

NY-198の基礎的・臨床的検討

鈴木幹三・山本和英・足立 暁・山本俊幸

名古屋市厚生院内科

新合成抗菌剤 NY-198の高齢者における基礎的・臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) NY-198 200mg投与後の血清中濃度は、1時間後にピーク値 $3.92\mu\text{g/ml}$ を示し、半減期は12.8時間であった。尿中濃度は、2～4時間でピーク値 $423\mu\text{g/ml}$ を示し、投与後24時間までの尿中回収率は36.1%であった。

2) 臨床成績は24例（呼吸器感染症7例、尿路感染症14例、敗血症2例、後頭部膿瘍1例）において、著効1例、有効14例、やや有効6例、無効2例、判定不能1例で、有効率65.2%であった。

3) 細菌学的効果では、*Escherichia coli* 7株、*Proteus mirabilis* 4株、*Staphylococcus aureus*、*Serratia liquefaciens*、*Citrobacter amalonaticus*各1株はすべて菌消失し、また、*Klebsiella pneumoniae* 6株中5株は菌消失、1株は菌交代、*Pseudomonas aeruginosa* 4株中2株は菌消失、2株は存続した。

4) 副作用は認められず、臨床検査値の異常は白血球減少1例、血小板減少2例、GOT・GPT・Al-p上昇1例がみられたが、いずれも本剤投与終了後軽快した。

基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の臨床成績が得られ、NY-198の高齢者感染症に対する有用性が示された。

NY-198は北陸製薬株式会社で開発された新合成抗菌剤で、*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し、その抗菌力はピペミド酸をはるかに凌ぎ、ノルフロキサシン及びオフロキサシンとはほぼ同程度であった。さらに、感染防御効果による *in vivo* の抗菌力においても NY-198は優れた効果を示した¹⁾。

今回、この NY-198の高齢者における体内動態および各種感染症に対する治療効果と安全性を検討した。

I 体内動態

1. 対象ならびに研究方法

対象は、当院特別養護老人ホームに入所中で、重篤な基礎疾患のない85歳、男性で、身長155cm、体重42.2kg、BUN13.7mg/dl、Creat.1.1mg/dl、Ccr42.6ml/minであった。

NY-198の投与は、朝食後30分に200mgを経口投与した。採血は本剤投与後1, 2, 3, 4, 6, 10, 24時間に行ない、血清を分離した。尿中排泄は0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12, 12～24時間まで、それぞれの全尿を回収して尿量を測定後、その一部を測定に供し、尿中濃度、尿

中回収率を求めた。

血清および尿中濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。

2. 成績

高齢者1名に NY-198 200mgを経口投与した時の血清中濃度推移を Fig. 1 に示す。投与後1時間でピーク値 $3.92\mu\text{g/ml}$ を示し、2, 3, 4, 6, 10, 24時間後は、それぞれ3.09, 2.81, 2.55, 1.85, 1.45, $0.60\mu\text{g/ml}$ であった。薬動学的パラメーターを Two-compartment modelにより求めると、最大血中濃度に達する時間 (T_{max}) は0.48時間、最大血中濃度 (C_{max}) は $4.17\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期 ($T_{1/2}$) は12.8時間、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は $49.4\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

尿中濃度の推移および尿中回収率を Fig. 2 に示す。投与後0～2時間で $116\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間でピーク値 $423\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間で $164\mu\text{g/ml}$ 、12～24時間で $61\mu\text{g/ml}$ であり、投与後24時間までの尿中回収率は36.1%であった。

II 臨床的検討

1. 対象患者

対象は、昭和61年6月から9月までに当院に入院した、あるいは入院中の55歳から96歳までの高齢者（平均

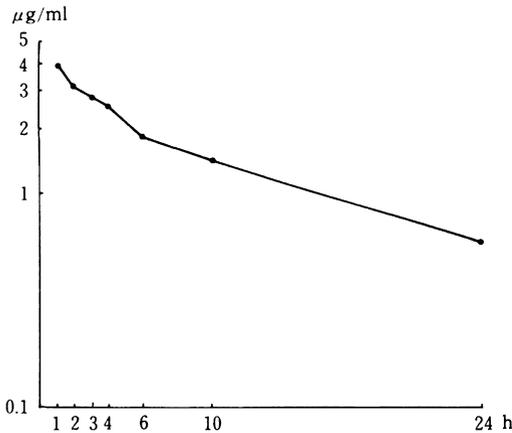


Fig. 1. Serum levels of NY-198 in elderly subjects, NY-198 200 mg p. o.

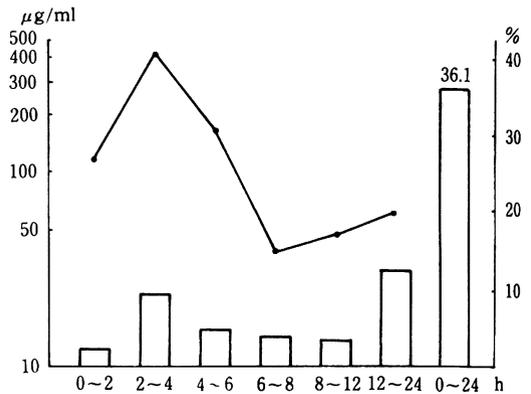


Fig. 2. Urinary excretion of NY-198 in elderly subjects, NY-198 200 mg p. o.

79.8歳) 24例(男9例, 女15例)である。体重は24kgから48kgまで, 平均32.7kgであった。疾患の内訳は呼吸器感染症7例(肺炎4例, 気道感染症3例), 尿路感染症14例, 敗血症2例, 後頭部膿瘍1例である。重症度は軽症7例, 中等症15例, 重症2例であった。基礎疾患は全例に認められ, 脳血管障害後遺症が最も多かった(Table 1)。

2. 投与方法ならびに判定基準

投与方法はNY-198 1回100mg, 1日2~3回, または1回200mg, 1日2回経口投与した。投与日数は6~11日間(平均7.4日間), 投与総量は1.0~2.8g(平均1.7g)であった(Table 1)。

治療効果判定は, 下記の判定基準に従った。

著効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し, 1週以内にCRPを含めた炎症所見が消失したもの。

有効: 1週以内に解熱し, CRPを含めた炎症所見が改善したもの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが, 1週間後も完全に37°C以下にならず, CRPを含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 解熱傾向はなく, 薬剤投与を持続しても発熱, その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては, 発熱, 発疹, 消化器症状などの臨床症状, 末梢血液所見, 肝・腎機能などをNY-198投与の前後で観察した。

3. 臨床成績

1) 呼吸器感染症

呼吸器感染症では, 肺炎4例中著効1例, 有効2例, やや有効1例, 気道感染症3例は有効であり, 有効率85.7%であった(Table 1)。

細菌学的効果では, *Klebsiella pneumoniae* 2株,

Staphylococcus aureus, *Proteus mirabilis* 各1株は菌消失したが, *Pseudomonas aeruginosa* 1株は持続した。

2) 尿路感染症

尿路感染症14例では有効8例, やや有効5例, 判定不能1例で, 有効率61.5%であった(Table 1)。症例18は本剤使用中に仙骨部に褥瘡が出現, さらに膿瘍が発症したため判定不能とした。

細菌学的効果では, *Escherichia coli* 7株, *P. mirabilis* 3株, *Serratia liquefaciens* 1株は菌消失し, *K. pneumoniae* 4株中3株は菌消失し, 1株は*P. aeruginosa*に菌交代した。*P. aeruginosa* 2株中1株は菌消失, 1株は持続した。

3) 敗血症

敗血症2例では有効, 無効各1例であった(Table 1)。症例14は, 74歳, 女。基礎疾患にパーキンソン症候群があり入院中であつたところ, 昭和61年7月9日より悪寒, 39.2°Cの発熱, 頭痛, 倦怠感が出現, 10日よりNY-198 100mg 1日2回の経口投与を開始した。本剤投与前の血液および尿培養から*Citrobacter amalonaticus*が検出され, *C. amalonaticus*による敗血症と判明, 本剤100mg 1日3回に増量, 投与2日後には解熱傾向がみられ, 本剤の8日間の使用で軽快し, 有効と判定した(Fig. 3)。血液と尿から検出された*C. amalonaticus*に対するNY-198のMICは0.1μg/mlであった。

4) その他

症例16は*S. aureus*による後頭部膿瘍で, 本剤100mg 1日2回, 8日間使用したが軽快せず, 無効と判定, minocycline (MINO)に変更し軽快した。

以上, 高齢者感染症24例におけるNY-198の治療成績

Table 1-1. Clinical effect of NY-198

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg×times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	T. I.	75	F	34	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (##) (-)	100×2	P. O.	10	Fair	(-)
2	S. A.	78	F	27	UTI	CVD	<i>K. pneumoniae</i> (##) <i>P. mirabilis</i> (##) (-)	100×2	P. O.	8	Good	(-)
3	S. M.	96	F	25	UTI	CVD Anemia	<i>E. coli</i> (##) (-)	100×2	P. O.	8	Fair	(-)
4	K. I.	90	M	37.5	UTI	Hepatosplenomegaly Anemia	<i>S. liquefaciens</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+) (-)	100×2	P. O.	7	Fair	(-)
5	T. K.	89	F	28.5	UTI	Mitral insufficiency Anemia	<i>E. coli</i> (##) (-)	100×2	P. O.	8	Good	(-)
6	T. W.	82	F	30	UTI	CVD Heart failure	<i>K. pneumoniae</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) (-)	100×2 100×3	P. O.	11	Good	(-)
7	S. Y.	86	F	27.5	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (##) (-)	100×2	P. O.	6	Good	(-)
8	T. K.	81	F	42.5	UTI	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (##) (-)	100×2	P. O.	6	Good	(-)
9	K. M.	95	M	42.5	UTI	CVD Renal function abnormality	<i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>P. aeruginosa</i> (##) (-)	100×2	P. O.	6	Fair	(-)
10	K. S.	80	F	43	UTI	CVD Vesical stone	<i>P. mirabilis</i> (##) (-)	100×2	P. O.	6	Good	(-)
11	H. N.	90	F	29	Pneumonia	CVD	Not found Normal flora	100×2	P. O.	8	Good	(-)
12	Y. I.	81	M	37	Pneumonia	CVD	Not examined Normal flora	200×2	P. O.	6	Excellent	(-)
13	M. K.	82	M	28	RTI	Parkinsonism Old pulm. tbc.	<i>P. mirabilis</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	200×2	P. O.	8	Good	(-)

UTI : Urinary tract infection, CVD : Cerebral vascular disease

RTI : Respiratory tract infection,

Causative organism : Before treatment
After treatment

Table 1-2. Clinical effect of NY-198

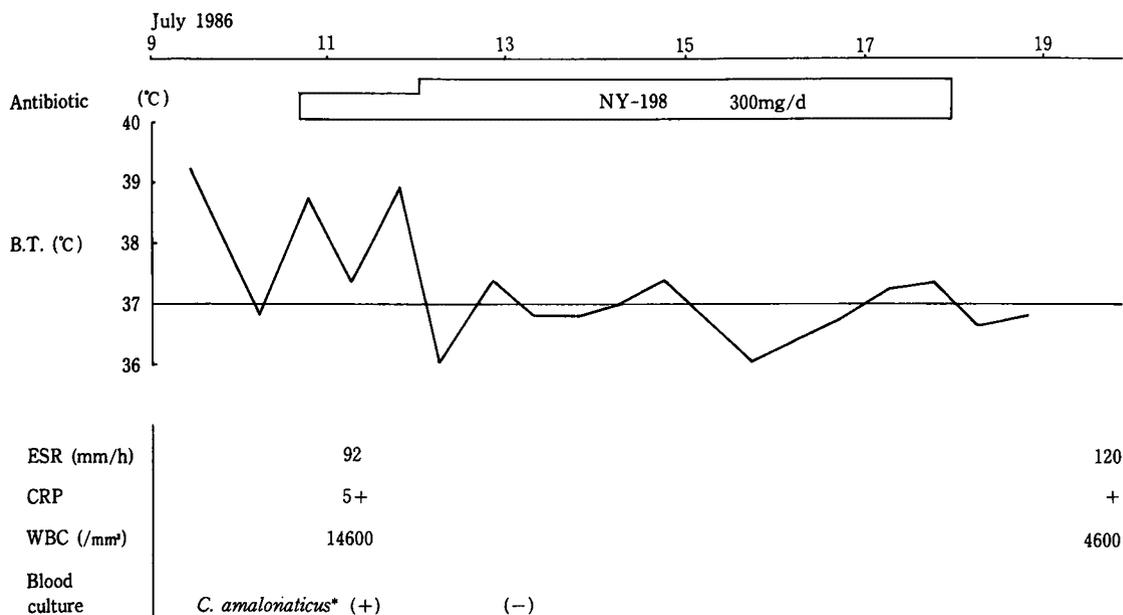
No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg × times)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side- effects
14	T.O.	74	F	37	Sepsis	Parkinsonism UTI Melena	<i>C. amalonaticus</i> (-)	100 × 2 100 × 3	P.O.	8	Good	(-)
15	W.I.	77	F	32.6	Sepsis	CVD RTI	Not examined GPR*	200 × 2	P.O.	6	Poor	(-)
16	F.M.	82	F	26.5	Abscess of occipital region	CVD UTI Anemia	<i>S. aureus</i> (H) Not examined	100 × 2	P.O.	8	Poor	(-)
17	N.A.	86	F	24	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (H) (-)	100 × 2	P.O.	7	Good	(-)
18	T.N.	82	F	27	UTI	Dementia Decubitus	<i>E. coli</i> (H) <i>K. pneumoniae</i> (H) <i>P. mirabilis</i> (H) (-)	100 × 2	P.O.	7	?	(-)
19	R.N.	61	M	32	UTI	CVD Anemia Leukopenia	<i>K. pneumoniae</i> (H) (-)	100 × 2	P.O.	6	Good	(-)
20	Y.S.	73	M	48	UTI	CVD Heart failure	<i>E. coli</i> (H) (-)	100 × 2 100 × 3	P.O.	7	Fair	(-)
21	N.U.	79	M	28	Pneumonia	CVD	<i>K. pneumoniae</i> (a few) Normal flora	100 × 3	P.O.	10	Fair	(-)
22	I.O.	76	M	31	Pneumonia	CVD UTI	<i>P. aeruginosa</i> (H) Not examined	100 × 3	P.O.	6	Good	(-)
23	K.A.	55	M	41	RTI	CVD Chronic hepatitis Leukopenia	<i>K. pneumoniae</i> (H) (-)	100 × 3	P.O.	8	Good	(-)
24	T.M.	65	F	26	RTI	NPH	<i>S. aureus</i> (H) (-)	100 × 2	P.O.	7	Good	(-)

UTI : Urinary tract infection, CVD : Cerebral vascular disease

RTI : Respiratory tract infection, NPH : Normopressure hydrocephalus,

Causative organism : Before treatment

* : Not identified
After treatment



*MIC of NY-198 0.1 μ g/ml (10^8 cells/ml)

Fig. 3. Case 14 T.O. 74 y.o. F, Sepsis with UTI

Table 2. Overall clinical efficacy of NY-198

Clinical effect Diagnosis	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	1	2	1		4
RTI		3			3
UTI		8	5		13
Sepsis		1		1	2
Others				1	1
Total	1	14	6	2	23

Efficacy 15/23 (65.2%)

Table 3. Bacteriological response to NY-198

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted	Replaced
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	7	7		
<i>K. pneumoniae</i>	6	5		1
<i>P. mirabilis</i>	4	4		
<i>C. amalonaticus</i>	1	1		
<i>S. liquefaciens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2	
Total	24	21 (87.5%)	2	1

Table 4. Laboratory findings before and after NY-198 therapy

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-p (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	T. I.	B	507	14.1	5100	0	19.0	12	9	7.3	14.7	1.0
		A	415	11.8	5600	0	32.7	13	12	9.3	14.0	1.1
2	S. A.	B	358	11.0	6300	3	26.8	12	5	4.9	8.4	0.7
		A	343	10.3	4500	2	31.4	21	20	5.8	10.7	0.6
3	S. M.	B	366	7.9	20000	0	40.6	25	7	5.3	18.4	0.9
		A	336	7.4	7700	3	57.5	14	4	5.1	20.4	1.2
4	K. I.	B	262	9.2	8800	1	8.4	40	12	11.8	14.4	0.8
		A	225	7.8	9300	4	9.1	33	12	9.0	10.9	0.6
5	T. K.	B	228	7.2	2600	1	12.1	34	8	5.0	19.5	1.0
		A	326	10.2	2700	1	12.1	31	26	6.4	18.9	1.5
6	T. W.	B	425	12.0	8900	0	30.4	16	12	4.0	19.0	0.7
		A	430	12.0	7100	3	29.2	24	12	4.7	24.0	1.1
7	S. Y.	B	433	12.0	6200	1	12.2	22	8	10.2	16.3	0.9
		A	391	11.0	4100	2	22.1	68	86	13.1	13.2	0.8
8	T. K.	B	323	9.8	6100	0	25.5	17	12	7.8	20.8	1.0
		A	345	10.5	9200	0	24.4	18	14	8.4	20.4	1.0
9	K. M.	B	349	10.8	6700	0	8.6	21	17	7.1	19.7	1.6
		A	332	10.3	4700	0	10.3	22	15	6.6	29.9	2.1
10	K. S.	B	439	12.9	4600	1	18.1	16	9	7.7	20.0	1.4
		A	429	12.6	4500	3	19.4	14	8	7.3	14.9	1.2
11	H. N.	B	322	9.8	16700	0	19.7	10	7	8.4	25.8	1.3
		A	301	9.1	4900	0	19.5	18	21	8.4	29.6	1.3
12	Y. I.	B	408	12.1	7600	1	14.7	23	14	7.4	25.1	1.3
		A	404	12.0	6100	4	15.4	25	30	7.1	13.0	1.0
13	M. K.	B	380	9.5	3500	4	17.7	15	31	9.6	11.8	0.7
		A	420	10.1	2800	8	17.6	25	26	10.7	12.2	0.7
14	T. O.	B	338	9.9	14600	0	14.6	49	33	7.9	61.9	3.3
		A	283	8.4	4600	4	47.9	38	43	6.8	68.8	3.1
15	W. I.	B	339	8.2	3200	0	10.6	31	22	11.9	24.2	1.2
		A	283	6.8	3600	0	9.5	27	24	9.3	27.9	1.2
16	F. M.	B	308	7.8	6900	1	22.5	17	7	8.6	15.8	1.0
		A	282	7.2	4800	9	5.4	16	8	6.2	17.4	1.0
17	N. A.	B	374	11.1	17100	2	31.3	13	8	5.8	8.8	0.6
		A	371	11.1	6200	8	36.3	17	8	5.6	7.1	0.5
18	T. N.	B	341	10.3	5300	1	32.6	19	7	5.2	9.8	0.9
		A	324	9.6	16100	2	43.0	18	12	5.9	10.0	0.8
19	R. N.	B	273	8.9	4100	0	23.7	14	11	4.7	14.2	0.7
		A	242	8.0	2500	1	8.6	12	9	4.7	14.5	0.8
20	Y. S.	B	449	13.3	17700	0	13.3					
		A	463	13.1	6900	6	24.2	14	10	6.6	24.8	1.3
21	N. U.	B	385	11.0	4800	6	34.7	25	22	7.5	13.7	0.7
		A	392	11.4	4700	7	42.7	28	28	7.3	10.4	0.7
22	I. O.	B	329	10.1	4700	5	19.7	27	21	9.4	14.6	0.8
		A	327	10.1	4700	6	19.9	22	18	10.0	13.7	0.9
23	K. A.	B	310	10.4	6900	0	7.6	37	34	5.2	7.7	1.0
		A	336	11.2	2500	5	13.6	45	34	5.5	9.6	1.0
24	T. M.	B	474	13.6	6300		24.6	18	17	7.3	13.4	0.8
		A	493	14.2	6800	2	33.0	17	18	7.7	17.2	0.9

B : Before A : After

は、著効1例、有効14例、やや有効6例、無効2例、判定不能1例で、有効率65.2%であった (Table 2)。

5) 細菌学的効果

細菌学的効果では、*E. coli* 7株、*P. mirabilis* 4株、*S. aureus*、*S. liquefaciens*、*C. amalonaticus* 各1株はすべて菌消失し、また、*K. pneumoniae* 6株中5株は菌消失、1株は菌交代、*P. aeruginosa* 4株中2株は菌消失、2株は存続した。

全体では24株中菌消失21株(87.5%)、存続2株、菌交代1株であった (Table 3)。

6) 副作用

副作用は認められず、臨床検査値の異常は白血球減少1例 (症例13)、血小板減少2例 (症例16, 19)、GOT・GPT・Al-p上昇1例 (症例7) がみられたが、いずれも本剤投与終了後軽快した (Table 4)。

Ⅲ 考 按

1962年に発見されたナリジクス酸(NA)を始めとするピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は、その後の発展によりピロミド酸(PA)、さらにはピペミド酸(PPA)と着実にその抗菌力を高めてきた。近年に至り、その抗菌力を飛躍的に高めたものとしてノルフロキサシン(NFLX)、オフロキサシン(OFLX)、エノキサシン(ENX)およびシプロフロキサシン(CPFX)等がある。

北陸製薬㈱研究所では、抗菌力、経口吸収及び尿中排泄に優れ、代謝的に安定でかつ安全性の高い合成抗菌剤の開発を目指し、1981年より本格的な研究に着手、特にフッ素置換キノロンカルボン酸骨格に着目し、これまでほとんど研究がなされていなかった3位C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てきた結果、NY-198を発見するに至った¹⁾。NY-198は*in vitro*において、グラム陽性およびグラム陰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ことから、各種感染症に期待される薬剤である。

NY-198の高齢者における体内動態については1例のみの検討であったが、健康成人のそれ²⁾と比較すると、高齢者でTmaxは短縮し、Cmaxは2.7倍に増加、T_{1/2}は1.5倍に延長、AUCは4倍に増加した。高齢者においてNY-198の吸収は速く、単位体重当たりの投与量は高齢者でやや多かったが、吸収性は良好と考えられ、一方、排泄は遅延した成績であった。排泄の遅延に関しては、腎排泄型の抗菌剤の共通の現象であり、主に高齢者の有する潜在性腎機能障害によるものと考えられる³⁻⁵⁾。

今回、私どもが対象とした高齢者24例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised hostと考えられる。重症度は軽症ないし中等症が大部分を占めたが、

このような背景において、全体で有効率65.2%の成績が得られ、NY-198の*in vitro*における成績を反映した結果と考えられた。

本剤は半減期が長く、高齢者においてはさらに延長し、尿中濃度は長期にわたり高い濃度が維持されるため、高齢者の尿路感染症においては、本剤200mg 1日1回の投与方法も考慮されよう。なお、OFLXでは高齢者の各種感染症に対し、1日1回200mgで優れた臨床成績が得られている⁴⁾。

細菌学的効果からみると、87.5%と優れた除菌率が得られ、*S. aureus*, *E. coli*, *C. amalonaticus*, *P. mirabilis*, *S. liquefaciens* はすべて菌消失し、本剤のグラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対する強力な抗菌力を反映したものと考えられる。

基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の臨床成績が得られ、副作用は認めず、4例で検査値異常が出現したが重篤なものはみられなかったことより、NY-198は臨床的有用性の高い抗菌剤であると結論される。

文 献

- 1) 北陸製薬株式会社・塩野義製薬株式会社：NY-198の概要。1986
- 2) 齊藤 玲：第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム(3), III. 吸収・分布・代謝・排泄, 47~76, 1987
- 3) 山本俊幸, 鈴木幹三：宿主要因と化学療法, 老人。化学療法の領域2: 44~49, 1986
- 4) 足立 暁, 他：Ofloxacinの高齢者における基礎的・臨床的検討。第35回日本化学療法学会総会抄録集, 盛岡, 1987
- 5) 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁, 山本俊幸：老人に対する抗菌剤の投与。感染症17: 178~181, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

KANZO SUZUKI, KAZUHIDE YAMAMOTO, SATORU ADACHI and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya

Basic and clinical studies were conducted on a new synthetic antibacterial agent, NY-198, in elderly patients.

1) After administration of 200 mg, serum concentration reached a peak of $3.92\mu\text{g/ml}$ in 1h and declined with a half - life of 12.8h. Urinary concentration reached a peak of $423\mu\text{g/ml}$ in 2-4h and the urinary recovery rate up to 24h was 36.1%.

2) Clinical efficacy in 24 cases (respiratory tract infection 7, urinary tract infection 14, septicemia 2 and occipital abscess 1) was excellent 1, good 14, fair 6, poor 2, and unevaluable 1. The efficacy rate was 65.2%.

3) Bacteriologically, 7 strains of *E. coli*, 4 of *P. mirabilis*, and 1 each of *S. aureus*, *S. liquefaciens* and *C. amalonaticus* were all eliminated. Five of 6 strains of *K. pneumoniae* were eliminated, with microbial substitution noted in one case. Of 4 strains of *P. aeruginosa*, 2 were eliminated while the other 2 persisted.

4) There were no side-effects. As abnormal clinical laboratory values, leukocytopenia was found in one case, thrombocytopenia in two, and elevations of GOT, GPT and Al-p in one case, but all improved after discontinuation of NY-198.

The above clinical results were obtained in elderly patients with underlying diseases, and indicate the usefulness of NY-198 in the treatment of infection in the elderly.