

呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床的検討

伊藤 章・李 正憲・大久保隆男

横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎

横浜市立大学病院中央検査部細菌室

NY-198を臨床的に用い以下の成績が得られた。

1. 新鮮臨床分離株に対する MIC は *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens* と他のキノロン系抗菌剤と比べて、優れた抗菌力を示している。
2. *S. aureus*, *K. pneumoniae* に対しては T-3262 に一段階程度劣り, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, ofloxacin とほぼ同等であった。
3. 呼吸器感染症10例に本剤を投与し著効3例, 有効6例, やや有効1例で有効率90.0%であった。
4. 副作用は, 特に認められなかった。
5. 臨床検査値異常は軽度の好酸球増多が1例で認められた。
6. 呼吸器感染症に対しては有用な抗菌剤となりうると思われた。

NY-198は、北陸製薬で新規合成された経口用抗菌剤で、その化学構造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 (Fig.1)。

本剤は殺菌的に作用し、*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スペクトルと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⁾。

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、組織への移行も良好で尿中には約80%が約48時間以内に未

変化体のまま排泄される^{1,2)}。

今回本剤を臨床的に用いる機会をえたので、呼吸器感染症に本剤を投与しその臨床的効果、有用性などについて検討するとともに、臨床分離菌のピリドンカルボン酸系抗菌剤に対する MIC も検討する。

I 研究方法

1) 試験管内抗菌力

臨床材料 (血液、喀痰、尿等) よりの新鮮分離株 *S. aureus* 54株, *E. coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 25株, *Proteus mirabilis* 10株, *Enterobacter cloacae* 25株, *Serratia marcescens* 21株, *P. aeruginosa* 21株につき NY-198 に対する MIC を化学療法学会法により測定した³⁾。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

これらの菌株のうち、NY-198のほか nalidixic acid (NA), cinoxacin (CINX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), T-3262 の6薬剤に対して MIC が同時に測定された *S. aureus* 20株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 20株, *E. cloacae* 10株, *S. marcescens* 17株, *P. aeruginosa* 21株について、MIC を比較した。

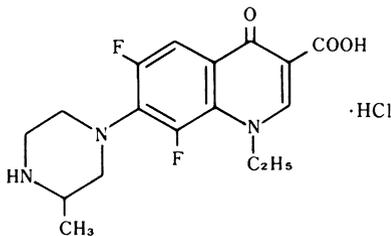


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

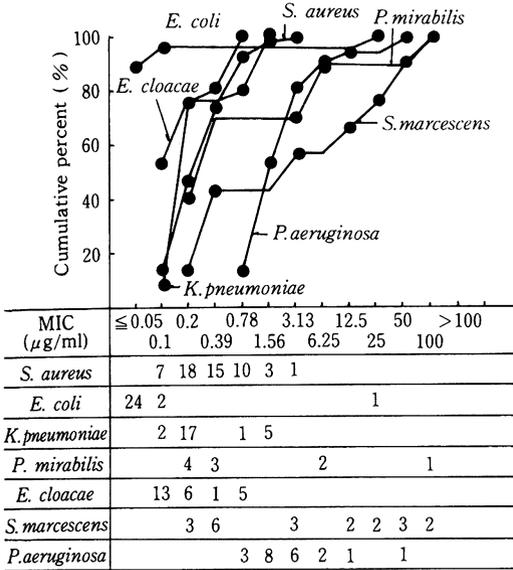


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates against NY-198

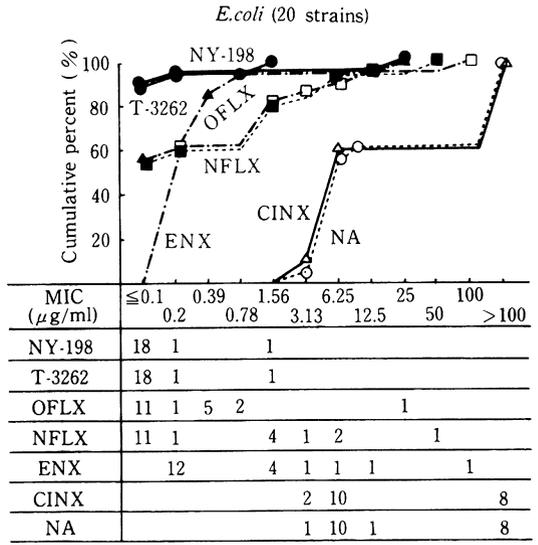


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates

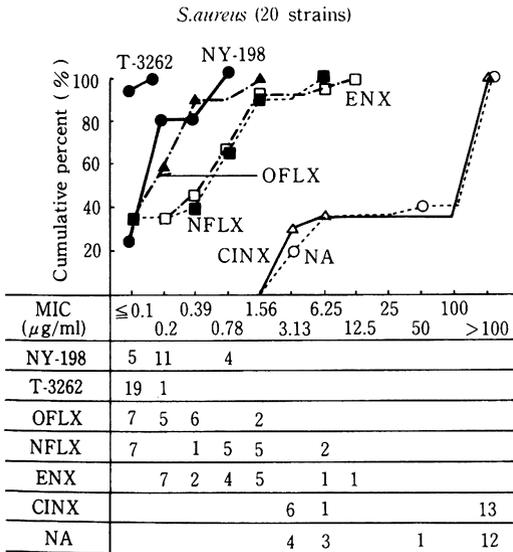


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates

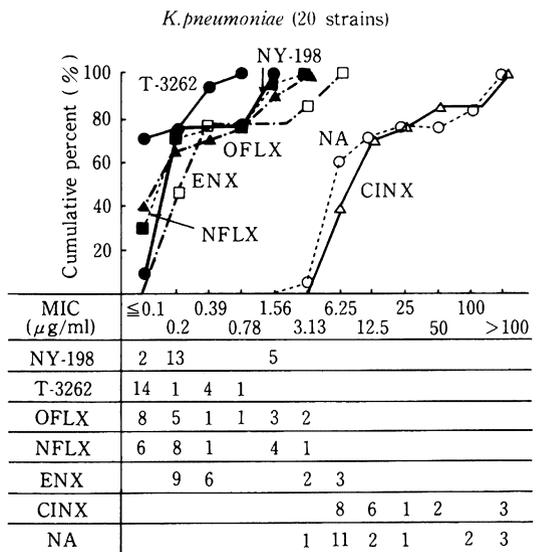


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates

2) 臨床的研究方法

当内科外来通院中で検査値および症状から細菌感染の疑われた呼吸器感染症10例に対し本剤を投与し、有効性、安全性について検討した。

投与法は1回200mg, 1日3回経口投与で本剤投与前に、患者の了解を得た上で投与を行なった。

また本剤投与の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤、抗炎症剤、鎮痛・解熱剤などの併用は原則とし

て禁止した。

本剤投与前, 中, 後の自覚症状について観察するとともに本剤投与前, 中, 後における臨床検査値への本剤の影響をみる目的で末梢血, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿所見そのほかの項目について検査した。

効果判定は, 臨床症状, 白血球数, 好中球割合, CRP, 血沈, 胸部 X 線所見, 菌の消長, 喀痰量, 喀痰の性状などにより, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定

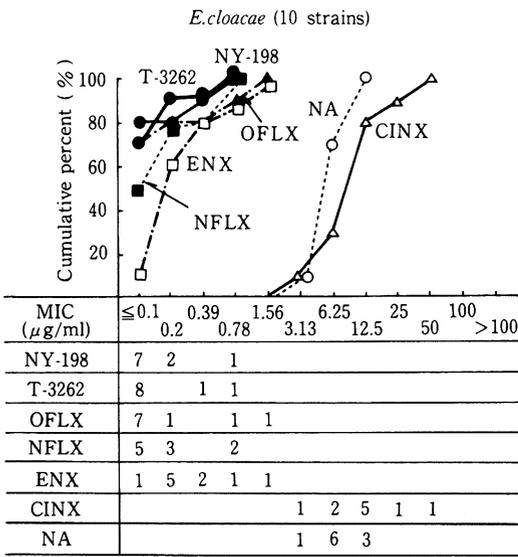


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates

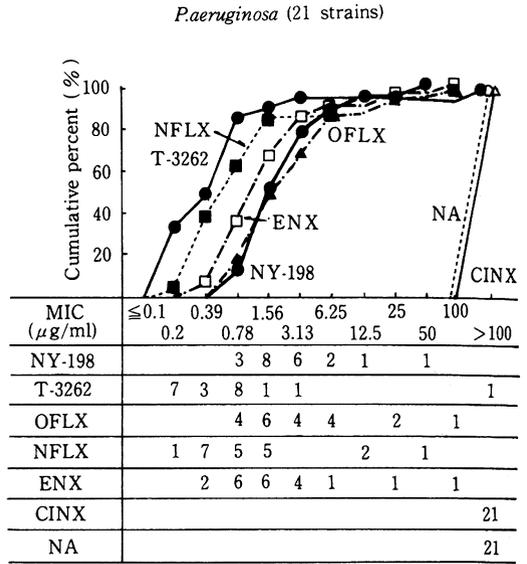


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates

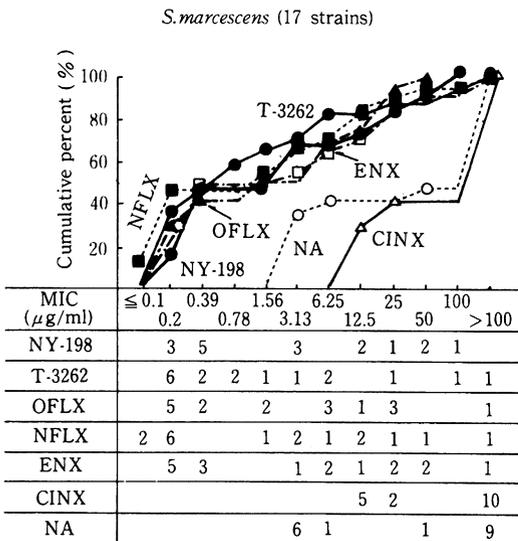


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates

した。

細菌学的効果は、菌の消長により消失、減少、不変、菌交代、不明とした。

II 研究成績

1. 試験管内抗菌力

a) NY-198に対するMIC (Fig.2)

*S. aureus*54株は、全株3.13μg/ml以下、*E. coli*27株

は、26株が0.1μg/ml以下、*K. pneumoniae*25株は、全株1.56μg/ml以下、*E. cloacae*25株は、全株0.78μg/ml以下のMICを示したが、*P. mirabilis*は0.2~100μg/mlの間に、*S. marcescens*は0.2~100μg/mlのMICの間に分布し、*P. aeruginosa*は、0.78~50μg/mlの間に分布しており、50μg/ml以上の耐性株が*P. mirabilis*で1株、*S. marcescens*で5株、*P. aeruginosa*で1株認められた。

b) 各種抗菌剤に対するMIC

イ) *S. aureus* (Fig.3)

NA, CINX が3.13μg/ml以上のMICに分布しているのに対し、ニューキノロン系抗菌剤は、NFLX, ENXで、12.5~6.25μg/mlの株が各々2株認められるが、OFLX, T-3262, NY-198ではいずれも1.56μg/ml以下のMICを示した。

T-3262が最も優れたMICを示し、いずれも0.2μg/ml以下であり、次いでNY-198, OFLXの順であった。

ロ) *E. coli* (Fig.4)

NA, CINX で100μg/ml以上の高度耐性株が8株認められたが、NY-198, T-3262ではいずれも1.56μg/ml以下のMICを示し、耐性株は認められなかった。

しかし、OFLX, NFLX, ENX では1株25μg/ml以上の耐性株が認められた。

NY-198, T-3262は最も優れたMICを示し、次いでOFLXで、次いでNFLX, ENXの順であった。

ハ) *K. pneumoniae* (Fig.5)

NA, CINX は12.5μg/ml以上の耐性株は各々8株、12

Table 1. NY-198 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis		Treatment			Isolated organisms *		Effects		Side-effects	Remarks
				Underlying disease		Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological		
1	T. O.	24	M		Bronchiectasis	200 × 3	21	12.6	n. f. n. f.		Fair	Unknown	—	
2	M. S.	54	M		Bronchiectasis	200 × 3	7	3.8	n. f. n. f.		Good	Unknown	—	
3	S. A.	61	M		Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	200 × 3	14	8.4	n. f. n. d.		Good	Unknown	—	
4	I. Y.	61	M		Tonsillitis	200 × 3	6	3.2	n. f. n. d.		Excellent	Unknown	—	
5	T. I.	58	F		Bronchitis old TB	200 × 3	5	3.0	<i>E. coli</i>	++ —	Excellent	Eliminated	—	
6	T. K.	43	M		Infection of asthma- bronchiale	200 × 3	17	10.2	<i>H. influenzae</i>	++ —	Good	Eliminated	—	Eosino 2% → 8% → 1% (166) → (704) → (95)
7	M. T.	73	F		Chronic bronchitis Hypertension, DM	200 × 3	10	6.0	Unknown		Good	Unknown	—	
8	K. M.	44	M		Chronic bronchitis	200 × 3	13	7.8	n. f. n. d.		Good	Unknown	—	
9	H. M.	48	M		Pneumonia DM	200 × 3	11	6.4	<i>H. influenzae</i>	++ —	Good	Eliminated	—	
10	S. S.	21	F		Bronchitis	200 × 3	5	2.4	n. f. n. d.		Excellent	Unknown	—	

n. f. : normal flora
n. d. : not done

* : before
after

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

		WBC	N (%)	Eosin.(%)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat.
1	B	11400	70	0	+	12	4	142	11	1.1
	A	9600	74	0	+	13	7	141	12	1.1
2	B	10800	73	1	+	44	14	443	9	1.0
	A	9000	62	0	±	29	14	372	8	1.0
3	B	7300	73	2	+	33	25	133	19	1.3
	A	7200	61	1	-	21	15	144	14	1.1
4	B	11200	77	0	3+	22	28	146	12	1.2
	A	9800	64	3	±	18	14	138	17	1.2
5	B	9800	78	3	2+	27	13	139	10	0.8
	A	6600	65	0	±	26	12	138	11	0.7
6	B	8300	85	2 (166)	±	28	21	191	19	13
	A	8800	55	8 (704)	±	27	23	181	1.2	1.2
7	B	11400	75	1	3+	14	9	214	16	0.7
	A	7800	65	1	±	16	6	210	18	0.8
8	B	10900	67	2	4+	15	11	164	11	0.9
	A	7100	72	0	2+	12	7	195	7	1.0
9	B	8900	72	0	+	29	35	210	13	0.9
	A	7100	49	0	-	28	31	208	14	1.0
10	B	9100	77	1	±	19	10	112	14	0.9
	A	3500	54	3	-	17	9	107	13	1.0

B : Before A : After

株認められたが、他の薬剤はいずれも $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示し、耐性株は認められなかった。

NY-198は $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示し、T-3262に1段階劣るが、OFLX, NFLXには1~2段階程度優れたMICを示した。

ニ) *E. cloacae* (Fig.6)

NA, CINXはいずれも $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示し、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、各々、3株、7株認められたが、他の薬剤ではいずれも $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した。NY-198, T-3262, OFLXはほぼ同等で、NFLXが1段階、ENXが2段階程度劣るMIC分布を示している。

ホ) *S. marcescens* (Fig.7)

NAでは10株、CINXでは17株全株が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。他の抗菌剤とも低いMICから高いMICまで幅広く分布しており、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す株は、NY-198で6株、T-3262で3株、OFLXで5株、NFLXで5株、ENXで6株認められた。

NY-198はT-3262, OFLX, NFLX, ENXとほぼ同

等のMICを示すといえよう。

へ) *P. aeruginosa* (Fig.8)

NA, CINXは全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上のMICで抗菌力はなかったが、他の薬剤では幅広く分布している。

T-3262が最も低いMIC分布を示し、次いでNFLX, ENXの順で、NY-198はOFLXとほぼ同等であった。

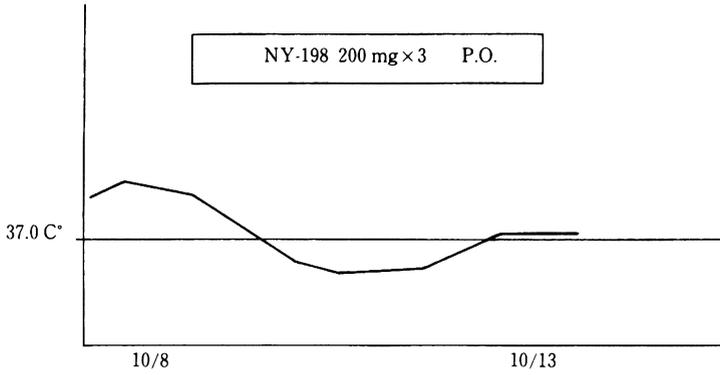
$12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がNY-198で2株、T-3262で1株、OFLXで3株、NFLXで3株、ENXで2株認められた。

2. 臨床的検討 (Table 1)

対象症例は急性扁桃炎1例、急性気管支炎2例、肺炎1例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症2例、気管支喘息1例で計10例の上気道ならびに下気道感染呼吸器感染症で、男7例、女3例で、年齢は21歳から73歳に及び、40~60歳代が7例を占めている。

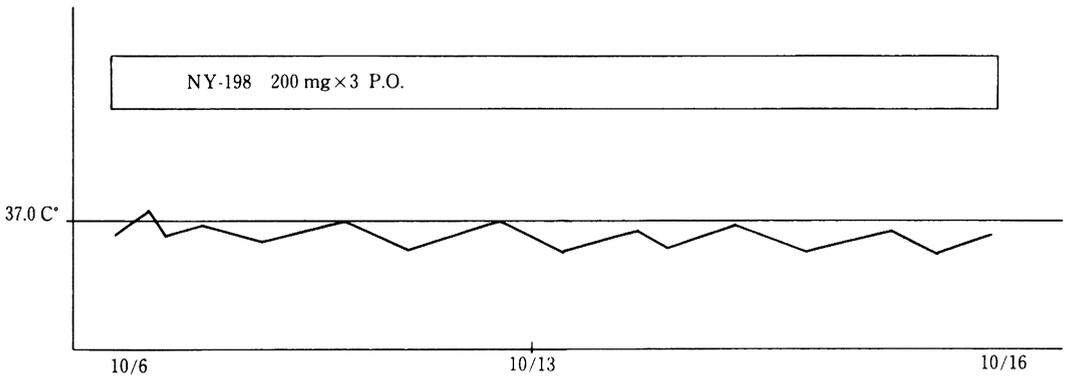
2例でDMを基礎疾患に有しているほかは、いずれも基礎疾患のない例で、いずれも外来症例である。

起炎菌は3例から判明し、*H. influenzae* 2例、*E. coli* 1例で、いずれも本剤投与により消失した。



WBC	9800					6600
CRP	2+					±
Cough	+	+	+	+	+	+
Sputum	PM					PM
Culture	<i>E.coli</i>					n.f.

Fig. 9. Case 5. 58 y. o. female, acute bronchitis (old tuberculosis)



WBC	8900					7100
CRP	+					-
Sputum	<i>H. influenzae</i>			n.f.		n.f.



Fig. 10. Case 9. 48 y. o. male, Pneumonia (DM)

Table 3. Clinical effect of NY-198

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute tonsillitis	1			
Bronchitis	2			
Pneumonia		1		
Chr. bronchitis		3		
Infected bronchial asthma		1		
Bronchiectasis		1	1	
Total	3	6	1	
Effectiveness (%)		90	10	

臨床的には著効3例、有効6例、やや有効1例で、有効率は90.0%であった。

副作用は特に認められなかったが、臨床検査値で好酸球増多が1例で認められた (Table 2)。

好酸球増多を示した例は症例6の気管支喘息例で、本剤投与前好酸球数は、2% (166/mm³)であったのに対し、本剤投与終了時には8% (704/mm³)と増加した。気管支喘息例であり、好酸球数は多い例もありうるが、初診後、本剤投与が初めての治療薬であり、初診時好酸球は2% (166/mm³)であったのが、3日後には4% (532/mm³)、17日後には8% (704/mm³)と増加しており、しかも本剤投与中止後5日目には1% (95/mm³)と減少していることから、本剤による異常値であろうと考えられた。去痰剤、気管支拡張剤の内服も同時に行なっているが、NY-198終了後も、喘息に対する治療薬は継続されており、これらの薬剤による好酸球増多とは考えにくかった。

2, 3, 症例を呈示する。

症例5. 58歳女、急性気管支炎 (陳旧性肺結核)、咳、膿性痰、発熱37.8℃あり来院、一時 erythromycin 内服により軽快するも、再び発熱、咳、膿性痰あり本剤投与開始した。

37.4℃、白血球数9800、CRP 2+, 粘膿性痰喀出がみられ、喀痰中より *E. coli* を検出、本剤1回200mg 1日3回投与により解熱、咳、痰やや軽減、CRP 2+→±、白血球数も6600と正常化した。喀痰検出菌も消失したため、臨床的には有効と判定した。

副作用及び臨床検査値異常は特に認められなかった (Fig. 9)。

症例9. 48歳男、肺炎 (糖尿病)

39.6℃の発熱、胸部左下野に異常浸潤影あり、cefalexin 内服により解熱するも、肺陰影消失が不十分なため本剤を使用した。

1回200mg 1日3回内服11日間により、喀痰中 *H. influenzae* も消失し、白血球数も正常化、CRPも陰性化

し、臨床的には有効と判定した。

特に副作用は認められず、臨床検査値にも本剤によると思われる異常値は認められなかった (Fig.10)。

III 考 按

NY-198はグラム陰性菌のみならず陽性菌に対しても巾広い抗菌スペクトラムを有しているニューキノロン系合成抗菌剤で、吸収は良好で、組織への移行も良好である。

S. aureus, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *Serratia* spp, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. 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スペクトラムを有している^{4,5)}。

今回我々が検討した臨床分離株に対するMIC分布では *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* ともすぐれた抗菌力を示したが、*S. aureus*, *K. pneumoniae* に対しては、T-3262に一段階程度劣り *P. aeruginosa* は、T-3262, NFLX, ENX に劣っているものの、OFLX とほぼ同等の抗菌力を示していた。*H. influenzae* は検討していないが、これらの優れた抗菌力は臨床例においては、*E. coli* と *H. influenzae* の消失といった形でみられている。本剤が弱いといわれている *S. pneumoniae* による呼吸器感染症や呼吸器感染症の原因菌として *S. pneumoniae* への菌交代例はみられなかったが、抗菌力からいえば注意しておく原因菌であろう。

臨床的には、全国集計では呼吸器感染症では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%で、軽症例の方が有効率は高く、基礎疾患の無い例の方が、有る例より有効率はよい。

我々の検討症例は10例で、内訳は急性上気道感染症3例、肺炎1例、慢性下気道感染症6例であったが、気管支拡張剤の1例のみやや有効で他の9例はいずれも有効

あるいは著効の臨床成績であり、有効率90.0%と優れた臨床効果がみられた (Table 3)。

いずれも外来症例であったことも関係すると思われるが、軽症例ばかりでなく中等症例6例であったのに、これだけの効果がみられ、全国平均よりもよい成績であったのは、症例数が10例と少ないことも関係すると思われるものの、本剤投与した印象では、切れ味がよかった印象がえられている。

副作用としては特にみられなかったが、ニューキノロン系抗菌剤の一部のものでは、中枢神経系副作用が問題となっている。

本剤では、ふらつき、めまいなどの副作用が消化器症状に次いで多い副作用となっている。また、一部のキノロン剤でテオフィリンとの併用で、テオフィリン濃度の上昇もみられている。

今回の我々の検討症例には、気管支喘息が1例あるもののテオフィリンとの併用はされておらず、また急性上気道炎も3例でみられているが、鎮痛解熱消炎剤も併用投与していない。

本剤がこれらの副作用と関連はしていないが、増量投与は老人になるほど、中枢神経系副作用が生じやすい傾向があり、高齢者に対しては増量投与は十分気をつけておく必要があろう。

臨床検査値上では、好酸球増多が1例認められただけであったが、全国集計でみられた肝機能異常は1例も認められなかった。

以上10例の呼吸器感染症に対する検討ではあったが、NY-198はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌を原因菌とする呼吸器感染症に対して、有用な薬剤と思われた。

本論文の要旨は、NY-198研究会および第35回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 北陸製薬㈱, 塩野義製薬㈱: NY-198概要
- 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 八木典幸, 楠崎英一, 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) HIROSE T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones 36: Geneva 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

AKIRA ITO, MASANORI RI and TAKAO OKUBO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama

YOHICHIRO KAMINAGA

Central Laboratory, School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama

We evaluated the antibacterial activity and clinical effect of NY-198 and obtained the following results.

- 1) The MICs of NY-198 against species of *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp. and *S. marcescens* were superior to those of other quinolones.
- 2) The MIC of NY-198 against *S. aureus*, and *K. pneumoniae* was less active than that of T-3262 by c. one tube while the MIC of NY-198 against *P. aeruginosa* was approximately equivalent to that of ofloxacin.
- 3) NY-198 was administered to 10 patients with respiratory tract infection. The results were excellent in 2 cases, good in 7 and fair in 1, with a total efficacy rate of 90.0%.
- 4) No remarkable side-effects were noted. Laboratory findings showed an increase in eosinophils in 1 case.
- 5) In conclusion, we consider NY-198 a useful antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.