

## 呼吸器疾患における NY-198 の臨床的検討

小花光夫・富井正邦・小林芳夫\*・藤森一平\*\*

川崎市立川崎病院内科

\*現慶應義塾大学医学部 中央臨床検査部

\*\*現大口東総合病院内科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤である NY-198 を各種呼吸器感染症に使用し、その臨床効果と副作用を検討した。対象は20例で男性14例、女性6例、年齢は21歳から73歳までで、平均43.7歳であった。感染症の内訳は急性咽頭炎1例、急性扁桃炎4例、急性気管支炎7例、急性肺炎4例、オウム病1例、慢性気管支炎の急性増悪3例であった。薬剤投与方法としては原則として NY-198 1回200mg を1日3回経口投与した。投与日数は5～14日間、平均9.1日間であった。

臨床効果の判定において急性咽頭炎1例および急性扁桃炎4例ではいずれも有効、急性気管支炎7例では有効6例、やや有効1例、急性肺炎4例およびオウム病1例ではいずれも有効、慢性気管支炎の急性増悪3例では有効2例、やや有効1例であり計20例中18例が有効以上で、有効率は90.0%であった。起炎菌を同定しえた5例では、菌消失3例、菌不変2例であった。副作用は20例中1例もみられなかった。本剤投与前後における臨床検査値では肝機能障害が1例(GOT 55→112→18 IU, GPT 40→92→6 IU)で認められた。

NY-198は1981年、北陸製薬研究所において新しく開発された合成ピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その抗菌力は pipemidic acid (PPA) をはるかに凌ぎ、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) とほぼ同程度である。NY-198の化学構造式は Fig.1 に示した通りである。

NY-198の *in vitro* における抗菌スペクトラムはグラム陰性のみならず、グラム陽性菌にもおよんでおり、さらに *in vivo* での感染防禦効果も優れている<sup>1)</sup>。

我々はこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の各種呼吸器感染症において本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

に、川崎市立川崎病院内科に入院または新入院した患者で、男性14例、女性6例の計20例、年齢は21歳から73歳にわたり、平均43.7歳であった。

感染症の内訳は急性咽頭炎1例、急性扁桃炎4例、急性気管支炎7例、急性肺炎4例、オウム病1例、慢性気管支炎の急性増悪3例であった。

薬剤投与方法としては NY-198 1回200mg (1例のみ1回100mg) を1日3回経口投与した。投与日数は5～14日間、平均9.1日間で投与総量は1500mgから8400mgであった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および胸部レントゲン所見、血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善から著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

## II 成績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例1は急性咽頭炎症例で咽頭培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。症例2から症例5は急性扁桃炎症例で症例4のみが基礎疾患としてアルコール性肝炎を有していた。症例2から症例4では扁桃膿培養で常在

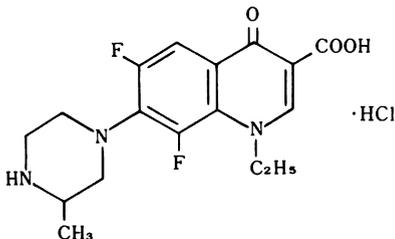


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

## I 対象並びに方法

投与対象は昭和61年1月から昭和61年11月までの間

Table 1-1. Summary of cases treated with NY-198

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organisms	Treatment		Outcome		Side- effects	
						Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological effect		Clinical effect
1	H.K.	31	M	Pharyngitis Fatty liver	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
2	K.I.	21	M	Tonsillitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	100 × 3	5	1.5	Unknown	Good	(-)
3	Y.I.	21	F	Tonsillitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	5	3.0	Unknown	Good	(-)
4	Y.S.	26	F	Tonsillitis Alcoholic hepatitis	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
5	Y.Y.	36	M	Tonsillitis (-)	β-streptococcus ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	(-)
6	H.K.	29	F	Acute bronchitis Iron deficiency anemia	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	(-)
7	C.Y.	35	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
8	T.M.	35	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
9	T.S.	37	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
10	H.F.	35	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
11	T.S.	37	M	Acute bronchitis Bronchiectasis	Normal flora ↓ <i>S. pneumoniae</i>	200 × 3	9	5.4	Replaced	Good	(-)

Table 1-2. Summary of cases treated with NY-198

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organisms	Treatment			Outcome		Side- effects
						Daily Dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical effect	
12	K.Y.	68	M	Acute bronchitis (-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	200 × 3	14	8.4	Unchanged	Fair	(-)
13	Y.N.	73	M	Pneumonia Old tuberculosis	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	9	5.4	Unknown	Good	(-)
14	N.J.	59	M	Pneumonia DM. Old cerebral infarction	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	14	8.4	Unknown	Good	(-)
15	N.N.	31	M	Pneumonia (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	14	8.4	Unknown	Good	(-)
16	S.E.	56	M	Pneumonia (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Unknown	Good	(-)
17	T.S.	61	M	Psittacosis Chronic hepatitis	Normal flora ↓ Not done	200 × 3	14	8.4	Unknown	Good	(-)
18	T.I.	68	F	Acute exacerbation of chronic bronchitis Bronchial asthma. Hypertension	β-streptococcus ↓ Normal flora	200 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	(-)
19	M.K.	51	F	Acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200 × 3	14	8.4	Unchanged	Good	(-)
20	T.A.	64	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	200 × 3	14	8.4	Unknown	Fair	(-)

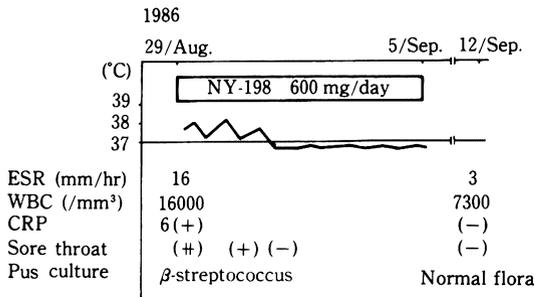


Fig. 2. Case 5. Y.Y. 36 y.o. male: Acute tonsillitis

菌のみ検出され、起炎菌は不明であったが、臨床的には有効であった。症例5では扁桃膿培養にて *β*-streptococcus が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例6は急性気管支炎例で喀痰培養にて *Haemophilus influenzae* が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例7から症例10は同じく急性気管支炎例で喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例11は気管支拡張症を基礎疾患として有する気管支炎例で起炎菌は不明であったが、本剤投与後の喀痰培養で *Streptococcus pneumoniae* が検出され、菌交代をみた。臨床的には解熱、咳嗽の消失、膿性痰の改善をみたため有効と判定された。症例12はやはり急性気管支炎例で喀痰培養にて *S. pneumoniae* が検出されたが本剤投与にて除菌されず、細菌学的効果は無効であった。臨床症状では膿性痰は改善したが咳嗽が持続して臨床的にはやや有効と判定された。症例13から症例16は急性肺炎症例で基礎疾患として症例13が陈旧性結核を、症例14が糖尿病、脳血栓後遺症を有していた。喀痰あるいは咽頭粘液培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的にはいずれも有効であった。症例17はペアー血清におけるオウム病 CF 抗体価が4倍以下から32倍まで上昇を認め、オウム病と診断され、臨床的には解熱、胸部レ線陰影の消失をみて有効と判定された。症例18は気管支喘息を伴った慢性気管支炎の急性増悪症例で基礎疾患として高血圧を有していた。喀痰培養では *β*-streptococcus が検出されたが、本剤投与で除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例19は慢性気管支炎の急性増悪症例で喀痰培養では *Pseudomonas aeruginosa* が検出されたが本剤投与にて除菌されず、細菌学的には無効であった。しかし、臨床的には解熱、咳嗽の減少を認め有効と判定された。症例20は慢性気管支炎の急性増悪症例で喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにする

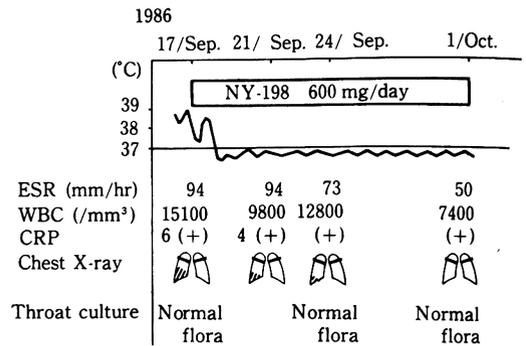


Fig. 3. Case 14. N.J. 59 y.o. male: Acute pneumonia (DM, Old cerebral infarction)

ことはできなかった。臨床症状では咳嗽、喀痰はやや改善したにとどまり、微熱も出没して臨床的にはやや有効と判定された。

臨床効果の判定において急性咽頭炎1例、急性扁桃炎4例、急性気管支炎7例、急性肺炎4例、オウム病1例、慢性気管支炎の急性増悪3例の計20例の臨床的評価では有効18例、やや有効2例であり有効率は90.0%であった。起炎菌を同定した5例での細菌学的効果としては菌消失3例、菌不変2例であった。

代表的な症例を2例示す。

症例5: Y. Y. 36歳, 男 (急性扁桃炎)

昭和61年8月27日より発熱、咽頭痛が出現し、8月29日当院受診。扁桃腫大、発赤、扁桃膿栓を認め、急性扁桃炎と診断された。

NY-198 1回200mg, 1日3回経口投与で3日後に解熱し、咽頭痛も4日目に消失し、有効と判定された。扁桃膿培養では *β*-streptococcus が検出されたが、本剤投与にて除菌された (Fig. 2)。

症例14: N. J. 59歳, 男 (急性肺炎)

昭和61年9月13日より39°C台の発熱が出現し、9月14日当院受診。胸部レ線上で右下肺野に浸潤影を認め急性肺炎と診断された。咽頭粘液培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、本剤1回200mg, 1日3回経口投与で2日目に解熱し、14日後の胸部レ線では浸潤影も消失して有効と判定された (Fig. 3)。

### III 副作用と臨床検査値異常

本剤投与中に本剤によると思われる副作用は20例中1例にもみられなかった。

本剤投与前後に施行した末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査値は Table 2 に示したとおりである。症例4

Table 2-1. Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (IU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	552	16.2	49.6	5500	0	0	47	46	7	32.1	31	57	99	0.78	11.4	1.1
	After	539	16.2	48.4	6200	0	0	33	61	6	34.2	36	55	92	1.02	17.3	1.1
2	Before	519	15.7	46.6	9200	0	0	45	48	7	39.8	48	80	512	0.49	10.9	1.1
	After	517	15.4	46.2	10900	0	2	65	29	4	49.8	36	57	451	0.52	12.5	1.1
3	Before	475	13.8	42.2	13500	0	0	30	66	4	10.1	194	232	307	1.44	12.4	0.9
	After	491	14.5	42.7	6900	0	0	46	50	4	19.7	95	183	263	0.71	15.4	1.0
4	Before	451	14.0	41.7	5600	0	1	65	30	4	14.7	55	40	134	0.23	6.4	0.8
	After	447	13.8	41.2	8900	0	2	68	25	5	32.8	$\frac{112}{18}$	$\frac{92}{6}$	111	0.44	10.4	0.8
5	Before	493	15.3	46.6	16000	0	1	64	28	7	17.4	12	10	136	0.55	20.2	1.1
	After	449	15.3	41.4	7300	0	1	59	36	4	21.9	11	18	121	0.35	12.6	0.8
6	Before	424	9.8	30.4	7500	0	1	60	35	4	49.6	13	12	78	0.24	11.2	0.8
	After	405	9.5	29.0	6100	0	0	66	23	11	43.9	17	14	71	0.22	9.8	0.8
7	Before	434	13.1	39.3	5800	0	0	55	33	7	20.3	8	10	64	0.50	15.4	0.8
	After	443	13.2	40.0	5500	0	0	63	31	6	20.4	15	17	71	0.45	13.1	0.8
8	Before	534	16.5	50.1	7100	0	0	68	27	5	24.0	8	33	92	0.54	12.0	1.1
	After	524	16.4	49.1	9600	0	1	61	34	4	28.1	18	33	118	0.82	13.3	1.1
9	Before	462	15.1	45.5	7000	0	1	71	23	5	23.4	11	5	78	0.38	16.0	1.3
	After	428	14.1	41.1	7500	0	0	68	28	4	37.6	16	13	73	0.64	14.7	1.1
10	Before	535	15.2	45.3	8200	0	2	74	20	4	23.6	17	23	64	0.33	15.9	0.9
	After	504	14.2	43.3	5500	0	0	64	33	3	25.2	16	25	75	0.36	15.5	1.0

Table 2-2. Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ( $\times 10^4/mm^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
11	Before	485	14.3	44.1	7600	1	0	72	26	1	29.1	19	10	102	0.81	12.6	1.0
	After	496	14.5	44.5	5800	0	1	53	41	5	30.6	16	14	89	0.44	16.2	1.1
12	Before	407	13.3	39.1	6700	0	0	56	39	5	22.1	18	8	96	0.52	18.0	1.0
	After	422	13.5	40.1	6500	0	0	54	42	4	29.3	19	13	86	0.41	19.9	1.1
13	Before	409	12.4	36.9	12400	0	0	76	19	5	21.6	73	94	255	1.72	11.6	0.9
	After	404	12.3	36.8	7100	0	1	64	31	4	26.6	16	12	181	0.29	15.3	1.0
14	Before	437	13.0	39.5	15100	0	0	86	11	3	21.7	76	65	234	0.41	14.8	1.0
	After	424	12.9	38.3	7400	0	0	62	36	2	34.8	10	21	165	0.49	21.8	1.0
15	Before	512	15.7	47.7	5700	0	0	58	35	7	26.0	12	11	67	0.36	12.8	1.0
	After	510	15.8	46.8	7100	0	1	52	39	8	25.2	14	11	110	0.35	16.1	1.0
16	Before	387	12.0	34.4	6700	0	0	76	18	6	27.8	22	33	154	0.29	18.8	0.8
	After	417	12.7	37.0	5700	0	0	68	28	4	25.5	33	23	119	0.48	20.2	0.8
17	Before	393	12.1	36.3	6200	0	0	75	23	2	18.1	78	71	246	0.73	17.7	1.4
	After	444	14.0	41.3	4600	0	1	61	34	4	21.5	44	70	195	0.56	19.5	1.3
18	Before	468	13.7	41.3	4800	0	0	64	31	5	23.2	10	6	143	0.53	18.1	1.2
	After	464	13.9	40.5	6000	0	1	56	36	7	24.0	15	3	143	0.39	12.5	1.0
19	Before	385	10.2	31.6	16900	0	3	76	19	2	42.9	12	6	165	0.17	10.5	0.8
	After	411	10.9	33.7	17700	0	1	84	12	3	36.1	17	1	156	0.29	10.1	0.8
20	Before	402	12.9	39.2	5100	0	0	42	31	7	31.0	16	8	73	0.25	15.8	0.8
	After	424	13.2	40.4	4200	0	0	67	29	4	28.4	31	14	151	0.40	15.2	1.0

では本剤投与3日後に GOT, GPT 値の上昇 (GOT 55 → 112 IU, GPT 40 → 92 IU) がみられたが, 本例投与終了4日後には GOT, GPT とも正常化していた。本例はアルコール性肝炎を有していたため, GOT, GPT 値の上昇が本剤と関連したものであるか否かは不明である。

### 考 案

NY-198は殺菌的に作用する経口用合成抗菌剤であり, これまでの基礎的検討から *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Haemophilus influenzae* など嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に良好な抗菌活性を有している<sup>1)</sup>ことが知られている。

今回, 我々はこのような基礎的評価をふまえた上で, NY-198を急性咽頭炎1例, 急性扁桃炎4例, 急性気管支炎7例, 急性肺炎4例, オウム病1例, 慢性気管支炎の急性増悪3例, 計20例の各種呼吸器感染症に投与して, その結果90.0%という高い有効率を得た。このことは本

剤が経口剤であるために, 投与症例が全て軽症または中等症であったことを考慮しても, 優れた臨床効果を有する薬剤であったといえる。

また, 症例数は少ないものの全例で副作用の発現を認めなかった。本剤投与中における臨床検査値の異常としては GOT, GPT 値の軽度の一過性上昇が1例でみられたが, 本例は NY-198投与前より GOT, GPT 値とも正常より高く, しかも前述のようにアルコール性肝炎を有していたため, 本例における GOT, GPT 値の上昇が本剤と関連したものととは断定できない。

以上より, NY-198は内科領域の呼吸器感染症において十分有用と考えられ, 今後更なる検討に値する抗菌剤であると思われた。

### 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

## CLINICAL STUDY ON NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MITSUO OBANA, MASAKUNI TOMII, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

A new antibiotic, NY-198, was administered for 5-14 days at daily doses of 300-600mg to 20 patients, with acute pharyngitis (1), acute tonsillitis (4), acute bronchitis (7), acute pneumonia (4), psittacosis (1) and acute exacerbation of chronic bronchitis (3).

The clinical effects were good in 18 cases and poor in two. The total efficacy rate was 90.0%

No side-effects were observed in any of these patients. Laboratory findings revealed slight elevation of s-GOT and s-GPT in one patient with alcoholic hepatitis.