

呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床的検討

菅 守隆・伊藤清隆・安藤正幸・杉本峯晴・荒木淑郎

熊本大学第一内科

新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤である NY-198 を呼吸器感染症患者 6 名、うち気管支拡張症 3 例、慢性気管支炎 1 例、気管支肺炎 2 例に投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

臨床効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例の成績であった。細菌学的効果は、起炎菌と推定された 4 株、うち *H. influenzae* 1 株は消失したが、*P. aeruginosa* 3 株のうち 2 株は減少、1 株は不変であった。臨床的副作用及び臨床検査値異常は、全例認められなかった。

NY-198 は、フッ素置換キノロンカルボン酸骨格の 3 位置換ピペラジノ基を有する合成抗菌剤である (Fig. 1)。本剤は経口投与により非常に速やかに血中及び各組織内へ移行し、尿中に未変化のまま高濃度に排泄されることが明らかにされている¹⁾。本剤の抗菌スペクトルは、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても抗菌力を示す。そこで、今回我々は呼吸器感染症患者に NY-198 を投与し、本剤の臨床効果、副作用、細菌学的効果及び有用性を検討したので報告する。

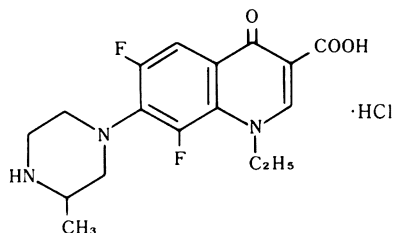


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

I 対象及び方法

対象症例は熊本大学第一内科を受診した外来患者 6 名で、男性 1 例、女性 5 例で、年齢は 28 歳から 72 歳 (平均年齢 55.0 歳) であった。疾患内訳は気管支拡張症 3 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症および肺胞蛋白症を基礎に有する気管支肺炎 2 例であった。これらの重症度は軽症 1 例、中等度 5 例で、基礎疾患として甲状腺癌の術後 (症例 4)、肥大型心筋症 (症例 5)、肺胞蛋白症と refractory anemia with excess of blast (症例 6) を有していた。投与量は、1 日 300~600mg を 3 回に分けて

投与し、投与期間は、7~14 日間であった。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚所見が投与後 3 日以内に著明な改善がみとめられるか、他剤無効例においては 7 日以内に著明な改善が認められた症例を著効とし、7 日以内に改善したものを有効、7 日を過ぎて 14 日まで軽度の改善を見たものをやや有効、不変および悪化したものは無効とした。

細菌学的効果は、投与前、7 日後、投与終了後に喀痰培養を行ない、投与前に検出された起炎菌の消長および菌交代を見た。

副作用の有無は、自覚症状及び他覚所見より判定し、さらに本剤投与前後に可能なかぎり血液像、肝機能、腎機能などの検査を行なった。

II 成績

呼吸器感染症 6 例における臨床効果及び細菌学的効果を Table 1 に示した。臨床効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例の成績であった。細菌学的効果は、起炎菌と推定される細菌 4 株、うち *Haemophilus influenzae* 1 株は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株のうち 2 株が減少、1 株は不変であった。起炎菌別臨床効果は、*H. influenzae* を起炎菌とする気管支拡張症症例は著効であったが、*P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症症例および気管支拡張症に合併した気管支肺炎のいずれも有効以上の成績はえられなかった。

副作用および臨床検査値異常は全例認められなかった (Table 2)。

症例 1 : 38 歳女。小児期に肺炎の既往があり、数年来気管支拡張症に感染を繰り返す患者である。今回発熱、膿性痰の増加があり、本剤の投与を行なった。投与 3 日

Table 1. Clinical summary of cases treated with NY-198

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Treatment	Bacterium		Clinical efficacy	Side-effects
				Dose mg×/day Duration (days)	Species	Count Before After		
1	T.H.	38 F	Bronchiectasis	$\frac{100 \times 3}{7}$	<i>H. influenzae</i>	10 ⁸ —	Excellent	—
2	K.T.	53 F	Bronchiectasis	$\frac{200 \times 3}{7}$	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁸	Fair	—
3	T.Y.	72 F	Bronchopneumonia	$\frac{100 \times 3}{7}$	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁵	Fair	—
4	A.S.	68 F	Chronic bronchitis	$\frac{200 \times 3}{7}$	Normal flora	— —	Good	—
5	N.Y.	71 F	Bronchiectasis	$\frac{200 \times 3}{7}$	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁷	Poor	—
6	K.N.	28 M	Bronchopneumonia	$\frac{200 \times 3}{14}$	Normal flora	— —	Good	—

目より自覚症状の著明な改善をみ、7日後には炎症所見の改善および投与前の喀痰から分離された *H.influenzae* も消失し、著効と判定した。

症例2：53歳女。数年来気管支拡張症に感染を繰り返しており、今回発熱と膿性痰の増加があるため、本剤の投与を開始した。投与7日間で解熱、白血球数の正常化を認めたが、自覚症状の改善に乏しく、CRP 不変、投与前の喀痰から分離された *P.aeruginosa* も不変であったためにやや有効と判定した。本剤を norfloxacin (NFLX) ×600mg/day に変更したが、その後受診せず、経過は不明である。

症例3：72歳女。基礎に気管支拡張症があり、年に5～6回の急性増悪を繰り返す慢性呼吸不全のある患者である。今回発熱、膿性痰の増加、胸部レ線 で新たに浸潤影が出現したため気管支拡張症に合併した気管支肺炎と診断し、本剤の投与を開始した。7日間の投与にて、解熱、白血球数の正常化を見たが自覚症状の改善が少なく、炎症所見も完全に改善されなかった。投与前の喀痰から検出された *P.aeruginosa* も不変であったためやや有効と判定した。呼吸困難が続くため、直ちに外来より入院し、tobramycin 120mg/day の点滴静注、dibekacin 900 mg/day の吸入にて著効を示した。

症例4：68歳女。2年前に甲状腺癌の手術の既往がある慢性気管支炎患者である。今回膿性痰の増加があり、本剤の投与を開始した。投与7日間で自覚症状の改善とCRP の正常化により有効と判定した。なお喀痰から有意な起炎菌を分離しなかった。

症例5：71歳女。肥大性心筋症が基礎疾患にある気管支拡張症の患者である。今回膿性痰、咳嗽の出現があるため本剤を投与した。7日間の投与においても、自覚症状、白血球数、CRP の改善なく、投与前の喀痰から分離された *P.aeruginosa* も消失しないため無効と判定した。本剤より cefoperazone 4 g/day の点滴静注に変更した結果、著効を示した。

症例6：28歳男。肺胞蛋白症と refractory anemia with excess of blast が基礎疾患にあり、しばしば肺炎を繰り返す患者である。今回悪寒を伴う発熱と胸部レ線 上左中肺野に浸潤影を認め、気管支肺炎の診断にて本剤の投与を開始した。投与7日目には自覚症状の改善を見、14日間の投与にて炎症所見も改善したため有効と判定した。なお、喀痰から有意な起炎菌は分離されなかった。

III 考 案

今回、我々は新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤である NY-198を呼吸器感染症6例に投与し、著効1例、有効2例、やや有効2例、無効1例の成績であった。今回検討した症例のうち有効以上の成績が得られなかった3例は、いずれも気道及び肺の基本構造に異常のある患者で *P.aeruginosa* を起炎菌とする症例であった。第35回日本化学療法学会総会における総合成績によれば¹⁾、全呼吸器感染症518例における有効率は79%であるが、そのうち気管支拡張症の有効率は68%、また *P.aeruginosa* を起炎菌とする症例の有効率は50%と、他の細菌を起炎菌とする有効率と比較すると劣っている。従って、今回

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with NY-198

Case No.	B A	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count (%)				Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-ph (KAU) (42-115)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	CRP (<0.5)	ESR (mm/h)	Urinalysis	
						Ba.	Eo.	Neu.	Ly.	Mo.									pro.	sug. uro.
1	B	450	13.5	40.6	8700	0	0	80	15	5	16.3	19	15	81	0.5	16	0.4	1.19		—
	A	422	12.7	38.0	2800	0	1	42	48	9	19.8	14	7	63	0.3	8	0.6	<0.5		—
2	B	420	12.3	37.3	11900	1	1	72	19	7	34.7	17	18	72	0.3	13	0.6	1.54	64	—
	A	422	12.1	37.0	6900	2	4	65	24	4	37.4	17	16	68	0.4	14	0.9	1.81	68	—
3	B	475	13.3	39.5	11700	1	1	64	21	13	27.1	19	13	97	0.7	9	0.5	3.81		—
	A	450	13.2	39.1	8800	0	1	51	43	5	38.7	12	11	97	0.4	13	0.8	1.64	18	—
4	B	442	14.1	42.5	5600	1	0	65	29	5	27.2	17	12	91	0.5	18	0.9	1.31	36	—
	A	432	14.0	41.4	5700	0	0	53	44	3	28.9	15	10	107	0.3	18	1.2	<0.5	26	—
5	B	479	13.0	39.9	12100	0	4	75	18	3	20.1	18	11	113	0.3	28	0.9	1.08	54	—
	A	439	11.8	36.4	14700	0	1	72	20	6	20.6	13	8	97	0.3	21	1.0	4.54	55	—
6	B	343	12.0	34.3	2100	1	2	61	31	5	10.4	15	11	65	0.5	12	0.8	3.38	30	—
	A	338	11.9	13.9	1800	0	0	36	55	9	11.8	16	11	68	0.3	11	0.9	0.66	17	—

B : Before the treatment
A : After the treatment
() : Normal

の我々の成績は、気管支拡張症を始めとする肺の基本構造の破綻のある患者に本剤の有効率が他の細菌に比し劣る *P.aeruginosa* の感染のために3/6の有効率となったと考えられる。細菌学的にも *P.aeruginosa* の消失率は他の細菌に比較すれば劣り¹⁾、今回分離し得た3株はいずれも除菌出来なかった。しかし、これらの *P.aeruginosa* に対する臨床および細菌学的効果は他のピリドンカルボン酸系抗菌剤とほぼ同程度の成績である^{2,3)}。*H. influenzae* 1株は除菌され、第35回日本化学療法学会総会における総合成績においても92%の消失率で極めて優れた成績であった。安全性に関しては、今回検討した6例とも臨床的副作用および臨床検査値異常を認めず、問題点を認めなかった。

本剤の呼吸器感染症における有用性を評価するには検討症例数が少ないが、以上の成績から *P.aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症についてはさらに検討する余地があると考えられた。

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) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム, DL-8280. 名古屋, 1982
- 3) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム, BAYo 9867. 岡山, 1984

NY-198 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MORITAKA SUGA, KIYOTAKA ITO, MASAYUKI ANDO, MINEHARU SUGIMOTO and SHUKURO ARAKI

First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University, Kumamoto

To evaluate its clinical efficacy, we administered NY-198, a new antimicrobial agent and derivative of pyridone carboxylic acid, to six patients with respiratory tract infection: bronchiectasis (3), chronic bronchitis (1), and bronchopneumonia (2). Clinical response was excellent in 1 case, good in 2, fair in 2 and poor in 1. Bacteriologically, 4 causative organisms were isolated from sputum in four cases. One strain of *H. influenzae* was eradicated, but 3 strains of *P. aeruginosa* were not. No side-effects or abnormal laboratory findings were observed.