

NY-198の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討

伊東一則・勝田兼司・昇 卓夫・古田 茂・深水浩三
 島 哲也・大野文夫・渡辺 莊郁・大山 勝
 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科

松山博文
 薩摩郡医師会病院 耳鼻咽喉科

河野もと子
 曾於郡医師会立病院 耳鼻咽喉科

大堀八洲一
 国分中央病院 耳鼻咽喉科

新しく開発された経口用抗菌剤 NY-198を耳鼻咽喉科感染症に使用し、臨床的検討を行なった。その結果は次の如くであった。

1. 各疾患別の有効率は、急性中耳炎 3例中有効 2例で66.7%、慢性中耳炎急性増悪症 9例中著効 3例、有効 2例で55.6%、急性副鼻腔炎 6例中 6例とも有効以上で100%、慢性副鼻腔炎急性増悪症 1例は有効、急性扁桃炎 4例中著効 2例、有効 1例で75%、急性咽喉頭炎 1例はやや有効であり、全体としては70.8%の有効率が認められた。
2. 分離菌別細菌学的効果については、分離菌不明の 4例を除く 21例において検討し、菌消失率は 66.7%であった。
3. 副作用は 2例 (9.1%) に認められ、1例は口内炎、1例は悪心、嘔吐であった。

NY-198は、北陸製薬株式会社で新規合成された経口用抗菌剤で、その化学構造は Fig. 1 の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ものである。本薬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している。また、組織移行も良好とされている。今回、我々は耳鼻咽喉科領域感染症に対する NY-198 の有効性、安全性および有用性

について臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

I 方法

対象は、鹿児島大学医学部付属病院および関連施設を受診した耳鼻咽喉科領域感染症 25 例である。その内訳は、急性中耳炎 3 例、慢性中耳炎急性増悪症 10 例、急性副鼻腔炎 6 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症 1 例、急性扁桃炎 4 例、急性咽喉頭炎 1 例の計 25 例である。対象症例の年齢は原則として 16 歳以上とし、本剤投薬に際し、文書あるいは口頭にて患者の同意を得ることとした。また、投与方法は、1 日 300~600mg を 2~3 回に分け経口投与した。投与日数は最低 3 日間以上とし、効果判定は、起炎菌の消長、自覚症状、他覚所見などから総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で評価した。

II 成績

16 歳から 86 歳の 25 例に対し、3 日から 14 日の期間、本

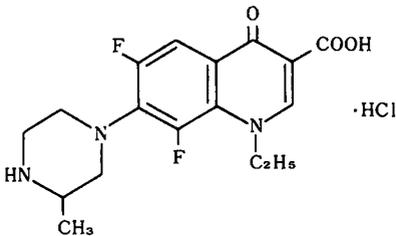


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

剤を投与した。これらの臨床成績は Table 1 に示すとおりである。検討症例数と有効率を各疾患別にみると、急性中耳炎では3例中有効2例、無効1例で、66.7%の有効率が得られた。慢性中耳炎急性増悪症では10例中著効3例、有効2例、やや有効4例、判定不能1例で55.6%の有効率であった。急性副鼻腔炎においては6例中著効2例、有効4例で100%の有効率を示し、慢性副鼻腔炎急性増悪症の1例では100%の有効率が得られた。急性扁桃炎は4例中著効2例、有効1例、無効1例で75%の有効率を認めた。しかし、急性咽喉頭炎の1例はやや有効であった。全体では、著効7例、有効10例、やや有効5例、無効2例、判定不能1例であり、有効率は70.8%であった (Table 2)。1日量400mg 1例を除く24例の1日投与量別臨床効果は300mg投与群では62.5%、600mg投与群では75.0%の有効率であり、600mg投与群の方がやや優れた成績であった (Table 3)。また、分離菌別細菌学的効果については、Table 4 に示すとおりである。分離菌不明の4例を除く21例において検討した結果、菌消失率は66.7%であった。その菌種別効果の詳細は、*Staphylococcus aureus* は66.7%、*Pseudomonas aeruginosa* 33.3%の菌消失率が認められ、単独感染のみの菌消失率は54.5%であった。複数菌感染4例においては75.0%の菌消失が認められた。また、菌交代をみた症例は1例のみであった。副作用は2例 (9.1%) に認められ、1例は口内炎、1例は悪心、嘔吐であった。

III 考 察

最近の耳鼻咽喉科領域の感染症においては、他科領域と同様、従来のグラム陽性菌が大部分を占めていた時代に比べグラム陰性菌や嫌気性菌の検出率が高くなっている¹⁾。従ってこれら感染症状に対する抗生物質としては広範囲のスペクトルを有するものが望まれる。

今回、北陸製薬株式会社で新規合成された経口用抗菌剤 NY-198は、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ことで、*S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* など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示し、さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有している²⁾。今回、我々は本剤を耳鼻咽喉科領域での感染症に使用し、臨床的検討を行なった。

臨床効果は、全体では70.8%と良好な有効率が得られた。慢性中耳炎急性増悪症では有効率55.6%とやや低率であったことが全体の有効率を引下げた結果となったが、

MICのやや劣る *P. aeruginosa* の感染例を2例含んでいることを考慮すれば、慢性中耳炎急性増悪症の有効率としてはほぼ満足できる結果であった。一方、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪症の有効率は100%、急性扁桃炎の有効率は75%と極めて良好な結果が得られた。経口化学療法剤の臨床効果は、その薬剤の抗菌力が最も重要な因子であり、更に血中、組織への移行が高濃度であれば臨床効果もそれだけ期待できることはいうまでもない。本剤の血中濃度半減期が既存のキノロン系薬剤と比較して、 $t_{1/2\beta}$ で約6~8時間と長く、更に副鼻腔粘膜および扁桃組織への優れた組織移行性を示す²⁾基礎データは、本剤のこれら領域の感染症に対して極めて有用であることを強く示唆している。

細菌学的効果では、本剤が既存のキノロン系薬剤である norfloxacin, ofloxacin, enoxacin 等とほぼ同等にグラム陽性・陰性両菌群に対して広範囲な抗菌作用を示す²⁾基礎データの結果がそのまま臨床面の成績にも示された。耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌としてグラム陽性菌では、*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* など、グラム陰性菌では *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などが比較的高頻度に検出される³⁾。

今回、我々が検出した起炎菌の21例のうち、*S. aureus* が7例と一番多く、次いで *P. aeruginosa* であった。*S. aureus* 7例の臨床効果は57.1%の有効率であった。*S. aureus* 7例の MIC 分布は0.39~3.13 μ g/ml で本剤に対し耐性ではなかったが、今後耐性問題はつねに念頭におくべき重要な点と思われる。

用量別臨床効果のみをみると、1日300mg投与群では有効率62.5%、600mg投与群では有効率75.0%であり、600mg投与群でやや優れた臨床効果が得られたが、統計学的には有意差は認められなかった。

副作用は2例に認められ、その内訳は、悪心、嘔吐1例、口内炎1例であった。悪心、嘔吐の症例は本剤投与開始後2日目に出現し、本剤投与中止により翌日消失し、本剤との関係は多分ありとした。また口内炎の症例は基礎に高血圧、脳血管障害の疾患を認め、これらに対して長期の降圧剤の投与がなされていた症例であったが、本剤を投与中止としたところ3日目に消失したため本剤との関係は多分ありとした。従って本剤の安全性は既存のキノロン系薬剤と比較して同程度と考えられた。なお、中枢神経系に対する副作用は認められなかった。

以上より本剤の優れた抗菌力が臨床的にも裏付けられ当科領域感染症に対し、第一選択薬の一つとして有用かつ安全な薬剤と考えられた。

Table 1-1. Clinical results of NY-198

No.	Name Sex·Age	Diagnosis	Severity	Organisms ($\frac{\text{Before}}{\text{After}}$) MIC(10 ⁶) ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of NY-198		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
					Daily dose (mg×time)	Duration (days)			
1	C. T F. 55	Acute otitis media	Moderate	$\frac{S. aureus (H)}{S. aureus (H)}$ 0.78 0.78	100×3	7	Unchanged	Poor	None
2	N. A F. 53	Acute otitis media	Moderate	$\frac{P. aeruginosa (H)}{N. T.}$ 0.78	100×3	7	Unknown	Good	None
3	A. M F. 33	Acute otitis media	Moderate	$\frac{S. aureus (H)}{(-)}$ 0.39	200×3	7	Eliminated	Good	None
4	T. S M. 61	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{P. aeruginosa (H)}{P. aeruginosa (H)}$ 1.56 1.56	200×3	10	Unchanged	Fair	None
5	Y. K F. 86	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{P. aeruginosa (H)}{S. haemolyticus (H)}$ 1.56 3.13 $\frac{P. aeruginosa (H)}{(-)}$ 12.5	200×3	5	Partly eliminated	Good	Stomatitis
6	M. M F. 37	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Mild	$\frac{S. aureus (H)}{(-)}$ 0.39	100×3	6	Eliminated	Excellent	None
7	S. T M. 72	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{K. pneumoniae (H)}{S. hominis (+)}$ 0.1 1.56	100×3	8	Replaced	Fair	None
8	I. I F. 56	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{S. aureus (H)}{(-)}$ 0.39	100×3	7	Eliminated	Excellent	None
9	T. Y F. 58	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{S. aureus (H)}{(-)}$ 0.39	100×3	6	Eliminated	Excellent	None
10	S. T F. 33	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{P. aeruginosa (H)}{P. aeruginosa (H)}$ 6.25 3.13	100×3	7	Unchanged	Fair	None
11	S. T M. 57	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{S. aureus (H)}{S. aureus (+)}$ 3.13 3.13	200×3	5	Decreased	Fair	None
12	F. A M. 39	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	$\frac{P. aeruginosa (H)}{(-)}$ 25.0	200×3	8	Eliminated	Good	None
13	K. N F. 44	Chronic otitis media (acute exacerbation)	Moderate	N. T.	200×2	2	Unknown	Unknown	Nausea Vomiting

Table 1-2. Clinical results of NY-198

No.	Name Sex • Age	Diagnosis	Severity	Organisms (Before MIC(10 ⁶) After) (μg/ml)	Dose of NY-198		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
					Daily dose (mg x time)	Duration (days)			
14	E. I F • 40	Acute sinusitis	Moderate	(-) (-)	200 x 3	14	Unknown	Excellent	None
15	A. T F • 34	Acute sinusitis	Moderate	<i>P. stutzeri</i> 3.13 N. T.	200 x 3	4	Unknown	Good	None
16	I. F F • 31	Acute sinusitis	Moderate	(-) (-)	200 x 3	7	Unknown	Excellent	None
17	A. N F • 28	Acute sinusitis	Severe	<i>S. hominis</i> (##) 0.78 <i>S. epidermidis</i> (##) 0.78 <i>E. aerogenes</i> (##) 0.1 (-)	200 x 3	8	Eliminated	Good	None
18	J. Y M • 16	Acute sinusitis	Moderate	<i>A. xyloxydans</i> (##) 3.13 <i>P. aeruginosa</i> (##) 3.13 <i>A. calcoaceticus</i> (##) 0.39 (-)	200 x 3	8	Eliminated	Good	None
19	M. I F • 29	Acute sinusitis	Moderate	(-) (-)	200 x 3	7	Unknown	Good	None
20	M. N F • 25	Chronic sinusitis (acute exacerbation)	Moderate	<i>S. cohnii</i> (+) 3.13 <i>Micrococcus</i> sp. (+) 3.13 N. T.	200 x 3	8	Unknown	Good	None
21	K. Y M • 28	Acute tonsillitis	Severe	<i>S. aureus</i> (##) 0.39 N. T.	200 x 3	5	Unknown	Poor	None
22	M. T F • 38	Acute tonsillitis	Mild	<i>S. mitis</i> (##) 1.56 <i>A. lwoffii</i> (##) 0.78 (-)	200 x 3	3	Eliminated	Excellent	None
23	S. O F • 22	Acute tonsillitis	Moderate	<i>S. sanguis</i> (##) 3.13 <i>S. liquefactus</i> (##) 0.1 <i>A. calcoaceticus</i> (##) 1.56 N. T.	100 x 3	4	Unknown	Good	None
24	Y. S F • 32	Acute tonsillitis	Moderate	<i>S. mitis</i> (##) 25.0 (-)	200 x 3	5	Eliminated	Excellent	None
25	H. F M • 39	Acute pharyngolaryngitis	Moderate	<i>S. sanguis</i> (##) 25.0 N. T.	200 x 3	4	Unknown	Fair	None

N. T. : Not tested

Table 2. Clinical effect of NY-198

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	3		2		1		66.7
Chronic otitis media (acute exacerbation)	10	3	2	4		1	55.6
Acute sinusitis	6	2	4				100.0
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	1		1				100.0
Acute tonsillitis	4	2	1		1		75.0
Acute pharyngolaryngitis	1			1			
Total	25	7	10	5	2	1	70.8

Table 3. Clinical effect of daily doses of NY-198

Diagnosis	Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute otitis media	300mg	2		1		1		50.0
	600mg	1		1				100.0
Chronic otitis media (acute exacerbation)	300mg	5	3		2			60.0
	600mg	4		2	2			50.0
Acute sinusitis	300mg	0						
	600mg	6	2	4				100.0
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	300mg	0						
	600mg	1		1				100.0
Acute tonsillitis	300mg	1		1				100.0
	600mg	3	2			1		66.7
Acute pharyngolaryngitis	300mg	0						
	600mg	1			1			
Total	300mg	8	3	2	2	1		62.5
	600mg	16	4	8	3	1		75.0

Table 4. Bacteriological effect of NY-198

Organism	No. of cases	Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eliminated rate (%)
<i>S. aureus</i>	7	4	1	1		1	66.7
<i>K. pneumoniae</i>	1				1		
<i>P. aeruginosa</i>	4	1		2		1	33.3
<i>P. stutzeri</i>	1					1	
<i>S. mitis</i>	1	1					100.0
<i>S. sanguis</i>	1					1	
Sub total	15	6	1	3	1	4	54.5
Mixed infection	6	3	1*			2	75.0
Total	21	9	2	3	1	6	66.7

* Partly eliminated

文 献

- 1) 馬場駿吉：細菌感染症の当科における最近の動向。耳鼻臨床 71 (5) : 505~527, 1978
- 2) 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
- 3) 馬場駿吉：躍進した経口合成抗菌剤—いわゆるニューキノロン—。診断と治療 74(7) : 1386~1391, 1976

NY-198 IN THE OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

KAZUNORI ITOH, KENJI KATSUTA, TAKUO NOBORI, SHIGERU FURUTA, KOHZO FUKAMI,
TETSUYA SHIMA, FUMIO OHNO, SOHIKU WATANABE and MASARU OHYAMA
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

HIROFUMI MATSUYAMA

Department of Otolaryngology, Satsumagun Ishikai Hospital, Kagoshima

MOTOKO KOHNO

Department of Otolaryngology, Sohgun Ishikairitsu Hospital, Kagoshima

YASUICHI OHBORI

Department of Otolaryngology, Kokubu Central Hospital, Kagoshima

We administered NY-198, a new oral antibacterial agent, to patients with otolaryngological infection and investigated its clinical efficacy. The following results were obtained.

1) Clinical efficacy rates were : 66.7% for acute otitis media (2 good cases out of 3), 55.6% for acute exacerbation of chronic otitis media (3 excellent and 2 good out of 9 cases), 100% for acute sinusitis (all 6 cases excellent or good), 100% for acute exacerbation of chronic sinusitis (only 1 case), and 75% for acute tonsillitis (2 excellent and 1 good out of 4 cases). However, efficacy was fair in 1 case of acute pharyngolaryngitis. Overall, the clinical efficacy rate was 70.8%.

2) Bacteriological efficacy was investigated in 21 cases (4 cases in which the causative microbe could not be determined were excluded) and the eradication rate was 66.7%.

3) Side-effects occurred in 2 patients (9.1%) : stomatitis in one and nausea and vomiting in another.