

耳鼻咽喉科領域感染症における NY-198の基礎的ならびに臨床的検討

小林武弘・馬場駿吉・森 慶人・鈴木賢二

島田純一郎・稲垣光昭・征矢野 薫

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫

厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤 NY-198の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のごとき結果を得た。

1) 耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株に対する MIC を測定したところ、*Staphylococcus aureus* 23株は $0.78\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pneumoniae* 22株は $6.25\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* 14株は $0.39\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* 7株は $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

2) NY-198を200mg 1回経口投与後の血清中濃度および口蓋扁桃組織、上顎洞粘膜内濃度を測定した。口蓋扁桃移行は80~210分にて $0.6\sim 2.8\mu\text{g/g}$ 、血清中は $0.4\sim 1.2\mu\text{g/ml}$ であった。上顎洞粘膜移行は60~150分にて $2.5\sim 3.7\mu\text{g/g}$ 、血清中は $0.7\sim 1.6\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 総合臨床効果は、著効12例、有効11例、やや有効4例、無効3例であり有効率は76.7%であった。副作用は全30例において認めなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社の研究所において新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、Fig. 1に示す構造式を有する。本剤はグラム陰性のみならずグラム陽性の好気性菌に対しても強い抗菌力を示す広域合成抗菌剤である¹⁾。今回、私達は、耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行ない若干の成績を得たので報告する。

I 抗菌力

標準菌株10株は NY-198, norfloxacin(NFLX), enoxacin(ENX), cefaclor(CCL)について、耳鼻咽喉科領域感染症由来の臨床分離株のうち、*Staphylococcus*

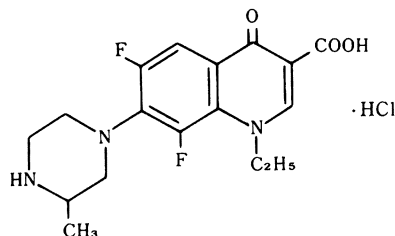


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

aureus 23株、*Streptococcus pneumoniae* 22株、*Proteus mirabilis* 14株、*Pseudomonas aeruginosa* 7株の計66株は NY-198, ENX, CCL について日本化学療法学会標準法²⁾に準じその MIC を測定し比較検討した。

標準菌株に対する抗菌力は Table 1 に示したごとくで、*S.aureus* 209PJ-2は $0.78\mu\text{g/ml}$ 、*S.aureus* Terajima は $0.78\mu\text{g/ml}$ 、*Micrococcus luteus* ATCC9341は $6.25\mu\text{g/ml}$ 、*Bacillus subtilis* ATCC6633は $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*Escherichia coli* NIHJ JC-2は $0.05\mu\text{g/ml}$ 、*E.coli* ATCC 39188は $0.025\mu\text{g/ml}$ 、*P.mirabilis* IFO3849は $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*P.aeruginosa* NCTC10490は $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus vulgaris* OX-19は $6.25\mu\text{g/ml}$ 、*Morganella morganii* IFO3848は $3.13\mu\text{g/ml}$ で全体的に NFLX, ENX より弱い傾向がみられた。

耳鼻咽喉科領域由来の臨床分離株についてみると、*S.aureus* 23株の MIC は Fig. 2 に示すごとくで本剤は $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、ENX とほぼ同程度であった。また、*S.pneumoniae* 22株では CCL が $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、本剤の MIC のピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ にあり CCL より弱く、ENX と同程度であった (Fig. 3)。*P.mirabilis* 14株では CCL より弱く本剤の MIC のピークは $0.39\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。*P.aeruginosa* 7株では $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、ENX とほぼ同程度の MIC

Table 1. MIC of NY-198, norfloxacin, enoxacin and cefaclor for standard strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	NY-198	NFLX	ENX	CCL
<i>S. aureus</i> 209PJ-2	0.78	0.025	0.39	0.78
<i>S. aureus</i> Terajima	0.78	0.05	1.56	6.25
<i>M. luteus</i> ATCC9341	6.25	6.25	12.5	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	3.13	0.05	0.10	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.025	0.05	3.13
<i>E. coli</i> ATCC39188	0.025	0.025	0.025	0.78
<i>P. mirabilis</i> IFO3849	3.13	0.025	0.39	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	6.25	0.05	0.10	100
<i>M. morgani</i> i IFO3848	3.13	0.025	0.05	50
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	3.13	0.05	0.20	100

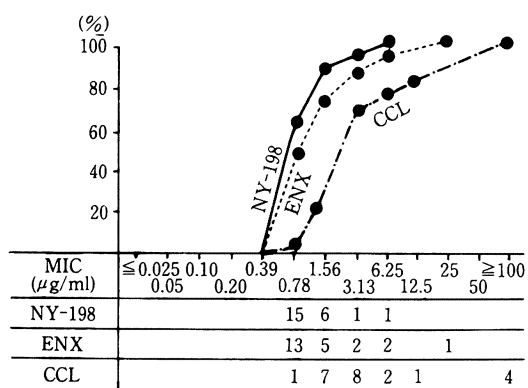


Fig. 2. MICs for *S. aureus* (23 strains)

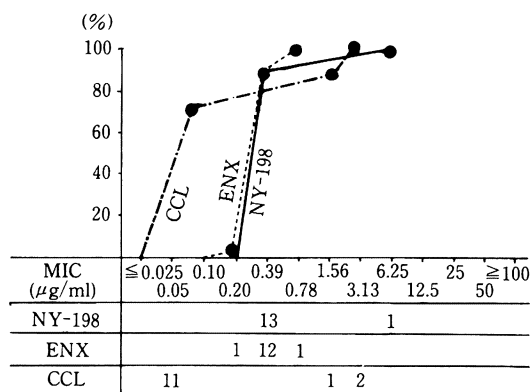


Fig. 4. MICs for *P. mirabilis* (14 strains)

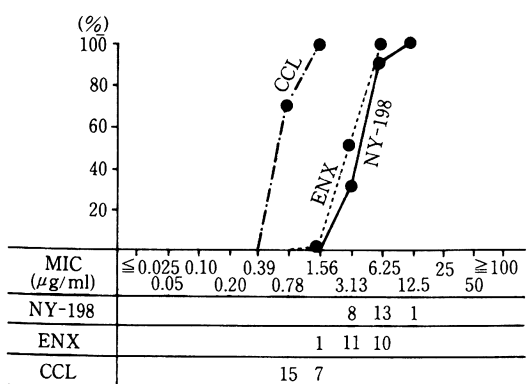


Fig. 3. MICs for *S. pneumoniae* (22 strains)

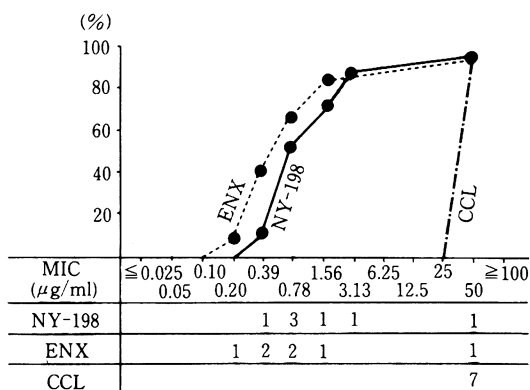


Fig. 5. MICs for *P. aeruginosa* (7 strains)

値を示した (Fig. 5)。

II 組織内濃度

口蓋扁桃摘出術を目的として入院した成人4名, 上顎

洞根本術を目的として入院した成人3名に対し, 本剤200mgを空腹時に経口投与し約60~210分後の口蓋扁桃, 上顎洞粘膜組織内濃度および血清中濃度を bioassay 法にて測定した。すなわち, 試験菌には *E. coli* NIHJ JC-

Table 2. Concentration of NY-198 in serum and tissue

Case No.	Name	Sex	Sampling time	Concentration	
				Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)
1	Y. A	M	1° 20'	0.4	1.5 (R-tonsil)
			1° 45'		1.5 (L-tonsil)
			2°		
2	K. S	F	2° 18'	1.2	2.8 (R-tonsil)
			2° 30'		2.7 (L-tonsil)
3	K. M	M	2° 27'	0.5	1.3 (Tonsil)
4	M. I	M	3° 33'	0.6	0.6 (Tonsil)
5	K. M	F	1°	<0.08	<0.4 (Maxillary sinus)
6	T. I	M	1° 45'	0.7	3.7 (Maxillary sinus)
7	Y. T	M	2° 30'	1.6	2.5 (Maxillary sinus)

2株を用い、培地にはミューラーヒントン培地を用い、Micro-pore法により測定を行なった。

結果は Table 2のごとくであり、80~210分後において口蓋扁桃組織内濃度は0.6~2.8 $\mu\text{g/g}$ 、血清濃度は0.4~1.2 $\mu\text{g/ml}$ また、60~150分後において上顎洞粘膜内濃度は2.5~3.7 $\mu\text{g/g}$ 、血清濃度は0.7~1.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、良好な組織移行性を認めた。

III 臨床成績

慢性化膿性中耳炎急性増悪症13例、急性副鼻腔炎4例、慢性副鼻腔炎2例、慢性副鼻腔炎急性増悪症1例、急性陰窩性扁桃炎7例、急性咽頭炎1例、耳癬1例、鼻癬1例の計30例につき臨床的検討を行ない、その概要を Table 3-1, 3-2に示した。投与対象は15~74 (No. 2) 歳までの男性11例、女性19例であり、投与量および投与方法は本剤1回100~200mg、1日2~3回計200~600mgの経口投与で、投与期間は3~14日であり、総投与量は0.6~8.4gであった。効果判定については、以下の基準に従った。

著効：薬剤投与後3日目までに主な自覚症状が消失し、他覚所見に著しい改善がみられたもの

有効：薬剤投与後6日目までに主な自覚症状が消失し、他覚所見の改善がみられたもの

やや有効：薬剤投与後7日を越えた時点で、自覚症状の消失ならびに他覚所見の改善がみられたもの、あるいは、6日目までに自覚症状は軽減しても他覚所見の改善が十分でないもの

無効：薬剤投与後も主な自覚症状が消失せず他覚所見の改善もみられないもの、あるいは、薬剤投与

にもかかわらず自覚症状ならびに他覚所見の悪化したもの

以上の臨床成績を Table 4 に示した。疾患別の臨床効果は、慢性化膿性中耳炎急性増悪症84.6%、副鼻腔炎42.9%、急性陰窩性扁桃炎85.7%、急性咽頭炎100%、癬100%の有効率を得た。総合臨床効果は、著効12例、有効11例、やや有効4例、無効3例で、著効と有効を併せた有効率は76.7%であった。

分離菌別臨床効果についてみると、*S.aureus* 100%、*S.pneumoniae* 100%、*Streptococcus pyogenes* 75.0%でグラム陽性菌全体では88.2%、*P.aeruginosa* 66.7%を含めグラム陰性菌全体では71.4%の有効率であった (Table 5)。細菌学的効果については、Table 6 に示す如くであり、不明例を除いて *S.aureus* 7株、*S.pneumoniae* 1株、*S.pyogenes* 3株、 α -*Streptococcus* 1株はすべて消失し、*Staphylococcus epidermidis* 3株中2株消失し、グラム陽性菌全体では93.3%の消失率であった。一方、*P.aeruginosa* 2株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株、その他陰性菌2株はすべて消失し、グラム陰性菌の消失率は100%であり、全体では95.0%の高い消失率を示した。副作用については、30例すべてに認められなかった。

IV 考察

NY-198は北陸製薬㈱研究所において新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、その抗菌スペクトラムは広範囲でグラム陰性菌のみならず陽性の好気性菌に対しても強い抗菌力を有している。今回、われわれの成績でも、耳鼻咽喉科領域感染症において、しばしば

Table 3-1. Clinical studies of NY-198

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symtoms and progress	Response	Side- effects
				Daily dose	Du- ration (days)	Total dose (g)			
1 M. H.	43 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7D (-)	200mg × 3	7	4.0	otorrhea (+) 7 D(-) redness (+) 7 D(-) swelling (+) 3 D(-)	Good	(-)
2 M. K.	74 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 7D N. T.	200mg × 3	7	4.0	otorrhea (+) 7 D(+) redness (+) 7 D(+) swelling (+) 7 D(+)	Fair	(-)
3 M. K.	43 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 10D (-)	100mg × 2 200mg × 2	7 3	2.6	otorrhea (+) 10 D(-) redness (+) 10 D(-) swelling (+) 10 D(-)	Good	(-)
4 K. S.	69 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ 7D (-)	100mg × 2	7	1.4	otorrhea (+) 7 D(-) redness (+) 7 D(-) swelling (+) 7 D(-)	Good	(-)
5 Y. K.	53 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	N. T.	100mg × 2	7	1.4	otorrhea (+) 7 D(-) redness (+) 7 D(-) swelling (+) 7 D(-)	Good	(-)
6 T. S.	43 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 3D (-)	100mg × 2	3	0.6	otorrhea (+) 3 D(-) redness (+) 3 D(-) swelling (+) 3 D(-)	Excellent	(-)
7 M. T.	48 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	(-)	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (##) 4 D(-) redness (##) 4 D(-) swelling (+) 4 D(-)	Excellent	(-)
8 K. K.	53 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ 4D (-)	100mg × 2	4	0.8	otorrhea (+) 4 D(-) redness (+) 4 D(-) swelling (+) 4 D(-)	Excellent	(-)
9 N. K.	50 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 3D (-)	100mg × 2	3	0.6	otorrhea (+) 3 D(-) redness (+) 3 D(-) swelling (+) 3 D(-)	Excellent	(-)
10 T. S.	43 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 3D (-)	100mg × 2	3	0.6	otorrhea (+) 3 D(-) redness (+) 3 D(-) swelling (+) 3 D(-)	Excellent	(-)
11 K. O.	65 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ 5D (-)	200mg × 3	7	4.2	otorrhea (+) 5 D(-) redness (+) 7 D(-) swelling (+) 6 D(-)	Good	(-)
12 F. I.	39 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. epidermidis</i> ↓ 7D <i>S. aureus</i>	100mg × 2	7	1.4	otorrhea (+) 7 D(+) redness (+) 7 D(+) swelling (+) 7 D(+)	Poor	(-)
13 T. I.	37 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	<i>S. aureus</i> ↓ 7D (-)	100mg × 3	7	2.1	otorrhea (+) 7 D(-) redness (+) 7 D(-) swelling (+) 7 D(-)	Good	(-)
14 R. H.	40 F	Acute paranasal sinusitis	(-) ↓ 14D N. T.	200mg × 3	14	8.4	rhinorrhea (+) 14 D(+) redness (+) 14 D(+)	Poor	(-)
15 M. N.	33 F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ 10D N. T.	100mg × 2	10	2.0	rhinorrhea (+) 10 D(+) redness (+) 10 D(+) X-p Shadow (+) 10 D(+)	Good	(-)

N. T. : not tested

Table 3-2. Clinical studies of NY-198

Case Name	Age Sex	Diagnosis	Organism (before ↓ after)	Dosage			Symtoms and progress	Response	Side- effects
				Daily dose	Du- ration (days)	Total dose (g)			
16 Y. Y.	62 F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ 13D (-)	100mg × 3	14	4.2	rhinorrhea (+) 13D(-) redness (-) 13D(-) X-p shadow (+) 13D(+)	Good	(-)
17 M. T.	36 F	Acute paranasal sinusitis	(-)	100mg × 3	7	2.1	rhinorrhea (+) 3D(-) redness (+) 7D(-) X-p shadow (+) 7D(+)	Excellent	(-)
18 S. H.	63 F	Chronic paranasal sinusitis	(-)	100mg × 2	14	2.8	rhinorrhea (+) 14D(+) redness (+) 14D(+) X-p shadow (+) 14D(+)	Poor	(-)
19 M. W.	72 M	Chronic paranasal sinusitis	(-) ↓ 7D (-)	100mg × 2	7	1.4	rhinorrhea (+) 7D(+) redness (+) 7D(+) X-p shadow (+) 7D(+)	Fair	(-)
20 M. N.	33 M	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	<i>M. morgani</i> ↓ 14D N. T.	100mg × 2	14	2.8	rhinorrhea (+) 14D(+) redness (+) 14D(+) X-p shadow (+) 14D(+)	Fair	(-)
21 T. H.	26 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ 4D (-)	100mg × 2	4	0.8	sore throat (##) 4D(-) redness (+) 4D(-) pus plugs (+) 4D(-)	Good	(-)
22 T. T.	38 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 3D (-)	200mg × 3	4	2.4	sore throat (+) 4D(-) redness (+) 4D(-) pus plugs (+) 4D(-)	Excellent	(-)
23 E. M.	58 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 7D (-)	100mg × 3	7	2.1	sore throat (##) 3D(-) redness (##) 3D(-) pus plugs (##) 1D(-)	Excellent	(-)
24 J. M.	36 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 3D N. D.	200mg × 3	4	2.4	sore throat (+) 4D(+) redness (+) 4D(+) pus plugs (+) 4D(+)	Fair	(-)
25 T. K.	30 M	Acute lacunar tonsillitis	GNC ↓ 6D (-)	200mg × 3	6	3.4	sore throat (+) 6D(-) redness (+) 6D(-) pus plugs (+) 6D(-)	Good	(-)
26 M. N.	27 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> ↓ 2D (-)	100mg × 3	7	2.1	sore throat (+) 7D(-) redness (+) 7D(-) pus plugs (+) 2D(-)	Good	(-)
27 M. I.	59 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ 5D (-)	200mg × 3	7	4.2	sore throat (##) 5D(-) redness (##) 5D(-) pus plugs (##) 5D(-)	Excellent	(-)
28 I. M.	36 M	Acute pharyngitis	GNC ↓ 4D (-)	100mg × 3	4	1.1	sore throat (+) 4D(-) redness (+) 4D(-) swelling (+) 4D(-)	Excellent	(-)
29 Y. G.	15 F	Furuncle (Ear)	<i>S. epidermidis</i> ↓ 3D (-)	100mg × 3	3	0.9	pain (+) 3D(-) redness (+) 3D(-) swelling (+) 3D(-)	Excellent	(-)
30 K. W.	61 F	Furuncle (Nose)	<i>S. aureus</i> ↓ 3D (-)	100mg × 3	4	1.1	pain (+) 3D(-) redness (+) 3D(-) swelling (+) 3D(-)	Excellent	(-)

Table 4. Clinical effect of NY-198

Diagnosis	Clinical effect				Total	Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	5	6	1	1	13	84.6
Paranasal sinusitis	1	2	2	2	7	42.9
Acute lacunar tonsillitis	3	3	1		7	85.7
Acute pharyngitis	1				1	100.0
Furuncle	2				2	100.0
Total	12	11	4	3	30	76.7

Table 5. Clinical efficacy classified by type of organism

	Organisms	No. of strains	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	7	3	4			100
	<i>S. epidermidis</i>	3	2			1	66.7
	<i>S. pneumoniae</i>	2		2			100
	<i>S. pyogenes</i>	4	3		1		75.0
	α -Streptococcus	1		1			100
	Sub-total	17	8	7	1	1	88.2
Gram (-)	<i>P. aeruginosa</i>	3	1	1	1		66.7
	<i>A. calcoaceticus</i>	1		1			100
	<i>M. morgani</i>	1			1		0
	Others	2	1	1			100
	Sub-total	7	2	3	2		71.4
Total	24	10	10	3	1	83.3	

Table 6. Bacteriological response to NY-198

	Organisms	No. of strain	Eradicated	Persisted	Unknown	Eliminated(%)
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	7	7			100
	<i>S. epidermidis</i>	3	2	1		66.7
	<i>S. pneumoniae</i>	2	1		1	100
	<i>S. pyogenes</i>	4	3		1	100
	α -Streptococcus	1	1			100
	Sub-total	17	14	1	2	93.3
Gram (-)	<i>P. aeruginosa</i>	3	2		1	100
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			100
	<i>M. morgani</i>	1			1	—
	Others	2	2			100
	Sub-total	7	5	0	2	100
Total	24	19	1	4	95.0	

起炎菌となる *S. aureus*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa* などに対してそれぞれ $0.78\mu\text{g/ml}$, $0.39\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認め, ENX とほぼ同程度の強い抗菌力を有し, *S. pneumoniae* に対しても一定の抗菌力を示す点は注目すべき点である。

血清中濃度および組織内濃度は, 前述のように血清中濃度は 60~210 分後において $0.4\sim 1.6\mu\text{g/ml}$ であり, 組織内濃度は口蓋扁桃で 80~210 分後 $0.6\sim 2.8\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜では 60~150 分後 $2.5\sim 3.7\mu\text{g/g}$ であり良好な組織移行性を示し, これは当教室で検討した他のニューキノロン剤すなわち ENX³⁾ および ofloxacin⁴⁾ とほぼ同程度の成績であった。

耳鼻咽喉科領域感染症 30 例に対する本剤の臨床効果を検討したところ著効 12 例, 有効 11 例, やや有効 4 例, 無効 3 例で, 有効率は 76.7% であり, 全症例に対して副作用は全く認められなかった。

以上の成績を総合すると, NY-198 は耳鼻咽喉科領域感染症に対し高い有用性をもつ新合成抗菌剤であると思われる。

文 献

- 1) 八木典幸, 他: 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 馬場駿吉, 他: 耳鼻咽喉科領域各種感染症に対する AT-2266 の臨床評価. *Chemotherapy* 32 (S-3): 1038~1060, 1984
- 4) 村井兼孝, 他: 耳鼻咽喉科領域における DL-8280 の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1043~1049, 1984

NY-198 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

TAKEHIRO KOBAYASHI, SHUNKICHI BABA, YOSHITO MORI, KENJI SUZUKI, JUNICHIRO SHIMADA,
MITSUAKI INAGAKI and KAORU SOYANO

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya

TAKESHI MARUO and HARUO ITOH

Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital, Konan

From our laboratory and clinical studies on NY-198, we obtained the following results.

1) NY-198 activity was measured by the plate dilution method in 76 strains isolated from pathological materials in our clinic.

MIC peaks were $0.78\mu\text{g/ml}$ against *S. aureus* (23 strains), $6.25\mu\text{g/ml}$ against *S. pneumoniae* (22 strains), $0.39\mu\text{g/ml}$ against *P. mirabilis* (14 strains) and $0.78\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa* (7 strains).

2) Tissue (tonsil and sinus membrane) and serum concentrations were determined. The concentration of NY-198 after a 200mg dose was $0.6\sim 2.8\mu\text{g/ml}$ in tonsil, $0.4\sim 1.2\mu\text{g/ml}$ in serum (at 80-120 minutes) and $2.5\sim 3.7\mu\text{g/ml}$ in sinus membrane, and $0.7\sim 1.6\mu\text{g/ml}$ in serum (at 60-150 min).

3) NY-198 was applied clinically in 30 cases of ear, nose and throat infections, and its efficacy rate was 76.7%.

No adverse reactions were observed.