

呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床的検討

加藤 収・黒木茂高・山口常子・日浦研哉・山田穂積

佐賀医科大学内科呼吸器

永沢善三

佐賀医科大学中央検査部細菌室

NY-198の呼吸器感染症における有用性を検討した。臨床例に本剤を1回200mg, 1日3回, 7日間連続投与したとき, 血中濃度は初回投与, 21回投与1時間後にそれぞれ $1.4 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, $2.7 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ であった。9回投与, 21回投与1時間後の喀痰中濃度は $1.5 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, $2.9 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 良好な喀痰中移行を示した。急性気管支炎2例, びまん性汎細気管支炎3例, 気管支拡張症3例, 肺線維症, 肺癌, 気管支喘息の二次感染各2例, 慢性気管支炎および感染性肺のう胞症各1例の計16例を対象とした本剤の臨床効果は, 著効2例, 有効11例, やや有効2例, 無効1例で, 有効率は81.3%であった。副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

NY-198はフッ素置換キノロンカルボン酸骨格および3位C置換ピペラジノ基を有する新キノロン系抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対し, 広い抗菌スペクトラムを有しており¹⁾, さらに速やかに血中及び組織内へ移行することが知られている²⁾。

今回, 我々は本剤投与による血中・喀痰中濃度を測定し, 呼吸器感染症16例に対する臨床効果と副作用について検討した。

I 対象ならびに方法

1. 血中および喀痰中濃度

臨床症例に本剤を1回200mg, 1日3回, 7日間連続投与し, 血中濃度は初回および21回投与1時間後に採血し, 喀痰中濃度は9回および21回投与1時間後の1回喀痰にて測定した。測定方法は *Escherichia coli* NIHJ JC-2株を検定菌とした Agar well法によった。

2. 臨床的検討

対象は, 昭和61年8月から62年1月までの期間に佐賀医科大学内科呼吸器で診療した急性気管支炎2例, びまん性汎細気管支炎3例, 気管支拡張症3例, 肺線維症, 肺癌, 気管支喘息の二次感染各2例, 慢性気管支炎と感染性肺のう胞症各1例の計16例とした。投与方法は全例1回200mg, 1日3回食後内服とし, 6~14日間投与して, 臨床効果ならびに副作用の有無について検討した。臨床効果の判定は①発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音などの臨床症状, ②胸部レ線所見, ③白血球数, 血沈, CRPな

どの検査所見, ④喀痰中起炎菌の消失により, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階とした。

さらに検出された起炎菌について, NY-198のMIC測定を寒天平板法にて行ない, 接種菌量は $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$ とした。

II 成績

1. 臨床例における血中・喀痰中濃度を Fig. 1および Table 1に示した。NY-198を1回200mg, 1日3回, 7日間連続投与し, 血清は1回投与, 21回投与1時間後に採血し, 喀痰は9回投与および21回投与1時間後の1回量にて濃度を測定した。血中濃度は初回投与後 $1.4 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ ($n=16$, 平均年齢56歳)であり, 21回投与後には $2.7 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ ($n=12$, 平均年齢56歳)と上昇した。喀痰中濃度は9回投与後 $1.5 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$)で, 21回投与後には $2.9 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ ($n=6$)となった。血中と喀痰中濃度を同時測定しえた6症例の濃度比(喀痰中/血中)は 1.4 ± 0.9 で, 血中濃度とほぼ同等の, 極めて良好な喀痰中移行を示した。

2. 臨床検討成績

呼吸器感染症16例の臨床成績を Table 2に示した。臨床効果は16例中著効2例, 有効11例, やや有効2例, 無効1例であり, 全体の有効率は81.3%であった。疾患別有効率をみると, 急性気管支炎の2例, びまん性汎細気管支炎の3例, 慢性気管支炎の1例はいずれも有効であり, 気管支拡張症の3例では2例が有効以上, 感染性肺のう胞症はやや有効であった。また, 肺線維症, 肺

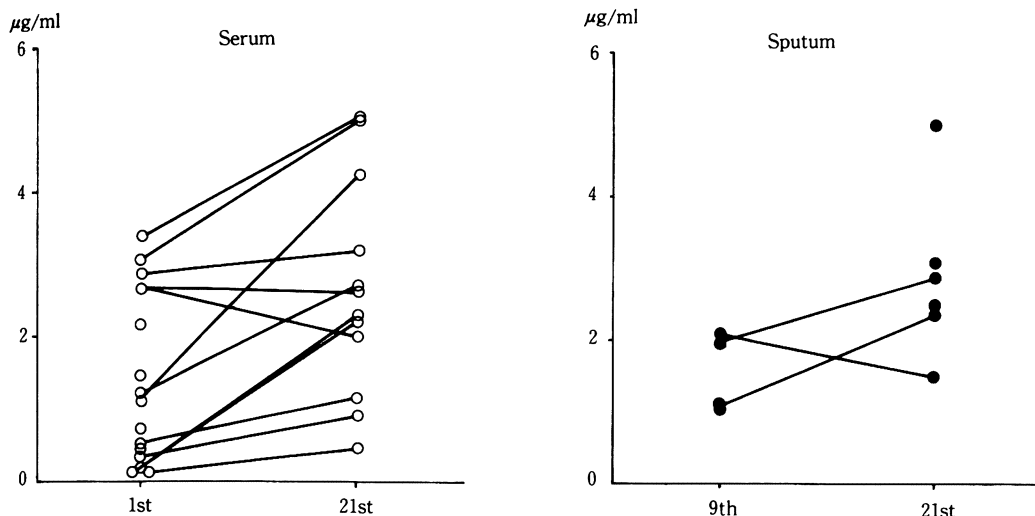


Fig. 1. Serum and sputum levels of NY-198 at 1 h after administration
NY-198 was given orally in a dosage of 200 mg three times a day
for 7 consecutive days.

Table 1. Serum and sputum levels of NY-198 at 1 h after administration

	NY-198 Administration		
	First time	Ninth time	Twenty first time
Serum concentration	1.4±1.2 (n=16)	NT	2.7±1.5 (n=12)
Sputum concentration	NT	1.5±0.6 (n=4)	2.9±1.2 (n=6)

NY-198 was given orally in a dosage of 200 mg three times a day for 7 consecutive days.

NT : Not tested

The values are expressed as the mean±SD µg/ml.

癆, 気管支喘息の二次感染では6例中5例が有効以上であった。細菌学的効果が判定された症例は14例で, 菌消失10例, 一部消失1例, 不変3例で, 菌消失率は71.4%であった。今回分離された起炎菌は14検体, 16菌株であり, その内訳は *Streptococcus pneumoniae* 5株, *Staphylococcus aureus* 3株, *Haemophilus influenzae* 4株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株であった。このうち15菌株について NY-198の MICを測定した。*S. pneumoniae* は6.25µg/ml, 12.5µg/mlがそれぞれ2株ずつ, 25µg/mlが1株であり, *S. aureus* は1株が0.78µg/ml, 他の2株が1.56µg/mlであった。*H. influenzae* では2株が0.2µg/ml以下であったが, 6.25µg/mlの菌株が1株あった。*K. pneumoniae* は2株ともに0.39µg/mlであり, *P. aeruginosa* は3.13µg/mlおよび100µg/mlの菌株がそれぞれ1株ずつ認められた。

本剤投与による自・他覚的副作用は全く認められず, Table 3に示すように臨床検査値の異常変動も認められなかった。

III 考 察

NY-198はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有すると報告されている¹⁾。しかしながら臨床例における有用性は, 抗菌活性や安全性に加えて, 血中および組織内移行が重要と考えられる。

今回, 臨床例における本剤連続投与時の血中・喀痰中濃度を測定したが, 血中濃度は初回投与後1.4±1.2µg/ml, 21回投与後2.7±1.5µg/mlとなり, 他のニューキノロン剤とほぼ同様の値を示し^{2,3)}, 喀痰中濃度は9回投与後1.5±0.6µg/ml, 21回投与後2.9±1.2µg/mlとほぼ血中濃度と同等であった。このような極めて良好な喀痰内移行は, 本剤の呼吸器感染症への有用性を示唆している。

Table 2-1. Clinical results of NY-198 treatment

No.	Case	Diagnosis	Underlying disease	NY-198		Lab. data				Isolated organism (MIC µg/ml)	Clinical effect	Side-effects
				Dose (mg × times)	Duration (days)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)				
1	T. N. 67F	Acute exacerbation of D. P. B.	SLE	200 × 3	12	11,600 ↓ 5,600	9.7 ↓ 0.5	80 ↓ 20	<i>P. aeruginosa</i> (3.13) <i>S. pneumoniae</i> (6.25) <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)	
2	H. K. 53F	Acute exacerbation of D. P. B.	(-)	200 × 3	8	7,700 ↓ 5,700	2.0 ↓ 0.4	6 ↓ 8	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ N.F.	Good	(-)	
3	K. M. 59M	Acute exacerbation of D. P. B.	(-)	200 × 3	8	12,500 ↓ 7,400	0.5 ↓ 0.7	31 ↓ 15	<i>S. pneumoniae</i> (12.5) <i>P. aeruginosa</i> (100) ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)	
4	K. N. 37M	Acute exacerbation of bronchiectasis	(-)	200 × 3	8	10,100 ↓ 10,500	4.2 ↓ 4.7	32 ↓ 27	<i>H. influenzae</i> (6.25) ↓ <i>H. influenzae</i>	Poor	(-)	
5	E. H. 39F	Acute bronchitis	(-)	200 × 3	8	4,300 ↓ 3,600	0.4 ↓ 0.1	30 ↓ 24	<i>S. pneumoniae</i> (6.25) ↓ N.F.	Good	(-)	
6	T. K. 74M	Bronchitis	Pulmonary fibrosis	200 × 3	6	9,500 ↓ 8,100	12.1 ↓ 6.3	55 ↓ 48	<i>S. pneumoniae</i> (12.5) ↓ N.F.	Good	(-)	
7	Y. B. 69M	Bronchitis	Lung cancer	200 × 3	7	3,400 ↓ 4,900	2.3 ↓ 0	27 ↓ 15	<i>H. influenzae</i> (0.2) ↓ N.F.	Good	(-)	
8	K. N. 60F	Acute exacerbation of bronchiectasis	(-)	200 × 3	11	4,500 ↓ 4,600	0.9 ↓ 0	10 ↓ 10	<i>S. pneumoniae</i> (25) ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)	

Table 2-2. Clinical results of NY-198 treatment

No.	Case	Diagnosis	Underlying diseases	NY-198		Lab. data			Isolated organism (MIC μ g/ml)	Clinical effect	Side-effects
				Dose (mg \times times)	Duration (days)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)			
9	S. Y. 33M	Acute exacerbation of bronchiectasis	(-)	200 \times 3	11	7,200 ↓ 4,800	2.4 ↓ 0	3 ↓ 3	<i>S. aureus</i> ↓ N.F. (1.56)	Excellent	(-)
10	Y. K. 60M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	(-)	200 \times 3	8	9,600 ↓ 6,200	1.5 ↓ 1.3	20 ↓ 15	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F. (0.1)	Good	(-)
11	C. S. 39F	Infectious bullae	Old pulmonary tuberculosis	200 \times 3	8	7,900 ↓ 5,800	12.9 ↓ 7.5	61 ↓ 60	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	Fair	(-)
12	K. I. 42M	Bronchitis	Bronchial asthma	200 \times 3	5	9,600 ↓ 7,400	0.4 ↓ 0.3	2 ↓ 13	<i>S. aureus</i> ↓ N.F. (1.56)	Good	(-)
13	H. I. 41F	Bronchitis	Bronchial asthma Old pulmonary tuberculosis	200 \times 3	14	10,300 ↓ 8,500	4.4 ↓ 3.7	53 ↓ 84	N.F. ↓ N.F.	Fair	(-)
14	M. N. 68M	Bronchitis	Lung cancer	200 \times 3	8	11,600 ↓ 4,800	5.0 ↓ 0.3	1 ↓ 2	<i>K. pneumoniae</i> (0.39) ↓ N.F.	Excellent	(-)
15	T. K. 77M	Bronchitis	Pulmonary fibrosis	200 \times 3	11	12,500 ↓ 9,900	7.6 ↓ 1.1	5 ↓ 27	<i>K. pneumoniae</i> (0.39) ↓ N.F.	Good	(-)
16	K. K. 57F	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	200 \times 3	8	7,100 ↓ 5,800	3.5 ↓ 0.8	68 ↓ 39	N.F. ↓ N.F.	Good	(-)

Table 3. Laboratory findings before and after NY-198 administration

No.	Case		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Pl ($10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	T.N. 67F	B	480	44.0	14.0	47.4	16.3	23	20	172	12.2	0.4
		A	447	39.6	13.1	54.6	17.1	20	19	172	15.1	0.5
2	H.K. 53F	B	451	41.5	14.5	19.9	16.5	14	11	131	15.7	0.6
		A	427	38.5	13.5	24.4	16.9	15	8	138	8.9	0.4
3	K.M. 59M	B	441	40.7	13.6	33.7	16.3	39	11	169	15.8	1.1
		A	424	39.3	13.4	33.5	17.2	34	29	184	17.3	1.2
4	K.N. 37M	B	476	42.0	14.3	51.9	16.7	16	7	190	14.4	0.7
		A	459	40.4	13.8	43.5	17.4	16	9	198	13.9	0.6
5	E.H. 39F	B	398	32.0	10.3	18.5	17.5	16	11	190	12.4	0.6
		A	392	31.0	9.9	22.1	17.4	15	7	201	12.5	0.6
6	T.K. 74M	B	418	36.4	11.6	27.8	17.5	82	129	542	12.1	0.7
		A	444	38.4	12.4	30.9	18.5	48	82	664	14.2	0.9
7	Y.B. 69M	B	398	35.1	11.7	23.6	17.0	17	12	181	13.2	0.7
		A	379	34.0	11.3	27.3	17.0	27	21	181	15.1	0.6
8	K.N. 60F	B	348	34.5	12.1	22.2	16.4	26	19	214	14.6	0.5
		A	373	37.6	12.5	24.1	16.6	27	19	207	14.2	0.6
9	S.Y. 33M	B	500	44.9	14.7	22.5	17.6	24	17	162	13.0	0.8
		A	517	45.9	15.3	28.9	17.4	20	18	159	11.4	0.7
10	Y.K. 60M	B	444	39.5	12.9	25.1	16.9	21	9	189	15.3	0.8
		A	416	37.4	12.0	24.0	17.6	25	7	167	17.7	0.9
11	C.S. 39F	B	415	36.5	12.1	40.3	16.3	20	11	169	10.7	0.5
		A	395	34.4	11.9	63.8	17.8	20	9	166	15.0	0.5
12	K.I. 42M	B	480	45.5	15.5	27.8	16.3	14	11	170	10.1	1.4
		A	495	51.0	17.1	24.4	16.7	14	20	182	15.0	1.1
13	H.I. 41F	B	393	37.8	12.5	40.8	17.6	15	11	169	14.7	0.5
		A	377	35.4	11.8	42.5	17.5	13	7	140	9.0	0.6
14	M.N. 68M	B	409	40.4	14.2	8.3	18.2	13	7	167	18.9	0.5
		A	360	37.7	12.3	7.7	18.1	18	7	165	10.6	0.6
15	T.K. 77M	B	408	40.4	13.3	20.8	16.5	24	71	228	26.8	1.1
		A	429	43.1	13.7	20.6	16.7	15	34	206	23.5	1.2
16	K.K. 57F	B	503	42.7	14.4	42.5	17.4	16	11	228	13.8	0.8
		A	487	41.5	13.9	34.4	17.0	21	18	235	13.6	0.7

B : Before administration

A : After administration

今回、呼吸器感染症16例に対する臨床効果を検討したが、81.3%の高い有効率が得られ、その有用性が示された。

起炎菌が判明した14症例の臨床効果を検討してみた。*H. influenzae* を検出した4例中2例は臨床効果を認めなかった。1例は *H. influenzae* による反復感染の気管支拡張症で、MICは6.25 μ g/mlとNY-198に耐性傾向が認められ、除菌できなかった。他の1例は感染性肺のう胞症例で、*H. influenzae* は消失したが炎症所見の改善を認めなかった。これはのう胞内の起炎菌が別の菌であった可能性が考えられた。*K. pneumoniae* を検出した2例では共にMIC0.39 μ g/mlで菌の消失を認めた。*S. aureus* は3例に認められ、MICは0.78~1.56 μ g/mlで、いずれも菌は消失した。*S. pneumoniae* は5例に認められ、そのうち2例は *P. aeruginosa* も同時に検出された。*P. aeruginosa* のMICはそれぞれ3.13 μ g/ml, 100 μ g/mlで、いずれも菌は残存した。5例の *S. pneumoniae* のうち3例は、MICが6.25~12.5 μ g/mlにもかかわらず、

菌の消失を認めた。他の2例は6.25 μ g/mlと25 μ g/mlであり、菌は残存したが、これら5例はいずれも臨床的に有効であった。しかしながら *S. pneumoniae* は肺炎ならびに慢性気道疾患の急性増悪をきたす主要な菌であり、抗菌活性の点から考えると、*S. pneumoniae* に対して第1選択剤としての投与には十分注意する必要がある。

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
- 2) 那須 勝, 後藤 純: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義—喀痰と分泌物—. 化学療法の領域 3(6): 825~830, 1987
- 3) 日浦研哉, 鐘ヶ江秀明, 加藤 収, 山田穂積, 加悦みわ子, 永沢善三: 呼吸器感染症における Enoxacin の検討—1回300mg 1日2回投与方法の有用性について—, 臨床と研究 63(11): 323~326, 1986

NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

OSAMU KATO, SHIGETAKA KUROKI, TSUNEKO YAMAGUCHI, KENYA HIURA and HOZUMI YAMADA

Department of Internal Medicine, and

ZENZOU NAGASAWA

Central Laboratory, Saga Medical School, Saga

We carried out a clinical study on NY-198, a new quinoline carboxylic antimicrobial agent, and obtained the following results.

1. Serum and sputum levels of NY-198

NY-198 was given orally in a dose of 200 mg three times a day for seven consecutive days. The serum level was $2.7 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ ($M \pm SD$) in 12 patients and the sputum level $2.9 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ in six patients 1 h after administration on the seventh day.

2. Clinical effects

Sixteen patients with respiratory tract infection including acute bronchitis (2), DPB (3), bronchiectasis (3), chronic bronchitis (1), infectious bullae (1) and bronchitis with other pulmonary diseases (6). The overall efficacy rate was 81.3% (13/16). Pathogenic bacteria were completely eradicated in 10 of 14 patients (71.4%). No side-effects were found in any of the patients.