

呼吸器感染症における NY-198 の臨床治験成績

井田 士 朗・進藤百合子・滝島 任

東北大学医学部第一内科

新たなピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である NY-198 を 8 名の呼吸器感染症患者に使用し、その臨床および細菌学的効果と副作用について検討した。

症例は 24 歳から 75 歳の男性 4 例、女性 4 例で、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 1 例、気管支喘息の感染性増悪 1 例、急性気管支炎 2 例であった。起炎菌としては、*Haemophilus influenzae* 4 例、*Staphylococcus aureus* 1 例、*Branhamella catarrhalis* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 2 例であった。

これらの感染症に本剤 1 回 100mg 1 日 3 回、14~16 日間投与した。その結果、5 例において除菌され、1 例で減少、1 例で不変、1 例で菌交代を起こした。

臨床症状の改善、検査所見の変化から、著効ないし有効例は 8 例中 5 例、有効率は 62.5% であった。

NY-198 は北陸製薬株式会社で新規合成された経口用抗菌剤で、わが国では塩野義製薬株式会社との共同開発品である。その化学構造は Fig. 1 の如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-メチルピペラジノ基を有する。

本剤はグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌及び嫌気性菌に対し殺菌的に作用し、norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX) などに匹敵する強い抗菌活性を有し、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する¹⁾。また本剤の経口投与による血中濃度の上昇、組織移行は極めて良好であり、肺組織内濃度は血清とほぼ同レベルに達する²⁾。

今回、我々は呼吸器感染症 8 症例に本剤を投与し、その臨床効果を検討すると共に本剤の有用性について調べた。

I 検討方法

1. 研究対象

治験対象者は昭和 61 年 7 月から 62 年 1 月までに東北大学医学部付属病院第一内科に入院した、あるいは外来で治療を受けた患者で 24 歳から 75 歳の 8 症例 (男性 4 例、女性 4 例) であり、治験に際しては患者の同意を得た上で行われた。そのうち、4 例が慢性気管支炎、1 例が気管支拡張症、1 例が気管支喘息でそれぞれ気道感染をきたした症例であり、残り 2 例は基礎疾患に合併した急性気管支炎の症例であった。起炎菌の検索は、喀痰定量培養法³⁾により、 10^7 cells/ml 以上の菌数を示したもの

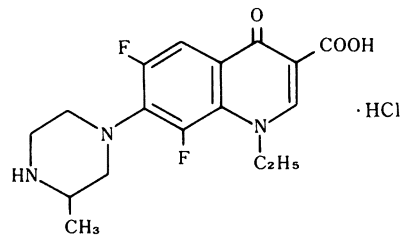


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

を有意菌とした。

その内訳は *Haemophilus influenzae* 4 株、*Staphylococcus aureus* 1 株、*Branhamella catarrhalis* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株である。

2. 実施方法

NY-198 を 1 日 300mg、3 回に分けて投与した。投与日数は 14~16 日 (平均 14.3 日)、総投与量は 4.1~6.1g (平均 4.5g) であった。

3. 治療効果の判定

臨床効果の判定は、症状の軽快 (呼吸困難の消失、喀痰量の減少など)、臨床検査値の改善 (赤沈、CRP、白血球数の正常化、起炎菌の消長) および胸部 X 線所見の改善を指標にした。治療開始後短期間 (通常 1 週間以内) に症状が軽快し、臨床検査値の改善をみた場合は「著効」、臨床症状、検査値とも改善が緩徐で 1 週間以上要した場合「有効」、臨床検査値の改善が認められても症状の改善が明らかでない場合は「やや有効」、また臨床症状、検査値とも改善しなかった場合は「無効」とした。

4. 血中及び喀痰中薬剤濃度測定

3例について、NY-198投与開始日の血中及び喀痰中濃度を測定した。採血は投与開始前及び開始後1, 2, 4, 6時間毎に行い、喀痰は投与前から2時間ずつ蓄痰し、それぞれのNY-198濃度を high performance liquid chromatography (HPLC) にて測定した。測定は、塩野義製薬(株)製造部において実施された。

II 成績

8症例にNY-198を使用した臨床治療成績は Table 1及び2に示した。臨床効果は8例中「著効」2例、「有効」3例、「やや有効」2例、「無効」1例となり有効率(著効あるいは有効)は62.5%であった。細菌学的効果は「消失」5例、「減少」1例、「不変」1例、「菌交代」1例であった。本剤によると考えられる副作用は認められなかったが、臨床検査値の異常については、1例にアルカリフォスファターゼの軽度上昇が認められた。しかし、投与中止により速やかに正常に復した。以下に症例を提示する。

症例1は41歳男性、慢性気管支炎の患者であるが、風邪を契機に、咳嗽、喀痰量が増加した。*H. influenzae* 1×10^8 /ml が検出されたため amoxicillin (AMPC) + clavulanic acid (CVA) (Augmentin®) 1.5g/日を14日間投与したか症状改善しないため、本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。3日目より症状軽減し、7日後の喀痰中には有意菌は検出されなかった。臨床効果は「著効」と判定した。副作用はなかった。

症例2は54歳の慢性気管支炎の女性である。慢性肝炎の合併症がある。数ヶ月前より咳嗽、喀痰の増加に気付いていたが、症状の悪化と共に、喀痰中に *S. aureus* 4×10^7 /ml が検出されたため、本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。投与開始5日目頃から喀痰の膿性が低下し、培養でも、*S. aureus* は 5×10^4 /ml と減少した。赤沈、末梢白血球は投与前後で変化がなかった。臨床効果は「有効」と判定した。本剤投与による臨床検査値の異常はなかった。

症例3は72歳の男性。当初心房細動、Adams-Stokes 症候群のために当科に入院し、心臓ペースメーカー植込み術を受けたが、1ヵ月後に、発熱と共に咳嗽、喀痰が出現した。胸部 X 線写真上肺炎の陰影はなく、喀痰中に *H. influenzae* $> 1 \times 10^8$ /ml が検出されたため、急性気管支炎として本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。投与開始時すでに解熱していたが、4日目頃より咳嗽消失、喀痰もほとんどみられなくなった。4日後の喀痰培養では有意菌は検出されなかった。臨床検査上も、末梢白血球の減少、CRP の改善がみとめられ「著効」と判定した。副作用はなかった。

症例4は急性気管支炎の75歳の女性。糖尿病、高血圧症、陳旧性心筋梗塞があり、うっ血性心不全のため入院となったが、咳嗽、喀痰が続き、喀痰中に *P. aeruginosa* (mucoid Type) 2×10^7 /ml が検出されたため、本剤1回100mgの1日3回投与を開始した。投与2日後から、喀痰の切れがやや良くなり、その後の培養では、*P. aeruginosa* が検出されなくなった。しかし、自覚症状の改善が悪く、炎症反応も変化しなかったため「やや有効」と判定した。この症例の本剤投与時の血中及び喀痰中濃度を Fig. 2-a に示す。服用後2時間から一定した高い血中濃度が得られ、8時間後まで持続した。又、本剤の喀痰中濃度は血中のそれと同程度であった。

症例5は慢性気管支炎の72歳の男性。4年間の既往があり、感染性増悪をくりかえしていた。喀痰中の *H. influenzae* $> 1 \times 10^8$ /ml に対して本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。喀痰の膿性は変化なく、やや切れが良くなったようであったが、投与最終日の14日目に再び喀痰の切れが悪くなった。細菌学的には、投与5日後の培養では有意菌が検出されなかったが、14日後の培養で *S. pneumoniae* 1×10^8 /ml が検出され菌交代がみられた。本剤の血中及び喀痰中濃度を Fig. 2-b に示した。投与後4時間後までは血中及び喀痰中濃度ともあまり上がらなかったが6時間後には高い喀痰中濃度が認められ、本剤の喀痰への移行が良いことを示した。本症例は臨床的に「無効」と判定した。副作用はなかったがアルカリフォスファターゼの軽度上昇が14日後にみられた。これは服用中止後、速やかに正常に復した。

症例6は気管支喘息の24歳の男性。副腎皮質ホルモン剤を長期にわたり経口投与されており、時々、呼吸器感染症状が出現する症例である。今回、喘息発作の出現と共に喀痰中に *B. catarrhalis* (β -lactamase \oplus) $> 1 \times 10^8$ /ml が検出されたため本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。自覚症状はあまり改善しなかったが、投与4日後には、有意菌が消失した。臨床効果は「有効」と判定した。本症例の、投与開始後6時間までの本剤血中濃度は高々 $0.33 \mu\text{g/ml}$ と低く、喀痰中濃度はその $\frac{1}{2}$ から $\frac{1}{3}$ であった (Fig. 2-c)。副作用は認められなかった。

症例7は54歳の女性で、気管支拡張症の感染性増悪である。胸痛及び全身倦怠感を訴え来院したが、喀痰中に *H. influenzae* 8×10^7 /ml が検出され、胸部 X 線上、陰影の増悪が認められたため本剤1回100mg 1日3回投与を開始した。投与7日後には有意菌が消失し、X 線上の陰影の改善がみられた。しかし、咳嗽、喀痰量など自覚的な改善があまり顕著ではなく、臨床効果を「有効」と判定した。副作用はなかった。

症例8は慢性気管支炎の60歳の女性である。常に1日30mlを越える膿性痰があり、*P. aeruginosa* が検出され

Table 1. Clinical results of NY-198

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease of Combined disease	Isolated organisms		Dosage (mg × times × days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side-effects
					Before	After				
1	41	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁸ /ml	(-)	100 × 3 × 14	4.1	Excellent	None
2	54*	F	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ⁷ /ml	<i>S. aureus</i> 5 × 10 ⁸ /ml	100 × 3 × 14	4.1	Good	None
3	72*	M	Acute bronchitis	Atrial fibrillation Implantation of pacemaker	<i>H. influenzae</i> >1 × 10 ⁸ /ml	(-)	100 × 3 × 14	4.1	Excellent	None
4	75*	F	Acute bronchitis	Old myocardial infarction Cardiac failure, Hypertension Diabetes mellitus	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid Type) 2 × 10 ⁷ /ml	(-)	100 × 3 × 16	4.8	Fair	None
5	72*	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> >1 × 10 ⁸ /ml	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸ /ml	100 × 3 × 14	4.2	Poor	Al-p 107 → 150
6	24*	M	Bronchial asthma	(-)	<i>B. catarrhalis</i> (β-lactamase⊕) >1 × 10 ⁸ /ml	(-)	100 × 3 × 14	4.2	Good	None
7	54	F	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> 8 × 10 ⁷ /ml	(-)	100 × 3 × 7 200 × 3 × 7	6.1	Good	None
8	60	F	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ /ml	<i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 ⁷ /ml	100 × 3 × 14	4.1	Fair	None

* Inpatient (outpatients without asterisk)

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

Case No.	Before (B) & After (A)	Peripheral blood						Liver function			Renal function	
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
1	B	471	14.2	42.7	8800	0	15	18	125	NT	NT	
	A	479	14.8	43.6	4200	1	16	18	NT	20	0.8	
2	B	362	11.4	33.2	5800	4	115	141	178	20	0.8	
	A	395	11.9	36.0	6000	1	50	49	144	NT	NT	
3	B	418	12.5	37.2	6200	6	27	17	73	14	0.9	
	A	404	12.0	35.7	4500	1	30	20	70	18	0.9	
4	B	445	10.8	32.7	5800	5	17	6	37	31	1.2	
	A	403	9.9	29.6	6800	3	17	5	NT	21	1.2	
5	B	468	15.7	46.9	6400	2	19	17	107	14	0.7	
	A	471	15.7	46.5	5800	2	20	17	150	11	0.9	
6	B	553	15.6	46.5	9200	1	39	89	136	16	0.8	
	A	533	15.2	44.1	9400	2	33	58	115	11	0.8	
7	B	455	12.7	38.4	4600	1	18	10	NT	NT	NT	
	A	NT	NT	NT	NT	NT	24	16	42	NT	NT	
8	B	513	13.8	41.9	5900	6	22	16	78	17	0.6	
	A	495	13.2	41.0	6100	6	18	16	72	16	0.6	

NT = not tested

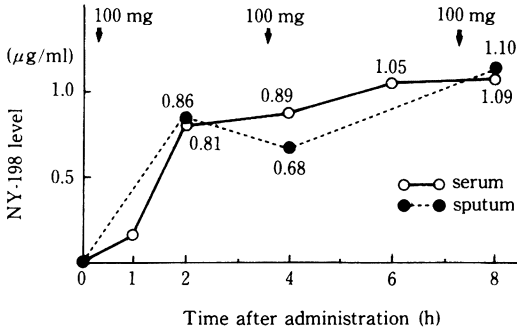


Fig. 2-a. Serum and sputum levels after oral administration of 100mg NY-198 (case 4, HPLC)

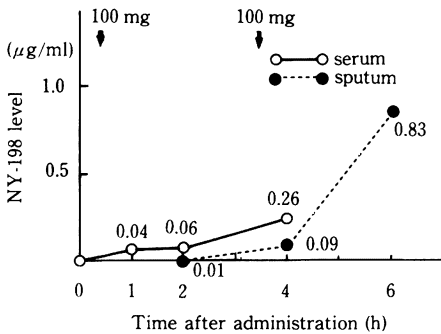


Fig. 2-b. Serum and sputum levels after oral administration of 100mg NY-198 (case 5, HPLC)

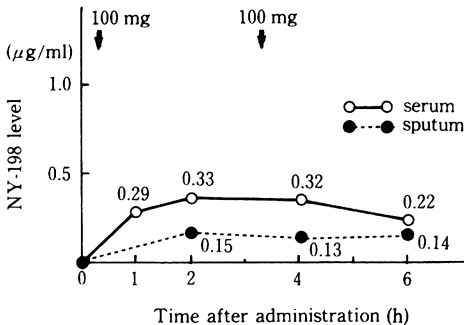


Fig. 2-c. Serum and sputum levels after oral administration of 100mg NY-198 (case 6, HPLC)

ていたが、喀痰量が多くなり、息切れが強くなったため本剤1回100mg 1日3回投与開始した。投与後1日目頃から、喀痰の切れが良くなり、色も淡くなったが、経過中、*P. aeruginosa*の菌量に変化はなかった。炎症反応では、赤沈、末梢白血球数に変化なかったがCRPは(+)

から(-)へと改善した。臨床効果は「やや有効」と判定した。副作用は認められなかった。

III 考察

NY-198はピリドンカルボン酸系に属する新しい合成抗菌剤である。フッ素置換キノロンカルボン酸骨格の3位C置換ピペラジノ基を有する化合物で、抗菌力、経口吸収率及び尿中排泄に優れ、代謝的に安定でかつ安全性の高いことが報告されている^{4,5)}。NY-198はグラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌に対して優れた抗菌力を示すが、*in vitro*においては、NFLXおよびOFLXとはほぼ同程度、*in vivo*においては同程度以上の効果が期待される¹⁾。そこで私達は*H. influenzae*を起炎菌とする呼吸器感染症4例、*S. aureus* 1例、*B. catarrhalis* 1例、*P. aeruginosa* 2例につきNY-198の治験を試み、その臨床的効果について検討を加えた結果、有効率62.5%という結果を得た。

*H. influenzae*は呼吸器感染症の重要な起炎菌で、東北大学第1内科においても毎年呼吸器分離菌の20~30%をしめる⁶⁾。今回臨床治験をした中でも、*H. influenzae*を起炎菌としたものは一番多かったが、この菌についてのみ検討すると、4例中3例が菌消失し、臨床効果も「有効」以上であり、呼吸器感染症における本剤の有用性を示唆した。残り1例は、*H. influenzae*は消失したが*S. pneumoniae*に菌交代をおこした。*S. pneumoniae*に対する本剤のMICはNFLXやOFLXなどと共に高く⁷⁾、本剤投与中は*S. pneumoniae*の菌交代に注意を払うべきであろう。

*B. catarrhalis*は呼吸器感染症の起炎菌として年々増加してきており、その約80%が β -lactamase産生株であることが示されている⁸⁾。今回1例に本菌が検出されたが、本剤投与により菌消失をみた。

*P. aeruginosa*が検出された1例は年余にわたる難治性呼吸器感染症であるが、臨床的に若干の改善はみたとの菌消失にはいたらなかった。本剤の*P. aeruginosa*に対するMICが0.4~12.5 μ g/mlと報告されているので¹⁾、投与量を1回200mg 1日3回投与で検討すべきであったかもしれない。

以上8例に本剤を使用した結果から、*H. influenzae*をはじめとする呼吸器感染症に対する本剤の臨床的有用性が確かめられた。又、本剤は、経口剤であるが喀痰中移行が良いので、感染症増悪をくりかえす慢性呼吸器疾患患者の外來でのコントロールに特に有用であると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 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) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 竜 : 喀痰内細菌叢定量培養法 $\geq 10^7$ /mlの意義. 日本胸部疾患学会雑誌16 (2) : 77~89, 1978
- 4) 八木典幸, 桶崎英一, 小川信男, 越中栄一, 加藤日出男, 伊藤安夫 : 新規キノロンカルボン酸誘導体の合成及びその抗菌活性. 日本薬学会第105回講演要旨集 : 521, 金沢, 1985
- 5) KATO, H. ; O. NAGATA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, Y. ITO, T. TERASAKI & A. TUZI : NY-198, a new antimicrobial agent of quinolone. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 195, Minneapolis, 1985
- 6) 西岡きよ : 菌側因子をめぐる細菌の動向—*Streptococcus pneumoniae*—. 臨床と細菌 11 : 397~401, 1984
- 7) 大野勲, 井田士朗 : 呼吸器感染症からみた新化学療法剤の開発動向 b. 合成抗菌剤. 日本臨床45(3) : 131~136, 1987
- 8) 西岡きよ, 井田士朗, 滝島任 : 呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性 : Jpn. J. Antibiot. 37 : 1289~1293, 1984

CLINICAL TRIAL OF NY-198 IN PATIENTS
WITH RESPIRATORY TRACT INFECTION

SHIROH IDA, YURIKO SHINDOH, and TAMOTSU TAKISHIMA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University, Sendai

We administered NY-198, a newly synthesized pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, to patients with respiratory tract infection in order to evaluate its clinical usefulness. Bacterial infections occurring in eight patients included: acute bronchitis (2), chronic bronchitis(4), bronchiectasis (1) and bronchial asthma (1). Investigation of the relevant pathogens by quantitative sputum culture revealed 4 strains of *H. influenzae*, 2 of *P. aeruginosa* and 1 each of *B. catarrhalis* and *S. aureus*. The patients were treated orally at a daily dose of 300 mg three times a day for 14-16 days. Further bacteriological examination demonstrated that pathogenic bacteria disappeared in 5 of 8 cases, decreased in 1, remained unchanged in 1, and was substituted by *S. pneumoniae* in 1 case.

Overall clinical efficacy based on improvement in subjective symptoms and disappearance of inflammatory reactions was excellent or good in five cases (62.5%). No side-effect was noted, except for slight impairment of liver function in one case, whose abnormal data did not seem serious because values normalized immediately after discontinuation of the drug.