

## 呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床成績

松島敏春・池田博胤・安達倫文・富澤貞夫  
川西正泰・田辺潤・田野吉彦  
川崎医科大学附属川崎病院第2内科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 NY-198 を、呼吸器感染症11例に使用し、その有効性、安全性を検討した。

NY-198 は1日600mg、毎食後経口投与を原則とし、投与期間は7日より51日迄、平均15.5日であった。下気道感染症7例に対する臨床効果は、著効1、有効4、やや有効1、無効1であり、肺炎2例に対しては共に有効、肺癌に合併した肺化膿症では無効であった。全体としての有効以上の有効率は70%であった。細菌学的効果は喀痰分離菌12株中8株が消失し、消失率66.7%であった。副作用は1例で軽い口内乾燥感、1例で軽い体の落下感があったが、薬剤の継続投与は可能であり、使用終了により直ちに消失した。臨床検査値の異常は使用前より軽度上昇のみられた1例で前値よりも軽いトランスアミナーゼの上昇を認めたが、使用終了により旧に復した。

以上より NY-198 の基礎疾患を有する呼吸器感染症に対する臨床的有効性は70%と高く、強い副作用も認められないことより、本剤の有用性が示唆された。

北陸製薬にて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 は、幅広い抗菌スペクトル、優れた抗菌力、高い安全性などを有することが、*in vitro* 実験から臨床第2相早期試験迄で示されており、臨床的有用性が期待される。従って今回、呼吸器感染症に対し NY-198 を使用し、その有効性、安全性などを検討した。

## I 対象ならびに方法

昭和61年7月から12月迄の半年間に、当科に入院した呼吸器感染症患者8名と、外来通院中の呼吸器感染症患者3名の計11名を対象症例とした。疾患の内訳は、下気道感染症7例、肺炎2例、肺化膿症1例、肺非定型抗酸菌症(以下、肺AM症と省略)1例であった。ただし肺AM症の1例は、下気道感染の合併を考慮して投与開始したものであるが、AM症そのものの増悪による症状であることが判明したので、有効性の判定からは除外した。

NY-198の投与は、1カプセル100mgのカプセル剤を、1日3カプセルあるいは6カプセル(300mg~600mg)、毎食後に分3で経口投与した。投与期間は7日より51日迄、平均15.5日であった。

臨床的効果は、発熱、白血球増多、CRP陽性、膿性痰などの改善から評価し、細菌学的効果は、喀痰分離菌の消長により評価した。安全性は、副作用の有無と臨床検査値異常出現の有無より判定した。これらの臨床的効果、

細菌学的効果、安全性の3者を勘案して、有用性を判定した。

## II 成績

NY-198を使用した下気道感染症症例7例をTable 1に示した。症例は47歳から71歳迄、平均56.7歳であり、男2例、女5例であった。下気道感染症の基礎疾患は、気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、陈旧性肺結核1例、肺AM症1例、脳梗塞後1例で、何らかの基礎疾患が全例に認められた。NY-198の使用量は600mg/日を原則とし、症例3ではトランスアミナーゼの軽度の上昇を認めたことより、後半1週間を300mg/日に減量した。使用期間は10日より17日迄、平均13.4日間であった。前述の効果判定に基づいた臨床的効果は著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例であり、喀痰分離菌はインフルエンザ菌3株、パラインフルエンザ菌1株、黄色ブドウ球菌1株、緑膿菌1株は消失した。肺炎球菌、緑膿菌の各1株が残存し、緑膿菌の1例が黄色ブドウ球菌に交代していた。副作用は1例で軽い口腔内の乾燥感を訴え、同例でGOT、GPTの軽度の上昇が認められた。なお本症例は、使用前からトランスアミナーゼは僅かに高く、使用後はすみやかに旧値に回復した。

肺炎、肺化膿症、肺AM症に対する NY-198 の使用成績をTable 2にまとめた。年齢は38歳から74歳迄、平均60.8歳で、男2例、女2例で、肺炎の2例では慢性気管

Table 1. Clinical summary of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Isolated organism		Effect		Side-effects	Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Clinical	Bacteriological		
1	K. T.	71	F	Lower RTI Bronchiectasis	100 × 3 ↓ 200 × 3	8	4.8	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-	-
2	T. K.	55	M	Lower RTI Bronchiectasis	200 × 3	10	6.0	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. aureus</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-	-
3	Y. T.	47	F	Lower RTI Chr. bronchitis	200 × 3 ↓ 100 × 3	7 7	6.3	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Fair	Eradicated	Mouth Dry (Slight)	GOT ↑ GPT ↑ (Slight)
4	A. H.	66	F	Lower RTI Chr. bronchitis	200 × 3	10	6.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	Excellent	Eradicated	-	-
5	A. Y.	54	F	Lower RTI Bronchiectasis Old Pulm. tuberculosis	200 × 3	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (Mucoid) <i>P. aeruginosa</i> (Mucoid)	Good	Persisted	-	-
6	T. I.	48	F	Lower RTI Pulmonary A. M.	200 × 3	17	10.2	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-	-
7	S. F.	56	M	Lower RTI Cerebral infarction	200 × 3	17	10.2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Poor	Replaced	-	-

Table 2. Clinical summary of NY-198 treatment

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects	Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Species	Clinical		
8	M. I.	74	M	Pneumonia Chr. bronchitis	200 × 3	9	5.4	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	-	-
9	M. S.	38	F	Pneumonia Bronchiectasis	200 × 3 ↓ 100 × 3	4 6	4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	Wooziness	-
10	T. K.	61	M	Lung abscess Lung cancer	200 × 3	7	4.2	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Poor	Replaced	-	-
11	T. H.	70	F	Pulmonary A. M. Old tuberculosis	200 × 3	51	30.6	A. M. (G6) ↓ A. M. (G3)	Unknown	Unknown	-	-

Table 3. Clinical efficacy of NY-198 treatment

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia		2			2
Lower RTI	1	4	1	1	7
Lung abscess				1	1
Total	1	6	1	2	10

Efficacy rate: 70.0% (7/10)

Table 4. Bacteriological response to NY-198

Organism before treatment	No. of strains	Organism after treatment	No. of strains
<i>S. aureus</i>	1	<i>S. aureus</i>	2
<i>S. pneumoniae</i>	1	<i>S. pneumoniae</i>	1
<i>H. influenzae</i>	5	<i>H. influenzae</i>	0
<i>H. parainfluenzae</i>	2	<i>H. parainfluenzae</i>	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	<i>P. aeruginosa</i>	1
		Eradicated	8
		(Eradication rate)	(66.7%)

支炎や気管支拡張症、副鼻腔炎が基礎疾患として存在し、肺化膿症は肺癌に合併したものであり、肺 AM 症は陳旧性肺結核病変に合併したものであった。使用量は 1 日 600mg で、症例 9 では副作用のために使用 5 日目より 300 mg に減量した。使用期間は 7 日より 51 日迄で、肺 AM 症で 51 日間と異常に長いのは、AM 菌 (*Mycobacterium intracellulare*) に対する効果をもてみたいためであった。本例は臨床効果判定からは除外した。臨床的效果は有効 2 例、無効 1 例で、細菌学的にはインフルエンザ菌の 2 株が消失、パラインフルエンザ菌のみしか分離できなかった肺化膿症が、黄色ブドウ球菌を分離するようになった。なお参考迄に、AM 症の症例 11 では、入院時ガフキー 6 号であったものが、抗結核薬は使用していないのにガフキー 3 号迄となった。しかし、消失する迄には至らなかった。副作用としては症例 9 でエレベーターで降下する時のような落下感を訴えたが、軽いものであり、使用中止により消失した。

以上 10 例の臨床効果をもとめたものが Table 3 で、著効 1、有効 6、やや有効 1、無効 2 であり、有効以上の

有効率は、10 例中 7 例、70% であった。

喀痰分離菌に対する細菌学的効果をもとめたものが Table 4 である。黄色ブドウ球菌 1 株、インフルエンザ菌 5 株、パラインフルエンザ菌 1 株、緑膿菌 1 株の 8 株が消失しており、消失率は分離 12 株中 8 株、66.7% であった。なお、緑膿菌、肺炎球菌の 1 株が残存し、黄色ブドウ球菌に交代したものが 2 例あった。

臨床検査値を Table 5 にまとめた。明らかな異常を示したのは症例 3 の GOT、GPT の軽度の上昇のみであった。

### III 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の歴史は古く、臨床的に広く使用されるに至った nalidixic acid (NA, ウイントマイロン) が発売されて、約 20 年になる。その後 pirimidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) などが発売されてきていたが、1980 年代になりその抗菌域をはるかに広くし、抗菌力をはるかに強くしたピリドンカルボン酸系抗菌剤が norfloxacin (NFLX) を先頭に、続

Table 5. Laboratory findings of patients treated with NY-198

Case No.	Name	Ht %		Hb g/dl		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$		WBC /mm <sup>3</sup>		EOS %		S-GPT IU		S-GOT IU		A-P IU		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	K. T.	39.2	36.7	13.0	12.3	415	390	7,100	4,500	9	4	12	22	22	32	168	153	15	15	0.6	0.6
2	T. K.	50.4	45.6	17.0	15.7	518	481	9,600	9,800	1	6	30	24	27	21	113	—	17	19	0.8	—
3	Y. T.	42.7	43.6	14.0	14.0	491	502	6,600	5,600	1	1	56	76	47	68	184	—	15	19	0.6	—
4	A. H.	38.8	40.3	12.6	13.2	400	417	5,100	5,500	3	3	43	50	48	41	183	226	14	17	0.6	0.8
5	A. Y.	47.2	44.5	15.2	14.3	477	453	8,100	6,800	6	4	9	10	17	17	213	211	10	7	0.6	0.4
6	T. I.	34.8	34.2	11.5	11.4	364	361	13,400	5,000	0	2	8	9	15	15	72	91	19	16	0.4	0.6
7	S. F.	32.3	33.6	10.3	10.4	312	318	8,900	10,300	5	4	31	29	21	15	155	142	19	20	0.9	0.7
8	M. I.	39.3	42.3	12.7	13.8	375	398	6,000	4,700	0	7	10	15	19	28	127	135	15	16	0.9	0.8
9	M. S.	39.3	40.6	12.9	13.0	439	442	9,200	11,800	3	2	7	7	14	14	110	122	8	13	0.7	0.6
10	T. K.	39.8	39.3	13.4	12.9	356	360	3,100	5,900	4	0	5	5	20	22	125	141	10	9	0.6	0.8
11	T. H.	35.6	38.9	11.7	12.5	381	403	6,400	7,500	3	3	8	12	14	20	143	149	13	11	0.7	0.8

々と開発され、登場してくることとなった。既にこれ迄に発売されているものは、NFLX, ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) であるにすぎないが、今後発売予定の薬剤が続いている。

NY-198は1985年に北陸製薬で開発されたピリドンカルボン酸系の抗菌剤で、そのすぐれた抗菌力、幅広い抗菌域についてはHIROSE<sup>1)</sup>の報告をはじめ、種々報告されてきている。更に、血清中濃度も高く、副作用も少ないことは既に報告されている<sup>2)</sup>ので、私共は本剤の臨床的治験を試みた。

今回、基礎疾患を有する呼吸器感染症10例に本剤を使用し、有効以上の有効率は10例中7例、70%であった。それを既に発売されているNFLX, OFLX, ENXの川崎医大での成績<sup>3-5)</sup>と比較すると、NFLXの呼吸器感染症に対する有効率は10例中4例、40%、OFLX使用62例の有効率は80.6%、ENX21例中85.7%の有効率に比べ、NFLXより良く、OFLX, ENXに少し劣る成績であった。ただし、今回は全例が呼吸器感染症であり、全例に基礎疾患のある点を考慮すると、OFLX, ENXに勝るとも劣らない成績と考えても可と思われる。

次に今回の除菌率は、12株中8株、66.7%と高かった。同じくOFLXの成績80.4%には劣るものの、全例が呼吸器感染症であり、緑膿菌3株、黄色ブドウ球菌1株、肺炎球菌が1株などが含まれている点を考えると、OFLXの成績に匹敵するものと考えられる。

安全性に関しては、NFLXでは副作用がなく、OFLXでは64例中4例(6.3%)、ENXでは27例中1例で消化器症状、2例で好酸球増多が認められたのに対し、NY-198では1例でエレベーターで降りる時のような落下感、1例で口内乾燥感、トランスアミナーゼの軽度上昇が認められ、一見高率に出るようにはみられた。しかしその内

容は、何れも極めて軽度のものであり、薬剤の投与継続が可能で、また、投与終了後はすみやかに元に復していた。すなわち、私共が極めて注意深く観察している結果、極めて軽いものを発見できたと考えられ、前記の如き使用継続可能であったことより、本薬剤の安全性は高いものと考えられる。

以上の如く、本剤の臨床的有效率70%、除菌率67%、極めて軽い副作用から、本剤の臨床的使用には期待が持たれる。

## 文 献

- 1) HIROSE, T., M. INOUE, and S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones : 36. Geneva, 1986
- 2) NAKASHIMA, M., T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M. KANAMARU, A. TSUJI, S. KUBO, O. NAGATA, E. OKEZAKI, and Y. TAKAHARA : A new quinolone, NY-198. Pharmacokinetics in healthy volunteers, Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 3) 副島林造, 二木芳人, 松島敏春, 他 : AM-715に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4) : 335~342, 1981
- 4) 副島林造, 二木芳人, 松島敏春, 他 : DL-8280に関する基礎的研究と主として呼吸器感染症に対する臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-1) : 443~453, 1984
- 5) 二木芳人, 松島敏春, 副島林造, 他 : AT-2266の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-3) : 554~561, 1984

## CLINICAL STUDY OF NY-198 IN PULMONARY INFECTIONS

TOSHIHARU MATSUSHIMA, HIROTANE IKEDA, MICHIFUMI ADACHI, SADA O TOMISAWA,  
MASAYASU KAWANISHI, JUN TANABE and YOSHIHIKO TANO  
Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital, Okayama

Clinical efficacy and safety of NY-198, a new quinolinecarboxylic acid derivate, were studied in 11 patients with respiratory infection. Principally NY-198 was administered at 600 mg/day for 15.5 days on average.

Clinical response was excellent in 1, good in 6, fair in 1, and poor in 2 cases. One case was not evaluated because of atypical mycobacteria infection. The overall efficacy rate was 70%. Eradication of bacteria was obtained in 8 of 12 strains (66.7%). As side-effects, mild wooziness and mild dry sensation in the mouth were recognized in one case each, but there was no need to discontinue treatment. Slight and reversible elevation of serum transaminase levels was also found in one case.

From these results, NY-198 is considered to be a useful drug for the treatment of respiratory infections.