

## 耳鼻咽喉科感染症に対する NY-198の臨床的検討

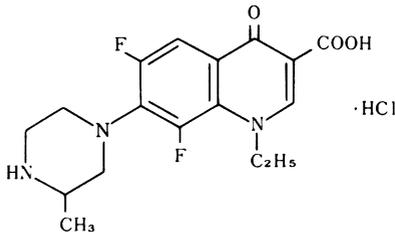
佐藤春生・黒野祐一・茂木五郎

大分医科大学耳鼻咽喉科

新しく開発された経口抗菌剤, NY-198の耳鼻咽喉科感染症に対する有効性と安全性とを検討した。対象は, 中耳炎18例, 扁桃炎6例, 副鼻腔炎3例, 外耳道炎2例, 咽喉頭炎2例の計31例であった。投与量は1日300mgまたは600mgを分3にて毎食後経口投与を行なった。31例中臨床効果を判定し得た30例における成績は著効9例, 有効9例, やや有効9例, 無効3例であった。有効以上の有効率を詳しくみると慢性中耳炎3例中0例(0%), 慢性中耳炎急性増悪14例中9例(64.3%), 真珠腫性中耳炎1例中0例(0%), 急性外耳道炎1例中1例(100%), 急性扁桃炎3例中3例(100%), 慢性扁桃炎3例中2例(66.7%), 急性副鼻腔炎2例中2例(100%), 慢性副鼻腔炎1例中0例(0%), 急性咽喉頭炎2例中1例(50%)であり全体の有効率は60.0%という成績であった。分離された細菌は *Staphylococcus aureus* 10株, *Staphylococcus epidermidis* 1株, *Streptococcus pneumoniae* 1株などグラム陽性菌18株と, *Pseudomonas aeruginosa* 5株, *Providencia stuartii* 1株などグラム陰性菌9株の計27株であった。細菌学的効果は消失10株, 減少3株, 不変9株, 菌交代2株, 不明3株であり不明を除いた細菌消失率は41.7%であった。

副作用は1例に熱感が認められたが投与は継続し得る程度のものであった。1例にGOT, GPTの上昇が認められたが軽度であり追跡検査にて2週後に正常に復した。

NY-198は北陸製薬で新規合成された経口抗菌剤で, その化学構造はFig. 1に示す如くキノロンカルボン酸を基本骨格に, 1位にエチル基, 6位および8位にフッ素原子ならびに7位に3-メチルピペラジノ基を有する。本剤は殺菌的に作用し, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し, さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。また, 各種薬理学的試験および臨床第一相試験よりすでにその安全性が確認されている<sup>1)</sup>。



(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride.

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

今回, 我々はNY-198を耳鼻咽喉科領域の各種感染症に対して使用し, その臨床的検討を行なったのでその結果を報告する。

## I 試験方法

## 1. 対象

対象は昭和61年7月から昭和61年12月までの6カ月に大分医科大学付属病院耳鼻咽喉科およびその関連病院の各耳鼻咽喉科外来を訪れた男性15例, 女性16例, 合計31例である。その疾患別内訳は, 慢性中耳炎3例, 慢性中耳炎急性増悪14例, 真珠腫性中耳炎1例, 急性外耳道炎2例, 急性扁桃炎3例, 慢性扁桃炎急性増悪3例, 急性副鼻腔炎2例, 慢性副鼻腔炎急性増悪1例, 急性咽喉頭炎2例であった (Table 1)。年齢は16歳から83歳で平均55.8歳であった。

## 2. 投与量, 投与方法

NY-198は1回200mg, 1日3回毎食後, 600mgを原則として27例に投与し, 4例には1回100mg, 1日3回毎食後すなわち300mg投与を行なった。薬剤の投与期間は, 3日から14日間とし, 併用薬は原則として投与しないこととした。

Table 1. Background data of patients

Diagnosis	Total	Sex		Age		Daily dose	
		Male	Female	Range	Average	200mg×3	100mg×3
Chronic otitis media	3	2	1	16 ~ 83	45.0	3	0
Acute exacerbation of chronic otitis media	14	4	10	44 ~ 82	62.1	12	2
Cholesteatoma	1	1	0	75		1	0
Acute otitis externa	2	2	0	55 ~ 77	66.0	2	0
Acute tonsillitis	3	1	2	18 ~ 32	26.0	3	0
Acute exacerbation of chronic tonsillitis	3	0	3	55 ~ 76	62.7	3	0
Acute sinusitis	2	2	0	37 ~ 52	44.5	1	1
Acute exacerbation of chronic sinusitis	1	1	0	47		1	0
Acute pharyngolaryngitis	2	2	0	47 ~ 69	58.0	1	1
Total	31	15	16	16 ~ 83	55.8	27	4

### 3. 細菌学的検討

本剤投与開始前に必ず患部より綿棒にて材料を採取し、当施設において起炎菌の分離、同定を行なうとともに、中耳炎・副鼻腔炎では TCS ポーターを用い、扁桃炎・咽頭炎ではシードスワブを用いて相互生物医学研究所 (BML) にただちに送付し起炎菌の分離・同定、最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行なった。

### 4. 臨床検査

血液、血液生化学、尿などの各種臨床検査を、本剤投与前および投与後に可能な限り実施し、異常値が観察された場合は十分追跡調査を行なうこととした。

### 5. 臨床効果判定

NY-198の投与前後に、自覚症状として、耳痛、耳閉塞感、咽頭痛、嚥下痛、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重感・頭痛、悪臭感を、他覚症状として分泌物の量、性状、局所の発赤、腫脹、中耳炎では鼓膜穿孔の程度などを観察し、また副鼻腔炎では、副鼻腔 X 線検査も施行した。これらの自覚症状および X 線検査所見を以下の 4 段階で記録した。すなわち、自覚症状および X 線所見では、高度または多量：3、中等度または中等量：2、軽度または少量：1、なし：0。分泌物性状は、膿性：3、粘膿性：2、粘性または漿液性：1、なし：0である。臨床

効果の判定は、以下の判定基準に従い行なった。

著効：投与開始後 7 日以内に全身状態が回復かつ分泌物が消失し、局所所見または X 線所見が消失または著しく改善したもの。

有効：投与開始後 7 日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見、X 線所見に改善がみられたもの。

やや有効：投与開始後 7 日以内に全身状態が回復し、分泌物、局所所見、X 線所見の一部に改善がみられたもの。

無効：投与開始後全く症状の改善をみないもの。

### 6. 細菌学的効果判定

細菌学的効果判定のために、原則として、NY-198の投与前後に、中耳炎では耳漏、副鼻腔炎では鼻漏、扁桃炎では膿栓・膿苔、咽・喉頭炎では粘液を滅菌綿棒で採取し、分離培養を行ない、原因菌の検索を行なった。投与後の検索は、耳漏、鼻漏、膿栓・膿苔が肉眼的に明らかに認められるものについてのみ行なった。判定は、消失、減少(部分消失)、不変、菌交代、不明の 5 段階で行なった。判定基準は以下のとおりである。

消失：投与開始前に検出された菌が投与後に消失するか分泌物が消失した場合。

減少(部分消失)：投与開始前に検出された菌の菌数

Table 2-1. Clinical studies on NY-198

Case No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease and complication)	Organisms (before ↓ after)	Dosage		Response	Side-effects
				Daily dose (mg/day)	Duration (days)		
1	36 M	Chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200×3	7	Poor	—
2	16 M	Chronic otitis media	<i>P. stuartii</i> ↓ <i>P. stuartii</i>	200×3	7	Fair	—
3	83 F	Chronic otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	200×3	7	Poor	—
4	68 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	No growth	200×3	7	Good	—
5	63 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	GNR ↓ N. D.	200×3	14	Good	—
6	44 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	200×3	7	Poor	feverish feeling
7	60 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	200×3	7	Good	—
8	53 M	Acute exacerbation of chronic otitis media (Otitis externa)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200×3	7	Fair	—
9	63 M	Acute exacerbation of chronic otitis media (Chronic sinusitis)	<i>S. epidermidis</i> ↓ N. D.	100×3	7	Good	—
10	82 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200×3	7	Fair	—
11	60 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	Coagulase (—) staphylococcus ↓ Coagulase (—) staphylococcus	200×3	7	Good	—
12	80 F	Acute exacerbation of chronic otitis media (Hypertension)	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	200×3	7	Good	—
13	53 M	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200×3	7	Fair	—
14	47 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	200×3	7	Excellent	—
15	66 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. xylosus</i>	200×3	7	Good	—
16	62 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	<i>S. capitis</i> ↓ (—)	100×3	7	Excellent	—

Table 2-2. Clinical studies on NY-198

Case No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease) and complication	Organisms (before) ↓ (after)	Dosage		Response	Side-effects
				Daily dose (mg/day)	Duration (days)		
17	68 F	Acute exacerbation of chronic otitis media	GNR ↓ GNR	200×3	7	Fair	—
18	75 M	Cholesteatoma	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. aureus</i>	200×3	7	Fair	—
19	55 M	Acute otitis externa	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	200×3	7	Excellent	—
20	77 M	Acute otitis externa	<i>S. aureus</i> ↓ N. D.	200×3	7	Unknown	—
21	28 F	Acute tonsillitis	β-streptococcus ↓ (—)	200×3	7	Excellent	—
22	32 M	Acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (—)	200×3	7	Excellent	—
23	18 F	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	200×3	7	Excellent	—
24	57 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis	β-streptococcus ↓ (—)	200×3	7	Excellent	—
25	55 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis	<i>S. sanguis</i> ↓ (—)	200×3	7	Good	—
26	76 F	Acute exacerbation of chronic tonsillitis (Chronic sinusitis)	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	200×3	7	Fair	—
27	52 M	Acute sinusitis	No growth	200×3	7	Excellent	—
28	37 M	Acute sinusitis	No growth	100×3	7	Excellent	—
29	47 M	Acute exacerbation of chronic sinusitis	No growth	200×3	7	Fair	—
30	47 M	Acute pharyngolaryngitis	<i>S. marcescens</i> ↓ N. D.	100×3	7	Good	—
31	69 M	Acute pharyngolaryngitis	α-streptococcus ↓ α-streptococcus	200×3	7	Fair	—

Table 3. Clinical efficacy of NY-198

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Chronic otitis media			1	2	3	0
Acute exacerbation of chronic otitis media	2	7	4	1	14	64.3
Cholesteatoma			1		1	0
Acute otitis externa	1				1	100
Acute tonsillitis	3				3	100
Acute exacerbation of chronic tonsillitis	1	1	1		3	66.7
Acute sinusitis	2				2	100
Acute exacerbation of chronic sinusitis			1		1	0
Acute pharyngolaryngitis		1	1		2	50.0
Total	9	9	9	3	30	60.0

Table 4. Bacteriological response to NY-198

Isolated organisms		No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	Eradicated (%)
GPC	<i>S. aureus</i>	10	5		3	1	1	55.6
	<i>S. epidermidis</i>	1		1				0
	<i>S. capitis</i>	1	1					100
	Coagulase(-)staphylococcus	1		1				0
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1					100
	<i>S. sanguis</i>	1	1					100
	$\alpha$ -streptococcus	1			1			0
	$\beta$ -streptococcus	2	2					100
Sub total		18	10	2	4	1	1	58.8
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	5			4	1		0
	<i>P. stuartii</i>	1		1				0
	<i>S. marcescens</i>	1					1	
	GNR	2			1		1	0
Sub total		9	0	1	5	1	2	0
Total		27	10	3	9	2	3	41.7

が投与後に減少した場合。

不変：投与開始前に検出された菌が投与中に消失することなく終了時まで存続した場合。

菌交代：投与開始前に検出された菌が投与中に消失し全く別の菌が検出された場合。

不明：投与開始前に菌を検出したが投与後検査を行なわなかったか、あるいは投与開始前に明らかに菌が検出できなかった場合。

## II 試験結果

個々の症例についての疾患名、投与量、投与期間、分離菌、臨床効果、副作用に関しては、Table 2に示した。

### 1. 臨床効果

全症例についての成績をTable 3に示した。31例中臨床効果の検討が可能であった症例は急性外耳道炎の1例を除く30例であった。臨床効果が有効以上であった症例

Table 5. Clinical response to NY-198 classified by species of bacterial isolates

Isolated organisms	No. of strains	Response				Efficacy rate (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
GPC	<i>S. aureus</i>	9	3	3	1	2	66.7
	<i>S. epidermidis</i>	1		1			100
	<i>S. capitis</i>	1	1				100
	Coagulase(-)staphylococcus	1		1			100
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1				100
	<i>S. sanguis</i>	1		1			100
	$\alpha$ -streptococcus	1			1		0
	$\beta$ -streptococcus	2	2				100
	Sub total	17	7	6	2	2	76.5
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	5			4	1	0
	<i>P. stuartii</i>	1			1		0
	<i>S. marcescens</i>	1		1			100
	GNR	2		1	1		50.0
	Sub total	9	0	2	6	1	22.2
Total	26	7	8	8	3	57.7	

の有効率は、慢性中耳炎急性増悪64.3%、慢性扁桃炎急性増悪66.7%、急性咽喉頭炎では50%、急性外耳道炎、急性扁桃炎、急性副鼻腔炎では100%、慢性中耳炎、真珠腫性中耳炎、慢性副鼻腔炎では0%であった。全体では30例中有効以上と判定されたものは60.0%という成績であった。

### 2. 細菌学的効果

細菌に対する効果は、Table 4 に示す様に全体で消失10株、減少3株、不変9株、菌交代2株、不明3株であり消失率は41.7%であった。細菌別臨床効果を Table 5 に示した。グラム陽性菌に対する有効率は76.5%であったが、グラム陰性菌に対する有効率は22.2%と低く、全体の有効率は、57.7%であった。

### 3. 副作用

副作用は、31例中自覚的症狀として1例(3.2%)に熱感が認められたが投薬を中止するには至らなかった。臨床検査値では、GOT・GPTの上昇が1例に認められたが軽度であり追跡検査にて2週後正常値に復した。

## III 考 按

NY-198の耳鼻咽喉科感染症に対する有効率は、60.0

%という成績であった。これは今回の対象症例31例中、慢性化膿性中耳炎(急性増悪を含む)の占める割合が多く、その有効率が52.9%と低かったことに起因すると思われる。急性外耳道炎、急性扁桃炎、急性副鼻腔炎では、いずれも100%の有効率であった。慢性扁桃炎急性増悪、急性咽喉頭炎は、66.7%、50%の有効率であったがこれらは症例数が少なく、今後さらに検討が必要であると思われる。

副作用については、1例に熱感(頭が熱くなる)を認めたが、投薬を中止するには至らず、継続投与後に本症状は消失した。その他キノロン系抗菌剤でしばしばみられる胃部不快感などは全く認められず本剤の安全性は極めて高いものと思われた。

以上より本薬剤は、耳鼻咽喉科感染症に対し、比較的高い有効性と安全性を有し、一般臨床の場で大いにその効果が期待し得ると考えられる。

## 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

## NY-198 IN OTOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

HARUO SATOH, YUICHI KURONO and GORO MOGI

Department of Otorhinolaryngology, Oita Medical College, Oita

Our clinical study of NY-198, a newly developed synthetic antibacterial agent, against otolaryngological infections produced the following results.

- 1) Clinical efficacy was excellent in 9 cases, good in 9, fair in 9, and poor in 3, the overall efficacy rate being 60.0%.
- 2) Bacteriological examination showed that 10 strains had been eradicated, and 9 persisted, the overall eradication rate being 41.7%.
- 3) Side-effects were not observed except in one patient who complained of feverishness.