

## 呼吸器感染症に対する NY-198 の使用経験

林 泉・大沼 菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

呼吸器感染症 6 例に対する NY-198 の薬効を検討し次の結果を得た。

1. 本剤投与前の喀痰から分離された起炎菌は *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *Haemophilus influenzae* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株 計 6 株であったが, *S. pneumoniae* の 2 株が消失, *S. pneumoniae* の 1 株, *H. influenzae* の 1 株, *P. aeruginosa* の 1 株が減少, *H. influenzae* の 1 株が不変であった (除菌率 33.3%)。
2. 臨床効果は著効 1 例, 有効 5 例で, 全例有効以上であった (有効率 100%)。
3. 副作用および臨床検査値異常出現はみられなかった。

NY-198 は北陸製薬株式会社, 塩野義製薬株式会社で共同開発された経口用ニュー・キノロン系抗菌剤で, 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。

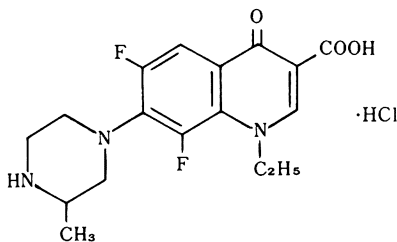


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

本剤は殺菌的に作用し, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* など, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有する。従来のナリジクス酸耐性菌にも強く, 種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する<sup>1,2)</sup>。

本剤の抗菌作用機序は菌の核酸に対する DNA ジャイレースを阻害することにあるのは, 他のニュー・キノロン剤と同じである。

各種実験的マウス感染症に対する感染防禦効果では protective effect が同系統の薬剤に比較して優れている<sup>3)</sup>。

本剤を 200mg 単回経口投与すると, 血中濃度は 60 分後に

最高となり, Cmax は 1.7~2.0 $\mu$ g/ml 程度となる。血中半減期は比較的長く, 6~8 時間と考えられる。各組織への移行も良好で, 特に喀痰内移行は血中のそれと同程度に達すると言われ, 喀痰内に 8~12 時間有効濃度が存在すると考えられる<sup>3)</sup>。

排泄は尿路を通じて行なわれ, 48 時間以内に 80% が未変化体のまま排泄される<sup>3)</sup>。

その他の特徴として, 消化管への影響が少ないこと, 腸内細菌叢への影響が少ないこと, 骨への蓄積傾向がないこと, 胆汁へは血中の 3~7 倍と高濃度移行することなどがあるが, 特に胆汁内濃度が高いことの原因として腸内循環が考えられている。それは, NY-198 が胆汁酸と結合して腸内に分泌されたものが, 腸内で結合がはずれて再吸収されるためと思われる。

この系統の薬剤は中枢神経系の障害が問題となるが, NY-198 単剤の常用量 (1 回 200mg と考えられる) では問題ないが, その 10 倍程度以上の高濃度ではケイレンなどの症状が出現する可能性がある。fenbufen などの消炎鎮痛剤との併用では濃度依存性にマウスにケイレン発作を誘発し得るという報告もあり, 他薬剤に比し弱いというものの考慮に入れておくべき点と思われる。

以上の性質をふまえて呼吸器感染症 (RTI) 6 例に本剤を投与した。

## I 目的

RTI に NY-198 を経口投与し, その薬効・安全性・有用性・忍容性を検討する。

## II 対象

53 歳から 72 歳までの成人で男性 3 例, 女性 3 例計 6 例に投与された。その内訳は, 肺炎 1 例, 慢性気管支炎の

Table 1. Therapeutic effect of NY-198 in RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side- effects
					Before	After		
1	T. N. 53 M	Pneumonia	Asthma bronchitis	mg days 200×3×7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
2	K. S. 65 F	Chr. bronchitis	Pulm. fibrosis	200×3×7	<i>S. pneumoniae</i> (##)	(-)	Good	(-)
3	T. Y. 64 M	Chr. bronchitis	C. P. E.	200×3×7	<i>S. pneumoniae</i> (##)	(-)	Good	(-)
4	F. O. 72 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200×3×7	<i>S. pneumoniae</i> (##) <i>H. influenzae</i> (##)	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (##)	Good	(-)
5	K. T. 68 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200×3×7	<i>H. influenzae</i> (##)	<i>H. influenzae</i> (+)	Good	(-)
6	M. K. 72 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200×3×14	<i>P. aeruginosa</i> (##)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	Good	(-)

N. F. : Normal flora

C. P. E. : Chronic pulmonary emphysema

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

No.	RBC (×10 <sup>4</sup> / mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Eo. (%)	Platelet (×10 <sup>4</sup> / mm <sup>3</sup> )	ESR (60 min)	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	512	13400	16.0	2	37.7	10	+2	30	20	114	16.9	0.8
	448	6800	14.1	3	36.3	5	-	19	14	88	14.3	0.9
2	400	12700	12.0	2	28.5	55	+2	17	10	91	15.3	0.7
	389	11400	11.5	1	26.0	62	+1	18	12	90	18.7	0.7
3	482	8400	16.0	1	31.1	15	+1	24	17	135	11.6	0.7
	469	7400	15.7	1	34.1	9	-	31	22	126	11.9	0.6
4	416	6800	13.5	2	21.7	56	+2	50	29	89	16.0	0.5
	403	5800	13.9	1	23.4	32	±	33	19	90	13.9	0.5
5	359	8100	13.3	0	37.8	25	+1	7	9	98	16.3	0.6
	358	8000	13.1	1	34.7	25	±	7	6	84	14.1	0.7
6	444	6100	13.6	4	33.1	42	+3	19	10	100	11.9	0.8
	462	6300	14.5	2	32.5	20	+1	22	11	111	11.5	0.9

感染性急性増悪 2 例, 気管支拡張症の感染 3 例である。

は 7 日間 5 例, 14 日間 1 例であった。

## III 投与方法・量・期間

## IV 臨床効果判定基準

NY-198を 1 回 200mg 1 日 3 回経口投与した。投与期間

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査

Table 3. Combined action of FOM and other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	FIC index	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	FIC index
PIPC	FOM 600 → 12.5	0.27	DKB	FOM 600 → 50	0.14
	PIPC 12.5 → 3.13			DKB 6.25 → 0.39	
SBPC	FOM 600 → 50	0.14	TOB	FOM 600 → 12.5	0.09
	SBPC 100 → 6.25			TOB 6.25 → 0.39	
CFS	FOM 600 → 6.25	0.07	GM	FOM 600 → 1.56	0.03
	CFS 50 → 3.13			GM 6.25 → 0.2	
CPZ	FOM 600 → 6.25	0.04	AMK	FOM 600 → 1.56	0.06
	CPZ 100 → 3.13			AMK 12.5 → 0.78	
CTX	FOM 600 → 3.13	0.05	NFLX	FOM 100 → 6.25	0.29
	CTX 25 → 0.39			NFLX 0.78 → 0.2	
CMX	FOM 600 → 12.5	0.04	NFLX	FOM 600 → 12.5	0.06
	CMX 50 → 0.78			NFLX 100 → 3.13	
CPM	FOM 600 → 0.78	0.13	OFLX	FOM 600 → 0.78	0.03
	CPM 12.5 → 1.56			OFLX 25 → 0.78	
CAZ	FOM 600 → 25	0.03	ENX	FOM 600 → 12.5	0.05
	CAZ 12.5 → 0.39			ENX 200 → 6.25	
MINO	FOM 600 → 3.13	0.02	NY-198	FOM 600 → 1.56	0.01
	MINO 25 → 0.39			NY-198 100 → 0.2	

値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後、7日後、14日後に判定した。投与が14日間に満たないものは投与終了時に行なった。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESRなどの臨床検査値が3日以内に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたもの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

## V 成績

### 1. 細菌学的効果

本剤使用前に喀痰から分離された起炎菌は *Streptococcus pneumoniae* 3株、*H. influenzae* 2株、*P. aeruginosa* 1株計6株であったが、*S. pneumoniae* の2株が消失、*S. pneumoniae* の1株、*H. influenzae* の1株、*P. aeruginosa* の1株が減少、*H. influenzae* の1株が不変であった（除菌率33.3%）(Table 1)。

### 2. 臨床効果

6症例中著効1例、有効5例で、全例有効以上であった（有効率100%）。

## VI 副作用

臨床的副作用は1例にも認められなかった。特に神経症状を思わせる変化も訴えもなかった。また、本剤によると思われる臨床検査値の異常は発現しなかった（Table 2）。

## VII 忍容性

本剤は内服する上で特に抵抗もなく、室温保存にて特別の変化も来たさず、忍容性も良いと思われた。

## VIII 考察

いわゆるニュー・キノロン系抗菌剤といわれる薬剤は、本邦ではすでに norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX) が発売され、ciprofloxacin (CPFX)、T-3262 が開発中であるが、NY-198 も含めこれらに共通な点にフッ素を導入したことがある。フッ素を導入した利点は種々あるが、抗菌スペクトラムが極端に拡大されたことと、抗菌力が格段に強化されたことである。NY-198 もフッ素を2つ持ち、抗菌力は強力である。ニュー・キノロン剤が世に出てから RTI の中で中等症以下の肺炎は経口剤で癒し得る時代が到来したとの声

もあり、我々も十分その恩恵に浴している。RTIの主要起炎菌とされるいくつかの菌、例えば *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa*, *Branhamella* 等は *S. pneumoniae* を除いて NY-198は十分カバーするが、*S. pneumoniae* に対してはやや弱いとされる。しかし新薬シンポジウムの成績によると常用量では77.8%の除菌率と良い成績であった。*P. aeruginosa* に対し NY-198は、NFLX>NY-198=OFLXの抗菌力とされ、NFLXにややおとるものの OFLX にほぼ匹敵するとされる。しかし実際の臨床成績では我々のところでも減少にとどまったし、新薬シンポジウムの成績でも54株中12株(31.5%)の除菌率であったことから、ニューキノロン単剤での治療には限界があるものと考え。この分野の打開策として我々は NFLX と fosfomycin (FOM) の経口剤どうしの併用療法で良い成績を得ていることから (Table 3), NY-198と FOMの併用も一考されるべきと考える。実際 FOMと他剤の併用効果を検討した多剤耐性緑膿菌に対するチェッカーボード法による FIC index の算出では最も良い成績を得ており、併用療法による本剤の緑膿菌対策に関し興味深い。

一般にニューキノロン剤は、成長期の骨末端に蓄積性があるらしいことから、小児科領域において要注意とされているが、NY-198は骨への蓄積性があまりないと言われ注目したい。また、NY-198の血中半減期が6~8時間と長いのは一つの特徴であり、我々は1日3回投与を行なったが、1日2回投与でも臨床効果が期待できる可能性が高い。

本剤はある程度嫌気性菌にも有効であるが、腸内細菌叢への影響が少ないことから消化管への影響が少ない点

と合わせ、使用しやすい薬剤と言える。我々のケースでも消化管のトラブルは皆無であった。

ニューキノロン剤はテオフィリンとの併用において、その血中レベルを上昇させるとされる。しかし NY-198はその影響が他剤より少ないと考えられ、閉塞性呼吸器疾患に伴う慢性気道感染症に対しテオフィリンとの併用投与が可能であろう。しかし、注意しつつ使用することは勿論である。

生体内防禦能が他のニューキノロン剤に比較し優れている点も臨床家にとっては期待度の高い点である。

以上、ニューキノロンの中で NY-198は種々の特徴を有するが、RTIとしては有用性、安全性、忍容性を兼ね兼ねた薬剤であると言える。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 林 泉: 呼吸器科領域における Norfloxacin と Fosfomycin との併用について。日本感染症学会誌投稿中

## CLINICAL RESULTS OF NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Iwaki

We clinically evaluated NY-198 in 6 patients with respiratory tract infection, 3 males and 3 females aged from 53 to 72 years old. NY-198 was given orally at daily doses of 600mg in three divided portions. The duration of administration was 7 days in five patients and 14 days in one.

A total of 6 strains comprising *S. pneumoniae* (3), *H. influenzae* (2) and *P. aeruginosa* (1), was identified from sputum before administration. Two strains of *S. pneumoniae* were eradicated, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *P. aeruginosa* decreased, and 1 strain of *H. influenzae* was unchanged.

The clinical efficacy rate was 100%: excellent in 1 case and good in 5. There were no side-effects or abnormal findings in laboratory test values in any of the patients.

From the above results, we conclude that NY-198 is an effective, safe and useful new oral new-quinolone.