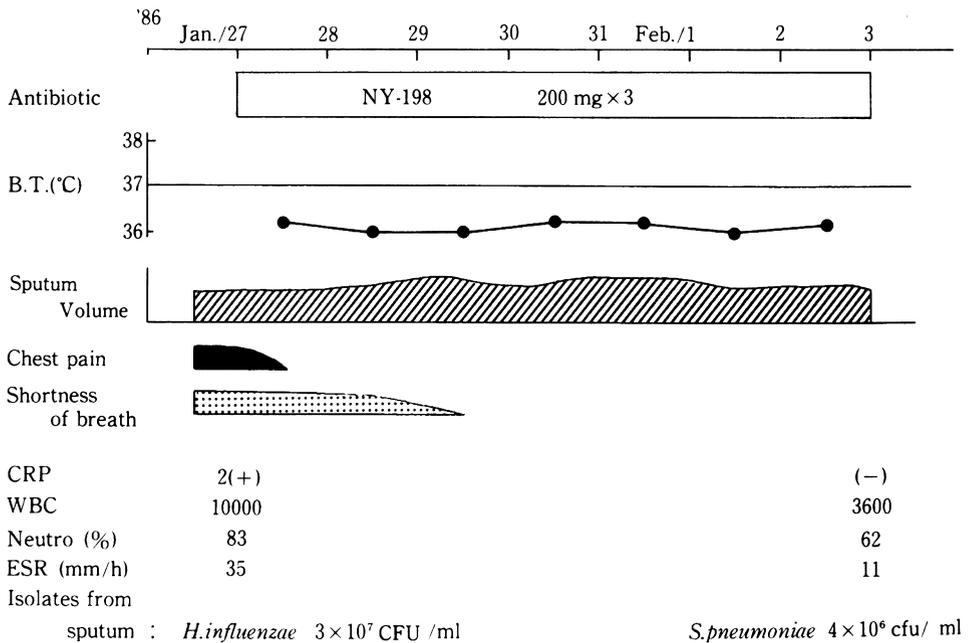


Fig. 22. Case 3: Y. H. 27 y. o., M., Clinical diagnosis: Bronchiectasis

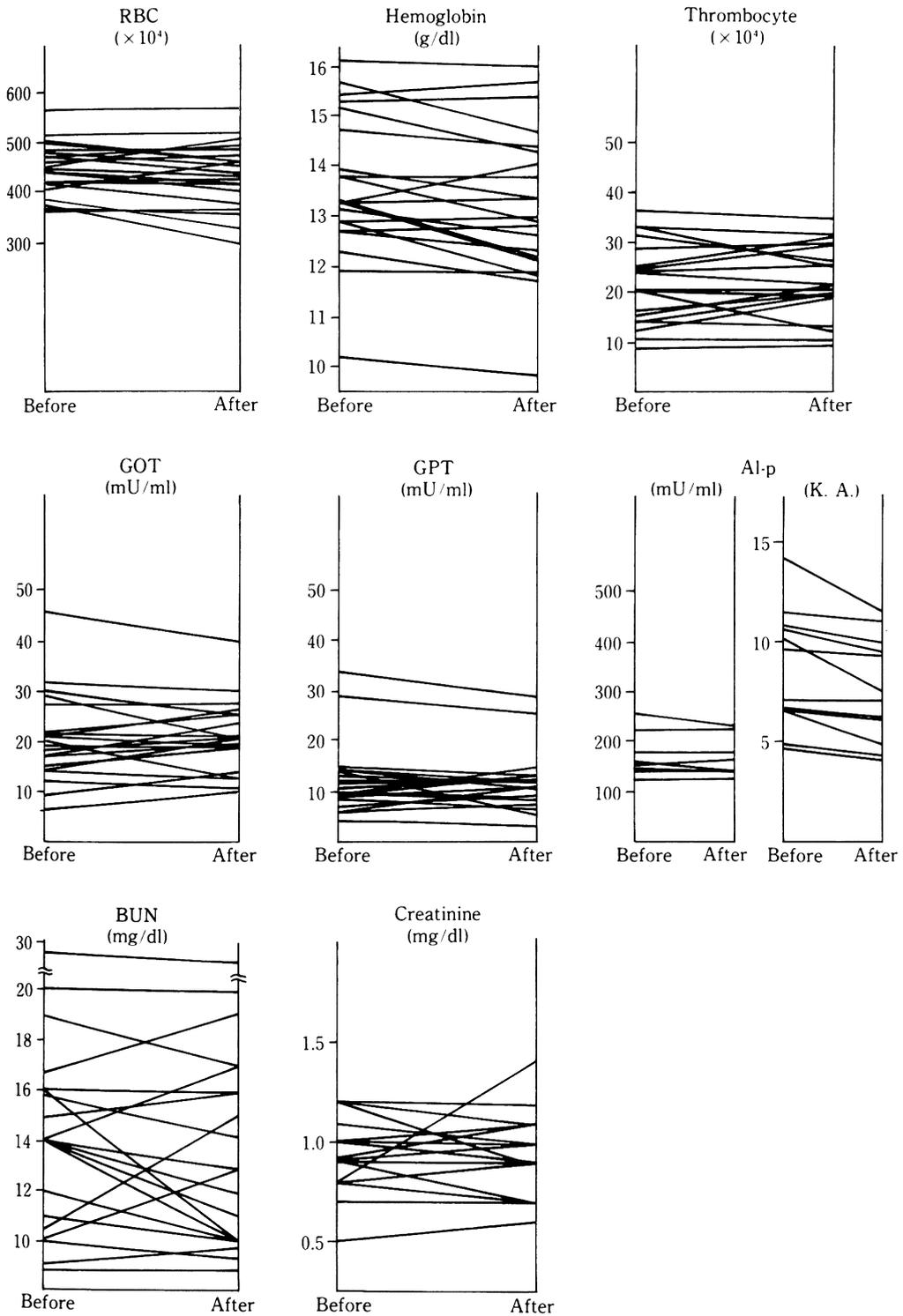


Fig. 23. Laboratory data before and after administration of NY-198

文 献

- 1) 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
- 2) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) 山口恵三, 斉藤厚, 原耕平, 他(4施設): DL-8280の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32(S-1): 487~508, 1984
- 4) 古賀宏延, 斉藤厚, 原耕平, 他(2施設): BAYo9867に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-7): 515~532, 1985
- 5) 重野芳輝, 斉藤厚, 原耕平, 他(2施設): AM-715に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 359~369, 1981
- 6) 那須勝, 斉藤厚, 森信興, 原耕平, 他(2施設): Pipemidic acidに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価。Chemotherapy 23: 2861~2869, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

YASUMASA DOUTSU, YUICHI INOUE, MIYAKO MASAKI, YASUHARU MASUYAMA, KYOKO YAMASHITA, HIDEO MASHIMOTO, NAOFUMI SUYAMA, TAKASHIGE MIYAZAKI, HIRONOBU KOGA, TOSHIKI HAYASHI, SHIGERU KOHNO, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

JUNICHI MATSUDA, KENJI IRIFUNE, KAZUYUKI SUGAWARA and TOSHIKI USUI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

KIYO FUJITA, KOHTA KOHNO, HIROMARU IWASAKI and MASAO NAKATOMI

Affiliated Hospital of The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

We carried out laboratory and clinical studies on NY-198, a newly developed oral quinoline antimicrobial agent. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity;

NY-198 was evaluated by serial microbroth dilution, using the MIC-2000 system (Dynatech Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of NY-198 against 30 standard strains and 474 clinical isolates, comprising 14 different species, were compared with those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and cefaclor (CCL).

The antimicrobial activity of NY-198 against Gram-positive cocci was less potent than those of CPFX and OFLX but more potent than that of NFLX. The MICs of NY-198 against Gram-negative organisms were less potent than those of CPFX, OFLX and NFLX.

2) Serum, sputum and bile levels in patients with chronic bronchitis and obstructive jaundice.

Two hundred mg of NY-198 was given orally to 3 patients with chronic bronchitis and 1 patient with obstructive jaundice. The peak level of the drug was 1.27-2.58 $\mu\text{g/ml}$ in serum, 1.42-2.33 $\mu\text{g/ml}$ in sputum and 4.64 $\mu\text{g/ml}$ in bile. Peak level ratios of sputum and bile to serum were more than 90%.

3) Clinical evaluation and adverse reactions

Twenty-one patients with respiratory tract infection (chronic bronchitis 11, bronchiectasis 5, diffuse panbronchiolitis 2, bronchial asthma with infection 1, pneumonia 1, acute bronchitis 1) were treated with NY-198 at a total dose of 0.9-9.0g. Thirteen of the 21 patients responded satisfactorily, and the overall efficacy rate was 61.9%. There was no significant adverse reaction. We thus consider NY-198 a useful drug for the treatment of patients with respiratory infection.