

## 呼吸器感染症を場とする NY-198の基礎的臨床的研究

永武 毅・松本慶蔵・宍戸春美・田尾 操  
 力富直人・隆杉正和・坂本 翊・高橋 淳  
 大石和徳・ムバキ ンシアラ・渡辺貴和雄  
 長崎大学熱帯医学研究所内科

ニューキノロン剤は種々の感染症に対する経口化学療法剤の今日における中心的薬剤の一つとしての評価がしだいに定着しつつある。私共は新たに開発された NY-198の呼吸器感染症における基礎的・臨床的検討からその有用性を明らかにすることを目的として研究を行なった。

NY-198の MIC<sub>50</sub>はインフルエンザ菌0.39 $\mu$ g/ml, 肺炎球菌6.25 $\mu$ g/ml, 緑膿菌3.13 $\mu$ g/ml, ブランハメラ0.39 $\mu$ g/mlであった。慢性下気道感染症の5症例で検討した1回200mg 1日3回投与での喀痰中濃度のピーク値は, 0.34から1.82 $\mu$ g/mlの間にあり, 平均値が1.06 $\mu$ g/mlで, 血清から喀痰中への薬剤の移行率は64~118%であった。

NY-198を慢性下気道感染症を中心に呼吸器感染症30症例に投与し, 76.7%の臨床効果が得られた。疾患別では慢性気管支炎19症例の有効率が78.9%, 気管支拡張症7症例の有効率が85.7%であり, 慢性下気道感染症に対して高い有効率であった。起炎菌別細菌学的効果(消失+減少)では黄色ブドウ球菌(2株)100%, 肺炎球菌(4)50%, ブランハメラ(5)100%, インフルエンザ菌(8)100%, 緑膿菌(11)63.6%となっており, 全体の細菌学的効果としては80.6%の成績であった。副作用は臨床的なものは全くなく, 1例に軽度の GOT, GPT の上昇を認めたのみであった。NY-198は慢性下気道感染症を中心とする呼吸器感染症にきわめて有用性の高い薬剤の一つである。

ニューキノロン剤は今日における種々の感染症に対する経口化学療法剤の中心的薬剤の一つとしての評価がしだいに定着しつつある。NY-198は北陸製薬株式会社中央研究所で開発され, 化学構造はキノロンカルボン酸を基本骨格として, 1位にエチル基, 6位と8位にフッ素原子, 7位側鎖に3-メチルピペラジノ基を導入したニューキノロンである。

今回, 私共はすでに広く臨床応用がなされている先行のニューキノロン剤である norfloxacin<sup>1)</sup> (NFLX), ofloxacin<sup>2)</sup> (OFLX), enoxacin<sup>3)</sup> (ENX) や他の薬剤<sup>4)</sup> との比較において, NY-198の呼吸器感染症に対する有用性を明らかにすることを目的として基礎的・臨床的研究を行なったので報告する。

## I 方法および材料

## 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連2施設において, 1985年1月から1986年3月までに呼吸器感染症患者喀痰から定量培養にて10<sup>7</sup>/ml以上に分離され, かつ病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*,

以下肺炎球菌) 49株, *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae* 以下インフルエンザ菌) 48株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*, 以下緑膿菌) 54株および *Branhamella catarrhalis* (*B.catarrhalis*, 以下ブランハメラ) 47株の計198株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定して, 従来のニューキノロン剤,  $\beta$ -lactam 剤などと比較した。

接種菌液は肺炎球菌とブランハメラは5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), インフルエンザ菌には5%家兎消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), 緑膿菌には Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて, 37°C, 18時間培養後の菌液を使用した。接種菌液の菌量は各々同一の broth にて希釈し, 10<sup>6</sup>CFU/mlとした。各菌株の接種にはタイピングアパレーター D 型 (武藤器械) を用い, MIC 測定用培地は肺炎球菌とブランハメラは5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), インフルエンザ菌には5%家兎消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL) および緑膿菌には Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。被検菌液の接種後37°C, 18時間培

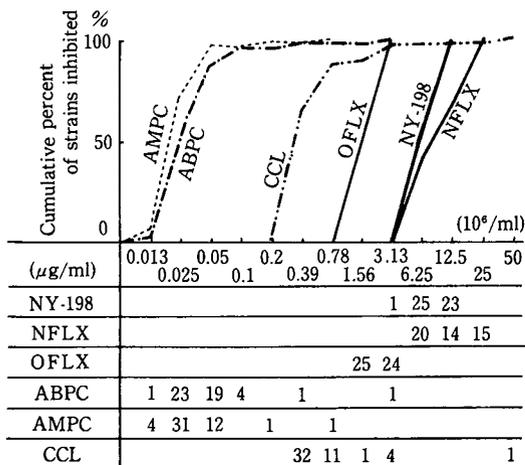


Fig. 1. Cumulative MIC values for 6 antibiotics against *S. pneumoniae* (49 strains)

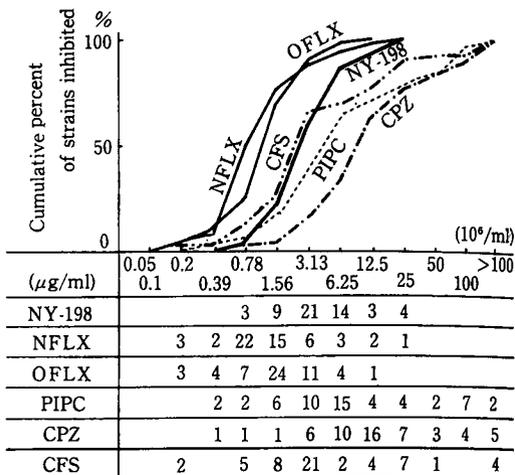


Fig. 3. Cumulative MIC values for 6 antibiotics against *P. aeruginosa* (54 strains)

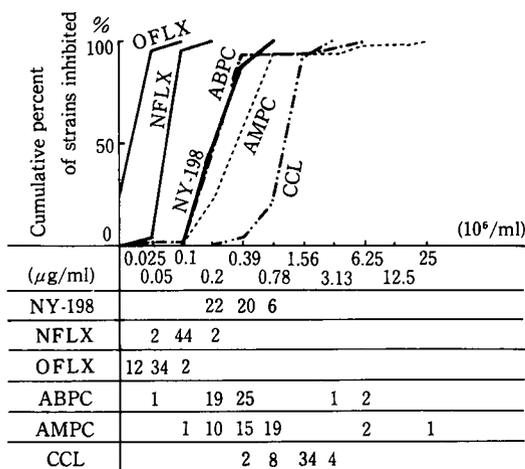


Fig. 2. Cumulative MIC values for 6 antibiotics against *H. influenzae* (48 strains)

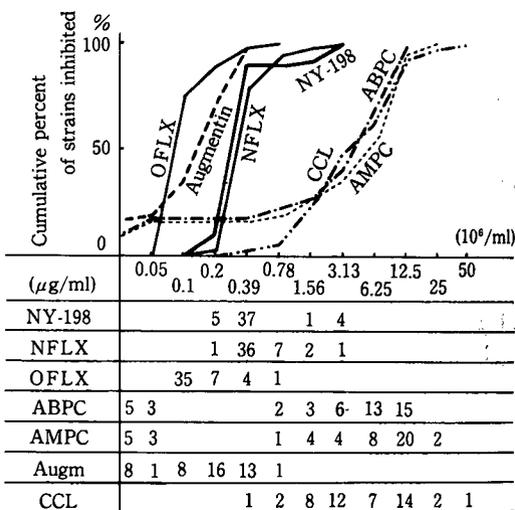


Fig. 4. Cumulative MIC values for 7 antibiotics against *B. catarrhalis* (47 strains)

養にて MIC を測定した。

2. 臨床症例における体内濃度測定

慢性気管支炎 2 症例、気管支拡張症 3 症例の計 5 症例で喀痰中濃度を、このうち慢性気管支炎 1 例を除く 4 症例で血中濃度を測定した。血液は血清分離した検体とし、喀痰は 20% N-acetyl cysteine を 1/5 量加えた後、振盪液化して液体とした。濃度測定は *Escherichia coli* KP を検定菌とし、Heart Infusion agar [BBL] を検定培地とする cup 法を用いた。標準希釈系列の作製には、Moni-Trol I (DADE) を用いた。

3. 臨床的有効性の検討

1) 対象症例

昭和 61 年 3 月から昭和 62 年 1 月までの間に当科および関連 2 施設の外来または入院治療の肺炎 1、急性気管支炎 2、慢性気管支炎 19、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1、気管支拡張症 7 の計 30 症例の呼吸器感染症患者を対象とした。

2) 投与方法、投与量

全症例食後経口投与した。1 回投与量は 100mg の 1 日 3 回か 9 症例 (30%)、200mg の 1 日 3 回か 21 症例 (70%)

Table 1. Maximal sputum and peak serum levels of NY-198

Case No.	Diagnosis	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose (/day)	Maxim. sputum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Peak serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Sputum Serum ratio (%)
15 C. Y.	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$ <i>B. catarrhalis</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.1 0.39	200mg $\times$ 3	1.82	1.54	118
22 J. I.	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	0.2	200mg $\times$ 3	0.34	N. T.	
25 K. I.	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow 10^6$	6.25	200mg $\times$ 3	1.24	1.49	83
27 S. O.	Bronchiectasis	<i>H. parahaemolyticus</i> $10^7 \rightarrow (-)$	N. T.	200mg $\times$ 3	1.08	1.16	93
28 S. F.	Bronchiectasis	<i>B. catarrhalis</i> $10^7 \rightarrow (-)$ <i>P. aeruginosa</i> $10^8 \rightarrow 10^8$	0.39 3.13	200mg $\times$ 3	0.84	1.32	64

であった。投与日数は100mgの場合5日間が2症例、6日間1症例、7日間5症例、10日間1症例であった。200mg投与では7日間投与が17症例で本剤の投与症例全体の56.7%を占め、14日間投与も4症例にみられた。

### 3) 臨床効果の判定

全症例で本剤の投与前後での喀痰定量培養法および喀痰炎症細胞診を行い、起炎菌の決定とその消長を調べると共に、自覚所見の改善度や臨床検査値の改善度から私共の抗生物質効果判定基準により、著効 (Excellent), 有効 (good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の4段階判定を行った。

### 4) 副作用の検討

自、他覚所見、血液生化学検査および尿検査の投与前後の成績から本剤による臨床的副作用、検査値異常出現の有無を検討した。

## II 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

#### 1) 肺炎球菌 (Fig.1)

肺炎球菌49株に対する本剤のMICは3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>で6.25, MIC<sub>80</sub>では12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他のニューキノロン剤との比較ではOFLXのMIC<sub>50</sub>1.56, MIC<sub>80</sub>3.13 $\mu\text{g/ml}$ , NFLXのMIC<sub>50</sub>12.5, MIC<sub>80</sub>25 $\mu\text{g/ml}$ であるからほぼOFLXとNFLXの中間に位置する感受性成績であった。

#### 2) インフルエンザ (Fig.2)

インフルエンザ菌48株に対する本剤のMICは0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>共に0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した。抗菌力でOFLX, NFLXにはやや劣るものの、経

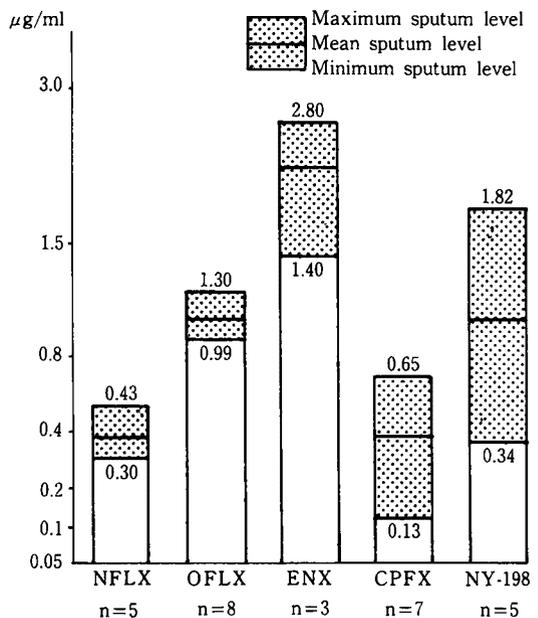


Fig. 5. Maximum sputum levels during oral administration of 5 new quinolones 600mg/day (2~7 days)

口ペニシリン剤である ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC) とほぼ同程度であり、cefaclor (CCL) よりもすぐれた抗菌力を示し、耐性株はみられなかった。

### 3) 緑膿菌 (Fig.3)

緑膿菌54株に対するMICは0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC<sub>50</sub>で3.13, MIC<sub>80</sub>が6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、NFLXのMIC<sub>50</sub>0.78, MIC<sub>80</sub>3.13 $\mu\text{g/ml}$ , OFLXの

MIC<sub>50</sub> 1.56, MIC<sub>90</sub> 3.13 μg/ml に比して抗菌力はやや劣るものの、抗緑膿菌注射剤の cefsulodin (CFS) とほぼ同じで、piperacillin (PIP), cefoperazone (CPZ) よりもすぐれた抗菌力を有し、これらの耐性株にもよい抗菌力を示した。

#### 4) ブランハメラ・カタラーリス (Fig. 4)

ブランハメラ47株に対する本剤の MIC は0.2~3.13 μg/ml に分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 共に0.39 μg/ml を示した。これは NFLX とほぼ同じ抗菌力で、他の多くの経口 β-lactam 剤が本菌に耐性化している中で β-lactamase に安定なすぐれた抗菌力を有していた。

### 2. 臨床症例における体内濃度測定成績

喀痰中濃度を測定した5症例の最高喀痰中濃度と4症例での喀痰中移行率（最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比）を対象患者の診断、起炎菌推移、MIC、投与量と共に Table 1 に示す。全症例1回200mg 1日3回の食後経口投与で喀痰中濃度のピーク値は0.34 μg/ml から1.82 μg/ml の間にあり、5症例のピーク値の平均値は1.06 μg/ml であった。また、血清中濃度ピーク値は1.16 μg/ml から1.54 μg/ml にあって4症例の平均値が1.38 μg/ml であった。喀痰中への本剤の移行率は64%から118%で他のニューキノロン剤の移行率とほぼ同程度であるが、喀痰中濃度は高い方に属する成績であった。Fig. 5 にはこれまで当科で検討したニューキノロン5薬剤について1回投与量200mg 1日3回経口投与での喀痰中濃度のピーク値を対比した成績を示した。高いものから順に ENX ≥ NY-198 ≥ OFLX > CFPX ≥ NFLX となっていた。

### 3. 臨床検討成績

本剤で治療した呼吸器感染症30症例の概要を Table 2 に、臨床検査成績を Table 3 に示した。

#### 1) 臨床効果

疾患別臨床効果のまとめを Table 4 に示した。肺炎1症例は肺炎球菌が起炎菌で本剤200mg 1日3回の経口投与が開始され、7日目頃には症状の改善がみられたが投与10日目頃から症状の再増悪があり、細菌学的にも無効で14日間の投与で無効と判定された。急性気管支炎は2症例ともに有効、慢性気管支炎は19症例で著効4症例、有効11症例、やや有効4症例で、慢性気管支炎の有効率は78.9%であった。さらに、びまん性汎細気管支炎1症例はやや有効、気管支拡張症7症例中有効6症例、やや有効1症例で有効率85.7%となっており、呼吸器感染症30症例全体の有効率は76.7%であった。

#### 2) 細菌学的効果

呼吸器感染症30症例のうち起炎菌を確定できなかったのは急性気管支炎の2症例のみで、1例の肺炎を含み慢性下気道感染症ではすべて起炎菌の決定がなされた。

28症例の喀痰から分離された31菌株について本剤の細菌学的効果を Table 5 に示した。グラム陽性球菌のうち黄色ブドウ球菌の2菌株では1菌株消失、1菌株菌数減少、肺炎球菌の4菌株では1菌株消失、1菌株減少、2菌株不変であり、本剤も他のニューキノロン剤同様グラム陽性菌への細菌学的効果はやや弱いものであった。一方、グラム陰性桿菌のうちインフルエンザ菌では8菌株すべて消失、緑膿菌11菌株でも4菌株消失、3菌株菌数減少、4菌株不変となっており、グラム陰性桿菌性呼吸器感染症に高い有効性を示す成績であった。また、グラム陰性球菌のブランハメラは5菌株すべて消失し、全体の細菌学的効果も80.6%と良好な結果が得られた。本剤投与後出現菌は2症例のみとめられ、黄色ブドウ球菌の1菌株は菌交代現象 (No.5)、肺炎球菌の1菌株は菌交代症 (No.11) をおこしたものである。

#### 3) 本剤に特徴のある症例の検討

以下に本剤が有効であり、かつ特徴的であった3症例の概略を示す。

症例15, C.Y, 60歳, 女, 慢性気管支炎, 気管支喘息 (Fig. 6)

昭和61年3月7日頃より咳嗽, 喀痰量増加, 37℃台の発熱出現した。そこで自宅にあった抗生物質 cefalexin (CEX) を1回500mg 1日3回を3日間服用したところ, 全身倦怠感などの改善はみられたが, 咳嗽, 喀痰量ともに不変で, 37℃台の発熱も持続するため当科外来を受診した。初診時の喀痰グラム染色でグラム陰性桿菌とグラム陰性双球菌をそれぞれ多数みとめ, 多数の好中球による2菌種の食食像も確認されたため, インフルエンザ菌とブランハメラによる2菌混合感染と推定された。そこで両菌に有効な本剤の1回200mg 1日3回服用を開始したところ, すみやかに咳嗽, 喀痰量の減少がみられ, 投与開始2日目の喀痰から両菌ともに消失し, 7日間の投与で白血球数, CRP, 血沈などの炎症反応はすべて改善した。副作用もみられず著効と判定された。

症例16, M.O, 68歳, 男, 慢性気管支炎 (Fig. 7)

当科外来通院中の4月中旬より咳嗽, 喀痰量の増加があり, 発熱, 胸痛はみとめられなかったが, 1週間前の外来時の喀痰定量培養にてインフルエンザ菌10<sup>9</sup>/ml, ブランハメラ10<sup>8</sup>/mlの2菌が検出されていたため4月22日からニューマクロライド系合成抗菌剤の1回150mg 1日3回の経口投与が開始された。投与10日間でわずかに喀痰量の減少がみられたのみで細菌学的には全く無効であり中止された。その後再び喀痰量が増加し, 5月6日当科外来受診時の喀痰グラム染色から上記2菌による急性増悪と診断された。本剤200mg 1日3回の経口投与が開始され, 臨床症状の改善もすみやかに細菌学的にも有効であり, 本剤は著効を示した。

Table 2. Clinical response to NY-198 treatment

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological exam.	Dose of NY-198 (mg × time × days)	Clinical effect	Side-effects
1	Y. Y.	65	M	62	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>8</sup>	Poor	(-)
2	T. K.	24	F	49	Acute bronchitis	(-)	N. F.	200 × 3 × 14	Good	(-)
3	N. I.	33	F	44	Acute bronchitis	Allergic rhinitis	N. F.	100 × 3 × 7	Good	(-)
4	M. T.	64	M	44	Chronic bronchitis	Pyothorax	<i>H. influenzae</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Good	GOT, GPT ↑
5	H. U.	88	M	32	Chronic bronchitis	Cerebral apoplexy	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>6</sup>	Good	(-)
6	K. Y.	73	M	63	Chronic bronchitis	(-)	→ <i>S. aureus</i> 10 <sup>7</sup>	100 × 3 × 5	Good	(-)
7	H. M.	47	F	50	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	100 × 3 × 6	Good	(-)
8	M. M.	53	M	37	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>S. aureus</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>4</sup>	Good	(-)
9	T. T.	84	F	48	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Good	(-)
10	T. I.	64	M	63	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Good	(-)
11	T. F.	55	M	38	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	<i>H. influenzae</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Good	(-)
12	H. O.	75	F	58	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Fair	(-)
13	J. I.	76	M	48	Chronic bronchitis	(-)	→ <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	200 × 3 × 7	Excellent	(-)
14	T. I.	64	M	49	Chronic bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Good	(-)
15	C. Y.	60	F	53	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Excellent	(-)
16	M. O.	68	M	65	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Excellent	(-)
17	S. O.	76	F	56	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Excellent	(-)
18	C. N.	74	F	49	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Excellent	(-)
19	C. N.	76	F	46	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>8</sup> →(-)	Excellent	(-)
20	T. K.	79	F	42	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Excellent	(-)
21	M. N.	60	F	42	Chronic bronchitis	Old pulmo. Tbc.	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>8</sup>	Excellent	(-)
22	J. I.	76	M	47	Chronic bronchitis	(-)	→ <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	200 × 3 × 7	Excellent	(-)
23	C. I.	68	M	37	Chr. bronchiolitis	Chr. renal failure	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>9</sup>	Good	(-)
24	K. O.	73	F	44	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> →10 <sup>5</sup>	Good	(-)
25	K. I.	24	F	50	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> →10 <sup>5</sup>	Good	(-)
26	K. I.	24	F	51	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>7</sup>	Good	(-)
27	S. O.	62	F	62	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>6</sup>	Fair	(-)
28	S. F.	66	F	49	Bronchiectasis	(-)	<i>H. parahaemolyticus</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Fair	(-)
29	K. O.	73	F	44	Bronchiectasis	Chr. renal failure	<i>B. catarrhalis</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Fair	(-)
30	K. M.	54	F	52	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> →10 <sup>8</sup>	Fair	(-)
							<i>S. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> →(-)	Fair	(-)
							<i>P. aeruginosa</i>	200 × 3 × 14	Good	(-)

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with NY-198

Case No.	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$		Hb g/dl		WBC /mm <sup>3</sup>		Eosino %		GOT U		GPT U		ALP**		T-Bil mg/dl		BUN mg/dl		S-Cr mg/dl		Na mEq/l		K mEq/l		Cl mEq/l		CRP		ESR mm/h		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
1	425	443	12.3	12.7	5,700	13,800	7	5	11	14	7	5	207	205	0.2	0.7	13	16	0.9	1.0	139	140	4.2	3.8	107	104	+	+	6+	40	84
2	435	461	13.8	15.1	4,800	6,900	0	0	16	19	12	12	6.0*	6.1*	0.4	0.6	13.5	15.1	0.8	0.7	136	135	3.9	3.9	102	105	-	-	-	10	9
3	393	361	9.8	9.4	4,500	3,100	1	2	25	17	16	8	4.9*	4.3*	0.4	0.4	14.5	14.3	0.6	0.7	139	140	3.9	4.0	104	102	-	-	-	27	21
4	391	386	12.1	11.9	6,100	4,500	1	2	36	62	20	44	5.6*	5.6*	0.3	0.3	14.4	17.3	0.8	0.7	140	140	4.7	4.8	105	106	+	+	-	18	15
5	321	339	9.3	10.5	3,700	3,900	5	5	110	95	54	52	9.6*	8.9*	0.4	0.4	28.0	27.0	0.6	0.6	130	131	4.5	4.4	97	94	+	+	-	47	31
6	456	454	14.8	14.6	6,300	4,800	2	4	17	17	8	10	166	166	0.7	0.7	18	17	1.2	1.1	144	148	3.5	3.7	107	107	+	+	-	15	9
7	430	445	13.0	14.1	9,300	7,900	5	6	15	15	7	7	4.8*	4.6*	0.4	0.4	11.6	10.2	0.7	0.7	138	139	4.0	4.2	105	107	±	±	-	9	14
8	405	429	12.6	13.1	3,100	3,600	5	0	14	14	6	5	6.7*	6.5*	0.4	0.6	17.3	20.0	0.9	0.9	138	138	3.9	4.3	95	96	+	+	-	12	13
9	465	442	10.9	11.1	6,400	5,100	0	2	20	18	7	4	7.7*	7.1*	0.4	0.4	9.2	12.9	0.7	0.8	138	141	4.0	4.0	104	105	-	-	-	21	16
10	498	482	15.5	15.3	6,000	4,900	1	5	22	18	14	12	111	109	0.5	0.7	16	18	0.8	0.9	139	NT	3.7	NT	103	NT	+	+	NT	26	10
11	485	447	15.5	14.7	4,000	4,700	4	2	NT	15	NT	4	NT	7.7*	7.7*	0.3	0.3	11.8	NT	0.7	NT	144	NT	3.8	NT	100	NT	5+	2	6	
12	528	524	14.6	14.5	8,800	8,000	8	5	12	14	4	6	199	198	0.5	0.5	12	16	0.8	0.7	142	142	4.5	4.7	101	101	2+	2+	+	42	NT
13	397	381	12.5	11.6	8,200	4,300	3	3	23	19	13	12	288	308	0.4	0.5	15	19	1.1	1.1	142	145	3.8	4.2	105	104	2+	2+	+	41	60
14	486	492	14.8	14.7	6,200	4,800	3	2	30	35	23	25	146	154	0.6	0.7	17	16	1.0	1.0	140	139	3.9	3.8	104	103	2+	2+	±	39	23
15	463	436	13.7	13.3	9,800	5,100	2	3	13	19	8	13	159	196	0.7	0.8	14	11	1.1	0.9	147	145	3.8	4.3	107	106	2+	2+	-	42	18
16	394	411	11.4	11.9	6,000	4,900	4	0	20	16	9	7	199	181	0.2	0.4	16	13	0.9	1.1	143	141	4.1	4.2	109	105	+	+	+	41	35
17	381	361	11.5	11.3	6,900	6,500	5	5	17	20	8	8	6.1*	6.0*	0.2	0.4	12	12	0.8	0.8	133	133	4.0	4.1	95	98	-	-	-	11	5
18	465	421	14.0	12.3	5,000	4,400	0	0	13	11	7	2	7.2*	7.0*	0.4	0.4	11.4	10.2	0.7	0.8	143	143	4.9	4.3	100	104	+	+	-	28	18
19	452	407	12.3	11.3	4,600	4,100	1	3	13	13	3	5	6.4*	6.2*	0.3	0.3	10.7	10.0	0.9	0.8	141	142	5.8	5.3	99	107	2+	2+	±	38	56
20	398	406	12.0	12.2	4,700	4,400	4	7	13	14	3	3	5.0*	5.0*	0.2	0.3	12	16	0.6	0.6	140	140	3.9	3.9	103	105	-	-	-	30	25
21	414	431	12.5	13.1	6,500	6,700	4	6	21	20	5	7	4.2*	4.0*	0.3	0.4	11.3	11.0	0.6	0.6	137	134	4.3	4.0	96	101	-	-	-	13	12
22	406	406	12.5	11.9	6,800	6,500	1	1	19	18	12	12	308	285	0.5	0.4	19	16	1.1	1.1	145	144	4.2	4.2	104	102	5+	5+	+	60	29
23	415	442	14.7	15.5	9,400	6,500	0	2	14	12	8	6	10.9*	10.2*	0.2	0.2	6.8	9.2	0.8	0.9	137	140	3.6	4.1	102	97	2+	2+	+	NT	44
24	408	443	12.4	12.3	8,400	7,200	3	2	32	14	23	5	7.4*	7.2*	0.5	0.3	32.4	29.8	2.1	2.0	141	142	4.9	4.2	103	107	+	+	+	23	30
25	444	435	12.7	12.2	6,700	5,400	1	2	12	13	7	10	106	112	0.8	0.7	17	18	1.0	1.1	140	141	3.7	3.8	103	102	+	+	-	23	12
26	458	429	12.8	12.7	9,800	6,800	5	3	21	13	5	8	100	100	0.5	0.6	16	15	0.8	0.8	140	140	4.0	4.3	102	103	2+	2+	-	32	9
27	416	390	12.7	11.7	5,900	5,300	5	1	12	14	9	7	223	203	0.5	0.7	19	12	0.9	0.9	139	138	4.2	4.6	102	98	+	+	-	31	25
28	417	441	11.8	12.1	6,500	4,500	1	1	18	18	9	8	168	175	0.4	0.4	17	16	1.0	1.1	143	142	4.5	4.6	108	106	+	+	-	52	53
29	362	379	11.0	11.8	5,700	6,200	6	6	11	14	4	5	6.6*	6.6*	0.4	0.3	21.0	36.3	2.0	2.2	143	141	4.6	4.8	104	105	±	±	-	41	27
30	432	439	12.4	12.5	7,300	6,300	0	0	19	23	9	7	146	166	0.4	0.5	17	13	0.8	0.7	139	137	4.0	4.0	102	99	3+	3+	+	89	62

Table 4. Clinical response to NY-198 treatment

Diagnosis	No. of cases	Response				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	1				1	
Acute bronchitis	2		2			
Chronic bronchitis	19	4	11	4		78.9
Chronic bronchiolitis	1			1		
Bronchiectasis	7		6	1		85.7
Total	30	4	19	6	1	76.7

Table 5. Bacteriological response to NY-198 treatment

Species	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	% of bacteriological response	Super-infected
<i>S. aureus</i>	2	1	1		100	
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	1	2	50	
<i>B. catarrhalis</i>	5	5			100	1*
<i>H. influenzae</i>	8	8			100	
<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1			100	
<i>P. aeruginosa</i>	11	4	3	4	63.6	1**
Total	31	20	5	6	80.6	

\*: *S. pneumoniae*, \*\*: *S. aureus*

症例26, K.I., 24歳, 女, 気管支拡張症 (Fig. 8)

約10年位前からほぼ1年を通して咳嗽, 喀痰が持続し, 1ヶ月に1回程度の割合で急性増悪をくり返してきた。22歳から当科にて治療中であった。昭和60年10月15日, 37°C台の発熱, 咳嗽および喀痰量の急激な増加をみたため当科受診した。喀痰は膿性で, グラム染色にてグラム陰性小桿菌多数と好中球およびその食菌像を多数みとめ, インフルエンザ菌による急性増悪と診断され, 本剤1回200mg 1日3回の経口投与が開始された。投与開始と共にすみやかに解熱し, WBC数などの炎症マーカーの改善もみとめられて本剤は有効であった。起炎菌のインフルエンザ菌はβ-lactamase陽性菌であることが確認された。

#### 4) 無効およびやや有効症例の解析

無効の1症例は65歳, 男性の慢性気管支炎例で, 昭和61年7月28日, 38°C台の発熱, 胸痛および軽度の呼吸困難出現し, 翌日当科受診した。同日の胸部X線にて右下肺野に浸潤影をみとめ, 喀痰グラム染色所見から肺炎球菌性肺炎と推定された。そこで本剤の1回200mg 1日3回の経口投与を開始したところ解熱し, 喀痰量も減少す

るなどの症状の改善がみられた。しかし, 投与開始1週間目でも肺炎球菌は $10^7$ /mlにみとめられており, 投与開始10日目頃から再び37°C台の発熱, 咳嗽, 喀痰量の増加をみたため14日間の投与で無効と判定された。本症例の肺炎球菌の本剤のMICは $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 無効の理由も抗菌力にあると考えられた。本症例はこの後AMPCの内服治療に変更して有効であった。

やや有効症例は6症例でいずれも慢性下気道感染症であった。症例No.11は本剤投与により起炎菌のプランハメラは消失したが肺炎球菌に菌交代し, 臨床的にもやや有効と判定されたものである。他の5症例はいずれも細菌学的に無効例が多く, 起炎菌は緑膿菌4症例(増加1, 不変1, 減少2)と肺炎球菌1症例(増加)であった。これらはいずれも抗菌力の面から細菌学的効果を反映した臨床成績といえる。

#### 5) 副作用

本剤による臨床的副作用はなく, 1例(3.3%)にGOT, GPTの上昇がみられたが, 本剤中止後すみやかに改善した。

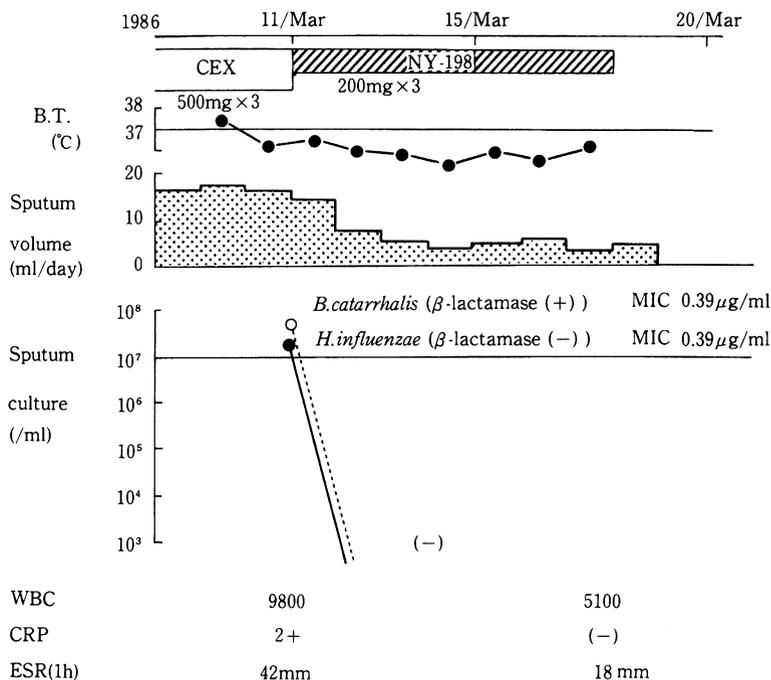


Fig. 6. C. Y. 60y. o. 53kg Female Chronic bronchitis

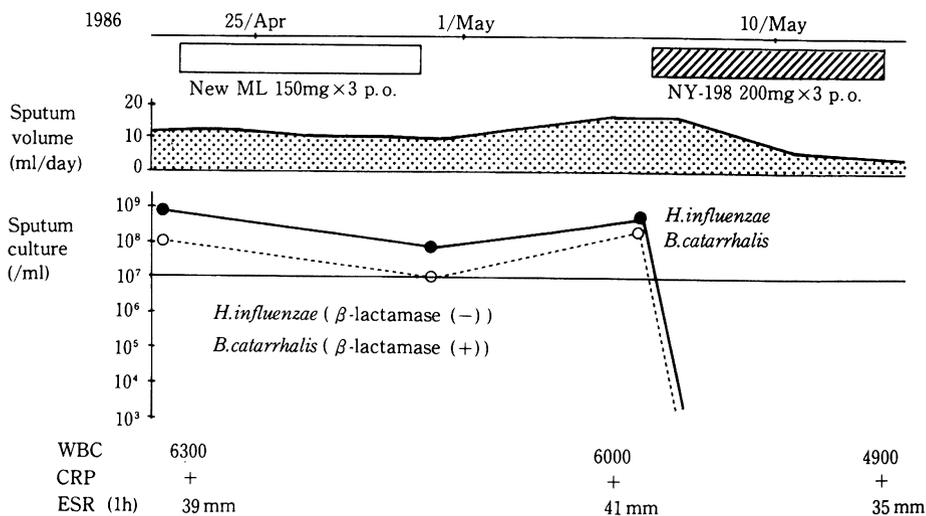


Fig. 7. M. O. 68y. o. 65kg Male Chronic bronchitis

#### 6) 臨床効果の総括

呼吸器感染症30症例に対する本剤の有効率は76.7%であった。この有効率は本剤がニューキノロン系統で、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、今回の検討でも推

定起炎菌がグラム陰性桿菌により多く使用された結果である。最も多かったのが緑膿菌の11症例、インフルエンザ菌8症例、他のヘモフィルス属1症例の計20症例のグラム陰性桿菌による呼吸器感染症に使用された。緑膿菌

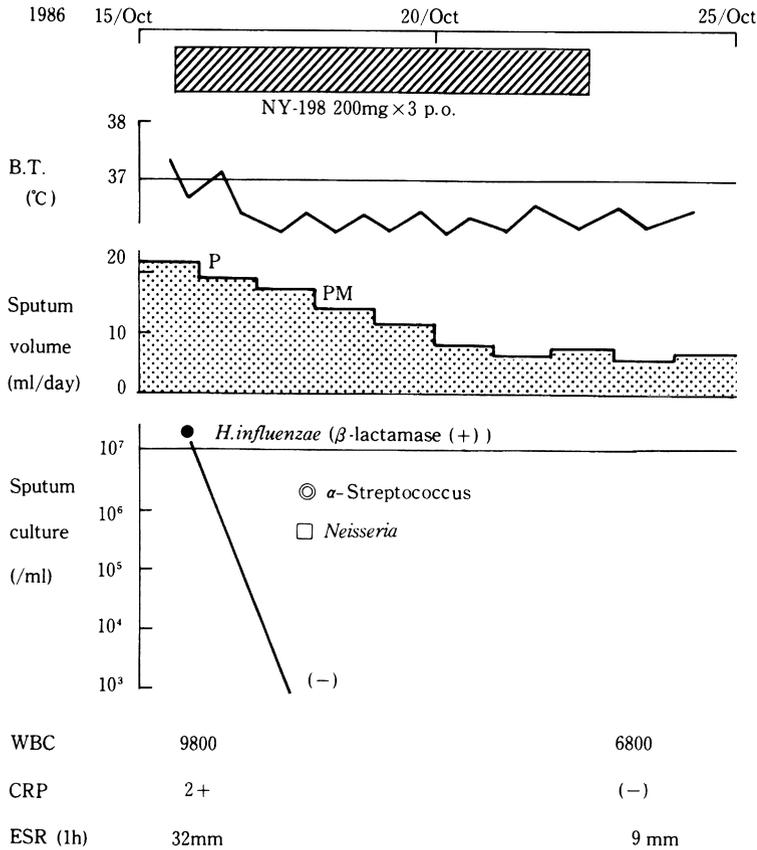


Fig. 8. K. I. 24y.o. 51kg Female Bronchiectasis

感染症に対する細菌学的効果が63.6%で経口剤としては良好な成績であった他、インフルエンザ菌は100%の除菌率であった。他にブランハメラ5症例も100%の除菌率であり、グラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌2症例、肺炎球菌4症例の計6症例の細菌学的効果が66.7%であった。全体としての細菌学的効果が80.6%であったことは、症例の1/3が緑膿菌の関与するものであることと考え合わせるとすぐれた成績が得られたと言える。

### III 考 察

今日まで軽症から中等症の細菌性呼吸器感染症に対してはペニシリン系やセフェム系の経口β-lactam剤が選択薬剤の中心的なものであった。しかるに、高齢者や免疫不全を伴い易い基礎疾患を有する患者群の増加、すなわち宿主側の変化に加えて、β-lactam系抗生剤、なかでもセフェム剤を中心とする抗生剤の開発とその多用が一つの要因とされるMRSAなどに代表される薬剤耐性菌の増加がみられ、起炎菌側の変貌にも著しいものがある<sup>8)</sup>。かかる中でNFLXをはじめとするニューキノロン

系合成抗菌剤<sup>5-7)</sup>も、時代に求められる薬剤として開発され、今や多くの臨床応用がなされるようになった。現在ではグラム陰性桿菌の関与することが多い呼吸器感染症、特に慢性下気道感染症や尿路感染症、さらには腸管感染症でもfirst choiceの薬剤の一つとしての位置が確立しつつある。従って、今回開発されたNY-198がグラム陰性桿菌を中心にすぐれた抗菌力と良好な組織移行を有し、すでに一定の臨床評価がなされてきた先行のニューキノロン剤に比していかなる位置づけとなるかを明らかにする必要がある。

まず抗菌力の面ではMIC<sub>50</sub>が肺炎球菌6.25μg/ml、インフルエンザ菌0.39μg/ml、緑膿菌3.13μg/ml、ブランハメラ・カタラーリス0.39μg/mlであった。他のニューキノロン剤と同様肺炎球菌に対して経口剤の抗菌力としては弱い他は呼吸器感染症、特に慢性下気道感染症の代表的起炎菌に対して良い成績が得られたと言える。

さらに呼吸器感染症への有用性を考える上で重要な喀痰中への薬剤移行は、5症例に対して1回200mg1日3回経口投与した時に得られた喀痰中濃度の各症例のピー

ク値は0.34から1.82 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、ピーク値の平均値が1.06 $\mu\text{g/ml}$ で、血清から喀痰への薬剤の移行率は64~118%であった。この成績から、すでに検討されている他のニューキノロン4薬剤と比較して、NY-198は喀痰中移行の良い方に属する薬剤であることが明らかとなった。

かかる基礎的検討の上に立って本剤を慢性下気道感染症を中心に呼吸器感染症30症例に投与した結果、全体の臨床効果は76.7%の有効率が得られた。疾患別では慢性気管支炎19症例の有効率が78.9%、気管支拡張症7症例の有効率が85.7%であり、慢性下気道感染症に対して高い有効であった。この成績は慢性気管支炎19症例中8症例、気管支拡張症7症例中2症例(1例はブランハメラと混合感染)で緑膿菌が起炎菌であったことを考え併せるときわめてすぐれたものと言える。起炎菌別細菌学的効果(消失+減少)では黄色ブドウ球菌(2株)100%、肺炎球菌(4)50%、ブランハメラ(5)100%、インフルエンザ菌(8)100%、緑膿菌(11)63.6%となっており、全体の細菌学的効果としては80.6%の成績が得られている。NY-198は抗菌力の面では先行の他のニューキノロン剤と比べて必ずしも勝っているとは言いが、喀痰中への濃度移行が他の薬剤より良好であることより、実際の臨床の場ですぐれた成績が得られたものと考えられる。

今日、経口抗生剤は軽症~中等症の細菌感染症の治療薬や術後感染症の予防薬などとして広く臨床応用がなされている。呼吸器感染症について言えば、急性上気道感染症では肺炎球菌や溶連菌などのグラム陽性球菌やインフルエンザ菌の関与する比率が高く、多くはペニシリン系などの $\beta$ -lactam剤がfirst choiceとなる。しかるに下気道感染症ではインフルエンザ菌や肺炎球菌に加えて、最近ブランハメラの増加がみられ、さらに慢性となると緑膿菌やその他のグラム陰性桿菌の検出頻度が高くなる。これらの細菌類では $\beta$ -lactamase産生菌や多剤耐性菌が多く、従来の $\beta$ -lactam剤中心の薬剤選択からニューキノロン剤がfirst choiceの薬剤の1角を占めるようになってきている。呼吸器感染症に対する薬剤の選択にあたっては起炎菌の推定および決定の適切さが最も重要なポイントであり、その上に立って経口 $\beta$ -lactam剤、マクロライド系薬剤、ニューキノロン剤、 $\beta$ -lactamase阻害剤と $\beta$ -lactam合剤など多種類の薬剤を十分に使いこなすことが大切である。NY-198はインフルエンザ菌、

緑膿菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌およびブランハメラ感染症にはfirst choiceとなり得る薬剤であり、呼吸器感染症への有用性は高い。しかし、一方では肺炎球菌感染症では有効率も低く、肺炎球菌への菌交代もみられるなど本剤の弱点として十分認識すべきものと考えられる。

30症例の本剤投与中で1例のGOT, GPTの上昇をみたのみで、臨床的副作用を全くみなかったのは本剤の安全性を考える上で十分評価できる成績と言える。しかしながら、本剤を含むニューキノロン系統の薬剤には中枢神経に関する副作用や消炎・鎮痛剤との併用での問題などその発生メカニズムの解明に向けた研究もなされており、今後の進展が注目されている。

## 文 献

- 1) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 穴戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4): 370~379, 1981
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 穴戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるBAYo 9867 (ciprofloxacin)の*in vitro*抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 5) 松本文夫, 平林哲郎: 特集 感染症の化学療法法の進歩と反省, ピリドンカルボン酸。日本臨牀 44: 841~845, 1986
- 6) 中山一郎: 特集 新しい抗菌剤および抗生物質の展開 ニューキノロン。化学療法領域 3: 1041~1045, 1987
- 7) 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
- 8) 松本慶蔵, 永武 毅, 隆杉正和, 力富直人: 抗生物質の開発と新しい耐性菌。代謝 23(9): 49-58, 1986

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PENETRATION INTO SPUTUM,  
AND CLINICAL EVALUATION IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT  
INFECTIONS OF NY-198, A NEW DNA GYRASE INHIBITOR

TSUYOSHI NAGATAKE, KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, NAOTO RIKITOMI,  
MISAO TAO, MASAKAZU TAKASUGI, TASUKU SAKAMOTO, ATSUSHI TAKAHASHI, KAZUNORI OISHI,  
MBAKI NSHIARA and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

NY-198 is a newly developed antimicrobial agent derived from fluorinated quinolone. We performed laboratory and clinical studies to evaluate its usefulness in respiratory infections.

The *in vitro* antibacterial activity of NY-198 against 198 isolates of 4 major pathogens of respiratory infection was measured in comparison with other DNA gyrase inhibitors and  $\beta$ -lactams.

The MIC<sub>90</sub> of NY-198 against *H. influenzae* (48 strains) was 0.39  $\mu$ g/ml, *S. pneumoniae* (49 strains) 12.5  $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* (54 strains) 6.25  $\mu$ g/ml, and *B. catarrhalis* (47 strains) 0.39  $\mu$ g/ml.

Maximal sputum levels ranged from 0.34-1.82  $\mu$ g/ml in 5 patients with chronic respiratory tract infection, and the ratio of maximal sputum to peak serum level was 64-118% in 4 patients during oral administration of NY-198 at 600 mg/day.

NY-198 was given to 30 patients with lower respiratory tract infection: pneumonia 1, acute bronchitis 2, chronic bronchitis 19, chronic bronchiolitis 1 and bronchiectasis 7.

The agent was orally administered at 100-200mg three times a day for 5-14 days. Causative organisms were *H. influenzae* (8), *P. aeruginosa* (11), *S. pneumoniae* (4), *B. catarrhalis* (5) and others. The overall efficacy rate was 76.7% (23/30) (excellent 4, good 19, fair 6, poor 1). An adverse reaction occurred in only one patient, who showed reversible, slight elevation of serum GOT and GPT.

From the above results, we conclude that NY-198 is one of the most effective and useful oral antimicrobial agents now available for the treatment of chronic respiratory tract infections.