

## NY-198の呼吸器感染症に対する臨床的検討

倉澤 卓也・久世 文幸・加藤 元一・山本 孝吉

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

池田 宣昭

国立療養所南京都病院呼吸器内科

松原 恒雄

守山市民病院内科

長谷 光雄・武藤 真

福井赤十字病院呼吸器科

鍵岡 朗・奥井 克治・小田 芳郎・稲葉 宣雄

大阪赤十字病院呼吸器内科

坂東 憲司・辻野 博之

大阪府済生会中津病院呼吸器内科

牛田 真一・中原 得治・松山 栄一

国立姫路病院内科

ニューキノロン系抗菌剤 NY-198を急性あるいは慢性呼吸器感染症20例(急性上気道炎3例, 急性気管支炎2例, 肺炎3例, 気管支喘息の感染増悪2例, 間質性肺炎の感染増悪2例, 肺気腫の感染増悪2例, 慢性下気道感染症の急性増悪6例)に単独使用し, 著効3例, 有効11例, やや有効1例, 無効4例, 除外1例の成績を得, 有効率(著効+有効)は73.7%であった。

1日投与量は15例が1回200mg, 1日3回であり, 1回200mg, 1日4回が1例, 1回100mg, 1日3回が4例であった。

副作用は2例に(悪心および発疹1例, 発疹および関節痛1例)認められた。また, 臨床検査値の異常は, 好酸球の増多および総ビリルビン値の軽度上昇を各1例に認めた。

以上のことより, 本剤は, 中等症以下の急性あるいは慢性の呼吸器感染症治療に有効であり, 注意深く投与すれば有用な抗菌剤と思われる。

北陸製薬で開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198は Fig. 1 に示した化学構造式で, 7位に3-メチルピペラジノ基を有する。本剤は殺菌的に作用し, 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の抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を示し, 種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌活性を有する。各種マウス実験的感染症に対し, 同系薬剤に比し優れた感染防御効果を示す, などの特徴を有するとされている。

経口投与による吸収は良好で, 血中濃度は用量依存性に上昇し, その半減期は6-8時間と長く, 約80%は未変化体で48時間以内に尿中に排泄され, 連続投与にても蓄積性はなく, その安全性は高いとされている。

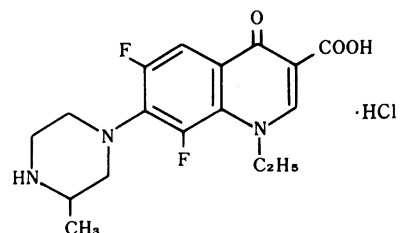


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

今回私共は20例の呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

## I 対象および方法

各種細菌による上、下気道の感染症の疑われた入院患者8例および外来患者12例の計20例を対象とした(Table 1)。対象患者は全例成人で、年齢は28歳から85歳まで(平均57.3歳)、男性14例、女性6例である。

初診時から重篤で予後の判定の困難な症例、重篤な肝機能、腎機能障害を有する例などは除外した。

対象となった感染症は急性上気道炎3例、急性気管支炎2例、肺炎3例、気管支喘息の感染増悪2例、間質性肺炎の感染増悪2例、肺気腫の感染増悪2例、慢性気道感染症の急性増悪6例である。投与量、投与方法は1回100mgを1日3回、計300mgの4例、1回200mgを1日4回、計800mgの1例を除き、15例では1回200mgを1日3回、計600mgであり、投与日数は、5日以内4例、10日以内6例、15日以内9例で、緑膿菌感染の1例は21日間投与した。なお、外来患者の臨床経過は日記を参照した。

## II 成績

効果判定は本剤投与前後の胸部X線経過、臨床症状、臨床検査値、喀痰の細菌学的効果などの推移をもとに主治医が総合判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定し、除外、脱落例は不明とした。また、細菌学的効果は陰性化、減少、不変、菌交代の4段階で判定し、検査の未施行例は不明とした(Table 1)。

### 1) 臨床効果

投与開始2日目の夕より、悪心、嘔吐、発疹の出現のため、投与を中止した不明の1例(No.11)を除く19例中、著効3例、有効11例、やや有効1例、無効4例であり、有効率は73.7%であった。

### 2) 細菌学的効果

投与前の喀痰の細菌検査にて起炎菌の判明した症例は、未施行の4例、常在菌のみの6例を除く10例で、起炎菌としては *Haemophilus influenzae* 3例、*Klebsiella pneumoniae* 2例、*Klebsiella* spp. 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 2例、*H. influenzae* + *Staphylococcus aureus* および *Proteus mirabilis* + *S. aureus* の混合感染各1例である。なお *Streptococcus viridans* は病原性は弱く常在菌とした。治療終了時の喀痰検査は未施行例が多く、細菌学的効果の不明が10例と多いが、常在菌例を含め、消失4例、減少1例、不変5例であった。

### 3) 副作用、臨床検査値の異常 (Table 2)

副作用は2例(No.11, 17)に見られた。No.11は43歳の女性で、気管支喘息にて治療中、気道感染に伴う発作

の悪化のため入院、本剤投与2日目の夕より悪心、嘔吐また同夜より上肢などに発疹も出現し、本剤を中止した。症状は中止後2日目に改善した。No.17は61歳の女性で、気管支拡張症にて入院中、微熱、咳嗽と膿性痰の増悪をきたし、本剤投与3日目より手足を除く全身の発疹が出現、また5日目より四肢および肩関節痛も出現したため6日目に中止した。この間に、諸症状の改善を得たが、副作用の改善は投与中止後5日を要した。

本剤投与後の臨床検査値の異常は、No.5で好酸球増多を、No.14で軽度の総ビリルビン値の上昇を認めた。前者は投与終了後間もなく正常化した。後者は追跡不能のため、本剤との関連は不明である。副作用、臨床検査値の異常とも10.0% (2/20) に見られた。

以下に、若干の症例を提示する。

症例 No.5 男性、34歳、急性気管支炎

肺結核にて外来治療中、咽頭痛、咳嗽、膿性痰、微熱が出現した。WBC 14300、核左方移動(+), CRP 0.7、喀痰培養にて *K. pneumoniae* (+) であった。本剤を1回100mg、1日3回投与した。本剤投与10日後の受診時には症状は軽快し、諸検査値も正常化し、喀痰培養も常在菌のみであり、著効と判定した。

症例 No.16 女性、59歳、気管支拡張症

気管支拡張症にて治療中、発熱、膿性痰の増加、喀痰喀出困難が出現した。WBC 13400、核左方移動(+), CRP (+) であった。本剤を1回200mg、1日3回投与した。投与後2日目には解熱し、6日目には喀痰は粘性痰となり、痰量も減少した。8日目の血液検査では白血球数、分画とも正常化した。喀痰培養は常在菌のみであったが、臨床効果は著効とした。

症例 No.8 男性、79歳、肺炎

硬化性肺結核、慢性気管支炎にて経過観察中、湿性咳嗽、微熱が出現、ofloxacin (OFLX) 600mg投与するも軽快せず、10日後より本剤1回200mg、1日3回投与を開始した。本剤の投与開始時には胸部X線上、左下肺野に浸潤影を認め、体温は38.0°Cであり、WBC 10800、好中球増多、CRP 0.51、ESR 80mm/hであった。投与後、4日後には解熱し、3日以後には咳嗽、喀痰とも軽減し、14日後には胸部X線も軽快したため、有効と判定した。

症例 No.18 男性、62歳、気管支拡張症

気管支拡張症にて治療中、咳嗽、喀痰の悪化、発熱が1週間持続。胸部X線上、陰影の増大を認め、本剤を1回200mg、1日3回投与した。治療前の喀痰培養は *Klebsiella* spp. (++) であり、おもな検査値はWBC 11100、CRP (+), ESR 62mm/hであった。14日間本剤を投与したが、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚所見の改善が得られず、無効とした。本剤投与後も喀痰培養は *Klebsiella* が持続し、当初(++)であったOFLXに対する感受性は

Table 1. Results of Clinical Trials with NY-198

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease and complication	Isolated organism	Preceding chemotherapy	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)	Clinical response	Bacteriological effectiveness	Side-effects
1 I. I.	M	43	Pharyngitis		<i>S. viridans</i>		{ 600 800	4 2	3.0	Good	Unknown	
2 S. N.	M	59	Pharyngitis		Not done		600	4	2.4	Good	Unknown	
3 M. N.	M	85	URT infection	Old TB	Not done		600	11	6.6	Good	Unknown	
4 K. O.	M	30	Acute bronchitis		<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>		800	9	7.2	Excellent	Unknown	
5 M. Y.	M	34	Acute bronchitis	Active TB	<i>K. pneumoniae</i>		300	14	4.2	Excellent	Eradicated	Eosinophilia
6 S. K.	M	37	Pneumonia		<i>H. influenzae</i>		600	6	3.0	Good	Unknown	
7 K. I.	F	75	Pneumonia	Old infarction arteriosclerosis	Normal flora	CCL	600	14	8.4	Good	Unknown	
8 S. S.	M	79	Pneumonia	Chronic bronchitis	Not done	OFLX	600	14	8.4	Good	Unknown	
9 O. H.	M	28	Acute bronchitis	Pulmonary fibrosis Hypothyroidism	<i>H. influenzae</i>		600	8	4.2	Good	Eradicated	
10 G. O.	M	85	Acute bronchitis	Idiopathic interstitial pneumonia	<i>H. influenzae</i>		300	14	4.2	Fair	Eradicated	
11 H. Y.	F	43	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>Klebsiella</i>		600	2	1.2	Unevaluable	Unknown	Nausea, Eruption
12 Y. T.	F	69	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>		600	8	4.2	Good	Eradicated	
13 I. N.	M	59	Chronic bronchitis	Emphysema	<i>S. viridans</i>		600	5	3.0	Poor	No changed	
14 I. K.	M	61	Pneumonia	Emphysema	<i>S. viridans</i>		600	13	7.8	Good	No changed	Total bilirubin ↑
15 A. M.	F	44	Broncho-pneumonia	Bronchiectasis Rheumatoid arthritis Anemia	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i>		300	4	1.2	Poor	Decreased	
16 T. N.	F	59	Bronchiectasis	Hypertension	Normal flora		600	15	8.4	Excellent	Unknown	
17 S. T.	F	61	Bronchiectasis	Chronic pancreatitis	Not done		600	6	3.2	Good	Unknown	Eruption, Arthralgia
18 G. N.	M	62	Bronchiectasis	Diabetes	<i>K. pneumoniae</i>		{ 600 400	10 3	6.8	Poor	No changed	
19 T. H.	M	62	Chronic bronchitis	Old TB	<i>S. viridans</i>		600	15	8.4	Good	No changed	
20 S. I.	M	70	Bronchiectasis	Emphysema Chronic respiratory failure Cor pulmonale	<i>P. aeruginosa</i>	EM	300	21	6.3	Poor	No changed	

Table 2. Laboratory findings Before(B) and After(A) NY-198 therapy

Case No.		RBC	Hb	Ht	Pt	WBC	CRP	GOT	GPT	Al-P	T-Bil	BUN	S-Cr
1	B	498	15.0	45.1	24.9	8300	+	33	16	6.9	0.4	10	0.9
	A												
2	B	446	12.5	37.4	28.4	10500	++						
	A												
3	B	419	12.6	38.9	14.0	5700	+	23	16	149	0.4	19	1.0
	A												
4	B	553	17.3	51.4	30.4	7600		23	32	176	0.7	11.4	0.9
	A	548	17.4	50.9	31.7	6900		24	34	169	0.7	10.8	0.8
5	B	513	16.4	49.2	24.4	14300	0.7	44	44	151	0.8	10.1	1.0
	A	507	16.2	48.0	20.2	7800	<0.5	26	27	143	0.8	9.6	0.9
6	B	551	16.3	48.2	33.0	15400	+	19	18	13.3	0.9	7.6	0.9
	A	561	16.4	48.8	34.4	7000	-	25	20	12.2	0.6	9.3	1.0
7	B	393	12.0	36.7	45.1	8500	18.0	57	46	15.6	0.5	13.6	0.9
	A	394	11.9	36.1	41.2	4600	<0.23	26	18	7.1	0.3	15.1	0.9
8	B	448	13.8	42.0	20.9	10800	0.51	54	40	8.4	0.4	18.9	1.1
	A	434	13.6	40.4	21.4	4900	<0.22	38	24	5.8	0.4	18.4	1.2
9	B	535	14.4	46.9	34.6	8400	++	20	21	136		13.8	
	A	516	14.3	45.2	30.8	7200		14	12	118		14.0	
10	B	441	13.6	42.2	27.3	9300	++	19	7	150	0.5	17	0.7
	A	443	13.7	42.4	28.5	8000	+++	16	7	136	0.4	19	0.8
11	B	426	12.9	39.3	21.5	5100		12	13	123		10.5	0.6
	A												
12	B	463	14.1	43.0	33.9	8700	<0.4	25	15	144	0.5	13	1.0
	A	459	13.9	42.3	44.1	10400	<0.4	17	13	156	0.4	20	1.0
13	B	476	14.5	44.1	22.5	11300	+++	38	28	234	0.5	15	0.8
	A	505	15.2	46.2	26.3	16300	+++	19	28	260	0.6	21	0.8
14	B	461	16.0	48.4	19.5	5500	++	26	9	7.4	0.6	17.7	1.1
	A	417	13.9	43.5	29.5	4100	-	18	10	5.2	1.0*	12	1.0
15	B	515	7.3	28.8	83.8	8100	9.8	15	10	151	0.2	10.6	0.6
	A	449	6.3	25.8	75.2	9000	5.8	12	9	128	0.2	10	0.6
16	B	429	14.2	41.1	26.0	13400	+	19	8	231	0.2	12	0.7
	A	428	13.8	42.7	34.0	5500	-	18	7				
17	B	403	12.5	36.0	26.1	9300	+++	12	2	141	0.8	9	0.5
	A	455	13.5	39.7	29.7	4800	++	14	9	144	0.3	13	0.7
18	B	495	15.3	44.6	30.1	11100	+	15	19	191		17.7	
	A	486	14.8	43.1	30.4	11000	++	18	19	179		18.7	
19	B	448	13.8	41.8	11.9	9700	+++	9	3	209	1.0	8	0.5
	A	459	14.4	43.5	11.7	5200	+	20	7	224	0.9	11	0.5
20	B	521	11.6	38.8	30.7	5100	++	31	23	169	0.5	31	1.2
	A	528	11.4	39.1	22.6	3600		33	19	181	0.4	39	1.4

\* Abnormal findings

(H)に低下していた。その後、ST合剤の投与により軽快した。

### III 考 按

NY-198は、近年広範に使用されているニューキノロン系の新しい抗菌剤で、1)嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して殺菌的に作用し、広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を示す、2)種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する、3)本剤の *in vitro* 抗菌力は norfloxacin (NFLX) や OFLX とほぼ同等である、4)特に、実験的マウス感染症での感染防御効果は同系統の薬剤と比較して優れているなどの特徴を有するとされている<sup>1)</sup>。

本剤の体内動態<sup>2)</sup>では、1)経口投与後の吸収は良好で血中濃度は用量依存的に増加する、2)血中半減期は約6-8時間で長い、3)各組織への移行は良好である、4)48時間以内に、未変化体のまま尿中に排泄され、蓄積性は認められない、など安全性も高いとされている。

このような特徴を有する本剤の新薬シンポジウムの報告<sup>3)</sup>によると、各種の呼吸器感染症に対する疾患別有効率では、扁桃炎、咽喉頭炎 51/57 (89.5%)、急性気管支炎 70/80 (87.5%)、慢性気管支炎 68/91 (74.7%)、気管支拡張症の感染 70/102 (68.6%)、慢性呼吸器感染症の二次感染84/107 (78.5%)、肺炎、肺化膿症 61/75 (81.3%) 等であり、呼吸器感染症全体では409/518 (79.0%)の有効率であった。私共の症例では、副作用のため脱落した効果判定不明の1例(No.11)を除く19例中、著効3例、有効11例で有効率は73.7%であり、ほぼ全国の集計成績と同様であった。

なお、内科系感染症の起炎菌別臨床効果および除菌効果は各々、*S.aureus* 43/46 (93.5%)、35/41 (85.4

%)、*Streptococcus pneumoniae* 24/28 (85.7%)、21/27 (77.8%) などグラム陽性菌全体で81/92 (88.0%)、64/79 (81.0%)、一方、*H.influenzae* 67/77 (87.0%)、69/75 (92.0%)、*Escherichia coli* 25/29 (86.2%)、27/29 (93.1%)、*K.pneumoniae* 15/17 (88.2%)、14/15 (93.3%)、*P.aeruginosa* 31/62 (50.0%)、17/54 (31.5%) などグラム陰性菌全体で157/213 (73.7%)、148/198 (74.7%)と報告されている。今回の私共の症例では、本剤投与後の細菌検査が行なわれた症例が少なく比較検討は出来ないが、起炎菌と思われるもの内、*H.influenzae*は消失2例、不明2例、*Klebsiella*は消失1例、不変1例、不明1例などである。

本剤の副作用は全国集計で2546例中、めまい、ふらつき感などの中樞神経症状は22例(0.86%)、発疹などのアレルギー症状は8例(0.31%)、胃部不快感などの消化器症状は46例(1.81%)など合計88例(3.46%)に認められている。一方、臨床検査値の異常は90例(3.53%)にみられ、GOT、GPT、Al-Pなどの肝機能障害が主なもので、好酸球増多は11例に認められている。私共の症例では、副作用が2例(10.0%)に、臨床検査値異常が2例(10.0%)に認められそれらの発現率がかなり高かった。特に副作用の1例の発疹は重篤であったが薬剤を中止して次第に改善した。以上のように有効率においてはまずまずの成績であり、安全性の面で注意深く投与さえすれば十分外来通院の軽症、中等症患者用の薬剤として有用性があるものと考えられた。

### 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

## NY-198 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

TAKUYA KURASAWA, FUMIYUKI KUZE, MOTOKAZU KATO and KOHKICHI YAMAMOTO  
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto

NOBUAKI IKEDA

National Minami-Kyoto Hospital, Kyoto

TSUNEO MATSUBARA

Moriyama City Hospital, Moriyama

MITSUO HASE and SHIN MUTO

Fukui Red Cross Hospital, Fukui

AKIRA KAGIOKA, KATSUJI OKUI, YOSHIROH ODA and NOBUO INABA

Osaka Red Cross Hospital, Osaka

KENSHI BANDO and HIROYUKI TSUJINO

Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

SHINICHI USHIDA, TOKUJI NAKAHARA and EIICHI MATSUYAMA

Himeji National Hospital, Himeji

NY-198, a new orally active new-quinolone, was applied in the treatment of 20 patients with respiratory infections.

The drug was administered orally, mostly at 600mg/day, divided into three doses for 4-21 days.

The response was: excellent 3, good 11, fair 1, ineffective 4 and unevaluable 1.

Side-effects were observed in 2 cases (eruption and nausea 1, and eruption and polyarthralgia 1), and eosinophilia and slight elevation of total bilirubin in serum were observed in one case each.

We found this drug to be useful for the treatment of mild and moderate respiratory tract infections.