

## NY-198に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価

那須 勝・重野秀明・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良  
 黒田芳信・山崎仁志・生田真澄・黒木初美  
 大分医科大学第二内科

宮子 博・広岡昌子・菅原弘一・伊東盛夫  
 大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 NY-198について、基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した725株(グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌を含む13菌属, 21菌種)について、本剤と norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較した。本剤はグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌において全般的に NFLX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：慢性気道感染症の患者4例に本剤を食後経口投与した。血中濃度は200mg投与例で内服後1~2時間目に1.3, 1.7 $\mu$ g/ml, 300mg投与例で1時間目に2.4, 2.7 $\mu$ g/mlのピーク値が得られた。喀痰内移行濃度のピークは200mg投与例で内服後4~8時間目に1.8, 2.8 $\mu$ g/ml, 300mg投与例で2~4時間目に2.0, 2.8 $\mu$ g/mlの濃度が得られた。

3. 臨床成績：呼吸器感染症6例(慢性気管支炎3例, びまん性汎細気管支炎2例, 気管支拡張症1例)を対象とし、本剤を1日量300~600mg, 7~10日間投与した。著効1例, 有効4例, 無効1例の成績で、有効率83.3%であった。副作用として1例にめまいを認めたが、本剤投与終了後次第に消失した。臨床検査値の異常は認めなかった。

NY-198は、北陸製薬株式会社で開発されたキノロンカルボン酸で、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-メチルピペラジノ基を有する経口用抗菌剤である (Fig. 1)。

本剤の抗菌活性はグラム陽性菌から陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。また本剤の一般毒性、一般薬理作用、前臨床試験での安全性の検討では、とくに注意すべき所見は得られていない<sup>1,2)</sup>。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤

の各種の臨床分離菌に対する抗菌力について、既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較した。また、ヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰への移行濃度、呼吸器感染症における臨床的効果などの本剤に関する基礎的、臨床的研究を行なったので、考察を加えて報告する。

## I 実験方法ならびに実験成績

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

## 1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した725株について日本化学療法学会規定の方法<sup>3)</sup>に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton寒天培地 (BBL) および *Bacteroides fragilis* には GAM 寒天培地 (日水) を使用し、含有薬剤の濃度系列は100 $\mu$ g/mlから2倍希釈した12系列を作成した。接種菌量は10<sup>6</sup> CFU/mlとし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種した。コントロール株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209P, *Escherichia coli* NIHJ を用いた。使用した薬剤および菌株は次のとおりである。

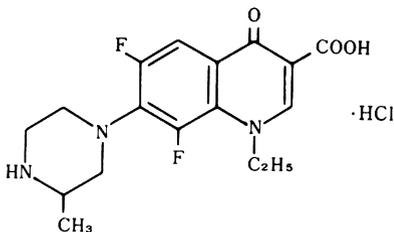
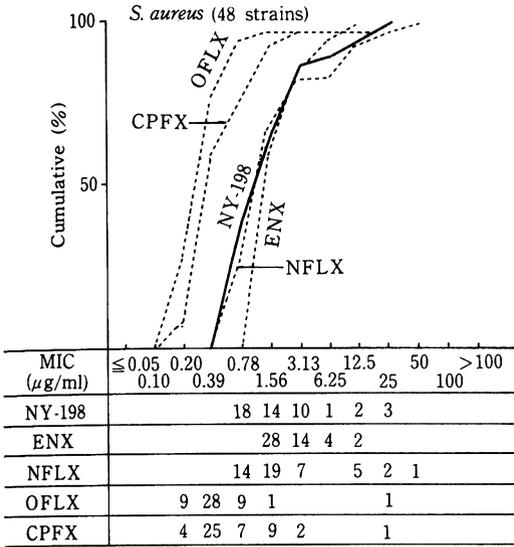
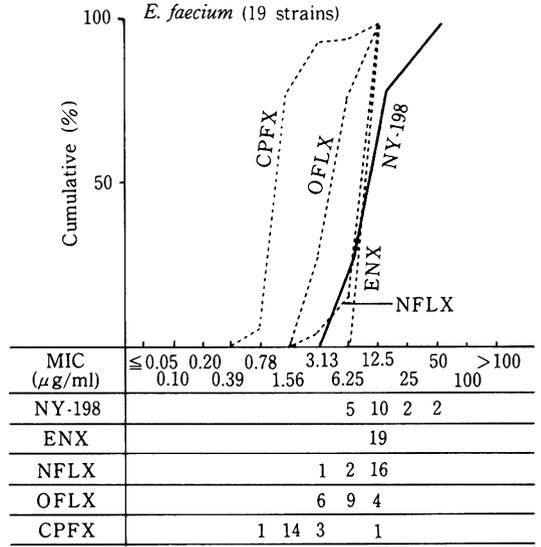


Fig. 1. Structure of NY-198



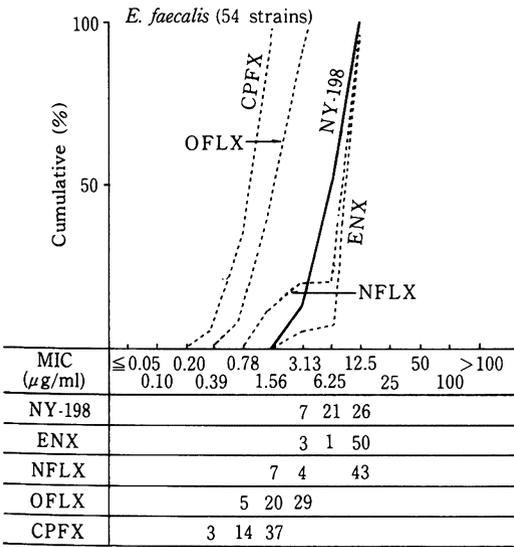
(10<sup>6</sup> cells/ml)

Fig. 2. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives



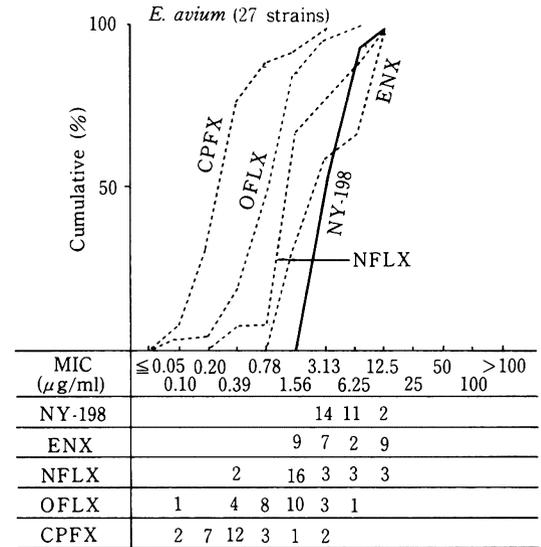
(10<sup>6</sup> cells/ml)

Fig. 4. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives



(10<sup>6</sup> cells/ml)

Fig. 3. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives



(10<sup>6</sup> cells/ml)

Fig. 5. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

使用薬剤：

- NY-198 (北陸製薬株提供)
- norfloxacin (NFLX, 杏林製薬株提供)
- ofloxacin (OFLX, 第一製薬株提供)
- enoxacin (ENX, 大日本製薬株提供)
- ciprofloxacin (CPFEX, バイエル薬品株提供)

使用菌株：

- グラム陽性球菌
- Staphylococcus aureus* 48株
- Enterococcus faecalis* 54株
- Enterococcus faecium* 19株
- Enterococcus avium* 27株
- Enterococcus durans* 6株

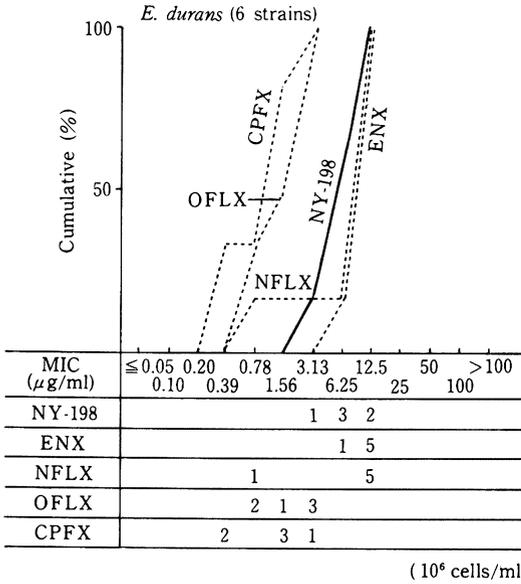


Fig. 6. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

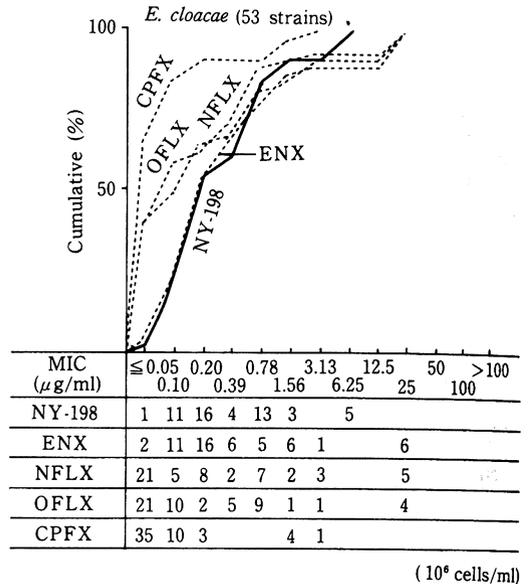


Fig. 8. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

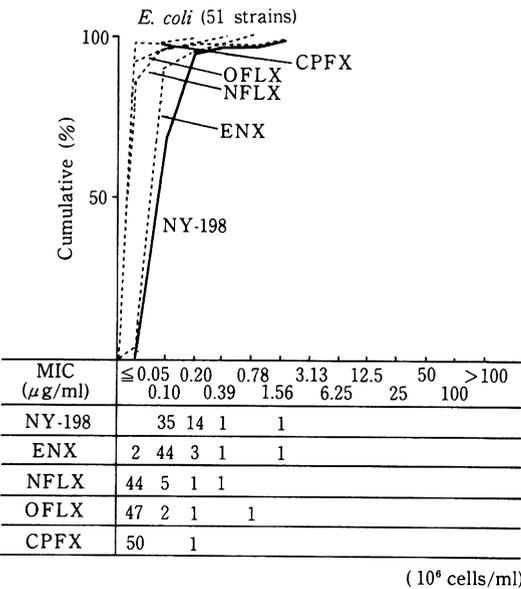


Fig. 7. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

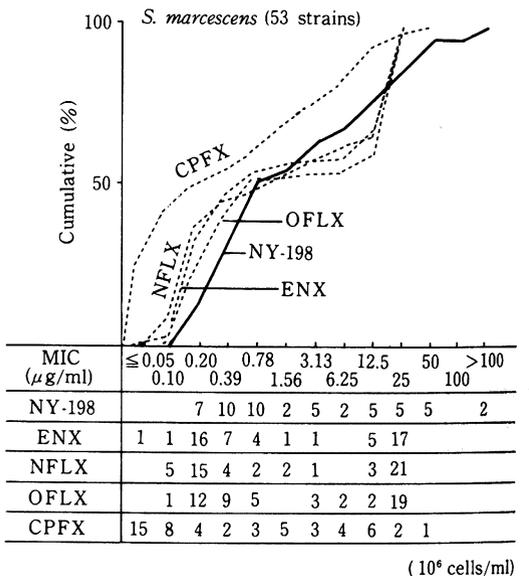


Fig. 9. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

腸内細菌

<i>Escherichia coli</i>	51株
<i>Enterobacter cloacae</i>	53株
<i>Serratia marcescens</i>	53株
<i>Proteus mirabilis</i>	27株
<i>Proteus vulgaris</i>	27株
<i>Providencia rettgeri</i>	27株

<i>Providencia stuartii</i>	27株
<i>Morganella morganii</i>	27株
<i>Citrobacter diversus</i>	27株
<i>Citrobacter freundii</i>	52株
ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54株
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	27株

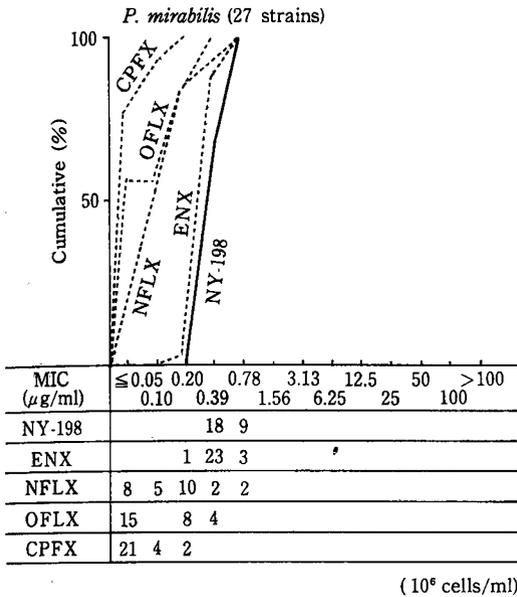


Fig. 10. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

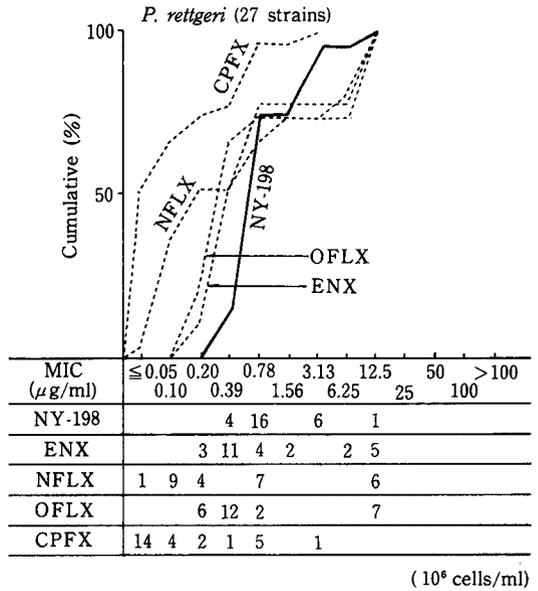


Fig. 12. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

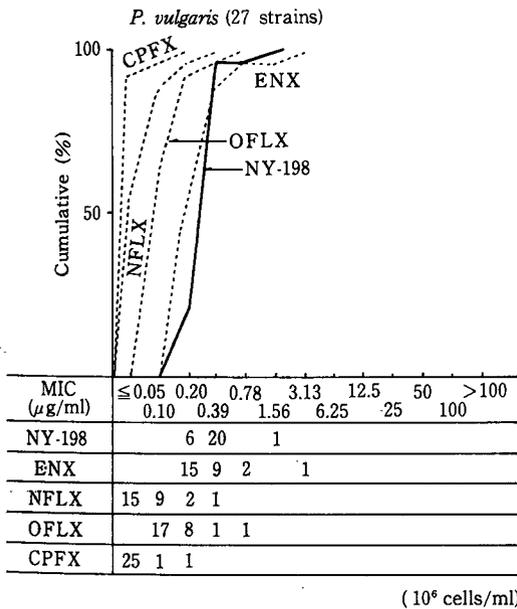


Fig. 11. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

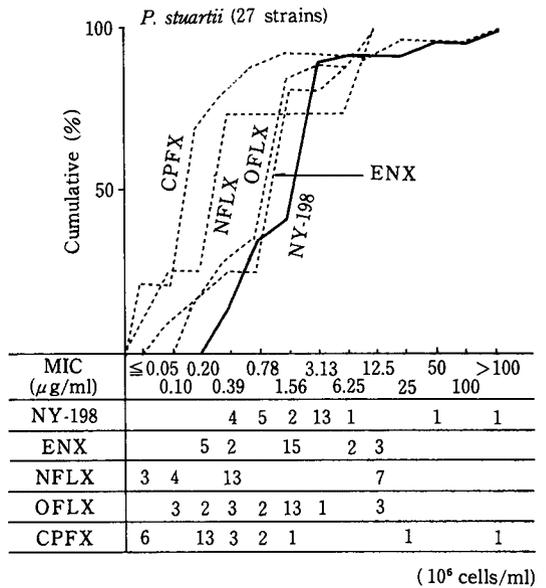


Fig. 13. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

<i>Pseudomonas fluorescens</i>	10株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	54株
<i>Flavobacterium</i> sp.	27株
嫌気性菌	
<i>Bacteroides fragilis</i>	28株

2) 実験成績

MIC測定成績は Fig. 2 ~ 22に示した。  
 コントロール株とした *S.aureus* PCI 209P, *E.coli* NIHJ に対する NY-198の MICはそれぞれ6.25μg/ml, 0.10μg/mlであった。  
 グラム陽性菌の *S.aureus* に対する抗菌力は本剤は

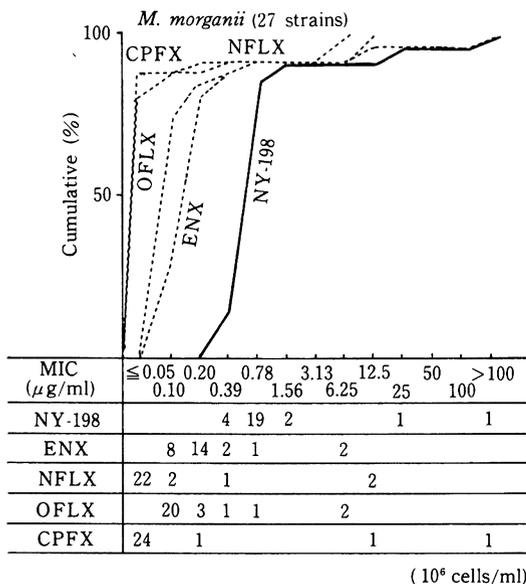


Fig. 14. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

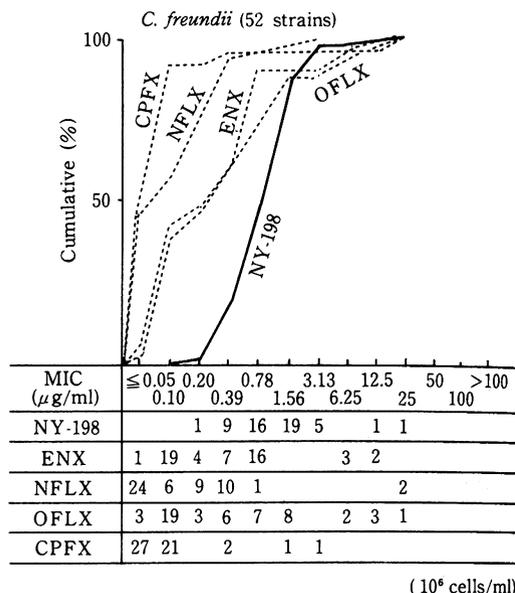


Fig. 16. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

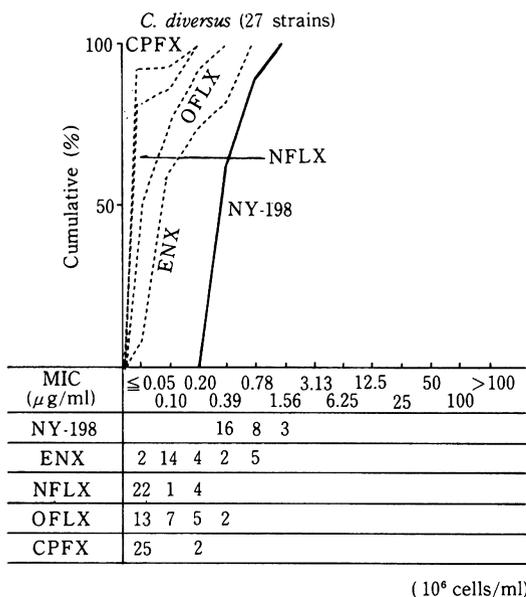


Fig. 15. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

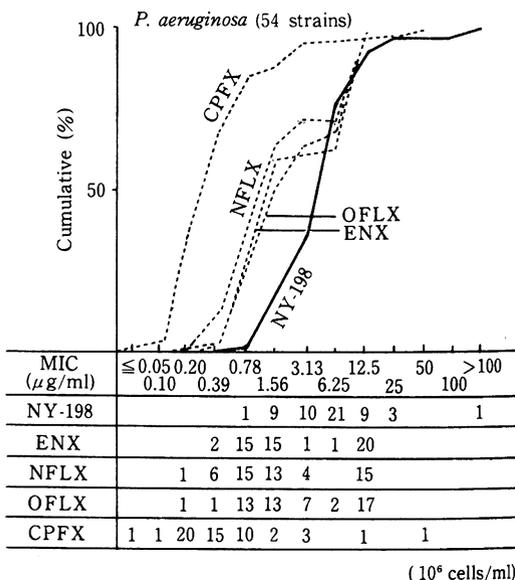


Fig. 17. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

1.56 μg/mlにピーク分布がみられ、NFLXとほぼ同等であったが、OFLX、CPFXより劣っていた。*Enterococcus* sp. に対しても NFLX とほぼ同等の抗菌力であった。

腸内細菌10菌種については、ENX と同等かやや劣っている抗菌力を示した。*E. coli*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*C. diversus* に対して0.78 μg/mlないし1.56 μg/mlの低

い濃度で供試全株を阻止し、100 μg/ml以上の高度耐性株は *S. marcescens*、*P. stuartii*、*M. morgani* にそれぞれ3.7%にしかみられなかった。

ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌5菌種については、*A. calcoaceticus*、*Flavobacterium* では他の薬剤と比較して中等度の抗菌力を示し、*Pseudomonas* sp. では弱い抗

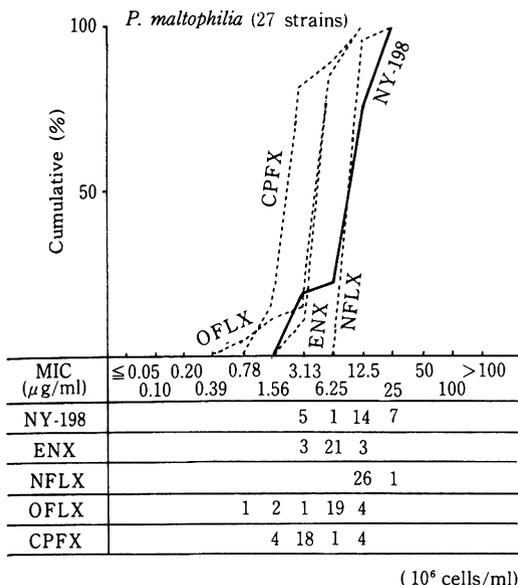


Fig. 18. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

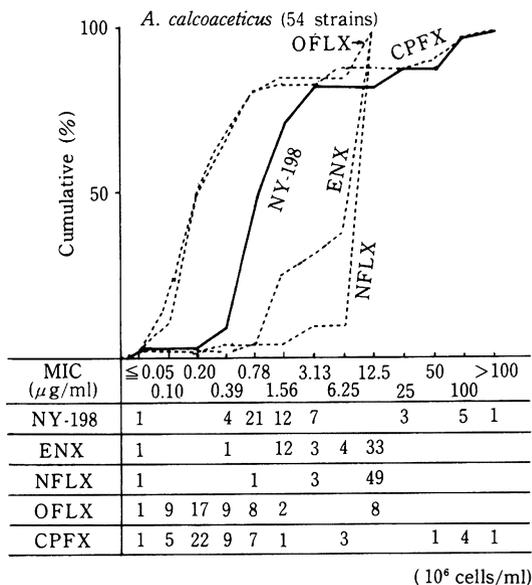


Fig. 20. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

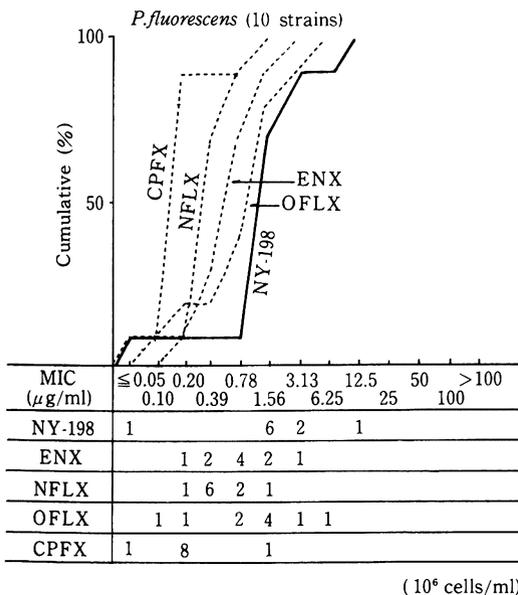


Fig. 19. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

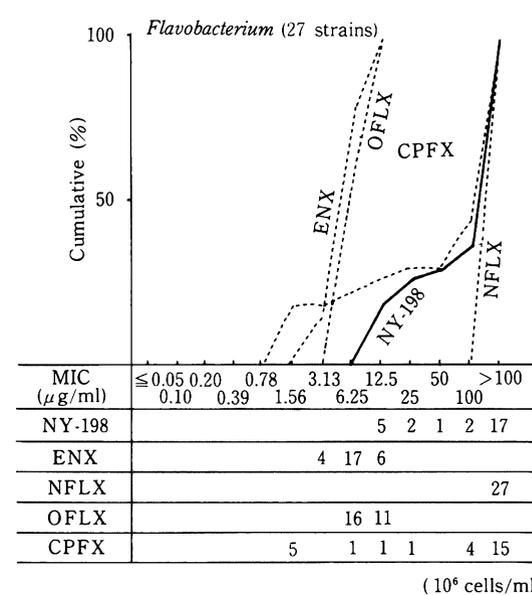


Fig. 21. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

菌力を示した。

嫌気性菌のうち最も臨床的に重要とされる *B. fragilis* に対する抗菌力は ENX, NFLX より 1~2 管強く、供試 28 株すべて MIC ≤ 25 μg/ml に分布した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

肝腎機能に著変を認めない慢性気道感染症患者 4 例に投与した場合の血中濃度、喀痰内移行濃度について検討した。NY-198 を食後 1 時間に 2 例は 200mg、他の 2 例は 300mg を経口投与し、投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間

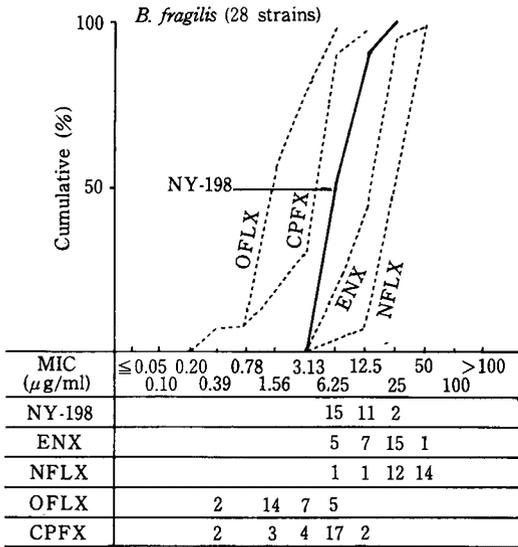


Fig. 22. MIC distribution of pyridone carboxylic derivatives

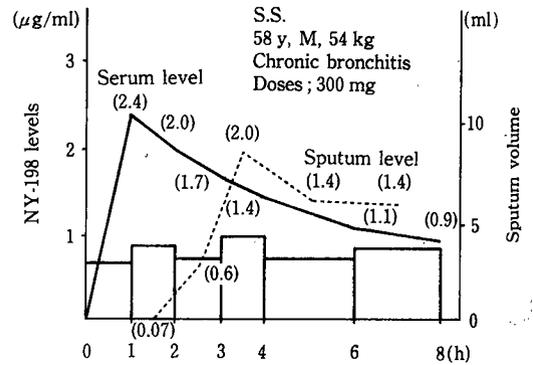
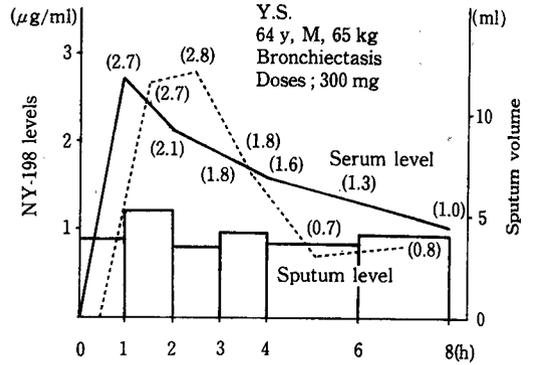


Fig. 24. Serum and sputum levels of NY-198 after oral administration

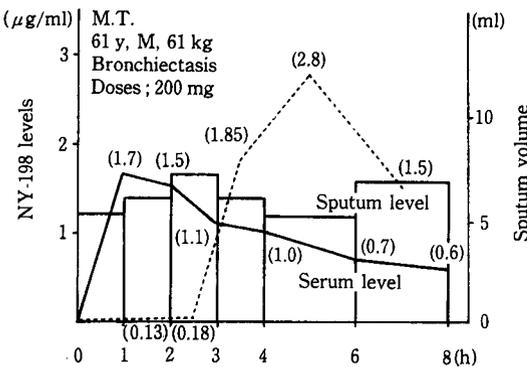
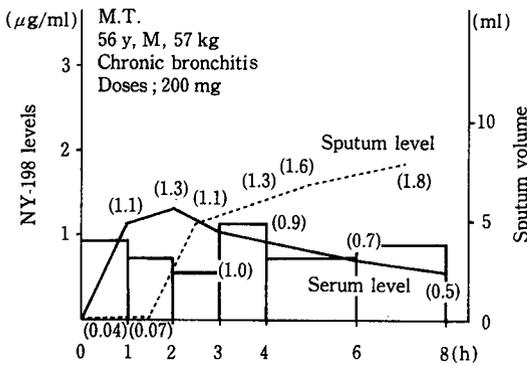


Fig. 23. Serum and sputum levels of NY-198 after oral administration

目に採血し、また投与後1時間以内、1~2時間目、2~3時間目、3~4時間目、4~6時間目、6~8時間目の6回に分けて著痰した。

濃度測定法は、*E. coli* Kp株を検定菌としたカップ法で行ない、標準液は血中濃度はヒトプール血漿を、喀痰内濃度は1/15MpH7.2リン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

実験成績を Fig.23~24に示した。

血中濃度は、200mg内服の場合1~2時間目に1.3, 1.7 μg/mlのピーク値に達し、漸減して8時間後0.5, 0.6 μg/mlを示し、300mg内服の場合1時間目に2.7, 2.4 μg/mlのピーク値に達し以後漸減して8時間目に1.0, 0.9 μg/mlであった。

喀痰内移行濃度は、200mg内服の場合4~8時間目に1.8, 2.8 μg/ml, 300mg内服の場合2~4時間目に2.8, 2.0 μg/mlの濃度が得られた。最高血中濃度に対する喀痰移行濃度の比は、200mg内服で1.38~1.65, 300mg内服で0.83~1.04であった。

Table 1. Clinical Effect of NY-198 on Respiratory Tract Infection

No.	Age Sex Name	Clinical diagnosis	Dosis (mg)	Bacteria in sputum	WBC	CRP	Response	Side effect
1	76, M Y. Y.	Chronic bronchitis	100×3×7	Normal flora	4760	6.0	(++)	(-)
				Normal flora	3650	0.5		
2	57, M A. I.	Bronchiectasis	100×3×7	<i>H. influenzae</i> (+++)	7270	0.2	(++)	(-)
				Normal flora	6560	0.0		
3	62, M M. H.	Chronic bronchitis	100×3×7	<i>S. pneumoniae</i> (+++)	3540	0.3	(++)	(-)
				Normal flora	3610	0.1		
4	63, F T. Y.	D. P. B	200×2×7	<i>P. aeruginosa</i> (+)	6100	0.3	(++)	(-)
				Normal flora	5120	0.0		
5	61, F A. Y.	D. P. B	200×3×10	<i>S. pneumoniae</i> (+++)	12010	0.8	(+++)	(-)
				Normal flora	7580	0.0		
6	67, M O. T.	Chronic bronchitis	200×3×7	Normal flora	7910	8.0	(-)	(+) )
				Normal flora	6410	8.9		

Table 2. Laboratory Findings Before and After Administration of NY-198

No.		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Pl (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eosin (%)	GOT (I.U./L)	GPT (I.U./L)	ALP (I.U./L)	LDH (I.U./L)	γ-GTP (I.U./ml)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	Before	352	11.8	16.3	1.9	14	11	161	348	8	19	1.0
	After	378	12.1	23.7	6.0	19	9	146	356	6	15	1.1
2	B	479	15.0	24.0	1.0	17	11	86	369	19	20	1.1
	A	486	14.5	23.6	1.3	18	12	74	358	21	16	1.1
3	B	503	13.8	24.0	2.5	23	3	182	394	14	17	1.0
	A	492	13.7	28.9	1.8	33	7	181	409	13	14	1.0
4	B	426	13.0	24.4	4.0	11	2	149	295	9	20	1.2
	A	412	12.8	17.4	2.8	12	1	162	303	8	9	0.9
5	B	434	11.8	30.5	0.2	21	6	180	398	9	9	0.7
	A	462	13.3	32.9	1.0	11	2	177	339	8	11	0.7
6	B	388	11.8	22.9	7.2	14	5	223	326	45	16	0.9
	A	363	11.5	18.8	5.4	17	5	224	309	48	15	0.9

### 3. 臨床的検討

#### 1) 方法

##### (1) 対象症例

対象とした疾患は慢性気管支炎3例,びまん性汎細気管支炎2例,気管支拡張症1例の計6例で,男性4例,女性2例,年齢は57歳から76歳であった。

##### (2) 投与量,投与方法,投与期間

1日投与量は,300mg分3食後投与3例,400mg分2食後投与1例,600mg分3食後投与が2例であった。投与期間は7日から10日間,総投与量は2.1gから6.0gであった。

##### (3) 効果判定

本剤の臨床効果判定は,各主治医が行なった。その基準は,喀出痰の量と性状,咳嗽,胸痛などの呼吸器疾患がもたらす自覚症状,胸部X線所見,体温,白血球数(好中球%),CRP,血沈値などの炎症所見,喀痰中起炎菌などの推移から,総合的に著効(++),有効(+),やや有効(+),無効(-)の4段階に区分して判定を行なった。

#### (4) 副作用

本剤投与前後の自覚症状,臨床検査値の変動を検討した。

##### 2) 臨床成績

本剤を投与した6例の一覧をTable 1,本剤使用前の主な臨床検査値をTable 2に示した。

##### (1) 臨床効果

臨床効果は,総合的に著効(+++)1例,有効(++)4例,無効(-)1例と判定された。(++)以上を有効とした有効率は,6例中5例,83.3%であった。

細菌学的効果は,*S.pneumoniae*を検出した2例(No. 3, 5),*H.influenzae*を検出した1例(No. 2),*P.aeruginosa*を検出した1例(No. 4)のすべてにおいて本剤の投与によって菌の消失をみた。

なお,投与量,投与期間と臨床効果の関連は,症例数が少なく明らかにすることはできなかった。

##### (2) 副作用

1症例(No. 6)にめまいがみられた。慢性気管支炎の患者で600mg分3投与5日目よりフラフラ感出現したが,

服用を継続し7日間の服用終了後、5日後までは症状は残存したがその後次第に消失した。

臨床検査値の変動は、本剤投与前後において異常は認められなかった。

## II 考 察

NY-198は北陸製薬㈱で新規合成された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-メチルピペラジノ基を有する経口用抗菌剤である。本剤は殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力スペクトラムと強い抗菌活性を有すると報告されている<sup>2)</sup>。

今回私達は、臨床例から分離したグラム陽性球菌、腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌の *B. fragilis* に対する本剤の抗菌力を、同系の抗菌剤である NFLX, OFLX, ENX, CPFX と比較検討した。グラム陽性菌に対しては NFLX とほぼ同等で *S. aureus* に対する MIC のピーク値は  $1.56\mu\text{g/ml}$  であった。腸内細菌に対しては ENX と同等かやや劣る抗菌力を示したが、*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では  $1.56\mu\text{g/ml}$  の濃度で100%阻止されていた。ブドウ糖非醗酵菌や嫌気性菌に対しては ENX, NFLX とほぼ同等であった。全般的に本剤の抗菌活性は同系の他の4剤と比べやや劣っており不安が残された。

呼吸器感染症に対する本剤の評価を行なう際に気道内への移行性すなわち喀痰中濃度が問題となるため、本剤投与後の血中濃度に併せて喀痰内移行濃度を測定した。本剤を200mgおよび300mg食後に内服した場合の血中濃

度のピーク値は、それぞれ1.3,  $1.7\mu\text{g/ml}$ と2.4,  $2.7\mu\text{g/ml}$ を示し、喀痰移行濃度のピーク値は、1.8,  $2.8\mu\text{g/ml}$ と2.0,  $2.8\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。この最高血中濃度は OFLX と同等で良好であり、さらに喀痰移行率は他の同系薬剤と比較してすぐれた移行率を示している<sup>9)</sup>。このことは呼吸器感染症への治療効果が大きく期待される点である。

呼吸器感染症6例に対して本剤を1日300~600mg投与した場合、5例に有効以上の成績が得られ有効率83.3%であった。症例数は少ないが、*in vitro*の抗菌力が他剤に比しやや劣ってはいたが、良好な血中濃度と高い喀痰移行率による臨床効果への表現と考えられる。

副作用は6例中1例に中枢神経症状のめまいがみられたが、投与終了後消失しており重篤な副作用はみられなかった。臨床検査の変動は認めなかった。

以上述べたように、グラム陽性およびグラム陰性菌まで幅広い菌種に対して抗菌活性を有し、良好な血中濃度と高い喀痰移行性をもつ薬剤であり、呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) NY-198の概要, 北陸製薬㈱資料
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 那須 勝, 後藤 純: 臓器内濃度および分泌内濃度の測定とその意義—喀痰と分泌物. *化学療法の領域*, vol. 3: 825~830, 1987

## NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO,  
YOSHINOBU KURODA, HITOSHI YAMAZAKI, MASUMI IKUTA and HATSUMI KUROKI  
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita, Oita  
HIROSHI MIYAKO, SHOKO HIROOKA, KOICHI SUGAWARA and MORIO ITO  
Clinical Laboratory, Medical College Hospital of Oita, Oita

We carried out fundamental and clinical studies on NY-198, a new pyridonecarboxylic acid derivative, and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity

*In vitro* activity of NY-198 was compared with norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), and ciprofloxacin (CPFX) using 725 clinical isolates including Gram-positive cocci, Gram-negative bacilli and anaerobes. Antibacterial activity of NY-198 was similar to that of NFLX.

2. Serum and sputum levels in chronic respiratory tract infections

Serum and sputum concentrations of NY-198 were studied in four patients with chronic respiratory tract infection at a single oral administration of 200 mg or 300 mg. Serum peak levels were 1.3-1.7  $\mu\text{g/ml}$  and 2.4-2.7  $\mu\text{g/ml}$  1 h or 2 h after administration and sputum peak levels were 1.8-2.8  $\mu\text{g/ml}$  and 2.0-2.8  $\mu\text{g/ml}$  at 2-8 h after administration.

3. Clinical results

Six patients with respiratory tract infection (chronic bronchitis 3, diffuse panbronchitis 2, bronchiectasis 1) were given 300-600 mg of NY-198 daily for 7-10 days. Clinical response was excellent in 1, good in 4 and poor in 1. One patient complained of dizziness five days after administration, but this symptom subsided after discontinuation of the drug. No abnormal changes in laboratory examinations were observed.