

呼吸器感染症に対する NY-198の使用経験ならびに血中濃度の検討

高本正祇・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院 内科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198を軽症または中等症の呼吸器感染症20例に使用した。また本剤の連続投与時における蓄積性を検討する目的で初回投与時と最終投与時の血中濃度を測定した。成績は以下のとおりであった。

- 1) 気管支炎17例, 肺炎3例にたいして1日量200mg 1例, 400mg 19例に使用し, その有効率は85%であった。
- 2) 起炎菌は6例に検出され3例が消失した。
- 3) 著明な副作用や検査値異常は全例にみられなかった。
- 4) 初回投与時の血中濃度のピーク値は投与1時間後, 最終投与時のそれは4時間後でピーク時間のずれがみられたがその値はほとんど変わらなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社の研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤¹⁾, *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示す。

今回, 我々は呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たので報告する。また一部の症例に関しては投与第1回目と最終投与時に血中濃度の測定を行ない連続投与による影響をみたのであわせて報告する。

I 対象および方法

昭和61年6月より昭和62年2月までの間に国立療養所大牟田病院で治療をうけた呼吸器感染症20例を対象とした(Table 1)。男性10例, 女性10例, 年齢は31歳から89歳(平均年齢69歳), 疾患別にみると気管支炎17例, 肺炎3例である。基礎疾患は気管支炎例の全てにみられその内訳は慢性気管支炎9例, 慢性気管支炎と気管支喘息1例, 肺気腫4例, 気管支拡張症3例であった。重症度別にみると軽症13例, 中等症7例であった。起炎菌は6例にみられ, その内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 4例, *Klebsiella pneumoniae* 1例, *Branhamella catarrhalis* 1例であった。本剤の1日投与量は200mgが1例, 400mgが19例でおのおの朝, 夕食後に2分割して経口投与した。投与期間は7日から19日, 総投与量は2.8gから7.6gであった。本剤投与前後に一般血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, Plt.), 肝機能検査(S-GOT, S-GPT, Al-P, D-Bil, I-Bil, T-Bil.), 腎機能検査(BUN, S-Cr.), 血清電解質(Na, K, Cl)などの検査を可能なかぎり実施した。

効果判定は発熱, せき, たんなどの自覚症状のほか, 胸部X線, 喀痰中の検出菌の推移, WBC, CRP, ESRなどの諸検査成績を総合的に検討して著効, 有効, やや有効, 無効とした。

血中濃度の測定は13例について行なった(Table 2, 3)。本剤200mg投与し, 第1回投与時8例(男性4例, 女性4例, 50~89歳, 全例気管支炎症例), 最終投与時5例(男性2例, 女性3例, 61~81歳, 全例気管支炎症例)について投与前, 1, 2, 4, 8時間に採血した。その血清を検定菌 *Escherichia coli* NIHJ JC-2を用いてアガールウェル法によって測定した。第1回投与群と最終投与群はほぼ異なる症例であるが, 平均年齢は前者69.5±11.1歳, 後者71.6±7.6歳で有意差なく, 性別, 基礎疾患においても大差なかった。

II 成績

臨床効果は20例中著効2例, 有効15例, やや有効1例, 無効2例で有効率は85%であった。肺炎3例は全て軽症例でもあり有効であった。気管支炎は17例中3例が無効またはやや有効であった。無効2例のうち1例は67歳の女性で基礎疾患に慢性気管支炎と気管支喘息を有し, 起炎菌として *B. catarrhalis* が検出された。本剤400mg 19日間使用し, *B. catarrhalis* は消失したが胸部X線上陰影は増加し, 呼吸困難も出現したので無効とした。他の1例は68歳の男性で基礎疾患に肺気腫を有し, 400mg, 7日間使用したが胸部X線上陰影の増加がみられ無効であった。やや有効の1例は76歳, 女性, 基礎疾患に慢

Table 1. Clinical results of NY-198

Case No.	Sex	Age	Infectious disease	Underlying disease	Severity	Causative organism	NY-198 dosage		Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects	Usefulness	
							Daily (mg)	Duration (days)					
1	F	76	Bronchitis	Chr. bronchitis	Mild	N. F.	200	14	2.8	Excellent	Unknown	None	Markedly satisfactory
2	F	88	Bronchitis	Chr. bronchitis	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	400	14	5.6	Excellent	Eradicated	None	Markedly satisfactory
3	F	51	Pneumonia	None	Mild	N. T.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
4	M	31	Bronchitis	Chr. bronchitis	Mild	N. T.	400	7	2.8	Good	Unknown	None	Satisfactory
5	F	62	Bronchitis	Bronchiectasis	Moderate	<i>K. pneumoniae</i>	400	10	4.0	Good	Decreased	None	Satisfactory
6	F	76	Bronchitis	Chr. bronchitis	Mild	Negative	400	17	6.8	Fair	Unknown	None	Slightly satisfactory
7	M	89	Bronchitis	Chr. bronchitis	Moderate	N. T.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Slightly satisfactory
8	F	68	Bronchitis	Bronchiectasis	Mild	<i>P. aeruginosa</i>	400	18	7.2	Good	Unknown	None	Satisfactory
9	M	73	Bronchitis	Chr. bronchitis Atypical mycobacteriosis	Mild	N. T.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
10	F	67	Bronchitis	Chr. bronchitis	Mild	N. T.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
11	M	72	Bronchitis	Pul. emphysema	Mild	Negative	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
12	M	62	Pneumonia	None	Mild	N. F.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Slightly satisfactory
13	M	78	Bronchitis	Pul. emphysema	Mild	<i>P. aeruginosa</i>	400	14	5.6	Good	Eradicated	None	Satisfactory
14	F	67	Bronchitis	Chr. bronchitis Bron. asthma	Mild	<i>B. catarrhalis</i>	400	19	7.6	Poor	Eradicated	None	Not satisfactory
15	M	68	Bronchitis	Pul. emphysema	Moderate	N. F.	400	7	2.8	Poor	Unknown	None	Not satisfactory
16	F	69	Bronchitis	Bronchiectasis	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	400	14	5.6	Good	Unchanged	None	Satisfactory
17	M	63	Bronchitis	Pul. emphysema	Moderate	Negative	400	15	6.0	Good	Unknown	None	Satisfactory
18	M	70	Pneumonia	None	Mild	N. T.	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
19	M	70	Bronchitis	Chr. bronchitis	Moderate	Negative	400	14	5.6	Good	Unknown	None	Satisfactory
20	F	80	Bronchitis	Chr. bronchitis	Mild	N. F.	400	15	5.6	Good	Decreased	None	Satisfactory

N. F. : Normal flora N. T. : Not tested

Table 2. Serum levels of NY-198 after first administration

Case No.	Sex	Age (y.o.)	Disease	Underlying disease	Serum level of NY-198				
					B	1h	2h	4h	8h
1	F	89	Bronchitis	Chr. bronchitis	0	3.78	2.87	2.08	1.90
2	M	66	Bronchitis	Chr. bronchitis	0	0.99	1.44	1.43	0.87
3	M	74	Bronchitis	Old t. b. c.	0	3.49	2.27	1.89	1.52
4	M	68	Bronchitis	Old t. b. c.	0	2.20	1.08	0.87	0.72
5	F	63	Bronchitis	Bronchiectasis	0	3.37	2.39	1.68	1.10
6	F	71	Bronchitis	R. A.	0	3.33	2.88	1.95	1.31
7	F	50	Bronchitis	Aspergillosis	0	1.79	2.79	1.89	1.23
8	M	75	Bronchitis	Old t. b. c.	0	3.18	2.85	2.54	1.93
Mean ± S. D.					0	2.77 ±0.99	2.32 ±0.70	1.79 ±0.49	1.33 ±0.45

B : before

Table 3. Serum levels of NY-198 after last administration

Case No.	Sex	Age (y.o.)	Disease	Underlying disease	A	Serum level of NY-198				
						B	1h	2h	4h	8h
1	F	61	Bronchitis	Bronchiectasis	10	0.95	1.04	2.08	2.80	1.90
2	F	76	Bronchitis	Chr. bronchitis	18	2.69	3.00	3.59	3.98	2.78
3	M	72	Bronchitis	Pul. emphysema	14	2.04	2.03	2.52	3.26	2.41
4	M	68	Bronchitis	Chr. bronchitis	10	0.04	0.53	1.08	1.81	1.32
5	F	81	Bronchitis	Chr. bronchitis	14	1.26	1.47	2.08	2.64	1.61
Mean ± S. D.					13.2 ±3.3	1.40 ±1.02	1.61 ±0.95	2.27 ±0.91	2.90 ±0.80	2.00 ±0.59

A : days after NY-198 treatment

B : before

性気管支炎を有し、400mg、17日間使用したが、たんの性状がやや改善された程度で WBC, ESR, CRP ともに不変でありやや有効とした。

起炎菌は6例に検出され *P. aeruginosa* は4例中消失2例、不変1例、不明1例であった。*K. pneumoniae* 1例は菌減少、*B. catarrhalis* 1例は消失した。

臨床検査値異常 (Table 4, 5, 6) や著明な副作用は全例に認められなかった。有用性は非常に満足2例、満足13例、やや満足3例、不満足2例であった。

血中濃度測定例の13例の平均年齢は70.3±9.6歳で高齢者がほとんどであったが肝機能および腎機能は全例正常であった。本剤200mg初回投与時8例の最高平均血中濃度は1時間後で2.77±0.99μg/ml、最終投与時5例のそれは4時間後2.90±0.80μg/mlで連続投与によりピーク時間がずれる傾向がみられた。また最終投与時の投与前値は1.40±1.02μg/mlで前日投与薬剤の血中残存量と考えられた (Fig. 1)。

III 考 案

近年、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発は目ざましく norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin などその抗菌力はすばらしい。NY-198も幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有すると言われている²⁾。呼吸器感染症で一般によく見られる起炎菌は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などであり、本剤は *in vitro* の抗菌力では上記菌種全てをカバーしている。今回、本剤の供与を受けたので呼吸器感染症に使用し臨床上的有用性を検討すると共に連続投与時の血中濃度の測定を行ない本剤の蓄積性について検討を加えた。

最近、我々は呼吸器感染症を気管支炎、肺炎に分け、さらに肺の基礎疾患の有無で4群に分類して検討している^{3,4)}。今回もこの分類に従った。呼吸器感染症20例に使

Table 4. Hematological findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	358	364	9.5	9.4	29.3	30.0	4300	4400	23.1	22.9
2	327	349	11.1	12.0	32.9	35.8	6000	3800	17.7	11.8
3	388	400	12.5	12.1	34.9	36.1	3400	4100	21.7	21.4
4	523	499	17.7	15.3	45.6	42.8	4600	6400	20.5	26.0
5	489	494	11.1	11.2	34.9	35.7	10100	7400	39.7	36.7
6	413	418	11.5	11.6	35.5	36.8	6400	6100	21.7	21.6
7	507	487	14.7	14.1	44.9	43.9	11900	9900	21.6	22.5
8	399	—	11.2	—	34.7	—	7200	—	26.5	—
9	445	462	14.4	14.8	42.2	44.1	5000	5100	18.1	17.6
10	488	485	14.1	14.1	41.8	42.2	6500	7700	33.4	28.8
11	448	431	13.0	12.4	39.8	37.9	10100	7500	19.8	23.9
12	476	480	14.7	14.7	43.4	43.8	4700	4600	16.0	17.3
13	421	420	11.6	11.7	36.5	36.6	3700	3400	11.7	14.6
14	474	456	13.7	13.3	41.2	39.5	9100	6000	34.4	43.6
15	525	540	15.7	16.1	49.8	49.7	13900	11700	32.4	—
16	429	446	11.4	11.7	36.6	37.2	7400	7700	28.9	31.2
17	355	377	11.1	11.2	35.2	36.8	8400	5200	16.0	23.4
18	454	388	13.1	11.3	40.5	34.2	9500	6600	40.6	32.9
19	546	546	17.0	16.9	49.3	50.3	13000	9200	23.7	23.3
20	459	414	13.6	12.6	40.1	36.2	6600	5500	22.7	20.0

B: before treatment

A: after treatment

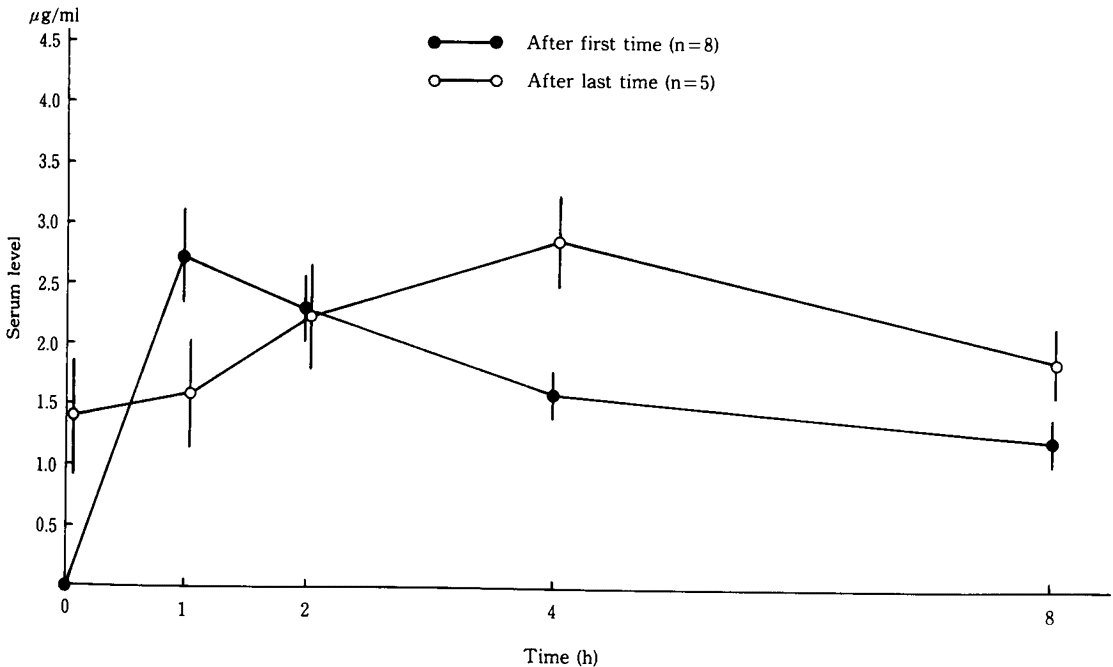


Fig. 1. Serum level of NY-198 after first and last administration

Table 5. Blood chemistry (Liver function)

Case No.	S-GOT (K. U)		S-GPT (K. U)		Al-P (mU/ml)		D-Bil (mg/dl)		I-Bil (mg/dl)		T-Bil (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	38	48	19	24	175	168	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
2	20	20	11	16	135	148	0.2	0.2	0.2	0.1	0.4	0.3
3	24	17	12	8	141	130	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5
4	24	18	18	15	186	177	0.3	0.5	0.2	0.3	0.5	0.8
5	15	18	6	8	178	190	0.1	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3
6	25	23	11	18	133	140	0.2	0.1	0.3	0.3	0.5	0.4
7	16	15	9	10	177	163	0.3	0.2	0.2	0.1	0.5	0.3
8	14	—	10	—	149	—	0.1	—	0.1	—	0.2	—
9	16	18	1	2	127	124	0.3	0.4	0.2	0.2	0.5	0.6
10	—	15	—	13	—	145	—	0.4	—	0.3	—	0.7
11	13	17	7	8	155	152	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2
12	—	24	—	12	—	174	—	0.2	—	0.2	—	0.4
13	53	54	45	28	186	170	0.4	0.2	0.3	0.2	0.7	0.4
14	19	23	14	25	164	165	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.3
15	44	27	36	29	296	194	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4
16	13	14	7	10	272	253	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3
17	23	17	12	9	173	143	0.1	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3
18	24	29	9	11	174	159	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4
19	38	24	30	16	177	186	0.3	0.2	0.4	0.3	0.7	0.5
20	16	14	11	7	202	165	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3

B: before treatment

A: after treatment

用した成績は症例が全て軽症または中等症のものであったが有効率85%と非常に満足すべきものであった。しかし起炎菌の消失率は50%であった。また全例に副作用および検査値異常が認められなかったことは特記すべきことであろう。

本剤200mg初回投与時の血中濃度は1時間後にピーク値を示し $2.77 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$ で以後徐々に減少してゆくが8時間後でもなお $1.33 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ と高値が保たれている。最終投与時(連続投与時)のそれは前値が $1.40 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$ ありピーク値は4時間後に見られる。このよ

うに連続投与時にはピーク時間がずれるが血中濃度が高くなる傾向は見られなかった。又連続投与時における12時間後の値をみると18日後で $2.69 \mu\text{g/ml}$ 、14日後で $2.04 \mu\text{g/ml}$ 、および $1.26 \mu\text{g/ml}$ であり短期連用では問題はないが、長期連用時には注意すべきであろう。200mg投与時の血中半減期($T_{1/2}$)が空腹時、食後とも約7~8時間²⁾とかなり長いことも考慮にいれて本剤は1日400mg、分2(朝、夕)投与で効果が期待できると考えられる。

以上の成績より本剤は軽症または中等症の呼吸器感染症に有用であると思われた。

Table 6. Blood chemistry (Renal function)

Case No.	BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	11	9	0.5	0.3	—	—	—	—	—	—
2	17	19	0.9	0.9	143	143	3.4	4.2	104	104
3	19	13	0.5	0.3	—	—	—	—	—	—
4	14	18	0.8	0.8	—	140	—	4.7	—	103
5	11	9	0.6	0.7	136	140	4.0	4.0	95	101
6	17	14	0.6	0.6	142	150	4.5	4.8	105	98
7	19	19	0.9	0.8	134	138	4.5	4.7	95	100
8	13	—	0.7	—	—	—	—	—	—	—
9	11	13	0.6	0.6	—	—	—	—	—	—
10	—	14	—	0.4	—	—	—	—	—	—
11	15	15	0.9	1.0	139	139	3.6	3.6	100	101
12	—	14	—	0.8	—	—	—	—	—	—
13	13	13	1.0	1.1	140	138	4.6	4.4	100	99
14	12	8	0.4	0.5	—	—	—	—	—	—
15	15	10	0.5	0.6	142	140	4.3	5.1	97	96
16	16	15	0.9	0.9	—	—	—	—	—	—
17	14	15	0.6	0.5	138	142	3.6	4.2	88	93
18	17	15	0.9	0.9	—	—	—	—	—	—
19	8	9	0.8	0.8	140	138	4.0	4.0	101	101
20	13	12	0.4	0.3	142	142	4.4	3.7	104	103

B: before treatment

A: after treatment

文 献

- 1) 八木典幸, 桶崎英一, 小川信男, 越中栄一, 加藤日出男, 伊藤安夫: 新規キノロンカルボン酸誘導体の合成及びその抗菌活性. 日本薬学会第105回講演要旨集: 521, 金沢, 1985
- 2) 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
- 3) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田厚: 呼吸器感染症に対する HBK の使用経験並びに血中濃度の測定. *Chemotherapy* 34 (S-1): 306~316, 1986
- 4) 高本正祇, 北原義也, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田厚: T-2588の呼吸器感染症に対する使用経験並びに血中濃度測定の検討. *Chemotherapy* 34 (S-2): 509~514, 1986

RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND SERUM CONCENTRATION STUDIES ON NY-198

MASAHIRO TAKAMOTO, YOSHIYA KITAHARA, TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA
Department of Internal Medicine, Omuta National Hospital, Omuta

We administered NY-198, a new pyridonecarboxylic acid synthetic antibacterial agent, to 20 patients with mild or moderate respiratory tract infection (RTI). In addition, we investigated the degree of accumulation of the drug during continuous administration for 7-14 days, and measured its concentration in blood from samples collected after the first and final doses. The following results were obtained.

- 1) NY-198 was orally administered to 17 patients with bronchitis and 3 with pneumonia. The dose was 200 mg/day in one patient and 400 mg/day in the other 19 patients. Evaluation of clinical effect showed an efficacy rate of 85%.
- 2) Causative bacteria were isolated in six cases, and eradication of these was achieved in three.
- 3) There were no striking side-effects or abnormal laboratory test values.
- 4) Following administration of the first dose of NY-198, peak concentration of the drug in serum occurred 1 h after ingestion. In contrast, the peak value was detected 4 h after the final oral dose, and there was thus a delay in the appearance of the highest serum concentration. Nevertheless, there was little difference between these peak values, indicating no significant accumulation of NY-198 even in continuous administration.