

呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床的検討

平賀 洋明・菊池 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院 呼吸器内科

キノロンカルボン酸を基本骨格に、その1位にエチル基、6位および8位にフッ素原子、7位側鎖に3-メチルピペラジニル基を導入した、新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198は、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌および嫌気性菌に対しても広い抗菌スペクトラムを有している¹⁾。

本剤を呼吸器感染症に投与し、臨床効果および安全性、有用性を検討した。

急性肺炎の1例、急性気管支炎の3例全例および慢性気管支炎の5例中4例が有効であった。

すなわち、今回の呼吸器感染症9例の臨床効果は、著効例なく、有効8例、やや有効1例で有効以上の有効率は88.9%であった。

副作用、投与前後に検査した臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

呼吸器感染症における起炎菌の同定は困難なことが多いが、治療する場合、起炎菌の種類、耐性が問題になる。最近、抗生物質の乱用、人口の老齢化、基礎疾患を有する患者の増加などにより、起炎菌の変貌、耐性菌の出現、特にグラム陰性桿菌の感染者が増加してきている。そのため、これらの菌に強い抗菌力を有する第2、第3世代の新しい抗生物質が日々刻々に開発されてきた。

一方、起炎菌不明の場合は、抗菌スペクトラムの広い薬剤を望むこともあり得る。

今回、使用した NY-198は、グラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌および嫌気性菌に対しても幅広いスペクトラムと優れた抗菌力を有している。その抗菌力はピペミド酸をはるかに凌ぎ、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンとほぼ同程度である¹⁾。この薬剤は北陸製薬(株)研究所で開発した新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤の有効性、安全性を呼吸器感染症に使用し検討してみた。

I 対象と使用方法

昭和61年7月から同年11月までに当科を受診し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の咯出、発熱、咳嗽、CRP陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎2例（1例はマイコプラズマ肺炎と後日判定し、投与中止のため除外した。）、急性気管支炎3例、慢性気管支炎増悪5例の合計10例を対象とした。

ただし重症感染症で、経口剤による治療では効果が期待できない患者、重篤な心、肝、腎機能障害を有する患者、本剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある患者、従来の抗菌剤に対しアレルギーの既往歴を

有する患者、妊婦、授乳中および妊娠の可能性のある患者には投薬しなかった。

投与方法は、1回200mgを1日3回食後30分に内服し、投与期間は3日間が1例、他の8例は7日間投与した。したがって総投与量は最低が1800mgで最高は4200mgであった。

投与症例の背景因子として性別で男性が8例、女性が1例で、年齢別では20歳代が1例、30歳代が2例、40歳代が1例、50歳代が5例、重症度別では全例が軽症であった。呼吸器系の基礎疾患では陳旧性肺結核、気管支拡張症の各1例であった。

起炎菌は、*Klebsiella pneumoniae* 3例、*Staphylococcus aureus* 2例、*Haemophilus influenzae* 1例であった。

効果判定は、三木²⁾、松本³⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた改訂平賀⁴⁾の様式により著効、有効、やや有効、無効の4段階に、有用性については副作用と臨床検査値異常のなし、軽症、中等症、重症を組合せ、非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満の5段階にて判定した。

II 成績

使用した10症例の概要は Table 1 に、各疾患別の判定成績は Table 2 に示した。

急性肺炎の1例は有効であった。急性気管支炎の3例は全症例有効であった。慢性気管支炎の5例では著効はなかったが4例が有効、1例がやや有効であった。

今回の呼吸器感染症9例の臨床効果判定は著効例はな

Table 1. Clinical results with NY-198

No.	Name	Age	Sex	Disease (Complication)	Causative organism	Dosage			Effective- ness	Side- effects
						Single dose(mg)	No. daily	Dose days		
1	T. N.	57	M	Acute pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> (++)→(+)	200	3	3	Good	-
2	N. Y.	46	M	Acute pneumonia	N.F. <i>M. pneumoniae</i>	200	3	3	-	-
3	A. H.	30	M	Acute bronchitis	<i>S. aureus</i> →(-)	200	3	7	Good	-
4	H. H.	24	M	Acute bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> →(-)	200	3	7	Good	-
5	Y. O.	54	M	Acute bronchitis	N.F.	200	3	7	Good	-
6	M. S.	54	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> →(-)	200	3	7	Good	-
7	H. M.	34	M	Chronic bronchitis (Old lung tuberculosis)	<i>S. aureus</i> →(-)	200	3	7	Good	-
8	S. A.	46	M	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>K. pneumoniae</i> →(-)	200	3	7	Good	-
9	M. M.	57	M	Chronic bronchitis	N.F.	200	3	7	Good	-
10	M. S.	55	M	Chronic bronchitis	N.F.	200	3	7	Fair	-

N.F. : normal flora

Table 2. Clinical effect of NY-198

Disease	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pneumonia	1	0	1	0	0
Acute bronchitis	3	0	3	0	0
Chronic bronchitis	5	0	4	1	0
Total	9	0	8	1	0

88.9%

く、有効8例、やや有効1例で有効以上の有効率は88.9%であった。

起炎菌別効果は、*K. pneumoniae*の3例中2例が消失、1例が減少した。*S. aureus*の2例は全例が消失した。*H. influenzae*の1例も消失した。

有用性では非常に満足はなく、満足8例、やや満足1例で満足以上の有用率は88.9%であった。

副作用は1例も認められなかった。投与前後に測定したRBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, Plt, GOT, GPT, Al-Pase, T-Bil, BUN, S-CrはTable 3の如く、異常値は1例も認められなかった。

III 考 察

NY-198は北陸製薬株式会社研究所で開発された経口用の新

Table 3. Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count (%)						Plt (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)	
						Baso.	Eosino.	Neutro.		Lympho.											Mono.
								Stab.	Seg.	Stab.	Seg.										
1	Before	472	15.3	43.6	10100	0	1	5	76	18	0	28.5	16	10	126	0.5	10.6	0.8	2+	12	
	After	507	16.5	46.7	6900	0	1	0	88	11	0	25.8	27	11	168	0.5	11.6	1.0	-	23	
2	Before	491	15.4	36.4	9200	0	2	6	61	30	1	24.5	13	18	216	0.5	16.0	0.9	4+	34	
	After				9000														3+		
3	Before	541	17.0	49.7	21500	0	1	16	62	21	0	30.1	15	10	216	0.5	10.5	0.8	6+	29	
	After	552	17.2	48.8	8200	0	0	5	56	36	3	31.5	14	16	218	0.6	12.5	0.8	1+	13	
4	Before	562	14.9	48.1	12100	0	0	16	57	27	0	30.5	15	20	216	0.5	12.5	0.8	6+	28	
	After	556	14.7	47.9	7200	0	0	5	51	42	2	29.6	16	18	226	0.5	10.0	0.8	-	11	
5	Before	465	14.6	42.5	9600	0	1	9	62	28	0	26.5	16	24	218	0.5	15.0	0.9	4+	24	
	After	482	14.7	43.0	6700	0	0	3	54	42	1	24.8	18	26	216	0.5	13.5	0.9	-	10	
6	Before	458	14.1	41.3	10600	0	0	10	62	28	0	20.2	10	15	210	0.5	18.5	1.0	4+	29	
	After	461	14.4	42.2	7200	0	0	2	57	39	2	22.6	15	18	196	0.5	19.0	1.0	-	10	
7	Before	580	16.8	47.8	16400	0	1	18	59	22	0	28.1	21	20	168	0.5	15.5	0.9	6+	21	
	After	568	15.2	47.5	8000	0	1	4	56	37	2	30.0	25	18	192	0.5	16.0	0.9	1+	14	
8	Before	492	14.5	47.7	11600	0	0	14	63	23	0	26.5	15	18	186	0.5	18.5	0.9	4+	31	
	After	487	14.3	47.8	6700	0	1	2	54	40	3	30.1	20	24	176	0.5	19.0	1.0	-	24	
9	Before	497	14.8	49.7	12300	0	2	7	61	30	0	23.7	24	20	165	0.5	10.5	0.8	4+	21	
	After	486	14.5	48.2	7100	0	1	5	57	36	1	24.0	23	18	186	0.5	14.0	0.9	-	11	
10	Before	503	14.5	45.8	9800	0	0	7	58	34	1	21.4	20	24	186	0.5	15.0	0.8	6+	28	
	After	510	14.7	46.2	11200	0	0	3	59	38	0	23.3	21	26	164	0.5	13.0	0.9	4+	34	

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。化学構造はキノロンカルボン酸を基本骨格に、その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位側鎖に3-メチルピペラジニル基を導入している。

本剤はグラム陽性菌および陰性菌、嫌気性菌に至るまで広い抗菌スペクトラムを有し、ノルフロキサシンおよびオフロキサシンと比較してほぼ同等であり、エノキサシンとは同等もしくはそれ以上の優れた抗菌力を示し、ナリジクス酸耐性の腸内細菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびゲンタマイシン耐性緑膿菌に対しても優れた抗菌力を示した。さらにクラミジアに対しても優れた抗菌力を示し、感染防御効果による *in vivo* においてもノルフロキサシン、オフロキサシンおよびエノキサシンに比較して優れた効果を示した¹⁾。

本剤200mgを健康成人に空腹時経口投与した時の C_{max} は $1.87 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は7.95時間とノルフロキサシンやエノキサシンに比較してより大きな値を示した。一方、食後経口投与の T_{max} は空腹時投与に比べて約1時間遅れたが、他の薬動学的パラメーターはほとんどかわらず、食事による影響はほとんど認められなかった。また、未変化体の尿中排泄率は空腹、食後投与のいずれにおいても48時間までに約80%であった¹⁾。

喀痰、唾液、前立腺液、関節液、涙液、房水液などへの移行は血清中レベルとほぼ同程度であり、胆汁中および胆嚢、前立腺、女性性器内などの各組織には血清中レベル以上に高濃度の移行が認められた¹⁾。

また、急性毒性、亜急性毒性および一般薬理試験等の結果から、本剤は安全性の高いことが示唆された¹⁾。

本剤と抗炎症剤との相互作用について、マウス、ラット、ネコを用いて検討した結果、本剤はフェンブフェンなど2,3の抗炎症薬と併用することにより痙攣を誘発するが、その程度はエノキサシンとフェンブフェンの併用時より軽度であった⁵⁾。

臨床的検討は1985年12月から全国規模の研究が続けられ、その結果は第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム(3)¹⁾で発表された。効果判定可能総症例2436例中有効例は1892例で総有効率77.7%であり、呼吸器感染症では、571例中有効は450例で、有効率は78.8%であ

った。

今回我々は、軽症の呼吸器感染症9例に対し、NY-198を1回200mg 1日3回投与し88.9%の有効率を得たが、これは全国集計成績とほぼ一致した優れた効果であった。

検出菌別細菌学的効果は、9例中6例に認められ、*K. pneumoniae*の3例中2例が消失し、他の1例は減少した。*S. aureus*の2例は全例消失し、*H. influenzae*の1例も消失した。症例数が少ないが6例中5例が消失し、消失率は83%で全国例とほぼ一致(グラム陽性菌80.6%、グラム陰性菌84.6%、嫌気性菌70.4%)していた。

副作用は2546例中88例(3.5%)にみられたが、重篤なものはなく、主なものは中枢神経系症状22例(0.9%)、消化器症状46例(1.8%)であった。

臨床検査値の異常は90例(3.5%)にみられ、主なものはトランスアミラーゼの上昇48例(1.9%)および好酸球増多12例(0.5%)で、他の抗菌剤と比較して差は認められなかった。

しかし、今回の試験では、副作用および臨床検査値の異常は1例も認められなかったことよりNY-198は呼吸器感染症に対して有効性および安全性の高い薬剤であるといえる。

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) 三木文雄：呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準。Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980
- 3) 松本慶蔵、前川暢夫、長浜文雄、今野 淳、滝沢敬夫、西本幸男、長野 準、楠 正：慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究。Chemotherapy 31: 67~78, 1983
- 4) 平賀洋明、阿部政次、菊池弘毅、中橋 勝：他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 33: 1111~1124, 1980
- 5) 山本研一、他：新キノロン系合成抗菌剤と非ステロイド系抗炎症薬の併用により誘発される痙攣発作-NY-198の中枢作用を中心に-。Chemotherapy 36(S-2): 300~324, 1988

CLINICAL STUDY OF NY-198 IN RESPIRATORY INFECTIONS

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Japanese National Railways, Sapporo

NY-198, a new pyridone carboxylic acid derivative antimicrobial agent, which has a broad and potent spectrum of antimicrobial activity against both Gram-negative and-positive and anaerobic bacteria.

A clinical study of NY-198 was performed on respiratory infections. The results are summarized as follows:

1. The clinical efficacy rate was 88.9%, i.e., good in 8 cases, fair in 1 case.
2. Results were good in 1 of acute pneumonia, in all 3 cases of acute bronchitis and in 4 of 5 cases of chronic bronchitis.
3. Neither side-effects nor abnormal laboratory findings were found in any of these cases.
4. From these results, we consider NY-198 to be very useful in the treatment of respiratory infections.