

耳鼻咽喉科領域における NY-198 の臨床的検討

新川 敦・田村嘉之・清水浩二・三宅浩郷

東海大学医学部耳鼻咽喉科教室

本邦で開発された新しい経口 new quinolone 薬剤である NY-198 の耳鼻咽喉科領域における臨床的検討を試みた。

臨床成績では、急性中耳炎、慢性中耳炎急性増悪症、急性腺窩性扁桃炎、急性咽喉頭炎、耳癬の計 25 例のうち、慢性中耳炎急性増悪症の 2 例に 1 回 100mg 1 日 3 回投与し残りの 23 例に本剤 1 回 200mg 1 日 3 回合計 600mg の経口投与を行ない、効果判定不能 2 例を除いた 23 例中著効、有効併せて 15 例(有効率 65.2%) という良好な成績を収めた。細菌学的消菌率でみると、グラム陽性菌で 71.4%、グラム陰性菌で 81.8%、合計 76.9% の高い消菌率が得られた。副作用は 25 例中 1 例に軽度の悪心が認められた以外には、中枢神経症状などもなく、また臨床検査値異常も 1 例もなかった。

NY-198 は北陸製薬㈱で開発された new quinolone 系の内服用抗菌剤である¹⁾。本剤は従来の new quinolone 系薬剤と同様に、グラム陽性菌、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有しており、また嫌気性菌に対しても、抗菌スペクトルを有しており、耳鼻咽喉科疾患に対して有効性が高いと考えられる薬剤である²⁻⁶⁾。

また一部の new quinolone 系薬剤で問題となっている神経系への障害についても比較的少ない薬剤であることが動物実験的に証明されており、安全性も高い薬剤であると思われる⁷⁾。

今回我々は NY-198 について若干の臨床的検討を行ない、耳鼻咽喉科領域感染症に対する効果、安全性の検討を行なったので報告する。

I 対 象

昭和 61 年 9 月から 12 月までに当科外来を受診した耳鼻咽喉科感染症 25 例について 2 例の 1 回 100mg 1 日 3 回を除いて他は、全て本剤 200mg を 1 日 3 回経口投与し、その臨床効果および副作用について検討した。年齢は 12 歳から 74 歳までであり、12 歳の症例 2 例はいずれも体重が 46kg 以上であり投与量を半量とし、治験対象とした。NY-198 投与前後には血液一般検査、肝機能検査、尿検査を可能な限り実施し、これらに対する影響の有無についても検討した。

II 効果判定基準

臨床効果の判定は原則として以下の基準で行なった。自覚的、他覚的所見、起炎菌の消失が 4 日以内に認めら

れた場合を著効とし、自他覚的所見が 7 日以内に消失したものを有効、2 週間以内に自他覚的所見が改善傾向を示したものをやや有効、所見に変化を認めないものを無効とした。

III 成 績

臨床成績を検討した 25 例の一覧表を Table 1 に示した。症例 1～2 が急性中耳炎、症例 3～18 の 16 例が慢性化膿性中耳炎急性増悪症、症例 19～20 の 2 例が急性咽喉頭炎、症例 21～24 の 4 例が腺窩性扁桃炎、症例 25 が耳癬である。以下に各疾患別にその臨床成績を詳述する。

1) 急性中耳炎

大学病院へ受診する成人の中耳炎で急性のものは比較的まれであり、今回の検討でも 2 例のみであった。*Staphylococcus aureus* の検出例が 1 例でもう 1 例は細菌を検出することができなかった。その臨床効果は 2 例とも著効を示し、症例 1 では、多剤耐性の *S. aureus* であったが、3 日で消菌され、その炎症状態も 11 日間で完治した症例であった。

2) 慢性化膿性中耳炎急性増悪症

本疾患 14 例について 1 回 200mg 1 日 3 回および 2 例の 1 回 100mg 1 日 3 回内服にて 5 日～21 日投与した結果 Table 1 に示す如く、症例 4 が 2 回目以降来院せず、判定不能例であったが、残り 15 例についてみると、耳漏の完全停止、耳内の発赤、鼓室内粘膜腫脹の改善をみた著効、有効症例は著効 2 例、有効 6 例で有効率は 53.3% であった。また、やや有効の 4 例、無効の 3 例についてその検出菌を検討すると NY-198 の適応菌種であるとき

Table 1-1. Clinical summary of NY-198 treated patients

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism before after	Treatment		Effect		Side-effects	
					Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical		Bacteriological
1	Y. F.	23 M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i> (—) (++)	200 × 3	11	6.6	Excellent	Eradicated	(—)
2	F. H.	51 M	Acute purulent otitis media	No growth	200 × 3	4	2.4	Excellent	Unknown	(—)
3	Y. U.	66 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. aureus</i> (##) (—)	200 × 3	12	7.2	Good	Eradicated	(—)
4	K. Y.	20 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>Peptococcus</i> sp. (+) <i>Bacteroides</i> sp. (##) N. D.	200 × 3	5	3.0	Unknown	Unknown	(—)
5	I. K.	70 F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> (##) <i>Corynebacterium</i> sp. (##) <i>Corynebacterium</i> sp. (+)	200 × 3	12	7.2	Good	Decreased	(—)
6	T. N.	40 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	200 × 3	7	4.2	Poor	Unchanged	(—)
7	K. U.	12 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	* <i>P. stutzeri</i> (##) <i>A. xyloxydams</i> (##)	100 × 3	7	2.1	Fair	Replaced	(—)
8	H. W.	74 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> (##) <i>S. aureus</i> (+)	200 × 3	7	4.2	Fair	Decreased	(—)
9	K. S.	61 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	200 × 3	9	5.4	Poor	Unchanged	(—)

Table 1-2. Clinical summary of NY-198 treated patients

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism		Treatment			Effect		Side-effects
				before	after	Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
10	J. M.	42 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (H)		200 × 3	12	7.2	Fair	Unchanged	(-)
11	N. K.	72 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)		200 × 3	7	4.2	Poor	Unchanged	nausea (H) (2day)
12	Y. K.	36 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i> (+) (-)		200 × 3	7	4.2	Excellent	Eradicated	(-)
13	M. N.	27 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> (-)		200 × 3	7	4.2	Good	Eradicated	(-)
14	K. Y.	12 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>α</i> -Streptococcus (H) <i>Peptococcus</i> sp. (-) N. D.		100 × 3	7	2.1	Fair	Unknown	(-)
15	Y. H.	45 F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i> (##) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) <i>Enterococcus</i> sp. (+) (-)		200 × 3	21	12.6	Good	Eradicated	(-)
16	Y. H.	39 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i> (H) (-)		200 × 3	7	4.2	Good	Eradicated	(-)
17	K. H.	30 M	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>P. mirabilis</i> (H) <i>P. stutzeri</i> (+) <i>Corynebacterium</i> sp. (+)		200 × 3	9	5.4	Good	Replaced	(-)
18	R. M.	55 F	Chronic purulent otitis media acute exacerbation	<i>A. lwoffii</i> <i>Bacillus</i> sp. (-)		200 × 3	5	3.0	Excellent	Eradicated	(-)

Table 1-3. Clinical summary of NY-198 treated patients

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Isolated organism before after	Treatment			Effect		Side-effects
					Daily dose (mg × / day)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
19	K. Y.	17 M	Acute pharyngitis	<i>H. parahaemolyticus</i> (+) <i>S. aureus</i> (+) N. D.	200 × 3	4	2.4	Unknown	Unknown	
20	T. T.	48 M	Acute pharyngitis	Group G Streptococcus (H) (-)	200 × 3	4	2.4	Excellent	Eradicated	(-)
21	T. W.	28 M	Acute lacunar tonsillitis	Normal flora Normal flora	200 × 3	5	3.0	Poor	Unknown	(-)
22	K. M.	27 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> (+) (-)	200 × 3	4	2.4	Excellent	Eradicated	(-)
23	S. M.	32 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> Group G Streptococcus (H) (-)	200 × 3	4	2.4	Excellent	Eradicated	(-)
24	K. K.	23 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. parahaemolyticus</i> (H) (-)	200 × 3	7	4.2	Excellent	Eradicated	(-)
25	H. N.	20 M	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>S. marcescens</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) N. D.	200 × 3	4	2.4	Good	Unknown	(-)

Table 2. Clinical response to NY-198

Diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy rate (%)
Otitis media	Acute	2					2	100.0
	Exacerbation of chronic	2	6	4	3	1	16	53.3
	Sub-total	4	6	4	3	1	18	58.8
Acute pharyngitis		1				1	2	100.0
Acute lacunar tonsillitis		3			1		4	75.0
Otofuruncle			1				1	100.0
Total		8	7	4	4	2	25	65.2

れる *Pseudomonas aeruginosa* が 2 例に検出されており、残りの 5 例では *S. aureus* が 1 例に、*Staphylococcus epidermidis* が 2 例に検出され、いずれも消菌できなかった。1 例は *Pseudomonas stutzeri* が検出されていたものが、*Achromobacter xylosoxydans* へと菌交代現象を起こした症例であった。

3) 急性咽喉頭炎

本疾患 2 例に対して、4 日間投与を行ない、1 例では初診日以降来院せず、1 例は Group G Streptococcus が起炎菌と考えられた症例であったが、4 日目判定は著効であった。

4) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患 4 例に対して 1 日 600mg、4～7 日投与を行なったが、3 例は 4 日間ないし 7 日間投与で著効で、自覚的所見の改善をみた。

5) 耳癩

慢性化膿性中耳炎を基礎疾患に持つ耳癩症例であった。耳漏が認められたが、これはその菌種からみて、多分に中耳内耳漏からのものと考えられるが、4 日目判定で外耳道の腫脹、耳痛の消失をみて、著効と判定した。慢性中耳炎については中耳内にわずかに分泌物を認め、こちらの方は 4 日目判定では有効程度であった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 2 の通りとなり、治療効果判定可能例の 23 例では、著効 8 例、有効 7 例、やや有効 4 例、無効 4 例との結果であり、有効以上の有効率でみると 65.2% でありそのうち慢性疾患が 15 例がしめる内訳を考えると比較的良好な結果が得られた。

細菌学的効果でみると、Table 3 の通りであり、グラム陽性菌では *S. aureus* での消菌率が 85.7% であり、グラム陽性菌全体では 71.4% という高い消菌率が得られている。

グラム陰性菌についてみると、*P. aeruginosa* は本薬剤の対象菌種であるが、消菌率が 50% であった他は高い消菌率を示し、グラム陰性菌全体で 81.8% の結果が得ら

れた。

全体的には、菌の消長が観察できなかった菌株が 10 株あるが 76.9% の消菌率が得られた。

経過の観察し得た 25 例について、副作用がみられた症例は症例番号 11 の 72 歳の男性症例であり、これは投与後 2 日目に悪心を訴えたが、軽度であり、投薬は続行された。眩暈などの中枢神経症状を訴えた症例は 1 例もなかった。また臨床検査値以上がみられた症例は 1 例もなかった。

IV 考 案

耳鼻咽喉科領域の細菌感染症からの分離菌は、化学療法剤の普及、汎用、また生体側の条件の変化により、その検出菌種及び、薬剤感受性分布が徐々に変化してきており、抗生剤を使用する医師側もそれに応じて、投与薬剤を変更していく必要がある。

最近における細菌の変化は、耐性ブドウ球菌と *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Serratia* sp., *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が増加してきていることであろう。このような原因菌に対し、セフェム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤またごく最近ではニューキノロン系薬剤が開発及び販売されて、有効性を高めている。とくにそのなかでも new quinolone 系はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルをもち、特にセフェム系薬剤の適応外菌種である *P. aeruginosa* に対しても、抗菌力を有することで、現在耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、広く使われはじめています。

しかし、当初副作用が少なく、安全性の高い薬剤であるとされていたこの new quinolone 系薬剤も、一部の市販された new quinolone 系薬剤と他剤とくに消炎剤(フェンブフェン)との併用により、痙攣という強い中枢神経症状を副作用として持つことが知られてきた。

今回の臨床的検討では、その *in vitro* の成績を反映し、臨床成績は慢性疾患を含む症例が多いにもかかわらず

Table 3. Bacteriological response to NY-198

	Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown	Eradicated rate (%)	No. of strains after treatment
GPC	<i>S. aureus</i>	8	6	1		1	85.7	
	<i>S. epidermidis</i>	3			2	1	0.0	
	α -Streptococcus	1				1	—	
	Group G Streptococcus	2	2				100.0	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1				100.0	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1			0.0	1
	<i>Bacillus</i> sp.	1	1				100.0	
	Sub-total	17	10	2	2	3	71.4	1
GNR	<i>P. aeruginosa</i>	6	2		2	2	50.0	
	<i>P. stutzeri</i>	2	2				100.0	
	<i>S. marcescens</i>	1				1	—	
	<i>P. mirabilis</i>	3	3				100.0	
	<i>H. parahaemolyticus</i>	2	1			1	100.0	
	<i>A. lwoffii</i>	1	1				100.0	
	<i>A. xylosoxydans</i>							1
	Sub-total	15	9	0	2	4	81.8	1
Anaerobes	<i>Bacteroides</i> sp.	1				1	—	
	Other	3	1			2	100.0	
	Sub-total	4	1			3	100.0	
Total		36	20	2	4	10	76.9	2

ず、65.2%という高い有効率が得られた。特に急性疾患に対しては Table 2 に示すようにほとんどで有効以上であり、本剤の高い有効性が確認できた。慢性中耳炎においても *P. aeruginosa* で50%の消菌率であったが、その他の殆どの菌に対し有効性を示している。その臨床成績は消菌率にも反映され、グラム陽性菌で71.4%、グラム陰性菌で81.8%とむしろグラム陰性桿菌で高い消菌率が得られ、全体でも76.9%という高い消菌率が得られ、耳鼻咽喉科領域の原因菌のほとんどをカバーする抗菌スペクトルを反映する結果が得られ、本剤の耳鼻咽喉科領域での有用性が示されているものと考えられる。

NY-198の安全性については、中枢神経症状を示す副作用は1例もなく、1例で軽度の悪心を訴えるものが認められた。臨床検査値の異常は認められなかった。しかし、動物実験ではNY-198と消炎剤（フェンブフェン）との併用では他の new quinolone 系薬剤に比較して少ないとはいえ、その量の増加に伴い、中枢神経症状が発現するとされており、今後商品化された段階で、他剤との併用時には充分なる注意が必要と考える。

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) HIROSE, T.; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE and S. MITSUHASHI: A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- 3) KATO, H.; O. NAGATA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, Y. ITO, T. TERASAKI and A. TSUJI: NY-198, a new antimicrobial agent of quinolone. program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- 4) HIROSE, T.; M. INOUE and S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on new quinolones: 36, Geneva, 1986

- 5) NAKASHIMA, M. ; T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI, A. MIZUNO, M. KANAMARU, A. TSUJI, S. KUBO, O. NAGATA, E. OKEZAKI and Y. TAKAHARA : A new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 6) SAITO, A. ; O. NAGATA, Y. TAKAHARA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, and Y. ITO : Enterohepatic circulation of a new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of Antimicrobial Agents and Chemotherapy : 175, New Orleans, 1986
- 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

CLINICAL EXPERIENCE OF NY-198 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

ATSUSHI SHINKAWA, YOSHIYUKI TAMURA, KOHJI SHIMIZU and HIROSATO MIYAKE
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokai University, Isehara

NY-198, a newly developed quinolone derivative, was administered to 25 patients with otorhinolaryngological disease (acute otitis media 2, exacerbation of chronic otitis media 16, acute pharyngitis 2, acute lacunar tonsillitis 4, and otofuruncle 1) at a daily dose of 600mg for 4-21 days.

The clinical efficacy rate was 58.8% in otitis media, (excellent 4, good 6, fair 4, poor 3, and unknown 1) and 83.3% in other diseases. The bacteriological eradication rate was 71.4% for Gram-positive cocci, and 81.8% for Gram-negative rods. No adverse reactions were observed, except 1 case of nausea.

We therefore consider NY-198 extremely effective for the treatment of otitis media and other otorhinolaryngological diseases.