

NY-198の呼吸器感染症に対する臨床的検討

本田 耕士・久保 千春・長野 準

国立療養所南福岡病院 内科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 NY-198を呼吸器感染症に使用し、以下の成績を得た。

1) 慢性気道感染症10例(基礎疾患の内訳は気管支拡張症5例, 慢性気管支炎・びまん性汎細気管支炎・肺気腫・気管支喘息・陳旧性肺結核各1例)に対し, NY-198 1日量400~600mgを1日2~4回に分割し7~16日間投与した。

2) 本剤の臨床効果は著効2例, 有効2例, やや有効1例, 無効4例, 判定不能1例で有効率(著効+有効)は44.4%であったが, 中等症以下の感染症には適応が高いと思われた。

3) 肝機能検査値の異常(GOT, GPT, Al-P, γ -GTPの上昇, ChEの低下)が1例のみに認められたが, 他に副作用・臨床検査値の異常は認められなかった。

NY-198は, 抗菌力, 経口吸収および尿中排泄に優れ, 代謝的に安定でかつ安全性の高いピリドンカルボン酸系合成抗菌剤を目指し, 北陸製薬株式会社中央研究所にて開発された物質で, その化学構造はFig. 1に示すごとくキノロンカルボン酸を基本骨格に, 1位にエチル基, 6位および8位にフッ素, 7位に3-メチルピペラジノ基を有している。

本剤は, 現在までの検討で, 経口投与により非常に速やかに血中および各組織内へ移行し, しかも尿中に高濃度で大部分が未変化体のまま排泄されることが明らかになっている¹⁾。また, 本剤はグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても強い抗菌活性を示す広範囲な抗菌スペクトラムを有している¹⁾。

今回, 我々は, 上述の特性を有するNY-198の呼吸器感染症に対する臨床検討を実施する機会を得たので, 以下にその成績を報告する。

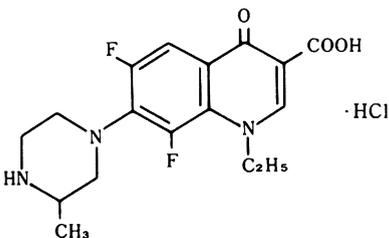


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象および方法

投与対象は昭和61年9月から同年12月までの間に当

院内科に入院し, 臨床試験の同意の得られた慢性気道感染症10例である。その構成疾患(基礎疾患)の内訳は, 気管支拡張症5例, 慢性気管支炎・びまん性汎細気管支炎・肺気腫・気管支喘息・陳旧性肺結核各1例である。性別構成は男性7例, 女性3例で, 年齢分布は57~85歳(平均69.3歳)であった。

NY-198の投与方法は, 1回200mgを1日3回投与するのを原則としたが, 1回100mg1日4回投与と1回200mg1日2回投与を実施した症例が各1例あった。投与期間は7~16日, 総投与量は3.2~9.6gであった。

臨床効果の判定は, 臨床所見(発熱, 咽喉頭痛, 咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的効果, 白血球数, CRP, 赤沈値, 胸部X線写真所見などの推移)を総合的に判断し, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

基礎疾患の重症度は, 胸部X線所見等の画像診断所見, 肺機能検査所見と日常活動の範囲等を総合して, また感染症の重症度は臨床所見および臨床検査成績等を総合して判断した。

なお, 分離された起炎菌について, 日本化学療法学会標準法により, 10^6 CFU/ml接種時のNY-198の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した²⁾。

II 臨床成績

慢性気道感染症10例の臨床成績をTable 1に示した。NY-198の臨床効果は, 著効2例, 有効2例, やや有効1例, 無効4例, 判定不能1例であり, 判定不能1例を除

Table 1. Clinical efficacy of NY-198

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	NY-198			Isolated organism			MIC (μ g/ml)	Effects		Adverse laboratory findings
				Daily dose (mg \times times)	Dur- ation (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical		Bacterio- logical		
1	S. Y.	76 F	Acute exacerbation of D. P. B.	200 \times 2	8	3.2	Normal flora (Not tested)				Poor	Unknown	—
2	K. T.	64 F	Infected emphysema Emphysema, OldTbc	200 \times 3	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	++ (++)	6.25(10 ⁶) (3.13(10 ⁶))		Poor	Persisted	—
3	K. K.	71 F	Infected bronchiectasis Bronchiectasis Bronchial asthma	200 \times 3	16	9.6	<i>P. aeruginosa</i> (<i>X. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>H. alvei</i> <i>S. marcescens</i>)	+++ (+++)	6.25(10 ⁶) 1.56(10 ⁶) 0.2(10 ⁶) 0.78(10 ⁶) 3.13(10 ⁶)		Poor	Replaced	GOT \uparrow GPT \uparrow ALP \uparrow γ -GTP \uparrow ChE \downarrow
4	Y. K.	57 M	Infected bronchiectasis Bronchiectasis, OldTbc	200 \times 3	7	4.2	<i>S. agalactiae</i> <i>S. capitis</i> <i>S. equinus</i> (<i>S. haemolyticus</i> <i>S. bovis</i>)	+++ (+++)	3.13(10 ⁶) 0.78(10 ⁶) 12.5(10 ⁶) 0.39(10 ⁶) 6.25(10 ⁶)		Poor	Replaced	—
5	S. H.	72 M	Infected bronchiectasis Bronchiectasis, OldTbc	200 \times 3	14	8.4	<i>K. pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i> sp. (<i>S. sanguis</i>)	++ + (+)	0.2(10 ⁶) 0.1(10 ⁶) (25(10 ⁶))		Fair	Replaced	—
6	R. O.	65 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	200 \times 3	14	8.4	Normal flora (Normal flora)				Good	Unknown	—
7	K. M.	75 M	Infected bronchiectasis Bronchiectasis	100 \times 4	12	4.8	<i>S. aureus</i> (—)	+	Not tested		Good	Eradicated	—
8	T. T.	71 M	Infected bronchiectasis Bronchiectasis, OldTbc	200 \times 3	7	4.2	Normal flora (Normal flora)				Excellent	Unknown	—
9	T. O.	57 M	Bronchitis Bronchial asthma	200 \times 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (Normal flora)	++	0.05(10 ⁶)		Excellent	Eradicated	—
10	S. S.	85 M	Bronchitis OldTbc, RA.	200 \times 3	7	4.2	Normal flora (Normal flora)				Unk- nown	Unknown	—

D. P. B.: Diffuse panbronchiolitis

OldTbc: Old pulmonary tuberculosis

R. A. Rheumatoid arthritis

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

Case No.	Name	RBC	Platelet	WBC	Eosin.	CRP	ESR	GOT	GPT	Al-P	BUN	Cr
		$\times 10^4/\text{mm}^3$	$\times 10^4/\text{mm}^3$	/mm ³	%		mm/h	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dl	mg/dl
		B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
1	S. Y.	390	13	9000	3	2+	33	7	3	312	17	0.9
		431	17	8800	0	2+	23	12	5	393	15	0.9
2	K. T.	435	14	7600	2	±	80	19	6	166	14	0.4
		395	17	7000	2	+	88	22	6	168	17	0.4
3	K. K.	393	23	6100	2	±	7	13	8	120	9	0.5
		388	20	5700	1	-	10	134	101	290	10	0.7
4	Y. K.	413	7	8900	1	3+	33	79	76	162	10	0.5
		416	10	7500	3	5+	90	38	42	148	5	0.5
5	S. H.	427	14	7500	3	1+	35	14	11	216	5	0.4
		429	13	8800	2	2+	70	13	7	198	5	0.4
6	R. O.	394	21	4400	2	±	22	15	9	142	13	0.9
		395	9	4400	3	-	14	16	8	136	15	0.9
7	K. M.	302	22	5000	8	2+	N. T.	10	7	129	15	0.7
		279	20	3200	5	1+	N. T.	18	15	131	14	0.8
8	T. T.	353	32	5400	4	1+	67	12	8	59	19	0.9
		330	24	5200	6	-	23	10	6	61	25	1.1
9	T. O.	450	21	12200	1	4+	59	12	12	114	6	0.4
		456	29	7100	1	-	12	21	21	116	8	0.4
10	S. S.	322	18	5800	3	4+	104	9	6	109	14	0.7
		325	16	6000	2	5+	85	13	7	111	16	0.8

B : Before A : After N. T. : Not tested

いた有効率 (著効+有効, 以下有効率と略記) は44.4%であった。基礎疾患別にみると, 気管支拡張症の5例は著効, 有効, やや有効が各1例, 無効が2例であり, 気管支喘息の1例は著効, 慢性気管支炎の1例は有効, びまん性汎細気管支炎と肺気腫の各1例は無効であった。

また, 起炎菌が推定された症例は6例で, その細菌学的効果は菌消失2例, 菌交代3例, 不変1例であった。今回分離された起炎菌は6検体9菌株であった。その内訳は *Staphylococcus aureus* 1株, *Staphylococcus capitis* 1株, *Streptococcus agalactiae* 1株, *Streptococcus equinus* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株, *Pseudomonas sp.* 1株であった。この内8菌株について, NY-198のMICを測定した。その成績は *S. capitis* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. agalactiae* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. equinus* 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2

株とも), *Pseudomonas sp.* 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤投与に伴う自・他覚的副作用は1例も認められなかったが, Table 2に示す如く, 臨床検査値の異常変動が1例のみに認められた。その内容は肝機能検査値の異常変動 (GOT : 13→134 IU/L, GPT : 8→101 IU/L, Al-P : 120→290 IU/L, γ -GTP : 17→80 IU/L, ChE : 343→89 IU/L)であったが, 本剤投与中止6日後, GOT : 12 IU/L, GPT : 7 IU/L, Al-P : 126 IU/L, γ -GTP : 14 IU/L, ChE : 316 IU/Lとそれぞれ正常値に復した。

III 考 察

最近, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, いわゆるニューキノロン剤が注目されている。このニューキノロン剤には norfloxacin, ofloxacin, enoxacin 等が含まれ, 今回治験を行なった NY-198もこの中に含まれる。これらニューキノロン剤は, 従来のピリドンカルボン酸

Table 3. Severity, causative organism and clinical effect

Case No.	Name	Severity of infection	Severity of underlying disease	Causative organism	Clinical effect
1	S. Y.	Severe	Severe	Normal flora	Poor
2	K. T.	Mild	Severe	<i>P. aeruginosa</i>	Poor
3	K. K.	Moderate	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	Poor
4	Y. K.	Moderate	Mild	<i>S. agalactiae</i> <i>S. equinus</i> <i>S. capitis</i>	Poor
5	S. H.	Moderate	Severe	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>K. pneumoniae</i>	Fair
6	R. O.	Mild	Moderate	Normal flora	Good
7	K. M.	Moderate	Moderate	<i>S. aureus</i>	Good
8	T. T.	Mild	Mild	Normal flora	Excellent
9	T. O.	Mild	Moderate	<i>H. influenzae</i>	Excellent

系合成抗菌剤と比較し、幅広い抗菌スペクトラムと優れた抗菌力を有し、さらに、良好な組織内移行と代謝的安定性を示すと言われており、その臨床的有効性も高く評価されつつある^{1,2-9)}。

今回、われわれが慢性気道感染症10例にNY-198を投与した結果、判定不能の1例を除きその有効率は44.4%と比較的低率であった。なお、判定不能であった1例(症例No.10)は、活動性の慢性関節リウマチを合併しており炎症所見のパラメーターが参考にならず、薬効判定の対象としては不適格と判断し有効性の評価から除外した。

有効性が低率であった原因として、基礎疾患および感染症の重症度と起炎菌との関係が考えられた。それらの関係をTable 3に示した。すなわち、NY-198投与によりやや有効あるいは無効に終わった5症例(No.1~No.5)は、基礎疾患または感染症の重症度が重症か、あるいは本剤に対する感受性が低い菌種すなわち*P. aeruginosa*または*Streptococcus*属による感染のためであると考えられた。一方、著効もしくは有効と判定された症例は重症度が中等症以下であり、かつ起炎菌も本剤に対して感受性の高い菌種である*S. aureus*または*H. influenzae*であった。したがって、慢性気道感染症に対するNY-198の臨床適応は、今回検討を加えた少数例から

の判断ではあるが、基礎疾患および感染症の重症度が中等症以下の症例に限定して使用すべきと考える。このことは、本剤が経口剤であることを考えると当然のことと思われる。また、菌種として*P. aeruginosa*による感染に対しては、本菌にて発症する患者背景および本剤のMIC値から、本剤は市販の他ニューキノロン剤と同程度の効果しか期待できないと思われる。しかし、*Streptococcus*属については、1例のみの経験でありかつ*P. aeruginosa*と違い特異な患者背景は考え難いので、さらに症例を検討した上で結論すべきと考える。

本剤の用量に関しては、中等症以下の慢性気道感染症に対して、1回200mg 1日3回投与でよいと考えられた。さらに、感受性菌と判明している場合には、本剤の血中および喀痰内移行濃度¹⁾から考えて、投与量あるいは投与回数を減じ得る可能性がある。

本剤の安全性に関しては、1例に一過性の肝機能検査値の異常変動が認められたのみで、キノロン剤特有の中枢症状等の副作用は1例も認められなかった。したがって、本剤は安全性に関して通常の注意でよいと判断された。

以上、NY-198は中等症以下の慢性気道感染症に対して、適応してよい薬剤であると判断された。

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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 上田泰, 松本文夫, 平林哲郎: 臨床からみたニューキノロン剤の現況。日本薬剤師会雑誌 39: 485~494, 1987
- 4) 松本純一: 躍進した経口合成抗菌剤—いわゆるニューキノロン—, ニューキノロンの構造と薬理, 合成・構造活性。診断と治療 74: 1316~1321, 1986
- 5) 坂 義人: ピリドンカルボン酸系抗菌物質をめぐって, ノルフロキサシン。化学療法の領域 3: 508~519, 1987
- 6) 谷本普一: ピリドンカルボン酸系抗菌物質をめぐって, オフロキサシン。化学療法の領域 3: 520~528, 1987
- 7) 野口行雄: ピリドンカルボン酸系抗菌物質をめぐって, エノキサシン。化学療法の領域 3: 531~535, 1987
- 8) 嶋田基五郎: ピリドンカルボン酸系抗菌物質をめぐって, 今後の新キノロン剤の方向。化学療法の領域 3: 536~542, 1987

NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOHJI HONDA, CHIHARU KUBO and HITOSHI NAGANO

Department of Internal Medicine, National Minami-Fukuoka Chest Hospital, Fukuoka

We carried out a clinical study of NY-198, a new quinolone derivative, in patients with chronic respiratory tract infection and obtained the following results.

- 1) NY-198 was administered to 10 cases with chronic respiratory tract infections (5 with bronchiectasis, 1 with chronic bronchitis, 1 with diffuse panbronchiolitis, 1 with pulmonary emphysema, 1 with bronchial asthma and 1 with old pulmonary tuberculosis) at a dose of 400-600 mg/day p.o. for 7-16 days.
- 2) Clinical response to NY-198 was excellent in 2 cases, good in 2, fair in 1, poor in 4 and unknown in 1 case. The efficacy rate was 44.4%.
- 3) Laboratory examinations revealed mild hepatic dysfunction in one case. Other side-effects were not observed.