

内科領域の感染症における NY-198 の臨床的検討

大橋 誠・小林敬司・志水洋二・塩田憲三*

大阪労災病院内科 (*院長)

新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198 を内科領域の感染症に使用し、その有効性、安全性について検討した。

対象は呼吸器感染症10例、尿路感染症3例の計13例で、その内訳は男性6例、女性7例、年齢は15～85歳(平均43.3歳)、外来10例、入院3例であった。本剤の投与方法は全例1回100mg、1日3回食後すぐの投与で、投与期間は5～32日(平均10.8日)であった。

臨床効果は、著効3例、有効9例、やや有効1例で、有効以上は13例中12例となり有効率は92.3%であった。起炎菌の判明したものは6例で、うち5例は本剤投与により除菌(*Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter* sp.), 1例では菌交代現象(*Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae* → *S. aureus*) がみられた。

安全性の検討では、本剤投与によると思われる臨床検査値の異常や副作用は認めなかった。

以上の結果より、NY-198は内科領域の感染症に対して、有効性、安全性ともに優れた有用な薬剤であると思われる。

NY-198は、北陸製薬研究所にて新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、Fig.1に示した化学構造式をもつ。NY-198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る。本剤は経口投与により非常に速やかに血中及び各組織内へ移行し、しかも尿中に高濃度で未変化体のまま排泄される。

今回、我々は本剤の臨床的検討の機会を得て、内科領域の感染症13例に本剤を使用し、その有効性と安全性について検討したので報告する。

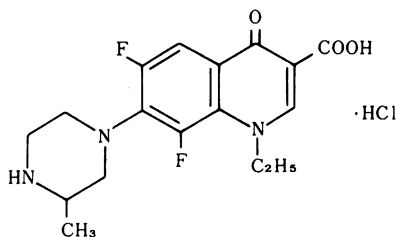


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象および方法

Table 1 に NY-198 の投与対象、基礎疾患または合併症、分離菌、投与量、投与期間などを示した。

対象は昭和61年7月から昭和61年12月までの6ヶ月間に、呼吸器感染症または尿路感染症にて大阪労災病院内科を受診した13例(外来10例、入院3例)で、性別は男性6例、女性7例、年齢分布は15歳から85歳までで、平均43.3歳である。

疾患別にみると、急性咽喉頭炎4例、急性扁桃炎4例、慢性気管支炎1例、肺癌の二次感染1例、急性膀胱炎3例である。

本剤の投与方法は全例1回100mg、1日3回食後すぐの投与で、投与期間は5～32日(平均10.8日)であった。

臨床効果の判定は、各症例の臨床症状、胸部X線所見、臨床検査値等の改善度や起炎菌の消長などにより、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行なった。

II 結果

各症例の臨床効果は Table 1 に示すごとく、著効3例(扁桃炎1例、膀胱炎2例)、有効9例(扁桃炎3例、咽喉頭炎4例、肺癌の二次感染1例、膀胱炎1例)、やや有

Table 1. Clinical results of NY-198

| No. | Case | | | Diagnosis | Underlying disease or complication | Organism (Before After) | NY-198 | | Clinical effect | Bacteriological effect | Side-effects |
|-----|-------|-----|-----|----------------------|-------------------------------------|---|-------------------------|------|-----------------|------------------------|--------------|
| | Name | Age | Sex | | | | Daily dose (mg × times) | days | | | |
| 1 | M. O. | 51 | M | Acute tonsillitis | None | Normal flora N. D. | 100 × 3 | 10 | Excellent | Unknown | None |
| 2 | H. S. | 37 | M | Acute tonsillitis | None | Normal flora Normal flora | 100 × 3 | 14 | Good | Unknown | None |
| 3 | O. N. | 15 | F | Acute tonsillitis | S. L. E. | <i>S. aureus</i> Normal flora | 100 × 3 | 14 | Good | Eradicated | None |
| 4 | C. T. | 17 | F | Acute tonsillitis | None | <i>S. pyogenes</i> Normal flora | 100 × 3 | 5 | Good | Eradicated | None |
| 5 | R. M. | 47 | M | Pharyngolaryngitis | Alcoholic liver disease | Normal flora N. D. | 100 × 3 | 5 | Good | Unknown | None |
| 6 | N. Y. | 22 | F | Pharyngolaryngitis | None | Normal flora N. D. | 100 × 3 | 5 | Good | Unknown | None |
| 7 | S. S. | 33 | F | Pharyngolaryngitis | None | Normal flora N. D. | 100 × 3 | 7 | Good | Unknown | None |
| 8 | Y. A. | 36 | F | Pharyngolaryngitis | None | N. D. Normal flora | 100 × 3 | 7 | Good | Unknown | None |
| 9 | K. K. | 64 | M | Infected lung cancer | Lung cancer | Normal flora N. D. | 100 × 3 | 14 | Good | Unknown | None |
| 10 | N. M. | 75 | F | Chronic bronchitis | Lung tuberculosis | <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i> | 100 × 3 | 32 | Fair | Replaced | None |
| 11 | T. T. | 85 | M | Acute cystitis | Urethrostenosis Angina pectoris | <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> (-) | 100 × 3 | 7 | Excellent | Eradicated | None |
| 12 | M. A. | 58 | M | Acute cystitis | Hypertension Alcoholic hepatitis | <i>E. coli</i> (-) | 100 × 3 | 14 | Good | Eradicated | None |
| 13 | S. S. | 23 | F | Acute cystitis | None | <i>Citrobacter</i> sp. (-) | 100 × 3 | 7 | Excellent | Eradicated | None |

N. D. : not done

効1例(慢性気管支炎1例)、無効0であった。有効以上は13例中12例で有効率は92.3%であった。

疾患別効果は Table 2 に示すごとく、呼吸器感染症10例中、著効1例、有効8例、やや有効1例、無効0で有効率90%、尿路感染症は3例中、著効2例、有効1例で有効率100%であった。

細菌学的検討では起炎菌の判明したものは6例で、うち5例は本剤投与により除菌 (*Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter* sp.), 残りの1例では菌交代現象 (*Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae* → *S. aureus*) がみられた。

本剤投与によると思われる臨床症状上の副作用は認めなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値の変動を Table 3 に示したが、本剤投与後に特に臨床問題となるような検査異常値を示す例は認めなかった。

III 症 例

次に NY-198 を投与した代表的な症例を2例呈示する。

① M.O. (Case 1) 51歳, 男, 急性扁桃炎

受診2日前より咽頭痛, 38°Cの熱発あり, 昭和61年9月8日当科外来を受診した。初診時激しい咽頭痛と咳嗽を訴え, 体温37.8°C, 扁桃の腫大及び白苔を認めた。白血球数8100(好中球78%), CRP2.4mg/dl, 赤沈値1時間19mm, 起炎菌の検索は咽頭粘液にて行なったが, normal floraであった。

NY-198 1回100mg, 1日3回食後すぐ投与を開始した。数日で解熱し, 咽頭痛及び咳嗽も徐々に改善し, 10日後の外来受診時には自覚症状は消失し, 白血球数3700, CRP 0, 赤沈値1時間7mmと検査値も改善した。なお, 本剤投与による副作用は認めず, 本剤投与後に臨床検査値の異常は認めなかった。

本症例は, 細菌学的効果は常在菌のみの検出にとどま

ったため, 残念ながら判定不能であったが, 臨床症状の改善及び臨床検査値の改善を認め, 臨床効果は著効であった。

② M.A. (Case 12) 58歳, 男, 急性膀胱炎

昭和53年7月に脳動脈瘤の手術をうけ, 以後高血圧, アルコール性肝障害のため, 定期的に当科外来を受診していた。昭和61年9月16日より頻尿, 残尿感が出現し, 6月19日外来を受診した。熱発はなかったが, 尿検にて沈渣上白血球を75~80/GFを認め, 尿中より *E. coli* 10⁵/ml以上検出したため, NY-198 1回100mg, 1日3回食後すぐ投与を開始した。自覚症状は3日目には消失し, 1週間後外来受診時には尿沈渣上白血球は22~26/GFと減少し, 更に1週間継続したところ, 2週間後には尿沈渣上白血球は0~2/GFと正常化し, 尿中の *E. coli* は除菌された。血液所見では投与前白血球数10500(好中球79%)であったのが, 投与終了後6400(好中球73%)と改善した。

本例は, 細菌学的効果でも臨床効果でも有効な結果を得た症例で, 本例も本剤使用によると思われる臨床検査値の異常や, 副作用は認めなかった。

IV 考 案

近年, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の進歩はめざましく, ナリジクス酸, ピロミド酸, ピベミド酸よりノルフロキサシン, オフロキサシン等が開発され, その抗菌力は飛躍的に高まっている。

NY-198はキノロンカルボン酸を基本骨格にその1位にエチル基, 6位及び8位にフッ素原子ならびに7位側鎖に3-メチルピペラジノ基を導入したものである。NY-198はグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, ノルフロキサシン, オフロキサシンと比較してほぼ同等, エノキサシンとは同等もしくはそれ以上の優れた抗菌力を示し, さらに, 種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有している。また, 各種の実験的マウス感染症に対する NY

Table 2. Clinical efficacy of NY-198

| Diagnosis | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Effective rate (%) |
|----------------------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Acute tonsillitis | 4 | 1 | 3 | | | 100 |
| Pharyngolaryngitis | 4 | | 4 | | | 100 |
| Infected lung cancer | 1 | | 1 | | | 100 |
| Chronic bronchitis | 1 | | | 1 | | 0 |
| Acute cystitis | 3 | 2 | 1 | | | 100 |
| Total | 13 | 3 | 9 | 1 | 0 | 92.3 |

Table 3. Laboratory findings

| No. | Case | | | B A | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | WBC (/mm ³) | Eosin. (%) | Platelet ($\times 10^4$) | S-GOT (IU) | S-GPT (IU) | Al-P (KAU) | BUN (mg/dl) | Creati- nine (mg/dl) |
|-----|-------|-----|-----|--------|--------------------------|--------------|----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------------------|
| | Name | Age | Sex | | | | | | | | | | | |
| 1 | M. O. | 51 | M | B | 491 | 15.3 | 8100 | 1 | 23.9 | 26 | 24 | 7 | 13 | 1.0 |
| | | | | A | 494 | 15.3 | 3700 | 1 | 26.3 | 24 | 22 | 7 | 23 | 1.3 |
| 2 | H. S. | 37 | M | B | 500 | 15.3 | 7800 | 2 | 30.0 | 31 | 39 | 5 | 17 | 0.9 |
| | | | | A | 503 | 15.5 | 5700 | 6 | 29.8 | 32 | 35 | 6 | 17 | 1.0 |
| 3 | O. N. | 15 | F | B | 493 | 14.3 | 7000 | 1 | 22.9 | 17 | 10 | 7 | 10 | 0.9 |
| | | | | A | 499 | 13.9 | 6600 | 3 | 39.3 | 24 | 21 | 7 | 16 | 0.7 |
| 4 | C. T. | 17 | F | B | 424 | 12.7 | 8300 | 0 | 15.6 | 13 | 10 | 5 | 8 | 0.8 |
| | | | | A | 411 | 12.3 | 4600 | 3 | 22.8 | 16 | 12 | 5 | 15 | 0.6 |
| 5 | R. M. | 47 | M | B | 490 | 15.4 | 8700 | 0 | 32.0 | 80 | 59 | 10 | 14 | 1.0 |
| | | | | A | 429 | 13.8 | 6100 | 2 | 47.4 | 23 | 16 | 9 | 16 | 0.9 |
| 6 | M. Y. | 22 | F | B | 463 | 13.3 | 6100 | 0 | 21.5 | 22 | 5 | | 8 | 0.7 |
| | | | | A | | | | | | | | | | |
| 7 | S. S. | 33 | F | B | 493 | 10.4 | 8400 | 0 | 32.1 | 14 | 14 | 5 | 6 | 0.5 |
| | | | | A | | | | | | | | | | |
| 8 | Y. A. | 36 | F | B | 402 | 13.0 | 8300 | 0 | 25.5 | 16 | 18 | 8 | 16 | 0.6 |
| | | | | A | 378 | 11.7 | 7600 | 1 | 23.4 | 16 | 13 | 6 | 16 | 0.7 |
| 9 | K. K. | 64 | M | B | 452 | 14.4 | 10100 | 27 | 42.4 | 38 | 56 | 9 | 30 | 1.4 |
| | | | | A | 458 | 14.4 | 7300 | 0 | 40.1 | 27 | 42 | 8 | 32 | 1.4 |
| 10 | N. M. | 75 | F | B | 240 | 7.3 | 8200 | 4 | 37.4 | 15 | 13 | 8 | 18 | 0.9 |
| | | | | A | 292 | 9.0 | 9000 | 3 | | 18 | 8 | 7 | 18 | 0.9 |
| 11 | T. T. | 85 | M | B | 305 | 9.5 | 4400 | 3 | 28.5 | 27 | 20 | 15 | 16 | 1.4 |
| | | | | A | 374 | 12.1 | 8000 | 3 | 36.1 | 29 | 20 | 7 | 20 | 1.4 |
| 12 | M. A. | 58 | M | B | 461 | 14.1 | 10500 | 0 | 35.1 | 26 | 20 | 5 | 15 | 1.1 |
| | | | | A | 500 | 15.0 | 6400 | 1 | 31.8 | 24 | 22 | 4 | 14 | 1.0 |
| 13 | S. S. | 23 | F | B | 417 | 12.6 | 4200 | 5 | 16.0 | 18 | 7 | 4 | 11 | 0.9 |
| | | | | A | 445 | 13.4 | 5600 | 1 | 20.3 | 19 | 9 | 4 | 13 | 0.9 |

B : Before treatment

A : After treatment

-198の感染防御効果はノルフロキサシン、オフロキサシンおよびエノキサシンに比較して優れていると報告されている¹⁾。

今回、呼吸器感染症については10例に使用し著効1例有効8例で有効率90%であった。起炎菌の判明したものは3例で、うち急性扁桃炎の2例はそれぞれ *S. pyogenes*, *S. aureus* で、いずれも除菌された。他の1例は、75歳女性の慢性気管支炎の例で、治療開始前に *K. pneumoniae*, *E. cloacae* が分離され、治療開始後、臨床症状の軽度改善はみられたものの菌交代現象と思われる変化があり、臨床効果はやや有効にとどまった。

尿路感染症の3例は、いずれも起炎菌が判明し1例では *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* が、また他の2例ではそれぞれ *E. coli*, *Citrobacter* sp. が分離され、治療開始後3例とも除菌され、有効率100%であった。

今回の対象疾患には慢性気管支炎は1例のみしか含まれず、NY-198の慢性気管支炎に対する評価はできないが、急性の咽喉頭炎、扁桃炎、膀胱炎に対しては有効率100%と非常に良い成績であった。対象の重症度が中等症以下ということもあるが、ほとんどの例が外来通院であり、入院せずに外来で治療ができるということは患者にとって朗報であろう。

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は以前より、中枢神経系への影響が論じられており、また最近エノキサシンと抗炎症薬フェンブフェンとの併用でけいれん発作が発生したとの報告があるが、今回の対象例では副作用は認められず、また投与後の臨床検査値にも異常は認められず、安全性の面でも十分評価できると考えられる。しかし薬剤の安全性に関しては、なお多数の症例で長期間にわたる追跡が必要であり、今後の一層の検討が待たれる。

V 結 語

内科領域の感染症に、新しく開発されたピリドンカル

ボン酸系合成抗菌剤 NY-198 を投与し、その臨床効果と安全性を検討した結果、臨床効果は有効率92.3%で、かつ本剤投与によると思われる副作用や臨床検査値の異常は認めなかった。以上の結果より、本剤は内科領域の感染症に対して、有効性、安全性ともに優れた有用な薬剤であると思われる。

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 INTERNAL MEDICINE

MAKOTO OHASHI, KEIJI KOBAYASHI, YOJI SHIMIZU and KENZO SHIOTA

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, Osaka

We evaluated the therapeutic efficacy and safety of NY-198 in internal medicine.

NY-198 was administered to 13 patients with respiratory (10) and urinary tract infections (3), in a dose of 100 mg three times a day for 5-32 days (average: 10.8 days).

The overall effect of NY-198 was excellent in 3, good in 9 and fair in 1, with an efficacy rate of 92.3%. The causative organisms from 5 cases were eradicated, but 1 case changed to another organism. No side-effects were observed in any of the 13 patients.

From these results we evaluated NY-198 to be an effective and safe drug against internal infections.