

## NY-198にかんする臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人  
谷澤伸一・坂元一夫・田原 旭・河瀬吉雄  
多根病院 内科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, NY-198を呼吸器感染症患者に投与し有効性ならびに安全性の検討を行い, 以下の成績を得た。

急性気管支炎 1例, 慢性気管支炎急性増悪 4例, 感染を伴った気管支拡張症 1例, 感染を伴った気管支喘息 1例, 肺炎 2例, 計 9例に対して, NY-198を 1回200mg宛 1日 3回, あるいは, 1回300mg宛 1日 2回, 11~21日間投与した。

慢性気管支炎急性増悪の 1例がやや有効以外, 他の 8例ではすべて有効の臨床効果が認められた。

細菌学的効果は 8例について検討し, *S. aureus* 2株中 1株消失, 1株残存, *S. pneumoniae* 3株中 2株消失, 1株残存, *H. influenzae* 4株すべて消失, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各 1株もすべてNY-198投与により消失した。なお, 1例においてNY-198投与後*S. pneumoniae*の新たな出現を見た。

リンパ節腫脹, 好酸球増多各 1例の他, NY-198投与に伴う自他覚的異常反応ならびに臨床検査値の異常化は認められなかった。

NY-198, (±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7- (3-methyl-1-piperazinyl) -4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride は北陸製薬株式会社研究所において合成された新規のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり, キノロンカルボン酸骨格に 2つのフッ素を持つことが化学構造上の特徴であり, その抗菌力は Ofloxacin (OFLX) とほぼ同等であり, 動物において良好な消化管よりの吸収性を示し, 感染治療実験において優れた成績が認められ<sup>1,2)</sup>, ヒトにおいても治療効果が期待される抗菌剤である。

今回この NY-198を呼吸器感染症患者に投与し, 有効性ならびに安全性の検討を実施したので, その成績を報告する。

## I 研究対象ならびに研究方法

昭和61年 2月から同年 7月の間に, 多根病院内科を受診した急性気管支炎 1例, 慢性気管支炎急性増悪 4例, 感染を伴った気管支拡張症 1例, 感染を伴った気管支喘息 1例, 肺炎 2例, 計 9例の呼吸器感染症患者に対して, NY-198を 1回200mg宛 1日 3回, 朝昼夕各食後, あるいは, 1回300mg宛, 1日 2回, 朝夕食後に経口投与した。Table 1に NY-198投与症例の年齢, 性別, 原因菌, NY-198投与量を一括表示した。

治療効果の判定に際して, NY-198投与開始後きわめ

て速やかに症状の改善を認め, NY-198投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効, NY-198投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, NY-198投与後症状の改善傾向を認めた場合, あるいは NY-198投与により明らかに症状の改善を認めても NY-198投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効, NY-198投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また, NY-198投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお, この場合, NY-198投与後喀痰が完全に消失し, 喀痰の細菌学的検索が不可能になった場合も原因菌は消失したものと判断した。

治療効果の判定と並行して, NY-198の副作用有無の検討を目的として, 自他覚症状の観察を行うとともに, NY-198投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見などの臨床検査を実施した。

## II 成績

NY-198投与 9例の治療成績は Table 1に示したとおりである。

慢性気管支炎急性増悪の 1例 (1回300mg宛 1日 2回投与例) がやや有効であった以外, すべて有効 (有効率 88.9%) の優れた臨床効果が認められた。

起炎菌の判明した 8例について細菌学的効果を検討したが, *S. aureus* 2株中 1株消失 1株残存, *S. pneu-*

Table 1. Clinical details of patients treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Causative organism	Administration of NY-198 Daily dose, Duration	Clinical effect	Bact. effect	Side-effects
1	75	F	Acute bronchitis	Old pulmonary tbc.	?	200mg × 3, 12days	Good	?	—
2	49	F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	—	<i>S. aureus</i>	200mg × 3, 14days	Good	Persisted	—
3	69	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	200mg × 3, 14days	Good	Persisted Eradicated Eradicated	—
4	65	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Old pulmonary tbc. Hypertension	<i>S. pneumoniae</i>	300mg × 2, 14days	Good	Eradicated	—
5	60	F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Rheumatoid arthritis	<i>S. aureus</i>	300mg × 2, 14days	Fair	Eradicated	Lymph node swelling
6	68	F	Infected bronchiectasis	—	<i>K. pneumoniae</i>	300mg × 2, 21days	Good	Eradicated	—
7	75	M	Infected bronchial asthma	Old pulmonary tbc.	<i>H. influenzae</i>	200mg × 3, 14days	Good	Eradicated	—
8	73	M	Pneumonia	Bronchiectasis Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i>	200mg × 3, 14days	Good	Altered ( <i>S. pneum.</i> )	—
9	72	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3, 11days	Good	Eradicated	—

moniae 3株中2株消失1株残存, *H. influenzae* 4株中3株消失, 1例では*H. influenzae*消失代わって*S. pneumoniae*の出現を見た。その他, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各1株は全てNY-198の投与により消失した。

以下, 各症例について経過の概要を記載する。

#### 症例1 75歳 女 急性気管支炎

2~3日前から咳嗽, 粘膿性痰喀出あり受診した。発熱なし。胸部レ線像では陈旧性肺結核所見のみ。NY-198投与2~3日後には咳嗽消失, 喀痰も粘性となり, 2週間後には全ての症状が消失した。

#### 症例2 49歳 女 慢性気管支炎急性増悪

約10年前から冬季に咳嗽喀痰を訴えていた。約40日前感冒様症状に引き続いて咳嗽喀痰出現, 約10日前から喀痰膿性となり受診した。発熱なし。胸部レ線像で右下野に気管支血管陰影の増強を認めた。NY-198投与1週後に喀痰は粘膿性となり, 2週後には非膿性となった。喀痰中*S. aureus*はNY-198投与後も残存した。

#### 症例3 69歳 男 慢性気管支炎急性増悪

約6ヶ月前から咳嗽, 喀痰出現, 経口セフェム剤の投与によって一時症状消失したが, 2ヶ月前から再び咳嗽, 喀痰を訴えるようになり, 10日前から喀痰膿性となった。発熱なし。NY-198投与1週間後には喀痰粘性となり, 2週間後には, 咳嗽, 喀痰はまったく消失した。NY-198投与前, 喀痰から*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*を分離したが, NY-198投与後*H. influenzae*, *E. coli*は消失, *S. pneumoniae*は残存した。

#### 症例4 65歳 男 慢性気管支炎急性増悪

数年前から咳嗽, 喀痰が出没していた。約1ヶ月前から膿性痰を喀出, 発熱した為に来院, 胸部レ線像で左下野に浸潤影を認め, 抗生剤投与により解熱, 胸部レ線陰影も消失したが, 10日前から再び咳嗽, 膿性痰が増加し呼吸困難も出現した。発熱なし。NY-198投与により咳嗽喀痰減少, 呼吸困難消失, 1週間後には喀痰粘膿性となり, 2週後には咳嗽消失, 少量の粘性痰を喀出するのみとなった。NY-198投与前喀痰より*S. pneumoniae*を分離したが, NY-198投与によって消失した。なお本例では, 末梢血中好酸球がNY-198投与前5% (白血球数4700) から投与後は15% (白血球数3800) に増多を示した。

#### 症例5 60歳 女 慢性気管支炎急性増悪

約1年前肺炎にて入院加療, レ線陰影は軽快したが, 以後咳嗽喀痰持続, 抗生剤投与による軽快と再燃を繰り返していた。約1週間前から喀痰量が増加し, 膿性化した。NY-198投与により喀痰は1週間後に非膿性となったが, その後ふたたび粘膿性と悪化したため, やや有効と判定した。喀痰中の*S. aureus*はNY-198投与によっ

て消失した。なお, NY-198投与12日目頃から頸部リンパ節の腫脹を認めたが, NY-198投与中止後消褪した。NY-198投与中止時のLDHが496単位 (NY-198投与前311単位) と上昇を示しており, NY-198投与中止によってリンパ節腫脹が消褪したことから, このリンパ節腫脹は多分NY-198投与に起因するものと判断された。

#### 症例6 68歳 女 感染を伴った気管支拡張症

昭和60年11月末, 咳嗽, 喀痰, 発熱を主訴として入院, 両側主として下葉の気管支拡張を認め, 抗生剤投与により感染症状軽快して昭和61年4月上旬に退院したが, 退院約3週間後から再び膿性痰が増加したためNY-198を投与した。NY-198投与によって喀痰量減少し, その性状も膿性から粘膿性に改善したため有効と判定した。喀痰中の*K. pneumoniae*も消失した。

#### 症例7 75歳 男 感染を伴った気管支喘息

約10年前から気管支喘息の管理中, 時々感染に伴って症状の増悪を繰り返していた。約3週間前から咳嗽, 膿性痰の増加とともに喘鳴も増強した。発熱なし。NY-198投与により喀痰量減少し, 1週間後には非膿性となり, 喀痰中*H. influenzae*も消失した。

#### 症例8 73歳 男 肺炎

慢性肝炎, 気管支拡張症の管理を外来に於て実施中, 時々感染増悪を反復していた。約10日前から咳嗽喀痰増加, 次第に喀痰は膿性となり, 発熱を伴うようになった。胸部レ線像では両側下肺野に浸潤影を認め, 白血球数10,400/mm, CRP 2+, 赤沈1時間値74mmを示した。NY-198投与により翌日から解熱, 1週間後には喀痰粘膿性となり, 胸部レ線像にても浸潤影が減少し, 2週間後には喀痰非膿性となり, 胸部異常陰影も消失した。NY-198投与前喀痰より*H. influenzae*を分離したが, NY-198投与により消失し, 代わって*S. pneumoniae*が出現した。

#### 症例9 72歳 男 肺炎

糖尿病コントロール中, 約50日前から咳嗽出現し, 次第に増強, 喀痰も喀出するようになった。経口セフェム剤を2週間投与したが症状改善せず, 膿性痰はさらに増加した。約2週間前から時々37.5℃内外の発熱を来すようになり, 約1週間前から喀痰が緑色調となったためNY-198の投与を開始した。NY-198投与前の体温38.2℃, 多量の膿性痰を喀出し, 胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めていたが, NY-198投与後次第に解熱, 3日後には体温正常化し, 胸部陰影も軽減, 喀痰量も急速に減少し3日後には粘膿性となり, NY-198投与10日後には全ての症状が消失した。NY-198投与前喀痰から*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*を分離していたが, NY-198投与によって喀痰消失したため, 起炎菌も消失したものと判断した。

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

Case No.	Before or After	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K-AU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	319	10.3	3,900	1	20	10	4.3	21	1.6
	After	316	9.9	4,800		17	9	3.7	17	1.5
2	Before	456	14.8	12,300	15	23	19	6.6	11	0.8
	After	417	13.9	9,900	12	22	18	5.5	12	1.0
3	Before	373	12.1	8,700	0	29	19	9.0	21	1.0
	After					30	14	8.8	22	0.9
4	Before	448	14.8	4,700	5	21	18	3.8	14	0.8
	After	433	14.1	3,800	15	17	9	3.8	20	0.8
5	Before	440	12.7	5,500	0	15	4	5.5	21	0.7
	After	435	12.6	4,000	3	21	10	5.0	20	0.7
6	Before	467	13.4	8,100	2	14	5	6.6	10	0.7
	After	449	12.9	6,800	4	14	4	6.7	12	0.8
7	Before	478	12.8	8,800	3	30	12	6.8	10	1.0
	After	493	13.2	6,400	4	33	12	6.5	10	1.1
8	Before	503	15.0	10,400	1	43	30	6.5	11	1.2
	After	442	13.1	5,200	1	47	24	4.8	11	1.0
9	Before	433	13.3	7,900	14	14	5	4.1	15	1.2
	After	430	13.6	5,900	16	15	5	4.2	14	1.1

以上9例について、NY-198投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。症例4に於て、前述のとおりNY-198投与後軽度の好酸球増多を認めた以外、NY-198投与に伴う臨床検査値の異常化は認められなかった。また、症例5に於て、一過性のリンパ節腫脹がみられた以外に、NY-198投与に伴う自他覚的異常反応はまったく認められなかった。

### III 総括ならびに考案

NY-198は、*in vitro* 抗菌力がOFLXとはほぼ同等の新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、動物での感染治療実験に於て優れた成績が認められている<sup>1)</sup>。

今回、このNY-198を9例の呼吸器感染症患者に対して、1回200mg宛1日3回、あるいは、1回300mg宛1日2回、11~21日間投与し、有効性と安全性の検討を実施した結果、慢性気管支炎急性増悪の1例に於てやや有効以外、急性気管支炎1例、慢性気管支炎急性増悪3例、感染を伴った気管支拡張症1例、感染を伴った気管支喘息1例、肺炎2例、計8例ではすべて有効の臨床効果が認められた。とくに、症例9に於ては、糖尿病を基礎疾患に持ち、 $\beta$ -lactamaseに安定な経口セフェム剤の投与によって改善の認められなかった肺炎に対して優れた臨床効果が認められ、喀痰中*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*もNY-198投与によって消失したことが注目された。

細菌学的には、*S. aureus*と*S. pneumoniae*の各1株

が残存した以外、*S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 4株、*E. coli* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*P. aeruginosa* 1株はすべてNY-198投与により消失が認められた。なお、*H. influenzae*の1例に於て、NY-198投与後*H. influenzae*は消失し代わって*S. pneumoniae*が出現したことが注目された。

なお、小数例の比較ではあったが、1回200mg宛1日3回投与と1回300mg宛1日2回投与の間には、とくに治療効果の差異は認められなかった。

NY-198投与に伴い、1例に一過性のリンパ節腫脹が認められ、他の1例に於て軽度の好酸球増多が認められた以外、他の症例に於てはNY-198投与に伴う自他覚的異常反応ならびに臨床検査値の異常化は全く認められなかった。

(本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会に於て発表した。)

### 文 献

- 1) HIROSE, T. et al.: *In vitro* and *in vivo* activity of NY-198, a new difluorinated quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 31: 854~859, 1987.
- 2) KATO, H. et al.: NY-198 a new antimicrobial agent of quinolone. The 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Minneapolis, 1985

## CLINICAL STUDIES ON NY-198

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA,  
KAZUO SAKAMOTO, AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

The clinical efficacy and safety of NY-198, a new pyridonecarboxylic acid derivative, were studied in 9 patients with respiratory tract infections. The results are as follows:

One case with acute bronchitis, 4 cases with acute exacerbation of chronic bronchitis, 1 case with infected bronchiectasis, 1 case with infected bronchial asthma and 2 cases with pneumonia were given 200 mg of NY-198 three times a day or 300 mg two times a day for a duration of 11~21 days.

The clinical efficacy was evaluated as good in 8 cases and fair in 1.

The bacteriological efficacy was studied in 8 cases. Four strains of *H. influenzae* and 1 strain each of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were all eradicated. Two strains of *S. aureus* were eradicated in 1 and persisted in 1. Three strains of *S. pneumoniae* were eradicated in 2 and persisted in 1. But in one case of *H. influenzae*, *S. pneumoniae* was identified after treatment.

As to side-effects, lymphnode swelling and eosinophilia were each observed in one case. No other side-effect or abnormal change in laboratory examination was observed.