

呼吸器領域における NY-198 の臨床成績

高橋 寛次・粟屋 幸一・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科

松 阪 茂・岡 村 緑

国家公務員共済組合連合会忠海病院内科

山田美智子

放射線影響研究所

フッ素置換キノロンカルボン酸系抗菌剤である NY-198 の臨床的検討を行なった。

NY-198 200mg 経口投与後、1, 2, 3, 6 時間における血清、尿、喀痰中の濃度を HPLC を用いて測定した。血清中では 2~3 時間後に peak (1.00~1.17 μ g/ml) となり徐々に低下するも 6 時間後でも 0.62~0.72 μ g/ml であった。喀痰と尿中の濃度は各々 3 時間後に 0.25~0.78 μ g/ml, 77~116 μ g/ml と上昇し、6 時間後も 0.27~0.44 μ g/ml, 73~106 μ g/ml を維持していた。

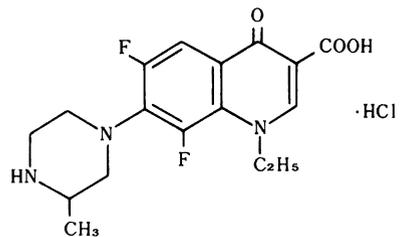
呼吸器感染症 5 例 (慢性気管支炎 2 例, 急性肺炎 2 例, 肺気腫 1 例) に本剤 1 日 300~400mg を投与し、著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例の成績であった。

副作用・臨床検査値異常に関しては、1 例に軽度の好酸球増多が認められたが、それ以外には異常は認められなかった。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有用性の高い抗菌剤と思われた。

ピリドンカルボン酸系抗菌剤は、1962年、米国 Sterling-Winthrop 研究所の LESHER らにより開発されたナリシクス酸 (NA) が最初であり、グラム陰性菌に有効な化学療法剤として実用化された。NA の開発以後、ピリドンカルボン酸系薬剤の研究開発が行なわれ、ピロミド酸 (PA ; 1967年)、シノキサシン (CINX ; 1970年)、さらにピベミド酸 (PPA ; 1974年) 等が次々に開発、実用化された。1980年、古賀ら¹⁾によって開発されたノフロキサシン (NFLX) は、キノリン環の 6 位にフッ素、7 位にピペラジニル基を導入することで抗菌力は飛躍的に高められ、呼吸器感染症に対しても有用性が示唆され、それ以後、オフロキサシン (OFLX)、エノキサシン (ENX) 等、抗菌力の優れた薬剤が開発、実用化されている。NY-198 は Fig. 1 に示す如く、フッ素置換キノロンカルボン酸骨格に、3 位 C 置換ピペラジニル基を有する化合物であり、抗菌力、経口吸収及び尿中排泄に優れ、代謝の面で安定かつ安全性の高い抗菌剤を得る目的で開発された合成抗菌剤である。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有しており、*in vivo* においても抗菌力において優れた効果が示されている。

このたび呼吸器感染患者に対する NY-198 の臨床効果と、NY-198 の喀痰中濃度を測定し、さらに NY-198 の呼吸器領域での有用性を検討したので報告する。



(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対 象

呼吸器感染症 5 例に対し NY-198 の投与を行なった。慢性気管支炎の急性増悪 2 例, 慢性肺気腫 1 例, 急性肺炎 2 例であり、男性 3 例, 女性 2 例, 年齢は 58~74 歳であった。

NY-198 は 300~400mg/日 を経口投与し、体温、白血球数、赤沈値、CRP 等の検査所見、自覚症状、他覚所見の経過を観察した。

喀痰中の NY-198 の濃度測定は、2 例の慢性気管支炎

Table 1. Clinical effect of NY-198

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg/day)	Duration (days)	Clinical efficacy	S. E.
1	O.M.	64	M	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	300	9	Excellent	(-)
2	O.M.	58	F	Chronic bronchitis	300	7	Good	(-)
3	K.M.	70	M	Chronic bronchitis	400	14	Good	(-)
4	K.T.	74	M	Acute pneumonia	400	8	Poor	(-)
5	M.I.	67	F	Acute pneumonia	400	29	Good	Eos. ↑ (6→12%)

患者 (いずれも73歳の男性) に NY-198 200mgを経口投与し、投与後1時間、2時間、3時間および6時間の喀痰を採取し、塩野義研究所において HPLC を用いて測定し、同時に血中および尿中の濃度も測定した。

II 結 果

1. 症例の概要

症例(1) : 64歳の男性。基礎疾患に重症の肺気腫を有する慢性気管支炎患者であり、風邪様症状より急性増悪を引き起こした。発熱、咳嗽、粘膿性痰(PM)の喀出を認め、白血球数も14600と増加していたが、NY-198を300mg/3日、9日間投与し、体温は正常化し、喀痰量も減少し、性状も粘性(M)となり、白血球数も7300と減少し、自覚症状にてもNY-198は著効を示した。

症例(2) : 58歳の女性。慢性気管支炎の患者で上気道炎を発症した。咽頭痛、鼻汁、咳嗽、喀痰を認め、NY-198を300mg/3日、7日間投与し、咽頭痛、鼻汁、咳嗽等の自覚症状は改善されたが、喀痰の性状は不変であった。白血球数は投与前5100で桿状核18%であったものが、投与後6800で桿状核8%と改善傾向が認められ、NY-198が有効と思われた。

症例(3) : 70歳の男性。慢性気管支炎患者で寛解と増悪を繰り返していた。微熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰を認め、胸部ではラ音を聴取した。NY-198 400mg/4日、14日間の投与により自覚症状の改善、膿性痰の粘性痰への改善、体温の正常化を認めた。検査所見でも、投与前、白血球9800、赤沈値(1時間)28mm、CRP0.9mg/dlであったが、投与後、各々6400、18mm、0.3mg/dl以下と改善されており、有効と思われた。

症例(4) : 74歳の男性。基礎疾患に進行性の肺癌(扁平上皮癌)があり、それに伴う閉塞性肺炎を発症した。微熱、咳嗽、膿性痰の喀出を認め、NY-198 400mg/4/

日、7日間投与したが、37~38°Cの発熱が持続し、臨床症状や、赤沈値、CRP等の検査所見も改善が認められず投与を中止し、無効と判定した。

症例(5) : 67歳の女性。基礎疾患に糖尿病を有する症例で、咳嗽・喀痰が出現し、胸部にてラ音が聴取され、胸部X線にて異常陰影が認められ、肺炎と診断された。NY-198 400mg/4日、29日間投与により咳嗽・喀痰等の臨床症状は改善し、胸部ラ音も消失、両側の中下肺野に認められた異常陰影も消失し、有効と思われた。

Table 1の如く、呼吸器疾患5例に対し、NY-198 300~400mg/日を7~29日間投与し、主治医判定により、1例に著効、3例に有効、1例に無効と、80%の有効率を示した。臨床検査値の異常として症例(5)において、投与開始20日以降に好酸球が6%から12%へと一時的に軽度増加したが、それ以外には検査所見および副作用と思われる症状は認められなかった。

2. 血中濃度、喀痰中濃度、尿中濃度の測定

NY-198 (200mg) 投与後の血中、喀痰中および尿中の濃度を経時的に測定した。Table 2の如く、症例(1)において、血中濃度は3時間後にピークがあり1.00μg/mlで、6時間後でも0.62μg/mlであった。喀痰中濃度も3時間後がピークで0.78μg/mlであり、6時間後でも0.44μg/mlであった。尿中濃度も3時間後がピークで116μg/mlであるが6時間後でも106μg/mlであった(Fig. 2)。症例(2)では、血中濃度は2時間後にピークがあり1.17μg/mlで、6時間後0.72μg/mlであったが、喀痰中濃度は、3時間後で0.25μg/ml、6時間後で0.27μg/mlと症例(1)に比し低濃度であった。尿中濃度は3時間後で77μg/ml、6時間後で73μg/mlであった(Fig. 3)。

III 考 察

NY-198はフッ素置換キノロンカルボン酸骨格に3位

Table 2. Serum and sputum levels of NY-198 (200mg)

Case	Time after administration	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary excretion	
				($\mu\text{g/ml}$)	(ml)
1	1 (h)	0.16	0.03	7	120
	2	0.68	0.13	30	80
	3	1.00	0.78	116	50
	6	0.62	0.44	106	150
2	1 (h)	0.13	0	2	Small amount
	2	1.17	0.03	57	100
	3	1.14	0.25	77	90
	6	0.72	0.27	73	250

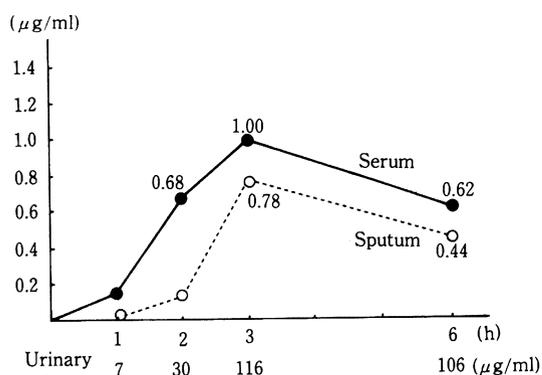


Fig. 2. Serum and sputum levels of NY-198 (200mg) Chronic bronchitis K. F. 73 y. o., Male

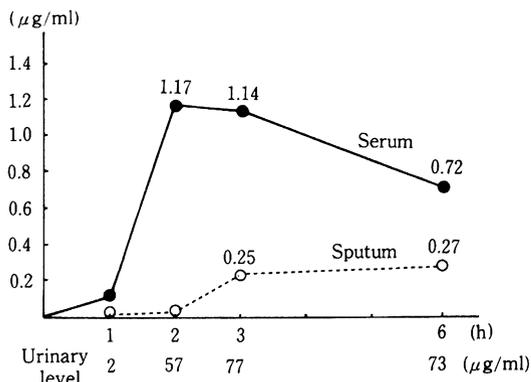


Fig. 3. Serum and sputum levels of NY-198 (200mg) Chronic bronchitis K. U. 73 y. o., Male

C置換ピペラジニル基を有する化合物で、抗菌力に優れ、経口吸収や尿中排泄が良好であり、安全性の高い抗菌剤として開発された。NY-198は *in vitro* でグラム陰性菌

のみならずグラム陽性の好気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを持ち、抗菌力において PPA よりかなり優れており、NFLX, OFLX などの優れた抗菌力をもつ抗菌剤とはほぼ同程度であった。そして NFLX, OFLX は抗菌力の強化により、呼吸器感染症に適應されているが、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* 等の呼吸器感染症の病原菌²⁾ に対しても NY-198 は NFLX, OFLX に比し同程度の優れた抗菌力を持つと思われる。

経口投与に伴う血中濃度は、報告では $1.57\mu\text{g/ml}$ という血中濃度を得られており、NFLX の $1.14\mu\text{g/ml}$ ³⁾、OFLX の $1.65\mu\text{g/ml}$ ^{4,5)} として ENX の $1.13\sim 1.88\mu\text{g/ml}$ ^{6,7)} と比較して明らかな相違はなく、NY-198 の経口吸収は、他の NFLX, OFLX, ENX と同程度と思われる。しかし、血中濃度の半減期について、NY-198 は $6.7\sim 7.6$ 時間であり、NFLX の $2.7\sim 4.1$ 時間³⁾、OFLX の $4.2\sim 5.5$ 時間^{4,5)}、ENX の $3.1\sim 5.6$ 時間⁸⁾、PPA の 4.6 時間⁹⁾ のいずれと比較しても長い。NY-198 は半減期が長いという点では他剤よりも感染症治療において有利であると思われる。

尿中排泄に関して、尿中濃度は尿量の問題があるので、尿中回収率を比べてみれば、NY-198 は $91\sim 95\%$ が未変化の型で排泄され、 200mg の経口投与にて、8 時間後で 50.7% 、12 時間後で 61.8% 、24 時間後で 79.5% の回収率があり、Fig. 4 の如く、OFLX, NFLX, ENX に比し同程度か、やや優れていると思われる。

喀痰中への移行に関して、喀痰中の濃度は喀痰の採取方法や患者の状態による影響があり一律に比較することには問題があると思われるが、文献的に、NFLX では $0.56\sim 0.97\mu\text{g/ml}$ ¹⁰⁾、OFLX は $0.99\sim 1.3\mu\text{g/ml}$ で血中濃度に対する移行率が $45.6\sim 49.0\%$ ¹¹⁾ であり、ENX では $0.7\sim 0.8\mu\text{g/ml}$ ⁸⁾ といわれている。今回の NY-198 についての測定では経口投与後の血中濃度が 1.17 と $1.0\mu\text{g/}$

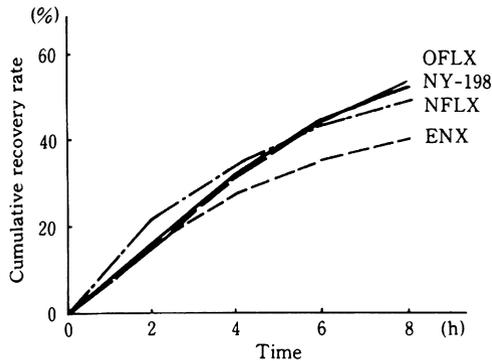


Fig. 4. Urinary excretion of NY-198 (200mg)

mlと十分な血中濃度が得られなかったためか、喀痰中の最高濃度は1例目は0.78 μ g/ml、2例目は0.25~0.27 μ g/mlであった。しかし1例目は血中濃度に対する移行率が70~78%であり、血中濃度とはほぼ平行していることから、十分な血中濃度が得られれば高濃度の喀痰中濃度も得られる可能性もあり、症例数を重ねなければ明確な判定はできないにしても、NY-198の喀痰中への移行も良好なもの期待できる。

この様に、NY-198はNFLX, OFLX, ENX等に対し、抗菌力、経口吸収に伴う血中濃度、尿中排泄等において同程度の有効性があり、代謝の面において安定である。そして血中濃度の半減期が他剤に比し長いことは優れた点であると思われる。また、呼吸器感染症における今回の使用例において、1例の著効を含め80%が有効と判定された。そして無効と判定された症例は基礎疾患として肺癌(扁平上皮癌, T₃N₂M₀)があり、閉塞性肺炎を併発した症例であったので、患者の全身状態等の影響もあり経口投与である本剤の効果が充分発揮できなかった可能性もあった。安全性に関しては、報告では3.4%の副作用の出現が認められているが、胃部不快感等の胃腸症状や、頭重感、フラフラ感等の症状であり重篤な副作用は認められておらず、今回の使用においても全く認められなかった。

IV 結 語

NY-198は、呼吸器感染症に適応されているNFLX, OFLX, ENXに比し同程度の有効性が認められ、血中濃度の半減期からみると他剤より長い点が優れていると考

えられた。臨床応用の成績での有効性と安全性から判断してNY-198は呼吸器領域において有用性の高い優れた経口剤と思われた。

文 献

- 1) KOGA, H.; A. ITOH, S. MURAYAMA, S. SUZUE and T. IRIKURA.: Structure-activity relationships of antibacterial 6, 7-and 7, 8-disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. J. Med. Chem. 23: 1358, 1980
- 2) 松本慶蔵他: 呼吸器感染症一起炎菌の正しい決定と感染症の変貌一. 感染・炎症・免疫10: 359, 1980
- 3) 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田基五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北条敏夫, 宮原 正: AM-715に関する臨床的研究. Chemotherapy 29 (S-4): 202~219, 1981
- 4) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280の第一相臨床試験. Chemotherapy 32 (S-1): 118~149, 1984
- 5) 長谷川義和, 伊藤康久, 藤本佳則, 加藤直樹, 土井達朗, 伊藤文雄, 河田幸道, 西浦常雄: 泌尿器科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 32 (S-1): 658~668, 1984
- 6) 山口俊和, 鈴木玲子, 関根 豊: AT-2266の生体内動態IIIヒトにおけるAT-2266と代謝物の血漿中濃度および尿中排泄. Chemotherapy 32 (S-3): 109~116, 1984
- 7) 川合 満, 中西通泰, 前川暢一: AT-2266の臨床第1相試験. Chemotherapy 32 (S-3): 334~358, 1984
- 8) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 川内安二, 河野俊之, 詰坂純子: 呼吸器感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 32 (S-3): 602~612, 1984
- 9) 清水当尚, 中村信一, 黒部暢之, 高橋善行: Pipemidic acidの吸収・分布および排泄. Chemotherapy 23: 2724, 1975
- 10) 重野芳輝, 長沢正夫, 古賀宏延, 後藤 純, 福田義昭, 渡辺謙一, 田中 光, 張 景弘, 伊藤直美, 藤田紀代: AM-715に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 29 (S-4): 359~369, 1981
- 11) 松本慶蔵, 穴戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine系合成抗菌剤DL-8280の*in vitro*抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究. Chemotherapy 32 (S-1): 509~525, 1984

NY-198 IN RESPIRATORY INFECTION

KANJI TAKAHASHI, KOICHI AWAYA and MICHIO YAMAKIDO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

SHIGERU MATSUZAKA and MIDORI OKAMURA

Department of Internal Medicine, Tadanoumi Hospital, Takehara

MICHIKO YAMADA

Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima

We examined the clinical efficacy of NY-198, difluorinated quinolonecarboxylic acid antibacterial agent.

NY-198 (200mg) was administered orally to healthy volunteers and its concentrations in serum, urine and sputum were measured by HPLC after 1, 2, 3 and 6 hours. The serum level reached a peak (1.00-1.17 μ g/ml) 2-3 h after administration, gradually decreasing to 0.62-0.72 μ g/ml at 6 h after administration. The levels in sputum and urine increased to 0.25-0.78 and 77-116 μ g/ml at 3 h, remaining at 0.27- 0.44 and 73-106 μ g/ml at 6 hours.

NY-198 was also given to 5 patients with respiratory infection (chronic bronchitis 2, acute pneumonia 2 and pulmonary emphysema 1) in a daily dose of 300-400mg. Results were excellent in 1 patient, good in 3 and poor in 1.

As to side-effects and laboratory data, mild eosinophilia was noted in only one patient; no other abnormalities were found.

These data suggest that NY-198 is a very useful antibacterial agent against respiratory infection.