

呼吸器感染症における NY-198の臨床的検討

渡辺一功・浜本恒男・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

新たに北陸製薬株式会社で開発され、塩野義製薬株式会社と共同開発中のキノロンカルボン酸系の経口合成抗菌剤の NY-198を呼吸器感染症12例に投与し、その臨床効果と副作用などについて検討した。対象症例は男性、女性各6例、年齢分布は25歳より74歳(平均年齢54.4歳)におよび、疾患の内訳は急性気管支炎、急性咽喉炎各3例、感染を伴った気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、びまん性汎細気管支炎、肺炎各1例の計12例である。投与方法は1回100mg、1日3回が5例、1回200mg、1日3回が7例で、投与日数は1例を除き最短4日、最長14日(平均投与日数9.7日)、総投与量は1.5gより8.4g(平均総投与量4.2g)であった。臨床効果は有効8例、やや有効1例、無効2例、判定不能1例で、有効率は72.7%であった。疾患別では急性咽喉炎3例は全て有効、急性気管支炎3例中有効2例、効果判定不能1例。感染を伴った気管支拡張症2例は有効、慢性気管支炎の2例(緑膿菌による)はやや有効1例、無効1例、肺炎は有効、びまん性汎細気管支炎は無効であった。

細菌学的検討は7例に喀痰培養を行ない、*Pseudomonas aeruginosa*の4例は2例が除菌不能、*Haemophilus influenzae*の1例は除菌できたが、1例で正常細菌叢から*H. influenzae*に菌交代した。副作用としては1例に手のしびれ感を認めたが、発熱、発疹、嘔気、嘔吐、下痢、めまい等はなく臨床検査値でも本剤によると思われる異常値は認めなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社で新規に合成され、塩野義製薬株式会社と共同開発中のキノロンカルボン酸系の経口用抗菌剤で、Fig. 1にその化学構造式を示すように、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もっている。

本剤は殺菌性に作用し、*in vitro*において *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *Serratia* spp, *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て広範囲な抗菌活性をもち、さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示している。その抗菌力は pipemidic acid (PPA) をはるかに凌ぎ、norfloxacin (NFLX) および ofloxacin (OFLX) とほぼ同程度であり、さらに感染防御効果による *in vivo* の抗菌力においても本剤は優れた効果を示している。

今回、われわれは呼吸器感染症12例に本剤を使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

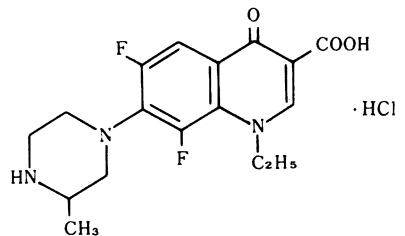


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科および関連病院内科における Table 1 に示した12例の呼吸器感染症例である。

年齢分布は25歳より74歳で、平均年齢は54.4歳、男女比は男性6例、女性6例である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで、急性咽喉炎、急性気管支炎各3例、感染を伴った気管支拡張症、慢性気管支炎各2例、びまん性汎細気管支炎、肺炎各1例である。

本剤投与前にキノロンカルボン酸系抗菌剤に対する薬剤アレルギー既往歴を問診したのちに投与を開始した。

投与方法は1回100mg、1日3回投与例が5例、1回

Table 1. Clinical trials of NY-198

Case No.	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before ↓ After	Effect		Side-effects
							Bacteriological	Clinical	
1. T.H.	60, F	Chr. bronchitis Anaemia	0.1 × 3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (M) 3(+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M) 3(+)	Persisted	Poor	(-)
2. N.Y.	66, F	Chr. bronchitis Lung cyst, Liver cirrhosis	0.1 × 3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (M) 1(+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (M) 3(+)	Persisted	Fair	(-)
3. M.O.	64, F	Pneumonia Bronchiectasis	0.1 × 3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (NG) 3(+) ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
4. N.Y.	74, M	Bronchiectasis old lung tbc.	0.2 × 3	14	8.4	<i>H. inf.</i> 3(+) <i>E. cloacae</i> 1(+) ↓ <i>S. aureus</i> , 1(+) ↓ N.F.	Eradicated	Good	(-)
5. E.U.	72, F	Bronchiectasis	0.1 × 3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (M) 3(+) ↓ N.D.	Unknown	Good	(-)
6. M.T.	45, M	DPB	0.2 × 3	14	8.4	N.F. ↓ <i>H. influenzae</i> 3(+)	Exchanged	Poor	(-)
7. Y.N.	49, F	Acute pharyngitis Bronchial asthma	0.1 × 3	5	1.5	N.D.	Unknown	Good	(-)
8. T.M. (1)	32, M	Acute pharyngitis	0.2 × 3	4	2.4	N.D.	Unknown	Good	(-)
9. T.M. (2)	25, M	Acute bronchitis	0.2 × 3	5	3.0	N.D.	Unknown	Good	(-)
10. A.I.	52, F	Acute pharyngitis	0.2 × 3	4	2.4	N.D.	Unknown	Good	(-)
11. M.I.	42, M	Acute bronchitis Angina pectoris	0.2 × 3	1	0.6	N.F. ↓ N.D.	Unknown	Unevaluable	(+)*
12. T.I.	72, M	Acute bronchitis	0.2 × 3	5	3.0	N.D.	Unknown	Good	(-)

N. D. : Not done, N. F. : Normal flora

* Numbrness in hand

200mg, 1日3回投与例が7例であった。投与期間は症例11の自分で服薬を中止した例を除いては、最短4日、最長14日であり、平均投与日数は9.7日、総投与量は1.5gより最大8.4gであり、平均投与量は4.2gであった。

臨床効果の判定は自・他覚症状のほか、白血球数、CRP、赤沈、胸部X線所見などの諸検査成績と起炎菌の推移、喀痰量、喀痰の性状などを参考として総合的に判断し、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)および投与日数が短く本剤の効果判定をしがたい症例は効果判定不能(Unevaluable)とした。

II 成績

臨床成績はTable 1に示すごとくで、有効8例、やや有効1例、無効2例、効果判定不能1例で、有効率は72.7%であった。

疾患別では急性咽頭炎の3例は全て有効、急性気管支炎の3例は有効2例、効果判定不能1例であった。効果判定不能は症例11の42歳の男性例で、本剤を1回200mg、1日3回服用後に手のしびれ感を認め自分で服薬を中止した例である。慢性気管支炎の2例はともに*P. aeruginosa* (ムコイド型)の症例であるが、やや有効1例、無効1例であり、感染を伴った気管支拡張症の2例はともに有効、びまん性汎細気管支炎の1例は無効、肺炎の1例は有効であった。

細菌学的効果は本剤投与前に7例に喀痰培養を行ない起炎菌の確定につとめたが、症例1, 2, 5で*P. aeruginosa* (ムコイド型)を、症例3で*P. aeruginosa* (非ムコイド型)を、症例4で*H. influenzae*を分離したが、症例6, 11はnormal floraのみであった。本剤投与により症例1, 2の*P. aeruginosa* (ムコイド型)は除菌不能で、臨床効果も無効、やや有効にとどまった。症例3の*P. aeruginosa* (非ムコイド型)、症例5の*P. aeruginosa* (ムコイド型)はともに喀痰量が著減した有効例であるが、本剤投与14日後には喀痰培養は施行できなかったが、除菌可能例と考えられた。症例6のびまん性汎細気管支炎例ではnormal floraから本剤投与後に*H. influenzae*に菌交代した。

III 副作用

本剤投与によると思われる発熱、発疹、嘔気、嘔吐、下痢など、また、めまい、耳なりなどの中枢神経症状の副作用は認めなかったが、症例11で、1回200mg 1日3回服用後に手のしびれ感が出現し、自分で服薬を中止したが、本剤中止にて速やかに改善した。本剤投与後の臨床検査値の異常もなかった。

血液生化学的検査はTable 2に示すごとくであるが、症例2のGOT、ALPの軽度上昇は本症例が基礎疾患に

肝硬変があり、常時この程度の臨床検査値の変動があり本剤投与とは関係がない。なお症例7以下のALP値はBessey Lowryら法による測定値であり、正常値は93~316IU/Lであり、何れも正常範囲内である。末梢血液検査はTable 3に示すが、本剤投与により著しく変動した症例はなかった。

IV 考 按

1962年に発見されたnalidixic acid (NA)を始めとするキノロンカルボン酸系合成抗菌剤は、その後の発展によりpiromidic acid (PA)、PPAさらにcinoxacin (CINX)と着実に抗菌力を高めてきており、近年になりその抗菌力を飛躍的に高めたものとしてenoxacin (ENX)、NFLX、OFLXおよびciprofloxacin (CPFX)などがある。

北陸製薬株式会社では、抗菌力、経口吸収および尿中排泄に優れ、代謝的に安定でかつ安全性の高い合成抗菌剤の開発をめざし、1981年より、特にフッ素置換キノロンカルボン酸骨格に注目し、3位置換ピペラジノ基を有する化合物を多数スクリーニングした結果、NY-198を発見した。本剤は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¹⁾。

本剤は*in vitro*においてグラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示すが、本剤の抗菌力はグラム陽性菌に対してはOFLXよりやや劣り、陰性菌に対してはOFLXとほぼ同等と考えて良い²⁾。また各種実験的マウス感染症に対する感染防御効果では同系統の薬剤に比較して優れているという。

本剤を健康成人に経口投与した際の吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は約6~8時間である。また各組織への移行も良好で、尿中には約80%が48時間以内に未変化体のまま排泄され、連続投与でも蓄積性は認められないという³⁾。

われわれの12例の呼吸器感染症に対する臨床成績は有効8例、やや有効1例、無効2例、効果判定不能1例で有効率は72.7% (8/11)であったが、第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム³⁾では、呼吸器感染症518例中著効64例、有効345例、やや有効66例、無効43例で有効率79.0% (409/518)であった。主な疾患別の有効率は急性気管支炎87.5% (70/80)、扁桃炎・咽頭炎89.5% (51/57)、肺炎・肺化膿症81.3% (61/75)、慢性気管支炎74.7% (68/91)、気管支拡張症の感染時68.6% (70/102)といった成績であった。分離菌別臨床効果は*S. aureus*で93.5% (43/46)、*Streptococcus pneumoniae* 85.7% (24/28)、*H. influenzae* 87.0% (67/77)、*Kleb.*

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of NY-198

Case No.	Age	Sex	S-GOT (IU/L)		S-GPT (IU/L)		ALP (K-AU)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. T. H.	60	F	21	21	8	5	11.0	10.6	12	15	0.8	0.7
2. N. Y.	66	F	20	38	8	16	13.0	14.6	15	19	0.9	1.0
3. M. O.	64	F	21	25	3	9	9.5	10.2	10	10	0.8	0.8
4. N. Y.	74	M	33	36	20	24	9.8	10.7	15	13	1.1	1.2
5. E. U.	72	F	21	21	10	7	8.3	7.8	14	19	0.7	0.6
6. M. T.	45	M	16	16	7	7	6.2	6.5	13	12	0.9	0.8
7. Y. N.	49	F		16		10		105*				0.7
8. T. M. (1)	32	M										
9. T. M. (2)	25	M	18	16	19	18	130*	140*	10	11	0.8	0.7
10. A. I.	52	F	19	18	13	10	120*	132*	17	18.7	0.9	0.8
11. M. I.	42	M		13		9		188*				
12. T. I.	72	M	20	20	14	16	198*	200*	17	16.0	0.8	0.8

* IU/L

Table 3. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of NY-198

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pl ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. T.H.	60	F	411	397	11.5	10.8	35.8	34.6	40.2	37.2	2.0	3.0
2. N.Y.	66	F	439	461	13.2	13.5	40.4	42.3	18.5	20.2	1.0	1.0
3. M.O.	64	F	425	411	11.8	11.8	37.9	36.1	11.9	10.4	0	0
4. N.Y.	74	M	591	607	17.1	17.8	51.4	53.3	24.0	23.7	1.5	2.0
5. E.U.	72	F	468	459	12.8	13.0	40.3	39.2	25.0	26.7	2.0	2.0
6. M.T.	45	M	503	505	13.4	13.8	43.3	43.0	56.3	52.3	0	2.0
7. Y.N.	49	F		416		12.0		36.0		24.8		1.0
8. T.M. (1)	32	M		456		15.0		48.0		31.0		1.0
9. T.M. (2)	25	M	482	475	14.5	14.0	47.0	46.5	25.3	28.0	0	0
10. A.I.	52	F	392	418	12.1	12.7	34.6	35.8	16.1	19.1	1.0	1.0
11. M.I.	42	M		484		15.0		43.5		17.2		5.0
12. T.I.	72	M	416	423	13.0	13.2	38.0	39.0	19.1	20.2	2.0	1.0

siella pneumoniae 88.2% (15/17), *P. aeruginosa* 50.0% (31/62) などで、主要な起炎菌に対して優れた成績であった。われわれの12例中4例に *P. aeruginosa* を分離し、2例が除菌不能であったが、2例は著明に喀痰が減少し、細菌学的検索が不能であったが、多分除菌できたものと考えられ、臨床効果も4例中2例が有効であった。

1例の *H. influenzae* は除菌でき、有効であったが、1例で normal flora から *H. influenzae* に菌交代したが臨床的には有効であった。

副作用に関しては、われわれの成績では1例に手のしびれを認めしたが、新薬シンポジウムの成績では、2546例中88例、3.46%に何らかの副作用を認めしたが、本系統の薬剤の副作用で最も懸念されるめまいを始めとする中枢神経系症状は22例、0.86%に認めたにすぎなかった。また臨床検査値異常も2546例中90例、3.53%に主にトランスアミネース上昇が認められたにすぎなかった。

これまで、抗菌剤の開発は β -lactam 系、アミノ配糖体系が主流であったが、キノロンカルボン酸系の開発は近年これらを凌駕しており、NY-198も呼吸器感染症に有用な抗菌剤の一つと考えられ、今後の十分な検討が望まれる。

文 献

- 1) HIROSE, T. ; M. INOUE, & S. MITSUHASHI, : Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium of New Quinolones : 36, Geneva, 1986
- 2) 嶋田甚五郎：今後の新キノロンの方向。化学療法の領域 3 : 536~542, 1987.
- 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

CLINICAL STUDY ON NY-198 IN RESPIRATORY INFECTIONS

KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

NY-198 is a newly developed difluorinated quinolone derivative characterised by a C-methyl group at the 3 position of the piperazine moiety and showing high antimicrobial activity both *in vitro* and *in vivo*. *In vitro* antimicrobial activity of NY-198 was high and broad, almost equal to that of ofloxacin and norfloxacin.

NY-198 was administered to 12 cases of respiratory infection: acute pharyngitis (3), acute bronchitis (3), chronic bronchitis (2), bronchiectasis with infection (2), pneumonia (1) and diffuse panbronchiolitis (1). NY-198 was orally administered at 100 mg t.i.d. for 5-14 days in five cases, and at 200 mg t.i.d. for 4-14 days in six.

Results obtained were good in 8 cases, fair in 1 case, and poor in 2. One case was unevaluable due to short duration.

Adverse reactions such as eruption, drug fever, nausea, vomiting, diarrhoea or dizziness were not noted but one case complained of numbness in the hand. No abnormal laboratory findings were observed.

From the above clinical experience, NY-198 would appear to be a clinically useful drug in the therapy of respiratory infections.